



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

LİKEN SKLEROZDA ÖSTROJEN VE ANDROJEN
RESEPTÖR EKSPRESYONU İLE KLİNİK ŞİDDET VE
OTOİMMÜNİTE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma UZUN

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2018



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ**

**LİKEN SKLEROZDA ÖSTROJEN VE ANDROJEN
RESEPTÖR EKSPRESYONU İLE KLİNİK şİDDET VE
OTOİMMÜNİTE İLİşKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatma UZUN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Esra Koku AKSU

Tıpta Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel, yenilikçi ve analitik yaklaşım becerisini bize kazandırmaya çalışan, bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, eğitimimizde her türlü teknolojik imkana ulaşmamız için çaba gösteren, düşüncelerimizin değerli olduğunu bize hissettiren, mesleğine olan saygısını, çalışma prensiplerini, disiplinini, sorunlara yaklaşımını örnek aldığım ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, olaylar karşısında güçlü duruşu ile bize örnek olan Uzm. Dr. Ümmühan Kiremitçi'ye;

Uzmanlık eğitimim süresince gerek bilimsel gerek manevi anlamda her zaman desteğini gördüğüm, çalışkanlığı, azmi, alçak gönüllülüğü, yüksek insani vasıflarıyla örnek alacağım ve bu araştırmanın her aşamasında desteğini arkamda hissettiğim değerli danışmanım Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Akademik bilgisi, eğitici kişiliği, deneyimleri, olaylar karşısındaki soğukkanlı tutumu ile dermatoloji eğitimime yol gösteren ve pozitif düşünce anlayışı ile her zaman destekte bulunan Doç. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Gerek tez gerekse asistanlık eğitimi süresince patoloji alanında bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen büyük özveri ve emek gösteren Uzm. Dr. Cem Leblebici'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım klinik uzmanlarımız Uzm. Dr. Sevgi Erdoğan, Uzm. Dr. Füsün Bilgin Karahallı, Uzm. Dr. Mustafa Yıldırım, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya, Uzm. Dr. Ayşe Nigar Durmuş Uçar, Uzm. Dr. Asude Kara Polat, Doç Dr. Ercan Karabacak ve Dr. Vildan Manav'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım, sevgi ve dostluk ortamı içerisinde verimli çalışmamı sağlayan asistan arkadaşlarım Dr. Sevgi Mercan, Dr. Sümeyre Seda Ertekin, Dr. Yasin Sarı, Dr. Müge Göre Karaali, Dr. Ozan Erdem, Dr. Ecem Zeliha Ergün ve Dr. Elif Bal Avcı'ya;

Hastane yöneticimiz Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Rotasyonlarım süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İç Hastalıkları Kliniği, Patoloji Bölümü; Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve hastanemiz Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği ekibine;

Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğimizin sevgili tüm hemşireleri, sekreterleri ve personellerine;

Hayatımın her anında sonsuz sevgi, güven ve destekleriyle her zaman yanımda olan ve olacağını hissettiren, hakkını asla ödeyemeyeceğim biricik annem, babam ve sevgili kardeşlerime;

Anlayışı ve özverisi ile bu çalışma da dahil her anında desteğini hissettiğim, mesleki heyecanıma ortak olan, kişiliği, zekası, pozitif enerjisi ve hayata bakışı ile bir ömür aşk, sevgi, saygı ve güven duyacağım değerli eşim End. Müh. Emre Uzun'a

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatma UZUN

İstanbul 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET.....	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. LİKEN SKLEROZ	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etiyoloji.....	3
2.1.5. Klinik Özellikler	10
2.1.6. Histopatolojik Özellikler	15
2.1.7. Liken Skleroz Ve Morfea.....	16
2.1.8. LS Ve Malignite İlişkisi	18
2.1.9. Tanı	20
2.1.10 Tedavi.....	22
2.2. SEKS HORMON RESEPTÖRLERİ	23
2.2.1. Östrojen Reseptörleri	23
2.2.2. Androjen Reptörleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ OLUŞTURULMASI	27
3.2. ÇALIŞMA GRUBU OLUŞTURULMASI	27
3.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	28
3.2.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	28
3.2.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	28

3.3. ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI.....	28
3.4. DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN PARAMETRELER.....	29
3.4.1. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi	29
3.4.2. Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi	30
3.4.3. Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkların Değerlendirilmesi	30
3.4.4. Androjen Reseptör, Östrojen Reseptör Alfa Ve Beta Ekspresyonunun Değerlendirilmesi.....	31
3.5. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR	34
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER.....	34
4.2. OTOİMMÜN HASTALIK İLİŞKİSİ	36
4.3. HASTALIK ŞİDDET İNDEKSİ (IGA).....	37
4.4. ANDROJEN RESEPTÖR EKSPRESYONU, YAYGINLIĞI VE YOĞUNLUĞU	38
4.4.1. Epidermiste Androjen Reseptör Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu	38
4.4.2. Dermiste Androjen Reseptör Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu.....	39
4.5. ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA EKSPRESYONU, YAYGINLIĞI VE YOĞUNLUĞU	40
4.5.1. Epidermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu.....	40
4.5.2. Dermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu	41
4.6. ÖSTROJEN RESEPTÖR BETA EKSPRESYONU, YAYGINLIĞI VE YOĞUNLUĞU	42
4.6.1. Epidermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu.....	42
4.6.2. Dermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu	43
4.7. HORMON RESEPTÖR EKSPRESYONU VE EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIK İLİŞKİSİ	44
4.8. ANDROJEN RESEPTÖR, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU İLE OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ İLİŞKİSİ.....	44

4.9. ANDROJEN RESEPTÖRÜ, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU İLE HASTALIK ŞİDDET İNDEKSİ İLİŞKİSİ	45
4.10. PREMENAPOZAL VE POSTMENAPOZAL GRUPTA ANDROJEN RESEPTÖRÜ, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU	45
4.11. HASTALIK SÜRESİ İLE ANDROJEN RESEPTÖR, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU İLİŞKİSİ	45
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR	57
7.KAYNAKLAR	59
8.EKLER.....	66
ÖZGEÇMİŞ.....	72

TABLULAR

Tablo 1: Liken Sklerozda Biyopsi Alma Endikasyonları.....	21
Tablo 2: Kadınlarda En Sık Vulvar Pruritus Sebepleri	21
Tablo 3: Anogenital Liken Sklerozis Tedavi Yaklaşımı.....	22
Tablo 4: Kortikosteroid Tedavisinin Etkili Olmadığı Durumlara Yaklaşım.....	22
Tablo 5: Hastalık Şiddeti Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 6: İmmünohistokimyasal Çalışmada Kullanılan Antikorlar	32
Tablo 7: Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri.....	35
Tablo 8: Vaka ve Kontrol Grubunda Biyopsi Lokalizasyonları	35
Tablo 9: Vaka Ve Kontrol Grubunda Biyopsilerin Alındığı Bölgeler	35
Tablo 10: Hastalarda Otoantikör Pozitifliği, Eşlik Eden Otoimmün Hastalık ve Aile Öyküsü	37
Tablo 11: Epidermiste Androjen Reseptörü Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	38
Tablo 12: Dermiste Androjen Reseptör Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması	39
Tablo 13: Epidermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	40
Tablo 14: Dermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	42
Tablo 15: Epidermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	43
Tablo 16: Dermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	44
Tablo 17: Hastalık Süresi İle Androjen Reseptör, Östrojen Reseptör Alfa ve Beta Ekspresyonu İlişkisi	46

ŞEKİLLER

Şekil 1: Vulvada atrofi, klitoris gömülü, labia minörler tamamen silinmiş kadın hastada genital LS ve aynı hastada perianal tutulum	11
Şekil 2: 62 yaş kadın hastada vulvada sklerotik kanamalı-eroziv plak, labium minörlerde kısmi füzyonun izlendiği genital LS.....	12
Şekil 3: 16 yaş kadın hastada ayak bileği medialinde beyaz sklerotik papül ve plaklarla karakterize ekstragenital LS.....	14
Şekil 4: 77 yaşında kadın hastada genital LS'ye eşlik eden ekstragenital tutulum....	14
Şekil 5: 47 yaşında kadın hastada lumbosakral bölgede periferi beyaz sklerotik, merkezinde kalın cidarlı bül izlenen ekstragenital LS	14
Şekil 6: Epidermiste hiperkeratoz, bazal membranda vakuoler değişiklikler, yüzeysel dermiste homojenizasyon ve telenjiektazi ile orta dermiste lenfositik infiltrasyonun izlendiği LS histopatolojisi.....	16
Şekil 7: 20 yaşında kadın hastada jeneralize morfea ve LS birlikteliği.....	18
Şekil 8: Bazal tabakada fokal alanda vakuoler değişiklikler, subepidermal alanda dermiste bir zon halinde ödem ve hyalinizasyon; derin dermiste kollajen liflerinde şiş-kaba eozinofilik görünüm ile sklerozun izlendiği LS ve morfea birlikteliği.....	18
Şekil 9: LS'de lezyonlu deride epidermiste AR'nin zayıf ve fokal ekspresyonu	38
Şekil 10: Kontrol grubunda epidermiste yaygın ve şiddetli AR ekspresyonu.....	39
Şekil 11: LS'de lezyonlu deride dermiste AR ekspresyon kaybı.....	39
Şekil 12: Kontrol grubunda epidermis ve dermiste AR ekspresyonu.....	40
Şekil 13: Kontrol grubunda epidermiste yaygın ÖR α ekspresyonu	41
Şekil 14: Kontrol grubunda epidermiste kuvvetli ÖR α ekspresyonu.....	41
Şekil 15: LS'de lezyonda epidermis ve dermiste ÖR α ekspresyon kaybı	42
Şekil 16: LS'de lezyonlu deride epidermiste fokal ve zayıf ÖR β ekspresyonu.....	43
Şekil 17: Kontrol grubunda epidermiste kuvvetli ÖR β ekspresyonu	43

KISALTMALAR

AA: Alopesi areata

ANA: Anti nükleer antikor

AR: Androjen reseptörü

CCP: Siklin sitrlinlenmiş peptid

DEB: Dermoepidermal bileşke

DM: Diabetes mellitus

ESMP-1: Ekstraselüler matriks proteini 1

GLUT 1: Glukoz taşıyıcı tip 1

HA: Hyalnarik asit

HPV: Human papilloma virus

İTİ: İnter- α -tripsin inhibitörü

KS: Kortikosteroid

LS: Liken skleroz

LSK: Liken simpleks kronikus

R: Östrojen reseptör

PeIN: Penil intraepitelyal neoplazi

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonları

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid faktör

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

VIN: Vulvar intraepitelyal neoplazi



ÖZET

Liken skleroz (LS) kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Otoimmünite ve hormonal faktörlerin etki ettiği bilinmektedir. Hastalığın kadınlarda östrojenin fizyolojik düzeylerinin en düşük olduğu dönemde görülmesi patogeneizde seks hormonlarının rolünü düşündürmektedir. LS'de androjen ve östrojen reseptörleri ile ilgili sınırlı çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmanın amacı LS'li kadın hastalarda seks hormonları ve otoimmünite ilişkisinin araştırılmasıdır. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğinde takip edilen LS tanılı kadın hastaların lezyonlarında androjen reseptör (AR), östrojen reseptör alfa (ÖR α) ve östrojen reseptör beta (ÖR β) ekspresyonunun belirlenmesi, kontrol grubuyla karşılaştırılması ve reseptör ekspresyonu ile hastalık şiddeti ve otoimmünite ilişkisinin değerlendirilmesi hedeflendi.

Ocak 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak LS tanısı konan 35 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak LS dışı nedenlerle, lezyonsuz normal deri alanını içerecek şekilde eksizyonel cerrahi yapılan yaş grubu ve biyopsi bölgeleri açısından benzer 32 kadın hastanın sağlam deri alanı seçildi.

LS hastalarının 15'i ekstragenital, 13'ü anogenital, 7'si ise genital+ekstragenital yerleşimliydi. Hastaların yaş ortalaması 49.1 idi. Tanı sırasında LS hastalarının 21'i postmenapozal ve 14'ü premenapozal dönemdeydi. Premenapozal dönemdeki hastaların 3'ü premenarş dönemdeydi. LS hastalarının 14'ünde (%40.0) en az bir otoantikor pozitifliği mevcuttu. Yirmiüç hastada (%60) eşlik eden bir otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık otoimmün tiroid hastalığıydı. Hastaların %54'ünde aile öyküsünde otoimmün hastalık mevcuttu. Vaka grubunda epidermis ve dermiste AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyon kaybı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha fazlaydı. Erken dönem ve geç dönem lezyonlarda epidermis ve dermiste AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyon kaybında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda LS'de otoimmün

hastalıkların görülme sıklığının artması ve AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyonunda anlamlı kayıp saptanması LS patogeneğinde otoimmüitenin ve seks hormonlarının rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Androjen reseptör, liken skleroz, otoimmünite, östrojen reseptör



SUMMARY

Lichen sclerosus (LS) is a chronic inflammatory dermatosis. Its etiopathogenesis has not been exactly understood. It is known that autoimmunity and hormonal factors play a role in the etiopathogenesis of the disease. The occurrence of the disease at the time when the physiological levels of estrogen are lowest in women suggests the role of sex hormones in the pathogenesis of the disease. There have been a small number of studies on androgen and estrogen receptors performed in LS.

The aim of this study was to investigate the association between sex hormones and autoimmunity in female LS patients. It was aimed to determine the expression of androgen receptor (AR), estrogen receptor alpha (ER α) and beta (ER β) in lesions of female LS patients followed up in the dermatology clinic of Istanbul Training and Research Hospital, to compare with control group and to evaluate the relation of receptor expression between disease severity and autoimmunity.

Thirty-five patients who diagnosed clinically and histopathologically with LS in the dermatology clinic of Istanbul Training and Research Hospital between January 2014 and July 2017 were included in the study. Excisional biopsy specimens with pathologically non-LS findings and with normal skin without lesions were selected as the control group.

Of the 35 LS patients in the case group, in 15 patients the lesions were located extragenitally, in 13 patients anogenitally, and in 7 patients genitally + extragenitally. The median age of LS patients was 49.1 years. At the time of diagnosis 21 of the LS patients were in the postmenopausal and 14 were in the premenopausal period. Three of the patients in the premenopausal period were in premenstrual period. At least one autoantibody positivity was present in 14 (40.0%) of LS patients. Twenty-three (60%) patients had an autoimmune disease history. The most common accompanying disease is autoimmune thyroid disease. 54% of the patients had autoimmune disease in their family history.

AR, ER α and ER β expression in epidermis and dermis of case group were significantly ($p < 0.05$) lower than the control group. There was no statistically significant difference between AR, ER α and ER β expression loss in epidermis and

dermis of early and late LS lesions. The frequency of autoimmune diseases in LS and the significant loss of AR, ER α and ER β expression in our study suggest that autoimmunity and sex hormones play a role in the pathogenesis of LS.

Key words: Androgen receptor, autoimmunity, estrogen receptor, lichen sclerosus



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken skleroz (LS) kronik inflamatuvar bir dermatoz olup sıklıkla anogenital bölgeyi etkiler. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik, hormonal faktörler, otoimmünite ve enfeksiyon suçlanmaktadır. LS hastalarında otoimmün hastalıkların görülme oranı normal popülasyona göre daha yüksektir. Kadınlarda 6-10 kat daha sık izlenir (1). Kadınlarda en sık prepubertal ve postmenapozal dönemde görülür. Hastalığın kadınlarda östrojenin fizyolojik düzeylerinin en düşük olduğu dönemlerde görülmesi patogenezinde seks hormonlarının etkisini düşündürmektedir. LS patogenezinde olası hormonal etki beraberinde hormon reseptör ekspresyonunun normal dokuya göre farklılığı sorusunu gündeme getirmektedir. LS'de androjen ve östrojen reseptörleri ile sınırlı çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada Ocak 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran histopatolojik ve klinik olarak LS tanısı konan kadın hastaların LS lezyonlarında androjen reseptör, östrojen reseptör alfa ve beta ekspresyonunun belirlenmesi, kontrol grubuyla karşılaştırılması ve reseptör ekspresyonunun hastalık şiddeti ve otoimmünite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİKEN SKLEROZ

2.1.1. Tanım

Liken skleroz etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Sıklıkla anogenital bölgeyi etkiler ve tipik klinik görünümü porselen beyazı atrofik papüllerin birleşmesi ile oluşan plaklardır (4).

2.1.2. Tarihçe

Liken skleroz ilk kez Hallopeau tarafından 1887 yılında liken plan atrofik adıyla tanımlanmıştır. Histopatolojik tanımlanması liken plan skleruks adıyla Darier tarafından yapılmıştır (6). Unna, Westberg ve Von Zumbusch farklı vaka raporlarında LS'nin klinik özelliklerini tarif etmişlerdir. LS; kadında genital bölgede ilk kez Breisky tarafından kserosis vulva olarak (7), erkekte genital bölgede Stühmer tarafından balanitis kserotika obliterans olarak tanımlanmıştır (8). Beyaz spot hastalığı, guttat skleroderma, hipoplastik distrofi, Weiss eken dermatozu ve liken sklerozis atrofikus gibi farklı sinonimler kullanılmıştır (6,9). Dermatoloji literatüründe çoğunlukla liken sklerozis atrofikus olarak geçse de 1920 yılında Uluslararası Vulvar Hastalıklar Çalışma Grubu tarafından resmi olarak liken skleroz olarak kabul edilmiştir (6).

2.1.3. Epidemiyoloji

Liken skleroz sıklıkla anogenital bölgeyi etkileyen kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Gerçek prevalansı bilinmemektedir. Olguların dermatoloji, jinekoloji, üroloji ve pediatri kliniği gibi farklı branşlara dağılması, bazı vakaların asemptomatik seyretmesi, bazı vakaların ise utanma, korku gibi nedenlerle sağlık kuruluşlarına başvurmaması prevalansının tam olarak belirlenememesinde etken olabilir (10).

Gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte genel jinekoloji kliniğine başvuran hastalar arasında kadınlarda 1:59, 60 yaş üstü kadınlarda 1:30 oranında bildirilmiştir. Dermatoloji kliniğine başvuranlarda ise 1:300 ile 1:1000 oranında bildirilmiştir (11,12).

Liken skleroz vakalarının %85-98'i anogenital bölgeyi etkilemektedir. Bununla birlikte ekstragenital tutulum LS vakaların %15-20'sinde görülmektedir (13). Olguların sadece %6-15'i ekstragenital bölgeyi izole olarak etkilemektedir (1). Ekstragenital LS olgularının asemptomatik seyretmesi prevelansın düşük saptanmasında etken olabilir. Nadiren oral LS olguları da bildirilmiştir (14,15).

Liken skleroz tüm yaş gruplarında izlenebilmekle birlikte kadınlarda prepubertal ve postmenapozal dönemde iki pik gösterir (16). Ortalama tanı yaşı kız çocuklarında 7.6, kadınlarda ise 60'tır. Kadınlar 6-10:1 oranla erkeklerden daha sık etkilenir. Kadınlarda sıklıkla postmenapozal dönemde görülmekle birlikte genç kadınlar ve çocuklar da etkilenebilmektedir (10).

Erkeklerde insidans %0.07 olarak tahmin edilmektedir (17). Puberta sonrası ve 3. dekad yetişkinlerde olmak üzere bimodal yaş dağılımı gösterir. 60 yaş sonrasında ise insidans düşmektedir (18).

Liken skleroz, farklı etnik gruplarda görülmesine karşın beyaz ırkta daha sıktır (19).

2.1.4. Etiyoloji

Liken sklerozun kesin etiyojisi bilinmemekle birlikte birçok faktör suçlanmaktadır.

Genetik

Ailesel LS olgularının bildirilmesi ve monozigotik ikizlerde LS görülmesi, hastalığın etiyojisinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Genetik faktörlerin etiyojideki rolü ile yapılan çalışmalar, inflamatuvar hastalıklara yatkınlıkta büyük rol oynayan HLA kompleksi üzerinde yoğunlaşmıştır (20,21). Çalışmaların büyük bir kısmı kadınlar üzerinde yapılmıştır. Bir çok çalışmada HLA DQ7, daha az oranda DQ8 VE DQ9 ile ilişkili bulunmuştur (22). Erkek genital LS'de HLA-DR11, -DR12 ve DQ7 artmış sıklıkta raporlanmıştır (23).

Otoimmünite

Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi LS'de sıklıkla kadınlarda görülmektedir. LS hastalarında otoimmün hastalıkların görülme oranının normal popülasyona göre yüksek olması otoimmün mekanizmalar ve immün bozukluğun etiolojide rol aldığını düşündürmektedir (24,25). LS'li 350 kadın hastayı içeren bir çalışmada %21.5 oranında bir ya da daha fazla otoimmün ilişkili hastalık, %42'sinde otoantikor pozitifliği (anti-tiroid, anti gastrik pariyetal hücre, anti nükleer, anti düz kas veya antimitokondriyel antikor) ve %21'inde aile öyküsünde otoimmün hastalık varlığı saptanmıştır (2). Eşlik eden hastalıklar arasında en sık görülenler otoimmün tiroidit, alopesi areata, vitiligo, pernisiyöz anemi ve diabetes mellitus (DM) tip 1'dir. LS tanısı konan hastalar eşlik edebilen otoimmün hastalıklar açısından sorgulanmalıdır (2,26). Ek olarak az sayıda olguda çölyak hastalığı ile birliktelik tanımlanmıştır (27,28).

Vulvar LS'li kadın hastalarda otoimmün hastalık oranı yüksek bulunmuştur. En sık eşlik eden otoimmün hastalık tiroid hastalığı olarak raporlanmıştır (25).

LS'li kadın hastalarda tiroid hastalık prevalansı %30 bulunmuştur. Anogenital LS tanılı prepubertal kadınlarda %6.6 oranında ilişkili otoimmün hastalık (vitiligo ve alopesi areata), %56'sında aile öyküsü saptanmıştır (20).

