



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

LİKEN PLANUSLU HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra YÜCE ATAMULU

KAYSERİ-2015



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

LİKEN PLANUSLU HASTALARDA
KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra YÜCE ATAMULU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayten FERAHBAŞ KESİKOĞLU

Bu Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TTU-2013-4727 No'lu Kod ile Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Tezimin planlaması ve projesi aşamasında gülyüzü ve hoşgörüsüyle yanımda olan, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Serap UTAŞ'a,

Tezimin yürütme aşamasına sabrı, bilgisi ve tecrübeleriyle ışık tutan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayten FERAHBAŞ KESİKOĞLU'na,

Tezime olduğu kadar, mesleğime ve hayatıma da olan değerli katkılarından dolayı minnettar olduğum bilge hocam Sayın Prof. Dr. Murat BORLU'ya,

İhtisas sürem boyunca sevgisi ve samimiyetiyle desteğini hep hissettiğim değerli ablam ve hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Demet KARTAL'a, güzel enerjisi ve tüm fedakarlığıyla yanımda olan değerli abim ve hocam Sayın Öğr. Gör. Dr. Levent ÇINAR'a,

Tezime yardım ve fikirleriyle destek veren Sayın Prof. Dr. Mustafa ATASOY'a, Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kürşat ÜNLÜHIZARCI ve Sayın Prof. Dr. Fahri BAYRAM'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, emeğini esirgemeyen hemşiremiz Hilal POLAT, teknisyenimiz Mustafa TÜR, postamız Yunus DAĞDEVİREN'e ve diğer dermatoloji anabilim dalı çalışanlarına,

Her günümü güzelleştiren can dostlarım Dr. Eda ÖKSÜM SOLAK ve Dr. Zeynep TÜRE'ye,

Emekleri ve sevgileriyle beni bugüne getiren kıymetli aileme, hayatıma anlam veren sevgili eşim İsmail'e ve can parçam Mehmet Talha'ya,

Sonsuz teşekkürler...

Kübra YÜCE ATAMULU

Kasım 2015, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LİKEN PLANUS	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyopatogenez	4
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Histopatoloji	13
2.1.7. Tedavi	14
2.1.8. Prognoz.....	16
2.1.9. Liken Planus ile İlişkili Hastalıklar	16
2.2. METABOLİK SENDROM.....	17
2.2.1. Tanım.....	17
2.2.2. Epidemiyoloji	17
2.2.3. Tanı Kriterleri.....	18
2.2.4. Metabolik Sendrom Komponentleri ve İnflamasyon	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri:	27

3.2. Çalışma Protokolü.....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	50
KAYNAKLAR.....	53
TEZ ONAY SAYFASI.....	70

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: American Diabetes Association
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin amino transferaz
APG	: Açlık plazma glukozu
Apo B	: Apolipoprotein B
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP-III	: Adult Treatment Panel-III - Erişkin Tedavi Paneli-III
BMI	: Body Mass Index- Beden Kitle İndeksi
CBC	: Complete Blood Count- Tam kan sayımı
cm	: Santimetre
db UVB	: Dar Band Ultraviyole B
DIF	: Direkt İmmünfloresan
DM	: Diabetes Mellitus
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
FFA	: Free Fatty Acids- Serbest Yağ Asitleri
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
HbA1C	: Glikozillenmiş hemoglobin A1c
HCV	: Hepatit C Virüsü
HDL	: High Density Lipoprotein- Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hg	: Civa
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
HPLC	: High Performance Liquid Cromatography- Yüksek performanslı likid kromatografi
hs-CRP	: High Sensitive C Reactive Protein- Yüksek Duyarlıklı C Reaktif Protein
ICAM-I	: Intercellular Adhesion Molecule-1 – Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IDF	: International Diabetes Foundation- Uluslararası Diyabet Federasyonunun

IFG	: Impaired Fasting Glucose- bozulmuş açlık glikozu
IGT	: Impaired Glucose Tolerance- bozulmuş glikoz toleransı
IL-6	: İnterlökin-6
IR	: Insuline Resistance- İnsülin Direnci
KB	: Kan basıncı
LP	: Liken Planus
LPP	: Liken Planopilaris
lt	: Litre
METSAR	: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
mg	: Miligram
MHC	: Major Histocompatibility Antigen
mm	: Milimetre
MS	: Metabolik Sendrom
NCEP	: National Cholesterol Education Programme- Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
nm	: Nanometre
NO	: Nitrik Oksit
NSAID's	: Non Steroid Anti Inflammatory Drugs- Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OLP	: Oral Liken Planus
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PUVA	: Psoralen+ Ultraviyole A
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
Th1	: T Helper 1
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule- Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL	: Very low density lipoprotein- çok düşük yoğunluklu lipoprotein

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	20
Tablo 2.2. Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğeri bozukluklarında tanı kriterleri.....	22
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	30
Tablo 4.2. Liken planus hastalarının lezyonlarının yerleşim yerine göre dağılımı.....	31
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri, HOMA-IR, HbA1c, CRP ortalamalarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ortalamalarının karşılaştırılması	33
Tablo 4.5. Sigara kullanımını açısından iki grubun karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarının MS parametreleri açısından karşılaştırılması.	35
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun MS varlığı açısından karşılaştırılması	36
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkeklerin MS varlığı açısından karşılaştırılması	36
Tablo 4.9. Hastalık süresi ile MS ilişkisi	37
Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarında aşikar DM ve DM riskinin değerlendirilmesi	39
Tablo 4.11. Kontrol ve hasta gruplarının IR açısından karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.12. Hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeylerinin karşılaştırılması.....	40

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Liken planusta T lenfositlere antijen sunumu.....	5
Şekil 2.2: Liken planusta bazal keratinosit apoptozu	6
Şekil 2.3. Liken planusun klinik sınıflaması.....	8
Şekil 2.4. İnsülin direnci zemininde gelişen metabolik bozukluklar	23
Şekil 2.5. Aterojenik dislipidemide lipid dengeleri	25
Grafik 4.1. Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre MS dağılımı	37
Grafik 4.2. Liken planusun tutulum yeri ve yaygınlığına göre MS sıklığı.....	38

LİKEN PLANUSLU HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Amaç: Liken planus (LP), deri ve mukozaları etkileyen, etiyojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlaçlar, maligniteler, kontakt allerjenler, viral/enfeksiyöz ajanlar veya bilinmeyen bir protein ile tetiklenen, T hücre aracılı bir immün reaksiyon olduğu düşünülmektedir. LP'nin başlangıç ve gelişiminde rol oynayan İnterferon- γ , interlökin-6(IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IL-1, IL-8 sitokinler, aynı zamanda aterojenik dislipidemi, insülin direnci, hipertansiyon ve tip II diabetes mellitus (DM) gibi kardiyovasküler riski arttırdığı bilinen metabolik hastalıkların etyopatogenezinde de önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, LP'li hastalarda kardiyovasküler riski belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı polikliniğine başvuran, klinik veya histopatolojik olarak tanı almış, bilinen hiperlipidemi, hipertansiyon, DM ve hipotiroidi gibi metabolik hastalıkları bulunmayan 67 LP hastası ile yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve abdominal obezite açısından benzer 80 sağlıklı gönüllüden oluşan vaka-kontrol çalışması yapıldı. Kardiyovasküler riski belirlemek için "Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli-III (ATP-III, Adult Treatment Panel-III) 2001 metabolik sendrom (MS) tanı kriterleri kullanıldı. ADA-2010 (American Diabetes Association- 2010) tanı kriterlerine göre tip II DM tanısı koyuldu. İnsülin direncini (IR) belirlemek için HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) formülü kullanıldı. Bir kardiyovasküler risk belirteci olarak, serum yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda 19 (%28.4), kontrol grubunda ise 8 (%10) oranında MS sıklığı saptanmıştır. Hasta grubunda MS sıklığı anlamlı yüksek bulunmuştur (p= 0.005). Hasta grubunda 5 erkekte (%18.5), 14 kadında (%35); kontrol grubunda ise 3 erkekte (%9.4), 5 kadında (%10.4) MS varlığı tespit edilmiştir. Hasta grubundaki erkeklerde, kontrol grubundaki erkeklerden 2 kat daha sık MS'ye rastlanmıştır fakat fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p= 0.45). LP'li kadınlarda, kontrol grubu kadınlarına

göre anlamlı yüksek MS'ye rastlanmıştır (p=0.008). MS'ye en sık, %57.9 oranı ile hastalık süresi 1 yıla kadar olan LP hastalarında rastlanmıştır. MS, en yüksek oranda oral liken planuslu (OLP) hastalarda görülmüştür (%46.1). MS parametreleri incelendiğinde, LP'li kadınlarda hiperglisemi ve hipertrigliseridemi kontrol grubu kadınlarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0.04, p=0.02). Diastolik hipertansiyon LP'li erkek ve kadınlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir (erkeklerde p=0.02, kadınlarda p=0.03). IR açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (erkeklerde p= 0.11, kadınlarda p=0.07). Hasta grubunda 2 kişiye aşikar DM tanısı koyulmuştur. Kontrol grubunda DM tanısı alan bulunmamaktadır. DM riski açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0.29). Ortalama hs CRP düzeyi kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuş fakat hs CRP yüksekliği açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (p=0.11).

Sonuç: Bu çalışmada, LP'de artmış metabolik sendrom ve buna bağlı artmış kardiyovasküler hastalık riski ortaya koyulmuştur. LP'li hastaların açlık kan şekeri, lipid değerleri ve kan basıncı takiplerinin yapılması, MS'ye bağlı ciddi morbidite ve mortalitelerin önüne geçmek açısından önemli ve gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Liken Planus, Kardiyovasküler Risk, Metabolik Sendrom

DETERMINATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENS WITH LICHEN PLANUS

ABSTRACT

Objective: Lichen planus (LP), is a chronic inflammatory disease, which effects on skin and mucous membranes, has unknown etiology. It is believed that drugs, malignancies, contact allergens or indeterminate proteins will be a trigger for this T cell mediated disease. Interferon- γ , IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8 plays major role both on LP and metabolic disorders such as atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, hypertension and type II DM which increases cardiovascular risk. The objective of this study is to evaluate cardiovascular risk factors in patiens with lichen planus.

Material and Methot: This case control study included 67 patients diagnosed clinical or histopathological LP, has no known metabolic disease such hyperlipidemia, hypertension, DM and hypothyroidism and 80 healthy controls same as patients for age, gender, smoking and abdominal obesity, at Erciyes University Medical Faculty Dermatology Department. NCEP (National Cholesterol Education Programme) ATP-III (Adult Treatment Panel-III) 2001 metabolic syndrome (MS) criteria used for evaluate cardiovascular risk. The diagnosis of type-II DM was made according to the ADA-2010 (American Diabetes Association- 2010) criteria. HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance) formula used for determinating insuline resistance (IR). High sensitive C reactive protein levels were studied as a marker of cardiovascular risk.

Results: MS prevalance is %28.4 (19) in LP group and %10 (8) in controls. MS prevalance is significantly higher in patient's group ($p= 0.005$). MS has diagnosed in 5 men (%18.5), 14 women (%35) with LP and 3 men (%9.4), 5 women (%10.4) in healthy controls. MS was observed 2 times more in men with LP than men in control group but it was no significantly difference between two groups ($p= 0.45$). MS was significantly higher in women with LP ($p= 0.008$). MS was found most often at the first year of the disease (%57.9). MS was found most frequent in patients with OLP (%46.1). Analysis of metabolic syndrome parameters revealed a higher significant prevalence of hyperglycemia and hypertriglyceridemia in women with LP than women in control

group ($p=0.04$, $p=0.02$). Diastolic hypertension was significantly higher in men and women with LP (in men $p=0.02$, in women $p=0.03$). There was no significant difference between two groups for IR (in men $p=0.11$, in women $p=0.07$). DM was found in two patients with LP. No one did have DM in control group. No significant difference were observed for DM risk between two groups ($p=0.29$). Mean hs CRP levels were found significantly higher in control group but elevation of hs CRP was not significantly different between two groups ($p=0.11$).

Conclusion: Increased prevalence of MS in LP and associated increased risk of cardiovascular disease has been revealed in this study. Monitoring of fasting glucose, lipid values and blood pressure is important and necessary for prevent patients with LP from MS and related morbidity and mortalities.

Key Words: Lichen Planus, Cardiovascular Risk, Metabolic Syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP), etiyolojisi bilinmeyen, deri, mukoza, tırnak ve saç etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Toplumdaki insidansı tam olarak bilinmemekle beraber tüm dünyada %0,22 ile %1 arasında değişmektedir (2,3). Olguların üçte ikisinde başlangıç 30-60 yaş arasındadır (1), çocukluk çağı başlangıçlı LP olguların %1-4'ünü oluşturur (2). Her iki cins de eşit olarak etkilenir fakat oral liken planusun (OLP) kadın hastaları daha sık etkilediği bildirilmiştir (4).

Klasik LP poligonal, düz yüzeyle, parlak, mor renkli, keskin sınırlı, boyutları toplu iğne başı büyüklüğünden 1 santimetreye kadar değişebilen papüllerle karakterizedir. LP patogenezi net anlaşılamamıştır, T hücre aracılı immün reaksiyon olduğu kabul edilmektedir. Dermoepidermal bileşkede duyarlanmış T hücrelerinin, bazal keratinositlerin apoptozuna yol açtığı bilinmektedir (1,6). İnterferon- γ , IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8 bu reaksiyonu başlatan ve sürecin devamında rol oynayan başlıca sitokinlerdir (6,7).

IL-6, TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıkların patogenizinde ortak rol oynadığı gösterilmiştir (8). İnflamasyonla ilişkili olan androgenetik alopesi ve psöriazis gibi hastalıklarda kardiyovasküler riskin artmış olduğu bilinmektedir (9-13).

Metabolik sendrom (MS); insülin direnci zemininde gelişen, abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize bir kardiyometabolik süreçtir. Ayrıca tip 2 diyabet ve aterosklerotik

kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (14). Metabolik sendrom, dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan liken planusta dislipidemi (15,16) saptanmış olup bazı çalışmalarda hiperglisemi, insülin direnci ve diyabet sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (17,18,19). Artmış kardiyovasküler risk kronik inflamasyonla ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda bu verilere dayanarak liken planuslu hastalarda insülin direnci ve metabolik sendromun tüm kriterlerini ele alarak inceleyip kardiyovasküler riskin belirlenmesi hedeflenmektedir. Literatürde bu kriterler ayrı ayrı ele alınmış olup tüm parametreleri kapsayan ve inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİKEN PLANUS

2.1.1. Tanım

Liken planus, deri, saçlı deri, tırnak ve mukozaları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Liken, Latince “lichen”, Yunanca “leichen”den isimlendirilmiş olup, etrafındakileri yiyen anlamındadır. Likenler mantarlar ve fotosentetik alglerden meydana gelen simbiyotik birlikteliklerdir. Oral liken lezyonları bu yapıdan esinlenerek isimlendirilmiştir. Planus terimi latince, “yassı” anlamına gelmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Liken Planus, ilk kez 1869 yılında Erasmus Wilson tarafından tanımlanmıştır. LP lezyonlarındaki striaları ilk kez Wickham tarif etmiş, Darier ise 1909 yılında LP'nin histolojik bulgularını açıklamıştır. Saçlı deri tutulumu ise 1919 yılında Graham Little tarafından tanımlanmıştır (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

LP prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Tüm dünyadaki sıklığı %0,22 ile %1 arasındadır (2,3). İsveç'te prevalansı %1.27 (21), ABD'de %0.44 (1), İngiliz toplumunda insidansı %0.032– %0.037 (22) olarak bildirilmiştir. Olguların üçte ikisinde başlangıç 30-60 yaş arasındadır (1). Her iki cins de eşit olarak etkilenir fakat

OLP'nin kadın hastaları daha sık etkilediği gösterilmiştir (4).

Çocukluk çağı başlangıçlı LP olguların %1-4'ünü oluşturur (2). Çocukluk çağı LP'nin erkeklerde 1.5-2 kat daha sık görüldüğü geniş olgu serilerinde bildirilmiştir (23,24). Otoimmün hastalıkların tersine görülen bu erkek hakimiyeti, LP patogenezinde bilinmeyen başka mekanizmalar olduğu şüphesi uyandırır (25).

Ailevi LP nadirdir, bu olgularda başlangıç yaşı daha erken, nüksler sıktır. Mukozal tutulum daha fazla görülür ve şiddetli eroziv, ülseratif, lineer veya atipik formlar olarak karşımıza çıkar. LP'li hastaların %10'unun birinci derece yakınlarında LP görülür (1,2).

2.1.4. Etyopatogeneze

LP etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar şunlardır:

- 1- Antijene özgü hücre aracılı immün cevap
- 2- Özgül olmayan mekanizmalar
- 3- Otoimmün cevap
- 4- Humoral immünite

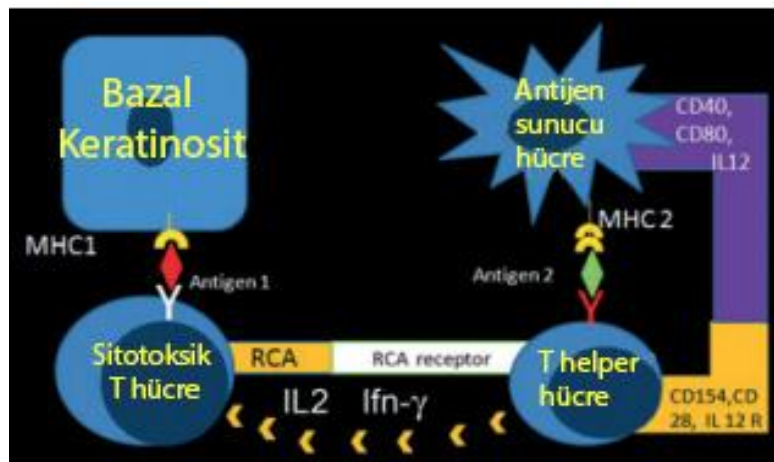
Bu hipotezlerden en yaygın kabul göreni antijene özgü hücre aracılı immün cevaptır. Aktive T lenfositlerin dermo-epidermal aralıkta birikip, bazal keratinositlerin yüzeyinde değişikliğe uğramış self-antijenlere karşı apoptozla sonuçlanan hücre aracılı bir immün reaksiyon gerçekleştirdiği düşünülmektedir. OLP'de keratinosit yüzeyinde 'Liken Planus Spesifik Antijen' olarak isimlendirilen, kaynağı bilinmeyen, endojen, major histocompatibility antigen (MHC) klas I ilişkili antijen tanımlanmıştır. Bu antijenin otoreaktif bir peptit olduğu, böylelikle LP'nin bir otoimmün hastalıklar sınıfına dahil edilebileceği öne sürülmektedir (1). Diğer yandan keratinosit yüzeyinde yapısı bozulmuş bir protein, ilaç, kontakt allerjen, viral/enfeksiyöz ajanlar veya tanımlanamamış antijenik yapılar LP'ye neden olabilir (26-28).

