

# Oral Liken Planus ve Diğer İnflamatuar Hastalıklar

## Oral Lichen Planus and the Other Inflammatory Diseases

Ümit TÜRSEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ümit TÜRSEN  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD,  
Mersin, TÜRKİYE  
utursen@mersin.edu.tr

**ÖZET** Dermatolojik hastalıklar sadece primer deriyi etkileyen hastalıklar olmayıp, iç organ tutulumları, sistemik tutulumlar, oral mukozayı içeren tüm mukozal yüzeyleri de etkileyip daha yaygın belirti verebilmektedir. Dermatozlar şu anda büyük bilimsel ve odontolojik olarak ilgi çekmekte olup, oral lezyonların uzun periyotlarda varlığı bazen sadece bu dermatozun başlangıç bulgusu olabilmektedir. Bu derlemede liken planus, eritema multiforme, toksik epidermal nekrolizis gibi sık gözlenen oral inflammatuar deri hastalıkları tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Liken planus; ağız mukozası; eritema multiforme; toksik epidermal nekroliz

**ABSTRACT** Dermatologic diseases are represented not only by numerous primary diseases that affect the skin but also by the common cutaneous manifestations of more profound diseases, either visceral or systemic, that may involve the mucosae of the body, including the oral mucosa. Currently, dermatoses constitute an area of great scientific and odontological interest, considering that oral lesions can precede cutaneous marks for long periods of time, being, sometimes, the only signs of the disease. In this review, the most expressive pathologies including lichen planus, erythema multiforme, and toxic epidermal necrolysis as the group of the oral inflammatory skin diseases have been discussed.

**Key Words:** Lichen planus; mouth mucosa; erythema multiforme; toxic epidermal necrolysis

Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2015;8(4):52-8

Oral belirtileri olan birçok dermatolojik hastalık bulunmaktadır. Bu dermatolojik hastalıklar sıklıkla intraoral ve perioral dokuları tuttukları için diş hekimleri tarafından bilinmesi, şüphelenildiğinde erken tanı ve tedavi için mutlaka dermatologlara yönlendirilmeleri gereklidir.<sup>1</sup> Bu derlemede oral liken planus ve diğer inflammatuar deri hastalıklarından olan eritema multiforme ile toksik epidermal nekrolizisin oral bulguları anlatılacaktır.

### LİKEN PLANUS

Liken planus deri ve mukozaların kronik inflammatuar hastalığı olup, oral kaviteyi deri tutulumundan önce veya sonra olmak üzere yüksek oranda tutabilmektedir. Wickham çizgileriyle karakterize lezyonlar özellikle retiküler ve eroziv formda ortaya çıkmaktadır. Bukkal mukozanın en sık tutulduğu inflammatuar hastalıklardan olan liken planus Köbner fenomeni (+) bir hastalıktır. Histopatolojik incelemede

hiperkeratoz, atrofi ve testere dişi görünümü fazla görülmez. Aktif lezyonlarda bazal tabaka dejenerasyonu, kolloid cisimcikler (dejenere epitel hücreleridir), yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, lamina propriada CD4 (+) lenfosit fazlalığı, intraepitelyal bazal zonda ise CD8 (+) T hücreleri artışı görülür. Oral liken planus lezyonları üzerinde skuamöz hücreli kanser, kronik inflamasyon sonucunda oluşabilmektedir. Liken planusun deri lezyonları pembe-mor renkli, düzgün yüzeyli, köşeli, kepekli, şiddetli kaşıntılı papül ve plaklarla karakterizedir. Bugün için etyopatogenezi bilinmemesine karşın, histopatolojik olarak Langerhans hücre sayısı ve T lenfositlerde artış gözlemlendiği, greft-versus host hastalığı ile ilişkili olarak oluşabileceği ve dolaşımda otoantikör tespit edilebildiğinden dolayı immün bağımlı patogenezi olduğu düşünülmektedir. Ayrıca liken planuslu hastalarda mantar, sifiliz, HIV, tüberküloz, HBV gibi viral hastalıklarla ilişki ortaya çıkabilmektedir. Özellikle HCV ilişkisi üzerinde yoğunlaşmış olup, metaanalizlerde Asya ve Avrupa ülkelerindeki hastalarda HCV taraması yapılması gerektiği belirtilmiştir. Stresin yanı sıra, bazı HLA antijenleri, özellikle A3, -B5, -B7, -DR1 ve -DR10 varlığında sık gözlenmesi yüzünden genetik yatkınlık da etyolojide düşünülmektedir. Özellikle beta-bloker, altın, antimalaryal, arsenik, streptomisin, D-penisilamin, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, parafenilen diamin ve civa içeren ilaçlar liken planus benzeri döküntüye yol açabilir. Oral mukoza tutulumu olguların 1/3 kadarında özellikle eğreltiotu manzarası benzeri retiküler görünümde gelişebilir. Bu retiküler görünüm dışında atrofik, büllöz ve eroziv formu da oluşabilir. Özellikle eroziv formu jinjivit, ülser ve skuamöz hücreli kanser gelişimine neden olabilir. Oral liken planuslu olguların %25 kadarında vulva ve vajina, nadiren özofagus, konjunktiva ve mesane mukozası tutulumu saptanabilir. Oral liken planuslu kadınlarda %50'den fazla vulvar tutulum olabilir ve bu yüzden genital muayene yapılması gereklidir.<sup>2-5</sup>

