

T.C. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Dermatoloji Anabilim Dalı

**LİKEN PLANUSLU HASTALARDA SERUM TNF-ALFA, IL-1-ALFA,
IL-6 VE IL-8 DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Dilek BAYRAKTAR BİLAÇ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN

Manisa, 2007

ÖNSÖZ

Liken planus hastalığına yaklaşımda faydalı olacağını umduğum bu çalışmanın planlanmasından son aşamasına gelinceye kadar yardımlarını esirgemeyen, Dermatoloji eğitimim süresince bilgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Serap ÖZTÜRKCAN'a teşekkür ederim.

Dermatolojinin inceliklerini içtenlikle ve sabırla öğreten Dermatoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, tezimin proje aşamasında birlikte çalıştığımız, bilgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Cevval Ulman'a ve projenin gerçekleşmesinde büyük emeği olan Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sayın Dr. Nurser ARİFOĞLU'na, projenin istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük emeği olan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Gönül DİNÇ'e çalışmadaki katkıları için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ilgi, sevgi ve desteklerini esirgemeyen, amaçlarıma ulaşmamda sabır ve özverileriyle büyük pay sahibi olan annem ve kardeşime, çok uzaklarda olan fakat varlığını hep yanımda hissettiğim rahmetli babama, meslek hayatım boyunca sevgisi, anlayışı ve desteğiyle beni güçlendiren eşime, benimle birlikte bu hayatı paylaştıkları için teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığımız tüm doktor arkadaşlarıma, işlerin yürümesinde emeğini esirgemeyen hemşire arkadaşlara ve hastane personelimize, iyi dilekleri ile bizi yüreklendiren hastalarımıza teşekkür ederim.

Dr. Dilek BAYRAKTAR BİLAÇ, Manisa 2007

KISALTMALAR

LP: Liken planus

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

IL-1 α : İnterlökin 1 alfa

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

KLE: Kutanöz lupus eritematozus

IFN- α / β : İnterferon alfa/ beta

NF- κ B: Nükleer faktör kappaB

kDa: kilo Dalton

TNF- β : Tümör nekroz faktörü beta

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü beta

CTGF: Connective tissue growth factor (Bağ dokusu büyüme faktörü)

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent sandwich assay (Enzim bağlı katı faz yöntemleri)

SPSS : Statistical package for social science: sosyal bilimler için istatistik paketi

Ort: Ortalama

ss: Standart sapma

Th: CD4+ yardımcı T hücreleri

CTL: CD8+ sitotoksik T lenfositleri

IL-2: İnterlökin 2

IL-10: İnterlökin 10

IFN- γ : İnterferon gama

TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü alfa

TNF-RI: TNF-tip I reseptör

mRNA: Messenger RNA

PGE2: Prostaglandin E2

C-terminal polipeptid: Karboksi-terminal polipeptid

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1

IL-4: İnterlökin 4

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	2
1. Liken planus	2
A. Etyopatogenez	2
B. Klinik	4
C. Tanı ve Ayırıcı Tanı	7
D. Seyir ve Prognoz	8
E. Tedavi	8
2. Etyopatogenezde Rol Oynayan Sitokinler	10
A. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)	10
B. İnterlökin-1 (IL-1)	11
C. İnterlökin 6 (IL-6)	12
D. İnterlökin 8 (IL-8)	12
III. GEREÇ VE YÖNTEM	14
IV. BULGULAR	16
V. TARTIŞMA	19
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	26
VII. ÖZET	28
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	30
IX. KAYNAKLAR	32

I. GİRİŞ

Liken planus (LP) sık görülen, kaşıntılı, deri, kıl follikülleri ve müköz membranları tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm dünyada ve tüm ırklarda görülür. %1-2 ailesel olabilir (1). LP, klinik ve histolojik olarak tipik, kaşıntılı papüler bir hastalıktır. Göreceli olarak sıktır. Çoğu kliniklerde hastaların %1'inde görülmektedir. Prevalansı %0.5 olarak bulunmuştur (2). Bazal hücre tabakası boyunca primer T hücrelerinden oluşan immünolojik reaksiyonla karakterizedir ve bu reaksiyonun nedeni bilinmemektedir (1). LP'nin etyopatogenezi ile ilgili olarak çeşitli düşünce ve yaklaşımlar bulunmaktadır. Gelişiminde immünolojik mekanizmaların rol oynadığı ve klinik olarak ortaya çıkmasında T hücre aracılı immünitinin etkili olduğu düşünülmektedir. LP gelişiminde lenfositler tarafından üretilen sitokinlerin önemli yeri olduğu belirtilmektedir (3).

LP'li hastalarda serum tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilirken (3), oral LP'de TNF- α , interlökin-1alfa (IL-1 α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) düzeylerinin hastaların oral sıvılarında yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Ayrıca oral LP'li hastalarda hastalık aktivitesini göstermede serum IL-8 düzeyinin, serum IL-6 düzeyinden daha hassas bir belirteç olduğu (5) ve oral LP'li hastalarda ağız içinden alınan örneklerde ve serumda IL-6 düzeyinin yüksek bulunduğu da belirtilmektedir (6).

Bu çalışmada, toplumda sık görülen ve etyopatogenezi halen kesin olarak bilinmeyen bir hastalık olan LP'de TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8'in etyopatogenezdeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Liken planus

LP, kutanöz ve mukozal yüzeyleri tutan epitelyal hücrelere karşı T hücre aracılı immün cevap ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıkta T hücrelerinin inatçı birikimi ve epitelyal hücre hasarı görülür (7).

II.1.A. Etyopatogenez

LP'nin etyolojisi gizemlidir. Son yıllarda iki ipucu üzerinde durulmaktadır. LP klinik, histolojik ve immünolojik olarak graft versus host hastalığı ile benzerlikler göstermektedir. Ek olarak LP ve kronik hepatit arasında da bir ilişki vardır. Özellikle İtalya ve Almanya'yı da içeren ülkelerdeki çalışmalar bunu göstermektedir. Değişikliğe uğramış hepatositlerin bazal membran zonuna karşı bir antijen eksprese ettikleri veya bazal membran zonunu taklit ettikleri, bunun da bu bölgeye karşı sitotoksik T hücre yanıtını uyardığı düşünülmektedir. HLA B3 ve HLA B5 ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, hepatit B ve hepatit C, LP ile ilişkilidir (2). LP'nin, tip-I interferon aracılı hastalıklardan olan hepatit C virüs enfeksiyonu ve herpes simpleks ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hepatit C veya melanoma, interferon- α ile tedavi edilirken LP ortaya çıkar veya alevlenme olur. İlginç olarak, son yapılan çalışmalarda histopatolojik özellikleri LP'ye benzeyen, otoimmün bir hastalık olan kutanöz lupus eritematozus (KLE) patogeneğinde tip-I interferonların (interferon alfa/beta) (IFN- α / β) rol oynadığı ortaya konmuştur. Tip- I interferonlar, CXCR3, CXCL9, CXCL10 ve CXCL11 ekspresyonunu indükler ve KLE'nin deri lezyonlarında, sitotoksik T lenfositleri tetikleyerek Th1 kaynaklı immün cevabı

destekler. Bu durum, aynı mekanizmaların LP'de de işleyebileceğini düşündürmektedir (8).

Bazı LP vakaları ilaçlar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Klasik örnek altın tuzlarıdır. Renkli film üretiminde kullanılan kimyasallar da bazen sorumlu tutulmaktadır. LP'de emosyonel faktörler de suçlanmaktadır. Hastaların yoğun kaşıntıya bağlı kızarıklığı vardır, bu nedenle hastalar mutsuzlardır. Emosyonel faktörlerin araştırıldığı çalışmalar halen netlik kazanmamıştır (2).

Son yıllarda yapılan klinik ve immünopatolojik çalışmalarda, LP patogenezinde T hücre aracılı otoimmün reaksiyonun rol oynadığı bildirilmektedir. Dermoepidermal inflamatuvar infiltratta aktive T hücrelerinin predominansı ve makrofajlar/Langerhans hücreleriyle birbirlerine yakın bulunmaları, TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin deri ve serumda lokal ve sistemik salınımı, bazal membrana hasarla birlikte bazal keratinositlerin likefaksiyon dejenerasyonu bu hipotezi desteklemektedir (3, 9-11).

