



AUTOIMMUNE DISEASES WITH ORAL SYMPTOMS

ORAL BULGU VEREN OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Melike YURTTAŞ¹, Esin BOZDEMİR², Betül KARAGÖZ³

¹ Asst. Prof., Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Kutahya Health Sciences University, Kutahya/TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-3311-1642

² Assoc. Prof., Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Suleyman Demirel University, Isparta/TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-2421-3807

³ Res. Asst., Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Kutahya Health Sciences University, Kutahya/TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-8507-8549

Corresponding Author:

Betül KARAGÖZ,

Address: Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Kutahya Health Sciences University, Kutahya, TÜRKİYE

E-mail: btlkrz45@gmail.com, Phone: +90 507 799 95 76

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: January 11, 2022

Accepted / Kabul: June 21, 2022

Online Published / Yayınlanma: June 30, 2022

DOI:

YURTTAS M., BOZDEMİR E., KARAGOZ B. Autoimmune Diseases with Oral Symptoms. Dent & Med J - R. 2022;4(2):103-115.

Abstract

Oral lesions like ulceration, vesicle, bullae are seen as some of the autoimmune diseases that may be first found to guide the diagnosis when they occur at an early stage of the diseases. These lesions may appear with the skin lesions of the diseases that can be found anywhere in the body. Therefore, directing the patients with lesions in the mouth to the dermatologist for a skin examination and follow-up. This study is informed about etiology, clinical features, and treatment of autoimmune diseases such as lichen planus and pemphigus vulgaris which are caused symptoms in the oral mucosa.

Keywords: Autoimmune diseases, Mucocutaneous, Aphthous stomatitis, Lichen planus.

Özet

Otoimmun hastalıkların bazılarında ülserasyon, vezikül ve bül gibi ağız lezyonları, hastalığın erken döneminde ortaya çıktığında tanı koymada yol gösterici ilk bulgu olabilir. Bu lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde bulunabilen deri lezyonlarıyla birlikte görülebilir. Bu nedenle ağızda lezyon olan hastada derinin tamamının muayenesi için hastanın dermatoloğa yönlendirilmesi ve takibi önemlidir. Bu derlemede oral mukozada bulgu veren liken planus, pemfigus vulgaris gibi otoimmun hastalıkların etiyolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmun hastalıklar; Mukokutanöz; Aftöz Stomatit; Liken planus.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Bazı otoimmün hastalıklar ağızda ülserasyon, vezikül ve bül oluşumu gibi semptomlara neden olabilir. Bu semptomlar vücudun herhangi bir yerinde bulunabilen deri lezyonlarıyla birlikte görülebilir. Bu nedenle ağızda lezyon olan hastada deri muayenesi ihmal edilmemelidir. Bazen pemfigus vulgariste olduğu gibi deri lezyonları oluşmadan başlangıç lezyonu ağız mukozasında görülebilir (1, 2).

İmmün sistem, normal koşullarda çok fazla sayıda ve çeşitte patojen ile diğer yabancı antijenlere yanıt verebilirken, antijenik potansiyeldeki vücudun ürettiği kendi kendine antijenlere yanıt vermez. İmmün sistemin kendi kendine antijenlere yanıt vermediği duruma immünolojik tolerans; verdiği duruma ise otoimmünite denir. Otoimmünite, kendi kendine antijenlere karşı antikor üretilmesi ya da kendi kendine antijenlere tepkili T hücrelerinin aktivasyonu sonucu gelişmektedir ve önemli bir hastalık nedenidir (3).

Bu derlemenin amacı: oral mukozada bulgu veren otoimmün hastalıkların etiyolojisi, klinik özellikleri ve tedavisi hakkında bilgi vermektir.

LİKEN PLANUS:

Liken planus (LP) sebebi bilinmeyen kronik, inflamatuvar, mukokutanöz bir hastalıktır. Epitel ve bağ doku arasında çok sayıda T lenfosit (CD4+ ve özellikle CD8+ T lenfositler) birikimiyle karakterizedir. Oral mukoza ve deriyi birlikte %40 oranında, sadece deriyi %35 ve sadece oral mukozayı (oral liken planus-OLP) %25 oranında etkilemektedir. Oral mukoza ve deriyi birlikte tutan olgularda, oral mukoza lezyonları deri lezyonlarından haftalar hatta aylar önce ortaya çıkabilir (4, 5).

OLP oluşumuna sebep olan faktörler arasında; sistemik ilaçlar (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), antihipertansif ilaçlar), dental materyaller (amalgam, kompozit rezin, nikel, kobalt ve altın içeren restoratif materyaller) enfeksiyöz ajanlar, stres sayılabilir (6-8).

