



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUSLU HASTALARDA ASİTRETİN VE SİSTEMİK STEROİD
TEDAVİSİNİN KI-67, BCL-2 VE COX-2 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Gökür Özaydın YAVUZ

VAN-2018

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUSLU HASTALARDA ASİTRETİN VE SİSTEMİK STEROİD
TEDAVİSİNİN Kİ 67, BCL-2 VE COX-2 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN
HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Murat ÖZTÜRK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Gökür Özaydın YAVUZ

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Fonu Başkanlığı tarafından **2015-TF-U246** no'lu proje olarak desteklenmektedir.

VAN-2018

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleri, sağladığı bilimsel çalışma ortamıyla desteklerini esirgemeyen, asistanlık eğitimi boyunca yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ'ye, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, tez çalışmamda destek sağlayan Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Gökür ÖZAYDIN YAVUZ'a; tez çalışmam sırasında ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan hocalarım Yrd. Doç. Dr. İbrahim HALİL YAVUZ ve Doç. Dr. Hatice UCE ÖZKOL'a; hastalardan elde edilen biyopsilerin incelenmesinde büyük emek sarfeden Yrd. Doç. Dr. Remzi ERTEN'e, bu çalışmadaki tüm verilerin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e, tez yazımı süresince desteğini esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Murat Aksaç'a, eğitimim süresince beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin personeline, tüm eğitimim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR	iv
GRAFİKLER VE RESİMLER	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Liken planus	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.4. Klinik Özellikler	4
2.1.5. Klinik Varyantlar	6
2.1.5.1. Şekline göre	6
2.1.5.1.1. Lineer Liken Planus	6
2.1.5.1.2. Anüler Liken Planus	7
2.1.5.2 Morfolojisine Göre	7
2.1.5.2.1. Hipertrofik Liken Planus	7
2.1.5.2.2. Atrofik Liken Planus	7
2.1.5.2.3. Vezikülobüllöz Liken Planus	8
2.1.5.2.4. Liken Planus Pigmentozus	8
2.1.5.2.5. Eroziv/Ülseratif Liken Planus	9
2.1.5.2.6. Foliküler Liken Planus	9
2.1.5.3. Diğer Formlar	9
2.1.5.3.1. Aktinik Liken Planus	9
2.1.5.3.2. Liken Planus Pemfigoides	9
2.1.5.3.3. Eritrodermik Liken Planus	10
2.1.5.3.4. İnvers Liken Planus	10
2.1.5.3.5. İnvisible Liken Planus	10
2.1.5.3.6. Liken Planus/Lupus Eritematozus Overlap Sendromu ..	10
2.1.5.3.7. Palmoplantar Liken Planus	11
2.1.5.3.8. Perfore Liken Planus	11
2.1.6. Tanı	12
2.1.6.1. Histopatolojik Özellikler	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı	13
2.1.8. Tedavi	13
2.1.8.1. Topikal Tedaviler	14
2.1.8.2. Sistemik Tedaviler	15
2.1.8.2.1. Sistemik Kortikosteroid	15
2.1.8.2.2. Asitretin	16
2.1.8.2.3. Fototerapi	17
2.1.8.2.4. Metotreksat	17
2.1.8.2.5. Sülfasalazin	17

2.1.8.2.6. Griseofulvin	18
2.1.8.2.7. Hidroksiklorokin	18
2.1.8.2.8. Diğer Tedaviler	18
2.1.9. Klinik seyir ve Prognoz	18
2.2. COX-2	19
2.3. Bcl-2	20
2.4. Ki-67	22
3. MATERYAL METOT	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. Hastaların Toplanması ve Histopatolojik Değerlendirme	23
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme	24
3.4. Tedavi Seçimi-Tedavi Süreci ve Sonrası	24
3.5. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Tedavi Öncesi	29
4.1.1. Liken Planus Grubu- Kontrol Grubu	29
4.1.2. Prednizolon Grubu- Asitretin Grubu	39
4.2. Tedavi Sonrası	40
4.2.1. Prednizolon Grubu	40
4.2.2. Asitretin Grubu	40
4.2.3. Prednizolon-Asitretin Grubu	41
4.2.4. Tedavi sonrası Liken Planus Grubu- Kontrol Grubu	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
ÖZET	49
ABSTRACT	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	61
ÖZGEÇMİŞ	64

TABLULAR

Tablo 1. Liken planusun varyantları ve ayırıcı tanılar.....	14
Tablo 2. Liken planus ve kontrol grubuna ait demografik veriler	27
Tablo 3. Prednizolon ve asitretin tedavi öncesi-sonrası gruplarının ve kontrol grubu ile Ki-67, Bcl-2, COX-2 ekspresyonları.....	38
Tablo 4. Ki-67, Bcl-2 ve Cox-2 ile tedavi öncesi grupla kontrol hastalarının boyanma yüzdeleri	39
Tablo 5. Tedavi gruplarının karşılaştırılması	41
Tablo 6. Tedavi sonrası liken planus ile kontrol karşılaştırılması	42

GRAFİKLER VE RESİMLER

Grafik 1. Çalışmaya alınan hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı	28
Resim 1: Liken planus	6
Resim 2: Hipertrofik liken planus	8
Resim 3: Liken planopilaris	11
Resim 4: Kontrol grubunda bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	30
Resim 5: Kontrol grubunda bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	30
Resim 6: Kontrol grubunda bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	31
Resim 7: Prednizolon tedavisi öncesinde bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	31
Resim 8: Prednizolon tedavisi sonrasında bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	32
Resim 9: Asitretin tedavisi öncesinde bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	32
Resim 10: Asitretin tedavisi sonrasında bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	33
Resim 11: Prednizolon tedavisi öncesinde bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	33
Resim 12: Prednizolon tedavisi sonrasında bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	34
Resim 13: Asitretin tedavisi öncesinde bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	34
Resim 14: Asitretin tedavisi sonrasında bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	35

Resim 15: Prednizolon tedavisi öncesinde bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	35
Resim 16: Prednizolon tedavisi sonrasında bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	36
Resim 17: Asitretin tedavisi öncesinde bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	36
Resim 18: Asitretin tedavisi sonrasında bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)	37



KISALTMALAR DİZİNİ

- µm: mikrometre
8-MOP: 8 metoksi psöralen
ANA: Antinükleer antikor
Bcl-2: B cell lymphoma
BP180: Büllöz Pemfigoid antijeni 2
Cox-2: Siklooksijenaz-2
DNA: Deoksiribonükleik asit
GVHD: Graft versus host hastalığı
HHV: Human herpes virüs
HLA: Human lökosit antijen
HSV: Herpes simpleks virüs
ICAM-1 : İnterselüler adezyon molekülü-1
IFN-γ : İnterferon gama
Ig: İmmünglobülin
IL-1: İnterlökin 1
IL-8: İnterlökin 8
İHK: İmmünhistokimya
kDa: Kilo dalton
LP: Liken planus
mg: Miligram
ml: Mililitre
mRNA: Messenger ribonükleik asit
NC16A: Nonkollajenöz 16A domain
NF-κB: Nükleer faktör kappaB
PG: Prostaglandinler
PUVA: Psöralen+ Ultraviyole A
RAR: Retinoik asit reseptörü
SPSS: Statistical package for social science: sosyal bilimler için istatistik paketi
Ss: Standart sapma
TGA: Antitiroglobülin antikor

Th: CD4+ yardımcı T hücreleri
TMA: Antitiroid mikrozomal antikor
TNF: Tümör nekroz faktörü
TT virüsü: Transfüzyon transmitted virüs
UVB: Ultraviyole B
vb: Ve benzeri
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
VZV: Varisella zoster virüs
A:Alfa
B: Beta



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP) deriyi, müköz membranları, tırnakları ve kıl foliküllerini etkileyebilen inflamatuvar bir mukokutanöz hastalıktır [1]. Kutanöz liken planus, yoğun kaşıntıya neden olabilen, poligonal düz tepeli, viyolase papüller ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar genellikle üst ekstremitelerin fleksör yüzeylerinde, genital bölgede ve müköz membranlarda bulunur [2, 3]. Klinik veriler, liken planus ile bir dizi ekzojen faktöre (örneğin, virüsler, ilaçlar ve kontakt allerjenler) maruziyet arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir [4]. Liken planus deri lezyonlarının, T hücrelerini de içeren immün aracılıklı bir reaksiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir, çünkü liken planus histolojisi artmış sayıda intraepitelyal lenfositler ile yoğun, subepitelyal lenfohistiyositik infiltrat ile karakterizedir [3].

Apoptoz, genetik olarak programlanmış hücre ölümü ile fizyolojik bir süreçtir. Liken planusun önemli bir belirtisi kolloid cisim şeklinde ortaya çıkan apoptotik keratinositlerdir. Liken planusta bazal keratinositlerdeki apoptozdan T hücrelerinin infiltrasyonu sorumlu gibi görünmektedir [5]. Siklooksigenaz-2 (COX-2), araşidonik asitten prostaglandinlerin (PG'ler) ve tromboksanların sentezinde kullanılan bir enzimdir. COX-2 geni, hipoksi, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve diğer stres faktörleri tarafından indüklenir [6]. COX-2 esas olarak inflamatuvar ve mitojenik uyaranlara yanıt olarak eksprese edilir [7]. Apoptoz karmaşık bir mekanizma ile düzenlenir. Apoptotik süreçte, Bcl-2, düzenleyici genlerden biridir ve ekspresyonu, uzun ömürlü veya proliferatif aktiviteye sahip hücre popülasyonları ile sınırlıdır [8]. Ki-67, hücre döngüsünün G1, S, G2 ve M evrelerinde etkili olan, hücre proliferasyonunu gösteren bir işarettir [9].

Liken planusun tedavi seçenekleri arasında sistemik steroidler ve asitretin de yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı, liken planusta yoğun lenfositik infiltrasyon sonucu hasara uğrayan bazal tabaka hücrelerinde apoptozisi; Ki-67, Cox-2 ve Bcl-2 proteinlerinin apoptozisteki rolünü ve sistemik prednizolon tedavisi ile asitretin tedavisinin apoptozis üzerindeki etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Liken Planus

2.1.1. Tanım

Liken planus deri, müköz membranlar, kıl folikülünü ve tırnakları etkileyen sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yunancada Leichen kelimesi “ağaç yosunu” ve Latince de planus kelimesi yassı/düz anlamlarına gelir. Liken planus, liken planus benzeri ya da likenoid dermatozların görünümü, liken olarak bilinen simbiyotik bitkideki skuamlı, üzeri sığ oluklu, kuru çıkıntılara benzetilir. Liken planus, kendine özgü renk ve morfolojiye sahip, tipik yerleşim yerlerinde görülen ve karakteristik gelişim paternleri olan prototip ”likenoid” papüller ile ayırt edici özelliklere sahip farklı bir antitedir [10]. LP lezyonları altı ‘P’ kullanılarak tanımlanmıştır: Plan, purple (mor), pruritik, poligonal, papül ve plak [11].

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Daha önce Hebra tarafından liken ruber olarak adlandırılan liken planus ilk olarak 1869 yılında Erasmus Wilson tarafından tanımlanmıştır [12]. Liken planusun genel popülasyondaki yaygınlığı % 0,1 ile % 2 arasında değişmektedir. [13]. LP hastalarında mukozal tutulum sıklığı % 30-70’dir [14]. Olguların en az üçte ikisi 30 ve 60 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktur. Kadınlarda genellikle 50’ li ve 60’ lı yaşlarda görülürken erkeklerde biraz daha erken ortaya çıkmaktadır. Çok genç olanlarda ve yaşlılarda hastalık sık değildir [10, 12]. Daha önce liken planus vakalarının yaklaşık % 5’inin çocukluk çağında görüldüğü düşünülürken yeni çalışmalar bu rakamın % 10–11 olduğunu gösterdi [15]. Ayrıca % 1–2 oranında ailesel olabileceği bildirilmiştir [16]. Familial LP’ta HLA-B7, -Aw19, -B18, -Cw8 sıklığı artmıştır. HLA-B8 oral LP’li hastalarda siktir. HLA-Bw35 ise kutanöz LP ile daha güçlü ilişkilidir [10].

2.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte, liken planus gelişiminde immün mekanizmaların rolü üzerinde durulmaktadır. Klinik veriler, liken planus ile bir dizi ekzojen faktöre (örneğin, virüsler, ilaçlar ve kontakt allerjenler) maruziyet arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Virüslerin rolü, (özellikle hepatit C virüsünün muhtemel rolü) liken planus patogenezinde potansiyel rol oynayan birçok ekzojen antijen arasında dikkat çekmektedir. Hastalığın etyolojisini aydınlatmaya çalışan birçok çalışma sifiliz, amebiasis, helikobakter pilori gibi infeksiyonların LP'deki önemini göstermiştir [4, 17]. Hepatit C'nin LP ile ilişkisi belirginken hepatit B'nin, hepatit B aşısından sonra liken planus tanımlayan nadir olgular dışında liken planus ile ilişkisi görünmemektedir [13]. TT (Transfüzyon transmitted) virüsü, insan papilloma virüsü, insan herpes virüsü (HHV -7, HHV-6), herpes simpleks virüsü (HSV) ve varisella zoster virüsü (VZV) liken planus ile ilişkili diğer virüslerdir [4].

Chang ve arkadaşları, oral LP'li hastalarda, sağlıklı kontrollere göre, antinükleer antikor (ANA), antitiroglobülin (TGA) ve antitiroid mikrozomal otoantikoları (TMA) da içeren yüksek oranda dolaşan otoantikoların olduğunu göstermiştir [18]. LP ile metabolik sendrom arasında da ilişki olduğu bulunmuştur [19].

Buna ek olarak LP gelişimi stres ve sigara gibi faktörlerden etkilenebilir [20]. Çeşitli çalışmalarda psikolojik faktörlerin LP gelişimindeki rolü araştırılmış ve bazı çalışmalarda hastalıktan önce stresli yaşamın % 10 ile 68 arasında olduğunu göstermiştir [21]. Birçok ilaç (β -blokerler, nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, metildopa, penisilamin ve antimalaryal ilaçlar vb.) LP'nin patogenezinde rol oynar. Bu ilaçların hastalığın başlamasında ve artmasında endojen antijen olarak rol aldıkları düşünülmektedir [22].

LP bazal keratinositlerin CD8 + lenfositler tarafından otoimmün yıkımı ile ilişkili bir hastalıktır [23]. Antijenin hedef hücrede (keratinosit) MHC-1'e bağlanması, doğrudan CD8 + sitotoksik T hücrelerini aktive eder [24]. Patojen T lenfositleri ile bazal keratinositler arasındaki etkileşim, bazal keratinositler tarafından üretilen interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile artırılır, T helper 1 (Th-1)'in upregülasyonu bazal keratinositlerde apoptosisi yönlendirir. Liken planusla ilişkili sitokinler interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α 'ya (TNF- α) ek olarak nükleer faktör-kB (NF-kB) bağımlı sitokinlerden interlökin-1 α (IL-1 α), IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ve diğer Fas/Apo-1 ve Bcl-2 gibi apoptoz ile ilişkili moleküllerdir [22]. NF-kB aktivitesi inflamatuvar yanıtın sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Keratinosit nükleusunda NF-kB translokasyonu, inflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyon bölgesine hücrelerin göçünde önemli bir rolü olan epitelyal adezyon moleküllerinin sentezlenmesini tetikler [25].

Aktive T hücreleri tarafından salınan sitokinler inflamatuvar hücreleri bölgeye toplar ve hücrel sitotoksisite ile keratinositler yok edilir. Hasar gören keratinosit yakınındaki lenfositik infiltratta çoğunlukla CD8 + T lenfositleri bulunur. LP'deki intraepitelyal lenfositlerin çoğu CD8 + sitotoksik T hücreleridir ve bağ dokusunda bulunan çoğu lenfosit CD4 + yardımcı T hücreleridir [26].

Bazal keratinositlerin apoptozisi

Apoptozis, keratinosit ölümü mekanizması olarak düşünülmektedir. Apoptozu tetikleyen kesin mekanizma belirsizdir. Olası mekanizmalar şunlar olabilir:

1. T hücresi tarafından salgılanan TNF- α , keratinosit yüzeyindeki TNF- α R1 reseptörüne bağlanır.
2. T hücre yüzeyindeki CD95L (Fas ligandı), keratinosit yüzeyinde CD95'e (Fas) bağlanır.
3. T hücresinden salgılanan granzim B, perforinle indüklenen membran gözenekleri yoluyla keratinosite girer [24].

2.1.4. Klinik Özellikler

Liken planus (LP), deriyi, kıl foliküllerini mukozayı ve tırnakları etkileyen, bir hastalıktır. Klasik deri lezyonları, parlak, kırmızı-mor renkli, düz yüzeyle, yoğun kaşıntılı papüller ile karakterizedir ve bazen küçük bir merkezi çöküntü gösterir. Papüller birleşip plak da oluşturabilir. Lezyonun üstünde ince, şeffaf ve yapışkan skuam bulunur. İyi gelişmiş papüllerin yüzeyi üzerinde Wickham striası olarak adlandırılan beyaz noktalar veya ağlar bulunabilir [2, 27, 28]. LP'nin predileksiyon bölgeleri, üst ve alt ekstremiteleri, özellikle bacaklardaki ekstansör yüzeyleri, bilekleri ve önkolun volar yüzünü, gövde ve lomber bölgeyi içerir. Genelde yüz tutulmaz. İntertrijinöz bölgelerde oluştuğu zaman klasik morfolojisi kaybolabilir. İzomorfik yanıt veya köbner fenomeni LP'de görülebilir. Ultraviyole ışınları ve termal irritasyon da LP'nin alevlenmesinde yol açabilir. Köbner fenomeni akut hastalıkta hastaların % 50'sinde pozitifdir [14]. Bir hafta sonra vücuda yayılmaya başlar. Tutulan alanın genişliğine ve liken planusun tipine bağlı olarak kaşıntı şiddeti değişir [29]. Şiddetli kaşıntı olmasına rağmen ekskoryasyon, sekonder infeksiyon ve krutlar gibi fiziksel bulgulara nadir

rastlanır [30]. Oral lezyonlar asemptomatik olabilir, hafif yanma hissine sebep olabilir bazen eroziv ülseratif likende olduğu gibi ağrı da yapabilir [29].

Müköz membran tutulumu deri tutulumu olmayan hastalarda da görülür. Oral tutulumda lezyonlar daha çok yanaklarda ve dilde olur. Viyolase zeminde beyaz veya gri renkte lineer veya retiküler paternde çizgilenmeler en sık görülen şeklidir. Liken planusun oral tutulumu eroziv, ülseratif, papüler, büllöz, retiküler, plak ve atrofik tip olarak sınıflandırılır. Ülseratif oral lezyonlar erkeklerde görüldüğünde daha yüksek malignite riski taşır ve bu durum sigara içimi ve tütün kullanılması ile ilişkili olabilir. Mukozal tutulum konjonktiva, gastrointestinal traktus, vulva, vajina ve timpanik membranda da görülebilir [29]. Bhattacharya ve ark. kutanöz liken planuslu hastaların % 16,8'inde oral mukoza lezyonu ve % 5,2'sinde genital ülserler bildirmiştir. Vulvovajinal-gingival sendrom, LP'nin sık görülen bir formu değildir. Eroziv genital lezyonlar kronik ve ağrılı olabilir. Skuamöz hücreli karsinom uzun zamandır devam eden genital lezyonların üzerinden gelişebilir. Vulvovajinal-gingival sendromun doğru tanısı ve takibi önemlidir. Vulvovajinit tablosu inatçı olduğu zaman skuamöz hücreli karsinom açısından multidisipliner yaklaşım önerilmektedir [31].