Bu hastalıktaki mekanizmalar çoğunlukla bilinmemektedir. Nükleer faktör kappaB (NF- κ B) nin aktivasyonu patogenezin uzun süren inflamatuvar sürecinde önemli rol oynar. NF- κ B, immün ve pro-inflamatuvar mediatörleri kodlayan değişik genlerin promotor bölgelerini bağlayan, nukleusa translokasyon yapan primer bir transkripsiyon faktörüdür (7). NF- κ B; TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8'in ekspresyonunu kontrol eder. NF- κ B'nin aktivasyonu, TNF- α ve IL-1- α ve diğer immün ve proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonuna neden olur. TNF- α ve IL-1 α da NF- κ B'yi aktive edebilir. Bu pozitif regulatuar (düzenleyici) döngünün astım, ülseratif kolit, psoriasis ve romatoid artrit gibi çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (4). Wan ve arkadaşları, NF- κ B'nin aktivasyonunun, aktivasyonu takiben ilk hücre bölünmesinden önceki periyotta T hücrelerinin yaşamlarını sürdürmeleri için gerekli olduğunu bildirmişlerdir (4, 12). NF- κ B'nin aktivasyonu T hücreleri tarafından yönetilen uzun süreli inflamatuvar süreçten sorumludur (4). NF- κ B'nin, LP'li tüm olguların bazal ve suprabazal keratinositlerinde eksprese edildiği, normal epitelde ise bulunmadığı bildirilmektedir (7).

Sitokinler geçici olarak üretilen ve spesifik hücre yüzey reseptörleri üzerinden biyolojik aktivitelerini gösteren düşük moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir (3). Hücrelerarası iletişimde esas rolü oynarlar (13, 14). Sitokinler hücre metabolizması ve fonksiyonlarını düzenlerler. Ek olarak, parakrin ve otokrin sistemlerden oluşan kompleks sitokin ağı üzerinden immünoregülatuar aktivite gösterirler (3). Sitokinler inflamatuvar reaksiyonları, spesifik immün reaksiyonları ve non immünolojik süreçleri (hematopoez, kemik ve kırıkta metabolizması) düzenlerler. Moleküler ağırlıkları 7 ile 60 kDa (kilo Dalton) arasında değişmektedir. Uyarıldıktan sonra çeşitli hücreler tarafından salgılanırlar ve otokrin, parakrin ve hatta az da olsa endokrin etki gösterirler. Sitokinler biyolojik etkilerini pikomolar aralıktaki konsantrasyonlarda gösterirler (10^{-10}) ve yüksek afinite ile reseptörlerine bağlanırlar. Hücre başına 10 ila 10000 reseptör bulunmaktadır. Transforme hücreler normal hücrelerle kıyaslandığında 10 kat daha fazla reseptör eksprese ederler. Sitokinlerin in vivo olarak biyolojik yarı ömrü çok kısadır. Plazmadaki yarı ömrü genellikle 3 dakikayı geçmez. Yarı ömrü birkaç saat olan IL-12 bir istisnadır. İn vivo olarak kısa yarı ömürlerinin olması, hücre yüzeylerinde yüksek afiniteli reseptörlerine veya plazma proteinlerine bağlanmaları, proteolitik yıkım ve böbrekten eliminasyonun bir sonucudur (14).

II.1.B. Klinik

LP nedeni bilinmeyen, inflamatuvar, otoimmün bir deri hastalığıdır (8). Başlangıç yaşı yaklaşık olarak 40'tır ve hafif bir kadın predominansı görülür (2). Erkeklerde 20'li yaşların erken dönemlerinden 60 yaşlarına kadar sabit bir oranda görülür. Kadınlarda ise artan yaşla birlikte yeni vaka oranı artmaktadır ve 60 yaş civarında en üst seviyeye ulaşmaktadır. LP'nin primer lezyonları, karakteristik, neredeyse patognomonik olan küçük, viyole renkli, üst yüzeyi düz, poligonal papüllerden oluşur. Lezyonların rengi başlangıçta eritemli, iyi gelişmiş lezyonlarda viyoledir. Eski ve iyileşmekte olan lezyonlar sıklıkla hiperpigmentedir. Yüzey parlaktır, kuru ve az sayıda yapışık skuam

bulunur. Yüzeyde gri veya beyaz, noktalar veya çizgiler (Wickham striaları) lezyonları çaprazlar (1). Wickham striaları granüler tabakanın fokal kalınlaşmasını temsil eder ve ince beyaz dantel ağı şeklinde görülür (2). Lezyonlar toplu iğne başı büyüklüğünde papüller şeklinde başlar ve 0.5-1 cm çaplı plaklara dönüşür. Daha büyük lezyonlar sık görülmez. Lezyonlar el bilekleri, gövde, uylukların iç yüzü, baldırlar, el sırtları ve glans peniste yerleşmeye eğilimlidirler. Yüz çok nadiren tutulur ve yüz tutulumu olduğunda genellikle göz kapaklarına ve/veya dudaklara sınırlıdır. Avuç içi veya ayak tabanlarında küçük papüller veya plaklar görülebilir. LP'de Koebner fenomeni görülmektedir (1).

LP'ye damgasını vuran iki bulgu yoğun kaşıntı ve Koebner fenomeninin varlığıdır. Şaşırtıcı bir şekilde, kaşıntıya rağmen ekskoryasyonlar nadirdir (2). Kaşıntı deri lezyonlarının görünümünden önde gelir. Skabieste olduğu gibi kaşıntının yoğunluğu deri hastalığının oranından fazla olabilir. Akut vakalarda kaşıntı dayanılmaz olabilir. Kaşıntı ataklar halinde ortaya çıkabilir. Dakikalar ve saatler süren şiddetli kaşıntıya neden olabilir, daha sonra yavaş yavaş yatıştır (1).

LP'li hastanın öyküsü oldukça değişkendir, tutulumun yerine ve klinik özelliğine bağlıdır. Hastaların 2/3'sinde hastalık 1 yıldan az sürelidir. Hastaların çoğu spontan olarak 2. yılda iyileşir. Müköz membran hastalığı çok daha kronik seyirlidir. Nüksler çok sık değildir, hastaların en fazla yarısında görülür (1).

LP çocuklarda sık değildir. Çocuklar LP vakalarının %4'ünü oluşturur ve çocukların lezyonları sıklıkla atipiktir. Lineer veya zosteriform patern, belirgin folliküler tutulum, deformitelerle birlikte belirgin tırnak değişiklikleri, uzun hastalık süreci çocuklarda siktir. Klasik lezyonlar sık değildir. LP'li çocukların sıklıkla aile bireyleri de etkilenmiştir. Hindistan'da, çocuklarda LP daha sık görülmektedir (1).

Hastaların yaklaşık %5-10'unda tırnak değişiklikleri mevcuttur. Subungual papüller matriksin tümefaksiyonu ile tırnakların kalınlaşmasına ve malformasyonuna neden olabilir. Tırnakların LP'sinde pterijyum formasyonu karakteristiktir. Tırnak matriksi inflamasyon ile birlikte yıkılır ve fibrozis gelişir.

Proksimal tırnak kıvrımı, tırnak yatağının proksimal kısmı ile eriyerek birleşir. Matriksin tamamının tutulumu tüm tırnağın obliterasyonuna yol açar.

Longitudinal oluklanma, proksimal ve distal onkolizis, sırtlanma ve yarılmalar ile LP'ye özgü orta hat fissürü LP'un tırnak bulgularının bir kısmıdır. Çocukluk çağının 20 tırnak distrofinin bazı vakaları sadece tırnakları tutan LP'yi temsil edebilir (1).

Müköz membranlar, özellikle de oral mukoza sıklıkla etkilenir. Oral LP'li hastaların %20'sinde deri lezyonları da bulunabilir. Oral lezyonlar retiküler, atrofik veya ülseratif (erozif) olabilir. Hastalarda aynı anda birkaç tipte lezyon bulunabilir. Ülseratif tip, oral LP'de hastaların yarısından azında olmak üzere en sık görülen tiptir. Klasik retiküler lezyonlar hastaların 1/3'ünde görülürken, 1/5 hastada atrofik lezyonlar bulunur. Retiküler lezyonlar sıklıkla yanakların iç kısmında yerleşirler ancak herhangi bir bölgeyi de tutabilirler. Lezyonlar topluğne başı büyüklüğünde, gümüşümsü-beyaz papüllerdir. Annüler veya lineer dizilim gösterirler ve silik noktalar halinde görülürler. Düzensiz şekilli retiküler veya dantel benzeri yapıdaki lezyonlara daha sıklıkla rastlanır. Benzer lezyonlar, üst damakta, dudakta ve dilde gelişebilir. Dudak ve dil yerleşimi daha az karakteristiktir ve lökoplaki ile karıştırılabilir. Dudak yerleşimli papüller sıklıkla annülerdir fakat erozif de olabilirler. Oral LP stabil seyreden fakat kronik bir hastalıktır. 5 yıllık izlemde hastaların %3'ünden azında kendiliğinden iyileşme görülür (1).

LP'nin birçok klinik varyantı olup bunların ayrı hastalıklar mı yoksa LP spektrumunun bir parçası mı oldukları bilinmemektedir (1). LP'nin klinik varyantları deri lezyonları, deri ekleri ve mukozal olmak üzere üç başlık altında toplanmaktadır. Deri lezyonları, tipik, yaşlı, lokalize, annüler, lineer, hipertrofik, nodüler, atrofik, büllöz, erozif, aktinik, palmar-plantar, Lupus eritematozus overlap olarak bilinmektedir. Deri eklerinden tırnak ve saç tutulumu gözlenmekte olup bu grupta liken planopilaris (saçlı deri), folliküler LP yer almaktadır. Mukozal tutulum ise oral, genital ve anal bölge tutulumundan oluşur (2).