LP; 50-60'lı yaşlarda görülen, daha çok kadınlarda saptanan bir hastalıktır. Çocuklar nadir etkilenir. LP; deri, oral mukoza, tırnaklar, genital mukoza ve kafa derisini etkileyebilir. Oral kavitede görülen LP'nin formları; retiküler, plak, papüller, eritematöz veya atrofik, büllöz olarak ayrılır (5, 7, 9). Oral mukozada birbirini kesen beyaz keratolitik çizgiler (Wickham çizgileri) ile ağsı veya dantel görünümde olup sıklıkla bukkal mukozada görülen en yaygın tip retiküler tiptir (5, 9). Lezyon merkezinin ülsere olduğu, erozyon alanının çevresindeki keratolitik beyaz çizgiler ve eritemin gözlendiği form eroziv formudur. Beyaz çizgiler üzerinde belirgin kırmızı alanlar şeklinde sıklıkla yapışık diş etinde görülen formu atrofik veya eritematöz formudur (Resim 1) . Bu formda hastalar sıklıkla hassasiyet, yanma ve genel bir rahatsızlıktan şikâyetçidir. Lökoplakiye benzer fakat çok odaklı bir dağılım gösteren, primer olarak dil dorsumu ve bukkal mukozada görülen form ise plak formudur. Nadir karışılmalı büllöz formunda ise kısa ömürlü büller rüptüre olup ağrılı ülserler meydana getirir. Daha çok bukkal mukozada özellikle posterior ve inferior bölgede, dilin lateralinde görülür (5).



Resim 1. Sağ bukkal mukozada ağsı ve dantel görünümde beyaz keratotik çizgiler (retiküler LP)

Deride görülen LP; küçük, menekşe renkli, düzensiz şekilli, kaşıntılı papüllerle karakterizedir. Deri lezyonları daha çok önkol fleksör yüzeyde ve bilekte ortaya çıkar (Resim 2) (10).



Resim 2. Bilekte menekşe renkli, düzensiz şekilli LP (deride LP).

Hastalığın teşhisinde direkt immunofloresan yöntemiyle %65,8 pozitif sonuç alınmıştır. Pozitif olan durumlarda bazal membranda IgA, IgM, IgG veya kompleman C3 depozisyonu ve düzensiz fibrinojen paterni bulunmuştur. Direkt immunofloresan yöntemine hassas olan intraoral bölgeler; bukkal mukoza, üst labial mukoza, ağız tabanı ve sert damaktır (5).

OLP tedavisinde ilk aşama olarak; lezyonları başlatıcı ve provake edici semptomların ortadan kaldırılması gerekir. Hastalarda oklüzyon dışı ve kırık dişler, uyumu bozuk protezler, keskin kenarlı restorasyonlar varsa düzeltilmeli, hastaların ağız hijyeni sağlanmalı ve alkol, sigara kullanımından kaçınması önerilmelidir. Hastalarda ağız yanması gibi kandidiyal enfeksiyon semptomları varsa antifungal terapi uygulanır (7, 8). Kortikosteroidler, topikal ve sistemik vitamin A analogları (retinoidler) gibi ilaçlar ve psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisi LP ve OLP tedavisinde kullanılmaktadır (5, 6).

LUPUS ERİTEMATOZUS:

Lupus eritematozus (LE); sebebi bilinmeyen, dolaşımda otoantikorların saptandığı aktivasyon ve remisyonlarla karakterize otoimmün hastalıktır. Sistemik (akut), kronik kutanöz (diskoid), subakut kutanöz LE olmak üzere 3 formu vardır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), şiddetli organ tutulumu yapan kronik seyirli formudur. Diskoid lupus eritematozus (DLE), daha az agresif olup, deriyi tutar ve nadiren sistemik forma

dönüşür. Subakut kutanöz LE, SLE ve DLE arasındaki deri lezyonları, hafif sistemik tutulum ve anormal antikorlarla karakterize formudur (4, 5, 8, 10).

LE'nin etiyojisi tam olarak açıklığa kavuşmasa da genetik yatkınlık, sigara, alkol, ultraviyole ışınlar, hormonlar, Epstein Barr virüsü ve Hepatit C virüsü gibi infeksiyöz ajanlar ve epigenetik LE'nin etiyojistik faktörleri olarak bildirilmiştir (11).

