

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUS HASTALARINDA
KARDİYOMETABOLİK RİSK PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
EVALUATION OF CARDIOMETABOLIC RISK PROFILE
IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

UZMANLIK TEZİ

Dr. Leyla BAYKAL

TRABZON 2014

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUS HASTALARINDA
KARDİYOMETABOLİK RİSK PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CARDIOMETABOLIC RISK PROFILE
IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

UZMANLIK TEZİ

Dr. Leyla BAYKAL

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Deniz AKSU ARICA

TRABZON 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince her konuda ilgi ve desteklerini gösteren değerli tez danışmanım Yar.Doç.Dr. Deniz Aksu Arıca'ya; asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan dört yıl zevkle çalıştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Sevgi Bahadır ve Doç. Dr. Savaş Yaylı'ya ; beraber çalıştığım başta değerli arkadaşım Dr. Ece Altun ve güzel dostluklarımı anımsayacağım diğer asistan arkadaşlarıma ; kliniğimiz personeline ; yaşamımın her alanında yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime ve yakın zamanda kaybettiğim ama hayat ışığım olan dedeme içten teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
GİRİŞ	
GENEL BİLGİLER	
MATERYAL VE YÖNTEM	
BULGULAR	
TARTIŞMA	
SONUÇ	
ÖZET	
SUMMARY	
KAYNAKLAR	
EKLER	

KISALTMALAR

CRP; C-reaktif Protein

DIF; Direkt immünfloresan

DM; Diyabetes mellitus

IFN; İnterferon

IL; İnterlökin

HBV; Hepatit B virüsü

HCV; Hepatit C virüsü

HDL; Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HOMA-IR; Homeostasis Model Assessment- insülin resistance

KAH; Koroner arter hastalığı

LDL; Düşük yoğunluklu lipoprotein

LP; Liken planus

LPP; Liken pilanopilaris

LS; Liken striatus

MS; Metabolik sendrom

NCEP-ATP III; Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III

OLP; Oral liken planus

PUVA; Psoralen ve ultraviyole A

SLE; Sistemik Lupus eritematozus

TG; Trigliserid

TNF; Tümör nekroz faktör

UVB; Ultraviyole B

VKİ; Vücut kitle indeksi

VLDL; Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

GİRİŞ

Liken planus (LP) deri ve müköz membranlar, tırnak ve saçları etkileyebilen idyopatik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi ve patogenezi net olarak anlaşılamamıştır, ancak T hücre aracılı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon süreci, serum trigliserid düzeyinde artış ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma ile giden lipid metabolizması bozukluklarına yol açabilmektedir. Kronik inflamasyona bağlı gelişen dislipidemi; kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir (1).

Geçmişte psoriasis ve androjenik alopesi gibi cilt hastalıkları da kardiyovasküler hastalıklar gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir, altta yatan proinflamatuvar durum ile bu ilişki açıklanmaya çalışılmıştır (2). Psoriasis hastalarında serum lipid seviyesinde yükselme ile ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Psoriasis; liken planus gibi kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve kronik inflamasyon metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Psoriasis ve metabolik sendrom; tip 1 T helper hücrelerinde immunolojik aktivite artışı ile karakterizedir. Gecikmiş tip hipersensitivite immün reaksiyonunda; T hücreler tarafından aktive edilen sitokinler aracılığıyla keratinositlerde yıkım ortaya çıkmakta ve reaktif oksijen ürünleri oluşmaktadır (2, 3). Reaktif oksijen ürünleri de metabolik sendrom gelişiminde rol almaktadır (4).

Metabolik sendromun (MS) hem kendisi hem de bileşenlerinin herbiri kardiyovasküler sorunlar için bir risk faktörü teşkil etmektedir (5). MS; insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (6).

Bu çalışmada amaç liken planus hastalarında kardiyometabolik risk profilinin ortaya çıkarılmasıdır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom prevalansı; Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) kriterlerine göre belirlenmiş ve kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışmaya lipid parametrelerini ve serum glukoz düzeyini etkileyebilecek herhangi bir sistemik tedavi almamış olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalarda ve kontrol grubunda metabolik sendrom ve dislipidemisinin değerlendirilmesi için; 12 saatlik açlık sonrası, Serum Total kolesterol, Yüksek

yoğunluklu lipoprotein (HDL), Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid, Glukoz düzeyleri ölçülmüştür ve iki grup arasındaki farklar değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

LİKEN PLANUS

Likenoid dermatozların prototipi olan liken planus (LP) deri ve mukozaları, saç ve tırnakları etkileyebilen, nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Klasik LP genellikle ekstremitelerde yerleşim gösteren kaşıntılı, mor renkli papüler lezyonlar ile karakterizedir (7).

TARİHÇE

Liken planus terimi ilk olarak Erasmus Wilson tarafından 1869 yılında tanımlanmıştır. 1909 yılında Darier; hastalığın patolojisini detaylandırılmıştır. 1919 yılında Graham Little; bu tablonun saçlı deride kalıcı alopesiye neden olabileceğini bildirmiştir (7, 8).

EPİDEMİYOLOJİ

LP'un sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Seçilmiş hastalar ve normal popülasyonda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda prevalansının %0.07- %0.84 değerleri arasında değiştiği bildirilmiştir (9). Belirgin bir ırk ayrımı göstermemektedir (10). Kadın ve erkekler arasında eşit sıklıkta görülmektedir, ancak bazı çalışmalarda hafif bir kadın cinsiyet baskınlığı (1.2 :1) olduğu da gözlenmiştir. Oral liken planus (OLP) olgularında kadın /erkek oranı 1.4/1 ile 2:1 arasında olarak saptanmıştır (11, 12). Olguların 2/3'ünde hastalığın başlangıç yaşı 30- 60 yaş arasındadır. Kadınlarda daha çok 50-60 yaşlarında gelişirken, erkeklerde daha erken yaşta başlangıç görülmektedir. Çocuklarda oldukça nadir görülür. Olguların sadece %1-4'ü çocuk yaş grubundadır (13).

Deri tutulumu olan hastaların %75'inde, başta oral mukoza olmak üzere diğer mukozal alanlarda da lezyonlar görülebilmektedir (7). Ailesel yatkınlık da izlenebilmektedir. Ailesel LP literatürde yaklaşık 100 vakada bildirilmiştir (14).

ETYOPATOGENEZ

Etyolojisi halen net olarak bilinmemektedir, ancak hastalığın gelişiminde bazal keratinositlerde değişikliğe uğramış self antijen sunan T hücrelerinin aracılık ettiği otoimmün bir hasarın rol oynadığı düşünülmektedir (7). Günümüze kadar birçok mekanizma ileri sürülmüştür.

Hedef antijenler

LP'un ortaya çıkışı ile bazı ekzojen ajanlara (virüsler, ilaçlar, kontakt allerjenler gibi) temas arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (7).

İnfeksiyon

Son yıllarda özellikle Hepatit C virüsü (HCV) üzerine odaklanılmıştır. İki hastalık arasındaki ilişki ilk kez 1991 yılında tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonu olan kişilerde LP gelişiminin enfeksiyonu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (15, 16). LP tipleri içerisinde en sık oral form, HCV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (7).

LP ile Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu birlikteliğini destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle hepatit B aşısı sonrası gelişen LP olgularının bildirilmiş olması, patogeneizde HBsAg'nin rolü olduğunu düşündürmektedir (17, 18).

Kontakt Allerjenler

Metal gibi kontakt antijenler, hapten rolünü üstlenerek immünolojik yanıtı oluşturmaktadır. Dental amalgam bileşeni olan inorganik cıvanın, oral likenoid reaksiyonlarda lenfositik reaktiviteyi artırdığı bildirilmiştir (14). Cıva, bakır ve altın gibi metaller oral liken planusu alevlendirebilmektedir. Bu maddelerden uzaklaşıldığında hastaların %95'inde lezyonlarda düzelme izlenmektedir (7).

İlaçlar

Birçok ilaca bağlı LP benzeri deri lezyonları gelişebilmektedir. Bu tabloya klasik örnek altın tuzlarıdır. Liken planus ve likenoid ilaç döküntülerini klinik olarak ayırt etmek zordur (13). Beta bloker, antihipertansif ilaçlar (kaptopril, propranolol, praktolol, metil- dopa, spironolakton, klortiazid), antimalaryal ilaçlar (klorokin, kinidin), non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (naproksen, indometazin, asetilsalisilik asit), antibiyotikler (tetrasiklin, streptomisin), arsenik, klorpropamid, meprobonat ve paraaminosalisilik asit likenoid lezyonlara neden olabilmektedir (10, 14).

Otoantijenler

Ailesel LP olgularında farklı HLA haplotipleri tanımlanmıştır (HLA-B7, HLA-Aw19, HLA-B18, HLA-Cw8). Ailesel olmayan LP olgularında ise HLA-A3, HLA-A5, HLA-A28,

HLA-B8, HLA-B16 ve HLA-Bw35 daha sık olarak görülmektedir. İzole oral mukoza tutulumu olanlarda HLA-B8 daha sık olarak izlenmektedir. Ancak belirli bir HLA alleli ile gerçek bağlantı kurulması zordur (7, 14).

Lupus eritematozus, dermatomyozit, sistemik skleroz, alopesi areata, vitiligo, ülseratif kolit, primer bilier siroz ve diyabetes mellitus gibi otoimmün hastalıklarla da LP ilişkilendirilebilmektedir (13).

Efektör Hücreler

LP lezyonlarındaki inflamatuvar infiltrasyonun fenotipi ile ilgili sonuçları çelişkilidir. Başlangıçtaki immünohistokimyasal çalışmalarda hücresel infiltratta CD4+ /CD8+ T hücre oranının artmış olduğu gösterilmiş olsa bile diğer araştırmalar özellikle eski lezyonlarda CD8+ T hücrelerinin daha baskın olduğunu ortaya koymuşlardır. Lezyonlu deride bu hücrelerin izole edilmesi bazal keratinositlerde meydana gelen otoimmün hasarda CD8+ T hücrelerin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Epidermiste apoptotik DNA parçaları ile gösterilen bazal hücre hasarının en yoğun olduğu alan, epidermin CD8+ T hücreleri tarafından infiltre olduğu alanlardır. Bu hücreler tarafından üretilen İFN- gama keratinositlerde Fas sunumunu uyarmakta ve bu hücreleri T hücre aracılıklı, Fas ligand (FasL) bağımlı apoptoza yatkın hale getirmektedir. Fas'a ek olarak; apoptoz TNF-R1, TRAIL-R1 ve 2, DR3 veya DR6 yoluyla ortaya çıkan sinyallerden de etkilenir.

Ayrıca CD4+ ve CD8+ T hücreleri tarafından salınan IFN-gama ve TNF- alfa keratinositlerde ICAM-1 sunumunu uyarak T hücrelerinin keratinositlere daha kolay bir şekilde adezyonuna yol açar ve bu da perforin ve granzin içeren granüllerin ekzositozunu kolaylaştırır.

LP'ta immün yanıtın başlangıcındaki kritik olay dolaşımdaki T hücrelerinin bir deri bölgesine göçüdür. Aktive T hücreleri tarafından çok miktarda proinflamatuvar ve tip 1 sitokin salınır ve bunlar E-selectin'in sonuçta da endotelde ICAM-1 ve deri ile ilişkili kemokinlerin upregülasyonu veya indüklenmesine yol açar. Adezyon moleküllerinin bu ardışık sunumu, özgül T hücrelerinin endotelden transmigrasyonu ve dermisteki interstisyel alana geçişini kolaylaştırmada önemlidir (7)

KLİNİK ÖZELLİKLER

LP'un en önemli özelliği şiddetli kaşıntı ve köbner fenomeni varlığıdır. Karakteristik primer lezyon küçük, poligonal şekilli, mor renkli, düz bir papüldür. LP papülleri tek tek bulunabileceği gibi plaklar da oluşturabilir. Papüllerin yüzeyinde 'Wickham çizgileri' olarak

adlandırılan beyaz ağ şeklinde çizgiler mevcuttur. LP için karakteristik olan bu görüntü granüler tabakadaki keratohyalin granüllerinin fokal kalınlaşmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve dermoskopiyle kolaylıkla izlenebilir (7, 13).

LP papülleri genellikle fleksural bölgelerde simetrik ve bilateral olarak ortaya çıkar. El bileği iç yüzü en sık tutulumun görüldüğü bölgedir. Sırt, gövde ve boyun da etkilenebilir. Diğer etkilenen bölgeler arasında oral ve genital mukoza yer alır. Tipik olgularda yüz etkilenmez ve palmoplantar tutulum da nadirdir. İnvers LP kasıklar, aksilla ve meme altı bölgesini etkiler. Oral tutulum erozyon ve ülserasyonlar gelişmedikçe genellikle asemptomatiktir (7, 9, 13, 14, 19). LP papülleri genellikle düz olmakla birlikte, bazen kıl folikülleri çevresinde dikensi lezyonlardan oluşan gruplar oluşturur ve liken pilanoplaris adını alır. El ve ayak tabanlarında bulunduğu lezyonlar sert ve sarımsı renkte olabilir. LP'a genellikle şiddetli kaşıntı eşlik eder. Köbner fenomeni sık görülen bir durum olmasına rağmen ekskoriyasyon izleri ve impetiginasyonun görülmesi nadirdir. Hastalığın süresi LP'un tipine bağlıdır. Ekzentematöz LP tipleri tipik olarak 1 yıl içerisinde iyileşirken, hiperkeratotik oral ve tırnak LP olguları uzun süre devam edebilir. Ülseratif LP ise hayat boyu sürebilir (7, 9, 13).

Erkeklerde genital tutulum %25 oranında görülmektedir. En sık glans penis üzerinde sıklıkla anüler, bazen de lineer şekilde lezyonlar izlenmektedir. Kadınlardaki genital tutulumun insidansı tam olarak bilinmemektedir. En sık vulva ve vaginada, oral mukoza lezyonlarına benzer şekilde tutulum görülmektedir (14, 19).

KLİNİK TİPLERİ

Mukozal Liken Planus

LP' un mukozal lezyonlarının en sık görüldüğü bölge oral mukozadır. Lezyonlar tekil ya da çok sayıda olabilir. Shen ve arkadaşları oral mukozada en sık bukkal mukozanın tutulduğunu bildirmişlerdir, ancak bu konuda yeterli veri yoktur. Oral mukozada retiküler, eroziv, papüler, büllöz, atrofik ve plak olmak üzere 6 farklı morfolojik patern izlenebilmektedir (9, 20).

En sık retiküler ve eroziv formları görülmektedir. Papüler lezyonların daha çok dil üzerinde yerleşmesi dışında farklı morfolojik paternlerin spesifik bölgelere yerleşme eğilimi yoktur. Eroziv ve atrofik lezyonu olanlarda, sıcak yiyecekler ve baharatlı gıdalarla yanma hissi gelişebilmektedir (9, 21)

Bilinmeyen nedenlerle oral mukoza tutulumu genç hastalarda pek sık görülmemektedir. Bazı çalışmalarda kadınların erkeklere göre 2 kat daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (7).

Oral lezyonların etyolojisinde travma ve kontakt duyarlanmanın rolü büyüktür. Dental ürünlerin mekanik etkisi, sigara kullanımı, diş protezleri, dudak koparma gibi alışkanlıklar hastalığın aktivasyonuna neden olabilir (22). Travma dışında genetik faktörler, psikosomatik hastalıklar, farmakolojik ajanlar, Hepatit B virüs aşısı, Hepatit C enfeksiyonu, otoimmün reaksiyonlar, besin alerjileri, neoplaziler, sklerozan kolanjit etyolojide rol oynayabilir (23).

Oral tutulum LP'lu hastaların %60-70'inde deri lezyonlarına eşlik etmektedir. Tek başına oral tutulum ise %20-30 oranında görülmektedir (14).

Oral lezyonlar özellikle sigara içen kadın hastalarda prekanseröz olabilmektedir. Çalışmalarda malign dönüşümün % 0.4- 5.3 arasında değişen oranlarda olduğu saptanmıştır (24).