Malignite ilişkili LP (paraneoplastik LP) az sayıda olguda bildirilmiştir. Kutanöz LP’de skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve serviks kanseri; LP pemfigoideste mide kanseri, lenfosarkom, nöroblastom, kraniofaringeom, pararenal maligniteler; OLP’de ise timoma ve Castleman tümörü ilişkisi bildirilmiştir. Altta yatan malignitenin tedavisi ile LP’de gerileme olduğu kaydedilmiştir (29,30).Tümör hücrelerine karşı gelişen hücre sel immün yanıt sonucu oluşan otoreaktif T hücrelerinin keratinosit yüzeyindeki antijenlerle çapraz reaksiyona girdiği düşünülmektedir (2).

Beta bloker, non steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID’s), metildopa, penisilamin, antimalaryal ilaçlar LP patogene zinde en sık sorumlu tutulan ajanlardır (31). Altın, civa ve bakır gibi dış tedavisinde kullanılan metallere kronik maruziyet sonrasında, bu maddelerin hapten gibi davranıp lenfositik cevabı tetiklediği, kontakt allerjiye yol açarak OLP lezyonlarının başlangıcı ve alevlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir (1).

LP’ye neden olan viral/enfeksiyöz ajanlar içinde en iyi bilineni hepatit C virüsüdür (HCV). Hepatit C enfeksiyonu sırasında aşırı salgılanan sitokin ve kemokinlerin LP’ye neden olduğu düşünülmektedir ne var ki aynı durum hepatit B ve hepatit A enfeksiyonları için söz konusu değildir (2,3,32). İnaktif influenza ve hepatit B aşularından sonra LP gelişen olgular bildirilmiştir (33,34).

Yukarıda bahsedilen bu antijenik yapıların ya MHC-I ile sunularak doğrudan; ya da langerhans hücrelerine MHC-II ile sunulması sonucu aktive olan CD 4+ T lenfositler tarafından sitotoksik CD 8+ T lenfosit aktivasyonu gerçekleşir ve immün reaksiyon başlar (26-28) (Şekil 2.1).

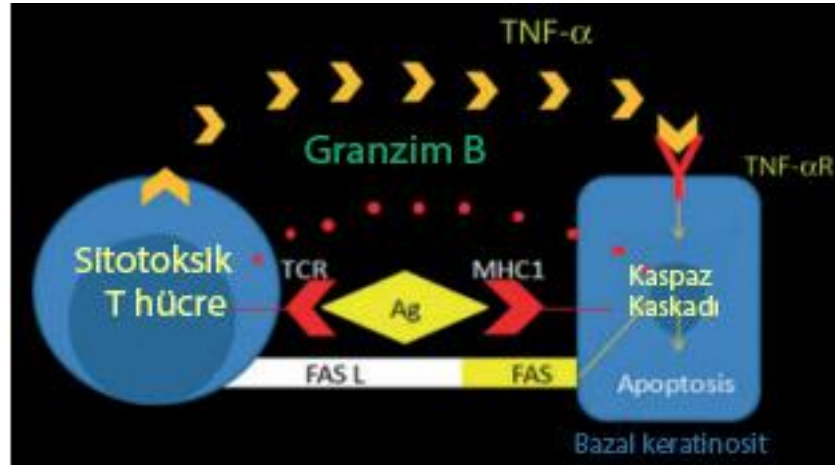


Şekil 2.1. Liken planusta T lenfositlere antijen sunumu (26,27)

Lenfosit aktivasyonu ile hem T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) hem de sitotoksik CD8+T hücrelerden IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, interferon- γ , TNF- α ve TGF- β 1 salınır. İnterferon- γ , TNF- α , IL-1 özellikle bazal keratinositlerde ICAM-I (intercellular adhesion molecule-1) ve VCAM (vascular cell adhesion molecule) ekspresyonuna neden olur, böylelikle inflamasyon alanına T lenfosit migrasyonu gerçekleşir. Keratinosit apopitozu:

1. TNF- α 'nın keratinosit yüzeyindeki reseptörüne (TNF- α RI) bağlanarak,
2. T hücre yüzeyindeki CD95L'nin (Fas ligand) keratinosit yüzeyindeki CD95'e (Fas) bağlanarak,
3. T hücreler tarafından salınan granzim B'nin keratinosit membranında perforin aracılığı ile açılan porlardan girmesiyle gerçekleşir.

Tüm bu mekanizmalar kaspaz kaskadını aktive ederek keratinosit apopitozuna neden olur (1, 26, 28). (Şekil 2.2)



Şekil 2.2. Liken planusta bazal keratinosit apopitozu (26,27)

Bazal membranın bütünlüğü bazal keratinositlerden salınan kollojen 4 ve laminin 5 ile sağlanır. Apopitotik keratinositler bu yeteneği kaybettikleri için kısa süre sonra bazal membran hasarı gerçekleşir. Apopitotik keratinositler bütünlüğü bozulmuş bazal membrandan yaşamını sürdürmesi için gerekli sinyalleri alamazlar. Bazal membran epitel içine doğru olan T hücre göçünü engelleyemez hale gelir. Bu mekanizma LP'nin kronik seyri için bir kanıttır (28).

Ailesel LP olguları, bu hastalığın genetik geçişini destekler. HLA-B7, -Aw19, -B18, -Cw8 gibi farklı HLA haplotipleri ailesel LP'de tanımlanmıştır. Ailesel olmayan LP'de HLA- A3, -A5, -A28, -B8, -B16 ve -Bw35 daha sıktır (1).

Anksiyete ve LP arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada tanımlanmıştır. Strese bağlı LP lezyonlarında artış olduğu, sağlıklı insanlarda stres sonrası LP gelişme riski tespit edilmiştir. Manolache ve ark. tarafından yapılan çalışmada stres ve ruhsal travmaların hastalık için tetikleyici olduğu bildirilmiş, hastaların %67'sinin özgeçmişinde ayrılma, ölüm gibi önemli olaylardan en az biri varken, kontrol grubunda bu oran %21 olarak bulunmuştur (35,36).

2.1.5. Klinik Bulgular

Klasik LP poligonal, düz yüzeyle, parlak, mor renkli, keskin sınırlı, boyutları toplu iğne başı büyüklüğünden 1 santimetreye kadar değişebilen papüllerle karakterizedir. Bu lezyonların üzerinde genellikle 'Wickham stria' olarak bilinen dantelimsi, retiküler, beyaz çizgiler bulunmaktadır. LP için spesifik olan bu ince çizgiler dermoskop yardımıyla ya da lezyon üzerine su veya yağ damlatılıp büyütülerek gözlenebilir (5, 6). Bu çizgiler stratum korneumdaki keratohyalin içeren hücre tabakasının lokal olarak kalınlaşmasının (hipergranüloz) kliniğe yansımaları olarak kabul edilmektedir (1). LP'de, psöriaziste olduğu gibi Köbner fenomeni (izomorfik cevap) görülebilir. Genellikle kaşımaya bağlı mekanik travmadan bir veya iki hafta sonra lineer lezyonlar gelişir. Sıcak hasarı ve güneş ışığı maruziyetiyle LP lezyonlarında alevlenme görülmesi de benzer mekanizmayla açıklanabilir (37). Akut LP'li hastaların %50'sinde Köbner fenomeni görülür (38). Kaşıntı sık görülen bir semptom olmasına rağmen kaşıntıya bağlı ekskoriyasyon ve impetijinasyon nadirdir. Oral lezyonlar erozyon veya ülserasyonlar gelişmedikçe asemptomatiktir. Eroziv LP'de genellikle şiddetli ağrı mevcuttur (2).

Liken planus lezyonlarının dağılımı ekstremitelerde bilateral ve simetrikdir. En sık tutulum bölgeleri; el bileği, kol ve bacakların fleksural kısımlarıdır. Yüz bölgesi genellikle korunur, palmoplantar tutulum nadirdir. Aksilla, kasık ve meme altı gibi intertriginöz alanlar tutulabilir, bu bölgelerde LP lezyonları nem ve sürtünmeden dolayı

normal morfolojisini kaybetmiştir (1,39). Mukozal tutulum sıktır ve hastaların %30-70'inde görülür. Bazen kutanöz lezyonlar olmadan da görülebilir (5).

Liken planus kendi kendini sınırlar, tipik olarak kutanöz lezyonlar ortalama 6 ay – 1 yıl içinde geriler. Hastalık tekrarlama eğilimindedir. Tedavisiz bırakıldığında hipertrofik LP lezyonları uzun yıllar kalabilir. OLP tedavi edilmediğinde kronik ve ilerleyici bir seyre sahiptir (25). Papül ve plaklar sıklıkla postinflamatuvar hiperpigmentasyonla geriler ancak lökoderma, psödolökoderma veya atrofi de görülebilir (39).

Genel olarak LP klinik sınıflaması; lezyon konfigürasyonu, morfolojisi, tutulum yeri dikkate alınarak üç başlık altında tanımlanmaktadır. (Şekil 2.3)

Konfigürasyon	Morfoloji	Tutulum Yeri
<ul style="list-style-type: none">• lineer• anüler	<ul style="list-style-type: none">• hipertrofik• atrofik• vezikülobüllöz• eroziv/ülseratif• foliküler• LP pigmentozus• aktinik• atrofik• perforan• invisible	<ul style="list-style-type: none">• saçlı deri• mukoza• tırnak• inverse• palmoplantar

Şekil 2.3.Liken planusun klinik sınıflaması

Lineer Liken Planus

Köbner fenomeninin bir sonucu olarak lineer lezyonlar görülebilmekle beraber, bu tabir asıl olarak blaşko çizgilerini takip eden lezyonlar için (blaşkoid LP) kullanılmaktadır. Bu paternin mozaizmi yansıttığı düşünülmektedir (2). Ayırıcı tanısı nevus unius lateralis, İLVEN veliken striatusile yapılmalıdır. Lineer lezyonlar Wolf'un izotopik yanıtı olarak geçirilmiş herpes enfeksiyonunun üzerinde ya da de novo olarak normal deri üzerinde zosteriform şekilde dağılabilir (**zosteriform LP**) (1,25,39).

Anuler Liken Planus

Kutanöz LP, %10 anuler konfigürasyon gösterir. Anuler LP; yaygın olarak LP papüllerinin, arkuat şekilde dizilmesiyle ortaya çıkar. Daha nadir olarak ise santral iyileşme gösteren grube papüllerin periferde genişlemesiyle, LP lezyonları anuler görünüm kazanabilir. En sık penis ve skrotumda yerleşir (1). Granuloma anulareden skuamli olmasıyla ayırt edilebilir (2).

Hipertrofik Liken Planus

Liken planus verrukozus olarak da bilinen bu varyant, özellikle alt ekstremitelerde ayak bileği çevresi ve interfalangial eklem yüzlerinde kalın hiperkeratozik plaklar şeklinde görülür. Şiddetli kaşıntı ön plandadır, kronik bir seyir gösterir. Bu tabloya kronik venöz yetmezliğin neden olduğu düşünülmektedir (1,2). Liken simpleks kronikus ve papüler liken amiloidoz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (5). Dirençli lezyonlarda skuamöz hücreli kanser geliştiği bildirilmiştir (40).

Atrofik Liken Planus

Merkezi yüzeyel atrofi odakları bulunan, beyaz-mavi papül ya da plaklarla karakterize nadir bir LP varyantıdır. Kronik lezyonların iyileşme döneminde veya uzun süreli potent topikal kortikosteroid kullanımına bağlı görülebilir. Klinik olarak liken sklerotrofikus ve guttat morfea ile benzerlik gösterir (1,2,5,25).

Vezikülobüllöz Liken Planus

Vezikül ya da büller LP lezyonlarının üzerinden gelişebileceği gibi normal deride de ortaya çıkabilir. Genellikle alt ekstremitelerde görülen nadir bir varyanttır. Oral mukozada ağırlı erozyonlara yol açar. Kliniğe yansıyan ayrılma subepidermal alandadır. Liken planus pemfigoides ile ayırıcı tanıya girer (1,25).

Eroziv/Ülseratif Liken Planus

Özellikle ayak tabanlarını ve interdijital alanları tutan bu form kronik ve şiddetli ağrılıdır. Bu hastalarda sıklıkla şiddetli OLP eşlik eder. Kalıcı tırnak kaybına ve

skatrisyel alopesiye neden olabilir. Kronik lezyonlarda SCC gelişim riski vardır. Kronik paronişi, gram negatif enfeksiyonlar, trofik ülserler ayırıcı tanıda yer alır (1,25,39).

Foliküler Liken Planus

Foliküler LP yaygın olarak liken planopilaris (LPP) olarak bilinir. En sık saçlı deri, aksiller ve inguinal alanlar, sakrum ve ekstremitelerin fleksural kısımlarında foliküler, çoğunlukla keratozik papüller görülür. Saçlı deride skatrisyel alopesiye yol açabilir. Saç ekimi ve yüz germe operasyonu sonrası gelişen LPP olguları bildirilmiştir. Liken planopilarisin nadir görülen bir varyantı olan Graham-Little-Picardi sendromu; tipik kutanöz veya mukozal LP lezyonlarının yanı sıra, aksiller/pubik kıllarda skatrisyel olmayan kayıp ve saçlı deride skatrisyel alopesi triadı ile karakterizedir. Frontotemporal saç kaybıyla giden frontal fibrozan alopesi, liken planopilarisin postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen, skatrisyel alopesi ile seyreden bir varyantıdır (25,39,41). LPP ayırıcı tanısında keratozis pilaris, liken spinulosus, Darier hastalığı, foliküler müsinöz, liken skrofulozorum; saçlı deride kronik kutanöz lupus eritematozus, androgenetik alopesi, psödopelad de Brocq bulunur (5, 25).

Liken Planus Pigmentozus

Liken planus pigmentozus, klasik LP'den farklı olarak güneş gören alanlarda ve fleksural yüzeylerde, koyu kahverengi, benekli veya retiküler hiperpigmentasyon gösteren lezyonlarla karakterizedir. Hastalık daha kronik seyirlidir. Tırnak, saçlı deri ve oral mukoza tutumu gözlenmez. İntertriginöz bölgeleri (özellikle koltuk altı) tutan formu 'liken planus pigmentozus inversus' olarak da bilinir (42). Eritema diskromikum perstans (ashy dermatoz), intertigo ve morfea ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2,39).

Aktinik Liken Planus

Liken planus aktinikus, LP tropikus, LP subtropikus, likenoid melodermatit olarak da bilinen bu varyant, ilkbahar ve yaz aylarında yüz, boyun, ön kollar ve el dorsumu gibi güneş gören alanlarda ortaya çıkar. Sıklıkla genç erişkin ve çocuklarda görülür. Lezyonlar genellikle anuler, kırmızı-kahverengi plaklar, bazen melazma benzeri yamalar şeklinde görülür (1,2).

Diğer Formlar

Perforan LP: Bu varyantın histopatolojik incelemesinde hyalin cisimciklerinin transepidermal eliminasyonu gözlenir (6).

İnvisible LP: Gün ışığında gözle görülür LP lezyonları yoktur. Hastalar kaşıntı ile başvurur. Wood ışığı, lezyonları ortaya çıkarabilir. Histopatolojisi tipik LP özellikleri gösterir (1,6).

Saçlı Deri Tutulumu

Saçlı deri LPP'nin başlıca tutulum yeridir. Skatrisyel alopesi, perifoliküler eritem ve keratozik tıkaçlar görülür. Skatrisyel alopesilerin %25'inin nedeni LPP olup kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir. Psödopelad de Brocq olarak isimlendirilen tabloda tanısal patolojik bulgular olmaksızın yaygın skatrisyel alopesi görülür. LP, lupus eritematozus, püstüler follikülit, favus, skleroderma ve sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıklar psödopelad de Brocq'a neden olabilir (1, 43).

Mukoza Tutulum

Liken planus; oral mukoza, özefagus, larinks, burun, konjonktiva, vulva, vajina, anüs ve üretra gibi mukozal yüzeylerde görülebilir (1).

Oral Liken Planus

Mukozal tutulumun en sık görüldüğü bölge oral mukozadır. LP'li hastaların %60-70'inde oral mukoza tutulumu görülür (1). Lezyonlar en sık bukkal mukozada görülür (43). Retiküler, atrofik, eroziv, büllöz, papüler, plak benzeri ve pigmente tipleri tanımlanmıştır (2). Dental işlemler, sigara kullanımı, dudak ısırma alışkanlığı gibi mekanik travmalar köbnerizasyona bağlı OLP seyrinde şiddetlenmeye neden olabilir.

Retiküler tip, OLP'nin en sık görülen formudur. Sıklıkla asemptomatik olup rutin oral muayene sırasında saptanabilir. Keskin eritematöz sınırlı, beyaz, dantelimsi çizgilerden oluşur. Bazıları daha şiddetli seyreden eroziv forma ilerleyebilir (25). Eroziv LP ileri yaşta daha sık görülür, şiddetli ağrı ve yanma semptomları eşlik eder.

Özefagus tutulumu açısından disfaji ve odinofaji semptomları sorgulanmalıdır. OLP'li tüm hastaların, diğer mukozal alanların tutulumu açısından, dikkatli muayenesi gereklidir (2).