Karakteristik olarak orta yaşlarda, kadınlarda görülen DLE; deride, en çok yüzde ve kafatasında solgun lezyonlar şeklinde gözlenir. Lezyonlar, güneş ışığının doğrudan etkilediği alanlarda, baş boyun bölgesinde daha çok görülür. Oral bölgede ve vermilyon hattında bulunan lezyonlar, sıklıkla deri lezyonlarıyla birlikte görülür (6, 9). Kutanoz DLE hastalarının %25'inde müköz membran lezyonları görülür. Bukkal mukoza, dil, diş eti, vermilyon en çok etkilenen bölgelerdir. Lezyonlar; merkezi kırmızı atrofik veya eroziv bir alan ve etrafında noktalar şeklinde uzanan kırmızı veya beyaz keratotik ince çizgilerle karakterizedir. Klinik görünümle tam teşhis koymak mümkün değildir (5, 8).

SLE; ortalama 30'lu yaşlarda, kadınlarda erkeklere göre 8-10 kat daha fazla görülür. Yaygın sistemik bulguları; ateş, kilo kaybı, artrit, genel bir halsizliktir (5). Yüzde, burun yan taraflarında, zigoma bölgesinde kelebek şeklinde kırmızı döküntüler vardır. Güneş ışığı, lezyonları daha kötü hale getirebilir (9). SLE'li hastalarda oral lezyonlar deri lezyonlarından önce veya sonra oluşabilir. SLE'deki oral lezyonlar DLE'dekiler ile benzerlik gösterir fakat daha ülseredir. Lezyonlar beyaz, striyalı ve düzensiz atrofik alanlar veya sığ erozyonlar şeklindedir. Bunun yanı sıra hastalarda ağız kuruluğu ve ağızda yanma, yutkunmada güçlük, periodontal hastalıklar, kandidiyazis de oluşabilir (4, 5, 8). SLE'de hastalık ilerledikçe çok sayıda organ tutulumu olur ve en çok eklem, böbrek, kalp ve akciğer etkilenir (5). Hastalarda ölüme en çok sebep olan böbrek lezyonlarıdır (glomerulonefritler) (12).

SLE ve DLE arasında bir form olan subakut kutanöz LE'de lezyonlar güneş ışığının doğrudan etkilediği bölgelerde görülür ve deride sertlik göstermez, skar bırakmadan iyileşir. Hafif şiddette artrit ve sınırlı organ tutulumu görülür veya organ tutulumu hiç görülmez (5, 8).

DLE hastalarının %75'inde, SLE hastaların tümünde direk immunofloresan yöntemiyle deri ve mukozal lezyonlarda IgG, IgM, IgA depoziti görülür. Buna lupus bant testi denir. SLE'de; antikorların serolojik testlerinden pozitif sonuç alınır. SLE teşhisi için ANA testi güvenilir ve spesifik bir testtir (5).

LE tedavisinde; hastalar özellikler güneş ışığından ve stresten, sıcak ve baharatlı yiyeceklerden, soğuktan kaçınmalıdır (9). DLE, genellikle topikal kortikosteroidlerle tedavi edilir. İnatçı vakalarda antimalaryal ilaçlar ve sulfonlar kullanılabilir (5, 8). SLE tedavisinde ise sistemik steroidler ve immunosupresif ilaçlar kombine olarak kullanılabilir. Antimalaryal ve NSAİ'ler de hastalığın kontrolü için önerilebilir (4, 10).

PEMFİGUS VULGARIS:

Pemfigus, intraepitelyal büllerle karakterize, mukokutanöz, tedavi edilmezse ölüme sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla ağız içerisinde görülen lezyonlar hastalığın ilk bulgusudur ve tedaviye geç yanıt verir. Pemfigusta, hücreler arası adezyonda bozulma ve kayıp meydana gelir ve epitel hücrelerinin

ayrılması olarak bilinen akantolizis oluşur. Büllerin rüptüre olmasıyla; ağrı, halsizlik, sıvı kaybı ve elektrolit seviyesinde dengesizliğe sebep olan ülserler meydana gelir (5, 8, 13).

Pemfigus'un intraepitelyal tutulumun seviyesine göre 4 ayrı formu vardır. Bunlar; pemfigus vulgaris, pemfigus vegetans, pemfigus eritematozus, pemfigus foliaseöz. Pemfigus vulgaris, vakaların %80'inden fazlasını oluşturan pemfigusun en yaygın şeklidir (14). Sadece pemfigus vulgaris ve pemfigus vegetans oral mukozada bulgu verir. Pemfigus vegetans nadir olarak görülür ve pemfigus vulgarisin bir varyantı olarak kabul edilir (4, 5, 8, 10).

Pemfigusun, genetik yatkınlığı olan kişilerde hazırlayıcı faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (15). Pemfigusu tetikleyen ve alevlendiren faktörler; ilaçlar, yiyecekler, stres, hormonlar, gebelik, ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, neoplaziler, besleyici faktörler ve virüslerdir (16).

