

Oral Pigmentasyon

Oral Pigmentation

Bilge BÜLBÜL ŞEN,^a
Ayşe BOYVAT^b

^aDermatoloji AD,
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hatay

^bDermatoloji AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 17.12.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bilge BÜLBÜL ŞEN
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD,
Hatay, TÜRKİYE
bilgebulbul@yahoo.com

ÖZET Pigmente deri lezyonları konusunda halkın bilinç düzeyi gün geçtikçe yükselmektedir. Bu nedenle yeni oluşan veya değişiklik gösteren pigment lezyonları nedeni ile dermatologlara başvuran hasta sayısı da artmaktadır. Bununla birlikte oral pigment lezyonları çoğu zaman ihmal edilmekte, bazen de tanı ve tedavi yaklaşımları daha az bilindiği için atlanabilmektedir. Oral bölgedeki renk değişikliği için farklı sınıflamalar kullanılmaktadır. Pigmentasyonun kaynağına göre endojen ve ekzojen nedenler veya lokal ve sistemik nedenler olarak veya pigmentasyonun dağılımına göre lokalize ve jeneralize nedenler olarak sınıflama yapılabilir. Oral pigment lezyonları melanosit sayısının artması, melanin veya diğer endojen pigmentlerin depolanması veya ekzojen materyallerin depolanması sonucu oluşabilir. Oral bölgedeki renk değişikliği, fizyolojik pigmentasyondan hayatı tehdit eden malign melanomaya kadar çeşitli nedenlerle oluşabilir. Ek olarak, oral pigment lezyonları altında yatan endokrinolojik hastalıklar, pigmentasyon sendromları gibi sistemik hastalıklar için önemli bir ipucu olabilir. Oral pigmentasyon ayrıca, ilaçlara ve sigara içmeye bağlı olarak da gelişebilir. Oral pigmentasyonu olan bir hasta değerlendirilirken pigment değişikliğinin gelişimi, ilaç alımı ve aile öyküsünü içeren tam bir tıbbi öykü alınmalı ve dermatolojik ve sistemik muayene ve bazı olgularda laboratuvar incelemeleri ve biyopsi yapılmalıdır. Sonuç olarak, oral pigmentasyonları klinik olarak önemsiz nedenlerle oluşabildiği gibi bazen çok ciddi sorunlara da yol açabilirler. Bu nedenle dermatologlar bu konuda her zaman bilgili ve dikkatli olmalıdırlar. Bu çalışmada, oral pigmentasyonun ayırıcı tanısı, klinik, etiyolojik ve histopatolojik özellikleri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pigmentasyon; pigmentasyon bozuklukları; tanı, oral; ağız mukozası

ABSTRACT The level of public awareness about the pigmented skin lesions are rising day by day. Therefore the number of patients presenting to dermatologists for new or changing pigmented lesions is also increasing. However, oral pigmented lesions are often neglected and sometimes can be overlooked for the less known to the diagnosis and treatment approaches. Different classifications are used for discoloration of the oral region. The classification can be made endogenous and exogenous or local and systemic causes according to the source of the pigmentation, or localized and generalized causes according to the distribution of the pigmentation. Oral pigmented lesions may occur as a result of the increasing number of melanocytes, melanin or other endogenous pigments deposition, or exogenous materials storage. Discoloration of the oral region may occur for several reasons, ranging from physiologic pigmentation to life threatening malignant melanoma. In addition, oral pigmented lesions may be an important clue to underlying systemic disease such as endocrinological diseases and pigmentation syndromes. Oral pigmentation may also develop due to drugs and smoking. When evaluating a patient with oral pigmentation, a full medical history including the evolution of the pigmentary changes, drug ingestion and family history should be taken and dermatologic and systemic examinations and, in some cases, laboratory investigations and biopsy should be performed. Consequently oral pigmentations can be caused by clinically insignificant, and sometimes can lead to very serious problems. Therefore, the dermatologists should be informed and aware about it all the time. In this article, the differential diagnosis, clinical, etiology, and histopathological features of oral pigmentation have been reviewed.

Key Words: Pigmentation; pigmentation disorders; diagnosis, oral; mouth mucosa

Oral bölgede pigmentasyon gelişimi hem hastaları hem de doktorları endişelendiren bir durumdur. Pigmente deri lezyonlarının malign potansiyeli konusunda halkın bilinç düzeyi arttıkça, yeni oluşan veya değişiklik gösteren pigmente lezyonlar nedeni ile dermatologlara başvuran hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bununla birlikte, oral pigmente lezyonların tanı ve tedavi yaklaşımları daha az bilinmektedir.¹ Oral pigmentasyon normal fizyolojik pigmentasyondan hayatı tehdit eden malign melanomaya kadar çeşitli nedenlerle oluşabilir (Tablo 1). Ek olarak, oral pigmente lezyonlar altta yatan sistemik hastalıklar için önemli bir ipucu olabilir.

Oral bölgede pigmentasyonla başvuran bir hastanın değerlendirilmesinde muhtemel nedenlerin araştırılması ve gereken hastalarda ileri incelemelerin yapılması için hastayı sistematik olarak incelemek önemlidir. Hikâye alınırken lezyonların başladığı yer, süresi, herhangi bir değişiklik olup olmadığı, semptom varlığı ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Hastaya özellikle genital bölge, skarlar veya başka alanlarda pigmentasyon olup olmadığı sorulmalıdır. Sistem sorgusunda gastrointestinal, endokrinolojik, kardiyolojik ve nörolojik olmak üzere eşlik eden semptomlar irdelenmelidir. Öz geçmişte daha önceki medikal ve cerrahi hikâye, malign deri lezyonu bulunma hikâyesi hastayı değerlendirirken yol gösterici olabilir. Ailede oral pigmente lezyon bulunması herediter sistemik hastalıklar açısından bir ipucu olabilir.¹

Dermatolojik muayene yapılırken, hastanın ağız boşluğu ile ilgili bir şikâyeti olmasa bile oral mukozanın muayenesi ihmal edilmemelidir. Klinik değerlendirme iyi ışıklandırma altında yapılmalıdır. Oral bölgenin muayenesine perioral bölgeden başlayıp dudakların vermilion sınırına ve sırayla mukozal yüzeylere, mukojinival birleşim yerine, jinjivalar bakılarak devam edilmelidir. Daha sonra bukkal mukoza, sert ve yumuşak damaklar, dilin ventral, dorsal ve yan yüzleri, tonsiller bölge ile ağız tabanı tek tek incelenmelidir.² Muayenede pigmente lezyonların sayısı, dağılımı, lezyonun rengi, pigmentasyonun düzeni, çevrede inflamasyon, yüzeyde ülserasyon veya kanama olup olmadığı kaydedilmelidir. Maligniteden şüphelenilmişse

TABLO 1: Oral pigmentasyon nedenleri.

