

Keilitislerin Tanı ve Tedavisi

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHEILITIS

Dr. Serap ÖZTÜRKCAN,^a Dr. Dilek BAYRAKTAR^a

^aDermatoloji AD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, MANİSA

Özet

Keilitis dudaktaki kronik inflamasyondur. Çeşitli klinik bulguları ve keilitise neden olan değişik etyolojik faktörleri vardır. Yenidoğanlarda sıklıkla salya akması keilitise neden olur. Gençlerde ve yetişkinlerde ise ağız köşelerinde derin çizgileri olanlar yüksek risk altındadır. Bazı vitamin ve minerallerin eksikliği, diş protezi kullanımı, candida albicans, stafilokoklar, streptokoklar gibi enfeksiyöz ajanlar, alkol kullanımı, fazla miktarda güneş ışığına maruz kalma, tükürük bezlerinde inflamasyon ve kimyasal ajanlarla temas keilitisin nedenlerindedir. Ayrıca ilaçlar da keilitise neden olmaktadır. Bu makalede angüler keilitis, keilitis simpleks, aktinik keilitis (akut; solar keilitis ve kronik aktinik keilitis), glandüler keilitis (keilitis glandularis simpleks, keilitis glandularis apostematosa), granülamatöz keilitis, Melkersson-Rosenthal Sendromu, kontakt keilitis, ilaçlara bağlı keilitis, enfeksiyöz keilitis, ekfoliyatif keilitis ve plazma hücreli keilitis tanı ve tedavisi anlatılacaktır. Öncelikle keilitise neden olan etken saptanmalı, daha sonra saptanan bu etyolojik ajana yönelik uygun tedavi başlanmalıdır. Sıklıkla kullanılan ilaçlar topikal, intralezioner veya sistemik kortikosteroidler, topikal nemlendiriciler, topikal veya sistemik antibiyotikler ve antimikotiklerdir. Aktinik keilitiste güneş korucu içeren dudak kremleri önerilirken, bazı hastalarda kontakt keilitise yol açabildiğinden kullanılmaması önerilmektedir. Bazı vakalarda ise elektrocerrahi, lazer, veya cerrahi eksizyon uygulamak gerekmektedir. Topikal 5-fluorourasil, kriyoterapi, fotodinamik tedavi de uygulanabilir. Lepra tedavisinde kullanılan ilaçlar, metronidazol, hidroksiklorokin ve dapson diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Son zamanlarda topikal uygulanan takrolimus ve imiquimod ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Keilit, tanı ve tedavi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:171-180

Abstract

Cheilitis is the chronic inflammation on the lip. This condition may show different clinical findings and has a variety of etiological factors. In infants usually drooling is the reason of cheilitis. In teenagers and adults, those patients with deep folds at the corner of their mouth are at greater risk. Deficiency of some vitamins and minerals, using dentures, infectious agents like candida albicans, staphylococcus, streptococcus, alcohol consumption, excess amount of sun exposure, inflammation of salivary gland and contact to chemical agents are the causes of cheilitis. Moreover drugs may cause cheilitis. In this article the diagnosis and treatment of angular cheilitis, cheilitis simplex, actinic cheilitis (acute; solar cheilitis and chronic actinic cheilitis), glandular cheilitis (cheilitis glandularis simplex, cheilitis glandularis apostematosa), granulomatous cheilitis, Melkersson-Rosenthal Syndrome, contact cheilitis, cheilitis due to drugs, infectious cheilitis, exfoliative cheilitis, and plasma cell cheilitis will be discussed. First of all the causative agent of the cheilitis should be determined and then the convenient therapy for this agent should be started. Topical, intralesioner or systemic corticosteroids, topical moisturizers, topical or systemic antibiotics and antifungals are the drugs which are used frequently. In actinic cheilitis lip sticks with sunscreens are suggested but in some patients they are not because of causing contact cheilitis. In some cases electrosurgery, laser, or surgical excision should be performed. Moreover topical 5-fluorourasil, cryotherapy, photodynamic therapy may be applied. Drugs that are used for lepra, metronidazol, hydroxychloroquine and dapson are the other treatment options. In recent years successful results are taken with topical tacrolimus and imiquimod.

Key Words: Cheilitis, diagnosis and treatment

Keilitis dudaktaki kronik inflamasyonu tanımlayan genel bir terimdir. Çeşitli klinik bulguları ve değişik etyolojik

faktörleri vardır. Etyolojide; birçok nedeni vardır ancak tüm klinik tiplerinin oluşum mekanizmaları birbirine benzemektedir.¹

Yenidoğanlarda devamlı salya akmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Genç erişkinlerde ve yetişkinlerde ağız köşelerinde derin çizgileri olanlar risk altındadır. Dudakları yalamak tabloyu kötüleştirir. Yaşlılarda diş protezi kullanımı keilitise neden olabilir. Vitamin, mineral eksiklikleri, mekanik nedenler ve Candida albicans enfeksiyonları da akla gelmelidir. Bulimia nervozada, şiddetli açlığın asıl

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.03.2006

1-4 Haziran 2005 tarihinde 6. Dermatoloji'de Gelişmeler Sempozyumu'nda İstanbul'da sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serap ÖZTÜRKCAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, 45020 MANİSA
seralbercan@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

problem olduğu anoreksiye göre keilit daha sık görülmektedir ve nedeni ağız içinde gelişen travmadır.¹

Çeşitli keilitis tiplerini incelediğimizde; angüler keilitis, keilitis simpleks, aktinik keilitis (akut; solar keilitis ve kronik aktinik keilitis), glandüler keilitis (keilitis glandularis simpleks, keilitis glandularis apostematosa), granülamatöz keilitis, Melkersson-Rosenthal Sendromu karşımıza çıkar. Ayrıca bu makalede kontakt keilitis, ilaçlara bağlı keilitis, enfeksiyöz keilitis, eksfoliyatif keilitis, plazma hücreli keilitisten de bahsedilecektir.