PV, sıklıkla dördüncü ve beşinci dekatta teşhis edilir. Her iki cinsiyette de eşit oranda görülür. Daha çok Akdeniz bölgesinde ve Güney Asyalılarda görülür. Hastaların %60'ında ilk bulgu oral mukozada meydana gelirken bazı oral lezyonların kutanöz lezyonlardan 1 yıl önce oluştuğu rapor edilmiştir. Büller hızlıca rüptüre olarak ağrılı, kırmızı, ülsere tabaka oluşturur. Lezyonlar küçük aftöz ülserlerden, geniş, haritaya benzer lezyonlar şeklinde görülebilir. En çok bukkal mukoza, diş eti, sert damak, ağız tabanı, dilin ventral yüzü ve dudaklar etkilenir. Hastalıktan etkilenmeyen mukozada hafif sürtünme ile epitelde soyulma meydana gelmesi veya bül oluşumu Nikolsky testinin pozitif olduğunu gösterir. Hastalarda yemek yemede ağrı, hassasiyet sonucu kilo kaybı ve malnutrisyon görülür (14). Deri lezyonları gevşek veziküller ve büllerle karakterizedir. Büller saatler içinde veya birkaç günde rüptüre olur ve geriye eritematöz, eroziv bir yüzey kalır (4, 17).

PV teşhisini doğrulamak için standart biyopsinin yanında direkt immunofloresan (DIF) kullanılır. DIF dokuda bulunan otoantikörleri saptamak için kullanılır. DIF testinde lezyon çevresinde hemen hemen her zaman IgG tipi hücre içi otoantikörler saptanır. Kompleman C3 ve daha az olmak üzere IgA tipi antikörler de tespit edilebilir. Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) testiyle de tanı koymak mümkündür (5).

PV tedavisinde kortikosteroidlerin sistemik uygulanması ile beraber nüks riskini azaltıcı tedavi olarak immune sistemi baskılayan ilaçların kullanılması pemfiguslu hastaların prognozunu dramatik olarak düzeltmiş, ölüm oranlarında da büyük oranda düşüş görülmüştür. Sistemik tedaviye ek olarak intraoral lezyonlarda topikal kortikosterooidler kullanılabilir (5).

MUKÖZ MEMBRAN PEMFIGOİDİ:

Muköz membran pemfigoidi (MMP) kronik, büllöz, otoimmün bir hastalık olup, daha çok oral ve okuler muköz membranı etkiler. Sadece diş etini etkilerse gingivozis veya desquamatif gingivitis olarak adlandırılır (4, 5, 8). Şiddetli mukozal enflamasyon, ilaçlar, virüsler, ultraviyole ışın ve genetik yatkınlık gibi faktörlerin hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (18). Ortalama 50-60 yaşlarında, kadınları daha fazla etkileyen hastalık çocuklarda nadiren rapor edilmiştir. En çok görüldüğü 3 bölge oral mukoza (%85), oküler konjunktiva (65%), nazal mukozadır. (%20-40) (19).

MMP vezikül veya büller şeklinde başlar. Pemfigusun aksine pemfigoidde büllerin fark edilebilir olmasının nedeni; subepitelyal alanda oluşan bül duvarlarının daha kalın ve güçlü olması nedeniyle daha az frajil

olmasıdır. Büller rüptüre olduğunda; geniş, ağrılı, yüzeysel ülserler ortaya çıkar. İntraoral lezyonlar; en çok yapışık dişetinde görülür. Gingival lezyonlar sıklıkla parlak, kırmızı renktedir ve birleşen ülsere lezyonlar serbest dişetine doğru uzanır ve skar bırakmaz (5, 8, 10). Lezyonlar tedavi edilmezse haftalarca hatta aylarca kalabilir. Perilezyonel alanda epitel kolaylıkla soyulur ve submukoza çıplak kalır (Nikolsky pozitif). Hastalarda ağrılı ülsere lezyonlar nedeniyle oral hijyen tam sağlanamaz. Bu durum dental plak birikimine sebep olur. Lezyonlar kronik ve inatçı olup özellikle göz lezyonları skar bırakarak iyileşir (5).

MMP teşhisinde, DIF incelemede; perilezyonel mukozada primer olarak lineer homojen IgG ve C3 depolanması görülürken IgA ve IgM de görülebilir. Bazı hastalarda indirekt immunofloresan yöntemiyle dolaşımda otoantikor saptanabilir fakat otoantikorların düşük değerinde olması daha hassas teknikleri gerektirir (5).