Diğer bölgelerde tutulum olsun veya olmasın LP'de genital tutulum sıktır. Glans penis yerleşimli lezyonlar düz, poligonal papüllerdir ve halka yapısı

oluşturabilirler. Labiumlar ve anüste de benzer lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar genellikle beyaz renkli olup maserasyona eğilimlidir. Vulvovajinal alanlarda erozif veya ülseratif hastalık sıktır ve tipik retiküler lezyonlarla birlikte görülebilir (1).

II.1.C. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Klasik LP lezyonları o kadar karakteristiktir ki, klinik muayene tanıdan şüphelenmek için çoğunlukla yeterlidir (1). Pek çok farklı klinik varyanta rağmen LP'nin histolojik bulguları tek tiptir. Çarpıcı bulgu epidermo-dermal bileşkede T hücrelerinin oluşturduğu band benzeri infiltrattır. Epidermiste akantoz görülebilir, kompakt hiperkeratoz ve Wickham çizgilerini oluşturan granüler tabakanın odaksal kama şekilli hiperplazisi görülebilir. Bazal tabakada diskeratotik keratinositleri yansıtan kolloid cisimcikler ve vakuoler değişiklik görülür. İnfiltrat nedeniyle sıklıkla rete sırtlarında kısmi silinme gözlenir ve papillalarda genişleme olur. Bu durum epidermo-dermal bileşkede testere dişi görünümüne yol açar. İnfiltrat epidermis ve dermis arasındaki adezyonu zayıflatarak küçük kleflere neden olur. Eski lezyonlarda dermal makrofajlarda melanin pigmenti inkontinensi görülür. İmmün floresan incelemede epidermodermal bileşkede immuglobulin ve kompleman bileşenlerinin birikimi görülebilir. PAS (+) kolloid cisimcikler bu teknikte görülebilir ancak bu değişiklikler tam tanı için yeterli değildir (2).

Histolojik özellikler tipiktir ve lezyonun evresiyle değişiklik gösterir. Erken lezyonlarda epidermo-dermal bileşkede interfaz dermatiti görülürken, lezyon ilerledikçe testere dişi görünümüne rastlanır. Bazal tabaka hücrelerinin kaybı sözkonusudur. Yüzeyel dermisteki yoğun band benzeri infiltratta lenfositler, histiyositler ve melanofajlar bulunur. Civatte cisimcikleri dermisteki nekrotik keratinositleri temsil eder (1).

Likenoid ilaç erüpsiyonlarını LP'den ayırt etmek güç olabilir. Işığa uygun dağılım gösteren, hipertrofik olmayıp deskuamasyon izlenen, yaygın dağılım gözlenen lezyonlarda akla getirilmelidir. Oral mukoza tutulumu LP'den şüphelenilmesine yol açsa da likenoid ilaç erüpsiyonlarında da oral tutulum

olabilir (1). Likenoid ilaç erüpsiyonunun histopatolojisinde eozinofiller görülür. Ancak çok nadiren klasik LP gibi görülür. Parakeratoz görülebilir ve fokal granüler tabaka değişiklikleri yoktur (2).

Pitiriazis rozea, psoriazis guttata, küçük-papüler veya likenoid sifilid, pitiriazis likenoides varioliformis et akuta jeneralize LP ile karışabilir. Ayrıca müköz membran lezyonları, lökoplaki, lupus eritematozus, sifilizin müköz plakları, kandidiazis, maligniteler ve pemfigus ve skatrisyel pemfigoid gibi otoimmün büllü hastalıkların oral lezyonları ile karışabilir. Saçlı derinin atrofik lezyonları, lupus eritematozus, follikülitis dekalvans, Brocq'un psödopeladı gibi skatrisyel alopesiler ile ayırıcı tanıya girer. Hipertrofik LP, psoriazis, Kaposi sarkomu, in situ skuamöz hücreli karsinomu taklit edebilir. İzole LP plakları liken simpleks kronikusu taklit edebilir, yoğun şekilde pigment içeriyorsa fiks ilaç erüpsiyonunu düşündürebilir (1).

II.1.D. Seyir ve Prognoz

LP'nin seyri değişkendir, tahmini güçtür. Erüptif LP'da lezyonlar 6-12 ayda solar. %95'ten fazla hastada 2 yıl içinde iyileşme olur ve nüksler sık değildir. LP'nin hipertrofik ve oral tipleri en inatçı tipleridir. Ek olarak liken planopilaris genellikle sikatrizan alopesiye neden olur ve tipik olarak kalıcıdır (2).

II.1.E. Tedavi

LP tedavisi zor bir hastalıktır (2).

Sistemik tedavi: Kortikosteroidlerin çok yaygın kullanıldığı düşünülmesine rağmen LP için en iyi değerlendirilen sistemik tedavi asitretindir. Tercih edilen yaklaşım 25-50 mg/gün asitretin olmasına rağmen, 0.3-0.5 mg/kg/gün isotretinoin de uygulanabilir. Oral hastalıkta retinoidlerin daha düşük dozları bile etkilidir. Sistemik steroidlerin inflamasyonu baskılama ve kaşıntıyı azaltma eğilimi vardır. Erken hastalık döneminde birkaç hafta 20-40 mg/gün prednizon kullanımı daha sonra da dozun azaltılarak kesilmesi veya iyileşme gözlenene kadar alterne gün tedavisine değiştirilmesi uygundur. Hastalık

erken kontrol altına alınırse kortikosteroidler yavaşça kesildiğinde nüks gözlenmez. Ek olarak, topikal tedavi kolaylaştırır. Bir kez veya 6 hafta arayla iki kez intramuskuler olarak uygulanan 40 mg triamsinolon asetonid diğer bir yaklaşımdır. Sıklıkla kortikosteroid etkileri azaldığında LP tekrarlar. Bu nedenle hastalar kronik kortikosteroid tedavisine alınmamalıdır. Oral tutulum olduğunda ve daha şiddetli deri hastalığı olduğunda siklosporini (2.5 mg/kg/gün) de içeren bir grup ilaç başarıyla kullanılmıştır. Siklosporin etkili görüldüğünde risk/yarar oranı ve kronik kullanım için uygunluğu gözden geçirilmelidir. Antimalaryaller, griseofulvin, antibiyotikler ve izoniazid gibi diğer sistemik tedaviler önerilmiştir. Bu ajanların herhangi birinin gerçekten yarar sağladığı veya LP'nin spontan olarak düzelme eğilimini güçlendirip güçlendirmedeği konusu açık değildir. Kaşıntı için antihistaminikler reçete edilebilir fakat çoğunlukla hayal kırıklığına uğratırlar. Son zamanlarda düşük molekül ağırlıklı heparin bile önerilmiştir. Monoterapi olarak kullanıldığında LP'li pek çok hastada kaşıntıyı 2 haftada azalttığı bildirilmektedir (2).

Topikal tedavi: Kortikosteroidler tedavide en önemli ajanlardır. Özellikle erken hastalıkta inflamasyonu baskılamak için güçlü veya çok güçlü etkili formlar kullanılmalıdır. LP, topikal kortikosteroidlerin kaşıntıyı azaltmada etkili olduğu kaşıntılı dermatozlardan biridir. İzole veya hiperkeratotik lezyonlarda kortikosteroidler oklüzyon altında veya kortikosteroid emdirilmiş bantlar şeklinde uygulanabilir veya intralezyonel triamsinolon asetonid 2.5-5 mg/ml uygulanabilir. Alternatif yaklaşımlar olarak katran ve antralin kullanılabilir ancak hiçbirisi kortikosteroidlerle karşılaştırılmaz. Saçlı deride kortikosteroidli losyonlar veya solüsyonlar en iyi seçenektir. Oral lezyonlar için topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Orabase şeklinde triamsinolon asetonid piyasada bulunmaktadır. Yüksek etki güçlü kortikosteroid jeller daha iyi tolere edilirler ve daha sık uygulanma eğilimindedirler. Bazı ülkelerde pastil içeren kortikosteroidler de bulunmaktadır. Bir parça tül kortikosteroidli krem ile kaplanarak lezyon üzerine gün içinde çeşitli zamanlarda uygulanabilir. Ek olarak jel formundaki topikal tretinoin yanmaya neden olsa da faydalı olabilir. Topikal siklosporin de etkili görünmektedir, fakat çok

pahalıdır. Topikal anestetik karışımlar hastanın daha rahat yemek yemesini sağlarlar (2).

PUVA ve özellikle banyo PUVA, LP için etkilidir ve yoğun kaşıntısı olan hastalarda ilk seçenek olabilir. Ekstrakorporeal fotokemoterapi mukozanın erozif LP'si için etkili görünmektedir (2).