Erkeklerde genital mukoza lezyonları daha çok glans peniste yerleşmektedir. Lezyonlar genellikle annüler paterndedir. Kadınlarda vulva ve daha az sıklıkta da vajina tutulmaktadır. Eroziv mukozal LP vulvada daha çok görülmektedir (25). Vulvo-vajinal-gingival sendromu olan kadın hastaların %80'inde HLA DQB1*0201 geni mevcuttur. Bu durum sendromun genetik yatkınlığını göstermektedir (26).

Tırnak Tutulumu

LP hastalarının yaklaşık %10'unda tırnak tutulumu mevcuttur. Tek başına tırnak tutulumu nadirdir, genellikle diğer lezyonlara eşlik etmektedir. LP'ta tırnak matriksi etkilenmektedir. Başlangıçta tırnak yatağında incelme ve longitudinal oluklanma görülür. Karakteristik tırnak lezyonları dorsal pterijyum ve trakionişi kapsamaktadır. Tırnak kaybı (anonişi) da görülebilir (27).

Tırnak bulguları :

- Tırnak yatağı incelmesi
- Longitudinal çizgilenme
- Pterijyum
- Trakionişi
- Onikoliz
- Onikoreksis
- Koilonişi
- Subungal hiperkeratoz
- Kromonişi

- Onikomadezis

Aktinik Liken Planus

İlkbahar ve yaz aylarında başlayan lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar başlıca güneş gören bölgelerde yüz ve alında görülür. Genellikle annüler şekilli kırmızı-kahverengi plaklar şeklindedir. Kaşınma ve köbner fenomeni genellikle yoktur. Nadiren ; tipik LP papüllerinden oluşan son derece kaşıntılı annüler lezyonlar da bulunabilir (28).

Akut Liken Planus

Lezyonlar çok geniş dağılım gösterdiği ve hızla yayıldığı için ekzantematoz LP olarak da bilinir. Nadiren eritrodermi gelişebilir (7, 13).

Anüler Liken Planus

%10 oranında görülür. Lezyonların halka şeklinde birleşmesi sonucu oluşur. Siyah ırkta daha sık görülür. En sık penis ve koltuk altlarında izlenmekle birlikte, gövdenin alt kısımları ve dudak etkilenebilir (29).

Büllöz Liken Planus ve LP pemfigoides

Büllöz LP, LP hastalarında eritematöz zemin üzerinde bül gelişimini ifade etmektedir. Büller tipik olarak serttir. Direkt ve indirekt immünfloresan bulguları negatiftir. LP lezyonlarında büllöz lezyonların gelişimi dermoepidermal bileşkedeki yaygın T hücre aracılı hasara bağlanmaktadır (13, 14).

LP pemfigoides; LP ve büllöz pemfigoid overlap sendromudur. Büller burada lezyonsuz deride de gelişebilir. Bülün immünfloresan incelemesinde bazal tabakada lineer Ig G ve C3 birikimi saptanırken, indirekt immünfloresan incelemede ise büllöz pemfigoid 2 antijeni ve 200 kDa antijen saptanmaktadır (14).

Hipertrofik Liken Planus

LP verrüköz olarak da bilinmektedir. Başlıca tibia üzerlerinde ve ayakların dorsallerinde yerleşen hiperkeratotik plaklar şeklindedir. Birçok hastada kronik venöz yetmezlik eşlik eder. Hastalarda şiddetli kaşıntı görülebilmektedir. Lezyonlar palpasyonda serttir. Yıllar içerisinde olası karsinojenik faktörlere bağlı yassı hücreli karsinom gelişimi izlenebilmektedir (7, 30).

İnvers Liken Planus

Tipik olarak aksiller, inguinal bölge ve meme altları tutulur. Sınırları belirsiz yaygın eritematöz lezyonlar şeklindedir. Lezyonlarda genellikle pigmentasyon mevcuttur (31).

Liken planus pigmentozus

Deri tipi 3 ve 4 olan kişilerde, pigmente maküler ve papüler lezyonlarla seyreder. Blaschko çizgilerini takip eden lineer dağılım gösteren olgular da bildirilmiştir (9).

Liken Pilanopilaris

Aynı zamanda foliküler LP ve LP acuminatus olarak da bilinir. Başlıca saçlı deride yerleşen mor renkli halka ile çevrili, keratotik tkaç şeklinde ortaya çıkar (7). İnflamatuvar süreç saçlı deride skatrisyel alopesi ile sonuçlanır . Bir varyantı olan Graham Little Picardi – Lasseur sendromu, kadınlarda sık görülen, saçlı deride folikülitis dekalvans ve gövdede foliküler liken lezyonları ile karakterizedir. Frontal fibrozan alopesi postmenapozal kadınlarda frontotemporal bölgede alopesi ile seyreden skarla sonlanan liken pilanopilaris varyantıdır (9, 32).

Liken planus / Lupus eritematozus overlap sendromu

Hem LP, hem de lupus eritematozusun klinik, histopatolojik veya immunopatolojik özellikleri mevcuttur. El ve ayaklarda yerleşen ağrılı, kırmızı -mavi renkli, deskuame, atrofik plak tarzı lezyonlar ve el ve kollarda verrüköz, papulonodüler lezyonlar ile karakterizedir. Hastalarda lupus eritematozusta bulunan sistemik şikayetler gözlenebilmektedir. İki hastalıkta da ortak histopatolojik özellikler saptanabilir. Ayırımında; bazal membran değişiklikleri, Civatte cisimcikleri ve immunolojik bulgular önemlidir (33, 34).

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Temel özellikler parakeratozun eşlik etmediği hiperkeratoz, granüler hücre tabakasında fokal artış, ‘testere dişi’ şeklinde düzensiz akantoz, bazal hücre tabakasında likefaksiyon dejenerasyonu ve dermoepidermal bileşkedeki bant şeklinde lenfositik infiltrasyondur (7). Tanıda granüler tabaka kalınlaşması önemli bir bulgudur ve kama şeklindedir. Bu tabakadaki hücreler normalden büyüktür ve yoğun keratohyalin granülleri içerir. Wickham çizgileri granüler tabakanın kalınlığındaki fokal artışlar sonucunda gelişmektedir. Bazal tabakada vakuoler değişiklikler ve hasarlanmış ve diskeratotik keratinositleri gösteren civatte cisimleri

mevcuttur. Dermoepidermal bileşkedeki infiltrat epidermis ve dermis arasındaki adezyonu zayıflatabilmekte ve küçük yarıklara neden olabilmektedir. Eski lezyonlarda dermal makrofajlarda melanin pigment inkontinansı görülebilmektedir (35)

Saçlı deriden alınan biyopsilerde folikül boyunca dermiste yayılan lenfositik infiltrasyon, foliküler tıkaç ve perifoliküler fibrozis görülmektedir (13).

Hipertrofik liken planusta akantoz ve hiperkeratoz belirgindir. Atrofik liken planusta ise belirgin epidermal atrofi, hafif lenfositik infiltrasyon mevcuttur (10, 31).

LP büllöz tipinde vakuoler dejenerasyona sekonder subepidermal yarıklanma görülmektedir. Büllöz LP'un tersine LP pemfigoideste ise eozinofilik ve nötrofilik granulositler mevcuttur. İmmunfloresan bulguları da ayırıcı tanıda önemlidir (36). İmmunfloresan çalışmalarda dermoepidermal bileşkede kümeler halinde fibrinojen, granüler görünümde IgM ve lineer görünümde IgG ve C3 birikimleri görülür. Olguların % 87'sinde direkt immunfloresan (DİF) ile Civatte cisimcikleri tespit edilebilir. Bunlar başlıca IgM ve beraberinde IgG, IgA, C3 ve fibrinojen ile boyanırlar (37).

Kronik egzema- eritema multiforme, lupus eritematozus ve dermatomyozit gibi çeşitli deri hastalıklarında da DİF ile civatte cisimcikleri görülebileceği unutulmamalıdır (38).

AYIRICI TANI

Akut egzematöz yayımlı LP'ta guttat psoriasis, liken nitidus, likenoid ilaç erupsiyonları ve sifilitik papüller dışlanmalıdır. Bu hastalıklarda LP için tipik olan wickam striaları ve oral tutulum görülmemektedir (10, 31).

Mukozal değişiklikler görüldüğünde liken skleroatrofikans ve lökoplaki ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Özellikle vulvanın mukozal yüzeyi tutulduğunda başta liken skleroz olmak üzere diğer inflamatuvar dermatozlardan hem klinik hem de histopatolojik olarak ayırt etmek zordur (7, 31).

Oral LP ayırıcı tanısında kronik kandidiyazis, epitelyal displaziler, diskoid lupus eritematozus, Crohn hastalığı , pemfigus, pemfigoid, dermatitis herpetiformis ve lineer IgA hastalığı düşünülmelidir. Tanı için biyopsi ve immunfloresan incelemeler yapılmalıdır (39).

Tırnak tutulumu psöriazis, Darier hastalığı ve onikotillomaniden mutlaka ayırt edilmelidir (40). Liken planus pigmentozusun ayırıcı tanısında noduler sarkoidozis, ürtikerya pigmentoza, liken amiloidozus ve inkontinensiya pigmenti mevcutken, invers tipin ayırıcı tanısında intertrigo yer alır (41, 42). Gövdede yerleşen, bazen hafif kaşıntılı olabilen gri maküler

lezyonlarla karakterize eritema diskromikum perstans (ashy dermatoz) da ayırıcı tanıda düşünölmelidir (9).

Aktinik LP'un ayırıcı tanısında melazma, hipertrofik LP'da liken simpleks kronikus, prurigo nodölaris, likenoid kutanöz amiloidoz ve kaposi sarkomu yer alır. Foliköler LP ayırıcı tanısında ise liken niditus, liken spinuloz düşünölmelidir (39). Lineer liken planus çocukluk çağında gelişmiş ise liken striatus (LS)tan ayrımı yapılmalıdır. LS'da wickham striaları yoktur ve histopatolojik olarak kolayca ayırt edilebilir (43).

Ayırıcı tanıda en çok zorluk çekilen tablo ; özellikle izole oral veya saçlı deri tutulumu olan hastalarda lupus eritematozudur. Bu konuda DIF incelemeler tanıya yardımcı olabilir; sistemik LE hastalarında lezyonlu ve lezyonsuz mukozada bazal membran zonunda granöler veya homojen immünglobulin bantları görülür (7).

TEDAVİ

LP kronik bir hastalık olduğu için, tedavide amaç daha çok rezolüsyon gelişene kadar semptomlarda düzelme sağlamaktır. Kendine özgü bir tedavisi bulunmamaktadır. Kutanöz LP olan hastaların üçte ikisinde 1 yıl içerisinde, oral liken planusta ise ortalama 5 yıl içerisinde spontan remisyona gelişebilmektedir. Ancak eroziv form da spontan gerileme nadirdir (44).

Tedaviye başlamadan önce ilaç ile indüklenen LP tablolar göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi seçenekleri arasında topikal, intralezyoner ve sistemik kortikosteroidler, retinoidler, darbant ultraviyole B (UVB) , psöralen ve ultraviyole A (PUVA), topikal kalsinörin inhibitörleri ve ciddi dirençli lezyonlarda oral siklosporin bulunur.

Topikal tedaviler

Daha çok sınırlı deri lezyonlarında tercih edilir. Özellikle hafif olgularda kaşıntının önlenmesinde antihistaminikler ile beraber kullanılırlar. Potent kortikosteroidler oklüzyon altında ya da oklüzyonsuz kutanöz lezyonlarda faydalıdır. Özellikle çocuk hastalarda tercih edilirler. Hiperkeratotik lezyonlarda kortikosteroidler oklüzyon altında veya kortikosteroid emdirilmiş bantlar şeklinde uygulanabilirler veya intralezyonel triamsinolon asetonid 2,5–5 mg/ml dozunda uygulanabilir (7, 13, 14). %0.1 topikal takrolimus tedavisi diğer tedavilere yanıtız eroziv oral LP hastalarında tercih edilebilir. Takrolimusun günde iki kez topikal kullanımı ile bir aydan kısa sürede semptomatik iyileşme sağlanabilmektedir. Ancak relapslar sık görölmekte ve aralıklı tedaviler gerekebilmektedir (45).

Sistemik tedaviler

Akut ve ciddi olgularda sistemik tedavilere başvurulmaktadır. Sistemik kortikosteroidler için farklı tedavi şemaları önerilmiştir, genellikle 2-6 hafta kullanılacak şekilde 15-20 mg dozda prednizolon başlanır ve sonrasında birkaç hafta içerisinde doz azaltılarak kesilir. Bir çalışmada kortikosteroid kullanılan grupta ortalama düzelleme süresi 18 hafta iken, plasebo grubunda 29 hafta olarak bulunmuştur (46).

Kutanöz LP'da kanıt düzeyi en yüksek sistemik tedavi Asitretin (25-50 mg/gün)dir, fakat doğurganlık dönemindeki kadınlarda izotretinoin (0.3- 0.5mg/kg/gün) kullanılabilir. Retinoik asitler genellikle dirençli olgularda kullanıldığı için tedavi kesilmesi sonrası relaps gelişebilir, bu nedenle uzun dönem tedavi gereklidir. Oral siklosporin, retinoid ve kortikosteroidlere dirençli olgularda remisyon sağlamak için kullanılır (47). Günlük 1-6 mg/ kg dozlarında kullanımı ile tam yanıt alınabilmektedir. Liken planopilaris olgularında 3-5 aylık tedavilerle semptomlarda azalma ve saç kaybında gerileme olduğu izlenebilmektedir (7, 13, 48).

İzole olgu sunumlarında mikofenolat mofetilin yaygın, eroziv, hipertrofik ve büllöz LP tiplerinde ve liken planopilariste etkili olduğu gösterilmiştir.

Rezistan olgular dapson, azatiopürin, talidomid ve interferon alfa 2b'den fayda görebilmektedir. Antimalaryaller, griseofulvin, antibiyotik ve izoniazidi kapsayan birçok sistemik ajan da önerilebilmekle birlikte gerçekte faydalı olduklarına dair kanıtlar yoktur (13).

Fototerapi

Dirençli ve hastalık süresi uzun LP vakalarında, banyo PUVA ve sistemik PUVA sonrası düzelleme gözlenmiştir. Refrakter vakalarda ekstrakorpeal fotoferezin etkinliği de kanıtlanmıştır (7, 49).

PUVA tedavisi sırasında alevlenen olgularda UVA1 başarılıdır. Dirençli durumlarda darbant UVB kullanılabilir. Dirençli oral mukoza LP lezyonlarında da excimer lazer kullanımı oldukça başarılı bulunmuştur (7, 50).

METABOLİK SENDROM (MS)

İnsülin direnci sendromu veya sendrom X olarak da bilinen MS, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığı kapsayan bir sendromdur. Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), azalmış HDL-kolesterol düzeyleri ve hipertansiyondan oluşan, beraberinde iskemik kalp hastalığı gelişme riski artışının da olduğu bulgular bütününe "Sendrom X" adını vermiştir (51). Sendrom X hakkındaki bilgiler artınca bilinmeyen ifade

eden X harfi tanımlamadan çıkartılmıştır ve metabolik sendrom, plurimetabolik sendrom ve polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (52).

MS dünyada giderek daha fazla insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, yüksek trigliserid, HDL, yüksek kolesterol düzeyleri, bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon ve abdominal obezite MS'un başlıca elemanlarıdır (53).

EPİDEMİYOLOJİ

MS prevalansı; ırk, cinsiyet ve yaşa göre değişmektedir. Kadınlarda daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonun yaklaşık dörtte biri MS kriterlerini karşılamaktadır. Avrupa'da nüfusun %30'unu, Amerika'da ise %40'dan fazlasını etkilemektedir (54, 55). Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek oranlardadır (56).

ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

MS Etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanmamıştır (57). Patogenezinde; genetik faktörler, insülin direnci, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, vasküler anormallikler, inflamasyon, hiperandrojenizm ve hiperürisemi üzerinde durulmaktadır (58).

