

KLİNİKTE LÖKOPLAZİ (11 OLGU NEDENİYLE)

Doç.Dr.Meral ÜNÜR* Dr.Gülşüm AK(USLU)* Prof.Dr. Ülker GÜÇ*
Dt.Nazan ERTENİ*

LEUKOPLAKIA IN THE CLINIC (11 CASE REPORT)

SUMMARY

Leukoplakia is defined as a keratotic white plaque that is unscrapable and cannot be diagnosed specifically as any other lesion, by WHO (World Health Organization).

Leukoplakia is seen most frequently in men older than 40 in any site of the mouth.

Histologic changes range from hyperkeratosis, acanthosis, dysplasia and carcinoma in situ.

The purpose of this study is to present cases diagnosed as leukoplakias in our clinic during the last two years.

Key Words: Leukoplakia, Oral cavity, Malign transformation.

ÖZET

Lökoplazi WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kazanamayan ve başka bir spesifik diagnostik isim verilemeyen keratotik beyaz plak olarak tanımlanmıştır.

Lökoplazi, genellikle 40 yaşın üzerinde, erkeklerde ve ağzın her bölümünde görülebilir. Histopatolojik görüntü hiperkeratoz, akantoz, displazi ve in situ karsinomaya kadar değişebilir. Bu makalenin amacı kliniğimize son iki yıl içinde histopatolojik olarak lökoplazi teşhisi konan olguları sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Lökoplazi, Oral kavite, Habis değişim.

GİRİŞ

Lökoplazi, oral mukozadan kolaylıkla sıyrılmayan ve diğer hastalıklar gibi klinik olarak karakterize edilemeyen beyaz leke veya plak şeklindeki oluşumlar gösteren klinik bir terimdir. Bu tanımlama WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılmıştır ve lökoplazi prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilmiştir.^{6,9,21,29,31}

Lökoplaziler klinik olarak benzer örnekler ve görüntülerle ortaya çıkar ancak önemli ölçüde mikroskopik farklılıklar gösterirler. Mikroskopik olarak selim hiperkeratozlardan, invazif skuamöz hücreli karsinomaya kadar değişebilir. Bu nedenle kesin teşhis için biyopsi şarttır.^{6,21} Prekanseröz lezyonların her zaman beyaz olmadığı vurgulanmalı ve persiste lökoplazilerin sıklıkla premalign veya malign olmadığı belirtilmelidir.

Lökoplazilerde belirgin bir etyolojik faktör bilinmemesine rağmen, kırık bir diş, iyi yapılmayan dolgu veya köprüler uyumsuz total veya bölümlü protezler, çeşitli nörotik kaynaklı alışkanlıklar (örneğin yanak ısırma), galvanik akım farkları, tütün çiğneme, sigara içme, çok sıcak ve baharatlı yiyecekler, alkol kullanımı, Hindistan'da betelnut çiğnenmesi, okluzal travma, candida albicans enfeksiyonları lökoplaziye neden olabilir.^{7,9,19,21,25,27,31}

Lökoplazi veya lökoplaziye benzer lezyonlar dyskeratosis congenita, pachyonychia congenita ve tylosis gibi konjenital bozukluklarda ve sideropenic dysplasia (Pulmmer-Wilson Sendromu), submukoz fibrozis ve sifilis gibi edinsel hastalıklarda görülebilir. Ayrıca AIDS'te özellikle dilde görülen kılı lökoplazi hastalığın öncü belirtilerindendir. Tersiyer sifilis ve kronik böbrek yetmezliğinde de lökoplazik lezyonlar oluşabilir.^{17,25,31}

Lökoplaziye kanserleşmeye yönelen faktörler henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle etnik ve sosyo- kültürel farklılıklar nedeniyle, görüldüğü değişik ülkelerden elde edilen bulgulara dayanılarak karşılaştırma yapmak pek mümkün değildir.³⁰

Beslenme ile ilgili faktörlerden özellikle demir eksikliği anemisi lökoplazilerin etyolojisinde rol oynayabilir.²¹

Lökoplazi, çoğunlukla 40 yaşın üzerinde ve erkeklerde görülür. Son yıllarda kadınlar arasında sigara içme alışkanlığının çoğalması nedeniyle kadınlarda da görülmektedir.^{21,31}

Lökoplazi oral keratotik lezyonların % 85'ini teşkil eder. İlk tanımlanmasından bugüne kadar 75 ayrı terim kullanılmıştır. Başka hiçbir ağız hastalığı bu kadar karışıklığa neden olmamıştır.^{5,7} Bu nedenle WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tanımlaması iyi bir ifadedir (Kazanamayan ve başka bir spesifik diagnostik isim verilemeyen keratotik beyaz plaktır).

