



ORAL ULCERATIONS: ETIOLOGY, CLASSIFICATION, MANAGEMENT AND DIAGNOSTIC ALGORITHM

ORAL ÜLSERASYONLAR: ETYOLOJİ, SINIFLANDIRMA, YÖNETİM VE TEŞHİS ALGORİTMASI

Hamed FARSIANI¹, Deniz ERDİL², Melike CAMGÖZ³, Nilsun BAĞIŞ⁴

¹Res. Asst., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ankara University, Ankara/TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-6998-068X

²Res. Asst., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ankara University, Ankara/TURKEY

ORCID ID: 0000-0001-8460-7587

³DDs, PhD, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Gazi University, Ankara/TURKEY

ORCID ID: 0000-0001-5241-019X

⁴Assoc. Prof., Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Ankara University, Ankara/TURKEY

ORCID ID: 0000-0003-4301-8502

Corresponding Author:

Assoc Prof Nilsun BAĞIŞ,

Adress: Ankara University Faculty of Dentistry, Department of Periodontology, Beşevler-ANKARA/TURKEY

e-mail: nilsunbagis@yahoo.com, Phone: +90 312 296 5640

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: October 8, 2020

Accepted / Kabul: January 16, 2021

Online Published / Yayınlanma: February 28, 2021

DOI:

Farsiani H, Erdil D, Camgöz M, Bağış N. Oral Ulcerations: Etiology, Classification, Management and Diagnostic Algorithm. Dent & Med J - R. 2021;3(1):23-38.

Abstract

Owing to the anatomic location, rich vasculature, and various functions of the oral cavity, the oral mucosa is exposed to a variety of insults. These include trauma from chewing or oral appliances, local irritation secondary to foods/drugs, exposure to systemically ingested drugs (through the blood supply), infectious agents, and effects of autoimmune and other systemic diseases. These insults can result in a variety of oral manifestations, ranging from hyperkeratosis to lichenoid lesions to frank ulceration. This review will discuss the etiology, pathogenesis, diagnosis, and management of the more common conditions that can lead to recurrent oral ulceration.

Keywords: oral mucosa, oral pathology, ulcerations.

Özet

Anatomik konumu, zengin damar yapısı ve ağız boşluğunun çeşitli işlevleri nedeniyle, ağız mukozası çeşitli etkenlere maruz kalır. Bunlar arasında çiğneme veya ağızdan alınan cihazlardan kaynaklanan travma, yiyeceklere / ilaçlara bağlı lokal tahriş, sistemik olarak alınan ilaçlara (kan yoluyla) maruz kalma, bulaşıcı ajanlar ve otoimmün ve diğer sistemik hastalıkların etkileri sayılabilir. Bu etkenler, hiperkeratozdan likenoid lezyonlara ve açık ülserasyona kadar değişen çeşitli oral belirtilere neden olabilir. Bu derleme, tekrarlayan oral ülserasyona neden olabilecek daha yaygın durumların etiyolojisini, patogenezi, tanısını ve yönetimini tartışacaktır.

Anahtar Kelimeler: oral mukoza, oral patoloji, ülserasyonlar.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Tekrarlayan oral ülserasyonlar; enfeksiyon, çeşitli ilaçlar, otoimmün hastalık ve diğer sistemik hastalıklar dahil pek çok farklı potansiyel etiyojolojiye bağlı olarak hem genel hem de spesifik oral hastalıkların belirtisi olarak ortaya çıkabilirler. Bu derlemede tekrarlayan oral ülserasyonların yaygın nedenlerinin patogenezi, klinik prezentasyonu, tanısı ve tedavisi tartışılmaktadır.

Bilinen oral ülserasyon türleri; travmatik nedenli ülserasyon, kimyasal kaynaklı ülserasyon, tekrarlayan aftöz ülserasyon, ilaçla ilişkili ülserasyon, enfeksiyöz ülserasyon, mukokutanöz hastalıklarla ve otoimmün/sistemik hastalıklarla ilişkili ülserasyon olarak sınıflanabilir (1).

Tekrarlayan oral ülserasyon için bir tanı algoritması da sunulmaktadır. Anatomik yerleşimi, zengin vaskülarizasyonu ve ağız boşluğunun çeşitli fonksiyonları nedeniyle, oral mukoza çeşitli değişikliklere maruz kalmaktadır. Bunlar çiğneme veya oral cihazlardan kaynaklanan travma, gıdalara/ilaçlara bağlı lokal tahriş, sistemik olarak alınan ilaçların bir yan etkisi olarak, bulaşıcı ajanlar ve otoimmün ya da diğer sistemik hastalıkların etkilerini içerir. Bu değişimler, hiperkeratozdan likenoid lezyonlara ve ülserasyona kadar çeşitli oral belirtilere yol açabilir. Bu derlemede tekrarlayan oral ülserasyona yol açabilecek daha yaygın durumların etyolojisi, patogenezi, tanısı ve tedavisi tartışılacaktır (1-2).

1.1. TRAVMATİK ÜLSERASYONLAR

Ağız boşluğu birçok potansiyel fiziksel travmaya maruz kalır. En yaygın olanı çiğneme sırasında yanak ısırmasından kaynaklanan travmadır. Bu tür sürtünme travması, oral epitel hücreleri tarafından fazla keratin üretimi ile, ve travma devam ederse tekrarlayabilen açık ülserasyona bağlı beyaz renkli hiperkeratotik lezyonla sonuçlanabilir. Bu tür lezyonların, dişlerin sonlandığı okluzal hatta komşu bukkal mukozada daha olası olduğu ve tekrarlanan travmaya maruz kalabileceği düşünülmektedir. Tanı göstergeleri travmaya yatkın bir bölgedeki lezyonları, hasta geçmişini, dişler arasında sıkışan dokunun ortaya çıkmasını ve komşu dişlerde keskin/ kırık kasları veya dil piercinglerinin varlığını içerebilir.