Oral liken planusun ayırıcı tanısında kronik kandidiyazis, epitelyal displaziler, diskoid lupuseritematozus, gastrointestinal hastalıklar (Crohn hastalığı), pemfigus, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, eritema multiforme, sekonder sifiliz, travma ve lineer IgA hastalığı düşünülmelidir (25,27).

Vulvovajinal Liken Planus

Hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlar etkilenebilir. Çocuklarda nadir görülür (44). Eroziv, papüloskuamöz ve hipertrofik tipleri vardır. En sık eroziv form ile karşılaşılır. Kronik eroziv vulvar LP; labium major rezorbsiyonu, sineşi, introitus stenozu ve vajenin total obliterasyonuna yol açan skar oluşumu ile kadın genital bölge anatomisini bozabilir. Disparoni, şiddetli kaşıntı, yanma ve koit sonrası kanama semptomları hastaların psikososyal durumunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Hastaların diğer mukozal bölgelerinin tutulumunu atlamamak gerekir. Eroziv LP'nin oral ve vajinal tutulum birlikteliğine Vulvovajinal-Gingival Sendrom adı verilir (25,45-47). Vulvovajinal LP, liken skleroz ile ayırıcı tanıya girer. Liken sklerozun vajinayı tutma eğilimi yoktur (6). Erkek genitalinde LP, en sık glans penisteanuler lezyonlar olarak karşımıza çıkar (1).

Tırnak Tutulumu

Liken planuslu hastaların %10'unda tırnak tutulumu mevcuttur (2). Tırnak değişikliklerine çocuklarda daha sık rastlanır (48). LP'nin tırnaktaki en spesifik lezyonu, tırnak yatağında kama şeklinde deformite olarak görülen dorsal pterijyumdur (49). Tırnak yatağının kalınlaşması, longitudinal ridging, pterijyum ungius, trakionişi, onikoliz, onikoreksis, koilonişi, subungal hiperkeratoz, kromonişi, onikomadezis patognomonik olmayan diğer bulgulardır. LP'ta 'Yirmi Tırnak Distrofisi' görülebilir (25,48,49).

Alopesi areata ve psöriazis tırnağı, sarı tırnak sendromu, büllü hastalıklar, herediter anonişi, periferik dolaşım bozukluğu, konjenital diskeratoz, graft versus host hastalığı

(GVHD), sistemik amiloidoz ve travmada da LP'de rastlanan tırnak şekil bozuklukları görülebilir (25).

İnvers Liken Planus

İnvers LP, tipik olarak koltuk altı, kasık, meme altı, nadiren popliteal ve antekübital fossaları tutar. Sınırları net seçilemeyen skuamsız geniş eritemli alanlar, likenifikasyon, keratotik papüller ve erozyonlar görülebilir. İntertrigo ve invers psöriazis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (6,39).

Palmoplantar Liken Planus

Palmoplantar LP'nin; hipertrofik, diffüz skuamlı, punktat keratozik, diffüz keratoderma ile seyreden form, eroziv/ülseratif, pigmente maküler, çukurcuklar içeren keratozik plak ve umblike papüllerin görüldüğü varyantları tanımlanmıştır. Egzemalar, psöriazis, palmoplantar keratoderma, siğiller, sekonder sifiliz, liken nitidus, arsenik keratozu ve porokeratoz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu varyant çeşitliliği palmoplantar LP'nin tanısında güçlük veya tanının gecikmesine neden olur (50-53).

2.1.6. Histopatoloji

Liken planus histopatolojisinde epidermiste; retelerde uzamaya neden olan düzensiz hiperplazi (testere dişi görünümü), kompakt hiper/ortokeratoz, fokal kama şeklinde hipergranüloz, bazal vakuoler dejenerasyon, spinöz tabakada hafif spongioz görülür. Epidermisen bazal tabakası ve dermoepidermal bileşkede nekrotik, apoptotik keratinositler kolloid cisimcikler olarak görülür, bu yapılar 'Civatte', 'hyalin' ya da 'sitoid' cisimcikler olarak da adlandırılır. Bazal vakuoler dejenerasyon sonucu oluşan subepidermal yarıklar Max-Joseph boşlukları olarak bilinir. Papiller dermiste epidermise uzanan, bant tarzı, lenfosit, histiyosit ve az miktarda plazma hücrelerinden oluşan infiltrat mevcuttur. Bazal hücre dejenerasyonu ile pigment inkontinansı, üst dermiste melanofajların birikmesine neden olur. İnflamasyona bağlı olarak kronik lezyonlarda dermal fibrozis görülebilir (1,25,54,55).

Likenoid ilaç erupsiyonlarında; infiltratın çok sayıda plazma hücresi ve eozinofilden oluşması, daha az yoğun lenfositler, lenfositlerin bant tarzı dizilimde olmaması,

parakeratoz ve hipogranüloz görülmesi, sitoid cisimciklerin stratum korneumda bulunması, likenoid ilaç erüpsiyonlarının liken planustan histopatolojik ayrımını sağlar (1).

Direkt immünfloresanda (DIF), dermoepidermal bileşkede fibrinojen, dermoepidermal bileşke veapoptotik keratinositler üzerinde globuler IgM, IgG ve IgA birikimi gözlenir. DIF çalışmaları LP'yi, lupus eritematozus ve liken planus pemfigoidesten ayırmada yardımcı olur (5).

2.1.7. Tedavi

Liken planusta hastalığın şiddeti ve tipine bağlı olarak tedavi şekli değişmektedir. Tüm dünyada yaygın olarak benimsenen, basamaklı tedavi şeklidir. Hastalığın her ne kadar skuamöz hücreli karsinom geliştirme riski bulunsa da büyük oranda kendini sınırlayıcı bir seyre sahip olması, seçilecek tedavi ajanlarının ciddi yan etkileri konusunda zarar hesabı yaparak tedaviye karar verilmesini gerektirir. Hastalar LP'i alevlendirecek ilaç kullanımından ve travmadan sakınmaları konusunda uyarılmalıdır (1,6).

Kutanöz Liken Planus

Orta-yüksek potent topikal kortikosteroidler çoğunlukla ilk basamak tedavi ajanıdır. Triamsinolon asetonid tırnak tutulumunda proksimal tırnak kıvrımına 5-10 mg/ml, soliter ve hipertrofik lezyonlara lezyon kalınlığına göre 20 mg/ml'ye kadar artan konsantrasyonlarda intralezyonel olarak uygulanabilir. Diğer topikal tedaviler arasında pimekrolimus, takrolimus, kalsipotriol bulunmaktadır (1,56,57).

Sistemik steroidler, sıklıkla akut şiddetli ataklarda kullanılır. Kullanım süresi ve dozu değişkendir. İntramuskuler triamsinolon asetat, 6-8 haftada bir 40-80mg; oral prednizon, 30-60 mg/gün 4-6 hafta kullanılabilir (58-60).

Dar band ultraviyole B (db UVB), psoralen+ ultraviyole A (PUVA), banyo PUVA, UVA-1 fototerapi modellerinin liken planusta etkili olduğu gösterilmiştir. PUVA ile db UVB tedavileri karşılaştırılmış; başlangıçta PUVA'dan daha iyi cevap alındığı fakat iki tedavinin uzun dönem sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. PUVA'nın skuamöz hücreli karsinom ve psoralene bağlı katarakt gibi yan etkileri göz önüne

alındığında db UVB'nin daha uygun bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (61-63).

Asitretin ile yapılan çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, ilacın 30 mg/gün 8 hafta kullanımının plesoboya göre anlamlı etkinliği gösterilmiştir. Etreinat, isotretinoin ve tretinoinin küçük olgu serilerinde faydalı olduğu bildirilmiştir (64-67).

Griseofulvin, itrakonazol, oral metronidazol, efalizumab, talidomid, sulfosalazin, mikofenolat mofetil, azatiyoprin, metotreksat, siklosporin, hidroksiklorokin, rekombinan IFN- α 2b, alefacept, düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksoparin), tetrasiklin, basiliksimab, pioglitazon, adalimumab LP tedavisinde etkinliği anektodal vaka bildirim ve küçük serilerle gösterilmiş ajanlardır (68-85).

Oral Liken Planus

Oral liken planusta topikal yüksek potensli kortikosteroidler ilk basamak tedavi ajanıdır. Günde 4-6 kez uygulama önerilir. Ek olarak klorheksidin glukonatlı gargaralar ve anti-kandidal tedavi verilmelidir. İntralezyoner triamsinolon 20-40 mg/ml güvenli ve etkili bir yöntemdir. Şiddetli vakalarda ve akut ataklarda kısa süreli sistemik kortikosteroidler kullanılmaktadır (1,86).

Topikal takrolimus ve pimekrolimus, topikal kortikosteroidlere dirençli OLP'de etkinliği kanıtlanmış kalsinörin inhibitörleridir. Siklosporin gargaranın etkinliği gözlenmiş fakat topikal kortikosteroidlerle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır bu nedenle tedavi maliyeti açısından çok tercih edilmemektedir (87-89).

Tretinoin %0.1, isotretinoin %0.1, tazaroten %0.1 topikal olarak uygulandığında klinik, histopatolojik ve semptomatik remisyona sağladığı gösterilmiştir. Topikal retinoidlerin, topikal kortikosteroidler kadar etkili olmadığını gösteren çalışmalara dayanarak OLP tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (1,25,90-92).

Aloe vera ve %0.2 hyaluronik asit jel OLP tedavisinde etkili bulunmuş diğer topikal tedavi seçenekleridir (93-95).

Oral liken planusun sistemik tedavisinde azatiyoprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, adalimumab, etanercept, rituximab, dapson, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve talidomid etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Bu ajanların uzun dönem güvenilirlikleri, yan etkileri, maliyetleri göz önüne alınarak kar zarar oranları dikkate alınmalıdır (96-102).

Tedaviye dirençli vakalarda UVB, PUVA, ekstrakorporeal fototerapi, 308 nm excimer lazer ve fotodinamik tedavinin de başarılı olduğu bildirilmiştir (103-107).

2.1.8. Prognoz

Liken planusun yaygınlığı, tutulum yeri ve lezyon morfolojisine göre değişen bir seyri vardır. Jeneralize LP'de ani başlangıç ve hızlı yayılım gözlenir. Tablo kısa süreli olmakla beraber, nüksler siktir. Hipertrofik LP tedavisiz bırakıldığında uzun yıllar kalıcıdır, tedavi sonrası atrofik skar bırakabilir. OLP'de tedavisiz iyileşme beklenmez, tedavi ile ortalama hastalık süresi 5 yıldır. LPP, tedavisiz bırakıldığında kalıcı skatrisyel alopesiye neden olur. Pediatrik popülasyonda remisyon oranı yüksektir (1,25,108).

Liken planus seyrinde SCC gelişim riski nedeniyle premalign bir hastalıktır. Malign transformasyon OLP'nin uzun dönem takibinde %0 ile %5.3 arasında bildirilmiştir (109). Bu oran vulvar LP'de %1.1, özefagial LP'de ise %5.5 olarak saptanmıştır (110,111). Ülseratif ve dirençli hipertrofik LP'de de SCC gelişimi bildirilmiştir (25,40).

2.1.9. Liken Planus ile İlişkili Hastalıklar

Günümüze kadar, alopesi areata, vitiligo, dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, morfea, liken skleroz, pemfigus ve paraneoplastik pemfigus gibi kutanöz tutulumlu hastalıklara eşlik eden liken planus olguları bildirilmiştir. Ek olarak ülseratif kolit, timoma, miyastenya gravis, hipogamaglobulinemi, özellikle penisilamin tedavisi alan primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit birlikteliği görülmüştür (111-122).

Liken planuslu hastalarda bildirilen HCV prevalansı %4-65 arasında değişmektedir (123). HCV açısından endemik bölgelerdeki LP'li hastalarda, dirençli hastalığı bulunanlarda ve OLP'de rutin HCV taraması önerilmektedir (6). Son zamanlarda hepatit B aşısı sonrası gelişen liken planus benzeri erüpsiyonlar bildirilmiştir (32).

2.2. METABOLİK SENDROM

2.2.1. Tanım

Metabolik sendrom (MS); insülin direnci (IR), viseral yağlanma, aterosjenik dislipidemi, endotel disfonksiyonu, genetik yatkınlık, yüksek kan basıncı, hiperkoagulabilite ve kronik stress faktörlerinden oluşan, yaşamı tehdit eden bir endokrinopatidir. İlerleyen dönemde obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır. İlk kez Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization- WHO) tarafından 1998 yılında 'metabolik sendrom' olarak isimlendirilmiştir (124-127).

2.2.2. Epidemiyoloji

ATP-III (Adult Treatment Panel-III) kriterleri baz alınarak yapılan araştırmalarda, tüm dünyada metabolik sendrom prevalansı erkeklerde %8-43, kadınlarda ise %7-56 arasında değişmektedir. Genetik yapı, coğrafi konum, diyet, sigara kullanımı, eğitim durumu, ailede diyabet öyküsü, fiziksel aktivite, yaş, cinsiyet ve beslenme alışkanlıkları, metabolik sendrom ve komponentlerinin prevalansını etkilemektedir. MS sıklığı, yüksek sosyoekonomik düzey, sedanter yaşam, ileri yaş ve obezite ile paralellik gösterir. ABD verilerine göre 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (127- 129).

Türkiye genelinde 2000 yılında yapılan "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)" çalışmasının verilerine göre 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur. MS prevalansı erkeklerde %28 iken kadınlarda %40 olarak saptanmıştır. Koroner arter hastalığına sahip bireylerin %53'ünde MS görülmektedir (130).

Ülkemizde 2004 yılında 4259 bireyin dahil edildiği METSAR (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) sonuçlarına göre, 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda MS sıklığı %41.1, erkeklerde ise %28.8 oranında bildirilmiştir. Ayrıca METSAR çalışmasında her iki cinsiyette de yaş

arttıkça MS sıklığının arttığı ve 70 yaş üzerindeki bireylerde bu oranın %49'lara çıktığı tespit edilmiştir (131).

2013 yılında yayınlanan Türkiye'nin 7 bölgesine ait 24 ilin katıldığı MS prevalans çalışmasında, 20 yaş üstü bireylerde MS sıklığı ATP III kriterlerine göre kadınlarda %41.8, erkeklerde %30.3 bulunmuştur. Yaş arttıkça MS riskinin arttığı, 61-65 yaş aralığında riskin en yüksek olduğu saptanmıştır. Beden Kitle İndeksine (Body Mass Index- BMI) göre fazla kilolularda normal kilolulara göre MS görülme sıklığının 2.75 kat, obezlerde 7.8 kat artmış olduğu gösterilmiş olup; ileri yaş, kadın cinsiyet ve obezitenin MS gelişiminde bağımsız birer risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (132).

2.2.3. Tanı Kriterleri

1998 yılında WHO tarafından yayınlanan MS tanı kriterleri; diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direncinin gösterilmesine ek olarak hipertansiyon ($\geq 140/90$ mm/Hg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin bulunması olarak tanımlamıştır (126).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında yetişkinlerde insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransına bakılmaksızın açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl olacak şekilde hiperglisemi, abdominal obezite (erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm), hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl), düşük HDL (erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl) ve hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mm-Hg) kriterlerinden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir (133).

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) hazırladığı kılavuza göre santral obezite ve yüksek trigliserit düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla MS tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserit, düşük HDL (High Density Lipoprotein), yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Bu kılavuzda WHO ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezitede farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm'nin

üzerinde olması santral obezite tanısı koydurmaktadır. Trigliserit için 150 mg/dl ve üzeri olması; HDL'nin erkeklerde 40 mg/dl'den, kadınlarda 50 mg/dl'den düşük olması; sistolik kan basıncının 130 mm/Hg ve üzeri, diyastolik kan basıncının 85 mm/Hg ve üzeri olması veya hipertansiyon tedavisi alıyor olmak; açlık glukozunun ise 100 mg/dl'nin üzerinde olması metabolik sendrom kriteri olarak belirlenmiştir (134).

Ülkemizde ise Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) 2005 yılında hazırladığı metabolik sendrom tanı kılavuzunda; diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz toleransı veya insulin direncinin yanısıra hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak), dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) ve abdominal obeziteden (BMI > 30 kg/m² veya bel çevresinin erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm) en az ikisinin bulunması MS tanısını koydurmaktadır (135).

Metabolik sendromda diğer tanımlayıcı belirteçler olarak proinflamasyon, protrombotik durum CRP (C-reaktif protein), IL-6, PAİ-1 (Plazminojen aktivatör inhibitörü-1) ve homosistein artışı belirtilmiştir. Bu belirteçler tanı için kullanılmaz fakat yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskini artırır (136, 137).

Tablo 2.1.Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

	WHO, 1998	NCEP-ATP III, 2001	TEMD, 2005	IDF, 2005
Bel çevresi	-	Erkek>102 cm Kadın>88 cm	erkek≥94 cm kadın≥80 cm	erkek≥94 cm kadın≥80 cm
Bel/kalça oranı	Erkek >0,90 Kadın>0,85	-	-	-
BMI	≥30 kg/m ²	-	≥30kg/m ²	-
Trigliserit	≥150 mg/dl	≥150mg/dl	>150mg/dl	≥150 mg/dl
HDL	Erkek<35 mg/dl Kadın<39 mg/dl	Erkek<40mg/dl Kadın<50mg/dl	Erkek<40mg/dl Kadın<50mg/dl	Erkek<40 mg/dl Kadın<50 mg/dl
Kan basıncı	≥140/90 mm/hg veya antihipertansif tedavi almak	≥130/85 mm/hg veya antihipertansif tedavi almak	>130/85mm/hg	≥130/85 mm/hg
Glukoz	Tip II DM, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı	AKŞ≥ 110mg/dl	insulin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, aşikar DM	AKŞ>100mg/dl veya önceden tip II DM tanısı almış olmak
İdrar albumin/kreatinin oranı	≥ 30mg/gün	-	≥ 30mg/gün	-

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, **NCEP-ATP III:** ulusal kolesterol eğitim program erişkin tedavi paneli III, **TEMD:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, **IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu, **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri, **BMI:** Beden Kitle İndeksi, **HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein, **DM:** Diabetes Mellitus

2.2.4. Metabolik Sendrom Komponentleri ve İnflamasyon

Metabolik sendrom, etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin ortak rol oynadığı kronik inflamatuvar bir tablodur. Kardiyovasküler hastalığın, geleneksel risk faktörleri olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, obezite ve sedanter yaşam tarzı ile büyük oranda ilişkili olmasının yanı sıra subklinik inflamasyon da bağımsız bir risk faktörü olarak bu ölümcül tabloya katkıda bulunur (138).