Kronik aktif hepatit, özellikle D-penisilamin kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülen primer biliyer siroz ve postviral hepatitle liken planus birlikteliği tanımlanmıştır. Otoimmün hastalık olduğu düşünülen liken planuslu hastalarda ülseratif kolit, alopesi areata, vitiligo, Duhring hastalığı, dermatomiyozit, morfea, liken sklerosus et atrofikus, sistemik lupus eritematosus, pemfigus vulgaris, timoma, miyastenya gravis, hipo- $\gamma$ -globulinemi ve romatoid artrit birlikteliği gözlenebilmektedir. Ayrıca liken planusta bazı endokrinopati birliktelikleri ve bunun üzerine yapılmış hormon ve lipid profili çalışmaları literatürde bulunmaktadır.<sup>5,6</sup> İlk kez oral liken pla-

nuslu bir hastada diyabet ve arteryel hipertansiyon varlığı, 1963 yılında Buenos Aires'te yapılan Dermatoloji Kongresinde bildiri olarak, 1966 yılında ise makale olarak Grinspan tarafından bildirilmiştir.<sup>6</sup> Grupper ve Avul 1965 yılında bu triadı Grinspan sendromu şeklinde tanımlamıştır. Bu sıralar Jolly, Powell, Howell ve Rick de hipertansiyon-diyabet-eroziv liken planus birlikteliği olan olgular göstermişlerdir.<sup>7</sup> Bunu takip eden 1968 yılında Dinsdale ve ark. oral antidiyabetik olan klorpropamid kullanımıyla gelişen likenoid erupsiyonlu bir olgu sunusu tanımladılar.<sup>8</sup> Powell 1974 yılında liken planuslu olgularda oral glukoz tolerans testi uygulayıp, anormallikler gözlemiştir. Bu bulgulardan dolayı oral eroziv liken planus, diyabet ve arteryel hipertansiyon birlikteliğinin Grinspan sendromu olarak literatürde tanımlanması önerilmiştir.<sup>9</sup> Ancak 1990 yılında Lamey ve ark., Grinspan sendromlu olguların genellikle antidiyabetik veya antihipertansif kullandığını ve bu olguların likenoid ilaç erupsiyonlu olgular olduğunu belirtmişlerdir. Tanımladıkları 3 olguda da oral liken planus-diyabet-hipertansiyon triadının olmasına karşın tüm olgular antidiyabetik ve antihipertansif kullanımları için bu durumu düşünmüşlerdir. Grinspan sendromunun iyatrojenik bir liken planus tablosu olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>10</sup> Ayrıca literatürde poliglanduler otoimmün sendrom tip 2 ve oral liken planus birlikteliği bildirilmiş olup, Addison hastalığı, otoimmün troidit ve tip 2 diyabet birlikteliği olan ve Schmidt sendromu olarak adlandırılan bu durumun liken planus açısından araştırılabileceği düşünülmüştür. Genellikle liken planusta diyabet görülmesi konusunda ileri sürülen mekanizmalar olarak liken planusta epitelyal bazal tabaka hücre yüzey antijen değişikliği sonucu enzim aktiviteleri, karbonhidrat ekspresyonlarında değişiklik ve hormonal ilişkide kesinti, ayrıca diyabette oluşan immunolojik değişikliklerin sonucu liken planus gelişimi gibi değişik hipotezler öne sürülmektedir.<sup>10</sup> Özellikle oral liken planusta skuamöz hücreli kanser gelişme riski bulunmaktadır ve bu riskin %0-12.5 arası değişebildiği değişik yayınlarda bildirilmektedir.<sup>11</sup> Bombeccari ve ark. 7 yıllık bir çalışmada 327 oral liken planuslu hastanın 8 tanesinde skuamöz hücreli kanser geliştiğini ve kadınlarda daha sık gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Oral liken planuslu hastaların kanser gelişme riski açısından yakından takip edilmeleri gerektiğini ileri sürmüşlerdir.<sup>12</sup> Bardellini ve ark. ise 204 oral liken planuslu hastada %0,98 oranında oral skuamöz hücreli kanser geliştiğini gözlemişlerdir. Bu hastaların ömür boyu bu risk açısından takip edilmeleri gerektiğini belirtmişlerdir.<sup>13</sup> Eisen ise 723 oral liken planuslu hastada %0,8 ora-

