

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**ORAL LİKEN PLANUS HASTALIĞININ PATOGENEZİNDE
MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARIN ROLÜ**

ASLI HAYIRLIOĞLU RUBACI

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLSÜM AK**

**AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

31/03/2009

Emine Kökoğlu
Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Programı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.D
Tez Sahibi : Ash Hayırlıoğlu Rubacı
Tez Başlığı : Oral Liken Planus Hastalığının Patogeneğinde Matriks Metalloproteinazların Rolü
Sınav Yeri : İstanbul Üniv. Dişhekimliği Fakültesi, Altan Gürhan toplantı salonu
Sınav Tarihi : 30 / 03 / 2009

Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı _____

- 1.Prof. Dr. Gülsüm Ak, İstanbul Üniv. Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi A.D.
- 2.Prof. Dr. Hakkı Tanyeri, İstanbul Üniv. Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi A.D.
- 3.Prof. Dr. Meral Ünür, İstanbul Üniv. Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi A.D.
- 4.Prof. Dr. Selçuk Basa, Marmara Üniv. Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi A.D.
- 5.Prof. Dr. Levent Bilgiç, İstanbul Üniv. Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji A.D

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dt. Aslı Hayıroğlu Rubacı



İTHAF

Aileme, sevgili eşime ve doğacak oğluma ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam sayın Prof. Dr. Gülsüm Ak'a,

Tez çalışmam boyunca yol gösterici ve yardımcı olan, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi BD. öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Levent Bilgiç'e,

Tez çalışmamın immunhistopatolojik incelemelerinde ve yorumlanmasında gösterdiği ilgi nedeniyle İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Tümör Patolojisi BD. öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Vakur Olgaç'a,

Tez çalışmamın istatistik değerlendirmelerini yapan İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Adli Tıp A.D öğretim üyelerinden sayın Doç. Dr. Nadir Arıcan'a,

Mesleki eğitimime katkılarından dolayı Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Hakkı Tanyeri ve Prof. Dr. Meral Ünür'e,

Tez çalışmalarım sırasında gösterdiği anlayış ve destek için T.C. İl Özel İdaresi Ağız ve Diş Hastalıkları Hastanesi, Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Bölümü sorumlusu sayın Prof. Dr. Nedim Özer'e,

Tezimin çalışma grubunu oluşturmakta yardımcı olan tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca bana verdikleri emeklerinden dolayı aileme ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Hadi Rubacı'ya,

Teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 741

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET.....	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Oral Liken Planus :	3
2.1.1. Oral Tutulum:	3
2.1.2. Ekstraoral Tutulum:	4
2.1.3. Etyoloji :	5
2.1.3.1. Sistemik Etkiler:.....	5
2.1.3.2. Psikolojik Faktörler:	5
2.1.3.3. Genetik Faktörler:	5
2.1.4. Patogenez:.....	6
2.1.4.1. Antijene Özgü mekanizma:	6
2.1.4.2. Non-spesifik (antijene özgü olmayan) Mekanizma:	9
2.1.4.3. Birleştirici Hipotez:	9
2.1.5. Histopatolojik Tablo:	12
2.1.6. Tedavi:.....	13
2.1.7. Malign Değişim Riski:	15
2.2. Ekstrasellüler matriks (ESM):.....	15
2.2.1. Kollajenin parçalanması:	16
2.3. Matriks Metalloproteinazlar (MMPs):.....	17
2.3.1. MMP'ler ve Diş Hekimliği:.....	24

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grupları:	27
3.1.1. Hasta Grubu:.....	27
3.1.2. Kontrol Grubu:.....	27
3.2. Çalışmaya dahil etme kriterleri:	27
3.3. Çalışmaya dışı bırakma kriterleri	27
3.4. Biyopsi Uygulaması:.....	28
3.5. İmmunhistokimyasal inceleme:.....	28
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	44
KAYNAKLAR	54
FORMLAR	67
ETİK KURUL KARARI.....	71
ÖZGEÇMİŞ	73

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Matrix metalloproteinazlar ve substratları (88)	18
Tablo 3-1: İmmunhistokimyasal incelemede kullanılan antikorlar	28
Tablo 4-1: Çalışmaya dahil edilen kontrol (K) grubunun klinik bilgileri	33
Tablo 4-2: Çalışmaya dahil edilen hasta (H) grubunun klinik bilgileri	34
Tablo 4-3: Olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	35
Tablo 4-4: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	35
Tablo 4-5: Hasta ve kontrol gruplarında MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 oranları	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: OLP'nin Patogenezinde Antijene Özgü Mekanizma (131).....	8
Şekil 2-2: OLP'nin Patogenezinde Birleştirici Hipotez (131).....	11
Şekil 2-3: Hematoksilen eozin boyamada LP'nin histolojik görünüm.....	13
Şekil 2-4: Matriks metalloproteinazların moleküler yapısı (36, 148).....	20
Şekil 2-5: MMP'lerin aktivasyonunda "sistein anahtarı" mekanizması.....	22
Şekil 3-1: Yanak mukozasında retiküler formda OLP lezyonu.....	30
Şekil 3-2: 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile lezyondan biyopsi örneğinin alınması.....	31
Şekil 3-3: Biyopsi örneğinin çıkarılması.....	31
Şekil 3-4: Alınan biyopsi örneği.....	32
Şekil 3-5: Yara yerinin 3,0 ipek iplik ile primer olarak kapatılması.....	32
Şekil 4-1: Hasta ve kontrol grubunda, epitel ve bağ dokusunda MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 oranları.....	36
Şekil 4-2: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında MMP-2 oranları.....	37
Şekil 4-3: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında MMP-7 oranları.....	37
Şekil 4-4: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında MMP-10 oranları.....	38
Şekil 4-5: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında TIMP-1 oranları.....	39
Şekil 4-6: Epitel (e) ve bağ dokusunda (b), hasta ve kontrol gruplarında MMP-2, -7, -10/TIMP-1 oranları.....	39
Şekil 4-7: OLP lezyonunda bağ dokusunda daha yoğun görülmekle birlikte epitel ve bağ dokusunda MMP-2 pozitifliği.....	40
Şekil 4-8: Kontrol grubunda yüzey epitelinde ve bağ dokusunda zayıf pozitif MMP-2 boyanması.....	40
Şekil 4-9: OLP lezyonunda yüzeyde, bağ dok.'da yoğun pozitif MMP-7 boyanması.....	41
Şekil 4-10: Kontrol grubunda yüzey ept.'de yoğun olmak üzere MMP-7 pozitifliği.....	41
Şekil 4-11: OLP lez.'da yüzey ept.'de hafif, bağ dok.'da güçlü MMP-10 pozitifliği.....	42
Şekil 4-12: Kontrol grubunda ept.'de zayıf, bağ dok.'da negatif MMP-10 boyanması.....	42
Şekil 4-13: OLP lezyonunda yüzey epitelinde ve bağ dokusunda TIMP-1 pozitifliği.....	43
Şekil 4-14: Kontrol grubunda bağ dok.'da ve yüzey epitelinde TIMP-1 pozitifliği.....	43

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AEC: Aminoetil karbazol
- APMA: Aminofenil merkürük asetat
- BM: Bazal Membran
- BMP: Kemik (bone) Morfojenik Protein
- CMT: Kimyasal Modifiye Tetrasiklin
- CTL: Sitotoksik (cytotoxic) T Lenfosit
- Cys: Sistein (cysteine)
- DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı
- ED: Epitelyal Displazi
- EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik asit
- ESM: Ekstrasellüler Matriks
- GSSG: Oksidize glutatyon
- HCV: Hepatit C Virüsü
- HLA: İnsan (human) Lökosit Antijeni
- HOCl: Hipokloröz asit
- IFN: İnterferon
- IgM: İmmunglobülin M
- IL: İnterlökin
- LNМ: Lenf Nodu Metastazı
- LP: Liken Planus
- MMP: Matriks Metalloproteinaz
- mRNA: Mesajcı (messenger) Ribonükleik Asit
- MHC: Major Histocompatibility Complex
- MIF: Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör

NEM: N-etilmaleimid

OLP: Oral Liken Planus

OSCC: Oral skuamöz hücreli karsinom

PBS: Phosphate Buffered Saline

PUVA: Psöralen ile uzun dalga boylu ultraviyole ışığı

RANTES: T hücrelerinden salınan bir grup kemokin (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)

RCA: İsteksel sitotoksik aktivite (Request Cytotoxic Activity)

RCA-R: RCA reseptörü

SDS: Sodyum Dodesil Sülfat

TGF: Tümör Growth Faktör

Th: Yardımcı T hücresi (T helper)

TIMP: Matriks metalloproteinazların doku inhibitörü (Tissue inhibitors of metalloproteinases)

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

ÖZET

Hayırlıoğlu Rubacı A. Oral Liken Planus Hastalığının Patogenezinde Matriks Metalloproteinazların Rolü. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD. Doktora Tezi. İstanbul.2009.

Oral Liken Planus (OLP) hastalığı, sık görülen, oral lezyonlarla beraber deri tutulumu da gösterebilen, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. OLP'nin oluşumuna neden olan etyolojik faktör kesin olarak bilinmemektedir ve hastalığın tedavisi de semptomlara yöneliktir. Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstrasellüler matriksi (ESM) yıkarak, embriyonik gelişim, morfogenezis, doku rezorpsiyonu ve remodelinginde rol oynayan bir grup enzimdir. Aktiviteleri spesifik doku inhibitörleri (TIMP) ile kontrol edilmektedir. MMP'lerin normal doku döngüsünün yanı sıra doku yıkımıyla seyreden hastalıkların patogenezinde de rol aldıkları düşünülmektedir. Çalışmamızda OLP hastalığının patogenezinde matriks metalloproteinazların rolleri araştırılmıştır. Çalışmaya belirlenen kriterlere uygun olarak 29 OLP hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hasta grubunun yanak mukozalarındaki OLP lezyonlarından, kontrol grubunun sağlıklı oral mukozalarından 4 mm. lik punch biyopsi aleti ile biyopsi alınmıştır. Alınan doku örneklerinde immunhistokimyasal olarak MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 varlığı araştırılmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerin sonucunda MMP-2 ve -7'nin epitel ve bağ dokusundaki, MMP-10'nun bağ dokusundaki ekspresyonlarında, normal oral mukozaya göre OLP hastalarında, anlamlı farklılık bulunmuştur. TIMP-1 ekspresyonlarında anlamlı bir farklılık bulunamazken, MMP-2/TIMP-1 ve MMP-7/TIMP-1 oranlarında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda elde edilen bulgular OLP lezyonlarının patogenezinde MMP-2 ve -7'nin artmış ekspresyonunun ve MMP-2/TIMP-1 ve MMP-7/TIMP-1 oranlarındaki bozulmanın etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Oral Liken Planus, Matriks metalloproteinazlar, Dişhekimliği, Ağız Hastalıkları, Patoloji

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 741

ABSTRACT

Hayirlioglu Rubaci A. Role of Matrix metalloproteinases in the Pathogenesis of Oral Lichen Planus Disease. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery and Oral Medicine. Doctoral Thesis. İstanbul. 2009.

Oral Lichen Planus (OLP) is a chronic, inflammatory, commonly seen disease that may reveal oral and dermatological lesions. The main etiological cause of the disease is not known and treatment of the disease is symptomatic. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a group of enzymes that play a central role in degradation of extracellular matrices (ECM), embryonic development, morphogenesis, tissue resorption and remodeling. Activities of MMPs are controlled by specific tissue inhibitors of MMPs (TIMP). MMPs are also thought to play a role in pathogenesis of the diseases that reveal tissue breakdown. Roles of MMPs in the pathogenesis of OLP disease is researched on our study. According to specific criteria, 29 OLP patients and 10 healthy control group are included in the study. Biopsy specimens were taken with punch biopsy instrument (4 mm) from OLP lesions of buccal mucosa in patient group and from healthy oral mucosa in control group. MMP-2, -7, -10 and TIMP-1 are immunohistochemically researched in tissue specimens in laboratory. Statistical results showed MMP-2, -7 presence in the epithelium and connective tissue and MMP-10 expression in connective tissue were significantly higher in OLP patients than normal oral mucosa. There were no statistically significant differences between TIMP-1 expressions, but MMP-2/TIMP-1 and MMP-7/TIMP-1 ratios were significantly higher in patient group compared to control group. In conclusion, immunohistochemical results of our study revealed that higher expressions of MMP-2, -7 and altered ratios of MMP-2/TIMP-1 and MMP-7/TIMP1, may play a role in the pathogenesis of OLP disease.

Key Words: Oral Lichen Planus, Matrix metalloproteinases, Dentistry, Oral Medicine, Pathology.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 741

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP) etyolojisi bilinmeyen, kronik, mukokütanöz bir hastalıktır. Deri, mukoza, saçlar ve tırnakları etkiler. Oral belirtileri oldukça fazladır ve hastalığın sadece oral bölgeyi etkilediği vakalar da sıklıkla görülür. Oral liken planus (OLP)'un, kütanöz liken planus'a göre görülme sıklığı daha fazladır ve tedaviye daha dirençlidir (38). Hastalığın asıl nedeni bilinmemekle beraber başlamasında esas olarak immünolojik mekanizmaların rol oynadığı hakkında pek çok çalışma mevcuttur (9, 102, 130, 151, 152).

Eskiden OLP hastalığı tamamen zararsız bir hastalık olarak kabul edilirdi fakat bu bakış açısı OLP lezyonlarından gelişen karsinom vakalarının rapor edilmesiyle değişmiştir (3). OLP, doğal olarak premalign bir lezyon gibi görülmesine de skuamöz hücreli karsinom gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır (131).

Hastalığın çeşitli klinik tipleri olmakla beraber, retiküler, atrofik ve eroziv olmak üzere üç ana tipte sınıflanabilir (43). Klasik oral lezyonları, bukkal mukozada lokalize, pembemsi mukoza etrafındaki beyaz çizgilerle karakterizedir (12).

Hastalıkta görülen patolojik değişiklikler; epiteldeki bazal hücrelerin hiper-orto-parakeratinizasyonu, akantozisi, atrofisi, sıvısal dejenerasyonu ve bağ dokusunda T lenfositlerinden zengin tipik bant benzeri, mononükleer inflamatuvar hücre birikimidir (73). Epitelyal bazal membranda ayrılma, yıkım ve ek olarak bazal keratinositlerin bağlayıcı elemanlarında (hemidesmozomlar, filamentler ve fibriller) hasar görülür (131).

Matriks metalloproteinaz (MMP) enzimleri, organogenezis, büyüme ve normal doku döngüsünde ekstrasellüler matriks proteinleri ve bazal membran (BM) komponentlerinin yıkımından sorumlu bir grup enzimdir. Yetişkin dokularda MMP'lerin salgılanması ve aktivasyonu normal olarak oldukça azdır fakat inflamatuvar hastalıklar, tümör gelişimi ve metastazı gibi çeşitli patolojik durumlarda anlamlı derecede artarlar. Ayrıca doku yıkımı olan oral hastalıkların patogenezinde de rol oynarlar (29, 124). MMP aktivitesi ve sentezi metalloproteinlerin spesifik doku inhibitörleri (TIMP) ile kontrol edilmektedir. TIMP'lar MMP'leri inaktif hale getirmektedirler (124)

Biyokimyasal ve klonlama çalışmaları MMP'lerin üç büyük grubu olduğunu göstermiştir; bağ dokusundaki intersitisyel kollajeni yıkan spesifik kollajenazlar (MMP-8, -1, -13, -18), diğer tip kollajenleri ve denatüre kollajeni yıkan jelatinazlar (MMP-2),

proteoglikanlar, matris glikoproteinleri ve bazal membran kollajenlerini yıkabilen stromelizinler (MMP-3, -10, -11). Bu üç grupta olmayıp MMP ailesine dahil olan diğçerleri ise; matrilizinler (MMP- 7, -26), metalloelastaz (MMP- 12) ve son yıllarda klonlanan membrana bağılı metalloproteinazlardır (106,107).