Angüler Keilitis (Perleş)

Ağız köşesindeki derinin ve bitişiğindeki dudak mukozasının akut veya kronik inflamasyonudur. Erişkinlerde mekanik veya enfeksiyöz etkenler neden olurken, çocuklarda besinsel nedenler veya immünolojik yetmezlikler önde gelir.²

Mekanik faktörler arasında; diş bozukluğu nedeniyle protez kullanımı, ilerleyen yaşla birlikte üst dudağın alt dudağın üzerine binerek ağız köşesinde oblik bir oluk oluşturup deride maserasyon gelişmesi, gençlerde prognatizm, diş ipinin yol açtığı travma yeralır.² Yaşlılarda diş protezlerine ve ağız çevresindeki derinin doğal olarak gevşemesine bağlı olarak geceleri ağız çevresine salya akışı artar ve keilitis gelişebilir. Akut angüler keilitis özellikle uzun süre dental girişimler sırasında açık kalan ağız köşelerinde diş hekiminin kullandığı aletlerle o bölgeyi travmatize etmesine bağlı gelişir. Bu lezyonlar çoğunlukla tek taraflıdır.¹

Enfeksiyöz ajanlar başlıca nedenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda candida albicans, stafilokoklar, streptokoklar ve mayalar izole edilmiştir.²

Nijerya'da yapılan bir çalışmada AIDS ile ilişkili orofasyal lezyonlar arasında sıklıkla psödomembranöz oral kandidiyazisin görüldüğü ve bunu angüler keilitisin izlediği bildirilmiştir.³

Angüler keilitise yolaçan diğer bir neden beslenme bozukluklarıdır. Diyetle riboflavin, folik asit, çinko ve demir eksikliği ile genel protein malnütrisyonu sorumlu tutulmaktadır.^{2,4,5}

Ağızda ağrı şikayeti olan ve 12'sinde demir eksikliği, 8'inde B12 eksikliği ve 2'sinde demir ve

B12 eksikliğine bağlı anemi saptanan hastalarda ağız bulgularından birinin de angüler keilitis olduğu vurgulanmıştır.⁶

Renal transplantasyon sonrası siklosporin A kullanan 30 hastada klinik ve mikolojik olarak oral mukoza değerlendirilmiş; hastaların %60'ında oral mukoza değişiklikleri saptanmış; %46.7 hastada en sık olarak fungal enfeksiyonların gözleendiği, 4 vakada da angüler keilitin saptandığı bildirilmiştir.⁷

Londra'da yapılan bir çalışmada alkol kullanan 693 kişide oral mukozal lezyon prevalansı araştırılmış ve %3 oranında angüler keilitis saptanmıştır.⁸

Bernacchi ve ark. Sjögren Sendrom'lu 93 hastada retrospektif bir çalışma yapmış ve deri özelliklerini incelemişler; kserozisin en yüksek sıklıkta, angüler keilitisin sık fakat Sjögren Sendromu'na daha az spesifik bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir.⁹

Hipersalivasyon ağız köşelerinde maserasyona neden olur. Down sendromu ve konjenital hipotiroidizm gibi makroglossi görülebilen hastalıklar ve atopik dermatit de keilitisin ortaya çıkmasını kolaylaştırır.¹

Klinikte; ağız köşelerinde eritem ve küçük fissürler görülebilir. Zamanla eritem yayılır ve fissürler derinleşir. Sonuçta erode alanları krutlu plaklar örter, derin fissürler gelişir. Sarımsı renkli krutlar impetigoyu, beyaz renkli olanlar candida albicans enfeksiyonlarını düşündürmelidir.¹

Laboratuvarda; çocuklarda streptokokları dışlayabilmek için bakteriyel kültürlerin yapılması gerekir. Etkenin Candida albicans olduğu durumlarda bile streptokoklar kronik lezyonlarda kolonize olabilirler. Mekanik faktörler de gözönünde bulundurulmalıdır.¹

Tedavide; öncelikle mekanik faktörler düzeltilmelidir ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Diş protezi kullananlarda diş hekimi konsültasyonu gerekli olabilir.¹ Diş protezleri geceleri ağızdan çıkarılıp hipoklorid gibi antikandidal bir solüsyon içinde saklanmalıdır.² Dental düzeltmeler yapılarak ağız köşesindeki çizgilerin derinliği genellikle azalır, salya akımı da azaltılabilir. Özellikle gecele-

ri, antikandidal ajan içeren dudak koruyucuları ile tedavi faydalı olabilir.¹ Kandidiyazisin tedavisinde mikonazol (lokal uygulanan krem yada ağız jeli ile birlikte), immün yetmezliği olan hastalarda flukonazol kullanılabilir.² Düşük potensli kortikosteroid ve kliokuinol içeren kremler kullanılabilir. %2'lik aköz gümüş nitrat solüsyonları ile geceleri fissürleri fırçalamak bölgeyi kuru tutmaya ve fissürlerin kapanmasına yardımcı olur. İmpetigo tanısı konduysa yerel veya sistemik antibiyotikler tedaviye eklenmelidir.¹ Deri lezyonları pamuklu çubuklarla temizlenmeli ve stafilokok enfeksiyonları günde en az dört kez fusidik asit içeren pomad ya da kremle tedavi edilmelidir. Ergenlik döneminde demir ve B vitamini içeren preparatlar faydalı olabilir. Dirençli olgularda ağız komissürünün normal anatomisini kazandırmak için cerrahi tedavi veya kollajen enjeksiyonları denenebilir.²

Keilitis Simpleks

Ciltteki dermatite benzer şekilde dudakların akut ya da kronik inflamasyonudur. Çoğunlukla ekzojen sebeplere bağlıdır. En sık neden kuruluk ve çatlamadır. Kayak yaparken güneş ışığına maruz kalanlarda, atopik dermatiti olanlarda keilitis simpleks görülebilir. Dudaklarını nemli tutmak için sürekli dudaklarını yalayan hastalarda bu durum daha çok irritasyona ve kuruluğa neden olur. Alt dudaklarını ve dudağa komşu deriyi ısırarak çocuklarda keilitis ve çevresinde boş bir alan bırakan ağız çevresinde eritem görülür.¹

Klinikte dudaklar kırmızı, çatlak ve krutludur. Ağrılı olabilir. Belirgin eksfoliyasyon mevcut olduğunda, 'eksfoliyatif keilitis'ten bahsedilir.¹

Tedavide düşük doz kortikosteroidli merhemler uygulanır ve dudaklar petrol türevleri ile sık sık nemlendirilir. Allerjik kontakt dermatite neden olabileceğinden dolayı güneş koruyucusu içeren ürünlerden kaçınılmalıdır.¹