Endojen pigmentasyon
Fizyolojik pigmentasyon
Irksal
Gebelik
Melanin içeren pigmentasyonlar
Labial melanotik makül
Laugier Hunziker sendromu
Melanositik nevüs
Oral melanoakantoma
Oral melanoma
Endokrin nedenler
Addison hastalığı
Albright sendromu
Akromegali
Cushing hastalığı
Nelson sendromu
Hipertirodizm
Hemakromatozis
Pigmentasyon bozuklukları olan sendromlar
Polipozis sendromları
Peutz-Jeghers sendromu
Kardiyomyopati sendromu
Miksoma sendromları
Postinflamatuar pigmentasyon
Oral liken planus
Periodontal hastalıklar ve operasyon sonrası pigmentasyon
HIV enfeksiyonu
Kaposi sarkomu
Vasküler lezyonlar
Diğer: Talasemi, karotenemi vs.
Ekzojen pigmentasyon
İlaçlar
Ağır metaller
Sigara
Amalgam
Siyah kıllı dil

bölgesel lenfadenopati muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca genital bölge, skarlar, sklera pigmentasyonu gibi herhangi bir distal pigmentasyon veya yaygın pigmentasyon bulgularının varlığı araştırılmalıdır. Oral pigmentasyon sistemik bir hastalığın bulgusu olabileceğinden, hastanın genel fizik muayenesi eksiksiz bir şekilde yapılmalıdır.¹

Pek çok olguda tarif edildiği gibi bir anamnez ve muayene, oral pigmentasyonun muhtemel etiolojisini saptayacaktır. Bununla birlikte karar verilemeyen şüpheli olgularda biyopsi alınmalı ve ilgili bölümlerle konsülte edilerek sistemik incelemeler yapılmalıdır.

Oral bölgedeki renk değişikliği için araştırmacılar farklı sınıflamalar kullanmaktadır. Bazıları pigmentasyonun kaynağına göre endojen ve ekzojen nedenler veya lokal ve sistemik nedenler olarak sınıflama yaparken, bazıları da pigmentasyonun dağılımına göre lokalize, jeneralize ve multipl olarak gruplandırmaktadır.^{3,4} Oral pigment lezyonlar melanosit sayısının artması, melanin veya diğer endojen pigmentlerin (hemoglobin, hemosiderin, bilirubin ve karoten vs.) depolanmasının artması veya ekzojen materyallerin depolanması sonucu oluşabilir.⁵

ORAL MUKOZA MELANOSİTLERİ

Oral pigmentasyon ve oral hastalıkların gelişmesinde ağız mukozasındaki melanositlerin rolü son zamanlarda dikkati çekmiştir.⁶ Histolojik ve yapısal olarak epidermal melanositlere benzer olan oral mukoza melanositleri nöral krest hücrelerinden kaynaklanır, melanin üretir ve salarlar.⁷ Mukoza melanositleri sayısal olarak da deridekilere benzerdirler, ancak aktiviteleri azalmıştır. Aktif oral melanositlerin dağılımındaki anatomik farklılıklar ile oral melanositik lezyonların yerleşimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Örneğin; oral pigment nevüslerin ve melanomaların gelişimi için en sık predileksiyon yeri olan damağın çok sayıda mukozal melanosit içerdiği gösterilmiştir.⁶ Yaş da melanositik aktivitede etkili görünmektedir. Alt dudağın immüнопатolojik incelemesi, yaşın ilerlemesinin mukoza melanositlerinin sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir.⁸ Bu çalışmalar, yaşlanmayla sıklığında artış olan oral melanoma ve nevüsler gibi melanositik lezyonların gelişiminde oral melanositlerin önemine dikkati çekmektedir. Travma, hormonlar, radyasyon ve ilaçlar gibi çeşitli uyaranlar mukozadaki melanin üretimini artmasına neden olabilir.⁹ Melanin depolanmasında artış nedeni ile oluşan pigment lezyonlar melaninin miktar ve dokudaki yerleşim yerine göre kahverengi, mavi, gri veya siyah olarak görülebilir.¹⁰

FİZYOLOJİK PİGMENTASYON

Genel olarak oral pigmentasyon bütün ırklarda görülür.³ Belirgin bir cinsiyet farkı bulunmaz. Irksal

olarak oral pigmentasyonun yoğunluk ve dağılımı değişkendir. Sadece ırklar arasında değil, aynı ırkın farklı bireyleri arasında ve de aynı bireyin ağzının farklı alanlarında da değişiklikler olabilir.³ Fizyolojik veya irksal pigmentasyon, klinik olarak değişik şekil ve büyüklükte pigment maküller ile karakterizedir. Bukkal mukozanın hiperpigmentasyonu beyaz ırkta %5 olarak bildirilmektedir.¹¹ Fizyolojik pigmentasyon koyu renkli kişilerde oral pigmentasyonun en sık nedenidir ve genellikle jinjivalar üzerinde görülür.¹⁰ Pigmentasyon yaşla birlikte artar ve pubertede iyice koyulaşır.¹⁰ Diş etlerinin fizyolojik pigmentasyonu genellikle marjinal jinjivayı tutmaz. Bu özellik Addison hastalığı gibi diğer nedenlerden ayırt etmede faydalıdır. Fizyolojik pigmentasyon görülebilen diğer yerler bukkal mukoza, dudaklar, damak ve dil olarak sayılabilir.

Pigmentasyon gelişimine yatkınlık genetik olarak kazanılır, ancak pigmentasyonun yoğunluğu sıklıkla fiziksel, kimyasal ve hormonal faktörlerden etkilenir.¹² Örneğin; tütün kullanımı, puberte sırasındaki hormonal değişiklikler ve pek çok çeşit ilacın muhtemelen melanin üretimini uyararak fizyolojik pigmentasyonun yoğunluğunu artırdığı görülmüştür.¹³ Fizyolojik pigmentasyon histolojik olarak incelendiğinde, melaninin bazal tabaka, lamina proprianın daha üst kısımlarında veya her ikisinde de artmış olduğu bulunmuştur.¹⁰ İmmün-histokimyasal belirleyiciler kullanılarak fizyolojik pigmentasyonun melanositlerin sayısındaki artıştan çok, melanosit aktivitesi ve melanin üretiminde bir artışla karakterize olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Diş etlerinin pigmentasyonunun hamilelik sırasında da geliştiği bildirilmiştir. Bu açık kahverengi pigmentasyon genellikle geçicidir.¹⁰ Gebeliğin jinjival pigmentasyonunun gerçek nedeni bilinmemektedir, ancak gebelik sırasında artmış östrojen ve progesteron seviyelerinin melanositler üzerine uyarıcı etki yaptığı düşünülmektedir.¹

