

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORAL TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN LİKEN
PLANUS HASTALARINDA DENTAL SERİ YAMA TESTİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nihal ALTUNIŞIK
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serpil ŞENER**

MALATYA-2013

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORAL TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN LİKEN
PLANUS HASTALARINDA DENTAL SERİ YAMA TESTİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nihal ALTUNIŞIK
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Serpil ŞENER**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde büyük emekleri olan değerleri hocalarım; sayın Prof.Dr. Mustafa Şenol, sayın Doç. Dr. Hamdi Özcan ve anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr.Yelda Kapıcıoğlu' na,

Hem eğitim sürecimde, hem de tez hazırlama döneminde büyük yardımları ve desteğini gördüğüm değerli tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Serpil Şener'e,

Ayrıca tezime katkılarımından dolayı Dr. Ahmet Hamdi Aytekin'e, Dr. Müfide Çavdar'a, Dermatoloji anabilim dalında birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, poliklinik hemşiremiz Sevim Şeker, bölüm sekreterlerimiz İbrahim Bahçalı ve Caner Erson'a,

Tez hazırlanması sırasında desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalından Sayın Yrd. Doç.Dr. Hilal Alan ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Son olarak hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama ve tezimin hazırlık aşamasında verdiği destekten dolayı ablam Dr.Sibel Altunışık Toplu'ya ve yeğenlerim Ayşe ile Yasin'e Sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Nihal ALTUNIŞIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Liken planus.....	2
2.1.1.Tanım.....	2
2.1.2.Tarihçe.....	2
2.1.3.Epidemiyoloji.....	2
2.1.4.Etyopatogenez.....	3
2.1.5.Klinik bulgular.....	5
2.1.6.Sınıflama.....	6
2.1.6.1.Şekline göre.....	6
2.1.6.1.1 Lineer liken planus.....	6
2.1.6.1.2 Annüler liken planus.....	7
2.1.6.2.Anatomik bölgesine göre.....	7
2.1.6.2.1 Mukozalar.....	7
2.1.6.2.1.1 Oral liken planus.....	7
2.1.6.2.1.2 Oküler liken planus.....	8
2.1.6.2.1.3 Genital liken planus.....	8
2.1.6.2.2 Tırnak.....	8
2.1.6.2.3 İnvers liken planus.....	9
2.1.6.2.4 Palmopantar liken planus.....	9
2.1.6.3 Morfolojik özelliğine göre.....	9
2.1.6.3.1 Hipertrofik liken planus (Verrükoz liken planus).....	9
2.1.6.3.2 Atrofik liken planus.....	9
2.1.6.3.3 Liken planoplaris (Foliküler liken planus).....	9
2.1.6.3.4 Aktinik liken planus.....	10
2.1.6.3.5 Pigmente liken planus (Liken planus pigmentozus).....	10

2.1.6.3.6 B����z liken planus ve liken planus pemfigoides.....	10
2.1.6.3.7 Liken planus eritematozus.....	11
2.1.6.3.8 Liken planus/lupus eritematozus overlap sendromu.....	11
2.1.7 Histopatoloji.....	11
2.1.8 Ayırıcı tanı.....	12
2.1.9 Liken planus ile ilişkili hastalıklar.....	12
2.1.10 Tedavi.....	13
2.1.10.1 Topikal tedavi.....	14
2.1.10.2 Sistemik tedavi.....	14
2.1.11 Prognoz.....	15
2.2 Allerjik kontakt dermatit.....	15
2.2.1 Tanı.....	16
2.2.1.1 Yama testi.....	16
2.2.1.1.1 Metod.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇLAR.....	36
7. ÖZET.....	37
8. SUMMARY.....	39
9. KAYNAKLAR.....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Dental serideki maddeler ve kullanım alanları.....	22
Tablo 2. Oral tutulumu olan ve olmayan grupta yaş ve cinsiyet dağılımı.....	24
Tablo 3. Hastaların dental seri yama testi pozitiflik oranlarına göre karşılaştırılması.....	26
Tablo 4. Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Oral liken planus hastalarının klinik tiplerine göre dağılımı.....	25
Şekil 2. Oral tutulumu olmayan liken planus hastalarının lezyon bölgelerine göre dağılımı	25
Şekil 3. Olguların hastalık süresine göre dağılımı.....	26
Şekil 4. Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı.....	29

KISALTMALAR DİZİNİ

LP	: Liken planus
HCV	: Hepatit C virüsü
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)
HSV-1	: Herpes simpleks virüs 1
EBV	: Epstein-Barr virüs
CMV	: Sitomegalovirüs
HHV-6,7	: İnsan herpes virüs 6,7 (Human herpes virus)
OLP	: Oral liken planus
HPV	: İnsan papilloma virüsü (Human papilloma virus)
Th 1	: T helper 1
IL	: İnterlökin (Interleukin)
TNF	: Tümör nekroz faktörü (Tumor necrosis factor)
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
TGF	: Transforming growth factor
HLA	: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
BP	: Büllöz pemfigoid
BPA	: Büllöz pemfigoid antijen
DİF	: Direkt immunfloresan
GVHD	: Graft versus host hastalığı (Graft versus host disease)
PUVA	: Psoralen+ Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
AKD	: Allerjik kontakt dermatit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP), ekstremitelerde yerleşen, kaşıntılı, morumsu papüllerle karakterize subakut veya kronik seyirli bir dermatozdur. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, diş tedavi materyalleri gibi birçok hastalık ve ajanın LP ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (1).

Yama testi, allerjik kontakt dermatit (AKD) tanısını doğrulayan ve kontakt allerjinin nedenini bulmamızı sağlayan önemli bir tanısal yöntemdir. Şüpheli kontakt allerjenleri sağlam görünümlü deriye irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonda ve sürede uygulayarak ekzematöz reaksiyonlar oluşturmak amaçlanır. Günlük hayatta en sık karşılaşılan kontakt allerjenler biraraya getirilerek standart test serileri oluşturulmuştur. (2,3). Standart seriler dışında hastanın mesleği ve klinik tabloyla uyumlu diğer özel yama testi serileri de (dental, kozmetik, ilaç, giyim vs.) tercih edilebilir (4).

Yama testi, sıklıkla AKD tanılı olgularda uygulanmakla birlikte diğer dermatolojik hastalıklarda da kontakt duyarlılığın saptanmasında tanısal önem taşımaktadır. Liken planusta, dental restoratif materyallere karşı oluşan kontakt duyarlılığın oral lezyon oluşumundaki rolünü destekleyen birçok çalışma bulunmakla birlikte oral tutulumun olmadığı olgularda kontakt duyarlanmanın hastalık üzerine olan etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, oral tutulumu olan ve olmayan LP olgularında, dental seri yama testi pozitiflik oranları ile en sık pozitif reaksiyon saptanan allerjenlerin karşılaştırılması ve dental restoratif materyallerin hastalık etyolojisinde rolü olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Liken Planus

2.1.1. Tanım

Liken planus, deri ve mukozaları tutan, etyolojisi tam olarak bilinmeyen subakut veya kronik seyirli bir dermatozdur (1,5). Deri lezyonları ekstremitelerde yerleşen kaşıntılı, morumsu papüllerle karakterizedir (1,6).

2.1.2. Tarihçe

Liken planus ilk olarak Erasmus Wilson tarafından 1869 yılında tanımlanmıştır (5,7). Wickham (5,8) 1895'te LP lezyonlarındaki çizgileri tanımlamış, Darier (5,9) ise 1909 yılında LP'nin histopatolojik bulgularını anlatmıştır. Graham Little ise 1919 yılında saçlı deri tutulumunu tanımlamıştır (5).

2.1.3. Epidemiyoloji

Liken planus sıklığı coğrafik olarak değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonun %0.22-1'ini (6), oral lezyonlar ise toplumun %1-4'ünü etkilemektedir (1). Olguların çoğunluğunu orta ve ileri yaş hastalar oluşturmaktadır ve hastalık bayanlarda daha sık görülmektedir (5). Hastaneye başvuran hastalar arasında yapılan çalışmalarda İsveç'te insidansı %0.78, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0.44, Filistin'de ise %0.14 olarak bulunmuştur (10).

Mukozal tutulum kutanöz LP vakalarının % 75'inde görülmektedir. Sadece oral tutulumu olan hastaların %10-20'sinde ise ilerleyen dönemlerde deri lezyonları ortaya çıkar (1).

2.1.4. Etyopatogenezi

Liken planus etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır ancak viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ilaçlar, diş tedavi materyalleri gibi birçok hastalık ve ajanın LP ile ilişkisi bulunmuştur (1). Oral liken planus (OLP) etyolojisinde de genetik altyapı, dental materyaller, ilaçlar, bakteriyel ve viral enfeksiyon ajanları, otoimmünite, besin allerjileri, stres, travma, diyabet, hipertansiyon ve bağırsak hastalıkları suçlanmaktadır (11).

Enfeksiyöz ajanlardan virüsler ve kandidanın hastalıktaki rolü birçok çalışmada incelenmiştir (5). Etiyolojide sorumlu olan virüslerden özellikle hepatit C virüsü (HCV) üzerinde durulmaktadır. Liken planusta HCV sıklığının kontrol grubuna göre artmış olduğunu gösteren birkaç olgu-kontrol çalışması bulunmaktadır. Liken planus hastalarında HCV prevalansı, çalışmanın yapıldığı ülkeye göre değişiklik göstermektedir. Almanya, İtalya, İspanya ve İran'da bu ilişki saptanırken Fransa ve İngiltere'de gözlenmemiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada (12), 41 LP hastasının 2'sinde (% 4.8) anti-HCV ve HCV-RNA birlikte pozitif saptanmış, 12 hastada (%29.2) anti-HBs, 3 hastada (% 7.3) HBsAg pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada Türk hastalarda HCV enfeksiyonu ile liken planus arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Liken planus tipleri içerisinde HCV enfeksiyonunun bulgusu olarak görülen en sık tip oral formdur. HCV RNA'sı OLP lezyonlarının %93'ünde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğiyle saptanmıştır (1,13).

Herpes simpleks virüs 1 (HSV-1), Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Herpes virüs 6 ve 7 (HHV-6 ve HHV-7)'nin OLP patogeneziindeki, HHV-7'nin kutanöz LP'daki rolü açık değildir. Bu virüslerin erozyon varlığına sekonder olabileceği düşünülmektedir. Çalışmalarda OLP'ta human papilloma virus (HPV) pozitif saptanma oranları %0 ile %100 arasında değişiklik göstermiştir. Fakat yakın

dönemde bildirilen penil eroziv LP tedavisini takiben gelişen HPV reaktivasyonu olgusu, lezyonlu dokuda HPV-DNA'sını saptamanın nedensel bir ilişkiyi doğrulamaktan ziyade immünsüpresif tedavinin sonucu olabileceğini desteklemektedir (14,15).

Liken planus gelişiminde kontakt allerjenler de rol oynayabilir. Amalgam (civa), bakır ve altın sorumlu tutulan metallere aittir. Literatürde yapılan bir çalışmada (16); OLP tanılı hastalarda amalgam(%19.3), civa (%19.3), nikel (%12.9), kobalt (%9.7) ve altına (%6.4) karşı pozitif reaksiyonlar saptanmıştır. İto ve ark. (17) ise çinko allerjisinin neden olduğu dissemine liken planuslu bir olgu bildirmişlerdir. Oral likenoid lezyonları olan hastalarda amalgam restorasyon materyalinin çıkartılması sonrası iyileşme bildirilmiştir (18,19). Oral LP'ta mukozal reaksiyon temas alanı dışında da yayılabilmektedir. Bu durumu sorumlu antijenin tükürükte çözünmesi ve dağılması açıklayabilir (1).