OLP lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olan, kollajen yıkımıyla beraber oluşan BM bozulması belki insanda kollajen yıkımını sağılayan MMP enzimleri ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda OLP hastalığının patogeneğinde MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1'in rolünün araştırılması amaçlanmıştır. OLP hastalarının lezyonlu oral mukozalarından alınan doku örneklerindeki MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 oranları sağılıklı hastaların oral mukozalarından alınan doku örneklerindeki oranlarla karşılaştırılmıştır.

Oluşum mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olan OLP'nin patogeneğinde MMP'lerin rollerinin anlaşılması, hastalığın tedavisinde bu enzimlerin spesifik doku inhibitörlerinin kullanılması gibi yeni yöntemlerin geliştirilmesine olanak verebilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Liken Planus :

Liken Planus (LP), etyolojisi günümüzde kesin olarak bilinemeyen, deri ve muköz membranları etkileyen, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır (12). İlk olarak Erasmus Wilson tarafından 1869 yılında tanımlanmıştır (129). Hastalıkta oral tutulum oldukça sık gözlenir ve sadece oral bölgenin etkilendiği vakalar mevcuttur (93). Oral Liken Planus (OLP) kütanöz Liken Planus'a göre daha uzun bir klinik seyir gösterir ve tedaviye daha dirençlidir (38). Primer OLP hastalarında deri lezyonu görülme prevalansı düşüktür ve % 10-50 arasında rapor edilmektedir. Oral lezyonlar deri lezyonlarından önce, aynı zamanda veya daha sonra oluşabilirler (122).

OLP'nin toplumda genel olarak görülme sıklığı %2 olarak bildirilmiştir (43). Hastalık yaşamın 5.-6. dekatlarında ve erkeklere oranla kadınlarda iki kat daha fazla bir sıklıkla görülmekle beraber her yaştan insanı etkileyebilir (43, 38, 93).

2.1.1. Oral Tutulum:

OLP lezyonları kolayca tanınabilir, belirgin bir klinik tutulum ve karakteristik bir dağılım gösterir. Lezyonlar genel olarak üç değişik klinik tipte sınıflanabilir: retiküler, atrofik (eritematöz) ve eroziv (ülser, büllöz) (43). Bununla beraber Seoane ve ark. 2004 yılında yapmış oldukları bir çalışmada atrofik ve eroziv lezyonları tek bir alt grup olarak kabul edip hastalığı iki ana sınıfa ayırmanın klinisyenler için kolaylık olacağını belirtmişlerdir (119).

Mukozal lezyonlar sıklıkla çok sayıdadır ve bilateral, simetrik bir dağılım gösterir. Genellikle küçük, beyaz papüller şeklinde başlayıp yavaş yavaş büyüyüp birleşerek retiküler, anüler (halka şeklinde) veya plak benzeri paternler oluştururlar (2).

Retiküler form OLP'nin en sık rastlanılan formudur. Eritematöz sınırlı, ağ şeklinde, beyaz, keratotik çizgiler şeklinde görülür. Wickam's çizgileri denilen bu lezyonlar karakteristiktir (2, 38). Tipik olarak bilateral bukkal mukoza, mukobukkal kıvrım, dişeti ve daha az sıklıkla dil, damak, dudaklarda lokalize olabilir.

Retiküler OLP'nin bir tipi olan plak benzeri form klinik olarak lökoplakiye benzer fakat multifokal dağılım gösterir. Düz yüzeyli, yassı görünümünden düzensiz, yüzeyi kalkık görünüme kadar değişik şekillerde olabilir. Bu tip sıklıkla dil dorsumunda

ve bukkal mukozada görülür. Plak benzeri form da dahil olmak üzere retiküler lezyonlar çoğunlukla asemptomatiktir (2, 38, 43).

Eroziv OLP ışınsal, keratotik çizgilerle çevrili eritematöz ve ülser alanlar şeklinde görülür. Yapışık dişetini etkilediğinde deskuamatif gingivitis tablosu oluşturur. Lezyonlar zamanla yer değiştirebilir ve multifokal olma eğilimindedir. Erosiv lezyonlar retiküler lezyonların tersine hastada değişik derecelerde ağrı ve rahatsızlığa neden olurlar. Nadiren bül oluşumu görülebilir (Büllöz LP) (38, 43). Erosiv lezyonlarda nadiren spontan gerileme olur ve benzer klinik özellikler gösteren diğer otoimmün vezikülobüllöz hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın kesin teşhisi için etkilenen dokunun histopatolojik incelemesi gerekmektedir (43).

2.1.2. Ekstraoral Tutulum:

Hastalık genel olarak oral mukozayı etkilemekle beraber deri, vulvar ve vajinal mukoza, penis, saçlı deri ve tırnakları tutabilir. Karakteristik deri lezyonları yüzeyde beyaz çizgilerin bulunabildiği (Wickam's çizgileri), menekşe renginde, kaşıntılı papüllerdir. Papüller çizgisel, halka şeklinde veya geniş yayımlı olarak değişik şekillerde olabilirler. Hemen hemen tüm deri bölgeleri etkilenebilmekle beraber bileklerin fleksör yüzeyi en sık tutulan alanlardır. Tırnaklar hastaların %10'unda etkilenir ve gelişen vertikal sırtlar en genel anormalitedir (122). Kütanöz LP bunlar haricinde kolaylıkla tanınamayacak başka atipik formlarda da görülebilir (43). Deri lezyonları yavaş gelişir ve % 85'i 18 ay içinde geriler. Rekürrens sık değildir.

Kadınlarda en sık görülen ekstraoral tutulum alanı genital mukozadır ve OLP'li kadınların %20'sinde görülür (43, 110). Vulva, vagina ve dişeti tutulumuyla seyreden LP hastalığı "vulvovaginal-gingival sendrom" olarak bilinir (41, 100). LP genital mukozayı etkilediğinde, bazı hastalarda retiküler form görülebilmekle beraber eroziv form en sık rastlanılan tiptir (41, 43). Eritematöz ve erosiv lezyonları olan hastalarda yanma, ağrı, vajinal akıntı şikayetleri rapor edilmiştir (41). Genital LP'nin malign değişimi ile ilgili yayımlar erken teşhis ve tedavinin önemini göstermektedir (37, 41, 48, 74).

Penogingival sendrom ise vulvovaginal sendromun erkeklerde görülen biçimidir. Penil LP, nadir rastlanılmasına rağmen rapor edilen malign transformasyon vakaları nedeniyle teşhisi ve tedavisi önemlidir (7, 43, 65) .

Liken planopilaris hastalığın saçlı deri ve saç foliküllerini tutan, skarlaşan alopeşiye yol açan bir başka tipidir. LP ayrıca tırnakları tutabilir, bu durumda tırnakta incelme, bombeleşme ve yarılmaya neden olur. Skar oluşumuyla iyileşmeden sonra derinin üst tabakası tırnak kenarına yapışarak nadir görülen fakat karakteristik bir tırnak görünümüne yol açar. Fakat tırnak ve saçlı derinin tutulumu OLP hastalarında nadirdir (42, 43).

Özofagus liken planusu ise OLP hastalarında sıklıkla görülür. Hastalık oldukça ağrılı semptomlar verir ve disfaji en sık rastlanılan şikayettir. Malign transformasyon henüz rapor edilmiş olmasa da tedavi edilmeyen özofagus liken planusu kronik ağrı ve daralmaya neden olabilir (1, 43, 47, 58, 128).

OLP'li hastalarda ekstraoral tutulum oküler, anal, nazal, larengeal, otik, gastrik gibi bir ya da daha fazla bölgede olabilir fakat bu bölgelerin tutulumu nadirdir (43).

2.1.3. Etyoloji :

2.1.3.1. Sistemik Etkiler:

Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte hastalarda HCV morbiditesiyle bağlantılı olarak ekstra hepatik tutulumlar sıklıkla gözlenir. Pek çok çalışmada HCV ile OLP arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (6, 17, 19, 27, 43, 76, 111). HCV enfeksiyonu non-eroziv OLP'li hastalara göre eroziv OLP'li hastalarda daha sıklıkla görülür (17, 43). HCV ile OLP arasındaki ilişki, OLP hastalarının serumunda HCV serilerinin bulunması ve muhtemelen mukozal yıkımın patogeneziyle bağlantılı olabilecek, HCV'nin OLP dokusunda çoğalabilmesi olaylarıyla desteklenmektedir.(4, 17, 43, 70)

2.1.3.2. Psikolojik Faktörler:

OLP hastaları anksiyete, depresyon ve psikolojik hastalıklara yatkınlık gösterirler (43, 126). OLP hastalarının tükürük kortizol seviyelerinde ve anksiyete düzeylerinde artış bulunması OLP'nin stresle olan bağlantısını desteklemektedir (78).

2.1.3.3. Genetik Faktörler:

İlk olarak Lowe ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, bir grup ingiliz LP hastasında human lokosit antijen (HLA)-A3 antijeninde anlamlı bir artış tespit etmelerinin ardından LP hastalığı ile HLA antijenleri ve dolayısıyla genetik faktörler arasındaki ilişkiyi gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (59, 83, 102, 121). Fakat yapılan

bu çalışmaların çoğu oral tutulum göstermeyen kütanöz LP hastalarını kapsamaktadır. Bununla birlikte OLP hastalarını da içine alan çalışmalarda bulunan sonuçlar ile kütanöz LP hastalarıyla yapılan çalışmaların sonuçları uyumludur (102). Araştırmacılar OLP hastalarını da kapsayan gruplarla yapılan çalışmalarda HLA-DR3, HLA-DR9, HLA-B27, HLA-B51 gib çeşitli doku antijenlerinde artış olduğunu bildirmiştir (80, 101, 102, 147).

2.1.4. Patogenez:

Bazı araştırmacılar liken planus hastalığının, bazal epitel hücrelerinin yüzeylerindeki antijenitenin değişimi nedeniyle yabancı olarak algılandığı anormal bir T hücre bağımlı immün cevap nedeniyle oluştuğunu düşünmektedir. Fakat bu immün kaynaklı bazal hücre yıkımının nedeni bilinmemektedir. (38, 116)

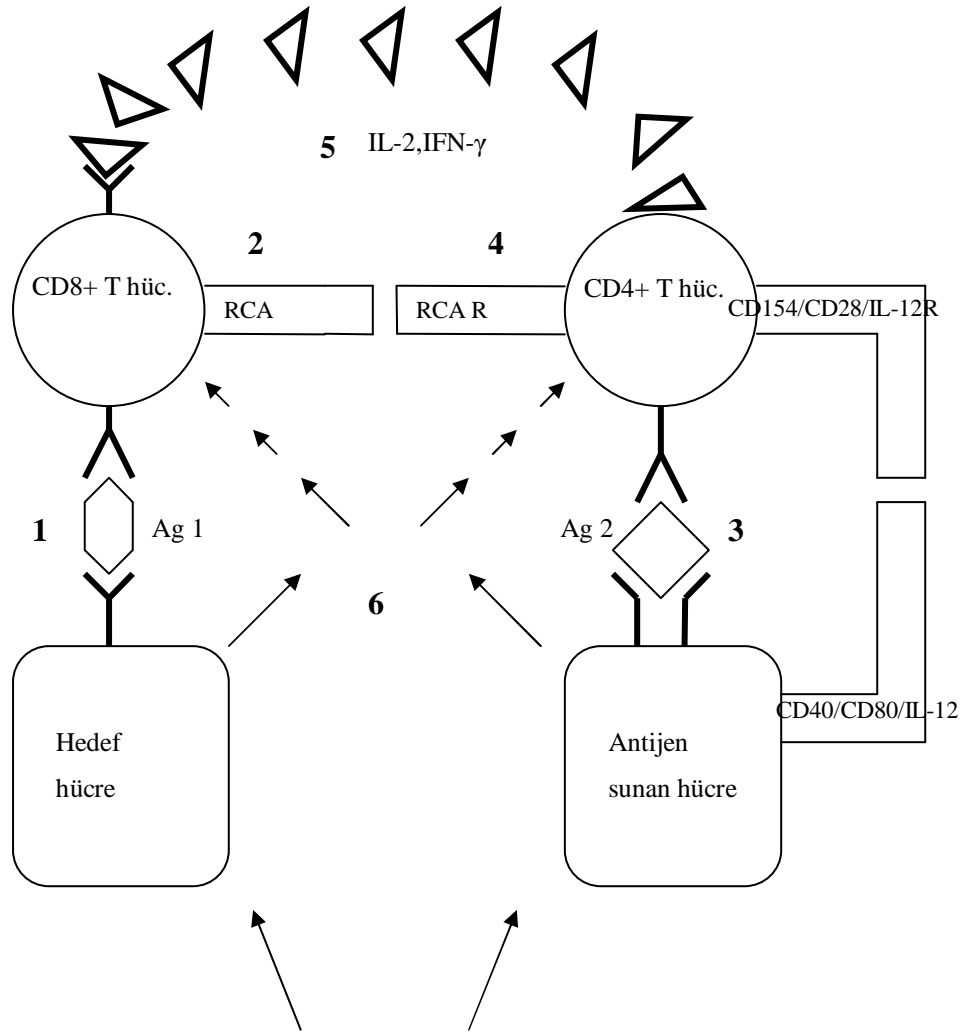
OLP lezyonları birkaç B hücresi, plazma hücresi, immunglobulin veya komplemanın minimal depozisyonunu içerir. OLP hastalığına bağlı belirli bir serolojik değişiklik yoktur (131).

Hastalığın patogenezinde etkili olduğu düşünülen mekanizmalar genel olarak antijene özgü olan ve olmayan mekanizmalar olarak ayrılabilir. Antijene özgü mekanizmalar bazal keratinositler tarafından antijen sunumu ve CD8+ sitotoksik T hücreleri tarafından antijen spesifik keratinositlerin öldürülmesini kapsar. Non-spesifik mekanizmalar ise OLP lezyonlarındaki mast hücre degranülasyonunu ve MMP aktivasyonunu içerir. Bu mekanizmalar yüzeyel lamina propria'ya T hücre birikimi, bazal membran yıkımı, intra epitelyal T hücre migrasyonu ve keratinosit apoptozisine neden olur (131).