Aktinik keilitis

Aktinik keilitis uzun yıllar fazla miktarda güneş ışığına maruziyet sonrası gelişen dudakların inflamatuvar reaksiyonudur.¹⁰ Üst dudağın daha çok gölgede kalması nedeniyle, alt dudak üst dudakla karşılaştırıldığında güneş ışığına daha fazla maruz

kalır.¹ Genellikle etkilenen alt dudakta pullanma, fissürler ve şişlik görülür, lökoplaki ve skuamöz hücreli karsinom gelişebilir.¹⁰

Akut Aktinik Keilitis (Solar keilitis)

Dudaklar pigment korumasından yoksundur, bu nedenle koyu tenlilerde güneş yanığı bulguları olmaksızın aktinik keilitis görülebilirken; açık tenlilerde ikisi birlikte görülür. Akut güneş ışığı hasarına bağlı olarak dudakta eritem, ödem ve nadiren büller de görülebilir. Hastaların öyküsünde dağcılık ve kayak gibi sporlarla uğraşma söz konusudur. Latent periyot birkaç saatten ibarettir. Atopik dermatit, polimorf ışık erüpsiyonu ve lupus eritematozusunu olanlar risk altındadır. Tedavide düşük ile orta güçlü kortikosteroidli kremler ve güneş koruyucu içeren dudak boyaları kullanılır.¹

Kronik Aktinik Keilitis

Etyolojide yine güneş ışığına maruziyet söz konusudur ancak burada sorun biraz daha farklıdır. Kronik aktinik keilitis, aktinik olarak hasarlanmış deriyeye benzer ve skuamöz hücreli karsinom gelişebilir. Deridekinin aksine fotohasara bağlı alt dudakta gelişen skuamöz hücreli karsinomun metastaz riski mevcuttur. Çiftçiler, rüzgar sörfü yapanlar, dış ortamda çalışanlar, açık tenli kişiler ve tropikal ülkelerde yaşayanlar risk grubunda yer alırlar. Alt dudakta belirsiz bir vermilyon sınırı, atrofi, beyaz renkli parlaklık ve sınırları belirgin hiperkeratotik veya erode alanlar mevcuttur.¹

Markopoulos ve ark. 65 aktinik keilitisli olguda yaptıkları çalışmada tüm hastalarda alt dudakta aktinik keilitise rastladıklarını, klinik olarak üç formda; %29 vakada beyaz nonülser lezyonlar, %48 vakada dudakta erozyonlar veya ülserler ve %23 vakada karışık tip; beyaz ve eroziv lezyonlar şeklinde gözlediklerini bildirmişlerdir.¹¹

Erozyonlar belirgin olduğunda 1934'te Manganotti tarafından tanımlanan 'keilitis abraziya prekanseroza' tanımı kullanılır. Erozyon ve inflamasyon skuamöz hücreli karsinomun da en iyi ipuçları olduğundan yanılığa düşmemek için dikkatli olunmalıdır. Mikroskopik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Başlangıçta sitolojik atipi ol-

maksızın epitelde atrofi görülür. Komşu deri alanında solar elastoz mevcuttur. Daha sonra sitolojik atipi, epitel atrofisi veya hiperplazisinin ve lamina propria'ya doğru büyüyen epitel uzantılarının bulunduğu in situ skuamöz hücreli karsinom gelişir.¹

Rojas ve ark. aktinik keilitisi bulunan 15 hastadan alınan biyopsiyi normal dudak biyopsileri ile karşılaştırmışlar ve aktinik keilitiste mast hücre yoğunluğu ve proteazların arttığını; bu durumun da aktinik keilitiste elastozis oluşumuna yol açabileceğini bildirmişlerdir.¹²

Walther ve ark. sporadik BCC için risk ve koruyucu faktörleri araştıran iki merkezli bir çalışma yapmışlar ve aktinik keilitisli hastalarda BCC riskinin arttığını bildirmişlerdir.¹³

Alt dudakta görülen aktinik keratoz olarak da tanımlanan aktinik keilitisin tedavisi semptomları gidermeye ve skuamöz hücreli karsinomu önlemeye yönelik olmalıdır.¹⁴ Eğer hastalık erken dönemde saptandıysa ve in situ skuamöz hücreli karsinom bulguları yoksa; etkili güneş koruma ve izlem yeterlidir. Küçük lezyonlardan biyopsi alınabilir veya bu lezyonlar kriyoterapi ile tedavi edilebilir. Toluidine blue testi şüpheli alanları ortaya koymak için yapılabilir ancak yanlış pozitif ve negatif sonuçlar alınabilir. Lezyonlar yaygın ve çok sayıda ise kriyoterapi, topikal 5-fluorourasil veya lazer vaporizasyonu kullanılabilir. İleri durumlardaki standard prosedür; vermilyonektomi ve dudak traşlamadır. Bu durumda tüm yüzey uzaklaştırılır ve bu alan alt dudağın iç kısmından alınan epitel flebi ile örtülür. Skuamöz hücreli karsinomlar eksizyon ile tedavi edilmelidir ve hasta diğer oral lezyonlar ve lenf nodu tutulumu açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.¹ Chakrabarty ve ark. kronik aktinik keilitisi olan üç vakada tedavide haftada üç kez %5'lik imiquimod krem kullanmışlar, ancak yan etki olarak ilk vakada 1.ay sonunda, ikinci vakada 3.hafta sonunda ve üçüncü vakada 5.uygulama sonrasında dudakta aftöz ülserlerle karşılaştıklarını bildirmişlerdir.¹⁵ Alexiades-Armenekas ve ark. aktinik keilitis tedavisinde long pulse dye lazer ve fotodinamik tedaviyi birlikte kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.¹⁶

Glandüler Keilitis

Glandüler keilitis, alt dudağın ödemi ve eversiyonu, müköz bezlerin kanallarının açılımı, kistler ve dudakların genel olarak genişlemesi ile karakterizedir.¹⁰

Tükürük sekresyonunda artış ve dudaktaki tükürük bezlerinde inflamasyon gözlenir. Sık görülmeyen ve sebebi bilinmeyen bir durumdur. Ailesel olduğunu belirten birkaç vaka bildirilmiştir.²

'Keilitis glandularis simpleks' ve 'keilitis glandularis apostematosa' olmak üzere iki tipi tanımlanmıştır.¹⁰

Keilitis Glandularis Simpleks

Alt dudakta minör tükürük bezlerinde inflamasyon, kanalların orifislerine uyan bölgelerde münis damlası içeren küçük kırmızı papüller görülür. Dudaklarda muayene ile yapışkan bir his alınır. İnflamasyon dudaklarda ödem ve makrokeiliye neden olur. Tedavide bezlere elektrocerrahi, lazer veya eksizyon uygulanır.¹