Etyolojiye yönelik yapılan yeni çalışmalar ışığında hiperürisemi, pıhtılaşmaya eğilim, subklinik inflamatuvar süreç ve adipoz dokunun inflamatuvar sürece katkısının önemi giderek artmaktadır. Bu durumun biyokimyasal olarak kanıtlanabilmesi için, son dönemde çalışmalar yüksek duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hsCRP) , Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), Fibrinojen, İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), Açlık ile uyarılmış adipoz faktör (FIAF), APO A1, APO B, Resistin, Leptin, Adiponektin, gibi belirteçler üzerine odaklanmıştır (59). MS'da esas defektin kasta insülin aracılı glukoz tüketimine olan direnç olduğu düşünülmektedir. İnsüline direnç kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda görülebilmektedir ve seviye olarak da; pre-reseptör düzeyde, reseptör düzeyinde ve post reseptör düzeyde ortaya çıkabilmektedir (58). Sigara içme, düşük gelir düzeyi, postmenapozal dönem de MS sıklığını arttıran diğer nedenlerdir (55).

Vücut ağırlığının artması MS gelişimi için en önemli risk faktörüdür. National Health and Nutrition Examination Survey III verilerine göre normal kilolularda %5, fazla kilolularda %22, obezlerde ise %60 oranında MS görülmektedir (60). Abdominal obezite ile MS arasında

yakın ilişki mevcuttur, insülin direnci olmayan kişiler de bile belirgin abdominal obezite ile MS gelişebilmektedir (61).

Kardiyovasküler hastalık riski:

Kesitsel ve uzun süreli yapılan çalışmalarda metabolik sendromu olan kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin 1,5 kattan daha fazla arttığı saptanmıştır. Riski artıranın obezite değil, metabolik sendrom varlığı olduğu görülmüştür. Metabolik sendrom tanısı için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ve revize NCEP tanımlamalarının kullanıldığı 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde; metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 2.35, kardiyovasküler mortaliteyi 2.40, tüm sebeplere bağlı mortaliteyi 1.58, miyokard infarktüsü riskini 1.99 ve inme riskini 2.27 kat artırdığı gösterilmiştir. Diğer önemli bir sonuç ise, metabolik sendromlu kadınlarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin erkeklere göre daha yüksek bulunmasıdır. Riskin kadınlarda yüksek olması; postmenopozal kadınlarda erkeklere göre abdominal obeziteye yatkınlığın daha fazla olması, kadınların erkeklere göre daha farklı bir kolesterol profiline sahip olması, yüksek trigliserid düzeylerinin kadınlarda erkeklere göre daha fazla koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmasının ve polikistik over sendromu, hormon replasman tedavisi ve gestasyonel diyabet gibi kadınlara özel risk faktörlerinin rolü olabileceği düşünülmektedir (21).

TANI

MS için birçok tanı kriteri mevcuttur, en çok bilineni ve klinik pratikte uygulama kolaylığı nedeniyle yakın zamana kadar en çok tercih edilen; Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III)'dür. Diğer bir tanımlama (ATP III A) Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından yapılmıştır. Hem ATP III hem de ATP III A tanımlamalarında 5 ölçüt belirlenmiştir ve kriterlerden herhangi üçünün birlikte bulunması metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır. İki tanımlama arasındaki fark sadece açlık kan şekeri (AKŞ) sınırının ATP III ölçütlerine göre 110mg/dl, ATP III A ölçütlerine göre 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir (62, 63).

Tablo 1. NCEP ATP III ve NCEP ATP III A metabolik sendrom tanı ölçütleri

Aşağıdakilerden en az üçü	
Abdominal obezite	Bel çevresi
Kadın	>88 cm
Erkek	>102 cm

Trigliserid yüksekliği	>150 mg/ dl
High dense lipoprotein düzeyi	
Erkek	<40 mg/dl
Kadın	<50 mg/dl
Hipertansiyon	>130 mm/Hg (sistolik) >85 mm/Hg (diyastolik)
Hiperglisemi	AKŞ >110 ATP III) AKŞ ≥100 (ATP IIIA)

TEDAVİ

MS tedavisinde amaç, risk faktörlerinin yaşam tarzı değişiklikleri gibi koruyucu önlemler ile kontrol altına alınması ve klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin başlanmasıdır. Böylece kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan patolojik değişikliklerin önlenmesi amaçlanmaktadır (57, 64).

Diyet ve Egzersiz

Kilo vermeyi hedefleyen diyet değişiklikleri ve egzersiz gibi yaşam ve davranış değişiklikleri temel teşkil etmektedir. Bu temel hem insülin direnci gelişiminin engellenmesi, hem de kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişiminin önlenmesinde etkili ve en ucuz yaklaşımdır (65, 66). Kilo verme ve koruma; düzenlenmiş kalori alımı ve fiziksel aktivite düzenlenmesi ile sağlanmaktadır. Kilo vermede ilk amaç 6 ile 12 aylık bir dönemde, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %7-10'u kadar bir azalma elde etmektir. Bu durum günlük kalori alımını 500-1000 kalori azaltmayı gerektirir (67).

İlaç Tedavileri

Yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet yetersiz kaldığında farmakolojik tedaviler gerekebilmektedir. En önemli ve mortal komplikasyon olan kardiyovasküler hastalıklardan korunmak amacıyla, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, statinler ve fibratlar tercih edilmektedir.

Klinikte yaygın olarak kullanılan, insülin direncini azaltan metformin ve thiazolidindion grubu ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar mevcuttur (68). Thiazolidindion hafif kilo artışına sebep olduğu için MS hastalarında kullanımı kısıtlıdır ve son yıllarda bu grupta özellikle rosiglitazonla yapılmış çalışmalarda kalp yetmezliği riskinin arttığı görülmüştür. Bu nedenle metformin klinik kullanım için daha uygun bulunmuştur (69). MS olan hastalar her yıl kan lipidlerini ölçtürmelidirler. LDL kolesterolün 100 mg/dL'den düşük, HDL kolesterolün 40 mg/dL'den yüksek, trigliserid seviyesinin 150 mg/dL'den düşük olması hedeflenmelidir.

Yüksek koroner arter hastalık (KAH) gelişme riski nedeniyle LDL-kolesterolün 100 mg/dL altında tutulması için diyet ve ilaç tedavisi uygulanmalıdır. MS ve yüksek KAH gelişme riski olanlarda statinler en etkili ilaçlardır (6).

Aterotrombotik komplikasyonları önlemek amacı ile düşük doz aspirin kullanımı da önerilmektedir. Günlük 75-100 mg aspirin yeterlidir, kullanamayan hastalarda klopidogrel kullanılabilir (70).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ocak 2012- Ekim 2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve Liken planus tanısı konulan yaşları 16 ve 75 arasında olan 85 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Liken planusa yönelik herhangi bir sistemik tedavi almakta olan ve çeşitli lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak; bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 85 sağlıklı birey alındı. Hasta ve kontrol grubundan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Her olguda kardiyometabolik risk profilinin değerlendirilebilmesi amacıyla dislipidemi, obezite, metabolik sendrom varlığı ve insülin direnci değerlendirildi.

Hastalarda metabolik sendrom tanısı revize edilmiş NCEP ATP III ve NCEP ATP III A kriterlerine göre yapıldı.

Beş kriterden en az üç müsbet olan hastalar metabolik sendrom olarak kabul edildi:

- Abdominal obezite mevcudiyeti bel çevresi ölçülerek değerlendirildi
Erkeklerde ≥ 102 cm
Kadınlarda ≥ 88 cm
- Hipertrigliseridemi (trigliserid değeri ≥ 150 mg/dl)
- Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi (HDL) düşüklüğü
Erkeklerde ≤ 40 mg/dl
Kadınlarda ≤ 50 mg/dl
- Yüksek kan basıncı ($\geq 130/85$ mmHg) düzeyi
- Açlık glukoz değeri NCEP ATP 3 kriterlerinde ≥ 110 mg/dl
- NCEP ATP III A kriterlerinde ise ≥ 100 mg/dl olarak alındı

Tüm hastalar ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alınarak bu örneklerde serum glukoz, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri çalışıldı, kan basıncı ve bel çevresi ölçümü yapılarak NCEP ATP III ve NCEP ATP III A kriterlerine göre metabolik sendrom varlığı araştırıldı.

Açlık kan şekeri düzeyi serumda heksokinaz metodu ile belirlendi. Trigliserid düzeyleri serum kullanılarak enzimatik olarak ölçüldü. Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi direkt immunassay metodu ile (Roche/Boehringer-Mannheim Diagnostics, Indianapolis, Indiana) değerlendirildi.

Dislipidemi varlığı NCEP-ATP 3 kriterlerine göre değerlendirildi. Aşağıdaki 4 kriterden birinin varlığı dislipidemi olarak kabul edildi :

- Trigliserid >150mg/dL
- Total kolesterol >200mg/dL
- LDL kolesterol >130mg/dL
- HDL-kolesterol <40mg/dL

Obezite prevalansı da çalışmamızda değerlendirildi. Vücut kitle indeksi $VKİ = \frac{\text{ağırlık (kg)}}{\text{boy (m)}^2}$ formülüne göre hesaplandı ve $VKİ > 30$ olanlar obez olarak kabul edildi.

İnsülin direnci HOMA-İR üzerinden değerlendirildi. İnsülin direnci "Homeostasis Model Assessment (HOMA) " formülüyle $[(\text{Açlık Plazma Glukozu (mmol/l)} \times \text{Açlık Plazma İnsülini (mu/l)}) / 22,5]$ belirlendi. HOMA-İR 2.5'in üzerinde olanlarda insülin direnci var kabul edildi.

Standart bir form hazırlanarak (Ek-1) hasta ve kontrol grubumdaki her bir olgunun bilgi ve bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve içeriği anlatılarak bilgilendirilmiş olur formu imzalatılarak onayları (Ek-2) alındı. Çalışmamız Karadeniz Teknik üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda onaylandı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

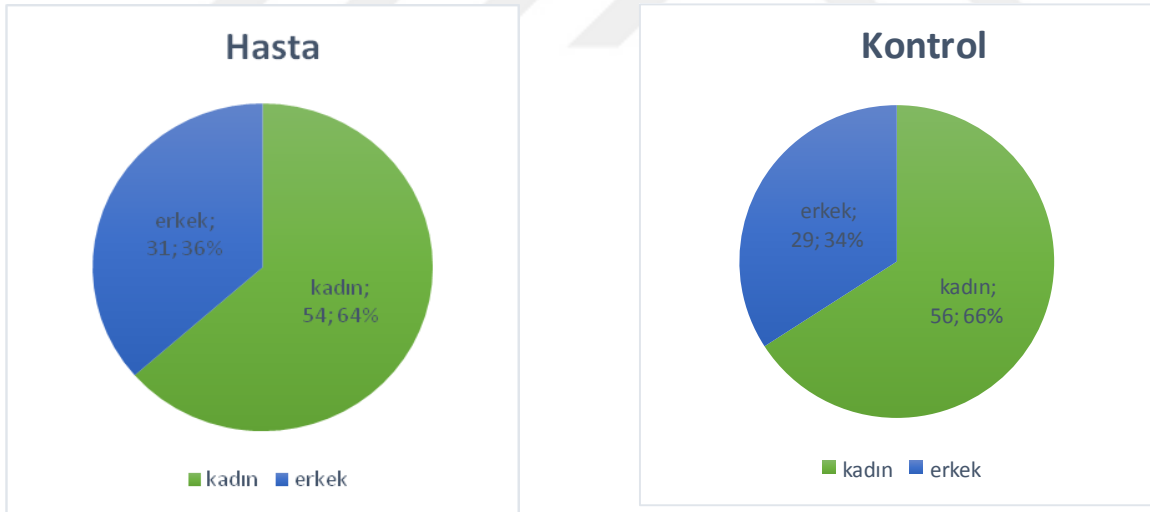
Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Veri setinde yer alan sürekli değişkenler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle beraber, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterildi. Kolmogorov Smirnov testiyle sürekli değer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılıma uygunluk gösteren sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırılmasında independent samples test kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen sürekli değişkenlerin 2 grup karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırılmasında Pearson ki- kare testi kullanıldı. İki grubun

parametreleri arası ilişki incelenirken veriler normal dağılıma uymadığı için spearman analizi kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2012- Ekim 2013 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 85 liken planus tanısı alan hasta ve 85 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Hastalarımızın yaşları 16-75 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $46,91 \pm 14,31$ idi. Kontrol grubunun ise yaşları 16-79 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $46,6 \pm 14,14$ idi.

Hasta grubu 54 (%63,5) kadın ve 31 (%36,5) erkek hastadan oluşan 85 kişilik grup ve kontrol grubu ise 56 (%65,9) erkek ve 29 (%34,1) kadından oluşan 85 kişilik grup olarak alındı. Çalışmaya alınan Liken planus hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmada pearson ki-kare testi kullanıldı (sırası ile p değerleri 0,748 ; 0,889) (Şekil 1).



Şekil 1. Liken planus hastaları ve kontrol grubu cinsiyet dağılımı

Hasta ve kontrol grupları sigara, alkol kullanımı, ailesel ve kişisel diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü yönünden değerlendirildi. Hasta grubunda diyabetes mellitus oranı % 11,8 iken, kontrol grubunda %4,7 olarak daha düşük saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P=0,163). Hasta grubunda KVH sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p= 0,034).

Diğer oranlar ise her iki grupta benzer bulundu. Bu karşılaştırmalarda pearson ki kare testi kullanıldı (Tablo1).

Tablo 1. Liken planus hasta ve kontrol grubu sosyodemografik özelliklerin değerlendirilmesi

	Hasta (n=85)	Kontrol (n=85)	P değeri
Yaş ortalaması	46,91±14,31	46,60±14,14	0,889
Cinsiyet n,(%)			0,748
Kadın	54(63,5)	56(65,9)	
Erkek	31(36,5)	29(34,1)	
Sigara kullanımı n,(%)	20(23,5)	22(25,9)	0,859
Alkol n,(%)	6 (7,1)	7(8,2)	0,196
Vücut kitle indeksi	28,855	27,649	0,113
Bel çevresi (cm)	93,71±12,20	93,13±12,06	0,757
Diyabetes mellitus özgeçmiş n,(%)	10(11,8)	4(4,7)	0,163
Kardiyovasküler hastalık özgeçmiş	28(32,9)	15(17,6)	0,034*
Diyabetes mellitus soygeçmiş n,(%)	22(25,9)	21(24,7)	1,000
Kardiyovasküler hastalık soygeçmiş	32(37,6)	39(45,9)	0,276

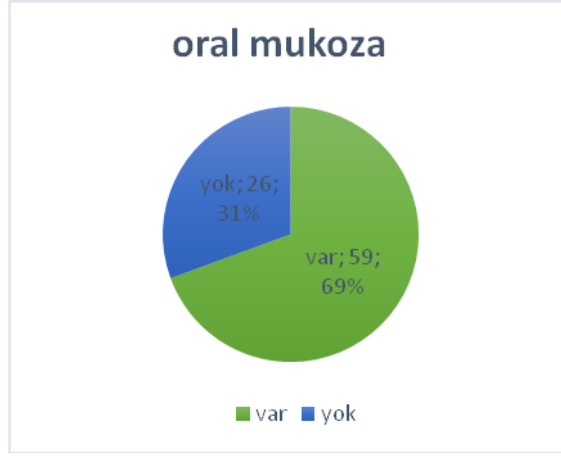
Hasta grubunda HBV pozitifliği %8,2 iken, kontrol grubunda %3,5'di, hasta grubunda oran daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 328). HCV pozitifliği ise LP olan sadece 1 hastada saptandı.

Hastalarda oral mukoza tutulumu %69,4 (59 hasta) , tırnak tutulumu ise %20 (17 hasta) oranında bulundu (Şekil 2,3).

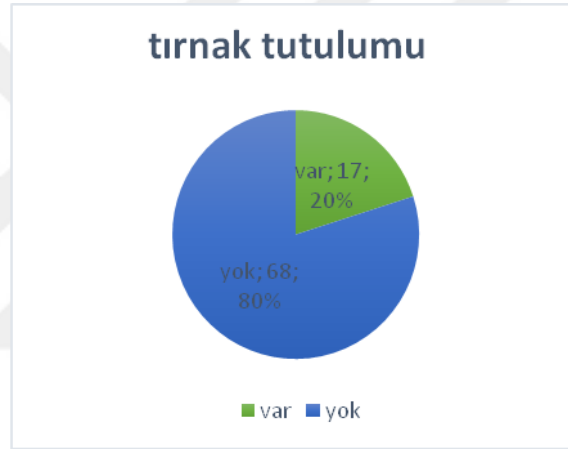
Erkek hastaların %64,5'inde (20 hasta) , kadın hastaların ise %72,2'sinde (39 hasta) mukoza tutulumu mevcuttu, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,619).