Erkeklerde otoimmün hastalık ilişkisi daha düşüktür. LS'li erkek hastaların %6'sında eşlik eden otoimmün hastalık ve %19'unda otoimmün hastalık için pozitif aile öyküsü raporlanmıştır (29). En sık eşlik eden otoimmün hastalık vitiligo ve alopesi areatadır. DM, vitiligo, alopesi areata ve otoimmün tiroid hastalık ve diğer otoimmün hastalık aile öyküsü erkek LS için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (30).

Sonuç olarak LS'li kadın hastalar erkek hastalara kıyasla otoimmün tiroid hastalıkları başta olmak üzere daha yüksek oranda otoimmün hastalık ilişkisine sahiptir (3).

Anogenital LS'li kadın hastaların %75'inde ekstrasellüler matriks protein 1'e (ESMP-1) karşı IgG yapısında otoantikor saptanmıştır (31). ESMP-1 otoreaktivitesi 1 yılın üzerinde olan hastalık süresi ve/veya yaygın tutulum ile ilişkili bulunmuştur.

Ayrıca LS'li erkeklerde de anti ESMP-1 antikorları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (32). Genital LS'de bu antikorların varlığı kimi yazarlar tarafından epifenomen olarak da değerlendirilmektedir. Duyarlı epitelin idrar ile hasarlanması sonucu açığa çıkan antijenik özellikte yapıların antikor üretimine neden olduğu düşünülmüştür (32,33). ESMP-1 hem kadın hem de erkek genital LS'de anlamlı düzeyde yüksek saptanmış, ancak hastalığı başlatan bir faktör olarak bütünüyle kabul görmemiştir. Hastalığın gidişatı sırasında oluştuğu düşünülmüştür. Sonuç olarak ESMP-1 antikorları ile hastalık patogenezi ilişkisi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sherman ve arkadaşları (34) vulvar LS ve liken planus hastalarının %40'ından fazlasında büllöz pemfigoid 180 antijeninin NC16A bölgesine karşı reaktif T hücreleri raporlamıştır. Ancak diğer çalışmalarda hastalık aktivitesi ve tedavi cevabı ile anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

İnfeksiyon

Aside dirençli bakteriler, HPV, HCV, EBV gibi viral ajanlar ve bir spiroket olan *Borrelia Burgdorferi* gibi birçok infeksiyon ajanı ile LS arasında nedensel ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Liken sklerozun, akrodermatitis kronika atrofikansa klinik ve histopatolojik benzerliği nedeniyle *Borrelia Burgdorferi* ile ilişkilendirilmişse de çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bugüne kadar LS'yi tetiklediği bilenen bir mikrobiyal etken bulunamamıştır (19,35).

Travma ve kronik iritasyon

Genital LS cerrahi, genital pirsing kullanımı, girişimsel işlemler, travma ve büyük anatomik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca greft sonrası tekrarladığı gözlenmiştir (36). Sünnetsiz erkeklerde, prepisyum altında biriken epitelyal debris ve sekresyonların kronik fiziksel iritasyon, kronik balanit veya subklinik travma ile Koebner etkisi oluşturabileceği, ayrıca, üriner inkontinans ve navikulomeatal disfonksiyona bağlı idrara kronik maruz kalmanın iritan etki yaratabileceği ileri sürülmüştür. Doğumda sünnet olan erkeklerde, hipospadias, cerrahi girişim ve travma olmadıkça LS'nin çok nadir görülmesi bu görüşü desteklemektedir (33).

Vulvektomi sonrasında rekürrenslerin sık görülmesi Koebner fenomeni ile ilişkilendirilmiştir (6). Ayrıca LS'li vulva derisinin uyluğa transplantasyonu sonrasında kendiliğinden gerileme ve uyluk derisinden alınarak vulvaya yerleştirilen split deri greftinde LS gelişimi bildirilmiş, bu durum da Koebner fenomeni ile ilişkilendirilmiştir (21).

Seks hormon metabolizması

LS'nin kadınlarda östrojen düzeyinin düşük olduğu prepubertal ve postmenapozal dönemde sık görülmesi, prepubertal kızlarda menarş ile spontan gerileme ve topikal testesteron ve progesteron tedavisine yanıt alınması etiolojide hormonal faktörlerin rolü olduğunu düşündürmüştür. Tedavi almamış LS'li hastalarda serum dihidrotestesteron düzeyi düşük, serum testesteron ve androstenoidin düzeyi yüksek bulunmuştur (37). Bu sonucun androjenin periferik metabolizmasında önemli rol oynayan ve genital deride daha aktif olan 5 α redüktaz enzim düzeyindeki düşüklük ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (37).

Clifton ve arkadaşları (38), genital ve ekstragenital LS lezyonlarında androjen reseptörlerinde azalma saptamış ve bunu LS patogeneğinde seks hormonlarının sorumlu olması ile ilişkilendirmiş olup hastalığın progresyonu ile bu azalmanın daha da belirginleştiğini saptamıştır. LS'de androjen reseptör kaybının, lezyonlu deride androjen seviyesinin azalması gibi lokal bir olay sonucunda androjen reseptörlerinin rastgele inaktivasyonuna bağlı gelişebileceği düşünülmüştür. Bu rastgele inaktivasyon, düşük androjen seviyesinin devamı halinde, reseptör kalmayınca dek devam edebilir. Bazı olguların topikal testesteron tedavisine yanıt verip, bazılarının ise cevapsız kalmasını, erken evrede kullanılan topikal testesteronun kalan reseptörleri bağlaması ile açıklamıştır. LS'nin ilerlemesi ile androjen reseptör kaybının artacağı ve topikal testesteronu bağlayacak reseptör kalmayacağı görüşü öne sürülmüştür (38,39).

Bazı çalışmalarda topikal testesteron tedavisi ile semptomların gerilemesi ve klinik iyileşme yanında deri elastikiyetinde ve epidermis kalınlığında artış ve hiperkeratozda azalma gibi histolojik gerileme bulguları saptanmıştır (40-42).

LS'nin göreceli olarak östrojen düzeylerinin düşük olduğu dönemlerde sık görülmesi östrojen metabolizmasındaki değişikliklerinin etiyolojide rolü olabileceğini akla getirmiştir. Ancak topikal ve sistemik östrojenlerin tedavide etkisiz olup gebelik, östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi ile LS semptomlarında gerileme olmamaktadır (21,43).

Bağ dokusu değişiklikleri

LS'de dermal bağ dokusunda birçok değişiklik saptanmıştır. Vulvar LS'li hastalarda vulvar fibroblastlardan sentezlenen elastaz enzimi konnektif dokuda hasara ve kollajen sentezinde artışla birlikte aktif rejenerasyona neden olur (44).

Keratin farklılaşma belirteci olan keratin 6 ve 16 LS'de artmış hücre döngüsüyle ilişkili bulunmuş bu da artmış hiperproliferatif durum ile ilişkilendirilmiştir. Etkilenen vulvar deride geniş proliferatif kapasite izlenir. p53 geninde değişiklikler epidermal hücrelerde proliferasyon kapasitesinde farklılığa yol açar. ESMP-1 antikoru ise vulvar LS'li kadınların %75'inde hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur (3).

Proteolitik bir enzim olan elastaz aktivitesinde artış gözlenmiş ve LS'deki elastik lif değişikliklerinin deneysel olarak elastaz ile elde edilen değişikliklere benzer olduğu ortaya konmuştur. Bu değişiklikler LS'nin karakteristik bulgusu olan dermal elastik doku kaybı ile uyumludur. Nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelere ek olarak insan vulvasındaki fibroblastların da elastaz aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Fibroblastların, inflamatuvar infiltrasyonun azaldığı eski LS lezyonlarında, bağ dokusundaki değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (21,45).

İn vitro çalışmalarda, LS'de bağ dokusunda dejenerasyon ile birlikte kollajen ve glikozaminoglikan yapımının belirgin olarak arttığı ve aktif bir rejenerasyon süreci olduğu gösterilmiştir. Ancak başka bazı çalışmalarda ise kültürde çoğaltılmış LS'li fibroblastlarda kollajen yapım hızında azalma saptanmıştır. Ayrıca LS'li deriden sağlanan hücre kültürlerinde in vitro olarak kollajenaz aktivitesinde azalma olduğu öne sürülmüştür (45).

LS'da üst dermiste sklerotik zon ile uyumlu bölgede ESM yapıları olan tenaskin ve fibrinojenin arttığı, fibronektinin ise azaldığı saptanmıştır. Metalloproteinazların üretimini de uyaran bu yapılar, LS'deki bağ dokusu ve bazal membran değişiklikleri ile lezyonlardaki skarlaşma ve fragilite artışını açıklayabilir (45).

Bir başka çalışmada ise LS lezyonlarında kollajen tip I ve III ile kontrol dokularına göre daha homojen boyanma ve sklerotik zona uyan alanlarda elastin ve fibrilin ile azalmış boyanma saptanması, LS'li derinin fiziksel özelliklerinden fibrilin, kollajen ve elastindeki belirgin reorganizasyonun sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (45). Sklerotik alanda elastik liflerde kayıp ve yeni üretilen kollajen demetleri ile dejenere kollajen demetleri bir arada görülmektedir.

LS'de üst dermiste, sklerotik zonda hyalünorik asit (HA) birikimi gösterilmiş ve bunun ekstraselüler HA-bağlayıcı proteinlerden olan inter- α -tripsin inhibitörü (İTİ) ile ilişkisi gösterilmiştir. ESM'nin major komponenti olan HA, ESM yapısının organizasyonunda önemli rol oynarken, hücre çoğalması ve göçünü düzenler. Anormal HA birikimi, HA üretiminde artış veya HA yıkımında azalma sonucu gelişebilir. Ancak inflamatuvar uyarının, olasılıkla fibroblastlardan, HA üretimini arttırabileceği ve İTİ'nin lokal olarak aşırı üretimi ile HA makromoleküler agregatları oluşabileceği ve bu agregatların enzimatik yıkıma karşı dirençli olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (46).

İmmünohistokimyasal Çalışmalar:

İmmünokimyasal tekniklerdeki gelişmeler sonucu deri immün sistem elemanlarının lokal ve sistemik değişikliklerine odaklanılmıştır. Vulvar LS lezyonlarında dermiste CD1a+ hücreler ile HLA-DR+T hücre aktivasyonu ilişkili bulunmuş ve LS'de T hücre aktivasyonu olduğu düşünülmüştür (47).

Atrofik dermatozlarda epidermiste izlenen IL-6'nın LS'de de artmış izlenmesi, IL 6'nın atrofik dermatoz patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (21).

LS'li olguların histopatolojisinde görülen lenfosit infiltrasyonunun, çoğunlukla CD3+ (pan T hücre belirteci) hücreler ve az sayıda CD20+ (B hücre belirteci) hücrelerden oluştuğu gösterilmiştir. İnfiltrasyondaki T hücrelerin ise eşit sayıda CD4+ ve CD8+ lenfositlerden oluştuğu bildirilmiştir (48-50).

LS lezyonlarında çok sayıda görülen epidermotrofik ve dermal CD57+ lenfositler; lökoderma ve dermal skleroz gelişiminin yanısıra IL-4, IL-6, TGF- β gibi fibrojenik sitokin üretiminden ve IFN- γ 'nın düzeyindeki azalmadan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (48,51). CD57 antijeni CD4+ ve CD8+ lenfositlerin minör alt gruplarında gösterilmiştir.

LS'deki inflamatuvar hücreler ve keratinositler çevresinde HLA-DR ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Psoriasis, lupus eritematozus, morfea, liken planus ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi ortak yönü dermal lenfositik infiltrasyon olan diğer inflamatuvar dermatozlarda da keratinositlerde HLA-DR ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (52). LS'de keratinositler üzerinde HLA-DR ekspresyonunun gösterilmesi, keratinositlerin antijen sunumunda rol alabileceğini düşündürmektedir (21,53).

LS'nin dermal infiltrasyonunda bulunan aktive makrofajlar; IL-1, IL-4, IL-6 ve TGF- β gibi sitokin üretimine neden olmaktadır. Bu faktörler fibroblastları uyarak, kollajen, kollajenaz ve elastaz üretimi aracılığı ile LS'da dermal skleroz gelişimine yol açabilir. LS'daki skleroz; elastik lif kaybı, yeni oluşan ve dejenere kollajen demetleri ile karakterizedir (51).

Yaygın sklerotik bant saptanan eski lezyonlarda dahi epidermiste CD4 ve CD8 boyanan hücrelerin görülmesi bazal membrandaki inflamatuvar hasarın, LS için önemli ve devam eden bir süreç olduğunu düşündürmüştür (53).

Sonuç olarak LS'de inflamasyonda T hücreleri aktif rol oynamaktadır. Makrofajlardan salgılanan IL-1, IL-4, IL-6 VE TGF- β gibi fibrojenik sitokinler fibroblastlardan kollajen, kollajenaz ve elastaz sentezini uyarak dermal skleroza neden olmaktadır.

Oksidatif hasar

Birçok otoimmün ve malign hastalık patogeneğinde sorumlu tutulan oksidatif stresin LS'de otoimmünite ilişkisinde ve sekonder malignite gelişimde rolü olduğu düşünülmektedir. Vulvar LS'li dokuda özellikle epiderminin bazal tabakasında lipid peroksidasyonu ürünlerinde anlamlı artış, tüm biyopsilerde oksidatif DNA hasarı, enzimatik antioksidan savunmada bozulma ve dermiste skleroz ve inflamasyon alanında protein oksidasyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. LS hastalarında ESMP-1 proteinine karşı antikorlar saptanmıştır. Serbest oksijen radikallerine bağlı gelişen DNA hasarının ESMP-1 proteininde makromoleküler düzeyde değişikliğe yol açarak antikor gelişimine neden olduğu düşünülmüştür (54). Ek olarak apoptoz kontrolünde bozukluk ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde gecikme sonucu, reaktif oksijen ürünleri ile apoptotik hücre makromoleküllerinin etkileşiminin yeni epitop oluşumuna yol açabileceği bunun da otoimmünite gelişimi ile sonuçlanabileceği düşünülmüştür (55).

İnflamasyon karsinogenezde kritik rol oynar. Kronik inflamasyon sonucu oluşan serbest radikaller ve aldehidler gen mutasyonu ve kanser ilişkili proteinlerde translasyon sonrası modifikasyona yol açar. Bu değişiklikler DNA onarımı ve apoptozisde hasara yol açarak sekonder malignite gelişimine neden olabilir (56,57). Bu bilgiler ışığında LS'de kronik inflamasyonun oksidatif hasar ile yeni otoantijenlerin oluşumu ve sekonder malignitelere neden olabileceği söylenebilir (58).

2.1.5. Klinik Özellikler

LS kadınlarda sıklıkla anogenital bölgede izlenirken erkeklerde genital bölgede sınırlı kalır, perianal bölge tutulmaz.

Kadınlarda anogenital LS; interlabial sulkus, labia major, labia minor, klitoris ve çevresinde, perine ve perineal bölge üzerinde yerleşir. Vajina ve serviks korunurken mukokutanöz bileşke yerinde (vestibulum) tutulum görülebilir. Vakaların %30'unda perianal lezyonlar bulunur (10,19,35). Vulvar ve perianal tutulum birlikte olduğunda anogenital bölgede 'sekiz harfi' görünümü oluşur (19,35).

Gluteal ve genitokrural bölgelere yayılabilir. Koebnerizasyon nedeniyle LS epizyotomi skarı üzerinde görülebilir.

Klasik vulvar LS porselen beyazı, birleşerek plak oluşturan papüllerden oluşur. Erken lezyonlarda apendisyal açıklıkların tıkanmasına bağlı foliküler tıkaçlar görülebilir. Lezyonlar hemorajik, purpurik, hiperkeratotik, büllöz, erode veya ülser olabilir (35). Fissürler en sık arka forşet, perianal, interlabial kıvrımlarda ve klitoris çevresinde izlenir. İntrotus sarı mumsu görünümde olabilir. Labia minorlerde görülebilen fordyce lekeleri kaybolur. Erken dönemde ödem en belirgin bulgu olabilir (21). Kaşımaya bağlı anogenital bölgede ekskoriasyon ve hafif likenifikasyon izlenebilir. Artmış deri frajilitesi nedeniyle kaşıma ya da cinsel ilişki sonrası kanama veya peteşi ve ekimoz görülebilir. Erken dönemlerde anatomik yapı korunurken hastalık ilerledikçe labia major ve labia minor ayrımı silinir, labia minor füzyonu ve klitoriste gömülme oluşur. İntrotus ve perianal büzüşme sonucu disparoni ve fissürler oluşur. Hastalığın son aşamasında vulvar yapılar füzyon nedeniyle silikleşir (13).



Şekil 1: Vulvada atrofi, klitoris gömülü, labia minörler tamamen silinmiş kadın hastada genital LS ve aynı hastada perianal tutulum

En belirgin semptom kaşıntı olup şiddetli ve inatçı olabilir ya da uyku düzenini etkileyecek şekilde geceleri artabilir. Diğer semptomlar arasında yanma-ağrı, iritasyon, disparoni, disüri, üriner ve fekal inkontinans, genital ya da anal kanama, labial füzyon yer alır. Cinsel ilişki veya defekasyon sırasında ağrılı fissürler gelişebilir. İlerlemiş hastalıkta labia minörlerin üretra üzerine füzyonu ile dizüri ya da idrar yapmada güçlük olabilir. Disparoni introital darlığa bağlı gelişen geç bir

semptomdur. Klitoris füzyonu seksüel istekte azalma hatta anorgazmiye neden olabilir. Disparoni LS'ye ek olarak postmenapozal kadınlarda azalmış östrojen düzeyi ile de ilişkili olabilir (3). Vakaların %9'u asemptomatik olup klinik muayene ile tanı konur (59).



Şekil 2: 62 yaş kadın hastada vulvada sklerotik kanamalı-eroziv plak, labium minörlerde kısmi füzyonun izlendiği genital LS

Kız çocukta anogenital yerleşimli LS'ye, sıklıkla kaşıntı ve yanma eşlik eder. Konstipasyon sık görülür (60). Ek olarak dizüri görülebilir. Ekimoz belirgin olabilir, bu durumda cinsel istismar ile karışabilir. Cinsel istismar varlığında koebnerizasyon nedeniyle LS şiddetli klinik seyir gösterebilir. Geç prepubertal dönemde ortaya çıkan, tedaviye iyi yanıt alınamayan, cinsel yolla bulaşan hastalıkların eşlik ettiği LS ve istismara ait ek bulgular varlığında cinsel istismar akla gelmelidir. LS lezyonlarda geçici olarak milia izlenebilmektedir (10,35). Kız çocuklarında perianal tutulum siktir. Ağrılı fissürler konstipasyona neden olur (10,19). Puberte döneminde kendiliğinden iyileşen vakalar bildirilmesine karşın kronik seyir izleyebilir. Semptomatik iyileşme olabilir ancak genellikle puberte ile tamamen gerileme olmaz. Retrospektif bir çalışmada 21 postpubertal kız değerlendirilmiş, çoğunda hastalık daha az aktif olsa da semptom ve bulguların %76 hastada devam ettiği gözlenmiştir (61). 12 çocuğu kapsayan prospektif yapılan bir çalışmada hastaların %25'inde menarş öncesi tamamen iyileşme gözlenirken %75'i pubertede devam etmiş ve yarısında belirgin anatomik değişiklikler gözlenmiştir (62).

Erkeklerde genital yerleşimli LS'de en sık rastlanılan semptomlar kaşıntı, yanma, sünnet derisini geri çekmede güçlük ve idrar akımında zayıflıktır.

Prepisyum, koronal sulkus ve glans penise yerleşir. Daha nadir olarak meatal/üretal tutulum izlenebilir. Penis shaftı ve skrotum nadiren tutulur (10,63). Soluk, atrofik ve sklerotik plaklar izlenir. Prepisyumun ucunda sklerotik beyaz halka tipiktir. Prepisyumda oluşan darlık sonucu erektil disfonksiyon ve ağrılı ereksiyon yakınmaları görülür. Yetişkin erkeklerde fimozisin sebebi %11-30 LS'dir. Sünnet sikatriksi üzerinde nüksler olabilir. Perimeatal bölge tutulduğunda postinflamatuvar sikatriks gelişimine ve obtrüksiyona yol açabilir (10). LS tanılı erkeklerin sadece %6'sı sünnetli bulunmuştur. LS sünnetsiz erkek hastalığı olarak kabul edilebilir. Perianal tutulum erkeklerde çok nadirdir. Ekstragenital tutulum erkeklerin %1.5'inde izlenir (64).

Erkek çocuklarda genital bölgede sıklıkla prepisyum tutulur ve en sık bulgu fimozistir. LS, fimozisli çocuklarda %14-100 oranında bildirilmiştir. Perianal tutulum çok nadir görülür (23). Asemptomatik seyredebilir. Şiddetli tutulumda dizüri ana semptom olabilir (65).

Ekstragenital LS sıklıkla gövdenin üst kısmı, boyun, meme altı, el bilekleri, omuzlar ve aksiller bölgede yerleşir. Kadınlarda gluteal ve lateral femoral bölgelerde de görülebilir. Yüz, saçlı deri, oral mukoza, el, ayak ve tırnaklara nadiren yerleşir (19,35,66). Porselen beyazı, soluk, atrofik yama ve plaklar, folliküler çukurlar tipik özelliğidir. Ayrıca büllöz, anüler, blaşko çizgilerini izleyen ve keratotik varyantlar da görülebilir. Ekstragenital yerleşimde koebnerizasyon sıklıktır. Bası bölgelerinde, eski cerrahi ve radyoterapi sikatrislerinde, travma bölgelerinde ortaya çıkma eğilimi gösterir (10,67). Her iki cinsiyette de genellikle asemptomatiktir. Nadiren kaşıntılı olabilir. Ekstragenital tutulum, anogenital belirtiler ile birlikte veya tek başına görülebilir (68).