MELANOTİK MAKÜLLER

Weathers ve ark., dudaklarda göze çarpan hiperpigmente maküler alanları tarif etmek için "labial melanotik makül" terimini kullanmışlardır.¹⁵ Daha sonra Page ve ark. da, "oral melanotik makül"ü tanımlamışlardır.¹⁶ Yerleştiği yere göre isimlendirilen

bu lezyonlar normal populasyonun %3'ünde bulunur. Efelislere benzeyen bu lezyonlar, onlardan farklı olarak güneş ışığına maruziyet ile koyulaşmazlar.¹⁵ Açık kahverengiden koyu kahverengine kadar değişen renklerde bulunur, şekilleri irregüler olabilir, 1 cm'ye kadar büyüyebilirler. Buchner ve Hansen'in yaptığı çalışmada, ağız bölgesinde melanotik makülü olan 105 hastada sırasıyla %30,5 ile en sık dudak vermilion sınırı (%94'ü alt dudak), %28 jinjivalar, %16,2 bukkal mukoza tutulumu bildirilmiştir.¹⁷ Labial melanotik maküller erken yaşlarda da görülebilir, ancak daha çok 35-42 yaş arasında ortaya çıkar.¹⁸ Genel olarak cinsiyet farkı gözetmediği düşünülmekte ise de kadınlarda daha sık olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır.^{18,19} Etiyoloji bilinmemektedir, ancak olguların %14'ünde pozitif aile hikâyesi olmasından dolayı genetik bir yatkınlık olabileceği düşünülmektedir.¹⁹ Bu lezyonlardan malignite gelişimi bildirilmemiştir, ancak bu lezyonlar eş zamanlı olarak melanoması olan hastalarda bulunabilir.²⁰ Lezyonların histopatolojik incelemesinde melanotik maküllerde atipi yoktur, en belirgin olarak rete çizgilerinin tepelerinde bazal pigmentasyonda artış görülür. Pigment inkontinansı vardır ve sıklıkla üst dermiste orta derecede perivasküler infiltrasyon görülür.¹⁹ Malign potansiyeli olmayan labial melanotik makül tanısı konulduğunda tedaviye gerek yoktur.

Labial melanotik maküller nadiren Laugier-Hunziker sendromunun bir parçası olarak görülebilir. Bu nadir asemptomatik sendromun genetik temeli bilinmemektedir, sistemik bulgusu yoktur. En sık beyaz kadınlarda bulunur.²¹ Bu sendromda tırnaklarda çizgi şeklinde pigmentasyonla birlikte, hastaların %50'sinde dudakları ve bukkal mukozayı etkileyen benign maküler pigment alanlar görülür.²²

NEVÜSLER

Nevüsler oral mukozada nadiren bulunur. Literatürde sadece birkaç yüz olgu bildirilmiştir. Bildirilen insidans 1/10 000'dir.²³ Oral nevüsler bütün ırklarda ve her yaşta görülebilmeye karşın, en sık 20-40 yaş arasındaki genç insanlarda görülür.²⁴ Oral nevüslerin klinik önemi, oral melanomalarla olan klinik benzerlikleri ve predileksiyon yeri olarak ikisinin

de sert damakta olmasıdır. Oral nevüslerin %70'i dudakların vermilion sınırı, bukkal mukoza ve damakta bulunur.^{25,26} Oral nevüsler keskin sınırlı, ortalama 0,5 cm olmak üzere çeşitli boyutlarda olabilir. Nevüsler hücrelerin derinliğine bağlı olarak gri, kahverengi ve mavi renklerde görülebilir. Oral nevüslerin 2/3'ü kabarıklık lezyonlarıdır. Bu özellik fizyolojik pigmentasyon, melanotik maküller ve amalgam birikimi gibi düz olan diğer pigment lezyonlardan ayırt etmede faydalıdır.²⁶ Ancak bir kısım nevüs düzdür. Lezyonların %15'inin pigmente olmaması nedeni ile oral nevüslerin tanısı daha da karmaşık bir hal alır. Bu tür lezyonlar fibrom ve papillomalar gibi nonpigmente lezyonlarla karışır.²⁶ Nevüslerin %60'ı intramukozal, %25'i "blue" nevüstür.^{24,26} "Blue" nevüsler, derideki düşük prevalanslarına karşın oral mukozada nispeten daha sık görülür. Bu lezyonların histolojileri deride olanlarla aynıdır. Öncesinde bulunan melanositik nevüsten geliştiği gösterilen kutanöz melanomalardan farklı olarak, oral nevüslerin malign potansiyeli olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, oral nevüsler ve oral melanomaların birçok benzerlikleri vardır. Her iki lezyon da büyük oranda damakta ortaya çıkar. Olguların 1/3'ünde oral melanoma gelişimi öncesinde pigmente bir lezyon hikâyesi olabilir.²⁷ Oral nevüsler erken melanomalardan klinik olarak ayırt edilemezler ve nadir görüldüklerinden bu tür lezyonların eksizyonu önerilmektedir.

Ota nevüs yüz derisini, gözleri ve mukoz membranları tutan akkiz bir okülodermal melanozistir. En sık olarak Japonlarda rastlanır. Sıklıkla erken erişkin yaşlardaki kadınlarda görülür. Sert damak, bukkal mukoza ve farenkste koyu pigmente (siyah-mavi-gri) alanlar şeklinde tutulabilir. Ota nevüsün malign transformasyonu bildirilmiştir.²⁸

MELANOAKANTOMALAR

Melanoakantomalar iyi tanımlanmamış, travmaya sekonder geliştiği düşünülen, sıklıkla erişkin hastalarda görülen benign, nadir lezyonlardır. En sık olarak baş-boyun bölgesinde görülür, dudaklarda da ortaya çıkabilirler.²⁹ Melanoakantomalar en sık koyu renkli bireylerde görülür. Bildirilen olgular genellikle hayatlarının birinci ve ikinci dekadında olan genç siyah kadınlardır.³⁰ Hafifçe yüksek kes-

kin sınırlı soliter asemptomatik pigmente plaklar olarak görülürler. Difüz ve nodüler lezyonlar atipik varyantlardır. Melanoakantomaların en sık bukkal olmak üzere damak ve diş eti mukozasında ortaya çıktığı bildirilmektedir.³¹ Benign lezyonlardır, ancak histopatolojik inceleme her zaman yapılmazdır. Akantoz, bazal tabaka hiperpigmentasyonu ve lezyon boyunca nükleer pleomorfizm ve mitozu olmayan büyük dendritik pigment yüklü melanositler izlenir.³² Oral melanoakantomalar genellikle travma, irritasyon ortadan kalktıktan sonra geriler veya biyopsi nedeni ile çıkarılır.

