

Epidermolizis Bülloza

Emine Gülşen¹, İzzet Yavuz^{2,3}

1. Şanlıurfa Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi Şanlıurfa-TÜRKİYE.
2. Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D. Şanlıurfa – TÜRKİYE.
3. Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği A.D. Diyarbakır – TÜRKİYE.

*Corresponding author: Yavuz I, MSc, PhD, Prof. Dr. Department of Pedodontics, Faculty of Dentistry, Harran University Şanlıurfa, Turkey.
E-mail : izzetyavuz@harran.edu.tr

Özet

Bu derleme çalışmasında, epidermolizis bülloza literatür incelemesi ile gözden geçirildi. Epidermolizis bülloza tıp ve diş hekimlerinin dahil olduğu multidisipliner tedavi yaklaşımlarının gerektiği bir problemdir. Diş hekimleri ve epidermolizis bülloza vakaları oral hijyenin ve dental stabilitenin sağlanmasının önemini bilincinde olmalıdır. Epidermolizis büllozanın diş hekimleri tarafından daha iyi anlaşılmalı bunun için ilgili araştırma ve yayınların devam etmesinin gerektiği düşünüldü, böylece diş hekimi ve tıp hekimleri arasında farkındalık oluşturabileceği düşünüldü.

Derleme (HRU IJDOR 2021; 1(1): 19-30)

Anahtar kelime: Epidermolizis bülloza, diş hekimliği, genetik.

Abstract

In this review study, epidermolysis bullosa was deal with a literature review. Epidermolysis bullosa is a problem that requires multidisciplinary treatment approaches including medicine and dentists. Dentists and epidermolysis bullosa cases should be a ware of the importance of oral hygiene and dental stability. It was thought that epidermolysis bullosa should be better understood by dentists and that related research hand publications should be continued, so that awareness among dentists and medical doctors could be improved.

Review (HRU IJDOR 2021; 1(1): 19-30)

Keywords: Epidermolysisbullosa, dentistry, genetics.

1.1. EpidermolizisBüllozanın Tanımı ve Tarihçesi

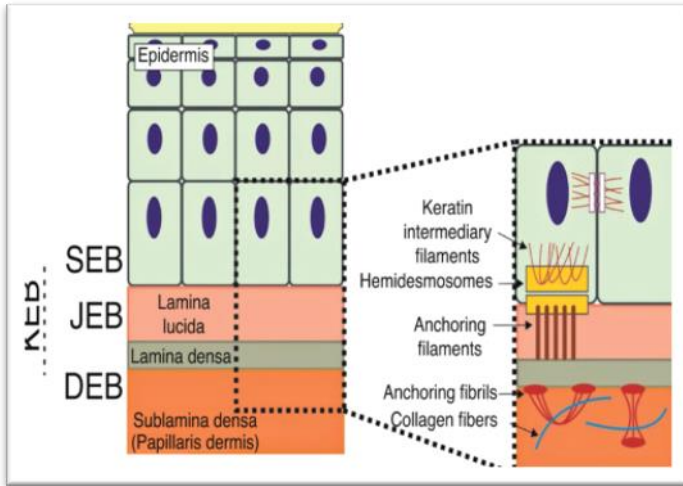
Epidermolizis bülloza (EB) genetik olarak otozomal dominant veya otozomal resesif olarak aktarılan bir hastalık olup, derinin ve mukozaların kırılabilirliğindeki artış sebebiyle, tekrarlayıcı mekanik ve kimyasal travmalar sonucu ortaya çıkan, bül (kabarık) oluşumu ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup genetik düzensizliktir(1–3). Bül, ciltte ve

mukozalarda içi sıvı dolu kabarıklık oluşumlardır. Bu oluşumların Çap boyutları 0.5 cm'den büyük olmakla birlikte daha küçük boyutta olan oluşumlara vezikül denir.

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

EB hastalarına derileri kelebeğin kanatları kadar kırılabilir olduğu için genellikle “Kelebek Çocuklar” denir. Bu kalıtsal hastalık sadece cildin bül oluşumuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda ağız boşluğu ve solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yollar gibi mukozal zarlarında da ortaya çıkabilir(5,6,7).

Epidermolizis bülloza hastalığının şiddeti, yaşam kalitesi üzerinde minimal düzeyde etkisi olan lokalize formlardan, hızlı ölümcül formlara kadar oldukça değişkenlik gösterir. Generalize ciddi formlarda, mevcut lezyonların kapsamı ve kronikliği ile birlikte mukozal tutulumun görülmesi maalesef sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Bunlara örnek verecek olursak: Yetersiz beslenme yani malnütrisyon, ağrı, eklem kontraktürleri, kronik inflamasyon, amiloidoz, kutanöz skuamöz hücreli karsinom. Bununla birlikte bazı spesifik formlar özellikle deri bulguları (tırnak tutulumu, alopesi, hiperpigmentasyon, palmoplantar keratoderma) veya ekstra kutanöz tutulum (kas distrofisi gibi) ile ilişkilidir(8). EB deride etkilediği katmanlara göre 4 ana tipte sınıflandırılır (Resim 1) (5).



Resim 1. Derideki katmanlarına göre 4 ana EB tipi (5).

Epidermolizis bülloza kalıtsal geçişin tipine, büllerin ayrışma seviyelerine, lezyonların klinik özelliklerine ve morfolojik yapılarına, ayrıca oluşan lezyonların yaygın veya lokalize oluşuna ve cilt dışı komplikasyonların bu duruma eşlik etmesine veya etmesine göre sınıflandırılır(1,9).

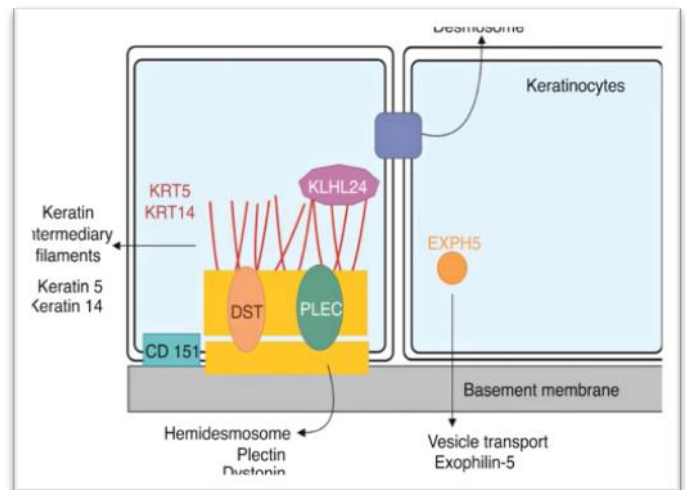
Mevcut uluslararası konsensüs sınıflandırması dört ana tip içerir: EB Simpleks (EBS), Jonksiyonal EB (JEB), Distrofik EB (DEB) ve Kindler sendromu (KS). Sınıflandırma, bül oluşumunun morfolojik seviyesine dayanmaktadır. EBS'de, bölünme intra-epidermaldir,

JEB'de bazal membran boyunca ve DEB'de bazal membranın altındadır. Kindler sendromunda, dermal-epidermal bağlantı düzensizdir ve her üç seviyede de büller oluşabilir(5). Her ana EB tipi genetik, biyolojik veya klinik özellikleri bakımından farklılık gösterebilecek başka alt tiplere sahiptir(10). Tüm bu formlar, durumun ehemmiyetine, kalıtım tarzına ve sebep olan ilgili genlere bağlı olarak alt bölümlere ayrılır(11).

