

ULSERASI RONGGA MULUT YANG SERING DIJUMPAI: DENGAN LATAR BELAKANG KELAINAN IMUNOLOGIS (Studi Pustaka)

Febrina R Priananto

Staf Pengajar Ilmu Penyakit Mulut
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Febrina R Priananto: Ulserasi Rongga Mulut Dengan Latar Belakang Kelainan Imunologis. *Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia*. 2003;10(Edisi Khusus): 394-400

Abstract

An ulcer is an area of discontinuity of an epithelial surface. Ulceration is the commonest oral soft tissue disorders, and vary greatly in term of etiology, signs and symptoms, prognosis and treatment. Abnormalities of immune system can cause oral mucosal ulceration. The purpose of this paper is to discuss the management of some of the more common oral ulcer associated with immunologic disorders. Because the natural history and treatment varies with the diagnosis, the practitioner should become familiar with the clinical aspects of the various types of ulcerations so that appropriate treatment can be instituted.

Key words : Oral ulcer, immunologic disorders, clinical aspect, management

Pendahuluan

Lesi ulserasi rongga mulut dapat disebabkan oleh suatu kelainan imunologis. Penyakit ulserasi rongga mulut dengan latar belakang kelainan imunologis yang paling sering dijumpai di klinik, adalah Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR), Eritema Multiformis (EM), Lichen Planus Oral (LPO) dan Pemphigoid Oral(PO). SAR merupakan penyakit mukosa mulut yang umum terjadi, berupa ulser berbentuk oval atau bulat yang ulang kambuh. Ulserasi ini merupakan salah satu keadaan yang paling menimbulkan rasa sakit pada saat makan, menelan dan bicara.¹ Beberapa penelitian mengindikasikan bahwa SAR merupakan

suatu kelainan imunopatologik.² Demikian pula halnya dengan EM, LPO dan PO yang memiliki latar belakang kelainan imunologis. Dalam makalah ini akan dibahas gambaran klinis dari penyakit-penyakit tersebut karena menunjukkan gambaran lesi ulserasi yang harus dibedakan satu sama lain, sehingga dapat ditegakan diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat.

Stomatitis Aftosa Rekuren (SAR)

Stomatitis aftosa rekuren (SAR) merupakan penyakit mukosa rongga mulut

manusia.^{3,4} Data terakhir penelitian epidemiologik mengindikasikan prevalensi dari SAR adalah antara 2-50% pada populasi. Dengan puncak usia antara 10 sampai 19 tahun.³ Literatur lain menyatakan 80% subjek menderita SAR berusia kurang dari 30 tahun.¹ Sapp dkk, menyatakan SAR merupakan suatu enigma karena lesi klinis yang timbul dapat berhubungan dengan sejumlah besar keadaan lokal dan sistemik dengan gambaran histopatologik yang sama.⁴

SAR dapat merupakan manifestasi oral dari banyak penyakit sistemik yang berbeda dengan adanya perubahan sistem imunitas. Kelainan imunologik, defisiensi hematologik, alergi atau abnormalitas psikologik serta adanya ketidakseimbangan hormonal dan trauma dinyatakan dapat berhubungan dengan lesi SAR.^{1,5,6} Literatur lain menyatakan pula adanya hubungan SAR dengan kelainan malabsorpsi gastrointestinal kronik. Lesi menyerupai SAR juga ditemukan pada pasien dengan imunodefisiensi, seperti pada HIV positif,^{4,6} dengan CD4 kurang dari 100 sel/mm dan pada pasien non HIV dengan imunodefisiensi lainnya.¹

Pada lesi awal SAR terjadi inflamasi preulseratif dengan fokus pada epitel mukosa rongga mulut dan karakteristik berupa influks limfosit T serta ditemukan adanya peningkatan *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC). Sel T sitotoksik dengan determinan antigenik dan keratinosit berada pada epitel, pelepasan imunoreaktif sitokin dan kemokin menimbulkan *cell-mediated response* yang menyebabkan lisisnya keratinosit. Telah banyak penelitian yang menyatakan reaksi antibodi dan *T cell-mediated* terhadap sel keratinosit oral, dengan antigen yang masih belum teridentifikasi dan bisa berupa haptan, virus atau alergen.⁷