ORAL MELANOMALAR

Malign melanoma hakkında halka yönelik geniş çaplı yayınlar ve eğitsel programlar, kutanöz melanomaların erken tespit ve tedavisinde önemlidir. Bu sayede deri melanomaları için mortalite oranında sağlanan azalma, ne yazık ki oral kavitedeki lezyonlar için elde edilememiştir. Oral bölgenin melanomaları nadirdir, bütün melanomaların yaklaşık %1-2'sini oluştururlar.⁵ Olguların büyük bir kısmı kötü prognoza sahiptir. Japon populasyonunda kutanöz melanomalar nadir görülürken, mukoz membran melanomaları nispeten sıktır. Dördüncü dekadla yedinci dekad arasında görülmele birlikte, lezyon çıkışı için en sık yaş 50 olarak bildirilmiştir.³³ Tipik olarak dudaklar, diş etleri ve belirgin olarak üst çene tutulur.³⁴ Olguların yaklaşık olarak %75'inde oral melanomalar sert damakta ve maksiller jinvivada ortaya çıkar.^{25,27} Çoğu olguda (1/3), mukozal melanozis olarak adlandırılan yıllar boyunca bulunan pigmentasyon alanı olduğu bildirilmiştir.³⁵ Ağız içindeki melanomalar genellikle asimetric ve düzensiz sınırlı koyu kahverengi-siyah renkte pigmente makül ve plaklar şeklinde görülür, ancak %5-15 kadar amelanotik lezyonlar da mevcuttur.²⁷ Erken evrelerde genellikle asemptomatiklerdir. Daha sonraları ülsere olup kanayan, ağrıya ve diş kaybına neden olan hızla büyüyen ve genişleyen nodüller halinde ilerler. Çıkış yerine bakılmaksızın kemiğin erozyon ve invazyonu sık görülen bir özelliktir.²⁹ Oral kavitedeki melanoma primer bir lezyon yerine metastatik de olabilir. Primer lezyondan daha nadirdir ve bunlar en sık dilde ve bukkal mukozada gelişir.³⁶ Tanı

için histopatolojik inceleme gereklidir. Mukozal melanomalar sıklıkla histolojik olarak agresif ve mukozanın zengin vasküler ve lenfatik yapısı nedeniyle erken yayılmaya yatkındırlar. Oral melanomalarda da kutanöz melanomalarda olduğu gibi tanı anındaki ilerlemiş invazyon derinliği kötü prognozla direkt olarak ilişkilidir.^{27,35} Histopatolojik olarak kutanöz olanlarla aynı özellikleri gösterirler. Mukozal melanomaların prognozu kutanöz alanlardan daha kötüdür, beş yıllık sağkalım oranı %5'tir.²⁵ Oral melanomaların tedavisi primer olarak cerrahidir. Terapötik boyun diseksiyonu ve adjuvan immünokemoterapiyi içeren en son yaklaşımlarla daha iyi prognoz beklenmektedir.³⁷

ENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Albright sendromu, monostotik ve polistotik fibroz displazi, anormal pigmentasyon ve kadınlarda puberte prekoksitan meydana gelir. Anormal pigmentasyon konjenital olabilir. Ancak daha sık olarak, hayatın ilk birkaç ayı-yılı arasında ortaya çıkar. Pigmentasyon açık kahverengi düzensiz şekilli maküller şeklinde genellikle difüzdür. Tek taraflı olarak gövde, kalçalar ve uyluklar etkilenir, ancak yüze de yayılabilir. Dudakların üstünde pigmente maküllerin olduğu bildirilmiştir.³⁸

Addison hastalığı, primer veya sekonder adrenokortikal yetmezliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Primer adrenal yetmezlik, adrenal korteksi etkileyen bir dizi enfeksiyon, tümöral durum ve otoimmün adrenalitis nedeni ile glukokortikoidler ve mineralokortikoidlerin salınımında eksiklik sonucu oluşur.³⁹ Panhipopituitarizm veya kortikotropin yetmezliğine bağlı sekonder adrenal yetmezlikli hastalarda hiperpigmentasyon görülmez. Addison hastalığında adrenokortikotropik hormon (ACTH) artışı nedeni ile derinin ve mukoz membranların hiperpigmentasyonu ortaya çıkar. Pigmentasyon genellikle difüzdür ve güneş gören alanlarda bronz bir görünüm ile yoğun olarak görülür. Pigmentasyon olguların 1/3'ünde başlangıç bulgusudur. Oral pigmentasyon daima vardır ve çizgi veya yama şeklinde mavi-siyah pigmentasyon dudaklar, dil, diş etleri, bukkal mukoza ve oral mukozanın herhangi bir yerinde görülebilir.⁴⁰ Hiperpigmentasyonun patognomonik bir özelliği yoktur, ancak hiperpig-

mentasyon avuç içleri, ayak tabanları gibi basınca veya sürtünmeye maruz kalan yerlerde daha sık görülür, skarlar ve fleksiyon yerlerinde daha belirgin olabilir. Kortikosteroidlerle replasman tedavisi ile deri pigmentasyonu normale dönerken, oral pigmentasyon sıklıkla devam eder.

Cushing hastalığı pituitar bir tümör tarafından üretilen aşırı ACTH'ye bağlı olarak dolaşımda aşırı düzeyde serbest glukokortikoidlerin bulunması nedeni ile oluşan klinik bir tablodur. Cushing hastalarının %10'unda pigmentasyon görülür. Addison hastalığında görülene benzer şekilde mukozal tutulum ve fleksural bölgelerde belirgin pigmentasyon görülür. Hiperpigmentasyon aşırı ACTH ve melanosit stimüle edici hormon (MSH) üretimine bağlıdır.⁴¹ Ayrıca, bu durumun adrenalectomi ile tedavisi Nelson sendromuna neden olur. Nelson sendromu, mukoz membranları da tutan jeneralize hiperpigmentasyon ile karakterize bir klinik tablodur.⁴²

Akromegali, en sık pituitar tümörüne sekonder olarak "growth" hormonun aşırı üretimi nedeni ile olur. Akromegalili hastaların %40'ında artmış pigmentasyon görülür. Pigmentasyon muhtemelen pituitar bezden pigment üreten peptid hormon sekresyonuna ikincil gelişir. Pigmentasyon yüzde, genital bölgede, palmar çizgilerde, skarlar ve mukozal yüzeylerde ortaya çıkar.¹

Hipertiroidizmlili hastaların %10'unda Addison hastalığında bulunana benzer şekilde aşırı pigmentasyon gelişir. Bu tür hiperpigmentasyon, daha önceleri tedavi almamış kronik aktif hipertiroidizmlili hastalarda daha sık görülür. Bu durumun pituitar bezden artmış MSH sekresyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.¹

Hemokromatozis otozomal resesif olarak kalıtılan bir hastalıktır. Artmış demir emilimine bağlı olarak siroz, diyabet ve kalp yetmezliği gelişir. Hiperpigmentasyon kahverengi, bronz veya grimsi bir renktedir. Tipik intraoral bulgular hastaların %15-25'inde görülür.⁴³ Sert damakta mavimsi gri pigmentasyon oluşur, jinjivalarda ise daha az görülür. İlk başlarda pigmentasyona demir depolanmasının nedeni olduğu düşünülmüştür, ancak günümüzde melanine bağlı olduğu öne sürülmektedir.⁴⁴

Nadiren ektoptik ACTH ve MSH benzeri peptidler üreten tümörler de pigmentasyon artışına

neden olabilir. Yumuşak damağın üzerinde melanotik maküllere benzeyen pigmentasyon, akciğer kanserli hastalarda bronkojenik karsinomunun bir işareti olarak bildirilmektedir.⁴⁵

PIGMENTASYON SENDROMLARI

POLİPOZİS SENDROMLARI

Peutz-Jeghers sendromu, periorifisyal lentiginozis olarak da bilinen otozomal dominant bir hastalıktır.⁴⁶ Pigmentasyon bukkal mukoza ve ağız çevresinde dağınık olarak bulunur ve sıklıkla doğumda ve infant dönemde görülür.⁴⁷ Genellikle boyutları 5 mm'yi geçmeyen kahverengi-siyah düzensiz maküler pigmente lezyonlar olarak görülürler. Yüzdeki pigmente maküller ağız çevresinde, özellikle de alt dudakta yoğunlaşmıştır. Ağız çevresindeki ve periferik pigmentasyon sıklıkla erken erişkin yaşamda solarken, bukkal pigmentasyon devam eder. Peutz-Jeghers sendromunda en sık olarak jejunum ve ileumda hamartomatöz polipler bulunur. Bu polipler benignidir, ancak gastrointestinal maligniteler ortaya çıkabileceğinden, düzenli aralıklarla endoskopi yapılarak poliplerin izlenmesi gerekmektedir.