nında özellikle eroziv ve eritematöz liken lezyonları üzerinde skuamöz hücreli kanser gelişimini 8 yıla varan takiplerde gözlemişlerdir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bu çalışma sonucunda, İtalya ve Japon liken planuslu hastaların tersine Amerikalı hastalar için rutin HCV taraması yapılmasına gerek olmadığı da ileri sürülmüştür.<sup>14</sup> Xue ve ark. 40 yıl boyunca 674 Çinli oral liken planuslu olguyu takip edip, hastalarda diyabet, kardiyovasküler hastalık, sigara ve alkol kullanma riskinin artmadığı, sadece 4 hastada malignite gelişimi saptandığını gözlemişlerdir.<sup>15</sup> Lozada-Nur ve Miranda' non oral liken planuslu serisinde ise %1.2 oranında oral kanser gelişme riski tespit edilmiş ve en az yılda bir kez bu açıdan hastaların takip edilmesi önerilmiştir.<sup>16</sup> Bornstein ve ark. ise 145 oral liken planuslu hastanın 6 yıllık takibinde 4 (%2,8) hastada malignite geliştiğini tespit etmişlerdir.<sup>17</sup> Shi ve ark. ise 9 malignite gelişmiş oral liken planuslu hastada podoplanin ve ATP-bağlayıcı kaset G2 alt ailesi (ABCG2) ekspresyonlarının arttığını, malign tranformasyon riski açısından oral liken planuslu hastalarda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.<sup>18</sup>

Tedavi konusunda liken planusta antihistaminler, lezyonların yaygınlığına ve tipine göre topikal, intralezyonel veya sistemik steroidler, topikal takrolimus, pimekrolimus veya kalsipotriyol gibi diğer topikal ajanlar, özellikle oral veya genital liken planusta aloe vera jel, jeneralize olgularda özellikle darbant UVB tedavisi tercih edilmesine karşın, UVA1 ile PUVA tedavileri, asitretin ile son yıllarda alitretinoin gibi sistemik retinoidler, siklosporin, metotreksat, azatiyopurin, siklofosamid, aktivasyon tanımlayan olgular olmasına karşın interferon- $\alpha$ 2b, eskiden özellikle kullanılan ajanlar olan griseofulvin, dapson, antimalaryal, talidomid, levamizol, metronidazol, tetrasiklin/doksisisiklin ile nikotinamid kombinasyonu ve fenitoin, bizim literatürde ilk kez başarılı kullanılabilirliğini tanımladığımız mikofenolat mofetil, yeni çalışmalarda sık adı geçen antiproliferatif ve immunomodülatör özellikleri olan düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoksaparin, rituximab, alefacept, efalizumab, TNF-inhibitörleri, anakinra, basiliximab, apremilast, amlexanox krem, BCG aşısı ve pioglitazon gibi ajanların literatürde kullanımı tanımlanmıştır. Metaanalizlerde özellikle oral liken planusta topikal steroidlerin semptomatik ağrıyı azaltmada ilk seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmesine karşın plaseboyla karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışması yapılmamıştır. Pimekrolimusla yapılan 3 çalışmada ise ağrıyı azaltmada plasebodan etkili olduğu konusunda kanıt yoktur. Aloe vera jelle yapılan 2 çalışma ise zayıf olup, ağrıyı plase-