Berdasarkan gambaran klinis ada tiga kelompok lesi SAR, yaitu SAR tipe minor, tipe mayor dan tipe herpetiformis.^{5,7} SAR tipe minor merupakan lesi yang paling sering dan mengenai 85% penderita SAR. Ulser berbentuk bulat, atau oval, dengan diameter kurang dari 10 mm, batas jelas dikelilingi tepi daerah eritematous. Lesi

sembuh sendiri dalam waktu 10-14 hari tanpa menimbulkan jaringan parut. Lokasi yang paling sering adalah pada daerah tidak berkeratin, seperti mukosa labial, bukal dan dasar mulut. Ulser dapat dijumpai hanya satu atau bergerombol lebih dari 10 ulser.^{1,3}

SAR mayor merupakan 10-15% kasus SAR.^{1,5} SAR tipe mayor merupakan bentuk yang lebih parah dan dalam serta memiliki tendensi berdarah. Biasanya berukuran >1 cm, bentuknya irregular dan hanya satu ulser serta sering mengenai fauces. Lesi dapat menetap selama beberapa minggu dan sembuh meninggalkan jaringan parut. Ulser mengenai mukosa tidak berkeratin, palatum durum dan dapat mengenai gingival.⁹

SAR tipe herpetiformis disebut herpetiform karena memiliki bentuk ulser yang mirip dengan ulser pada infeksi herpes simpleks. Diameter ulser berkisar 1-2 mm, dan dapat terdiri dari 20-200 ulser yang timbul dengan simultan. Ulser dapat menetap selama beberapa hari sampai 2 minggu sebelum sembuh spontan tanpa meninggalkan jaringan parut.⁹

Diagnosis SAR ditegakan berdasarkan riwayat penyakit dan pemeriksaan klinik yang lengkap, karena tidak ada pemeriksaan laboratorium yang spesifik untuk SAR. Dalam riwayat penyakit, perlu ditekankan apakah didapat simptom dari kelainan hematologik dan sistemik lain, serta adakah hubungan dengan lesi di kulit, mata, genital atau rektal. SAR perlu dibedakan dengan infeksi VHS, penyakit kronik multipel lain seperti pemphigoid, serta ulserasi kronik lainnya dari penyakit jaringan ikat, reaksi obat atau penyakit dermatologik.⁵ Pemeriksaan laboratorium perlu dilakukan saat timbulnya ulser sangat parah, untuk mengetahui kondisi hematinik, kelainan imunologik, defisiensi besi dan vitamin serta malabsorpsi.^{1,5}

Menurut Scully, dalam mengelola SAR perlu dikalsifikasikan 3 tipe berdasarkan aspek klinik. Tipe A, SAR hanya timbul beberapa kali dalam satu tahun. Rasa sakit dapat ditoleransi. Medikasi tidak selalu diperlukan, namun faktor predisposisi harus dieliminasi. Pada tipe B, SAR terjadi setiap bulan dan

sembuh dalam 3-10 hari, dan terasa sakit. Pada tipe ini, pasien harus dianjurkan untuk mengubah kebiasaan diet dan kebersihan mulut. Faktor predisposisi yang teridentifikasi harus segera dieliminasi. Higiene mulut, stress, trauma atau diet alternatif perlu didiskusikan dengan pasien. Perlu diberikan medikasi, seperti obat kumur atau kortikosteroid topikal sesegera mungkin begitu lesi timbul. Pada tipe C, SAR melibatkan rasa sakit yang amat sangat, kronik, dan biasanya setelah sembuh timbul lesi lainnya. Perlu diberikan medikasi topikal atau sistemik kortikosteroid atau imunosupresan lain, serta peningkatan kebersihan mulut.¹

Tujuan terapi SAR adalah manajemen ulser (mempercepat penyembuhan dan menurunkan durasi), manajemen rasa sakit (menurunkan morbiditi), manajemen nutrisi (pemberian makanan dan minuman yang adekuat) dan kontrol penyakit (cegah rekurensi dan menurunkan frekuensi).³

Pemilihan terapi yang paling baik harus ditargetkan pada terapi primer, tergantung tingkat keparahan, didukung *scientific evidence*, dan terapi indeks tinggi dengan efek samping yang kecil. Terapi garis pertama adalah pemberian agen antiinflamasi topikal, evaluasi defisiensi nutrisi dan hematologik, menghindari bahan atau makanan alergenik, manajemen stres, relaksasi, identifikasi dan terapi penyakit sistemik yang berhubungan dengan SAR.³