MMP tedavisi; sadece oral mukozanın ve/veya derinin etkilendiği düşük risk grubunda topikal steroidlerle yapılabilir. Topikal kortikosteroid tedavisinin başarısız olduğu vakalarda; güçlü immune sistemi baskılayan ajanlardan faydalanılabilir (19, 20). Topikal ve intralezyonel steroidlerin etkisiz olduğu durumlarda ve yüksek risk gruplarında sistemik steroid kullanılmalıdır (5, 21). Oral MMP hastalarında oküler lezyonların da tabloya eşlik etmesi sonucu körlük meydana gelebilir, dolayısıyla oral MMP saptanan hastaların oftalmolojik muayenesi ihmal edilmemelidir (8, 10).

BÜLLÖZ PEMFİGOİD:

Büllöz pemfigoid (BP), sıklıkla yaşlılarda görülen, epidermal bazal membrana karşı gelişen spesifik antikorlar ile karakterize otoimmün büllü hastalıktır (22). Tipik olarak yaygın deri lezyonları ve mukozal tutulum söz konusudur (5, 23). BP'de ilk semptom genellikle kaşıntıdır, daha sonra normal veya eritemli deri üzerinde gelişen berrak sıvı dolu gergin büller şeklinde lezyonlar görülür. Büller birkaç gün sonra rüptüre olur ve yüzeysel bir krut bırakır daha sonra skar bırakmadan iyileşir. Lezyonlar sıklıkla gövdede ve ekstremitelerin proksimal yüzeylerinde oluşur (5, 24).

Oral mukozal tutulum nadir görülmekle birlikte görülme sıklığı %8-39 arasında rapor edilmiştir. BP lezyonlarını MMP lezyonlarından ayırt etmek güçtür. Oral mukozada özellikle yapışık diş eti en çok etkilenen bölgedir. Oral lezyonlar deri lezyonlarına benzer, büll olarak başlar fakat daha çabuk rüptüre olur. Daha sonra düzgün, belirgin marjinlerle karakterize geniş, sığ ülserler oluşur (8, 10). Büllerin üzerine parmakla vertikal basınç yapıldığında sağlam dokuya doğru birkaç yöne yayıldığı (Asboe-Hansen belirtisi) görülür (25).

BP teşhisinde; DIF ile bazal membran boyunca bant şeklinde IgG ve C3 birikimi görülür. İndirek immunofloresanda hastaların serumunda otoantikor (IgG) saptanmıştır. Pemfigusun aksine, dolaşımdaki otoantikor seviyesi hastalığın evresiyle ilişkili değildir. Subepidermal vezikülde eozinofilden zengin bir inflamatuvar infiltrasyon görülür. Epidermiste bazal tabakadaki vakuoler değişiklikler, subepidermal ayrışmalara ve sıvı dolu gergin büllerin oluşumuna sebep olur (5, 8, 10).

Lokalle BP tedavisinde topikal kortikosteroidler yeterlidir. Daha şiddetli vakalarda sistemik kortikosteroid kullanımı önerilir. Steroide cevap alınamayan hastalarda immune sistemi baskılayan ilaçlar kullanılabilir (8).

ERİTEMA MULTİFORME:

Eritema multiforme (EM), kendi kendini sınırlayan, deride target lezyonlarla ve oral ülserasyonla karakterize, hipersensitivite reaksiyonundan meydana geldiği düşünülen bir hastalıktır. EM minörde tipik target lezyonla karakterize tek mukozal ülserasyon görülürken; EM majorde derideki target lezyonlarıyla birlikte birden fazla müköz membranda ülserasyon görülür (26). Hastalığı tetikleyen veya başlatan faktörlerin; HSV (özellikle HSV-1 ve HSV-2), histoplazmozis, mikoplazma gibi enfeksiyonlar veya barbitürat, sülfonamid, penisilin, salisilat, antimalaryal ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı olabileceği düşünülmektedir (5).

EM genellikle 20-30 yaş civarında, sıklıkla erkeklerde görülen, akut, kendini sınırlayan, deri, mukoza veya hem deri hem mukozayı etkileyen bir hastalıktır. Kutanöz EM hastalarında %25-%50 arasında oral lezyonlar bulunmaktadır. Bu lezyonlar kronikleşebildiği gibi tekrarlayan akut özellikte de olabilir (5, 8).