2.1.4.1. Antijene Özgü mekanizma:

Öncelikle CD8+ T hücresi antijen reseptörü, hedef bazal keratinosit hücresindeki major histocompatibility complex (MHC) class I'e bağlı spesifik yabancı bir antijene bağlanır. Daha sonra, varsayımsal olarak "isteksel sitotoksik aktivite (request cytotoxic activity/RCA)" hücre yüzey molekülünü taşıyan CD8+ T hücresi bağlanacağı CD4+ T hücresini arar. CD4+ T hücresi, kendi antijen reseptörü aracılığıyla antijen sunan hücre (bazal keratinosit veya langerhans hücresi) üzerindeki MHC class II 'ye bağlı yabancı bir başka antijen ile bağlanırken, diğer taraftan da "RCA reseptörü"nü (RCA R) taşır. RCA ve RCA R arasındaki bağlantı, MHC class II + antijen sunan

hücrenin stimüle edici etkisiyle birlikte CD4+ T hücresinde T helper (Th)1 farklılaşmasını başlatır ve daha sonra interleokün (IL)-2 ve interferon (IFN)- γ salgılanır. IL-2 ve IFN- γ için reseptörler CD8+ T hücresinde bulunur fakat sadece spesifik CD8+ T hücresi antijen reseptörünün MHC class 1 ve/veya RCA ve RCA R bağlantısı ile birlikteliğini takiben salgılanır. CD4+ Th 1 sitokinleri (IL-2 ve IFN- γ) CD8+ T hücresi tarafından saptanır ve hedef hücrenin (bazal keratinosit) yıkımı için kullanılır. CD4+ ya da CD8+ T hücresinin keratinosit aktivasyonunu takiben reseptör- antijen-MHC trimerizasyonu ya da viral enfeksiyonlar, bakteriyel ürünler, mekanik travma, sistemik ilaçlar gibi eksojen ajanlar ve ya kontakt duyarlılık, keratinosit sitokin ve kemokin sekresyonunu uyarır, bu da lenfosit ekstravazyonunu ve gelişmekte olan OLP lezyonu bölgesine lenfosit migrasyonunu arttırır (129, 130, 131). OLP'nin patogeneğinde antijene özgü mekanizma şekil 2-1'de gösterilmiştir (131).



viral infeksiyonlar, bakteriyel ürünler, mekanik travma, sistemik ilaçlar, kontakt duyarlılık

Şekil 2-1: OLP'nin Patogenezinde Antijene Özgü Mekanizma (131)

2.1.4.2. Non-spesifik (antijene özgü olmayan) Mekanizma:

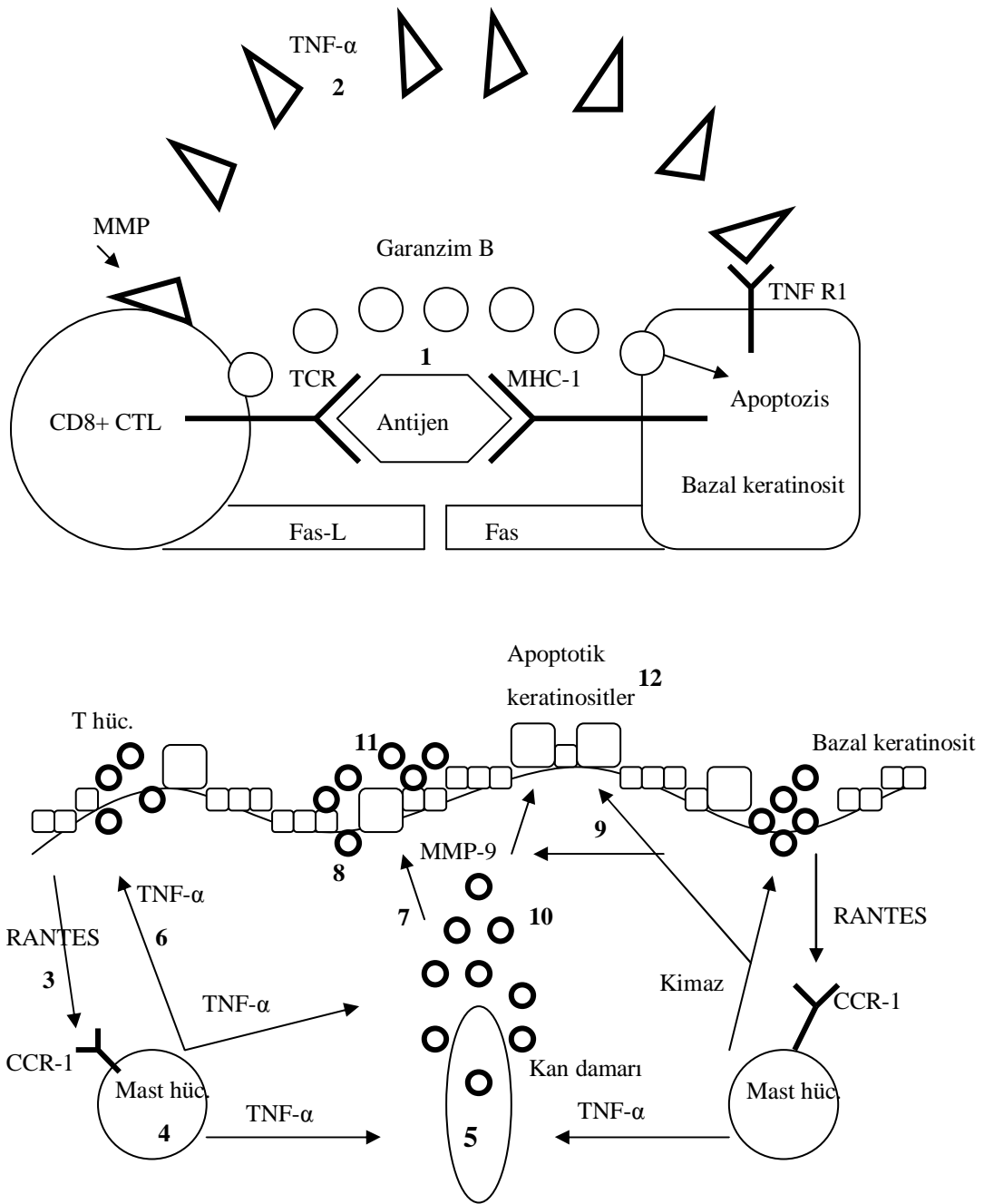
Analizler OLP patogenezinde pek çok non-spesifik mekanizmanın rol oynayabileceğini varsaymaktadır. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi sıralanabilirler:

1. T hücre serileri tarafından stimüle edilen mast hücresi kemotaksisi ve degranülizasyonu,
2. Mast hücresi TNF- α tarafından stimüle edilen endotelial hücre adezyon molekülü ekspresyonu,
3. Mast hücre kimaz tarafından T hücre MMP-9 aktivasyonu,
4. Epitelial bazal membran yıkımı ile tetiklenen keratinosit apoptozisi,
5. Bazal membran aralıklarına intra-epitelial CD8+ T hücre migrasyonu,
6. T hücre serileri tarafından uzatılan inflamatuvar hücre sağ kalımı,
7. Keratinosit kaynaklı kemokinler tarafından non-spesifik T hücre toplanması (131).

2.1.4.3. Birleştirici Hipotez:

OLP lezyon bölgesinde keratinositlerin üzerindeki MHC class 1 molekülüyle ilişkili olarak OLP antijeni oluşmaktadır. Antijene özgü CD8+ sitotoksik T lenfositleri OLP epitelinde (muhtemelen CD4+ Th-1 hücrelerinin yardımıyla) aktive olurlar ve TNF- α 'yı salgılayarak keratinositlerin apoptozunu tetiklerler. Ancak bu aşamada sitotoksik T lenfositlerinden salgılanan granzim B ve Fas'ın önemi göz ardı edilmemelidir. TNF- α lezyonel MMP'ler aracılığıyla aktive edilmekte ve sitotoksik T lenfositlerin (CTL) yüzeyinden salınmaktadırlar. Aktive olmuş T hücreleri intra-lezyonel klonal ekspansiyona maruz kalmakta; RANTES (aktivasyonla regüle olan, normal T hücreleri, oral keratinositler, mast hücreleri gibi bazı hücrelerde üretilen kemokinler) ve diğer sitokinleri salgılamaktadır. RANTES ve diğer sitokinler ise mast hücrelerinin CCR1 (hücre yüzeyinde bulunan RANTES reseptörlerinden biri) üretimini yeniden düzenlemekte ve lezyonun içine doğru mast hücrelerinin migrasyon ve degranülasyonunu stimüle etmektedirler. Degranüle olmuş mast hücreleri, lenfosit adezyonu ve ekstrasvazyonu için endotel hücrelerinin adezyon molekülü üretimini yeniden düzenleyen TNF- α 'yı üretirler. Mast hücrelerinden salınan TNF- α , OLP lezyonlarında T hücrelerinden RANTES ve MMP-9 salgılanmasını da yeniden düzenler.

Aktive olmuş lezyona ait olan T hücreleri (muhtemelen keratinositler) ekstravaze olmuş lenfositleri OLP epiteline doğru çeken kemokinleri salgırlar. Degranüle olmuş mast hücrelerinin direkt olarak kendisinden veya OLP lezyonlarındaki T hücrelerinden salgılanan MMP-9'un aktivasyonu sağlanarak epitelyal bazal membranı yıkan kimaz salınmaktadır. Epitelyal bazal membranın yıkıma uğramasıyla lenfositlerin OLP epiteline geçişleri kolaylaşmaktadır (129, 130, 131). OLP'nin patogeneğinde birleştirici hipotez şekil 2-2'de gösterilmiştir (131).



Şekil 2-2: OLP'nin Patogenezinde Birleştirici Hipotez (131)

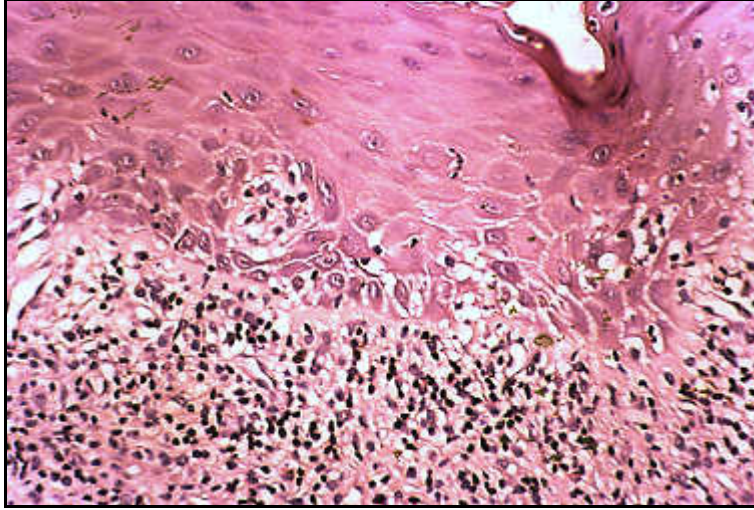
2.1.5. Histopatolojik Tablo:

OLP'nin klasik histopatolojik oluşumları; keratinositlerin apoptozisi ile birlikte bazal hücre tabakasında sıvılaşma, epitel ve bağ dokusu arasında yoğun bant şeklinde lenfositik infiltrat, fokal hiperkeratinize epitel alanları (klinikte Wickham's çizgileri görünümüne neden olan), rete peglerin kısaldığı ve testere dişi görünümü aldığı atrofik epitel alanlarını içerir (38, 105). Dejenere keratinositleri simgeleyen eozinofilik kolloid cisimcikler (Civatte cisimcikleri) yüzey epitelinin alt yarısında sıklıkla görülür (38). Epitelyal bazal membran değişiklikleri OLP'de sıklıkla görülür ve yarıma, ayrılma, katlanmalara neden olur (71, 131, 154). Bazı vakalarda bazal hücre dejenerasyonu ve ödemin bir sonucu olarak lamina propria ve epitel arasındaki kohezyon noksanlığı subepitelyal bül formasyonuna yol açabilir (122). B hücreleri ve plazma hücreleri OLP'de nadirdir ve komplemin depozitleri kesin bir bulgu değildir. Bazı vakalarda bazal membran sınırında çizgisel paternde fibrinojen ve fibrin depozitleri görülür. Kolloid cisimcikler fibrin, immunglobülin M (IgM), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) ve keratin için pozitif olabilir. Ağır fibrin depozisyonu olan alanlarda laminin ve fibronektin boyaması olmayabilir ve kolloid cisimcik formasyonu bu bölgelerde bazal membran yıkımını düşündürür. OLP'de immunfloresan bulguları diagnostik değildir (117, 131).

LP histopatolojisinin ana noktalarını şöyle özetleyebiliriz:

- Orto veya parakeratinize yüzey,
- Akantotik veya atrofik epitel,
- T lenfositlerinin subepitelyal bandı,
- Bazal hücrelerde sıvısal dejenerasyon (122).

LP'nin histolojik bulguları şekil 2-3'te görülmektedir.



Şekil 2-3: Hematoksilen eozin boyamada LP'nin histolojik görünümü (H&Ex400)

Epitelin bazal tabakasında hidropik dejenerasyon ve bağ dokusunun yüzeysel bölümlerinde lenfosit infiltrasyonu görülmektedir.

2.1.6. Tedavi:

Günümüzde OLP için kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi primer olarak semptomatik belirtilerin süresini ve şiddetini azaltmaya yöneliktir. Tedaviye başlanmadan önce hastalığın kesin teşhisi histopatolojik olarak belirlenmeli ve olası bir kandidal enfeksiyon ihtimali değerlendirilmelidir, çünkü uygulanacak tedavi yöntemleri var olan bir kandidal enfeksiyonu şiddetlendirebilir (38).

Sıklıkla uygulanan tedavi topikal veya sistemik kortikosteroidler ile hastanın immun cevabını değiştirmektir (38). Topikal kortikosteroidler LP tedavisinde en sık kullanılan ve yararlı olan ajanlardır (43). İlk aşamada tercih edilen topikal ilaçlar clobetasol propionate, betamethasone valerate, fluocinonide, clobetasol butyrate ve triamcinolone acetone içeren preparatlardır (38). Dexamethasone, triamcinolone ve clobetasol gibi kortikosteroidlerin eliksir formları, diffüz oral tutulumu olan ya da topikal preparatları oral mukozada aktif alanlardaki lezyonların üzerine uygulamakta zorlanan yaşlı hastalarda, oral gargara şeklinde kullanılabilir (43). Topikal kortikosteroid tedavisinde gelişebilecek yan etkiler sistemik tedaviye göre daha az olmakla beraber dikkat edilmesi gereken birkaç önemli nokta vardır. Deri lezyonlarının aksine oral mukozada atrofi nadiren gelişir. Tedavi sırasında hastaların yaklaşık üçte birinde sekonder kandidiazis gelişebilir (43, 143). Ayrıca bu ilaçların uzun süreli kullanımı biyolojik yararlılıklarını azaltabilir (taşıflaksi). Bu durumu engelleyebilmek için gün aşırı kullanımları ya da tedaviye kuvvetli etkisi olan bir steroid ile başlayıp (ör:

clobetasol), orta derecede etkili başka bir steroid (ör: triamcinolone) ile devam etmek önerilebilir (43).

Tedaviye dirençli, eroziv OLP lezyonlarında triamcinolone acetonide, hydrocortisone, dexamethasone ve methylprednisolone, intralezyonel injeksiyon şeklinde kullanılmaktadır (38, 43, 82). İntralezyonel olarak triamcinolone acetonide, 10-20 mg/ml olarak 2-4 haftada bir tekrarlanabilir. Fakat steroidlerin intralezyonel olarak sık kullanımı ağırlıdır, her zaman etkili olmayabilir ve istenmeyen sistemik doza neden olabilir (43).

Sistemik kortikosteroid tedavisi, şiddetli, geniş tutulumlu OLP ve diğer mukokütanöz alanların (vajinal, vulval vb.) tutulumu olan topikal tedaviye dirençli LP hastalarında tercih edilir (2). Prednison'un 40-80 mg olarak günlük kullanımı ile, pemfigus ve pemfigoid gibi diğer mukokütanöz hastalıklarda kullanılan yüksek dozlara gerek olmadan tedaviye yanıt alınabilir. Yalnız prednison'un toksisitesi nedeniyle sadece gerekli olduğu vakalarda, mümkün olduğunca en düşük dozda ve en kısa süreli kullanımı düşünülmelidir (43).

Deskuamatif gingivitis gelişen, geniş yayımlı oral lezyonları ya da diffüz ülserasyonu olan vakalarda, siklosporin ve takrolimus gibi immünsüpresif ve ya immunmodülatör ajanların topikal kullanımı yararlı olabilir. Siklosporinin standart solüsyonu (100mg/ml), oral gargara şeklinde hastalara kullanılabilir (39). Siklosporinin topikal kullanımında sistemik emilimi oldukça azdır ve ilacın etkisi kandaki siklosporin düzeyiyle ilişkili değildir (40).

Takrolimus steroid içermeyen immünsüpresif bir ajandır. Asıl olarak atopik dermatitis tedavisinde kullanılmaktadır. Siklosporinle karşılaştırıldığında 10-100 kat daha kuvvetli etkiye sahiptir ve perkütanöz emilimi de siklosporinden çok daha fazladır (43). Çeşitli çalışmalarda ilacın inatçı, eroziv OLP vakalarındaki etkisi ve güvenilirliği rapor edilmiştir (43, 62, 72, 95, 112). Fakat ilacın kullanımına ara verildiğinde lezyonlarda sıklıkla tekrarlama görülebilir (95).