Terapi garis kedua menggunakan modalitas terapi yang lebih agresif, penggunaan prednison sebagai antiinflamasi dan imunosupresan dapat digunakan dalam kombinasi gel topikal dan kumur atau kombinasi imunosupresan lainnya. Terapi garis ketiga adalah penggunaan imunomodulator seperti thalidomide, levamisole, colchicine, cyclosporin, pentoxifylline, azelastine dan dapsone. Terapi suportif seperti analgesik topikal, suplemen vitamin, protein, mineral, dan cairan perlu diberikan pada pasien dengan lesi SAR yang persisten dan sakit. Makanan yang dapat merangsang rasa sakit harus dihindari.³

Eritema Multiformis

Eritema multiformis (EM) merupakan penyakit peradangan akut pada kulit dan membran mukosa.¹⁰ Lesi EM rongga mulut tipikal dengan inflamasi disertai vesikel atau bula yang akan segera pecah membentuk ulser yang iregular.¹¹ Patogenesis EM diduga merupakan suatu reaksi hipersensitif yang dapat dipicu oleh berbagai stimulus dan menimbulkan mekanisme kompleks imun.⁷ Beberapa peneliti menyatakan adanya deposisi imunoglobulin M (Ig M) dan komplemen C3 serta fibrin pada pembuluh darah perifer pasien EM.^{5,12} Faktor predisposisi EM adalah infeksi, seperti herpes simpleks, mycoplasma, pneumonia dan histoplasmosis; obat-obatan, paling sering golongan sulfa, penisilin, dilantin, barbiturat, iodin dan salisilat; berbagai kondisi gastrointestinal; kondisi lainnya seperti keganasan, terapi radiasi dan beberapa vaksinasi.^{4,6}

Manifestasi klinis EM bervariasi dari yang ringan sampai berat, terdiri dari EM minor dengan manifestasi klinis paling ringan; EM mayor (sindroma Steven Johnson) dengan bentuk lesi yang lebih parah, mengenai mukosa mulut, mata dan genital serta kulit; *toxic epidermal necrolysis* (TEN), yang melibatkan permukaan tubuh yang luas, lapisan epidermis kulit mengelupas dan menimbulkan rasa sakit yang amat sangat dan dapat menimbulkan kematian.^{10,12} Enam puluh lima persen pasien dengan lesi di kulit juga melibatkan lesi di rongga mulut dan 35% melibatkan lesi genital.¹² Lesi pada mukosa mulut biasanya diawali oleh bula dengan dasar yang eritematous, tetapi bula jarang ditemukan pada pemeriksaan karena bula cepat pecah dan menjadi ulser iregular dengan ukuran yang bervariasi dan ditutupi oleh pseudomembran dan dikelilingi oleh daerah eritematous. Lesi dapat timbul dimana pun di mukosa mulut dan mudah berdarah. Keterlibatan bibir sangat menonjol (pada 35% kasus) dan dijumpai adanya krusta hemoragik merah kehitaman.^{10,12}

EM harus dibedakan dengan penyakit mukosa rongga mulut lainnya yang memiliki gambaran klinis menyerupai

EM, seperti stomatitis herpetika, pemphigus vulgaris, stomatitis aftosa rekuren, lupus eritematosus dan lichen planus.⁷ Dalam pengelolaan kasus EM diperlukan anamnesa yang cermat dan pemeriksaan klinik yang lengkap. Riwayat penyakit merupakan tulang punggung diagnosis. Perlu penelusuran faktor pemicu atau penyebabnya agar selanjutnya dapat dihindari. Terapi kasus EM simptomatik dan terdiri dari pemberian antihistamin, analgesik dan antipiretik yang dapat dikombinasi dengan obat kumur antihistamin atau steroid topikal. Kortikosteroid sistemik dapat diberikan untuk kasus yang berat.⁴ Untuk kasus ringan dapat diberikan terapi suportif seperti pemberian diet cair atau lunak dan obat kumur yang mengandung anestetik topikal.⁵

Lichen Planus

Penyakit ulserasi rongga mulut dengan latar belakang kelainan imunologis lainnya yang sering dijumpai pula adalah Lichen Planus (LP). Lichen Planus (LP) merupakan penyakit inflamasi kronik mukokutaneus yang mengenai sekitar 1% populasi. Lesi dapat mengenai kulit dan mukosa (40%), kulit saja (35%) dan hanya di mukosa saja (25%).⁴ Oral Lichen Planus (LPO) biasanya ditemukan pada pasien dewasa dan usia lanjut (30-70 tahun)¹³, dengan perbandingan wanita:pria adalah 2:1. LPO jarang dijumpai pada anak-anak.¹⁴