EM'nin klasik lezyonu target veya iris lezyonudur. Bu lezyonlar yuvarlak, düzgün sınırlı olup, periferali pembe hatla çevrili, koyu kırmızı alan, solgun pembe veya ödematöz katman şeklinde görülür (5, 8). Oral EM lezyonları yüzeysel, eritematöz ve hiperkeratotik plaktan, ağrılı, derin hemorajik büller ve erozyonlar şeklinde değişik şekillerde görülebilir. Oral mukozada herhangi bir bölgede görülebilirken, dudaklar, bukkal mukoza, sert damak ve dil en sık etkilenen bölgelerdir. Lezyonlar 3-5 hafta içinde skar bırakmadan geriler fakat yeniden ortaya çıkabilir. Dudaklar şişmeye eğilimlidir ve dudaklarda kanamalı kabuklu alanlar oluşur (5, 8).

EM spektrumunun şiddetli formu olan EM majorde; ağız, göz, deri, genital bölge, özefagusta ve solunum yollarında eş zamanlı tutulum görülür. Oküler inflamasyon (konjunktivit ve uveit) sonucunda hastalarda skar oluşabilir ve körlük meydana gelebilir (5, 8, 27).

Target (iris) ve deri lezyonlarının varlığında EM tanısı kolayca yapılır. Hastalığın tam teşhisinin koyulabildiği durumlarda biyopsi EM için spesifik olmadığı için biyopsi yapmak gereksizdir (5).

Eritema multiforme tedavisi altta yatan etiyolojiye ve hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Hafif şiddetli EM minor tedavisinde, oral hijyenin sağlanması, oral antihistaminik ve topikal kortikosteroid kullanımı yeterli olabilirken, EM major tedavisinde; sistemik kortikosteroidler ve immune sistemi baskılayan ilaçlar kullanılması gerekir (5, 27).

BEHÇET HASTALIĞI:

Behçet hastalığı (BH); gastrointestinal, kardiyovasküler, ürogenital, solunum, santral sinir sistemi, göz, eklemler ve deriyi tutan multisistem bir hastalık olup, tekrarlayan aftöz ülserlerle karakterizedir. BH'nin etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerle tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıt sonucu hastalığın ortaya çıktığı yaygın olarak kabul edilen görüştür (28).

Behçet hastalığının teşhisi; klinik semptomlara ve birden fazla sistem tutulumuna bağlı olarak koyulur. Biyopside spesifik bir bulgu olmadığı gibi, tanıyı destekleyici bir laboratuvar bulgusu da bulunmamaktadır.

Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine göre (1990) BH tanısının koyulabilmesi için tekrarlayan oral aftlar olmazsa olmaz bulgudur. Oral aftlara (12 ayda en az 3 defa herhangi bir şekil, boyut ve sayıda) ek olarak aşağıdaki 4 majör belirtiden en az 2 tanesinin bulunması gereklidir.

1. Genital ülserler (anal ülserler, genital bölgede lekeler, erkeklerde büyümüş testisler ve epididimitis)
2. Deri lezyonları (Papülo-püstüller, folikülit, eritema nodosum, kortikosteroidlere bağlı olmayan ergenlik sonrası dönemdeki akne).
3. Göz enflamasyonları (İritis, üveitis, retinal vaskülit, vitreus).
4. Paterji reaksiyonunun varlığı (29).

Paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir (30).

BH'nin başlıca semptomlarından biri olan oral aftöz ülserler; oval-yuvarlak şekilli, ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin ile kaplıdır (Resim 3). Ülserlerin çevresinde hiperemik bir enflamatuar halo bulunur ve genellikle skar bırakmadan iyileşir. Ülserler; dudak, bukkal mukoza ve dil gibi keratinize olmayan mukozada meydana gelir. Oral aftöz ülserler hastaların %75-90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda oral aftöz ülserler başladıktan sonra hastalığın tanısının koyulmasını sağlayacak ek belirtilerin gelişmesi için ortalama 4-8 yıl arasında bir süre geçtiği gösterilmiştir (31). Behçet hastalığı için karakteristik olan paterji reaksiyonu minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtıdır (32).



Resim 3. Dilin sağ lateralinde ve dil ucunda, oval-yuvarlak şekilli, sarı fibrin ile kaplı, çevresi hiperemik oral aftöz ülser.

BH'nin tedavisinde amaç semptomların ortadan kaldırılması, inflamasyonun erken dönemde baskılanarak kalıcı organ hasarının önlenmesidir. Sistemik steroidler ve steroidlerin yerine veya steroidlere ek olarak immune sistemi baskılayan ilaçlar kullanılabilir (5, 33).

SJÖGREN SENDROMU:

Sjögren sendromu (SS) lakrimal ve tükürük bezlerinde lenfositik infiltrasyonla karakterize, başlıca semptomu ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjunktivit sikka) olan otoimmün bir hastalıktır. Bu sendrom, romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıklarda da görülebilir (5, 34).