Diğer tedavi metotları arasında, retinoidler ve A vitamini analogları, azathioprine gibi immünsüpresif ajanlar, PUVA (Ultraviyole A ışını ve 8-methoxypsoralen) tedavisi, levamisole (immünmodülatör), dapson, griseofulvin gibi ilaçlar ve kriyoterapi sayılabilir (2, 18, 82).

Eritematöz ve eroziv gingival OLP lezyonlarının şiddetinin dişlerdeki plak ve tartar birikimi ile arttığı bilinmektedir. İyi oral hijyen ise tedavi şansını arttırmaktadır. Bu bağlamda OLP hastalarında düzenli dıştaşı temizliği ve oral hijyen eğitimi tedaviye destek sağlayacaktır (46, 64, 82, 104).

2.1.7. Malign Değişim Riski:

OLP'nin çoğu vakası benign bir gidişat göstermekle beraber çok küçük bir bölümünde malign transformasyon belirtilmiştir (122). Rapor edilen malign değişim oranları hastalığın 5-20 yıllık periyodunda % 0,4-5 arasında değişmektedir (43, 142). Hastalıkta oral kanser gelişme riskinin OLP'nin klinik tipinden ve uygulanan tedaviden bağımsız olduğu görülmektedir (43, 52). OLP'nin tartışmalı bir premalign potansiyelinin bulunması ve oral kanserlerde erken teşhisin kurtulma oranlarını arttırdığı gerçeği OLP'li hastaların dikkatli ve uzun süreli bir kontrol periyodu gerektirdiğini ortaya koymaktadır (43, 127).

2.2. Ekstrasellüler matriks (ESM):

ESM, dokuların normal gelişimi ve fonksiyonları için gereklidir (15). Herhangi bir doku yoğunluğunun büyük kısmını oluşturan, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir jel içine gömülü "fibröz yapısal proteinler" ve "yapıştırıcı (adeziv) glikoproteinler" içerir (108). Önceleri ESM'nin hücreler arası mesafeleri dolduran homojen bir yapı ve hücrelerin bir arada durması için bir kılıftan ibaret olduğu düşünülüyordu ama son yıllarda hücrelerin büyüme, protein sentezi, salgı ve göç gibi çeşitli fonksiyonlarının yönlendirilmesinde çok önemli rol oynadığı ortaya konulmuştur. ESM'de bulunan spesifik moleküller, genetik olarak benzer hücrelerle etkileşerek çeşitli biyolojik yanıtlara sebep olurlar (15).

ESM, iki biçimde görülür:

1. Bağ dokusu intersitisyel matrixi,
2. Epitel ve bazı mezenkimal hücreler (endotel/düz kas) çevresindeki bazal membran (108).

Üç birimi vardır:

1. **Kollajen:** Pek çok canlıda insanda olduğu gibi en fazla bulunan protein kollajendir. Günümüze kadar 19 farklı tipi tanımlanmıştır (15, 103). Bazıları fibriller yapar (intersitisyel/fibriler kollajenler; tip I,III ve V gibi), diğerleri fibrilsizdir (tip IV gibi) ve bazal membrana katılırlar (108).

2. **Adeziv Glikoproteinler:** ESM komponentlerini birinden diğere ve hücelere bağlarlar. Fibronektin, laminin, trombospondin, tenascin ve diğere başka proteinleri kapsar (108). Bunlar arasından bazal membran yapısında en etkili olanlar şöyledir:

- **Fibronektin:** Özel yollarla ve integrin reseptörleri aracılığıyla diğere ESM komponentlerini (kollajen, fibrin, heparin, proteoglikanlar) bağlar. Çoğu integrin, hücre adezyonunda anahtar rol oynadığı düşünölen tripeptit arginin-glisin-aspartik asit (RGD) spesifik a.a. zincirlerini fark eden matriks proteinlerine bağlanır. Böylece fibronektin doğrudan hücre tutulması, yayılması ve göçüne etki eder (108). Dişetin bütöün bağ dokusunda yaygındır, bazal membranda ve kan damarlarında da bulunur. Hüceler ve kollajen arasında köprü görevi görür. Bu özellikleri nedeniyle fibronektin, büyüme ve gelişmede, yara iyileşmesinde ve onkojenik dönüşümde önemli rol oynar (15, 67).
- **Laminin:** Bazal membranda en fazla bulunan glikoproteindir. Bir taraftan bazal membranı geçerek hücelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere ve diğere taraftan kollajen tip IV ve heparin sülfat gibi matrix komponentlerine bağlanır (108). Laminin ESM bileşenleriyle etkileşimlerin yanı sıra çeşitli hücelerin yapışma, çoğalma ve göç faaliyetlerini de düzenler (15, 8). Laminin hücelerin hareketliliğini arttırabilir ya da azaltabilir. Bazalepitel hücelerinin bazal laminadan ayrılması, hızlı büyüme ve MMP salgısı gibi agresif faaliyetler için sinyal oluşturabilir (108).

3. **Proteoglikanlar:** Bağ dokusu yapı ve permeabilitesini düzenlemede rol oynarlar. Aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir (108).

2.2.1. Kollajenin parçalanması:

Kollajenin parçalanması en fazla kollajenaz (MMP-8) olmak üzere çinkolu metalloproteinaz enzimleri ile gerçekleşir. Bu metalloproteinler; yara iyileşmesinde, normal embriyonik gelişimde doku modelini oluşturmakta, kanser metastazında olduğu gibi anjiogenezisin başlamasında önemlidir. Çeşitli hücre tipleri tarafından (fibroblast, makrofajlar, nötrofiller, sinovyal hüceler ve bazı epitel hüceleri) yapılan kollajenaz,

normal fizyolojik koşullarda kollajeni üçlü heliks yapısından eşit olmayan ve diğer proteazların sindirimine daha duyarlı 2 parçaya ayırır (108).

2.3. Matriks Metalloproteinazlar (MMPs):

MMP enzimleri organogenezis, büyüme ve normal doku döngüsünde ekstrasellüler matriks proteinleri ve bazal membran komponentlerinin yıkımından sorumlu bir grup enzimdir (137). Yetişkin dokularda MMP'lerin salgılanması ve aktivasyonu normal olarak oldukça azdır fakat inflamatuvar hastalıklar, tümör gelişimi ve metastazı gibi çeşitli patolojik durumlarda işarete değer derecede artarlar. Ayrıca doku yıkımı olan oral hastalıklarda da rol oynarlar (29, 124). MMP aktivitesi ve sentezi metalloproteinlerin spesifik doku inhibitörleri (TIMP) ile kontrol edilmektedir. TIMP'lar MMP'leri inaktif hale getirmektedirler (114, 124).

Biyokimyasal ve klonlama çalışmaları MMP'lerin üç büyük grubu olduğunu göstermiştir; bağ dokusundaki interstisyel kollajeni yıkan spesifik kollajenazlar (MMP-8, -1, -13, -18), diğer tip kollajenleri ve denatüre kollajeni yıkan jelatinazlar (MMP-2), proteoglikanlar, matriks glikoproteinleri ve bazal membran kollajenlerini yıkabilen stromelizinler (MMP-3, -10, -11). Bu üç grupta olmayıp MMP ailesine dahil olan diğerleri; matrilizinler (MMP-7, -26), metalloelastaz (MMP-12) ve son yıllarda klonlanan membrana bağlı metalloproteinazlardır (33, 106, 107, 118). MMP'lerin sınıflaması ve spesifik substratları Tablo 2-1'de verilmiştir (88).

Tablo 2-1: Matrix metalloproteinazlar ve substratları (88)

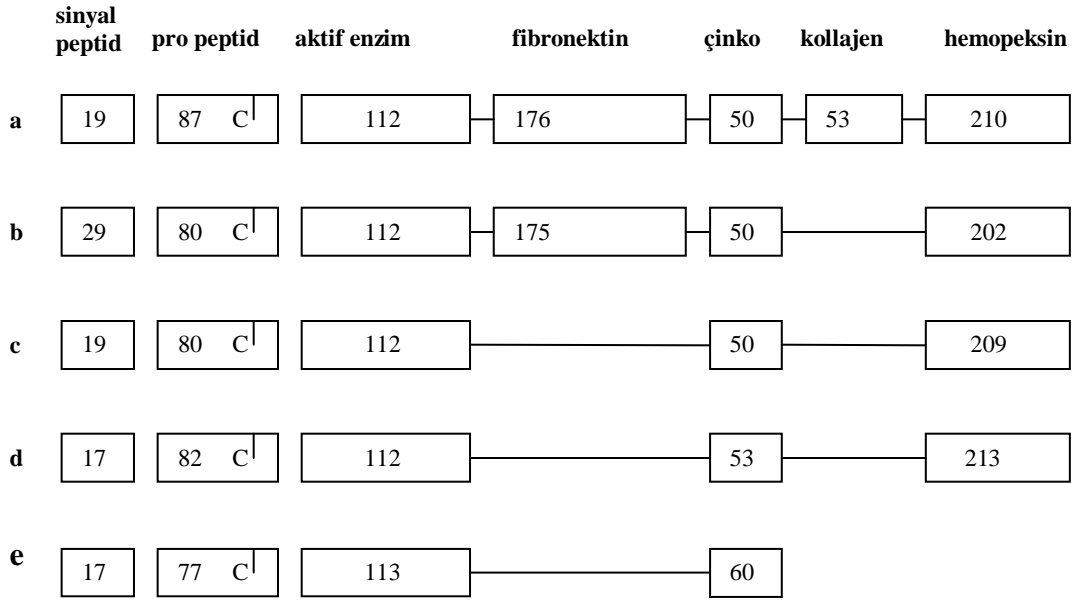
Matrilizinler	Matrix substratları
MMP-7	Proteoglikanlar, laminin, fibronektin, jelatin, kollajen III, IV, V, IX, X, XI, fibrin, fibrinojen, entaktin, tenaskin, vitronektin
MMP-26	Jelatin, kollajen IV, fibronektin, fibrinojen
Kollajenazlar	
MMP-1	Kollajen I, II, III, VII, X, jelatin, entaktin, agregan, tenaskin
MMP-8	
MMP-13	
Stromelizinler	
MMP-3	Proteoglikanlar, laminin, fibronektin, jelatin, kollajen III, IV, V, IX, X, XI, fibrin/fibrinojen, entaktin, tenaskin, vitronektin
MMP-10	
MMP-11	Laminin, fibronektin, agregan
Jelatinazlar	
MMP-2	Jelatin, elastin, fibronektin, kollajen I, IV, V, VII, X, XI, laminin, agregan, vitronektin
MMP-9	
Membran tip MMP'ler	
MMP-14	Jelatin, fibronektin, vitronektin, kollajen, agregan
MMP-15	
MMP-16	
MMP-24	
MMP-17	Jelatin
MMP-25	Jelatin, kollajen IV, fibrin, fibronektin, laminin-1
MMP-23	Jelatin
Diğerleri	
MMP-12	Elastin, fibronektin, fibrin/fibrinojen, laminin, proteoglikan Jelatin, tenaskin, fibronektin, kollajen IV, laminin, entaktin, fibrin/fibrinojen, agregan
MMP-19	
MMP-20	COMP
MMP-28	Amelogenin, agregan, COMP

MMP'ler doğal olarak ESM içinde bulunurlar. Latent formda (inaktif proenzim/zimojen) salgılanırlar ve daha sonra fiziksel, kimyasal ve ya enzimatik etkilerle aktive olurlar (10, 114).

MMP'lerin ortak karakteristik özellikleri vardır:

- Çinko ve kalsiyuma bağlı endopeptidazlardır.
- Polimorfonükleer lökositler, makrofajlar, fibroblastlar, kemik hücreleri, endotelial ve epitelyal hücreler tarafından salgılanırlar ve nötral pH'ta çalışırlar.
- Embriyonik gelişme, post-partum uterusun involüsyonu, doku remodelingi, tükürük bezi morfogenezisi, diş sürmesi gibi fizyolojik bazı olayların yanı sıra periodontal hastalıklar, artritis, kanser, aterosklerozis, diabet, osteoporozis, pulmoner amfizem gibi çeşitli patolojik olaylarda da rol oynarlar.
- Katalitik mekanizma aktif merkezdeki çinkoya bağlıdır.
- Zimogen (inaktif) formda salgılanırlar.
- Zimogenler proteinazlar tarafından veya organomerküriyaller tarafından aktive edilebilirler.
- cDNA serileri kollajenaz olanlara homoloji gösterirler.
- ESM komponentlerinin bir ya da birkaçını yıkabilirler.
- Aktiviteleri TIMP'lar tarafından inhibe edilir (114, 148).

Metalloproteinaz ailesinin ilk üyesi olan kollajenaz 1962'de Gross ve Lapiere tarafından bulunmuştur (57). O zamandan günümüze yaklaşık 20 kadar farklı MMP tespit edilmiştir. Bunlardan en iyi tanımlanan MMP'lerin moleküler yapısı şekil 2-3'de verilmiştir (36, 148).



Şekil 2-4: Matris metalloproteinazların moleküler yapısı (36, 148)

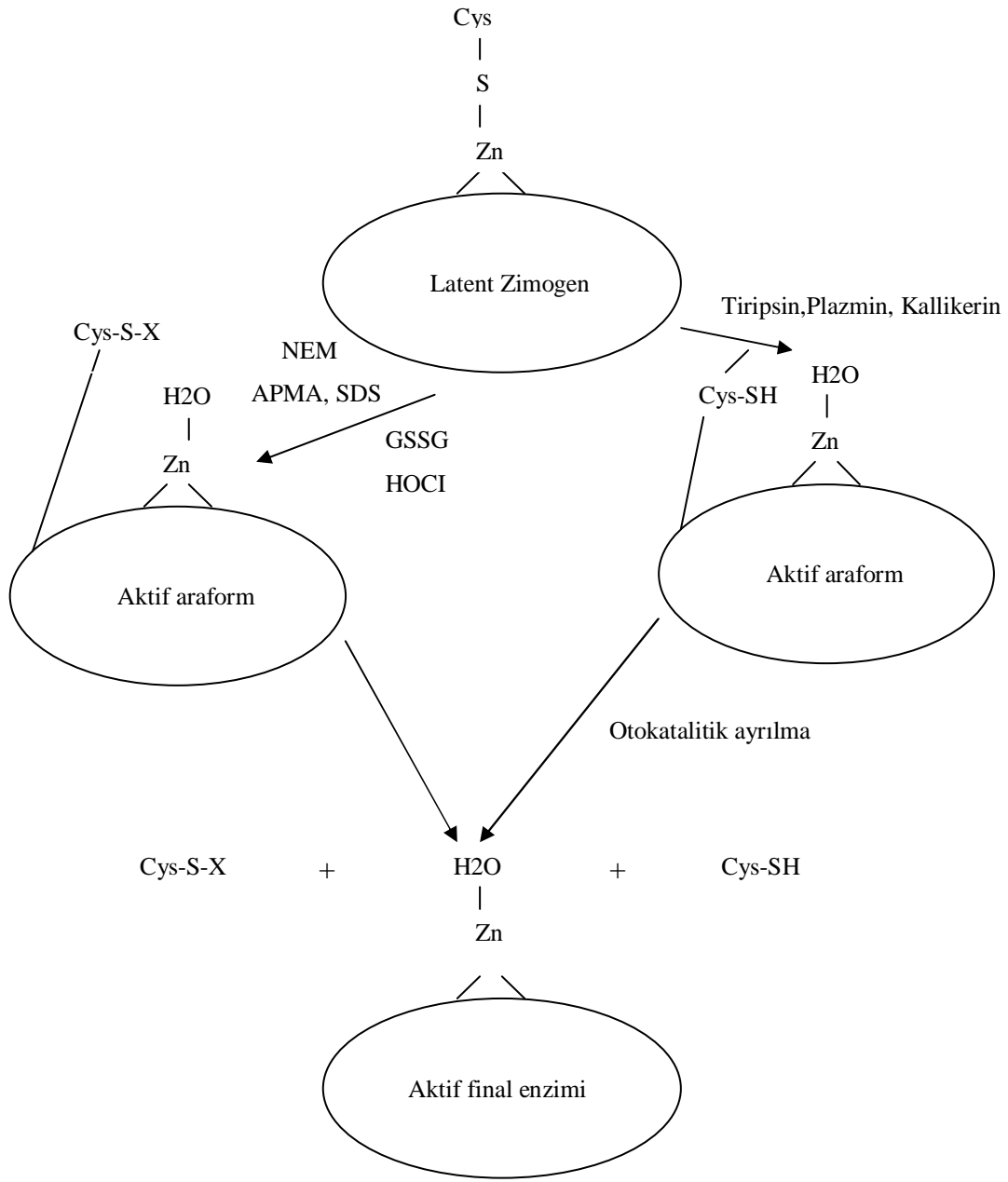
a) 92 kDa Jelatinaz (MMP-9) , b) 72 kDa Jelatinaz (MMP-2), c) İntersitisyel kollajenaz (MMP-1), d) Stromelyzin (MMP-3-10), e) PUMP-1(Uterin metalloproteinaz-MMP-7). Şekilde her alanın içinde amino asit kalıntılarının sayısı verilmiştir. C alanı sistein anahtarının yaklaşık yerini göstermektedir. Aktif enzim, fibronektin ve çinko'dan oluşan alan "katalitik alan" olarak da adlandırılır.

