

BÖLÜM 2

DESKUAMATİF GİNGİVİTİS BULGUSU OLAN HASTALIKLARIN TANISI İÇİN İDEAL BİYOPSİ TEKNİĞİ NEDİR?

Zeynep TAŞTAN EROĞLU¹
Dilek ÖZKAN ŞEN²

GİRİŞ

Deskuamatif gingivitis, serbest ve yapışık diş etinde yer alan, deskuamasyon, erezyon, ülser, vezikül ve bülleri tanımlayan klinik bir terimdir(1). Bu durum ilk kez, 1894'te bildirilmiş olmasına rağmen, "kronik deskuamatif gingivitis" terimi, 1934'te ilk kez Prinz tarafından kullanılmıştır(2, 3).

Deskuamatif gingivitis(DG) terimi, otoimmün vezikülobülöz hastalıklardan (VBH), çeşitli kimyasal ve allerjenlere karşı gelişen alerjik reaksiyonlara kadar uzanan geniş bir hastalık sprektumunu kapsar(4). Bu hastalıklar arasında, oral liken planus (OLP), oral likenoid lezyonlar, müköz membran pemfigoid (MMP), pemfigus vulgaris (PV), eritema multiforme, graft versus host hastalığı, paraneoplastik pemfigus, edinsel epidermolizis bülloza, lineer immünoglobulin A (IgA) hastalığı, kronik ülseratif stomatit (KÜS), plazma hücreli diş eti iltihabı, dermatitis herpetiformis, yabancı cisim reaksiyonları ve lupus eritematozus, skleroderma dahil olmak üzere çeşitli immün aracılı sistemik bağ dokusu hastalıkları (SBDH) yer alır(5).

DG'ye neden olan hastalıkların teşhisi önemlidir çünkü prognoz hastalığa bağlı olarak değişmektedir(6).

DG bulgusu veren hastalıklardan oral bölgede en sık görülenleri OLP, MMP ve PV'dir(7).

Liken planus, klasik olarak bukkal mukozada bilateral, beyaz çizgilerle kendini gösteren mukokutanöz bir hastalıktır. Klasik retiküler alt tip asemptomatiktir ve tedaviye gerek yoktur. Oral liken planusun atrofik ve eroziv formları ağrı ve yan-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., dt.zeyneptastan@gmail.com

² Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD., dilekozkan19@hotmail.com

ma hissi ile ilişkilidir ve topikal kortikosteroidler tedavinin temelidir. Oral liken planus vakalarının yüzde birinde skuamöz hücreli karsinom gelişebilmektedir.

Liken planus lezyonlarının Hematoksin-Eozin (HE) boyama ile yapılan incelemesinde, hiperkeratoz, bazal tabakanın hidrofik dejenerasyonu ve testere dişi görünümünde rete-pegler görülür. Lamina propria, esas olarak T lenfositlerinden oluşan yoğun, bant benzeri infiltrat sergiler. Perilezyonel bölgenin Direkt İmmünfloresan (DİF) incelemesinde, dermis-epidermis birleşiminde fibrin birikimi gözlenir ancak lezyon olmayan bölgelerde DİF bulgusu yoktur. İndirekt İmmünfloresan (İİF) bulgusu ise liken planusta negatiftir.

Müköz membran pemfigoid (MMP), oküler ve oral lezyonlarla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Symblepharon (yani, göz kapağının göz küresine yapışmasıyla sonuçlanan skar) MMP'nin en önemli komplikasyonudur(8). MMP vakalarında, görmeyi tehdit eden oküler skarlaşmanın yanı sıra yaşamı tehdit eden hava yolu obstrüksiyonları da bildirilmiştir(9, 10). Ancak hastalığın erken teşhisi sonrası başlanılan immünosupresif tedavi, mukusta skar oluşumunu önleyebilmektedir ve bu nedenle MMP vakalarında erken teşhis kritiktir(11, 12).

Tanı HE ve DİF incelemeleri ile konulur.

MMP'in HE incelemesinde subepitelyal ayrılma görülür. Perilezyonel mukozanın ve lezyon olmayan bölgelerin DİF incelemesinde ise çoğu vakada bazal membran bölgesinde immünglobülin G'li (IgG) veya IgG'siz lineer kompleman 3 (c3) birikintileri gözlenir. İİF incelemesinde ise ancak %10 vakada bazal membran antitodisi (İgG) görülür(8).

