

Lökoplaki Olgularının Etiyolojik Açından Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Evaluation of Etiologic Factors of Leukoplakia Cases: A Retrospective Study

Umut Seki, Enver Alper Sinanoğlu

Kocaeli Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı,
Kocaeli, Türkiye

Özet: Oral lökoplaki, oral mukozadaki prekanseröz lezyonların başında gelmektedir. Bu retrospektif çalışmanın amacı oral lökoplaki olgularının etyolojik faktörleri eşliğinde değerlendirilmesidir. 2014-2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Oral Diagnoz kliniğinde oral lökoplaki olarak teşhis konulmuş hastaların klinik anamnezleri ve alışkanlıkları, hastada mevcut lezyonun klinik özellikleri etyolojik faktörler açısından retrospektif olarak incelenmiş, histopatolojik tanıları ile beraber değerlendirilmiştir. Bu çalışmada incelenen yaşları 30 ile 67 arasında değişen 12 hastanın, 8'i kadın, 4'ü erkektir. 9 olguda yanak mukozasında, 3 olguda sert damakta, 2 olguda dil lateralinde tespit edilen beyaz lezyonlara yapılan klinik değerlendirme sonucu oral lökoplaki tanısı konmuştur. Hastalardan 10 tanesi sigara kullanmakta 2 tanesi ise kullanmamaktadır. Hasta anamnezlerinde hipertansiyon, diabetes mellitus tip II, ve kronik obstruktif akciğer hastalığı tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak 1 hastada yassı epitel hücreli karsinoma, 1 adet hafif ve 1 adet orta derecede epitel displazisi, diğer olgularda ise 9 adet hiperkeratoz tespit edilmiştir. Bu çalışma grubunda sigara kullanımı ve oral lökoplaki arasında yüzdesel olarak ilişki bulunmuştur (%83). Oral lökoplaki lezyonuna sahip sigara kullanan hastaların yüksek oranda olması bu ilişkinin etyolojik faktörler içerisinde ilk sırada yer almasını sağlamaktadır. Diş hekimleri bu lezyonların değerlendirilmesinde dikkatli olmalı ve hastaları sigarayı bırakma konusunda yönlendirmelidir. Öte yandan mevcut literatür değerlendirildiğinde ve bu çalışmada sigara kullanmayan olgular olduğu dikkate alındığında Human Papilloma Virus, alkol kullanımının sinerjistik etkisi, atrofik epitel, Candida türleri, hormonal durum, diyet gibi diğer risk faktörlerini araştıran çalışmalar devam etmelidir.

Anahtar Kelimeler: Oral lökoplaki, malignite potansiyeline sahip oral lezyon, sigara kullanımı

Abstract: Oral leukoplakia is considered as the most common premalignant lesion of the oral cavity. The aim of this retrospective study was to analyze of etiological factors of oral leukoplakia. This retrospective study was carried out to investigate oral leukoplakia cases of patients who were referred to Oral Diagnosis Clinic, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Kocaeli University between 2014-2016. In this study, medical history, habits of the patients, clinical and histopathological features of the lesions results were evaluated. Of the 12 patients (aged between 30 to 67) included in our study, 8 of the patients were female, and 4 were male. Medical history of patients were recorded as hypertension in 3 patients, diabetes mellitus type II in 2 patients, and chronic obstructive pulmonary disease in one patient. 10 of patients were smokers and 2 of the patients are nonsmoker. Oral leukoplakia lesions were located at buccal mucosa in 9 cases, hard plate in 3 cases and lateral of tongue in 2 cases. Squamous cell carcinoma was diagnosed histopathologically in one patient, hyperkeratosis in 9 patient, mild dysplasia in one patient and moderate dysplasia in one patient. In this study group, relationship was found between leukoplakia and smoking (%83). Due to the majority of smokers in oral leukoplakia patients are smokers, smoking can be said as the most common risk factor for the leukoplakia. Clinicians must be aware of these lesions and encourage patients to quit smoking. On the other hand, considering the literature, other risk factors such as human papilloma virus, synergistic effect of alcohol, presence of atrophic epithelium and dietary factors should also be investigated for nonsmoker patients in future studies.