II.2. Etyopatogeneizde Rol Oynayan Sitokinler

Sitokinler, uyarılma sonrası birçok hücre tarafından salgılanan küçük polipeptidlerdir. Otokrin, parakrin ve daha az olmak üzere endokrin etkileri vardır (15). LP'nin etyopatogeneizinde rol oynayan sitokinler arasında TNF- α , IL-1- α , IL-6 ve IL-8 mevcuttur.

II.2.A. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)

TNF- α , tümör nekrozis faktör- beta (TNF- β) ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen 157 aminoasitli bir polipeptittir. (16). 17-kD ağırlığında bir proteindir. Birçok inflamatuvar ve otoimmün hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülen immün düzenleyici yanıtları da içeren çok sayıda biyolojik etkisi olan pleitropik bir sitokindir (3, 17).

TNF- α 'nın inflamasyon ve immünolojik reaksiyonlarda zamanlama, hedef hücre ve inflamatuvar reaksiyonun şiddetine bağlı olarak koruyucu veya patolojik rol oynadığına inanılmaktadır (3, 18). Karaciğer, kas, barsak, akciğer ve deriyi içeren birçok dokuda TNF- α için yüksek afiniteli membran reseptörleri bulunmaktadır. Derideki reseptörlerin, epidermal ve endotelial hücrelerde ve dermal fibroblastlarda bulunduğu saptanmıştır (3, 19). TNF- α 'nın ana kaynakları makrofajlar, aktive T lenfositler, keratinositler ve Langerhans hücreleridir (3, 18). TNF- α çoğu sitotoksik lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilir ve hedef hücrelerde in vivo olarak sitotoksik etkileri ile katkıda bulunarak apoptozu indükleyebilir. Apoptoz, LP'de hücre ölümünde önemli bir mekanizma olarak düşünülmektedir (3, 17).

Diğer bir olası mekanizma oral LP'de görülen vazöindüktif yapıdır. Oral mukozal mast hücrelerinden salınan TNF- α , endotelial lökosit adezyon kuvvet molekülü ekspresyonunun tetiklenmesi ve düzenlenmesi ile ilişkilidir ve bu da periferik kandan, gelişmekte olan lezyona T lenfosit göçü olması için lokal mikrodolaşımı tetikler (3, 20). LP lezyonlarında TNF- α 'nın üretimi veya salınımı, LP patogeneğinde bulunan immünolojik reaksiyonlarda anahtar düzenleyici rol oynar. (3, 20, 21). TNF- α 'nın yükselmiş serum düzeyleri ve LP'de özellikle epiderminin bazal tabakalarında deriyi infiltre eden lenfositler ve lezyonel keratinositlerin her ikisinde de belirgin TNF reseptör ekspresyonu, TNF- α 'nın LPde patogenetik, muhtemelen apoptotik olayların başlatılması ve devamında kritik rol oynadığını göstermektedir (3, 22).

II.2.B. İnterlökin-1 (IL-1)

İlk olarak endojen bir pirojen ve lenfosit proliferasyon uyarıcısı olarak tanımlanmıştır. Makrofajlar tarafından olduğu gibi bazı başka hücrelerce de, bakteriyel ürünler, C5a, immün kompleksler, gama interferon ve prostaglandinlerin uyarımı ile salgılanır. Epitel hücreleri, polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfositler için kemotaktik olarak etkiliyken, fibroblastlar için kemotaktik değildir. (23).

IL-1 neredeyse tüm hücre tiplerini etkileyen bir proinflamatuvar sitokindir. IL-1'in IL-1 α ve interlökin-1 beta (IL-1 β) olmak üzere iki tipi vardır. Yapılan çoğu çalışmada biyolojik aktiviteleri birbirinden ayırtedilemez. IL-1 α prekürsör olarak tamamen aktiftir fakat çoğunlukla intrasellüler kalır. 31 kDa'luk prekürsörü olan proIL-1 α endoplazmik retikulumda sentezlenmez. Daha çok sitoskeletal yapılar (mikrotübüller) ile ilişkilidir. Hücreler öldüğünde proIL-1 α salınır ve hücrel proteazlar tarafından bölünebilir. Lider bir peptidin yokluğu nedeniyle proIL-1 α translasyon sonrası sitozolde kalır. Sağlıklı insan derisi ve epitelial hücrelerde fazla miktarlarda proIL-1 α üretilir. IL-1 β sıklıkla dolaşımda bulunur ve düzeyleri sıklıkla hastalık şiddeti ile koreledir. IL-1 α ve IL-1 β 'nin olgun formları benzer üç boyutlu yapıya sahiptir; tümüyle beta kıvrımlı tabakadan oluşur (24).

IL-1 α fibroblastlarda transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) sinyal transdüksiyonu kaskadı üzerinde inhibitör etki yapar. Son zamanlarda IL-1 α 'nın TGF- β 'nin uyardığı bağ dokusu büyüme faktörü (connective tissue growth factor (CTGF)) sentezini inhibe ettiği ortaya konmuştur. IL-1 α epidermal keratinositler tarafından salgılanır ve fibroblastta CTGF gen ekspresyonunda inhibitör bir mekanizma geliştirebilmesi için 16 saat gereklidir (25).

II.2.C. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, inflamatuvar ve immün yanıtlarda, özellikle akut faz cevabında rol oynayan multifonksiyonel bir sitokindir (5). IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olup, hücrel ve humoral immünite üzerinde etkileri vardır. Oral LP'li hastalarda keratinositler ve dokuyu infiltre eden mononükleer hücreler IL-6 salgılayabilirler. Bazı oral LP'li hastalarda yüksek serum IL-6 düzeylerinin tedavi sonrasında azaldığı gösterilmiştir. Sun ve ark yaptıkları çalışmada levamizol ve levamizol ile birlikte verilen bitkisel tedavilerin oral LP'li hastalarda serum IL-6 düzeyini düzenlediğini bildirmişlerdir. Bu durum da IL-6'nın terapötik etkileri değerlendirmede ve hastalığın izlenmesinde yararlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir (26). Az sayıda araştırmacı oral LP'li veya jeneralize kutanöz LP'li hastalarda normal kontrol vakaları ile kıyaslandığında serum IL-6 düzeylerini yüksek bulmuşlardır (5, 27-29). Yamamoto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oral LP'li hastalarda tedavi sonrası serum IL-6 düzeylerinin düştüğünü bildirmişlerdir (5, 28).

II.2.D. İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, zedelenme ve inflamasyona karşı konak cevabının önemli bir mediatörüdür (5, 30). Nötrofil aktivatörüdür ve nötrofiller, T hücreleri ve bazofiller için kemoatraktandır. IL-8 monosit/makrofaj, T hücreleri, nötrofiller, endotelial hücreler, fibroblastlar ve keratinositleri içeren birçok hücre çeşidi tarafından belli patolojik ve inflamatuvar durumlarda üretilirler. Sağlıklı

dokularda nadiren saptanabilir. TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlere, bakteriyel veya viral ürünler ve hücrel strese cevap olarak hızlıca 10-100 kat artar. Serum IL-8 düzeyi neonatal enfeksiyon, unstabil koroner arter hastalığı, Behçet Hastalığı için duyarlı ve güvenilir bir belirteçtir. Oral LP'li hastalarda keratinositler TNF- α ve IL-1 üretebilirler. Oral LP'li hastalarda, lezyonel oral mukozadan elde edilen dokuyu infiltre eden mononükleer hücreler ve periferik kan mononükleer hücreleri TNF- α üretebilirler. Oral LP'li hastaların lezyonlarındaki keratinositler, makrofajlar, T hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblastlar sistemik olarak uyarıldıklarında veya lokal olarak TNF- α ve IL-1 salgılandığında, IL-8 salgılayabilirler. IL-8 sitotoksik T lenfositleri de içeren çok sayıda T hücreyi aktive edebilir. Bu nedenle, oral LP patogenezinde yer alabilir (5).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne Mart 2006-Ocak 2007 tarihleri arasında başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak liken planus tanısı konan 40 hasta alındı. Kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya katıldı. Her iki gruba bilgilendirilmiş onam formu verildi ve okuyup imzaladıktan sonra bu kişiler çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan hastaların 26'sı kadın, 14'ü erkekti (5-80 yaş, ortalama: 49.25±16.69). Kontrol grubu ise 28 kadın, 12 erkekten oluşuyordu (17-45 yaş, ortalama: 26.97±5.03). Hastalık süresi 2 ay ile 204 ay arasında değişiyordu (Ortalama:38.67±43.91). Hastaların deri lezyonları, gövde, kollar, bacaklar, aksilla, boyun, genital bölge, oral mukozada yerleşmekteydi. Hastaların dokuzunda oral tutulum mevcuttu. Bu hastaların yedisinde sadece oral tutulum saptanırken, ikisinde deri ve oral mukoza tutulumu birlikteydi.