İnsülin Direnci ve İnflamasyon

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salınan polipeptit yapılı bir hormondur. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak karaciğer, kas ve yağ dokusu üzerinde gerçekleşir. Karaciğerde glikoneogenezi ve glikojen yıkımını inhibe ederek glukoz üretimini azaltır, kas ve karaciğerde glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, hücre membranlarındaki glukoz taşıyıcılarını arttırarak glukoz alımını çoğaltır. Beyin hariç tüm dokularda glukoz alımını hızlandırarak, kan glikoz seviyesini düşürür (139,140). Diğer yandan karaciğer ve adipöz dokuda lipolizi inhibe eder ve lipogenezi uyarır (141). İnsülinin protein ve nükleik asit metabolizmasında anabolizan rolü vardır (142). Ayrıca aşırı gıda alımı sonucunda oksidatif stres oluşumu ve bu pro-inflamatuar duruma karşı sentezlenen insülinin anti-inflamatuar etkisi gösterilmiştir. Buna bağlı insülinin uzun dönem anti-aterojenik ve anti-trombotik etkisi olabileceği öne sürülmektedir (143).

İnsülin direnci, eksojen olarak verilen insüline hedef organ duyarsızlığı veya endojen olarak insülinin yapım yeri olan pankreasın beta hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadarki aşamalarda ortaya çıkabilecek herhangi bir aksama olarak tanımlanabilir. IR'de dokuların eksojen ve endojen insüline cevabı bozulmuştur. Normal kan glukoz konsantrasyonunu sağlamak üzere hiperinsülinemi meydana gelir. IR, genelde hiperinsulinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir.

İnsülin direnci ölçümünde klinik pratikte en sık HOMA (Homeostatic Model Assessment) formülü kullanılır. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir, 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır (135).

[HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405]

İnsülin direnci, bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 DM gelişiminde anahtar rol oynar. IR başladığında, plazma insülin seviyesi artarak, kan şekeri seviyeleri normal sınırlarda tutulur. Pankreasın insülin gereksinimine cevap verememesi sonucu glikoz intoleransı gelişir. Açlık plazma glikozu 100-125 mg/dl ise bozulmuş açlık glikozu (Impaired Fasting Glucose-IFG); oral glikoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde ölçülen plazma

glukoza 140-199 mg/dl ise bozulmuş glikoz toleransından (Impaired Glucose Tolerance-IGT) bahsedilir. Bu tablolar pre-diyabet olarak tanımlanır ve bu değerlere sahip hastalarda tip 2 DM gelişme riski artmıştır (135,144,145).

Tip 2 DM tüm dünyada sıklığı giderek artan kronik metabolik bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmında nefropati, retinopati, nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte yaşamı tehdit eden inme, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi makrovasküler olaylar görülür (146). Tablo 2.2’de DM, IFG, IGT için ADA (American Diabetes Association) tanı kriterleri gösterilmiştir (147, 148).

Tablo 2.2. Diabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri^(*)

	Aşık DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	DM riski yüksek
APG (≥ 8saat açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	-
OGTT 2. Saat PG (75g glikoz)	≥ 200 mg/dl	-	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + DM semptomları	-	-	-
A1c ^(***)	≥ %6,5 (≥ 48 mmol/mol)	-	-	%5,7- 6,4 (39-46 mmol/mol)

(*) Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir.

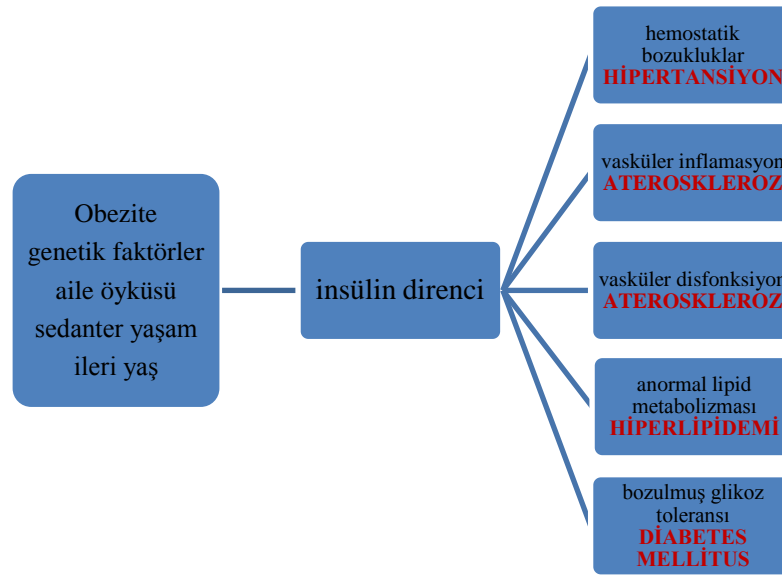
DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, PG: plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi,

A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Kronik inflamasyon ile IR arasında çift yönlü ilişki mevcuttur. Kronik inflamasyona neden olan herhangi bir hadise, dokular üzerinde insülin etkisinin azalmasına yol açar. IR ile mevcut inflamasyonda artış gözlenir. İnflamasyonun artışı sonucu IR'nin daha da şiddetlenmesiyle kısır bir döngü meydana gelir (149).

İnsülin direnci ve diyabette, TNF- α , IL-6 ve IL-8 artışı gösterilmiştir. Ayrıca nonspesifik bir akut faz reaktanı olan CRP düzeylerinin IR'de sıklıkla artmış olduğu

rapor edilmiştir (150-153). TNF- α , reseptör düzeyinde tirozin kinaz inhibisyonu ve çeşitli sinyal yolları üzerinden insulin etkisini bloke eder. Obez ve IR olan ratlarda TNF- α inhibisyonu ile ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar nedeniyle anti-TNF tedavi alan hastalarda insulin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (154-155). IL-6'nın insülinin hepatik glikojen metabolizması üzerindeki etkilerine ters etkilere sahip olduğu (156); CRP'nin ise hücrelere glikoz transportunu sağlayan sinyal yolağı blokajıyla insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (157).



Şekil 2.4. İnsülin direnci zemininde gelişen metabolik bozukluklar

Obezite ve İnflamasyon

Obezite tüm dünyada erkek ve kadınlarda mortaliteyi arttıran en önemli etmenlerin başında gelir. Visseral obezite insülin direncinin en önemli göstergelerinden biridir.

Pozitif enerji dengesi (yüksek kalori alımı, sedanter yaşam tarzı) sonucunda adipositlerde hipertrofi ve hiperplazi gelişir. Viseral yağ dokusunun kanlanması göreceli olarak azalır ve hipoksi meydana gelir. Hipoksi, adipositlerde adipositokinler adı verilen serbest yağ asidi (Free Fatty Acids-FFA), gliserol, proinflamatuvar mediatörler (TNF- α , IL-6), PAI-1 ve CRP gibi mediatörlerin aşırı üretimine neden olur. Adipositokinler vücutta otokrin, parakrin ve endokrin yollarla etki gösterir. Obezitede ateroskleroz, aterotromboz ve plak rüptürü, insülin direnci, koagülasyon kaskadının oluşması, oksidatif stres ve inflamasyon gelişiminde adipositokinler rol oynar (158-162).

Viseral yağ dokusundaki FFA miktarı ile splanknik kan dolaşımındaki FFA düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur (163). Portal ven yoluyla karaciğere taşınan FFA, glukoneogenezle diğer enerji kaynaklarına dönüştürülür yahut lipoprotein olarak kan dolaşımına verilir. Plazma FFA artışı hem iskelet kası ve karaciğerde insulin aracılı glikoz alımını inhibe ederek hem de pankreasta beta hücre fonksiyonunu bozarak insülin direnci gelişimine neden olur (164,165). İnsülin, fizyolojik koşullar altında NO (nitrik oksit) salınımını uyararak vazodilatasyon yapar. Bu etkiye ters olarak insülin direnci ve hiperinsülinemide insülin, vasküler düz kasta mitojenik uyarıya yol açarak endotel disfonksiyona neden olduğu düşünülmektedir (166). Böylece obezite hem insülin direncini arttırarak hem de adipositler tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile vasküler inflamasyona ve hasara yol açar, ateroskleroz gelişimine neden olur.

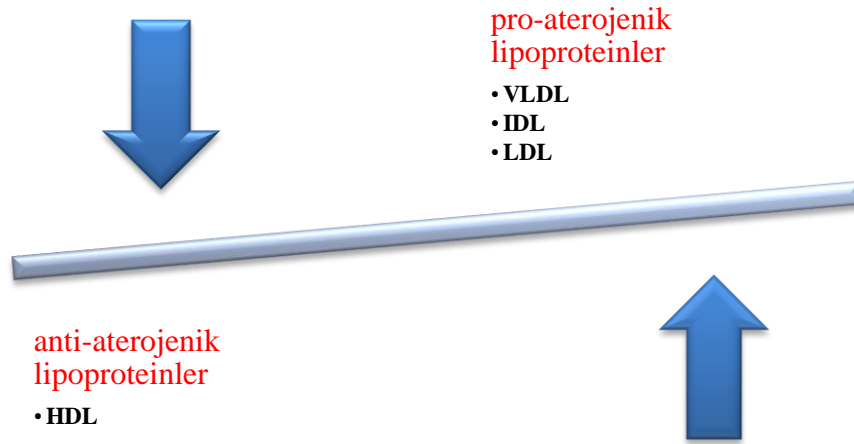
Bel çevresi ölçümüne dayanan abdominal obezite tanılı hastalarda, BMI ve yaştan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Bel çevresi, visseral doku yağ hücrelerinin sayı ve hacim olarak artışı sonucu genişler. Bu nedenle bel çevresi, obeziteyi belirlemede, genel vücut artışını gösteren BMI'dan daha değerli kabul edilmektedir (167,168). Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir. Bu değerler erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm üzeri ölçülmesi abdominal obeziteyi gösterir (135).

Aterojenik Dislipidemi ve İnflamasyon

Aterojenik dislipidemi, apolipoprotein B (apoB) ve trigliserit yüksekliği, küçük yoğun LDL (Low Density Lipoprotein- düşük dansiteli lipoprotein) partiküllerinin artışı ve düşük HDL düzeyleriyle karakterize tabloyu yansıtır. İnflamasyon ve enfeksiyonlara karşı oluşan akut faz cevabında sitokinler tarafından lipoprotein değişiklikleri meydana gelir. Bunun nedeni, hem zararlı bir ajan veya mikroorganizmanın toksik etkilerini azaltmaya yönelik özgül olmayan bir immun yanıt oluşturmak, hem de konak savunmasında önemli olan hücrelere besin kaynağı sağlamaktır. Fakat başlangıçtaki bu yararlı etkiler kronik inflamasyonda hiperlipidemiye bağlı kardiyovasküler risk artışıyla sonuçlanır (169). İnflamasyon sonucu gelişen oksidatif stres, damar duvarı hasarına ve intima mediada okside LDL partiküllerinin birikimine yol açar. Okside LDL partikülleri bölgeye makrofaj göçünü sağlar, adezyon molekülleri ve proinflamatuvar sitokinler

sentezlenir. TNF- α , IL-1 ve CRP stimülasyonu ile miktarı artan adezyon molekülleri sayesinde endotele lökosit adezyonu gerçekleşir. Endotelyal hemostazın bozulmasıyla aterosklerotik lezyonlar meydana gelir (170).

Metabolik sendromda görülen dislipidemide insülin direnci büyük rol oynar. IR nedeniyle artan lipoliz sonucu karaciğere fazla miktarda FFA taşınır. Böylelikle apo-B katabolizması azalır, karaciğerde trigliserit ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (very low density lipoprotein-VLDL) sekresyonu artar. Kanda VLDL miktarının artması sonucunda, kolesterol ester transfer protein aracılığı ile LDL'ye trigliserit ve kolesterol ester transferi sağlanır. Trigliserit yüklü LDL'nin hepatik lipaz ile yıkılması sonucu, LDL kolaylıkla okside olabilen aterojenik, küçük yoğun LDL haline gelir. Aynı şekilde HDL de küçülür ve kandaki miktarı azalır (171). HDL-K, anti-inflamatuvar, anti-oksidatif, anti-agregan, antikoagülan ve fibrinolitik etkilere sahiptir. Ayrıca zıt yönlü kolesterol taşınmasında kilit rol oynayan moleküldür. LDL ise damar duvarına kolesterol taşınmasına aracılık eder (172).



Şekil 2.5. Aterojenik dislipidemide lipid dengeleri

Hipertansiyon ve İnflamasyon

İnflamasyonda rol oynayan nötrofil ve makrofajlar tarafından süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri üretilir. Kronik inflamasyonda bu ürünlerin artmış miktarı oksidatif strese yol açar ve endotelyal disfonksiyon gelişir (173). Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından sentezlenen NO, vasküler tonus ve

yapının korunmasında önemli rol oynar. Nitrik oksitin vasküler düz kas relaksasyonu ve vazodilatasyon yapıcı etkisi bulunmaktadır. Endotelyal disfonksiyonda bozulmuş NO biyoaktivitesi, sistemik vasküler dirence yol açarak, hipertansiyon gelişimine neden olur (174,175).

CRP, hipertansiyonla en güçlü ilişkisi olan proinflamatuvar sitokindir (175). Hipertansif hastalarda oksidatif stres düzeyiyle serum CRP seviyeleri arasında korelasyon bulunmaktadır (176). CRP, monositlerden IL-1 β , TNF- α ve IL-6 salınımını uyarır (177). Bu sitokinler, endotelyal adezyon moleküllerinin üretimine yol açarak inflamatuvar sürecin devamlılığını sağlar (178). Çalışmalarda normotansif bireylere kıyasla hipertansif hastalarda IL-1 β , TNF- α ve IL-6 seviyeleri daha yüksek saptanmıştır (179,180).

Oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon haricinde kronik inflamasyon; santral sinir sistemi aktivasyonu yapması, ileri yaşla artış ve aldosteron sistemi ile ilişkisi nedeniyle hipertansiyona neden olur (175).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında yapıldı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi senatosunun 05.03.2013 tarih ve 2013/186 no'lu kararı ile Etik Kurulu tarafından incelendi ve kabul edildi. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Projeleri birimi tarafından TTU-2013-4727 proje numarası ile kabul edildi. Çalışmadaki tüm finansal giderler (laboratuvar testleri ve diğer tüm ölçümler) Araştırma Projeleri birimi tarafından proje desteği kapsamında karşılandı. Aralık 2013 ve Ocak2015 tarihleri arasında Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik veya histopatolojik olarak liken planus tanısı alan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 67 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Kontrol grubu, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından benzer 80 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmak
2. Tüm bireylerin yazılı ve sözlü onamının olması
3. Her iki gruptaki bireylerde hiperlipidemi, diyabet, koroner arter hastalığı ve tiroid metabolizma bozukluğu tanısı olmaması
4. Hasta grubu bireylerinin klinik veya histopatolojik olarak LP tanısı almış olması
5. Liken planus nedeniyle sistemik tedavi almamış olmak (steroid, retinoid, metotreksat, siklosporin)

Liken planus tanısı alan hastalar lezyonların lokalizasyonuna göre tanımlandı. Tutulum bölgesi bir veya iki olan hastalar 'lokalize LP'; 3 ve üzeri olan hastalar 'generalize LP';

sadece oral mukoza tutulumu olan hastalar ‘oral LP’; sadece saçlı deri tutulumu olan hastalar ‘ liken planopilaris’ olarak değerlendirildi.

3.2. Çalışma Protokolü

Hazırlanan standart form; hastaların kimlik bilgileri, yaşı, eğitim durumu, mesleği, sigara içme durumu, alkol kullanımı, ilaç kullanımı, ek hastalık varlığı, anne-baba akrabalığı, birinci derece yakınlarda liken planus varlığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı açısından aile öyküsü sorgulanarak dolduruldu.

Metabolik sendrom tanısı için “Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli-III (ATP-III, Adult Treatment Panel-III) 2001 kriterleri kullanıldı.

Bel çevresi; kişi ayakta iken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden sabit gerilimli mezura ile ve çıplak olarak ölçüldü. Bel çevresinin erkeklerde 102cm, kadınlarda 88 cm üzeri olması abdominal obezite olarak değerlendirildi.

Kan basıncı; son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş ve kafein içeren gıda almamış olarak, 10 dakikalık dinlenme sonrası, sırtüstü yatar pozisyonda, iki kez sağ koldan ölçülerek ortalaması alındı. ATP-III kriterleri baz alınarak, sistolik kan basıncı 130 mm/Hg ve üzeri, sistolik hipertansiyon; diastolik kan basıncı 85 mm/Hg ve üzeri, diastolik hipertansiyon olarak değerlendirildi.

Çalışmaya katılan tüm bireyler bir gün öncesinden bilgilendirilerek, 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı (CBC), sedimentasyon, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, aspartat amino transferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, insülin, hemoglobin A1c, hs-CRP düzeyleri ölçüldü.

Trigliserit değerinin 150 mg/dl veya üzeri, HDL değerinin kadınlarda 50 mg/dl’nin altında, erkeklerde 40 mg/dl’nin altında olması dislipidemi olarak değerlendirildi.