Proenzim alanı enzimin aktivasyonunda rol oynayan sistein kalıntısını içerir ve aktivasyonla ortadan kalkar. Fibronektin alanı iki jelatinazın substratları olan jelatinlere bağlanmasına yardımcıdır. Kollajen alanının fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Hemopeksin alanının ise substrat spesifitesinin belirlenmesinde yardımcı olduğu düşünülmektedir (28, 148). Katalitik alan (aktif enzim + fibronektin + çinko) tek başına diğer substratlara karşı proteolitik aktiviteyi sağlasa da hemopeksin alanı kollajenazların intersitisyel kollajenlerin üçlü heliks yapılarını ayırmaları için gereklidir (11, 28, 92).

MMP'ler pek çok değişik ajanla aktive olabilirler. İn vitro olarak aminofenilmerkürük asetat, hipokloröz asit (HOCl), sodyum dodesil sülfat, kaotropik ajanlar, deterjanlar, civalı bileşikler ve altın bileşikleri ile non-proteolitik aktivasyon, tripsin ve plazmin gibi çeşitli proteinazlar ile de proteolitik aktivasyon sağlanır. Aktivasyon süreci in vivo olarak tam anlamıyla çözülememiştir fakat in vivo aktivasyonda doku ve plazma proteinazlarının ve bakteriyel proteinazların oksidatif stres ile birlikte etkili olduğu düşünülmektedir (91, 124, 141).

Veriler her enzimin proenzim alanında korunmuş bir sistein kalıntısı olduğunu göstermektedir (148). Bu sistein kalıntısı enzimin aktif bölgesindeki çinko (Zn^{+2}) atomu

ile bağlantılıdır. Böylece enzim aktive olduğunda çinko atomuyla reaksiyona girecek olan, aktif enzimin dördüncü bileşeni suyu dışarıda tutar (140, 148). Bahsedilen ajanlar sistein ile reaksiyona girerek sistein-çinko bağlantısını yıkarlar ve enzim aktivasyonunu başlatırlar (148). Latent enzimin aktivasyonu Şekil 2-4’de verilmiştir (148).



Şekil 2-5: Matris metalloproteinazların aktivasyonunda "sistein anahtarı" mekanizması:

Proenzim alanındaki Sistein (Cys) enzimlerin latentliğini sağlamak için çinko (Zn) atomu ile bağlantıdadır. Sodyum dodesil sülfat (SDS) veya kaotropik ajanlar çinko atomunu etkileyerek bu yapıyı bozarlar. N-tilmaleimid (NEM), oksidize glutatyon (GSSG), hipokloröz asid (HOCl) gibi sülfidril gruplarla reaksiyona giren reajanlar ve aminofenil merkürük asetat (APMA) gibi organomerküriyaller sisteini inaktive ederler. Alternatif olarak proteolitik enzimler sisteinin en baş kısmından propeptidi ayırırlar. İkinci bir aşamada da bu aktif formlar aktive metalloproteinaz tarafından propeptidi ayırmak ve daimi aktivasyonu sağlamak için otolitik olarak yıkılırlar (148).

MMP aktivasyonu ve aktivitesi, inhibisyon mekanizması ile kontrol edilir. Proteolitik yıkım ve inaktivasyon, α 2-makroglobülin gibi non-spesifik endojen inhibitörler ve özellikle MMP'lerin spesifik doku inhibitörleri (TIMP) ile sağlanır (14, 124). İnhibitörlerin rolü oldukça önemlidir çünkü aktive MMP'ler ve endojen inhibitörleri arasındaki dengesizlik periodontitis, artritis ve kanser invazyonu gibi hastalıklara yol açar (114).

TIMP'lar ve α 2-makroglobülin endojen (doğal) inhibitörlerdir. α 2-makroglobülin serumda bulunur ve bu protein özellikle kollajenaz ve diğer MMP'ler için mükemmel bir substrat oluşturur. α 2-makroglobülin MMP'e kovalent olarak bağlanarak, onun kollajen veya diğer matris makro moleküllerini parçalamasına engel olur (148). TIMP'lar MMP'leri 1:1 stoichiometric enzim-inhibitör kompleksi oluşturarak inhibe eder. Günümüzde vertebralardan salınan 4 adet TIMP (TIMP 1-4) bilinmektedir (14, 124). TIMP-1 ve TIMP-2 en iyi tanımlanmış olanlarıdır ve tüm MMP'ler üzerine etkilidirler (113).

TIMP'lar in vitro olarak hücre invazyonunu, in vivo olarak tümör gelişimi ve metastazını ve anjiogenezisi inhibe ederler. Ayrıca başka biyolojik fonksiyonları da vardır: TIMP-1 ve TIMP-2'nin bazı hücre tipleri üzerinde mitojenik etkileri varken aşırı salgıları tümör hücre gelişimini azaltır ve TIMP-2 ana fibroblast growth faktörü inhibe eder, insan endotelial hücre gelişimini uyarır. Bu biyolojik aktiviteler TIMP'ların MMP'leri inhibe edici etkilerinden bağımsızdır (25, 55, 61, 90, 92).

MMP'lerin sentetik (eksojen) inhibitörlerle inhibisyonu, aşırı doku yıkımıyla seyreden bone morfojenik proteinlere (BMP) bağlı hastalıkları kontrol edebilmek için bir olasılık doğurmaktadır (124).

MMP'lerin eksojen inhibitörleri olarak çinko (Zn^{+2}) ve kalsiyum (Ca^{+2}) şelasyon ajanları (EDTA ve 1,10 fenantirolin) sayılabilir. Fakat bunlar in vitro inhibitörlerdir ve in vivo olarak toksik olduklarından tedavi amaçlı kullanılamazlar. Burada enzimin inhibisyonu aktif bölgedeki çinko iyonunun şelasyonuna dayanmaktadır (56, 114).

Daha spesifik şelatörler sentezleyebilmek için fosfat içeren peptitler, sülfüre bağlı inhibitörler ve peptidil hidroksamik asit deriveleri gibi multipl sentetik peptitler formüle edilmiştir. Belki de en geniş kullanıma sahip sentetik peptitlerden ve potansiyel farmasötik ajan olarak en çok ilgiyi çeken hidroksamik asit deriveleridir (114). Hidroksamik asit peptidleri kaynaklı MMP inhibitörlerinden olan Galardin (Glycomed, Inc.) iyileşmeyen korneal ülserlerde topikal kullanım için geliştirilmiştir (51, 114).

Tümör tedavisinde klinik çalışmalarda kullanılan ilk MMP inhibitörleri olan batimastat ve marimastat'ın MMP inhibitör etkileri de şelasyona dayanmaktadır (31, 124).

Bunların dışında tetrasiklinler ve onların non-antimikrobiyal analogları kimyasal modifiye tetrasiklinler (CMTs), MMP'leri birkaç mekanizmayla inhibe edebilirler. Çinko şelasyonuna ek olarak MMP mRNA ekspresyonunu azaltarak aktivasyon sırasında protein işlenmesine müdahale ederek MMP'leri yıkım için hassas hale getirirler (54,124). Tetrasiklin analogları günümüzde Amerike Birleşik Devletleri yiyecek ve ilaç birliği tarafından kabul edilen ve klinik olarak kullanılmaya başlanmış tek matriks metalloproteinaz inhibitörleridir. Klinik olarak insanlarda periodontal tedavideki etkinlikleri test edilmiştir (20, 21, 22, 32, 113, 114).

2.3.1. MMP'ler ve Diş Hekimliği:

MMP'ler oral dokulardaki ESM'nin yıkımında hem fizyolojik olarak hem de patolojik olaylarda rol oynadıklarından dişhekimliğini yakından ilgilendirmektedirler. Dişhekimliğinde MMP'ler ile ilgili çalışmalar, oral bölgede tutulum gösteren sistemik hastalıklar (LP, inflamatuvar eklem rahatsızlıkları gibi) ve oral kanserlerden başka periodontal hastalıklar, periapikal infeksiyonlar, peri-implantitis, diş çürükleri ve pulpal hastalıklar üzerine yoğunlaşmaktadır.

Gross ve Lapiere'nin 1962 yılında, kollejenazlardan MMP-1'i keşfetmelerinin ardından Fullmer ve ark., insan dişeti dokusundaki kollajenazı tanımlamışlardır (50, 57, 124). Daha sonra günümüze kadar yapılan pek çok çalışmayla kollajenazların diğer MMP'ler ile birlikte periodontal yıkımda önemli bir rol oynadıkları belirlenmiştir (10, 113, 124). İltihabi insan dişeti dokusu kültürlerinde sağlıklı diş eti dokusu örneklerine göre artmış kollajenaz aktivitesi gösterilmiştir. Ayrıca periodontal hastalıkta dişeti oluğu sıvısında (DOS) da kollajenaz aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (124, 138). Periodontal hastalıktaki çalışmalar sadece hastalıkta rol oynayan MMP'lerin belirlenmesine yönelik değildir. Aynı zamanda MMP'lerin sentetik inhibitörlerle inhibe edilip hastalığın tedavi edilebilmesine yönelik çalışmalar da yapılmaktadır (54, 113, 124).

Peri-implantitis fonksiyondaki osseointegre olmuş bir implantın çevresindeki dokuları etkileyen, destek kemiğin kaybı ile sonuçlanan inflamatuvar bir hastalıktır (35). Periodontitis ve peri-implantitis sırasında oluşan sert ve yumuşak doku yıkımının bakteriyel virülans faktörleri/enzimleri, pro-inflamatuvar sitokinler, re-aktif oksijen

türleri ve MMP'lerin etkisi gibi bir dizi faktörün sonucunda geliştiği söylenebilir (125). Borsani ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada sağlıklı periodontal dokuda, normal implant çevresi mukozada ve peri-implantitisli mukozada immunhistokimyasal olarak MMP-1, -3, -8, -13 ve TIMP-1 varlığını araştırmışlar ve kollajen V, tenaskin ve MMP-13 paternlerinde bozulmalar saptamışlardır (13). 2008 yılında yapılan bir çalışmada ise peri-implantitiste implant çevresi sulkus sıvısında, kronik periodontitiste aynı derinlikteki DOS'na oranla daha yüksek MMP-2 aktivitesi bulunmuştur (150).

MMP'ler tükürükte, DOS'ta ve dental plakta bulunmaktadır (68, 123). Artmış çürük insidansı görülen bazı hastalıklarda tükürük MMP seviyelerinde de artış görülmüştür (60, 77, 144, 149). MMP'ler ayrıca dentin-pulpa kompleksinin yumuşak ve sert dokularında yer almaktadırlar. Diş çürüğü lezyonlarındaki demineralizasyon mikrobiyal asitlerden kaynaklanır ve lezyonun dentinde ilerlemesi dentin organik matriksinin yıkımı ile olur. Dentin matriksindeki bu yıkımdan mikrobiyal enzimler sorumlu tutulmaktadır. Fakat günümüzde matriksteki yıkımda MMP'lerin rolleri araştırılmaktadır. MMP-2, -8 ve -9'un aktif ve pro formlarının insan dentin çürüğündeki varlığı gösterilmiştir. Çürük lezyonlarında bulunan MMP'lerin tükürük ve DOS'tan kaynaklandığı düşünülmektedir (124). MMP'ler aynı zamanda odontoblastlar tarafından da üretilirler ve mineralize insan dentin dokusunda bulunurlar (86, 96, 97, 98, 124, 132, 136).

İltihabi dental pulpa dokusu ve periapikal lezyonlarda da MMP'lerin varlığı gösterilmiştir (124, 145, 146). Periapikal eksüdadaki MMP-8 seviyesinin başarılı bir kök kanalı tedavisini takiben azaldığı ve inatçı inflamasyonun mevcut olduğu vakalarda MMP-8 seviyesinin yüksek kaldığı tespit edilmiştir. Bunun sonucunda periapikal eksüdanın MMP-8 dip-stick analizinin, inflamatuvar aktiviteyi ve periapikal lezyonlu dişlerin tedavi başarısını belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (124, 146).

MMP aktivitesinin biyolojik sonuçlarını anlamak hastalıkların tedavisinde MMP inhibitörlerinin kullanımında ve geliştirilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Liken Planus gibi kronik inflamatuvar, nedeni ve kesin tedavisi bulunamayan hastalıklarda yapılacak çalışmalarla MMP'lerin rolü araştırılarak, etkilerinin anlaşılması belki ileride tedavi amaçlı MMP inhibitörlerinin geliştirilmesiyle bu hastalıkların tedavilerine olanak sağlayacaktır. Literatürde OLP hastalığı ile MMP'ler arasındaki ilişkiyi araştıran az

sayıda çalışmanın var olması yapmış olduğumuz çalışmanın literatüre katkısını kuvvetlendirecektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları:

Bu çalışmaya İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik incelemeler sonucu oral liken planus teşhisi koyulmuş 29 hasta ve 10 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi 9.01.07 tarih ve 07/07 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Hasta Grubu:

Çalışmanın hasta grubu İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğine başvuran, klinik olarak OLP bulguları görülüp biyopsi işlemini takiben histopatolojik incelemeler sonucu kesin tanısı koyulmuş, yaşları 29 ile 75 arasında değişen (Ort. $52 \pm 12,61$), 9 erkek, 20 kadın, 29 hastadan oluşturuldu.

3.1.2. Kontrol Grubu:

Çalışmanın kontrol grubu herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, yaşları 20 ile 55 arasında değişen (Ort. $34 \pm 10,82$), 5 erkek, 5 kadın toplam 10 sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

Çalışma grupları oluşturulurken çalışmaya dahil edilecek bireyler belirlenen bazı kriterlere uygun olmalarına göre seçildi.