Birçok ilaç LP benzeri deri döküntüsü yapabilmektedir. İlaçların likenoid doku reaksiyonuna nasıl yol açtığı bilinmemekle birlikte bu reaksiyonun LP ile benzer şekilde oluştuğu düşünülmektedir. Antihipertansifler (kaptopril, enalapril, labetalol, metildopa, propranolol), antimikrobiyaller (etambutol, griseofulvin, izoniyazid, sulfametaksazol, tetrasiklin), antimalaryaller (klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin), antidepresanlar, antipsikotikler ve antikonvülzanlar (amitriptilin, karbamazepin, klorpromazin, imipramin, lorazepam, fenitoin), diüretikler (klortiyazid, hidroksiklortiyazid, furosemid, spironolakton), hipoglisemik ajanlar (klorpropamid, gliburid, tolazamid, tolbutamid), altın tuzları, nonsteroidal antiinflatuarlar (asetil salisilik asid, benoksaprofen, diflunizal, ibuprofen, indometazin, naproksen, sulindak), penisilamin, kinidin bu ilaçlardan bazılarıdır (1,14).

Liken planus etyolojisinde emosyonel faktörler üzerinde de durulmaktadır. Psikiyatrik bozuklukların (anksiyete, depresyon) hastalığın kaynağı mı olduğu yoksa kronik ağırlı lezyonların bir sonucu mu olduğu tartışmalıdır (13,14).

Hastalığın patogenezi ile ilgili birçok mekanizmalar öne sürülmüştür. Son literatür bilgileri LP'un T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğunu

düşündürmektedir. Oral LP'un ekzojen ve endojen faktörlerin başlattığı, otoantijenlere değişmiş immun cevapla sonuçlanan, hücrel immunité cevabındaki farklılaşma ile ilişkili olduğu güncel bilgilerle desteklenmektedir. İnflamatuvar infiltrattaki çoğu aktive T hücresi CD8⁺ dir. İnflamatuvar infiltrattaki aktive T hücreleri, keratinositler tarafından major histokompatibilite kompleks antijenlerinin sunumunu aktive eder. İnterlökin-1 (IL-1), IL-8, IL-10, IL-12 ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) gibi T hepler 1 (Th1) sitokinlerinin artmış üretimi, Langerhans hücreleri ve makrofajlar üzerindeki interselüler adezyon moleküllerinin (ICAM-1) ekspresyonunu artırır. Bu değişmiş immun yanıt bazal tabakadaki keratinositlerde apoptozla sonuçlanır ve hastalık aktivitesi saptanabilir. Liken planusta serum TNF- α düzeylerinin artmış olması hastalık patogenezinde TNF- α 'nın major rolü olduğunu desteklemektedir. Hastalık etyopatogenezindeki başka bir mekanizma da mast hücre degranülasyonu ve matriks metalloproteinazların aktivasyonunu içermektedir. Bazı araştırmacılar OLP'daki kronikliğin transforming growth faktör β (TGF- β) aracılı immunsüpresyondaki yetersizlikle kısmen açıklanabileceğine inanmaktadırlar. Fakat bu süreci başlatan sebep tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (13,20).

Oral LP'un otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Hastalığın kronik seyir göstermesi, yetişkin dönemde başlangıç, bayanlarda daha sık görülmesi, diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olması, hastalarda bastırılmış immunsüpresör aktivite, LP lezyonlarında otositotoksik T hücre klonlarının varlığı gibi birçok özellik hastalığın patogenezinde otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (11).

Literatürde ailesel LP olgularının bildirilmesi etyopatogeneizde genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Bazı özgül insan doku uygunluk antijenleri (HLA) ile LP arasında bir ilişki olduğu tanımlanmıştır. Ailesel olgularda HLA-B7 pozitifliği normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır. Fakat ailesel olguların tamamında belli bir HLA antijeni tanımlanamamıştır (1,5).

2.1.5 Klinik Bulgular

Liken planusun deri lezyonları genellikle yüzeyi düz, parlak görünümlü, poligonal şekilli, eritemli veya mor renkli ve bazen ortasında umblikasyonu olan

kaşıntılı papüllerle karakterizedir. Liken planus papülleri tek tek veya birleşik plaklar şeklinde olabilir. Papüllerin büyüklüğü toplu iğne başından birkaç santimetreye kadar değişebilir. Bazı papüllerin yüzeyinde ‘Wickham çizgileri’ olarak adlandırılan beyaz ağ şeklinde çizgiler mevcuttur. Liken planus için karakteristik olan bu görüntü dermatoskopiyle izlenebilir. Granüler tabakada bulunan keratohyalin granülleri ışığı yansıtarak bu görünümü oluşturur. Liken planus soluk eritemli maküllerle başlar. Lezyonlar haftalar sonra morumsu papüllere dönüşür. Genellikle ilk lezyonun oluşması ile yayılım görülmesi arasında bir hafta veya daha uzun süre bulunmaktadır. Yaygın tutulum olan hastalarda yayılım süresi en fazla 4 ay olarak saptanmıştır (1,5,10).

Lezyonlar sıklıkla bileklerin fleksör yüzlerinde, gövdede, uyluk iç kısmında, bacaklarda, el dorsumunda, ve glans peniste görülür. Klasik LP lezyonları yüz ve saçlı deride genellikle görülmez (21).

Deriye uygulanacak travmalar sonucunda bu bölgelerde benzer lezyonların oluşmasına Köbner fenomeni denir. Köbner fenomeni LP’ta pozitifdir. Bunun dışında başlıca psoriasis vulgaris, vitiligo ve verruka vulgaris gibi hastalıklarda da görülür (5,21).

Liken planusta kaşıntı sık görülen bir şikayet olmasına rağmen ekskoriyasyon ve krut gibi bulgular pek izlenmez (21).

2.1.6 Sınıflama

Liken planusta sınıflama; lezyonların şekline, anatomik lokalizasyonuna ve morfolojik özelliklere göre yapılır.

2.1.6.1. Şekline göre: Liken planusun tipik bulguları bulunur.

2.1.6.1.1 Lineer liken planus: Klasik LP’ta Köbner fenomeni sonucu oluşan küçük lineer lezyonlar sıklıkla izlenir. Nadir görülür. Zosteriform tipte dermatomal yerleşim tanımlansa da lezyonlar Blaschko çizgilerini takip eder. Lezyonlar çoğunlukla çocuklarda görülür (21). Gupta ve ark. (22), nitrogliserin yama tedavisi kullanan bir

hastanın kollarında bu formun ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Daha sonra lezyonlar giderek alt ve üst ekstremiteler ile gövdeye tek taraflı yayılmıştır. Ayırıcı tanıda lineer psoriasis, lineer nevuslar, liken striatus, liken simpleks kronikus linearis, verruka vulgaris linearis, inkontinensiya pigmenti, lineer morfea, lineer porokeratoz, lineer kontakt dermatit, izole lineer liken nitidus ve lineer Darier hastalığı yer almaktadır (23,24).

2.1.6.1.2 Annüler liken planus: Bu form, lezyonların halka şeklinde birleşmesi sonucu oluşur. Lezyonlar aksilla, penis, skrotum, kasıklar, dudaklar ve bazen de yanak mukozasında görülür (21,25). Olguların çoğu asemptomatiktir. Halka şeklindeki lezyonlar yaklaşık 1 cm'dir ve papüllerden oluşur. Birleşip polisiklik görünümler oluşturabilirler (21).

2.1.6.2. Anatomik bölgesine göre: Bu sınıflamada tipik LP papülleri her zaman saptanamaz.

2.1.6.2.1 Mukozalar: Dermatoloğa başvuran tüm LP olgularının 2/3'ünde mukozal lezyonlar mevcut olup yaklaşık %15-25'inde hastalığın tek belirtisi olarak ortaya çıkabilir. En sık tutulum yanak mukozasında görülmekle birlikte daha az sıklıkla lezyonlar; dil, dudaklar, diş etleri, damaklar, tonsiller, farenks ve mideden rektum ve anal mukozaya kadar olan gastrointestinal kanal boyunca oluşabilir. Vaginal mukoza, mesane ve larinks tutulumu da bildirilmiştir (5).

2.1.6.2.1.1 Oral liken planus: Lezyonlar en çok bukkal mukoza, gingiva, dilin dorsumu, dudak mukozası ve alt dudak vermilyon sınırında görülmektedir. Palatinal mukoza, ağız tabanı ve üst dudak ise nadiren tutulur. Lezyonlar genelde bilateral ve simetrik olarak yerleşim gösterirler. Liken planusta izole olarak gingiva, dudak veya dil tutulumu nadir görülen bir durumdur (26). Yedi OLP tipi tanımlanmıştır.

Retiküler tip: En sık rastlanan formdur. Çoğunlukla asemptomatiktir. Oral kavitede en çok posterior bukkal mukozada bilateral olarak izlenmektedir. Dilin laterali ve dorsal yüzeyi, gingiva, palatinal bölge diğer tutulum alanlarıdır. En karakteristik bulguları Wickham çizgileri adı verilen ağ gibi ince beyaz çizgilerdir. Diş eti tutulumu deskuamasyonla seyreden gingivitis tablosuna neden olur (5,27).

Erozif tip: İkinci sıklıkta rastlanan formdur. İleri yaş grubundaki hastalarda daha fazla görülmektedir ve düşük oranda skuamöz hücreli kansere dönüşüm riski vardır. Gingival doku tutulduğu zaman deskuamatif gingivit olarak adlandırılmaktadır. Ağrı ve yanma gibi şikayetlere sebep olabileceği gibi semptomsuz da seyredebilmektedir (5,27)

Plak tip: Nadiren görülen plak tip lezyonlar lökoplaki ile karışabilir.

Atrofik tip: Yoğun bir şekilde kızarıklık mevcuttur. Eritroplaki benzeri görüntü izlenir.

Papüler tip: Beyazımsı 0,5–1 mm boyutlarındaki papüllerin tek başlarına bulunması veya birleşerek plak oluşturması tipiktir.

Büllöz tip: Nadir görülür. Bu tip genellikle LP pemfigoides ile ilişkilidir.

Hipertrofik tip: Ağız içine uygulanan travma sonrası ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lezyonların klinik ve histopatolojik olarak displastik lökoplakiden ayırımı güçtür (5).

2.1.6.2.1.2 Oküler liken planus: Göz tutulumu oldukça nadirdir. Pakravan ve ark. (28) sadece konjunktivayı tutan iki olgu bildirmişlerdir.

2.1.6.2.1.3 Genital liken planus: Erkeklerde lezyonlar glans penis başta olmak üzere penis gövdesi, skrotum ve perinede görülür. Bayanlarda vulvavajinal tutulum gözlenmektedir. Genital pruritus, yanma ve disparenia gibi şikayetlere sık rastlanmaktadır. Vulvada en sık görülen tip eroziv tiptir. Hastalar daha sonraki dönemde malignite gelişimi açısından takip edilmelidir (1,5).

2.1.6.2.2 Tırnak: Hastaların yaklaşık %10'unda tırnak tutulumu izlenir. Bazı olgularda sadece tırnak tutulumu bildirilmiştir (29,30). Lateral incelme, boylamasına oluklanma ve fissürleşme karakteristik tırnak bulgularıdır. Bu bulgular matriks hasarına bağlı oluşur. Sarı renk değişikliği, onikoliz, subungual hiperkeratoz gibi özgül olmayan değişiklikler de görülebilir. Hastalar tedavisiz bırakılırsa skar ve dorsal pterijyum

gelişebilir. Piterjiyum, matriks bölgesinin kalıcı zedelenmesi sonucu oluşan, incelmış tırnak plağının tırnaklarda oluşturduğu melek kanadı benzeri görüntüye verilen addır (1,5).

2.1.6.2.3 İnvers liken planus: İnvers tutulumda döküntü genellikle aksilla, meme altı ve kasıkta pigmente lezyonlar şeklinde görülür (31).

2.1.6.2.4 Palmopantar liken planus: Liken planus lezyonları genellikle el bileğini tutmasına rağmen lezyona komşu palmar tutulum nadirdir. Vücudun başka bölgesinde tipik lezyonlar görülmezse tanıda güçlük çekilebilir. Eritemli, hiperkeratozlu ya da hiperkeratozsuz skuamlı kaşıntılı plaklar karakteristiktir (32). Ayırıcı tanıya verrüler, kallus, hiperkeratotik ekzema, Mibelli'nin porokeratozu, tinea pedis, psoriasis ve sekonder sifiliz girer. Histolojik bulgular klasik LP ile aynıdır. Tedavisi oldukça zordur (33).