Cronkhite-Canada sendromu, gastrointestinal hamartomatöz polipler, jeneralize alopesi ve el, kol, yüz ve vücut kıvrımlarının hiperpigmentasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Ağız çevresi ve bukkal mukozada kahverengi maküler pigmentasyonu olan olgular bildirilmiştir. Bu hastaların %10'unda gastrointestinal malignite geliştiği bildirilmektedir.⁴⁸

Ruvalcaba-Myhre sendromu oldukça nadirdir. Makrosefali, atipik kraniyofasyal görünüm, psikomotor retardasyon, intestinal polipozis ve oküler anormallikler görülür.⁴⁹

KARDİYOMİYOPATİ SENDROMU

LEOPARD (Lentiginler, EKG anormallikleri, oküler hipertelorizm, obstrüktif kardiyomiopati, pulmoner kapak darlığı, erkeklerde genital anomaliler, büyüme geriliği, sağırılık) sendromu, otozomal dominant geçişli, tanısı klinik bulgularla konulan bir durumdur. Multipl lentiginler genellikle üst gövdede, ekstremitelerde, genital bölgede ve yüzün alt kısmında, dudaklarda kahverengi siyah renkte görülür.⁵⁰

MİKSOMA SENDROMLARI

Pigmentasyon-miksoma sendromları birçok nadir konjenital sendromu içerir. Yüzde ve dudaklarda pigmentasyonla birlikte deride ve özellikle kalp gibi diğer organlarda miksomalar ile karakterize LAMB (Lentiginler, atriyal miksoma, mukokutanöz miksomalar, “blue” nevüs), NAME (nevüs, atriyal miksoma, miksoid nörofibroma, efelis), Carney sendromları (lentiginler, multipl miksomalar, aşırı endokrin aktivite) bu kategoridedirler.^{51,52} Dermatologlar tarafından tanınmaları, hayatı tehdit eden tıbbi durumları atlama için önemlidir. Yüzde pigmentasyonun dikkati çektiği hastalarda bu nadir bulguların olması ihtimali nedeni ile dermatologlar her zaman dikkatli olmalıdır.

POSTİNFLAMATUAR HİPERPİGMENTASYON

Özellikle oral liken planus gibi kronik inflamatuvar durumların olduğu hastalıklarda oral mukozanın postinflamatuvar hiperpigmentasyonu görülebilir. Pigmentasyon sıklıkla liken planuslu hastalarda kolayca fark edilen eritematöz ve beyaz retiküler lezyonlarla ilişkilendirilir. Benzer değişiklikler, pemfigus veya pemfigoid gibi vezikülo-erozif hastalıkların herhangi birinde de gözlenebilir.¹⁰

HIV ENFEKSİYONU

“Human immunodeficiency virus (HIV)” hastalarında birçok mukokutanöz pigmentasyon bildirilmiştir. Pigmentasyon oral mukozayı tek başına etkileyebilir veya bazı olgularda adrenal yetmezliği taklit eder şekilde jeneralize hale gelebilir. Hastalığın progresyonu ile ilişkili olarak tırnaklar, deri ve oral mukozaya hiperpigmentasyonunun geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur.⁵³ Bununla birlikte Ficarra ve ark. yaptıkları çalışmada, oral maküllerin HIV’li hastalarda daha sık olarak görülmediğini bildirmişlerdir.⁵⁴ Hindistan’da 2004 yılında yapılan bir çalışmada ise 1000 HIV’li hastanın %26,3’ünde oral pigmentasyon saptanmıştır. Koyu kahverengi ile kahverengimsi siyah renklerde difüz veya irregüler yamalar şeklindeki pigmentasyon en çok damak ve bukkal alanlarda saptanmıştır. Oral pigmentasyon açısından cinsiyet farkı saptanmamıştır. Pigmentasyon HIV enfeksiyonundaki sitokin değişimlerine bağlı olarak MSH’nin artmasına, bazı

antiretroviraller, antifungaller gibi melanosit uyarıcı ilaçların kullanımına ve Addison hastalığına bağlanmıştır.⁵⁵ Bu nedenle, HIV enfeksiyonu için risk altındaki kişilerde açıklanamayan oral pigmentasyon varsa seroloji yapılmalıdır.

KAPOSI SARKOMU

Kaposi sarkomu olan HIV pozitif hastaların sıklıkla oral lezyonları vardır. Eritematöz mor mavi-siyah maküller papüller ve nodüller şeklinde görülür. En sık olarak damakta lokalizedirler, ama herhangi bir alan da tutulabilir.⁵⁶

VASKÜLER LEZYONLAR

Varikoziteler veya kavernöz hemanjiyomalar lezyonun bulunduğu derinliğe ve içerdikleri kanın oksijenizasyonuna göre mavi-siyah papülönodüler lezyonlar şeklinde görülebilir (Resim 1). Tanıda diaskopi ile rengin soluklaşması yararlıdır.⁵⁷ Ağız tabanı ve dilin ventral yüzünde lenfanjiyomalar görülebilir. Alt dudak üzerinde mukosel mavimsi renkte lezyonlar şeklinde görülebilir.¹

Beta-talasemili hastalarda hemogloblin yıkım ürünlerinden dolayı depolanma difüz kahverengi oral pigmentasyona neden olabilir. En belirgin olarak sert ve yumuşak damak birleşim yerinde görülür.¹⁰ İkterik hastalarda sıklıkla safra pigment depolanması nedeni ile damağı kaplayan mukozanın ve farenksin sarımsı yeşil renk değişikliği görülür.¹⁰ Bu renklenme, serum bilirubin düzeyi çok yüksek bir seviyede uzun süre kalırsa oluşur. Skorbitte oral



RESİM 1: Alt dudakta venöz göllenme.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

mukozada jinjivalarda mor renk değişikliği, hemorajiler görülebilir.⁵⁸ Benzer bulgular nikotik asit eksikliğinde de olur. Karotenemide deri, el içi ve ayak tabanlarında ve ağız içinde en sık yumuşak damakta portakal rengi-sarı pigmentasyon görülür.³ Sistemik hastalıklara bağlı bu tür oral bulgular hastalık açısından önemsiz olsa da, nedenin aydınlatılması ile hastalara yapılacak olan gereksiz test ve girişimleri engellemesi bakımından gereklidir.