Keywords: Oral leukoplakia, potentially malignant oral lesion, smoking habit

ORCID ID of the authors: U.S. 0000-0002-0286-9792, E.A.S. 0000-0002-8349-3239

Received 20.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

Correspondence: Umut SEKİ- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Eskişehir, Türkiye
e-mail: dtumut@outlook.com

1. Giriş

Oral lökoplaki, klinik ve histopatolojik olarak başka hiçbir hastalık grubuna dahil olmayan beyaz yama veya plak olarak tanımlanan klinik bir terimdir. Bu yüzden oral mukozanın diğer prekanseröz lezyonlarıyla ayırıcı tanısı yapılmalı ve prensip olarak biyopsi yapılmalıdır (1,2). Oral mukozanın diğer tüm beyaz lezyonlarının tanısı yapıldıktan sonra geriye kalan beyaz lezyona gerçek oral lökoplaki denilir (2,3).

Oral lökoplakinin toplumsal farklılıklar ile beraber global olarak %2,6 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak günümüzdeki çalışmalarda prevelansta bir azalma görülmektedir. Bu azalmanın nedeni gerçek sebepler mi yoksa tanımındaki değişiklikler nedeni ile mi olduğu tartışma konusudur (3,4,5).

Oral lökoplaki etyolojisi için tütün ürünleri, alkol, kronik travma, kötü oral hijyeni, Candida Albicans, Human Papilloma Virus gibi faktörler öne sürülse de etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir (6). Tütün kullanımı etyolojik faktörlerin başında gelmektedir. Oral lökoplaki hastalarının %73-81'inin tütün kullanma hikayesi vardır. Ayrıca sigarayı bırakan hastalarda lökoplaki lezyonlarında gerileme gözlemlenmesi, tütün kullanımının etyolojik açıdan etkili bir faktör olduğunu desteklemektedir. Ancak sigarayı bırakmak oral lökoplakinin malign transformasyon riskini ortadan kaldırıyor demek değildir (6,7).

Alkol de etyolojik faktörlerden sayılsa da, alkol kullanan çoğu hasta aynı zamanda da sigara içtiği için alkolün tek başına mı etkili olduğu yoksa tütün ile sinerjist etki mi oluşturduğu tartışma konusudur. Diğer bir etyolojik faktör olan kandida enfeksiyonunun da yine tek başına mı etken olduğu yoksa var olan lezyon üzerinde süperenfeksiyon mu oluşturduğu tartışma konusudur. Human Papilloma Virüs'ünün özellikle tip 16, 18 ve 33 tiplerinin kanserojen olduğu bilinmektedir. Ayrıca prekanseröz lezyonlar üzerinde tespit edilmesi de etyolojik faktör açısından düşündürmektedir (6,7).

Lökoplakinin, maligniteye dönüşme riski oranı literatürde %0,13-34 olarak değişmektedir. Diğer taraftan bakıldığında da yassı hücreli karsinom hastalarının %12-62'sinde tanı anında lökoplaki tespit edildiği bildirilmektedir (8-12).

Malign transformasyon potansiyeli lökoplaki olgularında lezyonun ve hastanın sergilediği risk faktörlerine bağlı olarak değişir. Hastaya ait risk faktörleri için sigara kullanımı, yaş ve cinsiyet, lezyona ait risk faktörleri için de lezyon lokalizasyonu, klinik tip, Candida Albicans varlığı ve epitelyal displazi varlığı etkilidir (13).

Hastaya ait risk faktörleri değerlendirildiğinde, sigara etyolojik olarak en sık görülen faktör olmasına karşılık sigara içmeyen olguların malign transformasyon riski daha fazladır. Hastaların yaşı ilerledikçe karşılaştıkları kanserojen oranı artacağı için malign transformasyon potansiyelinin de artacağı düşünülmektedir. Erkeklerde lökoplaki prevelansının daha fazla olmasına karşılık kadın hastalarda görülen lökoplaki olgularının malign transformasyon oranı daha fazladır (13).