Şekil 3: 16 yaş kadın hastada ayak bileği medialinde beyaz sklerotik papül ve plaklarla karakterize ekstragenital LS



Şekil 4: 77 yaşında kadın hastada genital LS'ye eşlik eden ekstragenital tutulum



Şekil 5: 47 yaşında kadın hastada lumbosakral bölgede periferi beyaz sklerotik, merkezinde kalın cidarlı bül izlenen ekstragenital LS

2.1.6. Histopatolojik Özellikler

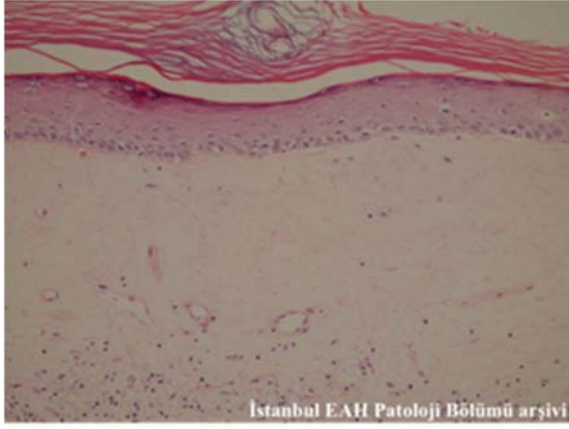
Liken sklerozun kendine has histopatolojik özellikleri mevcuttur. Biyopsi yapılması ile hem malign değişiklikler dışlanmış olur hem de eroziv liken planus, sikatrisyel pemfigoid, liken simpleks kronikus ve morfea gibi ayırıcı tanıya giren hastalıklar ile ayrımı yapılır (13).

Liken skleroz histolojik özellikleri genel olarak epidermal atrofi, dermiste kalınlaşma, T hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrasyon ve skleroz ile karakterizedir (35).

Lezyonun evresine göre patolojik özellikler farklılık gösterir. Erken dönemde bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve yüzeysel dermiste histiyosit ve plazma hücrelerinin eşlik ettiği band tarzı lenfositik infiltrasyon dikkat çeker. Vakuoler dejenerasyon şiddetli olduğunda büll formasyonu görülebilir (13). Akantoz (likensimpleks kronikus'un eşlik ettiği olgular dışında) ve hücresel atipi beklenen bir özellik değildir (69,70). Kornifiye plaklara bağlı foliküler oklüzyon atrofi ve deri eklerinde kayıp ile sonuçlanır (71). Lezyon eskidikçe, rete sırtları silinerek epidermal atrofi ve hiperkeratoz belirgin hale gelir. En dikkat çeken özellikler papiller dermiste izlenir. Erken dönemde izlenen ödem ve homojenizasyon geç dönemde yerini hyalinizasyon ve skleroza bırakır (6). Papiller dermiste elastik lifler kaybolur. Başlangıçta dermoepidermal bileşkede (DEB) izlenen inflamatuvar infiltrat dermise doğru kayar. İlerleyen süreçte fibrozis gelişir.

Geç dönemde izlenen tipik histopatolojik bulgular epidermal atrofi, hiperkeratoz, bazal membranda kalınlaşma, hyalinize alan şeklinde gözlenen seyrek elastik lifleri ve şişmiş kollajen lifleri barındıran subepidermal ödem ve bu bölgenin hemen altında belli belirsiz lenfositik infiltrasyondur. Konnektif doku değişikliklerinin izlendiği hyalinize alan ile dermal infiltrat arasında dilate kan damarları yer alır. Sklerotik bölgede eşit oranda CD4 (+) ve CD8 (+) T hücreleriyle beraber makrofajlar, mast hücreleri bulunur. Artmış mast hücreleri inflamasyon, ekstrasellüler matris değişiklikleri ve kaşıntıyı açıklayabilir (13). LS'de hastaların üçte birinde epidermiste atrofi yerine diffüz skuamöz hiperplazi bulgusuna

rastlanılmaktadır. Skuamöz hiperplazi genellikle kronik kaşıntıya bağlıdır. Yine de görüldüğünde malignite riski açısından takip gerektirir (13,35,63).



Şekil 6: Epidermiste hiperkeratoz, bazal membranda vakuoler değişiklikler, yüzeysel dermiste homojenizasyon ve telenjektazi ile orta dermiste lenfositik infiltrasyonun izlendiği LS histopatolojisi

Yüzeysel dermiste izlenen hyalinizasyon ekstraselüler matriks kompozisyonunda değişikliklerle beraberdir. Ekstraselüler matriksteki değişiklikler LS etiyojisine dair ipucu olabilir (6). Bu bölgede kollajen I, III, elastin, fibrilin, tenaskin, fibrinojen ve fibronektinin dağılımı değişmiştir. Ekstraselüler matriks kompozisyonundaki bu değişikliklerin LS’de sikatriz sürecini başlattığı ve derinin incelmeye yol açtığı düşünülmüştür (72). Elektron mikroskopik incelemede, kollajen liflerinde matürasyon kaybı, çapraz çizgilenme kaybı ve hücre içinde matür kollajen kümeleri izlenir (13,35). Statik ve tedavi almamış LS’de aktif kollajen dejenerasyon ve rejenerasyon döngüsüne dair kanıtlar mevcuttur. Bu yıkım ve yapım döngüsünün geç dönem lezyonlarda izlenen skleroza neden olduğu düşünülmektedir (6). İmmünohistokimyasal incelemede, üst dermiste elastin ve fibrilin liflerinde parçalanma ve azalma görülür (13,35). Üst dermiste bir antiadezyon molekülü olan tenaskinde artış izlenir. Tenaskin tümörlerde ve yara iyileşmesinde de artar. Fibronektin ekspresyonu papiller dermiste azalırken derin dermiste artar (45).

2.1.7. Liken Skleroz Ve Morfea

Morfea klinik ve histopatolojik bulgularıyla LS ile karışabilen kronik selim bir deri hastalığıdır. LS ve morfea aynı hastalığın farklı tezahürleri olarak değerlendirilebildiği gibi tamamen farklı iki antite olarak da kabul edilebilmektedir

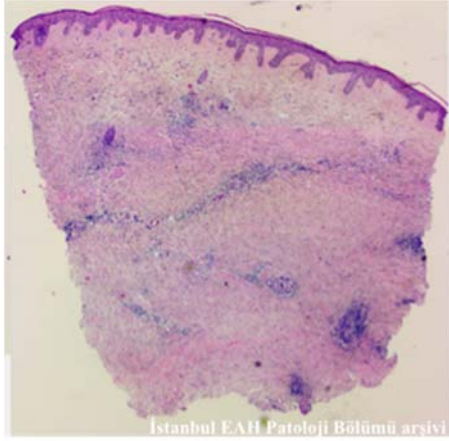
(13). Morfeanın klasik klinik görünümü lividi ya da kahverenginde endure kenarlara sahip yüzeyi parlak oval plaklar şeklindedir (73). Morfea histopatolojisinde erken evre inflamatuvar lezyonlarda perivasküler ve intertisyel lenfositten baskın histiyosit ve plasma hücresinden oluşan yoğun hücre infiltrasyonu izlenirken sklerotik fazda dermal infiltrasyon azalır, retiküler dermis ve daha derine uzanan kalınlaşmış kollajen lifleri ve skleroz izlenir (74). Bazı otörler LS ve morfeanın patolojik olarak ayrılabilceğini düşünürken bazıları aynı hastada beraber görülebileceğini düşünmektedir. Bir çok çalışmada LS ile morfea birlikteliği gösterilmiştir (75-77). Wallace (1), 380 LS hastasının 13'ünde morfea birlikteliğini raporlamıştır. Sonraki çalışmalarda LS ile morfea aynı bölgede aynı biyopsi materyalinde izlenmiştir (76). Bu çalışmalarda özellikle ekstragenital liken skleroz ile birliktelik saptanmıştır.

Bu çalışmalar LS ile morfea arasında olası bir ilişkiyi gündeme getirmektedir. Winkelmann (78) LS ve morfeanın aynı hastalığın spektrumu olduğunu ve LS'in bir subepidermal morfea olduğunu düşünmektedir. Bazı otörler ise tamamen farklı durumlar olduğunu düşünmektedir. Patterson ve Ackerman (79) LS ve morfea birlikteliği olarak düşünülen 24 hastayı histopatolojik olarak tekrar değerlendirmiş, epidermis ve papiller dermiste LS benzeri değişiklikler olsa bile bu vakalarda DEB'de vakuoler dejenerasyonun az olması ve likenoid infiltrasyonun olmaması, ek olarak retiküler dermiste inflamatuvar infiltrat ve sklerozun olması nedeniyle bu vakaları sadece morfea ile uyumlu bulmuştur.

Şüphede kalınan olgularda LS ile morfeayı ayırmak için bazı histopatolojik teknikler önerilmiştir. Yüzeyel dermiste elastin boyamasının belirgin olarak az olması ya da tamamen kaybolması LS lehine bir bulgu olarak düşünülmüştür (80,81). Kollajen sentezi morfeada artmış bulunurken LS'de azalmış ya da artmış olmakla beraber daha belirsizdir (44,82,83). İn vitro fibroblast örneklerinde morfeada daha belirgin olmak üzere her iki hastalıkta da kollajen sentezi artmış bulunurken glikozaminglikan sentezi sadece LS'de artmış bulunmuştur (84).



Şekil 7: 20 yaşında kadın hastada jeneralize morfea ve LS birlikteliği



Şekil 8: Bazal tabakada fokal alanda vakuoler değişiklikler, subepidermal alanda dermiste bir zon halinde ödem ve hyalinizasyon; derin dermiste kollajen liflerinde şiş-kaba-eozinofilik görünüm ile sklerozun izlendiği LS ve morfea birlikteliği

2.1.8. LS Ve Malignite İlişkisi

Vulvar ve penil LS'de SHK riski artmıştır. Literatürde yalnızca 1 vakada ekstragenital LS ilişkili SHK bildirilmiş olup ekstragenital LS'de risk yok kabul edilir (85).

Genital LS, yaklaşık %3 ile 7 oranında malign dönüşüm riski ile SHK'a ilerleyebilir (86). Dikkatli bir histopatolojik inceleme ile vulvar SHK örneklerinin %60'ında LS bulguları saptanmaktadır (10). 976 vakalık retrospektif bir çalışmada vulvar LS'li hastalarda SHK riski %3.8 bulunmuştur (87). Finlandiya'da 1970-2012 yılları arasında kayıtlı 7.616 LS'li kadın hastanın 182'sinde (%2.3) vulvar SHK saptanmıştır. Normal popülasyona göre vulvar SHK riski artmış bulunmuştur. Yine 4

hastada vajinal kanser gelişmiş ve ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada serviks ve akciğer kanseri riski ise normal populasyona göre düşük bulunmuştur (88).

LS'de vulvar SHK diferansiye vulvar intraepitelyal neoplazi 3 (dVIN 3) üzerinden gelişir. Diferansiye form, VIN vakalarının %2-10'unu oluşturur. LS, dVIN için bir predispozan faktördür (89). DVIN; klasik-HPV ilişkili VIN'e göre daha yüksek malignite riskine sahip olup daha kısa sürede ilerleme gösterir (90). Moleküler düzeyde dVIN özellikle p53 geninde yüksek oranda mutasyona sahiptir. DVIN çoğunlukla bitişik LS ve/veya kronik inflamatuvar dermatozlarla beraberdir. Klinik olarak fokal gri-beyaz renkte yüzeyi pürüzlü, sınırları silik kalın plak şeklindedir (91).

Skumöz hücreli karsinoma ilerleyen liken skleroz örneklerinde parakeratoz, displazi, hiperplazi ve bazal hücre atipisi izlenmiş olup bu bulguların izlendiği LS hastalarının SHK'ya dönüşümü açısından yakın takipte olması gerektiği vurgulanmıştır (92).

Literatürde, LS ve penil SHK ile ilgili daha az veri bulunur. Erkeklerde LS ilişkili penil SHK oranı %4 ile 50 arasında değişmektedir (93). Penil SHK tanılı hastalarda histolojik kesitler incelendiğinde %32-50 oranında LS bulgularına rastlanılmıştır. VIN kategorisine benzer şekilde penil intraepitelyal neoplazi (PeIN)-2 ve PeIN-3 öne sürülmüştür. LS ile ilişkili diferansiye PeIN'de histopatolojik olarak akantoz ve ortokeratotik hiperkeratoz (skuamöz hücre hiperplazisi) görülür. LS tanısından SHK gelişimine uzanan süre 14 ile 30 yıl arasında değişir (93).

Literatürde LS ve verrüköz karsinom birlikteliği (diğer adıyla Buschke Lowenstein tümörü); 12'si vulvada, 17'si peniste olmak üzere toplam 29 hastada bildirilmiştir. LS ve verrüköz karsinom gelişime dair mekanizmalar net bilinmemekle birlikte etiyojide HPV, p53 gen mutasyonu, kronik inflamasyon, oksidatif stres gibi faktörler öne sürülmüştür (19).

Literatürde anogenital LS ve bazal hücreli karsinom (BHK), melanom, Merkel hücreli karsinom ile birliktelikler vaka bildirileri şeklinde sınırlıdır. LS'nin

bu malignitelerin gelişimindeki rolü hakkında veya bu hastalıklarda daha sık görüldüğüne dair yeterli kanıt yoktur (10,19).

Sonuç olarak LS hastalarında normal popülasyona göre SHK riski artmıştır. Liken skleroz hastalarının kanser gelişimi riski açısından bilgilendirilmesi ve belli aralıklarla takip edilmesi önemlidir. Şüpheli ülseratif veya kabarık lezyonlardan biyopsi alınmalı ayrıca hem hasta hem de doktor tarafından anogenital LS lezyonları takip edilmelidir (43).

2.1.9. Tanı

Tanı ayrıntılı dermatolojik muayene ile klinik olarak konabilir. Ancak klinik tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkları dışlamak amacıyla çoğu zaman biyopsi alınır (94). Biyopsi lezyon kenarından alınmalıdır (43). Tipik klinik görünümü olgularda, özellikle de çocuk hastalarda biyopsi şart değildir. Tanıda güçlük yaratan atipik görünümü veya neoplazik değişim şüphesi uyandıran lezyonlarda biyopsi mutlaka alınmalıdır. İzlem sırasında inatçı erozyon, eritem, hiperkeratotik papül ve plakların olması, yeni verrüköz papüler lezyonların oluşması durumunda olası neoplaziler açısından biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Morfea ile birliktelik düşünülen olgularda da biyopsi yapılmalıdır. LS'de biopsi alma endikasyonları tablo 1'de gösterilmiştir (10,13,68,94).

Histopatolojik incelemede epidermiste incelme, hiperkeratoz, foliküler tıkaç, bazal tabakada vakuoler değişiklikler ve bant tarzında lenfosit infiltrasyonu izlenir. Erken dönemde subepidermal ödem, lezyon eskidikçe kollajen hyalinizasyonu ve skleroz izlenir (3).

Tablo 1: Liken Sklerozda Biyopsi Alma Endikasyonları

Liken Sklerozusda Biyopsi Alma Endikasyonları
<ul style="list-style-type: none">○ İnatçı erozyon, eritem, hiperkeratotik papül veya plak varlığı○ Verrüköz papüllerin belirmesi○ Tedaviye yanıt alınamaması○ Tedavi değişikliği planlanması○ Pigmente lezyon varlığında

Dermoskopide erken lezyonlarda izlenen sarımsak renkte komedo benzeri açıklıklar histopatolojik olarak foliküler tıkaçlara işaret eder (95,96). Geç dönem lezyonlarda ise beyaz krizalit benzeri yapılar izlenir. Bu yapılar histopatolojik olarak kollajen homojenizasyonuna karşılık gelir (97). Beyaz yapısız alanlar hiperkeratoz ve epidermal atrofi, lineer ve noktasal damarlar ise epidermal atrofiyle beraber genişlemiş kan damarlarını gösterir (97,98).

Eroziv LS'de rutin mikrobiyolojik kültür alınması gerekli değildir. Kandida ve herpes simpleks enfeksiyonunu dışlamak amacıyla ya da LS ile birlikteliği nedeniyle, belirtilerin şiddetlendiği veya tedaviye yanıtızsızlık durumunda ve ayrıca vajinal akıntı varlığında kültür alınması önerilir (10).

Kadınlarda en sık vulvar pruritus sebepleri (68,94) Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 2: Kadınlarda En Sık Vulvar Pruritus Sebepleri

AKUT	KRONİK
<ul style="list-style-type: none">○ Kontakt dermatit<ul style="list-style-type: none">-Allerjik-İrritan○ Enfeksiyonlar<ul style="list-style-type: none">-Fungal<ul style="list-style-type: none">Vulvovajinal kandidiyazTinea kruris-Bakteriyel<ul style="list-style-type: none">Bakteriyel vajinozis-Viral<ul style="list-style-type: none">Human papilloma virus-Diğer<ul style="list-style-type: none">TrikomoniyazSkabiyez	<ul style="list-style-type: none">○ Kontakt dermatit<ul style="list-style-type: none">-Allerjik-İrritan○ Dermatozlar<ul style="list-style-type: none">-Liken sklerozus-Liken simpleks kronikus-Liken planus-Psöriazis○ Neoplazi<ul style="list-style-type: none">-Vulvar kanser-Meme dışı paget hastalığı○ Enfeksiyonlar<ul style="list-style-type: none">- Human papilloma virus,-Kronik-tekrarlayan kandida○ Vajinal atrofi

2.1.10 Tedavi

Liken sklerozda tam kür genellikle mümkün değildir ve uzun dönem takip gereklidir. Ancak tedavi ile sıklıkla kontrol altına alınır. Tedavide amaç kaşıntı, ağrı, dizestezi gibi yakınmaları gidermek, anatomik bozukluk ve komplikasyon gelişimini önlemek ve henüz kanıtlanamamış olsa da malign dönüşümün önüne geçmektir (35,94,99). Tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır. Anogenital LS tedavi seçenekleri Tablo 3'te özetlenmiştir. LS tedavisinde ilk seçenek çok güçlü etkili topikal kortikosteroidlerdir. KS tedavisinin etkili olmadığı durumlara yaklaşım Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3: Anogenital Liken Skleroz Tedavi Yaklaşımı

Anogenital liken sklerozis tedavi yaklaşımı
<ul style="list-style-type: none">• İritanlardan ve idrar temasından kaçınılmalı, sabun kullanımı azaltılmalı• Nemlendirici kullanılmalı• Enfeksiyonlar tedavi edilmeli• Çok güçlü ya da güçlü topikal kortikosteroidlerin 4 hafta her gece, 4 hafta gün aşırı ve 4 hafta haftada 2 gün kullanımı, devam eden inflamatuvar süreci baskılamak için idame tedavisi• Kortikosteroidlere dirençli olgularda erkeklere sünnet önerilmeli, topikal kalsinörin inhibitörleri, fototerapi, hiperkeratotik lezyonlarda topikal retinoidler, sistemik retinoidler kullanılmalı ya da fotodinamik tedavi uygulanmalı• İntraepitelyal neoplazi, karsinom ve komplikasyonlarda cerrahi tedavi• 6 aylık aralıklarla uzun süreli takip

Tablo 4: Kortikosteroid Tedavisinin Etkili Olmadığı Durumlara Yaklaşım

Kortikosteroid Tedavisinin Etkili Olmadığı Durumlara Yaklaşım
<ul style="list-style-type: none">○ Tedaviyi doğru dozda ve sıklıkta kullanımı sorgulanmalı○ Süperenfeksiyon dışlanmalı○ İntralezyoner kortikosteroid tedavisi gerekliliği değerlendirilmeli○ Topikal ajana karşı olası alerjik reaksiyon açısından değerlendirilmeli○ Tanıyı teyit etmek ve maligniteyi dışlamak için biyopsi alınmalı○ Postmenapozal vulvovajinal atrofi gibi diğer nedenler araştırılmalı

2.2. SEKS HORMON RESEPTÖRLERİ

Östrojen ve androjenler steroid hormon grubunda olup esas olarak adrenal bez, over, testis, plesentadan salgılanarak spesifik hücre içi reseptörleri aracılığıyla etki gösterir. Seks hormonları üreme organlarındaki önemli etkileri yanısıra farklı dokularda fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynar. Seks hormonlarının deri üzerinde de birçok etkisi vardır.

2.2.1. Östrojen Reseptörleri

Östrojen, tüm memelilerin fizyolojisinde önemli rol oynayan steroid yapıda bir seks hormonudur. Östrojen sentezinin en önemli kaynağı overler olmakla birlikte son yayınlar farklı birçok dokuda da sentezlendiğini ve lokal güçlü etkileri olduğunu göstermiştir (100,101). Östrojenlerin epidermal keratinosit, dermal fibroblast ve epidermal/foliküler melanositler üzerinde önemli etkileri vardır. Ek olarak kıl folikülü, sebace bezler ve ter bezleri gibi deri eklerinde de düzenleyici etkisi vardır. Österojenler deri yaşlanması, pigmentasyon, sebum üretimi ve deri kanserinde de önemli düzenleyici rol oynar. Östrojenlerin bu etkileri iki hücre içi (östrojen reseptör α ve β) ve bir hücre yüzey reseptörü aracılığıyla gerçekleştirdiği gösterilmiştir (102).

Klasik östrojen reseptörü ilk kez 1986 yılında tanımlanmış olup tek östrojen reseptörü olarak kabul görmüştür. Ancak 1996 yılında sıçan prostatı (103) ve insan testisinde (104) ikinci bir östrojen reseptörü kodlayan gen bulundu. Klasik östrojen reseptörü östrojen reseptör α , yeni bulunan reseptör de ÖR β olarak adlandırıldı. Bu iki reseptör aynı genin farklı transkripsiyon bölgeleri olmayıp farklı kromozom üzerindeki farklı genlerle kodlanmaktadır. ÖR β geni 14. kromozomda, ÖR α ise 7. kromozomda yer alır (105). ÖR α ve β steroid reseptör süper ailesinde yer alır ve hücre içi reseptörler olup uzun süreli transkripsiyon etkisi vardır. 17 β östradiol her iki reseptöre benzer bağlanma profili gösterir. Dokulardaki dağılımları, transkripsiyon aktiviteleri ve eksikliklerinde fenotipik özellikler farklılık gösterir (106). ÖR α kadın ve erkek üreme organlarında, kadın meme dokusunda, her iki cinsiyette kardiovasküler sistem, kemik ve beyinde bulunur. ÖR β ise daha yaygın olup üreme organlarına ek olarak akciğer, kalp, mesane, adrenal bez, timus, böbrek, hipofiz bezi, hipotalamusda eksprese edilir (107). Overde ÖR β 'nin belirgin ekspresyonu izlenirken uterusda ÖR α baskındır (100). Ayrıca erkek üreme

organlarında ÖR β , AR ekspresyonuna paralellik gösterir ve prostat dokusunda güçlü bir şekilde eksprese edilir (108). Bu farklı ekspresyon paterni bu iki reseptörün hücreye özel farklı rolleri olduğu fikrini destekler. Ayrıca bazı dokularda her iki reseptörün de eksprese edilmesi iki reseptörün birbirini etkilediğini gösterebilir. Östrojenin klasik genomik yolağa ek olarak bazı dokulardaki hızlı etkileri östrojenin ÖR α ve β haricinde başka reseptörü olduğunu düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda östrojenin bu hızlı etkilerinin G protein bağlı membran reseptörü aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (101).