Pemfigus vulgaris (PV), dermatolog veya romatologa derhal sevki gerekli olan ciddi bir otoimmün mukokutanöz hastalıktır(8). Nadir görülen bir hastalık olan PV tedavi edilmediğinde, hayatı tehdit eden ciddi durumlara yol açabilmektedir(13). Bir çok hastada oral lezyonlar hastalığın ilk bulgusu olabilmekte ve bu bölgeden yapılan incelemeler sonucunda hastalığın erken teşhisi yapılabilmektedir(14).

PV'yi teşhis etmek için biyopsi örneklerinin H&E boyaması ile birlikte direkt ve indirekt immünofloresan çalışmaları kullanılır. Tedavisi için sistemik steroidler endikedir(8).

Pemfigus vulgarisin HE incelemesinde, bazal hücre tabakasının üzerinde intraepitelyal ayrılma, bazal hücrelerde karakteristik mezar taşı görünümü ve akantoliz mevcuttur. Perilezyonel mukozanın ve lezyon olmayan bölgelerin DİF incelemesinde ise bütün vakalarda igG birikimi, çoğu vakada ise c3 birikimi gözlenmektedir. İİF incelemede ise vakaların %90'dan fazlasında interselüler antitodi (IgG) görülür(8).

DESKUAMATİF GİNGİVİTİS BULGUSU OLAN HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRMESİ

Hastalar genellikle dişetlerinde soyulma hissiyle beraber çeşitli seviyelerde ağrı bildirirler. Klinik muayenede, ödem, eritem ve ülserasyon alanları izlenmektedir. Ayrıca DG, gingivitis ve periodontitis gibi periodontal hastalıkları taklit edebilmektedir(15).

Diş macunu kaynaklı deskuamasyon, allerjenle temas (karanfilli sakız) ve likenoid reaksiyonlar (amalgama karşı) DG görünümündedir. Bu gibi durumlarda, uygun bir anamnez ve olası lokal iritanların uzaklaştırılması, şüpheleri hızla ortadan kaldırabilir. Eğer deskuamatif ve semptomatik tablo devam ederse LP, PV ve MMP şüphesi daha da artacaktır(3).

DG bulgusu olan hastalarda, klinik tanı yöntemi olarak, hava kabarcığı testi ve nikolsky kullanılabilir.

Hava kabarcığı testi, pemfigus grubu vezikülobüllöz hastalıkların ön tanısında kullanılabilen bir yöntemdir. Mukoza pamuk ile ovularak zedelenen bölgeden sonra bir sond yardımı ile hafifçe çizilir, ardından bu bölgeye hava gönderildiğinde kabarcık oluşumu gözlenirse test sonucu pozitif olarak yorumlanır(16).

Nikolsky bulgusu, pemfigus grubu hastalıklarda, epidermolizis bülloza, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu gibi hastalıklarda da pozitiflik gösterebilir(17). Direkt Nikolsky bulgusu büle hafif bası uygulandığında lezyonun komşu sağlam dokuya doğru genişlemesi, indirekt Nikolsky bulgusu ise klinik olarak normal görünen deri/mukoza ovulduğunda dokunun soyulmasıdır(18).

Bu hastalıkların ayırıcı tanısında, ilgili bölgelerden alınan biyopsilerin laboratuvar incelemeleri en az klinik değerlendirme kadar önemlidir(15, 19).

LABORATUVAR İNCELEMELERİNDE KULLANILABİLEN MİNİMAL İNVAZİV YÖNTEMLER

Biyopsi söz konusu olduğunda, efsanelerin, bilgi eksikliğinin, bu tür cerrahi prosedürleri uygulamadaki veya bunu doğru şekilde yapmak için özel bilgi edinme konusundaki isteksizliğin bir sonucu olarak, çoğu diş hekimi ve hastalar arasında büyük bir direnç olduğu iyi bilinmektedir(20).

Brazao-Silva ve arkadaşları, konvansiyonel biyopsinin ertelenmesi gereken durumlarda ön tanı amacıyla Nikolsky testi kullanılarak uygulanan bir yöntem önermişler ancak bu yöntemin biyopsinin yerini alamayacağını belirtmişlerdir(15).