2.1.6.3. Morfolojik özelliğine göre:

2.1.6.3.1 Hipertrofik liken planus (Verrüköz Liken Planus): Çoğunlukla bacak bölgesinde yerleşim görülür. Değişik oranlarda skuamla kaplı verrüköz plak lezyonlar izlenir. Lezyonların çapı değişkendir. Klinik olarak tanı koymak zordur, çoğunlukla biyopsi ile tanı doğrulanır. Hastalık genellikle topikal tedavilere dirençlidir (21).

2.1.6.3.2 Atrofik liken planus: Oldukça nadir gözlenir. Atrofi, iyileşmiş anüler veya hipertrofik lezyonlara bağlı ortaya çıkabilir. Merkezlerinde yüzeysel atrofi ile karakterize birkaç iyi sınırlı mavi-beyaz papül veya plaklar görülür (6). Döküntülerin en uzun çapı birkaç mm olabildiği gibi birleşip daha büyük plaklar da oluşturabilirler. Lezyonlar liken sklerozus et atrofikusu taklit edebilirler. Histolojik görünüm tanı koydurucudur (10).

2.1.6.3.3 Liken planopilaris (Foliküler liken planus): Klinik ve patolojik olarak kıl folikülü tutulumu gözlenir. Foliküler LP ve LP acuminatus olarak da bilinen liken planopilaris başlıca saçlı deride yerleşen, mor renkli bir halka ile çevrilmiş çok

sayıda keratotik tıkaçla karakterizedir. Foliküler yapının bozulması sonucu kalıcı alopesiye neden olabilir (1).

Graham Little-Piccardi-Lassueur sendromu liken planopilarisin bir varyantıdır. Bu sendromda saçlı deride multifokal sikatrisyel alopesi, aksilla ve pubik bölgede ise sikatrizsiz alopesi görülür (1).

Foliküler LP'un diğer varyantları olarak; Brocq'un psödopeladik formu, postmenopozal frontal fibrozan alopesi ve akrosiringium, mastoid bölgede oval psödotümöral plaklarla giden LP folikülaris tumidus ve ekrin kanalların epidermise girdiği yeri merkez alan likenoid reaksiyonla seyreden liken pilanoporitis sayılabilir (34).

2.1.6.3.4 Aktinik liken planus: Koyu tenli insanlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (35). Hastaların büyük çoğunluğunu genç erişkin ve çocuklar oluşturmaktadır. Hastalık ilkbahar ve yaz aylarında başlar. Lezyonlar başlıca güneş gören bölgelerde görülür. Genellikle annüler şekilli, kırmızı-kahverengi plaklar görülür (1).

2.1.6.3.5 Pigmente liken planus (Liken planus pigmentozus) : Hindistan, Orta Doğu ve Japonya'da sık görülür. Gövde, yüz ve kolların dışa bakan kısımlarında yerleşen koyu-kahverengi maküllerle karakterizedir. Mukozalar, avuç içleri ve ayak tabanlarında tutulum izlenmez. Pigmente LP, eritema diskromikum perstans yada ashy dermatoz ile ciddi benzerlikler gösterir. Işık ve elektron mikroskopik görünümleri LP'un bir varyantı olduğunu düşündürcek kadar LP'a benzemektedir (5). Pigmente LP'un güneşe bağlı Köbner fenomeniyle şiddetlendiği düşünülmektedir (36).

2.1.6.3.6 Büllöz liken planus ve liken planus pemfigoides: Önceden mevcut lezyon üzerinden veya nadiren eritematöz deri üzerinden bül gelişimi ile karakterize LP tipidir (1). Bül serttir ve Nikolsky ile bülün yayılma belirtisi (Asboe-Hansen belirtisi) pozitifdir (37). Liken planus ve büllöz pemfigoidin aynı kişide görülmesi ise LP pemfigoides olarak adlandırılmaktadır. İdyopatik büllöz pemfigoidde (BP) olduğu gibi LP pemfigoideste de 180kDa BP antijenine karşı (BPAG2, tip XVII kollajen) dolaşan IgG otoantikörler mevcuttur (1,5).

2.1.6.3.7 Liken planus eritematozus: Nadir görülür. İlk olarak Crocker tarafından 1891 yılında tanımlanmıştır. Normal LP lezyonlarından daha eritematöz, çapları 5-10 mm arasında değişen ve bastırıldığında rengi sarıya dönen papüller izlenmektedir (5).

2.1.6.3.8 Liken planus / lupus eritematozus overlap sendromu: Bu ifade hem LP, hem de lupus eritematozusun klinik, histopatolojik veya immunopatolojik özelliklerine sahip hasta grubunu ifade etmektedir. Özellikle el ve ayaklarda yerleşen ağrılı, mavi-kırmızı renkli, deskuame, atrofik plak tarzı lezyonlarla; yine el ve kollarda görülen verrüköz, papulonodüler lezyonlar olmak üzere iki klinik görüntüsü mevcuttur. Lupus eritematozusta bulunan sistemik şikayetler bu hastalarda da gözlenebilmektedir. Ortak histopatolojik özellikler iki hastalıkta da saptanabilir. Civatte cisimcikleri, bazal membran değişiklikleri ve immunolojik bulgular ayırt edici özelliklerdir (38,39).

2.1.7. Histopatoloji

Farklı klinik görüntüleri olmasına rağmen LP'un histopatolojik özellikleri genellikle ortaktır. Liken planusun kendine özgü pek çok histopatolojik bulgusu vardır. Parakeratozun eşlik etmediği hiperkeratoz, granüler hücre tabakasında fokal artış, irregüler akantoz, bazal tabakada vakuoler değişiklikler, band şeklinde dermal lenfositik infiltrasyon LP için karakteristiktir. Vakuoler değişiklikler birleşebilir ve dermo-epidermal bileşkede ayrılmalara neden olur (Max-Joseph boşlukları). Apoptotik veya diskeratotik keratinositleri yansıtan kolloid cisimcikler (civatte veya sitoid cisimcikler olarak da bilinirler) dermis veya epidermiste görülebilir. Kolloid cisimcikler, LP'ta sıklıkla bulunabilmesine rağmen başka hastalıklarda ve normal deride de görülebilir (1,5).

Aktif lezyonlarda epidermal langerhans hücrelerinin sayıları artmıştır. İnflamatuar infiltrattaki hücrelerin büyük çoğunluğu, başlıca CD3⁺ T hücreler olmak üzere lenfositlerden oluşmaktadır. Nadiren dermiste, plazma hücreleri, makrofajlar veya eozinofiller görülebilir. Liken planusta nötrofiller çok sık izlenmez (1).

Oral LP lezyonlarında epidermis genellikle atrofiktir. Liken planopilariste, kıl folikülü çevresinde hücre infiltrasyonu izlenir. Liken planus pemfigoideste büllöz lezyonlarda artmış eozinofil sayısı ve subepidermal ayrışma izlenirken, papüler lezyonlarda tipik LP bulguları saptanır (1).

Likenoid ilaç erüpsiyonlarının histopatolojik olarak LP'dan ayırımı güç olabilir. Eozinofili veya parakeratozisin görülmesi likenoid ilaç erüpsiyonu lehinedir. Ayrıca idiyopatik olgular ile likenoid ilaç döküntülerinin direkt immunfloresan (DİF) bulguları da benzerlik gösterir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Hastaları 'idyopatik LP' olarak değerlendirmeden önce; ilaçlar, virüsler ve kontakt allerjenler gibi ekzojen faktörlerin tespiti için araştırma yapılmalıdır. Klinik veya histolojik olarak ilaca bağlı olgular ile idiyopatik LP olgularını ayırt edecek kesin kriterler bulunmamaktadır. Metalik diş materyallerine yakın yerleşim gösteren OLP lezyonu olan hastalarda yama testi yapılmalıdır. Ayrıca nikel karşı kontakt dermatiti olan çocuklarda id reaksiyonu olarak likenoid lezyonlar görülebilir (1).

Klinik olarak ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar; lupus eritematozus, psoriasis, pitriyazis rozea, likenoid greft versus host hastalığı (GVHD), sekonder sifilizdir (1,21).

Mukozal membran lezyonları; lökoplazi, lupus eritematozus, sifilizin plak müközleri, kandidiazis ve otoimmün büllöz hastalıkların oral lezyonları ile ayırıcı tanıya girer. Saçlı deri lezyonları, diğer skatrisyel alopesi yapan hastalıklar ile karışabilir (21).

2.1.9. Liken planus ile ilişkili hastalıklar

Liken planus; otoimmün kronik aktif hepatit, primer bilier siroz ve postviral kronik aktif hepatit gibi karaciğer hastalıklarında artmış sıklıkta görülmektedir (40). Liken planus ile kronik aktif hepatit birlikteliği % 9,5-13,5 arasında bildirilmiştir. Bu birliktelik ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla da desteklenmiştir (41,42).

Özellikle LP'un büllöz tiplerinin malignite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Liken planus pemfigoidesli hastalarda mide kanseri, lenfosarkom, retikulum hücreli sarkom, nöroblastom, kraniofarengiom ve para-renal malignite birlikteliği saptanmıştır. Büllöz LP ile pituitar adenom birlikteliği, eroziv LP ile malign fibrohistiositom birlikteliği nadir olarak bildirilmiş olgulardır (43).

Liken planus ile diyabet arasındaki ilişki yıllardır tartışmalıdır. Diyabetik popülasyonda LP sıklığı % 1,6 olarak bulunmuştur (5).

Alopesi areata, dermatomyozit, dermatitis herpetiformis, pemfigus, vitiligo, pernisiyöz anemi ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla LP birlikteliği bildirilmiştir (44).

2.1.10. Tedavi

Liken planusta küratif bir tedavi bulunmamaktadır. Hastalığın şiddetine ve tutulumuna göre topikal veya sistemik tedaviler seçilebilir.

Oral LP'ta, hastalığın tekrarlamasına neden olabilecek alkol ve tütün kullanımı bırakılmalı ve kandida enfeksiyonu mevcut ise tedavi edilmelidir (45).

İlaça bağlı LP olgularında, döküntülerin ortaya çıktığı dönemde kullanılan ilaçların kesilmesi veya dozunun azaltılması temel tedavi yaklaşımıdır. Yama testi, şüpheli ilacın tespiti için uygulanabilir ancak tanıyı kesinleştirmedeki rolü sınırlıdır (1,5).

Tedavide, topikal ve sistemik steroidler, retinoidler, azotiopürin, griseofulvin, dapson, siklosporin, metotreksat, siklofosfamid, hidroksiklorokin, interferon alfa ve psoralen+Ultraviyole A (PUVA) kullanılmaktadır. Topikal immunomodülatör olan takrolimus da son dönem tedavileri arasında yer almaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastaların eşlik eden hastalıklar, tedavi uyumu ve ilaç etkileşimleri açısından gözden geçirilmesi gerekir (46).

2.1.10.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavinin temel basamağını kortikosteroidler oluşturmaktadır. İnflamasyonu baskılamak ve semptomları gidermek için güçlü veya çok güçlü etkili formlar kullanılmalıdır. Hiperkeratotik lezyonlarda kortikosteroidler oklüzyon altında veya kortikosteroid emdirilmiş bantlar şeklinde uygulanabilir. Son yıllarda pimekrolimus ve takrolimus da topikal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Saçlı deride kortikosteroidli losyonlar veya solüsyonlar tercih edilebilir. Oral mukoza lezyonlarında steroidlerin orabaz formları kullanılmalıdır. Gargara şeklinde kullanılan siklosporin fayda sağlayabilir. Pimekrolimus ve takrolimus oral lezyonlarda da topikal olarak kullanılabilir. Vulvovajinal LP lezyonlarında, güçlü etkili topikal kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri ile tedavi yapılabilir. Liken planusun tırnak tutulumunda ise sistemik tedavi önerilmektedir (1,5,33,46).