İLAÇLARA BAĞLI HİPERPİGMENTASYON

Oral pigmentasyonu olan hastaların ayırıcı tanısında ilaç yan etkisi her zaman düşünülmelidir. İlaçlar oral pigmentasyonun önemli nedenlerinden biridir (Tablo 2). Bu konuda çok sayıda olgu bildirisi mevcuttur. Sorun olan ilaca bağlı olarak pigment uyarımının çeşitli aşamaları etkilenebilir.

TABLO 2: Oral pigmentasyona neden olan ilaçlar.

En sık bildirilen ilaçlar
Minosiklin
Tetrasiklin
Klorpromazin
Doğum kontrol hapları
Kotrimoksazol
Zidovudin
Ketokonazol
Klofazimin
Amodiaquine hidroklorid
Klorokin
Mepakrin
Amiodaron
Barbitüratlar
Hidantoin
Gümüş
Altın
Kurşun
Arsenik
Nadir olarak bildirilen ilaçlar
Primetamin
Kinidin
Kolşisin
Busulfan
Doksorubisin
Bleomisin
Siklofosamid
5-Fluorourasil
Nitrojen mustard
Premarin
Eroin

İlaçlar intraoral inflamatuvar bir reaksiyon sonrasında postinflamatuvar hiperpigmentasyonu uyara-bilirler. Bu olay, fiks ilaç erüpsiyonu (FİE)'nde pigmentasyon değişikliğinin temelindeki nonspe-sifik reaksiyondur.⁵⁹ FİE iyi sınırlı hiperpigmente alanlar ile sonuçlanır. Artmış pigmentasyon tek başına dudakları veya genital bölgeyi etkileyebilir, bazen de ikisi birden etkilenir.⁵⁹ Ayrıca, FİE olarak dilde pigmente maküller gelişen bir olgu da bildirilmiştir.⁶⁰ FİE'ye bağlı hiperpigmentasyon koyu renkli insanlarda daha sık görülür. Kotrimoksazol en sık FİE'ye neden olan ilaçtır, bundan başka tetrasiklin, metronidazol, siprofloksasin, kolşisin, ketokonazol, primetamin ve barbitüratlar da FİE'ye neden olabilirler.^{1,59}

Fenotiazinler ve minosiklin gibi diğerleri, deri ve mukozada depolanabilir ve ilaç-pigment kompleksi oluşturmak için melanin ile direkt reaksiyona girerler. Tetrasiklin kemik ve dişlerde pigmentasyona neden olurken, minosiklin yumuşak dokuda da pigmentasyon yapar. Minosikline bağlı mukoza pigmentasyonu genellikle idiyosenkratik ve tipik olarak doz veya ilaç tedavi süresi ile ilişkisi yoktur.⁶¹ Bu tip pigmentasyon seyrek olarak görülürken, minosiklin ile intraoral pigmentasyon olan olguların büyük bir kısmında üstteki mukozal yüzeyde tutulum olmaksızın altta yatan kemiklerin boyandığı bildirilmiştir.⁶¹ Minosikline bağlı bu intraoral kemik pigmentasyonu ise doz bağımlıdır, günlük 100-200 mg'lık dozlarda insidans bir yıllık kullanımdan sonra %10, dört yıllık kullanımdan sonra %20'dir.⁶² Mavi-siyah kemik pigmentasyonu "siyah kemik hastalığı" olarak da bilinir. İlaç kesilse de pigmentasyon kalıcıdır, ancak pigmentasyonun yoğunluğu birkaç yıl sonra azalabilir.

Zidovudin, ketokonazol, klofazimin ile tedavi edilen HIV pozitif hastalarda ağızda kahverengimsi pigmentasyon bildirilmiştir.⁶³

Oral pigmentasyona neden olan diğer ilaçlar amiodaron, hidantoin, quinidin, klorokin, busulfan, bleomisin, siklofosamid, nitrojen mustard, klofazimin, premarin ve doğum kontrol hapları olarak bildirilmiştir.^{1,10,64-67}

Arsenik epidermal hücrelerde sülfidril gruplarını bağlayarak, tirozinazın aktivasyonunun artmasına neden olmak suretiyle pigmentasyonu

direkt uyarabilir. Arsenik zehirlenmesi punktat palmoplantar hiperkeratozis ve difüz maküler bronz bir pigmentasyon şeklinde kutanöz değişikliklere neden olur.⁶⁸ Oral dokular genellikle ağırlıdır ve jinjival kenarda pigmentasyon artışıyla birlikte koyu kırmızı renk gelişir.

Oral mukozada bazı ağır metallerin depolanması melanin ile reaksiyona girmeden hiperpigmentasyona neden olabilir.⁶⁹ Ağır metallerin sistemik toksisitesi geçmişte çok daha sık görülmesine rağmen halen seyrek olgular ortaya çıkmaktadır. Ağır metallerle kazayla veya mesleki maruziyet sıklıkla oral pigmentasyona neden olan sistemik zehirlenmeye yol açar. Bunlardan kurşun, karakteristik olarak deride jeneralize kutanöz "kurşun rengi" ve serbest diş eti kenarında kurşun çizgisi (Burtonian çizgisi) oluşturur. Zehirlenme genellikle mental retarde bireylerde veya çocuklarda boyalar ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Civa ise diş etlerinde koyu mavimsi çalan gri difüz hiperpigmentasyona neden olur. Bizmut da diş etleri üzerinde mavi-siyah bir çizgi şeklinde renk değişikliğine neden olur. Bu tür ağır metallerin oluşturduğu çizgiler sülfite renksiz sülfata oksitleyen %30 hidrojen peroksit ile tedavi edilebilir. Gümüş depolanması oral ülserasyonlara gümüş nitrat uygulamasından sonra koyu siyah renk değişikliği şeklinde ortaya çıkabilir. Gümüş zehirlenmesinde ise birikim dermiste olur, damak, diş etleri ve ağız mukozasında gri bir pigmentasyona neden olur. Altın depolanması diş etlerinde zayıf mor bir renk değişikliği yapar.¹⁰

SİGARAYA BAĞLI MELANOZİS

Tütün kullanımı oral melanin üretimini artırır (Resim 2). Bu tip melanozis, belirgin olarak ön mandibuler jinjiva ve interdental papillalar üzerinde pigmentasyonla karakterize bir durumdur.⁷⁰ Yapılan çalışmalarda sigara içenlerin yaklaşık %25'inde oral pigmentasyon geliştiği, günlük içilen sigara sayısındaki artışın prevalansa yansıdığı bildirilmektedir.⁷¹ Tütün kullanımına bağlı pigmentasyon genellikle kalıcıdır, ancak alışkanlığın bırakılması ile tamamen düzelmeye mümkündür. İsviçre'de 30 bin kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, jinjival hiperpigmentasyon varlığı en sık olarak ön labial jinjivada görülmüş ve tütün içiciliği ile aralarında pozitif korelasyon saptanmıştır. Jinjival hiperpig-

mentasyon sigara içenlerde %21,5 oranında saptanırken, sigara içmeyen populasyonda ise %3 oranında bulunmuştur. Pigmentasyon prevalansının içiciliğin ilk yılında arttığı ve sigarayı bıraktıktan üç yıl sonra içmeyenlerin seviyesine indiği belirlenmiştir.⁷²