Bu yöntemde, Nikolski testi, deskuamatöz, eritematöz alana yakın bir oral

mukoza bölgesinde tek noktadan, iğnesiz bir şırıngayla negatif basınç oluşturularak yapılır. Uygulamadan birkaç saniye sonra, mukozada kabarcık oluşumu, deskuamasyon veya şırıngayla temas eden bölgede küçük bir yarayla birlikte eritem gözlenebilir. Bir sonraki adımda deskuame dokudaki “zar” bir cımbız yardımıyla alınır ve sert bir kağıt üzerine yerleştirilir. Daha sonra formaldehit içerisine alınır ve histopatolojik incelemesi yapılır.

Yazarlar, bu tekniğin doğru uygulandığında tanı için yeterli olabilen küçük bir doku örneği sağladığını elde edilen zar mikroskop altında incelendiğinde, tam kalınlıkta epitel görülüyorsa, subepitelyal ayrılma varlığı sebebiyle MMP, tzanck hücreleriyle beraber yarım kalınlıkla bir epitel görülüyorsa, intraepitelyal ayrılma varlığından dolayı PV düşünüleceğini belirtmişlerdir. Nikolsky testi pozitif olmayan LP gibi hastalıklarda ise yöntemin kullanılamayacağını vurgulamışlardır.

Endo ve arkadaşları, DG bulgusu olan hastalarda, bir fırça yardımıyla elde ettikleri hücre örneklerinin sitolojik incelemesiyle, konvansiyonel biyopsi ile elde ettikleri doku örneklerinin histolojik incelemesini karşılaştırmışlar. Yaptıkları çalışmada, eksfoliyatif sitolojik incelemenin, DG bulgusu gösteren hastalarda, maliyeti arttırdığı ve kesin tanıyı geciktirdiği için uygun bir teşhis aracı olmadığı sonucuna varılmıştır(19).

Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda diş hekimliği pratiğinde bu hastalıkların kesin tanısı için insizyonel biyopsinin gerekli olduğu görülmektedir(15).

DESKUAMATİF GİNGİVİTİS BULGUSU OLAN HASTALARDA BİYOPSİ

Biyopsi, mikroskopik inceleme ve teşhis amacıyla canlılardan doku alınması olarak tanımlanmaktadır. Yunanca kökenli bir terimdir (biyo-yaşam; opsia-görmek) kabaca “canlının görünüşü” olarak tercüme edilmektedir. “Biyopsi” terimi tıpta ilk kez 1879’da Ernest Besnier tarafından kullanılmıştır(21).

Biyopsi, herhangi bir cerrahi uzmanlık alanının tanı ve tedavi planlamasındaki en önemli prosedürlerden biridir(22). Bununla birlikte, DG’den etkilenmiş dokular fragil yapılarından dolayı teknik bir hassasiyet gerektirir ve DG biyopsisinin her aşamasında dikkatli davranılmalıdır.

Anestezi

Lokal anestezikler, biyopsi alınacak dokunun çevresine yapılmalı, biyopsi bölgesinin direkt içine enjekte edilmesinden kaçınılmalıdır. Aksi takdirde, epitel alttaki

bağ dokusundan yapay olarak ayrılabilen veya kanama meydana gelerek biyopsi bölgesine sızabilmektedir(6).

BIYOPSİ BÖLGESİ

DG'li hastalarda epitel olmayan veya ülser bölgelelerinden kaçınmak gereklidir. Biyopsi genellikle perilezyonel bölgelelerinden alınır. PV ve MMP tanısı için mikroskopik epitel bulgularının birlikteliği gereklidir(15).

Yetersiz bir cerrahi teknik veya cerrahi alan seçimi ya da doku elde edilmesi sırasındaki yanlış uygulamalar diş eti epitelinin kolayca kaybolmasına neden olabilir. Epitel bağ dokusundan tamamen ayrılmışsa bir numune test edilemez. Yapılan bir çalışmada, MMP'li hastalarda tanısal diş eti biyopsilerinin alınmasının zor olabileceği ve kalıcı periodontal defektlere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu karmaşık faktörler, DG'li hastalarda tanısal gecikmelerin neden 6 aydan uzun olduğunu kısmen açıklayabilir. Bazı çalışmalar, diş eti dahil olmak üzere çeşitli mukozal bölgelerde lezyonlar varsa, biyopsiler için diş eti kullanmamanın genellikle en iyisi olduğunu belirtmektedir. Ancak, DG vakalarının yaklaşık yarısında tek tutulum yeri diş etidir; bu durumlarda da biyopsi yeri olarak diş eti seçilmelidir(6).