EB tiplerinin neredeyse hepsinde karakteristik bulgu, minimal bir travma sebebiyle bile cilt ve mukozaların altlarındaki dokulardan ayrılmasıdır(1). Özellikle küçük yaşlardaki bireylerde minimal düzeydeki travmalar dahi, ağırlı ve iyileşemeyen yaralar oluşturması sonucu enfeksiyonlara sebep olabilmektedir(12).

EB ile ilişkili genler, epidermiste, bazal membran alanında veya dermisin üst kısmında yapısal fonksiyonlara sahip proteinleri kodlayarak, cildin bütünlüğü ve dermis ile epidermis arasındaki adezyon için önemlidir. Dolayısıyla, genetik değişiklikler bu proteinlerin dinamiklerini ve işlevini değiştiren, epidermise (keratin hücre iskeleti ve desmozomlar gibi) ve bazal membrana (hemidesmozomlar, fokal adezyonlar, sabitleme filamentleri gibi) mekanik stabilite sağlayan yapıların arızalanmasına neden olur (Resim 2) (5).

EB ilk defa (Hebra, 1870) tarafından klinik olarak keşfedilmiştir. EB'nin klinik keşfinden sonra EB'nin temel moleküler yapısı henüz keşfedilmemesine rağmen şiddet, prognoz, deri dışı tutulum ve kalıtım açısından belirgin bir farklılığın tespiti, klinik olarak EB'nin alt tiplerinin varlığının keşfedilmesine yol açmıştır(13).

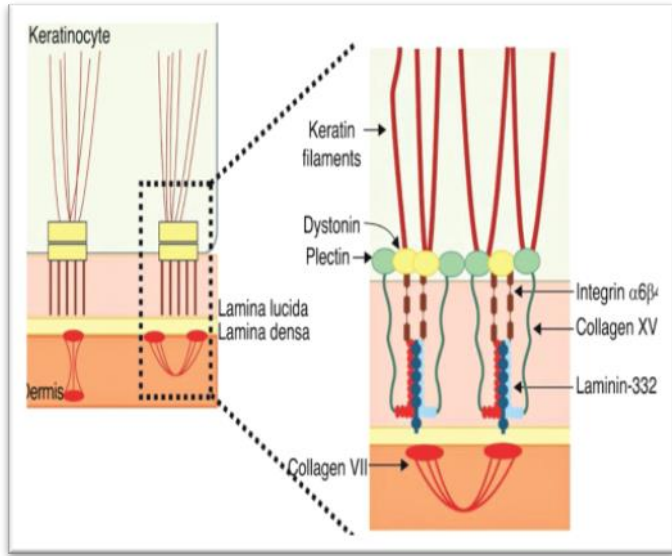


Resim 2. Epidermoliz büllozasimpleks'in (EBS) ile ilişkili hüresel komplekslerin ve proteinlerin temsili (5).

EB alt tiplerinde yapısal bazal membran değişikliklerinin ilk olarak elektron mikroskopisi ile (Palade ve Farquar, 1966, Pearson, 1962) tarafından görülmesi hastalığın ilk moleküler düzeyde ipuçlarını sağlamıştır(13).

Daha sonra anormal ara filamanlar tespit edilmiştir. Bu ara filaman proteinlerinden keratin 5 ve 14'ü kodlayan genlerdeki mutasyonların Simpleks EB'deki anormal ara filamanlarla ilişkisi (Bonifas ve diğerleri, 1991, Coulombe ve diğerleri, 1991) tarafından keşfedilmiştir(13).

Jonksiyonal EB'de (JEB) elektron mikroskobu tarafından görülen sabitleme filament anormallikleri ve ardından sabitleyici filament proteini Laminin 332 (L332) ile ilişkisi (Marinkovich ve diğerleri, 1992, Rousselle ve diğerleri, 1991) tarafından keşfedilmiştir. Daha sonra bu durum (Uitto ve diğerleri, 1995) tarafından L332 genlerindeki JEB ile ilişkili mutasyonların keşfine zemin hazırlamıştır (Resim 3) (13).



Resim 3. Deri katmanlarının yapışmasında rol oynayan ana yapıların şematik gösterimi. Jonksiyonal epidermolizis büllozanın (JEB) (şeklin sağında) ile ilişkili ana proteinler, keratin ara liflerinin dermisteki tip VII kolajen tarafından oluşturulan ankraj fibrillerine bağlanması (5).

Distrofik EB (DEB) 'de ankraj fibril eksikliklerinin belirlenmesi, ankraj fibrilkomponent tip VII kollajenin (C7) keşfi (Burgeson ve ark., 1985, Keene ve ark., 1987), C7'nin resesif DEB'de (RDEB) yokluğunun keşfi (Bruckner-Tuderman ve diğerleri, 1989) ve C7 COL7A1

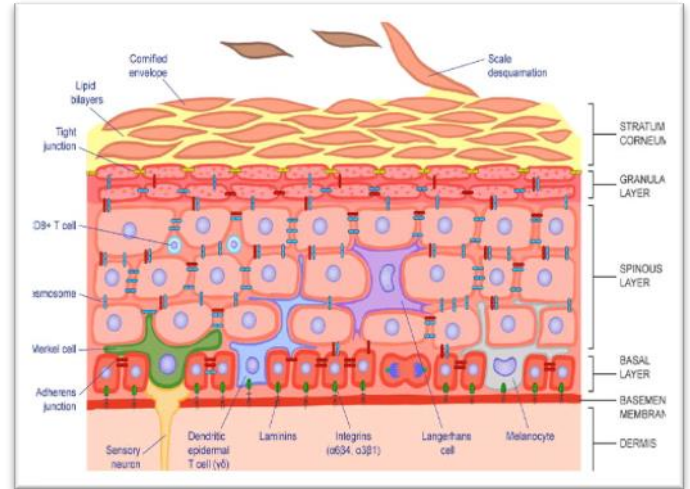
geninin (Parente ve diğerleri, 1991) moleküler klonlanması, DEB ile ilişkili COL7A1 mutasyonlarının (Christiano ve diğerleri, 1993, Hilal ve diğerleri, 1993) keşfedilmesine yol açtı(13).