Liken planopilaris (LPP) liken planusun, kıl foliküllerinin tutulumu ile seyreden skatrisyel alopesiye sebep olabilen bir şeklidir. Kadınları daha çok etkiler. Klinik olarak, parietal, frontal veya oksipital saçlı deride skatrisyel alopesi ile seyreden düzensiz şekilli yamalar görülür. Nadir görülen LPP varyantları, frontal fibrozan alopesi ve Graham-Little sendromudur. Graham-Little sendromu saçlı derinin sikatrisyel alopesisi, aksiller ve pubik alanın nonskatrisyel alopesisi ve perifoliküler keratotik papüller ile seyreder. LPP'li hastaların % 28-50'sinde başka yerde de LP lezyonları görülür. LPP'nin ayırıcı tanısına diskoid lupus eritematozus, skatrisyel pemfigoid ve alopesi areata girer [22, 32].

Tırnak tutulumu olguların % 1-10'unda gözlenmektedir. Nadiren kutanöz ve mukozal tutulum olmaksızın yalnızca tırnak tutulumu görülebilmektedir. Sıklığı 5. ve 6. dekadlarda artar ve erkeklerde daha fazla görülür. Tırnak matriksinin tutulduğu durumlarda tırnak plağı defektleri (longitudinal çizgilenmeler, ayrılmalar, ince tırnak) oluşurken, tırnak yatağının etkilenmesi ile subungual hiperkeratoz ve distal onikolizis gibi tırnak değişiklikleri görülür. Tırnak değişiklikleri arasında longitudinal çizgilenmeler ve ayrılmalar (onikoreksis) tırnak incilmesi ve frajilitesi, trakionişi, onikolizis, subungual hiperkeratoz, kırmızı lunula, melanonişi, sarı tırnak, 'melek kanadı' deformitesi, dorsal pterjium, onikopapilloma, onikomadezis, kalıcı tırnak kaybı ve idyopatik onikoatrofi bulunmaktadır. Trakionişi tüm tırnaklarda oluştuğunda 20 tırnak distrofisi adını alır ve çocuklarda bu durum daha sık

gözlenir [33, 34]. Tırnak değişikliklerinin ayırıcı tanısında idyopatik onikoreksis, psoriyazis, alopesi areata, tırnak-patella sendromu ya da onikomikoz vardır [22].



Resim 1: Liken planus (YYÜ Dermatoloji arşivinden)

2.1.5. Klinik Varyantlar

LP'nin birçok klinik varyantı olup bunların ayrı hastalıklar mı yoksa LP yelpazesinin bir parçası mı oldukları bilinmemektedir. Klinik tiplerin tümü tipik LP histopatolojisini göstermektedir. Ancak klinik görünüşleri farklı olduğu için bunlar ayrı ayrı tanımlanmıştır [16].

2.1.5.1. Şekline Göre

2.1.5.1.1. Lineer Liken Planus

Lineer LP, LP'li tüm hastaların % 1'inden daha azını etkileyen nadir bir varyanttır. Köbner fenomeni yoluyla ortaya çıkabilir veya dermatomları (zosteriform) ve Blaschko çizgilerini izleyebilir. Çocuklarda ve adolesanlarda daha çok görülür. Hastalarda izole lineer

tutulmuş veya vücudun başka yerinde LP lezyonu ile birliktelik olabilir. İpsilateral mukozal tutulum da bildirilmiştir. Ayırıcı tanıya, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs (İLVEN), liken striatus, lineer psöriyazis, Blaschkit ve lineer Darier-White gibi hastalıklar girer [29, 35].

2.1.5.1.2. Anüler Liken Planus

LP'li hastaların yaklaşık % 10'unda anüler lezyonlar oluşur ve genellikle daha tipik lezyonlar arasına dağılmıştır [12]. En sık penis olmak üzere gövdenin alt kısımlarını, dudaklar ve bazen de yanak mukozasını tutabilir [36]. Friedman ve Hashimoto, anüler ve merkezi atrofik yapılanmanın inflamatuvar hücrelerin elastolitik aktivitesinden dolayı sonuçlandığını bildirmiştir [37].

2.1.5.2. Morfolojisine Göre

2.1.5.2.1. Hipertrofik Liken Planus

Özellikle alt ekstremitelerin ekstansör yüzüne yerleşen, aşırı kaşıntılı, yüzeyi verrüköz ve hiperkeratotik lezyonlarla seyrederek kronikleşip skar yapabilir ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakabilir. Yıllar içinde üzerinden skuamöz hücreli karsinom gelişebilir [14, 29]. Hipertrofik LP, liken simpleks kronikus, prurigo nodularis ve liken amiloidozdan ayırt edilmelidir [38].

2.1.5.2.2. Atrofik Liken Planus

Atrofik LP, anüler LP ve hipertrofik LP'nin gerilemesiyle oluşan birkaç lezyondan oluşur. Yuvarlak, oval, merkezi çökük kahverengimsi mor renkte papül ve plaklardan oluşur [14, 29].



Resim 2: Hipertrofik liken planus (YYÜ Dermatoloji arşivinden)

2.1.5.2.3. Vezikülobüllöz Liken Planus

Büllöz LP, nadir görülen bir LP varyantı olup liken lezyonlarının üzerinde vezikül ve bül gelişmesi ile karakterizedir. Lezyonlar uyluk, bacak, el ve ayak dorsumları, üst ekstremiteler, gövde ve mukozada görülebilir [39]. Büllöz LP’de, büller dermoepidermal bileşkedeki yoğun infiltrasyonun likefaksiyon dejenerasyonu oluşturması sonucu oluşur [40].

2.1.5.2.4. Liken Planus Pigmentozus

Liken planus pigmentozus, sıklıkla kasık ve aksiller bölgeyi tutan pigmente papüllerle seyreden nadir bir varyanttır. Kanwar ve arkadaşları Hintli 124 LPP’li hastanın % 8,9 oranında koltuk altında, % 6,5 oranında derinin sürtünen bölgelerinde, % 3,2 oranında inguinal bölgelerinde tutulum olduğunu ve popliteal bölgenin sıklıkla etkilendiğini bildirmişlerdir. Liken planus pigmentosus inversus olarak da adlandırılır. LPP, liken planusa benzer histopatolojik bulgularla beraber dermiste belirgin pigment inkontinansı da gösterir [41, 42].

2.1.5.2.5. Eroziv/Ülseratif Liken Planus

Mukozaal yüzeylede veya daha önce liken planus lezyonlarının bulunduğu bölgelerde erozyon ve ülserlerle seyreden bir varyanttır [29]. Gövdede ve perianal bölgede görülen birkaç vaka bildirilmiştir [43]. Nadir olarak gözlenen eroziv özofagiyaal hastalık, disfaji ve stenoza yol açabilir [10].

2.1.5.2.6. Foliküler Liken Planus

Liken planopilaris (LPP), liken planusun foliküler tutulumu ile seyreden lenfosit kaynaklı nadir bir inflamatuvar bozukluktur. Genellikle verteks tutulumu yapmakla beraber saçlı deride herhangi bir bölgeyi tutabilir. LPP, foliküler yıkıma ve dolayısıyla da skatrisyel alopesiye yol açar [44].

2.1.5.3. Diğer Formlar

2.1.5.3.1. Aktinik Liken Planus

LP'nin koyu renkli bireylerde ortaya çıkan bir varyantıdır. Lezyonlar çoğunlukla alın, yüz, el dorsumu ve boyun gibi güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkar [45]. Liken planus subtropikus, liken ruber planus tropikus, summertime aktinik likenoid erüpsiyon, liken ruber planus aktinikus, liken ruber planus atrofikus annularis ve likenoid melonadermatozis olarak da isimlendirilmiştir [10]. Aktinik LP bildirimleri koyu tenli Afrika, Ortadođu ve Hint popülasyonlarında daha yaygındır; beyaz ırkta ise çok az vaka bildirilmiştir [46].

2.1.5.3.2. Liken Planus Pemfigoides

Gergin büllerin hem liken planus lezyonlarının üzerinde hem de sağlam deride oluşabildiği otoimmün büllöz, nadir görülen bir LP varyantıdır. Genellikle idyopatik olmakla beraber kaptopril, ramipril, simvastatin, PUVA, antitüberküloz ilaçlar ile indüklenebilir [47]. Liken planus pemfigoideste, serum otoantikörleri hemen hemen her zaman BP 180'in NC16A parçasına karşı gelişir [48]. Direkt immunfloresan incelemede, büllöz pemfigoid gibi dermoepidermal bileşkede lineer tarzda Ig G, Ig M, Ig A ve C3 depolanması izlenebilir [49].

2.1.5.3.3. Eritrodermik Liken Planus

Eritrodermik LP, literatürde çok nadiren bildirilmiştir. Morfolojik olarak, kırmızı veya mor renkli papüller skuamlı veya skuamsız geniş infiltrate eritemli plaklar görülür. Erozyonlar ve veziküller görülebilir. Kaşıntı şiddetlidir ve genel durum bozulabilir [14].

2.1.5.3.4. İnvers Liken Planus

Tek başına nadir görülür. Kırmızı kahverengi papüller ve nodüllerle seyrederek. Lezyonlar genellikle aksilla, meme altı ve kasıkta, daha az olarak da popliteal ve antekübital alanlarda görülür. Köbnerizasyon görülebilir [10].

2.1.5.3.5. Invisible Liken Planus

Deri lezyonu bulunmaksızın olan kaşıntılı bir durumdur. Wood ışığı muayenesi lezyonları ortaya çıkarabilir. Histopatolojide LP bulguları vardır [22].

2.1.5.3.6. Liken Planus / Lupus Eritematozus Overlap Sendromu

Hem LP hem lupus eritematozusun klinik, histopatolojik ve immünopatolojik özelliklerine sahip hastalık grubunu ifade etmektedir [30]. Kutanöz lezyonlar çoğunlukla kolların distalini, bacakları, yüzü ve gövdeyi etkiler. Palmoplantar tutulum karakteristiktir. Plaklar genellikle ağrılı, geniş, merkezi atrofik ve mavimsi kırmızıdan hipopigmente renge değişen renklerde olabilir [50]. Her iki hastalık da benzer histopatolojik ve immünopatolojik bulguları gösterir. Tedavide topikal takrolimus % 0,1, sistemik retinoidler ve siklosporin etkili bulunmuştur [51].



Resim 3: Liken planopilaris (YYÜ Dermatoloji arşivinden)

2.1.5.3.7. Palmoplantar Liken Planus

Palmoplantar LP, klasik LP'ye benzemez ve Wickham striası ve tipik poligonal görünüm yoktur. Palmoplantar LP vakalarının yaklaşık dörtte birinde tipik lezyonlar diğer deri bölgeleri ve mukozal yüzeylerde görülebilir. Palmoplantar LP'nin, pitted plaklar, ülsere lezyonlar, vezikül benzeri papüller, göbekli papüller, punktat keratoderma, perforan palmar LP ve peteşi benzeri lezyonlar gibi birçok klinik varyantı tanımlanmıştır [52]. Ayırıcı tanısına ekzema, psöriyazis, palmoplantar keratoderma, verruka, sekonder sifiliz, liken nitidus, arsenik keratozu ve porokeratoz gibi hastalıklar girer [53].

2.1.5.3.8. Perfore Liken Planus

Klinik olarak keratotik papüller ve plaklar ile karakterize, histopatolojide hem LP hem de transepidermal eliminasyonun özelliklerini gösteren seyrek bir LP varyantıdır [54].

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Histopatolojik Özellikler

Klinik tablolar LP varyantları ile farklılık gösterse de, histopatolojik bulgular karakteristiktir ve LP tanısını doğrulamada yardımcı olur [55]. En erken evrede epidermiste, epidermal antijenleri T lenfositlerine sunmak için işleminden geçirdiğine inanılan langerhans hücreleri çok sayıda bulunur. Bunu takiben lenfositler ve histiyositler perivasküler birikim gösterir. Bu inflamatuvar hücre birikimleri epidermal bölgede spongiöz oluşmasına neden olur. Bu süreç nekrotik keratinositler birikmeye başlamadan hemen önce, vakuoler değişikliklere ve dermoepidermal bileşkede ayrılmalara (max-joseph aralıkları) neden olur [56].

Işık mikroskopisinde epidermis, sınırlanmış kama şeklinde hipergranüloz, belirgin hiperkeratoz ve rete sırtlarında düzensiz testere dişi benzeri akantoz gösterir. Dermisin üst kısmı klasik olarak, dermoepidermal bileşkeyi gizleyebilecek yoğun bir band benzeri lenfositik infiltrat içerir. Civatte cisimleri epidermiste ve dermisin üst kısmında görülebilir ve bunların apoptotik keratinositler olduğu varsayılmaktadır. Periodik asit Schiff pozitif olup yaklaşık 20 µm çapındadırlar. Bazal keratinositlerin apoptozu sonucu, dermal melanofajlarda salınan melanin alımıyla pigment inkontinansı gelişir. Direkt immünfloresan incelemede, dermal papilla veya bazal membran alanlarında çok sayıda IgM ile boyanma gösteren sitoid cisim, LP'yi düşündürür [10, 14, 55]. Dermoepidermal bileşkede fibrinojenin kaba birikimi LP için karakteristiktir. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda infiltrattaki hücrelerin çoğunluğunu T lenfositlerin ve aralara dağılmış B lenfositlerin oluşturduğunu gösterir. 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dermoepidermal bileşkede en yaygın depolananın fibrin (% 100) olduğu, sitoid cisimlerde ise en yaygın depolananın Ig M (% 93) olduğu saptanmıştır [57].

LP'nin histopatolojik paterni, varyantlarında çeşitli değişiklikler göstermektedir. Örneğin, akantoz ve hiperkeratoz özellikle hipertrofik liken planusta belirgin iken, atrofik liken planus epidermisin belirgin atrofisi ve sadece hafif lenfositik infiltrat ile karakterizedir. Liken planus pigmentozus, bazal katmanda artmış melaninin yanı sıra dermal melanofaj birikimi ile pigment inkontinansı gösterir [14]. Foliküler liken planusta, folikül hasarına ve skarlaşmasına neden olan periinfundibüler lenfositik infiltrat ve müsinden zengin fibrozis gözlenir. Hipergranüloz folikül açıklıklarında sıklıkla görülür [58]. Oral lezyonlar liken planusun birçok özelliğinden tipik olarak yoksundur. Bütünlüğü bozulmayan beyaz bir alan biyopsi için seçilmelidir [59].

Liken planusta görülmeyip likenoid ilaç erüpsiyonunda görülebilen özellikler şunlardır: İnfiltratta bol sayıda plazma hücresi ve eozinofil bulunması, fokal parakeratoz ve

hipogranüloz, stratum korneumun üst kısımlarında sitoid cisimciklerin görülmesi. Likenoid ilaç erüpsiyonunda lenfositik infiltrasyon daha az yoğun ve klasik liken planusta görülen derecede bant şeklinde değildir [10].

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı liken planus tipine göre değişkenlik gösterir, histopatolojik ayırıcı tanıları da ilgi çekicidir [59]. Ekzantematöz yayılım gösteren akut LP'de, guttat psöriyazis, liken nitidus, likenoid ilaç erüpsiyonları ve papüller sifiliz dışlanmalıdır. Diğerlerinde Wickham striası veya mukozal tutulum yoktur. Guttat psöriyaziste Köbner pozitifliği vardır ve LP'de görülmeyen diğer psöriyazis bulguları görülür [14]. Likenoid ilaç erüpsiyonları daha çok ışık gören yerlerde olur ve lezyonlar yaygın skuamli birleşmeye meyillidir. Oral mukoza tutulumu liken planusu düşündürmekle beraber likenoid ilaç erüpsiyonlarında da olabilir. Mukozal lezyonlar lökoplazi, lupus eritematozus, plak müköz, maligniteler, kandidiyaz, pemfigus ve skatrisyel pemfigoid gibi diğer otoimmün büllöz dermatozların oral lezyonları ile ayırıcı tanıya girer [16]. Liken striatus, pitriyazis rozea, eritema diskromikum perstans, likenoid graft versus host hastalığı (GVHD) ve paraneoplastik pemfigus dışlanmalıdır. Liken planusun vulvar tutulumunda liken sklerozus et atrofikusla ayırıcı tanısı yapılmalıdır [12].

Tırnak değişiklikleri olan hastalarda ayırıcı tanı onikomikoz, psöriyazis, sarı tırnak sendromu, onikotillomani, ciddi infeksiyon veya bazı ilaçların kullanımı nedeniyle Beau-Reil çapraz olukları, Darier hastalığı düşünülmelidir [60]. Saçlı derinin atrofik lezyonları, lupus eritematozus, folikülitis dekalvans, Brocq'un psödopeladı gibi diğer skatrisyel alopesi sebepleriyle ayırıcı tanıya girer. Hipertrofik LP, psöriyazis, 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 [16].

2.1.8. Tedavi

Birkaç istisna dışında tüm LP formları aynı şekilde tedavi edilir. Bulguların ciddiyetine göre topikal ve sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur [14]. Hastaların büyük bir kısmının bir yıl içerisinde spontan remisyona girebileceği unutulmamalıdır. Liken planus hastalarında tedavi bireysel olmalıdır [61].

Tablo 1: Liken planusun varyantları ve ayırıcı tanıları [14].

<i>LP varyantı</i>	<i>Klinik Ayırıcı Tanılar</i>
Anüler liken planus	Granüloma anülare
Hipertrofik liken planus	Liken simpleks kronikus
Atrofik liken planus	Eritema diskromikum perstans
Ülseratif liken planus	Kronik paronişi, Gram negatif parmak arası infeksiyonu, trofik ülser
Liken planus pemfigoides	Büllöz pemfigoid
Liken planus pigmentosus	Intertrigo, morfea
Eritrodermik liken planus	Eritrodermalar
Invers liken planus	İntertrigo, invers psöriyazis
Lineer liken planus	Liken striatus, ILVEN
Foliküler liken planus	Diskoid Lupus, Folikülitis dekalvans
Aktinik liken planus	Kloazma, polimorf ışık erüpsiyonu
Sunulan sınıflandırmada, lezyonların morfolojisi, topografik dağılımın özellikleri ve bireysel vakalarda etyoloji göz önüne alınmıştır.	