3.2. Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- Histopatolojik olarak oral liken planus teşhisi konulmuş,
- Daha önce liken planus tedavisi görmemiş,
- Başka herhangi bir sistemik ve inflamatuvar hastalığı bulunmayan,
- Oral kandidal enfeksiyonu bulunmayan,
- Son 1 ay içinde antibiyotik kullanmamış, hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Çalışma dışı bırakma kriterleri

- Hamilelik, emziren anneler,
- Proflaksi gerektiren herhangi bir duruma sahip olan,
- Kanama bozukluğu olan hastalar, çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Biyopsi Uygulaması:

Biyopsi uygulaması öncesinde hastalar yapılacak işlem ile ilgili bilgilendirilerek onayları alınmıştır. Çalışma grubundaki hastaların oral mukozalarındaki liken lezyonlarından, kontrol grubundaki hastaların sağlıklı oral mukozalarından 4 mm.'lik punch biyopsi aleti ile punch biyopsisi alındı. Yara yeri 3,0 ipek sütür ile primer olarak kapatıldı. Süturlar bir hafta sonra alındı. Alınan doku örnekleri %10'luk formol içerisinde immunhistokimya işlemleri için İ.Ü Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi B.D laboratuvarına iletildi. Biyopsi prosedürü Şekil 3-1, 3-2, 3-3, 3-4 ve 3-5'te gösterilmiştir.

3.5. İmmunhistokimyasal inceleme:

Toplam 29 hastadan elde edilen doku örnekleri rutin parafin blok doku takip işlemleri yapılarak parafin blok haline getirildi. Parafin bloklardan mikrotom ile ~ 5µm kalınlığında kesitler alınıp immunhistokimyasal işlemlere geçildi.

İmmunhistokimyasal incelemeler biotin streptavidin AEC kiti kullanılarak yapıldı. İncelemede kullanılan MMP kitlerinin özellikleri tablo 3-1'de verilmiştir.

Tablo 3-1: İmmunhistokimyasal incelemede kullanılan antikorlar

Hedef Antijen	Antikor	Kaynak	Dilüsyon	Lokalizasyon
İnsan pro/aktif MMP-2	Anti MMP-2 Fare monoklonal antikor Klon-AGelVC2	Thermo Scientific	1:50	Sitoplazma
İnsan pro/aktif MMP-7	Anti MMP-7 Fare monoklonal antikor Klon-ID2	Thermo Scientific	1:50	Sitoplazma
İnsan pro/aktif MMP-10	Anti MMP-10 Fare monoklonal antikor Klon-5E4	Novocastra	1:25	Sitoplazma
İnsan TIMP-1	Anti-TIMP-1 Fare monoklonal antikor Klon-6F6a	Novocastra	1:75	Sitoplazma

İmmunhistokimyasal boyama işlemleri aşağıdaki sırayla uygulanmıştır:

- Pozitif şarjlı lamlara (Menzel) ~ 5µm kalınlığında kesitler alındı ve bir gece 56°C'de etüvde bekletildi.
- Kesitler sabah alındı ve deparafinizasyon (30 dak. ksilen, 15 dak. %99'luk alkolde, 15 dak. %96'luk alkolde bekletme) işlemi uygulandı.

- Kesitler distile suya alındı.
- EDTA pH 8,0 tamponunda antijen geri kazanımı yöntemi uygulandı. Tampon mikro dalga fırında 5 dak. ışınladı. Sonra 20 dak. oda ısısında bekletildi.
- Kesitlerin etrafı hidrofobik kalem ile çizildi.
- Fosfat tampon çözeltisi (PBS) hazırlanarak (ph 7,6) kesitler bu tampon solüsyon içine alındı.
- Endojen peroksidaz'a bağlı non-spesifik zemin boyanmalarını engellemek için kesitler 20 dak. süre ile %0,3 v/v'lik hidrojen peroksit ile inkübe edildi.
- Kesitler önce distile su, ardından PBS ile yıkandı.
- 15 dak. Ultra V blok solüsyonunda (Lab Vision Corp. Fremont CA, ABD) inkübe edildi.
- Lamların üzerindeki blok solüsyon silkelenerek üzerine primer antikor damlatıldı.
- Primer antikor (MMP-2 Ab-4 (A-Gel VC2, Thermo Fisher Scientific, Fremont, CA, USA), MMP-7 Ab-1 (ID2, Thermo Fisher Scientific, Fremont, CA, USA), MMP-10 (5E4, Novocastra, Newcastle, UK), TIMP-1 (6F6a, Novocastra, Newcastle, UK))120 dak. süre ile inkübe edildi.
- Kesitler önce distile su, ardından PBS ile yıkandı.
- Sekonder antikor link (goat anti-rabbit IgG-HRP Sc – 2030, Lot # D1504 (Santa Cruz Biotechnology) 25 dak. enkübe edildi.
- Streptavidin Peroksidaz enzimi ile işaretli straptavidin molekülü içeren çözelti (Lab Vision Corp. Fremont CA, ABD) ile 25 dak. inkübe edildi.
- Kesitler önce distile su, ardından PBS ile yıkandı.
- Aminoetil karbazol (AEC) çözeltisi (Lab Vision Corp. Fremont CA, ABD) ile 15 dak. inkübe edildi.(AEC substrat + AEC kromojen 1ml/20 ml oranıyla hazırlandı)
- Kesitler distile suyla yıkandı ve distile suya alındı.
- Mayer hematoksilen ile 3,5 dak. süre ile zıt boya yapıldı.
- Suda eriyebilen kapatma maddesi (Aques mount 60 ml) ile kapatıldı.
- Sonuçlar ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirildi.

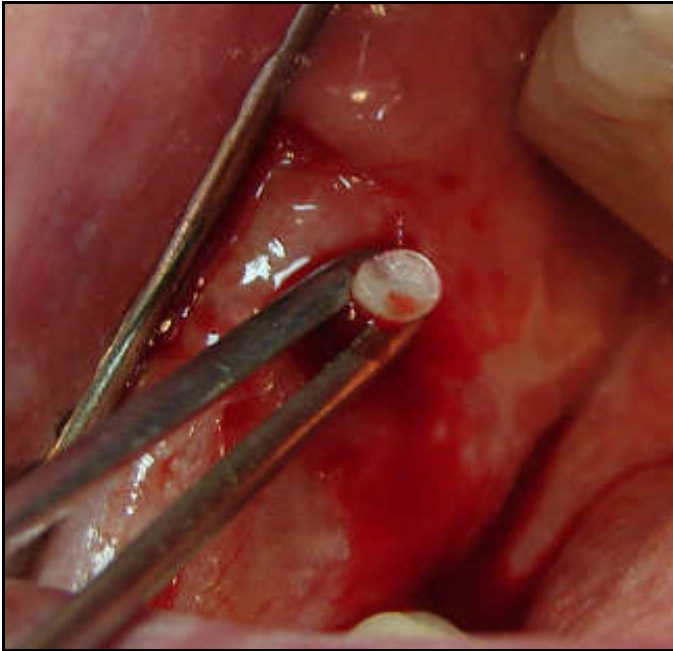
- Her kesitte 400 büyütme altında 5 alanda pozitif hücreler sayılarak boyanma yoğunluğu: 0 hücre = (-) , 25 – 125 hücre = (1), 125 – 225 hücre = (2), > 225 hücre = (3) olarak numaralandırılarak değerlendirildi.
- Bulguların değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15,0 istatistik paket programı kullanıldı. Olgularda tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann Whitney-U testi ile %95 güven aralığı içinde yapıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



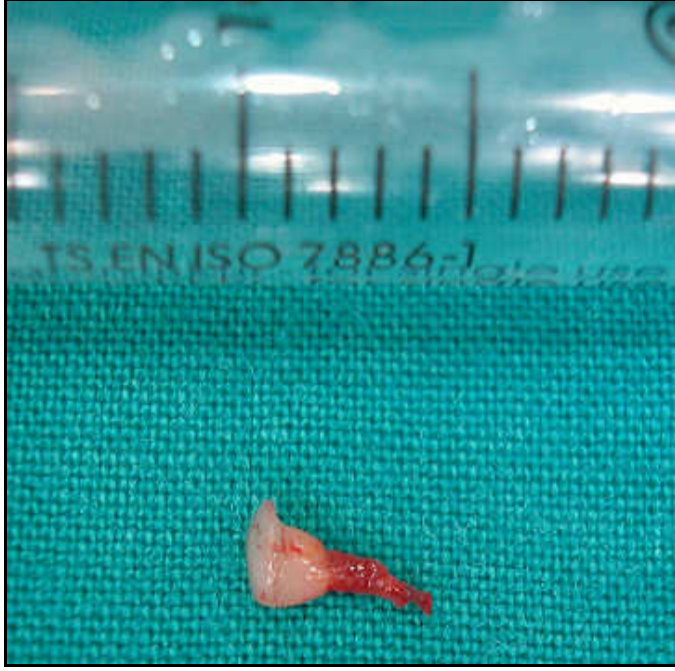
Şekil 3-1: Yanak mukozasında retiküler formda OLP lezyonu



Şekil 3-2: 4 mm'lik punch biyopsi aleti ile lezyondan biyopsi örneğinin alınması



Şekil 3-3: Biyopsi örneğinin çıkarılması



Şekil 3-4: Alınan biyopsi örneği



Şekil 3-5: Yara yerinin 3,0 ipek iplik ile primer olarak kapatılması

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 39 bireyin 29'u liken planus hastası (%74), 10'u sağlıklı kontrol grubuydu (%25). Çalışma grubunun alınan anamnezleri ve klinik incelemeleri sonucunda saptanan bilgiler Tablo 4-1 ve 4-2'de verilmiştir.

Tablo 4-1: Çalışmaya dahil edilen kontrol (K) grubunun klinik bilgileri

Grup No	Yaş	Cinsiyet	Biyopsi yeri
K1	30	K	Yanak muk.
K2	29	K	Yanak muk.
K3	20	K	Yanak muk.
K4	35	E	Yanak muk.
K5	40	K	Yanak muk.
K6	21	E	Yanak muk.
K7	29	K	Yanak muk.
K8	45	E	Yanak muk.
K9	55	E	Yanak muk.
K10	39	E	Yanak muk.

Tablo 4-2: Çalışmaya dahil edilen hasta (H) grubunun klinik bilgileri

Grup No	Yaş	Cinsiyet	Lezyon yeri	Şikayeti	Lezyon formu	Biyopsi yeri
H1	39	E	yanak,diş eti,deri	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H2	71	K	yanak,damak muk.	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H3	65	E	Dil,dudak,yanak muk.	yanma,ağrı	plak,retiküler	Yanak muk.
H4	39	K	yanak muk.	ağrı	retiküler	Yanak muk.
H5	41	E	yanak muk.	yok	retiküler	Yanak muk.
H6	68	K	yanak,dudak muk.	ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H7	45	K	dil,yanak,dişeti	yok	plak,retiküler	Yanak muk.
H8	73	E	yanak,dudak muk.,alv.kreti	yok	retiküler	Yanak muk.
H9	66	E	yanak,dişeti,damak,dudak,deri	yok	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H10	46	K	yanak,dil	yok	retiküler	Yanak muk.
H11	47	K	yanak muk.	yanma,ağrı	retiküler	Yanak muk.
H12	56	E	yanak,alv.kreti	yok	plak,retiküler	Yanak muk.
H13	61	E	yanak,deri	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H14	29	K	yanak muk.	yok	retiküler	Yanak muk.
H15	52	K	yanak,dudak muk.,dişeti	yok	plak,retiküler	Yanak muk.
H16	62	K	yanak muk.	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H17	47	K	yanak,dişeti,dil,dudak,deri	ağrı,kanama	erosiv,retiküler	Yanak muk.
H18	47	K	yanak	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H19	51	K	yanak,dişeti	yanma,ağrı	retiküler	Yanak muk.
H20	32	K	yanak,dişeti,deri	ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H21	57	K	yanak,genital	ağrı	retiküler	Yanak muk.
H22	44	E	yanak muk.	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H23	67	K	yanak muk.	yok	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H24	45	K	yanak muk.,alv.kreti	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H25	40	K	yanak,dişeti	yanma,ağrı	eritematöz,retiküler	Yanak muk.
H26	75	K	yanak muk.	yanma,ağrı	erosiv,retiküler	Yanak muk.
H27	60	K	yanak muk.	yok	retiküler	Yanak muk.
H28	39	K	yanak muk.	yok	retiküler	Yanak muk.
H29	48	E	yanak muk.	yok	retiküler	Yanak muk.

Olguların yaşları 20 ile 75 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması $48 \pm 14,39$ olarak saptandı. Olguların 14'ü erkek, 25'i kadındı. Kadınlarda ortalama yaş $47 \pm 14,69$ iken erkeklerde $49 \pm 14,23$ 'dü. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo 4-3'de verilmiştir.

Tablo 4-3: Olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Cinsiyet	n	Ortalama yaş(yıl)	Min.	Max.
E	14	$49 \pm 14,23$	21	73
K	25	$47 \pm 14,69$	20	75
Toplam	39	$48 \pm 14,39$	20	75

Toplam 29 bireyden oluşan hasta grubunun 9'u erkek, 20'si kadındı ve yaş ortalaması $52 \pm 12,61$ olarak belirlendi. Toplam 10 bireyden oluşan kontrol grubunun %50'sini (n=5) kadın, %50'sini erkekler (n=5) oluşturmaktaydı ve yaş ortalaması $34 \pm 10,82$ 'idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı tablo 4-4'de verilmiştir.

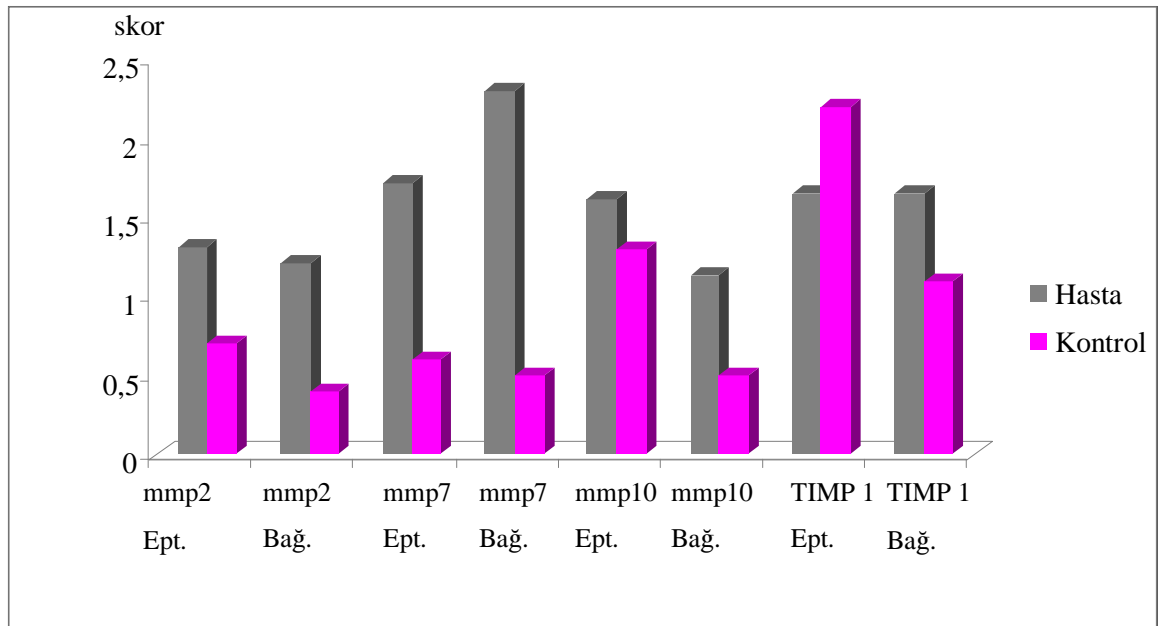
Tablo 4-4: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Grup	Cinsiyet	n	Ortalama yaş (yıl)	Min.	Max.
Hasta	E	9	$55 \pm 12,26$	39	73
	K	20	$51 \pm 12,89$	29	75
	Toplam	29	$52 \pm 12,61$	29	75
Kontrol	E	5	$39 \pm 12,57$	21	55
	K	5	$30 \pm 7,09$	20	40
	Toplam	10	$34 \pm 10,82$	20	55

Hasta ve kontrol grupları MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 ekspresyonu açısından epitel (ept.) ve bağ dokusu (bağ.) olarak iki farklı bölümde incelenmiştir. Tüm çalışma grubunun immunhistokimyasal inceleme sonucu elde edilen skor değerleri tablo 4-5 ve şekil 4-1’de verilmiştir.