Daha sonra diğer nadir EBS ve JEB alt tiplerinde belirgin moleküler defektler bulundu (Has ve ark., 2018, McGrath, 2015). Tüm bu çabalarla EB alt tiplerinin büyük çoğunluğunun moleküler temeli oluşturulmuştur(13).

1.2. Epidermis Dokusunun Tanımı ve Gelişimi

Cilt, yüzey alanı olarak vücuttaki en büyük organdır(14,15). Vücudun tüm dış yüzeyini kaplar, patojenlere, UV ışığına ve kimyasallara karşı birinci dereceden bir bariyer görevi görür ve bununla beraber yaralanma durumunda mekanik bir bariyer olarak görev yapar(16). Tüm vücudumuzu kaplar ve ağız, göz ile genital alanda mukoza olarak tanımladığımız yapı ile devam etmektedir, bununla beraber su kaybını ve toksik madde emilimini engelleyen önemli işlevlere sahiptir(17).

Cilt yani deri epidermis, dermis ve hipodermis olarak 3 yapıdan oluşur (Resim 4) (18,19).



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

Epidermis, intrauterin yaşamın dördüncü haftasının sonunda yüzey ektoderminden gelişmeye başlar(20).

Epidermis ise kendi içinde 4 tabakadan oluşur. Bunlar; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum. Dermis tabakası yüzeysel olarak papiller dermise ve daha derin olarak retiküler dermise ayrılır(18).

Epitel, homeostazda doku bariyerlerinin oluşturulmasında temel bir sorumluluk da dahil olmak üzere birçok kritik role sahiptir(21). İç ortamın dış ortamdaki ayrılmasındaki temel role ek olarak, epitel bariyerleri çoklu organlarda besin, sıvı, elektrolit ve metabolik atık dengesini korur(21). İşlevsel olarak dokuları korunurken, ayrıca epitel bariyerin her organa özgü fonksiyonları vardır ve yapısal olarak, epitel bariyeri organlar arasında farklıdır. Cilt bariyeri, kritik bir savunma mekanizması sağlayan son derece organize, katmanlı bir yapıya sahip skuamöz bir hücre tabakası olarak çok hücrelidir(22). Akciğer bariyeri, havadaki gaz değişimini en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmış son derece incedir(23). Böbreğin 2 epitel bariyeri vardır. Birincisi sıvı filtrasyonunu kolaylaştıran nispeten 'sızdıran' glomerüler bariyer ve ikincisi atıkların uzaklaştırılması ve su dengesi için gerekli tübüler epitel bariyeri(24,25). Bağırsak bariyeri ise emilim için tasarlanmıştır ve ayrıca bağırsak mikrobiyomunu vücudun geri kalanından ayırır(26).

Çok hücreli organizmalarda bulunan hücrelerin metabolik veya katabolik faaliyetleri büyüyüp çoğalma aşamalarında, farklılaşma ve göç gibi fizyolojik olaylarda farklı hücreler moleküller yapıları ve oluşumları kullanarak komşu hücreleri ile hücreler arası iletişim, bağlantı ve tutunma gerçekleştirirler(27). Gerçekleşen bu bağlantılar yani hücrelerarası bağlantılar oluşurken çoğunlukla hücre iskeleti elemanlarıyla da ilişki kurulur ve kurulan bu ilişkiler hücreler arası adezyonlar ile kuvvetlendirilir(28).

Epitel hücrelerinin mekanik veya diğer etkenler etkenler sonucu dağılıp birbirlerinden ayrılmalarının önüne geçen, basınç kuvvetleri karşısında dayanıklı olmalarını sağlayan 2 faktör vardır(29):

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

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

Hücrelerin bir arada tutunup birbirlerine yapışmalarını sağlayarak aralarından bir takım sıvıların ve maddelerin geçişine engel olan oluşumlar, hücreler arasında var olan bazı bağlantılardır. Bu sayede dokular arasında fiziksel bir bariyer oluşturur. Epitel hücrelerinde bulunan çeşitli tipteki hücreler arası bağlantılar hücrenin yan yüzeyinde yukarıdan aşağıya doğru belirli bir sıra içinde yer alırlar. Mekanik olarak hücreler arası bağlantı tipine bakıldığında üç tip oluşum vardır (29).

1. Sıkı Bağlantı (Zonula Okludens): Hücrelerin birbirlerine karşılıklı gelen dış yapıları birbirlerine çok

fazla yerden kaynaşmıştır. Kaynaşmayla beraber hücreler arasında normalde bulunan boşluklar tamamıyla ortadan kalkmıştır.

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

3. Desmozomlar (Makula Adherens): Yan yana bulunan iki hücreyi, her bir yarım parçası karşı yüzeylerde bulunan düğme şeklindeki yapılarla birbirlerine tutundururlar. Ayrıca epitel hücrelerinin bağ dokusunda oturduğu kısımlarında yarım desmozomlar (hemidesmozom) görülebilir(30).

1.3. Epidermolizis Büllozanın Teşhis ve Tanı Yöntemleri:

Işık mikroskopisi, Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM), İmmün flöresan antijenik haritalama (İAH) ve mutasyon analizi başlıca tanı yöntemleridir(1). Mutasyon analizi yöntemi zaman alıcı olmakla birlikte pahalıdır, ancak immün haritalama yöntemi planlandıktan sonra yapılabilir. Bu yöntemler aynı zamanda prenatal tanı amaçlı da kullanılırlar. Amnion sıvısında bakılan bazal membran proteinlerinin var olup olmaması tanı için önemlidir(1,31).

Çeşitli EB formlarının teşhisi ve yönetimi karmaşıktır ve disiplinler arası iş birliği gerektirir. Tüm EB hastaları için moleküler teşhis şiddetle tavsiye edilir, çünkü kalıtsal modun kesin tanı ve bilgisi prognoz, genetik danışmanlık, doğum öncesi tanı ve kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanması için önemlidir(10). Bununla birlikte, eğer moleküler tanılama mevcut değilse, EB tipi ve hatta alt tipleri tahmin etmek için yakın zamanda geliştirilen bir klinik tanı matrisi uygundur(32).

Moleküler teşhis için iki aşamalı bir prosedürün yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Geleneksel olarak, önce bir deri biyopsisinin immüno floresan haritalaması yapılır, ardından immüno floresan paternine göre belirlenen aday genlerin mutasyon analizi yapılır(10).

Moleküler genetik teşhis, EB'nin genetik olarak heterojenitesinin açığa çıkarılmış olmasına yol açmıştır. Bunun yanında çip tabanlı teşhis veya ekzom sekanslaması gibi modern yüksek verimli teknolojiler muhtemelen ultra nadir EB formlarında birkaç yeni gen daha ortaya çıkaracaktır(10).

Yeni nesil sekanslama teknolojilerinin geliştirilmiş olması, bir deri biyopsisinin immüno floresan boyamasını ilk adım olarak günümüzde gereksiz hale getirdi. Fakat bununla birlikte, genellikle belirsiz olan genetik bulguların doğrulanması için önemli ve gereklidir(33).