2.1.10.2. Sistemik Tedavi

Liken planus tedavisinde sistemik kortikosteroidler, şiddetli ve akut olgularda sıklıkla tercih edilir. 2-6 hafta süreyle, 15-20 mg günlük minimal dozda prednizon önerilmektedir. Kortizon dozu sonraki birkaç haftada yavaşça azaltılarak kesilir. Tedaviye dirençli olgularda yüksek doz steroidle başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Nüks görülebilir fakat uzun süreli steroid tedavisinden kaçınmak gerekir (1).

Asitretin, ekzematöz LP, yaygın mukozal tutulum veya tırnak bozukluklarında en uygun sistemik tedavi ajanıdır. Asitretin 25-50 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Tedavi kesildiğinde sık nüksler olabileceğinden uzun süreli idame tedavisi gerekebilir. Retinoidlerin, erozif OLP tedavisinde ise etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (1,47).

Griseofulvinin klasik deri lezyonlarında etkisi tartışmalıyken, erozif OLP lezyonlarında 500mg/gün dozunda etkili olduğu bildirilmiştir (10,48).

Sistemik kortikosteroid veya retinoid tedavilerine dirençli hastalarda, oral siklosporin 1-6mg/kg dozlarında kullanılabilir. Uzun süreli kullanımda renal yan etkiler görülebilir. Topikal steroid tedavisine yanıt vermeyen OLP hastalarında ise topikal siklosporin 100 mg/ml standart solüsyon gargara olarak kullanılabilir (1,49).

Uzun süreli ve dirençli LP olgularında, banyo veya sistemik PUVA tedavisi ile düzelme olduğu izlenmiştir. Daha az yan etkiye sahip olan ve daha düşük total kümülatif dozda benzer etki gösteren dar band ultraviyole B (UVB) tedavisi ise daha avantajlıdır (1,50).

Şiddetli olgularda dapson 200 mg/gün, hidroksiklorokin 200-400 mg/gün, mikofenolat mofetil 2-3 gr/gün, azotiopürin 50-150 mg/gün, talidomid, interferon α -2b etkili tedavi seçenekleri olup, gerekirse sistemik steroidlerle birlikte steroid dozunu azaltıcı ajan olarak da kullanılabilir. Şiddetli kaşıntının eşlik ettiği durumlarda özellikle talidomid çok etkilidir. İmmünsüpresif tedavi başlamadan önce eşlik edebilecek kronik karaciğer hastalığı araştırılmalıdır (5).

2.1.11. Prognoz

Liken planusun seyri, tutulum yeri ve lezyon tiplerine göre değişiklik gösterir. Hipertrofik, verrüköz ve oral tipler en inatçı tipleridir. Liken planopilaris, genellikle kalıcı sikatrizan alopesiye neden olur (33).

Oral LP lezyonları, deri lezyonlarına kıyasla daha kronik seyretmekte ve tedaviye dirençli olma eğilimindedir. Oral mukozadaki erozif lezyonlarda spontan remisyon gözlenmezken, retiküler lezyonlarda % 41, atrofik lezyonlarda % 12, plak tip lezyonlarda % 7 oranında spontan remisyon izlenebilir. Hastalarda nüks oranı ise % 12-20 arasında bildirilmiştir (1,10).

2.2. Allerjik Kontakt Dermatit

Allerjik kontakt dermatit, allerjen madde ile daha önce duyarlanmış kişinin aynı madde ile sonraki temaslarında ortaya çıkan gecikmiş tip hipersensitivite (Tip IV) reaksiyonudur. Allerjen madde ile ilk temas sonrası ortalama 14-21 gün sonra duyarlılık gelişir. Duyarlanmış organizmada allerjenle tekrar temastan 24-48 saat sonra dermatit ortaya çıkar. Deriyi genellikle haptan adı verilen düşük molekül ağırlıklı moleküller duyarlandırır. Bunlar derideki proteinlerle birleşerek tam bir antijenik

özellik kazandıktan sonra antijen sunan hücrelerce alınıp T lenfositlere sunulurlar (51,52).

Allerjik kontakt dermatit mukozalarda çoğunlukla eritem ve ödemle seyreder. Oral mukozada iritan ve allerjen maddeler, hem dilüe edildiği hem de hızlıca uzaklaştırıldığı için; oral mukoza, iritan ve allerjenlere daha dirençlidir. Allerjik mukozite bazen perioral kontakt dermatit eşlik edebilir. Bu durum, dudak ve dudaklara bitişik alanlarda pruritus, eritem, skuamla karakterizedir. Hareketli protezler, protez yapıştırıcıları, dolgular, diş macunları, ağız gargaraları en sık allerjik stomatite neden olan maddelerdir. Su ve arkadaşlarının (53) yaptığı çalışmada mukozada reaksiyona neden olabilecek allerjenler başta dental seri ürünleri olmak üzere, gıda katkı maddeleri ve muayene eldivenlerindeki lastik kimyasalları olarak bildirilmiştir (51,52,54).

2.2.1. Tanı

Allerjik kontakt dermatit tanısında in vivo ve in vitro testler bulunmaktadır. İn vitro testler rutin olarak tanıda kullanılmamaktadır. Yama testi, allerjik kontakt dermatite neden olan kontakt allerjenleri ortaya koyabilen en iyi tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (55).

2.2.1.1. Yama Testi

Jadassohn, ilk kez 1896'da iyot veya civa tuzları gibi bazı maddelere karşı intoleransı olan hastaların derisine bu maddeleri uygulayarak kontakt dermatit oluşturmuştur. Bloch ise 7 maddeden oluşan ilk standart yama testi serisini geliştirmiştir (2).

Yama testinde, şüpheli kontakt allerjenleri sağlam görünümlü deriye irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonda ve sürede uygulayarak ekzamatöz reaksiyonlar oluşturmak amaçlanmaktadır (3).

2.2.1.1.1 Metod

Yama testinde halen uygulanan yöntem, çoğu vazelin içinde seyreltilerek şırıngalara yerleştirilmiş, bir bölümü sıvı formda bulunan allerjenlerin, yapışkan bantların üzerine yerleştirilmiş çanakların (Finn chamber ya da IQ chamber vb) içine konularak sırtta yapıştırılması şeklindedir. Son yıllarda uygulama kolaylığı nedeniyle daha fazla tercih edilen, piyasada ‘T.R.U.E’ (‘Thin Layer Rapid Use Epicutaneous’) test ve ‘Epiquick’ test adlı preparatları olan diğer bir yöntemde ise, adheziv bantlar üzerine allerjenler emdirilmiştir ve bantlar doğrudan hastanın sırtına uygulanır (55).

Yama Testi Uygularken ve Değerlendirirken Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar (55,56,57)

1. Testi uygulanmadan bir hafta önce, sırtta uygulanan topikal kortikosteroidlerin kesilmiş olması gerekir. İmmüsupresif ilaç kullanımı da yama testi için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır.
2. Uygulama bölgesine son üç hafta içinde UV tedavisi uygulanmamış olmalıdır.
3. Akut ekzema alevlenmelerinde test yapılmamalıdır.
4. Gebe kadınlarda yama testi yapılmaması tercih edilmelidir.
5. Testi uygulamadan önce hastalara bilgilendirme ve onay formu imzalatılmalıdır.
6. Hastalar bantların ayrılmasına neden olacak fazla hareketten, uzun süre sırt üstü yatmaktan, banyo yapmaktan sakınlmaları konusunda uyarılmalıdır.
7. Yama testi uygulamasından sonra test yerinde çok fazla acıma, yanma, kaşıntı olursa, randevu gün ve saatinden önce test yapan doktora başvurmaları konusunda hastalar uyarılmalıdır.
8. İlk değerlendirme, olası irritan reaksiyonlar nedeni ile 48. saat sonunda yapılmalıdır. Test flasterler çıkarıldıktan en az 20-30 dakika sonra okunmalıdır.
9. Bantlar çıkarıldıktan sonra yerleri bir kalemle işaretlenmelidir. Sonrasında 48, 72 ve 96. saatlerde tekrar değerlendirme yapılmalıdır.
10. Yalancı pozitif reaksiyonlar, yüksek konsantrasyonlarda görülebilir.

Reaksiyonun Değerlendirilmesi

Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) tarafından önerilen yama testi değerlendirme kriterleri aşağıdaki gibidir (56):

- Reaksiyon yok: Kontakt allerji yok
- ?+ Şüpheli reaksiyon: Test bölgesinde hafif eritem
- + Hafif pozitif reaksiyon: Test alanında homojen eritem ve infiltrasyon/ birkaç papül
- ++ Kuvvetli pozitif reaksiyon: Eritem, infiltrasyon, tek tek seçilebilen papül, vezikül
- +++ Şiddetli pozitif reaksiyon: Kuvvetli eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller
- İR Değişik tiplerde iritan reaksiyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 18-65 yaş arası, 19'u oral tutulumu olan, 19'u oral tutulumu olmayan toplam 38 liken planus hastası alındı.

Hastalarda liken planus tanısı klinik ve/veya histopatolojik olarak konuldu. Araştırmaya, herhangi bir veya daha fazla dental restorasyonu bulunan oral tutulumu olan ve olmayan liken planus hastaları dahil edildi. Oral tutulumu olan hastalar, klinik tiplerine göre; atrofik, büllöz, erozif, papüler, pigmente, plak benzeri ve retiküler formlar olmak üzere toplam 7 gruba ayrıldı. Oral tutulumu olmayan hastalarda lezyon bölgeleri belirtildi. (Gövde ve ekstremiteler, genital, saçlı deri)

Lokal veya sistemik kortikosteroid kullananlar, çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar, hamile hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce araştırma yöntemi anlatıldı ve hastaların çalışmaya katılımları için yazılı onayları alındı.

Hastaların; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, eşlik eden sistemik hastalık, başka nedenlerle aldığı ve/veya almakta olduğu tedavilere yönelik ayrıntılı anamnezi alındı ve dermatolojik muayenesi yapıldı.

Tüm hastalara dental seri yama testi uygulandı. Kullanılan Dental Seri test maddeleri Chemotechnique Diagnostic (Malmo, Sweeden) firmasından ithal edilen allerjenler olup, bunların isimleri ve bulunduğu yerler Tablo 1’de gösterilmektedir. Test sonucunda pozitif reaksiyon saptanan hastalara, bu liste gerekli işaretlemeler ve açıklamalar yapılarak verildi. Bu serideki 30 test maddesi ICDRG tarafından belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanmıştır.

Test maddelerini deriye uygulamak için plastikten yapılmış 9x9 mm boyutlarında kare şeklindeki 10 küçük kutucuktan oluşan IQ Chambers üniti kullanıldı. Test alanı olarak hastanın sağlam üst sırt derisi kullanıldı. Sırt derisi alkol ile silindikten sonra kuruması beklendi ve test ünitleri yapıştırıldı.

Yama testi yapılan hastalara 48. ve 72. saatlerde gelmesi ve bu süreler içinde dikkat etmesi gerekenler (flasteri düşürecek tarzda fazla hareketten kaçınmak, uzun süre sırt üstü yatmamak, aşırı terlemekten kaçınmak, banyo yapmamak, flasteri açmamak, test yerinde acıma, yanma, kaşıntı gibi herhangi bir semptom oluşursa çağrılan zamandan önce doktoruna başvurmak, test süresince herhangi bir ilaç kullanmamak) söylendi.

Test uygulandıktan 48 saat sonra test ünitleri çıkarılıp 20-30 dakika beklendi ve test alanındaki reaksiyonlar değerlendirildi. Deriye yazan kalemle test yeri işaretlendi. 24 saat sonra test alanı yeniden değerlendirildi.