2.1.8.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler arasında ilk seçenek tedavi oklüzyonsuz veya oklüzyonlu topikal kortikosteroidlerdir. Genelde sınırlı kutanöz hastalıkta tercih edilir. İntralezyonel triamsinolon asetonid (5-10 mg/ml) hem oral hem kutanöz liken planus tedavisinde etkilidir. Dört haftada bir proksimal tırnak kıvrımına yapılacak enjeksiyonla tırnağı tutan liken planusta da bu tedavi uygulanabilir. Lezyonlar 3-4 haftada geriler. Hipertrofik liken planusta daha yüksek intralezyonel glukokortikoid konsantrasyonları (10-20mg/ml) gerekebilir. Atrofi veya lokalize hipopigmentasyon gibi yan etkileri vardır [10]. Bir çalışmada % 0,05 kalsipotriol, % 0,1 betametazon valerat merhem ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında tedavi açısından fark bulunamamıştır. Ancak kalsipotriol için yan etki oranının (tahriş ve artmış kaşıntı şiddeti)

daha yüksek bulunmuştur. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin (takrolimus veya pimekrolimus) başarılı bir şekilde kullanıldığını bildiren raporlar da vardır [62].

Saçlı deride kortikosteroidli losyonlar veya solüsyonlar en iyi seçenektir. Oral lezyonlar için topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Orobaz şeklinde triamsinolon asetonid piyasada bulunmaktadır. Topikal tretinoin yanmaya neden olsa da dikkatli kullanıldığında faydalı olabilir. Gargara şeklinde siklosporin solüsyon yarar sağlayabilir. Pimekrolimus ve takrolimus oral lezyonlarda da topikal olarak kullanılabilir [59].

2.1.8.2. Sistemik Tedaviler

Tedaviye başlamadan önce hastanın öz geçmişi (diyabet, hipertansiyon, karaciğer hastalığı), fizyolojik durumu, tedaviye uyumu ve ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir [63].

2.1.8.2.1. Sistemik Kortikosteroid

Doz ve tedavi süresi değişmesine rağmen yaygın kutanöz liken planusta en yaygın kullanılan tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir. Daha düşük dozlarda oral prednizolon ve intravenöz metilprednizolonu da içeren diğer kortikosteroidlerle başarılı tedaviyi bildiren çalışmalar da vardır [61].

Membrana bağlı fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek etki eder. Sonuçta prostaglandinler, lökotrienler ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir [65].

Sistemik kortikosteroidler, 4-6 hafta boyunca verilir sonraki 4-6 haftada da düşülerek kesildiği dozlarda (30-80 mg/gün prednizolon) sıklıkla faydalı ve etkilidir. 3-5 hafta boyunca verilen 5-10 mg/gün prednizolon diğer bir tedavi rejimidir. Semptomlar genellikle azalır ve hastalığın erken evresindeki hastalar, hastalığın hafiflemesi veya progresyonunun sekteye uğramasıyla belirgin yarar görür. Bununla beraber tedavinin bitiminden sonra relaps oranı bilinmemektedir. Liken planopilariste en az 3 ay süreyle topikal kortikosteroidlerle beraber 30-40 mg/gün dozunda verilen oral kortikosteroidler başarılı gibi görünmektedir [10]. Bir kez veya 6 hafta arayla iki kez intramüsküler olarak uygulanan 40 mg triamsinolon asetonid diğer bir yaklaşımdır. Ancak tedavinin kesilmesinden sonra relaps tipiktir [59].

Uzun süre sistemik kortikosteroid kullanımı çoğu olguda komplikasyonlar nedeniyle dikkat gerektirmektedir [10]. Kortikosteroidlerin yan etkileri, kullanım süresi ve doza bağlıdır. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı nedeniyle diyabet, hipertansiyon, glokom,

katarakt, osteoporoz, avasküler nekroz, peptik ülser, adrenal yetmezlik, elektrolit ve lipit seviyelerinde anormallikler, psikoz, immünoşüpresyon, infeksiyonlara eğilim gibi birçok yan etki görülebilir [64].

2.1.8.2.2. Asitretin

Retinoidler vitamin A'nın doğal ve sentetik bileşikleridir. Hücresel büyümeyi, farklılaşmayı, immünmodülasyonu düzenler. Tümör ilerlemesini, malign potansiyel hücreleri inhibe eder ve hücresel yapışıklığı değiştirirler. Retinoidler biyolojik etkilerini DNA transkripsiyonu üzerindeki etkileri sonucu gösterirler [66]. Bir retinoik asit türevi olan asitretin, etretinatın major metaboliti ve farmakolojik olarak aktif bileşimidir [12]. Fizyolojik etkisi RAR (retinoik asit reseptörleri) reseptörleri ile düzenlenir. Bu reseptör nükleer reseptör ailesinden olup ligand bağımlı transkripsiyonu düzenler. RAR reseptörlerinin bulunduğu nükleer reseptör ailesinde steroid, D3 vitamini, tiroid reseptör hormonları yanında peroksizom proliferatör aktive eden reseptörler bulunur ve bu reseptörler ligand aktive eden transkripsiyon faktörleri olarak rol oynarlar [67]. Sentetik retinoidlerin major ciddi yan etkileri teratojenitedir. Bu nedenle bu ilaçların vücutta kalma süresi oldukça önemlidir. Etretinat subkutan yağ dokuda depolanır. Asitretin negatif yüklü bir grup taşır, etretinat kadar lipofilik değildir yağ dokusunda depolanmaz ve böylece vücuttan daha hızlı atılır. FDA asitretin için en az 3 yıllık bir terapötik kontraseptif periyodu önermektedir [12].

Retinoidlerin LP tedavisinde hangi yolla terapötik etkiye sahip olduğunu açıklamak için immünmodülasyon, antiinflamasyon, antiproliferatif etkiler ve epidermal proliferasyon ve farklılaşmayı düzenleyen çeşitli potansiyel mekanizmalar önerilmiştir [52]. LP tedavisinde asitretin kullanımı ile ilgili çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 8 haftalık 30 mg/gün asitretinin plaseboya göre etkin olduğunu gösterildi. İlaçların plasebo grubuna aktarılmasıyla hastaların % 83'ünde genel olarak olumlu bir yanıt alındı. Bununla birlikte, asitretin ile potansiyel olumsuz etkiler nedeniyle çoğu uygulayıcı, asitretini şiddetli kutanöz LP hastalarında ikinci basamak tedavi olarak kullanımını önermektedir. Ayrıca diğer retinoidlerden etretinat, izotretinoin ve tretinoinin, küçük olgu serilerinde kutanöz LP için yararlı olduğu bildirilmiştir [22].

Asitretinin yan etkileri diğer sistemik retinoidlere benzerdir. En önemli yan etkisi teratojenitedir. Diğer yan etkileri, keilit, kserozis, retinoid dermatiti, alopesi, onikoreksis, myalji, artralji, psödötümör serebridir. Prematür epifizyal kapanma çocuklarda görülebilir. Bu etkilere ek olarak hiperlipidemi, hepatotoksisite, laboratuvar anormallikleri görülebilir [68].

Asitretin'in teratojenik yan etkileri, tedavi sırasında yeterli kontrasepsiyon ve düzenli gebelik testi gerektirir. Karaciğer yan etkileri ve hiperlipidemiye izlemek için hastaların karaciğer enzimlerinin ve lipid düzeylerinin her 3 ayda bir teste tabi tutulmaları önerilir [69].

2.1.8.2.3. Fototerapi

Fototerapi jeneralize LP için bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Retrospektif randomize olmayan kontrollü bir çalışmada jeneralize LP'li hastalar PUVA veya dar band UVB ile tedavi edildi. PUVA'nın dar band UVB'ye göre başlangıçta daha iyi yanıt vermesine rağmen(% 100'e karşı % 77), uzun dönem izlemde iki grup arasında nüks oranları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Dar band UVB için ciddi advers olaylar bildirilmemiştir. Bununla birlikte, PUVA ile tedavi edilen bazı hastalarda (8-MOP) bulantı ve / veya kusma yan etkileri görüldü [70]. Dar band UVB, langerhans hücrelerinin azaltılması ve ICAM-1 süpresyonu nedeniyle antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Dar band UVB'nin, kortikosteroidler, asitretin gibi sistemik ilaçların hatta uzun süre boyunca kullanılan topikal güçlü steroidlerin aksine tedaviye ilişkin önemli yan etkileri yoktur. Kaşıntıdan kurtulmanın yanı sıra iyileşme sürecini hızlandırdığı için, dar band UVB birinci basamak tedavisi olabilir [71].

2.1.8.2.4. Metotreksat

Bir çalışmada, 12 haftalık oral betametazon ile haftada 10 mg oral metotreksatın etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırıldı. Tam cevap oranında gruplar arası bir fark yoktu. Bazı yan etki oranları betametazon ile daha yüksekti [62].

2.1.8.2.5. Sülfasalazin

Sülfasalazin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, yaygın kutanöz liken planusun tedavisinde oral sülfasalazinin plaseboya kıyasla daha iyi bir yanıt (sırasıyla % 80,7-% 7,6) verdiği ancak sülfasalazin grubundaki hastalarda baş ağrısı, bulantı, epigastrik ağrı ve hafif döküntü gibi istenmeyen etkiler yaşandığı bildirilmiştir [70].

2.1.8.2.6. Griseofulvin

Literatürdeki veriler, griseofulvinin kutanöz LP tedavisinde etkinliği konusunda tutarsızdır. Kontrolsüz bir çalışmada, Massa ve Rogers griseofulvin'in oral liken planus lezyonlarını kutanöz lezyonlardan daha iyi iyileştirdiğini belirtti. Bir çalışmada griseofulvin ile tedavi edilen hastaların % 50'ye yakınında baş ağrısı, yüz ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal olduğu bildirilmiştir [70].

2.1.8.2.7. Hidroksiklorokin

400 mg/gün hidroksiklorokin ile 500 mg/gün griseofulvin arasındaki 6 aylık tedavi karşılaştırmasında, toplam yanıt oranı sırasıyla % 70 ve % 42,5 olarak bulunmuştur [70].

2.1.8.2.8. Diğer tedaviler

Şiddetli LP vakalarında dapson 200 mg/gün, mikofenolat mofetil 2-3 gr/gün, azotiyopürin 50- 150 mg/gün, talidomid, interferon α -2b etkili tedavi seçenekleri arasında olup, gerekirse sistemik steroidlerle birlikte steroid dozunu azaltıcı ajan olarak da kullanılabilir. Şiddetli kaşıntının eşlik ettiği durumlarda özellikle talidomid çok etkilidir [30]. Haftalık 3 mg dozda heparin enjeksiyonları kaşıntı ve hastalığın aktivitesi üzerinde anlamlı düzelmeye neden olur. 4-6 doz heparin enjeksiyonu 4-10 haftada lezyonların tam regresyonunu uyarır [10]. Oral metronidazol ile 3 haftalık tedaviden sonra PUVASOL ve topikal glukokortikoidlere göre daha düşük klinik iyileşme sağlanmıştır [62].

2.1.9. Klinik Seyir ve Prognoz

LP tipik olarak 1-2 yıl süren ancak bazen kronikleşip yıllarca relapslarla da gidebilen bir hastalıktır. Süre lezyonların morfolojisine, tutulum bölgesine ve yaygınlığına göre değişmektedir. Jeneralize erüpsiyonlar hızlı bir seyir izlemeye eğilimlidir ve lokalize hastalıktan daha hızlı spontan iyileşme gösterir. Liken planopilaris kronik ve sıklıkla progresif seyredir. Foliküler inflamasyon ve yıkımdan sonra yeniden saç çıkma ihtimali çok düşüktür [72]. LP'nin hipertrofik, verrüköz ve oral tipleri en inatçı tipleridir [59]. Oral liken planusta

spontan regresyon nadir bir özelliktir. Oral liken planusun ortalama süresi 5 yıldır. Retiküler varyantı spontan iyileşme göstermeyen eroziv varyanttan daha iyi bir prognoza sahiptir. Genel olarak hastalık süresi en kısıdan en uzuna doğru sıra şu şekildedir: 1- Jeneralize, 2- Kutanöz, 3- Kutanöz+muköz membran 4- müköz membran ve 5-hipertrofik=liken planopilaris. Hastalık olguların % 15 ile % 20'sinde nüks edebilir ve ilk ataktaki gibi aynı yerde meydana gelmeye meyillidir. Relapslar jeneralize liken planusta daha sıktır ve genellikle kısa sürelidir. Malign dönüşümler meydana gelebilir ve uzun dönemli takiplerde skuamöz hücreli karsinom sıklıkla persistan oral muköz lezyonların % 1'inden daha azında gelişir [10].

2.2. Cox-2

Siklooksijenaz 2 (COX-2), prostaglandin üretimi için gerekli olan 72 kDa'luk indüklenebilir bir enzimdir [73]. COX-2 geni insan kromozomu 1 üzerinde yerleşmiştir [74]. Siklooksijenaz-2 (COX), bazı dokularda ve bir takım organlarda yapısal olarak eksprese olur [75]. COX-2, araşidonik asitten prostaglandinlerin (PG'ler) ve tromboksanların sentezinde kullanılan bir enzimdir. COX-2 geni, hipoksi, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve diğer stres faktörleri tarafından indüklenir. COX-2'nin artmış ekspresyonu inflamatuvar sürecin bir parçasıdır ve COX-2'nin bu süreç üzerinde hem arttırıcı hem de inhibitör etkileri vardır [6]. COX-1, fizyolojik aktivitelere aracılık eden prostaglandin üreten birçok dokuda, yapısal olarak eksprese edilirken, COX-2 esas olarak inflamatuvar ve mitojenik uyarılara yanıt olarak eksprese edilir. COX-2, PGE2 biyosentezinde önemli bir enzimdir [7].

COX-2 ve onun ürünü olan PGE2'nin immünmodülatör rolü vardır. PGE2, başlangıçta uyarıcı bir immün yanıtı tetikleyen, kolaylaştıran ve güçlendiren ve daha sonra bu yanıtı modüle eden, sınırlayan ve bu yanıtın inhibe edilmesine katkıda bulunan çift etkili bir ajan olarak işlev görebilir. PGE2, dendritik hücrelerin bölgesel lenf nodlarına göçünü artırır ve olgunlaşmalarını hızlandırır, kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu ve T hücrelerini uyarma yeteneklerini artırır. COX-2, otoimmün artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir [6]. COX-2 geninin ekspresyonu glukokortikoidlerle ve IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerle bastırılabilir. COX-2'nin glukokortikoidler ile transkripsiyonel düzenlenmesi araştırılmış ve bazı vakalarda COX-2 ekspresyonu inhibe edilmiştir. İnflamasyon sırasında, COX-1 mRNA, protein ve aktivite seviyeleri değişmez, ancak COX-2 seviyeleri çarpıcı bir şekilde artar ve sonuç olarak

prostaglandin üretimi artar. COX-2 geni özellikle inflamatuvar medyatörlere cevap verir. Örneğin, IL-1 alfa, IL-1 beta ve TNF alfa COX-2 geninin ekspresyonunu ve prostaglandin üretimini arttırır [76]. COX-2 inflamasyon ve epitelyal onarım mediatörüdür. Bağırsak mukozası üzerine yapılan çalışmalar hem epitelyal hücrelerin hem de lamina propriadaki makrofajların epitel hasarına cevap olarak COX-2'yi eksprese ettiğini göstermiştir. Basitçe belirtmek gerekirse, COX-2'den türetilen PGE2 muhtemelen progenitör keratinositlerin ve yeniden epitelizeasyon ve anjiyogenez sürecini yönlendiren endotel hücrelerinin migrasyonuna ve çoğalmasına aracılık etmektedir. Buna bağlı olarak, ilaçlarla COX-2 etkinliğinin bastırılması, yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur [7].

Çeşitli kanserlerde ve aynı zamanda otoimmün hastalıklarda ve oral liken planus(OLP) lezyonlarında COX-2 düzeylerinde artış bildirilmiştir [6]. COX-2 indüksiyonunun malign transformasyona dahil edilmesi önerilmektedir [73]. COX-1'in tümör gelişimine nispeten küçük bir katkısının aksine COX-2, tümör gelişimi ve tümör büyümesinde işlevseldir. Tümör hücrelerinde COX-2'nin aşırı ekspresyonu, hücrelerin apoptozdan kaçmasına ve matrikse invaze olmasına neden olur. COX-2'nin tümör gelişmesine katkısı esas olarak üç şekilde olur: (a) VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin indüklenmesi, (b) antiapoptoz (c) malignite gelişimi [76]. Stroma hücrelerinde ve oral skuamöz hücreli karsinomun invaziv bölgesindeki kanserli hücrelerde yüksek miktarda COX-2 ekspresyonu vardır. COX-2'nin lokal invazyon ve metastaz sürecinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Oral skuamöz hücreli karsinomda COX-2'nin artmış ekspresyonu, tedaviden sonra yüksek bir nüks oranı ile ilişkilidir ve radyoterapiye kötü yanıt verir ve kötü prognozu gösterir [7].

2.3. Bcl-2

25 kDa ağırlığındaki mitokondriyal proteini kodlayan Bcl-2, Bcl gen ailesinin bir üyesidir ve hücreleri apoptozdan koruyan bir protoonkogendir. Bcl-2'nin aşırı sentezlenmesi, hücrenin apoptozise bağlı ölümden kaçmasında ve uzun süre inflamasyon durumunda önemli bir rol oynamaktadır [77]. Normal deride Bcl-2 proteini eksprese eden hücreler; bazal keratinositler, olgun kıl folikülünün üst üçte birlik kısmı sebace bezlerin terminal duktus bölgesi ve ekrin bezlerdir. Keratinositlerin ve melanositlerin farklılaşmasına bağlı olarak Bcl-2 proteininin ekspresyonu ve hücresel oran ters orantılı olarak azalmaktadır [78]. LP'ta hasardan etkilenen bazal tabakadaki hücreler, DNA onarımı için hücre döngüsünü durdurmak,

ciddi şekilde hasar görmüş DNA'lı hücreleri yok etmek için apoptozu indüklemek üzere tasarlanmış bir dizi karmaşık moleküler mekanizmaları tetikler. Bununla birlikte, bazı yazarlar LP'deki epitelial hücrelerin, genellikle hücre proliferasyon oranlarını arttırarak bu hasara cevap verdiğini göstermiştir. LP'ta apoptozu ve epidermal hücre proliferasyonunu uyaran mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Keratinositlerin çoğalması, epidermin sabit kalınlığını korumak için apoptotik hücre ölümüyle sınırlanır. Bu sürecin düzenlenmesi, proapoptotik ve antiapoptotik proteinlerin arasında dinamik bir etkileşimi içerir [79].

Apoptoz hücre ölümünün düzenlenmesi, immünkompetansı muhafaza etmede çok önemlidir. Normal inflamatuvar yanıtta, bağışıklık kazandıran hücreler inflamasyonun akut fazından sonra apoptoz ile yok edilir, ancak bazı hastalıklarda inflamasyon tekrarlayan bir temel üzerinde devam eder [80]. Bcl gen ailesinin çeşitli proteinleri, ya apoptozu önleyerek (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1) ya da arttırarak (Bax, Bik, Bak, Bad, Bcl-xs), programlanmış hücre ölümünün düzenlenmesinde rol alır. Bu proteinlerin birçoğu aynı hücrelerde birlikte eksprese edildiğinden antiapoptotik ve proapoptotik proteinlerin oranı, bir hücrenin apoptotik sinyallere yanıtını belirler [79].