Lezyona ait risk faktörleri değerlendirildiğinde ise lokalizasyonun toplumsal farklılıklar gösterdiği görülmektedir. Bunun nedeni tütün kullanım şekilleriyle ilişkilidir. Tütün çiğneyenlerde yanak, ters içicilerde damak ve normal sigara içenlerde ağız tabanında ve dil bölgesindeki lökoplaki lezyonlarının malign transformasyon potansiyeli yüksektir. Lezyonun malign transformasyonuna etkili diğer bir faktör de klinik tiptir. Verrüköz lökoplaki veya nodüler lökoplaki gibi non-homojen tiplerin malign transformasyon riski homojen tipe göre daha yüksektir. Candida Albicans varlığı hem bir etiyolojik faktör hem de bir malign transformasyon risk faktörüdür. Bunun nedeni kandida biyotiplerinin bir kanserojen olan nitrozamin üretebilme kapasitesidir. Lezyon boyutu da diğer bir risk faktörüdür. 200 mm²'den büyük lezyonların malign transformasyon potansiyeli fazladır. Lezyonun bu büyüklüğe gelene kadar geçen

zaman, geniş yüzeyin daha fazla karsinojene maruz kalması, lezyonu tamamen ortadan kaldırmadaki problemler ve biyopsi alınan bölgenin hatalı olması malign transformasyon potansiyelini artırır. Son olarak epitelyal displazi varlığının malign transformasyon için en önemli risk faktörü olduğu söylenebilir (13). Epitel displazisi, çok katlı yassı epitelde hücresel atipi, maturasyon ve sıralanma kaybı olarak tarif edilir. Yapısal ve sitolojik düzensizliklere göre hafif, orta ve şiddetli olarak kendi içinde patolojlar tarafından sınıflandırılır (3).

Bu çalışmanın amacı Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Oral Diağnoz Kliniği'ne başvurmış ve oral lökoplaki tanısı konmuş olgulara ait etyolojik ve risk faktörlerinin, klinik ve histopatolojik sonuçlar ile korele edilerek değerlendirilmesidir.

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışma için 2014-2016 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Oral Diağnoz Kliniği'nde oral lökoplaki tanısı konulmuş, klinik ve histopatolojik bulgularına ulaşılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaya ait risk faktörlerinin değerlendirilmesi için, hastanın kayıtlarında mevcut olan demografik bilgiler, sistemik durumu, sigara kullanımı (adet, yıl) ve alkol kullanımı incelenmiştir.

Lezyona ait risk faktörleri değerlendirilmesinde ise lezyonun lokalizasyonu, ebatı, antifungal tedavisi görüp görmediği, klinik tipi ve histopatolojik tanısı not edilmiştir.

Lokalizasyon değerlendirilmesi için yüksek risk bölgesi olan dil ve ağız tabanında yer alan (YR_1) ve yer almayan (YR_0) olarak sınıflandırılmıştır.

Ebat değerlendirilmesi için 200 mm^2 üzerinde boyutu olan (E_1) ve 200 mm^2 altında boyutu olan (E_0) olarak sınıflandırılmıştır.

Kandida varlığı açısından antifungal tedavisi gören (AF_1) ve görmeyen (AF_0) olarak sınıflandırılmıştır.

Lezyonun klinik tipi de homojen tip (H_0) ve non-hojen tip (H_1) olarak sınıflandırılmıştır. Son olarak lezyonun histopatolojik tanısı not edilmiştir.

İstatistiksel olarak verileri değerlendirirken ortanca, minimum maksimum değerler ile nominal değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterilmiştir.

3. Bulgular ve Analizler

8 kadın ve 4 erkek olmak üzere 12 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında en düşük yaşın 30, en yüksek yaşın 62 ve ortalama yaşın 45,7 olduğu görülmüştür.

Hastaya ait risk faktörleri açısından 8 hastanın sigara içtiği ve 4 hastanın sigara içmediği görülmüştür. Hastalardan hiçbiri alkol kullanmamaktadır.