Bunun yanı sıra bazı gıdalar da travmaya neden olabilir; örneğin, keskin bir patates cipsi veya sıcak pizza, palatal ülserasyona yol açabilir; bununla birlikte, bu tür yaralanmalar tekrarlama eğilimindedir. Bazı hastalar bilinçaltında, genellikle hiperkeratotik bir lezyonla sonuçlanan ancak ülserasyona neden olabilen, dudak veya bukkal mukozada hasar yaratan çiğneme alışkanlığına sahip olabilir; bu yaralanmalar bazen kasıtlı olarak meydana gelir ve yapay yaralanma olarak bilinen durumu temsil eder. Tedavi keskin alanların yuvarlanması gibi travma kaynağının ortadan kaldırılmasını içerir.

Benzer şekilde, azalmış tükürük akışı (ilaçlara veya hastalığa bağlı) ve tükürüğün kayganlaştırıcı etkisinin kaybı nedeniyle ağız ortamı, tekrarlayan travmatik yaralanmaya yatkın olabilir. Ağız kuruluğu olan hastalara, tükürük akışını arttırdığı gösterilen pilokarpin ve benzeri sialagoglar reçete edilebilir. Ağız gargaraları ve nemlendirici jeller gibi mukozayı kaplayan ürünler de mevcuttur (örn., Biotene Oralbalance veya Gum Hydral ürünleri) ve bazı hastalarda semptomatik rahatlama sağlayabilir (3).

1.2. KİMYASAL KAYNAKLI ÜLSERASYONLAR

Oral mukozada topikal kimyasal yaralanmalar oral ülserasyonlara neden olabilir. Bu genellikle hastaların çoğunda tekrarlanmasa da, rahatsız edici ajanın tekrarlayan kullanılması ile görülebilir. Aspirin veya diğer sistemik ilaçların ağızda tutulması doku yanmasına, nekroza ve ülserasyona neden olabilir. Yüksek konsantrasyonda hidrojen peroksit ile irigasyon da kimyasal yaralanmaya yol açabilir. Dikkatli bir anamnez nedeni ortaya çıkarabilir.

Kimyasal ülserasyonlar iyatrojenik olarak da görülebilir. Formokresol veya sodyum hipoklorit gibi materyalleri içeren kanal tedavisi öyküsü ile sıklıkla görülür. Ayrıca, diş beyazlatma ürünlerin yanlış kullanılması, yumuşak doku hasarına neden olabilir (3). Kimyasal tahriş edici maddeler, asidik veya alkalik yapıları nedeniyle oral epitelyuma doğrudan zarar verebilir. Bunlar mukozada nekroza neden olurlar ve oral ülserasyona yol açarlar. Bu lezyonların tedavisi, ülser kaynağının tanımlanmasını ve ortadan kaldırılmasını içerir. Birinci basamak klinik bakım, ağız durulamalarını kapsayan ağrı yönetimi de dahil olmak üzere destekleyici bir tedavi yöntemidir (4).

1.3. TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİTİS

Aftöz ülser veya pamukçuk yaraları olarak da bilinen tekrarlayan aftöz stomatit, tüm coğrafi bölgelerde insanlarda en sık görülen oral mukozal hastalıktır (5). Embil ve ark. 21 farklı ülkede tekrarlayan aftöz stomatitin yaygınlığı üzerine 10.000'den fazla genç yetişkini içeren kapsamlı bir prospektif anket araştırması yapmışlardır (6). Bu çalışmada, erkeklerin% 38.7'si ve kadınların% 49.7'si daha önce iki veya daha fazla tekrarlayan aftöz stomatit vakası olduğunu bildirmiştir. Katılımcıların yaklaşık% 25'i, son 1 yıl içinde en az bir tekrarlayan aftöz stomatit atağı bildirmiştir (6). Tekrarlayan aftöz stomatit, en sık 10 ile 29 yaş arasındaki genç bireylerde görülür (5,7).

Ülserler büyüklükleri ile orantısız olarak ağırlıdır ve **majör, minör ve küme** formu olmak üzere üç tekrarlayan aftöz stomatit formu tanımlanmıştır. Birkaç predispozan faktör varsayılmış olsa da, tekrarlayan aftöz stomatitin kesin patogenezi hala tam olarak anlaşılammıştır. En yaygın olarak görülen etiyolojik faktörler şu şekilde sayılabilir:

1-Genetik faktörler: Aftöz ülseri olan hastaların genetik bir bileşeni olarak yaklaşık %30 ile %40'ında aile öyküsü vardır (7). Çeşitli genetik polimorfizmler tekrarlayan aftöz stomatit ile ilişkilendirilmiştir. Tekrarlayan aftöz stomatiti olan hastalarda hücre yapışma molekülü e-selektin polimorfizminin yaklaşık 10 kat daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bundan yola çıkılarak kontrollerle karşılaştırıldığında stomatitin; lökosit birikimini ve epitele istilasını teşvik ederek duyarlılığı etkileyebildiği belirtilmiştir (8). Başka bir çalışmada, tekrarlayan aftöz stomatit hastalarında toll-like reseptör polimorfizminde anlamlı bir artış bulunmuş; bu doğuştan gelen bağışıklığın ve hücresel bağışıklık tepkisinin önemli bir bileşeni olan reseptörün, tekrarlayan aftöz stomatit etyolojisinde önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (9).

2-Stres: Tekrarlayan aftöz stomatit olaylarının stresli yaşam olayları ile güçlü bir ilişkisi vardır. Bir yıl boyunca takip edilen 160 tekrarlayan aftöz stomatitli hasta içeren bir çalışmada, stresli bir yaşamın tekrarlayan

aftöz stomatit atağı olasılığını yaklaşık üç katına çıkardığı bildirilmiştir. Dolayısı ile, psikolojik stres faktörlerinin, tekrarlayan aftöz stomatit ataklarının oluşumu üzerinde fiziksel streslerden daha büyük bir etkiye sahip olduğu söylenebilir (10).