Etiopatogenesis LP sangat kompleks, adanya interaksi antara faktor genetik, lingkungan dan faktor gaya hidup turut berperan. *Cell-mediated immunity* berperan penting dalam patogenesis LPO yang diawali dengan adanya faktor eksogen atau endogen pada seseorang dengan predisposisi genetik. Dalam patogenesis LPO diketahui adanya keterlibatan *antigen-presenting Langerhans cells* dan sel T *helper/inducer* yang mengaktifkan sel T sitotoksik dan menyebabkan kerusakan keratinosit.¹³

Beberapa penelitian menunjukkan adanya kemungkinan kontribusi autoreaktivitas pada patogenesis LPO, dimana terjadi perubahan sel limfosit T dalam pembuluh darah perifer termasuk

penurunan jumlah CD4+ dan CD45RA+ pada pasien LPO dibandingkan dengan kontrol. LPO dapat dihubungkan dengan kelainan autoimun, yang menarik, penurunan CD4+ dan CD45RA+ juga dijumpai pada beberapa kelainan autoimun, yang merupakan respon autoreaktivitas karena penurunan sistem imun selular.¹⁴

Gambaran klinis LPO biasanya berupa lesi kronik retikular bilateral. Tipikal pada mukosa bukal posterior (90%), lidah (30%) atau pada alveolar ridge/gingiva (13%) tetapi jarang pada palatum atau bibir. Tipe lain adalah tipe plak, atropik, ulserasi dan bula. Lesi LPO yang simptomatik, memberikan rasa sakit adalah tipe atropik kronik dan lesi ulseratif/erosif. Lesi atropik atau ulseratif/erosif biasanya lebih sering terlihat di lidah dan tempat lain selain mukosa bukal. Lesi atropik merupakan 5-44% manifestasi LP, sedangkan tipe erosif dan atau ulseratif sekitar 9-46% kasus.¹⁵ LPO tipe erosif lebih sering dihubungkan dengan kelainan sistemik dibandingkan dengan lesi LPO nonerosif. Pada 10% kasus, lesi dijumpai hanya di gingiva, dengan gambaran klinis berupa deskuamasi gingiva. Deskuamasi gingiva juga dapat dijumpai pada penyakit mukokutaneus lainnya, khususnya pemphigoid, dermatitis herpetiformis atau linear IgA.¹⁴

Dalam menegakan diagnosis, LPO perlu dibedakan dengan lesi reaksi lichenoid, leukoplakia, dan penyakit lain seperti lupus eritematosus yang mempunyai gambaran klinis yang menyerupai. Kemungkinan keganasan juga perlu disingkirkan terlebih dulu, karena LPO tipe atropik/ulserasi/erosif memiliki kemungkinan terbesar untuk berkembang ke arah keganasan, sebesar 0,3-12,5%.¹³ Biopsi untuk memperoleh gambaran histopatologis dan immunofluoresen dapat memastikan dan membantu menegakan diagnosis.¹⁴

Suatu literatur menyatakan bahwa penatalaksanaan kasus LP merupakan terapi individual karena setiap kasus menunjukkan perbedaan faktor predisposisi dan keparahan gejala, perluasan keterlibatan lesi serta respon terhadap perawatan.¹⁶ Pendidikan kepada pasien tentang

penyakitnya merupakan bagian integral dalam terapi LPO.¹³ Peningkatan kebersihan rongga mulut juga dilaporkan berperan dalam terapi LPO.¹⁴ Dalam pengelolaan LPO perlu disingkirkan pula kemungkinan infeksi kandida dan reaksi lichenoid dari bahan tumpatan amalgam, sehingga dalam terapi hendaknya juga diberikan antijamur serta dilakukan penggantian tumpatan.¹⁵ Selanjutnya terapi yang digunakan bersifat paliatif untuk meredakan reaksi inflamasi. Kortikosteroid merupakan terapi utama untuk LPO, yang dapat diberikan secara topikal, sistemik atau intralesi.^{10,13,16} Retinoid digunakan pula dalam terapi LPO karena dapat membantu mengatur proliferasi dan diferensiasi epitel. Retinoid dapat digunakan secara topikal atau sistemik. Berdasarkan literatur terapi LPO dapat pula dengan menggunakan griseofulvin, karena pada 29% pasien LPO juga ditemukan pertumbuhan candida. Dapat pula digunakan cyclosporine untuk erosiif LPO. Terapi bedah juga dapat menjadi pilihan untuk LPO.¹³