Hastaların rutin kan tetkikleri (hemogram ve biyokimya) ve TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri araştırılmak üzere kırmızı kapaklı (vakumlu) tüplere kanları alındı. Sağlıklı gönüllülerin ise TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri araştırılmak üzere kırmızı kapaklı (vakumlu) tüplere kanları alındı. Kan örnekleri Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ELİSA yöntemiyle incelendi. Hastalar ve kontrol grubundan vakumlu (katkı maddesi olmayan) tüplere alınan 5 cc'lik venöz kan örnekleri TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri incelenmek üzere oda sıcaklığında 30 dakikada pıhtılaşmaya bırakıldı ve 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri uygun şekilde etiketlenerek analize kadar -80°C'de saklandı. Serum TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri enzim bağılı katı faz yöntemleri (Enzyme-Linked Immunosorbent Sandwich Assay (ELISA)) metoduyla, ticari kit; BioSource Immunoassay Kit, California, USA kitleri kullanılarak analiz edildi. TNF- α için en düşük saptama değeri 1.7 pg/ml, intraassay varyasyon katsayısı 58.0 pg/ml düzeyinde %5.2, interassay varyasyon katsayısı 47.0 pg/ml düzeyinde

%8.5 bulundu. IL-1 α için en düşük saptama değeri 1 pg/ml, intraassay varyasyon katsayısı 33 pg/ml düzeyinde %3.3, interassay varyasyon katsayısı 35 pg/ml düzeyinde %4 bulundu. IL-6 için en düşük saptama değeri <2 pg/ml, intraassay varyasyon katsayısı 38.8 pg/ml düzeyinde %7.7, interassay varyasyon katsayısı 35.3 pg/ml düzeyinde %9.3 bulundu. IL-8 için en düşük saptama değeri <5.0 pg/ml, intraassay varyasyon katsayısı 74.9 pg/ml düzeyinde %3.9, interassay varyasyon katsayısı 89.8 pg/ml düzeyinde %5.0 bulundu. En düşük saptama değeri altındaki serum değerleri 0 kabul edilerek istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Çalışma sonunda tüm veriler bilgisayarda Windows programında sosyal bilimler için istatistik paketi (statistical package for social science: SPSS) 10.0 kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler ortalama (ort) \pm standart sapma (ss) şeklinde verildi. Sonuçlar, Student's t Test, Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon katsayısı ve testi ile değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, LP'li hastaların serum TNF- α ve IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Student's t Test) (Tablo 1). IL-1 α ve IL-6 düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (IL-1 α $p:0.13$, IL-6 $p:0.509$) (Student's t Test) (Tablo 1). Oral tutulumu olan LP'li hastalar, oral tutulum olmayan hastalar ile kıyaslandığında serum TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmadı (TNF- α $p:0.3$, IL-1 α $p:0.5$, IL-6 $p:0.2$ ve IL-8 $p:0.2$) (Mann-Whitney U testi) (Tablo 2). Hastalık süresi arttıkça TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin korele olarak artıp artmadığına bakıldı ve artmadığı gözlemlendi (TNF- α $p:0.4$, IL-1 α $p:0.1$, IL-6 $p:0.4$ ve IL-8 $p:0.5$) (Pearson korelasyon katsayısı ve testi) (Tablo 3). LP'li hastalarda TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8'in serum düzeyleri için kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U testi) (Tablo 4) .

Tablo 1. Liken planuslu hastalar ve kontrol grubunda serum TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması.

	Hasta (n=40)		Kontrol (n=40)		p değeri
	ort \pm ss	Ortanca	ort \pm ss	ortanca	
TNF-α	7.86 \pm 1.39	7.79	7.23 \pm 1.39	6.93	0.04
IL-8	8.82 \pm 7.81	8.38	4.45 \pm 5.29	0.00	0.00
IL-1α	0.33 \pm 0.60	0.00	0.49 \pm 0.72	0.00	0.13
IL-6	2.32 \pm 7.89	0.00	0.33 \pm 1.04	0.00	0.50

*Student's t testi

Tablo 2. Liken planuslu oral tutulumu olan ve oral tutulumu olmayan hastaların serum TNF- α , IL-1- α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması.

	Oral tutulumu olan		Oral tutulumu olmayan		p değeri
	ort \pm ss	ortanca	ort \pm ss	ortanca	
TNF-α	7.39 \pm 0.93	7.79	7.99 \pm 1.48	8.01	0.3
IL-8	9.96 \pm 2.82	11.35	8.49 \pm 8.76	8.05	0.2
IL-1α	0.47 \pm 0.74	0.00	0.28 \pm 0.56	0.00	0.5
IL-6	0.22 \pm 0.68	0.00	2.93 \pm 8.89	0.00	0.2

*Mann-Whitney U test

Tablo 3. Liken planuslu hastalarda hastalık süresi ile serum TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ilişkisinin karşılaştırılması.

	Pearson korelasyon katsayısı	p değeri
TNF-α	-0.125	0.4
IL-8	0.093	0.5
IL-1α	-0.24	0.1
IL-6	-0.12	0.4

*Pearson korelasyon katsayısı ve testi

Tablo 4. Liken planuslu hastalarda ve kontrol grubunda, kadın ve erkeklerde TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8'in serum düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)
	Erkek-Kadın	Erkek-Kadın
TNF-α	p=0.3	p=0.049
IL-8	p=0.7	p=0.1
IL-1α	p=0.5	p=0.4
IL-6	p=0.9	p=0.6

*Mann-Whitney U test

V. TARTIŞMA

LP'nin etyopatogenezi halen tam olarak açık değildir. Son yapılan çalışmalar, otoreaktif sitotoksik T lenfositlerin keratinosit dejenerasyonu ve destrüksiyonuna neden olan efektör hücreler olduğunu göstermektedir (8, 31, 32).

Oral LP hücre aracılı bir immün durumdur ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna örnektir. Benzer immün reaksiyonlar, CD4+ yardımcı T hücreleri (Th) ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri (CTL) gerektirdiğinden Th1'in hakim olduğu reaksiyonlar olarak tanımlanır. Th1 immün cevapları çeşitli sitokinlerin ve reseptörlerinin lokal salıverilmesi ile düzenlenir. T lenfositler oral LP'de subepitelyal bölgede hakimdir ve sitokinlerin başlıca yardımcısıdır. Th1 reaksiyonları proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur ve Th2 T hücreleri antiinflamatuvar sitokinler üretirler. Th1 hücreleri inflamatuvar hücrelerin çalışmasına, proliferasyonuna ve diferansiyasyonuna yolaçarken, CTL'nin fonksiyonel aktivitesi hedef hücrelerin apoptozu ile sonuçlanır. Bu immün cevapların çapraz regülasyonu LP'de Th1 ve Th2 taraflarının her ikisinde de meydana gelir. Mononükleer infiltratta IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , TGF- β 1 ve IFN- γ 'nın konsantrasyonları yükselmiş bulunur. Bu sitokinlerin göreceli aktivitesi LP lezyonlarında immünolojik aktivitenin düzeyini ve hastalığın klinik davranışını belirler (6).

Sıklıkla enfeksiyonlara cevap olarak makrofajlar tarafından üretilen ve hücre ölümünü de tetikleyen bir reseptöre bağlanma yeteneğinde (33) olan TNF- α özellikle oral LP lezyonlarında yüksek düzeylerde bulunur (3, 17, 34). Subepitelyal infiltrattaki bazal keratinositler ve T hücreleri in situ olarak TNF- α eksprese ederler (35,36). Kutanöz LP'de keratinositler ve lenfositler yüksek düzeylerde p55 TNF reseptörü ve TNF-tip I reseptör (TNF-RI) eksprese ederler (37). Oral LP'deki T hücrelerinde TNF için messenger RNA (mRNA) bulunur ve in vitro olarak TNF salgırlar (38). Serum ve tükürük TNF düzeyleri

oral LP'li hastalarda yüksek düzeydedir (3-5, 21, 29, 39). Oral LP'li hastalarda TNF polimorfizmi aydınlatılmış olup buna ilave olarak kutanöz lezyonların gelişmesine katkısı olacağı düşünülmektedir (40).

Literatürde oral LP ve TNF- α ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır (4, 10, 17, 20, 21, 34, 38-42, 50, 51).

Erdem ve arkadaşları (3) LP'li 40 hastada serum TNF- α düzeylerine bakmışlar ve kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da LP'li hastalarda serum TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, bu da istatistiksel anlamlı olarak yorumlanmıştır. Sonuçlarımız Erdem ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu saptanmıştır.

Erdem ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışmada LP ile serum TNF- α düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kadın ve erkek hastalar arasında serum TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptamışlardır. Bunun nedenini kadın hastalarda hastalığın erüptif formunun daha fazla olmasına bağlamışlardır (3). Bizim çalışmamızda LP'li hastalarımızda TNF- α serum düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olarak saptanmıştır ancak kadın ve erkek hastalar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu olay, her iki grubun hastalık şiddetinin farklı olmayışına bağlanmıştır.

İnterlökinler, lenfositler veya makrofajlar tarafından salgılanırlar ve başlıca lenfosit diferansiasyonu ve fonksiyonunu etkilerler. (33).