Yine benzer şekilde, mevcut bir deri biyopsisinin transmisyon elektron mikroskobu özellikle günümüzde artık tanı için nadiren kullanılsa da, EB'deki mutasyonların sonuçlarını ve cilt araştırmalarını belirlemek için büyük bir değer olmaya devam edebilir(10).

1.4. Epidermolizis Büllozanın Etiyolojisi, Patogenezi ve Kalıtım Kalıpları:

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

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

EB, epitelde bulunan önemli adezyon proteinlerindeki kusurların sebep olduğu ciddi deri ve deri dışı tutulumlardan, ince moleküler kırılabilirliğe kadar geniş bir fenotip spektrumu içerir. Adezyon proteinlerindeki kusurlara örnek verecek olursak, laminin 332 veya tip VII kollajen genlerindeki kusurlar sonucu fonksiyon kaybı bozukluğu. Bahsedilen ince moleküler kırılabilirliğindeki kusura ise tek amino asit değişimleri örnek verilebilir(33).

20 farklı gende bu hastalığa neden olan varyantlar, EB'in genetik ve alelik heterojenitesini (aynı gende oluşan farklı mutasyonların farklı hastalıklara neden olabilmesi) açıklamaktadır. EB ile ilişkili genler; hücre içi, transmembran veya hücre dışı proteinleri etkilemektedir. Esas olarak ise hücre iskeletinin yapısal bileşenlerini (keratin 5 ve 14), hücre matrisini (integrin $\alpha 6\beta 4$, tip XVII kollajen, laminin 332, tip VII kollajen, integrin $\alpha 3$ alt birimi, kindlin- 1) veya hücre-hücre adezyonlarını (desmoplakin, plakopilin, plakogloblin) etkilemektedir(33).

Bugün bilindiği kadarıyla JEB böbrek, akciğer ve deri tutulumu gösteren ve integrin alfa3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan alt tipleri barındırdığı görülmüştür. Bunun yanında bugün bilindiği kadarıyla Distrofik EB'nin tüm formlarına kollajen VII genindeki mutasyonlar neden olur ve bu durum hastalık patogenezi ve hedeflenen tedavilerin araştırılması için ipucu sağlar(10).

1.5. Epidermolizis Büllozanın Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması

Bu hastalık için ana risk faktörü, ailede EB öyküsüdür. Prevalans olarak bakılacak olunursa,

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

EB'nin sınıflandırılması çok karmaşıktır, çünkü önemli sayıda gendeki değişikliklerle ilişkili çeşitli şiddet seviyelerine sahip bir dizi fenotip içerir. EB 4 ana tip (Simpleks tip, Jonksiyonal tip, Distrofik tip ve Kindler sendromu) ve çok sayıda alt tip olarak sınıflandırılır. Epidermolizis büllozaya, dermal-epidermal yapışmada yer alan proteinlerdeki kusurlar neden olur. Bu kusurlar ile alakalı olarak 20'ye yakın gen karakterize edildi ve bununla beraber 1000'den fazla mutasyon tespit edildi. Tüm bu veriler doğrultusunda tanı kompleksleri oluşturuldu(7,34).

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

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

Ayrıca EB'nin ana gruplarının alt gruplara sınıflandırılması da yapılmıştır. Ve bu sınıflandırmada histolojik hasarın derecesinin yanı sıra, kalıtım türünün baskın mı yoksa çekinik mi olduğu da dikkate alınmıştır(13,35).

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

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

1.5.1. Epidermolizis Bülloza Simpleks (EBS)

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

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

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

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

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

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

EBS'nin çoğu alt formunda bazal tabakada bulunan keratinleri (KRT5, KRT14) kodlayan genlerde mutasyonlar vardır(36). Ve bu mutasyonlar epidermis içindeki keratinosit hücre iskeletlerinin bozulmasına yol açar(6).

Güncel olarak EBS tedavisi, yara bakımı, semptomatik rahatlama ve enfeksiyon gibi ikincil komplikasyonların hafifletilmesi amacıyla büllelerin bakımı ile sınırlıdır(37). Ağrı yönetimi, asetaminofen, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve şiddetine bağlı olarak opioidlerin birlikte kullanımını içerir. Bunların yanı sıra ağrı nöropatik kökenli ise trisiklik antidepresanların tercihi söz konusu olabilir. Kaşıntı durumlarında antihistaminikler ile tedavi tercih edilebilir(6). Bülleler enfekte olursa, antibiyotik kullanımı endikedir, ancak sadece kısa süreler boyunca ve direnç oluşumunu önlemek için antibiyotik türünü değiştirerek kullanımı daha uygundur(38).

1.5.2. Jonksiyonal Epidermolizis Bülloza (JEB)

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

JEB tiplerinde en karakteristik diyebileceğimiz klinik bulgu diş minesini hipoplazisidir(39). Dişlerin bir kısmında veya hepsinde diş yüzeyinde lokalize ya da yaygın yüksük-benzeri yapılar vardır(1). Lokalize ve generalize 2 major tipi bulunmaktadır:

- Lokalize JEB; sıklıkla eller, ayaklar, dirsekler ve dizler ile sınırlı lezyonlar görülür.

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

1.5.3. Distrofik Epidermolizis Bülloza (DEB)

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

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

COL7A1 geninde tip VII kollajeni kodlayan 600'den fazla ve genellikle aileye özgü özel mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu da anchoring fibrillerinin değişken yapısal ve fonksiyonel bozulmasına yol açar(40).

DEB'li hastalarda çoğunlukla bül, milia oluşumu, erozyon, atrofikskar, tırnak distrofisi veya tırnak yokluğu gibi klinik bulgular gözlenir(1,41).

- Otozomal Dominant DEB; etkilenen kişiler çoğunlukla sağlıklı ve normal yapıdadır(1). Ağır olarak cilt tutulumu hipopigmente papüller şeklindedir ve tipiktir(7).
- Otozomal Resesif DEB (RDEB); yaygın distrofik skarlaşma, müköz membranlarda şiddetli tutulum ve deformiteler ile karakterize olmakla birlikte hayatı tehdit eden bir DEB formudur. Dizler, dirsekler, eller, ayaklar, boyun, omuzlar ve omurgada kronik granül yaralar bulunur. Oral, özofagus, anal, oküler mukoza zarı tutulumu görülür. Mikrostomi, azalmış dil hareketliliği ve aşırı çürük yetersiz beslenmeye yol açar(7). Yaygın bülleler özellikle alt ekstremitelerde geniş erozyonlar şeklinde görülür. Bu erozyonları ve bülleleri, atrofik skarlaşma takip eder. Skarlar üzerinde milia oluşumu gözlenebilir ve hatta şiddetli olgularda cilt parşomene benzer bir şekilde incelmıştır. Özellikle el ve ayak parmaklarındaki deride görülen yapışıklık, psödosindaktiliye bağlı olarak hareket kısıtlılığı ortaya çıkarır. Bu yapışıklıkların görülmesi sonucu el ve ayaklar tek parmaklı eldiven görünümü alırlar. Tekrarlayan

büllelerin parmak füzyonu ve eklemlerde fleksiyon kontraktürleri ile sonuçlanmış olması hastalığın en önemli diyebileceğimiz komplikasyonlarıdır(1).