Oral mukoza tutulumu olanların 42' sinde (%71,2) lezyonlar retiküler paternde , 17'sinde (%28,8) eroziv paternde idi (Şekil 4).

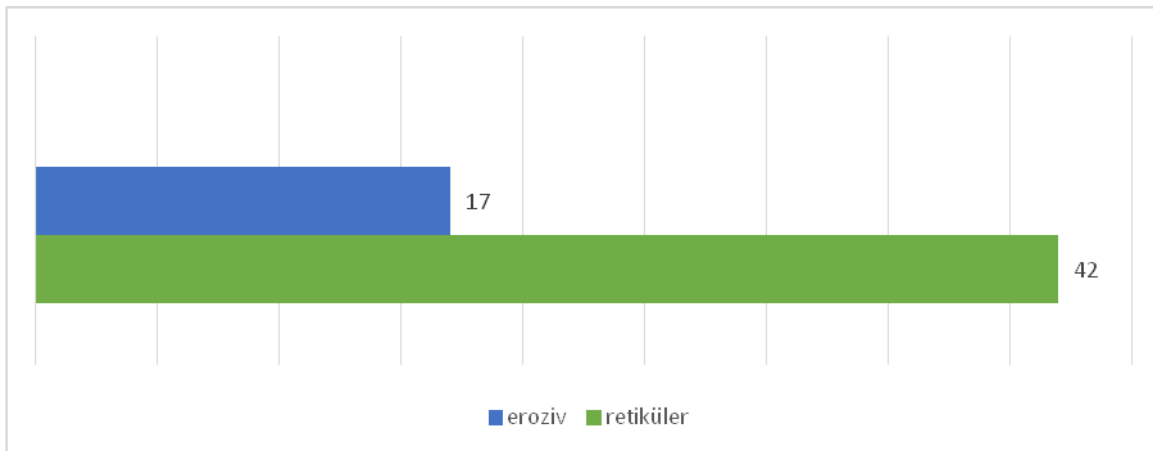
Oral mukoza tutulumu olan hastalarda DM oranı %13,6 (8 hasta) , mukozal tutulum olmayan hastalarda DM oranı % 7,7(2 hasta) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,717). Oral mukoza tutulumu olan hastalarda DM oranı kontrol grubuna göre yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,07). Bu karşılaştırmalarda pearson ki kare testi kullanıldı.



Şekil 2 . Oral mukoza tutulum sıklığı

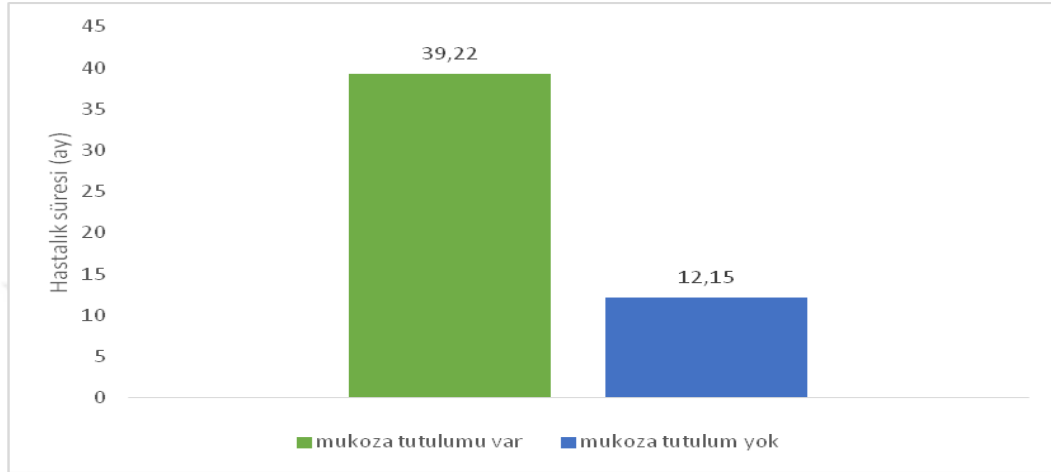


Şekil 3. Tırnak tutulum sıklığı



Şekil 4. Oral mukoza lezyonlarının tipleri ve sıklıkları

Liken planus tanılı hastalarda ortalama hastalık süresi $30,94 \pm 47,26$ ay olarak saptandı. Mukoza tutulumu olmayan hastalarda ortalama hastalık süresi $12,15 \pm 16,16$ ay iken, mukozal tutulum olan grupta ortalama hastalık süresinin $39,22 \pm 53,79$ ay olduğu görüldü, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0,004$). Bu karşılaştırmalarda Mann-Whitney test kullanıldı (Şekil 5).



Şekil 5. Hastalık süresi ve mukoza tutulumu karşılaştırması

Liken planus hastalarında ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $28,86 \pm 5,15$, kontrol grubunda $27,65 \pm 4,67$ idi, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,113$). Hasta grubunda kadın hastalarda VKİ $30,26 \pm 5,20$ iken, erkeklerde $26,46 \pm 4,14$ olarak saptandı, cinsiyetler arasında VKİ yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Kontrol grubunda ise kadınlarda VKİ $27,97 \pm 4,89$ iken, erkeklerde $27,02 \pm 4,23$ olarak saptandı, cinsiyetler arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,378$). Bu karşılaştırmalarda independent samples test kullanıldı.

Liken planus hastalarının ortalama bel çevresi $93,71 \pm 12,20$, kontrol grubunun ise $93,13 \pm 12,06$ idi, iki grubun değerleri birbirine çok yakın bulundu, arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,757$) (Tablo 2).

LP hastalarında 12 saatlik açlık sonrası bakılan ortalama serum trigliserid düzeyi $141,61 \pm 78,35$ iken, kontrol grubunda $141,36 \pm 81,72$ olarak saptandı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu karşılaştırmada independent samples test kullanıldı ($p=0,984$).

HDL düzeyi hasta grubunda kadınlarda $53,54 \pm 12,46$ ve erkeklerde $46,30 \pm 10,63$ olarak saptanırken ; kontrol grubunda kadınlarda $52,36 \pm 11,13$ iken erkeklerde ise $42,03 \pm 12,31$ idi; her iki grupta da erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük değerler saptandı

(p= 0,009 ve p=0,0001). Ancak cinsiyet farkı gözetmeden genel bakıldığında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,268).

LDL düzeyi liken planus hastalarında (138 ± 40,21 mg/dl) kontrol grubuna (144,62 ± 36,46 mg/dl) göre daha düşük saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu karşılaştırmalarda independent samples test kullanıldı (p= 0,328).

Liken planus hastalarında ortalama açlık kan şekeri değeri (AKŞ) 96,93 ± 22,41 iken, kontrol grubunda 90,68 ± 21,36 idi, hasta grubunda AKŞ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,003). Hasta grubunda cinsiyete göre AKŞ düzeyine bakıldığında, kadınlarda AKŞ değeri (98,35±23,45) erkeklere (94,37±20,53) göre daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,249).

Ortalama sistolik kan basıncı hasta grubunda 122, 24 ± 17,41 iken kontrol grubunda 118,35 ± 16,89 olarak saptandı, ortalama diyastolik kan basıncı ise hasta grubunda 78, 99 ± 11,76 , kontrol grubunda ise 74,35 ± 10,85 idi. Gruplar arasında ortalama sistolik basınç düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, ancak ortalama diyastolik basınç düzeyinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik bulundu (sırası ile p değerleri 0,94; 0,009). Bu karşılaştırmalarda Mann- Whitney test kullanıldı (Tablo 2).

Tablo 2.Hasta ve kontrol gruplarında kardiyovasküler risk faktörlerinin karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	P değeri
Bel çevresi (cm)	93,71±12,20	93,13±12,06	0,757
Trigliserid (mg/dl)	141,61±78,35	141,36±81,72	0,984
High Dense Lipoprotein (mg/dl)	50,95±12,28	48,84±12,48	0,268
Low Dense Lipoprotein (mg/dl)	138 ± 40,21	144,62 ± 36,46	0,328
Açlık kan glukoz (mg/dl)	96,93 ± 22,41	90,68 ± 21,36	0,003
Sistolik kan basıncı (mm/hg)	122, 24 ± 17,41	118,35 ± 16,89	0,94
Diyastolik kan basıncı (mm/hg)	78, 99 ± 11,76	74,35 ± 10,85	0,009
Total kolesterol (mg/ dl)	202±45,43	203,33 ±44,89	0,980

MS kriterlerinden hipertrigliseridemi hasta grubunun %34,5'inde kontrol grubuna (%34,1) göre yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,156).

Sistolik kan basıncı yüksekliği (≥ 130 mm/hg) ise hasta grubunda (%37,6), kontrol grubuna (%27,2) göre yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,190$). Hasta grubunda %29,8, kontrol %12,9 oranında diyastolik kan basıncında yükseklik (≥ 85 mm/hg) saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,01$). AKŞ düzeyi 110 mg/dl ve üzeri yüksek kabul edildiğinde hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda idi, ancak iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,156$). AKŞ düzeyi 100 ve üzeri yüksek kabul edildiğinde ise hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,01$).

MS kriterleri cinsiyetlere göre de ayrı ayrı karşılaştırıldı. Kadınlar arasında hasta grubunda %37, kontrol %12,5 oranında diyastolik kan basıncında yükseklik (≥ 85 mm/hg) saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,006$).Sistolik kan basıncı yüksekliği (≥ 130 mm/hg) ise kadın hasta grubunda (%44,4), kadın kontrol grubuna (%28,6) göre yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,126$). Hiper trigliseridemi (>150 mg/dl) de kadın hastalarda kadın kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,905$). AKŞ düzeyi 110 mg/dl ve üzeri yüksek kabul edildiğinde kadın hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda idi, ancak iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,199$).

AKŞ düzeyi 100 ve üzeri yüksek kabul edildiğinde ise kadın hasta grubunda kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,048$).

88 cm üzeri bel çevresi ve 50 mg/dl altında HDL düzeyi açısından ise kadın hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile p değerleri 0,397 ; 0,557). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı.

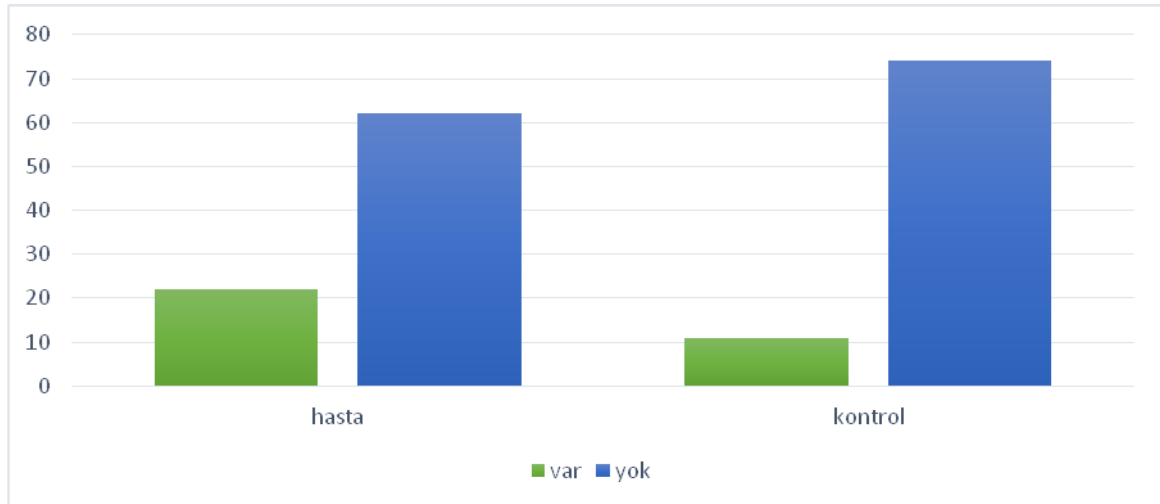
Metabolik sendrom NCEP ATP 3 ve 3A kriterleri erkek LP hastaları ve erkek kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında ise diyastolik, sistolik kan basıncı, AKŞ, bel çevresi (>102 cm) ve HDL (<40 mg/dl) düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile p değerleri 1,000; 1,000; 0,612; 0,191; 0,436). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre metabolik sendrom kriterlerinin karşılaştırması

Hasta	Kontrol	P değeri
-------	---------	----------

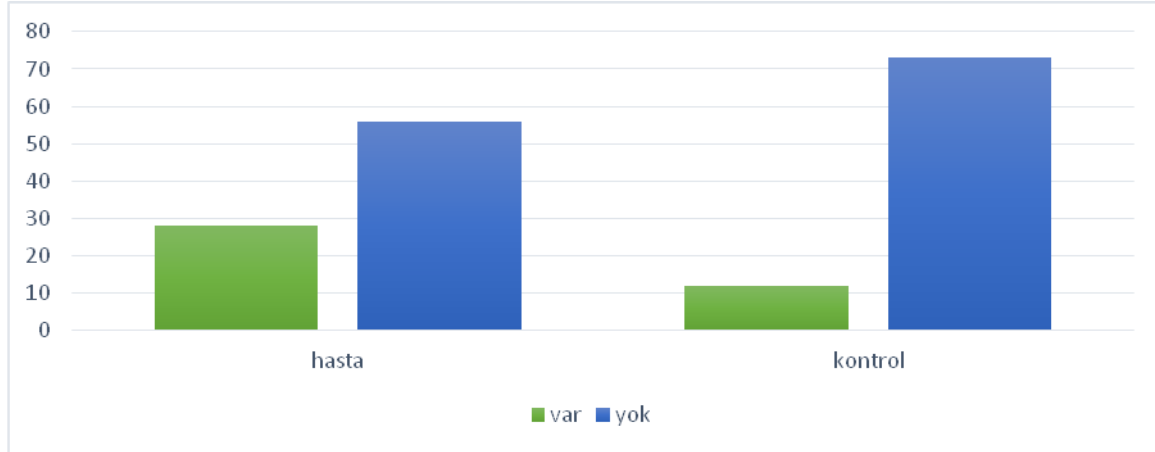
Bel çevresi n, (%)			
Kadın >88 cm	37(68,5)	33(58,9)	0,397
Erkek > 102 cm	6(19,4)	11(37,9)	0,191
Trigliserid >150 mg /dl n, (%)			
Kadın	16(29,6)	15(26,8)	0,905
Erkek	13(43,3)	14(48,3)	0,905
High Dense Lipoprotein n, (%)			
Erkek < 40 mg /dl	7(23,3)	14(48,3)	0,084
Kadın <50 mg/dl	23(42,6)	28(50)	0,436
Açlık kan glukoz n, (%)			
Kadın			
>110 mg /dl	7(13,8)	3(5,4)	0,199
100 mg/dl	16(29,6)	7(12,5)	0,048*
Erkek			
>110 mg /dl	3(10,0)	1(3,4)	0,612
100 mg/dl	6(20)	2(6,9)	0,254
Sistolik kan basıncı >=130mm/hg n, (%)			
Kadın	24(44,4)	16(28,6)	0,126
Erkek	8(25,8)	7(24,1)	1,000
Diastolik kan basıncı >= 85 mm/hg			
Kadın	20(37)	7(12,5)	0,006*
Erkek	5(16,7)	4(13,8)	1,000

Genel bilgiler bölümünde ve metodda açıklanmış olan NCEP ATP III kriterlerine göre liken planus hastalarının %26,2'sinde (22 hasta), kontrol grubunun ise %12,9'unda (11 kişi sağlıklı gönüllü) MS saptandı; liken planus hastalarında MS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,048$) Bu karşılaştırmada pearson ki- kare testi kullanıldı (Şekil 6).



Şekil 6. NCEP ATP III kriterlerine göre hasta ve kontrol grubunda MS prevalansı

NCEP ATP III A kriterlerine göre ise liken planus hastalarının %33,3'ünde (28 hasta) kontrol grubunun ise %14,1'inde (12 kişi) MS saptandı ve aradaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$) (Şekil 7).