Bcl-2 geni tarafından kodlanan Bcl-2 proteini, çeşitli malign tümörlerin oluşmasında önemli bir role sahiptir. Bcl-2, hücre proliferasyonunu desteklememekle birlikte, hücresel apoptozu uyaran Bad, Bid ve Bax gibi Bcl-2 ailesinin diğer üyelerinin aksine, apoptozu inhibe eder. Bcl-2, ilk önce Tsujimoto ve arkadaşları tarafından foliküler non-Hodgkin lenfoma B hücrelerinden izole edilmiştir ve en iyi araştırılan apoptoz düzenleyici genlerden biridir. Bcl-2 proteininin ekspresyonu çeşitli normal dokularda ve lenfomalarda incelenmiştir. McDonnell ve arkadaşlarının Bcl-2 transgenik fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmanın sonuçları, Bcl-2'nin yüksek ekspresyonunun hücrelerin apoptozunu inhibe edebildiğini ortaya koymuştur [81, 82].

Bcl-2 proteininin, bazı otoimmün inflamatuvar hastalıkların etyopatogenezinde, ayrıca akut promiyelositik lösemide, B hücreli lenfoma gibi hematopoetik malignitelerde ve beta hücreli pankreas kanseri gibi hematopoetik olmayan malignitelerde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir [80].

Bcl-2, hücrenin sağkalımını arttırarak, mutasyonların ve malign transformasyonun kalıcı olarak edinilmesini kolaylaştırır. Hastalığın progresyonunu arttırır. Üstelik, kanser hücrelerinde Bcl-2 ekspresyonunda artış, muhtemelen apoptozu karşı tümör hücresi direncini yansıtır ve kemoterapi-radyoterapi gibi tedavilere yanıtızlığına sebep olabilir [83, 84].

2.4. Ki-67

Ki-67, hücre döngüsünün G1, S, G2 ve M evreleri esnasında var olan, hücre proliferasyonunun gösteren bir işarettir [9].

Adı, orijini aldığı Kiel şehrinden ve 96 oyuklu orijinal klondan türetilmiştir. Antijen başlangıçta karakterize edilmediğinden esas olarak Ki-67 antijeni olarak adlandırılmıştır [85]. Geni 10q25 ter kromozomu üzerinde yerleşmiştir. Kromozom iskelesi olarak bilinen non-histon proteinlerle ilişkilidir [86]. Ki-67, hücre döngüsünün G0 dışındaki tüm aşamalarında bulunan hücrelerin proliferasyonla ilişkili bir antijenidir [87]. Ki-67, çoğalan hücrelerden gelen proteinlerin immüblotlarında görünür moleküler ağırlıkları 395 ve 345 kD olan bir çift bant tespit eder. Proliferasyon belirteci olarak bilinir [88].

Ki-67 proteini, hücre bölünme siklusu boyunca çarpıcı bir uzamsal ve zamansal düzenleme gösteren nükleer bir proteindir. Ki-67 proteini, G1 evresinde nükleoplazmanın, nükleolusun ve nükleusun içinde boyanan çok sayıda küçük ayrı odak bulunduğunu gösterir. S ve G2 evrelerinde, çoğunlukla nükleolusta lokalizedir; mitozda ise tüm kromozomlarda bulunur ve perikromozomal katmanda retiküler bir yapıda bulunur [89].

Proliferatif hücrelerdeki ekspresyon, Ki-67 proteinine karşı geliştirilen antikoları, kanser araştırmasında hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi için paha biçilemez bir araç haline getirmiştir ve çeşitli malignitelerde tanı ve prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır [90]. Bölünen hücrede eksprese edilir ve ekspresyonu meme, yumuşak doku, akciğer, serviks, melanom, hepatoselüler karsinom ve prostat gibi çeşitli tümör tiplerinden bağımsız olarak klinik prognoz ile ilişkilidir [9].

3. MATERYAL-METOT

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 02.06.2015 tarihli ve B.30.2.YYU.0.01.00.00/90 sayılı izni ile yapılmıştır. Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne Haziran 2015-Temmuz 2017 tarihleri arasında başvuran, klinik ve histopatolojik olarak LP tanısı konulan ve daha önce liken planus için sistemik tedavi (sistemik steroid, sistemik retinoik asit vs) almamış ve vücudun % 5'inden fazla tutulum görülen 60 hasta ile 15 inflamatuvar deri hastalığı veya sistemik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllü olgu alınıp prospektif olarak değerlendirildi. Liken planus sebebiyle sistemik tedavi almış olan, histopatolojik olarak tanısı doğrulanmayan hastalar ile çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hasta ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Liken planus tanısı almış olmak
2. Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak
3. Sistemik ve metabolik hastalığı bulunmamak
4. Sigara kullanmamak
5. 18-65 yaş aralığında olmak

3.2. Hastaların Toplanması ve Histopatolojik Değerlendirme

Ayrı zamanlarda polikliniğe başvuran ve klinik olarak LP düşünülen, sistemik tedavi almayan 60 hastadan ve 15 sağlıklı gönüllüden 4 mm ebatlı punch ile deri biyopsi örneği alınıp nötral tamponlanmış % 10'luk formalin çözeltilisinde patoloji laboratuvarına teslim edildi.

Deri biyopsi materyalleri 24 saat nötral tamponlanmış % 10'luk formalin çözeltilisinde fikse edildi. Işık mikroskopunda incelenmek üzere Leica ASP[®] 300 (Leica microsystems, Germany) otomatik vakumlu doku takip cihazında takip edildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan Leica RM[®] 2135 (Leica microsystems, Germany)

marka rotary mikrotom cihazı ile 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Lamlara alınan bu kesitler normal histopatolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı. Liken planus tanısı alan hastalar tedavi başlanıp immünohistokimyasal boyama yapılmak üzere gruplandırıldı.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

İmmünohistokimya (İHK) sal inceleme için olgulara ait formalinle fikse edilmiş-parafine gömülmüş blokların herbirinden polylisinli lamlara 4µ'luk kesitler alındı. Primer antikor olarak Ki-67 Rabbit monoklonal antikor (dilüsyon: 1/150, Katalog no: RM-9106-S1, Thermo Scientific, ABD), COX-2 (dilüsyon: 1/75, Katalog no: RM-9121-S1, Thermo Scientific, ABD) ve Bcl-2 alpha Ab-1 (dilüsyon: 1/75, Katalog no: MS-123-P1, Thermo Scientific, ABD) kullanıldı. Ventana Benchmark XT immünohistokimya otomatik boyama cihazı ile Ventana Ultraview Dab Detection Kit kullanılarak uygun pozitif kontroller eşliğinde boyama yapıldı.

Değerlendirmeler, Olympus BX53F (Olympus, Tokyo, Japan) marka ışık mikroskopunda yapıldı.

İHK' sal incelemede bazal tabakada COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 ile boyanan hücre yüzdesi bir patolog tarafından hesaplandı. Boyanma yoğunluğu göz ardı edildi.

Boyanma yüzdesi: En yoğun boyanmanın gözlemlendiği 4 farklı alan seçilerek, bazal tabakadaki 100 adet hücreye denk gelen alanda, boyanan hücre sayılarak ortalama boyanma yüzdesi hesaplandı.

Daha sonra Olympus E-330 (Olympus imaging corporation, China) fotoğraf makinası ile fotoğrafları çekildi.

3.4. Tedavi Seçimi-Tedavi Süreci ve Sonrası

Histopatolojik olarak LP tanısı alan 60 hastaya tedavi öncesinde asitretin ve prednizolon tedavisinin yan etkileri anlatıldı, kadın hastalara etkili bir kontrasepsiyon önerildi, öncesinde rutin hemogram, biyokimya, lipit profili, crp ve kadın hastalardan beta hcg istendi. Bakılan tetkikler doğaldı ve beta hcg pozitifliği saptanmadı. Hastalardan yazılı onam formu alındı. Tedaviden 3 hafta önce kullanılan topikal steroidler stoplandı. Hastalar prednizolon tedavisi öncesi-sonrası grup ile asitretin tedavisi öncesi-sonrası grup olarak 2 eşit

sayıda gruba ayrıldı. Ayrıca 15 sağlıklı gönüllüden kontrol grubu oluşturuldu. 30 hastaya 0,5mg/kg/gün dozunda asitretin, diğer 30 hastaya ise 0,5mg/kg/gün dozunda sistemik prednizolon tedavisi ayrı zamanlarda başlandı. 0,5 mg/kg/gün dozunda 4 hafta verildikten sonra 8 hafta içerisinde kesilecek şekilde dozu azaltıldı. Tedaviye sadece oral antihistaminikler ve nemlendiriciler eklendi. Her bir hasta aylık poliklinik kontrolüne çağırıldı ve kontrollerde rutin kan tetkikleri istendi. Tedavilere verilen yanıt ve hastaların kliniğine göre asitretin ve prednizolon dozları tedricen azaltıldı. Her bir hasta için tedavi süresi 3 ay olacak şekilde düzenlendi. 3 ayın sonunda klinik lezyonları gerileyen hastaların tedavisi sonlandırıldı, bazı hastalarda tam cevap alınmadığı için tedavi değişikliği yapıldı veya tedavi süresi uzatıldı.

Lezyonların tam olarak gerilemesi ve yerinde postinflamatuvar pigmentasyon kalması kür; lezyonlarda % 50'ye yakın gerileme olması veya saçlı deri için eritem, deskuamasyon gibi bulguların üç aylık tedavi sonrasında da kısmen görülmesi kısmi iyileşme olarak tanımlandı. Her bir hastadan 3 aylık tedavi süresi ve takip sonrasında tedavi öncesi alınan biyopsi yerine yakın postinflamatuvar makülden veya liken papülünden, kontrol amaçlı 4 mm ebatlı punch biyopsi alınıp yukarıda daha önce anlatıldığı üzere immünohistokimyasal değerlendirme yapılmak üzere patoloji laboratuvarına teslim edildi. LP tanısı alan 60 hastanın asitretin ve prednizolon tedavisi öncesindeki ve bu ilaçlarla 3 aylık tedavi sonrasındaki biyopsi materyali ile sağlıklı gönüllülerden alınan 15 adet biyopsi materyali COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 ile immünohistokimyasal inceleme için yukarıda anlatıldığı şekilde kesit alınıp ayrı ayrı boyandı. Kesit alma işlemi sırasında prednizolon grubundaki 2 hastanın biyopsi dokusu bittiği için prednizolon tedavisi sonrası immünohistokimyasal değerlendirmeleri yapılamadı. Prednizolon tedavisi öncesi-sonrası gruptaki bu 2 hasta İHK'sal değerlendirmeye dahil edilmedi.

Sonuç olarak prednizolon tedavisi öncesi-sonrası gruptaki 28 hasta ile asitretin tedavisi öncesi-sonrası gruptaki 30 hasta için immünohistokimyasal değerlendirme yapıldı. Tedavi almadan önceki COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 düzeyleri ile tedavi aldıktan sonraki COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 değerleri karşılaştırıldı. Her bir hasta için asitretin ve prednizolon tedavilerinin öncesi ve sonrası, COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 ile ayrı ayrı, immünohistokimyasal olarak bazal tabakada ve boyanan hücre yüzdesi sayısal olarak not edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

3.5. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Ayrıca, gruplarda ayrı ayrı olmak üzere tedavi öncesi ile tedavi sonrası değerleri karşılaştırmada Eş yapma t testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde p değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan klinik ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 58 liken planus hastasının 27'si kadın (% 46,6) (ortalama yaş $47,63 \pm 12,46$), 31'i ise erkekti (% 53,4) (ortalama yaş $40,16 \pm 12,36$). Hastaların yaşları 18-65 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş $43,64 \pm 12,86$ idi. Kontrol grubunu ise 8'i kadın (% 53,3) (ortalama yaş $38,50 \pm 10,86$), 7'si erkek (% 46,7) (ortalama yaş $53,29 \pm 11,70$) olmak üzere toplam 15 kişi oluşturuyordu. Kontrol grubunun yaşları 20-65 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $45,40 \pm 13,26$ idi. Liken planus hasta grubuyla kontrol grubu yaş ortalaması ve cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 2: Liken planus ve kontrol grubuna ait demografik veriler

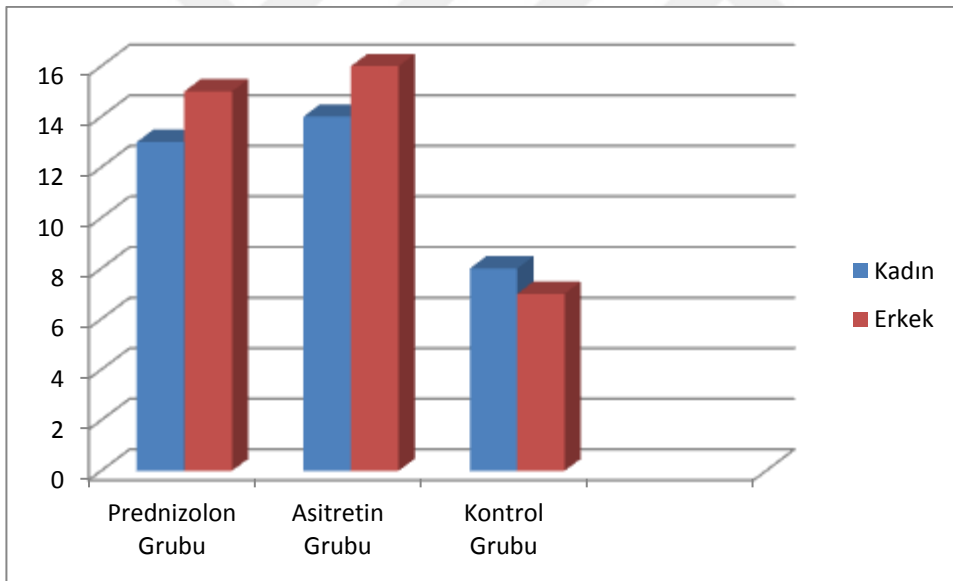
	n	Cinsiyet		Minimum Yaş	Maksimum Yaş	Ortalama Yaş
		Erkek (n)	Kadın (n)			
Prednizolon Grubu	28	15	13	18	65	$38,50 \pm 12,52$
Asitretin Grubu	30	16	14	21	65	$48,43 \pm 11,39$
Kontrol	15	7	8	20	65	$45,40 \pm 13,26$

Çalışmaya alınan hastaların 47'sinde (% 81) klasik LP, 7'sinde (% 12,1) hipertrofik LP, 4'ünde (% 6,9) ise liken planopilaris vardı. Oral mukozal tutulum, hastaların 19'unda (% 32,7), tırnak tutulumu ise hastaların 11'inde (% 18,9) mevcuttu. Longitudinal çizgilenme tırnak tutulumu olan hastaların tamamında mevcutken bir hastada ek olarak melanonishi striata bulunuyordu. Klasik LP olgularını 24 kadın 23 erkek, liken planopilaris olgularını 3 erkek 1 kadın, hipertrofik LP olgularını 5 erkek 2 kadın oluşturuyordu.

Prednizolon başlanan 28 hastanın 13'ü kadın 15'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması $38,50 \pm 12,52$ (min:18, max:65) idi. 3 aylık izlem sonunda klasik LP olan 22 hastanın tamamında kür sağlanırken, liken planopilarisli 4 hasta ve hipertrofik LP'li 2 hastada kısmi

iyileşme oldu. Klasik LP'li hastalarda prednizolon tedavisiyle 3 aylık izlem sonunda anlamlı derecede iyileşme sağlandı ($p<0,001$). Prednizolon tedavisinin en sık görülen yan etkisi cushingoid görünüm (% 83) idi. Tedaviye bağlı diyabet, adrenal yetmezlik, hipertansiyon, peptik ülser, psikoz, aseptik nekroz, immünosüpresyon ve infeksiyon, stria, hipertrikoz gibi yan etkiler gözlenmedi.

Asitretin başlanan 30 hastanın 14'ü kadın 16'sı erkekti. Hastaların yaş ortalaması $48,43 \pm 11,39$ idi. Klasik LP olan 25 hastanın 23'ünde (% 92) 3 aylık izlem sonunda kür sağlanırken, hipertrofik LP'li 4 olguda (%80) kür 1'inde ise kısmi iyileşme gözlemlendi. Asitretin tedavisi başlanan hipertrofik LP'li ve klasik LP'li hastalar arasında 3 aylık izlem sonunda gözlenen iyileşme oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Asitretin tedavisine bağlı en fazla görülen yan etki keilit (% 90) idi. Bir hastada tedavinin 2. ayından sonra asitretine bağlı AST ve ALT bazale göre 3 kata yakın yükselme gösterdi.



Grafik 1. Çalışmaya alınan hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Lezyonların başlangıç süresi ve cinsiyet ile 3 aylık izlem sonucunda alınan cevap arasında her iki tedavi grubunda da anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Prednizolon kullanan grupla asitretin kullanan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yoktu ($p>0,05$).

Klasik LP'li hastaların 45'i (% 95,7) kür, 2'si (% 4,3) kısmi iyileşme, hipertrofik LP'li hastaların 4'ü (% 57,1) kür 3'ü (% 42,9) kısmi iyileşme, liken planopilarisli hastaların 4'ünde (% 100) ise kısmi iyileşme oldu. Klasik LP'li hastalarda 3 aylık izlem sonunda anlamlı derecede iyileşme sağlandı ($p<0,001$). Toplamda kür sağlanan hasta sayısı 49 (% 84,5) kısmi iyileşme sağlanan hasta sayısı ise 9 (% 15,5) idi.