boya göre azaltmada etkili olduğu söylenebilmektedir. Yine zayıf 2 küçük çalışma grubunda ise siklosporinin ağrı ve belirtileri azaltmada etkili olduğu söylenebilir. Topikal steroidlerle kalsinörin inhibitörlerini karşılaştıran 5 klinik çalışmada ise birbirleriyle aralarında etkinlik farkı tespit edilememiştir. Steroid tedavisinin karşılaştırıldığı 6 klinik çalışmada ise ağrıyı azaltmada steroidin tipi ve dozunun etkili olup olmadığı konusu açıklanamamıştır. Yine eroziv liken planus tedavisinin değerlendirildiği metaanalizde 15 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Liken planuslu 50 hastalık bir seride %0.025 klobetazol propionatın sıvı mikroküre formunun, yağ formuna göre ağrıyı daha etkili azalttığı gösterilmiştir. Eroziv liken planuslu 11 hastalık küçük bir seride ise siklosporin solüsyonunun %0,1 triamsinolon asetonid orobaz formuna göre ağrıyı azaltmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Eroziv liken planuslu 45 hastalık seride ise aloe vera jelin plaseboya göre 6 kat daha fazla ve en az %50 oranında ağrıyı azaltabildiği gösterilmiştir. Yine eroziv liken planuslu 20 hastalık seride %1 pimekrolimus kremi plaseboya göre 7 kat daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Eroziv liken planusta topikal steroidlerin veya diğer ajanların ilk seçenek olup olmaması konusu açık değildir. Ciddi yan etkileri olmayıp, en sık kandidiyazis ve dispepsi şikâyetlerine neden olabilmektedirler. Görüldüğü gibi randomize kontrollü çalışmalar liken planusta az olup, yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>19,20</sup>

## ERİTEMA MULTIFORME MİNÖR

Eritema multiforme ülseratif ve büllöz bir hastalık olup, deri tutulumuyla birlikte gözlenebileceği gibi, sadece mukozal tutulumla da seyredilmektedir. Genellikle yüzeysel ve skarsız iyileşen oral lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Çeşitli antijenlere karşı hipersensitivite reaksiyonu olan bu durum, gençlerde fazla gözlenmektedir. Nonspesifik prodromal belirtiler sonrası hedef tarzı lezyonlar, 0,5-1 cm çapında, yuvarlak, mavimsi-kırmızı, ortası daha koyu, bazen purpurik, çevreye göre kabarık veya çökük lezyon şeklini alır. Eritema multiforme minörde hedef lezyon eleve iken, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizde eleve değildir. Merkezde bazen vezikül ve bül oluşabilir. Minör formda vücudun %10'un altında tutulum olur ve akral tutulum ön plandadır. Bazen mukozalar, özellikle de oral mukozaya %25 kadar olguda tutulabilir. Sadece mukozal tutulum olduğu tabloya ektodermosis pluriorifisyalis adı verilmektedir. Bazen Köbner fenomeni pozitifliği gözlenebilir. Minör formda büllöz lezyonlar sadece ağız mukozasında özellikle anterior bölgede oluşabilir ve az

sayıdadır. Ayrışma subepidermal olup, sığ ülserlere yol açabilir. Olgular 1-3 haftada skatrissiz ve hiperpigmentasyon bırakabilerek iyileşir. Sıklığı zamanla azalır ve devamlı kortikosteroid kullanımında overlap atak ta gözlenebilir.<sup>21,22</sup>

Etyolojide sıklıkla HSV rol alabilirken, HSV-1 ve 2 olguların %90'ında etken olarak saptanabilmektedir. HSV antijeni ekspresye eden keratinositlerin hasarına karşı bir hücrel immun yanıt olarak kabul edilir. Genellikle HSV enfeksiyonu başlangıcından 7-10 gün sonra başlarken, her HSV enfeksiyonunda klinik tekrarlamayabilir. Bu durumda antiviral tedaviler baskılama şeklinde verilebilir.<sup>11</sup> Diğer etyolojik ajanlardan sülfonamid, penisilin, hidantoinler, fenoltalein, barbitüratlar, progesteron gibi ilaçlar, mikoplazmalar, HBV, HCV, kızamık, EBV, adenovirus, koksaki virusler gibi viral hastalıklar, klamidya enfeksiyonları, tüberküloz, akut eklem romatizması, pnömoni, menenjit, yersiniosis gibi bakteriyel ve histoplasmosis gibi fungal enfeksiyonlar, neoplaziler, endokrinopatiler, gebelik, sistemik lupus eritematosus gibi kollajen doku hastalıkları yol açabilirken, zona enfeksiyonu eritem polimorf etyolojisinde rol almamaktadır. Aşılardan difteri, boğmaca, tetanoz ve hemofilus influenza aşısı, ayrıca radyoterapi ve sitotoksikler de neden olabilmektedir. İlaça bağlı olgular kadınlarda sıktır.<sup>11</sup> Temas yoluyla da eritema multiforme benzeri reaksiyon oluşabilmektedir. Eritema multiforme benzeri dermatitik erupsiyon adı verilen bu tablo kontakt dermatit tipi olup, kauçuk eldiven, bisfenol-A, parafenilen diamin, primula, rhus, DNCB, sülfonamidler ve antihistaminler yol açabilmektedir.<sup>20</sup>