Hastalık sadece ekzokrin bezlerinde tutulum yaptıysa 'Primer Sjögren Sendromu', ağız ve göz kuruluğuna ek olarak bağı dokusu hastalığıyla ilişkili bir tutulum varsa 'Sekonder Sjögren Sendromu' olarak adlandırılır (5). Primer ve sekonder formlarının ayrımı, romatoid artrit gibi hastalıkların bulunmasıyla kolayca yapılır. Bu ayrımın yapılması primer SS'li hastalarda normal popülasyona göre lenfositiküler malignansi görülme olasılığının 44 kez daha fazla olması nedeniyle önemlidir (5, 35).

Epstein-Barr virus, retrovirüsler, koksakivirüsler ve Hepatit C virüsü gibi infeksiyöz ajanlar SS'de önemli bir yere sahiptir (6) ayrıca SS'de genetik yatkınlık olduğu da bilinmektedir. SS varlığında birinci derece akrabalarda kesin veya olası SS olma olasılığının 4,4 kat arttığı saptanmıştır (5, 35).

50'li yaşlarda daha çok görülür ve hastaların %90'ını kadınlar oluşturur. Çocuk ve ergenlerde nadirdir. Hastalığın teşhisi; hastanın şikâyetleri, laboratuvar bulguları, klinik muayene ve tükürük bezlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesiyle yapılır. SS hastalarında tükürük bezlerinin etkilenmesi sonucu tükürük akış hızı azalmakta ve hastalarda ağız içi ve çevre dokularda çeşitli bulgular görülmektedir. Hastalarda; sıvı alımında artış, öksürük nöbetleri, ses bozukluğu/konuşma güçlüğü, kuru gıdaları çiğneme ve yutma güçlüğü, ağız kuruluğu nedeni ile uykuda rahatsızlık, baharatlı gıdalara hassasiyet, ağızda yanma duygusu, ağız kokusu, tükürük bezlerinde ağrı, protez kullanma güçlüğü, diş çürüklerinin görülme sıklığında artış görülebilir. Ayrıca ağız mukozasında kuru-parşömen benzeri görünüm, ağız tabanında tükürük göllenmesinin olmaması, kıvamlı tükürük, dudakta fissürler ve dilde filiform papillalarda atrofi, kandida infeksiyonu sıklık ve şiddetinde artış, parotiste tekrarlayan ve simetrik şişlik meydana gelir (36).

Sjögren sendromunda, major tükürük bezlerinin parankiminde T lenfosit infiltrasyonu vardır. Labial tükürük bezi biyopsi örneğinde tükürük komponentinin değerlendirilmesinde; glanduler alanda 50 veya daha fazla lenfosit saptanırsa fokus olarak adlandırılır. Komponentte 4 mm² alanda birden fazla fokus varsa Sjögren sendromunu düşündürür (5).

SS tedavisi; asıl olarak lokal uyarıcı tedaviler ve organ tutulumuna göre steroid, hidroklorokin ve sistemik immünsupresif tedavilerden oluşmaktadır. Ağız kuruluğu yakınması olan hastalara gün içerisinde bol miktarda su tüketmeleri önerilebilir. Hastalar, ağız hijyenini sağlamaları konusunda eğitilmeli, diş çürüğü açısından yüksek risk grubunda buldukları için rutin olarak 3-4 ay aralıklarla diş hekimi tarafından kontrol edilmeli ve diyet modifikasyonu, topikal flor uygulaması, remineralize solusyon kullanımı gibi uygulamalarla çürük oluşumunun önüne geçilmelidir (5). Ağız kuruluğu tedavisinde tükürüğün fizyolojik uyarılması şekersiz sakızlarla yapılabilir. Hastalarda tükürük sekresyonunu arttırıcı kolinerjik agonistler, yapay tükürük preparatları, ayrıca lubrikantların ağızda kalma süresini arttırmak amacıyla ısırma plakları kullanılabilir (37).

SUMMARY / SONUÇ

Oral mukozada otoimmün hastalıkları düşündürülen ve tanıya götüren tamamlayıcı bulgular görülebilir. Hatta bazen ağız lezyonu hastalığın diğer semptomlarından önce ortaya çıkarak hekimi uyarıcı nitelikte olabilir. Ağız mukozası yanında deride de bulgu veren otoimmün hastalıkların teşhisinde ağız mukozasında lezyonun belirlenmesinden sonra dikkatli bir dermatolojik muayenenin yapılması için hastanın dermatoloğa yönlendirilmesi ve takibi, hastalığın teşhisi ve hastanın hayat kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Acknowledgements / Teşekkür