1966 yılında sıçanlarda östrojenin kollajen sentez, maturasyon ve döngüsünü uyardığı gösterilmiştir (109). Ayrıca fare derisinde hyalüronik asit sentezini ve epidermiste mitotik aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı bilinmektedir (110,111). Sıçanlarda uzun süreli uygulanması ise epidermis kalınlığını azaltmıştır (110,112). 1970 yılında yapılan otoradyografik çalışmalarda farelerde östrojen enjeksiyonu sonrası östrojenin deride lokalize olduğu gösterilmiştir. Radyoaktivitede epidermis, dermal fibroblastlar ve kıl foliküllerinde lokalizasyon saptanmıştır. Bu da östrojenin deride hedef dokularını işaret etmektedir (113). Gonadektomili farelerde östradiol tedavisi her iki cinsiyette de epidermal kalınlığı arttırmıştır (114). Östrojenin kadınlarda epidermiste mitotik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Son çalışmalar ÖR α , ÖR β ve her iki reseptörü eksik farelerde östrojenin epidermal keratinositler üzerindeki etkilerinin ÖR α ile ilişkili olduğunu göstermiştir (115). Bazı çalışmalarda epidermal keratinositlerde sadece ÖR β ekspresyonu gösterilse de (116,117) sonraki çalışmalarda her iki reseptörün de eksprese edildiği gösterilmiştir (118). Östrojen keratinosit proliferasyonu arttırmakla birlikte granulosit makrofaj koloni stimulan faktör sentezini de artırır (119). Bu faktör yara kenarındaki keratinositlerden sentezlenip endotel hücre migrasyon ile neovaskülarizasyon ve reepitelizasyonu uyarır (120). Östrojenin bcl-2 ekspresyonu yoluyla epidermal keratinosit kültüründe hidrojen peroksite bağlı apoptozisi engellediği gösterilmiştir (121). Östrojenin psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların gelişimini baskıladığı düşünülmektedir. Kanda ve Watanabe (122) östrojenin bu etkisini monosit kemotaktan protein 1 (MCP-1) sentezini inhibe ederek gösterdiğini savunmaktadır.

Östrojenin deri fotoyaşlanması üzerine koruyucu etkileri olduğu düşünölmektedir. Overektomi nedeniyle östrojen düzeyi azalan sıçanlarda UVB duyarlılığı artmaktadır, buna paralel olarak fotoyaşlanma hızlanmakta, derin çizgilerde artış, deri elastikiyetinde azalma ve dermal elastik liflerde hasar izlenmektedir (123).

Östrojen epidermal karsinogenez ile ilişkilidir. Uzun süreli uygulama sonrası farelerde SHK, sıçanlarda BHK riski artmaktadır. Aynı çalışmada hipofizektomi ve gonadektomi karsinogenezis ilerleyişini inhibe etmiştir (124).

İnsan derisinde östrojen; kollajen içeriğini ve kalitesini, deri kalınlığını ve damarlanmayı artırır (125). Postmenapozal hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda kollajen içeriğinde her yıl %2 oranında azalma saptanmıştır (126). Topikal östradiol tedavisi ile hidroksiprolin düzeyi önemli ölçüde artmıştır. Mikroskopik incelemede kollajen ve elastik liflerde morfolojik iyileşme izlenmiştir (127). Son zamanlarda östrojen ile yara iyileşme hızı ve kalitesi ilişkili bulunmuştur. Her iki cinsiyette yaşlılıkta azalan yara iyileşmesinde topikal östrojen tedavisi ile düzelme sağlanmıştır (128). İnsan dermal fibroblast kültürlerinde ÖR α ve β mRNA ve protein ekspresyonu gösterilmiştir. ÖR β baskın olarak nükleusta yer alırken iken ÖR α 'nın ise hem sitozolda hem de nükleuste ekspresyonu gösterilmiştir (129). Ancak ÖR β 'nin mRNA düzeyleri ÖR α 'dan yüksek saptanmıştır. Postmenapozal kadınlarda dermal fibroblast kültürlerinde östradiol ile ÖR β ekspresyonunda artış izlenmiştir. Bu da ÖR α ile β oranını değiştirir (130). Kanseri gibi bazı patolojilerde ÖR α ve β dengesi değişmiştir (131,132). Östrojenin iki farklı hücre içi sinyal yolağı ve bunların aynı hücredeki oranının önemi henüz tam olarak açıklanmış değildir.

2.2.2. Androjen Reptörleri

Deri, androjenleri hem de novo kolesterolden hem de içerdığı spesifik enzimlerle adrenal prekürsörleri kullanarak sentezleyebilir. Testesteron deride 5 α redüktaz enzimi aracılığıyla dihidrotestesterona (DHT) dönüştürülebilir. DHT diğer androjenlerin aksine aromatisasyon ile östrojene dönüşemez ve androjen reseptörüne daha güçlü afinite gösterir. Deride androjenler kıl büyümesi, sebum üretimi ve salgılanması, yara iyileşmesi ve deri bariyeri üzerinde etkilidir (133). AR ligand bağımlı nükleer transkripsiyon faktörü olup steroid, vitamin D ve retinoik asit

reseptörlerin de dahil olduğu nükleer reseptör süper ailesi içinde yer alır. Androjen reseptörleri nükleer proteinler olup değişik dokularda farklı oranlarda eksprese edilir (134). Androjen reseptörlerinin deride epidermal ve foliküler keratinositler, sebositler, ter bezi hücreleri, dermal papilla hücreleri, dermal fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri ve genital bölgede melanositlerde eksprese edildiği gösterilmiştir (135).

Erkek farelerde yara iyileşmesi sürecinde keratinositler, makrofajlar ve fibroblastlarda AR ekspresyonu gösterilmiştir (136). Yara iyileşmesi erken dönemindeki AR ekspresyonu reepitelizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir. Kastrasyon daha hızlı yara iyileşmesine neden olup inflamatuvar cevabın özellikle de TNF- α 'nın azalması ile ilişkilendirilmiştir. Benzer bulgular AR antagonisti flutamid tedavisi ile de gösterilmiştir. Paralel olarak endojen testosteron makrofajlardan proinflamatuvar sitokin sentezini artırarak yara iyileşmesini inhibe eder (136).

Yara iyileşmesindeki etkilerine ek olarak androjenler deri bariyer fonksiyonu üzerinde de rol oynar (137). Bozulmuş bariyer formasyonuna neden olan transepidermal sıvı kaybı erkek fetal sıçanlarda dişiye göre daha yüksektir. Gebe annelere östrojen dietilstilbestrol verilmesi ile fetal deri bariyeri hem morfolojik hem fonksiyonel olarak gelişmiştir. Öte yandan DHT eklenmesi fetal bariyer gelişimini geciktirmiştir. Flutamid tedavisi ile cinsiyet arası farklılıklar izlenmemiştir. Androjenin bariyer fonksiyonuna etkisi insan derisinde de benzerdir (138). Androjenlerin bu etkisi lipid sentez farklılığından ziyade epidermal lameller cisim formasyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir (133).

Androjenler deride kollajen sentezinde de rol oynar. Markova ve arkadaşları (139) erkek farelerde dişilere göre kollajen miktarı ve deri kalınlığının daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda hidrokspirolin düzeyinde de erkekler ve kadınlarda anlamlı farklılık izlenmiştir. Aynı çalışmada androjen duyarsızlığı ile karakterize testiküler feminizasyonda kollajen içeriği daha az bulunmuştur (139).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada genital ve ekstrasjenital LS tanılı kadın hastaların lezyonlarında androjen reseptörü, östrojen reseptörü α ve östrojen reseptörü β ekspresyonu, dağılımı ve yoğunluğunun belirlenmesi ve hastalığın klinik şiddet ve otoimmünite ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ OLUŞTURULMASI

Liken skleroz tanısı alan kadın hastaların lezyonlarında androjen reseptörü, östrojen reseptörü α ve östrojen reseptörü β ekspresyonu, dağılımı ve yoğunluğunun belirlenmesi, kontrol grubuyla karşılaştırılması ve androjen reseptörü, östrojen reseptörü α ve östrojen reseptörü β ekspresyonunun hastalık şiddeti ve eşlik eden otoimmün hastalıklarla ilişkisinin araştırılmasını amaçlayan retrospektif çalışma planlandı.

Çalışmaya başlamadan önce hasta ve kontrol grubu için çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakılma kriterleri belirlendi. Biyopsi örneklerin hangi teknikle ve boyayla değerlendirileceği, hastalık şiddetinin nasıl ölçüleceği ve eşlik eden otoimmün hastalıkların nasıl saptanacağı belirlendi. Hasta seçimi, çalışmaya alınma kriterleri, çalışmadan çıkarılma kriterleri ve çalışmaya son verme kriterleri araştırma protokolünde belirtildi. Elde edilen verilerin hangi istatistiksel yöntemle değerlendirileceği istatistik uzmanına danışılarak belirlendi. Bu araştırma protokolü esas alınarak İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna'na başvurularak etik kurul onayı alındı (EK 1).

Çalışma için gerekli olan mali destek İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından karşılandı.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU OLUŞTURULMASI

Olgular Ocak 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak LS tanısı konan ve kliniğimizde takip edilen kadın hastalar bilgisayar sisteminden taranarak belirlendi. Böylelikle toplam 43 kadın hasta saptandı. LS dışı nedenlerle

genital ve ekstragenital lezyonsuz normal deri alanını içerecek şekilde eksizyonel cerrahi yapılan benzer yaş grubu kadın hastaların blokları kontrol grubu olarak alındı. Bu amaçla İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Jinekoloji Bölümü tarafından genital ve ekstragenital deri eksizyonu yapılan kadın hastalar bilgisayar sisteminden tarandı. Liken skleroz bulgusu içermeyen ve parafin blokları boyamaya elverişli lezyonsuz normal deri alanını içeren 32 kadın hastanın blokları kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Klinik ve histopatolojik bulgularla LS tanısı konan, tanı sırasında alınan mevcut biyopsi örneğinde hormon reseptör boyası uygulanacak parafin blokta uygun doku örneğinin elde edildiği kliniğimizde takip edilen kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Patolojik olarak LS bulgusu olmayan ve lezyonsuz normal deri alanını içerecek şekilde eksizyonel cerrahi uygulanan biyopsi materyalleri kontrol grubu olarak seçildi.

3.2.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Klinik ve histopatolojik olarak LS tanısı doğrulanamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Androjen reseptörü, östrojen reseptörü α ve östrojen reseptörü β antikor boyası uygulanacak parafin blokta uygun doku örneğinin elde edilemediği olgular çalışmadan çıkarıldı.

3.3. ÇALIŞMA VERİTABANININ HAZIRLANMASI

Çalışmaya dahil edilen kadın hastaların adı, soyadı, yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, süresi, şiddeti kaydedildi. Hastalık süresi 12 ay ve daha kısa olanlar kısa, 12 aydan uzun süreli olanlar uzun olarak ayrıldı. LS'ye eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıkların (alopesi areata (AA), vitiligo, otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 DM, pernisiyöz anemi, psoriasis, morfea, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit)

kişisel ve aile öyküsü kaydedildi. Labratuvar tetkikleri incelendi, eksik olanlar kontrol sırasında istenerek TSH, T4, anti TPO, anti TG, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), anti siklin sitrülünlenmiş peptid (CCP), anti borrelia IgG ve anti borrelia IgM tetkikleri kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm LS hastaları aranarak kontrole çağrıldı. Tüm deri muayenesi yapılarak eksik olan tetkikleri istendi. Hastane sisteminde dosyalarında eksik olan bilgileri sorgulanarak kaydedildi. Tüm hastalara hastalığın takibi açısından kontrol randevusu verildi.

Liken skleroz hastaları tutulum bölgesine göre sadece genital bölgede lezyonu olanlar genital LS, sadece ekstragenitalde olanlar ekstragenital LS ve hem genital hem de ekstragenital tutulumu olanlar genital+ekstragenital LS olarak sınıflandırıldı.

Hastaların tanı esnasındaki menstrual durumları premenarş, premenapozal ve postmenapozal dönemlere göre kaydedildi.

Klinik ve histopatolojik değerlendirmede LS ve morfea bulgularının ikisinin de saptandığı hastalar LS+morfea birlikteliği olarak değerlendirildi.

3.4. DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN PARAMETRELER

3.4.1. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği LS polikliniğinde düzenli aralıklarla takip edilen hastaların tanı anında ve takipleri sırasında çekilen fotoğrafları, klinik bulguları ve hastalık şiddeti dosyaları taranarak saptandı. Hastalık şiddeti değerlendirilirken "Investigator's Global Assessment" (IGA) skor kullanıldı.

"Investigator's Global Assessment" (IGA) skor 4 noktalı Likert skalası ile değerlendirilir (Tablo 5).

Tablo 5: Hastalık Şiddeti Değerlendirilmesi

Investigator's Global Assessment (IGA) skor
0: Hastalık yok, inflamasyon bulgusu yok
1:Hafif hastalık, hafif eritem, infiltrasyon, likenifikasyon, ekskoriasyon
2:Orta hastalık, orta eritem, infiltrasyon, likenifikasyon, ekskoriasyon
3:Şiddetli hastalık, şiddetli eritem, infiltrasyon, likenifikasyon, ekskoriasyon

IGA skoru 0 ve 1 olanlar hafif, 2 ve 3 olanlar şiddetli klinik tutulum olarak sınıflandırıldı.

3.4.2. Laboratuvar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

Klinik ve histopatolojik olarak LS tanısı konan ve parafin blokları değerlendirmeye uygun olan hastaların tanı sonrası ve takiplerinde istenen laboratuvar tetkikleri hastanemiz bilgisayar dosya sistemi taranarak belirlendi. LS tanısı konulan hastalarda eşlik edebilecek otoimmün hastalıkları tespit etmek amacıyla tanı sonrası veya kontrollerinde bakılan TSH, T4, anti TPO, anti TG, hemogram, RF, ANA değerleri kaydedildi.

Laboratuvar tetkiklerini değerlendirirken TSH 0.34-5.6 uIU/mL ve T4 0.61-1.12 uIU/mL aralığı normal kabul edildi. Anti TPO 9 IU/mL, anti TG 4 IU/mL üstü değerler pozitif kabul edildi. RF 14 IU/mL üstü, anti CCP antikoru 0.40 IU/mL üstü değerler pozitif kabul edildi. ANA 1/100 ve üstü değerler pozitif kabul edildi.

Elisa yöntemi kullanılarak değerlendirilen serum *Borrelia burgdorferi* IgM ve IgG 12 IU/mL'nin altındaki değerler negatif kabul edildi. 12-18 IU/mL arası değerler sınırda pozitif olarak değerlendirilerek 4 hafta sonra tekrar çalışıldı. 18 IU/mL üstü değerler pozitif kabul edilerek westernblot yöntemi ile doğrulama testi yapıldı.

3.4.3. Eşlik Eden Otoimmün Hastalıkların Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen LS tanılı kadın hastalar eşlik edebilecek otoimmün hastalıklar açısından sorgulandı. Otoimmün tiroid hastalığı (Graves ya da Hashimoto hastalığı), pernisiyöz anemi, vitiligo, alopesi areata, psoriasis, morfea, RA, sistemik

lupus eritematozus ve tip 1 DM açısından kişisel ve aile öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

3.4.4. Androjen Reseptör, Östrojen Reseptör Alfa Ve Beta Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Ocak 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran klinik olarak LS düşünülen ve histopatolojik olarak LS tanısı doğrulanan kadın hastalar bilgisayar sisteminden tarandı. Toplam 43 kadın hasta saptandı. Bu 43 kadın hastanın parafin blokları arşivden çıkarıldı. Histopatolojik inceleme için uygun doku örneğinin elde edilemediği 8 olgu çalışmadan çıkarıldı.

Kontrol grubu; LS dışı nedenlerle, lezyonsuz normal deri alanını içerecek şekilde eksizyonel cerrahi yapılan yaş grubu ve biyopsi bölgeleri açısından benzer kadın hastaların blokları olarak belirlendi. Bu amaçla İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum ve Jinekoloji Bölümü tarafından genital ve ekstragenital deri eksizyonu yapılan kadın hastalar bilgisayar sisteminden tarandı. Liken skleroz bulgusu içermeyen ve lezyonsuz normal deri alanını içeren, parafin blokları boyamaya elverişli 32 kadın hastanın blokları kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

LS ve kontrol grubu olgularının immünohistokimyasal incelemesi için, formalin tesbitli, parafine gömülü dokulardan hazırlanan 4 µm kalınlıktaki kesitler kullanıldı. Doku kesitleri, elektrostatik yüklü lamlara (isoterm marka) alındı ve 70°C'da en az 1 saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm immünohistokimyasal boyama süreci tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana BenchMark XT, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) gerçekleştirildi. İşlem için cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı, hidrojen peroksit substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (ultraView™ Universal DAB Detection Kit, Catalog number 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, AZ) kullanıldı. İmmünohistokimyasal antikor paneli (üretici firma ve dilüsyon oranlarıyla); ER Beta

(EMR02, Leica, 1:25), ER Alpha (ID5, Dako, kullanıma hazır) ve Androjen Reseptor (Sp107, Cell Marque, 1:100) içermektedir (Tablo 6). Zıt boyaması boyama cihazında, hematoksilen ve mavileştirici solüsyon ile tamamlanan kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılması ve lamel ile kapatılması aşamaları elde yapılarak işlem sonlandırıldı.

Tablo 6: İmmünohistokimyasal Çalışmada Kullanılan Antikorlar

Antikor	Firma	Klon	Dilüsyon
ÖR α	Dako	1D5	Kullanıma hazır
ÖR β	Leica	EMR02	1:25
AR	Cell marque	Sp107	1:100

İmmünohistokimyasal değerlendirme için AR, ÖR α ve ÖR β antikorları ile boyanan vaka ve kontrol preparatları ışık mikroskopunda incelendi.

Vaka ve kontrol grubunda AR, ÖR α ve ÖR β 'nin epidermis (epidermal keratinositlerde) ve dermiste (dermal fibroblastlarda) ekspresyonunun olup olmadığı değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı %10'un altında olanlar negatif, %50'nin altında olanlar fokal, %50 ve üstünde olanlar yaygın olarak değerlendirildi. Boyanma şiddeti zayıf ve şiddetli olarak 2 şekilde değerlendirildi.

3.5. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare testi koşulları sağlanmadığında Fisher Testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Demografik bulguları değerlendirmede t test, biyopsi lokalizasyonlarını karşılaştırmada ise ki-kare test kullanılmıştır. Epidermis ve dermiste androjen reseptör, östrojen reseptör alfa ve beta ekspresyonu ve yaygınlığının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında ki-kare test kullanılmıştır. Reseptör ekspresyonu ile hastalık şiddeti, menapozal durum ve otoimmünite ilişkisinin değerlendirilmesinde ise Fischer Test kullanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

Ocak 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak LS tanısı konan 43 kadın hastadan 35 hasta ve biopsi örnekleri çalışmaya dahil edildi. LS dışı nedenlerle histopatolojik olarak genital ve ekstrasgenital lezyonsuz normal deri alanını içerecek şekilde eksizyonel cerrahi yapılan, biyopsi lokalizasyonu ve yaş aralığı benzer, parafin blokları boyamaya elverişli 32 kadın hastanın anogenital ve ekstrasgenital normal deri dokusu içeren blokları kontrol grubu olarak alındı.

Hastaların yaş ortalaması 49.1 ± 19.0 (minimum 13, maksimum 88), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 51.6 ± 21.5 (minimum 18, maksimum 89) idi. Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) farklılık saptanmadı. Vaka grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 46.0 ± 18.2 (minimum 8, maksimum 86) idi. Ortalama hastalık süresi (ay) 42.2 ± 72.8 (en kısa 1 ay, en uzun 380 ay) idi (Tablo 7). Hastalık süresi 19 hastada 12 ay ve altında iken 16 hastada 12 ay üzerindeydi.

Anogenital LS'li 13 hastanın yaş ortalaması 60.3 olup en genç hasta 26, en yaşlı hasta 88 yaşındaydı. Bu 13 hastanın hastalığının başlangıç yaş ortalaması 53.8 olup 10'u postmenapozal, sadece 3'ü premenapozal dönemdeydi. Ekstrasgenital LS hastalarının yaş ortalaması ise 36.5 olup en genç hasta 13, en yaşlı hasta 63 yaşındaydı. Hastalık başlangıç yaş ortalaması ise 35 ve hastaların 5'i postmenapozal, 10'u premenapozal dönemde idi.