1.5.4. Kindler Sendromu

Otozomal resesif olarak kalıtılır. Travma sebebiyle oluşan büllelerin yerinde gelişen progresif atrofi ve poikiloderma (deride atrofi ve pigmenter değişikliklerin kombinasyonu, benekli deri görünümü) ile karakterizedir. Deri bulgularının arasında akral bül oluşumu, el ve ayak parmakları arasında perdelene, deri frajilitesi ve daha sonraki dönemlerde poikilodermik pigmentasyon ve çok hafif bir güneş ışığı maruziyeti sonrasında bile gelişebilen fotosensitivite mevcuttur(1,42).

Diş eti iltihabı yaygındır, özofagus ve ürogenital stenozların yanı sıra gastrointestinal semptomlar da mümkündür. Buna ek olarak, cilt tümörleri gelişimi bakımından risk daha fazla vardır(7,43).

1.6. Epidermolizis Büllozada Etkilenen Yapılar ve Bulguları

1.6.1. Genel Bulgular

1.6.1.1 Cilt

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

1.6.1.2 Cilt dışı bulgular

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

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

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

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

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

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

EB'nin birçok tipinde özellikle RDEB'da olmak üzere kornea ve konjunktivada, göz kapağında bül ve atrofikskar oluşumuna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Kornealopasite, konjunktiva ülserleri ve skatrisler bunlar arasında sayılabilir(44).

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

Genitoüriner komplikasyonlar; genital bölgede skar oluşumu, üreteral stenoz, idrar retansiyonu, glomerülonefrit, kronik böbrek yetmezliği, renal amiloidozdur(45,46).

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

Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının en önemlisi osteoporoz gelişimidir. İmmobilite, kronik inflamasyon, pubertede gecikme ve nutrisyonel eksiklikler gibi durumlara bağlı osteopeni ve osteoporoz olabilir. Ayrıca bunların dışında psödosindaktili (parmak yapışıklılığı), özellikle RDEB'de fleksiyon kontraktürleri ve el deformiteleri, tokmak el oluşumu görülebilmektedir(47).

Kardiomyopati en sık RDEB'da gözlenir. Ortalama 8 yaş civarında gözlenir. %30 ölümcül olabilir. Etyolojide selenyum, kronik anemi, karnitin eksikliği, viral miyokardit suçlanmaktadır(1,48).

1.6.2 Oral Bulgular

Bu lezyonlar genellikle deride görülür, ancak mukozal lezyonlar da yaygındır. Herhangi bir tedavi şeklinin planlanmasından önce doğru tanı gereklidir ve bu teşhisi sağlamada oral belirtiler paha biçilmezdir(49).

EB'nin oral bulguları:

- Perioral-intraoralbül ve lezyonlar
- Ankiloglossi (dil bağı)
- Mikrostomi
- Vestibül sulkus obliterasyonu (vestibül sulkus sığılığı)
- Mine hipoplazisi
- Yaygın çürük
- Maksiller atrofi
- Candida enfeksiyonlarına yatkınlık
- Squamoz hücreli karsinoma(49-51).

3.6.2.1. Perioral-İntraoralBül ve Lezyonlar

Bül, ciltte ve mukozalarda içi sıvı dolu kabarıklık oluşumlarıdır. Çapları 0.5 cm'den büyüktür, daha küçük olanlarına vezikül denir.

Ağız boşluğunda oluşan lokalize büllerEB'nin her türünde görülen ortak karakteristik bulgudur(35).

EB'nin oral bulgularının sıklığı ve şiddeti, hastalığın tipine göre değişir; bununla birlikte, genel olarak, EB'nin oral mukozal lezyonları, küçük veziküllerden büyük boyuttaki büllüllere kadar değişen vezikülo-büllöz lezyonları içerir. Bu lezyonlar tüm mukozal yüzeylere yayılabilir. Farklı EB tipleri arasında oral tutulumun yaygınlığı ve ciddiyeti açısından farklılıklar vardır, özellikle bu oral mukozal tutulumdan jeneralize RDEB'li hastalar en ciddi şekilde etkilenmektedir(3,52).

Fotobiomodülasyon terapi, analjezik, antienflamatuar ve biyo-modüle edici özellikleri nedeniyle, mukozal yüzeylerdeki farklı rejenerasyonları tedavi etmek için uygun rejeneratif etkilere sahip bir yöntem olarak kabul edilir(53). EB oral lezyonların tedavisi için kord kanından (CBPG) türetilen bir trombosit jelin kullanımı son yıllarda etkin olarak görülmüştür(54). 3 yıllık sürekli çalışmalardan sonra, fotobiomodülasyon terapinin EB'ye bağlı oral eroziv lezyonları olan hastalarda tercih edilen tedavi olarak kord kanıyla birlikte kullanılabileceğini önermekteyiz(55). Bununla birlikte, kord kanının elde etmenin zorluğu göz önüne alındığında, sadece lazer fotobiomodülasyon terapisinin kullanımı bile, özellikle kısa vadede mükemmel bir terapötik yardım olarak kabul edilebilir(55).

EBS'li hastaların% 2'sinde oral mukozal ülserasyon tanımlandı(39). Oral mukozal tutulumun perinatal dönemde daha sık olduğu bildirilmiştir, ancak bazı hastalarda erken çocukluk döneminde veya daha sonra da devam etmiştir(52).

JEB'li hastalarda oral mukozada büyük mukozalbül ve granülasyon dokusu alanları nadir görülür ancak bül ve kabarcıkların öyküsü ve varlığı yüksektir (% 88,8) (52). Bu tip EB hastalarında nadiren ciddi intraoral skarlaşma kanıtlanmıştır(3,52,56).

Perioral doku tutulumu yüzün çok geniş bölgelerini içerebilen ve hatta burun deliklerinin tıkanmasına da neden olabilen perioral ve perinazal kabuklu ve granüler hemorajik lezyonlardır. JEB'inHerlitz alt tipinde olan hastalarda yaşamın altıncı ve on ikinci ayı arasında bu durum gelişme eğilimindedir. Herlitz JEB'li tüm hastalarda bu lezyonlar kaydedildi ve hayatta kalan hastalarda ergenlik sırasında veya sonrasında düzelme eğilimi gösterdi. Herlitz JEB için patognomonik olduklarına inanılmaktadır(39).