AMALGAM TATUAJİ

Amalgam izleri, diş hekimleri tarafından çok sık gözlenen lezyonlardır. Oral pigmentasyonun en sık ekzojen nedenidir ve amalgam tatuajı olarak adlandırılır.⁷³ Gümüş dolgu materyali olan diş amalgamı, dolgu veya diş çekimi sırasında partikülleri lamina propria ve submukozaya gömülebilmektedir. İsveçte 20 333 bireyin epidemiyolojik taramasında prevalansı %8 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur.⁷⁴ Amalgam tatuajına bağlı asemptomatik lezyonlar 0,1-2 cm'ye kadar çeşitli çaplarda olabilir. Amalgam tatuajı jinjiva, alveolar mukoza, ağız mukozası ve ağız tabanında tek tek partiküllerin bulunduğu derinliğe göre mavimsi gri, kahverengi veya siyah maküller halinde kendini gösterir (Resim 3). Diş röntgenlerinde sıklıkla metalik partiküller görülür.⁷⁵ İntraoral melanositik nevüs ve intraoral melanom ile ayırıcı tanıya giren bu lezyonlar tedavi gerektirmezler. Kozmetik nedenlerle çıkarılabilir veya lazer ile tedavi edilebilirler.^{73,76,77}

Kalemlerin grafit parçaları, çeşitli boya ve mürekkepler ile oral mukozada mavimsi siyah renkte pigmente lezyonlar geliştiği bildirilmiştir.^{13,78}



RESİM 2: Sigaraya bağlı damakta hiperpigmentasyon. (Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

Nadiren dilin dorsal yüzündeki filiform papilla-nın hiperplazisi koyu siyah pigment birikimi ile birlikte görülebilir. Bu durum yoğun kahve, çay, sigara kullanımı, kötü ağız hijyeni ile ilişkilendirilmektedir. Bazen antibiyotik kullanımı sonrası da olabilir.⁷⁹

Sonuç olarak, oral bölgedeki pigmentasyonlar klinik olarak önemsiz nedenlerle oluşabildiği gibi bazen kozmetik bazen de çok ciddi sorunlara yol açabilirler. Sistemik hastalıkların bir kısmı ağız boşluğundaki anormal pigmentasyonun fark edilmesiyle tanınabilir. Bununla birlikte, değişiklikler her zaman bir belirti olmayabilir. Fizik muayene sırasında oral bölgenin ihmal edilmemesi, klinik olarak ciddi sorun oluşturabilecek hastalıkların atlanmaması için çok önemlidir.



RESİM 3: Amalgama bağlı pigmentasyon.

(Renkli hali için Bkz. <http://dermatoloji.turkiyeklinikleri.com/>)

KAYNAKLAR

1. Lenane P, Powell FC. Oral pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14(6):448-65.
2. Powell FC, Rogers RS. A practical approach to oral lesions. *Primary Care* 1983;10(3):495-512.
3. Cicek Y, Ertas U. The normal and pathological pigmentation of oral mucous membrane: a review. *J Contemp Dent Pract* 2003;4(3):76-86.
4. Eversole LR. Pigmented lesions of the oral mucosa. In: Greenberg MS, Glick M, eds. *Burket's Oral Medicine Diagnosis & Treatment*. 10th ed. Spain: BC Decker Inc; 2003. p.126-36.
5. Gaeta GM, Satriano RA, Baroni A. Oral pigmented lesions. *Clin Dermatol* 2002;20(3): 286-8.
6. Barrett AW, Scully C. Human oral mucosal melanocytes: a review. *J Oral Pathol Med* 1994;23(3):97-103.
7. Hashimoto K, DiBella RJ, Shklar G. Electron microscopic studies of the normal human buccal mucosa. *J Invest Dermatol* 1966;47(6): 512-25.
8. Yanagi K, Haneji N, Ishimaru N, Hamano H, Hayashi Y. Immunopathological analysis of mucosal melanocyte distribution in the human lower lip of the elderly. *Pathobiology* 1996; 64(3):156-60.
9. Amir E, Gorsky M, Buchner A, Sarnat H, Gat H. Physiologic pigmentation of the oral mucosa in Israeli children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(3):396-8.
10. Eisen D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin Dermatol* 2000;18(5):579-87.
11. Fry L, Almeyda JR. The incidence of buccal pigmentation in caucasoids and negroids in Britain. *Br J Dermatol* 1968;80(4):244-7.
12. Dummett CO. Physiologic pigmentation of the oral and cutaneous tissues in the Negro. *J Dent Res* 1946;25(6):421-32.
13. Birt D, Main IP. The diagnosis of melanotic and other pigmented lesions of the lips and oral mucosa (dark spots in the mouth). *J Otolaryngol* 1978;7(3):203-10.
14. Barrett AW, Raja AM. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch Oral Biol* 1997;42(1):77-81.
15. Weathers DR, Corio RL, Crawford BE, Giansanti JS, Page LR. The labial melanotic macule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42(2):196-205.
16. Page LR, Corio RL, Crawford BE, Giansanti JS, Weathers DR. The oral melanotic macule. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 44(2): 219-26.
17. Buchner A, Hansen LS. Melanotic macules of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 105 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;48(3):244-9.
18. Spann LR, Owen LG, Hodge SJ. The labial melanotic macule. *Arch Dermatol* 1987; 123(8): 1029-31.
19. Ho KK, Dervan P, O'Loughlin S, Powell FC. Labial melanotic macule: a clinical histopathologic, and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(1):33-9.
20. Massi D, Nardini De Giorgi V, Carli P. Simultaneous occurrence of multiple melanoma in situ on sun damaged skin (lentigo maligna), solar lentigo and labial melanosis: the value of dermoscopy in diagnosis. *J Eur Acad Derm Venereol* 1999;13(3):193-7.
21. Veraldi S, Cavicchini S, Benelli C, Gasparini G. Laugier-Hunziker syndrome: a clinical, histopathologic, and ultrastructural study of four cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):632-6.
22. Karakuzu A, Atasoy M, Aktaş A, Güleç Aİ, Erdem T. A case of Laugier-Hunziker syndrome. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2002;12(2):99-101.
23. Buchner A, Hansen LS. Pigmented naevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 32 new cases and review of 75 cases from the literature. Part 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49(1):55-62.
24. Buchner A, Hansen LS. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathological study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part II: analysis of 191 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(6):676-2.
25. Rogers RS 3rd, Gibson LE. Mucosal, genital and unusual clinical variants of melanoma. *Mayo Clin Proc* 1997;72(4):362-6.
26. Buchner A, Leider AS, Merrell PW, Carpenter WM. Melanocytic nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 130 cases from northern California. *J Oral Pathol Med* 1990;19(5): 197-201.
27. Eisen D, Voorhees JJ. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(4):527-37.
28. Patel BC, Egan CA, Lucius RW, Gerwels JW, Mamalis N, Anderson RL. Cutaneous malignant melanoma and oculodermal melanocytosis (nevus of Ota): report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(5 Pt 2):862-5.