IL-1, α ve β şeklinde iki formdadır, özellikle makrofajlardan, ayrıca keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, Langerhans hücreleri, B lenfositler, bazı T lenfositler ve nötrofillerden salgılanmaktadır (43). IL-1, TNF- α 'nın birçok fonksiyonunu paylaşır ve TNF- α (IL-1 gibi) IL-1 sentezini tetikleyebilir. Uygun durumlarda IL-1 yukarıda bahsedilen hücrelerden sentezlenebilir. (44). IL-1 α inflamasyonun sitokinlerinden biridir ve B hücrelerini aktive edici faktör olarak ta bilinir. TNF- α ile benzer biyolojik etkileri vardır ve pek çok inflamatuvar ve immünolojik hastalıkta üretilir. (45). IL-1 α epidermiste asıl olarak keratinositler tarafından üretilirken, IL-1 β Langerhans hücreleri tarafından üretilir. Her ikisi de kontakt hipersensitivite

sendromunda önemli olan Langerhans hücresi göçünde promotor olarak rol oynayabilir (46). IL-1 α keratinositler ve inflamatuvar lezyonlardaki infiltratı oluşturan hücreler tarafından üretildiğinden kronik deri inflamasyonunda görülen mast hücresi hiperplazisinde bu sitokinin uyardığı fibroblast bağımlı mast hücre büyüme mekanizması rol oynayabilir. IL-1 α tek başına direkt olarak mast hücre büyümesini uyarmaz fakat mast hücrelerinin büyüme aktivitesi üretmesi için fibroblastları uyarır. IL-1 α fibroblastlar aracılığıyla siklooksijenaz-2 ekspresyonunu indükleyerek prostaglandin sentezini uyarır. İnsan keratinosit / fibroblast kültürlerinde keratinositler tarafından üretilen IL-1 α 'nın dermal fibroblastlardan artmış prostaglandin E2 (PGE2) üretimini indüklediği bildirilmektedir. Bu nedenle IL-1 α 'nın indüklediği PG sentezi insan derisinde mast hücre büyümesinde etkilidir (47). Fonksiyonel IL-1 α epidermal keratinositlerde 31-kDa'luk bir molekül olarak depolanır, biyolojik olarak aktiftir ve plazma membranıyla ilişki içindedir. IL-1 α ayrıca aktif 17 kDa'luk karboksi-terminal polipeptid (C-terminal polipeptid) oluşturmak üzere ayrılır ve bu yapı inflamatuvar kaskadı başlatmaktan sorumludur. Deride IL-1 α agonistleri ve antagonistlerini içeren oldukça karışık bir düzenleme ağı gelişmiştir ve IL-1 tarafından indüklenen inflamatuvar cevabın sıkıca kontrolünü sağlamaktadır. IL-1 α 'nın antitümör aktivitesine sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca aktivasyon yokluğunda nötrofiliyi indüklediği gösterilmiştir ve deriye nötrofil göçünü en azından kısmi olarak yönettiği bilinmektedir. Hasarlanmış epitelyal hücrelerin erken büyümesinin önlenmesi için IL-1 α 'yı hedef alan terapötik yaklaşım önemli olabilir (48). IL-1 α 'nın ekspresyonu ve lokalizasyonu özellikle bariyer bozulmasıyla ve tekrarlanan bariyer bozulmasıyla indüklenen epidermal hiperplazi ile birlikte değişir. IL-1 α tüm epidermiste eksprese edilir. IL-1 α üretimi ayrıca ultraviyole radyasyonu, retinoik asit ve forbol ester gibi epidermal inflamasyon ile ilişkili diğer faktörler tarafından uyarılır. IL-1 α , IL-6, IL-8, granülosit/makrofaj koloni stimülan faktör ve interselüler adezyon molekülü-1'i (ICAM-1) indükler. Düşük nem oranına maruz kalmak epidermal IL-1 α sentezini indükler ve ayrıca bantlama sonrası epidermiste oluşan havuzdan IL-1 α salınımını artırır. Bu sonuçlar IL-1 α 'nın nem gibi çevresel faktörler ile epidermal proliferasyon veya kutanöz

inflamasyon arasındaki ilişkiyi yönetmede önemli rol oynadığını göstermektedir (49). Oral LP, T lenfositlerin inatçı birikimi, epitelyal hücre hasarı ile birlikte epitelyal hücrelere karşı T hücre aracılı immün cevap ile karakterize kronik inflamatuvar bir bozukluktur. Daha önceki çalışmalarda dokularda, kültüre edilmiş hücrelerde ve oral LP'li hastaların serumlarında Th1 ve/veya Th2 polarizasyonunu içeren değişik sitokinlerin/kemokinlerin ekspresyon paterni tanımlanmıştır. Bunlar; IL-2, IFN- α , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, TGF- α , IL-1 ve IL-8'dir (50). Bu sonuçlardan Sugeran ve arkadaşları oral LP'nin Th1 sitokin eğilimiyle karakterize olduğu sonucuna varmışlardır (50,51). Bu sonuç, Rhodus ve arkadaşlarının yaptığı oral LP'de Th1/Th2 sitokin oranı çalışmasıyla desteklenmemiştir. Rhodus ve arkadaşları önceki çalışmalarla birlikte değerlendirdiklerinde Th1 /Th2 dengesizliğinin değişik paternleri, Th1 veya Th2 fazla aktivasyonu veya mikst Th1/Th2 durumlarının oral LP patogeneğinde önemli olduğunu bildirmişlerdir (50). Rhodus ve ark oral LP'li hastaların lezyonlu dokularının transudalarında yaptıkları incelemede TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerini araştırmışlar ve en fazla artışı IL-6'da saptamışlardır. Bu durumun da oral LP'li hastaların bir grubunda Th2'ye bağlı immün cevabın ortaya çıktığı ihtimalini gösterdiğini belirtmişlerdir (50).

Literatürde araştırabildiğimiz kadarıyla LP'li hastalarda serum IL-1 α düzeylerini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır, ancak oral LP'de TNF- α , IL-1 α , IL-6, IL-8 düzeylerinin hastaların oral sıvılarında yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Bizim hastalarımızda serum IL-1 α düzeylerinin düşük olması oral tutulumu olan hastalarımızın az sayıda oluşuna bağlanmıştır. Bu durum ayrıca IL-1 α düzeyinin serum yerine oral sıvıda veya oral lezyonlardaki doku transüdasında bakılmasının daha anlamlı olacağını işaret etmekte olabilir. Biz de Rhodus ve arkadaşları gibi hastalığın aktivitesini izlemede ve LP tedavisinin yönlendirilmesinde gelecekte yapılan çalışmalarda daha fazla sayıda hasta ve daha çok sitokin tipi kullanılarak daha faydalı sonuçlar elde edilebileceği fikrine katılmaktayız.

IL-6, LP lezyonlarında üretilen bir proinflamatuvar sitokindir ve hücrel ve humoral immünite üzerinde etkisi vardır. İmmünolojik aktiviteleri arasında B

hücre aktivasyonu ve IgG salgılanmasının uyarılması, T hücre büyüme ve diferansiyasyonu ve sitotoksik T hücre diferansiyasyonu bulunur. IL-6, monosit, makrofaj, endotelial hücre, fibroblast, keratinosit ve T ve B lenfosit gibi aktive olmuş çeşitli hücreler tarafından üretilebilir (6). IL-6 pleotropik bir sitokin olup karakteristik etkileri diğer sitokinlerin ekspresyonunun düzenlenmesi, normal ve malign hücrelerin diferansiyasyon ve proliferasyonunun tetiklenmesi, tümör büyümesinin inhibisyonudur. IL-6 akut faz yanıtının en önemli tetikleyicisi olarak bilinmektedir (52). IFN- γ ve TNF- α da, IL-6'nın salgılanmasını tetikleyebilir. Oral LP'de IL-6'nın fonksiyonu, LP'de görülen epitelyal hiperplazi süreci ile sonuçlanan keratinosit proliferasyonunu ilerletmek ve bazal keratinositlerin apoptozunun artırılmasıdır. Bazı çalışmalarda oral LP'li veya jeneralize kutanöz LP'li hastalarda normal bireylerle karşılaştırıldığında oral LP'nin kronik inflamatuvar yapısını yansıtan şekilde serum IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (5, 10, 27-29). Gu ve ark oral LP'li hastalarda lezyonel bölgede IL-6 saptanmasına yönelik çalışma yapmışlar ve oral lezyonel alanlar ile periferik kanda IL-6 düzeylerini değerlendirmişler, erozif ve erozif olmayan LP arasındaki farkı araştırmışlardır. Sonuçta ülseratif oral LP'li grupta, ülseratif olmayan LP'li hastalar ve kontrol grubundaki hastalara göre ortalama oral IL-6 düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. Ülseratif ve retiküler tipteki iki oral LP grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Yine ülseratif oral LP'li grupta ortalama serum IL-6 düzeyini ülseratif olmayan LP'li hastalar ve kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek saptamışlardır. Ülseratif oral LP'li grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Ülseratif oral LP patogenezinde oral IL-6'nın önemli bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişler, serum IL-6 düzeyinin de hastalık sürecinde rol oynayabileceğini ve oral LP'nin şiddetini yansıtabileceğini bildirmişlerdir (6).