Pemphigoid Oral

Pemphigoid Oral merupakan Cicatricial Pemphigoid (CP) yang terbatas pada mukosa rongga mulut, disebut juga Oral Mucous Membrane Pemphigoid (OMMP) merupakan suatu penyakit autoimun dengan karakteristik berupa erupsi vesikel dan bula.^{17,18} Umumnya terjadi pada perempuan usia dewasa dan lanjut, dengan rata-rata usia 60 tahun dan jarang dijumpai pada anak-anak dibawah usia 20 tahun. Pemphigoid dapat mengenai membran mukosa rongga mulut, mata, kavitas nasal, laring, esofagus, genital dan anus dan dapat menimbulkan komplikasi yang serius. Sekitar 83-100% pasien CP dijumpai lesi di rongga mulut.¹⁷

Manifestasi rongga mulut yang paling umum ditemukan adalah deskuamasi gingivitis pada *margin* dan *attached gingival*. Pasien biasanya mengeluhkan adanya perdarahan, rasa sakit, disfagia dan pengelupasan mukosa. Deskuamasi disebabkan oleh inflamasi yang terkena trauma dari mastikasi; dengan gambaran klinis daerah nekrotik berwarna keputihan di tepi daerah eritematous dan dapat

dikelupas karena palpasi dengan jari, kaca mulut atau probe periodontal.¹⁸ Deskuamasi gingivitis dijumpai dalam berbagai tampilan gingival yang eritematous, baik lokal maupun menyeluruh. Trauma dan stres dari mastikasi atau inflamasi kronik ikut berkontribusi pada timbulnya lesi. Perdarahan gingival dapat terjadi setelah menyikat gigi, makan atau terkena tekanan ringan.

Weinberg dkk menyatakan manifestasi klinik terdiri dari 2 tipe, dengan karakteristik adanya erosi pada mukosa tidak berkeratin atau mukosa yang berkeratin serta deskuamatif gingivitis pada gingival. Blister dan bula rongga mulut jarang terlihat karena akan segera pecah karena tekanan mekanik atau trauma. Daerah yang dapat terkena lesi adalah lidah, palatum, mukosa bukal dan dasar mulut. Literatur lain menyatakan 100% pasien memiliki lesi di gingival, 82,5% melibatkan mukosa mulut, 48,3% mengenai konjungtiva, 8,3% mengenai kulit dan 7,5% mengenai mukosa nasal.¹⁹ Lesi dapat sembuh tanpa meninggalkan jaringan parut.¹⁸

PO disebabkan oleh autoantibodi, biasanya dari klas IgG yang berinteraksi dengan protein di membrana basalis. Immunoglobulin mengaktifasi komplemen yang menarik leukosit. Neutrofil kemudian melepaskan enzim proteolitik dan memecah fibril di membrana basalis dan menyebabkan terbentuknya bula.²⁰ Dari pemeriksaan imunofluorensi pada epitel tepi lesi dan mukosa bukal, 97% kasus dijumpai IgG(97%), IgA (27%), IgM (12%), C3 (78%) atau fibrin (39%) dengan pola linier di lamina lusida membrana basalis.¹⁹

Pemphigoid perlu dibedakan dengan stomatitis aftosa, LPO erosiif, EM, pemphigus dan sindroma Behcet's. Diagnosis PO yang akurat didapat melalui pemeriksaan klinik, histologik dan imunologik. Manajemen pasien PO sangat kompleks, dilihat dari segi penyakitnya itu sendiri dan dari segi pasien, yang umumnya mengenai usia lanjut dan telah menderita berbagai penyakit sistemik. Keterlibatan organ atau jaringan lain diluar rongga

mulut menyebabkan perlunya kerjasama yang baik dengan bidang terkait lainnya. Higiene mulut dan kesehatan jaringan periodontal harus selalu diperhatikan.²⁰ Garis utama penatalaksanaan PO adalah kortikosteroid topikal dan sistemik.^{18,20,21}

Pembahasan

Penyakit-penyakit jaringan lunak rongga mulut dengan manifestasi klinik berupa lesi ulseratif dengan latar belakang adanya kelainan imunologi menunjukkan adanya gambaran lesi yang serupa atau mirip satu dengan yang lain. Dalam menegakan diagnosis akurat diperlukan anamnesa dan pemeriksaan klinik yang lengkap. Bila dari pemeriksaan tersebut diagnosis belum dapat ditegakan maka diperlukan pemeriksaan penunjang, seperti pemeriksaan histopatologis atau imunohistokimia. Dengan demikian diagnosis yang tepat dapat ditegakan dan terapi yang adekuat dapat dilakukan. Selain itu adanya faktor predisposisi sedapat mungkin ditelusuri dan digali. Sehingga dapat dieliminasi.