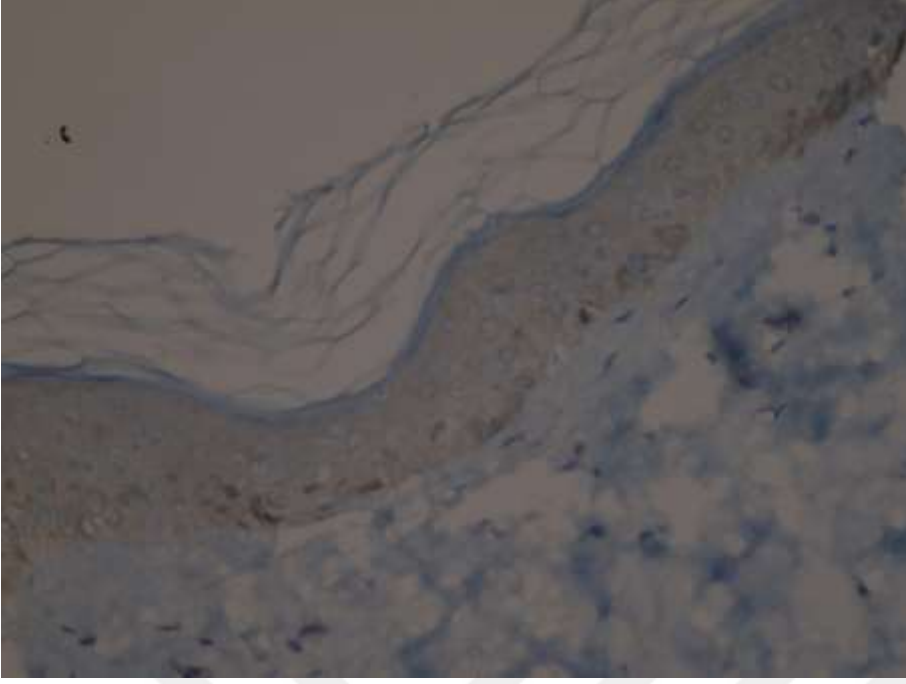
4.1.TEDAVİ ÖNCESİ

4.1.1. Liken Planus Grubu- Kontrol Grubu

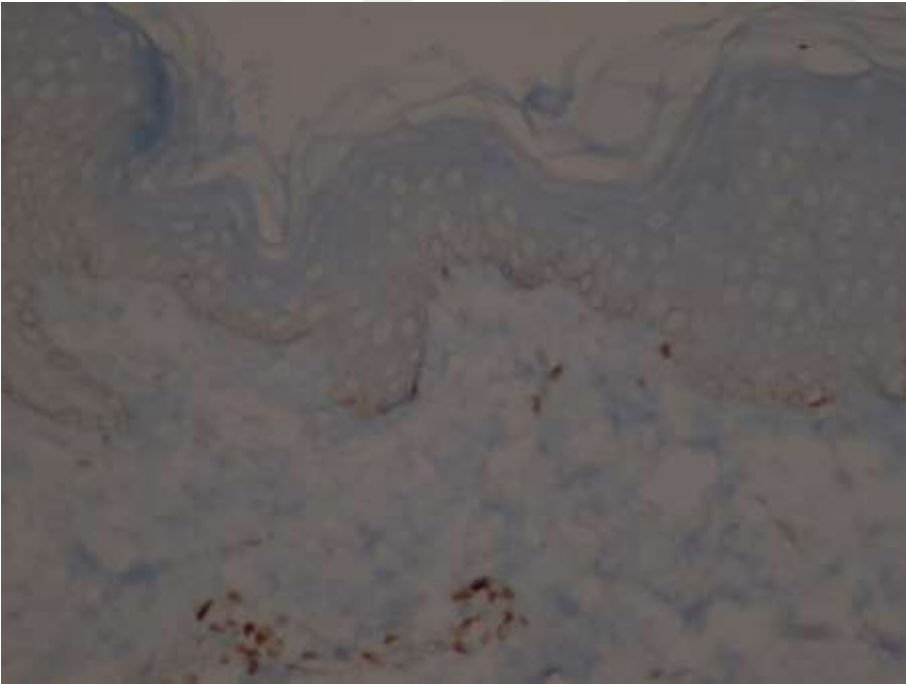
COX-2 ile prednizolon tedavisi öncesi örneklerin (10/28) % 36'sı pozitif boyanırken tedavi sonrasında ise bu oran (4/28) % 14'tü. Asitretin tedavisi öncesi örneklerin (9/30) % 30'u pozitif boyanırken tedavi sonrası bu oran (4/30) % 13'tü. Kontrol grubunda ise bu oran (2/15) % 13'tü. Her iki tedavi grubu öncesi COX-2 ekspresyonu gösteren örnek sayısı % 31 iken tedavi sonrasında bu oran % 14'e düştü. Tedavi öncesinde ve sonrasında gruplar arasında ekspresyon gösteren preparat sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). COX-2 ile ekspresyon gösteren preparat sayıları tedavi sonrasında her iki grup için de anlamlı olarak düştü ($p<0,05$).

Bcl-2 ile prednizolon tedavisi öncesi örneklerin (28/28) % 100'ü pozitif boyanırken tedavi sonrasında ise bu oran (27/28) % 96 idi. Asitretin tedavisi öncesi örneklerin (30/30) %100'ü pozitif boyanırken tedavi sonrası bu oran (30/30) % 100'dü. Kontrol grubunda ise bu oran (12/15) % 80'di. Tedavi öncesinde ve sonrasında gruplar arasında ekspresyon gösteren preparat sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

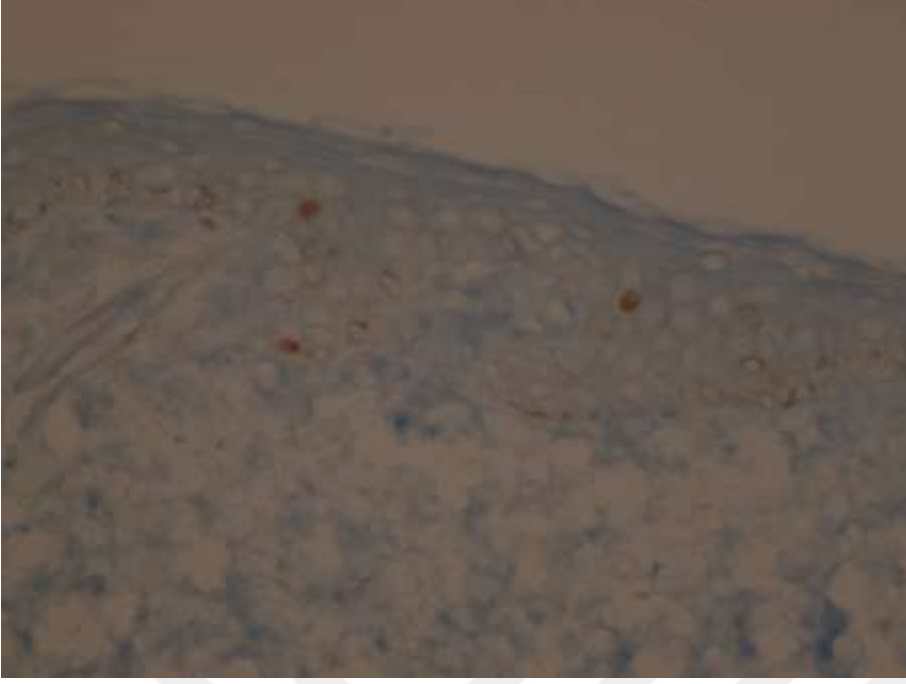
Ki-67 ile prednizolon tedavisi öncesi örneklerin (28/28) % 100'ü pozitif boyanırken tedavi sonrasında da bu oran (28/28) % 100 idi. Asitretin tedavisi öncesi olan gruptaki örneklerin (30/30) % 100'ü pozitif boyanırken tedavi sonrası bu oran (30/30) % 100'dü. Kontrol grubunda da bu oran (15/15) % 100'dü. Tedavi öncesinde ve sonrasında gruplar arasında ekspresyon gösteren preparat sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).



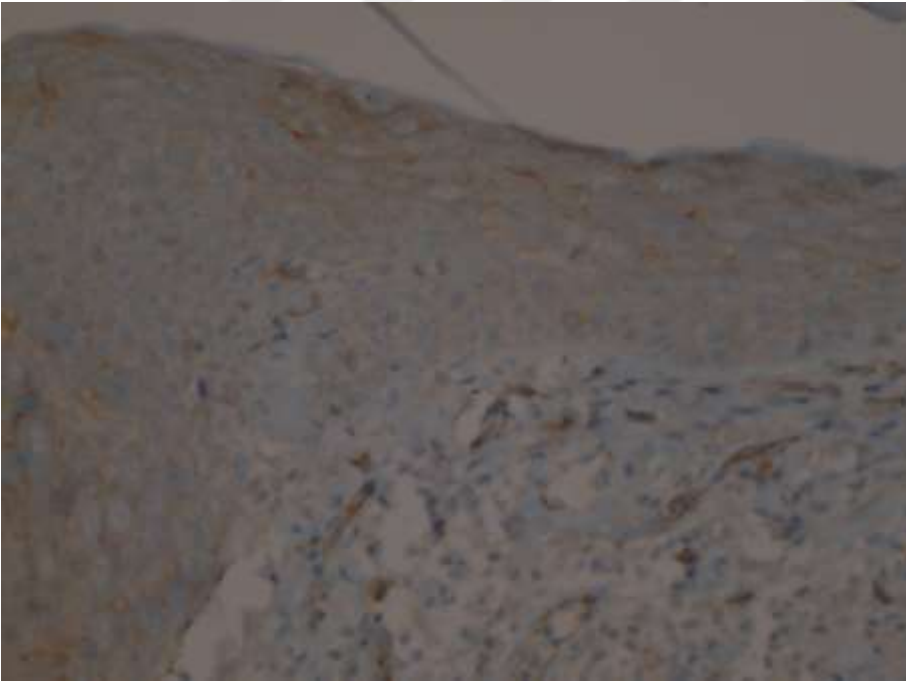
Resim 4: Kontrol grubunda bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



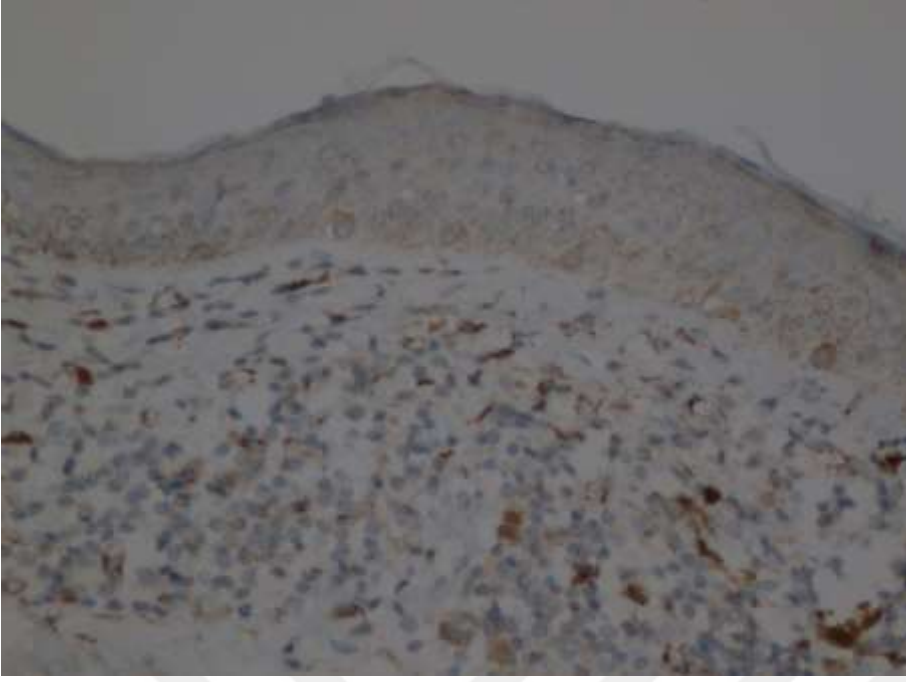
Resim 5: Kontrol grubunda bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



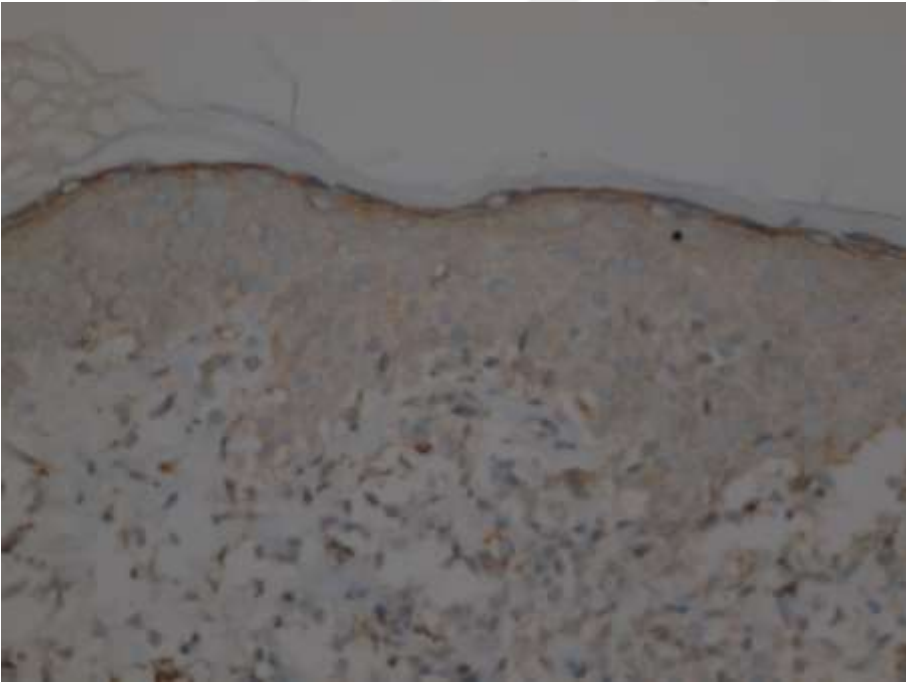
Resim 6: Kontrol grubunda bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



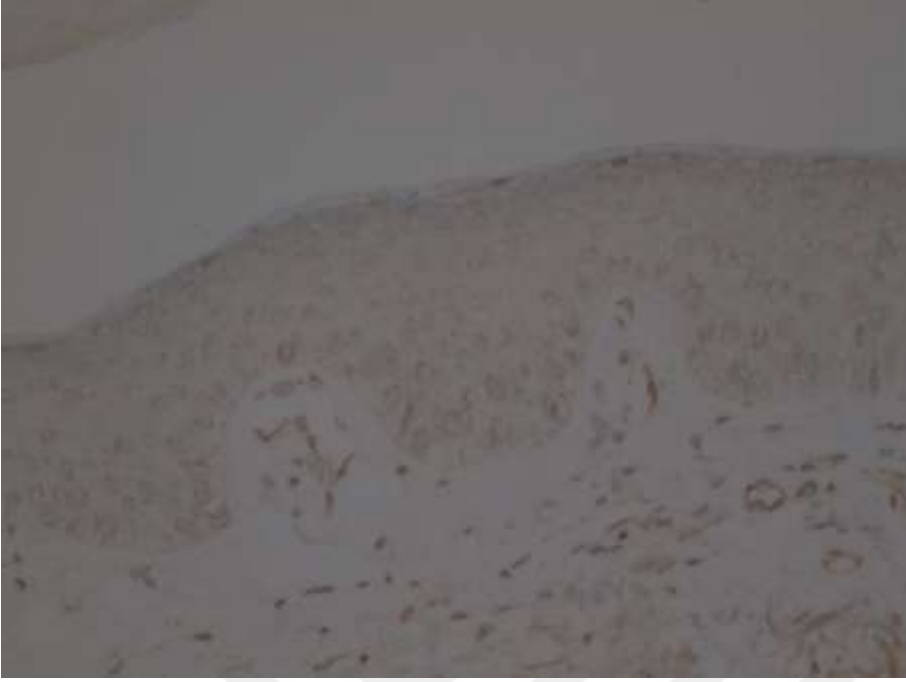
Resim 7: Prednizolon tedavisi öncesinde bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler



Resim 8: Prednizolon tedavisi sonrasında bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



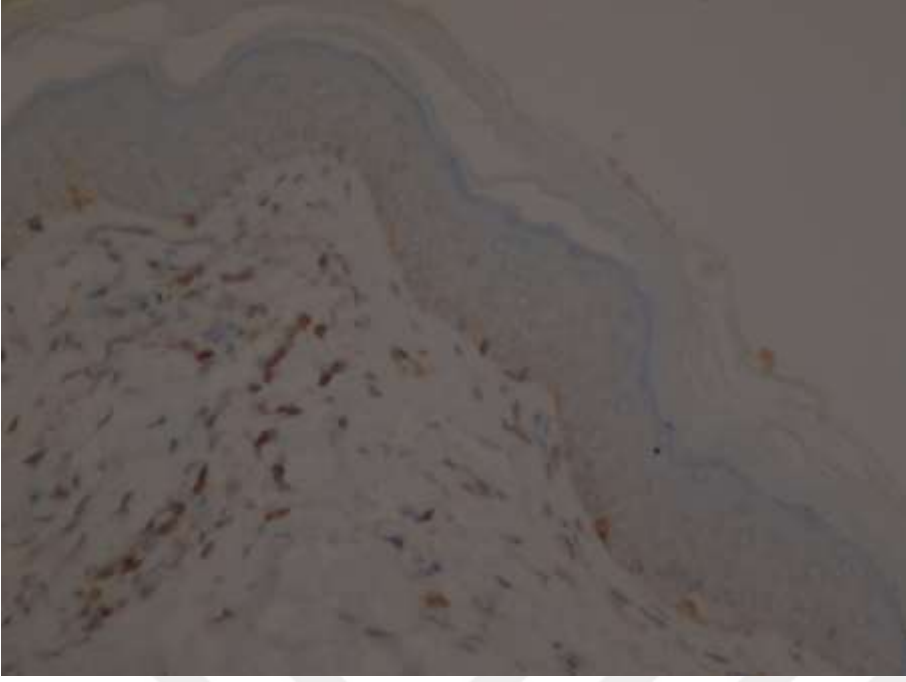
Resim 9: Asitretin tedavisi öncesinde bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



Resim 10: Asitretin tedavisi sonrasında bazal tabakada COX-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



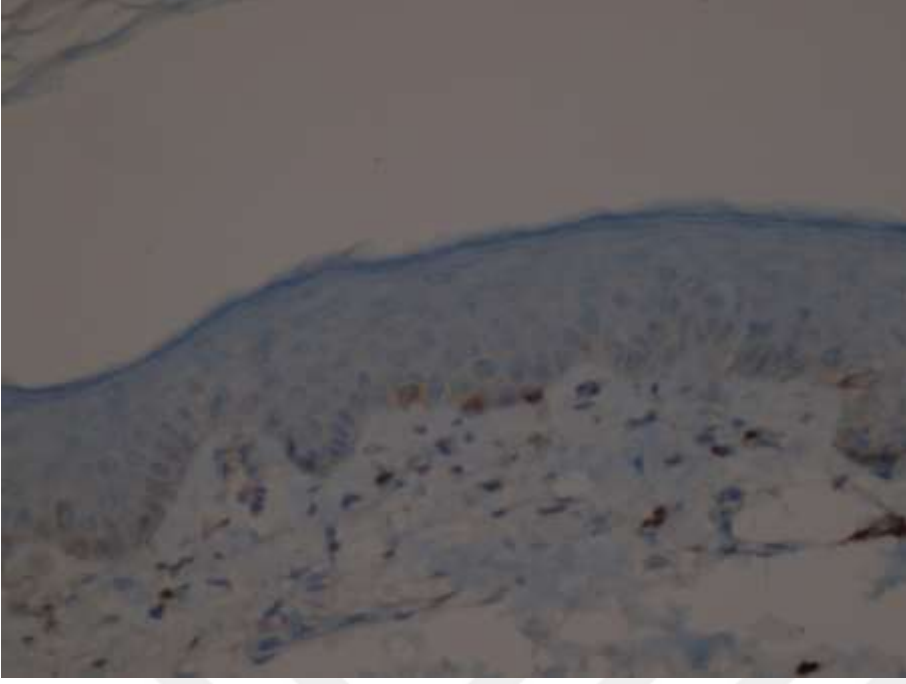
Resim 11: Prednizolon tedavisi öncesinde bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