3-Beslenme eksikliği: Demir, folik asit ve B12 vitamini dahil olmak üzere tekrarlayan aftöz stomatit hastalarının bir alt kümesinde çeşitli beslenme eksiklikleri ortaya çıkmıştır. Beslenme yetersizliklerinin tekrarlayan aftöz stomatite katkısı, diyet ve gıda takviyesine bağlı olarak muhtemelen farklı bölgelerde farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalar, tekrarlayan aftöz stomatitli hastaların %0-42'sinde B12 vitamini eksikliğinin bildirildiğini göstermiştir. Bu geniş bir aralıktır, dolayısı ile beslenme yetersizliğine katkıda bulunan etyolojik bir faktör olarak beslenme eksikliğinin coğrafi değişkenliği de düşünülmelidir.

Ülserasyonların Klinik Görüntüsü

Minör aftöz ülserler tüm aftöz ülserlerin yaklaşık % 80'ini temsil eder ve en sık labial mukoza, bukkal mukoza ve dilin ventral yüzeyinde görülür. Genellikle 1 cm'den küçüktür (4-6 mm) (11). Eritem halkası ile çevrelenmiş sarımsı bir fibrin yüzey ile yuvarlak/oval ülserasyon alanı ile karakterizedir. Genellikle 7-10 gün içinde skar olmadan iyileşirler. Majör aftöz ülserler genelde 1 cm'den büyüktür ve oldukça ağrılıdır. İyileşmesi 4-6 hafta sürebilir ve sonuçta skarlaşma görülebilir. Kümeform ülserleri nadirdir, her biri 2-3 mm büyüklüğünde 10-100 oral ülser kümesi olarak görülür. Lezyonlar birleşerek daha büyük, düzensiz ülserlere yol açabilir. Genellikle 10-14 gün içinde iyileşirler.

Aftöz ülserasyon tanısı genellikle klinik görünüm, süre ve nüks öyküsü ile konur. Histoloji spesifik değildir, polimorfonükleer lökositler tarafından infiltre edilen fibrinöz bir eksüdadan, epitel ülseri ve derinlemesine uzanan iltihaptan oluşan bir yüzey tabakası tipiktir. Hasta profili, atak sıklığı veya lezyon süresi açısından tipik görüntüye uymayan vakalarda eksiklikleri ekarte etmek için hematolojik araştırmalar yapılmalıdır. Bunlar; B12 vitamini, demir ve folat eksikliklerinin test edilmesini içerebilir (10-15). Yaşamın üçüncü on yılından sonra aftöz ülserlerin görülmesi nadirdir. Görülmesi halinde, sistemik hastalık ile ilişkili ülserasyonlar düşünülmelidir. Hafif semptomları olan minor aftöz ülserler genellikle spesifik tedavi gerektirmez. Tuzlu su ile ağız çalkalamalarının kullanılması gibi lokal önlemler ülserler kendiliğinden iyileşene kadar yeterli olabilir. Ülserler rahatsız edici ve ağrılı hale geldiğinde ise tedavi endikedir. Tedavinin temeli topikal steroidlerin uygulanmasıdır. Yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında triamsinolon asetonid (lezyonlara doğrudan uygulama için Orabase'de Kenalog olarak bulunur, ancak bu ürünün bulunabilirliği bazı bölgelerde sınırlı olabilir) ve deksametazon gargarası bulunur. Ağrılı, büyük lezyonlar için intralezyonel steroid enjeksiyonu kullanılabilir. Bazı durumlarda, kısa vadede steroidler veya diğer ajanlarla sistemik tedavi gerekebilir. Tekrarlayan aftöz stomatit için yapılan sistemik tedavilerin yakın tarihli bir Cochrane derlemesi 25 çalışmayı kapsamakta ve tek bir ajanın etkili olmadığını bildirmektedir (16).

1.4. İLACA BAĞLI ÜLSERASYONLAR

Onkoloji, romatoloji ve transplant tıbbında kullanılan çok sayıda sistemik ilaç, yan etkisi olarak tekrarlayan oral ülserasyonlara neden olabilir. Oral mukozit, florourasil, dosetaksel ve doksorubisin gibi bir dizi geleneksel kemoterapi ajanının ortak bir yan etkisi oral ülserasyon oluşumudur (17). Bu tür ilaçlara bağlı

sekonder ülseratif oral mukozit, kemoterapinin uygulanmasından sonra ortaya çıkan ve genellikle kemoterapinin kesilmesinden sonraki birkaç hafta içinde iyileşen yaygın oral ülserler olarak görülür. Lezyonlar, sonraki kemoterapi döngülerinde de tekrarlama eğilimindedir. Oral mukozit patogenezi karmaşıktır ve kemoterapötik ajandan bazal epitel hücrelerine doğrudan hasar, nükleer faktör kappa B ve tümör nekroz faktör alfa gibi proenflamatuarın kolonizasyonu ile mikroflorada daha fazla hasara neden olur (18). Oral mukozit için temel ağız bakımı; oral kriyoterapi (buz çipsleri), keratinosit büyüme faktörü-1 (palifermin) ve her biri belirli hasta popülasyonlarında kemoterapiye bağlı oral mukozit için düşük seviyeli lazer tedavisi kullanımı şeklinde olabilir (19-20). Bazı vaka serileri bu lezyonların topikal ve sistemik steroid tedavisine yanıt verdiğini ileri sürmektedir (21). Everolimus ve exesestane alan meme kanseri hastalarında yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada, deksametazon ağız yıkama suyunun (0.5 mg / 5 mL) profilaktik olarak kullanımı ile, kontrollere göre stomatit oluşum sıklığının azalmış olduğu görülmüştür (22). Ek olarak yine kemoteropatiklerden Metotreksat doğrudan oral ülserasyona neden olmasının yanı sıra; Epstein-Barr virüsü pozitif mukokutanöz ülserler ile de ilişkilidir ve bunlara bağlı lenfoma gelişebilmektedir