Açlık kan şekeri 110mg/dl ve üzeri değerlere sahip bireyler, ATP-III’e göre hiperglisemik olarak değerlendirildi. İnsülin direncine sahip olması (HOMA-IR \geq 2.7),

ADA-2010 tanı kriterlerine göre açlık kan şekerinin 100-126 mg/dl arasında olması (bozulmuş açlık glikozu -IFG) ve HbA1c'nin -HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibre- % 5.7- 6.4 arasında bulunmasına göre ayrıca DM riski belirlendi. Bu değerlerden en az birine sahip bireyler DM riski yüksek olarak kabul edildi. ADA-2010 kriterlerine göre açlık kan şekerinin 126mg/dl ve üzeri ve/veya HbA1c'nin %6.5 ve üzeri olduğu durumlarda aşikar DM tanısı koyuldu.

Çalışmanın laboratuvar işlemleri, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Biyokimya, Seroloji ve Hormon Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. CBC ölçümü SIEMENS ADVIA 2120i Hematology system cihazı ile, sedimentasyon ölçümü ALIFAX cihazı ile, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, insülin ölçümleri ROCHE COBAS 8000 cihazı ile, HbA1c ölçümü ROCHE COBAS 6000 cihazı ile, hs-CRP ölçümü SIEMENS DADE BEHRING BN II cihazı ile yapıldı.

İstatistiksel analizde sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve 25.-75. persentiller olarak; kategorik değişkenler ise yüzde ve rakam olarak gösterildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için parametrik koşullar sağlanmışsa t-testi, parametrik koşullar sağlanamamışsa Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (versiyon 15.0) kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 18-65 yaş arası klinik veya histopatolojik olarak tanı almış 67 liken planus hastası ve 80 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 147 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması 38.82 ± 11.7 , kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 40.46 ± 10.01 olarak saptanmıştır ($t= 0.916$, $p= 0.36$). Hasta grubun %46.3'ü erkek, %53.7'si kadından oluşurken; kontrol grubunda %40 erkek, %60 kadın bulunmaktadır ($p= 0.44$). Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kadın	Toplam
Hasta	31 (%46.3)	36 (%53.7)	67 (%100)
Kontrol	32 (%40)	48 (%60)	80 (%100)

Lezyonların yerleşim bölgesine göre sınıflandığında, hastaların 33'ü generalize (%49.3), 13'ü oral (%19.4), 13'ü oral+ generalize (%19.4), 7'si lokalize (%10.4), 1'i ise izole saçlı deri tutulumuna (LPP- %1.5) sahipti

Tablo 4.2. Liken planus hastalarının lezyonlarının yerleşim yerine göre dağılımı

YERLEŞİM YERİ	SAYI	YÜZDE (%)
Generalize	33	49,3
Oral	13	19,4
Oral+ generalize	13	19,4
Lokalize	7	10,4
İzole saçlı deri (LPP)	1	1,5
TOPLAM	67	100

Açlık kan şekeri ortalaması; hasta grubunda 90 ± 9.5 mg/dl, kontrol grubunda 86 ± 11.9 mg/dl'dir. Hasta grubu lehine yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0.009$). Hasta grupta ortalama HOMA-IR 2.3 ± 1.7 , kontrol grubunda 2.5 ± 1.8 olarak hesaplanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.73$). Hasta grupta HbA1c ortalaması 4.9 ± 0.6 , kontrol grubunda ise 5.5 ± 0.2 'dir. İki grup arasındaki fark kontrol grubu lehine anlamlı yüksektir ($p= 0.000$).

Hasta grubunda ortalama CRP değeri 4.1 ± 3.1 , kontrol grubunda 6.1 ± 11.3 mg/l olarak saptanmış ve kontrol grubunda CRP ortalamaları anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.000$).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarının açlık kan şekeri, HOMA-IR, HbA1c, CRP ortalamalarının karşılaştırılması

	Hasta n=67	Kontrol n= 80	p değeri
AKŞ (mg/dl)	90 ± 9.5 85-95	86 ± 11.9 80.2-91.7	0.009
HOMA-IR	2.3 ± 1.7 1.2- 3	2.5 ± 1.8 1.4-3.1	0.732
HbA1c (%)	4.9 ± 0.6 4.5-5.4	5.5 ± 0.2 5.4-5.7	0.000
hs CRP(mg/L)	4.1 ± 3.1 3.3-3.4	6.1 ± 11.3 3.2-3.2	0.000

Hasta grubunda ortalama bel çevresi 87.9 ± 17 cm iken, kontrol grubunda 87.3 ± 13.1 cm'dir, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.88$).

Hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 110 ± 15.3 mm/Hg, kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 105.8 ± 13.3 mm/Hg olarak saptanmış; bu değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.10$). Hasta grubun diastolik kan basıncı ortalaması 71.8 ± 12.2 mm/Hg iken bu değer kontrol grubunda 66.8 ± 11.9 mm/Hg olup, iki grup arasındaki fark hasta grup lehine anlamlı yüksek bulunmuştur ($p= 0.02$).

Hasta grubunda total kolesterol ortalaması 185.1 ± 43.2 mg/dl; kontrol grubunda total kolesterol ortalaması 184.5 ± 34.9 mg/dl'dir. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p= 0.78$).

Hasta grubunda HDL ortalaması 49.1 ± 12.2 mg/dl iken, kontrol grubunda HDL ortalaması 51.2 ± 13.9 mg/dl olarak saptanmıştır. Her iki grubun HDL kolesterol ortalamaları benzer bulunmuştur ($p= 0.44$).

Liken planuslu hastaların LDL ortalaması 111.9 ± 31.1 mg/dl, kontrol grubundaki bireylerin LDL ortalaması 112.4 ± 29.2 mg/dl'dir. İki grup arasındaki fark anlamlı değildir ($p=0.96$).

Hasta grubunun trigliserit ortalaması 132.8 ± 84.8 mg/dl; kontrol grubunun trigliserit ortalaması 102.6 ± 65.9 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Trigliserit değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p= 0.005$).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının bel çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit ortalamalarının karşılaştırılması

	Hasta n= 67	Kontrol n= 80	p değeri
Bel (cm)	87.9± 17 76-98	87.3± 13.1 77- 97.7	0.88
Sistolik KB (mm/Hg)	110±15.3 100- 120	105.8± 13.3 100- 110	0.10
Diastolik KB (mm/Hg)	71.8± 12.2 60- 80	66.8± 11.9 60- 73.7	0.02
Total Kolesterol (mg/dl)	185.1± 43.2 156- 215	184.5± 34.9 158- 205	0.78
HDL (mg/dl)	49.1± 12.2 41- 57	51.2±13.9 39.9- 60.7	0.44
LDL (mg/dl)	111.9± 31.1 88.2- 133	112.4±29.2 88.5- 132.2	0.96
Trigliserit (mg/dl)	132.8± 84.8 71- 149	102.6± 65.9 61- 127.4	0.005

Veriler ortalama± standart sapma ve 25.-75. persentiller olarak ifade edildi

Hasta grubunda 18 kişi halen sigara içmekteydi. Geriye kalan 32'si hiç içmemiş, 15'i içip bırakmış, 2'si sosyal içici olduğunu belirtirken; kontrol grubunda sigara içen 18, hiç içmemiş 43, içip bırakmış 17, sosyal içici olan 2 kişi bulunmaktaydı. Sigara kullanımı açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p= 0.90).

Tablo 4.5. Sigara kullanımı açısından iki grubun karşılaştırılması

	Hasta n= 67	Kontrol n= 80	P değeri
İçiyor	18 (%26,9)	18 (%22.5)	0.90
Hiç içmemiş	32 (%47,8)	43 (%53.8)	
İçip bırakmış	15 (%22,4)	17 (%21.3)	
Sosyal içici	2 (%3)	2 (%2,5)	

Metabolik sendrom parametreleri, hasta ve kontrol gruplarında, erkek ve kadın olmak üzere iki alt grupta değerlendirildi. Buna göre, hasta grubunda açlık kan şekeri 110 mg/dl üzerinde olan 1 erkek (%3.7), 7 kadın (%17.5); kontrol grubunda 1 erkek (%3.1), 2 kadın (%4.2) bulunmaktaydı. Açlık kan şekeri yüksekliği açısından hasta ve kontrol grubundaki erkekler arasında fark görülmezken ($p= 0.90$), kadınlar arasında anlamlı fark saptandı ($p= 0.04$).

Hasta grubunda 10 erkekte (%37), kontrol grubunda ise 16 erkekte (%50) HDL kolesterol düzeylerinin 40mg/dl'den düşük olduğu belirlendi. Hasta grubunda 23 kadında (%57.5), kontrol grubunda 19 kadında (%39.6) 50 mg/dl'nin altında HDL kolesterol düzeyleri saptandı. HDL kolesterol düşüklüğü açısından gruplar arasında fark anlamlı bulunmadı (erkeklerde $p= 0.31$, kadınlarda $p= 0.09$).

Hasta grubunda, trigliserit düzeyi 150 mg/dl ve üzeri olan 8 erkek (%29.6), 9 kadın (%22.5); kontrol grubunda 10 erkek (%31.3), 3 kadın (%6.3); bulunmaktaydı. Trigliserit yüksekliği açısından hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler arasında fark gözlenmezken ($p= 0.89$); kadınlar arasındaki fark anlamlı tespit edildi ($p= 0.02$).

Sistolik kan basıncı, hasta grubunda 3 (%11.1) erkek, 7 (%17.5) kadında; kontrol grubunda 2 erkek (%6.3), 4 kadında (%8.3) 130mm/Hg ve üzeri ölçüldü. Sistolik hipertansiyon, hasta grubundaki hem erkeklerde hem de kadınlarda daha yüksek oranda görüldü fakat kontrol grubuyla arasında fark anlamlı bulunmadı (erkeklerde $p= 0.50$, kadınlarda $p= 0.19$).

Diastolik kan basıncı; hasta grubunda 4 erkek (%14.8), 10 kadında (%17.5); kontrol grubundaki 4 kadında (%8.3) 85mm/Hg'nin üzerinde bulundu. Kontrol grubundaki tüm erkeklerde normal sınırlarda tespit edildi. Diastolik kan basıncı yüksekliği açısından hem erkekler hem de kadınlar arasındaki fark anlamlı tespit edildi (erkeklerde $p= 0.02$, kadınlarda $p= 0.03$).

Bel çevresi, hasta grubundaki 6 erkekte (%22.2), kontrol grubundaki 7 erkekte (%21.9) 102 cm üzeri olarak ölçüldü ($p= 0.97$). Hasta grubundaki 19 kadında (%47.5), kontrol grubundaki 14 kadında (%29.2) bel çevresi 88 cm'den yüksekti ($p= 0.07$). Abdominal obezite açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarının MS parametreleri açısından karşılaştırılması

		Hasta n= 67	Kontrol n= 80	P değeri
Açlık Kan Şekeri ≥110 mg/dl	Erkek	1 (%3.7)	1 (%3.1)	0.90
	Kadın	7 (%17.5)	2 (%4.2)	0.04
HDL Erkek< 40 mg/dl Kadın< 50 mg/dl	Erkek	10 (%37)	16 (%50)	0.31
	Kadın	23 (%57.5)	19 (%39.6)	0.09
Trigliserit ≥ 150 mg/dl	Erkek	8 (%29.6)	10 (%31.3)	0.89
	Kadın	9 (%22.5)	3 (%6.3)	0.02
Sistolik KB ≥ 130 mm/Hg	Erkek	3 (%11.1)	2 (%6.3)	0.50
	Kadın	7 (%17.5)	4 (%8.3)	0.19
Diastolik KB ≥ 85 mm/Hg	Erkek	4 (%14.8)	0 (%0)	0.02
	Kadın	10 (%25)	4 (%8.3)	0.03
Bel Çevresi Erkek> 102cm Kadın> 88 cm	Erkek	6 (%22.2)	7 (%21.9)	0.97
	Kadın	19 (%47.5)	14 (%29.2)	0.07

Hasta grubunda 19 (%28.4), kontrol grubunda ise 8 (%10) kişi MS kriterlerinden en az 3'üne sahip olup MS tanısı almıştır. MS görülme sıklığı hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur (p= 0.005).

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunun MS varlığı açısından karşılaştırılması

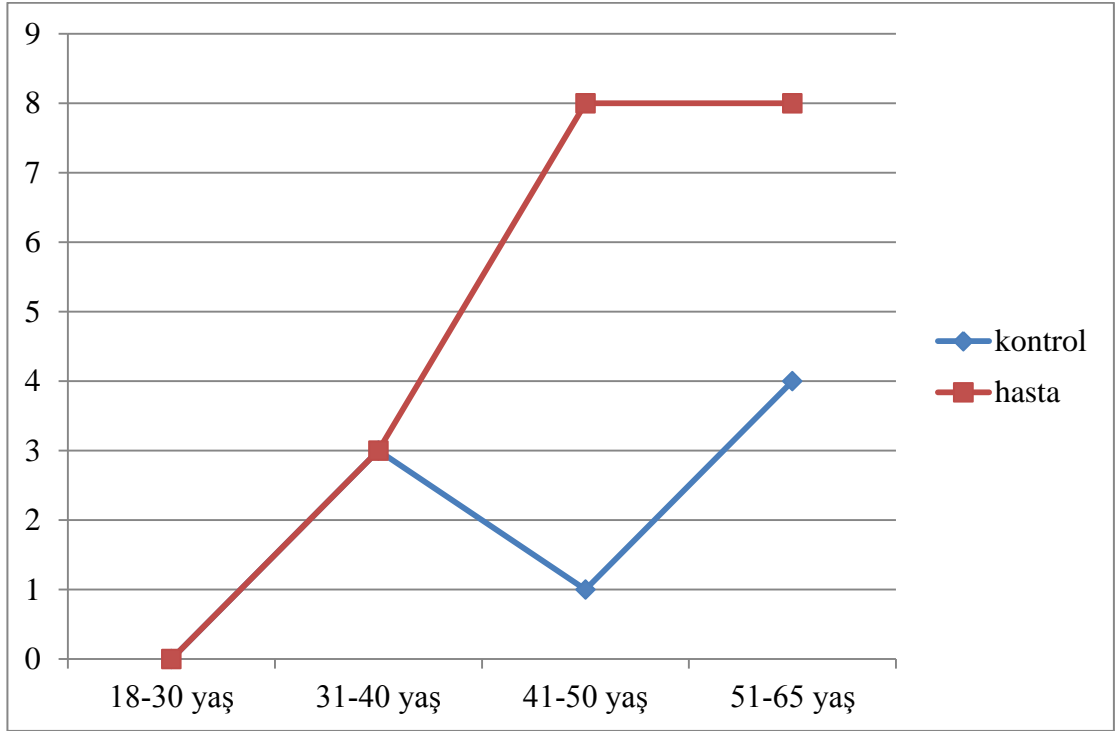
	Hasta n= 67	Kontrol n= 80	P değeri
MS YOK	48 (%71.6)	72 (%90)	0.005
MS VAR	19 (%28.4)	8 (%10)	

Hasta grubunda 5 erkekte (%18.5), 14 kadında (%35); kontrol grubunda ise 3 erkekte (%9.4), 5 kadında (%10.4) MS varlığı tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarında erkekler arasında MS görülme sıklığı açısından fark saptanmazken ($p= 0.45$); kadınlarda bu fark anlamlı bulunmuştur ($p= 0.008$).

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol gruplarındaki kadın ve erkeklerin MS varlığı açısından karşılaştırılması

		Hasta n= 67	Kontrol n= 80	P değeri
ERKEK	MS YOK	22 (%81.5)	29 (%90.6)	0.45
	MS VAR	5 (% 18.5)	3 (%9.4)	
KADIN	MS YOK	26 (%65)	43 (%89.6)	0.008
	MS VAR	14 (%35)	5 (%10.4)	

Hasta ve kontrol grubunda 18-30 yaş arasında metabolik sendroma rastlanmazken; 31-40 yaş arası kontrol grubunda 3 (%37.5), hasta grubunda 3 (%15.8); 41-50 yaş arası kontrol grubunda 1 (%12.5), hasta grubunda 8 (%42.1); 51-65 yaş arası kontrol grubunda 4 (%50), hasta grubunda ise 8 (%42.1) olarak tespit edildi.



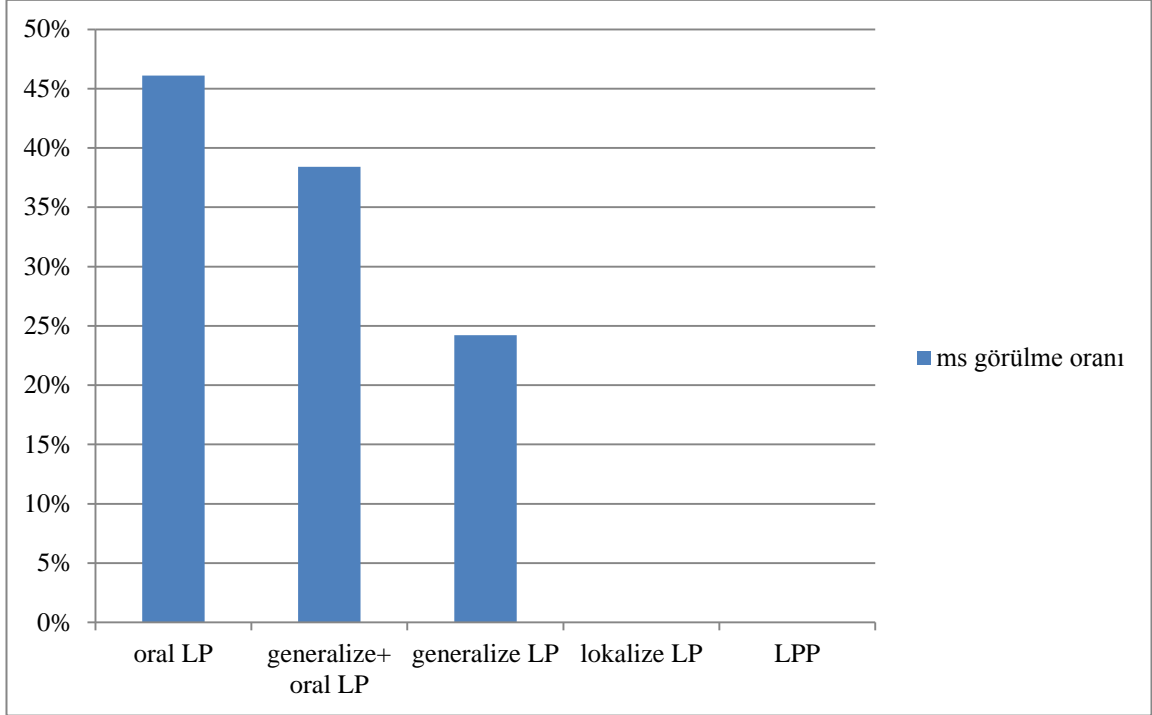
Grafik 4.1. Hasta ve kontrol grubunda yaşa göre MS dağılımı

Metabolik sendrom tanımlı liken planus hastalarında, hastalık süresi 1 yıla kadar olan 11 (%57.9) hasta, 1-2 yıl arası 3 (%15.8) hasta, 2-3 yıl arası 2 (%10.5) hasta, 3 yıldan uzun olan 3 (%15.8) hasta bulunmaktaydı.