Declaration of conflicting interests: The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding: The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References / Referanslar

1. Tüzün Y TB, Enver Ö. Dudak ve Ağız Boşluğu Hastalıkları, Dermatoloji. Ed Tüzün Y, Kotoğan A, Aydemir EH, Baransü O 2 Baskı. 1994;537-554.
2. Rogers RS MD, Ed. Moschella SL, Hurley HJ. Disorders of Oral Cavity, Dermatology. 3 Baskı Philadelphia; WB Saunders Company. 1992;2087-2122.
3. Çevikbaş U (editör) GM, Özgür M. . Robbins temel patoloji (basic pathology). 8 Basım, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2008;108-118.
4. Yücetaş Ş. Ağız ve çevre dokusu hastalıkları A. Güneş Tıp Kitabevi. 2005;s.352-355, 365-377.
5. Regezi JA SJ, Jordan RJK. Oral pathology clinical pathologic correlations. Elsevier science. 2008;92-98.
6. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KM, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(Suppl 1):S158-61.
7. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. Minerva Stomatol. 2009;58(10):519-37.
8. Neville BW DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. Third edition, Elsevier. 2008;782-792.
9. Rajendran R SB. Shafer's Textbook of Oral Pathology; 7th ed New Delhi, India: Elsevier. 2012;pp. 808-12.
10. Langais RP MC, Nield-Gehrig JS. Color atlas of common oral diseases. Lippincott Williams & Wilkins, fourth edition. 2009; pp.128-150.
11. Xiao G, Zuo X. Epigenetics in systemic lupus erythematosus. Biomed Rep. 2016;4(2):135-9.
12. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. Autoimmun Rev. 2012;12(2):174-94.

13. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:48.
14. Nguyen ET, Lin SK, Wu JJ. Pemphigus vulgaris with tense bullae. *Perm J.* 2015;19(1):77-8.
15. Stanley JR. Pemphigus. In: Freedberg IM EA WK, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th Ed, New York: McGraw-Hill Company. 2003;558-67.
16. Brenner S, Sasson A, Sharon O. Pemphigus and infections. *Clin Dermatol.* 2002;20(2):114-8.
17. Metin SM KO, Elmas ÖF, Bilen H, Akdeniz N, Çalık M, Atasoy M. 102 Pemfigus hastasının retrospektif değerlendirilmesi. *Türkderm.* 2015;49:125-8
18. Kanjanabuch P, Arporniem S, Thamrat S, Thumasombut P. Mucous membrane pemphigoid in a patient with hypertension treated with atenolol: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:373.
19. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am.* 2013;57:611-30.
20. Lee HY, Blazek C, Beltraminelli H, Borradori L. Oral mucous membrane pemphigoid: complete response to topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(5):604-5.
21. Neff AG, Turner M, Mutasim DF. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(3):617-26.
22. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(2):217-32
23. Bilic M MDBpIES, David BB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference.* New York, NY: Elsevier Science Inc. 2007;p.1-9.
24. Mihályi L, Kiss M, Dobozy A, Kemény L, Husz S. Clinical relevance of autoantibodies in patients with autoimmune bullous dermatosis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:369546.
25. Patel LM, Lambert PJ, Gagna CE, Maghari A, Lambert WC. Cutaneous signs of systemic disease. *Clin Dermatol.* 2011;29(5):511-22.
26. Ergüven M TE, Yılmaz Ö, Yıldız N. . . 2007; . Sistemik Lupus Eritematozus Vakalarında Klinik Prezantasyon ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi.* 2007;7(4)240-246.
27. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(2):82-88.
28. Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gül A, Ohno S, Mizuki N. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behçet's Disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51(6):431-6.
29. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Turkderm.* 2009;43 Özel Sayı 2: 42-7.
30. Evreklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(4):297-350.
31. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452-64.



32. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG, Kaplan G, Gogus F, Yazici H, et al. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol.* 2006;177:6415-21.
33. Yazıcı A. Behçet Hastalığı'nın Etiopatogenezi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2013;39(2)131-136.
34. Chen LY TM, Tsai LT, Lu HM, Jan CI. Primary Sjögren's syndrome initially presenting as submandibular mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. A case report. *Oncology Letters.* 2016;11:921-924.
35. Foster H, Walker D, Charles P. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *Br J Rheumatol.* 1992; 31:309
36. Hamburger J. Sjögren's syndrome-managing oral and systemic symptoms via a multidisciplinary approach. *Oral Diseases.* 2004;10(306-9).
37. Nakagawa Y. Management of drymouth in Sjogren's syndrome. *Jpn Dent Sci Rev.* 2011;47(115-23)