Mikofenolat mofetil, konvansiyonel olarak kullanılan bir immünoşüpresandır (23-26). Kalsinörin inhibitörleri ve steroidler de dahil olmak üzere immünoşüpresan nitelikleri olan diğer ilaçlarla birleşime girer. İlacın kesilmesi ile nakil hastalarında mikofenolat-mofetil kaynaklı oral ülserasyon gelişimi ile ilgili raporlar yayınlanmıştır (27). Piroksikam, naproksen, losartan ve trimetoprim-sülfametoksazol gibi diğer ilaçlar da oral ülserlere neden olur (28-30).

1.5. ENFEKSİYONEL ÜLSERASYONLAR

Çeşitli viral veya daha az yaygın olarak bakteriyel patojenler oral ülserasyona neden olabilir (31). Primer herpetik gingivostomatit etyolojisinde **Herpes simpleks tip 1** bulunur ve çocuklar ile genç yetişkinlerde daha yaygındır, 6 ay ile 5 yaş arasında ilk atağı ve 20'li yaşların başında ikinci atağı görülür (32). Herpes simpleks virüslerinin, doğrudan membran füzyonu ile 7 ° C'ye kadar düşük sıcaklıklarda 5 dakika içinde çok hızlı bir şekilde keratinositlere infiltre olabildiği gösterilmiştir (33). Herpes simpleks virüsü enfeksiyonunun ilk oral tezahürü, semptomatik olduğunda, ateşli kırmızı dişeti ve ülsera dönüşen vezikülleri içerir; sistemik olarak baş ağrısı, halsizlik, farenjit, ateş ve servikal lenfadenopati dikkat çekicidir. Tedavi öncelikle destekleyicidir ve bazı vakalarda antiviralleri içerebilir (asiklovir, valasiklovir, pensiklovir ve famsiklovir v.b) (34-35). Araştırmalarda sınırlı sayıda ve sınırlı örneklem büyüklükleri olan primer herpetik gingivostomatitli pediatrik hastalar mevcuttur. Dolayısı ile patogenezi hakkında bilgiler yetersizdir (36-38). Enfeksiyonun nadir komplikasyonları arasında kornea yüzeyinde körlüğe ve ensefalite yol açabilen küçük dallanma epitel dendritleri olabilir (35,39-41). Ensefalitin yüzde doksanına herpes simpleks virüsü tip 1 neden olur ve en yaygın olarak 3 yaşından küçük hastalarda görülür. Herpes simpleks virüsünün merkezi sinir sistemine, trigeminal ve koku alma sinirleri boyunca retrograd yolla eriştiği de düşünülmektedir, ancak merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun birincil mi yoksa tekrarlayan aktivasyondan mı kaynaklandığı belirsizdir (42). İlk ataktan sonra, herpes simpleks virüsü bölgesel duyuşal gangliyonlarda latent fazda kalır. Tekrarlayan aktivasyon; güneş ışığı, stres, immünoşüpresyon ve travma gibi tetikleyiciler nedeni ile gerçekleşebilir. Nükslerin yaklaşık %30'u dental işlemler veya travma gibi tetikleyici bir olay sonucudur (31). Bazı hastalarda, reaktivasyon karıncalanma ve yanma ile bulgu verebilir. Klinik olarak, lezyonlar, en sık dudakların vermilyon sınırında herpes labialis olarak ortaya çıkan, yırtılmayı takiben birleşen, sıkı bir şekilde kümelenmiş veziküller şeklindedir. Veziküllerdeki sıvı, başka bölgelere yayılırsa, otoenokülasyona yol açabilir. Prodromal fazda tespit edildiğinde, tekrarlayan herpes

labialis bulguları oral antiviral uygulama ile azaltılabilir. Spruance ve ark. 174 hasta üzerinde yaptıkları araştırmalarında, 5 gün boyunca günde beş kez 400 mg asiklovir ile lezyonun iyileşme süresinin 12,5 günden 8,1 güne azaldığını bildirmişlerdir (43). Prodromal semptomların başlangıcında alındığında, 2000 mg valasiklovir veya 1500 mg famsiklovirin tek bir dozunun da süreyi azalttığı bulunmuştur. Topikal çinko oksit ve gliserin krem veya %1 çinko sülfid jel uygulamasının da hastalık süresini azalttığı gösterilmiştir (46-47). Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, keratinize ve keratinize olmayan mukozada da tekrarlayan aftöz enfeksiyon görülebilir (31). Lezyonlar genellikle 7-14 gün içinde iyileşir.

Varicella zoster virüsü su çiçeği ve herpes zoster (zona) enfeksiyonlarından sorumludur. Su çiçeği (birincil enfeksiyon) klinik belirtileri spesifik olmayan oral ülserasyon, kaşıntılı döküntü, ateş, halsizlik ve lenfadenopatiyi içerebilir. Virüs yeniden etkinleşene kadar dorsal kök gangliyonlarında latent olarak kalır. Tekrar aktifleşmesi ile, ağrı gibi prodromal semptomlar ortaya çıkar ve bunu veziküler döküntü izler. Herpes zoster en sık gövdeyi içerir; ancak, vakaların %30'una kadar trigeminal sinirin dağılımı boyunca yüz veya ağızda da görülebilir. Trigeminal sinirin mandibular veya maksiller dalı etkilenirse intraoral lezyonlar görülebilir. Tedavi, lezyonun süresini ve şiddetini azaltmak ve aynı zamanda ağrılı komplikasyonları azaltmak için asiklovir gibi antiviralleri içerir (48-49).