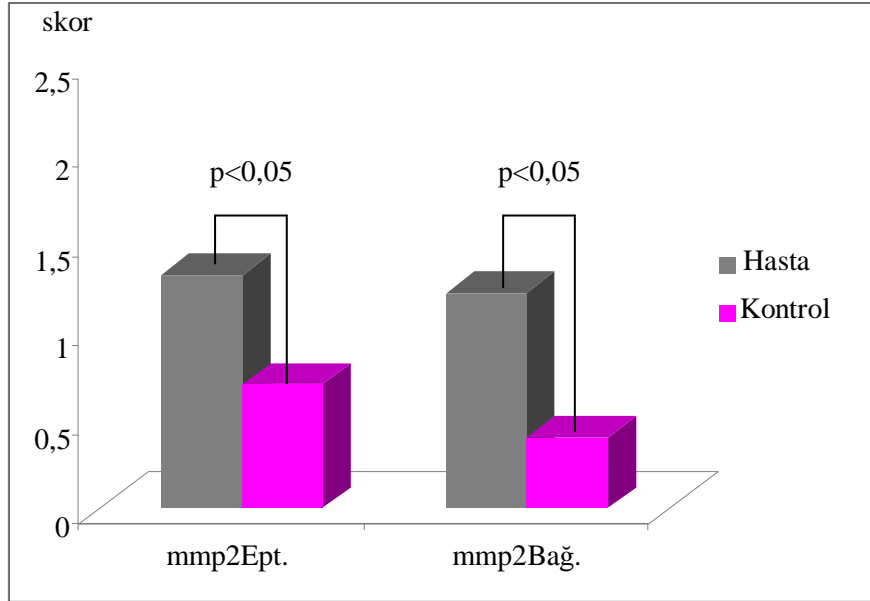
Tablo 4-5: Hasta ve kontrol gruplarında MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 oranları

Grup	MMP-2 Ept.	MMP-2 Bağ.	MMP-7 Ept.	MMP-7 Bağ.	MMP-10 Ept.	MMP-10 Bağ.	TIMP-1 Ept.	TIMP-1 Bağ.
Hasta	1,31	1,21	1,72	2,31	1,62	1,14	1,66	1,66
Kontrol	0,70	0,40	0,60	0,50	1,30	0,50	2,20	1,10



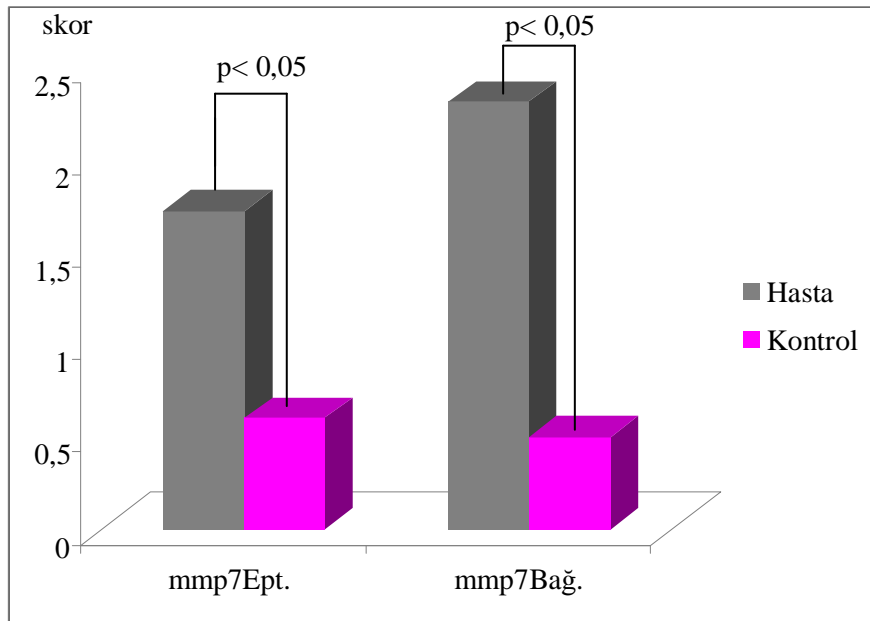
Şekil 4-1: Hasta ve kontrol grubunda, epitel ve bağ dokusunda MMP-2, -7, -10 ve TIMP-1 oranları

Epitel ve bağ dokusunda MMP-2 ekspresyonları (şekil 4-2) açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).



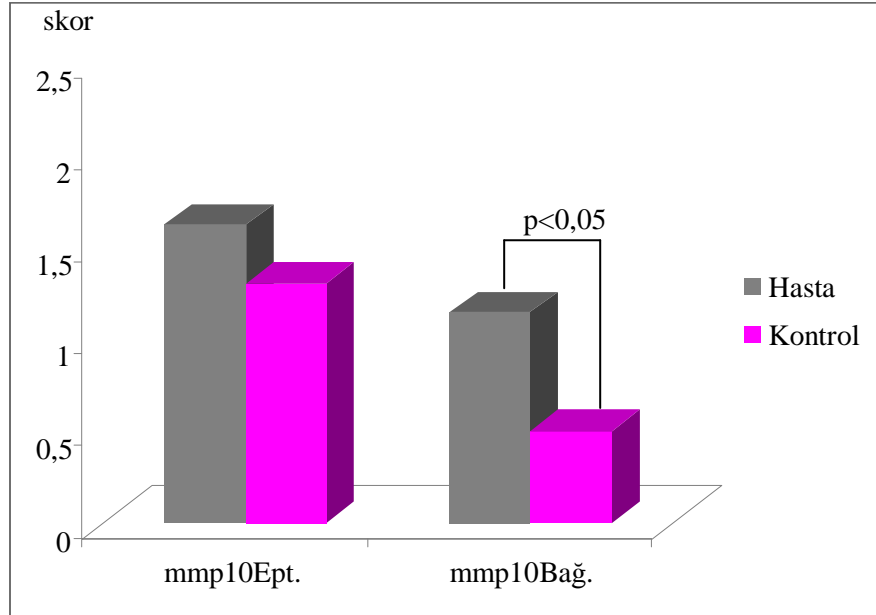
Şekil 4-2: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında MMP-2 oranları

MMP-7'nin epitel ve bağ dokusu ekspresyonlarında (şekil 4-3) da hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı ($p<0,05$) farklılık bulunmuştur.



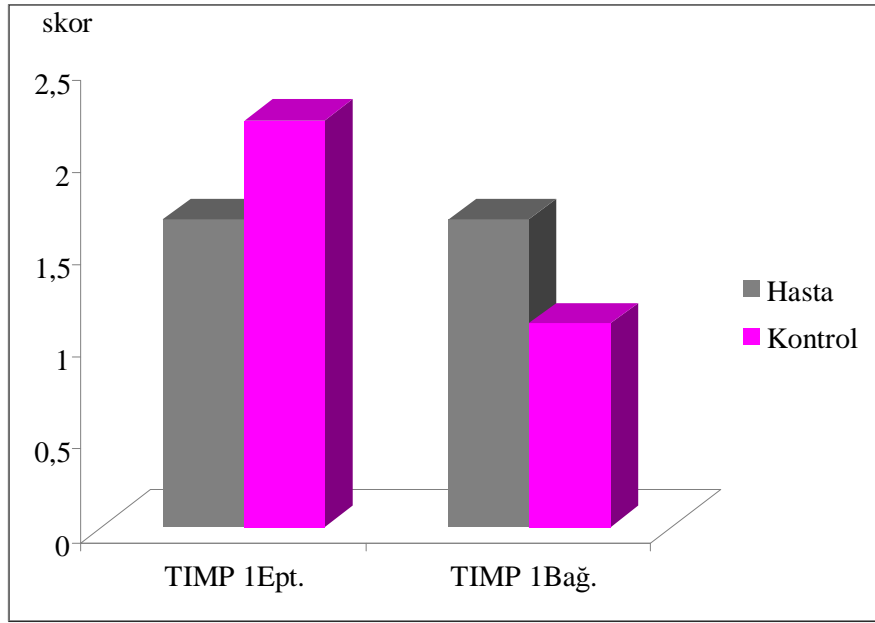
Şekil 4-3: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında MMP-7 oranları

MMP-10 ekspresyonu (şekil 4-4) hasta ve kontrol grupları arasında bağ dokusunda anlamlı bir fark gösterirken ($p<0,05$), epitel dokusunda anlamlı farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$).



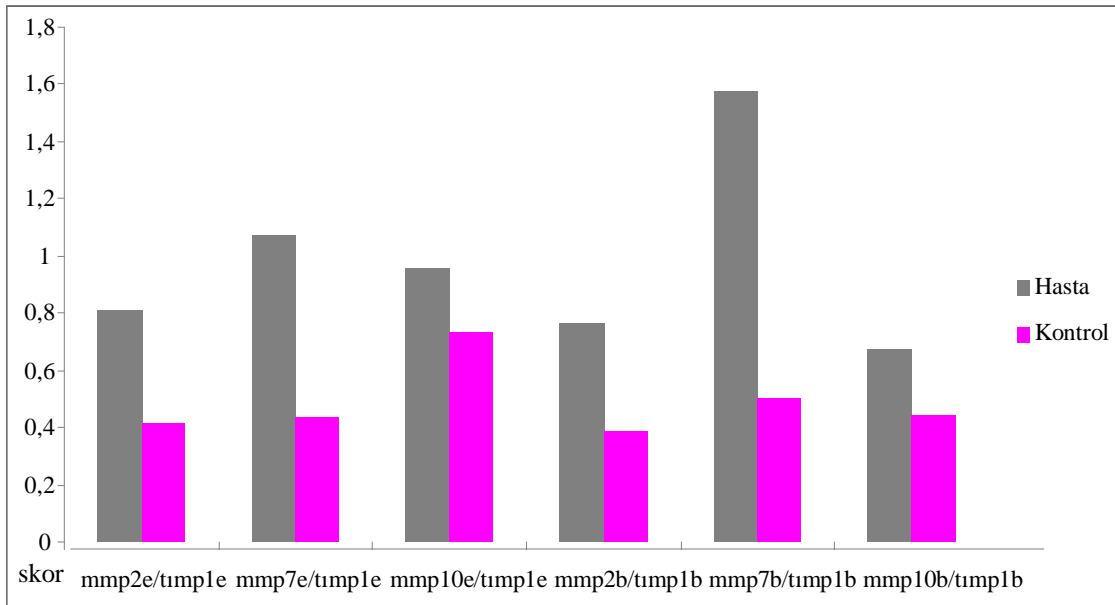
Şekil 4-4: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında MMP-10 oranları

TIMP-1'in epitel ve bağ dokusundaki ekspresyonlarında (şekil 4-5) ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).



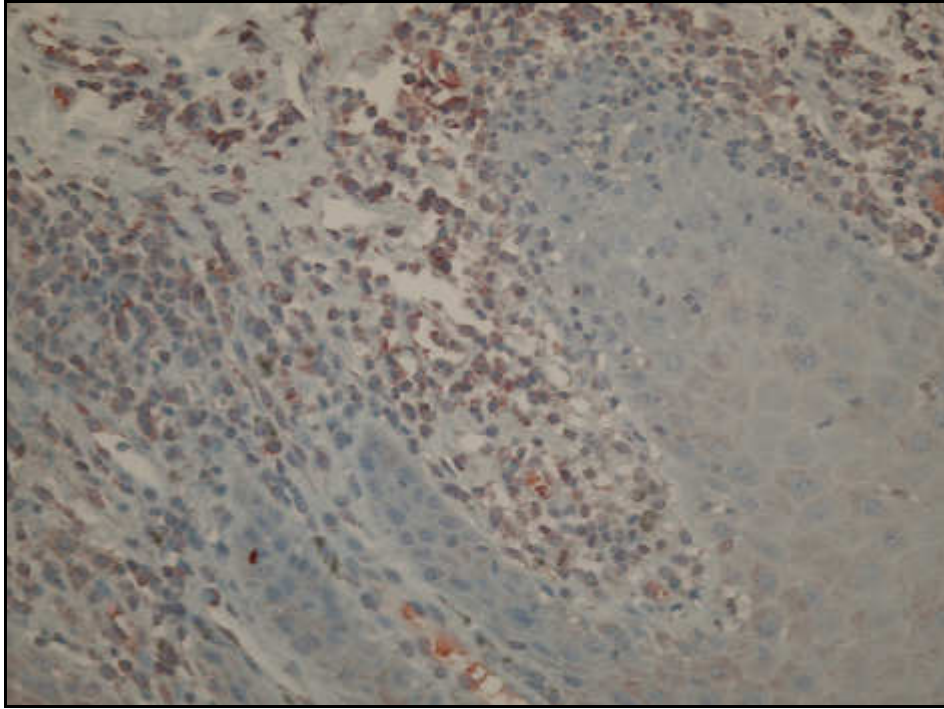
Şekil 4-5: Epitel ve bağ dokusunda, hasta ve kontrol gruplarında TIMP-1 oranları

Epitel ve bağ dokusunda, MMP-2/TIMP 1 ve MMP-7/TIMP-1 oranları hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gösterirken ($p < 0,05$), MMP-10/TIMP-1 oranında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0,05$) (şekil 4-6).

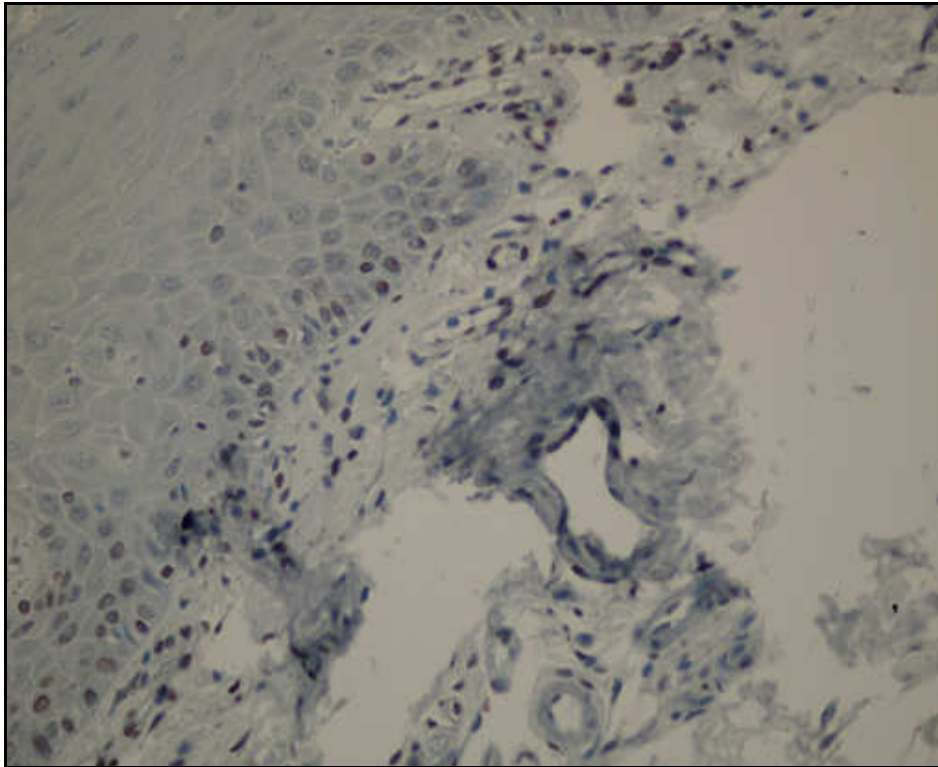


Şekil 4-6: Epitel (e) ve bağ dokusunda (b), hasta ve kontrol gruplarında MMP-2, -7, -10/TIMP-1 oranları