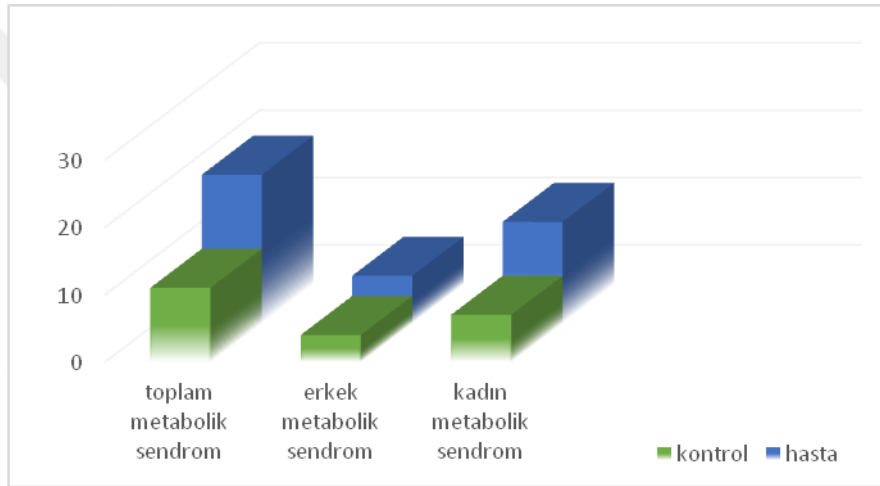
Şekil 7. NCEP ATP III A kriterlerine göre hasta ve kontrol grubunda MS prevalansı

Hasta grubunda MS sıklığı NCEP ATP 3A ve 3 kriterlerine göre cinsiyete göre de değerlendirildi, kadın cinsiyette, erkek cinsiyete oranla daha yüksek oranda MS saptandı ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile p değerleri 0,853; 0,469).

Liken planus ve kontrol grubunda kadın hastalarda ; MS oranları NCEP ATP 3A kriterleri baz alınarak karşılaştırıldığında hasta grubunda %37 oranında kontrol grubunda %12,5 MS saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). NCEP ATP 3 kriterlerine göre de hasta kadınlarda MS sıklığı (%27,8) kontrol grubuna göre (%12,5) daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0,078$). Erkek cinsiyette hasta ve kontrol grubunda MS sıklığı hem NCEP ATP 3 hem de ATP 3A kriterlerine göre daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (sırası ile p değerleri 0,554; 0,576). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı (Tablo 4) (Şekil 8).

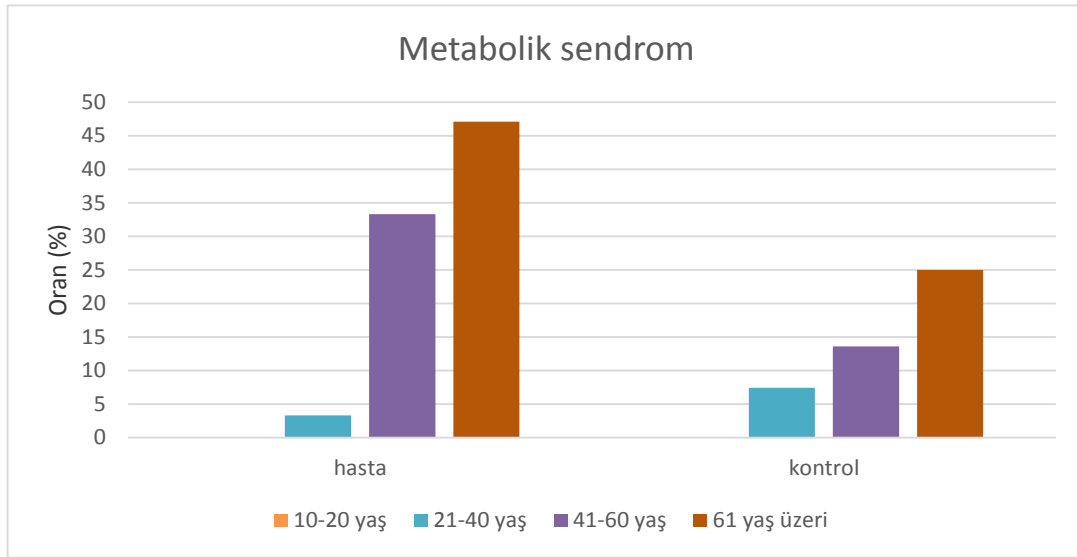
Tablo 4. Liken planus ve kontrol gruplarında metabolik sendrom sıklığı

Metabolik sendrom	Liken (n=85)	Kontrol (n=85)	P değeri
Toplam			
NCEP ATP 3 %	26,2	12,9	0,048*
NCEP ATP 3A %	33,3	14,1	0,006*
Erkek			
NCEP ATP 3 %	23,3	13,8	0,554
NCEP ATP 3A %	26,7	17,2	0,576
Kadın			
NCEP ATP 3 %	27,8	12,5	0,078
NCEP ATP 3A %	37	12,5	0,006*



Şekil 8. Liken planus ve kontrol gruplarında metabolik sendrom sıklıkları NCEP ATP III kriterlerine göre

Yaş aralıklarına göre MS varlığı NCEP ATP 3 ve 3A kriterlerine göre hasta ve kontrol gruplarında değerlendirildi. Hastalarda NCEP ATP 3 kriterlerine göre MS oranı 21-40 yaş arasında %3,7 (1 kişi) , 41-60 yaş arasında %33,3 (13 kişi), 61 yaş üzerinde ise %47,1(8 kişi) olarak saptandı. NCEP ATP 3A kriterlerine göre MS oranı ise 21-40 yaş arasında %3,7 (1 kişi), 41-60 yaş arasında %43,6 (17 kişi) , 61 yaş üzerinde ise %58,8 (10 kişi) olarak saptandı. Kontrol grubunda NCEP ATP 3 kriterlerine göre MS oranı 21-40 yaş arasında %7,4 (2 kişi) , 41-60 yaş arasında %13,6 (6 kişi) , 61 yaş üzerinde ise %25 (3 kişi) olarak saptanırken, NCEP ATP 3A kriterlerine göre ise 21-40 yaş arasında %7,4 (2 kişi), 41-60 yaş arasında %15,9 (7 kişi) 61 yaş üzerinde %25 (3 kişi) olarak saptandı.



Şekil 9. Yaş aralıklarına göre metabolik sendrom oranı (NCEP ATP III)

Obezite açısından gruplar değerlendirildiğinde hasta grubunda obezite oranı %40,5 iken kontrol grubunda obezite oranı %30,6 idi, hasta grubundaki oran daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P= 0,179$). Hasta grubunda obezite oranı mukozal tutulumu olanlarda (%45,8), mukozal tutulum olmayanlara göre (%28) daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,203$). Oral mukoza tutulumu olanlarda obezite oranı (%45,8) kontrol grubuna (%30,6) göre yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Hasta grubunda obezite oranı kadınlarda (%52,8), erkeklere göre (%19,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,005$) (Tablo 5). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunda obezite karşılaştırılması

	Var	Yok	p
Obezite			
Hasta n, (%)	34(40,5)	50(59,5)	0,179
Kontrol n, (%)	26(30,6)	59(69,4)	

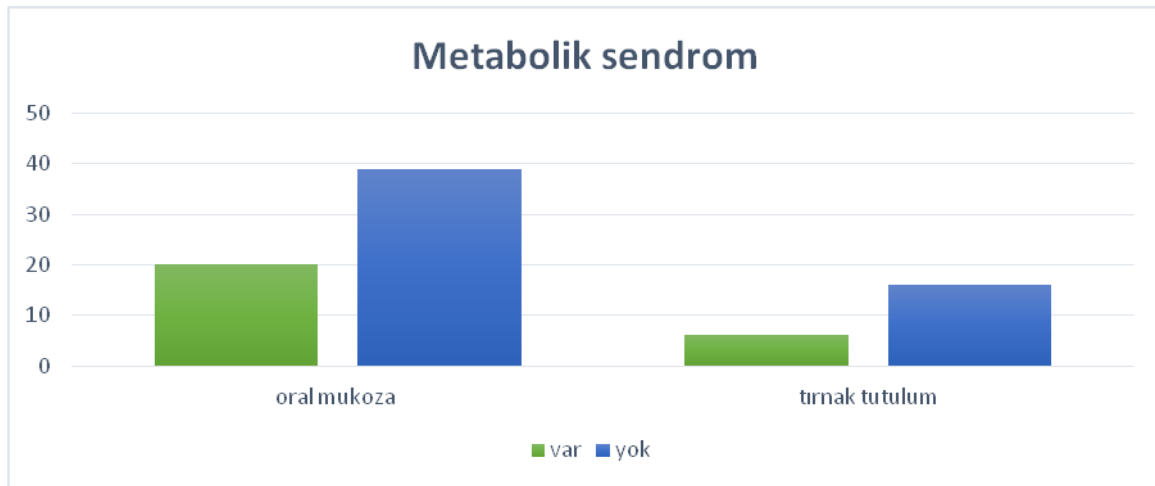
NCEP ATP III MS tanı kriterlerini karşılayan hasta ve kontrol gruplarında obezite prevalansı değerlendirildi. Hasta grubunda %81,8 oranında , kontrol grubunda da benzer şekilde %81,8 oranında obezite saptandı. Her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırası ile p değerleri 0,0001; 0,0001).

Oral mukoza tutulumu olan hasta grubu ve kontrol grubunda MS sıklığı NCEP ATP III ve III A kriterlerine göre değerlendirildiğinde , MS sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırası ile p değerleri 0,005: 0,001). Oral mukoza tutulumu olan ve olmayan LP hastalarında MS sıklığı NCEP ATP III kriterlerine göre değerlendirildiğinde, mukoza tutulumu olanlarda (%33,9 ,20 hasta) olmayanlara (%8 ,2 hasta) göre MS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p= 0,028). NCEP ATP III A kriterlerine göre bakıldığında ise mukoza tutulumu olanlarda (%40,7 (24 hasta) MS sıklığı mukozal tutulum olmayanlara göre (%16 (4 hasta)) daha yüksek saptanmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0,05). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı.

Oral mukoza tutulumu klinik tiplerine göre MS sıklığı değerlendirildiğinde retiküler tutulumu olanların %33,3'ünde , eroziv form olanların ise %35,3'ünde MS mevcuttu, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,732). Tırnak tutulumu olan grupta ise tutulum olmayan gruba göre MS sıklığı artmıştı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,364). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı. (Tablo 6) (Şekil 10).

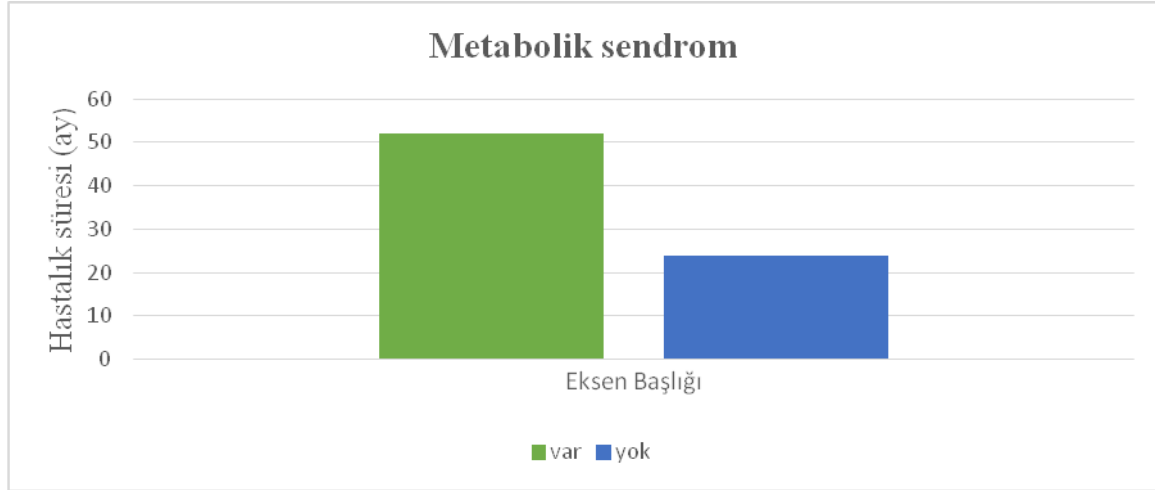
Tablo 6. Oral mukoza ve tırnak tutulum ve metabolik sendrom sıklığı karşılaştırması

Oral mukoza n, (%)	Var	Yok	p
Metabolik sendrom (ATP 3)	20 (33,9)	2(8)	0,028*
Metabolik Sendrom (ATP 3A)	24(40,7)	4(16)	0,052
Tırnak n, (%)	Var	Yok	p
Metabolik sendrom (ATP 3)	6(35,3)	16(23,9)	0,364
Metabolik Sendrom (ATP 3A)	8(47,1)	20(29,9)	0,291



Şekil 10. Oral mukoza ve tırnak tutulumuna göre metabolik sendrom prevalansı

NCEP ATP 3 kriterlerine göre MS ve hastalık süresi ilişkisi karşılaştırıldığında ise MS olan grupta ortalama hastalık süresi ($52,09 \pm 67,93$ ay) MS olmayan gruba ($23,84 \pm 35,55$ ay) göre daha uzun saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,05$). Bu karşılaştırmada Mann-Whitney test kullanıldı (Şekil 11).



Şekil 11. NCEP ATP III kriterlerine göre ortalama hastalık süresi

85 hastanın 14'ü daha önce LP' a yönelik sistemik tedavi almıştı. Bu hastaların aldıkları tedaviler en az 6 ay önce kesilmişti. Daha önce almış oldukları sistemik tedaviler arasında; sistemik metilprednizolon, asitretin ve intramuskuler triamsinolon asetat mevcuttu. Daha önce sistemik tedavi almış olan ve almamış olan gruplar arasında metabolik sendrom oranları karşılaştırıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,752$). Bu karşılaştırmada pearson ki- kare testi kullanıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Daha önce LP'a yönelik sistemik tedavi alıp almamaya göre metabolik sendrom sıklığının karşılaştırması

Metabolik sendrom	Var	Yok	P değeri
Tedavi almış	3(%21,4)	11(%78,6)	0,752
Tedavi almamış	19(%27,1)	51(%72,9)	

Hasta grubunda dislipidemi prevalansı %64,3 iken, kontrol grubunda %69,4 olarak saptandı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p= 0,479$). Bu karşılaştırmada pearson ki- kare testi kullanıldı.

Kronik inflamasyonda rol alan sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri ve lökosit, hemoglobin, trombosit düzeyleri hasta ve kontrol grubunda değerlendirildi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 8). Oral mukoza tutulumu olan hastalar ve kontrol grubunda da değerlendirildiğinde de; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu karşılaştırmalarda independent samples test kullanıldı.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda sedimentasyon, fibrinojen, hemoglobin, lökosit ve trombosit düzeylerinin karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	P değeri
Sedimentasyon(mm/sa)	25,20±18,22	25,10±20,39	0,971
Fibrinojen (mg/dl)	320,73±71,59	343,16±76,29	0,053
Hemoglobin (gr/dl)	13,79±1,52	13,60±1,59	0,420
Lökosit (ul)	7084,34±2059,09	7441,18±2306,63	0,292
Trombosit (mm3)	268445,78±2222124	305670,59±300603,1	0,130

NCEP ATP III kriterlerine göre MS olan hasta grubunda sedimentasyon düzeyi ortalama $39,06 \pm 25,30$ mm/sa , MS olmayanların ise $21,75 \pm 15,83$ mm/sa bulundu ($p=0,001$). MS olan grupta fibrinojen düzeyi $376 \pm 87,88$ mg/dl iken MS olmayan grupta ise $321,17 \pm 67,13$ mg/dl saptandı, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.0001$).

Hemoglobin, trombosit ve lökosit düzeyi hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırası ile p değerleri 0,420; 0,130; 0,292) (Tablo 8). Ancak hasta grubunda Metabolik sendromu olanlarda lökosit düzeyi MS olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$). Hemoglobin ve trombosit düzeylerinde ise MS olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırası ile p değerleri 0,671; 0,808).

Mukoza tutulumu olan ve olmayan hastalarda sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri karşılaştırıldığında her iki parametrenin ortalama değerleri mukoza tutulumu olan grupta olmayanlara göre daha yüksek bulundu, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırayla p değerleri 0,136; 0,437) (Tablo 9). Bu karşılaştırmalarda independent samples test kullanıldı.