Coxsackie virüs enfeksiyonu herpangina ve el, ayak ve ağız hastalığı gibi veziküler oral ülserasyona yol açabilir. Herpangina en çok küçük çocuklar veya genç yetişkinler arasında görülür. Boğaz ağrısı ve ateşin eşlik ettiği yumuşak damak veya tonsilde ortaya çıkabilecek küçük oral ülserasyonlar olarak kendini gösterir. El, ayak ve ağız hastalıklarında, genelde halsizlik, boğaz ağrısı ve ateş görülür. Ülseratif lezyonlar oral sahanın herhangi bir bölgesinde bulunabilir. Eritematöz maküler döküntü genellikle ellerde ve ayaklarda bulunur, ancak vücudun başka bir yerinde de gözlenebilir. Lezyonlar genellikle kendi kendini sınırlar ve 7-10 gün içinde düzelir. Bununla birlikte, daha sonra diğer coxsackievirus veya enterovirüs tipleri ve suşları ile enfeksiyon tekrarlayan lezyonlara neden olabilir.

Epstein Barr virüsü ile ilişkili oral ülserasyon, metotreksat, azatiyoprin, siklosporin gibi immünoşüpresif ilaçlar alan hastalarda veya yaşlanmaya bağlı görülebilir (50-51). Klinik olarak, lezyonların bir çoğu ilacın kesilmesi ile geriler (52).

1.6. MUKOKUTANÖZ HASTALIKLARA BAĞLI ÜLSERASYONLAR

Liken planus, genellikle popülasyonun %1-2'sini etkileyen, ağız boşluğunda yaygın görülebilen mukokutanöz bir durumdur. En sık kadınlarda yaşamın üçüncü ile yedinci dekatlarında görülür. Retiküler, atrofik, eritematöz, eroziv olmak üzere farklı liken planus klinik formları mevcuttur. Retiküler liken planus, asemptomatik olarak seyredebilir ve tedavi gerektirmeyebilir. Liken planusun klinik oral belirtileri arasında oral ülserasyonlar, deskuamatif dişeti iltihabı, kanamalı dişetleri, tat değişikliği ile baharatlı veya asidik gıdalara duyarlılık sayılabilir (53-54). Biyopsi, liken planus tanısı için anahtardır. Hematoksilin-eosin boyamasında yoğun bir subepitelyal lenfositik bant görülür. Epitel, baziller dejenerasyon ve Civatte cisimlerin (dejenere keratinositler) varlığı ile karakterizedir. Oral eroziv liken planusun tedavisi topikal steroidleri (%0.05

fluosinonid, %0.05 klobetasol) veya topical/sistemik olarak verilen immünosüpresif maddeleri içeren steroidleri içerir (55).

Eritema multiforme, önceki bir enfeksiyonla (herpes simpleks gibi) veya sistemik bir ilacın verilmesiyle (antibiyotik gibi) ilişkili olabilen mukokutanöz bir durumdur. Oral lezyonlar büyük düzensiz erozyonlar veya ülserler olarak kendini gösterir ve dudak vermilyonunun hemorajik kabuklanması yaygındır. Deri lezyonları, boğa gözüne benzeyen eritematöz halkalar olarak ortaya çıkabilir.

Stevens-Johnson sendromu, gözleri veya cinsel organları da etkileyen daha şiddetli bir formudur. Tipik olarak bir ilaç reaksiyonudur. En şiddetli tezahür, ilaca maruz kaldıktan sonra cildin yaygın olarak dökülmesini içeren toksik epidermal nekrolizdir (56). Tedavi, semptomatiktir. Ağrıyı azaltmak ve beslenme desteği için analjezikler önerilebilir. Steroidler bazen eritema multiforme tedavisinde kullanılır, ancak Stevens-Johnson sendromunda ve toksik epidermal nekrolizinde kullanımı tartışmalıdır (57). Tekrarlayan herpes simpleks ilişkili eritema multiforme vakaları asiklovir profilaksisi ile önlenir. İntravenöz immünoglobulinlerin toksik epidermal nekroliz tedavisinde yararlı olduğu bulunmuştur.

Müköz membran pemfigoid, en sık orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkan vezikülo ülseratif bir durumdur. En yaygın bulgu deskuamatif dişeti iltihabıdır. Bunun dışında oküler (% 60.1), nazofaringeal, laringeal, genital ve anogenital mukozal tutulum da olabilir (58). Müköz membran pemfigoidi; bazal zarında immünoglobulin G (IgG), kompleman komponent C3 veya immünoglobulin A (IgA) için pozitif bant yapı gösteren tip II aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Tedavi, immünomodülatörler gibi topikal veya sistemik steroidlerin veya steroid koruyucu ajanların kullanımını içerir (63).

Oral pemfigus vulgaris lezyonlarında Desmoglein-3 moleküllerine ve mukokutanöz lezyonlarda Desmoglein-1 moleküllerine karşı antikorlar bulunur (64). İmmünofloresanda, IgG ve IgA'nın hücreler arası birikimi gözlenir.

Paraneoplastik pemfigus, belirli kanser türlerine sahip hastaları etkileyen nadir bir hastalıktır. Oral mukozada çoklu veziküler lezyonlar görülebilir. Deri tutulumu polimorföz, vesikülobüllöz lezyonlar veya yamalar ve plaklar olarak görülür. Göz tutulumu da olabilir. Tedavi yaklaşımı, sistemik steroidlerin ve diğer immünosüpresif ajanların kullanımını içerir.

Epidermolizis büllöza, hücre bağlanması veya kollajen üretimine katılan genlerdeki mutasyonların neden olduğu bir grup mukokutanöz bozukluktur. Bül oluşumu ve skarlaşma da dahil olmak üzere cilt belirtileri daha belirgindir. Tedavi palyatif bakım ve sekonder enfeksiyona engel olmak için antibiyotik rejimini içerir.