1.6.2.2 Ankiloglossi (dil bağı)

Beslenme ve konuşma problemlerine neden olan genelde konjenital bir anomalidir(57). Morfolojik olarak bakıldığında ağız tabanından başlayarak dilin uç kısmına doğru uzanan ve değişen kalınlıklarda olabilen lingual frenulum ile karakterizedir. Fonksiyonel olarak bakıldığında ise dil hareketlerinin kısıtlanması ve bununla birlikte dilin dışarıya çıkarılamaması gözlenmektedir. Bu tabloda dil, genelde diş eti hizasını geçemez(58).

Dil ucunun serbest olmaması bebeklerde yaş aralığına bağlı olarak memeyi yakalama ve emmede başarısızlığa sebep olduğu için beslenme problemleri görülmektedir(59). Bununla birlikte yutmada güçlük, dilin diş arklarının gelişimini tetiklemede yetersizlik, dilin serbest hareketleri vasıtasıyla diş yüzeylerindeki artıkların uzaklaştırılmasında yetersizlik ve konuşma bozukluğu gibi sorunlara yol açabilmektedir(60,61).

Bu durumun klinik önemi ve tedavi gereksinimi, eğer tedavi edilecekse zamanlaması ve ayrıca uygulanacak cerrahi tekniğin seçim kriterleri gibi konular halen belirsizliğini korumaktadır(62).

1.6.2.3. Mikrostomi

Mikrostomi; ağız mukozasında, dudak çevresindeki deride ve vestibüler sulkusta oluşan lezyonların skatrize bir doku şeklinde iyileşmesi sonucu ağız açıklığının azalması durumudur(35). Mikrostomi interinsizal

mesafenin 40 mm'den ya da interlabial mesafenin 45 mm'den az olması şeklinde tanımlanır(63).

Mikrostomi yani sınırlı ağız açıklığı çiğneme, fonasyon ve ağız hijyenini sağlamada zorluk ve sorunlarla sonuçlanan klinik bir durumdur(64).

Komisürlerin çeşitli yaralar, skarlar, kazalar ve operasyonlarla zedelenmesi ağız açıklığını küçülterek mikrostomi deformitesine yol açar. Estetik ve fonksiyonel olarak problemlere sebep olan bu deformitenin tedavisinde en önemli ve öncelikli prensip, eğer mümkünse, önlenmesidir(65).

1.6.2.4.Vestibül sulkus obliterasyonu

Vestibül sulkus sığılıda denilmektedir. Genellikle küçük yaşlarda çene ve dişler bölgesine gelen travmalar sonucu, labial frenulum kısılığında, bölgedeki lezyonların skatrize dokuyla iyileşmesi sonucu veya konjenital hastalıklarda bukkal sulkus derinliği kısa olabilmektedir(66,67).

Bukkal sulkusun varlığı sadece protez uzmanlarının ve ortodontistlerin mandibula ve alveolar ark ile ilgili düzeltme girişimleri veya protez uygulayabilmeleri için değil, bununla beraber dudanın normal fonksiyonlarını yapabilmesi için de gereklidir(66).

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

1.6.2.5 Mine hipoplazisi

Mine hipoplazisi, mine matriks sekresyonunun bozulmasından kaynaklanan diş kronunun yüzey kusurudur(68).

LM-332 ve Col17 hücre dışı matris proteinleri, özellikle laminin-332 (LM-332), epitelin yeniden oluşumu sırasında proliferasyon kontrolünde önemli görünmektedir(69). Bunun yanı sıra ameloblast farklılaşması ve mine oluşumunda etkili etkilidirler. Bu proteinleri kodlayan genlerde mutasyon görülmesi durumunda mine defektleri ve yaygın mine hipoplazileri görülmektedir(70,71).

EB'nin tipine bağlı olarak diş sert dokularındaki patolojiler farklı tutulum gösterirler. Özellikle JEB'li hastalarda generalize mine hipoplazisine rastlamak yaygındır(39). JEB generalize mine hipoplazisinin en çok görüldüğü EB tipidir(71).

1.6.2.6. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, bakterilerin ağız içerisinde oluşturduğu kolonizasyonu, bu ortamda çoğalması ve zaman içerisinde konak ve diyet faktörleri ile etkileşime girmesi sonucu oluşan enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalıktır(72). Ayrıca diş çürüğü, insanlarda en sık ve yaygın görülen hastalıklardandır(73).

Çürük oluşumundaki ikincil ve dolaylı faktörler olan yaş, cinsiyet, beslenme, tükürük, dişin morfolojisi ve konumu, diş fırçalama alışkanlığı, ağız hijyeni, immün sistem, sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesi gibi etkenler de çürük oluşumunda mutlaka bütüncül bir şekilde ele alınmalıdır(74,75).

Tükürük akışının azalması ve dişeti sulkusunda bulunan IgA miktarındaki değişiklikler EB hastalarında görülen predispozan çürük risk faktörleridir(35,76,77).

Çürük diş, ağız ve dişeti hastalıkları, aritmi, septisemi gibi başta kalp ve böbrekler olmak üzere birçok organda hastalıklara yol açabilmektedir(78). Tüm bu komplikasyonlardan dolayı EB'li hastalarda oral hijyenin önemi bir kez daha artmaktadır.

1.6.2.7. Maksiller atrofi

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

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

Intraoral sıkıtrazasyon oluşumu nedeniyle, özellikle DEB hastalarında sıklıkla maksiller atrofi görülür. Buna bağlı olarak şiddetli yer darlığı ve dişlerde çapraşıklık oluşmaktadır(35).

Yanaklardaki skar dokusu, vestibüler obliterasyon, ankiloglossia ve mikrostomi yüz bölgesindeki kas fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler anormal kraniyofasiyal büyüme ve anormal diş arklarının gelişimi ile sonuçlanır(35).

1.6.2.8. Candida enfeksiyonlarına yatkınlık

Ağız boşluğu, hem bakteri hem de mantarlar dahil olmak üzere 700'e kadar farklı mikroorganizma türü içerir(79). Oral kandidiyaz, en yaygın olanı Candida albicans olan Candida türlerinin aşırı çoğalmasının neden olduğu, ağız boşluğunda yaygın bir fırsatçı enfeksiyondur. Görülme sıklığı yaşa ve belirli hazırlayıcı faktörlere bağlı olarak değişir. Risk faktörleri arasında tükürük bezi disfonksiyonu, ilaçlar, takma dişler, yüksek karbonhidratlı diyet, sigara, diabet, Cushing sendromu,

maligniteler ve bağışıklık sistemini baskılayan durumlar yer alır(80). Candida albicans ve oral streptokok koenfeksiyonları, diş çürüklerinin artmış virülansı ve şiddetli orofaringeal hastalıklarla ilişkilidir(81). C. Albicans mukozal doku enfeksiyonunu ve yıkımı şiddetlendirerek mukozaya hasarını daha invaziv hale getirir(82). Karışık C. albicans-bakteriyel enfeksiyonlar, protezlerin altındaki ağız mukozasının iltihabı olan protez stomatiti ile de ilişkilidir(83). Ayrıca, C. albicans-bakteri toplulukları periodontal cepler ve endodontik kanallar dahil olmak üzere diğer oral nişlerde de klinik olarak bulunmuştur(81).