Reaksiyonun derecelendirilmesi ICDRG tarafından önerildiği gibi yapıldı:

- Reaksiyon yok
- ?+ Şüpheli reaksiyon: Test bölgesinde hafif eritem
- + Hafif pozitif reaksiyon: Test alanında homojen eritem ve infiltrasyon/ birkaç papül
- ++ Kuvvetli pozitif reaksiyon: Eritem, infiltrasyon, tek tek seçilebilen papül, vezikül
- +++ Şiddetli pozitif reaksiyon: Kuvvetli eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller
- İR Değişik tiplerde iritan reaksiyon

Bu değerlendirme sonucunda pozitif reaksiyon veren dental materyallerin listesi hastaya verildi ve allerjik reaksiyona neden olan dental restorasyonların deęiřtirilmesi önerildi.

Etik kurulu izni: ‘ Oral tutulumu olan ve olmayan liken planus hastalarında dental seri yama testi sonuçlarının karşılaştırılması’ başlıklı bu tez çalışması Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 25.09.2012 tarihli ve 2012/155 nolu izni alınarak yapılmıştır.

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS For Windows version 16.0 yazılım proğramı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. Nicel değişkenlere ilişkin verilerin normal dağılım gösterdiği Shapiro Wilk normallik test ile saptandı ($p>0.05$). İstatistiksel yöntemlerden unpaired t testi, Pearson Ki-Kare ve Fisher’in kesin Ki-Kare testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo1-Dental Serideki Maddeler ve Kullanım Alanları

ALLERJENLER	BULUNDUĞU YERLER
1.Methyl methacrylate	Methacrylic monomerleri plastiklerde bulunur. Hareketli protezlerde, kemik dolgularında, takma tırnaklarda ve kulak cihazlarında kullanılır.
2.Triethyleneglycol dimethacrylate	Dental restoratif materyalleri adesivlerde çapraz bağlantı çapraz yapmak amacıyla kullanılır.
3.Urethane dimethacrylate	Methacrylate bir methacrylatlenmiş alifatikcomp isosiyanattır. Bonding ajanları, reçine kaplamaları ve restoratif materyellerde kullanılır.
4.Ethyleneglycol dimethacrylate	Çapraz bağlantı methacrylic monomerleri dental kompozitlerde, protezlerde, sealantlarda, takma tırnakların ve yazıcı mürekkeplerinin yapımında kullanılır. Kontakt allerjik dermatite neden olabilir.
5. 2,2-bis (4-(2-hydroxy-3 methacryloxy-propoxy)-phenyl propan (BIS-GMA)	Dental kompozit restoratif materyallerde ve sealantlarda bulunan methacrylic monomer bileşiğidir. Bu monomer büyük oranda endüstriyel aletlerde kullanılır.
6. N,N-Dimethyl-4-toluidine	Polimerizasyonu hızlandıran bir amindir. Dental methacrylic restoratif materyallerinde kullanılır.
7. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone-3)	Dental kompozit materyalleri, güneş filtreleri, nemlendiriciler, saç bakım ürünleri, rujlar, dudak kremleri ve tırnak parlaticılarındaki UV absorbanıdır. Dioxybenzone ile çapraz reaksiyon verebilir.
8. 1,4-Butanediol dimethacrylate	Çapraz bağlayıcı methacrylate monomeridir. Dental bileşiklerde ve protezlerde kullanılır.
9. 2,2-bis(4-methacryloxy) phenyl propane (BIS-MA)	Methacrylic monomerleri bisfenol A kökenlidir. Dental restoratif materyallerinde, sealantlarda ve protezlerde kullanılır.
10.Potassium dichromate	Ayakkabı, çanta ve kemer yapımında kullanılan derilerin yapıştırıcılarında, ayakkabı boyları, kağıt boyları, vernik, fotoğrafçılıkta, kozmetiklerde, seramiklerde ve renk verici maddelerde kullanılır.
11.Mercury	Kimyasal bir reaktif bir ajandır. Farmakoloji, termometre, boyalar ve kimyasal sanayi ile dental amalgamlarda kullanılır.
12.Cobalt(II) chloride hexahydrate	Nikel içeren objelerin hemen tümünde az da olsa Kobalt mevcuttur. Cam ve porselen boylarının bir komponentidir ve dental metal alaşımlarının içinde bulunur. Eritema multiformeye benzer erüpsiyonlara ve kontakt dermatite neden olabilir.
13.2-hydroxyethylmethacrylate	UV-boylarında, adesivlerde, dental materyallerde, yapay tırnaklarda ve vernikte kullanılır.
14.Goldsodium thiosulfate	Dental altın materyalidir.
15.Nickelsulfate hexahydrate	Metal düğmeler, fermuarlar, metal ve ayakkabı boyları, bozuk paralar, anahtarlar, kalem, dolmakalem, çakmak, el çantalarının metalik kulpları, şemsiyeler, gözlük çerçeveleri, mobilyaların metalik aksamı, kapı ve pencere kolları, metalik merdiven trabzanları, iğne ve makas gibi dikiş malzemeleri ile dental protezlerde ve boya bigemntlerinde bulunur.

16.Eugenol	Periodontal patlarda, simanlarda ve ölçü materyallerinde dental analjezik olarak kullanılır.
17.Colophony	Yapıştırıcılarda, sabunlarda, kozmetiklerde, deri temizleyicilerinde, plastiklerde ve diş hekimliğinde periodontal pat ile ölçü materyallerinde kullanılır. Kontakt dermatite neden olabilir.
18.N-Ethyl-4-toluenesulfonamide	Dental materyallerde restorasyonların altında, kaviteyi izole etmek için reçine taşıyıcısı olarak kullanılır.
19.Formaldehyde	Şampuanlar, tuvalet kağıtları, aşılar, antibiyotikler ile dental plastik materyaller ve ağız gargara solüsyonlarının içinde bulunur. Hastane malzemeleri, ameliyat odalarının dezenfeksiyonu ve biyolojik materyallerin fiksasyonunda kullanılır.
20.4-Tolydiethanolamine	Dental akrilik ve kompozit restoratif materyallerinin polimerizasyonu için kullanılan amin hızlandırıcıdır.
21.Copper sulfate	Boyalardaki fungusit ve pigmenttir. Dental metal alaşımlarda bulunur.
22.Methylhydroquinone	Akrilik monomerlerin polimerizasyonunu önleyen antioksidan ve stabilizandır.
23.Palladium chloride	Dental metal alaşımlarda bulunur. Kuyumculukta saatlerin elektrokaplamalarında bulunur.
24.Aluminumchloride hexahydrate	Dental seramiklerde bulunur. Ayrıca deodorantlarda, dezenfektan stabilizanlarında, boyalarda ve rafine edilmiş yağlarda kullanılır.
25.Camphoroquinone	Işıkla sertleşen dental akrilik kompozit materyallerinde initiatör olarak kullanılır.
26.N,N-Dimethylaminoethyl methacrylate	Işıkla sertleşen dental akrilik kompozit materyallerinde amin aktivatör olarak kullanılır.
27.1,6-Hexanediol diacrylate	Mürekkeplerde, adesivlerde, fotorezistanslarda, kaplamalarda kullanılan akrilik monomer bileşimidir. Dental kompozit materyallerinin monomeridir.
28.2(2-hydroxy-5-ME-phenyl)-benzotriazol(TinuinP)(Drometrizole)	UV-absorbanı olan bu madde plastiklerde, kozmetiklerde, boyalarda, dental materyallerde ve akrilik malzemelerde kullanılır.
29.Tetrahydrofurfuryl methacrylate	Methacrylic komponenti dental materyallerde kuron ve köprü protezlerinin yapımında kullanılır. Ayrıca takma tırnakların da bir komponentidir.
30.Tin (Kalay)	Dental metal alaşımlarda kullanılır. Ayrıca teneke kaplamalarında, lehimlerde ve katlanabilir borularda kullanılır.

4. BULGULAR

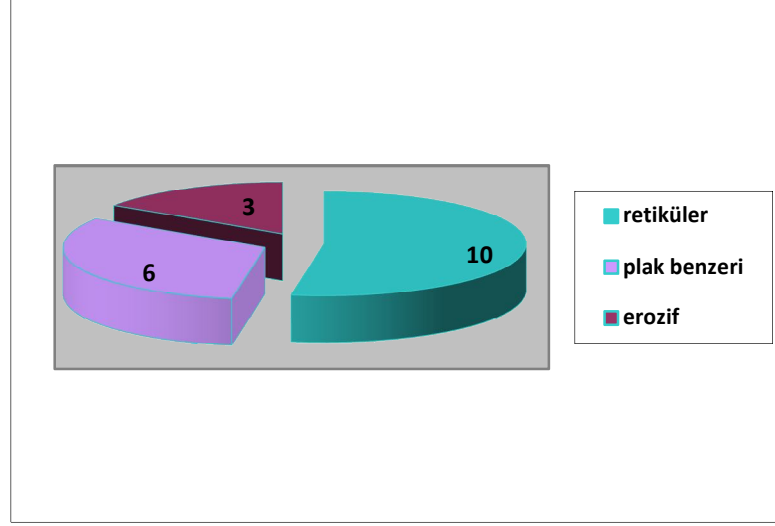
Çalışmamızda klinik ve/veya histopatolojik olarak liken planus tanısı konulan oral tutulumu olan 19 hasta ile oral tutulumu olmayan 19 liken planus hastası yer aldı. Oral tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 46.8 ± 12.3 , oral tutulumu olmayan grubun yaş ortalaması ise 41.8 ± 13.8 idi. Her iki grupta da 8 kadın (%42.1), 11 erkek (%57.9) yer aldı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0.248$, $p=1.00$)-(Tablo 2).

Tablo 2. Oral tutulumu olan ve olmayan grupta yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Oral Tutulum		p
	Var	Yok	
Yaş ortalaması	46.8 ± 12.3	41.8 ± 13.8	0.248
Cinsiyet K E	8 (% 42.1) 11 (%57.9)	8 (% 42.1) 11 (%57.9)	1.00

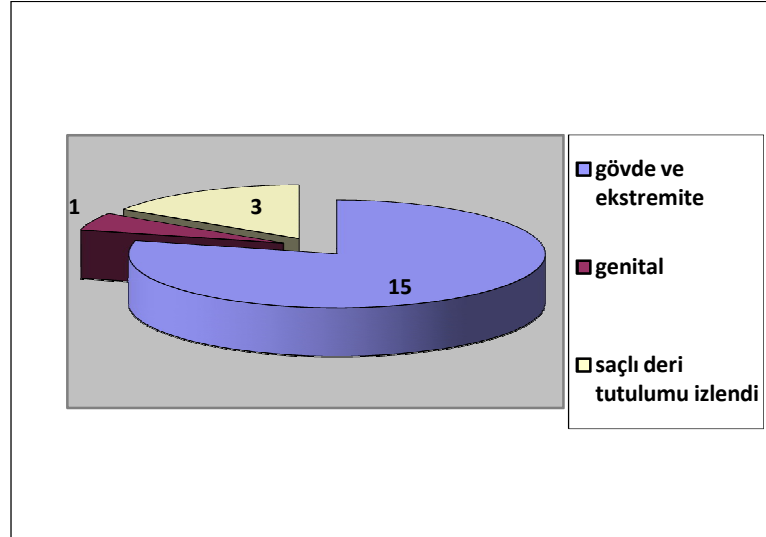
(K: Kadın, E: Erkek)

Çalışmamızdaki oral tutulumu olan toplam 19 hastanın 10'u retiküler, 6'sı plak benzeri, 3'ü erozif formdaydı (Şekil 1).