Kronik ülseratif stomatit en sık 40 yaş üstü kadınlarda görülür. Tekrarlayan ağrılı oral ülserler ve liken planus görünümündeki erozyonlar ile karakterizedir, ancak lezyonlar steroidlerle tedaviye dirençli olabilir. Patogenez, epitel rejenerasyonunda rol aldığı görülen kronik ülseratif stomatit proteini adı verilen bir nükleer proteine karşı otoantikorlarla ilgilidir. İmmüno-flüoresanda görünüm IgG antinükleer antikorları ve tüylü fibrinojen ile karakterizedir. Kronik ülseratif stomatiti liken planustan ayırmak için net bir mikroskopik özellik yoktur, bu nedenle tanı için immünofloresan gereklidir. Klorokin veya hidroklorokin'in etkili tedavi seçenekleri olduğu gösterilmiştir (64).

Lineer IgA hastalığı, cilt lezyonlarına ek olarak oral ülserasyonlar veya deskuamatif dişeti iltihabı ile ortaya çıkabilecek nadir bir mukokutanöz durumdur (65,66). Doğrudan immünofloresan ile tespit edilen, bazal membran boyunca birikmiş farklı bir IgA hattının varlığı ile teşhis edilir. Tedavi topikal steroidleri içerir ve ciddi vakalarda sistemik steroidler ve immünosüpresan ilaçlar gerekebilir. Vaka raporları, prednizonun dapson veya sülfapiridin ile kombinasyonunun sıklıkla etkili olduğunu göstermiştir (67).

1.7. OTOİMMÜN HASTALIKLARA BAĞLI ÜLSERASYONLAR

Bazı gastrointestinal hastalıkların bulgusu olarak oral ülserasyonların varlığı bildirilmiştir. Glutene duyarlı enteropati olarak da adlandırılan **çölyak hastalığı**, DQ2 veya DQ8 insan lökosit antijen haplotiplerini taşıyan kişilerde buğday, çavdar veya arpa tüketimi ile tetiklenir. Patogenez, gliadin (bir glutenin bileşeni) fragmanlarını deamine eden doku transglutaminaz-2'nin regülasyonunu içerir, varlığı ile glutene özgü CD4 hücrelerinin üretimine ve ardından CD8 aktivitesi ile mukoza hasarına yol açar (68). Oral aftöz benzeri ülserasyon, çölyak hastalığının ilk bulgusu olabilir (11). Çölyak hastalığında oral ülserasyonla ilgili literatürü gözden geçiren kapsamlı bir çalışma, oral ülserlerin tekrarlayan aftöz stomatit olarak teşhisi için iyi tanımlanmış kriterlerin bulunmadığını, çölyak hastalığı tanısının biyopsi ve antikor testleri ile iyi desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Çölyak hastalığına bağlı oral ülserlerin glutensiz diyetle olumlu yanıt verdiğini bildiren çalışmalar bu sonucu desteklemektedir. Çölyak hastalığının belirtisi olan oral ülserler glutensiz diyetle yanıt verirken; klasik tekrarlayan aftöz stomatit cevap vermez (11).

Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi enflamatuar bağırsak hastalıklarının patogenezinde, genetik yatkınlık, mikrobiyomdaki değişiklikler ve çevresel zihinsel uyaranlar bulunabilir ve bu da bağışıklık düzensizliğine neden olur (69). Artrit (%26) ve oral ülserler (%21), inflamatuvar bağırsak hastalığının en sık görülen bağırsak dışı belirtileridir (70).

Behçet hastalığı, genellikle ilk önce oral ülserasyon ile ortaya çıkan çok sistemli enflamatuar bir durumdur (71,72). Bunu takiben, okular, genital, gastrointestinal, sinir sistemi, dermal ve vasküler tutulum izlenebilir (73). Behçet hastalığı için tanı kriterleri tekrarlayan oral ülserasyona ek olarak rekürrent genital lezyonlar, göz lezyonları, cilt lezyonları veya pozitif bir paterji testinin herhangi birini içerir (71,74,75).

Sistemik lupus eritematöz karmaşık bir otoimmün hastalıktır, patogeneğinde yer alan ve klinik bulguları etkileyen 30'dan fazla tek nükleotid polimorfizmine sahip çoklu alt tiplerden oluşmaktadır (76). Sistemik lupus eritematözün Afro-Amerikan bireylerde insidansı üç- dört kat artmıştır (77). Oral lezyonlar sistemik lupus eritematöz hastaların yaklaşık % 21'inde bulunur ve artan hastalık aktivitesi ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (78-79). Sistemik lupus eritematöz patogenezi, IgA plazmablastlarında artış gösteren aşırı aktif bulgular içerir (80,81). Lezyonları ülserasyon alanları ve likenoid tipi lezyonları içerir. Likenoid alanlar, değişken bir yoğunlukta, genellikle bağı dokusuna nispeten derin bir şekilde uzanan ve perivasküler olarak uzayabilen karışık bir enflamatuar yayılım şeklindedir. Klinik olarak Behçet hastalığının lezyonları ile önemli benzerlik görülür (82).

Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz) en sık orta yaş kadınlarda görülür. Ateş, halsizlik, lökositöz, hassas eritematöz cilt nodülleri ve tekrarlayan oral ülserasyonlarla karakterizedir (83). Sweet sendromlu hastaların % 20'sinde altta yatan malignite, en yaygın olarak akut miyelojenöz lösemidir.