* İ.Ü.Dışhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı.

Lökoplazilerin ağız içindeki görüntüsü çok çeşitli olabilir. Belli belirsiz bir plaktan, kalın fissürlü, çatlak, benekli, sigilimsi bir görünüme kadar değişebilir. Lezyonlar beyaz, beyazımsı-gri renklidir. Tek veya multipl plaklar şeklinde olabilir.^{21,29,31}

Lezyonlar bir çok araştırmacıya göre 4 ayrı klinik şekil gösterirler³¹ :

1. Homojen beyaz plaklar
2. Beyaz ve kırmızı plakların beraber görüldüğü lökoplaziler
3. Benekli lökoplaziler
4. Verrüköz lökoplaziler (Bu çeşit lökoplaziler kırmızı ve beyaz komponentlere sahiptir. Fakat beyaz komponent daha kalıcıdır ve yüzey mukozası üzerinde çıkıntı yapar.

Lökoplazilerde kırmızı komponentler displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinoma özelliği gösterir.^{7,31}

Son yıllara ait bir araştırmada⁷ oral lökoplaziler 4 gruba ayrılarak incelenmektedir :

1. Prelökoplazi veya ince lökoplazi
2. Kalın, düz lökoplazi
3. Granüler veya nodüler lökoplazi
4. Eritrolökoplazi (Malignite riski en fazla)

Lökoplazi ağız içinde hemen her yerde oluşabilir. Ağız içindeki lokalizasyon bölgeleri sırasıyla bukkal mukoza, gingiva, damak, dil, ağız tabanı ve dudaklardır.^{21,27,31}

Yapılan çalışmalarda lökoplazinin ağız içindeki lokalizasyon bölgelerine göre displazi veya kanserleşme oranları farklılıklar göstermektedir. Ağız tabanında meydana gelen lökoplazilerde malignite oranı en yüksektir (% 43).²¹

Şüphesiz ki, bazı lökoplaziler oral skuamöz hücreli karsinomaya dönüşebilirler. Bu değişim oranı bir araştırmadan diğerine, tütün kullanma alışkanlığına ve tütünün başka bir etkenle kombine edilmesine, coğrafik bölgelere bağlı olarak değişir. Örneğin ABD'de yapılan çalışmalarda, bu ülkede lökoplazi olgularındaki malignite oranının çok düşük olduğu, fakat Hindistan ve Avrupa ülkelerinde bu oranın % 1-17 arasında değiştiği bulunmuştur.²¹

Lökoplazilerde klinik özellikler ve histopatoloji arasında önceden belirlenebilen bir korelasyon yoktur. Bu sebeple biopsi şarttır. Çünkü bazen zararsız görülen lökoplaziler ciddi histopatolojik değişimler gösterebildiği gibi, klinik olarak çok ciddi görünüm sergileyen lökoplaziler zararsız histopatolojik bulgular gösterirler.^{21,31}

Lökoplazilerde histolojik görüntü gerçekten değişiktir. Histopatolojik görüntü hiperkeratoz, akantoz, displazi ve insitu karsinomadan, invaziv

skuamöz hücreli karsinomaya kadar değişebilir. Displazi terimi düzensiz bir büyümeyi temsil ederken, atipi anormal hücresel görüntüyü belirtir.^{21,29,31} Displazinin karsinomaya dönüşümü henüz tam açıklanamamıştır. Genel olarak değişiklik ne kadar ciddiye, lezyonun kansere dönüşüm eğilimi o kadar fazla olduğu kabul edilmektedir.

Lökoplazilerde ayrıca teşhis galvanik keratosis, friksiyonel keratosis, verrüköz karsinoma, liken planus, leukoedema, kıllı lökoplazi, verruka vulgaris, beyaz spongenevus, diskoid lupus eritematosus ve kronik yanak ısırmasıyla yapılmalıdır.^{8,17,21,31}

Lökoplazi tedavisinde şu noktalar gözönünde bulundurulmalıdır :

1. Dil, ağız tabanı, dudaklar ve dişetindeki lökoplazik lezyonlarda malignite oranı daha yüksektir.

2. Kırmızı veya verrüköz görünüşlü lökoplaziler homogen lökoplazilere göre daha fazla malignite gösterirler.

3. Displazik değişiklik gösteren lökoplaziler, displazik değişiklik göstermeyenlere göre skuamöz hücreli karsinomaya dönüşmeye daha fazla eğilimlidirler.