Bizim çalışmamızda serum IL-6 düzeyi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Sonuçlarımız Gu ve arkadaşlarının sonuçlarından farklıdır. Bu farkın bizim hastalarımızda kutan tutulumun yoğunlukta olması ve oral tutulum gözlenen hasta sayımızın çok az olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

IL-8 n6trofiller ve T lenfositleri için g6l6 bir kemoatraktandır, ayrıca keratinosit proliferasyonunda başlatıcı rol oynar (53). Oral LP'li hastaların 1/3'ünde y6ksek serum TNF- α d6zeylerinin saptandığı bildirilmektedir. Lokal ve sistemik olarak 6retilen TNF- α , birçok h6cre tipinin lokal olarak dokularda ve periferik kanda IL-8 salgılamasını uyarabilir. IL-1, periferik kandaki monon6kleer h6crelerden, endotelial h6crelerden, fibroblastlardan IL-8 sentezinin kuvvetli bir uyarıcısıdır. Periferik kandaki monon6kleer h6creler, bakteriyel endotoksin tarafından uyarıldığında IL-8'in %50'si IL-1'in orta dereceli aktivasyonu 6zerinden 6retilir. IL-8, IL-1'e bağımlı yolak 6zerinden trombositler tarafından uyarıldığında ayrıca endotelial h6creler tarafından da 6retilir. Sun ve arkadaşları periferik kandaki monon6kleer h6crelerden, endotelial h6crelerden, fibroblastlardan ve oral keratinositlerden IL-1'in tetiklediği IL-8 6retimini oral LP'li hastalarda y6ksek serum IL-8 d6zeylerine katkıda bulunduğunu bildirmektedirler. TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler, lokal olarak dokulardaki ve periferik kandaki bakteriler ve 6r6nleri, monosit/makrofajları, T h6crelerini, n6trofilleri, endotelial h6creleri, fibroblastları ve keratinositleri lokal olarak dokulardan ve periferik kandan IL-8 salgılamaları için tetikleyebilir ve sonuçta oral LP'li hastaların serum IL-8 d6zeyleri y6kselir. Sun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada eroziv oral LP'li ve noneroziv oral LP'li hastalarda anormal olarak y6ksek serum IL-6 ve IL-8 d6zeyleri 0.5-6 aylık levamizol tedavisinden sonra normal d6zeyele inmiştir. Bu bulgunun levamizol6n oral LP'li hastalarda serum IL-6 ve IL-8 d6zeylerini d6zenleyebileceğini g6sterdiğini belirtmişler ve oral LP'li hastalarda levamizol6n terap6tik etkilerini değerlendirmede IL-8 d6zeyinin, IL-6 d6zeyi gibi faydalı bir serum belirteci olduğu yorumunu yapmışlardır (5).

Bizim alışmamızda hastalarımızın serum IL-8 d6zeyleri kontrol grubuna g6re anlamlı olarak daha y6ksek bulunmuştur. Araştırabildiğimiz kadarıyla literat6rde LP'li hastalarda serumda IL-8 d6zeyini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır ve çalışmamızın sonuçlarına dayanarak IL-8 d6zeylerinin LP'lui hastalarda faydalı bir serum belirteci olduğunu d6ř6n6lmektedir.

Sonuç olarak LP iyi bilinen T h6cre aracılı bir hastalık olup, TNF- α 'yı da içeren T h6cre aracılı sitokinler LP'de patogeneizde 6nemli role sahiptir.

Çalışmamızda LP'li hastalarda serum TNF- α ve IL-8 düzeylerini yüksek bulmamız bu görüşü desteklemektedir. LP'li hastalarda serumun yanı sıra lezyonel deride ve oral mukozadan alınan örneklerde de sitokin seviyelerinin bakılarak LP gelişiminde sitokinlerin rolünün analizi, bu hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yol açacak ve tedaviye ışık tutacaktır.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, LP'li hastaların serum TNF- α ve IL-8 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).
2. IL-1 α ve IL-6 düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (IL-1 α $p:0.13$, IL-6 $p:0.509$).
3. Oral tutulumu olan LP'li hastalar, oral tutulum olmayan hastalar ile kıyaslandığında serum TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmamıştır (TNF- α $p:0.3$, IL-1 α $p:0.5$, IL-6 $p:0.2$ ve IL-8 $p:0.2$).
4. Hastalık süresi arttıkça TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin korele olarak artıp artmadığına bakılmış ve artmadığı gözlenmiştir (TNF- α $p:0.4$, IL-1 α $p:0.1$, IL-6 $p:0.4$ ve IL-8 $p:0.5$).
5. LP'li hastalarda TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8'in serum düzeylerinde kadın ve erkek hastalar arasında farklılık saptanmamıştır.
6. Sonuç olarak LP'nin T hücre aracılı bir otoimmün hastalık olup etyopatogenezinde sitokinlerin önemli rolü olduğu yorumuna varılmıştır.
8. TNF- α ve IL-8 düzeylerinin hasta grubunda yüksek saptanması LP etyopatogenezinde bu sitokinlerin önemli bir serum belirteçi olarak kullanılabileceği fikrini desteklemiştir.
9. IL-1 α ve IL-6 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda farklı olmaması, oral tutulumu olan hastaların sayısının azlığına bağlanmıştır.
10. Oral tutulumu olan ve olmayan LP'li hastalarda TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeyleri arasında fark olmaması oral tutulumu olan hasta sayımızın azlığına bağlanmıştır.
11. Hastalık süresi arttıkça TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8 düzeylerinin artmaması, sitokinlerin hastalığın süresiyle değil, şiddeti ile ilişkili olabileceğine bağlanmıştır.

12. Hastalarda TNF- α , IL-1 α , IL-6 ve IL-8'in serum düzeylerinde kadın ve erkek hastalar arasında farklılık saptanmaması, hasta grubumuzda hastalık şiddetinin her iki cinste farklı olmamasına bağlanmıştır.

13. Elde ettiğimiz sonuçlar, son yıllarda gittikçe popülaritesi artan ve sitokinler üzerinden etki yaparak dermatolojik ve dermatolojik olmayan birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakta olan ve oldukça etkili olan biyolojik ajanların LP'nin tedavisinde de endikasyon alanına girebileceğini düşündürmektedir.

14. Çalışmamızda LP'li hastalarda sitokinlerin serumdaki düzeylerine bakılmış ve sitokinlerin rolü gösterilmiştir. Serum yanısıra lezyonel deri ve oral mukozada da sitokinlere bakılarak, LP gelişiminde sitokinlerin rolünün analizi, bu hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yol açacak ve tedaviye ışık tutacaktır.

VII. ÖZET

Amaç ve kapsam: Liken planus toplumda oldukça sık rastlanan bir hastalıktır. Etyopatogenezinde T hücre aracılı immünite ve bazı sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak hastalığın etyopatogenezini halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastaya yaklaşım ve tedavinin planlanmasında patogenezini iyi bilinmelidir. Bu çalışmada, liken planusun etyopatogenezinde TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6 ve IL-8'in rolünün araştırılmasını amaçladık.

Materyal-metod: Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak liken planus tanısı alan 40 gönüllü hasta alındı. 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya kontrol grubu olarak katıldı. Çalışmaya katılabilmek için her iki grubun her bir kişisine bilgilendirilmiş onam formu verildi. Her bir hastanın rutin kan tetkikleri (hemogram ve biyokimya) ve TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6 ve IL-8 düzeyleri araştırılmak üzere düz tüplere kanları alındı. Sağlıklı gönüllülerin ise TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6 ve IL-8 düzeyleri araştırılmak üzere düz tüplere kanları alındı. Kan örnekleri Celal Bayar Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ELİSA yöntemiyle incelendi.

Bulgular: Liken planuslu hastaların serum TNF-alfa ve IL-8 düzeyleri sağlıklı gönüllülerinkinden daha yüksekti ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). IL-1-alfa ve IL-6 düzeylerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (IL-1-alfa $p:0.13$, IL-6 $p:0.509$). Oral tutulumu olan liken planuslu hastalar, oral tutulum olmayanlar ile kıyaslandığında TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmadı (TNF-alfa $p:0.3$, IL-1-alfa $p:0.5$, IL-6 $p:0.2$ ve IL-8 $p:0.2$). Hastalık süresi arttıkça TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin korele olarak artıp artmadığına da bakıldı ve artmadığı görüldü (TNF-alfa $p:0.4$, IL-1-alfa $p:0.1$, IL-6 $p:0.4$ ve IL-8 $p:0.5$). Kadın ve erkek hastaların

TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6 ve IL-8 serum düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç: Liken planuslu hastalarda serum TNF-alfa ve IL-8 düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre daha yüksektir ve liken planus etyopatogenezinde önemli rol aynadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: liken planus, TNF-alfa, IL-1-alfa, IL-6, IL-8

VIII. İNGİLİZCE ÖZET/ ABSTRACT

The levels of serum TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6 and IL-8 in patients with lichen planus

Background and aim: Lichen planus is a very common disease in public. T-cell-mediated immunity and some cytokines are thought to play an important role in its etiopathogenesis. However the etiopathogenesis of the disease has not been clarified yet. The pathogenesis must be well-known during the approach to the patient and while planning the treatment. In this study we aimed to investigate the role of TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6 and IL-8 in the etiopathogenesis of LP.