BIYOPSİ ALINMASI

DG'li hastalarda kullanılan insizyonel biyopsi tekniği, lezyonun temsili bir kısmının ve çevresindeki sağlıklı dokunun bir kısmıyla birlikte çıkarılmasını içerir. Tanıda yetersiz olduğu için nekrotik dokudan kaçınılmalıdır. Materyal, bir miktar normal dokuyu içerecek şekilde lezyonun kenarından alınmalıdır. Bununla birlikte, yeterli miktarda anormal doku içermesine özen gösterilmelidir. Geniş ve sığ bir biyopsi yerine derin, dar bir biyopsi daha diagnostiktir(23).

Dridi ve arkadaşları, iyatrojenik olmayan, gerekli anatomik patolojiye uyarlanmış olarak tanımladıkları, interdental diş eti biyopsisini detaylandırmışlardır(24). Bu biyopsi, bölgenin anestezisini takiben, bir 15 veya 15C bistüri kullanılarak yapılır. Diş etinin biyopsisi yapılırken, bukkal papillanın koronal konturlarını takip eden keskin ve net intrasulküler insizyonlar, mukogingival birleşimin koronalinde, epitel yüzeyine dik olarak, kemik temasına alıncaya kadar devam eden bir insizyonla birleştirilir. Diş eti örneğini korumak için kan, cerrahi aspirasyon yerine steril kompreslerle ortamdan uzaklaştırılır. Görünür epitel klevajı (beyaz membran dekolmanı) durumunda biyopsi sonlandırılır ve anestezi altındaki başka bir bölgeden gerçekleştirilir. Bistüri, kortikal kemiğe paralel yatırdıktan sonra, kemik temasını koruyarak diş eti örneğinin diseksiyonu yapılır. Biyopsiyi ezebi-

lecek doku pensi kullanılmaksızın, bistürinin arkasından diş eti örneğinin alınır. Operasyon bölgesinin steril kompresler kullanılarak kompresyonu sağlanır. Ameliyatın sonunda, hastalara postoperatif hemostaz prosedürleri için olağan öneriler verilir. Biyopsiden sonraki gün başlamak üzere 3 gün veya daha kısa süre boyunca günde 2-3 kez %0.12 klorheksidin içeren lokal antiseptik jel veya gargara ve uygun bir analjezik reçete edilir. Standart HE analizi için en az bir biyopsi formaldehit içine yerleştirilir. DİF için gerekli olan ikinci bir biyopsi ise Michel'in solüsyonuna yerleştirilir(25).

DG'li hastalardan tanısal biyopsi alınması teknik olarak zordur. Bu hastalarda diş eti epitelini korumak için tasarlanmış bir biyopsi tekniği geliştirilmiştir(6). Bu teknikte, Operatör, kemik yüzeyine ulaşana kadar 15 numaralı bistürinin ucuyla diş etine hafif bir baskı uygular ve ardından bistüriyi, ucundan başlayarak tüm kesici kenar boyunca döndürür. Bu yöntem, kesme kuvvetinin, geleneksel bir kesme vuruşunda olduğu gibi internal ve lateral olarak değil, yalnızca bir yönde (internal) yönlendirilmesine izin verir. Daha büyük bir numune gerekli olduğu durumlarda, prosedür, bistürinin ucunu insizyon hattına yerleştirerek ve istenen uzunluk ve açılardırma elde edilene kadar tekrarlanabilir. Diş eti numunesi, doku hasarını önlemek için küçük tırtıklı olmayan doku forsepsi kullanılarak kemikten nazıkçe çıkarılır. HE incelemesi için diş eti biyopsisi lezyon ve perilezyon dokusunu içerir Diş eti numunesi serbest diş eti kenarının apikalinden alınır, çünkü diş eti oluşunda bulunan mevcut inflamasyon, biyopsideki gerçek hastalık özelliklerini maskeleyebilir.