Lezyona ait risk faktörleri değerlendirildiğinde 3 hastada lökoplaki lezyonu dil ve ağız tabanında bulunmaktadır. Diğer lezyonlar dudak ve yanak mukozalarında yer almaktadır. 2 hastanın lezyonunun ebatı 200 mm^2 'den büyüktür. Hastalardan üçüne lökoplaki teşhis edildikten sonra antifungal tedavisine başlanmıştır. Hastalardan üçünde non-hojen tip lökoplaki, diğerlerinde homojen tip lökoplaki tespit edilmiştir. Histopatolojik değerlendirme sonucunda 1 hastada yassı epitel hücreli karsinom, 1 hastada hafif derece displazi, 1 hastada orta derece displazi, ve diğer hastalarda hiperkeratoz tespit edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Oral lökoplaki olgularının demografik özellikleri, etyolojik ve malign transformasyon faktörleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Sigara (adet/gün)	Sigara (yıl)	Lokalizasyon	Ebat	Kandida	Klinik Tip	Histopatoloji
1	K	52	5	10	YR ₀	E ₁	AF ₀	H ₀	HK
2	E	36	20	10	YR ₀	E ₀	AF ₀	H ₀	HK
3	K	38	20	10	YR ₀	E ₀	AF ₀	H ₀	HK
4	K	45	10	20	YR ₁	E ₀	AF ₀	H ₀	HK
5	K	48	5	5	YR ₀	E ₀	AF ₀	H ₀	HK
6	K	54	0	0	YR ₀	E ₀	AF ₀	H ₀	HK
7	E	52	0	0	YR ₀	E ₁	AF ₀	H ₀	HK
8	E	37	6	9	YR ₀	E ₀	AF ₀	H ₀	HK
9	K	38	0	0	YR ₁	E ₀	AF ₀	H ₁	YEHK
10	K	30	0	0	YR ₁	E ₀	AF ₁	H ₁	OİN ₁
11	K	67	30	32	YR ₀	E ₀	AF ₁	H ₀	HK
12	E	52	20	20	YR ₀	E ₀	AF ₁	H ₁	OİN ₂

E: Erkek, K: Kadın, YR₀: Riskli olmayan bölgede lokalize, YR₁: Riskli bölgede lokalize, E₀: <200 mm², E₁: >200 mm², AF₀: Antifungal tedavi uygulanmayan, AF₁: Antifungal tedavi uygulanan, H₀: homojen tip, H₁: Non-homojen tip, HK: Hiperkeratoz, OİN₁: Hafif derece displazi, OİN₂: Orta derece displazi, YEHK: Yassı epitel hücreli karsinom

4. Tartışma ve Sonuç

Oral lökoplaki lezyonları yüksek malignite potansiyeli ile oral mukozanın dikkatle değerlendirilmesi gereken lezyonlarının başında gelmektedir. Genel olarak yapılan çalışmalara bakıldığında, hastaların etyolojik faktörleri değerlendirilerek bu lezyonun oluşmasının engellenmesi ve risk faktörlerinin değerlendirilerek bu lezyonların malign transformasyon potansiyelinin ve tedavi sürecinin belirlenmesi gerekmektedir. Hastaların yaşı ilerledikçe malign transformasyon riskinin artacağı düşünülmektedir. Einhorn ve ark. (14) yaptıkları çalışmada 70-89 yaş arasındaki hastalarda malign transformasyon oranını %6,4 olarak bulmuştur. Ayrıca 50 yaş altındaki hastaların malign transformasyon oranınının %1'in altında olduğunu göstermiştir. Banoczy de (15) yaptığı çalışmada malign transformasyon oranınının %8,2 ile en yüksek 71 yaş üstünde görüldüğünü tespit etmiştir. Çalışmamızda 5

hastanın 50 yaşından büyük olduğu ve bunlardan birinin orta derece displaziye sahip olduğu tespit edilmiştir. Diğer hafif derece displazi ve karsinom hastalarının ise sırasıyla 30 ve 38 yaşlarına sahip oldukları görülmüştür. Bu durum malign transformasyon için risk faktörleri değerlendirildiğinde tek bir faktörün yeterli olmadığını göstermektedir.

Erkeklerde oral lökoplaki prevalansı daha yüksek olsa da kadınlarda görülen lökoplaki olgularının malign transformasyon oranı daha fazladır. Warnakulasuriva ve ark (8) yaptıkları çalışmada malign transformasyon oranını kadınlarda %13,1 ve erkeklerde %1,7 olarak bulmuştur. Lind de (16) yaptığı çalışmada kadınlarda %10,9 ve erkeklerde %7,8 olarak bulmuştur. Çalışmamızda da hafif displazi, orta derece displazi ve karsinom hastalarının hepsi kadın hastalardandır.