Material and methods: In this study 40 patients who applied to Celal Bayar University Dermatology Outpatient Clinic and diagnosed as lichen planus clinically and/or histopathologically were included. 40 healthy volunteers were included in the study as a control group. To be included in the study an information approval form was given to each person of both groups. Blood in straight test tubes were taken from each of the patient both for the routine blood analysis (complete blood count, biochemical analysis) and for investigating TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6 and IL-8. Blood in straight test tubes were taken from healthy volunteers for investigating TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6 and IL-8. Blood samples were analyzed with ELISA method in the laboratory of Biochemistry Department of Celal Bayar University.

Results: The serum TNF-alpha and IL-8 levels of lichen planus patients were higher than the healthy volunteers' and this was statistically significant ($p < 0.05$). There were no statistically significant difference between the patient group and control group for the levels of IL-1-alpha and IL-6 (IL-1-alpha $p: 0.13$, IL-6 $p: 0.509$). There were no significant elevation in TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6 and IL-8 levels in patients with oral involvement compared

with the patients without oral involvement (TNF-alpha p:0.3, IL-1-alpha p:0.5, IL-6 p:0.2 and IL-8 p:0.2). It was also looked over whether TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6 and IL-8 levels had increased in correlation with the disease duration and no increase had been realized (TNF-alpha p:0.4, IL-1-alpha p:0.1, IL-6 p:0.4 and IL-8 p:0.5). There were no statistical difference between the TNF-alpha, IL-1 alpha, IL-6 and IL-8 levels of female and male patients.

Conclusions: The levels of TNF-alpha and IL-8 are higher in lichen planus patients than the healthy volunteers and this is considered to be important in the etiopathogenesis of lichen planus.

Key words: lichen planus, TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, IL-8

IX. KAYNAKLAR

1. Odom RB, James WD, Berger TG. Lichen planus and related conditions. Andrews' Diseases of the Skin. 9. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 266-283.
2. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Erythematopapulo Squamous Diseases. Dermatology. 2. Baskı, New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 571-647.
3. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, ve ark. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. Dermatology 2003; 207: 367-70.
4. Rhodus NL, Cheng B, Myers S, et al. A comparison of the pro-inflammatory, NF-kappa-B-dependent cytokines: TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. Clin Immunol 2005; 114: 278-83.
5. Sun A, Wang JT, Chia JS, et al. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of oral lichen planus. Br J Dermatol 2005; 152: 1187-92.
6. Gu GM, Martin MD, Darveau RP, et al. Oral and serum IL-6 levels in oral lichen planus patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 98: 673-8.
7. Santoro A, Majorana A, Bardellini E, et al. NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus. J Pathol 2003; 201: 466-72.
8. Wenzel J, Scheler M, Proelss J, et al. Type-I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. J Cutan Pathol 2006; 33: 672-8.
9. Soehnchen RM, Kawdewitz P, Holler E. Tumor necrosis-alpha is elevated in serum of patients with lichen planus. Arch Dermatol Res 1992; 284: 27.

10. Yamamoto T, Osaki T, Yoneda K, et al. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 309-15.
11. Gianotti B, De Panfilis G, Manara GC, et al. Macrophage-T-lymphocyte interaction in lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 35-40.
12. Wan YY, De Gregori J. The survival of antigen-stimulated T cells requires NFkappaB-mediated inhibition of p73 expression. *Immunity* (18) 2003; 331-342.
13. Luger TA, Schwarz T. Evidence for an epidermal cytokine network. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 100-104.
14. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokine therapy in dermatology. *Exp Dermatol* 2002; 11: 97-106.
15. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002; 27: 578-84.
16. Money DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg.* 1990; 211: 124-9.
17. Sklavounou A, Chrysomali E, Scorilas A, et al. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 370-5.
18. Jacob CO. Tumor necrosis factor alpha in autoimmunity. *Immunol Today* 1992; 13: 122-5.
19. Wakefield PE, James WD, Samlasko CP, et al. Tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 675-85.
20. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, et al. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 389-496.
21. Sugermann PB, Savage NW, Seymour GJ, et al. Is there a role for tumor necrosis factor alpha in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 219-24.
22. Weedon D. Apoptosis in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1980; 5: 425-40.

23. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clinics in Dermatology*. 1994; 12: 157-69.
24. Dinarello AC. Interleukin-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 1997; 4: 253-265.
25. Nowinski D, Höjjer P, Engstrand T, et al. Keratinocytes inhibit expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vitro by an Interleukin-1 α -dependent mechanism. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 449-455.
26. Sun A, Chia JS, Chang YF, et al. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 196-203.
27. Toruniowa B, Krasowska D, Koziol M, et al. Serum levels of IL-6 in mycosis fungoides, psoriasis and lichen planus. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762: 432-4.
28. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, et al. Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 727-35.
29. Karagouni EE, Dotsika EN, Sklavounou A. Alteration in peripheral blood mononuclear cell function and serum cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 28-35.
30. al-Dalaan A, al-Sedairy S, al-Balaa S ,et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1995; 22: 904-7.
31. Iijima W, Ohtani H, Nakayama T, et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol* 2003; 163: 261-8.
32. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142: 449-56.

33. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Basic Science and Principles of Dermatologic Diagnosis. *Dermatology*. 2. Baskı, New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 1-51.
34. Younes F, Quartey EL, Kiguwa S, et al. Expression of TNF and 55-kDa TNF receptor in epidermis, oral mucosa, lichen planus and squamous cell carcinoma. *Oral Dis* 1996; 2: 25-31.
35. Khan A, Farah CS, Savage NW, et al. Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 77-83.
36. Thongprasom K, Dhanuthai K, Sarideechaigul W, et al. Expression of TNF-alpha in oral lichen planus treated with fluocinolone acetonide 0.1 %. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 161-6.
37. Simon M Jr, Gruschwitz MS. In situ expression and serum levels of tumour necrosis factor alpha receptors in patients with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 191-3.
38. Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, et al. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor- beta mRNA in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 499-507.
39. Sklavounou- Andrikopoulou A, Chrysomali E, Iakovou M, et al. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF-alpha, Fas/Apo-1 and Bcl-2 in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 386-90.
40. Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 87-94.
41. Porter SR, Kirby A, Olsen I, et al. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 358-66.
42. Eversole LR, Dam J, Ficarra G, et al. Leukocyte adhesion molecules in oral lichen planus: a T-cell-mediated immunopathologic process. *Oral Microbiol Immunol* 1994; 9: 376-83.
43. Parish WE. Inflammation. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, editors. *Textbook of Dermatology*. 5. Baskı, Oxford: Blackwell Science Publ; 1992. p. 219-52.

44. Farrell AM, Dean D, Millard PR, et al. Cytokine alterations in lichen sclerosis: an immunohistochemical study. *British Journal of Dermatology* 2006; 155: 931-40.
45. Birol A, Kisa U, Saylam Kurtipek G, ve ark. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 1 alpha (IL1- α) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 992-93.
46. Nakae S, Naruse-Nakajima C, Sudo K, et al. IL-1 α , but not IL-1 β , is required for contact-allergen-specific T cell activation during the sensitization phase in contact hypersensitivity. *International Immunology* 2001; 13: 1471-8.
47. Kameyoshi Y, Morita E, Tanaka T, et al. Interleukin-1 α enhances mast cell growth by a fibroblast dependent mechanism. *Arch Dermatol Res* 2000; 292; 240-7.
48. Murphy JE, Morales RE, Scott J, et al. IL-1 α , innate immunity, and skin carcinogenesis: the effect of constitutive expression of IL-1 α in epidermis on chemical carcinogenesis. *The Journal of Immunology* 2003; 170: 5697-5703.
49. Ashida Y, Ogo M, Denda M. Epidermal interleukin-1 α generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 238-243.
50. Rhodus NL, Cheng B, Ondrey F. Th1 / Th2 cytokine ratio in tissue transudates from patients with oral lichen planus. *Mediators of Inflammation* 2007; 19854: 1-5.
51. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2002; 13: 350-65.
52. Zalewska A, Glowacka E, Wyczolkowska J, et al. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators of Inflammation* 2006; 81767: 1-6.
53. Arican O, Aral M, Sasmaz S, ve ark. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of Inflammation* 2005; 5: 273-9.