Pemberian preparat kortikosteroid pada beberapa penyakit dengan latar belakang kelainan imunologis masih merupakan garis utama. Perlu diperhatikan efek samping yang dapat ditimbulkan. Sebelum diberikan terapi ini hendaknya klinisi mengetahui keadaan sistemik penderita untuk mencegah adanya idiosinkrasi atau interaksi obat yang tidak menguntungkan. Kortikosteroid sistemik hendaknya diberikan pada kasus menengah sampai berat. Untuk kasus yang ringan hendaknya diutamakan menggunakan preparat topikal. Timbulnya kandidiasis dapat merupakan efek samping dari penggunaan kortikosteroid jangka panjang dengan dosis yang besar. Penggunaan obat yang rasional merupakan dasar terapi, sehingga indeks terapi tinggi dengan efek samping yang kecil, dapat tercapai.

Kesimpulan

Penyakit jaringan lunak rongga mulut dengan latar belakang kelainan imunologik dapat memberikan gambaran klinik berupa ulserasi yang harus dibedakan satu dengan lainnya, sehingga diagnosis dapat tegakan dan terapi yang adekuat dan rasional dengan terapi indeks yang tinggi dan efek samping yang rendah dapat diberikan.

Daftar Pustaka

1. Scully C, Lozada-Nur F. The Diagnosis and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *JADA* 2003;134:200-207.
2. Sistiig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S dkk. Natural Immunity in Recurrent Aphthous Ulceration. *J Oral Pathol Med* 2001;30:275-80.
3. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, dkk. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31:95-112.
4. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. St. Louis: Mosby 1997:245-276.
5. Greenberg MS, Glick M. *Burket's Oral Medicine. Diagnosis & Treatment*. Ed 10. Hamilton: BC Decker Inc. 2003:50-110.
6. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan R. *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlations*. Ed 4. St Louis: Saunders. 2003:11-97.
7. Silverman S, Eversole LR, Truelove EL. *Essentials of Oral Medicine*. Ontario: BC Decker Inc. 2002: 206-217.
8. Regezi JA, Sciubba J. *Oral Pathology. Clinical-Pathologic Correlations*. Ed2. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1993:52-91.
9. Wray D, Lowe GDO, Dagg JH, Felix DH, Scully C. *Textbook Of General and Oral Medicine*. Edinburg: Churchill Livingstone. 1999:225-234.
10. Tyldesley WR, Field EA. *Oral Medicine*. Ed 4. Oxford: Oxford University Press. 1995:104-121.
11. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. *Burket's Oral Medicine. Diagnosis and Treatment*. Ed 9. Philadelphia: J.B Lippincott Co. 1994:20-22.
12. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative and

- bullous diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:555-71.
13. Farthing dkk. Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme. *J Oral Pathol Med*.1995;24:9-13.
 14. Tin GB, Yoke PC. *Oral Lichen Planus: Current modalities of treatment*. *Asian Dentist*.2000;11-13.
 15. Scully C,dkk. Update on Oral Lichen Planus: *Etiopathogenesis and management*.*Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(1):86-122.
 16. Dorta RG, Souza JB, Oliveira DT. Gingival erosive Lichen Planus:Case Report.*Braz Dent J* 2001;12(1):63-66.
 17. Katta R.2000. Lichen Planus.*J Am Fam Phy*.Issue June.
 18. Cheng YSL, Rees TD, Wright JM, Plemons JM. Childhood oral pemphigoid: a case report and review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2001;30:372-7.
 19. Dayan S, Simmons RK, Ahmed R. Contemporary issue in the diagnosis of oral pemphigoid.A selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:424-30.
 20. Weinberg MA, Insler MS, Campen R. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:517-34.
 21. Ciarrocca KN, Greenberg MS. A retrospective study of the management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:1599-63.
 22. William DM. Vesiculo-bullous mucocutaneous disease: benign mucous membrane and bullous pemphigoid. *J Oral Pathol Med* 1990;19:16-23.