Tablo 4.9. Hastalık süresi ile MS ilişkisi

SÜRE	MS VAR	MS YOK
< 1 YIL	11 (%57.9)	29 (%60.4)
1-2 YIL	3 (%15.8)	8 (%16.7)
2-3 YIL	2 (%10.5)	3 (%6.3)
>3 YIL	3 (%15.8)	8 (%16.7)

Liken planus tanılı hastalarda, hastalığın yaygınlığı ve tutulum bölgesine göre MS görülme sıklığı değerlendirildiğinde; oral liken planus tanılı 13 hastadan 6'sında (%46.1), hem oral hem generalize tutulum gösteren 13 hastadan 5'inde (%38.4), generalize LP'li 33 hastadan 8'inde(%24.2) metabolik sendroma rastlandı. LPP ve lokalize LP'li hastalarda metabolik sendroma rastlanmadı.



Grafik 4.2. Liken planusun tutulum yeri ve yaygınlığına göre MS sıklığı

Hasta ve kontrol gruplarında, açlık kan şekerinin 100-126 mg/dl arasında olması (bozulmuş açlık glikozu -IFG), insülin direncine sahip olması (HOMA-IR \geq 2.7) ve HbA1c'nin %5.7- 6.4 arasında bulunmasına göre DM riski belirlendi. Bu değerlerden en az birine sahip bireyler DM riski yüksek olarak kabul edildi. Açlık kan şekerinin 126 mg/dl ve üzeri, HbA1c'nin 6.5 ve üzeri olduğu durumlarda aşikar DM tanısı koyuldu. Buna göre hasta grubundaki 2 hastaya (%3) aşikar DM tanısı koyuldu. Diyabet riski açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p= 0.29).

Tablo 4.10. Hasta ve kontrol gruplarında aşikar DM ve DM riskinin değerlendirilmesi

	Hasta n=67	Kontrol n= 80	P değeri
DM riski yok	33 (%49.3)	40 (%50)	0.29
DM riski var	32 (%47.7)	40 (%50)	
Aşikar DM	2 (%3)	0 (%0)	

Erkeklerde hasta grubunda 7 (%25.9), kontrol grubunda 15 (%46.9) kişide; kadınlarda hasta grubunda 18 (%45), kontrol grubunda 12 (%25) kişide insülin direnci saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (erkeklerde p= 0.11, kadınlarda p= 0.07).

Tablo 4.11. Kontrol ve hasta gruplarının IR açısından karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	p değeri
ERKEK	IR YOK	20 (%74.1)	17 (%53.1)	0.11
	IR VAR	7 (% 25.9)	15 (%46.9)	
KADIN	IR YOK	26 (%55)	36 (%75)	0.07
	IR VAR	18 (%45)	12 (%25)	

CRP düzeyleri hasta grubundaki 63 (%94) hastada, kontrol grubundaki 68 (%85) kişide normal saptanırken; hasta grubundaki 4 (%6) hastada, kontrol grubundaki 12 (%15) yüksek olarak bulundu. CRP yüksekliği açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p= 0.11).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol gruplarında CRP düzeylerinin karşılaştırılması

CRP	HASTA	KONTROL	p değeri
NORMAL	63 (%94)	68 (%85)	0.11
YÜKSEK	4 (%6)	12 (%15)	

5. TARTIŞMA

Liken planus, etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlaçlar, maligniteler, kontakt allerjenler, viral/enfeksiyöz ajanlar veya bilinmeyen bir protein ile tetiklenen, T hücre aracılı bir immün reaksiyon olduğu düşünülmektedir (6,27,28). İnterferon- γ , IL-6, TNF- α , IL-1, IL-8 bu reaksiyonu başlatan ve sürecin devamında rol oynayan başlıca sitokinlerdir (6,7). Liken planusta artmış olduğu gösterilen bu sitokinlerin aynı zamanda ateroskleroz, insülin direnci, hipertansiyon ve tip II DM gibi metabolik hastalıkların etyopatogenezinde de önemli rol oynadıkları bilinmektedir (150-153,170,179,180).

Metabolik sendrom, tüm dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Çok ciddi morbidite ve mortalitelerle seyretmesi nedeniyle, günümüzde üzerinde önemle durulması ve koruyucu sağlık önlemleri alınmasını gerektiren hastalıkların başında gelmektedir. Metabolik sendromun her bir komponentini tanımak ve tedavi etmek kardiyovasküler riski azaltacaktır. Kronik inflamasyonun, metabolik sendromun bir bileşeni olabileceği görüşü giderek yaygınlaşmaktadır (13). Kronik inflamasyonla ilişkili olan psöriazis ve androjenetik alopesi gibi hastalıkların, metabolik sendrom ve buna bağlı artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9-13).

Liken planus ile metabolik sendrom, dislipidemi, insülin direnci ve tip 2 diyabet ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmış; sonuçlar arasında çelişki saptanmıştır. Liken planuslu hastalarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi hedeflenen bu çalışmada, kardiyovasküler risk tüm dünyada en yaygın kullanılan NCEP ATP-III metabolik sendrom kriterlerine göre değerlendirilmiş; ayrıca güncel ADA-2010 diyabet tanı

kriterleri göz önüne alınarak, çalışmaya katılan bireylerde diyabet riski ve aşikar diyabet tespiti yapılmıştır. Bu tanıları doğrudan etkileyecek cinsiyet, yaş, sigara kullanımı ve antropometrik ölçümlerin gruplar arasında farklılık göstermemesine özellikle dikkat edilmiştir.

Santiago ve arkadaşlarının, liken planusta kardiyovasküler riski değerlendirdiği, 80 hasta ve 80 kişilik kontrol grubunu içeren çalışmalarında; hasta grubunda NCEP ATP-III tanı kriterlerine göre %27 oranında metabolik sendroma rastlanırken, bu oran kontrol grubunda %20 olarak saptanmış; iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Liken planuslu erkekler ve kadınlar arasında da MS görülme sıklığı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (181).

Saleh ve arkadaşlarının, 40 liken planus hastası ve 40 kişilik kontrol grubu ile yapmış olduğu araştırma sonuçlarına göre; liken planuslu hastalarda IDF tanı kriterlerine göre MS sıklığı %77.5 oranında görülürken, kontrol grubunda hiçbir bireyde MS'ye rastlanmamış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Metabolik sendromun tüm parametreleri ayrı ayrı ele alındığında, tüm değerlerin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek görüldüğü tespit edilmiştir. Bahsedilen çalışmada dikkat çeken bir eksiklik, hasta ve kontrol grupları arasındaki antropometrik ölçümlerin benzer olmayışı; hasta grubun, abdominal obezite ve beden kitle indeksi açısından, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerlere sahip olmasıdır (182).

Baykal ve arkadaşlarının, yaş, cinsiyet, abdominal obezite, sigara kullanımı yönünden benzer özelliklere sahip 79 liken planuslu hasta ve 79 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmalarında; NCEP ATP-III tanı kriterlerine göre MS sıklığının hasta grubunda %26.6, kontrol grubunda %12.7 bulunduğunu gösterilmiş ve iki grup arasında MS riski açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. Mukozal tutulumu olan LP hastalarında, olmayanlara göre MS sıklığının anlamlı yüksek olduğunu saptanmış; LP'li kadın ve erkekler arasında MS riski açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca MS'ye sahip LP'li hastalarda, MS olmayan LP'li hastalara göre, ortalama yaşın daha yüksek olduğu, daha geç başlangıçlı LP varlığı ve daha uzun hastalık süresi tespit edilmiştir (183).

Mevcut çalışmamızda, MS komponentleri ve tiroid metabolizma bozukluğu açısından ek hastalığı olmayan 67 liken planus tanılı hasta ile; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı,

antropometrik ölçümler açısından benzer özellikte 80 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu arasında, MS görülme oranları karşılaştırılmış; bu oran hasta grubunda %28.4, kontrol grubunda %10 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç, liken planusta kronik inflamasyon zemininde artan proinflamatuvar mediatörlerin (TNF- α , IL-1..) (27), MS komponentlerinin gelişiminde etkili olabileceğini desteklemektedir. MS sıklığının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; liken planuslu erkeklerde MS sıklığı %18.5 iken kontrol grubundaki erkek bireylerde bu oran %9.4 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Her iki grubun kadın üyeleri karşılaştırıldığında hasta grubunda %35; kontrol grubunda ise %10.4 oranında MS görülmüştür. MS, liken planuslu kadınlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Liken planuslu kadınlarda LP'li erkeklerden daha yüksek oranda MS'ye rastlanması dikkat çeken bir diğer bulgudur. Hasta grubunda yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının arttığı gözlenmiş, her iki grupta da 18-30 yaş arasında MS'ye rastlanmamıştır. Bu veriler, ileri yaş ve kadın cinsiyetin MS açısından bağımsız birer risk faktörü olduğu görüşünü destekler niteliktedir (132). Metabolik sendrom, en yüksek oranda hastalık süresi 1 yıla kadar olan hastalarda tespit edilmiştir. Bu durum, liken planusun kendini sınırlayıcı bir seyre sahip olması, kronik hastalık durumunda başvuran hastaların büyük çoğunluğunun, önceden kortikosteroid dahil en az bir sistemik tedavi almış veya halen alıyor olması ve bu nedenle çalışmaya katılan kronik hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Liken planus tanılı hastalarda, hastalığın yaygınlığı ve tutulum bölgesine göre değerlendirildiğinde MS en yüksek oranda OLP'de (%46.1) saptanmıştır. Generalize LP ve OLP birlikteliğinde %38.4; oral tutulum olmaksızın generalize LP'de %24.2 oranında MS'ye rastlanmıştır. LPP ve lokalize LP'de MS görülmemesi dikkat çekmektedir. Bunun nedeni LPP ve lokalize LP grubundaki hasta sayısının azlığı veya sınırlı ve düşük düzeyde inflamasyona bağlı olabilir. OLP'nin hem tek başına hem de birlikte görüldüğü tablolarda MS sıklığının artmış bulunması, OLP'nin inflamasyon haricinde başka mekanizmalarla da metabolik parametreler üzerinde etkisi bulunabileceğini düşündürmektedir.

Metabolik sendrom prevalansı yaşam tarzı, demografik, sosyoekonomik ve genetik faktörlerle yakından ilişkili olup, ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılıklar gösterebilir. Gündoğan ve arkadaşlarının Türkiye'nin 7 bölgesinde yapmış olduğu MS

prevalans çalışması sonuçları; MS sıklığının ATP-III kriterlerine göre, İç Anadolu Bölgesi'nde %42.6, Kayseri'de %39.6 olduğunu ortaya koymuştur (132). Yapmış olduğumuz çalışmada hem hasta hem kontrol grubunda daha düşük oranlarda MS varlığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni; hasta ve kontrol grubunda seçilen bireylerin, MS parametreleri ve bunu etkileyecek hastalıklar bakımından tamamen sağlıklı olması ve 65 yaş üstü bireylerin çalışmaya dahil edilmemesi olabilir.

Aterojenik dislipidemi, apoB ve trigliserit yüksekliği, küçük yoğun LDL partiküllerinin artışı veya düşük HDL düzeylerinin yol açtığı endotel fonksiyon bozukluğu ve aterom plakları ile sonuçlanan bir tablodur. Kronik inflamasyonda rol oynayan TNF- α , IL-6 gibi sitokinler, endotelde oksidatif strese yol açarak, okside LDL partiküllerinin intima mediada birikmesine ve aterom plağı gelişimine neden olur (169,170). TNF- α ayrıca serbest yağ asitlerinin kana salınmasını tetikleyerek bu sürece katkıda bulunur (184).

Sezer ve arkadaşları tarafından, kontrol grubuna kıyasla liken planuslu hastalarda serbest oksijen radikallerinin artmış olduğu; bunun da lipid peroksidasyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin inflamasyona sekonder arttığı öne sürülmüştür (185).

Dreiherr ve arkadaşlarının 20-80 yaş arası, 1477 LP tanılı hasta ve 2856 LP olmayan kontrol grubuyla yapmış olduğu retrospektif vaka kontrol çalışması sonuçlarına göre; LP'de dislipidemi oranı %42.5, kontrol grubunda %37.8 bulunmuş, LP'de bu oran anlamlı yüksek tespit edilmiştir (16). Fakat bu çalışmada antihiperlipidemik tedavi alan bireyler de dislipidemik kabul edilmiş, bu ilaçların likenoid ilaç reaksiyonlarına neden olabileceği göz ardı edilmiştir. Ayrıca hasta grubunun almış olduğu tedavi ile ilgili bilgiler verilmemiştir. LP tedavisinde kullanılan sistemik steroidler, siklosporin, retinoik asit, metotreksat gibi ajanlar lipid metabolizması bozukluğuna yol açabilmektedir.

Santiago ve arkadaşlarının 80 hasta ve 80 kontrol grubuyla yapmış olduğu LP'da dislipidemi riskini belirlemeyi hedefleyen çalışmalarında, hem LP'li kadınlarda hem de erkeklerde kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek trigliserit, total kolesterol ve LDL değerlerine rastlanmış, HDL'nin hasta grubunda anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda %61.3 kontrol grubunda %32.5 oranında dislipidemi saptanmış ve

dislipidemi LP ile ilişkilendirilmiştir. LP'li hastalarda, standart lipid düzeyleri ölçümü ve koruyucu tedavi önlemleri alınması gerektiği vurgulanmıştır (15).

200 OLP hastası ve 200 kontrolden oluşan, OLP'de lipid düzeylerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada iki grup arasında LDL, trigliserit ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken, HDL değerleri hasta grubunda anlamlı düşük bulunmuştur (186).

Baykal ve arkadaşları liken planuslu hastalarda kontrollere kıyasla benzer trigliserit, LDL ve HDL değerleri elde etmiş, dislipidemi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamıştır (183).

Yapmış olduğumuz çalışmada, ortalama trigliserit değerleri LP tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Total kolesterol, HDL, LDL ortalamaları iki grup arasında benzer bulunmuştur. HDL düşüklüğü açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmaya katılan birey sayısı arttırıldığında bu değerlerin hastalar lehine anlamlı bulunabileceği düşünülmektedir. Hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler arasında hipertrigliseridemi oranları benzerlik gösterirken; liken planuslu kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara kıyasla anlamlı yüksek hipertrigliseridemiye rastlanmıştır ($p= 0.02$). Bu sonuçlar, liken planuslu kadın hastalarda artmış dislipidemi riskini ortaya koymaktadır. Hem inflamatuvar süreci durdurmaya yönelik spesifik tedavilerle hem de rutin açlık lipid düzeyleri ölçümü ve riskli hastalarda egzersiz, diyet, lipid düşürücü tedavilerle bu hastaların artmış kardiyovasküler riskinin önüne geçilmesi gerekmektedir. Diğer yandan elde edilen bu sonuç, liken planusun sistemik tedavisinde sıkça kullanılan kortikosteroidler, retinoik asit ve siklosporin gibi ajanların dislipidemi yan etkilerinin tedavi başlangıcında göz önünde bulundurulmasının önemini de ortaya koymaktadır. Daha geniş katılımlı ve inflamatuvar sürecin daha uzun olduğu kronik ve dirençli liken planuslu bireylerle yapılacak çalışmalarla hastalığın dislipidemi ile ilişkisi desteklenmelidir.

Sistemik inflamasyonda ortaya çıkan oksidatif stres ile endotelial NO biyoaktivitesi bozulur ve endotelial disfonksiyon gelişir. Bunun sonucunda sistemik vasküler direnç artar ve hipertansiyon gelişir. Bir inflamatuvar belirteç olan CRP hipertansiyonla

yakından ilişkilidir (174,175). Proaterojenik inflamatuvar bir belirteç olan CRP, hem vasküler tonusun korunmasını sağlayan NO sentezini azaltarak hem de serbest oksijen radikallerinin artışına yol açarak, endotelial disfonksiyona sebep olur (160). Bu nedenle CRP, hipertansiyonla yakından ilişkilidir. LP etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynayabileceği öne sürülmüş, LP'de serbest oksijen radikallerinin arttığı gösterilmiştir (185,187).

Santiago ve arkadaşları tarafından LP'li hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek oranda sistolik ve diastolik hipertansiyon değerleri saptanmış fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ortalama CRP değerleri her iki grupta da normal sınırlar içerisinde olup, LP'li hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur (181).

Baykal ve arkadaşları, kan basıncı 140/90 mm/Hg üzerindeki değerleri hipertansiyon olarak değerlendirmiş ve kontrol grubuna kıyasla LP'li hastalarda hipertansiyon sıklığını anlamlı yüksek tespit etmişlerdir. Diastolik kan basıncı her iki grupta da normal sınırlar içerisinde olduğu görülmüş, LP'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. CRP düzeyleri açısından iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır (183).