Tablo 9. Mukoza tutulumu olan ve olmayanlarda fibrinojen ve sedimentasyon düzeylerinin karşılaştırılması

	Var	Yok	P değeri
--	-----	-----	----------

Sedimentasyon (mm/sa)	27,14±16,76	20,64±20,92	0,136
Fibrinojen (mg/dl)	324,78±71,26	311,36±72,92	0,437

Tüm olgularda kardiyovasküler hastalık belirteçleri olan LDL/ HDL oranı ve Kolesterol/ HDL oranları karşılaştırıldı, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. (sırasıyla p değerleri 0,109, 0,294). Hasta grubunda metabolik sendromu olanlarda ise iki değerde de artış saptandı (sırasıyla p değerleri <0,001; <0,0001). Bu karşılaştırmalarda independent samples test kullanıldı (Tablo 10,11).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol grubunda LDL/ HDL ve Kolesterol /HDL karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	P değeri
LDL/ HDL	2,86±1,04	3,13±1,13	0,109
Kolesterol/ HDL	4,13±1,18	4,33±1,29	0,294

Tablo 11. Hasta grubunda NCEP ATP III kriterlerine göre LDL/ HDL ve Kolesterol /HDL karşılaştırması

	Var	Yok	P değeri
LDL/ HDL	3,46±1,02	2,66±0,97	<0,0001
Kolesterol/ HDL	4,92±1,08	3,85±1,09	<0,0001

İnsülin düzeyleri ve insülin direncini gösteren HOMA-İR düzeyi hasta ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde; ortalama insülin düzeyi hasta grubunda 10,41±9,05 iken kontrol grubunda 9,23±10,29'di , aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,067). Hasta grubunda NCEP ATP III kriterlerine göre ortalama insülin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (MS olan grupta 9,85±7,80, MS olmayan grup 9,85±10,13; p=0,413). Bu karşılaştırmada Mann- Whitney test kullanıldı.

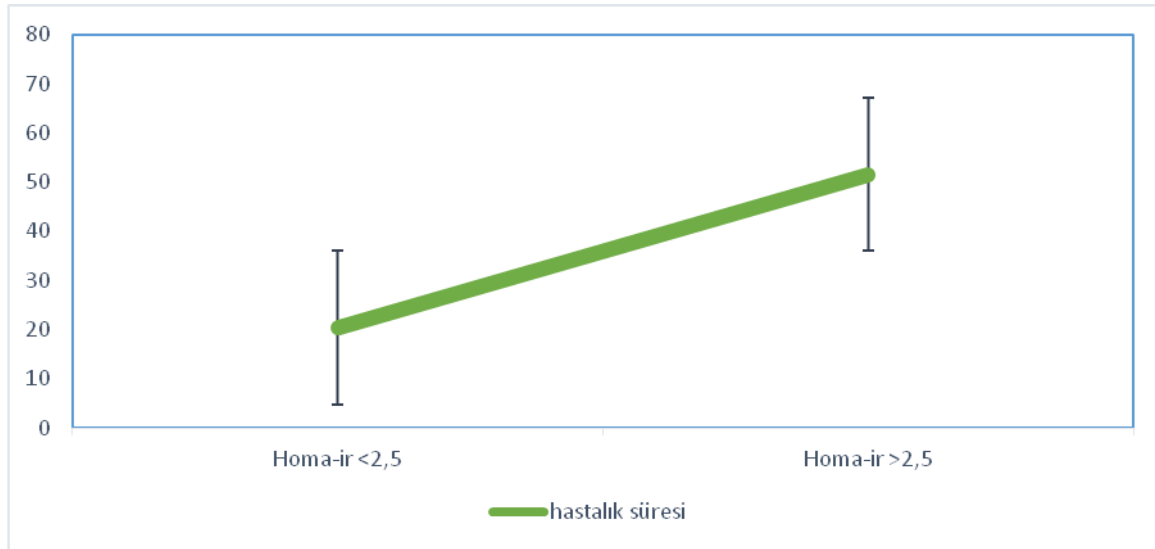
HOMA-İR düzeyleri 2,5 üzerinde bulunduğu insülin rezistansı var olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında HOMA-İR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,906) . Mukoza tutulumu olan hastaların insülin direnci oranı (%38,6) , mukoza tutulumu olmayanlara (%16) göre yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,07). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı.

İnsülin direnci (HOMA-İR >2,5) olan hastalarda hastalık süresi olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu (p=0,034) (Şekil 12). C- reaktif protein

düzeyi 0,33'ün altı ve üzeri değerler olacak şekilde iki grupta ayrı ayrı ölçüldü. Hasta grubunda kontrol grubuna göre CRP düzeyi daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,503$). Bu karşılaştırmalarda pearson ki- kare testi kullanıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında HOMA-İR ve CRP karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	P değeri
HOMA-İR >2,5 n,(%)	26(31,7)	24(29,6)	0,906
C-reaktif protein >0,33 n,(%)	28(32,9)	23(27,1)	0,503



Şekil 12. İnsülin direnci (HOMA-İR) ve hastalık süresinin karşılaştırılması

Hastalık süresi ile VKİ, sistolik, diyastolik kan basıncı, AKŞ, trigliserid, HDL, fibrinojen ve sedimantasyon düzeylerinin korelasyonu spearman analizi ile karşılaştırıldı; sadece VKİ ile anlamlı korelasyon saptandı (sırası ile p değerleri 0,024; 0,076; 0,073; 0,147; 0,334; 0,08).

TARTIŞMA

Liken planus etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen deri ve mukozaları etkileyebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (71).

Hastalığın gelişiminde; bazal keratinositlerde, yüzeyinde değişikliğe uğramış self-antijenler sunan T-hücrelerin aracılık ettiği otoimmün hasarın rol alabileceği düşünülmektedir. Özellikle eski lezyonlarda CD8 + T lenfositlerin baskın bulunması bu otoimmün hasarda CD8+ hücrelerin önemli rolü olduğunu göstermektedir. LP' ta dolaşımdaki bu T hücrelerinin deriye göçü immun yanıtın başlamasında kritik rol oynamaktadır. Aktive T hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar ve tip 1 sitokinler (TNF- alfa, IFN-gama), E-selectin, sonuçta endotelde ICAM-1 ve deri ile ilişkili kemokinlerin indüklenmesine yol açar (7).

Birçok dermatolojik hastalık MS ve onun komponentleri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında psöriazis, androjenik alopesi, akantozis nigrikans, akrokordonlar, Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve deri kanserleri yer almaktadır.

Dermatolojik hastalıkların metabolik sendrom ile ilişkisi kronik inflamasyon , oksidatif stres ve endokrinolojik değişiklikler olarak üç başlık altında değerlendirilebilir.

Kronik inflamasyona bağlı artan proinflamatuvar sitokin seviyelerinin yüksek düzeylerde sebat etmesinin metabolik sendrom gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin, adiponektin, TNF- alfa, İL-6, monosit kemoatraktan protein- 1, adipositler ve diğer yağ dokusunda sentezlenen adipokinlerin insülin direnci gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu moleküller ayrıca dislipidemi, hipertansiyon, prematür kalp hastalıkları gibi metabolik komplikasyonlarda ve MS ile ilişkili dermatolojik hastalıklarda da yüksek oranlarda görülmektedir. Kemokinler ile aktive olan lökositler inflame endotel hücrelerinin yardımı ile kan dolaşımına katılmakta ve çeşitli sitokinlerle birlikte sistemik dolaşımda hepatosit, vasküler hücreler ve lökositlerin fonksiyonlarını değiştirmektedir böylece aterom plağı

gelişiminde de rol oynayabilmektedir. MS ve dermatolojik hastalıklar arasındaki ilişkide inflamasyonun rolü kronik dermatozların tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar terapötik ajanların dermatolojik hastalıklara olan faydalarının yanında kardiyovasküler komorbiditelerin gelişiminde rol alan sitokin düzeyini azaltması ile de desteklenmektedir. (4, 72, 73). Metotreksat ve TNF- alfa inhibitörlerinin insülin direncini azalttığı , kan CRP ve IL-6 düzeylerini düşürdüğü ve HDL düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (74).

Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünleri (ROS) ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması ile gelişmektedir. Oksidatif stresin de MS gelişiminde önemli rolü vardır. Temel reaktif oksijen ürünleri olan eksojen kimyasallar, ilaçlar, çevre kirliliği, kozmetikler ve diyet gibi ksenobiyotiklerin çoğu deriden atılmaktadır. Deride ksenobiyotiklerin atılımı için sitokrom p450, flavin ilişkili monooksijenaz, monoamin oksidaz, alkol dehidrojenaz, aldehid dehidrojenaz, nikotinamid adenin dinukleotid fosfataz gibi enzimler salgılanmaktadır. ROS atılımındaki düzensizlik dolaşımdaki lipid ve kolesterol düzeylerini artırmakta, böylece dislipidemi ve MS gelişme riski de artmaktadır. MS' un çeşitli komponentleri mevsimsel değişkenlik göstermektedir. Deri diğer organlara kıyasla çevre ısısına ve kan basıncı dalgalanmalarına daha duyarlıdır. Deri ile ilişkili reaktif oksijen ürünlerinin metabolizma ve atılımı da mevsimsel dalgalanmalar göstermektedir. Diyete bağlı gelişen ksenobiyotikler de; modern hayata sedanter yaşama bağlı belirgin artış göstermektedir (4, 75, 76).

Abdominal yağ dokusu; adiponektin ve leptin gibi proteinleri salgılama kapasitesine sahip bir endokrin organdır. Bu proteinler inflamasyonun artışında, glukoz metabolizmasının ve endotel biyolojisinin değişmesinde rol oynayabilmektedir. MS'da plazma adiponektin düzeyleri düşük olarak sebat etmektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında psöriazis gibi inflamatuvar hastalıklarda da hipoadipoleptinemi saptanmıştır. Benzer olarak beslenme, kilo alımı ve yağ depolanmasında rol alan hipotalamus modülatörü leptin; akut ve kronik inflamasyon yollarında sitokin ekspresyonunu düzenlemekte ve böylece Th 1 ve 2 arasındaki dengenin sürdürülmesinde görev almaktadır. Hiperinsülinemi de lokal androjen ürünlerinin artmasına yol açmaktadır. Bu durum MS hastalarında neden daha yüksek oranda androjenik alopesi görüldüğünü de açıklayabilir (77, 78).

İnflamasyon; dislipidemi gelişiminde de çok önemli bir rolü üstlenmektedir. Romatoid artrit, SLE gibi kronik hastalığı olanlarda düşük HDL kolesterol ve yüksek TG seviyeleri , sitokin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. TNF- alfa, IL-2 ve IL-6 gibi sitokinler psöriazisi olan hastalarda yüksek lipid düzeylerinden sorumlu bulunmuştur. IL-6; santral obezite, hipertansiyon ve insülin direncinden sorumlu hipotalamopitüiter aksı uyaran ana proinflamatuvar sitokindir (1, 4, 71).

İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, salınan sitokinler ve proteazlar psoriatik lezyonların ve aterosklerotik plağın oluşumuna neden olmaktadır. Ateroskleroz ve psöriazis benzer patojenik özelliklere sahip bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler her iki hastalıkta da merkezi rol oynamaktadır. Her iki hastalık da Th1 aracılı hastalıklardır. (79).

Yapılan çalışmalarda psoriasiste kardiyovasküler hastalık gelişme riski yüksek bulunmuştur (80, 81). Psoriasis ile benzer patogeneze sahip bir hastalık olan LP hastalarında da metabolik sendrom, insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin artmış olabileceği düşünülmektedir.

Liken planus da immün aracılı bir hastalıktır. Burada langerhans hücreleri ile T lenfositlere antijen sunulmakta ve uyarılan epidermotrofik lenfositler de keratinositleri hasara uğratmaktadır. Bu lenfositotoksik süreçte keratinositlerden TNF- alfa, IL- 6, IL-10 ,IL- 4 gibi bir çok sitokin salınmaktadır. Bu da LP'un dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisini açıklamaktadır (1, 82-84).

Reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidazlar da LP'un patogenezinde yer almaktadır. Kronik inflamasyon, lipid bozuklukları ve oksidatif stres de kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, NCEP ATP III ve Avrupa İnsülin Direnci Grubu insülin direnci, glukoz intoleransı, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon birlikteliğini metabolik sendrom olarak tanımlamıştır. Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, inme ve kardiyovasküler mortalite gelişimine yatkınlık oluşturmaktadır (85, 86).

MS gelişiminde poligenik yatkınlığın yer aldığı düşünülmekle birlikte modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirebilmektedir. Postmenapozal dönemin uzun olması, sigara içme, düşük gelir düzeyi, yüksek karbonhidratlı diyet ve fiziksel inaktivite metabolik sendrom sıklığını arttıran diğer nedenlerdir.

Metabolik sendrom prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile birlikte artmakta olup 20-29 yaş grubunda % 6.7, 60-69 yaş grubunda ise % 43.5 oranında MS görülmektedir (6). Bizim çalışmamızda da MS oranının hasta ve kontrol grubunda benzer şekilde yaşla birlikte arttığı, en yüksek oranın 60 yaş üzerinde olduğu görüldü.

Aterogenez ve metabolik sendrom ilişkisinden yol çıkılarak psöriazis ile metabolik sendrom ve metabolik sendrom bileşenlerinin ilişkisinin araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur (87).

Gisondi ve arkadaşlarının 338 psoriasis hastası ve 334 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada; psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak açlık kan şekeri, hipertansiyon, ve HDL kolesterol düzeylerinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır, psoriasis şiddetiyle hipertrigliserideminin doğru orantılı olduğu da aynı çalışmada gözlemlenmiştir (88).

Ülkemizden Çelik ve arkadaşlarının 100 psoriasis hastası ve 100 gönüllüde yaptıkları başka bir çalışmada da metabolik sendrom prevalansı değerlendirilmiş, hafif, orta ve şiddetli psoriasis hastaları ve kontroller arasında metabolik sendrom sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak aynı çalışmada psoriasisli hasta grubunun ortalama trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek, ortalama HDL kolesterol düzeyi ise hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (89).

Metabolik sendromun eşlik ettiği psoriasis hastalarının metabolik sendrom olmayanlara göre daha yaşlı ve uzun süreli hastalığı olanlar olduğu belirtilmiştir. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom ve komponentlerini araştıran çalışmalara bakıldığında psoriasis şiddetli olan, uzun süredir var olan, hastanın yaşının yüksek olduğu gruplarda ilişkinin daha belirgin olduğu görülmektedir (87, 90).

Çalışmamızda metabolik sendrom ve hastalık süresi ile ilişkisi de karşılaştırıldı ve daha uzun süredir hastalığı olan olgularda daha yüksek oranda MS saptandı. LP hastalarında hastalık süresinin MS ile ilişkisi literatürde daha önce hiç değerlendirilmemiştir. Özellikle hastalık süresi ile MS arasında pozitif korelasyon bulunması tedaviye dirençli LP formlarının, hastalık süreci uzadıkça uzamış inflamasyonla, MS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği tezini desteklemektedir.

Liken planus ve metabolik sendrom ilişkisi ilk olarak Arias- Santiago ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 100 hasta ve 100 kontrol grubu alınmış, NCEP ATP 3 kriterlerine göre hasta grubunda (%27) kontrol grubuna göre (%20) daha yüksek oranda metabolik sendrom saptanmasına rağmen, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (1).

Saleh ve arkadaşlarının 40 LP hastası ve 40 gönüllü üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada ise hasta grubunda MS oranı %77,5 kadar yüksek bir değer bulunmuşken kontrol grubunda MS hiç saptanmadığı belirtilmiştir (91). Bu da kontrol grubunun nasıl sorusunu sonucunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda MS mevcudiyeti hem NCEP ATP 3 hem de NCEP ATP 3A kriterleri göz önüne alınarak ayrı ayrı değerlendirildi. İki kritere göre de LP hastalarında MS oranı kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamız literatüre benzer şekilde liken planus ve MS ilişkisini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda liken planuslu hastalarda metabolik sendrom kriterlerinden, hipertansiyon ve açlık kan şekeri yüksekliği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok sayıda hastada görüldü. Ayrıca AKŞ ve hipertansiyon oranı kadın LP hastalarında erkek LP hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda MS sıklığı NCEP ATP 3 kriterlerine göre oral mukoza tutulumu olan hastalarda (%33,9) mukoza tutulumu olmayanlara göre (%8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,028$). Tırnak tutulumu ile MS arasında ise herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Bilgilerimize göre literatürde mukoza tutulumu ve metabolik sendrom ilişkisi daha önce hiç değerlendirilmemiştir.