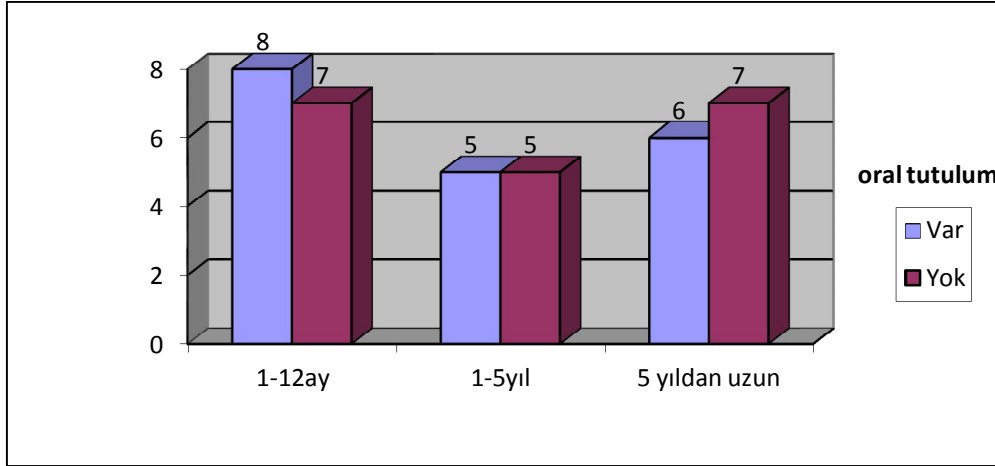
Şekil 1. Oral liken planus hastalarının klinik tiplerine göre dağılımı

Oral tutulumu olmayan liken planus hastalarının 15'i kutanöz, 1'i genital, 3'ü planopilaris olarak sınıflandırıldı (Şekil 2).



Şekil 2. Oral tutulumu olmayan liken planus hastalarının lezyon bölgelerine göre dağılımı

Olguların hastalık sürelerine göre dağılımı şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Olguların hastalık süresine göre dağılımı

Oral ve oral tutulumu olmayan liken planus grupları, dental seri yama testi pozitiflik oranlarına göre Tablo 3’te karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında test pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.00$).

Tablo 3. Hastaların dental seri yama testi pozitiflik oranlarına göre karşılaştırılması.

		Dental Seri Yama Testi				P
		Pozitif		Negatif		
		n	%	n	%	
Oral tutulum	Var	14	73,7	5	26,3	1.00
	Yok	15	78,9	4	21,1	

Oral liken planus grubunda; dental seri yama testi sonucunda pozitif reaksiyon veren 14 olgunun 8'inde bir madde, 2'sinde iki madde, 4'ünde üç maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. Oral tutulum olmayan liken planus grubunda ise; toplam 15 pozitif reaksiyon veren olgunun 6'sında bir madde, 3'ünde iki madde, 6'sında üç maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı.

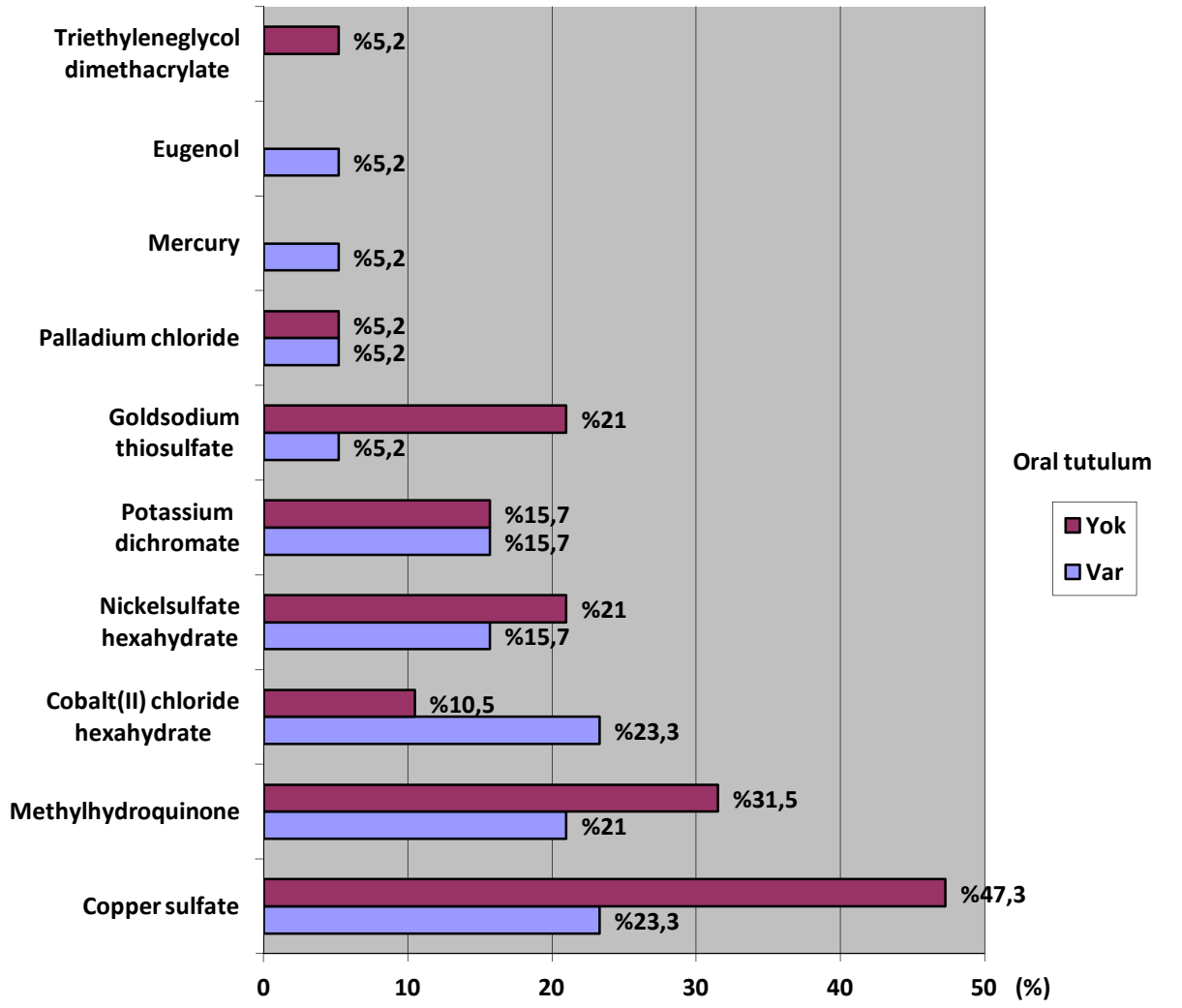
Oral liken planus grubunda, yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon veren allerjenler; %23,3 ile copper sulfate ve cobalt(II) chloride hexahydrate olarak tespit edildi. Bunu %21 ile methylhydroquinone, %15,7 ile nickelsulfate hexahydrate ve potassium dichromate, %5,2 ile mercury, eugenol, goldsodium thiosulfate ve palladium chloridenin takip ettiği belirlendi.

Oral tutulumu olmayan grupta ise en sık pozitif reaksiyon saptanan allerjen %47,3 ile copper sulfate olarak bulundu. Bunu %31,5 ile methylhydroquinone, %21 ile goldsodium thiosulfate ve nickelsulfate hexahydrate, %15,7 ile potassium dichromate, %10,5 ile cobalt(II) chloride hexahydrate, %5,2 ile triethyleneglycol dimethacrylate ve palladium chloridenin takip ettiği tespit edildi.

Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı tabo-4 ve şekil-4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı

	Oral Tutulum				Toplam	p
	Var		Yok			
	n	%	n	%		
Copper sulfate pozitifliği	5	23,3	9	47,3	14	0.179
Methylhydroquinone pozitifliği	4	21	6	31,5	10	0.461
Cobalt(II) chloride hexahydrate pozitifliği	5	23,3	2	10,5	7	0.405
Nickelsulfate hexahydrate pozitifliği	3	15,7	4	21	7	1.00
Potassium dichromate pozitifliği	3	15,7	3	15,7	6	1.00
Goldsodium thiosulfate pozitifliği	1	5,2	4	21	5	0.340
Palladium chloride pozitifliği	1	5,2	1	5,2	2	1.00
Mercury pozitifliği	1	5,2	0	0	1	1.00
Eugenol pozitifliği	1	5,2	0	0	1	1.00
Triethyleneglycol dimethacrylate pozitifliği	0	0	1	5,2	1	1.00



Şekil 4.Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı

5. TARTIŞMA

Liken planus; deri, müköz membranlar ve tırnakları etkileyen yaygın görülen bir deri hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığı tetikleyici birtakım faktörler üzerinde durulmaktadır (1,58). Liken planus ve dental metal allerjisi konusu uzun zamandır tartışılmaktadır. Mevcut yayınların çoğu, OLP ile civa ve altın tuzları arasındaki ilişkiye ağırlık vermektedir (59). Bununla birlikte kompozit, öjenol, protez yapımında kullanılan akril likiti ve tozu, paslanmaz çelik, nikel, krom-kobalt vb materyallere karşı da allerjik reaksiyon gelişebilir (60).

Dişhekimliğinde kullanılan restoratif materyaller ve çeşitli kimyasal maddeler erken veya gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşturabilmektedir. Allerjik reaksiyon görülme sıklığı değişkendir. Yama (patch) testi, tip IV hipersensitiviteyi belirlemek için kullanılan bir deri testidir. Belirli bir maddeye kontakt duyarlılığın gösterilmesi ve anamnezde belirlenemeyen allerjenlerin ortaya çıkarılmasında son derece faydalıdır. Standart patch test serileri dışında kozmetik ürünleri, koku maddeleri, güneşten koruyucular, ayakkabı kimyasal maddeleri, tekstil boyaları, topikal steroidler gibi çok çeşitli özel seriler ve diş hekimleri, kuaförler gibi çeşitli meslek grupları için geliştirilmiş özel seriler de bulunmaktadır. Dental seri yama testi, dişhekimliğinde kullanılan restoratif materyallere bağlı oluşan kontakt duyarlanmayı saptamada tanısall bir test olarak kullanılmaktadır (60,61).

Yama testi, dermatoloji pratiğinde sıklıkla allerjik kontakt dermatit tanılı olgularda uygulanmakla birlikte LP ve diğer dermatolojik hastalıklar da kontakt duyarlılık oranlarını belirlemek amaçlı kullanılmaktadır. Uz ve ark. (62), psoriasis

patogenezinde kontakt allerjenlerin rolünü saptamak amaçlı yaptıkları çalışmaya, 65 psoriasis tanılı hastayı ve kontakt dermatiti bulunmayan 57 kontrol grubunu dahil etmişlerdir. Olgulara "Avrupa standart serisi" uygulanarak kontakt duyarlılık oranları karşılaştırılmıştır. En az bir allerjene karşı pozitiflik oranı psoriasisli olgularda %32.3, kontrol grubunda %12.3 olarak saptanmıştır. Psoriasis ve kontrol grubu arasında birden fazla allerjene duyarlılık açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Psoriasis grubunda, klinik tipler arasında kontakt duyarlılık açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Psoriasis grubunda en sık saptanan allerjen nikel, kontrol grubunda ise neomisin olarak belirlenmiştir. Bu veriler, psoriasis patogenezinde kontakt allerjenlerin tetikleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yeşilova ve ark. (63) ise 20 psoriasis hastası, 20 kontakt dermatit hastası ve 20 sağlıklı bireye 'Avrupa standart serisi' ile yama testi uygulamışlardır. Tüm hastalarda bir veya birden fazla allerjene karşı yama testi pozitiflik oranı %25 olarak saptanmıştır. Yama testi pozitiflik oranı psoriasis hastalarında %25, kontakt dermatit hastalarında %35 ve sağlıklı kişilerde %15 olarak bulunmuştur. Psoriasis hastalarında yama testinde saptanan allerjenler fenilendiamin, potasyum dikromat, nikel ve kobalt olarak raporlanmıştır. Hem bir allerjen hem de birden fazla allerjene karşı duyarlılık bakımından gruplar arasındaki fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki yama testi sonucunda elde edilen pozitiflik oranları karşılaştırıldığında kontakt dermatitin psoriasisin provakasyonu ve devamında önemli rol oynadığını savunmuşlardır.