Bizim çalışmamızda, sistolik kan basıncı ortalamaları LP'li hastalar ve kontroller arasında benzerlik gösterirken; diastolik kan basıncı ortalamaları, Baykal ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. ATP-III kriterlerine göre sistolik hipertansiyon, kan basıncının 135 mm/Hg; diastolik hipertansiyon, 85 mm/Hg ve üzeri olması olarak tanımlanmıştır. Sistolik hipertansiyon açısından her iki grubun erkek ve kadın bireyleri arasında fark saptanmazken; diastolik hipertansiyon, liken planuslu erkek ve kadınlarda kontrol grubundaki hemcinslerine kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Ortalama CRP değerleri, kontrol grubunda anlamlı yüksek tespit edilmiştir fakat CRP yüksekliği açısından değerlendirildiğinde iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. CRP'nin viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan da etkilenebileceği düşünüldüğünde, saptanamayan bir sublinik enfeksiyon tablosu veya anamnezde belirtilmemiş fakat yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonların bu sonuca yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada elde edilen LP'li hastalardaki artmış hipertansiyon oranı, LP'de kronik inflamasyon sonucu ortaya çıkan oksidatif stresin hipertansiyona sebep olabileceğini destekler niteliktedir. Liken

planuslu hastaların rutin kan basıncı takiplerinin, kardiyovasküler açıdan ciddi risk oluşturan hipertansiyonun erken tanı ve tedavisi açısından önemli ve gerekli olduğu düşünülmektedir.

Visseral adipozite, IR gelişiminde major bir risk faktörüdür. Yüksek kalorili beslenme ve sedanter yaşam tarzı visseral adipoziteye neden olur. Adipositokinler adı verilen proinflamatuvar mediatörler (TNF- α , IL-6.) obezitede inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direncinden sorumludur. Kronik inflamasyonla IR ilişkisi çift yönlüdür. IR mevcut inflamasyonun artışına neden olur (149,160). IR; akantozis nigrikans, akne, psöriazis, skin tag, androjenetik alopesi, idiyopatik hirsutizm, vitiligo gibi dermatolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (188).

LP ile IR ve DM ilişkisi konusunda çelişkili raporlar bulunmaktadır. Seyhan ve arkadaşlarının, 30 LP'li hasta ve 30 kontrolle yapmış oldukları çalışmada, hasta grubunda ortalama açlık kan şekeri, HbA1c, HOMA-IR değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. OGTT yöntemi ile IGT %20 olarak bulunmuştur. DM %26.7 oranında saptanmış; DM ve IGT sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla LP'nin, diyabetin kronik bir komplikasyonu olabileceği öne sürülmüştür (19).

Margot L. ve arkadaşları tarafından 273 DM hastası ve 273 sağlıklı kontrol grubunda OLP sıklığı araştırılmış; hasta grubunda %4, kontrol grubunda %3 oranında OLP'ye rastlanmıştır. Hasta grubunda daha sık OLP ile karşılaşılmış, fakat iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Daha geniş olgu serileriyle çalışmanın desteklenmesi önerilmiştir (189).

Denli ve arkadaşları tarafından, Çukurova Bölgesi'nde 140 DM'li hastada LP sıklığını saptamaya yönelik çalışmalarında, LP % 15.7 oranında tespit edilmiştir (190). Diğer yandan 120 DM'li hasta ile yapılan bir başka çalışmada herhangi bir oral likenoid bulguya rastlanmamıştır (191).

Baykal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, LP'li hastalar ve kontrol grubu arasında ortalama açlık kan şekeri değerleri karşılaştırılmış, hasta grubunda kontrollere

kıyasla anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. IR açısından anlamlı fark saptanmamıştır (183).

Santiago ve arkadaşları tarafından, LP'li hasta ve kontrol gruplarında ortalama açlık kan şekerleri benzer saptanmış, hiperglisemi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Abdominal obezite her iki grupta benzer oranlarda görülmüştür (181).

Atefi ve arkadaşlarının 80 LP hastasında DM ve IFG prevalansını saptamaya yönelik çalışmalarında, DM %20, IFG %17.5 oranında saptanmıştır. Bozulmuş glikoz metabolizması, LP'li hastalarda %37.5 olarak bildirilmiştir. Hastaların yaşadığı toplumun DM prevalansı ile karşılaştırıldığında, LP'de DM sıklığının anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. DM'ye sahip LP hastalarının yaş ortalamasının DM olmayanlara göre anlamlı yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kadın ve erkeklerde DM görülme sıklığı benzer olduğu tespit edilmiştir. Ortalama hastalık süresi ile DM gelişimi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuş; hastalık süresi uzun olanlarda daha yüksek oranda DM'ye rastlanmıştır. DM ve LP'nin benzer etiyojilere sahip olabileceği ya da DM'nin LP etiyojisinde rol oynayan bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. LP hastalarının DM riski açısından rutin takipleri önerilmiştir (192).

Bizim çalışmamızda, ortalama açlık kan şekerleri literatürle uyumlu olarak LP'li hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ortalama HOMA-IR değerleri her iki grupta benzer tespit edilmiştir. IR açısından her iki gruptaki kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. HbA1c ortalamaları kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Hiperglisemi açısından değerlendirildiğinde, LP'li erkekler ve kontrol grubundaki erkekler arasında anlamlı fark gözlenmezken, LP'li kadınlarda hiperglisemi oranı %17.5, kontrol grubu kadınlarda %4.2 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre hiperglisemi, LP'li kadınlarda, kontrol grubundaki kadınlara oranla anlamlı yüksek saptanmıştır. Gündoğan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ATP-III kriterlerine göre hiperglisemi oranının kadınlarda %24.4 olduğu tespit edilmiştir (132). Yapmış olduğumuz çalışmada hem LP'li, hem de kontrol grubundaki kadınlarda daha düşük hiperglisemi saptanmasının nedeni; 65 yaş üstü bireylerin çalışmaya dahil edilmemesi ve metabolik sendrom parametrelerini etkileyecek hastalıklar açısından sağlıklı bireylerin çalışmaya dahil edilmesi olarak düşünülmektedir. Bu sonuç, LP'li kadınlarda

açlık kan şekeri göre artmış diyabet riski varlığını ortaya koymaktadır. HbA1c ortalamalarına göre ise kontrol grubunda artmış diyabet riski görülmektedir.

IR, IFG ve HbA1c'nin %5.7- 6.4 değerlerinin en az birine sahip bireyler DM riski yüksek kabul edilmiştir. Buna göre diyabet riski hasta grubunda %47.7, kontrol grubunda %50 olarak saptanmış, iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubunda 2 hastaya aşikar DM tanısı koyulurken, kontrol grubunda DM'ye rastlanmamıştır. Bu sonuçlara bakıldığında; DM, hiperlipidemi, hipertansiyon ve hipotiroidi açısından bilinen bir hastalığı olmayan her iki gruba da ait bireylerde DM riskinin çok yüksek oranlarda görülmesi dikkat çekmektedir. Birinci basamakta DM açısından toplum taraması, diyabet eğitimi ve riskli gruplara yaşam tarzı değişikliği (diyet, egzersiz..) önerileri verilmesi, koroner arter hastalığı açısından major risk faktörü olan DM'nin erken tanısı ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir.

Abdominal obezite açısından karşılaştırılan gruplar arasında, Santiago ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde, anlamlı fark saptanmamıştır. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarda bu sonuçlar LP'li hastalar lehine yüksek saptanabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Yaş, cinsiyet, bel çevresi ve sigara kullanımı açısından benzer iki grup arasında MS görülme oranları karşılaştırılmış, LP'li hastalarda MS sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.
- 2- LP'li kadınlarda MS sıklığı LP'li erkeklerden yüksek bulunmuştur.
- 3- MS görülme sıklığı açısından, LP'li erkekler ile kontrol grubu erkekleri arasında anlamlı fark bulunmazken; LP'li kadınlarda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir.
- 4- MS en sık hastalık süresi 1 yıla kadar olan hastalarda tespit edilmiştir.
- 5- MS en yüksek oranda OLP'li hastalarda görülmüştür.
- 6- Hasta grubunda yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının arttığı gözlenmiş, her iki grupta da 18-30 yaş arasında MS'ye rastlanmamıştır.
- 7- Total kolesterol, HDL, LDL ortalamaları iki grup arasında benzer ve normal sınırlarda bulunmuştur.
- 8- Ortalama trigliserit değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

9- Hasta ve kontrol gruplarındaki erkekler arasında hipertrigliseridemi oranları benzerlik gösterirken; LP'li kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara kıyasla anlamlı yüksek hipertrigliseridemiye rastlanmıştır.

10- Sistolik kan basıncı ortalamaları, LP'li hastalar ve kontroller arasında benzerlik gösterirken; diastolik kan basıncı ortalamaları, hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur.

11- Sistolik hipertansiyon açısından her iki grubun erkek ve kadın bireyleri arasında fark saptanmazken; diastolik hipertansiyon sıklığı, liken planuslu erkek ve kadınlarda kontrol grubundaki hemcinslerine kıyasla anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

12- Ortalama CRP değerleri her iki grupta normal sınırlar içerisinde olup kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur, fakat CRP yüksekliği açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

13- Açlık kan şekeri ortalamaları, LP'li hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur.

14- IR açısından her iki gruptaki kadınlar ve erkekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

15- HbA1c ortalamaları kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuş fakat her iki grupta da klinik olarak normal değerler saptanmıştır.

16- Hiperglisemi, LP'li kadınlarda kontrol grubu kadınlarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

17- Diyabet riski, hasta grubunda %47.7, kontrol grubunda %50 olarak saptanmış, iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Her iki grupta gözlenen yüksek diyabet riski dikkat çekmektedir.

18- Abdominal obezite açısından karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

19- Bu çalışmada, LP'de artmış hiperlipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon oranları gösterilmiştir. LP'nin, MS ve kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız bir risk

faktörü olduğu sonucu çıkarılmıştır. LP hastalarının, tanı anından itibaren rutin açlık kan şekeri, lipid ve kan basıncı değerlerinin takiplerinin yapılması önerilmektedir.

20- LP tedavisinde kullanılan sistemik ajanların metabolik yan etkileri açısından hastaların yakın takibi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Pittelkow M.R., Daoud M.S. Lichen planus. In: Wolff KGL, Katz SI, Gilchrist BA, et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Vol. 1, 7th edn. New York: McGraw- Hill, 2008: 244–255
- 2- Shiohara T. and Kano Y., "Lichen Planus and lichenoid dermatoses," in Dermatology, J. L. Bologna, J. Jorizzo, and R. P. Rapini, Eds., pp. 159–180, Mosby Elsevier, New York, NY, USA, 2008
- 3- Boyd A.S., Neldner KH: Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991; 25:593-619.
- 4- Eisen, D., "The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral Lichen Planus: a study of 723 patients," Journal of the American Academy of Dermatology, 2002; 46(2):207–214.
- 5- Breathnach S.M., "Lichen Planus and lichenoid dermatoses," in Rook's Textbook of Dermatology, Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil COX et al., Eds., 2010; 2, (41):1-28, 8th edn., Wiley- Blackwell, UK.
- 6- Lehman J.S., Megha M. Tollefson, and Lawrence E. Gibson. "Lichen planus." International journal of dermatology 2009;48(7):682-694.
- 7- Lavanya N., Jayanthi P., Rao U.K., Ranganathan K. Oral lichen planus: an update on pathogenesis and treatment. J Oral Maxillofac Pathol 2011;15:127–32
- 8- Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352:1685–1695
- 9- Arias-Santiago S., Gutiérrez-Salmerón M.T., Castellote-Caballero L., Buendía-Eisman A., Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. J Am Acad Dermatol. 2010; 63:420-429.
- 10- Arias-Santiago S., Gutiérrez-Salmerón M.T., Buendía-Eisman A., Girón, Prieto M.S., Naranjo-Sintes R. Lipid levels in women with androgenetic alopecia. Int J Dermatol. 2010; 49:1340-1342.

- 11- Vayá A., et al. "Inflammatory markers and Lp (a) levels as cardiovascular risk factors in androgenetic alopecia." *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2014.
- 12- Voiculescu V. M., Lupu M., Papagheorghe L., Giurcaneanu C., & Micu E. Psoriasis and Metabolic Syndrome—scientific evidence and therapeutic implications. *Journal of medicine and life*, 2014;7(4):468.
- 13- Fernández-Llaca H., et. al. Assessment of cardiovascular risk in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(10):1240-1247.
- 14- Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Pilote L., Poirier P. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
- 15- Arias-Santiago S., Buendía-Eisman A., Aneiros-Fernandez J., Giro´n-Prieto M.S., Gutie´rrez-Salmero´n M.T., Garcı´a-Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *J. Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 1398–401.
- 16- Dreiherr J., Shapiro J., Cohen A.D. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:626-629.
- 17- Lowe N.J., Cudworth AG, Clough SA, Bullen MF. Carbohydrate metabolism in lichen planus. *Br J Dermatol*. 1976;95:9-13.
- 18- Romero M.A., Seoane J, Varela-Centelles P, Diz Dios P, Garcı´a Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. *Clinical and pathological characteristics*. *Med Oral*. 2002;7: 121-129.
- 19- Seyhan M, Ozcan H, Sahin I et al. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77:198–202.
- 20- Daoud M.S., Pittelkow Mr. Lichen planus. *Fitzpatrick’s dermatology in general medicine* Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB: 6th ed. New York, Mcgraw-Hill Company, 2003; 463-77.
- 21- Carrozzo M., “How common is oral Lichen Planus?” *Evidence- Based Dentistry*, 2008; 9(4):112–113.

- 22- Pannell R. S., Fleming D. M., and Cross K.W., "The incidence of molluscum contagiosum, scabies and Lichen Planus," *Epidemiology and Infection*, 2005; 133(6):985–991,.
- 23- Kanwar A. J. and De D., "Lichen Planus in childhood: report of 100 cases," *Clinical and Experimental Dermatology*, 2010; 35(3):257–262.
- 24- Walton K. E. , Bowers E. V., Drolet B. A., and Holland K. E., "Childhood Lichen Planus: demographics of a U.S. population," *Pediatric Dermatology*, 2010; 27(1):34–38.
- 25- Gorouhi F., Davari P., and Fazel N. "Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis." *The Scientific World Journal*. (2014).
- 26- Roopashree M. R., et al. "Pathogenesis of oral lichen planus—a review." *Journal of oral pathology & medicine* 2010;39(10):729-734.
- 27- Sugerman P.B. et al: Oral liken planus. *Clin Dermatol*. 2000;18:533.
- 28- Lavanya N., Jayanthi P., Umadevi K Rao, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15:127-32.
- 29- Vandana M., Vasanth V., and Balachandran C. "Lichen planus in association with malignancy-a new paraneoplastic marker-report of two cases." *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2010; 20:39-41.
- 30- Calista D. Oral erosive lichen planus associated with thymoma. *Int J Dermatol* 2001;40:762-4.
- 31- Thompson D.F., Skaehill P.A. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 1994;14:561–571.
- 32- Ferahbaş A., Bahadır S., Çan G., Aydın K., Çimşit G. Liken Planus ile Hepatit B ve Hepatit C Virus Enfeksiyonu İlişkisi. *T Klin Dermatoloji* 1997;7: 85-88
- 33- Agrawal A., Shenoi S.D. Lichen planus secondary to hepatitis B vaccination. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:234–235.
- 34- Akay B.N., Arslan A., Cekirge S., et al. The first reported case of lichen planus following inactivated influenza vaccination. *J Drugs Dermatol* 2007;6:536–538.

- 35- Girardi C., Luz C., Cherubini K., Figueiredo M. A. Z. D., Nunes M. L. T., and Salum F. G., "Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral Lichen Planus," *Archives of Oral Biology*, 2011;56(9):864–868.
- 36- Manolache L., Seceleanu-Petrescu D., and Benea V., "Lichen Planus patients and stressful events," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2008;22(4):437–441.
- 37- Boyd A.S., Neldner K.H. The isomorphic response to Koebner. *Int J Dermatol* 1990;29:401–10.
- 38- Bhattacharya M., Kaur I., Kumar B. Lichen planus: A clinical and epidemiological study. *J Dermatol* 2000;27:576–82.
- 39- Gunnar W., Rose C, and Sachse M.M. "Clinical variants of lichen planus." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2013;11(4):309-319.
- 40- Tong, Lana X., et al. "Widely Metastatic Squamous Cell Carcinoma Originating from Malignant Transformation of Hypertrophic Lichen Planus in a 24-Year-Old Woman: Case Report and Review of the Literature." *Pediatric dermatology*, 2015: 32(3):e98-e101.
- 41- Chiang Y.Z., Tosti A., Chaudhry I.H. et al., "Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery," *British Journal of Dermatology*, 2012; 166 (3):666–670.
- 42- Vega M.E, Waxtein L., Arenas R., Hojyo T., Dominguez-Soto L.: Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Dermatol* 1992;31:90–94.
- 43- Shen Z.Y., Liu W., Zhu L.K., Feng J.Q., Tang G.Y., Zhou Z.T. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6): e943–7.
- 44- McPherson T. And Cooper S., "Vulval lichen sclerosus and Lichen Planus," *Dermatologic Therapy*, 2010;23(5):523–532.
- 45- Goldstein A.T., Metz A. Vulvar lichen planus. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 818–823.

- 46- Lewis F.M, Shah M., Harrington C.I. Vulval involvement in lichen planus: a study of 37 women. *Br J Dermatol.* 1996; 135:89-91.
- 47- Gokdemir G., Baksu A., Taskin M., et al. Vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus: diagnostic and therapeutic challenge. *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 2003; 43:389-390.
- 48- Tosti A., Piraccini B. M., Cambiaghi S., and Jorizzo M., "Nail Lichen Planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up," *Archives of Dermatology*, 2001;137(8):1027–1032.
- 49- Holzberg M. Common nail disorders. *Dermatol Clin* 2006; 24:349–354.
- 50- Sánchez-Pérez J., Rios Buceta L., Fraga J., García-Díez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: Prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol.* 2000;142:310–4.
- 51- Mugoni M.G., Montesu M.A., Cottoni F. Lichen planus on palms and soles. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*1994;3:535–40.
- 52- Khandpur S., Kathuria S.D., Gupta R., Singh M.K., Sharma V.K. Hyperkeratotic pitted plaques on palms and soles. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:52–5.
- 53- Rameshwar G., and Khopkar U. "Predominant palmoplantar lichen planus: A diagnostic challenge." *Indian journal of dermatology* 2014; 59(4):343.
- 54- Roustan G., Hospital M., Villegas C. et al. Lichen planus with predominant plasma cell infiltrate. *Am J Dermatopathol* 1994;16:311–4.
- 55- Mobini N., Toussaint S., Kamino H. Noninfections erythematous, papuler and squamous diseases. *Lever's Histopathology of the Skin'de.* 9. ed. Elder DE, Elenitsas R, Johson BL, Murphy GH. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005;180-214.
- 56- Cribier B., Frances C., Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1521-1530.
- 57- Singapore Lichen Planus Study Group. "A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus." *Journal of Dermatological Treatment* 2004;15(3).