Keilitis Glandularis Apostematosa

Apostematoza; 'abse oluşumu ile birlikte' anlamında olup; bu tip simpleks formundan kaynaklanır ve enfeksiyon gelişimi mevcuttur. Glandüler keilit, kronik irritasyon, atopi, faktisyel ve aktinik hasara karşı abartılı bir cevaba bağlı oluşan kronik inflamatuvar reaksiyondur.¹⁰ Minör tükürük bezlerinde sekonder stafilokokkal enfeksiyon gelişir. Abseye bağlı şiddetli ağrı, krutlanma, püü drenajı, ateş ve diğer sistemik bulgular görülür.¹ Musa ve ark. erişkin polikistik böbrek hastalığı nedeniyle bilateral böbrek transplantasyonu uygulanan ve dudaklarda ağırlı şişlikleri ve bukkal mukozada bilateral lezyonları olan 64 yaşındaki bayan hastada dudak ve bukkal mukozalarda çok sayıda süpüratif kistik lezyonlar saptamışlar ve derin süpüratif glandüler keilitisin bukkal mukozaya yayılması anlamına gelen literatürdeki ikinci süpüratif glandüler stomatit vakasını bildirmişlerdir.¹⁷ Biyopside, bezler içinde ve çevresinde histiyositik, lenfositik ve plazmositik infiltrasyon görülür. Bu durumun duktal ektazi bozukluğu olduğu da belirtilmektedir.¹⁰ Hafif olgularda tükürük bezlerinin etrafında fibrozis, ağır olgularda yoğun

kronik inflamatuvar infiltrat gelişebilir. Üst dudak nadiren tutulur. En şiddetli süpüratif formda (Volkmann keilitisi) dudak çok genişlemiştir, hassastır ve ağrılı ataklar gözlenebilir. Dudak yüzeyi krutlarla örtülü olup, altında tükürük kanal orifisleri bulunabilir. Çoğu şiddetli formda derin enfeksiyon, abse formasyonu ve fistül gelişebilir. Bu durum premalign olarak değerlendirilir ve bazı serilerde olguların %20-30'unda skuamöz hücreli kanser geliştiği bildirilmiştir. Bu durum glandüler keilitisin çoğu olguda aktinik keilitis zemininden geliştiği teorisini desteklemektedir.² Dudaktaki etkilenen alanın uzun tam kat eksizyonu tek tedavidir. Tükürük bezlerinde biriken spiramisin gibi makrolid türü antibiyotikler, preoperatif antibiyotik tedavisinde faydalı bulunmuştur.¹ Tedavi genellikle iritasyona neden olan durumun, çoğunlukla da aktinik keilitisin tedavisine bağlıdır. Cerrahi traşlama ve bazı vakalarda intralezyonel triamsinolon faydalı olabilir.¹⁰ Vermilyonektomi, atopik dermatit veya faktisyel keilitiste diğer tedaviler uygulanabilir.²

Granüloamatöz Keilitis

Etyolojisi bilinmeyen, kronik granüloamatöz bir enfeksiyona bağlı dudağın şişmesidir. Genellikle Melkersson-Rosenthal sendromu (granüloamatöz keilit, fasyal sinir felci ve plikalı dil)nun bir parçası olarak ortaya çıkar. Çocuklarda sık değildir, genç erişkinlerde başlar ve her iki cinsi eşit olarak tutar.¹ 1945 yılında Miescher dudaklarında şişme olan ve kalıcı makrokeilit ile sonuçlanan ilerleyici değişiklikleri saptanan altı olgu bildirmiştir. Granüloamatöz keilitis ani başlangıçlıdır ve kısa sürede dudakların kronik genişlemesiyle seyreder. İlk önce üst dudakta şişlik görülür, birkaç ay sonra alt dudak da şişer.¹⁰ Granüloamatöz keilitisin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bazı olgularda sarkoidozun lokalize formu veya ektopik Crohn hastalığı bulunabilir. Bazı vakalarda granüloamatöz keilit gelişimini yıllar sonra rejyonel ileit gelişimi izler.² Ancak granüloamatöz keilit tüberküloz ya da sarkoidozun bir klinik özelliği değildir.¹

Çoğu çalışmada enfeksiyöz etkenler granüloamatöz reaksiyonun potansiyel nedeni olarak kabul edilmezler. Ancak Kavala ve ark.

tüberküloid sonrası gelişmiş bir granüloamatöz keilitis vakası bildirmişlerdir. Hastanın yapılan tetkiklerinde tüberküloz ile uyumlu pulmoner tutulum izlenmiş ve 3 aylık antitüberküloz tedavi ile başarı elde edilmiştir.¹⁸

De Quatrebarbes ve ark. granüloamatöz keilitisi olan ve lenfositik klonal büyüme saptanan iki vakayı bildirmişlerdir. Bu olayın nedenini; kronik antijenik uyarının lenfosit popülasyonunun büyümesine neden olacak süperantijenik bir etki yapmasına veya lenfosit klonlarından artmış sitokin salınımının granüloamatöz bir organizasyonu uyarmasına bağlamışlardır.¹⁹

Başlangıçta dudakta epizodik inflamasyon ve şişme olur, daha sonra değişiklikler kalıcı hal alır. Üst dudak alt dudağa nazaran daha sık tutulur, şişme genellikle asimettiktir. Bazı ileri vakalarda dudaklar küçük bir uzantı oluşturarak tapir ağız görünümüne neden olur. Dudaklar palpasyonla serttir. Lenfadenopati ile ilişki olabilir.¹ Dudak şişmesi hastaların %75'inde, yüz şişmesi %50'sinde görülür. Daha az sıklıkla alın, göz kapakları veya saçlı derinin bir kısmı tutulabilir. Ataklar ateş, baş ağrısı ve görme bozukluklarıyla birlikte olabilir. İlk atakta saatler, günler içinde gerileyen ödem, tekrarlayan ataklar sonrası kalıcı olur. %20-40 olguda fissüre veya skrotal dil gelişir. Bu durum bazen doğumdan itibaren vardır ve genetik geçiş ihtimalini gösterir. Tat alma duyusunda kayıp, tükürük bezi sekresyonlarında azalma olabilir. %30 olguda alt motor nöron tipi yüz felcine rastlanır. Diğer kranyal sinirlerde (olfaktör, odituar, glossofarengal ve hipoglossal) ve santral sinir sisteminde tutulum olabilir, otonomik bozukluklar görülebilir.² Erken lezyonlardan yapılan biyopsilerde sadece ödem ve seyrek bir infiltrat bulunur, daha sonra infiltrat yoğunlaşır ve küçük sarkoidal granüloamatöz görülmür. Çok sayıda biyopsi alınıp, granüloamatöz değişiklikler dikkatlice araştırılmalıdır.¹ Sarkoidoz ve Crohn hastalığı'ndan ayırtetmek güç olabilir. Benzer değişiklikler servikal lenf nodlarında görülebilir. Bazı olgularda küçük granüloamatöz lenfatik duvarlarda bulunabilir.² Epiteloid histiositleri ve Langerhans dev hücrelerini içeren tüberküloid granüloamatöz bulunması önemlidir. İnfiltratta lenfositler, histiositler ve