29. Sexton FM, Maize JC. Melanotic macules and melanoacanthomas of the lip. *Am J Dermatopathol* 1987;9(5):438-44.
30. Tomich CE, Zunt SL. Melanoacanthosis (melanoacanthoma of the oral mucosa). *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16(3):231-6.
31. Goode RK, Crawford BE, Callihan MD, Neville BW. Oral melanoacanthoma. *Oral Surg* 1983;56(6):622-8.
32. Zemtsov A, Bergfeld WF. Oral melanoacanthoma with prominent spongiotic intraepithelial vesicles. *J Cutan Pathol* 1989;16(6):365-9.
33. Takagi M, Ishikama G, Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. *Cancer* 1974;34(2):358-70.
34. Chaudhry AP, Hampel A, Gorlin RJ. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 105 cases. *Cancer* 1958;11(5):923-8.
35. Rapini RP, Goltz LE, Greer RO Jr, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity: A review of 177 cases. *Cancer* 1985;55(7):1543-51.
36. Patton LL, Brahim JS, Baker AR. Metastatic malignant melanoma of the oral cavity: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;78(1):51-6.
37. Umeda M, Shimada K. Primary malignant melanoma of the oral cavity its histological classification and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32(1):39-47.
38. Benedict PH, Szabó G, Fitzpatrick TB, Sinesi SJ. Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. *JAMA* 1968;205(9):618-26.
39. Davenport J, Kellerman C, Reiss D, Harrison L. Addison's disease. *Am Fam Physician* 1991;43(4):1338-42.
40. Case JD, Callen JP. Mucous membranes in systemic disease. *Clin Dermatol* 1987;5(2):164-81.
41. McKenxie AD, McIntosh HW. Hyperpigmentation and pituitary tumour as sequelae of the surgical treatment of Cushing's syndrome. *Am J Surg* 1965;110:135-41.
42. Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW. ACTH-producing pituitary tumours following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1960;52:560-9.
43. Dummett CO. Oral tissue color changes. *Ala J Med Sci* 1979;16(4):274-83.
44. Perdrup A, Poulsen H. Hemochromatosis and vitiligo. *Arch Dermatol* 1964;90:34-7.
45. Merchant HW, Hayes LE, Ellison LT. Soft palate pigmentation in lung disease, including cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;41(6):726-33.
46. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalised intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *N Engl J Med* 1949;241(25):993.
47. Dinler G, Barlı F, Can B, Barış S, Duru F, Kalaycı AG, et al. [Evaluation of our pediatric cases with Peutz-Jeghers syndrome; experience of Ondokuz Mayıs University] *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(3):590-6.
48. Cronkhite LW, Canada WJ. Generalised gastrointestinal polyposis: an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *N Engl J Med* 1955;252(24):1011-5.
49. Bishop PR, Nowicki MJ, Parker PH. What syndrome is this? Ruvalcaba-Myhre-Smith syndrome. *Pediatr Dermatol* 2000;17(4):319-21.
50. Coppin BD, Temple IK. Multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). *J Med Genet* 1997;34(7):582-6.
51. Atherton DJ, Pitcher DW, Wells RS, MacDonald DM. A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br J Dermatol* 1980;103(4):421-9.
52. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous Lentiginos, cardiocutaneous myxomas and multiple blue naevi. The 'Lamb' syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984;10(1):72-82.
53. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, McCarthy W, Baxter D, et al. Cutaneous findings in HIV-1 patients a 42 month prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(6):976.
54. Ficarra G, Shillitoe EJ, Adler-Storhiz K, Gaglioti D, Di Pietro M, Riccardi R, et al. Oral melanotic macules in patients infected with human immunodeficiency virus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70(6):748-55.
55. Umadevi KM, Ranganathan K, Pavithra S, Hemalatha R, Saraswathi TR, Kumarasamy N, et al. Oral lesions among persons with HIV disease with and without highly active antiretroviral therapy in southern India. *J Oral Pathol Med* 2007;36(3):136-41.
56. Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet* 1996;348(9029):729-31.
57. Bereket C, Şener İ, Ögütçen-Toller M, Altunkaynak BZ, Şenyurt Ö. [Vascular lesions in the oral cavity: report of two hemangioma cases]. *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2011;17(2):232-6.
58. Hirschmann JV, Raugi G. Adult scurvy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):895-906.
59. Sharma VK, Dhar S, Gill AN. Drug related involvement of specific sites in fixed eruptions: a statistical evaluation. *J Dermatol* 1996;23(8):530-4.
60. Tagami H. Pigmented macules of the tongue following fixed drug eruption. *Dermatologica* 1973;147(2):157-60.
61. Eisen D, Hakim MD. Minocycline-induced pigmentation: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1998;18(6):431-40.
62. Eisen D. Minocycline-induced oral pigmentation. *Lancet* 1997;349(9049):400.
63. Prose NS, Abson KG, Scher RK. Disorders of the nails and hair associated with human immunodeficiency virus infection. *Int J Dermatol* 1992;31(7):453-7.
64. Birek C, Main JH. Two cases of oral pigmentation associated with quinidine therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66(11):59-61.
65. Marriott P, Borrie PF. Pigmentary changes following chloroquine. *Proc R Soc Med* 1975;68(8):535-6.
66. Krutchik AN, Buzdar AU. Pigmentation of the tongue and mucous membranes associated with cancer chemotherapy. *South Med J* 1979;72(12):1615-6.
67. Pérusse R, Morency R. Oral pigmentation induced by Premarin. *Cutis* 1991;48(1):61-4.
68. Levantine A, Almeysa J. Drug induced changes in pigmentation. *Br J Dermatol* 1973;89(1):105-12.
69. Granstein RD, Sober AJ. Drug and heavy metal induced hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1981;5(1):1-18.
70. Brown FH, Houston GD. Smoker's melanosis. A case report. *J Periodontol* 1991;62(8):524-7.
71. Araki S, Murata K, Ushio K, Sakai R. Dose-response relationship between tobacco consumption and melanin pigmentation in the attached gingiva. *Arch Environ Health* 1983;38(6):375-8.
72. Axell T, Hedin CA. Epidemiological study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1982;90(6):434-42.
73. Buchner A, Hansen LS. Amalgam pigmentation (amalgam tattoo) of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 268 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49(2):139-47.
74. Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl* 1976;36:1-103.
75. Ahmetoğlu F, Çolak KM. [Root end filling materials: review] *Türkiye Klinikleri J Dental Sci* 2010;16(1):59-66.
76. Owens BM, Johnson WW, Schuman NJ. Oral amalgam pigmentations (tattoos): a retrospective study. *Quintessence Int* 1992;23(12):805-10.
77. Ashinoff R, Tanenbaum D. Treatment of an amalgam tattoo with the Q-switched ruby laser. *Cutis* 1994;54(4):269-70.
78. Rihani FB, Da'ameh DM. Intraoral graphite tattoo. *Arch Dis Child* 2006;91(7):563.
79. Powell FC. Glossodynia and other disorders of the tongue. *Dermatol Clin* 1987;5(4):687-93.