Premenapozal dönemdeki 3 hasta premenarş dönemindeydi. Genital+ekstrasgenital tutulumu olan 7 hastanın yaş ortalaması 55.0, hastalık başlangıç yaş ortalaması ise 54.7 olup 6'sı postmenapozal, 1'i premenapozal dönemde idi. Genital LS yaş ortalaması ekstrasgenital LS yaş ortalamasından büyüktü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 7: Vaka ve Kontrol Grubunun Demografik Verileri

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	49,1 ± 19,0	55,0	51,6 ± 21,5	53,5	0,623 ^t
Hastalık Başlangıç Yaşı	46,0 ± 18,2	52,0			
Hastalık Süresi (ay)	42,2 ± 72,8	12,0			

^t t test

Vaka grubundaki 35 LS hastasının 15'i ekstrasjenital, 13'ü anogenital, 7'si ise genital+ekstrasjenital yerleşimliydi. Anogenital LS hastalarının 2'sinde sadece perianal tutulum mevcuttu. Hem genital hem de ekstrasjenital tutulumu olan 7 hastanın 3'ünde biyopsi anogenital bölgeden; 4'ünde ise ekstrasjenital bölgeden alınmıştı. Kontrol grubunda 15 ekstrasjenital, 17 genital bölge tutulumu mevcuttu. Vaka ve kontrol grubunda genital-ekstrasjenital dağılımı istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi.

Tablo 8: Vaka ve Kontrol Grubunda Biyopsi Lokalizasyonları

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
	n	%	n	%	
Ekstrasjenital	19	54,3%	15	46,9%	0,544 ^{x2}
Genital	16	45,7%	17	53,1%	

Vaka ve kontrol grubunda biyopsilerin alındığı bölgeler benzerdi (Tablo 9).

Tablo 9: Vaka ve Kontrol Grubunda Biyopsilerin Alındığı Bölgeler

Vaka Grubu		Kontrol Grubu	
Lokalizasyon	Sayı	Lokalizasyon	Sayı
Genital	16	Genital	17
Meme	6	Meme	9
Sırt	3	Sırt	2
Kasık	2	Gluteal Bölge	2
Karın Alt Kadran	1	Karın Alt Kadran	1
Ekstremitte	7	Ekstremitte	1

Vaka grubunda hastalık başlangıcında 21 (%60.0) hasta postmenapozal dönemde, 14 (%40.0) hasta premenapozal dönemde idi. Postmenapozal dönemdeki hastaların ortalama menapoz yaşı 45.9 ± 4.4 (en erken 38, en geç 55) idi. Premenapozal 14 hastanın 3'ü premenarş döneminde idi.

LS hastaların 6'sında (%17) morfea ile birliktelik mevcuttu. 6 hastanın 4'ü ekstragenital, 2'si genital+ekstragenital tutulumlu LS idi. Morfeanın eşlik ettiği olguların 5'inde aynı lezyonda LS ve morfea birikteliği izlenirken 1 hastada morfea ve LS farklı lezyonlarda mevcuttu. LS'nin eşlik ettiği morfea hastalarının 2'si plak tip, 4'ü ise jeneralize tip morfeaydı.

Çalışmamızda 10 LS hastasında ELİSA yöntemi anti Borrelia burgdorferi antikorlarında pozitiflik saptandı, bu hastalardan 2'sinde (%5.7) Westren Blot doğrulama testi ile anti Borrelia burgdorferi IgG pozitifliği mevcuttu.

4.2. OTOİMMÜN HASTALIK İLİŞKİSİ

LS hastalarının 14'ünde (%40.0) en az bir otoantikor (ANA, anti TPO, anti TG, RF) pozitifliği mevcuttu. 10 hastada antitiroid antikor, 4 hastada ANA, 1 hastada RF pozitifliği mevcuttu (Tablo 10). Bir hastada hem antitiroid antikor hem de ANA pozitifliği mevcuttu.

Yirmiüç hastada (%65) eşlik eden en az bir otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık 8 hasta ile otoimmün tiroid hastalığı idi. Eşlik eden ikinci en sık hastalık 6 hasta ile morfeaydı. Eşlik eden otoimmün hastalıklar Tablo 10'da yer almaktadır.

Hastaların %54'ünde aile öyküsünde en az bir otoimmün hastalık mevcuttu. Aile öyküsünde yer alan otoimmün hastalıkların listesi Tablo 10'da verilmiştir. Aile öyküsünde en sık otoimmün hastalık alopesi areata idi. İkinci en sık hastalık ise tiroid hastalığı idi.

Tablo 10: Hastalarda Otoantikor Pozitifliği, Eşlik Eden Otoimmün Hastalık ve Aile Öyküsü

		Ort.±s.s./n-%	
	Negatif	21	60,0%
	Pozitif	14	40,0%
Otoantikor	Antitiroid Antikor*	10	28,6%
	ANA	4	6,0%
	RF	1	2,9%
Eşlik Otoimmün Eden Hastalık	Yok	12	34,3%
	Var	23	65,7%
	Alopesi Areata	2	5,7%
	Otoimmün Tiroid Hastalığı	7	20,0%
	Vitiligo	2	5,7%
	AA+Primer Biliyer Siroz	1	2,9%
	RA	1	2,9%
	Morfea	5	14,3%
	Psöriasis	1	2,9%
	AA+Tiroid hastalığı	1	2,9%
	Morfea+Psoriasis	1	2,9%
	Liken Planus	1	2,9%
	Vitiligo+Liken Planus+Dermatitis Herpetiformis	1	2,9%
Ailede Otoimmün Hastalık Öyküsü	Yok	16	45,7%
	Var	19	54,3%
	Alopesi Areata	6	17,1%
	Tiroid Hastalık	4	11,4%
	Vitiligo	3	8,6%
	Psoriasis	2	5,7%
	AA+Tiroid Hastalığı	2	5,7%
	AA+Vitiligo	1	2,9%
	Psöriasis+Tiroid Hastalığı	1	2,9%

Bir hastada hem ANA hem de antitiroid antikor pozitifliği mevcuttu.

*: Anti TPO ve/veya Anti TG pozitifliği

Eşlik eden otoimmün hastalıklar anogenital ve ekstragenital LS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Ancak morfea sıklıkla ekstragenital LS hastalarına; AA, tiroid hastalıkları ve vitiligo ise sıklıkla anogenital LS hastalarına eşlik etmekteydi.

4.3. HASTALIK ŞİDDET İNDEKSİ (IGA)

Hastalık şiddeti 11 hastada IGA 1, 19 hastada IGA 2, 5 hastada IGA 3 ölçüldü. IGA skoru 1 olanlar hafif, IGA skoru 2 ve 3 olanlar şiddetli grup olarak

değerlendirildi. On bir hasta klinik olarak hafif (IGA 1), 24 hasta ise şiddetli grupta yer almaktaydı.

4.4. ANDROJEN RESEPTÖR EKSPRESYONU, YAYGINLIĞI VE YOĞUNLUĞU

4.4.1. Epidermiste Androjen Reseptör Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu

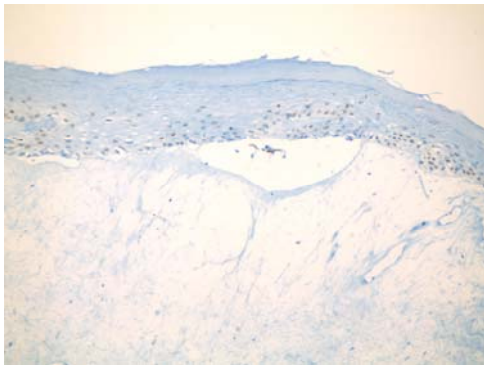
Vaka grubunda epidermiste AR ekspresyonu kaybı kontrol grubundan daha fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak ($p=0.000$) anlamlıydı (Tablo 11). Vaka grubunda AR ekspresyon pozitifliği olan grupta fokal ve zayıf boyanma ön planda iken kontrol grubunda yaygın ve kuvvetli boyanma ön plandaydı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) değildi (Tablo 11).

Tablo 11: Epidermiste Androjen Reseptörü Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

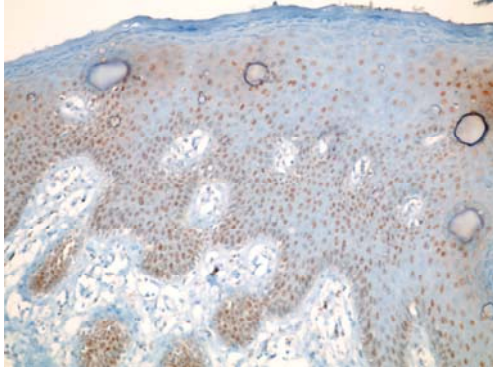
		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Epidermiste AR*	Negatif	24	68,6%	3	9,4%	0,000 ^{X²}
Ekspresyonu	Pozitif	11	31,4%	29	90,6%	
Epidermiste AR	Fokal	7	63,6%	9	31,0%	0,060 ^{X²}
Yaygınlığı	Yaygın	4	36,4%	20	69,0%	
Epidermiste AR	Zayıf	7	63,6%	11	37,9%	0,145 ^{X²}
Şiddeti	Kuvvetli	4	36,4%	18	62,1%	

^{X²} Ki-kare test

*:Androjen Reseptörü



Şekil 9: LS'de lezyonlu deride epidermiste AR'nin zayıf ve fokal ekspresyonu



Şekil 10: Kontrol grubunda epidermiste yaygın ve şiddetli AR ekspresyonu

4.4.2. Dermiste Androjen Reseptör Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu

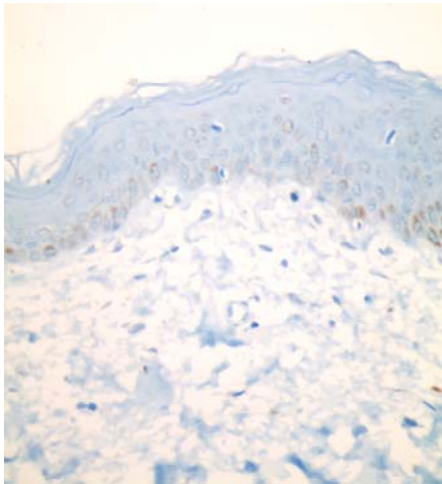
Vaka grubunda dermiste AR ekspresyon kaybı kontrol grubundan daha fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak ($p=0,000$) anlamlıydı (Tablo 12).

Tablo 12: Dermiste Androjen Reseptör Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

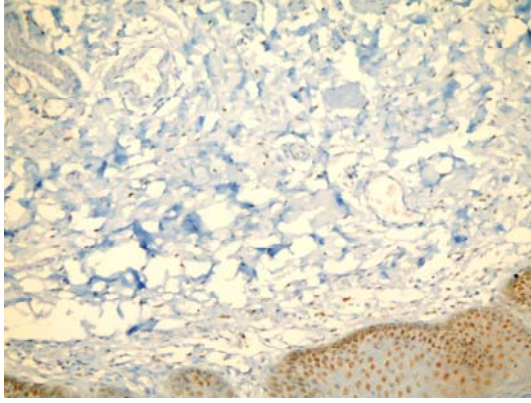
		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Dermiste AR* Ekspresyonu	Negatif	34	97,1%	18	56,3%	0,000 ^{x2}
	Pozitif	1	2,9%	14	43,8%	
Dermiste AR Yaygınlığı	Fokal	1	100,0%	8	57,1%	
	Yaygın			6	42,9%	
Dermiste AR Şiddeti	Zayıf	1	100,0%	9	64,3%	
	Kuvvetli			5	35,7%	

^{x2} Ki-kare test

*:Androjen Reseptörü



Şekil 11: LS'de lezyonlu deride dermiste AR ekspresyon kaybı



Şekil 12: Kontrol grubunda epidermis ve dermiste AR ekspresyonu

4.5. ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA EKSPRESYONU, YAYGINLIĞI VE YOĞUNLUĞU

4.5.1. Epidermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu

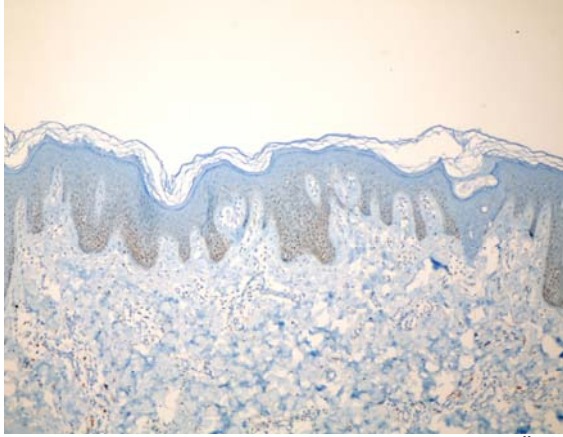
Vaka grubunda epidermiste ÖR α ekspresyon kaybı kontrol grubundan daha fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak ($p=0.008$) anlamlıydı. Vaka ve kontrol grubunda epidermiste ÖR α dağılımının yaygınlığı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Epidermiste ÖR α dağılım şiddeti vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Epidermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

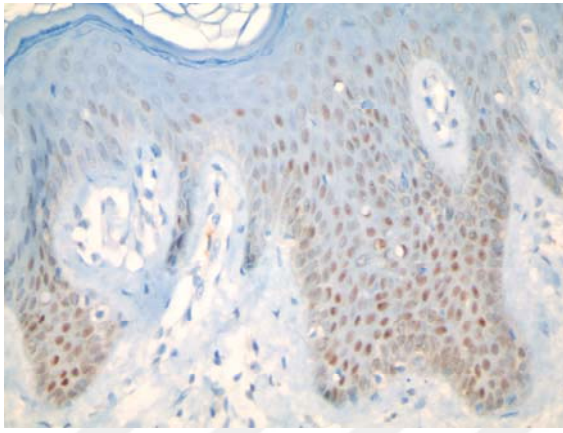
		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Epidermiste ÖR* α Ekspresyonu	Negatif	16	45,7%	5	15,6%	0,008 ^{x2}
	Pozitif	19	54,3%	27	84,4%	
Epidermiste ÖR α Yaygınlığı	Fokal	8	42,1%	10	37,0%	0,729 ^{x2}
	Yaygın	11	57,9%	17	63,0%	
Epidermiste ÖR α Şiddeti	Zayıf	13	68,4%	14	51,9%	0,261 ^{x2}
	Kuvvetli	6	31,6%	13	48,1%	

^{x2} Ki-kare test

*:Östrojen Reseptörü



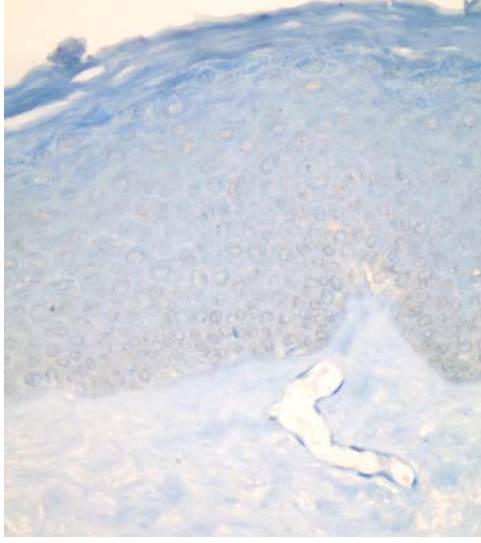
Şekil 13: Kontrol grubunda epidermiste yaygın ÖR α ekspresyonu



Şekil 14: Kontrol grubunda epidermiste kuvvetli ÖR α ekspresyonu

4.5.2. Dermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu

Vaka grubunda dermiste ÖR α ekspresyon kaybı kontrol grubundan daha fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Vaka grubunda dermiste ÖR α 'nın yaygınlığında fokal dağılım kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Vaka ve kontrol grubunda dermiste ÖR α ekspresyon şiddeti istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi (Tablo 14).



Şekil 15: LS'de lezyonda epidermis ve dermiste ÖR α ekspresyon kaybı

Tablo 14: Dermiste Östrojen Reseptör Alfa Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Dermiste ÖR* α Ekspresyonu	Negatif	24	68,6%	10	31,3%	0,001 ^{X²}
	Pozitif	11	31,4%	22	68,8%	
Dermiste ÖR Yaygınlığı	Fokal	10	90,9%	12	54,5%	0,037 ^{X²}
	Yaygın	1	9,1%	10	45,5%	
Dermiste ÖR Şiddeti	Zayıf	9	81,8%	16	72,7%	0,566 ^{X²}
	Kuvvetli	2	18,2%	6	27,3%	

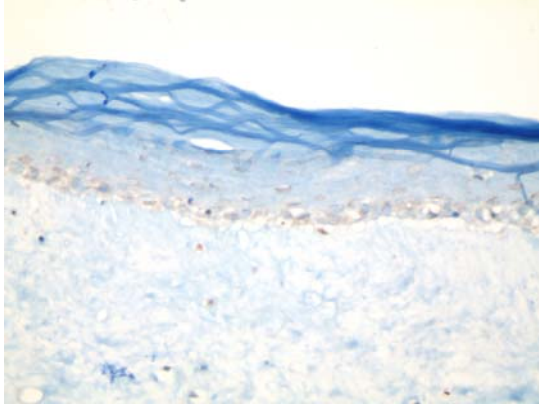
^{X²} Ki-kare test

*:Östrojen Reseptörü

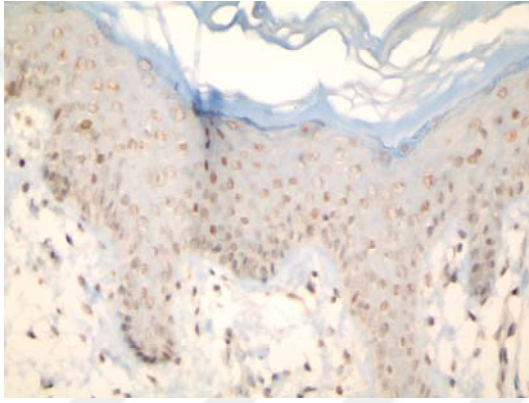
4.6. ÖSTROJEN RESEPTÖR BETA EKSPRESYONU, YAYGINLIĞI VE YOĞUNLUĞU

4.6.1. Epidermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu

Vaka grubunda epidermiste ÖR β ekspresyon kaybı kontrol grubundan daha fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Vaka ve kontrol grubunda epidermiste ÖR β yaygınlığı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda epidermiste ÖR β ekspresyon şiddeti anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 15).



Şekil 16: LS'de lezyonlu deride epidermiste fokal ve zayıf ÖR β ekspresyonu



Şekil 17: Kontrol grubunda epidermiste kuvvetli ÖR β ekspresyonu

Tablo 15: Epidermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Epidermiste ÖR β* Ekspresyonu	Negatif	7	20,0%	1	3,1%	0,033 ^{x2}
	Pozitif	28	80,0%	31	96,9%	
Epidermiste ÖR β Yaygınlığı	Fokal	5	17,9%	8	25,8%	0,462 ^{x2}
	Yaygın	23	82,1%	23	74,2%	
Epidermiste ÖR β Şiddeti	Zayıf	19	67,9%	25	80,6%	0,260 ^{x2}
	Kuvvetli	9	32,1%	6	19,4%	

^{x2} Ki-kare test

*: Östrojen Reseptörü

4.6.2. Dermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyonu, Yaygınlığı ve Yoğunluğu

Vaka grubunda dermiste ÖR β ekspresyon kaybı kontrol grubundan fazlaydı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Vaka ve kontrol grubunda

dermiste ÖR β yaygınlığı istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Vaka ve kontrol grubunda dermiste ÖR β ekspresyon şiddeti istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 16).

Tablo 16: Dermiste Östrojen Reseptör Beta Ekspresyon, Yaygınlık ve Şiddetinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

		Vaka Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Dermiste ÖR β* Ekspresyonu	Negatif	9	25,7%	2	6,3%	0,032 ^{X²}
	Pozitif	26	74,3%	30	93,8%	
Dermiste ÖR β Yaygınlığı	Fokal	14	53,8%	19	63,3%	0,472 ^{X²}
	Yaygın	12	46,2%	11	36,7%	
Dermiste ÖR β Şiddeti	Zayıf	13	50,0%	22	73,3%	0,072 ^{X²}
	Kuvvetli	13	50,0%	8	26,7%	

^{X²} Ki-kare test

*:Östrojen Reseptörü

4.7. HORMON RESEPTÖR EKSPRESYONU VE EŞLİK EDEN OTOİMMÜN HASTALIK İLİŞKİSİ

Eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan grupta epidermis ve dermiste AR pozitiflik oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan grupta epidermiste ve dermiste östrojen reseptör alfa pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Benzer şekilde eşlik eden otoimmün hastalığı olan ve olmayan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör beta pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

4.8. ANDROJEN RESEPTÖR, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU İLE OTOANTİKOR POZİTİFLİĞİ İLİŞKİSİ

Otoantikor (-) ve (+) olan grupta epidermis ve dermiste androjen reseptör ekspresyonu anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Otoantikor (-) ve (+) olan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör alfa ekspresyonu anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Otoantikor (-) ve (+) olan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör beta ekspresyonu anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

4.9. ANDROJEN RESEPTÖRÜ, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU İLE HASTALIK ŞİDDET İNDEKSİ İLİŞKİSİ

Hastalık şiddeti hafif ve şiddetli olan grupta epidermis ve dermiste androjen reseptör ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık şiddeti hafif ve şiddetli olan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör alfa ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık şiddeti hafif ve şiddetli olan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör beta ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

4.10. PREMENAPOZAL VE POSTMENAPOZAL GRUPTA ANDROJEN RESEPTÖRÜ, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU

Premenapozal ve postmenapozal grupta epidermis ve dermiste androjen reseptör ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Premenapozal ve postmenapozal grupta epidermis ve dermiste östrojen alfa ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Premenapozal ve postmenapozal grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör beta ekspresyonu anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

4.11. HASTALIK SÜRESİ İLE ANDROJEN RESEPTÖR, ÖSTROJEN RESEPTÖR ALFA VE BETA EKSPRESYONU İLİŞKİSİ

Hastalık süresi uzun (12 aydan uzun süreli) ve kısa (12 ay ve kısa süreli) olan grupta epidermis ve dermiste androjen reseptör pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık süresi uzun ve kısa olan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör alfa pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Hastalık süresi uzun ve kısa olan grupta epidermis ve dermiste östrojen reseptör beta pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Tablo 17: Hastalık Süresi İle Androjen Reseptör, Östrojen Reseptör Alfa ve Beta Ekspresyonu İlişkisi

		Hastalık Süresi				p
		Kısa		Uzun		
		n	%	n	%	
Epidermiste AR Ekspresyonu	Negatif	11	57,9%	13	81,3%	0,138 ^{X²}
	Pozitif	8	42,1%	3	18,8%	
Dermiste AR Ekspresyonu	Negatif	18	94,7%	16	100,0%	1,000 ^{X²}
	Pozitif	1	5,3%	0	0,0%	
Epidermiste ÖR α Ekspresyonu	Negatif	9	47,4%	7	43,8%	0,830 ^{X²}
	Pozitif	10	52,6%	9	56,3%	
Dermiste ÖR α Ekspresyonu	Negatif	15	78,9%	10	62,5%	0,283 ^{X²}
	Pozitif	4	21,1%	6	37,5%	
Epidermiste ÖR β Ekspresyonu	Negatif	4	21,1%	3	18,8%	0,865 ^{X²}
	Pozitif	15	78,9%	13	81,3%	
Dermiste ÖR β Ekspresyonu	Negatif	14	73,7%	12	75,0%	0,929 ^{X²}
	Pozitif	5	26,3%	4	25,0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada anogenital ve ekstragenital LS tanılı kadın hastaların lezyonlarında androjen reseptörü, östrojen reseptörü α ve östrojen reseptörü β ekspresyonu, dağılımı ve yoğunluğunun belirlenmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması, hormon reseptör ekspresyonu ile hastalığın klinik şiddeti ve otoimmünite ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Liken skleroz lezyonlarında epidermis ve dermiste AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyon kaybı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Anogenital LS her yaşta görülmekle birlikte en sık postmenapozal dönemde 50-70 yaş arasında izlenir (59). Çalışmamızda LS hastalarının yaş ortalaması 49.1 idi. Anogenital LS'li 13 hastanın yaş ortalaması 60.3 olup en genç hasta 26, en yaşlı hasta 88 yaşındaydı. Bu 13 hastada hastalığın başlangıç yaş ortalaması 53.8 olup 10'u postmenapozal, sadece 3'ü premenapozal dönemeydi. Ekstragenital LS hastalarının yaş ortalaması ise 36.5 olup en genç hasta 13, en yaşlı hasta 63 yaşındaydı. Hastalık başlangıç yaş ortalaması ise 35 ve hastaların 5'i postmenapozal, 10'u premenapozal dönemde idi. Premenapozal dönemdeki 3 hasta premenarş dönemeydi. Ekstragenital LS, olguların yaklaşık %15-20'sini oluşturmakta ve sıklıkla yetişkin kadınlarda görüldüğü bildirilmektedir (10,13). Ancak literatürde ekstragenital LS ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir. Çalışmamızda ekstragenital LS hastalarının yaş ortalaması genital LS yaş ortalamasından daha küçüktü ($p<0.05$). Anogenital LS'nin ekstragenital LS'ye göre daha sık postmenapozal dönemde görülmesi hormonal faktörlerin özellikle anogenital LS patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir. Genital+ekstragenital tutulumu olan 7 hastanın yaş ortalaması 55.0, hastalık başlangıç yaş ortalaması ise 54.7 olup 6'sı postmenapozal, 1'i premenapozal dönemde idi. Genital+ekstragenital tutulumlu LS hastalarının epidemiyolojik verileri anogenital LS hastalarına benzerdi.