KULLANILAN YÖNTEM VE ALETLER BİRBİRLERİNE ÜSTÜNLÜKLERİ

DG'li hastalarda uygulanan diş eti biyopsisi tekniği hakkında sınırlı sayıda rapor vardır ve biyopsilerin tanısal değeri ile ilgili bilgiler eksiktir(6).

Oral biyopsilerin elde edilmesinde bistüri, punch ve lazer kullanılabilir(26).

Oral biyopsi alınmasında bistüri ve lazer kullanımını karşılaştıran bir çalışmada, diagnostik açıdan benzer özelliklere sahip oldukları sonucuna varılmış, ayrıca lazerin kanama kontrolü ve sütür gerektirmemesi gibi avantajları olduğu belirtilmiştir. Ancak yazarlar, lazerin termal hasar nedeniyle histolojik yapıda bozulmalara neden olabileceğini, bundan korunmak için ise lazerin minimum güç ayarında kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır(27). Başka yazarlar ise aynı dezavantajdan dolayı oral biyopsi alınmasında lazer kullanımını önermemişlerdir(28).

Bisturiyle yapılan biyopsi ile punch biyopsiyi karşılaştıran bir çalışmada, her iki tekniğin de oral lezyonların insizyonel biyopsilerinin yapılmasında eşit derecede etkili olduğu görülmüştür. Hızlı olması ve dikiş atmaya gerek kalmaması, punch biyopsinin avantajlarıdır. Bununla birlikte, punch biyopsi ile elde edilen dokunun boyutu nedeniyle, histolojik mimaride küçük bir kayıp olabilmektedir(22).

Punch biyopsi tekniği, geleneksel insizyonel bistüri biyopsisine kıyasla daha az artefakt indükler. Sano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yüksek pozitiflik gösteren ağız tabanı, sert damak, dudak mukozası, ventral dil bölgesinden punch ile biyopsi alınan, bisturiye göre daha hassas bulmuştur(29). Ancak, bu yöntemle serbestçe hareket edebilen dokulardan (örn. yumuşak damak, ağız tabanı) biyopsi alınması zor olabilmektedir(30).

HEMATOKSİLEN EOZİN VE DİREKT İMMUNFLORESAN İNCELEME

DG bulgusu olan hastalarda HE yapılmaksızın DİF yapılması ve bu incelemenin de negatif çıkması, displazi, karsinom gibi önemli patolojilerin gözden kaçmasına sebep olabilir. Bu nedenle DİF inceleme HE incelemesiyle birlikte yapılmalıdır(7). Bununla birlikte kesin bir tanı koymak için klinik öykü, ağız içi görüntüsü ve seroloji, özellikle de İİF bulguları HE ve DİF bulguları ile ilişkilendirilmelidir(7).

DİF ve HE testleri, teşhis edici özellikte olabilmeleri için yüzey epiteli ve bağ dokusu ile sağlam bir doku örneği gerektirir. VBH lezyonlarından alınan doku örnekleri, doku bileşenlerine karşı antikorlar sebebiyle zayıflamış epitelyal bağlanmaya ve hassas bir yapıya sahiptirler. Ayrıca, ülser olan alanlardan alınmış örnekler, tanı için gerekli epitelden yoksundur. İdeal olarak, en iyi sonuçlar, ikisi DİF çalışmaları için ve biri HE çalışmaları için olmak üzere üç biyopsi alınarak elde edilebilir. HE incelemeleri için biyopsi, normal doku alanı da dahil olmak üzere lezyon bölgesinden alınmalıdır. DİF için bir biyopsinin biri ülser veya vezikülün bitişiğinde bulunan perilezyonel dokudan ve diğeri ise normal sağlam mukozadan alınmalıdır(7). Çünkü Perilezyonel bölgelerden elde edilen ve bu bölgelere uzak sağlıklı bölgelerden alınan biyopsiler karşılaştırıldığında DİF'te benzer pozitiflik gösterdiği görülmüştür(29).