plazma hücreleri bulunur.¹⁰ Ayırıcı tanıda makrokeilit nedenleri (konjenital hastalıklar, travma, enfeksiyonlar, glandüler keilitis, anjioödem, tümörler, diğer hastalıklar) gözden geçirilmelidir. Ayırıcı tanıda yeralan en önemli hastalık elefantiyazis nostrastır ki burada; tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonunu veya tekrarlayan erizipeli takiben dudakta kalıcı bir ödem gelişmektedir. Histolojik olarak tüberküloz ve sarkoidoz ile karışabilir ancak dudakta şişme bu hastalıkların bir özelliği değildir.¹ Solid ödem, anjioödem, glandüler keilitis, sarkoidoz, oral Crohn hastalığı, infeksiyöz granülomlar, Ascher sendromu diğer ayırıcı tanıya giren hastalıklardır.¹⁰ Blefaroklazi (göz kapaklarında ödem) ile ilişkili Ascher sendromu'nda dudaklarda şişme, aşırı tükürük dokusundan kaynaklanır ve çocukluk çağından itibaren mevcuttur.²

Tedavide cerrahi yöntemler tek başına göreceli olarak başarısızdır, dudaklara her hafta tekrarlanan triamsinolon enjeksiyonu gerekir. Plato fazına ulaştıktan sonra enjeksiyonlar her 4-6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Bu tedavi keiloplasti ile kombine edilebilir. Nüksleri önlemek için periyodik olarak cerrahiden sonra da enjeksiyonlara devam edilmelidir.²

Coşkun ve ark. 57 yaşındaki orofasyal ödemle seyreden granüloamatöz keilitisli bayan hastada ardışık üç ay boyunca ayda bir kez intralezyoner kortikosteroid enjeksiyonu uygulamışlar ve tedaviyi metronidazol ile kombine ederek başarılı sonuç elde etmişlerdir.²⁰

Mignogna ve ark. orofasyal granüloamatozu olan 7 hastaya küçük volümlerde, intralezyoner olarak yüksek konsantrasyonlu uzun salınımlı triamsinolonu 14 veya 21 günde bir, toplam iki veya üç enjeksiyon olacak şekilde uygulamışlar; 8-30 ay arasında (ortalama 19 ay) dudak genişleminde kabul edilebilir bir düzelme gözlemişlerdir. Bir hastada üst dudakta gelişen hipopigmentasyon hariç hiçbir yan etki saptamamışlar ve hastalarda uzun dönem hastalık gözlenmemiştir.²¹

Klofazimin hastaların büyük çoğunluğunda 10 gün boyunca, günde iki kez 100 mg'dan verilip, izleyen 4 ayda, haftada iki kez olmak üzere tekrarlandığında faydalı bulunmuştur.²

Camacho-Alonso ve ark. granüloamatöz keilitiste intralezyoner kortikosteroidlerin, lepra tedavisinde kullanılan ilaçlar veya sistemik kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkili olduğunu vurgulamışlardır.²²

Metronidazol, antihistaminikler, tetrasiklinler, sülfapridin, hidroksiklorokin ve danazol tedavide kullanılabilen diğer ilaçlardır.²³

Melkersson-Rosenthal Sendromu

Melkersson'un 1928'de tekrarlayan fasyal paralizi ile birlikte dudak ödemi tanımladığı, Rosenthal'in ise 1930'da genetik faktörlerin rolünü vurgulayıp, sendroma skrotal dili eklediği bildirilmiştir.² Granüloamatöz keilitis, fasyal sinir felci ve plikal dil sendromun triadını oluştururlar.¹ Fasyal paralizi ya da parezi tekrarlayıcıdır, dudaklardaki ödem üzerine basınca çukurlaşmaz. Yüzün üst kısımlarında, yanak kavitesinde, dilde ve vücudun diğer bölümlerinde tekrarlayan ödem olabilir. Fasyal paralizi genellikle tek taraflıdır, periferik 7. sinir paralizi geçici veya kalıcı olabilir. Makrokeili de geçici olabilir. Sendrom ailesel de olabilir. Ataklar genellikle adolesan döneminde bir veya her iki fasyal sinirin de paralizi ve tekrarlayan migren ataklarıyla, üst dudak, yanaklar, nadiren de alt dudak ve perioral dokuların ödemiyle başlar. İlk semptomlar yüz ve ağzın deri ve müköz mebranlarında şişliktir. Sıklık sırasına göre şişlik önce üst dudak, sonra alt dudak, daha sonra da diğer vücut bölümlerinde görülür. Yüz dışındaki şişlikler el ve ayakların dorsumlarında ve lomber bölgede görülür. Müköz membranlarda kalınlaşma olmasıyla birlikte farinks ve respiratuvar traktüs de etkilenebilir. Tekrarlayan durum, bağ dokuda artış, kas fibrillerinde ödem ve atrofi, dudaklar, yanaklar ve dilde inflamatuvar infiltratlar ve kalıcı deformitelere yolaçar. Sendromun sebebi bilinmemektedir. Megakolon, otoskleroz ve kranyofarenjioma ile ilişkisi nörotropik orijin teorisini desteklemektedir.¹⁰ Apaydın ve ark. 5 Melkersson-Rosenthal sendrom'lu, 1 granüloamatöz keilitisli hastadan alınan biyopsilerin parafin bloklarında gen probe teknolojisi ile çoğaltılmış mikobakterium tüberkülozis ile direkt test uygulamışlar ve üç hastada pozitif sonuç elde etmişler ve

Melkersson-rosenthal Sendromu ve granüloamatöz keilitiste mikobakteriyel etyolojinin varlığına işaret etmişlerdir.²⁴