1.6.2.9. Squamoz hücreli karsinoma

Oral kavite kanserlerinin bütün vücuttaki kanserlerin yaklaşık %2-4'ünü kapsadığı bilinmektedir(84). Skuamoz hücreli karsinoma (SHK) oral kanserlerin en sık görülen tipidir(85). SHK erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanmaktadır, özellikle 6. ve 7. dekatta daha sık izlenmektedir(86). Agresif tedavi yöntemine ve bölgesel kontrolünün sağlanmış olmasına rağmen hastaların 5 yıllık yaşama oranı %50 – 55 olarak rapor edilmektedir(87). Oral kavitedeki en sık tutulumun görüldüğü bölgeler sırasıyla dil, orofarinks, dudak, gingiva, ağız tabanı, sert damak ve bukkal mukozada olduğu bildirilmektedir(88).

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

KAYNAKLAR

1. Karaduman A. Kalitsal Büllü Hastalıklar/Inherited Bullous Diseases. Turkderm. 2011;45:81.
2. Fine J-D. Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2010;5(1):12.
3. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. Pediatr Dent. 1994;16:427.
4. Kulalı F, Özbakır H, Kundak S, Kalkanlı OH, Eriş D, Çolak R, vd. Epidermolizis Bülloza: Olgu Serisi. Jinekoloji Obstet ve Neonatoloji Tıp Derg. 2019;16(2):69–73.
5. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects: Inherited epidermolysis bullosa. An Bras Dermatol 2020;95(5):551–69.
6. Limmer AL, Nwannunu CE, Shah R, Coleman K, Patel RR, Mui UN, vd. Topical Diacerein Ointment for Epidermolysis Bullosa Simplex: A Review. Skin therapy letter.2019;24(3):7–9.
7. Laimer M, Prodinge C, Bauer JW. Hereditäre Epidermolysen. JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. Wiley-VCH Verlag; 2015;13(11):1125–33.
8. Chiaverini C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Lacour JP. Épidermolyses bulleuses héréditaires : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Annales de Dermatologie et de Venerologie. 2017;144(1):6–35.

9. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, vd. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):931–50.
10. Bruckner-Tuderman L. Newer treatment modalities in epidermolysis bullosa. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):244.
11. Al-Abadi A, Al-Azri SA, Bakathir A, Al-Riyami Y. Dental and anaesthetic challenges in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Sultan Qaboos Univ Med Journal.* 2016;16(4):e495–9.
12. Koyuncu O, Hakimoğlu S, Özkan M, Gökçe R, Akkurt Ç, Turhanoğlu S. Epidermolizis Bülloza Distrofikali Hastada Anestezi Yönetimi. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg.* 2016;7(27).
13. Marinkovich MP, Tang JY. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019;139(6):1221–6.
14. Yousef H, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *StatPearls.* 2018.
15. ALTUNTAŞ M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. *Klin Tıp Aile Hekim.* 11(1).
16. Sotiropoulou PA, Blanpain C. Development and homeostasis of the skin epidermis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(7).
17. Karabulut AA. Yenidoğanda Deri Fizyolojisi ve Topikal İlaç Kullanımı. *Arch Turkish Dermatology Venerol.* 2011;45.
18. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer-ClinicalKey. *Facial plastic Surgery Clinics.* 2017;25(3):283-289
19. Gonzales KAU, Fuchs E. Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Developmental Cell.* Cell Press; 2017;43(4):387–401.
20. Schlessinger DI, Goyal A, Syed SYB, Sonthalia S. Embryology, epidermis. İçinde: *StatPearls.* 2020.
21. Parrish AR. The impact of aging on epithelial barriers. *Tissue Barriers.* Taylor and Francis Inc.; 2017;5(4).
22. Brandner JM. Importance of Tight Junctions in Relation to Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatology.* 2016;49:27–37.
23. Frank JA. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2012;1175–83.
24. Hausmann R, Grepl M, Knecht V, Moeller MJ. The glomerular filtration barrier function: New concepts. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2012;21(4):441–9.
25. Szaszi K, Amoozadeh Y. New insights into functions, regulation, and pathological roles of tight junctions in kidney tubular epithelium. *International Review of Cell and Molecular Biology.* 2014;205–71.
26. Castoldi A, Favero de Aguiar C, Moraes-Vieira P, Olsen Saraiva Câmara N. They Must Hold Tight: Junction Proteins, Microbiota And Immunity In Intestinal Mucosa. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):655–71.
27. Sakisaka T, Takai Y. Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(5):513–21.
28. Takai Y, Nakanishi H. Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. *J Cell Sci.* 2003;116(1):17–27.
29. Ikeda W, Nakanishi H, Miyoshi J, Mandai K, Ishizaki H, Tanaka M, vd. Afadina key molecule essential for structural organization of cell–cell junctions of polarized epithelia during embryogenesis. *J Cell Biol.* 1999;146(5):1117–32.
30. Akkuş D, Sönmez Mf. Hücre Adezyon Molekülü: Nektin. *Sağlık Bilim Derg.* 2012;21(3):205–11.
31. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: Past, present, and future. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010;1195(1):213–22.
32. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. C. 28, *Experimental Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019;28(10):1146–52.
33. Sánchez-Jimeno C, Escámez MJ, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ, del Río M. Genetic diagnosis of epidermolysis bullosa: recommendations from an expert Spanish research group. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(2):104–22.
34. Nava EP, De La E, Ángeles T, Durán A, Li G. Stomatologic management of dental malocclusion in patients with dystrophic epidermolysis bullosa using an interceptive guide of occlusion (IGO): Comparison of two cases Chief of the Pediatric Stomatology Department. II Attending Teacher in the Pediatric Stomatology Department. C. 2, *Revista Mexicana de Ortodoncia.* Medigraphic; 2014;2(2):114-121
35. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GHL, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):637–644
36. Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, vd. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):892–901.
37. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, vd. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904–17.
38. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, vd. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa-Best Clinical Practice Guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22:1–35.
39. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatologic Clinics.* *Dermatol Clin;* 2010;28(1):107–14.
40. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):267–74.
41. El Hachem M, Diociaiuti A, Proto V, Fortugno P, Zambruno G, Castiglia D, vd. Kindler syndrome with severe mucosal involvement in a large Palestinian pedigree. *Eur J Dermatol.* 2015;25(1):14–9.
42. Has C, Castiglia D, del Río M, García Díez M, Piccinni E, Kiritsi D, vd. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat.* 2011;32(11):1204–12.
43. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT. Ophthalmic Involvement in Inherited Epidermolysis Bullosa. C. 28, *Dermatologic Clinics.* *Dermatol Clin;* 2010;28(1):143–52
44. Chan SMH, Dillon MJ, Duffy PG, Atherton DJ. Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):143–7.
45. Tammaro F, Calabrese R, Aceto G, Lospalluti L, Garofalo L, Bonifazi E, vd. End-stage renal disease secondary to IgA nephropathy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case report. *Pediatr Nephrol.* *Ocak* 2008;23(1):141–4.
46. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, vd. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):959–62.
47. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):677–82.
48. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(1):72–4.
49. Chrcanovic BR, Gomez RS. Dental implants in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review. *Oral and Maxillofacial Surgery.* Springer Verlag; 2019;389–94.
50. Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J, Peñarrocha D, Peñarrocha M, Diz P. Inherited epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(9):1017–25.
51. Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):440–6.
52. André C-V, Bosc R, Chader H, Lange F, Hermeziu O, Meningaud J-P. [Low level laser therapy in inflammatory and infectious oral diseases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2014;115(1):22–7.
53. Sindici E, Astesano S, Fazio L, Dragonetti A, Pugliese M, Scully C, vd. Treatment of oral lesions in dystrophic epidermolysis bullosa: A case series of cord blood platelet gel and low-level laser therapy. *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta.* 2017;97(3):383–4.
54. Sindici E, Basiglio L, Cafaro A, Fazio L, Dragonetti A, Pugliese M, vd. The photobiomodulation therapy together with the use of cord blood platelet gel could be safely suggested as primary treatment for oral lesions in patients with inherited epidermolysis bullosa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36(4):318-321
55. Crawford EG, Burkes EJ, Briggaman RA. Hereditary epidermolysis bullosa: Oral manifestations and dental therapy. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1976;42(4):490–500.
56. ÇAKA SY, TOPAL S, Altınkaynak AS. Anne sütü ile beslenmede karşılaşılan sorunlar. *Türkiye Klin J Pediatr Nurs-Special Top.* 2017;3:20–8.