Histopatolojik incelemede epidermiste diskeratoz, satellit hücre nekrozu, bazal hücre vakuolizasyonu ve dejenerasyonu sonucu kleft ve bül oluşumu, dermal papilla ödemi, az miktarda spongiyoz ve perivasküler yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, dermoepidermal bileşkede lenfositler ve eozinofilik keratinosit nekrozu, dejenere keratinosit çevresi suprabazal lenfositler oluşurken, keratinositler yoğun eozinofilik sitoplazma ve piknotik, uzamış nükleuslarıyla puro şeklinde gözlenmektedir. Toksik epidermal nekrolizde dermiste yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ise gözlenmez. Ayrıcı tanıda hedef tahtası benzeri lezyonlara yol açan annuler ürtiker, Henoch-Schönlein purpurası varyantı olduğu düşünülen infantil hemorajik ödem, sistemik lupus eritematosusla eritema multiforme kombinasyonu olan Rowell sendromu ve dissemine kontakt dermatiti düşünülürken, gene ayrıcı tanıları arasına ise ürtiker, Sweet sendromu, büllöz pemfigoid, figüre eritemler ve

lupus eritematosus gibi hastalıklar da girmektedir. Fiks ilaç erupsiyonunda ise infiltratın daha derin ve daha baskın olmasıyla ayırım yapılabilmektedir.<sup>21</sup>

Tedavide topikal kortikosteroidler HSV partikülleri canlı olmadığı için uygulanabilmektedir. Sistemik kortikosteroid tedavisi ise labiyal HSV enfeksiyonu aktivasyonuna yol açabileceğinden kaçınılmalıdır. Analjezik ve antihistaminler semptomatik olarak uygulanabilmektedir. Proflaktik tedavide ise en az 6 ay asiklovir tablet 2x400 mg veya valasiklovir 500-1000 mg/gün dozlarda uygulanabilirken, atak öncesi verildiğinde genellikle başarısız olmaktadır. Dapson, talidomid ve antimalaryaller kullanılabilen diğer ajanlardır.<sup>22</sup>

## ERİTEMA MULTIFORME MAJOR (STEVENS JOHNSON SENDROMU)

Çoğunlukla ilaçlarla oluşur ve multisistemik tutulumu neden olur. Sıklıkla HSV ve mikoplazma enfeksiyonları etken olarak saptanabilir. Yüz, ekstremiteler, kalça ve gövdede yaygın lezyonlar oluşur. Akral yerleşimli hedef şeklinde lezyonlar ve vücudun %10'un altını tutan büller ortaya çıkar. Özellikle oral mukozada vezikülobüllöz lezyonlar erode ve hemorajik krutlu şekilde belirgin olup, genel durum bozukluğu, ateş ve iç organ tutulumuna eşlik etmektedir. Kataral ve pürülan konjunktivit tarzı göz tutulumu çok sıktır. Korneal bül oluşumu ve körlüğe nadiren yol açabilmektedir. Genital mukoza tutulumuna bağlı balanit, uretrit, vulvar ülserler, farinks, larinks ve respiratuvar traktüste büllöz lezyonlar gözlenebilir. Dermatopatolojik incelemesinde epidermiste eozinofilik görünümde nekrotik keratinositler, üst 1/3 epidermiste perivasküler lenfositik infiltrasyon, papiller dermiste ödem ve subepidermal bül yapısı gözlenir. Etken çoğunlukla ilaç, ayrıca HSV ve mikoplazma enfeksiyonudur. İlaçlar %95 nedeni iken, sülfonamidler en sık etken olup, diğer sıklığı azalacak şekilde antikonvülanlardan özellikle barbitüratlar, çocuklarda ise hidantoinler, nonsteroid antiinflatuarlar, penisilinler ve allopurinol gözlenmektedir. Enfeksiyon ajanlarından mikoplazmaya en sık rastlanırken, HIV, HAV, adenovirusler, enfeksiyöz mononükleoz, zona, gram (-) sepsis, koksaki virusüne ise daha nadiren rastlanmaktadır. Ayrıca radyoterapi, greft versus host hastalığı, konnektif doku hastalıkları, lenfoma ve aşılar gibi immun sistemi uyarıcı durumlar altta yatabileceği gibi, idyopatik olarak ta gözlenebilmektedir. Greft versus host hastalığına bağlı ise %100 fatal seyreden bir tablo ortaya çıkar. Birden fazla mukoza tutulumuna bağlı skar ve sekel oluşumu gözlenebilmektedir. Genellikle ilaca bağlı ilk maruzi-