Histopatolojik değerlendirmede tüberküloid granüloma ve perivasküler infiltrat mevcuttur.⁵ Histopatolojik özellikler granüloamatöz keilitise benzer. Lenf nodu tutulumu olabilir; buradaki değişiklikler de sarkoidozdakilerle benzerlik gösterir. Hastalığın seyri çok değişkendir. Bazı vakalarda tümüyle düzleme gözlenirken, hastaların çoğunda kalıcı problemler vardır. Hastalık triadı mevcut ise tam kolaydır. Sadece izole değişiklikler mevcut olduğunda; diğer klinik özellikler ortaya çıkana kadar tanı konamaz.¹ Ayırıcı tanıda dudak ödemiyle seyreden birçok hastalık düşünülmelidir. Bu hastalıklar arasında; kalıtsal geçiş gösteren Ascher sendromu, dudakta akut şişlik ile giden anjiödem, travma ve enfeksiyonlar, ayrıca lenfanjiom, hemanjiom, nörofibrom ve sarkoidoz yer alır.¹⁰ Yüzde kalıcı ödem ile seyreden Morbihan hastalığı da düşünülmelidir. Tedavide intralezyonel kortikosteroidler etkili olmakla birlikte sürekli uygulanacak bir tedavi değildir. 3-6 haftalık aralarla 2.5-5.0 mg/ml triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulanabilir. Nadiren 2-3 ml'den fazla enjeksiyona ihtiyaç duyulur. Oral kortikosteroidler kullanılabilir, ancak daha az etkilidirler ve daha fazla yan etkiye neden olurlar. Hastalık sessiz seyrediyorsa plastik cerrahi ile dudagın asıl şiş olan kısmının alınması, böylece dudagın küçültülmesi tedavide etkilidir. Birçok sistemik ajan tedavide önerilmiştir. 10 gün boyunca günde 100 mg, bunu izleyen birkaç ay boyunca haftada iki kez 100 mg şeklinde verilen klofazimin en başarılı bulunan ajanlardan biridir. Günde 100-150 mg dapson veya günde 100 mg azatiopürin de tedavide etkilidir.¹ Sık tekrarlayan fasyal sinir paralizisi olanlarda fasyal sinirin dekompresyonu endike olabilir. Talidomid tedavide başarılı olabilir.¹⁰ Kesler ve ark. 24 yaşında bayan hastada kısa süreli yüksek doz intravenöz metilprednizolon ile başarılı sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir.²⁵ Stein ve ark. Melkersson-Rosenthal sendromlu iki çocuk hastada oral kortikosteroid ve minosiklin kombinasyonu uygulamışlar ve monoterapiye oranla daha güvenilirdir ve başarılı bulmuşlardır.²⁶

Kontakt Keilitis

Kontakt keilitis, kimyasal ajanlarla temas sonucu, bu ajanların irritasyon yapıcı veya duyarlılaştırıcı etkilerine bağlı olarak dudaklarda gelişen inflamatuvar bir reaksiyondur. Pekçok madde bu durumdan sorumlu tutulsa da; en sık neden dudak koruyucuları ve dudak merhemleridir. Dudak koruyucuları, mineral yağ ve mumdan oluşan baz içinde kastor yağı gibi boya çözücülerini, nemlendirici olarak lanolin, koruyucular, parfümler ve boyaların karışımından oluşur. Boyalar bromofloresin deriveleri olan azo boyaları ve eozin içerirler. Eozindeki bir katkı maddesi geçtiğimiz yıllarda duyarlılaşmanın önemli bir nedeniyken, ancak saf eozin kullanılmaya başlanmasıyla dudak koruyucularının neden olduğu allerjide önemli bir azalmaya neden olmuştur. Kontakt keilitise neden olan diğer maddeler; azo boyaları, karmin, oleil alkol, lanolin, parfümler, azulen, propil gallat, susam yağı, stearate, şelatörler ve kolofonidir. Dudak koruyucuları içinde bulunan sinnamik aldehyd gibi güneş koruyucuları, dudak merhemleri ve tedavi amaçlı diğer ajanlardaki lanolin ve fenil salisilat ve antibiyotikler, nane, tarçın, karanfil gibi esansiyel yağlar ve bakterisidal ajanlar kontakt keilitise neden olabilir. Arıların topladığı reçine içindeki propolis maddesi diş macunlarında kullanılan iyi bilinen bir duyarlılaştırıcıdır.² Pasolini ve ark. propolisten zengin bala tekrarlayan maruziyet sonucu allerjik kontakt keilitis gelişimini bildirmişlerdir.²⁷

Raison-Peyron ve ark. bromelaine, Ichihashi ve ark. dudak koruyucuları içindeki pertaeritritol rosinata bağlı allerjik kontakt keilitis gelişimini bildirmişlerdir.^{28,29}

Agar ve Freeman iki yıldır şiddetli keilitisi olan 10 yaşındaki bir kız hastanın diş macunu olarak ve ağız yıkamak için kullandığı (ikisi birarada şeklinde) üründe bulunan 'cocamidopropyl betaine' nin patch test de uygulayarak kontakt allerjiye neden olduğunu saptamışlar ve ürünün kesilmesinden sonra hastanın şikayetlerinin düzeldiğini bildirmişlerdir.³⁰ Diş hekimliğinde kullanılan civa ve ögenol stomatit oluşturmaksızın keilitise neden olabilir. Kronlar ve köprülerde kullanılan epimin içeren materyallere karşı gelişen allerji, keilitis gelişiminde rol oynayabilir. Turunç-