Uygulanacak inceleme tekniğine bağlı olarak formaldehit veya Michel'in solüsyonu kullanılır. Örnekler, HE inceleme için formaldehit, DİF inceleme için Michel'in solüsyonunda saklanır ve taşınır. Her iki sıvıda da biyopsi, oda sıcaklığında haftalarca kalabilir(25). Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda, DİF için alınan örnek, eğer 24 saat içinde inceleme laboratuvarına ulaştırılabilecekse, serumla ıslatılmış gazlı bez içerisinde de taşınabileceği belirtilmiştir(31)

DG bulgusu veren hastalıkların laboratuvar incelemesinde DİF altın standart-

tır ve ayırıcı tanılarında her hastada kullanılması önerilmektedir(32). Ancak bir çok yazar da gerekli klinik muayene ve uygun bir şekilde alınan biyopsi ile yapılan HE incelemesinin, özellikle belirgin klinik özelliklere sahip hastalarda yeterli olduğunu belirtmektedir (33).

DİF oldukça pahalı bir yöntem olduğu için, gerekli olduğu durumların iyi belirlenmesi gerekmektedir. OLP'nin, bukkal mukoza ve diş etinde simetrik retiküller, eritematöz veya ülseratif lezyonlar gibi iyi tanımlanmış klinik görüntülerinin olduğu durumlarda DİF kullanımı gerekmez(33). Ancak ülseratif liken planusun kronik ülseratif stomatitten ayırıcı tanısında DİF yardımcı olabilir(34).

SONUÇ

DG bulgusu olan hastalarda teşhis için, iyi bir klinik değerlendirme ve laboratuvar inceleme gerekmektedir. DG'nin hangi hastalıktan kaynaklandığına dair güçlü klinik bulguların olduğu durumlarda, HE ile yapılan değerlendirme daha uygun maaliyetli olacaktır. Diğer önerilen yöntem de HE ve DİF incelemesi için iki ayrı örnek alınmasıdır. HE sonuçları açıklanıncaya kadar, diğer örnek Michel'in taşıma medyumunda birkaç gün saklanabilir. HE incelemenin şüpheli ve düşündürücü olması durumunda, saklanan örneğin DİF incelemesi yapılabilir. Ancak klinik durumun belirgin olmadığı hastalarda HE yanında DİF incelemesi de önerilmektedir(35).

KAYNAKLAR

1. Guiglia R, Di Liberto C, Pizzo G, Picone L, Lo Muzio L, Gallo PD, et al. A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2007;36(2):110-6.
2. H P. Chronic diffuse desquamative gingivitis. *Dent Cosmos*. 1932(74):331.
3. Karagoz G, Bektas-Kayhan K, Unur M. Desquamative gingivitis: A review. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2016;50(2):54-60.
4. Stoopler ET, Sollecito TP, DeRossi SS. Desquamative gingivitis: early presenting symptom of mucocutaneous disease. *Quintessence Int*. 2003;34(8):582-6.
5. Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Gallo P, et al. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol*. 2008;79(1):4-24.
6. Endo H, Rees TD, Allen EP, Kuyama K, Aoki S, Yamamoto H, et al. A stab-and-roll biopsy technique to maintain gingival epithelium for desquamative gingivitis. *J Periodontol*. 2014;85(6):802-9.
7. Suresh L, Neiders ME. Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. *J Periodontol*. 2012;83(10):1270-8.
8. Aguirre A, Vazquez, J.L.T, Mair Y. Desquamative Gingivitis. In: Newman MG, Takei, H.H, Klokkevold, P.R, Carranza, F.E, editor. *Newman and Carranza's Clinical Periodontology*. Philadelphia: elsevier; 2019. p. 287-302.
9. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45-52.