Koç ve ark. (64) ise yaptıkları çalışmada, akne vulgarisli hastalarda kozmetik ürünlerin allerjik kontakt dermatit gelişimindeki rolünü saptamak amaçlı akne vulgaris tanısı alan ve kontakt dermatit klinik bulguları olmayan 50 hasta ile başvuru sırasında kontakt dermatit klinik bulguları olmayan 50 kontrol olgusuna Avrupa standart seri (27 allerjen) ve kozmetik seri (45 allerjen) deri yama testleri uygulanmıştır. Hasta grubunda kozmetik seride yer alan allerjenlerden sorbitan monooleat duyarlılığı anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda yama testi ile duyarlılık saptanan allerjenler sayıca fazla bulunmuştur. Bu veriler, kozmetik ürünlerin akne vulgarisli hastalarda allerjik kontakt dermatit gelişiminden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Erdoğan ve ark. (65), kronik ürtikerli hastalarda kontakt sensitizasyonun etyolojideki rolünü saptamak amaçlı yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik ürtikerlilerde deri yama pozitifliğini daha sık bulmuşlardır.

Diş hekimliğinde restoratif amaçlı kullanılan malzemeler, ağız ortamında canlı dokularla temas içerisinde olduğundan zaman içerisinde organizma ile etkileşime girip allerjik ve toksik reaksiyonlara yol açabileceğinden bu malzemelerin mekanik ve fiziksel özelliklerinin yanısıra biyolojik etkilerinin de bilinmesi gerekmektedir. Dental amalgam, 19. yüzyılın başından beri dişhekimliğinde rutin dolgu işleminde kullanılan restorasyon materyalidir. Gümüş (Ag), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Kalay (Sn) gibi metal tozlarının, Civa (Hg) ile karıştırılmasıyla oluşmaktadır. Ekonomik ve dayanıklı bir materyal olması yanında toksik bir metal olan civanın bulunması ve allerjik reaksiyona yol açması kullanımını sınırlandırmaktadır. Son yıllarda yeni rezin-bazlı restoratif materyallerin üretilmesi amalgamın kullanımını eskiye oranla azaltmıştır. Literatürde amalgam restorasyonu ile ilişkili oral likenoid lezyonu olan olgular bildirilmiştir. Amalgam restorasyonu ile ilişkili oral mukozal lezyonların aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmeyle birlikte reaksiyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bazı araştırmacılar, amalgamın ağızdaki başka bir metalle teması sonucu oluşan galvanik akımın da OLP oluşma riskini artırdığını savunmaktadır (60,66,67,68).

López-Jornet ve ark. (69), 25 metal/amalgam restorasyonu olmayan (grup A), 25 metal /amalgam restorasyonu bulunan (grup B) toplam 50 OLP hastasını çalışmalarına dahil etmişlerdir. Lezyonlar klinik görünümlerine göre kategorize edilmiştir. Her iki grupta da en yaygın klinik form retiküler beyaz olarak saptanmıştır. Klinik formlar ile metal restorasyonu olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca klinik ve histolojik parametreler açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Attar ve Yalçın (60), patch testiyle civaya karşı allerjisi olduğu saptanan OLP'lu bir olguda, amalgam restorasyonunun packable kompozit rezin ile (Solitaire 2) yenilenmesini takip eden 3 ay sonunda lezyonun tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Laeijendecker ve ark. (70)'nın yaptıkları çalışmada ise inorganik civaya karşı yama testi

pozitif olan bireylerde restorasyonların değiştirilmesiyle 1-4 ay içinde iyileşmenin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Diş materyallerinden kaynaklanan reaksiyonlar, ağız içinde kızarıklık, şişlik, mukozal erozyon ve likenoid lezyonlar şeklinde kendini göstermekle birlikte nadir olarak prostetik dental maddelere bağlı sistemik belirtiler izlendiği bildirilmektedir. Özşeker ve ark. (71), dental proteze bağlı nikel allerjisi sonucu anjioödem tablosu gelişen bir olgu rapor etmişlerdir. Kırküç yaşında bir ev kadını olan hastanın üç aydan beri olan yüzde ve göğüs bölgesinde şişme, kızarıklık yakınmaları protez yerleştirildikten iki ay sonra başlamış. Hastanın sırt derisine uygulanan dental seri yama testinde nikel için 3+, kobalt için 1+ reaksiyon saptanması üzerine semptomların nikel allerjisi ile ilgili olduğu düşünülerek protezler çıkarılmış. Semptomlar protezler çıkarıldıktan sonra hızlıca azalmaya başlamış. Burada bahsedilen olgudaki gibi eskiden beri metal allerjisi olduğu bilinen kişilerde, ağız içine uygulanan protez gibi apereylerin belirgin bir ağız içi lezyon olmamasına karşılık sistemik bazı allerjik reaksiyonlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Çeşitli çalışmalarda dental restoratif materyallere karşı gelişen gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu ile OLP arasındaki ilişki tespit edilmesine rağmen; oral tutulum dışı LP olgularında dental materyallerin etyolojideki rolü ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Scalf ve ark. (59), oral, kutanöz, genital likenoid lezyonları olan toplam 51 hastayı çalışmalarına dahil etmişlerdir. Tüm hastalara dental seri yama testi uygulanmış ve hastaların %74.5'inde en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır. Bu veriler LP hastalarında dental metal duyarlılığının rutin olarak test yapılan hastalardan daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Nishizawa ve ark. (58), 115 LP hastasını retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Hastaların 67'sinde oral mukoza, 9'unda genital mukoza, 23'ünde tırnak, 32'sinde ise gövde ve ekstremitelerde tutulum saptanmıştır. Metal patch test uygulanan toplam 79 hastanın 24'ünde (%30) en az bir test maddesine karşı pozitif reaksiyon izlenmiştir. Tırnak tutulumu olan hastalarda patch test pozitiflik oranı %59 iken, OLP hastalarında

pozitiflik oranı %27 olarak tespit edilmiştir. Tırnak tutulumu olan hastaların bazılarında, patch testte pozitif reaksiyon saptanan metaller hem dental dolgularda hem de tırnak lezyonlarında saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda dental materyallerden salınan metallerin sistemik absorpsiyon ve sonrasında tırnak dokusunda depolanması yoluyla tırnak tutulumu olan LP gelişimine katkıda bulunabileceğini savunmuşlardır.

Dental materyallerin nadir allerjiye yol açmaları ve içeriklerinin çok iyi bilinmemesi nedeniyle dental materyal içeriğindeki çoğu madde için test materyali bulunmamaktadır. Dental restoratif materyallerde kullanılan altının allerjik potansiyeli tartışmalıdır. İnsan vücudu için gerekli bir element olmayan altının toksik olduğu konusunda hiçbir rapor bulunmamaktadır. Tıp alanına gün geçtikçe altın alaşımları daha nadir allerjen olarak kabul edilmektedir. Dental alaşımlara bağlı kobalt allerjisi nadiren görülmektedir. Oral alım miktarı 25-30 mg'ı aştığı zaman toksik reaksiyonlar oluşmaktadır. Nikel, allerji potansiyeli yüksek bir madde olmasına rağmen; yüksek kalitedeki dental nikel-krom alaşımlarının allerji oluşturma riski gıda yada bujiteriye bağlı olan allerjiden daha azdır. Eğer kişide nikel allerjisi mevcutsa, nikel-krom alaşımlarının kullanımından kaçınmak gerekir. Paladyum allerjisinin görülme sıklığı tartışmalıdır. Nikel allerjisi olan kişilerin sıklıkla paladyuma da allerjik reaksiyonlar geliştirebileceği savunulmaktadır (67).

Bizim çalışmamızda toplam 38 LP hastası yer almıştır. Hastaların 19'unda oral, 15'inde gövde ve ekstremiteler, 1'inde genital, 3'ünde saçlı deri tutulumu mevcuttu. Oral tutulumu olan toplam 19 hastanın 10'u retiküler, 6'sı plak benzeri, 3'ü eroziv formdaydı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda herhangi bir dental restorasyon mevcuttu. Dental seri yama testi uygulanan 38 hastanın 29'unda (%76,3) en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. Oral tutulumu olan 19 hastanın 14'ünde patch test pozitifliği saptanırken, oral tutulumu olmayan 19 hastanın 15'inde pozitif reaksiyon saptandı. Test pozitifliği açısından oral tutulumu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi ($p=1.00$).

Ditrichova ve ark. (16), yaptıkları çalışmada likenoid oral lezyonu olan 25 hastaya patch test uygulamışlar ve 15 hastada (%60) bir veya daha fazla maddeye karşı pozitif reaksiyon saptamışlardır. En sık pozitif reaksiyon civa (%19.3) ve amalgama

(%19.3) karşı bulunmuştur. Diğer pozitif reaksiyon saptanan maddeler sırasıyla nikel (%12.9), palladium (%12.9), cobalt (%9.7), altın (%6.4) olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda OLP grubunda, yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon veren allerjenler; %23,3 ile copper sulfate ve cobalt(II) chloride hexahydrate olarak bulundu. Bunu %21 ile methylhydroquinone, %15,7 ile nickelsulfate hexahydrate ve potassium dichromate, %5,2 ile mercury, eugenol, goldsodium thiosulfate ve palladium chloridenin takip ettiği izlendi. Oral tutulumu olmayan grupta ise en sık pozitif reaksiyon saptanan allerjen %47,3 ile copper sulfate olarak bulundu. Bunu %31,5 ile methylhydroquinone, %21 ile goldsodium thiosulfate ve nickelsulfate hexahydrate, %15,7 ile potassium dichromate, %10,5 ile cobalt(II) chloride hexahydrate, %5,2 ile triethyleneglycol dimethacrylate ve palladium chloridenin takip ettiği tespit edildi.

Çalışmamıza oral tutulumu olmayan hastaların da dahil edilmesi, diğer klinik tiplerde dental restorasyonlarda bulunan allerjenlerin hastalık etyolojisindeki rolünü inceleme fırsatı oluşturmuştur. Bununla birlikte çalışmada sağlıklı kontrol grubunun olmayışı, LP ve dermatolojik açıdan sağlıklı bireylerde yama testi sonuçlarının karşılaştırılmasına engel olmuştur. Sonuç olarak, daha önceki yayınlarda kontakt allerjenlerin daha çok oral tutulumu olan hastalardaki etkisi üzerinde durulmakla birlikte iki grupta da dental seri yama testi pozitiflik oranlarının ve pozitif reaksiyon saptanan allerjenlerin benzer olması OLP dışındaki klinik tiplerde de dental restoratif materyallerin hastalığı tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Uygulaması pratik ve invaziv olmayan bir method olan dental seri yama testinin, oral tutulumun saptanmadığı olgularda da uygulanması LP hastalarında dental metal duyarlılığının tespit edilmesini sağlayabilir. Buna karşılık, oral tutulumun olmadığı olgularda dental restoratif materyallerin etyolojide rolü olup olmadığının net olarak ortaya konabilmesi için, ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1.Oral tutulumu olan ve olmayan liken planus hastaları arasında dental seri yama testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=1.00$).

2. Oral liken planus grubunda, yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon veren allerjenler; %23,3 ile copper sulfate ve cobalt(II) chloride hexahydrate olarak tespit edilmiştir.

3. Oral tutulumu olmayan grupta en sık pozitif reaksiyon saptanan allerjen %47,3 ile copper sulfate olarak bulunmuştur.

4. Dental seri yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin herbiri için pozitiflik oranları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

7. ÖZET

Amaç: Liken planus, kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Liken planus etyolojisinde birçok hastalık ve ajanın rolü üzerinde durulmaktadır. Diş tedavi materyalleri etyolojide suçlanan faktörlerden biridir. Bu bakımdan dental restoratif materyallerin liken planus etyolojisinde rolü olup olmadığının belirlenmesi ve oral tutulum izlenmeyen klinik tiplerde dental materyallerin hastalık üzerindeki etkisini saptamak için oral tutulumu olan ve olmayan liken planus hastalarında dental seri yama testi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak tanı almış, oral tutulumu olan 19, oral tutulumu olmayan 19 toplam 38 liken planus hastası dahil edildi. Tüm hastalara dental seri yama testi uygulandı.