yette oluşmuşsa daha şiddetli seyredir. Yüksek ateş, bronşit, pnömoni, perikardit, sıvı-elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliği oluşabilirken, mortalitesi %5 kaddır. Tanıda intrakutanöz testler ve yama testi uygulanabilmektedir. Tedavide sistemik kortikosteroidler verilebilir.<sup>22,23</sup>

## TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ

Etken çoğunlukla ilaçlardır. En sık sülfonamidler, antiepileptik, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve allopürinol neden olur. Mikoplazma pnömonisi, viral enfeksiyonlardan adenovirus, HBV, koksaki virüs gibi enfeksiyonlar, immün sistem aktivasyonuna neden olan durumlardan aşılama, konnektif doku hastalıkları, maligniteler ve greft versus host hastalığı da neden olabilir. Genellikle gövdede eritematöz makül ve %10-30 oranında büllöz lezyonlar ortaya çıkarken, mukozalar da tutulur. Nüks nadir olup seyir çok kötü değildir. Deri hassasiyeti, prodromal belirtiler ve konstitüsyonel semptomlar oluşup histopatolojik incelemesinde masif nekroz olmasına karşın dermiste az oranda mononükleer hücre infiltrasyonu bulunmaktadır.<sup>24</sup> Çok yaygın deri ve mukoza tutulumu ile sistemik komplikasyonların ortaya çıktığı bir tablodur. Derinin en şiddetli ilaç reaksiyonudur. İlaç kullanımından 1-45 gün, ortalama ise 14 gün sonra ortaya çıkar. Genellikle gövdede eritematöz maküller ve %30'un üzerinde büllöz lezyonlar gözlenir. Mukozalar sık tutulur. Nüks nadir olup seyri kötüdür. İleri yaş sık görülüp, %75 oranındaki hasta 40 yaşın üzerindedir.<sup>25-27</sup>

Prodromal ateş, konjunktivit, farenjit ve kaşıntı oluşup, 2-3 gün kadar sürebilir. Ateşe epidermal nekroz sonrası oluşan pirojenler neden olabilmektedir. Konjunktivada yanma, deri duyarlılığı, bölgesel eritem, ateş, artraljiyi takiben, arada bazen hedef tarzı lezyonların olduğu morbiliform döküntü şeklinde başlayıp tüm vücudu kaplar ve eritemli alanda veziküller belirip, büyük, gevşek büllere döner ve açılıp kırmızı erode alanlar ortaya çıkar. Nikolsky fenomeni genellikle (+) saptanır. Olgularda %97 oranında mukozal lezyon oluşurken, 3 mukoza tutulumu şeklinde oral mukoza, göz ve genital mukozanın birlikte tutulumuna %40 oranında rastlanırken, daha nadiren özofageal mukoza ve respiratuvar mukozalar tutulabilmektedir. Deri ekleri tutulup alopesi, kirpik dökülmesi ve tırnak bozuklukları ortaya çıkabilir. Genellikle eritem yüz veya göğüs üst kısmında ve merkez gövdede başlarken prodromal belirtilerden 1-14 gün sonra ortaya çıkabilmektedir. Etken ilaç ise genellikle ortalama 14 gün sonra gözlenir. Stafilokokus aureus

ve psödomonas aeruginosa ile enfeksiyon oluşabilir. Sepsis ve pnömoniye yol açabilmektedir. Gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve böbrekler etkilenebilir. Solunum sistemi tutulup bronşiyal obstrüksiyon, göllenme, soyulma, bronkopnömoni, pnömotoraks ve respiratuvar distres oluşabilmektedir. Göz, gastrointestinal sistem ve genitouriner sistem mukozası tutulabilir. Gastrointestinal sistem tutulumu şeklinde ileum, özofagus mukozaları tutulumuyla diyare, karın ağrısı, kanama ve perforasyon oluşabilmektedir. Böbrek tutulumu şeklinde akut tübüler nekroz veya glomerulonefrit gözlenebilmektedir. Miyokardit veya miyokard infarktüsü gözlenebilmektedir. Ateş, artralji, yorgunluk ve genel durum bozukluğu olur. Bronkopnömoni, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği, sıvı-elektrolit dengesizliği, toksik dehidratasyon, şok, koma ve sepsis ile ölüme yol açabilir.<sup>6</sup>