Liken skleroz %85-98 oranında anogenital bölgede izlenirken ekstragenital tutulum LS vakalarının %15-20'sinde görülmektedir (13). Olguların sadece %6-15'i ekstragenital bölgeyi izole olarak etkilemektedir (1). Ekstragenital LS olgularının

asemptomatik seyretmesinin prevalansın düşük saptanmasında etken olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda ise 35 LS tanılı hastanın 15'i ekstragenital, 13'ü anogenital ve 7'si genital+ekstragenital yerleşimliydi. Lübnan'dan yapılan bir çalışmada da 60 LS hastasının 41'i ekstragenital, 16'sı genital ve 3'ü genital+ekstragenital tutulumlu olarak bildirilmiştir (140). Ekstragenital/genital oranındaki artış genital LS'nin asemptomatik seyrettiği durumlarda farkedilmemesi veya utanma, korku gibi nedenlerle sağlık kuruluşlarına başvurulmaması nedeniyle olabilir. Bu durum ekstragenital LS prevalansının tahmin edilenden daha fazla olması ile de ilişkili olabilir.

Liken skleroz bir otoimmün hastalık olarak kabul edilmektedir ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda 23 hastada (%65) eşlik eden en az bir otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden otoimmün hastalık otoimmün tiroid hastalığı olup hastaların %28'inde saptandı. Eşlik eden ikinci en sık hastalık morfeaydı (%17). 2 hastada alopesi areata, 2 hastada vitiligo, 1 hastada psoriasis, 1 hastada liken planus, 1 hastada RA; 1 hastada AA+primer biliyer siroz, 1 hastada morfea+psoriasis, 1 hastada AA+tiroid hastalığı, 1 hastada vitiligo+liken planus+dermatitis herpetiformis mevcuttu. Hastalarının 14'ünde (%40.0) en az bir otoantikör (ANA, anti TPO, anti TG, RF) pozitifliği mevcuttu. On hastada antitiroid antikör, 4 hastada ANA, 1 hastada RF pozitifliği mevcuttu. Antitiroid antikör pozitifliği olan bir hastada ANA pozitifliği de mevcuttu. Hastaların %54'ünde aile öyküsünde en az bir otoimmün hastalık mevcuttu. Hastaların 6'sında AA, 4'ünde tiroid hastalığı, 3'ünde vitiligo, 2'sinde psoriasis; 2 hastada AA ve tiroid hastalığı, 1'inde AA ve vitiligo, 1'inde psoriasis ve tiroid hastalığı için pozitif aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünde en sık otoimmün hastalık alopesi areata idi. İkinci en sık hastalık ise tiroid hastalığı idi. LS ile otoimmünite ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Tiroid hastalığı (en sık), vitiligo, AA, otoimmün barsak hastalıkları, RA, primer biliyer siroz, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus ve multipl skleroz anogenital LS ile birlikteliği en sık tanımlanan otoimmün hastalıklardır. Bu ilişki kadınlarda (%19 ile 54 oranında) erkeklere oranla (%3 ile 5 oranında) daha sık izlenir (18). LS'li 350 kadın hastayı içeren bir çalışmada %21.5 oranında bir ya da daha fazla otoimmün ilişkili hastalık, %42'sinde otoantikör pozitifliği (anti-tiroid, anti gastrik pariyetal hücre, anti nükleer, anti düz kas veya

antimitokondriyel antikor) ve %21'inde aile öyküsünde otoimmün hastalık varlığı saptanmıştır (2). Eşlik eden hastalıklar arasında en sık görülenler otoimmün tiroidit, AA, vitiligo, pernisiyöz anemi ve diabetes mellitus (DM) tip 1'dir. Ek olarak az sayıda olguda çölyak hastalığı ile birliktelik tanımlanmıştır (27,28). Vulvar LS'li 190 kadın hasta ve 922 kadın kontrol grubunu içeren bir başka çalışmada vulvar LS'de (%28) kontrol grubuna oranla (%9) otoimmün hastalık oranı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada en sık eşlik eden otoimmün hastalık tiroid hastalığı olarak raporlanmıştır (25). Birenbaum ve Young (141) 211 kadın hastada tiroid hastalık prevalansını %30 bulmuştur. Bir başka çalışmada anogenital LS'li 30 prepubertal kadının %6.6'sında ilişkili otoimmün hastalık (vitiligo ve alopesi areata), %56'sında aile öyküsü saptanmıştır (20). Çalışmamızda LS'ye eşlik eden otoimmün hastalık oranı (%65) normal popülasyondan (%7.6-9.4) (142) daha yüksekti. Daha önceki çalışmalara benzer olarak en sık otoimmün hastalık otoimmün tiroid hastalığıydı. LS etiyolojisinde altta yatan immün fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak artmış otoantikor pozitifliği ve otoantikor hastalık ilişkisi düşünülmektedir. Çalışmamızda hastalarda eşlik eden otoimmün antikor pozitifliği ve kişisel ve aile öyküsünde artmış otoimmün hastalığın görülmesi LS etiyolojisinde otoimmünitenin yer aldığını destekler niteliktedir. Ayrıca erkeklerde otoimmün hastalık ilişkisinin daha düşük olması seks hormonlarının otoimmünite ilişkisinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda eşlik eden otoimmün hastalıklar anogenital ve ekstragenital LS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Ancak morfea sıklıkla ekstragenital LS hastalarına; AA, tiroid hastalıkları ve vitiligo ise sıklıkla anogenital LS hastalarına eşlik etmekteydi.

Çalışmamızda hastaların 2'sinde (%5.7) psoriasis saptanmıştır. Liken skleroz ve psoriasis birlikteliği az sayıda olguda bildirilmiştir. Eberz ve arkadaşları (143) jinekoloji kliniğine başvuran 2.800 kadını içeren bir çalışmada LS tanılı kadın hastalarda psoriasis prevalansını %7.5, LS olmayan grupta ise %1.6 olarak bildirmiştir. Bir başka çalışmada LS'li hastalarda %17 oranında psoriasis bildirilmiştir (144). Bizim çalışmamızda literatürde bildirilenden daha az oranda, hastaların 2'sinde (%5.7) psoriasis saptanmıştır.

Çalışmamızda 35 LS hastasının 6'sında (%17) morfea birlikteliği saptandı. Altı hastanın 4'ü ekstragenital yerleşimli iken 2'si genital+ekstragenital yerleşimliydi. Beş hastada morfea ve LS ekstragenital bölgede aynı lokalizasyonda ve aynı biopsi örneğinde saptandı; 1'inde ise ektragenital bölgede farklı lokalizasyondan alınan farklı biopsilerde saptandı. LS'nin eşlik ettiği morfea hastalarının 2'si plak tip, 4'ü ise jeneralize tip morfeaydı. Bir çok çalışmada LS ile morfea birlikteliği gösterilmiştir (76,77). Wallace (1), 380 LS hastasının 13'ünde morfea birlikteliğini raporlamıştır. Sonraki çalışmalarda LS ile morfea aynı bölgede aynı biyopsi materyalinde izlenmiştir (76). Bu çalışmalarda özellikle ekstragenital liken skleroz ile birliktelik saptanmıştır. Farrel ve arkadaşları (73) vulvar LS'li 6 kadın hasta ve LS'li 1 erkek hastada eşlik eden morfea birlikteliğini raporlamıştır. Yetmişaltı morfea hastasının dahil olduğu prospektif bir çalışmada ise hastaların %38'inde eşlik eden vulvar LS saptanmış olup en sık birliktelik plak tip morfeada gözlenmiştir (145). Kreuter ve arkadaşları (146) 472 morfea hastasının 27'sinde (%5.7) LS birlikteliği (19 ekstragenital, 8 genital yerleşimli) bildirmiştir. LS en sık plak tip ve jeneralize tip morfeada görülmüştür. Çalışmamızda en sık ekstragenital LS ile birliktelik izlendi. Bu hastalarda jeneralize tip morfea daha fazlaydı. Morfea hastalarında LS artmış sıklıkta izlenmektedir. Tanı anında ya da sonrasında ekstragenital veya daha az sıklıkla genital LS gelişebilir. Genital LS'nin malign potansiyeli düşünüldüğünde morfea hastalarında genital muayene ve uzun süreli takibi önem taşımaktadır. Çalışmamızda aile öyküsünde morfea olan hasta yoktu. Bu sonuç morfeanın LS'ye eşlik eden diğer otoimmün hastalıklara kıyasla LS'nin aile öyküsünde daha az görüldüğü anlamına gelebilir. Diğer bir etken de toplumda morfea hastalığının iyi bilinmemesi nedeniyle hastaların morfea hastalığını tanımlayamamasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda 10 LS hastasında ELİSA yöntemi anti *Borrelia Burgdorferi* antikorlarında pozitiflik saptandı, bu hastalardan 2'sinde (%5.7) Westren Blot doğrulama testi ile anti *Borrelia Burgdorferi* IgG pozitifliği mevcuttu. Morfea ve LS'nin klinik özellikleri borreliyozis kronik formu olarak bilinen akrodermatits kronika atrofikansa benzerliği nedeniyle bu hastalıklarda etiolojide borrelianın rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır. LS ve *Borrelia Burgdorferi* ilişkisine dair yapılan serolojik testler, kültür, immünohistokimya ve polimeraz zincir reaksiyonlarında

(PZR) çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Edmonds ve arkadaşları (147) genital LS tanılı 30 erişkin hastanın hiçbirinde western blot ile IgG pozitifliği saptamamıştır. Aberer ve arkadaşları (148) ise immünperoksidaz reaksiyonu ile LS lezyonlarının %47'sinde *Borrelia Burgdorferi* etkeni saptamıştır. Bir başka çalışmada 'focus-floating microscopy (FFM)' yöntemi ile LS lezyonlarının %63'ünde *Borrelia Burgdorferi* saptanırken pozitif kontrol borreliozisinde %90, negatif kontrolde ise %0 saptanmıştır. Erken, belirgin inflamatuvar lezyonlarda (%80) geç zayıf inflamatuvar lezyonlara (%33) oranla daha yüksek oranda pozitiflik raporlanmıştır (149). Zollinger'in yaptığı çalışmada 15 LS biyopsisinde PZR yöntemi ile sadece 1 hastada *Borrelia Burgdorferi* saptanmış olup ilişkili bulunmamıştır (150). Benzer şekilde Kuzey Amerika'dan yapılan bir çalışmada 10 LS hastasının biopsisinde PZR ile pozitiflik saptanmamış ve etiyolojide *Borrelia Burgdorferi* ilişkisi düşünülmemiştir. Ross (151) yaptığı çalışmada 25 morfealı hastanın 10'unda ve 21 LS hastasının 10'unda biopsi örneklerinde *Borrelia Burgdorferi* saptanmış olup ağırlıklı olarak erken lezyonlarda pozitiflik raporlamıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da PZR yöntemi ile 12 LS biopsisinin 6'sında *Borrelia Burgdorferi* DNA'sı raporlanmıştır (152). Ülkemizde *Borrelia Burgdorferi* seroprevelansına yönelik yapılan çalışmalarda Samsun'da 419 hastanın 14'ünde (%3.3'ünde) western blot ile pozitiflik saptanmıştır (153). Düzce'den yapılan bir çalışmada orman işçisi ve çiftçilerden oluşan 349 kişinin 38'inde (%10.9) western blot ile pozitiflik saptanırken 193 kişiden oluşan kontrol grubunun 5'inde (%2.6) pozitiflik saptanmıştır (154). Parlak ve arkadaşları (155) Van'da 446 sağlıklı hastanın 4'ünde (%0.9) western blot ile seropozitiflik saptamıştır. Bucak ve arkadaşları (156) Bolu'da western blot ile *Borrelia Burgdorferi* seropozitifliğini %4.6 bildirmiştir. İstanbul'da seropozitiflik oranına dair veri yoktur. Bizim çalışmamızda ise hastaların 2'sinde seropozitiflik saptandı. Ancak LS ile ilişkisini değerlendirmek için daha fazla hastayla ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda vaka grubunda epidermiste AR ekspresyon kaybı kontrol grubundan anlamlı ($p=0.00$) farklılık göstermekteydi. AR ekspresyonu olan vakalarda kontrol grubuna göre fokal ve zayıf ekspresyon ön plandaydı. Erken (<1 yıl) dönem ve geç (>1 yıl) dönem lezyonlarında ekspresyon kaybında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Literatürde LS'de androjen ve AR'nin rolüne dair az

sayıda çalışmaya yapılmış olup topikal testesteron tedavisi ile semptomlarda hafifleme (41) yanı sıra deri elastikiyetinde artma, epidermis kalınlığında artma ve hiperkeratozda azalma gibi hafif histopatolojik düzeltilmeler izlenmiştir (42). Ancak bazı çalışmalarda topikal testesteron etkisiz bulunmuştur (41,157,158) ve günümüzde LS tedavisinde kullanılmamaktadır. Friedrich (37) tedavisiz LS hastalarında DHT'nin serum düzeyini düşük saptamıştır. Günthert ve arkadaşlarının çalışmasında (159) premenapozal dönemde erken başlangıçlı LS'de kontrol grubuna göre antiandrojen etkili oral kontraseptif kullanımını daha yaygın saptanmıştır. Androjen düzeyindeki değişikliklerin özellikle erken başlangıçlı LS için tetikleyici olabileceği sonucuna varılmıştır. Clifton (38) genital ve ekstragenital LS lezyonunda kontrole göre AR ekspresyonunda, özellikle geç dönem lezyonlarda erken dönem lezyonlara göre daha belirgin azalma raporlamıştır. Clifton (38) AR ekspresyonundaki azalmayı inflamasyona sekonder olmaktan ziyade lokal androjen düzeylerinde azalmaya bağlı olduğunu düşünmüştür. Bazı çalışmalarda androjen tedavisinin etkisiz (41,157,158) olup bazı çalışmalarda ise etkili olmasını (41,42) geç lezyonlarda erken lezyonlara oranla AR ekspresyonun belirgin düşük olması nedeniyle tedavinin uygulandığı dönemin tedavi yanıtını etkileyebileceğini ileri sürmüştür. Bizim çalışmamızda LS lezyonlarının %68'inde AR ekspresyon kaybının izlenmesi, bu kaybın erken dönem lezyonlarında da belirgin olması beraberinde ekspresyon izlenen vakalarda fokal ve zayıf ekspresyonun ön planda olması AR ekspresyon kaybının LS patogenezinde rol oynadığını göstermekle birlikte birçok çalışmada topikal testesteron tedavisinin neden etkili olmadığını açıklayabilir. Çalışmamızda dermiste de AR ekspresyon kaybı kontrol grubundan anlamlı ($p=0.00$) farklılık göstermekteydi. Bildiğimiz kadarıyla dermiste (dermal fibroblastlarda) AR'nin LS'deki rolüne dair yapılmış bir çalışma yoktur. Bununla birlikte androjen ve AR'nin deride kollajen sentezi üzerindeki etkilerine dair çalışmalar yapılmıştır. Androjen reseptör duyarsızlığı olan erkek farelerde mutasyonsuz erkek farelere oranla kollajen miktarı belirgin olarak düşük saptanmıştır. Androjen reseptör duyarsızlığı olan dişi farelerde ise mutasyonsuz dişi farelere oranla kollajen miktarında hafif düşüklük saptanmıştır. Androjen reseptör duyarsızlığı olan erkek farelerde mutasyonsuz dişi farelere benzer oranda deri hidrokspirolin düzeyi ölçülmüştür (139). Bu çalışmada androjen reseptör fonksiyon kaybının özellikle yetişkin erkek farelerde deri kollajen içeriğinde anlamlı

düşüklüğe yol açtığı raporlanmıştır. Ancak dişi farelerde bu etki daha az belirgindir. LS'de kollajen rejenerasyonu ve kollajen düzeyinin artması kadınlarda dermiste AR'lerin kollajen sentezinde etkisinin az olması ile açıklanabilir. Bu sonuç LS'de görülen kollajen artışında androjen reseptörleri dışında ek başka faktörlerin etken olduğunu düşündürmektedir. Ancak topikal testosteron tedavisi ile epidermis kalınlığında artma ve hiperkeratozda azalma gibi histopatolojik düzelmelerin izlenmesi (42) epidermiste AR ekspresyon kaybının LS'de epidermal atrofi gelişime katkıda bulunduğunu düşündürebilir.

LS hastalarında epidermis ve dermiste ÖR α ekspresyon kaybı kontrol grubundan anlamlı ($p=0.008$ ve $p=0.001$) farklılık göstermekteydi. Vaka grubunda dermiste ÖR α yaygınlığında fokal dağılım kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$). Epidermis ve dermiste ÖR β ekspresyon kaybı ise daha az belirgin olmakla birlikte kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) farklılık göstermiştir. Literatürde LS'de östrojen ve ÖR α ve ÖR β ekspresyonu ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Taylor (160) LS lezyonlarında fibrovasküler tabakada ÖR β ve KI-67 ekspresyonunu ÖR α ekspresyonu ile ilişkili bulmuştur. Fibromusküler tabakada ÖR α ekspresyon kaybı izlenirken ÖR β ekspresyonu normal dokuya göre yüksek saptanmıştır. Potter (161) meme kanseri eksizyonu sonrası aromataz inhibitör tedavisi başlanan kadın hastada şiddetli LS gelişimi bildirmiştir. LS'nin düşük östrojen düzeylerinde görülmesi, aromataz inhibitörlerin düşük östrojen düzeyine neden olarak LS gelişimini tetikleyebileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da özellikle ÖR α ekspresyonunda azalma izlenmiştir. Östrojenin serum düzeylerinin düşük olduğu premenarş ve postmenapozal dönemler LS'de ÖR reseptör kaybı nedeniyle tetikleyici rol oynuyor olabilir. Bildiğimiz kadarıyla östrojen ve ÖR'lerinin LS patogenezindeki rolüne dair yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak sklerodermada yapılan bir çalışmada östrojen, normal fibroblast kültüründe prokollajen tip 3 sentezini inhibe ederken skleroderma lezyonunda bu etki gözlenmemiştir. Ek olarak skleroderma lezyonunda fibroblast kültüründe ÖR düzeyi normalden 1.9 kat daha düşük saptanmıştır. ÖR kaybının fibroblastlarda aktivite artışı ve fibrozis gelişimini tetiklediği sonucuna varılmıştır (162). LS'de klinik olarak artmış frajilite, sikatris; histopatolojik olarak epidermiste atroji, yüzeysel dermiste ekstrasellüler matriks proteinlerinde yeniden şekillenme (remodelling) ve rejenerasyon izlenir.

Gonadektomili farelerde östradiol tedavisi her iki cinsiyette de epidermal kalınlığı arttırmıştır (114). Moverare ve arkadaşları (115) östrojenin kadınlarda epidermiste mitotik aktiviteyi artırdığını göstermiştir. Ancak östrojenin epidermal keratinositler üzerindeki etkilerinin hangi östrojen reseptörü aracılığıyla olduğu tartışmalıdır (115,163). Çalışmamızda epidermiste ÖR α daha belirgin olmak üzere her iki ÖR ekspresyonundaki azalma LS'de izlenen epidermal atrofi ve deri frajilitesindeki artışa katkıda bulunuyor olabilir. Ancak ek çalışmalara gereksinim vardır.