Resim 12: Prednizolon tedavisi sonrasında bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



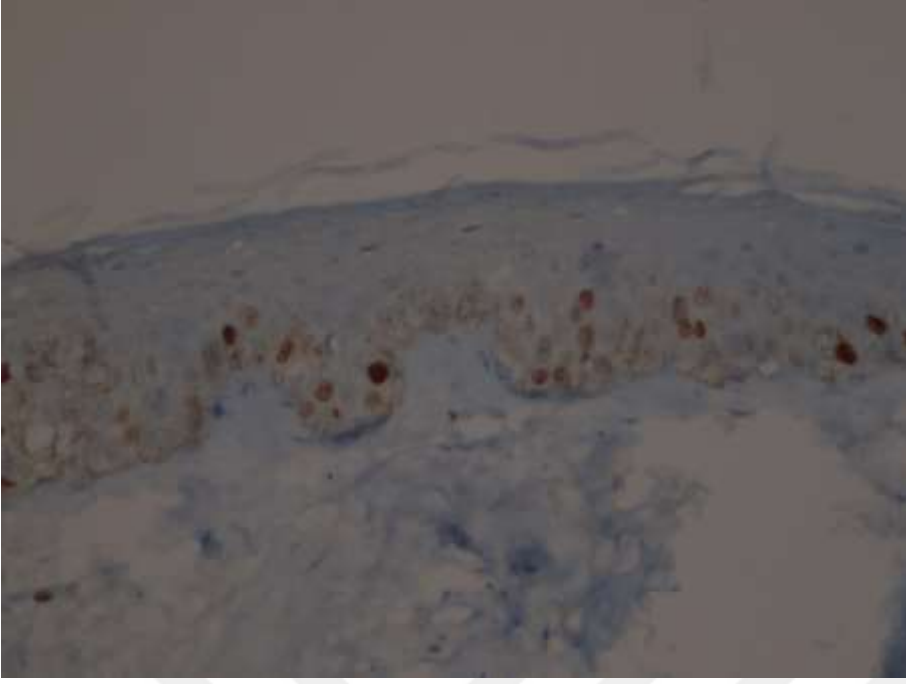
Resim 13: Asitretin tedavisi öncesinde bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



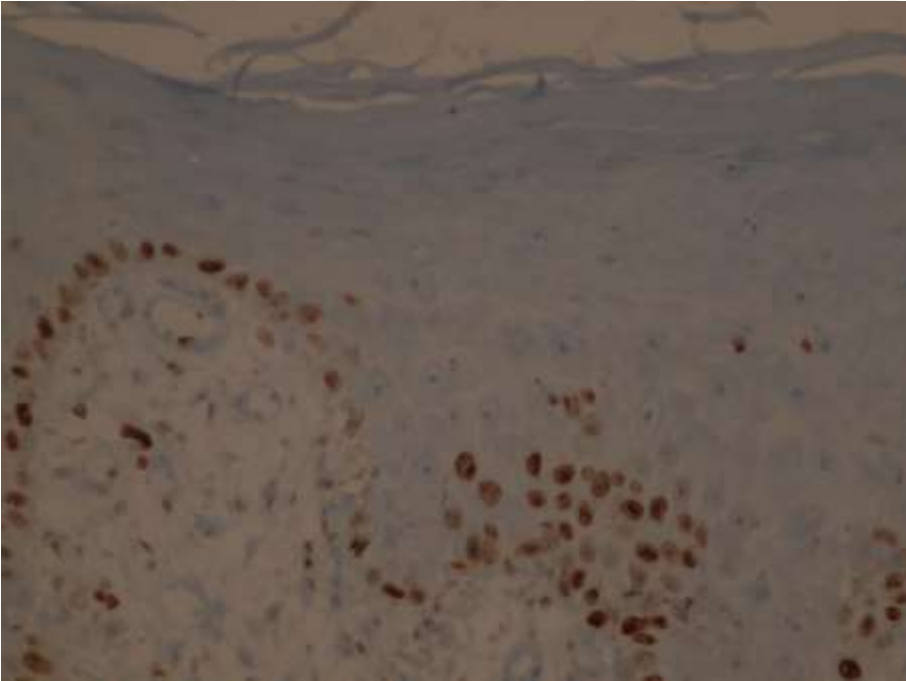
Resim 14: Asitretin tedavisi sonrasında bazal tabakada Bcl-2 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



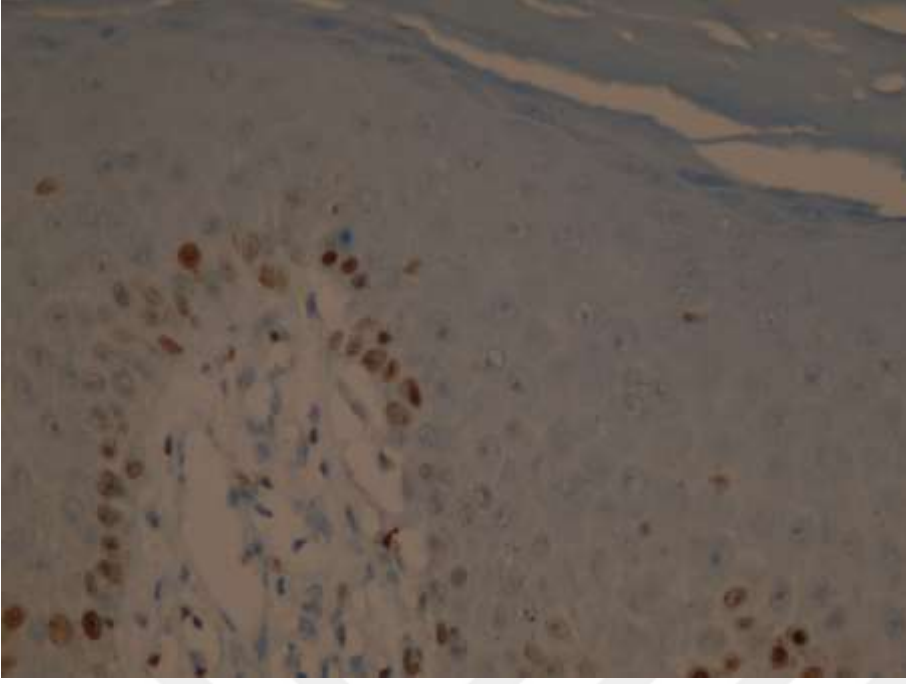
Resim 15: Prednizolon tedavisi öncesinde bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



Resim 16: Prednizolon tedavisi sonrasında bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



Resim 17: Asitretin tedavisi öncesinde bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)



Resim 18: Asitretin tedavisi sonrasında bazal tabakada Ki-67 ekspresyonu gösteren keratinositler (x400)

Tablo 3: Prednizolon ve asitretin gruplarının tedavi öncesi-sonrası ve kontrol grubu ile Ki-67, Bcl-2, COX-2 ekspresyonları

Proteinler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		Kontrol Grubu n=15	p
	Prednizolon Grubu n=28	Asitretin Grubu n=30	Prednizolon Grubu n=28	Asitretin Grubu n=30		
Ki-67 (n-%)	(28/28) % 100	(30/30) % 100	(28/28) % 100	(30/30) % 100	(15/15) % 100	P>0,05
Bcl-2 (n-%)	(28/28) % 100	(30/30) % 100	(27/28) % 96	(30/30) % 100	(12/15) % 80	P>0,05
COX-2 (n-%)	(10/28) % 36	(9/30) % 30	(4/28) % 14	(4/30) % 13	(2/15) % 13	P<0,05

➤ **Liken Planuslu Hastaların Derisinde;**

1. Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $50,66 \pm 23,37$
2. Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $4,29 \pm 2,87$
3. COX-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $0,36 \pm 0,55$ idi.

➤ **Kontrol Grubu Derisinde;**

1. Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $10,80 \pm 8,69$
2. Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $0,93 \pm 0,59$
3. COX-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $0,13 \pm 0,55$ idi.

Ki-67 ve Bcl-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi liken planuslu bütün hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$).

COX-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi, liken planuslu hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Tablo 4: Ki-67, Bcl-2 ve COX-2 ile tedavi öncesi gruba kontrol hastalarının boyanma yüzdeleri

Proteinler	Liken Planus Grubu n= 58	Kontrol Grubu n= 15	<i>p</i>
Ki-67 (%)	50,66±23,37	10,80±8,69	p<0,001
Bcl-2 (%)	4,29±2,87	0,93±0,59	p<0,001
COX-2 (%)	0,36±0,55	0,13±0,55	p>0,05

4.1.2. Prednizolon Grubu-Asitretin Grubu

➤ Prednizolon Grubu

1. Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: 51,79 ± 25,01
2. Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: 4,79 ± 2,47
3. COX-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: 0,36 ± 0,49 idi.

➤ Asitretin Grubu

1. Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: 49,60 ± 22,10
2. Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: 3,83 ± 3,17
3. COX-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: 0,37 ± 0,61 idi.

Ki-67, Bcl-2, COX-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi prednizolon grubu ile asitretin grubu arasında anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05).

4.2.TEDAVİ SONRASI

4.2.1. Prednizolon Grubu

1. Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $18,75 \pm 13,14$
2. Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $1,93 \pm 1,59$
3. COX-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $0,14 \pm 0,36$ idi.

Prednizolon tedavisi sonrası Ki-67 ve Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi anlamlı azalma gösterdi ($p < 0,001$). COX-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

4.2.2. Asitretin Grubu

1. Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $32,67 \pm 25,50$
2. Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $1,80 \pm 1,37$
3. COX-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi: $0,17 \pm 0,46$ idi.

Asitretin tedavisi sonrası Ki-67 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi anlamlı azalma gösterdi ($p < 0,05$). Bcl-2 ile bazal tabakada boyanma yüzdesi anlamlı azalma gösterdi ($p < 0,001$). COX-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi ise tedavi sonrasında öncesine göre azalmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

4.2.3. Prednizolon- Asitretin Grubu

Prednizolon ve asitretin tedavisi sonrasında Ki-67 ile boyanma yüzdesi her iki grup için anlamlı derecede azalma göstermesine rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Her iki grup için sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$).

Prednizolon ve asitretin tedavisi sonrasında Bcl-2 ile boyanma yüzdesi her iki grup için anlamlı derecede azalma göstermesine rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Her iki grup için $p<0,001$).

Prednizolon ve asitretin tedavisi sonrasında COX-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi azalmasına rağmen, bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 5: Tedavi gruplarının karşılaştırılması

Proteinler	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Prednizolon Grubu	Asitretin Grubu	P değeri	Prednizolon Grubu	Asitretin Grubu	P
Ki-67 (%)	51,79±25,01	49,60±22,10	$p>0,05$	18,75±13,14	32,67±25,50	$p<0,05$
Bcl-2 (%)	4,79±2,47	3,83±3,17	$p>0,05$	1,93±1,59	1,80±1,37	$p>0,05$
COX-2 (%)	0,36±0,49	0,37±0,61	$p>0,05$	0,14±0,36	0,17±0,46	$p>0,05$

4.2.4. Tedavi Sonrası Liken Planus Grubu- Kontrol Grubu

Tedavi sonrasında iyileşen LP'li deri, sağlıklı kontrollerin derisine göre anlamlı derecede yüksek oranda Ki-67 ve Bcl-2 eksprese ederken ($p<0,05$); COX-2 ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Tablo 6: Tedavi sonrası liken planus ile kontrol karşılaştırılması

İmmünohistokimyasal boyalar	Tedavi Sonrası Liken Planuslu Deri	Normal Deri	<i>p</i>
Ki-67 (%)	25,95±21,49	10,80±8,69	p<0,05
Bcl-2 (%)	1,86±1,47	0,93±0,59	p<0,05
COX-2 (%)	0,16±0,41	0,13±0,35	p>0,05



TARTIŞMA

Literatürden farklı olarak çalışmaya alınan hastalarda erkek oranı daha fazlaydı. Çalışmamızda görülen mukozal tutulum oranı literatürlerde bildirilen oranla benzerdi. Hastaların tırnak tutulum oranı literatürde bildirilen oranlardan daha yüksekti.

Hepatit C'nin LP ile ilişkisi belirginken hepatit B'nin, hepatit B aşısından sonra liken planus tanımlayan nadir olgular dışında liken planus ile ilişkili görünmemektedir [13]. Çalışmamızda yer alan hiçbir hastada hepatit B ve hepatit C ile enfeksiyon saptanmadı.

Kutanöz LP'de asitretin ve prednizolon tedavileri verilerek COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 düzeylerini karşılaştıran bu çalışmayı ilk defa biz yaptık.

Normal epidermiste apoptoz sadece stratum korneum'da tanımlanır; epidermisin yüzeysel tabakasındaki keratinositler apoptozise uğrar ve bazal hücre tabakasındaki hücrelerin çoğalmasını düzenler veya dengeler. Dahası, normal epidermisteki germinatif bölmedeki fizyolojik apoptoz varlığı gösterilmiştir [8]. Apoptotik keratinositler psöriyazis ve liken planus gibi hastalıklarda görülebilir [5]. LP bazal keratinositlerin CD8 + lenfositler tarafından otoimmün yıkımı ile ilişkili bir hastalıktır [23]. Sonuçta bazal keratinositlerin dejenerasyonu, homojen eozinofilik globüller şeklinde görünen kolloid (Civatte, hiyalin, sitoid) cisimler oluşturur [3].

İnsan derisinde Bcl-2, bazal hücre tabakasında lokalizedir, suprabazal katmanlarda bulunmaz. Aktif olarak çoğalan hücreler, kendilerini apoptotik uyarılara karşı koruyan Bcl-2'yi eksprese eder [8].

Keratinositlerin büyümesi, Bcl-2, p53 gibi hücre molekülleri arasındaki hassas bir denge ile düzenlenir. Bcl-2, p53'le ters ilişkili olan anti-apoptotik bir moleküldür, çünkü ekspresyonu, hücrel apoptozisi önler [80]. Bcl-2 keratinositlerin kök hücrelerinin korunmasında önemli bir role sahiptir ve epitel hücrelerini ölümden korur. Suprabazal katmanlarda olmaması, Bcl-2'nin farklılaşma sürecinin tamamlanması için gerekli olmadığını gösterir [8].

Abdel-Latif ve arkadaşlarının LP'li 25 hasta ile yaptıkları çalışmada Bcl-2'nin bazal hücrelerdeki ekspresyonu % 72 olguda negatifti; LP'li hastalar ile kontroller arasında anlamlı fark yoktu. LP'li 15 vakada (% 60) Bcl-2 inflamatuvar infiltrasyonda eksprese edildi ve 12 olguda hafif ekspresyon mevcuttu (% 48). Kutanöz LP ile karşılaştırıldığında, oral LP'de

epitel hücreleri tarafından Bcl-2 ekspresyonunda anlamlı farklılık görülmedi. LP hastaları ile kontrol hastalarının Bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [79].

Çalışmamızda liken planuslu hastalarda kontrol grubuna göre Bcl-2 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Abdel-Latif ve arkadaşlarının çalışmasında hasta sayısı 25 liken çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 58 hasta ile çalışıldı.

Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu, fizyolojik olarak apoptozisi engeller [91]. Boyd ve arkadaşlarının çalışmasında Bcl-2'nin epidermal ekspresyonu Lp'de düşük bulunmuş, ancak infiltrattaki lenfositlerde belirgin gözlenmiştir [92].

Gonzalez ve arkadaşları, Oral LP lezyonlarının bazal epitel tabakasındaki Ki-67 ve inflamatuvar infiltrattaki Bcl-2 arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulmuşlardır ki bu epiteldeki proliferatif olayların ve infiltrattaki antiapoptotik olayların patojenik önemini belirtmektedir [93]. Piattelli ve arkadaşlarının izotretinoin ile tedavi edilen oral liken planusta izotretinoinin apoptotik süreç üzerine etkisini araştırdığı çift kör bir çalışmada, biyopsi ile kanıtlanmış OLP'li on hastaya 4 ay boyunca % 0,1 izotretinoin jel ve on hastaya ise plasebo tedavisi verildi. Lezyonlar histolojik ve immünohistokimyasal olarak Bcl-2 ve Ki-67'ye karşı uygulanan antikolar ile analiz edildi. Özellikle bazal tabakada Ki-67 ve Bcl-2, tedaviden sonra öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artarken, apoptotik cisimlerin azaldığı tespit edilmiştir [94]. Oral liken planusta kutanöz forma göre hücrel apoptozis belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Abdel-Latif ve arkadaşları oral LP'de daha yüksek sitotoksik molekül ekspresyonunun ya da antiapoptotik faktörlerin daha düşük seviyelerde olmasının bu durum ile ilgili olabileceğini bildirmiştir [79].

Kutanöz liken planusta tedavi sonucunda Ki-67 ve Bcl-2'nin azalması ve oral liken planusta tedavi ile artması liken planus varyantlarının farklı histopatolojik davranışıyla ilgili olabilir. İlacın topikal uygulamasıyla hücre üzerinde daha yüksek konsantrasyon elde edilmesi ile ilgili ilaç etkisinden olduğu şeklinde de değerlendirilebilir.

Tekrarlayan aftöz ülserasyonda apoptoz düzenleyici protein Bcl-2'nin ekspresyonu ile ilgili Pinto Rodrigues ve arkadaşlarının 30 hastada ve 6 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada Bcl-2 gruplar arasında belirgin farklılıklar göstermedi [95]. Hussein ve arkadaşlarının çalışmasında liken planuslu deride Bcl-2 ekspresyonu çalışmamıza benzer şekilde normal deriden daha fazla bulunmuştur [96]. Domyati ve arkadaşları yaptıkları çalışmada topikal kalsipotriol tedavisinden sonra, psöriyatik deri keratinositlerinde Bcl-2'nin ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir [97].

Shailaja ve arkadaşlarının yaptığı, oral epitelyal displazi ve oral liken planus vakalarında Ki-67, Bcl-2 belirteçlerinin immünohistokimyasal ekspresyonu ile malign transformasyon oranının değerlendirildiği 60 hastadan alınan biyopsi örneği ile sağlıklı mukozadan alınan 10 örneğin incelendiği çalışmada; Ki-67, Bcl-2 ekspresyonu sağlıklı oral mukoza için % 22,5 pozitif iken, oral LP'ta (% 54,9) ve oral epitelyal displazide (% 64,9) anlamlı derecede pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur [83]. Çalışmamızda da benzer şekilde Ki-67 ve Bcl-2 ekspresyonu kutanöz LP'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Koçak ve arkadaşlarının yaptığı psöriyazisi olan 26 hastanın lezyonlu biyopsi örnekleri ile 5 kontrolden alınan biyopsi örneklerinin Bcl-2 ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle incelendiği çalışmada, normal deri ile karşılaştırıldığında psöriyazisli deride Bcl-2 ekspresyonu önemli ölçüde azdı [91]. Çalışmamızda Bcl-2 ekspresyonu LP'li hastalarda normal deriye göre daha yüksekti ve tedavi sonrasında düşüş gösterdi. Liken planusta tedavi sonrasında lezyonların düzelmesi apoptozisin durduğunu ya da azaldığını düşündürür Ancak tedavi sonrasında düşük Bcl-2 ekspresyonu beklenmedik bir bulgudur ve bunun liken planusta apoptozisi diğer mekanizmalar kadar etkilemediğini ve Bcl-2'nin önemli bir antiapoptotik katkısının olmadığını düşündürebilir. Aynı zamanda LP'nin hiperproliferasyonla seyredebileceğini savunan çalışmaları da destekleyicidir.