- 58- Fazel, N. "Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments." *Journal of Dermatological Treatment* 0 (2014):1-4.
- 59- Oliver G.F., Winkelmann R.K. Treatment of lichen planus. *Drugs* 1993;45:56–65.
- 60- Cribier B., Frances C., Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998;134:1521–1530.
- 61- Saricaoglu H., Karadogan S.K., Baskan E.B., et al. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003.
- 62- Wackernagel A., Legat F.J., Hofer A., et al. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23:15–19.
- 63- Kerscher M., et al. "PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus." *Archives of dermatology* 1995;131(10):1210-1211.
- 64- Laurberg G., Geiger J.M., Hjorth N., et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am AcadDermatol* 1991;24:434–437.
- 65- AramH Association of lichen planus and lichen nitidus: treatment with etretinate. *Int J Dermatol.* 1988;27:117
- 66- Woo T.Y. Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. *Cutis* 1985; 35: 385–386,390–391,393.
- 67- Ott F., Bollag W., Geiger J.M. Efficacy of oral low-dose tretinoin (all-trans-retinoic acid) in lichen planus. *Dermatology* 1996;192:334–336.
- 68- Naylor G.D. Treating erosive lichen planus with griseofulvin: a report of four cases. *Quintessence Int.* 1990; 21(12):943-7.
- 69- Libow, L. F., and Coots N. V.. "Treatment of lichen planus and lichen nitidus with itraconazole: reports of six cases." *Cutis* 1998;62(5):247-248.
- 70- Buyuk A.Y., Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:260–262.
- 71- Bohm M., Luger T.A. Lichen planus responding to efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):92–93.

- 72- Moura A.K., Moure E.R., Romiti R.: Treatment of cutaneous lichen planus with thalidomide. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:101.
- 73- Bauza A., Espana A., Gil P., et al. Successful treatment of lichen planus with sulfasalazine in 20 patients. *Int J. Dermatol.* 2005;44:158–162.
- 74- Cho B.K. et al: Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:393.
- 75- Verma K.K. et al: Generalized severe lichen planus treated with azathioprine. *Acta Derm Venereol* 1999; 113(79):493.
- 76- Turan H. et al: Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2009;114(60):164.
- 77- Chiang C. et al: Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: Efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *Am Acad Dermatol* 2010;117(62):387.
- 78- Florian B., Angelika J., & Ernst S. R "Successful treatment of palmoplantar nail lichen planus with cyclosporine." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2014;12(8):724-725.
- 79- Hildebrand A., Kolde G., Luger T.A. et al. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:880–3.
- 80- Fivenson D.P. et al: Treatment of generalized lichen planus with alefacept. *Arch Dermatol.* 2006;142:151.
- 81- Cevasco N. C., Bergfeld W. F., Remzi B. K., & de Knott H. R. "A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: the Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment." *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57(1): 47-53.
- 82- Yasar S. et al. "The successful treatment of palmoplantar hyperkeratotic lichen planus with enoxaparin." *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 2011;77(1):64.
- 83- Rebora A., Parodi A., Murialdo G. Basiliximab is effective for erosive lichen planus. *Arch Dermatol* 2002;138:1100–1.

- 84- Mesinkovska N. A., Tellez A., Dawes D., Piliang M., & Bergfeld W. "The use of oral pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris." *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(2):355-356.
- 85- Holló P., Szakonyi J., Kiss D., Jokai H., Horváth A., Kárpáti S. Successful treatment of lichen planus with Adalimumab. *Acta Derm Venereol* November 21. 2011. doi: 10.2340/00015555-1249.
- 86- Zhang J., Lin Y. Clinical effect of local injection of tretinoin and triamcinolone on oral lichen planus. *Chin J Mod Drug Appl*. 2009;3:24–5.
- 87- Lozada-Nur F.I., Sroussi H.Y. Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:744–749.
- 88- Chamani G. et al. "Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis." *International journal of dermatology*. 2015.
- 89- Yoke, P.C., et al. "A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2006; 102 (1):47-55.
- 90- Al-Hashimi I. , Schifter M., Lockhart P.B., et al: Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(suppl):S25.e1-S25.e12.
91. Buajeeb W., Kraivaphan P., Pobrukksa C.: Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:21-25.
- 92- Petruzzi M., et al. "Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview." *Dermatology*. 2013;226(1):61-67.
- 93- Salazar-Sánchez N., López-Jornet P., Camacho-Alonso F., Sánchez-Siles M.: Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:735–740.

- 94- Mansourian A., momen-Heravi F., Saheb-Jamee M., Esfehiani M., Khalilzadeh O., Momen-Beitollahi J.: Comparison of aloe vera mouthwash with triamcinolone acetonide 0.1% on oral lichen planus: a randomized double – blinded clinical trial. *Am J Med Sci* 2011; 342:447–451.
- 95- Nolan A., Badminton J., Maguire J., Seymour R.A.: The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:299–303.
- 96- Verma K.K., Mittal R., Manchanda Y.: Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2001; 81:378-9.
- 97- Wee J.S., Shirlaw P.J., Challacombe S.J., Setterfield J.F.: Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *Br J Dermatol.* 2012;167:36-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10882.x
- 98- Nylander Lundqvist E., Wahlin Y.B., Hofer P.A.: Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive lichen ruber. *Acta Derm Venereol* 2002;82:63-4.
- 99- Zhang J., Zhou G., Du G.F., Xu X.Y., Zhou H.M.: Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2011;40:521-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01029.x.
- 100- Femiano F., Scully C.: Oral lichen planus: clinical and histological evaluation in an open trial using a low molecular weight heparinoid (sulodexide). *Int J Dermatol* 2006;45:986-9.
- 101- Beck H.I., Brandrup F.: Treatment of erosive lichen planus with dapsone. *Acta Derm Venereol* 1986;66:366-7.
- 102- Wu Y., Zhou G., Zeng H., et al: A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:188-95.
- 103- Kassem R., Yarom N., Scope A., Babaev M., Trau H., Pavlotzky F. Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:761–766.

- 104- Lundquist G., Forsgren H., Gajecki M., Emtestam L. Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79: 554-558.
- 105- Guyot A.D., Farhi D., Ingen-Housz-Oro S., et al: Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:553-6.
- 106- Trehan M., Taylor C.R. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol* 2004;140:415–420.
- 107- Sadaksharam J., Nayaki K.P., Selvam N.P. Treatment of oral lichen planus with methylene blue mediated photodynamic therapy – a clinical study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:97–101.
- 108- Sharma A., et al. "Lichen planus: an update and review." *Cutis.* 2012;90(1):17-23.
- 109- Rajentheran R., McLean N.R., Kelly C.G., Reed M.F., Nolan A.: Malignant transformation of oral lichen planus *Eur J Surg Oncol*, 1999; 25:520–523.
- 110- Simpson R. C., Littlewood S. M., Cooper S. M. et al., “Real life experience of managing vulval erosive Lichen Planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit,” *British Journal of Dermatology*, 2012; 167(1):85–91.
- 111- Fox L. P., Lightdale C. J., and Grossman M. E., “Lichen Planus of the esophagus: what dermatologists need to know,” *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011;65(1):175–183.
- 112- Chung, P-I. et al. "Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2014.
- 113- Todorovic-Zivkovic D., et al. "Clinical and dermoscopic findings of a patient with co-existing lichen planus, lichen sclerosus and morphea." *European Journal of Dermatology.* 2012;22(1):143-144.
- 114- Passeron T., Bahadoran P., Lacour J.P. et al. Paraneoplastic pemphigus presenting as erosive lichen planus. *Br J Dermatol.* 1999;140:552–3.

- 115- Bowen G.M., Peters N.T., Fivenson D.P. et al. Lichenoid dermatitis in paraneoplastic pemphigus: a pathogenic trigger of epitope spreading? *Arch Dermatol* 2000;136:652–6.
- 116- Giomi B., et al. "Vulvar lichen planus associated with ulcerative colitis. A case report." *The Journal of reproductive medicine*. 2003; 48(3):209-212.
- 117- Qiao, J. et al. "Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma." *Journal of the neurological sciences*. 2011;308(1):177-179.
- 118- Alsenaid A., et al. "Lichen planus with associated myasthenia gravis-successful treatment with acitretin." *European Journal of Dermatology* 2013;23(6): 909-910.
- 119- Yo, K. A. K. U., et al. "Oral erosive lichen planus and alopecia areata with Good's syndrome (thymoma with hypogammaglobulinemia)." *European Journal of Dermatology*. 2011; 21(1):124-125.
- 120- Chu C.Y., Yang C.Y., Huang S.F. et al. Lichen planus with xanthomatous change in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 2000;142:377–8.
- 121- Tong D.C., Ferguson M.M. Concurrent oral lichen planus and primary sclerosing cholangitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 356–8.
- 122- Imhof M. et al: Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology*. 1997;195:1.
- 123- Van Der Meij E.H., Van Der Waal I.: Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: A report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med*. 2000;29:255.
- 124- Kaur, J. "A comprehensive review on metabolic syndrome." *Cardiology research and practice*. 2014.
- 125- Das U.N. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med*. 2002;227:989-997.
- 126- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.

- 127- Cameron A. J., Shaw J. E., and Zimmet P. Z., "The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2004;33(2):351–375.
- 128- Grundy, Scott M. "Metabolic syndrome pandemic." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28(4): 629-636.
- 129- Ford E.S, Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
- 130- Onat A., Karabulut A., Yazıcı M., Can G., Sansoy V. Türk yetişkinlerde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2004;32:533-41.
- 131- Kozan O., Oguz A., Abaci A., Erol C., Ongen Z., Temizhan A., et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-53.
- 132- Gundogan, K. et al. "Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults." *Arch Med Sci*. 2013;9(2): 243-253.
- 133- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- 134- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available at: [URL:http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf)
- 135- Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği , *Metabolik Sendrom Kılavuzu* 2009.
- 136- Balkan F. *Metabolik sendrom* Ankara Medical Journal. 2013;13(2):85-90

- 137- Hsieh M.J., Chen C.C., Lee T.H., Lee C.H., Wen M.S., Lin FC, et al. Metabolic syndrome and homocysteine level as predictors of the severity of coronary artery disease in patients with carotid stenosis. *Am J Med Sci* 2009;338:447-52.
- 138- Haraoui B., Liu P.P., Papp K.A. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases *Clin Rheumatol* (2012) 31:585–594.
- 139- Ünal D., et al. "Insulin hormone: Mechanism and effects on the body and relationship with central nervous system." *Dicle Tıp Dergisi*. 2012;39(2).
- 140- Havel P.J. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis: A review. *Exp Biol Med* (Maywood). 2001;226(11):963-77.
- 141- Rossi A.S., Lombardo Y.B., Chicco A.G. Lipogenic enzyme activities and glucose uptake in fat tissue of dyslipemic, insulin-resistant rats: Effects of fish oil. *Nutrition* 2010;26(2):209-17.
- 142- Meshkani R., Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *ClinBiochem* 2009;42(13-14):1331-46.
- 143- Dandona P. et al. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45:924–930.
- 144- Ahrén B., Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:2-8.
- 145- Wittmann I., Soltész G., Jermendy G., Nagy J.[Decreased first-phase secretion of insulin may play a role in the development of insulin resistance] *Orv Hetil* 2004;145:2267-72.
- 146- Reddy M. A., Zhang E., Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* (2015) 58:443–455.
- 147- *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013.
- 148- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care*. 2010;33(1):S62–S69.

- 149- Fernández-Real, J. M. & Ricart W. "Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome." *Endocrine reviews* 2003;24(3):278-301.
- 150- Roytblat L., Rachinsky M., Fisher A., Greemberg L., Shapira Y., Douvdevani A., Gelman S. Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients. *Obes Res.* 2000;8:673–675.
- 151- Straczkowski M., Dzienis-Straczkowska S., Stepień A., Kowalska I., Szlachowska M., Kinalska I. Plasma Interleukin-8 Concentrations Are Increased in Obese Subjects and Related to Fat Mass and Tumor Necrosis Factor- α System. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4602–4606.
- 152- Hotamisligil G.S., Arner P., Caro J.F., Atkinson R.L., Spiegelman B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409–15.
- 153- Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M., Wener M.H., Harris T.B. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA.* 1999;282:2131–2135.
- 154- Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259: 87-91.
- 155- Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444:860-7.
- 156- Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25(1):4-7.
- 157- D'Alessandris C., Lauro R., Presta I., Sesti G. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser 612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia.* 2007; 50(4):840-9.
- 158- Halberg N., Wernstedt-Asterholm I., and Scherer P. E., "The adipocyte as an endocrine cell," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2008; 37(3):753–768.

- 159- Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al., “Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans,” *Journal of Lipid Research*, 2005;46(11):2347–2355.
- 160- Lau D. C.W., Dhillon B., Yan H., Szmitko P. E., and Verma S., “Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis,” *The American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, 2005;288(5):H2031–H2041.
- 161- Trayhurn P. and Wood I. S., “Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue,” *British Journal of Nutrition*, 2004; 92(3):347–355.
- 162- Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N. G. et al., “Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2009;94(7):2558–2564.
- 163- Miles J. M. and Jensen M. D., “Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance,” *Diabetes Care*, 2005; 28(9):2326–2328.
- 164- Unger R.H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*. 1995;44:863–870.
- 165- Lewis G.F, Carpentier A., Adeli K., and Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002; 23:201–229.
- 166- Mather K., Anderson T.J., and Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res*. 2001;38:415–422.
- 167- Aronne L.J. Therapeutic options for modifying cardio-metabolic risk factors. *Am J Med*. 2007;120(1):26-34.
- 168- Rexrode K.M., Carey V.J., Hennekens C.H., et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.
- 169- Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J. M. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *RealClinical Nutrition* 2005;24:16–31e.
- 170- Kaperonis E.A. et. al. Inflammation and Atherosclerosis *Eur J Vasc Endovasc*. 2006;31, 386–393.

- 171- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 172- Kontush A., and Chapman M.J. "Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis." *Pharmacological reviews* 2006;58(3):342-374.
- 173- Touyz R. M., "Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells—implications in cardiovascular disease," *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2004;37(8):1263–1273.
- 174- Chrissobolis S., Miller A. A., Drummond G. R., Kemp-Harper B. K., Sobey C. G. "Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease," *Frontiers in Bioscience*, 2011; 16(5):1733–1745.
- 175- Dinh Q. N., Drummond G. R., Sobey C. G., Chrissobolis S. "Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension." *BioMed research international*. 2014.
- 176- Yasunari K., Maeda K., Nakamura M., and Yoshikawa J., "Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reacting protein," *Hypertension*, 2002;39(3):777–780.
- 177- Ballou S. P. and Lozanski G., "Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein," *Cytokine*, 1992; 4(5):361–368.
- 178- Pasceri V., Willerson J. T., and Yeh E. T. H., "Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells," *Circulation*, 2000; 102(18):2165–2168.
- 179- Bautista L. E., Vera L. M., Arenas I. A., and Gamarra G., "Independent association between inflammatory markers (Creactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension," *Journal of Human Hypertension*, 2005;19(2):149–154.
- 180- Dalekos G. N., Elisaf M., Bairaktari E., Tsolas O., and Siamopoulos K. C., "Increased serum levels of interleukin-1 β in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients?" *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1997;129 (3):300–308.

- 181- Arias-Santiago S., Buendia-Eisman A., Aneiros-Fernandez J., Giro´n-Prieto M.S., Gutie´rrez-Salmero´n M.T., Mellado V.G., et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med.* 2011;124:543–8.
- 182- Saleh N., Samir N., Megahed H., Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1507–13.
- 183- Baykal L., et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case–Control Study *Am J Clin Dermatol* (2015):1-7.
- 184- Krauss R. M., “Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes,” *Diabetes Care*, 2004;27(6):1496–1504.
- 185- Sezer E., Ozugurlu F., Ozyurt H., Sahin S., and Etikan I., “Lipid peroxidation and antioxidant status in Lichen Planus,” *Clinical and Experimental Dermatology*, vol. 2007;32(4):430–434.
- 186- Alterations in Serum Lipid Profile Patterns in Oral Lichen Planus A Cross-Sectional Study *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(6): 399-404.
- 187- Aly D.G., Shahin R.S. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010;19:3–11.
- 188- Napolitano M., Megna M., Monfrecola G. “Insulin Resistance and Skin Diseases,” *The Scientific World Journal*, Article ID 479354. 2015;11.
- 189- Van Dis M.L., and Parks E.T. "Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1995;79(6): 696-700.
190. Quirino M.R.S., Birman E.G., Paula C.R., Oral manifestation of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients, *Braz. Dent. J.* 1995; 6:131–136.
- 191- Denli Y.G., Durdu M., Karakas M. Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Cukurova region. *J Dermatol.* 2004; 31: 293–298.
- 192- Atefi N. et al. "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.

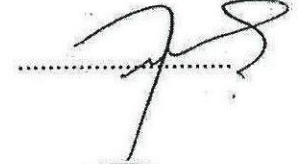
T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Kübra YÜCE ATAMULU'ya ait "**Liken Planuslu Hastalarda Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi**" adlı çalışma, jürimiz tarafından **Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı**'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

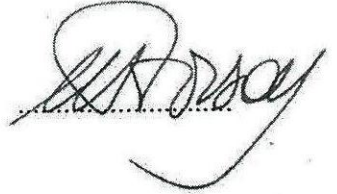
Tarih: 09/09/2015

İmza

Başkan : Prof. Dr. MURAT BORLU



Üye : Prof. Dr. Mustafa Atıncı



Üye : Prof. Dr. Ayfer Perçinler Kesiköte