Farrel (45) LS'de yüzeysel dermiste tip 1 ve tip 3 kollajende homojenizasyon, fibrilin ve elastinde azalma saptamıştır. Ekstrasellüler matriks protein dağılımındaki değişimin LS'de skar, atrofi ve frajiliteye katkıda bulunabileceğini savunmuştur. Overektomi nedeniyle östrojen düzeyi azalan sıçanlarda deri elastikiyetinde azalma ve dermal elastik liflerde hasar izlenmektedir (123). İnsan derisinde östrojen; kollajen içeriğini ve kalitesini, deri kalınlığını ve damarlanmayı artırır (125). ÖR'lerinin ESM sentezindeki rolleri ise tam olarak anlaşılamamıştır. Keratinositlerde ve dermal fibroblastlarda ÖR α ve ÖR β ekspresyonunun olduğu bilinmektedir. Dermal fibroblastlarda her iki östrojen reseptörünün de olması östrojenin fibroblastlarda kollajen metabolizmasını bu reseptörler aracılığıyla etkilediğini düşündürmektedir (116,129,164). Önceki çalışmalar ÖR α ve ÖR β 'nin örtüşen rolleri yanında farklı rolleri olduğunu göstermiştir (165,166). Markiewicz ve arkadaşları (167) ÖR α eksik farelerde deride kollajen miktarının arttığını, ÖR β eksik farelerde ise kollajen sentezinin artmasına rağmen kollajen miktarının hafifçe azaldığını saptamıştır. Ek olarak ÖR β eksik farelerde lumikan ve decorin gibi küçük lösin zengin proteoglikan ekspresyonunda anlamlı azalma, ÖR α eksik farelerde ise lumikan ve decorin düzeyinde artış saptanmıştır. ÖR α eksik farelerde kollajen düzensiz şekil ve büyüklükte iken ÖR β eksik farelerde kollajen seyrek ve dağınık saptanmıştır. Her iki reseptör eksikliğinde de kollajen fibrillerinde bozukluğun izlenmesi küçük lösin zengin proteoglikan düzeyindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. ÖR α eksik farelerde MMP 15 azalırken, ÖR β eksik farelerde MMP 8 ve 15 artmış saptanmıştır. ÖR β eksik farelerde azalmış kollajen içeriği kollajen sentezindeki azalmadan ziyade lumikan, decorinde azalmaya bağlı kollajen fibrillerinde dejenerasyon ve MMP ekspresyonunda artış ile ilişkilendirilmiştir (167). Özetle ÖR α eksikliğinde kollajen miktarında belirgin artış, farklı şekil ve

büyükte kollajen izlenirken ÖR β eksikliğinde ise kollajen miktarında hafif azalma ve dağınık yerleşim saptanmıştır. Yani her iki ÖR eksikliğinde de kollajen döngüsünde bozukluk saptanmıştır. Bizim çalışmamızda izlenen her iki östrojen reseptör ekspresyonu kaybı LS'de izlenen ESM değişiklikleri ile ilişkili görünmektedir. Küçük lösin zengin proteoglikanlar düzeylerindeki değişiklikler deri frajilitesini artırmaktadır. Izumi ve arkadaşları (168) morfeada decorin mRNA düzeylerini kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuştur. Gambichler ve arkadaşları (169) ise morfeada lezyonlu deride bazal decorin düzeylerini lezyonsuz deri ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuş, ultraviyole A1 fototerapi sonrası ise decorin düzeyinde artış saptamıştır. Correa ve arkadaşları (170) normal vulvar deride decorin saptamazken LS'de hyalinize zonda decorin birikimi saptamıştır. Ancak morfea ya da LS'de ÖR ve decorin ilişkisi henüz bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda her iki ÖR ekspresyonunda kontrol grubuna göre anlamlı reseptör kaybının saptanması ÖR'lerinin kollajen metabolizmasındaki etkileri düşünüldüğünde bu reseptör kaybının LS'de izlenen ESM organizasyonundaki farklılıkta rol oynadığı düşünülebilir. Özellikle ÖR α ekspresyonundaki belirgin düşüklük kollajen miktarını ve MMP, lumikan ve decorin düzeyinde değişikliklere yol açarak deri frajilitesini artırıyor olabilir. Ancak LS'de ÖR ve kollajen miktarı, küçük lösin zengin proteoglikan ilişkisi ve ESM organizasyonuna olası etkisini gösterebilmek için ek çalışmalara gereksinim vardır. Benzer şekilde Markiewicz ve arkadaşları (171) gonadektomili dişi farelerde kollajen içeriğinde belirgin farklılık saptamazken lumikan, decorin, fibromodolin gibi kollajen fibrilogenezinde rol oynayan küçük lösin zengin proteoglikanlarda azalma ve kollajen çözünürlüğünde değişiklik saptamıştır.

Sonuç olarak özellikle ÖR kaybı ve ÖR α /ÖR β oranındaki değişiklikler LS'de gözlenen epidermal ve dermal değişikliklerin oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir. Çalışmamızda AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyonunda erken dönem ve geç dönem lezyonlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Erken dönemden itibaren reseptör ekspresyonunda kayıp olması reseptör kaybının LS'de histopatolojik değişiklik sonrasında meydana gelmesinden ziyade erken dönemde izlenip LS patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca östrojenin serum düzeylerinin düşük olduğu premenarş ve postmenapozal dönemler; ÖR reseptör

kaybı nedeniyle tetikleyici rol oynayarak LS'nin bu dönemlerde sık görülmesiyle ilişkili olabilir. LS'de vajinal atrofi varlığında topikal östrojen tedavisi önerilmektedir. Histopatolojik incelemede ÖR ekspresyon kaybı olmayan LS hastaları topikal östrojen tedavisinden fayda görebileceği düşünülebilir. Ancak bunun için ek çalışmalara gereksinim vardır.

LS'de AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyonunu ile hastalık şiddeti ve eşlik eden otoimmün hastalıklarla ilişkisine dair yapılan çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda eşlik eden otoimmün hastalıklar ve reseptör ekspresyonu arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca hastalık şiddeti ve reseptör ekspresyonu arasında da anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu da hastalığın ilerlemesi ve otoimmünite ilişkisinde AR, ÖR α ve ÖR β dışında başka faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1-Ocak 2014-Temmuz 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak LS tanısı konan 43 kadın hastadan biyopsi preparatları incelemeye elverişli 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak LS dışı nedenlerle histopatolojik olarak genital ve ekstragenital lezyonsuz normal deri alanını içerecek şekilde eksizyonel cerrahi yapılan biyopsi lokalizasyonu ve yaş aralığı benzer, parafin blokları boyamaya elverişli 32 kadın hastanın blokları alındı.

2-Hastaların yaş ortalaması 49.1 ± 19.0 (minimum 13, maksimum 88), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 51.6 ± 21.5 (minimum 18, maksimum 89) idi. Vaka ve kontrol grubunda hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermedi.

3-Vaka grubundaki 35 LS hastasının 15'i ekstragenital, 13'ü anogenital, 7'si ise genital+ekstragenital yerleşimliydi. Hem genital hem de ekstragenital tutulumu olan 7 hastanın 3'ünde biyopsi anogenital bölgeden 4'ünde ise ekstragenital bölgeden alınmıştı. Kontrol grubunda 15 ekstragenital, 17 genital bölge tutulumu mevcuttu. Anogenital LS hastalarının 2'sinde sadece perianal tutulum mevcuttu.

4-Vaka grubunda 35 hastanın hastalık başlangıcında 21'i (%60.0) postmenapozal dönemde, 14'ü (%40.0) premenapozal dönemdedi. Postmenapozal dönemdeki hastaların ortalama menapoz yaşı 45.9 ± 4.4 idi. Premenapozal 14 hastanın 3'ü premenarş döneminde idi.

5-Vaka grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 46.0 ± 18.2 (minimum 8, maksimum 86) idi. Ortalama hastalık süresi (ay) 42.2 ± 72.8 (en kısa 1 ay, en uzun 380 ay) idi.

On dokuz hastada hastalık süresi 12 ay ve altında iken 16 hastada 12 ay üzerindediydi.

6- LS hastalarının 14'ünde (40.0) en az bir otoantikor (ANA, anti TPO, anti TG, RF) pozitifliği mevcuttu. 10 hastada antitiroid antikor , 4 hastada ANA, 1

hastada RF pozitifliği mevcuttu. Bir hastada hem ANA hem de antitiroid antikor pozitifliği izlendi.

7- Yirmiüç hastada eşlik eden en az bir otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu. En sık eşlik eden hastalık otoimmün tiroid hastalığı idi. Eşlik eden ikinci en sık hastalık morfeaydı. 2 hastada alopesi areata, 2 hastada vitiligo, 1 hastada psoriasis, 1 hastada liken planus, 1 hastada RA; 1 hastada AA+primer biliyer siroz, 1 hastada morfea+psoriasis, 1 hastada AA+tiroid hastalığı, 1 hastada vitiligo+liken planus+dermatitis herpetiformis mevcuttu.

8- Hastaların %54'ünde aile öyküsünde en az bir otoimmün hastalık mevcuttu. Hastaların 6'sında sadece AA, 4'ünde tiroid hastalığı, 3'ünde vitiligo, 2'sinde psoriasis; 2 hastada AA ve tiroid hastalığı, 1'inde AA ve vitiligo, 1'inde psoriasis ve tiroid hastalığı için pozitif aile öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünde en sık otoimmün hastalık alopesi areata idi. İkinci en sık hastalık ise tiroid hastalığı idi.

9-Hastalık şiddeti 11 hastada IGA 1, 19 hastada IGA 2, 5 hastada IGA 3 ölçüldü. IGA skoru 1 olanlar hafif, IGA skoru 2 ve 3 olanlar şiddetli grup olarak değerlendirildi. On bir hasta klinik olarak hafif şiddette , 24 hasta ise şiddetli grupta yer almaktaydı

10-Vaka grubunda epidermiste ve dermiste AR ekspresyonu kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

11- Vaka grubunda epidermis ve dermiste ÖR α ekspresyonu kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

12- Vaka grubunda epidermis ve dermiste ÖR β ekspresyonu kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü

13-Vaka grubunda AR, ÖR α ve ÖR β ekspresyonu ile hastalık şiddeti, menopozal durum ve eşlik eden otoimmün hastalıklar ile ilişkisi anlamlı bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971;57:9-30.
2. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity--a study of 350 women. *Br J Dermatol* 1988;118:41-6.
3. Nair PA. Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus. *J Midlife Health* 2017;8:55-62.
4. Loening-Baucke V. Lichen sclerosus et atrophicus in children. *Am J Dis Child* 1991;145:1058-61.
5. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:27-47.
6. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416; quiz 417-8.
7. Breisky A. Uber Kraurosis vulvae. *Z Heilkr* 1885;6:69.
8. Stühmer A. Balanitis xerotica obliterans (post-operationem) und ihre- Beziehungen zur "Kraurosis glandis et praeputii penis. *Arch Derm Syph(Berlin)* 1928;156:613.
9. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2002;147:640-9.
10. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol* 2010;163:672-82.
11. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:496.e1-3.
12. Leibovitz A, Kaplun VV, Saposhnicov N, Habet B. Vulvovaginal examinations in elderly nursing home women residents. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31:1-4.
13. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-83.
14. Azevedo RS, Romanach MJ, de Almeida OP, Mosqueda-Taylor A ve ark. Lichen sclerosus of the oral mucosa: clinicopathological features of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38:855-60.
15. Brown AR, Dunlap CL, Bussard DA, Lask JT. Lichen sclerosus et atrophicus of the oral cavity: report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:165-70.
16. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther* 2010;23:523-32.
17. Kizer WS, Prarie T, Morey AF. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med J* 2003;96:9-11.
18. Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, Jasaitiene D ve ark. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:e1-43.
19. Monsalvez V, Rivera R, Vanaclocha F. [Lichen sclerosus]. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:31-8.
20. Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, Marren P ve ark. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics. *Br J Dermatol* 2000;142:481-4.
21. Wakelin SH, Marren P. Lichen sclerosus in women. *Clin Dermatol* 1997;15:155-69.
22. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M ve ark. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol* 1995;132:197-203.
23. Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, Welsh K ve ark. Lichen sclerosus in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease. *Br J Dermatol* 1999;140:79-83.
24. Chan I, Oyama N, Neill SM, Wojnarowska F ve ark. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:499-504.
25. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol* 2008;144:1432-5.
26. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin* 2010;28:707-15.
27. Jacobs L, Gilliam A, Khavari N, Bass D. Association between lichen sclerosus and celiac disease: a report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 2014;31:e128-31.
28. Karadag AS, Kavala M, Ozlu E, Zindanci I ve ark. The co-occurrence of lichen sclerosus et atrophicus and celiac disease. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:S106-8.
29. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P ve ark. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosus in males. *Australas J Dermatol* 1997;38:132-6.
30. Bjekic M, Sipetic S, Marinkovic J. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol* 2011;164:325-9.
31. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T ve ark. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet* 2003;362:118-23.

32. Edmonds EV, Oyama N, Chan I, Francis N ve ark. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2011;165:218-9.
33. Bunker CB. Comments on the British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2011;164:894-5.
34. Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A ve ark. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1031-4.
35. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther* 2004;17:28-37.
36. Bunker CB, Neill SM. The umbilicus, perianal and genital regions. In: Burns T BS, Cox N, Griffiths C, eds, ed. *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 2004 (vol **68.19–68.22**)
37. Friedrich EG, Jr., Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis, and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984;310:488-91.
38. Clifton MM, Garner IB, Kohler S, Smoller BR. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosis: evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:43-6.
39. Carlson JA, Murphy M. Androgen receptors and lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:559-60.
40. Joura EA, Zeisler H, Bancher-Todesca D, Sator MO ve ark. Short-term effects of topical testosterone in vulvar lichen sclerosis. *Obstet Gynecol* 1997;89:297-9.
41. Paslin D. Androgens in the topical treatment of lichen sclerosis. *Int J Dermatol* 1996;35:298-301.
42. Zelle K. Treatment of vulvar dystrophies with topical testosterone propionate. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:570-3.
43. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosis : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:105-25.
44. Oikarinen A, Sandberg M, Hurskainen T, Kinnunen T ve ark. Collagen biosynthesis in lichen sclerosis et atrophicus studied by biochemical and in situ hybridization techniques. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1991;162:3-12.
45. Farrell AM, Dean D, Millard PR, Charnock FM ve ark. Alterations in fibrillin as well as collagens I and III and elastin occur in vulval lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:212-7.
46. Kuroda K, Fujimoto N, Tajima S. Abnormal accumulation of inter-alpha-trypsin inhibitor and hyaluronic acid in lichen sclerosis. *J Cutan Pathol* 2005;32:137-40.
47. Carli P, Cattaneo A, Pimpinelli N, Cozza A ve ark. Immunohistochemical evidence of skin immune system involvement in vulvar lichen sclerosis et atrophicus. *Dermatologica* 1991;182:18-22.
48. Carli P, Moretti S, Spallanzani A, Berti E ve ark. Fibrogenic cytokines in vulvar lichen sclerosis. An immunohistochemical study. *J Reprod Med* 1997;42:161-5.
49. Farrell AM, Dean D, Millard PR, Charnock FM ve ark. Cytokine alterations in lichen sclerosis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2006;155:931-40.
50. Hunger RE, Bronnimann M, Kappeler A, Mueller C ve ark. Detection of perforin and granzyme B mRNA expressing cells in lichen sclerosis. *Exp Dermatol* 2007;16:416-20.
51. Carlson JA, Grabowski R, Chichester P, Paunovich E ve ark. Comparative immunophenotypic study of lichen sclerosis: epidermotropic CD57+ lymphocytes are numerous--implications for pathogenesis. *Am J Dermatopathol* 2000;22:7-16.
52. Abock J, Romani N, Grubauer G, Fritsch P. HLA-DR expression on keratinocytes is a common feature of diseased skin. *Br J Dermatol* 1986;114:465-72.
53. Farrell AM, Marren P, Dean D, Wojnarowska F. Lichen sclerosis: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin. *Br J Dermatol* 1999;140:1087-92.
54. Ahsan H, Ali A, Ali R. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2003;131:398-404.
55. Rosen A, Casciola-Rosen L. Clearing the way to mechanisms of autoimmunity. *Nat Med* 2001;7:664-5.
56. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
57. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3:276-85.
58. Sander CS, Ali I, Dean D, Thiele JJ ve ark. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosis. *Br J Dermatol* 2004;151:627-35.
59. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:128-33.
60. Clark JA, Muller SA. Lichen sclerosis et atrophicus in children. A report of 24 cases. *Arch Dermatol* 1967;95:476-82.

- 61.Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty. *J Reprod Med* 2002;47:706-9.
- 62.Smith SD, Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosis does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr Dermatol* 2009;26:725-9.
- 63.Clouston D, Hall A, Lawrentschuk N. Penile lichen sclerosis (balanitis xerotica obliterans). *BJU Int* 2011;108 Suppl 2:14-9.
- 64.Edmonds EV, Hunt S, Hawkins D, Dinneen M ve ark. Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:730-7.
- 65.Becker K. Lichen sclerosis in boys. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:53-8.
- 66.Viana Fde O, Cavaleiro LH, Unger DA, Miranda MF ve ark. Acral lichen sclerosis et atrophicus--case report. *An Bras Dermatol* 2011;86:S82-4.
- 67.Kim CR, Jung KD, Kim H, Jung M ve ark. Linear Lichen Sclerosis along the Blaschko's Line of the Face. *Ann Dermatol* 2011;23:222-4.
- 68.Rodriguez MI, Leclair CM. Benign vulvar dermatoses. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:55-63.
- 69.Barbero M, Micheletti L, Borgno G, Cavanna L ve ark. Vulvar dystrophies in young and premenopausal women. *J Reprod Med* 1988;33:555-8.
- 70.Friedrich EG, Jr., MacLaren NK. Genetic aspects of vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:161-6.
- 71.Shelley WB, Levy EJ. Histologic observations on the human apocrine sweat gland in health and disease. *J Invest Dermatol* 1955;25:249-63.
- 72.Gambichler T, Skrygan M, Czempiel V, Tigges C ve ark. Differential expression of connective tissue growth factor and extracellular matrix proteins in lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:207-12.
- 73.Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F. Genital lichen sclerosis associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol* 2000;143:598-603.
- 74.Vasquez R, Sendejo C, Jacobe H. Morphea and other localized forms of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:685-93.
- 75.Ceylan N, Gürel M, Kiremitçi Ü, Demirkesen C. Lichen scleroatrophicus in combination with generalized morphea. *Türk Patoloji Dergisi* 2008;24:179-182.
- 76.Natarajan S, Green ST. Generalized morphea, lichen sclerosis et atrophicus and primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Dermatol* 1986;11:304-8.
- 77.Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea coexisting with lichen sclerosis et atrophicus. *Int J Dermatol* 1990;29:486-9.
- 78.Winkelman RK. Questions to the Editorial Board and other authorities. *Am J Dermatopathol* 1980;2:283-6.
- 79.Patterson JA, Ackerman AB. A clinical and histologic study of 24 patients in whom both conditions were reputed to be present simultaneously. *Am J Dermatopathol* 1984;6:323-35.
- 80.Rahbari H. Histochemical differentiation of localized morphea-scleroderma and lichen sclerosis et atrophicus. *J Cutan Pathol* 1989;16:342-7.
- 81.Winer LH. Elastic fibers in unusual dermatoses. *AMA Arch Derm* 1955;71:338-48.
- 82.Hatamochi A, Ono M, Arakawa M, Takeda K ve ark. Analysis of collagen gene expression by cultured fibroblasts in morphea. *Br J Dermatol* 1992;126:216-21.
- 83.Panizzon R, Vuorio T, Bruckner-Tuderman L. Collagen biosynthesis and type I and type III procollagen mRNA in lichen sclerosis et atrophicus. *Arch Dermatol Res* 1990;282:480-3.
- 84.Griffiths MR, Priestley GC. A comparison of morphea and lichen sclerosis et atrophicus in vitro: the effects of para-aminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol* 1992;72:15-8.
- 85.Sergeant A, Vernall N, Mackintosh LJ, McHenry P ve ark. Squamous cell carcinoma arising in extragenital lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e278-9.
- 86.Henquet CJ. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:885-95.
- 87.Micheletti L, Preti M, Radici G, Boveri S ve ark. Vulvar Lichen Sclerosis and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:180-3.
- 88.Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A ve ark. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer* 2017;140:1998-2002.
- 89.Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M ve ark. Lichen Sclerosis: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1224-30.