Bulgular: 19 oral tutulumu olan liken planus hastasının 14'ünde (%73,7), 19 oral tutulumu olmayan liken planus hastasının 15'inde (%78,9) dental seri yama testi sonucunda en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. Oral tutulumu olan ve olmayan grup arasında yama testi pozitifliği yönünden anlamlı bir fark yoktu ($p=$). Oral liken planus grubunda, yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon veren allerjenler; %23,3 ile copper sulfate ve cobalt(II) chloride hexahydrate olarak bulundu. Oral tutulumu olmayan grupta ise en sık pozitif reaksiyon saptanan allerjen %47,3 ile copper sulfate olarak saptandı.

Sonuç: Oral tutulumu olan ve olmayan grupta dental seri yama testi pozitiflik oranlarının ve pozitif reaksiyon saptanan allerjenlerin benzer olması OLP dışındaki klinik tiplerde de dental restoratif materyallerin hastalığı tetikleyebileceğini desteklemektedir. Daha önceki çalışmalarda kontakt allerjenlerin daha çok oral tutulumu olan hastalardaki etkisi üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle oral tutulumun olmadığı olgularda dental restoratif materyallerin etyolojide rolü olup olmadığının net olarak ortaya konabilmesi için daha geniş serilerde çalışma yapılması uygun olabilir.

Anahtar kelimeler: Liken planus, oral tutulum, dental seri yama testi

8. SUMMARY

Aim: Lichen planus is a chronic and inflammatory cutaneous disease. Numerous diseases and agents have been accused in the etiology of LP. The materials used in dental treatment are of these factors. In order to determine whether the dental restorative materials act in the etiology of LP and to detect the effect of dental materials in cases where there is not oral involvement we aimed to compare the outcomes of dental series patch test in the patients with and without oral involvement.

Material and Method: The study involved a total of 38 patients who admitted to İnönü University Medical Faculty Dermatology Department and İnönü University Dentistry Faculty Oral and Maxillofacial Surgery Department and diagnosed with LP clinically and/or histopathologically. 19 of the patients had oral involvement and the other 19 patients had no oral involvement. All of the patients received dental serial patch test.

Results: 14 of the 19 patients with oral involvement (%73.7) and 15 of the patients without oral involvement (%78.9) showed positive reaction against at least one material. There was not a statistically significant difference between the groups in terms of patch test positiveness ($p=1.00$). The allergants that mostly showed positive reaction against patch test in the group with oral involvement were copper sulfate and cobalt (II) chloride hexahydrate (%23.3). In the group without oral involvement the allergant that showed positive reaction mostly was copper sulfate (%47.3).

Conclusion: The similarity of the allergants that showed positive reaction and the rate of positiveness of dental serial patch test in the groups with and without oral involvement promotes that the dental restorative materials may trigger the disease even in cases without OLP. In recent researches the effects of contact allergants in the patients with oral involvement were studied. Therefore, larger series of studies are needed to determine whether the dental restorative materials act in the etiology of the cases with LP that have no oral involvement.

Key words: Lichen planus, oral involvement, dental series patch test

9. KAYNAKLAR

1. Shiohara T, Kano Y. Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses. In: Bologna JL, Rapini RP, eds. Bologna Dermatology. First published. Mosby, London 2003;175-84.
2. Akasya E, İzkaya Bayazıt E. Avrupa standart yama testi serisi. *Türkderm* 2001;35:265-76.
3. James WD, Berger TG, Elston DM. Contact dermatitis and drug eruptions. In: Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology. 10 th ed. Saunders Elsevier, Canada 2006,91-138.
4. Kutlubay Z, Pehlivan Ö, Engin B, Serdaroğlu S. Allerji Deri Testleri. *Dermatoz* 2012;3: 102-7.
5. İnalöz S. Liken planus ve likenoid erüpsiyonlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2008;765-98.
6. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619.
7. Wilson E. On lichen planus. *J Cutan Med Disease Skin* 1869;3:117-32.
8. Wickham LF. Sur un signe pathognomonique de Lichen du Wilson (lichen planus) stries ponctuation grisâtres. *Ann Dermatol Syph* 1895;6:517-20.
9. Darier J. *Prés de dermatologie*. Masson, Paris 1909:118-20.
10. Doud MS, Pittelkow MR. Lichen planus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New york, Mc Graw-Hill 2003;464–81.

11. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus-a review. *J Oral Pathol Med* 2010;39:729-34.
12. Karavelioğlu D, Koytak ES, Bozkaya H, Uzunalımoğlu O, Bozdayi AM, Yurdaydin C. Lichen planus and HCV infection in Turkish patients. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:133-6.
13. Nico MM, Fernandes JD, Lourenço SV. Oral lichen planus. *An Bras Dermatol* 2011;86:633-41.
14. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009;58:519-37.
15. Von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:130-3.
16. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007;151:333-9.
17. Ito Y, Saito K, Hatano Y, Goto M, Takahashi A, Okamoto O, Fujiwara S. Disseminated lichen planus due to a zinc allergy. *J Dermatol*. 2012;948-9. doi:10.1111/j.1346 8138.2012.01507.x.
18. Issa Y, Brunton PA, Glenney AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65.
19. Henriksson E, Mattsson U, Håkansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol* 1995;22:287-94.

20. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, Yildirim A, Atasoy M. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003;207:367-70.
21. James WD, Berger TG, Elston DM. Lichen planus and related conditions. In: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10 th ed. Saunders Elsevier, Canada 2006, 217-29.
22. Gupta AK, Gorsulowsky DC. Unilateral lichen planus: an unusual presentation. *Arch Dermatol* 1987;123:295-6.
23. Black MM. Lichen Planus and Lichenoid Disorders. In: Champion RE, Burton JL, Burns D, Breathnach SM, eds. *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Milan, Blackwell Science Ltd 1998:1899-1926.
24. Herd RM, McLaren KM, Aldridge RD. Linear lichen planus and striatus-opposite ends of a spectrum. *Clin Experimen Dermatol* 1993;18:335-337.
25. Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:595–9.
26. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther* 2010;23:251-67.
27. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002;68:494-9.
28. Pakravan M, Klesert TR, Akpek EK. Isolated lichen planus of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1325-26.
29. Albert MR, Li VW, Buhac J, Dover JS, González E. Lichen planus localized to the nails. *J Cutan Med Surg* 1998;3:109-11.

30. Pérez Oliva N, Velasco Vaquero E. Lichen planus of the nails. *Cutis* 1993;52:171-2.
31. Pock L, Jelínková L, Drlík L, Abrahámová S, Vojtechovská S, Sezemská D, Borodáčová I, Hercogová J. Lichen planus pigmentosus-inversus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:452-4.
32. Sánchez-Pérez J, Rios Buceta L, Fraga J, García-Díez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: Prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000;142:310-4.
33. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematous papulosquamous diseases. In: *Dermatology*. 2th ed. New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000; 571-647.
34. Lee MS, Wilkinson B, Doyle JA, Kossard S. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: A frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:59-66.
35. Skowron F, Grezard P, Merle P, Balme B, Perrot H. Erythematous actinic lichen planus. A new clinical form associated with oral erosive lichen planus and chronic active viral hepatitis B. *Br J Dermatol* 2002;147:1032-3.
36. Kanwar AJ, Dogra S, Handa S, Parsad D, Radotra BD. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:481-5.
37. Kaur S, Singh M, Radotra BD, Sehgal S. Positive Nikolsky's and bulla-spread signs in acute bullous lichen planus. *Arch Dermatol* 1987;123:1122-3.
38. Nagao K, Chen KR. A case of lupus erythematosus /lichen planus overlap syndrome. *J Dermatol* 2006;33:187-90.

39. Inaloz HS, Chowdhury MM, Motley RJ. Lupus erythematosus /lichen planus overlap sendrome with scarring alopecia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:171-4.
40. Palekar NA, Harrison SA. Extrahepatic manifestations of hepatitis C. South Med J 2005; 98:1019–23.
41. Kirtak N, İnaloz HS, Erbagcı Z. The prevalance of hepatitis C virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. Eur J Epidemiol 2000;16:1159-61.
42. Denli YG, Durdu M, Karakas M. Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Çukurova region. J Dermatol 2004;31:293-8.
43. Alan SB, Kenneth HN. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991;25:563-619.
44. Shuttleworth D, Graham-Brown RAC, Campbell A. The autoimmune background in lichen planus. Br J Dermatol 1986;115:199-203.
45. Sugerman P, Savage NV, Zhou X, Walsh JL, Bigmy M. Oral lichen planus. Clin Dermatol 2000;18:533-9.
46. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. Arch Dermatol 1998;134:1521-30.
47. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin: a double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. J Am Acad Dermatol 1991;24:434-7.
48. Levy A, Stempler D, Yuzuk S, Schewach-Millet M, Ronen M. Treatment of lichen planus using griseofulvin. Int J Dermatol 1986;25:405.

49. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. Clin Exp Dermatol 2000;25:176-82.
50. Taneja A, Taylor CR. Narrow band UVB for lichen planus treatment. Int J Dermatol 2002;41:282-3.
51. Aydemir EH. Allerjik kontakt dermatit. Türkiye Klin Allerji 2005;1:19-21.
52. Önder M. Allerjik Kontakt Dermatitler. Türkderm 2009;43:3-9.
53. Su Ö, Onsun N: Allerjik Kontakt Dermatit/Mukoziti olan hastaların yama testi sonuçları. Türkderm 2008;42:13-7.
54. Wiltshire WA, Ferreira MR, Ligthelm AJ. Allergies to dental metarials. Quintessence Int 1996;27:513-20.
55. Harmaneri Y, Taşkan O. Ekzemalar.In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, eds. Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2008;183-254.
56. Wilkinson JD, Rycroft RJG. Contact Dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of Dermatology. 5th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1992:611-715.
57. Fischer T, Kihlman I. Patch testing technique. J Am Acad Dermatol 1989;21:830-2.
58. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:231-4.
59. Scalf LA, Fowler JF Jr, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. Am J Contact Dermat. 2001;12:146-50.

60. Attar N, Yalçın İ. Oral liken planus reaksiyonu olan hastada dental amalgamın değiştirilmesinin etkisi. GÜ Dişhek Fak Derg 2004;21:41-5.
61. Onbaşı K. Allerjik Hastalıklarda Deri Testleri. Astım Allerji İmmünoloji 2007;5:33-8.
62. Uz N, Aktan Ş, Ergin Ş, Erdoğan BŞ, Evliyaoğlu D. Psoriazisli olgularda kontakt duyarlılığın araştırılması. Pamukkale Tıp Dergisi 2008;1:5-8.
63. Yeşilova Y, Yavuz E, Sula B. Psoriazis hastalarında yama testinin duyarlılığı. Dicle Tıp Dergisi 2010;37:236-40.
64. Koç İG, Başak PY. Akne Vulgarisli Hastalarda Kozmetiklerle Oluşan Allerjik Kontakt Dermatit Sıklığının Araştırılması. Türkderm 2010;44:143-9.
65. Erdoğan FG, Çakır AG, Gürler A. Evaluation of patch test positivity in patients with choronic urticarial and comprasion with voluntary controls. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2008;61:77-81.
66. Laine J, Kalimo K, Forssell H, Happonen RP. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. Br J Dermatol 1992;126:10-5.
67. Çömlekoğlu ME, Dündar M, Güngör MA, Aladağ A, Gökçe B. Dişhekimliğinde Alerji: Genel Tanım ve Test Materyalleri. EÜ Dişhek Fak Derg 2008;29:67-79.
69. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Gomez-Garcia F, Bermejo Fenoll A. The clinicopathological characteristics of oral lichen planus and its relationship with dental materials. Contact Dermatitis 2004;51:210-1.
68. Küçükeşmen Ç. Dental amalgamın insan organizması üzerindeki etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;14:52-61.

70. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. Arch Dermatol 2004;140:1434-8.
71. Özşeker F, Akkor Gelincik A, Büyüköztürk S, Ak G. Nikel İçeren Dental Proteze Karşı Allerjik Reaksiyon: Bir Olgu Nedeniyle. Astım Allerji İmmünoloji 2006;4:26-9.