Liken planus ve dislipidemi üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Liken planus dislipidemi ilişkisi ilk olarak Dreier ve arkadaşları tarafından bir vaka kontrol çalışmasında değerlendirilmiştir. Çalışmaya LP tanısı olan 20- 79 yaş arası 1477 hasta ve 2856 sağlıklı kontrol alınmış, hasta grubunda dislipidemi oranı %42,5 kontrol grubunda ise %37,8 olarak saptanmıştır. Geniş kapsamlı olan bu çalışmada dislipidemi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada hastaların lipid düzeyleri, lipid düşürücü ilaç kullanımını olup olmadığı ve LP'a yönelik sistemik tedavi alıp almadıkları ile ilgili bilgiler belirtilmemiştir (84).

Daha sonra 2012 yılında Arias-Santiago ve arkadaşlarının LP tanılı 80 hasta ve 80 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada dislipidemi hasta grubunda %61,3 oranında saptanırken kontrol grubunda %32,5 oranında saptanmıştır. Çalışmada total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol düzeyleri hasta grubunda anlamlı derece yüksek iken HDL-kolesterol düzeyi hasta grubunda belirgin derecede düşük bulunmuştur (71).

2012 yılında Lopez-Jornet ve arkadaşları 200 oral LP hastası ve 200 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada lipid profillerini değerlendirmiş; hasta grubunda dislipidemi prevalansını %58, kontrol grubunda ise %50 olarak saptamıştır. Bu çalışmada hasta ve kontrol grubunda total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol düzeyleri benzer düzeylerde saptanırken, HDL-kolesterol düzeyi hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (92).

Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında serum lipid düzeyleri karşılaştırıldı ancak literatürden farklı olarak hasta grubunda dislipidemi prevalansında anlamlı yükseklik tespit edilmedi. Dislipidemi oranı hasta grubunda %64,3 iken kontrol grubunda %69,4 olarak

saptandı ($p=0,479$). Ortalama total kolesterol, trigliserid, LDL- kolesterol, HDL- kolesterol düzeyi her iki grupta da benzer bulundu.

LDL kolesterol / HDL kolesterol oranı kardiyovasküler hastalık gelişme riskini göstermede duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Total kolesterol / HDL kolesterol oranı da bu riski belirlemede sensitif bulunmaktadır (93). Lopez ve arkadaşlarının çalışmasında LP hastalarında Total kolesterol / HDL-kolesterol oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (92).

Arias- Santiago ve arkadaşlarının 100 LP hastası ve 100 gönüllü üzerinde kardiyometabolik risk profillerini değerlendirdikleri başka bir çalışmada da hem LDL kolesterol / HDL kolesterol oranı hem de Total kolesterol / HDL kolesterol oranı hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (1).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda kontrol grubuna göre bu iki belirteçde de anlamlı yükseklik tespit edilmedi, sadece metabolik sendromu olan LP hastalarında olmayanlara göre anlamlı derecede yükseklik saptandı.

Abdominal obezitenin; dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için zemin oluşturduğu kabul edilmektedir. Viseral adipositlerden salınan leptin, rezistin, interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi metabolik olarak aktif moleküller insülin direncinde artışa neden olmaktadır. İnsülin direncindeki artış bu süreçte en önemli patogenetik rolü oynamaktadır. TURDEP-2 çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerindeki kişilerin %32'sinde abdominal obezite görülmektedir (6, 57).

Literatürde Arias- Santiago ve arkadaşları 100 LP hastası ve 100 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama VKİ prevalansını değerlendirmiştir. Hastalarda ortalama VKİ 26.4 kontrol grubunda ise 25.8 olarak bulunmuş, aradaki fark anlamlı kabul edilmemiştir. Arias- Santiago ve arkadaşlarının 80 hasta ve 80 gönüllü üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada ise hastalarda ortalama VKİ 26.5 kontrol grubunda ise 25.8 olarak bulunmuş. İki grup arasında fark yine anlamlı kabul edilmemiştir (1, 71).

Çalışmamızda da hasta grubunda ortalama VKİ (28,85) kontrol grubuna (27,64) göre yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,113$). Çalışmamızda hasta grubunda kadın cinsiyette erkeklere göre VKİ anlamlı derecede yüksek saptandı. Liken planusu olanlarda obezite oranı (%41) kontrollere göre (%30) daha yüksek bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda MS kriterlerini karşılayan hastaların %81,8'i obez idi. Çalışmamızda liken planuslu hastalarda ilk

kez obezite prevalansı bakılmıştır. LP hastaları arasında kadınlarda obezite oranı (%52,8) erkeklere (%19,4) oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,008$)

Çalışmamızda Liken planus hastalarında ortalama açlık kan şekeri değeri (AKŞ) (96,93 mg/dl) kontrol grubuna (90,68 mg/dl) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı. LP hastaları arasında özellikle kadınlarda bozulmuş glukoz toleransının daha yüksek oranda olduğu görüldü. Mukoza tutulumu olanlarda ortalama AKŞ düzeyi, olmayanlara göre daha yüksek saptandı. Ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Arias- Santiago ve arkadaşlarının LP tanılı 100 hasta ve 100 kontrol üzerinde yaptığı çalışmada ortalama açlık kan şekeri hasta grubunda 91,4 mg/dl iken kontrol grubunda 84,3 mg/dl olarak saptanmış, iki grup arasında fark anlamlı kabul edilmemiştir (1).

Lopez- Jornet ve arkadaşlarının 200 oral LP hastası ve 200 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada ise hasta grubunda ortalama AKŞ düzeyi (101.2 mg/dl) kontrol grubuna göre (102,5 mg/dl) daha düşük saptanmıştır (92).

LP' da epidermal hücrelerde defektif karbonhidrat ekspresyonu gibi anormal enzimatik aktiviteler olduğu gösterilmiştir. Özellikle oral LP'un DM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (84, 94). Oral LP ve DM arasındaki ilişki ilk kez Grinspan ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada LP hastalarının %40'ında DM saptanmıştı (95). LP ve AKŞ ilişkisi açısından literatüre bakıldığında birbirinden farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. 2000 yılında Guggenheimer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada oral liken planus hastalarında diyabet mellitus oranı %0,5 olarak saptanmıştır. 2007 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada ise oral LP olan hastalarda DM prevalansı %26,7 olarak bulunmuştur (96-98).

Çalışmamızda hastaların % 69,4 ünde oral mukoza tutulumu saptandı. Oral mukoza tutulumu olan hastalarda diyabet mellitus oranı %13,6 iken olmayanlarda %7,7 olarak saptandı ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda insülin rezistansını gösteren HOMA-IR düzeyleri de değerlendirildi. HOMA-IR değerleri hasta grubunda (%32) kontrol grubuna göre (%29) yüksek saptandı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Mukoza tutulumu olan hastalarda %38,6 oranında insülin direnci saptandı, mukozal tutulumu olmayanlarda insülin direnci oranı %16 idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İnsülin direnci olan hastalarda, insülin direnci olmayanlara göre hastalık süresi anlamlı derecede uzun saptandı. Çalışmamızda mukoza tutulumu olanlardaki yüksek metabolik sendrom sıklığı ve DM oranları insülin direnci yüksekliği ile de açıklanabilir.

Hipertansiyon ve liken planus ilişkisi de çalışmamızda ayrıca değerlendirildi. Hasta grubunda koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu kapsayan özgeçmiş (%32,9) kontrol

grubuna (%17,6) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,036$). Ortalama sistolik kan basıncı düzeyi hasta grubunda (122, 24 mm/hg) kontrol grubuna (118,35mm/hg) göre daha yüksekti, benzer şekilde ortalama diyastolik kan basıncı da hasta grubunda (78, 99mm/hg) kontrol grubuna göre (74,35mm/hg) daha yüksekti. Diyastolik kan basıncındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Arias- Santiago ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hasta ve kontrol gruplarında sistolik ve diyastolik kan basınç ölçümleri karşılaştırılmıştır, hasta grubunda hafif yükseklikler saptanmış olmakla birlikte fark anlamlı bulunmamıştır (1). Çalışmamızda literatürden farklı olarak özellikle kadın hastalarda kadın kontrollere göre daha yüksek oranda kan basıncı yüksekliği saptandı.

Bu durum Liken planusun hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik inflamasyon miyokardı etkileyebilmektedir ve artan inflamatuvar aktivite her zaman kötü kardiyak prognoz ile ilişkilendirilmektedir. CRP gibi inflamatuvar belirteçler global kardiyovasküler riski değerlendirmede faydalı bulunmaktadır. Sensitif CRP düzeyi yüksekliği kronik hastalık aktivasyonunu göstermektedir ve aritmiler için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (81, 99).

Koagülasyon kaskadının önemli bir komponenti olan plazma fibrinojeni kan viskozitesi ve kan akımının en önemli belirteci olarak düşünülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda plazma fibrinojen yüksekliğinin protrombotik süreci ve hiperkoagülasyonu tetiklediği ve iskemik kalp hastalıkları, inme gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100).

Çalışmamızda CRP düzeyi LP hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sedimentasyon ve fibrinojen düzeylerinde ise LP hastaları ve kontrol grubu arasında benzer değerler elde edildi. Ancak LP hastalarında metabolik sendromu olanların ortalama sedimentasyon düzeyi (39,06 mm/sa) MS olmayanlara göre (21,75 mm/sa) anlamlı derecede yüksek bulundu. Benzer şekilde fibrinojen düzeyi de MS olan LP hastalarında (376 mg/dl) olmayanlara göre (321 mg/dl) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Mukoza tutulumu olan hastalarda ise hem sedimentasyon hem de CRP düzeyleri mukoza tutulum olmayanlara göre daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalık süresi ile bu düzeyler arasında herhangi bir pozitif korelasyon izlenmedi. Çalışmamızda elde edilen bu sonuçlar bu belirteçlerin hastalığın patogenezi veya seyri ile direkt ilişkili olmadığını ancak

inflamasyonun göstergeleri olduğu için metabolik sendromla ilişkili olduklarını düşündürmektedir.

Literatürde Arias – Santiago ve arkadaşlarının 100 LP'lu hasta ve 100 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmada da sedimentasyon düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş , benzer şekilde fibrinojen düzeyi de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. CRP düzeyi de çalışmamızdakine benzer şekilde hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (1).

Saleh ve arkadaşları tarafından 40 liken planus hastası ve 40 sağlıklı gönüllü üzerinde fibrinojen , CRP ve homosistein düzeyini değerlendirilmiş, bu çalışmada hasta grubunda tüm parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek değerler saptanmıştır (91).

Çalışmamız sonucunda LP hastalarında daha sık MS ve ilişkili problemlerin görülmesi bu hastaların DM ve kardiyovasküler hastalıklar için risk altında olduğunu ortaya koymaktadır. MS'un KVH gelişme riskini, kardiyovasküler mortaliteyi, genel mortaliteyi, MI riskini ve inme riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu risk kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Kadınlarda bu riskin daha yüksek olması kadınlardaki yüksek abdominal obezite oranı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda da kadın hastalarda obezite oranı erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

LP hastalarının takibinde sadece deri ve mukoza lezyonlarına odaklanılmamalı, hastalar kardiyometabolik risk faktörleri açısından da değerlendirilmelidir. Bu durum tedavi seçiminde de gözönünde tutulmalıdır. Aslında yaşamı tehdit etmeyen bir hastalık olarak görülen LP'ta belkide ileride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalar bu hastalarda artmış kardiyometabolik profili dolayısıyla artmış mortalite oranları da ortaya konulabilecektir.

SONUÇLAR

İnflamasyon süreci, serum trigliserid düzeyinde artış ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma ile giden lipid metabolizması bozukluklarına yol açabilmektedir. Kronik inflamasyona bağlı gelişen dislipidemi; kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmektedir. Metabolik sendromun (MS) hem kendisi hem de bileşenlerinin herbiri kardiyovasküler sorunlar için bir risk faktörü teşkil etmektedir.

Liken planus hastalarında kardiyometabolik risk profilini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda 85 liken planus hastası ve 85 sağlıklı bireyde; NCEP ATP 3 ve 3A kriterlerine göre metabolik sendrom ve dislipidemi varlığını, HOMA-IR ile insülin direncini , VKİ ve obezite oranlarını değerlendirdik. Elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

1. Oral mukoza tutulumu olan hastalarda DM oranı, mukozal tutulum olmayan hastalara oranla yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
2. Mukoza tutulumu olan hastalarda ortalama hastalık süresi mukoza tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu.
3. Liken planus hastaları ile kontrol grubu arasında ortalama vücut kitle indeksi değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, ancak hasta grubunda kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre ortalama VKİ değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik bulundu.
4. Liken planus hastalarında ortalama 12 saatlik ortalama AKŞ değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
5. Liken planus hastalarında diyastolik kan basıncı değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
6. Liken planus hasta ve kontrol grubu arasında ortalama açlık trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL düzeylerinde, sistolik kan basıncında ve ortalama bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
7. MS kriterlerinin kadın cinsiyette hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılmasında diyastolik kan basıncı düzeyi ve açlık kan şekeri düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sistolik kan basıncı, bel çevresi ve HDL düzeyi düşüklüğünde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Erkek cinsiyette ise bu parametrelerin hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
8. Liken planus hastalarında NCEP ATP 3 ve 3A kriterlerine göre MS sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.
9. Oral mukoza tutulumu olan LP hastalarında NCEP ATP 3 kriterlerine göre MS sıklığı, mukozal tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. NCEP ATP 3A kriterlerine göre bakıldığında ise mukoza tutulumu olanlarda (%40,7), mukoza tutulumu olmayanlara göre (%16) MS oranı yine yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
10. Liken planus hastalarında obezite oranı (%40,5) kontrol grubuna göre (%30,6) yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak hasta grubunda kadın cinsiyette erkeklere göre obezite oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

11. Metabolik sendrom ve hastalık süresi ilişkisi değerlendirildiğinde, MS olanlarda hastalık süresinin (52,9 ay) MS olmayanlara göre (23,84 ay) daha uzun olduğu görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
12. Dislipidemi prevalansında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
13. Ortalama sedimentasyon ve fibrinojen düzeylerinde LP hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda MS olanlarda MS olmayanlara göre her iki değerinde de istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptandı.
14. Hasta grubunda mukoza tutulumu olanlarda olmayanlara göre ortalama sedimentasyon ve fibrinojen düzeyleri daha yüksek saptandı, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
15. LP hastalar ve kontrol grubu arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
16. Liken planus hastaları ve kontrol grubunda kardiyovasküler hastalık belirteçleri olan LDL/HDL oranı ve Kolesterol / HDL oranları karşılaştırıldı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
17. Metabolik sendromu olanlarda, olmayanlara göre LDL/HDL oranı ve Kolesterol / HDL oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
18. Hasta ve kontrol grubu arasında HOMA-IR kullanılarak insülin direnci değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.
19. Hasta grubunda mukozal tutulumu olanlarda insülin direnci oranı (%38,6), olmayanlara göre (%16) daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
20. İnsülin direnci olan hastalarda hastalık süresi, insülin direnci olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu.
21. LP hastalarında hastalık süresi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. MS 'un diğer parametreleri olan sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, AKŞ, trigliserid, HDL, LDL ve inflamasyon parametrelerinden fibrinojen ve sedimentasyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

ÖZET

Liken Planus Hastalarında Kardiyometabolik Risk Profilinin Değerlendirilmesi

Kronik inflamasyon metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri gelişimi ile ilişkilendirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı kronik inflamasyonla karakterize bir hastalık olan liken planusta kardiyometabolik risk profilinin ortaya konulmasıdır. Bu amaçla liken planus hastalarında metabolik sendrom, dislipidemi, obezite varlığı, insülin direnci ve kronik inflamasyon markırlarından eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen ve CRP düzeyleri değerlendirildi.