90. Hoang LN, Park KJ, Soslow RA, Murali R. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology* 2016;48:291-302.
91. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:16-30.
92. van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG ve ark. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24:297-305.
93. Gutierrez-Pascual M, Vicente-Martin FJ, Lopez-Estebarez JL. Lichen sclerosus and squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:21-8.
94. Ergin Ş. Liken Sklerozus. *Turk J Dermatol* 2012;6:27-34.
95. Garrido-Rios AA, Alvarez-Garrido H, Sanz-Munoz C, Aragonese-Fraile H ve ark. Dermoscopy of extragenital lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2009;145:1468.
96. Horcajada-Reales C, Campos-Dominguez M, Conde-Montero E, Parra-Blanco V ve ark. Comedo-like openings in dermoscopy: an essential diagnostic clue for lichen sclerosus, even in children. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:S4-5.
97. Lacarrubba F, Pellacani G, Verzi AE, Pippione M ve ark. Extragenital lichen sclerosus: clinical, dermoscopic, confocal microscopy and histologic correlations. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:S50-2.
98. Larre Borges A, Todorovic-Zivkovic D, Lallas A, Moscarella E ve ark. Clinical, dermoscopic and histopathologic features of genital and extragenital lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1433-9.
99. CB B, SA N. The umbilicus, perianal and genital regions. *Rook's Textbook of Dermatology* (Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C, eds). 7th edn. Oxford: Blackwell Science, 2004 (vol 68.19–68.22)
100. Brandenberger AW, Tee MK, Lee JY, Chao V ve ark. Tissue distribution of estrogen receptors alpha (ER-alpha) and beta (ER-beta) mRNA in the midgestational human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3509-12.
101. Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, Oprea TI ve ark. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annu Rev Physiol* 2008;70:165-90.
102. Thornton MJ. Oestrogen functions in skin and skin appendages. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:617-29.
103. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S ve ark. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5925-30.
104. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49-53.
105. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S ve ark. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4258-65.
106. Dechering K, Boersma C, Mosselman S. Estrogen receptors alpha and beta: two receptors of a kind? *Curr Med Chem* 2000;7:561-76.
107. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA ve ark. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology* 1997;138:4613-21.
108. Saunders PT, Maguire SM, Gaughan J, Millar MR. Expression of oestrogen receptor beta (ER beta) in multiple rat tissues visualised by immunohistochemistry. *J Endocrinol* 1997;154:R13-6.
109. Smith QT, Allison DJ. Changes of collagen content in skin, femur and uterus of 17-beta-estradiol benzoate-treated rats. *Endocrinology* 1966;79:486-92.
110. Bullough HF. Epidermal thickness following oestrone injections in the mouse. *Nature* 1947;159:101.
111. Sobel H, Lee KD, Hewlett MJ. Effect of estrogen on acid glycosaminoglycans in skin of mice. *Biochim Biophys Acta* 1965;101:225-9.
112. Hooker C W PCA. EFFECTS OF SEX HORMONES UPON BODY GROWTH, SKIN, HAIR AND SEBACEOUS GLANDS IN THE RAT *Endocrinology* 1943;32:69–76.
113. Stumpf WE, Sar M, Joshi SG. Estrogen target cells in the skin. *Experientia* 1974;30:196-8.
114. Azzi L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Gender differences in mouse skin morphology and specific effects of sex steroids and dehydroepiandrosterone. *J Invest Dermatol* 2005;124:22-7.
115. Moverare S, Lindberg MK, Faergemann J, Gustafsson JA ve ark. Estrogen receptor alpha, but not estrogen receptor beta, is involved in the regulation of the hair follicle cycling as well as the thickness of epidermis in male mice. *J Invest Dermatol* 2002;119:1053-8.

- 116.Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F ve ark. The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:100-3.
- 117.Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F ve ark. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol* 2003;12:181-90.
- 118.Verdier-Sevrain S, Yaar M, Cantatore J, Traish A ve ark. Estradiol induces proliferation of keratinocytes via a receptor mediated mechanism. *Faseb j* 2004;18:1252-4.
- 119.Kanda N, Watanabe S. 17beta-estradiol enhances the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2004;123:329-37.
- 120.Mann A, Breuhahn K, Schirmacher P, Blessing M. Keratinocyte-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates wound healing: Stimulation of keratinocyte proliferation, granulation tissue formation, and vascularization. *J Invest Dermatol* 2001;117:1382-90.
- 121.Kanda N, Watanabe S. 17beta-estradiol inhibits oxidative stress-induced apoptosis in keratinocytes by promoting Bcl-2 expression. *J Invest Dermatol* 2003;121:1500-9.
- 122.Kanda N, Watanabe S. 17Beta-estradiol inhibits MCP-1 production in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003;120:1058-66.
- 123.Tsukahara K, Moriwaki S, Ohuchi A, Fujimura T ve ark. Ovariectomy accelerates photoaging of rat skin. *Photochem Photobiol* 2001;73:525-31.
- 124.Lupulescu A. Hormonal regulation of epidermal tumor development. *J Invest Dermatol* 1981;77:186-95.
- 125.Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* 2000;35:107-17.
- 126.Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A ve ark. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987;70:123-7.
- 127.Varila E, Rantala I, Oikarinen A, Risteli J ve ark. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:985-9.
- 128.Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM ve ark. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol* 1999;155:1137-46.
- 129.Haczynski J, Tarkowski R, Jarzabek K, Slomczynska M ve ark. Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta. *Int J Mol Med* 2002;10:149-53.
- 130.Haczynski J, Tarkowski R, Jarzabek K, Wolczynski S ve ark. Differential effects of estradiol, raloxifene and tamoxifen on estrogen receptor expression in cultured human skin fibroblasts. *Int J Mol Med* 2004;13:903-8.
- 131.Prins GS, Marmer M, Woodham C, Chang W ve ark. Estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats. *Endocrinology* 1998;139:874-83.
- 132.Saegusa M, Okayasu I. Changes in expression of estrogen receptors alpha and beta in relation to progesterone receptor and pS2 status in normal and malignant endometrium. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:510-8.
- 133.Ceruti JM, Leiros GJ, Balana ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol* 2017.
- 134.Ruizeveld de Winter JA, Trapman J, Vermey M, Mulder E ve ark. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem* 1991;39:927-36.
- 135.Liang T, Hoyer S, Yu R, Soltani K ve ark. Immunocytochemical localization of androgen receptors in human skin using monoclonal antibodies against the androgen receptor. *J Invest Dermatol* 1993;100:663-6.
- 136.Ashcroft GS, Mills SJ. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing. *J Clin Invest* 2002;110:615-24.
- 137.Hanley K, Rassner U, Jiang Y, Vansomphone D ve ark. Hormonal basis for the gender difference in epidermal barrier formation in the fetal rat. Acceleration by estrogen and delay by testosterone. *J Clin Invest* 1996;97:2576-84.
- 138.Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D ve ark. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001;116:443-51.
- 139.Markova MS, Zeskand J, McEntee B, Rothstein J ve ark. A role for the androgen receptor in collagen content of the skin. *J Invest Dermatol* 2004;123:1052-6.
- 140.Knio Z, Kurban M, Abbas O. Lichen sclerosis: clinicopathological study of 60 cases from Lebanon. *Int J Dermatol* 2016;55:1076-81.

141. Birenbaum DL, Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J Reprod Med* 2007;52:28-30.
142. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009;33:197-207.
143. Eberz B, Berghold A, Regauer S. High prevalence of concomitant anogenital lichen sclerosus and extragenital psoriasis in adult women. *Obstet Gynecol* 2008;111:1143-7.
144. Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2007;48:28-31.
145. Lutz V, Frances C, Bessis D, Cosnes A ve ark. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol* 2012;148:24-8.
146. Kreuter A, Wischniewski J, Terras S, Altmeyer P ve ark. Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1157-62.
147. Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D ve ark. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol* 2009;160:459-60.
148. Aberer E, Stanek G. Histological evidence for spirochetal origin of morphea and lichen sclerosus et atrophicans. *Am J Dermatopathol* 1987;9:374-9.
149. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 2008;144:591-8.
150. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A ve ark. *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2010;37:571-7.
151. Ross SA, Sanchez JL, Taboas JO. Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Am J Dermatopathol* 1990;12:357-62.
152. Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V ve ark. Evidence for *Borrelia burgdorferi* in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 2000;39:278-83.
153. Aslan Basbulut E, Gozalan A, Sonmez C, Coplu N ve ark. [Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun, Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2012;46:247-56.
154. Kaya AD, Parlak AH, Ozturk CE, Behcet M. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Duzce, north-western Turkey. *New Microbiol* 2008;31:203-9.
155. Parlak M, Bayram Y, Cikman A, Ceylan N ve ark. [Seropositivity of *Borrelia burgdorferi* in risky groups in Van region, Turkey]. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:439-45.
156. Bucak O, Kocoglu ME, Tas T, Mengeloglu FZ. Evaluation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato seroprevalence in the province of Bolu, Turkey. *Turk J Med Sci* 2016;46:727-32.
157. Cattaneo A, Carli P, De Marco A, Sonni L ve ark. Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate. *J Reprod Med* 1996;41:99-102.
158. Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;46:53-6.
159. Gunthert AR, Faber M, Knappe G, Hellriegel S ve ark. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:56-60.
160. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br J Dermatol* 2008;158:319-28.
161. Potter JE, Moore KA. Lichen sclerosus in a breast cancer survivor on an aromatase inhibitor: a case report. *J Gen Intern Med* 2013;28:592-5.
162. Kashnikova LN, Grozdova MD, Panasiuk AF. [Significance of estradiol in the development of fibrosis in systemic scleroderma (bases of sexual predisposition to the disease)]. *Biull Eksp Biol Med* 1991;111:365-7.
163. Campbell L, Emmerson E, Davies F, Gilliver SC ve ark. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med* 2010;207:1825-33.
164. Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol* 2002;11:487-502.
165. Couse JF, Yates MM, Walker VR, Korach KS. Characterization of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in estrogen receptor (ER) Null mice reveals hypergonadism and endocrine sex reversal in females lacking ERalpha but not ERbeta. *Mol Endocrinol* 2003;17:1039-53.

- 166.**Matthews J, Gustafsson JA. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv* 2003;3:281-92.
- 167.**Markiewicz M, Znoyko S, Stawski L, Ghatnekar A ve ark. A role for estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta in collagen biosynthesis in mouse skin. *J Invest Dermatol* 2013;133:120-7.
- 168.**Izumi T, Tajima S, Nishikawa T. Stimulated expression of decorin and the decorin gene in fibroblasts cultured from patients with localized scleroderma. *Arch Dermatol Res* 1995;287:417-20.
- 169.**Gambichler T, Skrygan M, Tomi NS, Altmeyer P ve ark. Differential expression of decorin in localized scleroderma following ultraviolet-A1 irradiation. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:956-9.
- 170.**Correa AC, Azevedo L, Almeida G, do Val I ve ark. Decorin and chondroitin sulfate distribution in vulvar lichen sclerosus: correlation with distinct histopathologic stages. *J Reprod Med* 2007;52:38-42.
- 171.**Markiewicz M, Asano Y, Znoyko S, Gong Y ve ark. Distinct effects of gonadectomy in male and female mice on collagen fibrillogenesis in the skin. *J Dermatol Sci* 2007;47:217-26.



8. EKLER

EK 1

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA**

Tıpta Uzmanlık öğrencimizin kimlik bilgileri, tez danışmanı, planlanan tez hakkındaki bilgiler aşağıda/ekte sunulmuştur.

Tez konusunun akademik kurulda onaylanmasını arz ederim.

Program Yöneticisi/Eğitim
Sorumlusu
Prof. Dr. Mehmet Salih GÜREL

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefonu: E-Posta:	Fatma Dicleli 0530 794 7695 fatosdicle0302@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Deri ve Zührevi Hastalıklar (Dermatoloji)
Eğitim Kurumu:	İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	24/07/2013
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	24/07/2017
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefonu: E-Posta:	Ayşe Esra Koku Aksu 0505 912 6069 esraaksu@gmail.com

<p>1-Tez Başlığı/Konusu: Liken Sklerozisde östrojen ve androjen reseptör ekspresyonu ile klinik şiddet ve otoimmunité ilişkisinin değérlendirilmesi</p>
<p>2-Araştırma sorusu: Liken Sklerozisde östrojen reseptör alfa/östrojen reseptör beta ekspresyon oranı ve androjen reseptör ekspresyonu ile otoimmunité ilişkisi?</p>
<p>3-Araştırmanın amacı: Genital/ ekstrasjenital liken sklerozisde östrojen reseptörü alfa/beta ve androjen reseptör ekspresyonunu belirlemek-kontrol grubu örnekleriyle karşılaştırma ve klinik şiddet, histopatolojik korelasyonunu araştırmak, eşlik edebilecek otoimmun hastalıklarla ilişkisini belirlemek</p>
<p>4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Dosya taraması ile Ocak 2014-Nisan 2017 tarihleri arasında histopatolojik ve klinik olarak Liken Sklerozis tanısı alan 40 kadın hasta tespit edildi. Bu hastaların çalışmaya alınması planlandı. Hastaların mevcut biopsi materyallerinde hormon reseptör ekspresyonunun kontrol grubu ile karşılaştırılması, hormon reseptör ekspresyonu ile klinik, histopatolojik korelasyonunu, eşlik edebilecek otoimmun hastalık ilişkisinin değérlendirilmesi planlandı. Kontrol grubu; Hastane arşivinden taranarak İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Cerrahi ve Rekonstrüksiyon ve Dermatoloji bölümünce sağlam deriyi içeren eksizyonel cerrahi yapılmış benzer yaş grubundaki eşit sayıda-40 kadın hasta olarak- planlandı. Mevcut biopsi materyalleri patoloji arşivinden çıkarılacak. Biopsi materyallerinin prospektif olarak östrojen alfa/beta ve androjen reseptörü boyalarıyla immunohistokimyasal olarak incelenmesi ve değérlendirilmesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünden Dr. Cem Leblebici tarafından yapılacaktır</p>
<p>5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: Dahil Etme kriterleri: Ocak 2014- Nisan 2017 tarihleri arasında İEAH dermatoloji kliniğine başvurmuş, histopatolojik ve klinik olarak liken sklerozis tanısı almış kadın hastalar alınacaktır Hariç Tutma kriterleri: Histopatolojik veya klinik olarak tanısı şüpheli olanlar; patoloji arşivinden çıkarılarak özel boya uygulanacak parafin blokta uygun doku örneğinin elde edilemediği olgular çalışmadan çıkarılacaktır</p>
<p>6-Araştırmanın birincil sonuç değışkenleri: -Liken sklerozisde östrojen reseptör alfa/beta ve androjen reseptör ekspresyonu, oranı ve dağılımı -Kontrol grubuna kıyasla anlamlı olup olmadığı -Klinik, histopatolojik özellikleri; eşlik edebilecek otoimmun hastalıkları ile korele olup olmadığını değérlendirmek</p>

7-Araştırmanın türü ve tasarımı: Prospektif kontrollü randomize çalışma (Hastalar hastane arşivi dosyaları taranarak belirlenecek, parafin blokları hormon reseptörleri boyası ile prospektif olarak boyanacak ve değerlendirilecektir)

8- Araştırma hipotezi:

Liken sklerozisde östrojen reseptör alfa/östrojen reseptör beta ekspresyon oranının ve androjen reseptörünün normal popülasyona göre azaldığı, buna korele olarak otoimmün hastalık insidansının ise artmış olacağı hipotezi kuruldu

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:

Ocak 2014- Nisan 2017 tarihleri arasında İEAH dermatoloji kliniğine başvurmuş, histopatolojik ve klinik olarak liken sklerozis tanısı almış kadın hastalar alınacaktır

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanılacaktır. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanılacaktır. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılacaktır

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:

Liken Sklerozis; benign, kronik inflamatuvar bir dermatoz olup tüm vücut alanlarında izlenebilmekle beraber sıklıkla anogenital bölgede izlenir. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenmektedir. Kadınlarda premenarş ve perimenapozal/postmenapozal dönemde en yüksek insidansa sahiptir. Etyolojisi net bilinmemekle beraber genetik, lokal faktörler, immunolojik faktörler ve hormonal faktörler suçlanmaktadır. Ayrıca liken sklerozis ile otoimmün hastalıklar ve otoimmün antikor pozitifliği de sık görülmektedir. Klinik olarak anogenital ya da ekstragenital bölgede kaşıntılı atrofik beyaz papül ve plaklar izlenir. Hastalığın kadınlarda östrojenin fizyolojik düzeylerinin en düşük olduğu dönemlerde görülmesi ve beraberinde eşlik eden otoimmün hastalıkların olması patogenezinde olası seks hormonlarının etkilerini düşündürmüştür. Ayrıca tedavi seçenekleri arasında topikal androjenler de yer almaktadır. Bu konuda yeterli çalışma olmaması hastalığın patogenezinde seks hormon reseptörlerinin rolüyle ilgili ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada Ocak 2014- Nisan 2017 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji kliniğine başvurmuş, histopatolojik ve klinik olarak Liken Sklerozis tanısı alan kadın hastaların tanı sırasında alınan mevcut biopsi materyallerine seks hormon reseptör boylarıyla immunohistokimyasal boyanarak östrojen reseptörü alfa, östrojen reseptörü beta ve androjen reseptörünün ekspresyonu, dağılımı ve oranının belirlenmesi, kontrol grubuyla karşılaştırılması(kontrol grubu olarak sağlam deriyi içeren eksizyonel cerrahi yapılmış benzer yaş grubundaki eşit sayıda-40 kadın hasta olarak-planlandı); hastaların retrospektif olarak dosyaları taranarak klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgularıyla korelasyonun araştırılması, eşlik edebilecek otoimmün hastalıkları ile ilişkisinin belirlenmesi planlandı.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

İNCELENECEK PARAMETRELER

1-Hastaların yaş, menapoz durumu, lezyon başlangıcı ile menapoz yaşı ilişkisi, obezite, BMI

2- Hastalığın başlangıç yaşı,süresi, klinik şiddeti

3-Tanı sırasında bakılmış olan laboratuvar değerleri (TSH, Anti TPO, Anti TG, ANA, vit B 12, RF)

4-Mevcut biopsi materyallerinde östrojen reseptörü alfa, beta ve androjen reseptörü ekspresyonu, oranı, dağılımı ve sağlam deri alanı içeren eksizyon materyalini içeren kontrol grubu ile karşılaştırılması (Mevcut biopsi materyalleri patoloji arşivinden çıkarılacak, biopsi materyallerinin boyanması ve değerlendirilmesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünden Dr Cem Leblebici tarafından yapılacaktır)

5-Seks hormon reseptör düzeyi ile hastalığın klinik, histopatolojik korelasyonu ve eşlik edebilecek otoimmün hastalıkları ile ilişkisi

***Formu bilgisayar ortamında doldurunuz.**

EK 2

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Liken Sklerozisde Östrojen Ve Androjen Reseptör Ekspresyonu İle Klinik Şiddet Ve Otoimmünite İlişkisinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Abdurrahman Nafiz Gürman Cad. Kocamustafapaşa - Fatih 34098 İST.
	TELEFON	0 (212) 459 60 00 Dahili:(6225)-(6841)-(6220)
	FAKS	0 (212) 459 62 30
	E-POSTA	ieahetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ayşe Esra KOKU AKSU						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İ.E.A.H.						
	DESTEKLEYİCİ							
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİVEYA PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)							
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
FAZ 3		<input type="checkbox"/>						
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>							
Diğer ise belirtiniz:Tetkik İle Yapılan Çalışma								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		VI	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>				
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>						
	BIY. MAT.TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>						
	İLAN	<input type="checkbox"/>						
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>						
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>						
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
DİĞER	<input type="checkbox"/>							

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr.Muzaffer FİNCANCI

İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(2011-KAEK-50)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Liken Sklerozisde Östrojen Ve Androjen Reseptör Ekspresyonu İle Klinik Şiddet Ve Otoimmünite İlişkisinin Değerlendirilmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1026	Tarih: 23.06.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzman Dr. Muzaffer FİNCANCI

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Uz. Dr. Muzaffer FİNCANCI	Enf. Hast. Ve Klin. Mik.	Istanbul EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Uz. Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA	İç Hastalıkları	Istanbul EAH	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Mehmet Emin Pişkinpaşa</i>
Doç. Dr. Ufuk EMRE	Nöroloji	Istanbul EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Ufuk Emre</i>
Doç. Dr. Vefa Aslı ERDEMİR	Dermatoloji	Istanbul EAH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Vefa Aslı Erdemir</i>
Yard. Doç. Dr. Nihan ÇARÇAK YILMAZ	Farmakoloji	İst. Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Nihan Çarçak Yılmaz</i>
Dr. Verda TUNALIGİL	Halk Sağlığı	İİ Sağlık Müd.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Verda Tunaligil</i>
Müh. Merve COŞKUN	Biyomedikal	Istanbul İli Fatih Bölgesi Genel Sekr.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Merve Coşkun</i>
Av. Ramazan ARAS	Avukat	Istanbul Barosu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Ramazan Aras</i>
Şinasi TAKAK	Sağlık Mensubu Olmayan Kişi	Serbest	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>Şinasi Takak</i>

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Uzman Dr. Muzaffer FİNCANCI

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

1-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Fatma UZUN

Doğum yeri ve tarihi: Diyarbakır/ 25.01.1986

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim Adresi: Silivri Kapı Cad. Silivri Kapı Mah. Yeni Çeşme Sok. No:78 Bilgin Apt. Daire: 4 Fatih/İstanbul, Mail: fatosdicle0302@hotmail.com

Yabancı Dili: İngilizce

2-Eğitim

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği:2013

Dicle Ünivesitesi Tıp Fakültesi 2003-2009

Nevzat Ayaz Anadolu Lisesi 1999-2003

Yunus Emre ilköğretim Okulu: 1992-1999

3-Mesleki Deneyim

Gaziantep Oğuzeli İlçe Hastanesi Acil servisinde pratisyen hekimlik

Gaziantep Tekirsin ASM ve Yeşildere ASM'de aile hekimliği

4-Bilimsel Etkinlikler

Dermatoloji Bahar sempozyumu Nisan 2015

XXII.Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu Kasım 2015

Eular Vasculitis Course Nisan 2016

11. Çukurova Dermatoloji Günleri Dermatolojide tedavi Haziran 2016

Dicleli F, Tellal ES, Karahallı F, Gurel MS, Lelebici C, Lupus miliaris disseminatus faciei, EADV 2014 (poster)

Kiremitçi Ü, Özkur E, Dicleli F, Lelebici C, Gurel MS, Verrocous Hemangioma, EADV 2014 (poster)

Dicleli F, Lelebici C, Gurel MS, Erdemir A, Karahallı F, Pitiriazis Rubra Plaris Olgu Serisi Dermatoloji Bahar Sempozyumu Nisan 2015 (poster)

Tellal ES, Erdil DY, Dicleli F, Dil SCC, Dermatoloji Bahar Sempozyumu; Nisan 2015 (poster)

Lelebici C, Dicleli F, Erdil DY, Erdemir A, Kiremitçi Ü, Plasma cell cheilitis, EADV 2015 (poster)

Karahallı F, Erdil DY, Lelebici C, Dicleli F, Gurel MS, Tellal ES; Phakomatosis pigmentovascularis; EADV 2015 (poster)

Dicleli F, Karahallı F, Lelebici C; Tırnak Tümörleri Olgu Serisi Ulusal Dermatoloji Kongresi 2016 (poster)