57. Hooda A, Rathee M, Yadav SPS, Gulia JS. Ankyloglossia: a review of current status. *Internet J Otorhinolaryngol.* 2010;12(2):1-7.
58. Özen MA, Eroğlu E. Yenidoğan dil frenulumunda güvenli ve etkili bir teknik: Frenotomi. *Çoc. Cer. Derg.* 2019;33(3):126-129.
59. Johnson P. Tongue tie: exploding the myths. *Infant.* 2006;2(3):96-9.
60. Segal LM, Stephenson R, Dawes M, Feldman P. Prevalence, diagnosis, and treatment of ankyloglossia: methodologic review. *Can Fam Physician.* 2007;53(6):1027-33.
61. Lalakea ML, Messner AH. Ankyloglossia: does it matter? *Pediatr Clin.* 2003;50(2):381-97.
62. Didem Yalçın E. Sklerodermalı Hastaların Panoramik Görüntülerinde Kemik Bulguları ve Radyomorfolojik İndekslerin Değerlendirilmesi. 2015.
63. Melvin OG, Hunt KM, Jacobson ES. Hyaluronidase Treatment of Scleroderma-Induced Microstomia. *JAMA Dermatology.* American Medical Association; 2019 ;155(7):857-9.
64. Görkem S, Yılmaz AC, Tuncalı D, Terzioğlu A, Aslan G. Mikrostromide Converse-Kazanjian Komisüroplastisi: Erken Ve Geç Dönem Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türk Plast Rekonstrüktif ve Estet Cerrahi Derg (Türk J Plast Surg).* 2004;12(1).
65. Rana RE, Puri VA, Thakur RK, Baliarsing AS. Median cleft of mandible and lower lip with ankyloglossia and ectopic minor salivary gland on tongue. *Indian J Plast Surg.* 2004;37(01):67-70.
66. Hunter ML, Roberts GJ. Oral and dental anomalies in Ellis van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia): report of a case. *Int J Paediatr Dent.* 1998;8(2):153.
67. Krishan K, Garg A, Kanchan T, Machado M, Rao A. Enamel hypoplasia and its role in identification of individuals: A review of literature. *Indian J Dent.* 2015;6(2):99.
68. Buschmann MM. Laminin-332-Mediated Proliferation Control: Mechanisms Regulating Formation of the Epithelium. *University of Cincinnati;* 2010.
69. Yuen WY, Pasmooij AMG, Stellingsma C, Jonkman MF. Enamel defects in carriers of a novel LAMA3 mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Dermato-Venereologica. Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):695-6.
70. Krämer SM. Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics.* 2010;28(2):303-9.
71. Koçanalı B, Ak AT, Coğulu D. Çocuklarda diş çürüğüne neden olan faktörlerin incelenmesi. *Pediatr Res.* 2014;1(2):76-9.
72. Doğan BG, Gökalp S. Türkiye’de diş çürüğü durumu ve tedavi gereksinimi 2004. *Hacettepe Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2008;32(2):45-7.
73. Craig GG, Powell KR, Cooper MH. Caries progression in primary molars: 24-month results from a minimal treatment programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1981;9(6):260-5.
74. Cate JM ten. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1999;57(6):325-9.
75. Featherstone JD, Domejean-Orliaguet S, Jenson L, Wolff M, Young DA. Caries risk assessment in practice for age 6 through adult. *CDA.* 2007;35(10):703.
76. Fine J-D, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):367-84.
77. Ayrancı Ü. Bir grup ilkokul öğrencisinde diş çürüğü saptama araştırması. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg.* 2005;14(3):50-4.
78. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017;44:12-22.
79. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002;78(922):455-9.
80. O'Donnell LE, Millhouse E, Sherry L, Kean R, Malcolm J, Nile CJ, vd. Polymicrobial Candida biofilms: friends and foe in the oral cavity. *FEMS yeast research.* FEMS Yeast Res; 2015;15(7).
81. Diaz PI, Xie Z, Sobue T, Thompson A, Biyikoglu B, Ricker A, vd. Synergistic interaction between candida albicans and commensal oral streptococci in a novel in vitro mucosal model. *Infect Immun.* 2012;80(2):620-32.
82. Koo H, Andes DR, Krysan DJ. Candida-streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathogens.* Public Library of Science; 2018;14(12).
83. Sharma P, Saxena S, Aggarwal P. Trends in the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in Western UP: An institutional study. *Indian J Dent Res.* 2010;21(3):316-9.
84. Halboub ES, Abdulhuq M, Al-Mandili A. Oral and pharyngeal cancers in Yemen: a retrospective study. *East Mediterr Heal J.* 2012;18(9):985-91.
85. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SOM. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci.* 2010;52(2):267-73.
86. Wanebo HJ, Blackinton D, Koultab N, Mehta S. Contribution of serum inhibitory factors and immune cellular defects to the depressed cell-mediated immunity in patients with head and neck cancer. *Am J Surg.* 1993;166(4):389-94.
87. Bulut E, Yılmaz F, Bekçioğlu B, Günhan Ö. Posterior Alveolar Krette Dişeti Yerleşimli Skuamoz Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2013;23(2):239-43.