Ki-67 proteini hücre proliferasyonu için gereklidir ve proliferasyon belirteci olarak yaygın kullanılır. Normal deride Ki-67 eksprese eden hücreler % 1-3'tür ve çoğunlukla bazal ve suprabazal tabakalarda bulunur [8].

Kupnicka ve arkadaşlarının plak tip psöriyaziste fototerapinin Ki-67 ekspresyonu üzerine etkisini araştırdığı 10 hastayı içeren çalışmada fototerapi sonrası Ki-67 ekspresyonu öncesine göre anlamlı derecede düşüş göstermiştir [98]. Kutanöz liken planusta yaptığımız çalışmada da benzer sonuç elde edildi. Tedavide verilen ilaçların antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileriyle kutanöz liken planustaki Ki-67 ve Bcl-2 ekspresyonunu azalttığı düşünüldü.

Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada akut generalize ekzantematöz püstüloz ile püstüler psöriyazis'te Ki-67 antijen düzeyinin artmış olarak bildirilmiştir [9]. Oral LP'de Ki-67 düzeyinin yüksek olması, muhtemelen, hücrelerin siklik parçalanmasının çoğalmaya yol açması nedeniyle, ikincil bir proliferatif bozukluğa sahip olabileceğini teyit eder [99]. İnflamatuvar infiltrat, makrofaj inhibisyon faktörü(MIP), RANTES ve COX-2 aracılığıyla apoptoz inhibisyonu ve artmış epitel hücre proliferasyonundan sorumlu olabilmektedir [100]. Liken planusun hipertrofik formu ve oral formu premalign olarak kabul edilmesine rağmen

hastalığın diğer formlarının malign özelliğinin olmadığı düşünülmektedir. Ki-67 ve Bcl-2 düzeyinin liken planusta bazal tabakada artmış olmasının sebebi, kutanöz liken planusun oral liken planusta olduğu gibi hücre hasarına sekonder proliferatif bir hastalık olabileceğini düşündürür.

Adışen ve arkadaşları psöriyazisli hastalarda metilprednizolon aseponat ve kalsipotriyol tedavilerinden sonra Ki-67 düzeyinin azaldığını ve Bcl-2'nin ise arttığını bildirdiler [8].

Siklooksijenaz 2 (COX-2), inflamasyonda ve karsinogenezde önemli bir rol oynamaktadır. COX-2'nin aşırı ekspresyonu, tümör gelişiminde, metastazda, anjiyogenezde ve apoptozun inhibisyonunda önemlidir [101]. COX-2 geninin ekspresyonu glukokortikoidlerle ve IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerle bastırılabilir [76]. Normal epitel ile karşılaştırıldığında COX-2 ekspresyonu oral LP epitelinde belirgin şekilde artmış ve bu durum, hastalık şiddetiyle korele bulunmuştur [73].

El-Rifaie ve arkadaşları kutanöz LP hastalarından lezyonel ve nonlezyonel biyopsilerde COX-2 ekspresyonu düzeyinin, normal deri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttığını göstermiştir [6]. Çalışmamız bu durumu desteklememiştir.

Arreaza ve arkadaşlarının 34'ü OLR(oral likenoid reaksiyon) tanılı ve 31'i OLP(oral liken planus) tanılı toplam 65 olguda COX-2 ve Bcl-2 ekspresyonlarını araştırdıkları retrospektif çalışmada OLR tanılı hastaların % 53'ünde (18/34) COX-2 pozitif, OLP grubunda örneklerin % 81'i (25/31) COX-2 için pozitif boyandı. Bcl-2 proteininin ekspresyonu ile ilgili olarak, örneklerin % 76'sı (26/34) OLR'de pozitif iken, OLP'li grupta % 97 (30/31) pozitif [80].

Çalışmamızda COX-2 ile ekspresyon gösteren preparat sayıları tedavi sonrasında her iki grup için de anlamlı olarak düştü. Tedavi sonucunda; kontrol grubuyla COX-2 ekspresyonu gösteren preparat sayısı arasında anlamlı farklılık yoktu. Ama COX-2 ile ekspresyon gösteren hücre yüzdeleri her iki tedavi grubunda da anlamlı düşüş göstermedi. COX-2 ekspresyon düzeyinin oral liken planus patolojisinde rol aldığı gösterilmiştir; kutanöz LP'de de rol oynayabilir.

Retinoidler biyolojik etkilerini DNA transkripsiyonu üzerindeki etkileri sonucu gösterirler [66]. Retinoidlerin LP tedavisinde hangi yolla terapötik etkiye sahip olduğunu açıklamak için immünmodülasyon, antiinflamasyon, antiproliferatif etkiler ve epidermal proliferasyon ve farklılaşmayı düzenleyen çeşitli potansiyel mekanizmalar önerilmiştir [52]. Yazarlar, kutanöz LP'de asitretini birinci basamak tedavisi olarak öneriyorlar. Asitretin,

LP'nin hiperkeratotik varyantında keratinizasyon üzerinde modüle edici etkisi nedeniyle de tercih edilebilir [69].

Retinoidlerin hastalarda deri kanserine karşı profilaktik olarak kullanımı ile ilgili çok sayıda rapor bildirilmiştir [69]. Çalışmamızda asitretinin hipertrofik LP'de % 80 kür sağlaması ve Ki-67 ile Bcl-2 düzeyini düşürdüğünü göz önüne aldığımızda, asitretinin hipertrofik LP'deki malign potansiyeli engelleyebileceği düşünülebilir. Dahası, tedavi verilen bütün hastalarda ciddi yan etki yaratmaması ve % 90 oranında kür sağlaması sebebiyle uygun hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilebilir.

Sistemik kortikosteroidler 4-6 hafta boyunca verilip sonraki 4-6 haftada da düşülerek kesildiği dozlarda (30-80 mg/gün prednizolon) sıklıkla faydalı ve etkilidir [10]. Çalışmamızda da 0,5 mg/kg/gün dozda 4 hafta başlanıp sonrasında 8 haftada kesilecek şekilde dozu azaltılan hastalarda % 86 oranında kür sağladı. Klasik LP'de % 100 yanıt alınırken, liken planopilariste ve hipertrofik LP'de çok etkili bulunmadı. 3 aylık tedavide güvenle kullanıldı.

Laurberg ve arkadaşlarının 65 hasta ile yaptığı çift kör plasebo kontrollü kutanöz LP üzerindeki randomize çalışmada, 8 hafta günlük 30 mg asitretin plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. Asitretin grubundaki 32 hastanın 21'inde (% 65,6) ve plasebo grubunda 33 hastanın 8'inde (% 24,2) klinik düzelme görüldüğü bildirilmiştir [102]. Çalışmamızda, asitretin tedavisi ile 3 aylık izlem sonunda, klasik LP'li 25 hastanın % 92'sinde, hipertrofik LP'li 5 hastanın % 80'inde kür gözlemlendi.

Sonuç olarak sistemik steroid ve asitretin tedavileri verilerek COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 düzeylerinin immünohistokimyasal olarak incelendiği bu çalışmada steroid ve asitretin tedavileri, Bcl-2 ve Ki-67 düzeyini anlamlı derecede düşürüp COX-2 üzerinde anlamlı bir azalma sağlamamıştır. Elde edilen sonuçların, liken planusun tedavisinde kullanılan başka ajanlarla da elde edilip edilemeyeceği hususunda farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

1. Liken planusta Ki-67 ve Bcl-2 düzeyleri yüksektir ($p<0.001$). Bu durum, Ki-67 ve Bcl-2'nin hastalığın patogenezinde rol aldığını düşündürür. Ki-67 ve Bcl-2 yüksekliği apoptoz kadar hiperproliferasyonun da LP patogenezinde önemli olduğunu düşündürdü.
2. COX-2 düzeyi kutanöz liken planusta anlamlı artış göstermemiştir ($P>0,05$). Kutanöz liken planusun patogenezindeki rolünü açıklamak için ileri çalışmalar yapılabilir.
3. Prednizolon ve asitretin tedavilerinin Ki-67 ve Bcl-2 düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü görüldü. Bu tedavilerin LP'de apoptozdan ziyade hiperproliferasyonu engelleyerek etkili olabileceği düşünüldü. Asitretinin bazı deri hastalıklarında profilaktik olarak kullanımının malignite gelişimini engellemesi bu mekanizma ile açıklanabilir.
4. Prednizolon ve asitretin tedavilerinin liken planusta COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 düzeylerine etkisi arasında fark bulunmamıştır.
5. Prednizolon 0,5mg/kg/gün 3 aylık kullanımı klasik LP'de oldukça etkili ve güvenilir bulunmuştur.
6. Asitretinin 0,5mg/kg/gün dozunda 3 aylık kullanımı liken planus tedavisinde oldukça etkilidir ve hipertrofik liken planusta sistemik prednizolondan daha etkili bulunmuştur. Asitretin, klasik LP'li uygun hastalarda birinci tedavi seçeneği olarak tercih edilebilir.

ÖZET

Giriş: Liken planus, deriyi, mukozaları, kıl foliküllerini ve tırnakları etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. COX-2, inflamasyonda artan antiapoptotik bir proteindir. Bcl-2, hücreleri apoptozdan koruyan bir protoonkogendir. Ki-67, hücre döngüsünün G0 dışındaki tüm aşamalarında bulunan hücrelerin proliferasyonu ile ilişkili bir antijendir. Liken planusta bazal keratinositlerdeki apoptozdan T hücrelerinin infiltrasyonu sorumlu gibi görünmektedir.

Amaç: Bu çalışmada amacımız liken planus tanılı hastalarda prednizolon ve asitretin tedavilerinin COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 ekspresyonlarına etkisi incelenerek, yoğun lenfositik infiltrasyon sonucu hasara uğrayan bazal tabaka hücrelerinde apoptozisi; COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 proteinlerinin apoptozisteki rolünü ve sistemik prednizolon tedavisi ile asitretin tedavisinin apoptozis üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Materyal Metot: Bu çalışmaya; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve histopatolojik olarak liken planus tanısı alan 60 hasta ile sağlıklı bireylerden kontrol grubu olarak oluşturulan 15 birey alındı. Liken planus hastaları iki eşit sayıda gruba bölünerek 0,5mg/kg/gün dozunda prednizolon ve 0,5mg/kg/gün dozunda asitretin ile 3 ay tedavi edildikten sonra alınan biyopsileri ve tedavi öncesi biyopsileri COX-2, Bcl-2 ve Ki-67 ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Prednizolon grubundaki hastaların 2'sinde tedavi sonrası biyopsilerden kesit alınırken, teknik sorunlardan dolayı kesitler incelenemedi. 28 hasta incelendi. Boyanan hücrelerin yüzde hesaplaması yapıldı ve kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Tedavi öncesinde bazal tabakada boyanan keratinosit yüzdesi: Ki-67 için % $50,66 \pm 23,37$, Bcl-2 için % $4,29 \pm 2,87$, COX-2 için % $0,36 \pm 0,55$ idi. Kontrol grubunda Ki-67 için % $10,80 \pm 8,69$, Bcl-2 için % $0,93 \pm 0,59$, COX-2 için % $0,13 \pm 0,55$ idi. Ki-67 ve Bcl-2 ile boyanma yüzdesi, tedavi öncesi liken planuslu bütün hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). COX-2 ile boyanma, liken planuslu hastalar ile kontrol grubu arasında farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Prednizolon tedavisi sonrası Ki-67 ve Bcl-2 ile boyanma yüzdesi anlamlı azalma gösterirken (herbiri için $p < 0,001$), COX-2 ile boyanma yüzdesinde anlamlı değişiklik olmadı. Asitretin tedavisi sonrası Ki-67 ve Bcl-2 ile boyanma yüzdesi anlamlı azalma gösterirken (herbiri için sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,001$), COX-2 ile boyanma yüzdesinde anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0,05$). Prednizolon ve asitretin ile 3 aylık tedavi sonrasında Ki-67 ve Bcl-2 ile boyanma yüzdesi her iki grup için anlamlı azalma göstermesine rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p < 0,05$). Prednizolon ve

asitretin tedavisi sonrasında COX-2 ile bazal tabakada boyanan hücre yüzdesi azaldı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). İyileşen LP'li deri, sağlıklı kontrollerin derisine göre anlamlı derecede yüksek oranda Ki-67 ve Bcl-2 eksprese ederken ($p<0,05$), COX-2 ekspresyonunda gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmayla; kutanöz liken planusta prednizolon ve asitretin tedavilerinin Bcl-2 ve Ki-67 düzeylerini düşürdüğü ve COX-2 düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Bu sonuçların, kutanöz liken planusta etkili herhangi bir tedavide elde edilip edilemeyeceği açıklığa kavuşturulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Liken planus, COX-2, Bcl-2, Ki-67, prednizolon, asitretin



ABSTRACT

Introduction: Lichen planus is an inflammatory disease that affects skin, mucous membranes, hair follicles and nails. COX-2 is an antiapoptotic protein that increases in inflammation. Bcl-2 is a protooncogene that protects cells from apoptosis. Ki-67 is an antigen associated with the proliferation of cells in all stages of cell cycle except G0. The infiltration of T cells in lichen planus seems to be responsible in the apoptosis of the basal keratinocytes.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of prednisolone and acitretin treatments on COX-2, Bcl-2 and Ki-67 expression in patients with lichen planus, apoptosis in basal layer cells damaged with intense lymphocytic infiltration, the role of COX-2 Bcl-2 and Ki-67 proteins in apoptosis, and the effect of systemic prednisolone therapy and acitretin therapy on apoptosis.

Material method: Sixty patients who were clinically and histopathologically diagnosed as lichen planus and 15 patients who were formed as a control group from healthy subjects who were admitted to Van Yuzuncu Yil University Medical Faculty Dermatology Department were included in this study. Lichen planus patients were divided into two equal numbers of groups; pre-treatment biopsies and biopsies taken after treatment with prednisolone at 0,5 mg/kg/day dose and acitretin at 0,5 mg/kg/day dose for 3 months are immunohistochemically stained with COX-2, Bcl-2 and Ki-67. Two of the patients in the prednisolone group were taken from the biopsies after the treatment but the sections could not be examined due to technical problems. Twenty-eight patients were studied. The percentage of the stained cells were calculated and recorded. The results were analyzed statistically.

Results: Percentage of keratinocyte stained in the basal layer before treatment was $50,66 \pm 23,37\%$ for Ki-67, $4,29 \pm 2,87\%$ for Bcl-2 and $0,36 \pm 0,55\%$ for COX-2. In the control group, $10,80 \pm 8,69\%$ for Ki-67, $0,93 \pm 0,59\%$ for Bcl-2 and $0,13 \pm 0,55\%$ for COX-2. The percentage of staining with Ki-67 and Bcl-2 was significantly higher in all patients with lichen planus before treatment compared to the control group ($p < 0,001$). Staining with COX-2 did not differ between the lichen planus patients and the control group ($p > 0,05$). There was no significant change in percentage of staining with COX-2, while the percentage of staining with Ki-67 and Bcl-2 showed a significant decrease ($p < 0,001$ for each) after prednisolone treatment. There was no significant change in the percentage of staining with COX-2, while the percentage of staining with Ki-67 and Bcl-2 decreased significantly after acitretin

treatment ($p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively). Although the percentage of staining with Ki-67 and Bcl-2 after 3 months of treatment with prednisolone and acitretin showed a significant decrease in both groups, there was no significant difference between the groups ($p < 0.05$). The percentage of cells stained in the basal layer decreased with COX-2 after prednisolone and acitretin treatment. However, there was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$). While healing LP skin expressed significantly higher Ki-67 and Bcl-2 level than healthy controls ($p < 0.05$), there was no significant difference between the groups in COX-2 expression ($p > 0.05$).

Conclusion: With this study; in cutaneous lichen planus, prednisolone and acitretin treatments reduced Bcl-2 and Ki-67 levels and did not effect COX-2 levels. It should be clarified whether these results can be obtained with any treatment effective in cutaneous lichen planus.

Key words: Lichen planus, COX-2, Bcl-2, Ki-67, prednisolone, acitretin

KAYNAKLAR

1. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *Br J Dermatol*. 2012;167(1):36-43.
2. Parihar A, Sharma S, Bhattacharya SN, Singh UR. A clinicopathological study of cutaneous lichen planus, In *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2015;19(1):21-26
3. Shi G, Sohn KC, Choi DK, Kim YJ, Kim SJ, Ou BS, Piao YJ, Lee YH, Yoon TJ, Lee Y, Seo YJ, Kim CD, Lee JH. Brn2 is a transcription factor regulating keratinocyte differentiation with a possible role in the pathogenesis of lichen planus. *PLoS One*. 2010;12;5(10):e13216.
4. Nahidi Y, Tayyebi Meibodi N, Ghazvini K, Esmaily H, Esmaeelzadeh M. Association of classic lichen planus with human herpesvirus-7 infection. *Int J Dermatol*. 2017;56(1):49-53.
5. Kaštelan M, Prpić Massari L, The role of apoptosis in psoriasis and lichen planus. *Focus on Cell Apoptosis Research / Daniel W. Cho (ur.)*. New York: Nova Publishers, 2007; 233-249
6. El-Rifaie AA, Rashed LA, Doss RW. The role of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the pathogenesis of cutaneous lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):903-7.
7. Feller L, Altini M, Lemmer J. Inflammation in the context of oral cancer. *Oral Oncol*. 2013;49(9):887-892.
8. Adışen E, Gülekon A, Erdem O, Dursun A, Gürer MA. The effects of calcipotriol and methylprednisolone aseponate on bcl-2, p53 and ki-67 expression in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):527-33.
9. Chang SL, Hu S, Hung SI, Huang YL, Hsiao WC, Chung WH. A comparison of Ki 67 antigen presentation in acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(7):525-9.
10. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus. In: Wolff KGL, Katz SI, Gilchrest BA, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol. 1, 7th edn. New York: McGraw-Hill, 2008: 244–255.
11. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician*. 2011 1;84(1):53-60.
12. Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Elsevier, 2008; 159-80.