Sigara kullanımı en önemli etiyolojik faktör olmakla beraber sigara kullanmayanlarda görülen lökoplaki olgularının malign transformasyon riski daha fazladır. Silverman ve ark. (7) yaptıkları çalışmada sigara içenlerin malign transformasyon oranınının %16, sigara içmeyenlerin %24 ve sigarayı bırakanların %12 olduğunu göstermiştir. Einhorn ve ark. (14) ise sigara içenlerde %0,4, içmeyenlerde %3,1 olarak göstermiştir. Çalışmamızda ise yassı epitel hücreli karsinom tespit edilmiş hasta sigara kullanmamaktadır.

Banoczy (15) yaptığı çalışmada ayrıca dil bölgesinde görülen oral lökoplaki lezyonların %37,5 malign transformasyon oranı ile en yüksek bölge olduğunu göstermiştir. Dili %13,5 oran ile ağız tabanı takip etmektedir. Bukkal mukozadaki malign transformasyon oranını ise %4 olarak bulmuştur. Warnakulasuriva ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada da dil bölgesi %24,4 ve ağız tabanı %14,8 oranları ile en yüksek bölgelerdir. Araştırmacılar bukkal mukozanın malign transformasyon oranını ise %3,3 olarak bulmuştur. Olgularımıza baktığımızda da

yassı epitel hücreli karsinom tespit edilen oral lökoplaki olgusu dil bölgesindedir.

Yine Warnakulasuriva ve ark. (8) yaptıkları çalışmada klinik olarak non-homojen görülen oral lökoplaki lezyonlarının malign transformasyon oranını %14,5 olarak bulmuştur. Homojen tipin ise malign transformasyon oranı %3'tür. Silverman ve ark.'nın (7) yaptıkları çalışmada ise non-homojen tipin malign transformasyon oranı %23,4 ve homojen tipin %6,5 olduğu görülmüştür. Çalışmamızda 3 hastada non-homojen oral lökoplaki tespit edilmiştir ve bu hastalara hafif derece displazi, orta derece displazi ve yassı epitel hücreli karsinom tanısı konulmuştur.

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, malign transformasyon gösteren olguların ortak klinik özellikleri klinik yaklaşım seçeneklerini belirlemek ile beraber, bu risk faktörlerinin mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Bu durumda, az sayıda olan olgularımızın sonuçları da dikkate alındığında, bu risk faktörlerinin değerlendirmesi için çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, et al. (2017), WHO classification of head and neck tumours, 4th edn. Lyon, IARC.
2. Özbayrak S. (2017), Oral mukoza ve hastalıkları, 3.Genişletilmiş Baskı. *Quintessence*, İstanbul.
3. Sinanoğlu EA. Oral lökoplaki: Tanı kriterleri ve güncel yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Oral and Maxillofacial Radiology-Special Topics*. 2018;4:77-85.
4. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*. 2003;39:770-80.
5. Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia?. *Oral Oncol*. 2003;39:470-5.
6. Porter S, Gueiros LA, Leão JC, et al. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral radiol*. 2018;125:603-11.
7. Silverman JR, Gorksy M, Lozada F. Oral Leukoplakia and Malignant Transformation A Follow-Up Study of 257 Patients. *Cancer*. 1984;53:563-8.
8. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2016;45:155-66.
9. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clin Cancer Res*. 2000;6:1702-10.
10. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, et al. Treatment and follow-up of oral dysplasia—a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009;31:1600-9.
11. Lestón JS, Dios PD. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol*. 2010;46:418-22.
12. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, et al. Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliog (English Edition)*. 2009;100:669-84.
13. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg, Oral Med, Oral pathol, Oral Radiol*. 2018;125:612-27.

14. Einhorn J, Wersäll J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral cavity. *Cancer*. 1967;20:2189-93.
15. Bánóczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg*. 1977;5:69-75.
16. Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res*. 1987;95:449-55.