4. Hiç sigara içmeyen kişilerdeki lökoplazilerde malign değişim daha fazladır.

5. Kadınlarda dildeki lökoplazik lezyonlarda malign değişim daha fazladır.

Bu sayılan özelliklerden birine sahip hasta malignite için bir risktir. Eğer bir lezyon bu özelliklerden iki veya daha fazlasına sahipse, yüksek risk grubuna girer. Düşük risk bölümündeki lökoplazi lezyonları için koruyucu yaklaşım öncelikli olmalıdır. Basit lökoplazi lezyonlarında ağızda irritasyona neden olabilecek hiçbir şey bırakılmamalıdır. Eğer hasta sigara içiyorsa bu yasaklanmalıdır. Ayrıca hasta uygun periodlarla izlenmelidir.^{17,21,25,31}

Laser cerrahisi son yıllarda lökoplazi dahil oral lezyonların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Laser cerrahisinde lökoplazik bölgeler, CO₂ lazeriyle yüksek ayarda (20 W) odaklanıp buharlaştırma ile çıkarılabilir. Bu metodun dezavantajı bütün lezyonun patolojik olarak incelenememesi ve önceden biopsi almaya gerek olmasıdır. Diğer bir metodda CO₂ lazerinin düşük ayarda odaklanmış olarak dokunun kesilerek çıkartılmasıdır. Çıkarılan lezyon bu metodda histolojik olarak incelenebilir.^{11,13}

Sistemik ve topikal retinoid bileşikler ve diete B-karoten ilavesi, topikal bleomycin uygulaması tedavide faydalı neticeler vermektedir. Kandidaların ürettiği lökoplazi vakalarında antifungal ilaçların mutlaka uygulanması gerekir.^{21,25}

OLGULAR

Olgularımız I.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine ağızındaki beyaz lezyonlar ve yanma şikayetleriyle başvuran, yaşları 33-52 arasında değişen hiçbir sistemik hastalığı olmayan 3'ü kadın, 8'i erkek 11 hasta oluşturmaktadır. Hastalarımızın histopatolojik tetkikleri lökoplazi olarak tanımlanmıştır. Lökoplazik lezyonlar olgularımızın 7'sinde bukkal mukozada, 2'sinde dil ve dil tabanında, 2'sinde de dişeti ve sert damakta idi. Hastaların yaş, cinsiyet ve lokalizasyon yönünden dağılımı Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

Hastalarımızın 2'sinde (Olgu 5 ve 8) yapılan mikrobiyolojik tetkiklerinde *Candida Albicans* üremiş ve bu hastalara ayrıca antifungal tedavi de uygulanmış ve tedavi sonucunda şikayetlerinde azalmalar olmuştur. Olgularımızın 9'u uzun zamandır sigara kullanmakta olup, bunların 8'i erkek, 1'i kadındır (Resim 1-4).

Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet, lokalizasyonu açısından dağılımı.

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Lokalizasyon	Çevreli Albicans	Sigara Kullanıp
1	38	B	Bukkal mukozada	(+)	(+)
2	34	K	Dil	(-)	(-)
3	34	K	Bukkal mukozada ve sert damakta	(+)	(+)
4	35	K	Bukkal mukozada	(-)	(-)
5	50	B	Bukkal mukozada	(+)	(+)
6	41	B	Dişeti	(-)	(-)
7	39	B	Dişeti ve sert damak	(-)	(+)
8	38	B	Bukkal mukozada	(+)	(+)
9	33	B	Bukkal mukozada	(-)	(+)
10	41	B	Bukkal mukozada	(-)	(+)
11	52	K	Dişeti	(-)	(+)

Tablo 2. Lökoplazi vakalarının dağılımı.