Geç komplikasyonlar şeklinde enfeksiyon oluşabilir ve en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır. Ayrıca %30 oranında göz, özofagus, bronşiyal mukoza, vajina ile anal mukozada oluşabilen kontraktür ve striktürler gözlenebilmektedir. Deri ekleri tutularak alopesi ve anonişi oluşabilmektedir. Genellikle asemptomatik olmasına karşın pulmoner sistem, mide ve trakea gibi iç organlarda fibrinoid nekroz ortaya çıkabilmektedir.

Septisemi, pnömoni, gastrointestinal sistem kanaması, sıvı-elektrolit dengesizliği ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Sepsis en sık ölüm nedenidir ve %15-40 oranında hasta bu nedenle ölür. En önemli komplikasyonlardan biri de oküler skar ile görmenin azalmasıdır.<sup>26</sup> Sedimentasyon artışı ve orta derecede lökositoz ortaya çıkar. Özellikle nötropeni tarzında lökopeni varsa prognoz kötüdür. Periferik kanda CD<sub>4</sub> (+) hücre sayısı azalmaktadır. Eozinofili, anemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri artışı, albumin ve total protein azalması, proteinüri ve hematüri olur. İmmün kompleks oluşumu ve kompleman düzeyinde azalmaya rastlanabilmektedir. Akciğer grafisinde pnömonik bulgular rastlanabilir.<sup>27</sup>

Histopatolojik incelemede epidermal nekroz ve subepidermal bül gözlenir. Dermoepidermal bileşkede seyrek nekrotik keratinositler ortaya çıkar. Erken evrelerde bu satellit hücre nekrozu tipiktir. Epidermal nekroza karşın, inflamatuvar hücreler azdır. Ödem ve spongiyoza ise rastlanmamaktadır. Ayırıcı tanıda eritema multiforme major, Stevens Johnson sendromu, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, pemfigus vulgaris ve yanık düşünülmelidir.<sup>21</sup>

Tedavide son 4 haftada başlanan tüm ilaçlar kesilmelidir. Olgularda %30'un üzerindeki epidermal kayıpta yanık ünitesinde takip edilir. Isı, sıvı-elektrolit dengesinin

ayarlanması, protein dengesinin sağlanması ve sepsis profilaksisi ile yüksek mortalite azaltılabilir. Enfeksiyon profilaksisinde profilaktik penisilin tedavisi verilip, HSV ve kandida enfeksiyonları açısından sıkı takip yapılmalıdır. Topikal ajanlar için dermis normal olup reepitelizasyon için problem teşkil etmediğinden dolayı hidrokolloid ve gazlı bez emdirilmiş epitelizan madde kapamaları uygulanabilmektedir. Akut dönemde yüksek doz kortikosteroid tedavisi kullanılabilir. Kortikosteroidler ilk 3 günde verilirse lezyon artışı önleyebilir ve 1-2 mg/kg olmak üzere ortalama 80-100 mg dozda metil prednizolon tedavisi kullanılabilir. Sepsisi kolaylaştırabileceğinden dolayı, dozu hızla azaltılmalıdır. Yanıkta da kullanılmadığından dolayı toksik epidermal nekrolizde de steroid tedavisinin uygulanmaması gerektiğini belirten yazarlar da bulunmaktadır. Plazmaferez ise ilaç ve metabolitlerini vücuttan uzaklaştırarak etki eder. Diyaliz amaçlı olarak ilacı süzmek için uygulanan bu yöntemin pek başarısı bulunmamaktadır. İntravenöz immunglobulin tedavisi 3-5 gün boyunca, günde 400 mg/kg dozda uygulandığında reepitelizasyonu hızlandırıp, sistemik belirtileri hafifletir ve hastanede kalış süresini azaltır. Etkisini adezyon mole-