giller, enginar ve mango nadiren allerjik keilitis ve dudak kenarında allerjik dermatitise neden olur. Turunçgillerin kabuğundaki yağ deri için irritandır. Ek olarak bazı tatlı portakallar zayıf fototoksik bir ajan içerirler ki; bu madde açık tenli kişilerde reaksiyona neden olur. Metal saç tokaları, metal kalemler, mavi kalemlerin üzerindeki kobalt boyası, tırnak cilaları, müzik enstrumanlarının tahta ve nikel ağızlıkları diğer kontakt keilitis nedenleridir. Klinikte dudak koruyucu keilitisi vermilyon sınırına sınırlıdır, nadiren bu sınırı aşar. Ödem ve vezikülasyon gibi akut bir reaksiyon ya da kalıcı irritasyon ve pullanma görülebilir.² Vermilyon sınırında oral mukozaya oranla daha sık allerjik kontakt duyarlılık reaksiyonları gelişir. Kuruluk, fissürler, ödem, krutlanma ve angüler keilit ile karakterlidir.¹⁰ Sorumlu olan dudak koruyucu yeni kullanılmaya başlanmış veya yıllardır kullanılıyor olabilir. Uygulamadan birkaç saat veya bir gün sonra alevlenme olur. Bazı durumlarda güneş ışığına maruziyet olmazsa dudak koruyucusu iyi tolere edilebilir. Eğer akut ekzematöz değişiklikler açıkça görülüyorsa, kontakt keilitisin tanısı zor değildir. Ancak değişiklikler irritasyon alınına sınırlı ise ve pullanma görülüyorsa ekfoliyatif keilitin değişik formları dışlanmalıdır. Allerjik reaksiyondan şüphelenildiğinde sorumlu olduğu düşünülen maddelerin uygun dozlarıyla patch test yapılmalıdır. Tedavide topikal steroidler kullanılır ancak asıl önemli olan sorumlu ajan bulunmalı ve kullanımından kaçınılmalıdır.²

İlaçlara Bağlı Keilitis

Dudaklardaki hemorajik krutlar, ilaçların neden olduğu Stevens-Johnson sendromunun bir özelliği olabilir, fakat keilitis bir ilaç reaksiyonunun allerjik veya farmakolojik etkisinin sonucuna bağlı olarak gelişen izole bir klinik özellik de olabilir. Eretinat ve izotretinoin gibi aromatik retinoidler, doza bağımlı olarak çoğu hastada dudaklarda kuruluk ve çatlamaya neden olurlar. Bu farmakolojik etkinin mekanizması bilinmemektedir. Klorheksidin glukonatın topikal olarak dudaklara uygulanmasıyla hayatı tehdit edici anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.² Mehregan ve ark. simvastatin kullanımını takiben 4-6 ay sonra geli-

şen keilitisi olan iki olgu bildirmişlerdir.³¹ Rigas ve Dragnev küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılan çok-hedefli bir sentetik retinoid (retinoid X reseptörlerine bağlanan sentetik ajanlar) olan bexarotenin hastalarda keilitise neden olduğunu bildirmişlerdir.³² Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılan ATRA (all-transretinoik asit)nin yan etkilerinden birinin de keilitis olduğu bildirilmiştir.³³

İlaçların indüklediği dudak ülseri saptanan yedi hastada, fenilbutazon, klorpromazin, fenobarbital ve metildopa sorumlu tutulan ilaçlardır. Ayrıca tiazid diüretiklerinin de benzer reaksiyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Bazı vakalarda güneşe maruziyetin fiks ilaç erüpsiyonuna benzer görünümünün olduğu, çok nadiren de fiks ilaç erüpsiyonunun dudağı etkileyebildiği belirtilmiştir.¹⁰

İnfeksiyöz Keilitis

Dudaklarda ve oral mukozada viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar görülebilir. Viral enfeksiyonlar arasında; herpes simpleks virüs, herpes zoster virüs, varicella zoster virüs, human papilloma virüs, coxackie virüs ve human immunodeficiency virüsüne bağlı, herpes labialis, herpes zoster, varisella, verruka vulgaris, el-ayak-ağız hastalığı, oral kılıklı lökoplaki gibi hastalıklar görülebilir. Bakteriyel hastalıklar arasında; primer sifiliz şankrı, sekonder ve tersiyer sifilideki diğer lezyonlar, aktinomikoz, erizipel, tüberkülozun bazı formları ve lepra yeralır. Fungal enfeksiyonlardan da candidiyazis ve histoplazmozis dudaklarda ve oral mukozada yerleşebilir.¹

Eksfoliyatif Keilitis

Eksfoliyatif keilitis, dudakların vermilyon sınırının kalıcı pullanması ile karakterize kronik yüzeysel inflamatuvar bir hastalıktır. Kontakt duyarlanma ve ışık gibi sebepler dışlandığında tanı konabilir. Olguların çoğunda altta yatan sebep; dudak emme, ısırma, dudaklara diğer manipülasyonlardır. Hastaların çoğunluğu kızlar ve genç kadınlar olup bunlarda kişilik bozukluğu görülür. Hastalık alt dudağın orta kısmından başlar ve alt dudağa veya her iki dudağa tümüyle yayılır ve vermilyon sınırına değışen derecelerde sınırlı ola-

rak pullanma ve krutlanma gösteren aylarca veya yıllarca süren inatçı lezyonlar görülür. Hastalar çoğunlukla irritasyon ve yanmadan yakınırılar ancak dudaklarını ısırır veya emerken görülürler. Bazı olgularda hastalık çatlaklar veya atopik ekzema ile başlar ve tike dönüşebilir.²

Chemikosova ve ark. klorofenoksiherbisid üretiminde çalışanlarda bukkal ve labial mukoza hastalıklarında artış gözlemişler ve ekfoliyatif keilitisin de bunlardan biri olduğunu belirtmişlerdir.³⁴

Geniş bir seride olguların yarısında tiroid hastalıkları ile birliktelik saptanmıştır. Tanı koyarken kontakt keilitis mutlaka dışlanmalıdır. Kronik ekfoliyatif keilitis kandidalar tarafından infekte edilebilir. Bu gibi vakalarda klinik özellikler değişken olduğundan epitelyoma, liken planus ve lupus eritematozusunu taklit edebilir. Hastayı telkin etme ve topikal steroidler bazı vakalarda faydalı olsa da diğer hastalar psikoterapi ve trankeilizanlara ihtiyaç duyarlar.² Connolly ve Kennedy ekfoliyatif keilitiste topikal olarak uygulanan takrolimus başarılı bulmuşlardır.³⁵