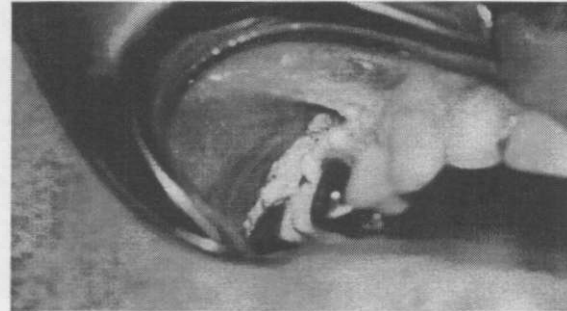
	Hasta sayısı	Yaş ortalaması	Yaş aralığı	Candida albicans (+)	Sigara İçen Hasta sayısı	Etilerle		
						Etanol	10% ve 20% etanol	Diğer etanol
Kadın	3	41,3	33-52	-	1	3	2	-
Erkek	8	38,5	33-50	3	6	5	-	3
Toplam	11	40,41	33-52	3	7	7	2	3

Tablo 3. Lökoplazi nin ağız içindeki lokalizasyon bölgelerine göre displazi veya kanserleşme oranları (Waldron - Shafer)

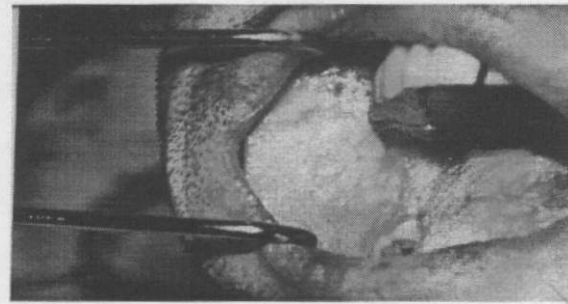
Yüksek Displazi Bölgeleri	Displazi veya Kanserleşme (%)
Dişeti ve sert damak	43
Dişeti ve sert damak dışında tüm ağız	24
Ağız dışı	24
Pastil lenfoid	15
Dişeti ve sert damak dışında tüm ağız	17
Dişeti ve sert damak dışında tüm ağız	19
Dişeti ve sert damak dışında tüm ağız	12



Resim 1. Vaka 3'ün ağız içi görünümü.



Resim 2. Vaka 6'nın ağız içi görünümü.



Resim 3. Vaka 8'in ağız içi görünümü.



Resim 4: Vaka 1'in ağız içi görünümü.

TARTIŞMA

Lökoplazinin etyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Yapılan araştırmalarda tütün kullanımı ve sigara içilmesi hastaların % 70-90'da en güçlü etyolojik faktör olarak görülmektedir.^{2,9,22} Bizim hastalarımızın 2'si hariç hepsi çok uzun süreden beri sigara içmekteydiler. Yapılan bazı çalışmalarda^{2,23} sigara içmeyen kişilerdeki lökoplazilerin malignite oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Banoczy ve Sugar²⁴ oral lökoplazik lezyonların malign değişiminde bazı risk faktörlerinin rol oynadığını ileri sürmüşlerdir:

1. Lezyonların uzun yıllar boyunca persiste kalması

2. Cinsiyet (erkek hastalarda maligniteye eğilim daha fazladır)

3. Lezyonun dilin kenarında veya köküne doğru yer alması

4. İki üç faktörün birarada bulunması

5. Eroziv lezyonlar

Patologların ortak görüşü, benekli lökoplazinin homojenöz tipe göre daha fazla malignite gösterdiğidir. Lokalizasyon bölgelerine göre de en fazla ağız tabanındaki lezyonlar prekanseröz özellik taşırlar.^{2,21,21}

Waldron ve Shafer²⁶ tarafından yapılan bir çalışmada oral lökoplazilerin % 20 oranında displazi, karsinoma in-situ ya da yassı hücreli invaziv karsinomu simgeleyen atipik sitolojik bulgular bulunmuştur.

Diğer bir araştırmada²⁷ mikroskopik olarak atipi içermeyen oral lökoplazili hastaların % 6'sından fazlasında ortalama 8 yılın sonunda invaziv karsinoma gelişirken, başlangıçta atipiyi rastlanan vakaların % 36'sında karsinom geliştiği saptanmıştır.

Bizim ülkemizde maalesef oral lökoplazileri izleme ve malignite oranı hakkında bir araştırma yoktur. Bizim hastalarımızdan bir hastanın

(Y.K.Olgu 9) biopsinin histopatolojik sonucuna göre mitozların çok olduğu saptandığından, lezyonlar tamamen çıkarılmış ve hasta diğer hastalara göre daha kısa periyotlarla izlenmektedir.