13. Birkenfeld S, Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):436-40.
14. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(4):309-19.
15. Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(1):34-8.
16. 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.
17. Yalçın B, Tamer E, Gür G, Öztaş P, Polat M, Allı N. Liken Planus Etiyolojisinde Epstein Barr Virüs, Sitomegalo Virüs ve Toksoplazma Gondii Enfeksiyonlarının Rolü. *T Klin J Dermatol* 2005;15(4):185-8
18. Chung PI, Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Hua TC, Wu LC, Chu SY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Liu HN. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(8):1570-5.
19. 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(11):1507-13.
20. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(4):593-619.
21. Krasowska D, Pietrzak A, Surdacka A, Tuszyńska-Bogucka V, Janowski K, Roliński J. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. *Int J Dermatol*. 2008;47(11):1126-34.
22. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *International Journal of Dermatology*,2009;48: 682–694.
23. Ataş H, Cemil BÇ, Kurmuş GI, Gönül M. Assessment of systemic inflammation with neutrophil-lymphocyte ratio in lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(3):188-92.
24. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(10):729-34.
25. Zhang Y, Zhang D, Tu C, Zhou P, Zheng Y, Peng Z, Feng Y, Xiao S, Li Z. Wnt5a is involved in the pathogenesis of cutaneous lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(6):659-64.
26. Shaker O, Hassan AS. Possible role of interleukin-17 in the pathogenesis of lichen planus. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 1367–1368.

27. Gorouhi F, Firooz A, Khatami A, Ladoyanni E, Bouzari N, Kamangar F, Gill JK. Interventions for cutaneous lichen planus (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;4
28. Jung J, Cho E, Park E, Kim K, Kim K. Atypical dermoscopic findings in patients diagnosed with lichen planus by histological examination. In *Dermatologica Sinica*,2017;35(1) Pages 20-24,
29. Babu CM, Padmaja P, Shree MR. A clinical and histopathological study of lichen planus. *J. Evolution Med. Dent. Sci.* 2016;5(55):3790-3795
30. İnalöz S. Liken planus ve likenoid erüpsiyonlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2008;765-98.
31. Lucchese A, Dolci A, Minervini G, Salerno C, DI Stasio D, Minervini G, Laino L, Silvestre F, Serpico R. Vulvovaginal gingival lichen planus: report of two cases and review of literature. *Oral Implantol (Rome)*. 2016;13;9(2):54-60.
32. Soares VC, Mulinari-Brenner F, Souza TE. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. *An Bras Dermatol*. 2015
33. Erkek E. Dermatolojik Hastalıklarda Tırnak-1: Psoriasis ve Liken Planus: *T Klin J Int Med Sci* 2007;3(30):12-9
34. Güngör KH, Akay BN. Dermatolojik Hastalıklarda Tırnak Tutulumu. *T Klin. J Dermatol-Special Topics* 2016;9(3):31-7
35. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;16;1(3):140-149.
36. Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(4): 595–9.
37. Iga N, Sakurai K, Murata T, Ehara M, Tanaka M, Honda T, Kabashima K, Kore-Eda S. Wickham's striae presented with whitish ring-form on annular lichen planus. *J Dermatol*. 2013;40(12):1060-1.
38. Ankad BS, Beergouder SL. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatol Pract Concept* 2016;6(2):3.
39. Huang C, Yan X, Yang L, Zhang J, Tian J, Li J, et al. A retrospective and comparative study of familial and non-familial bullous lichen planus. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007;27(3):336–8.
40. Yürüker Ö, Gökdemir G, Kıvanç-Altunay İ, Köşlü A, “Liken plan pemfigoides: Bir olgu sunumu”, *ŞEH Tıp Bülteni* 2004;38, 75-77
41. Soleimani M, Tabatabaei SA, Mirshahi R, Nozarian Z, Matini AH. Corneal Involvement by Lichen Planus Pigmentosus. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;1:1-3.

42. Uyar B, Sivrikoz ON. A case of Lichen Planus Pigmentosus Inversus. *Turkderm.* 2012; 46(3): 160-162
43. Wolf R, Ruzicka T, Rupec RA. Pleomorphismus des Lichen ruber – klinische Variationsbreite, Pathogenese und Therapie. *Akt Dermatol* 2010; 36: 180–5.
44. Vendramini DL, Silveira BR, Duque-Estrada B, Boff AL, Sodr  CT, Pirmez R. Isolated Body Hair Loss: An Unusual Presentation of Lichen Planopilaris. *Skin Appendage Disord.* 2017;2(3-4) 97-99.
45. Yeo L, Husain E, Hewitt J. Actinic lichen planus with milia. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(5):571-2.
46. Dekio I, Matsuki S, Furumura M, Morita E, Morita A. Actinic lichen planus in a Japanese man: first case in the East Asian population. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2010;26(6):333-5.
47. Erdođan SŞ, Erdemir A, Kiremitçi  . Erdođan S. Liken Planus Pemfigoides: Bir Olgu Sunumu. *İstanbul Tıp Dergisi* 2007;1;29-32
48. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, Callen JP, Br cker EB, Diaz LA, Giudice GJ. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999;113(1):117-21.
49. Őent rk N, Seraslan G, B k lmez G,  zt rk O, Cant rk T, Turanlı AY. Liken planus pemfigoides. *T rkderm* 2001; 35: 334-336
50. Lospinoso DJ, Fernelius C, Edhegard KD, Finger DR, Arora NS. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: successful treatment with acitretin. *Lupus.* 2013;22(8):851-4.
51. İnal z H, Chowdhury M, Motley R. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome with scarring alopecia. *J Eur Acad.* 2001;15: 171–174.
52. Feily A, Yaghoobi R, Nilforoushzadeh M. Treatment modalities of palmoplantar lichen planus: a brief review. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2016;33(6):411-415.
53. Gutte R, Khopkar U. Predominant palmoplantar lichen planus: Adiaagnostic challenge. *Indian J Dermatol* 2014;59:343-7
54. Ghosh A, Bhunia D, Rudra O, Agarwal M. Perforating lichen planus in an adolescent boy: A rare phenomenon. *Indian J Dermatol* 2017;62:100-1.
55. Payette MJ, Weston G, Humphrey S, Yu J, Holland KE. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015;33(6):631-43.

56. Yanık ME. Son 10 yılda kliniğimizde takip edilen liken planus vakalarının retrospektif değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. 2010.
57. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 2007; 46(12): 1237–1241.
58. Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 91–8.
59. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Erythematous-Papulo Squamous Diseases. *Dermatology.* 2. Baskı, New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 571-647.
60. Pinter A, Pätzold S, Kaufmann R. Lichen planus of nails – successful treatment with Alitretinoin. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft,* 2011;9: 1033–1034.
61. Katta R, Lichen planus *Am Fam Physician.* 2000;1;61(11):3319-3324.
62. Atzmony L, Reiter O, Hodak E, Gdalevich M, Mimouni D. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(1):11-22.
63. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998;134:1521-30.
64. Prajapati V, Mydlarski PR. Advances in pemphigus therapy. *Skin Therapy Lett.* 2008;13(3):4-7.
65. Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatological disease. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(3):171-7.
66. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(5):S150-7.
67. Mongan NP, Gudas LJ. Diverse actions of retinoid receptors in cancer prevention and treatment. *Differentiation.* 2007;75(9):853-70.
68. Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin--a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(7):953-64.
69. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952–63.
70. Fazel N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(3):280-3.

71. Solak B, Dikicier SB, Erdem T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35(3):190-3.
72. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6 Pt 1):935-42.
73. Chankong T, Chotjumlong P, Sastraruji T, Pongsiriwet S, Iamaroon A, Krisanaprakornkit S. Increased cyclooxygenase 2 expression in association with oral lichen planus severity. *Journal of Dental Sciences*. 2016;11 (3): 238-244,
74. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2--10 years later. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300(2): 367-75.
75. Luo C, Urgard E, Vooder T, Metspalu A. The role of COX-2 and Nrf2/ARE in anti-inflammation and antioxidative stress: Aging and anti-aging. *Med Hypotheses*. 2011;77(2):174-8.
76. Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2002;68-69:165-75.
77. Bal N, Tuncer I, Baba M, Bolat F. Bcl-2 expression in dermal lymphocytes in lichen planus and psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(5):640-2.
78. Başkan EB, Tunalı Ş, Filiz G, Aydoğan K, Sarıcaoğlu H. Psoriasis Lezyonlarında Ki-67, PCNA, bcl-2 ve p53 Protein Ekspresyonlarının İmmunohistokimyasal Yöntemle Değerlendirilmesi. *T Klin J Dermatol* 2001;11(2):68-7
79. Abdel-Latif AM, Abuel-Ela HA, El-Shourbagy SH. Increased caspase-3 and altered expression of apoptosis-associated proteins, Bcl-2 and Bax in lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(3):390-5.
80. Arreaza AJ, Rivera H, Correnti M. Expression of COX-2 and bcl-2 in oral lichen planus lesions and lichenoid reactions. 2014;8:411.
81. Tang T, Zhang DL. Detection of p53 and Bcl-2 expression in cutaneous hemangioma through the quantum dot technique. *Oncol Lett*. 2017;13(5):2937-2944.
82. Ramezani M, Hashemi BS, Khazaei S, Rezaei M, Ebrahimi A, Sadeghi M. Diagnostic value of immunohistochemistry staining of Bcl-2, CD34, CD20 and CD3 for distinction between discoid lupus erythematosus and lichen planus in the skin. *Indian J Pathol Microbiol*. 2017;60(2):172-176.
83. Shailaja G, Kumar JV, Baghirath PV, Kumar U, Ashalata G, Krishna AB. Estimation of malignant transformation rate in cases of oral epithelial dysplasia and lichen planus using immunohistochemical expression of Ki-67, p53, BCL-2, and BAX markers. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12(3):235-42.
84. De Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax, and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2009;13(5):308-12.

85. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
86. Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. Analysis of the Ki-67 antigen at the invasive tumour front of human oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(10):598-604.
87. Jung SY, Han W, Lee JW, Ko E, Kim E, Yu JH, Moon HG, Park IA, Oh DY, Im SA, Kim TY, Hwang KT, Kim SW, Noh DY. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1112-21.
88. Schlüter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Becker MH, Key G, Flad HD, Gerdes J. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. *J Cell Biol.* 1993;123(3):513-22.
89. Endl E, Gerdes J. Posttranslational modifications of the KI-67 protein coincide with two major checkpoints during mitosis. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):371-80.
90. Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res.* 2000;15;257(2):231-7.
91. Koçak M, Bozdoğan O, Erkek E, Atasoy P, Birol A. Examination of Bcl-2, Bcl-X and bax protein expression in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):789-93.
92. Boyd A, Nanney L, Cameron G, King L. Expression of bcl-2 in lichen planus, acute graft versus-host disease, and erythema multiforme. *Am J Dermatopathol.* 1997;19(1):46-51.
93. González-Moles MA, Bascones-Ilundain C, Gil Montoya JA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodríguez M, Bascones-Martínez A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. *Arch Oral Biol.* 2006 Dec;51(12):1093-103.
94. Piattelli A, Carinci F, Iezzi G, Perrotti V, Goteri G, Fioroni M, Rubini C. Oral lichen planus treated with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin): effects on the apoptotic process. *Clin Oral Investig.* 2007;11(3):283-8.
95. Pinto Rodrigues JF, Fujiyama Oshima CT, Ribeiro Paiotti AP, Franco M, Miki Ihara SS, Ribeiro DA. Expression of apoptosis regulatory proteins p53, bcl-2 and bax in recurrent aphthous ulceration. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(10):1247-51.
96. Hussein MR, Al-Badaiwy ZH, Guirguis MN. Analysis of p53 and bcl-2 protein expression in the non-tumorigenic, pretumorigenic, and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions. *J Cutan Pathol.* 2004;31(10):643-51.

97. El-Domyati M, Barakat M, Abdel-Razek R, El-Din Anbar T. Apoptosis, P53 and Bcl-2 expression in response to topical calcipotriol therapy for psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007;46(5) 468-474.
98. Jesionek-Kupnicka D, Chomiczewska-Skóra D, Rotsztejn H. Influence of phototherapy in psoriasis on Ki-67 antigen expression: a preliminary study. *Pol J Pathol.* 2013;64(2):96-103.
99. Taniguchi Y, Nagao T, Maeda H, Kameyama Y, Warnakulasuriya KA. Epithelial cell proliferation in oral lichen planus. *Cell Prolif.* 2002;35 Suppl 1:103-9.
100. Pigatti FM, Taveira LA, Soares CT. Immunohistochemical expression of Bcl-2 and Ki-67 in oral lichen planus and leukoplakia with different degrees of dysplasia. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):150-5.
101. Cortés-Ramírez DA, Rodríguez-Tojo MJ, Gainza-Cirauqui ML, Martínez-Conde R, Aguirre-Urizar JM. Overexpression of cyclooxygenase-2 as a biomarker in different subtypes of the oral lichenoid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(6):738-43.
102. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, Nielsen AO, Pichard J, Serup J, Sparre-Jorgensen A, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(3):434-7.

EKLER

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi

ARAŞTIRMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın hasta /katılımcı

Lütfen, elinize verilen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili detaylı bilgi belgede var olmakla birlikte sözlü olarak da verilecektir. Bu belgede haklarınız, araştırmanın yararları ve riskleri konusunda detaylı bilgi yer almaktadır. Bu açıklamaların amacı sağlığınız ile ilgili konularda sizi bilgilendirmek ve bu sürece sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir. Lütfen, anlamadığınız hususları belirtin. **Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.**

Araştırmanın adı: : Liken Planuslu hastalarda asitretin ve sistemik steroid tedavisinin ki-67, bcl-2 ve cox-2 düzeylerine etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Araştırmanın konusu, amacı, kullanılacak yöntem, süre ve süreç: Araştırmamız Liken Planus adı verilen deri hastalığı hakkındadır. Liken Planus hastalığı sebebi bilinmeyen, ilerde kötü huylu tümörlere (ur) dönüşme ihtimali olan bir deri hastalığıdır. Bu tümörlere dönüşüm alınan parçalarda bakılan ki-67, bcl-2 ve cox-2 gibi bazı maddelerin boyanmasıyla anlaşılabilir.

Çalışmamızda Liken Planus hastalarının derisinden alınan biyopsilerde , uygun dozlarda sistemik steroid ve asitretin tedavisinden önce ve sonra ,bu maddelerin ne kadar olduğu tespit edilecektir. Bu amaçla hastalardan deri biyopsisi alınıp formaldehit içinde saklanacaktır.

Araştırmayla ilgili önerilen işlem /süreç: Araştırmamız için önerdiğimiz işlem/süreç

Dermatoloji Kliniğine başvuran liken planus tanısı almış 60 hastadan ve bu şüphyle kliniğe başvuran ancak yapılan incelemeler sonucunda bu hastalığı bulunmayan 15 sağlıklı bireylerden biyopsi alınacak.

Araştırma kapsamında hastalara fazladan bir işlem yapılmayacaktır. Hastaların tanısını doğrulamak amacıyla en az 1 deri biyopsisi mutlaka alınmaktadır. Bu alınan biyopsi parçasının bir kısmı saklanarak araştırma amacıyla değerlendirilecektir.

Araştırma kapsamında hastalara fazladan bir işlem yapılmayacaktır. Hastalardan tanı ve tedavi amacıyla deri biyopsi alınmaktadır.

Araştırma sırasında oluşabilecek zararlar veya olası riskler: Araştırmamızın riski yoktur / Araştırmamızın riskleri: Deri biyopsisi alınırken hastada kanama ve yara yerinde enfeksiyon gelişmektedir. Bu nedenle hasta bilgilendirilecek ve antibakteriyel pomad verilecektir.

Araştırma sırasında oluşabilecek araştırmaya özel riskler: Araştırmaya yönelik özel bir risk bulunmamaktadır. Zaten bu hastalığın tanısı için biyopsi alınmaktadır.

Araştırmanın sağlayacağı olası yararlar: Araştırmamız size/ topluma şu yararları sunacaktır.

Bulunacak sonuçların bilime katkısının bulunması ve tedavi konusunda geliştirilecek yeni çalışmalara ışık tutması beklenmektedir.

Anestezi:

Araştırmanın finansı: Bu araştırmaya katıldığınız için sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sayın hasta/ katılımcı/....., lütfen, aşağıda yer alan yazıları dikkatle okuyunuz ve ilgili boşluğu doldurun ya da ilgili kutucuğu işaretleyin.

1. Araştırma ile ilgili açık ve sade bir ifade ile anlatılan ön bilgileri aldıktan ve elimdeki olur formunu okuduktan sonra araştırmaya davet edildim. Söz konusu daveti; **Kabul ettim.** **Kabul etmedim.**

2. Araştırmada dikkat edilecek hususları okudum ve dinledim. Araştırma ile ilgili aklıma takılan sorularımı sordum. Gereken aydınlatıcı cevapları **aldım, anladım.** **almadım, anlamadım.**

3. Kimliğimin gizli tutulması ve yalnızca eğitim ve araştırma amaçlı kullanılması koşulu ile bana uygulanacak girişim/ tedavi sırasında fotoğraf çekilmesine ya da kayıt yapılmasına;

..... **veriyorum** **vermiyorum.**

4. Tanısal girişimlerin, tıbbi ve cerrahi tedavilerin yararlarını ve olası risklerini öğrendim, yapılacak işlemleri **ediyorum.** **etmiyorum.**

5. Araştırma bilgilendirme sürecine okuma/yazmam olmadığı veya tek başıma karar vermek istemediğim için **katıldım.**

6. Araştırma ile ilgili tarafımdan alınan verilerin gizli tutulacağını, **biliyorum** **bilmiyorum**

7. Araştırmadan istediğim zaman çekilme hakkımın olduğunu, **biliyorum** **bilmiyorum**

8. Araştırma sonucunda herhangi ücret almayacağımı/vermeyeceğimi; **biliyorum** **bilmiyorum**

9. Tıbbi bir risk ortaya çıkarsa ücretsiz tıbbi tedavi yapılacağını **biliyorum** **bilmiyorum**

10. Araştırma sonucunun olası faydaları konusunda detaylı **biliyorum** **bilmiyorum**

Tarih:

Araştırmadan Sorumlu

Katılımcının Ad-Soyadı:Hekimin Adı-Soyadı:Yrd Doç Dr Gökür
Özaydın Yavuz

Tel. 0505 4753362

Doğum Tarihi: Kurum Sicil No :

Adresi: İmza :

Tel. No:

Acil Durumlarda Olur Alınacak Yasal Temsilcisinin

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel. No:

Kanuni Yeterliliđi Olmayan Hastalar İçin Veli / Vasinin Adı-Soyadı:.....

Adresi:

Tel. No:

ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Çaldıran'da doğdum. İlkokul ve lise eğitimimi Van'da tamamladım. 2007 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ni kazandım. 2013 yılında mezun oldum ve Erciş Devlet Hastanesi'nde 5 ay acil serviste pratisyen hekim olarak çalıştım. 2013 Eylül TUS sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünü kazandım ve 29.01.2014 tarihinde uzmanlık eğitimine başladım. Yabancı dilim İngilizce'dir, bekarım.