Plazma Hücreli Keilitis

Plazma hücreli keilitis; plazma hücreli orifisyonel mukozitis olarak da tanımlanır. Vücut orifislerine komşu mukozada yoğun plazma hücrelerinden oluşan infiltrat ile karakterize idyopatik, benign, inflamatuvar bir durumdur. Hastalık penis, vulva, dudaklar, bukkal mukoza, damak, gingiva, dil, epiglot ve larinkste tutulum gösterebilir. Yaşlı kişilerin alt dudaklarında yuvarlak eritemli yamalar şeklinde karşımıza çıkar. Sebebi bilinmemektedir fakat güçlü topikal steroidlere veya intradermal steroidlere yanıt verir.² Dudaktaki bu lezyonun histolojik olarak Zoon'un balanitis plazma sellülarisi ile aynı olduğu belirtilmiştir. Band şeklinde plazma hücresi infiltrasyonu görülür. Günde iki kez uygulanan klobetazol propiyonat ve günde 500 mg griseofulvin ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Plazma hücreli keilit ve plazmaakantom aynı hastada bildirilmiş ve aynı hastalığın farklı spektrumunu oluşturdukları belirtilmiştir. Plazmaakantom oral mukozayı da içeren özellikle açılarda yerleşen plazma hücre infiltratından oluşan verrüköz bir

tümördür. Bu dokuda saptanan *Candida albicans* hastalığa yolaçabileceği düşünülmektedir.¹⁰

KAYNAKLAR

1. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Diseases of the Lips and Oral Mucosa. Dermatology. 2. Baskı. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2000. p.1163-94.
2. Burton JL, Scully C. The lips. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology, 6. Baskı, Oxford: Blackwell Science Publ; 1998. p.3125-47.
3. Adurogbangba MI, Aderinokun GA, Odaibo GN, Olaleye OD, Lawoyin TO. Oro-facial lesions and CD4 counts associated with HIV/AIDS in an adult population in Oyo State, Nigeria. Oral Dis 2004;10:319-26.
4. Ramos-e-silva M, Tanus FH, Cestari TF. Cutaneous manifestation of internal disease in infants and children. Clin Dermatol 2002;20:51-66.
5. Fuchs J. Alcoholism, malnutrition, vitamin deficiencies, and the skin. Clin Dermatol 1999;17:457-61.
6. Lu SY, Wu HC. Initial diagnosis of anemia from sore mouth and improved classification of anemias by MCV and RDW in 30 patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98:679-85.
7. Tyrzyk S, Sadlak-Nowicka J, Kedzia A, Bochniak M, Szumska-Tyrzyk B, Rutkowski P. Clinical and mycological examinations of oral mucosa in cyclosporine A treated patients after renal transplantation. Przegł Lek 2004;61:467-72.
8. Harris CK, Warnakulasuriya KA, Cooper DJ, Peters TJ, Gelbier S. Prevalence of oral mucosal lesions in alcohol misusers in south London. J Oral Pathol Med 2004;33:253-9.
9. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, et al. Sjogren's syndrome: A retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:55-62.
10. Odom RB, James WD, Berger TG. Disorders of the Mucous Membranes. Andrews Diseases of the Skin. 9. Baskı. Philadelphia; WB Saunders Company; 2000. p.991-1010.
11. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: Clinical and pathologic characteristics in 65 cases. Oral Dis 2004;10:212-6.
12. Rojas IG, Martinez A, Pineda A, Spencer ML, Jimenez M, Rudolph MI. Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. J Oral Pathol Med. 2004;33:567-73.
13. Walther U, Kron M, Sander S, et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. Br J Dermatol 2004;151:170-8.
14. Ronald LM. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000;42:8-10.
15. Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Anderson NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. J Am Acad Dermatol 2005;52 (2 Suppl 1):35-7.

16. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic cheilitis. *J Drugs Dermatol* 2004;3:548-51.
17. Musa NJ, Suresh L, Hatton M, Tapia JL, Aguirre A, Radfar L. Multiple suppurative cystic lesions of the lips and buccal mucosa: A case of suppurative stomatitis glandularis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:175-9.
18. Kavala M, Sudogan S, Can B, Sarigul S. Granulomatous cheilitis resulting from a tuberculide. *Int J Dermatol* 2004;43:524-7.
19. De Quatrebarbes J, Cordel N, Bravard P, Lenormand B, Joly P. Miescher's cheilitis and lymphocytic clonal expansion: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:55-7.
20. Coskun B, Saral Y, Cicek D, Akpolat N. Treatment and follow-up of persistent granulomatous cheilitis with intralesional steroid and metronidazole. *J Dermatolog Treat* 2004;15:333-5.
21. Mignogna MD, Fedele S, Russo LL, Adamo D, Satriano RA. Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:265-8.
22. Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A, Lopez-Jornet P. Miescher's cheilitis granulomatosa. A presentation of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004. p.425-9.
23. Karaman GC, Bozkurt E, Şendur N, et al. Granülomatöz keilitis: 2 olgu sunumu. *J Dermatopathol* 1998;7:3-4.
24. Apaydin R, Bahadir S, Kakklikkaya N, Bilen N, Bayramgurler D. Possible role of Mycobacterium tuberculosis complex in Melkersson-Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *Australas J Dermatol* 2004;45:94-9.
25. Kesler A, Vainstein G, Gadoth N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by metyhlprednisolone. *Neurology* 1998;51:1440-1.
26. Stein SL, Mancini AJ. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: successful management with combination steroid and minocycline therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:746-8.
27. Pasolini G, Semenza D, Capezzer R, et al. Allergic contact cheilitis induced by repeated contact with propolis-enriched honey. *Contact Dermatitis*. 2004;50:322-3.
28. Raison-Peyron N, Roulet A, Guillot B, Guilhou JJ. Bromelain: An unusual cause of allergic contact cheilitis. *Contact Dermatitis*. 2003;49:218-9.
29. Ichihashi K, Soga F, Katoh N, Kishimoto S. Allergic contact cheilitis from pentaerythritol rosinate in a lipstick. *Contact Dermatitis*. 2003;49:213.
30. Agar N, Freeman S. Cheilitis caused by contact allergy to cocamidopropyl betaine in '2-in-1 toothpaste and mouthwash'. *Australas J Dermatol* 2005;46:15-7.
31. Mehregan DR, Mehregan DA, Pakideh S. Cheilitis due to treatment with simvastatin. *Cutis* 1998;62:197-8.
32. Rigas JR, Dragnev KH. Emerging role of rexinoids in non-small cell lung cancer: Focus on bexarotene. *Oncologist* 2005;10:22-33.
33. Pavithran K, Arjun R, Aruna R, Thomas M. Scrotal ulceration during induction therapy of acute promyelocytic leukemia with ATRA. *Am J Hematol* 2004;75:260-1.
34. Chemikosova TS, Kamalova OA, Ibragimova ZN. Status of the buccal mucosa in subjects occupationally exposed to chlorophenoxyherbicides. *Stomatologiya (Mosk)* 2004;83:14-8.
35. Connolly M, Kennedy C. Exfoliative cheilitis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004;151:241-2.