Kandidiasis bir potansiyel risk faktörü veya lökoplazilerin bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir.²² Yapılan bir çalışmada lökoplazili hastaların % 31'de fungal organizma tespit edilmiştir.²²

Banoczy oral lökoplazili hastaların % 13.5'de candida saptamıştır.⁴ Candida albicansın mutajenitesi ve karsinojenitesi gösterilememiştir. burada fırsatçı enfeksiyon, eritem ve ağrı beraberliği karışıklığa neden olur.²⁶

Bizim vaka sayımız az olduğu için bir oran veremiyoruz. Ancak şunu belirtebiliriz. 11 vakanın 2'de candida albicans üremiştir. Bu iki hastaya antijungal tedavi uygulanmış olup, hastaların şikayetlerinde azalma ve klinik görüntüde düzelme tespit edilmiştir.

Kandida hifleri lökoplazilerde epitelin yüzeysel hiperkeratotik tabakasına yerleşir.^{16,16}

Kandida türleri insanda ya doku invazyonu veya hipersensivite reaksiyonu ya da güçlü kandida toksinleri yaparak hastalık oluşturmaktadır.^{12,16}

Krogh ve arkadaşlarının¹⁹ yaptığı bir çalışmada oral lökoplazilerin candida albicans ile istilasının oral liken planusa göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada saptanan oran % 82'dir.

Lökoplazilerdeki yüksek kandida prevalansı, azalmış doku direnci ya da sellüler aşırı duyarlılığın sonucu oluşabilir. Lökoplazilerin malign dönüşümünde kandida enfeksiyonunun bir faktör olabileceği görüşü ortaya atılmış fakat kesinlik kazanmamıştır.^{10,23}

Lökoplaziler kronik iritasyon elimine edildikten sonra spontan olarak kaybolup kaybolmadığına göre de reversibl ve irreversibl lökoplaziler olarak iki tipe de ayrılabilir.³¹

Pindborg ve arkadaşları²⁸ çalışmalarında lökoplazik lezyonların % 20'sinin tamamen iyileştiğini % 18'inin büyüklüklerinde bir farklılık olmadığını saptamışlardır.

Reversibl lökoplazilerin malign olmadığı aşikardır. Fakat irreversibl lökoplazilerin bazıları premalign ve maligndir.³¹

ABD'de son yıllarda dumansız tütün kullanımı çok yaygınlaşmıştır. Dumansız tütün de ağızda lökoplazik lezyonlara neden olmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak yapılan bazı çalışmalar oluşan lezyonların tütün kullanımının bırakılmasından sonra gerilediğini göstermiştir.^{18,15}

Oral lökoplazilerin tedavisi, lezyonların yaygınlığı ve tekrarlama oranının yüksek olması nedeniyle ekseriya güçtür. Silverman⁹ tarafından yapılan bir çalışmada CO₂ laserinin oral lökoplazilerin tedavisinde en uygun seçim olduğu bildirilmiştir.

Oral lökoplazilerin α - Tocopherol (Vit E) ile tedavisinde hem klinik hem de histopatolojik olarak ümit verici neticeler alınmıştır.³

Lökoplazi tedavisinde sistemik A vitamini analogları uygulaması, alternatif tedavi olarak birçok araştırmacı tarafından teklif edilmiştir. A vitamini squamöz epitelin proliferasyonunu ve differansiyasyonunun regüle eder. A vitamini yokluğunda ciltte hiperkeratoz ve mukoz membranlarda squamöz metaplazi meydana gelir. Oral lökoplazi hastalarda vit A uygulamasından sonra hastaların % 57'de lökoplazi lezyonlarında gerileme saptanmıştır.⁴ Bu nedenle biz de hastalarımıza A+E vitamini uygulamaktayız. Bunun sonuçlarını daha ileride söyleyebiliriz.

SONUÇ

Oral lökoplazilerin oluşmasında rol oynayan etkenlerin, analizini gerçekleştirebilmek için hastaların uzun süre gözlenmeleri gerekmektedir.

Ayrıca hiperkeratoz durumunun, kandidal invazyon gelişiminde predispoze bir faktör olup olmadığını saptamak amacıyla lökoplazi vakalarında biopsiden başka, hastaların candida açısından da incelenmesi ve uygun periodlarla izlenmeleri gerekli ve şarttır.