Bu vaka- kontrol çalışması Ocak 2012- Ekim 2013 tarihleri arasında kliniğimize başvuran LP tanılı 85 hasta ve 85 sağlıklı birey kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmamızda liken planus hastalarında MS oranı kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,048$). Metabolik sendrom kriterlerinden ortalama açlık kan glukozu ve diyastolik kan basıncı değerleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$; $p=0,009$).

Hasta ve kontrol grubunda dislipidemi ve insülin direnci prevalansında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,47$; $p=0,06$). Ancak insülin direnci olan hastalarda hastalık süresi anlamlı derece uzun bulundu ($p=0,03$).

Çalışmamız sonucunda LP hastalarında metabolik sendrom sıklığının yüksek bulunması; bu hastaların DM ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ilişkili problemler açısından risk altında olduğunu ortaya koymuştur. Liken planus hastalarının yönetiminde sadece deri ve mukoza lezyonlarına odaklanmamalı, hastalar kardiyometabolik risk faktörleri açısından da değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Liken planus, Metabolik sendrom, Dislipidemi, İnsülin direnci, Açlık kan şekeri

ABSTRACT

Evaluation of Cardiometabolic Risk Profile in Patients with Lichen Planus

Chronic inflammation is assumed to be related in the development of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors.

The aim of this study was to evaluate cardiometabolic risk factors in patients with lichen planus; which is a disease characterized with chronic inflammation. For this reason metabolic syndrome, dyslipidemia, obesity, insulin resistance and chronic inflammation markers such as blood sedimentation, fibrinogen and CRP levels were studied in patient with lichen planus.

This case control study was done between the period of January 2012 – October 2013 on 85 patients with lichen planus and 85 healthy controls.

In our study the ratio of MS in patients with lichen planus was found significantly higher than controls. Metabolic syndrome components; mean fasting blood glucose and diastolic blood pressure rates were also found significantly higher in patients than controls. No significant differences were observed in dyslipidemia and insulin resistance between patients and controls. But disease duration was significantly longer in patients with insulin resistance.

In conclusion; the higher prevalence of MS in patient with lichen planus show that these patients are at risk with problems like DM and cardiovascular diseases. In the management of patients with LP; not only focus on skin and mucosal lesions; patients must be evaluated for cardiometabolic risk factors.

Key words; Lichen planus, Metabolic syndrome, Dyslipidemia, Insulin resistance, Fasting blood glucose

KAYNAKLAR

1. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *The American journal of medicine*. 2011;124(6):543-8. Epub 2011/05/25.
2. Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Buendia-Eisman A, Giron-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in women with androgenetic alopecia. *International journal of dermatology*. 2010;49(11):1340-2. Epub 2010/10/23.
3. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):1-9. Epub 2006/09/01.
4. Padhi T, Garima. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond. *Indian journal of dermatology*. 2013;58(4):299-305. Epub 2013/08/07.
5. Celik R, Dervis E, Balaban D, Can G. Psoriasis ve Metabolik Sendrom. *Türkderm*. 2010; 44: 204-8.
6. Balkan F. Metabolik Sendrom. *Ankara Medical Journal*. 2013(13(2)):85-90.
7. Tetsuo Shiora YK. Lichen planus and lichenoid dermatosis. *General dermatology*. 2008;1:159-80.
8. Sarkany I, Gaylarde PM. The pathogenesis of lichen planus. *The British journal of dermatology*. 1972(86):302-5.
9. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013;11(4):309-19. Epub 2013/01/17.
10. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;25(4):593-619. Epub 1991/10/01.
11. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. *The Journal of dermatology*. 2000;27(9):576-82. Epub 2000/10/29.
12. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2012;17(6):e943-7. Epub 2012/05/03.
13. Vogt T. Papular and Lichenoid Diseases. *Braun Falco's Dermatology*. 2009;1(1):527-33.
14. Daoud MS PM. Lichen Planus. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2008;1:244-66.
15. Nagao Y, Kameyama T, Sata M. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(5):850. Epub 1998/06/13.
16. Mokni M, Rybojad M, Puppini D, Jr., Catala S, Venezia F, Djian R, et al. Lichen planus and hepatitis C virus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(5 Pt 1):792. Epub 1991/05/11.
17. Chuang TY, Stille L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(5 Pt 1):787-9. Epub 1999/10/27.
18. Calista D, Morri M. Lichen planus induced by hepatitis B vaccination: a new case and review of the literature. *International journal of dermatology*. 2004;43(8):562-4. Epub 2004/08/12.
19. İnaloz S. Liken Planus ve Likenoid Erupsiyonlar. In: Tüzün Y GM, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL., editor. *Dermatoloji* 2008. p. 765-95.

20. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2012. Epub 2012/05/03.
21. Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(1):91-8. Epub 2008/06/24.
22. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatologic clinics*. 2003;21(1):79-89. Epub 2003/03/08.
23. Vallego G HG, Cerero R, Seoame JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology*. 2001;203:303-7.
24. Shi P, Liu W, Zhou ZT, He QB, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(3):844-9. Epub 2010/03/05.
25. Micheletti L PM, Bogliatto E, Zanutto-Valentino M.C., Ghiringhello B, Massobrio M. Vulva lichen planus in the practice of a vulval clinic. *The British journal of dermatology*. 2000;143:1349-50.
26. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(1):98-113. Epub 2006/06/20.
27. Zaias N. The nail in lichen planus. *Archives of dermatology*. 1970;101(3):264-71. Epub 1970/03/01.
28. Salman SM, Kibbi AG, Zaynoun S. Actinic lichen planus. A clinicopathologic study of 16 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20(2 Pt 1):226-31. Epub 1989/02/01.
29. Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(4):595-9. Epub 2004/03/23.
30. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Archives of dermatology*. 1991;127(11):1684-8. Epub 1991/11/01.
31. Lehman JS TM, Gibson LE. Lichen Planus. *International journal of dermatology*. 2009(48):682-94.
32. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(1):59-66. Epub 1997/01/01.
33. Nagao K, Chen KR. A case of lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *The Journal of dermatology*. 2006;33(3):187-90. Epub 2006/04/20.
34. Inaloz HS, Chowdhury MM, Motley RJ. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome with scarring alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(2):171-4. Epub 2001/08/10.
35. Mckee PH. *Pathology of the skin*. China: Elsevier Mosby; 2005. p. 217-36.
36. Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P, Frith P, Murdoch ME, Leigh IM, et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid. *The British journal of dermatology*. 1991;125(3):263-71. Epub 1991/09/01.
37. Shiohara T, Mizukawa Y. The immunological basis of lichenoid tissue reaction. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(4):236-41. Epub 2005/05/17.
38. Kolde G, Wesendahl C, Stein H, Reichart PA. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. *The British journal of dermatology*. 2003;148(2):374-6. Epub 2003/02/18.

39. Sugeran PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clinics in dermatology*. 2000;18(5):533-9. Epub 2001/01/03.
40. Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;28(5 Pt 1):724-30. Epub 1993/05/01.
41. Gaertner E, Elstein W. Lichen planus pigmentosus-inversus: case report and review of an unusual entity. *Dermatology online journal*. 2012;18(2):11. Epub 2012/03/09.
42. Ohshima N, Shirai A, Saito I, Asahina A. Lichen planus pigmentosus-inversus occurring extensively in multiple intertriginous areas. *The Journal of dermatology*. 2012;39(4):412-4. Epub 2011/11/01.
43. Peramiquel L, Baselga E, Dalmau J, Roe E, del Mar Campos M, Alomar A. Lichen striatus: clinical and epidemiological review of 23 cases. *European journal of pediatrics*. 2006;165(4):267-9. Epub 2006/01/18.
44. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *International journal of dermatology*. 2000;39(2):134-9. Epub 2000/02/26.
45. Byrd JA, Davis MD, Rogers RS, 3rd. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Archives of dermatology*. 2004;140(6):715-20. Epub 2004/06/24.
46. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Archives of dermatology*. 1998;134(12):1521-30. Epub 1999/01/06.
47. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;22(2 Pt 1):242-50. Epub 1990/02/01.
48. Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(4):667-71. Epub 2003/09/27.
49. Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Fateh M, Djavaid GE. Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2006;11(2):E126-9. Epub 2006/03/01.
50. Trehan M, Taylor CR. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Archives of dermatology*. 2004;140(4):415-20. Epub 2004/04/21.
51. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607. Epub 1988/12/01.
52. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41(6):715-22. Epub 1992/06/01.
53. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes care*. 2004;27(3):824-30. Epub 2004/02/28.
54. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Bioscience trends*. 2010;4(5):204-12. Epub 2010/11/12.
55. Balci MK. Metabolik sendrom (insülin rezistans sendromu). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2008:102-6.
56. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX Ulusal Kardiyoloji Kongresi, Antalya 2004

57. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.
58. Arslan M. Metabolik sendrom tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;1-7.
59. You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Current diabetes reports.* 2008;8(1):7-11. Epub 2008/03/28.
60. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *The Funagata Diabetes Study. Diabetes care.* 1999;22(6):920-4. Epub 1999/06/18.
61. Heymsfield SB, ZS, Palaniappan L. Metabolic syndrome in elderly population. *Diabetes Intern Med* 2003(163):427-36.
62. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation.* 1997;95(1):1-4. Epub 1997/01/07.
63. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2001;285:2486-7.
64. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *The Canadian journal of cardiology.* 2000;16(6):779-89. Epub 2000/06/23.
65. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *The New England journal of medicine.* 2002;347(10):716-25. Epub 2002/09/06.
66. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002(346):393-403.
67. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. Epub 2005/09/15.
68. Akbar DH. Effect of Metformin and Sulfonylurea on C-Reactive Protein Level in Well-Controlled Type 2 Diabetics with Metabolic Syndrome *Endocrine.* 2003(20(3)): 215–8.
69. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, American Heart A, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433-8. Epub 2004/01/28.
70. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group. Lancet.* 1998;351(9118):1755-62. Epub 1998/06/23.
71. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Garcia-Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2011;25(12):1398-401. Epub 2011/02/26.
72. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *The Journal of experimental medicine.* 2007;204(13):3183-94. Epub 2007/11/28.

73. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11 Suppl 1):S64-73. Epub 2008/12/04.
74. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(2):262-7. Epub 2005/02/05.
75. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life sciences*. 2009;84(21-22):705-12. Epub 2009/03/14.
76. Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, Hohl D, Lenain V, Perdrix J, et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Annals of internal medicine*. 2002;136(8):582-9. Epub 2002/04/17.
77. Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52(12):1612-4. Epub 2003/12/12.
78. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911-9; quiz 20. Epub 2005/05/04.
79. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008; Aug;159 Suppl 2:10-7.
80. Aly DG, Shahin RS. Oxidative stress in lichen planus. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*. 2010;19(1):3-11. Epub 2010/04/08.
81. Sahin M, Bilgili SG, Simsek H, Akdag S, Akyol A, Gumrukcuoglu HA, et al. Increased P-wave dispersion in patients with newly diagnosed lichen planus. *Clinics*. 2013;68(6):846-50.
82. Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt H, Sahin S, Etikan I. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clinical and experimental dermatology*. 2007;32(4):430-4. Epub 2007/04/27.
83. Meller S, Gilliet M, Homey B. Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. *J Invest Dermatol*. 2009;129(2):315-9. Epub 2008/08/23.
84. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *The British journal of dermatology*. 2009;161(3):626-9. Epub 2009/05/15.
85. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *The American journal of pathology*. 2006;169(5):1505-22. Epub 2006/10/31.
86. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(5):442-3. Epub 1999/05/26.
87. Özdemir M KE. Psöriasis Güncel Yaklaşımlar. 2012:3-10.
88. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *The British journal of dermatology*. 2007;157(1):68-73. Epub 2007/06/08.
89. Celik R DE, Balaban D, Can G. Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliđi. *TURKDERM*. 2010; 44 (4): 204-8.
90. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne DY, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta dermato-venereologica*. 2007;87(6):506-9. Epub 2007/11/09.
91. Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013. Epub 2013/12/18.

92. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodriguez-Martines MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: a cross-sectional study. *American journal of clinical dermatology*. 2012;13(6):399-404. Epub 2012/08/29.
93. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Cantin B, Bergeron J, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Archives of internal medicine*. 2001;161(22):2685-92. Epub 2001/12/26.
94. Lowe NJ, Cudworth AG, Clough SA, Bullen MF. Carbohydrate metabolism in lichen planus. *The British journal of dermatology*. 1976;95(1):9-12. Epub 1976/07/01.
95. Grinspan D, Diaz J, Villapol LO, Schneiderman J, Berdichesky R, Palese D, et al. [Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes]. *Bulletin de la Societe francaise de dermatologie et de syphiligraphie*. 1966;73(6):898-9. Epub 1966/12/01. Lichen ruber planus de la muqueuse buccale. Son association a un diabete.
96. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of Candida and Candidal lesions. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2000;89(5):570-6. Epub 2000/05/12.
97. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoglu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;77(2):198-202. Epub 2007/02/06.
98. Atefi N, Majedi M, Peyghambari S, Ghourchian S. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2012;26(1):22-6. Epub 2013/03/14.
99. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104(24):2886-91. Epub 2001/12/12.
100. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2003;96(10):711-29. Epub 2003/09/23.

EK 1

**LİKEN PLANUS HASTALARINDA KARDİYOMETABOLİK RİSK PROFİLİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ - ÇALIŞMA VERİ FORMU**

Ad Soyad:

Meslek:

Cinsiyet:

Dosya No:

Yaş:

Telefon Numarası:

Soygeçmiş: Kardiyovaskuler hastalık:

Diabet:

Özgeçmiş: Kardiyovaskuler hastalık:

Diabet:

Sigara:

Alkol:

Aşı:

Tansiyon:

Boy:

Kilo:

Bel çevresi:

Liken planus lezyonlarının süresi:

Lezyonların yerleşim yeri:

Tırnak tutulumu:

Mukoza tutulumu:

Almış olduğu tedaviler:

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

Laboratuvar değerleri

Tam Kan Sayımı	Hemoglobin:	Lökosit:	Trombosit:
Açlık Serum glukoz		>100 → OGTT	
Eritrosit sedimentasyon hızı		C-reaktif protein	
İnsulin		Fibrinojen	
Total kolesterol		Trigliserid	
HDL-kolesterol		LDL- kolesterol	

EK-2

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ETİK KURULU
BAŞVURU FORMU HASTA AYDINLATMA ONAM FORMU

Ben.....Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde Dr.Leyla Baykal tarafından yürütülmekte olan ‘Liken planus hastalarında kardiyometabolik risk profilinin değerlendirilmesi’ adlı araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bana çalışmacı dermatoloji hekimi tarafından ; Bu çalışmanın amacının Liken planus hastalarında metabolik sendrom, obezite, dislipidemi ve insülin direnci prevalansının değerlendirilmesi olduğu ve böylece liken planuslu hastalarda kardiyometabolik risk faktörlerinin belirlendiği ifade edildi.

Bu açıklamaları anladım ve gönüllülükle bu onamı verdim. Araştırmanın herhangi bir döneminde doktora haber vererek araştırmadan çekilme hakkım olduğu söylendi. Araştırma

süresince kendimle ilgili bir olumsuzluk hissettiğimde doktoru 04623775327 den arayabileceğimi biliyorum. Araştırma sonuçlarının bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında benim mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Araştırma sırasında araştırmayla doğrudan ya da dolaylı olarak ilişkisi olan herhangi bir sağlık sorunum olduğunda, bu sorunumun giderileceği güvencesi verildi. Gönüllü olarak katılmaya karar verdiğim araştırmanın ekonomik sorumluluğunun bana ait olmadığını biliyorum.

Tanık:

Hasta Adı Soyadı:

Telefonu:

Telefonu:

İmzası:

Adresi:

İmzası:

Aydınlatan hekimin adı soyadı ve imzası:

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Trabzon'da doğdu. İlkokulu Trabzon Mimar Sinan İlkokulu'nda, orta öğrenimini Trabzon Kanuni Anadolu Lise'sinde ve lise öğrenimini de Trabzon Yomra Fen Lise'sinde tamamladı. 2003 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığı tıp eğitimini 2009 yılında tamamladı. 2009 yılı Aralık ayında K.T.Ü Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen bu göreve devam etmektedir.