Siklik nötropeni; otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır. Dönemsel gözlenen 3-4 günlük nötropenik fazda; ateş, halsizlik, aftöz ülserasyon, artralji, bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer çeşitli semptomlar olabilir. Teşhis, periyodik nötropeni için seri kan çalışmasıyla konur (84). Hastalık pediatrik popülasyonda sistemik halsizlik, aftöz stomatit, ateş ve tonsil iltihabı (beta hemolitik streptokoklar için negatif kültürler ile) ile ortaya çıkar. Bu durumda oral ülserlerin yönetimi lezyonların şiddetine dayanır. Glukokortikoidler, tonsillektomi ve simetidin bu hastalık için tanımlanan tedavilerdir (84). Spontan remisyon oluşabilir. Topikal steroidler ve gargaralar oral lezyonların tedavisinin temel unsurlarıdır.

Tekrarlanan oral ülserasyonların değerlendirilmesi ve algoritması

Oral ülserlerin klinik olarak değerlendirilmesinde birçok önemli husus vardır. Ülser sayısı, süresi, yeri ve klinik görünümü (boyut ve derinlik) kayıt edilmelidir. Var olabilecek herhangi bir sistemik semptomu veya vücudun başka bir yerinde ülserlerin varlığını araştıran kapsamlı bir anamnez alınmalıdır.

SUMMARY / SONUÇ

Görüldüğü gibi, tekrarlayan oral ülserasyonlar çeşitli farklı etiyolojilerden kaynaklanabilir ve bu nedenle teşhiste zorluk söz konusu olabilir. Lezyonların çoğunun tanısı, bazen doku biyopsisi ile birlikte, sadece klinik tabloya dayanarak konmaktadır. Bununla birlikte, her vaka belirli bir durumla ilişkili tipik klinik veya histolojik özellikleri göstermeyebilir. Bu koşulların bir çoğunun yönetimi spesifik değildir, sıklıkla steroid, anti-enflamatuar veya immünsüpresif ajanları içerir.

Tanısal testlerin geliştirilmesi ve terapötik müdahale için daha spesifik moleküler hedeflerin tanımlanmasına imkan veren daha ileri moleküler etyopatogenez çalışmalarına ihtiyaç vardır.



Acknowledgements / Teşekkür

References / Referanslar

1. Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD00378
2. Barbe AG, Schmidt-Park Y, Hamacher S, Derman SH, Noack MJ. Efficacy of GUM® Hydral versus Biotène® Oralbalance mouth-washes plus gels on symptoms of medication-induced xerostomia: a randomized, double-blind, crossover study. *Clin Oral Investig.* 2017;22(1):169-180.
3. Brooks JK. Chemical burn to the gingiva after misuse of an over-the-counter oral whitening mouthwash. *Gen Dent.* 2017;65:34-36
4. Gilvetti C, Porter SR, Fedele S. Traumatic chemical oral ulceration: a case report and review of the literature. *Br Dent J.* 2010;208:297-300
5. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000;31:95-112.
6. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J.* 1975;113:627-630
7. Abdullah MJ. Prevalence of recurrent aphthous ulceration experience in patients attending Piramird dental speciality in Sulaimani City. *J Clin Exp Dent.* 2013;5:e 89-e94
8. Alkhateeb A, Karasneh J, Abbadi H, Hassan A, Thornhill M. Association of cell adhesion molecule gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2013;42:741-746
9. Karasneh J, Bani-Hani M, Alkhateeb A, Hassan A, Alzoubi F, Thornhill M. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2015;44:857-863
10. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2012;41:149-152
11. Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2011;17:755-770
12. Volkov I, Rudoy I, Freud T, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:9-16
13. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15:252-256

14. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet.* 2008;35:427-432.
15. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:198-206
16. Brocklehurst P, Tickle M, G lenny AM, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD00541
17. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2014;58:341-349
18. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;21:3233-3241
19. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120:1453-1461.
20. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol.* 2013;9:1883-1892
21. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KM, Huftalen TM, Treister N. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs.* 2011;15:E83-E89
22. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:654-662.
23. Chan AJ, Rajakumar I. High-dose methotrexate in adult oncology patients: a case-control study assessing the risk association between drug interactions and methotrexate toxicity. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20:93-99
24. Ince A, Yazici Y, Hamur yudan V, Yazici H. The frequency and clinical characteristics of methotrexate (MTX) oral toxicity in rheumatoid arthritis (RA): a masked and controlled study. *Clin Rheumatol.* 1996;15:491-494
25. Warner J, Brown A, Whitmore SE, Cowan DA. Mucocutaneous ulcerations secondary to methotrexate. *Cutis.* 2008;81:413-416.
26. Naidu A, Kessler HP, Pavelka MA. Epstein-Barr virus-positive oral ulceration simulating Hodgkin lymphoma in a patient treated with methotrexate: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:724-729
27. Weng RR, Foster CE 3rd, Hsieh LL, Patel PR. Oral ulcers associated with mycophenolate mofetil use in a renal transplant recipient. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68:585-588



28. Mahdavi M, Hejri GM. Oral ulcerations induced by mycophe-nolate mofetil following cardiac transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016;14:584-585
29. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119:35-47.
30. Dhikav V, Singh S, Swati P, Chawla A, Anand KS. Non- steroidal drug- induced gastrointestinal toxicity: mechanisms and manage-ment. *JACM*. 2003;4:315-322
31. Eis en D. The clinical characteristics of intraor al herpes simpl ex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86:432-437.
32. Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complica-tions of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:202-211
33. Sayers CL, Elliott G. Herpes simplex virus 1 enters human ke-ratinocytes by a nectin- 1- dependent, rapid plasma membrane fusion pathway that functions at low temper ature. *J Virol*. 2016;90:10379-10389
34. Andrei G, Snoeck R. Herp es simplex virus drug- resistance: new mu-tations and insight s. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:551-560
35. Hsiao CH, Yeung L, Yeh LK, et al. Pediatric herpes simplex virus ker-atitis. *Cornea*. 2009;28:249-253
36. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. The natural history of pri-mary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1999;16:259-263
37. Aoki FY, Law BJ, Hammond GW, Acyclovir-Gingivostomatitis Research Group. Acyclovir (AC V) suspension for treatment of acute herpes simplex virus (HSV) gingivostomatitis in children: a placebo (PL) controlled, double blind trial. 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, LA, 1993
38. Goldman RD. Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. *Can Fam Physician*. 2016;62:403-404
39. Hardy WD. Foscarnet treatment of ac yclovir- resistant herpes simplex virus infection in patients with acquired immunodefi-ciency s yndrome: preliminary results of a controlled, randomized, regimen-comparative trial. *Am J Med*. 1992;92:30S-35S
40. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart Lung*. 1998;27:209-212
41. ullo A. Pathogenesis and management of herpes simplex virus ker-atitis. *Eye (Lond)*. 2003;17:919-922
42. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus- 1 enceph-alitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016;13:493-508
43. Spruance SL, Stewart JC, Rowe NH, McKeough MB, Wenerstrom G, Freeman DJ. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis*. 1990;161:185-190



44. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, et al. Single- dose, patient- initiated famciclovir: a randomized, double- blind, placebo- controlled trial for epi-sodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:47-53
45. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, et al. High- dose, short- duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: re-sults of two randomized, placebo- controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1072-1080
46. Godfrey HR, Godfrey NJ, Godfrey JC, Riley D. A randomized clinical trial on the treatment of oral herpes with topical zinc oxide/glycine. *Altern Ther Health Med.* 2001;7:49-56
47. Kneist W, Hempel B, Borelli S. Clinical double- blind trial of topical zinc sulfate for herpes labialis recidivans. *Arzneimittelforschung.* 1995;45:624-626
48. Dworkin RH, Barabano RL, Tyring SK, et al. A randomized, placebo- controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in her-pes zoster. *Pain.* 2009;142:209-217.
49. Nagel MA, Gildea D. Complications of varicella zoster virus reactiva-tion. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15:439-453.
50. Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M, Pittaluga S, Jaffe ES. EBV positive mucocutaneous ulcer—a study of 26 cases associ-ated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:405-417
51. McGinness JL, Spicknall KE, Mutasim DF. Azathioprine- induced EBV- positive mucocutaneous ulcer. *J Cutan Pathol.* 2012;39:377-381
52. Sadasivam N, Johnson RJ, Owen RG. Resolution of methotrexate- induced Epstein- Barr virus- associated mucocutaneous ulcer. *Br J Haematol.* 2014;165:584
53. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingi-vitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis.* 2008;14:556-560
54. Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, et al. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol.* 2008;79:4-24
55. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an interna-tional consensus meeting. Part 2. Clinical management and malig-nant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:164-178
56. Mockenhaupt M. Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg.* 2014;33:10-16
57. Law EH, Leung M. Corticosteroids in Stevens- Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for fu-ture research. *Ann Pharmacother.* 2015;49:335-342



58. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111:45-52
59. Woo S-B. *Oral Pathology: A Comprehensive Text and Atlas*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012
60. Porro AM, Caetano Lde V, Maehara Lde S, Enokihara MM. Non- classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol*. 2014;89:96-106
61. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30:70-77
62. Solomon LW. Chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis*. 2008;14:383-389
63. Qari H, Villasante C, Richert J, Rees T, Kessler H. The diagnostic challenges of separating chronic ulcerative stomatitis from oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120:622-627
64. Chorzelski TP, Olszewska M, Jarzabek-Chorzelska M, Jablonska S. Is chronic ulcerative stomatitis an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur J Dermatol*. 1998;8:261-265
65. Chan LS, Regezi JA, Cooper KD. Oral manifestations of linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:362-365
66. O'Regan E, Bane A, Flint S, Timon C, Toner M. Linear IgA disease presenting as desquamative gingivitis: a pattern poorly recognized in medicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:469-472.
67. Cohen DM, Bhattacharyya I, Zunt SL, Tomich CE. Linear IgA disease histopathologically and clinically masquerading as lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:196-201
68. De Re V, Magris R, Cannizzaro R. New insights into the pathogenesis of celiac disease. *Front Med*. 2017;4:137
69. Shouval DS, Rufo PA. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: a review. *JAMA Pediatr*. 2017;171:999-1005
70. Rose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:63-68
71. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12:265-282
72. Alpsy E. Behçet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43:620-632



73. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. How to deal with Behcet's disease in daily practice. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:105-116
74. Alibaz-Oner F, Mumcu G, Kubilay Z, et al. Unmet need in Behcet's dis-ease: most patients in routine follow- up continue to have oral ulcers. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1773-1776
75. Volle G, Fraison JB, Gobert D, et al. Dietary and nondietary trig-gers of oral ulcer recurrences in Behcet's disease. *Arthritis Care Res.* 2017;69:1429-1436.
76. Bentham J, Morris DL, Graham DSC, et al. Genetic association anal-yses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2015;47:1457-1464
77. Sanchez E, Comeau ME, Freedman BI, et al. Identification of novel genetic susceptibility loci in African American lupus pa-tients in a candidate gene association study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3493-3501
78. Louis PJ, Fernandes R. Review of systemic lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:512-516
79. Parodi A, Parodi A, Massone C, et al. Measuring the activity of the dis-ease in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2000;142:457-460
80. Mei HE, Hahne S, Redlin A, et al. Plasmablasts with a mucosal phe-notype contribute to plasmacytosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2018-2028
81. Aterido A, Julià A, Carreira P, et al. Genome- wide pathway analysis identifies VEGF pathway association with oral ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:138
82. Kotter I, Deuter C, Gunaydin I, Zierhut M. MAGIC or not MAGIC—does the MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) syndrome really exist? A case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:S108-S112
83. Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: dis-ease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2015;22:23-29.
84. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in chil-dren. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:439-444
85. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:35-39