külleri ekspresyonunu azaltıp süpresör T hücrelerini arttırarak ve sitokin aktivasyonunu inhibe ederek gösterir. Ayrıca CD<sub>95</sub> Fas-liganda bağlanıp, Fas reseptör blokajı sonucu apoptosisi önleyici özelliği bulunmaktadır. Siklosporin 3 mg/kg 2 hafta boyunca verilirse faydalı olabilir. Tam reepitelizasyon sonrası doz azaltılır. İleri yaş, HIV enfeksiyonu, lökopeni, malignite, üre artışı ve bikarbonat azalması sonucu oluşan asidoz gibi böbrek fonksiyon bozukluğu bulguları, glukoz artışı ve %10'dan fazla alanın tutulması gibi deri lezyonu genişliğinin fazla olması prognozu kötü etkiler. Bu mortaliteyi arttıran bulgular SCORTEN şiddet skorunu oluşturmaktadır; Laboratuvar bulguları olarak 1. BUN artışı, 2-Glikoz artışı, 3- Bikarbonat azalması, 4-Nötropeni, ayrıca 5-İleri yaş, 6-Kanser eşlik etmesi ve 7-Başlangıç tutulumu %10'un üzerinde olması bu şiddet skorlamasının basamaklarını oluşturur. Genellikle hastalar 1-2 ay içinde iyileşirken, Stevens-Johnson sendromunda %1-5 mortalite olabilirken, toksik epidermal nekrolizde mortalite oranları %10-30 arası değişebilmektedir. Sepsis en sık mortalite nedeni iken, diğer nedenler arasında kanama, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü sayılabilmektedir.<sup>21</sup>

## KAYNAKLAR

- Demirkesen C. Oral mukoza lezyonlarında histopatolojik yaklaşım. *Türkderm* 2012;46(2): 133-9.
- Türsen U, Oz O, İkizoglu G, Kaya TI, Dusmez D. A case of lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome with eyelid involvement. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(3):244-6.
- Türsen U, Kaya TI, Kocaturk A, Dusmez D. Lichenoid photodermatitis associated with nimesulide. *Int J Dermatol* 2001;40(12):767-8.
- Türsen U, Api H, Kaya TI, İkizoglu G. Treatment of lichen planopilaris with mycophenolate mofetil. *Dermatol Online J* 2004;10(1): 24.
- Türsen U. Dermatolojide ipuçları. 1. Baskı. Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi; 2014. p.365-84.
- Grinspan D, Diaz J, Villapol LO, Schneiderman J, Berdichesky R, Palèse D, et al. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1966;73(6):898-9.
- Colella G, Itrò A, Corvo G. [A case of a carcinoma arising in lichen planus in a subject with diabetes mellitus and arterial hypertension (Grinspan's syndrome)]. *Minerva Stomatol* 1992;41(9):417-20.
- Dinsdale RC, Ormerod TP, Walker AE. Lichenoid eruption due to chlorpropamide. *Br Med J* 1968;1(5584):100.
- Powell SM, Ellis JP, Ryan TJ, Vickers HR. Glucose tolerance in lichen planus. *Br J Dermatol* 1974;91(1):73-5.
- Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70(2):184-5.
- Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):273-7.
- Bombaccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(3):328-34.
- Bardellini E, Amadori F, Flocchini P, Bonadeo S, Majorana A. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. *Acta Odontol Scand* 2013;71(3-4):834-40.
- Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005;34(8):467-72.
- Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int* 2006; 37(4):261-71.
- Shi P, Liu W, Zhou ZT, He QB, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(3):844-9.
- Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, Thornhill M, Leonardi-Bee J, Murphy R. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2: CD008092.
- Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7):CD001168.
- Fazel N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments. *J Dermatolog Treat* 2015;26(3):280-3.
- Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(3):181-95.
- Türsen B, Türsen Ü. Dermatolojik acil durumlar. *Dermatoz* 2014;5(1):1-16.

22. Rodríguez-Pazos L, Gómez-Bernal S, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Photodistributed erythema multiforme. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(8):645-53.
23. Chean KY. Extensive lip ulcers: a case report. Erythema multiforme. *Aust Fam Physician* 2014;43(7):443-4.
24. Tomasini C, Derlino F, Quaglino P, Caproni M, Borroni G. From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149(2):243-61.
25. Thong BY. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: an Asia-Pacific perspective. *Asia Pac Allergy* 2013;3(4):215-23.
26. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am* 2013;57(4):583-96.
27. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013;98(12):998-1003.