KAYNAKLAR

1. Banoczy S, Sugar L. Longitudinal studies in Oral Leukoplakias. *J Oral Pathol* 1972; 1:265-72.
2. Banoczy J, Follow-up studies in Oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 1977; 5: 69-75.
3. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, Poland J, Hansen KS, Luna MA, Hong WK. Regression of oral leukoplakia with α -tocopherol: A Community Clinical Oncology Program Chemoprevention Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85: 44-7.
4. Bertram JS, Kolonel LN, Meykens FL. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987; 47: 3012-31.
5. Bouqout JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 373-81.
6. Bouqout JE, Weiland LH, Kurland LT. Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral /oropharyngeal carcinoma in Rochester, Min. 1935-1984. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 199-207.
7. Bouqout JE, Whitaker JB. Oral leukoplakia-Rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". *Quintessence Int* 1994; 25: 133-40.
8. Cawson RA. *Essentials of Dental Surgery and Pathology* 5th ed. Singapore: ELBS, 1991; 359-68.
9. Chu FWK, Silverman S, Dedo HH. CO₂ Laser treatment of oral leukoplakia. *Laryngoscope* 1988; 98: 125-30.
10. Daftary DK, Mehta FS, Gupta PC, Pindborg JJ. The presence of candida in 723 oral leukoplakia among Indian villagers. *Scand J Dent Res* 1972; 8: 75.
11. Fleiner B, Lüttges J, Haffmeister B. Histologische beurteilbarkeit von Mundschleimhautveränderungen nach CO₂-Lasertreatment. *Dtsch Zahnärztl Z*, 1993; 48: 53-5.
12. Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral Candidosis: Clinical, histological and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 41-9.
13. Gerlach KL, Roodenburg JLN, Herzog M, Horch H, Panders AK, Pape HD, Fe'aux LaCroix W, Vermey A. Die Therapie oraler leukoplakien mit dem CO₂-Laser. *Dtsch Zahnärztl Z* 1993; 48: 48-50.
14. Giunta JL, Connolly G. The reversibility of leukoplakia caused by smokeless tobacco. *JADA* 1986; 113: 50-2.
15. Grady P, Greene J et al. Oral Mucosal lesions found in smokeless tobacco users. *JADA* 1990; 121: 117-23.
16. Holmstrup P, Dabelsteen E. The frequency of Candida in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1974; 82: 584-7.
17. Jones JH, Mason DK. *Oral Manifestations of Systemic Disease*. Second Ed. London: Bailliere Tindall; 1990; 561-6.
18. Krogh P, Holmstrup P, Thorh JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1987; 63: 48-54.
19. Mocan A. Ağız mukozasının prekanseröz lezyonları. *A Ü Diş Hek Fak Derg*, 1979; 6: 83-104.
20. Pindborg JJ, Jolst O, Renstrup G, Roed-Peterson B. Studies in oral leukoplakia: A preliminary Report on the Period prevalence of Malignant Transformation in leukoplakia Based on a follow-up study of 248 patient. *JADA* 1968; 76: 767-71.

21. Regezi JA, Sciubba J Oral Pathology. Second Ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1993; 114-20.
22. Renstrup G. Occurrence of candida in oral leukoplakias. Acta Pathol Microbiol Scand 1970; 78: 42.
23. Roed Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. Candida in oral leukoplakia. Scand J Dent Res 1970; 78: 323-8.
24. Roed Petersen B. Cancer Development in Oral leukoplakias. Follow-up of 331 patients. J Dent Res 1971; 50.
25. Scully C. Clinical Dentistry in Health and Disease, The Mouth and perioral tissues. Oxford: Heineman Medical Books, 1989.
26. Silverman S, Rozen RD. Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. JADA 1968; 76: 772-7.
27. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Leukoplakia and Malignant Transformation, A Follow-up study of 257 Patients. Cancer 1984; 53: 563-8.
28. Waldron CA, Shafer WG: Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. Cancer 1975; 36: 1386-92.
29. WHO: Definition of leukoplakia and related lesions; An aid studies on oral precancer. Oral Surg 1978; 46: 518-39.
30. Wilsch L, Hornstein OP, Brtning H, Schwigger V et al. Orale leukoplakien II. Ergebnisse einer 1 jährigen poliklinischen Pilotstudie. Dtsch Zahnärztl Z 1978; 33: 132-42.
31. Wood NK, Goaz PW. Differential Diagnosis of oral lesions. Fourth Ed. St Louis, Mosby Year Book, 1991.

Yazışma Adresi:

Doç.Dr.Meral ÜNÜR
İ Ü Dişhekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları
Bilim Dalı

34390/Çapa-İSTANBUL.