10. Alexandre M, Brette MD, Pascal F, Tsianakas P, Fraitag S, Doan S, et al. A prospective study of upper aerodigestive tract manifestations of mucous membrane pemphigoid. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4):239-52.
11. Higgins GT, Allan RB, Hall R, Field EA, Kaye SB. Development of ocular disease in patients with mucous membrane pemphigoid involving the oral mucosa. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):964-7.
12. Higgins TS, Cohen JC, Sinacori JT. Laryngeal mucous membrane pemphigoid: a systematic review and pooled-data analysis. *Laryngoscope*. 2010;120(3):529-36.
13. Nair PS, Moorthy PK, Yogiragan K. A study of mortality in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(1):23-5.
14. Lamey PJ, Rees TD, Binnie WH, Wright JM, Rankin KV, Simpson NB. Oral presentation of pemphigus vulgaris and its response to systemic steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;74(1):54-7.
15. Brazao-Silva MT, Cabral LN, Pinheiro TN. Proposal of a minimally invasive approach diagnosing desquamative gingivitis-associated diseases. *J Indian Soc Periodontol*. 2021;25(1):83-5.
16. S Ö. Oral Mukozanın Beyaz Lezyonları
In: S Ö, editor. *Ağız hastalıkları atlası: Tanı kriterleri, ayırıcı tanı ve tedavi yaklaşımları*. 3. İstanbul: Quintessence; 2010. p. 250-5.
17. Yaylı S BSL. Nikolsky Fenomeni. *Güncel Dermatoloji Dergisi*. 2017;2:2:53-4.
18. Fişekçioğlu E BC. *Ağız Hastalıklarında Tanı Yöntemleri*. In: D İ, editor. *Ağız Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.
19. Endo H, Rees TD, Kuyama K, Matsue M, Yamamoto H. Use of oral exfoliative cytology to diagnose desquamative gingivitis: a pilot study. *Quintessence Int*. 2008;39(4):e152-61.
20. Seoane J, Varela-Centelles P, Esparza-Gomez G, Cerero-Lapiedra R, Seoane-Romero JM, Diz P. Simulation for training in oral cancer biopsy: a surgical model and feedback from GDPs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e246-50.
21. Zerbino DD. [Biopsy: its history, current and future outlook]. *Lik Sprava*. 1994(3-4):1-9.
22. Shah N, Abhani, V., Mahajan, A., Shah, N., Shah, R., Sinha, S. Clinical Evaluation of Scalpel Blades Biopsy and Punch Biopsy of Oral Mucosal Lesion for Histopathology. *Saudi J Oral Dent Res*. 2021;6(7):286-91.
23. Devassy J, Nayar, B.R. Biopsy- A Crucial diagnostic aid for oral lesions. *Journal of Dental and Medical Sciences*.17(9):16-24.
24. Dridi SM, Bellakhdar F, Ortonne N, Bayet K, Ingen-Housz-Oro S, Gaultier F. [Autoimmune bullous diseases with gingival expression: A proposed non-iatrogenic gingival biopsy technique]. *Ann Dermatol Venereol*. 2018;145(10):572-7.
25. Gaultier F, Ejeil AL, Jungo S, Ingen-Housz-Oro S, de Clatigny FLP, Bruno G, et al. Clinical relevance of interdental papilla biopsy in chronic erosive gingivitis (desquamative gingivitis): retrospective bicentric study of 148 specimens. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):452.
26. Mota-Ramirez A, Silvestre FJ, Simo JM. Oral biopsy in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(7):E504-10.
27. Kashyap S, Kumar, V.V.N. P,Prakash, P, Haidry, N, Ranganath, N, D'Souza, D.S.J Comparison of Scalpel versus Soft Tissue Diode Laser for Biopsy of Oral Lesions. *Int J Oral Care Res*. 2018;6(2):50-5.
28. Romeo U, Russo C, Palaia G, Lo Giudice R, Del Vecchio A, Visca P, et al. Biopsy of different oral soft tissues lesions by KTP and diode laser: histological evaluation. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:761704.
29. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, Gonzalez EJ, Harada L, Krupitzki H, et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(5):E287-91.
30. Eisen D. The oral mucosal punch biopsy. A report of 140 cases. *Arch Dermatol*. 1992;128(6):815-7.
31. Shetty VM, Subramaniam K, Rao RJIdoj. Utility of immunofluorescence in dermatology. 2017;8(1):1.

32. Maderal AD, Lee Salisbury P, 3rd, Jorizzo JL. Desquamative gingivitis: Diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):851-61.
33. Bresler SC, Bavarian R, Granter SR, Woo SB. Direct immunofluorescence is of limited utility in patients with low clinical suspicion for an oral autoimmune bullous disorder. *Oral Dis.* 2020;26(1):81-8.
34. Ko EM, Danciu, T. E., Fullen, D. R., & Chan, M. P. Chronic ulcerative stomatitis: Case series of an under-recognized entity. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2018;45(12):927-32.
35. S A, S R, K CM. A Cross-sectional Study of Clinical, Histopathological and Direct Immunofluorescence Spectrum of Vesiculobullous Disorders. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2788-92.