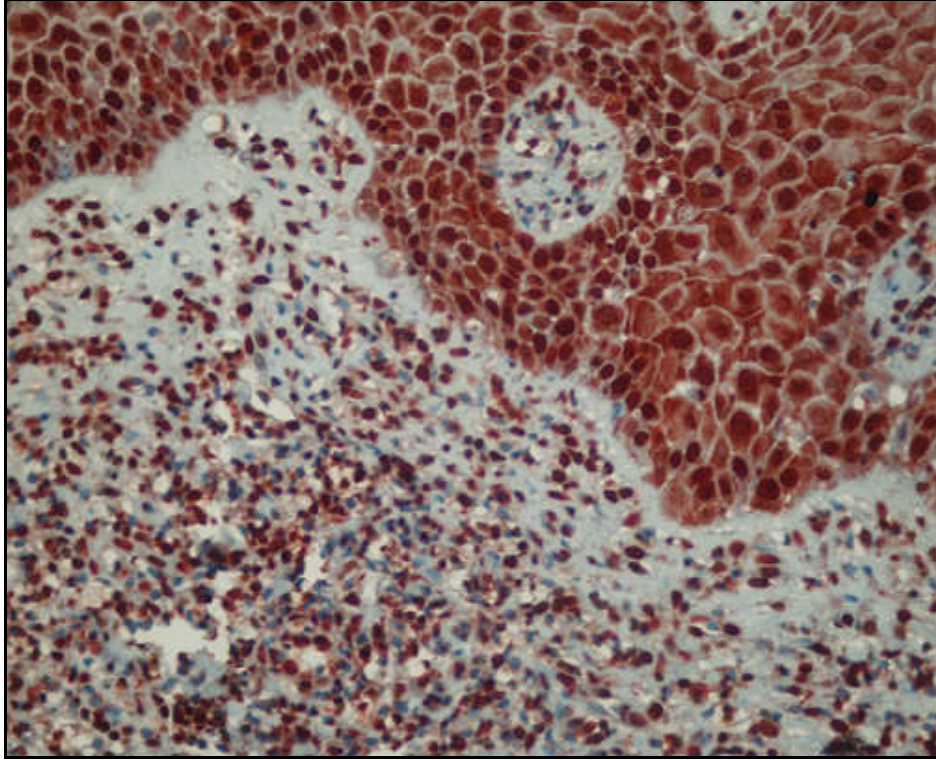
OLP lezyonları ve kontrol grubu örneklerinin immunhistokimya boyamaları sonuçlarında elde edilen histolojik bulgular şekil 4-7 ve 4-14 arası görülmektedir.



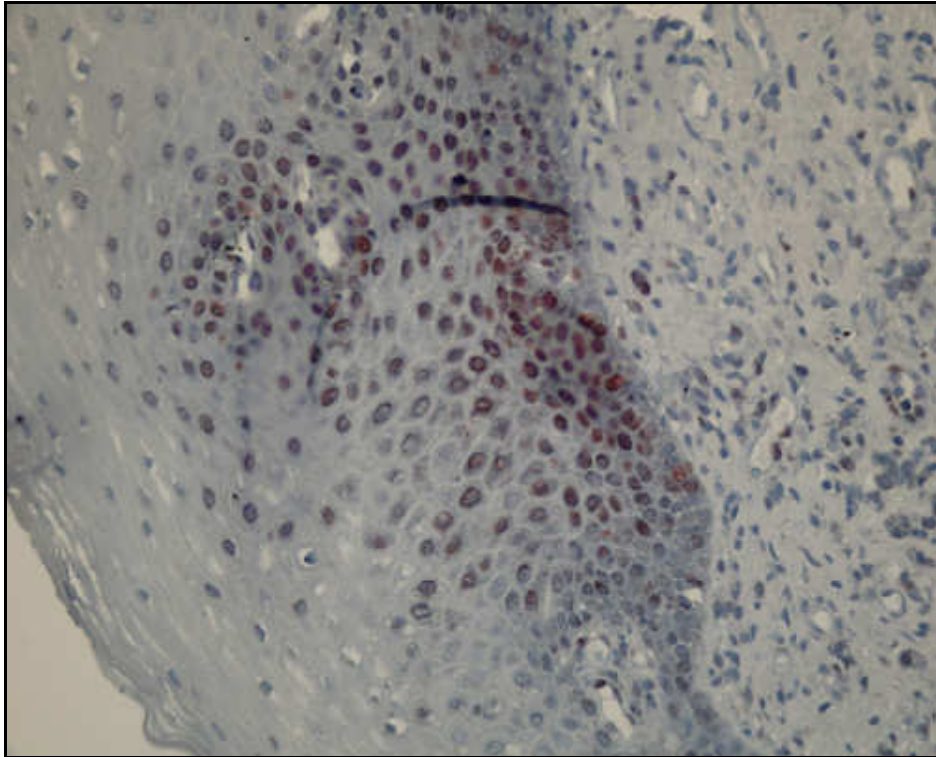
Şekil 4-7: OLP lezyonunda bağ dokusunda daha yoğun görülmekle birlikte epitel ve bağ dokusunda MMP-2 pozitifliği (MMP-2 x400)



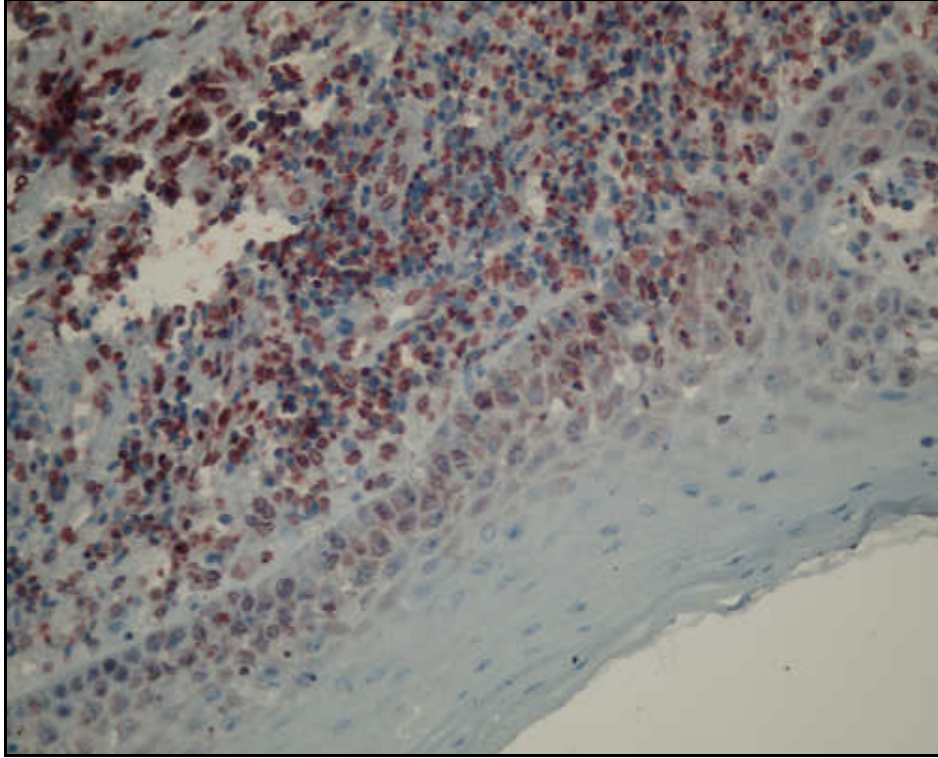
Şekil 4-8: Kontrol grubunda yüzey epitelinde ve bağ dokusunda zayıf pozitif MMP-2 boyanması (MMP-2 x400)



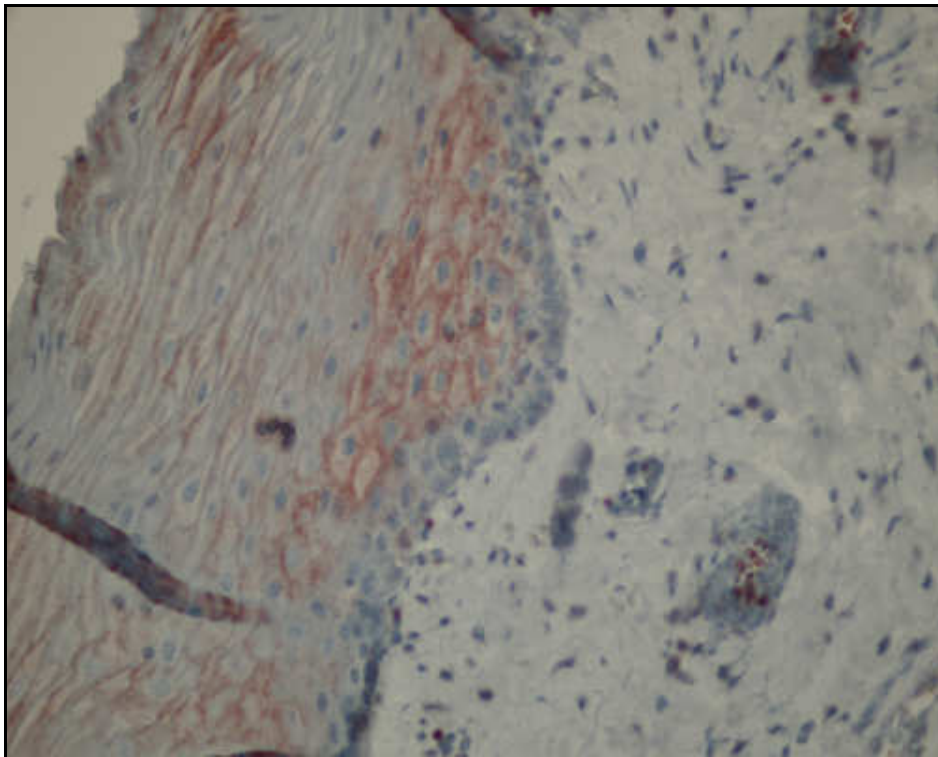
Şekil 4-9: OLP lezyonunda yüzeyde, bağ dokusunda yoğun pozitif MMP-7 boyanması (MMP-7 x400)



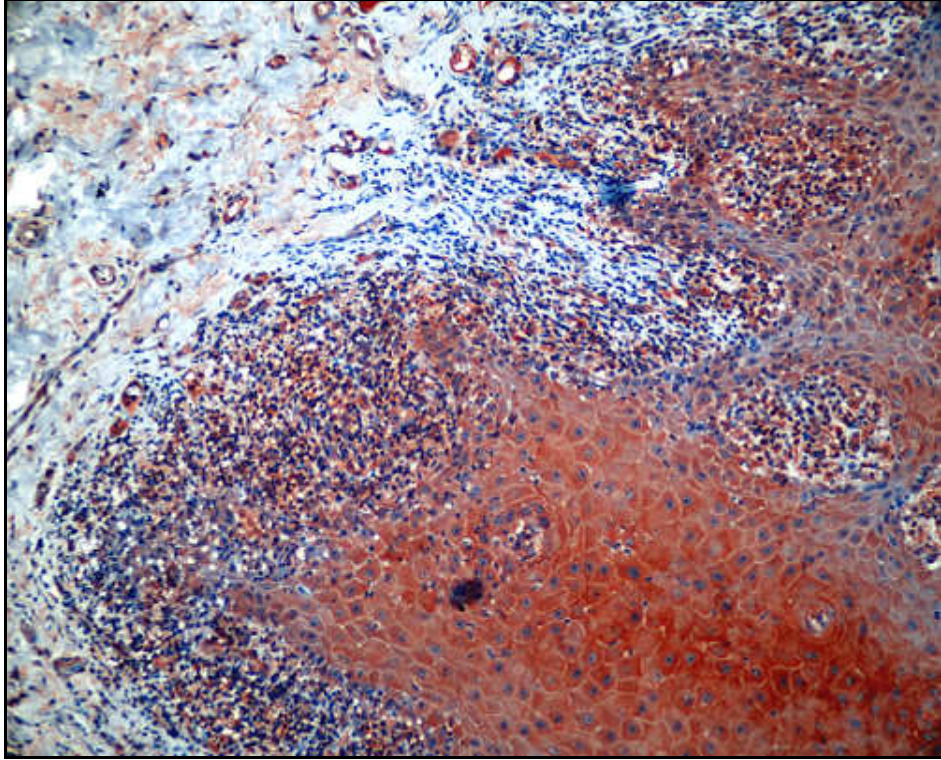
Şekil 4-10: Kontrol grubunda yüzey epitelinde yoğun olmak üzere MMP-7 pozitifliği (MMP-7 x400)



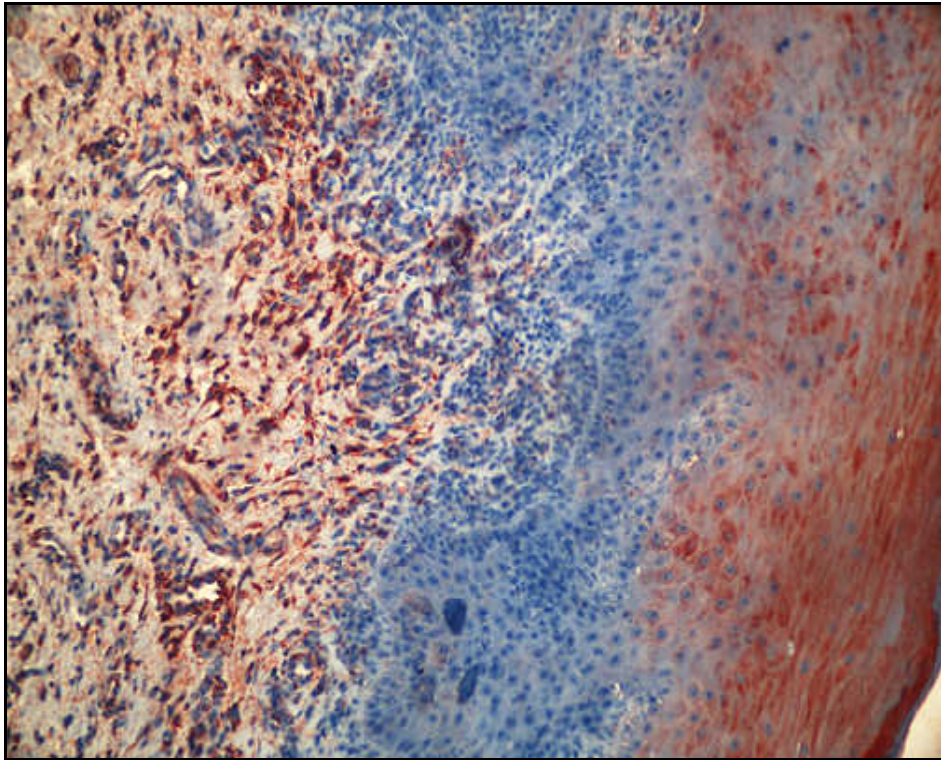
Şekil 4-11: OLP lezyonunda yüzey epitelinde hafif, bağ dokusunda güçlü MMP-10 pozitifliği (MMP-10 x400)



Şekil 4-12: Kontrol grubunda epitelde zayıf, bağ dokusunda negatif MMP-10 boyanması (MMP-10 x400)



Şekil 4-13: OLP lezyonunda yüzey epitelinde ve bağ dokusunda TIMP-1 pozitifliği (TIMP-1 x200)



Şekil 4-14: Kontrol grubunda bağ dokusunda ve yüzey epitelinde TIMP-1 pozitifliği (TIMP-1 x200)

5. TARTIŞMA

Liken Planus (LP), oral tutulum da gösterebilen (Oral Liken Planus) , sık görülen bir dermatolojik hastalıktır. Hastalık immünolojik kaynaklı, kronik, inflamatuvar, mukokütanöz özelliktedir ve etyolojisi bilinmemektedir (66). LP'nin kütanöz lezyonları sınırlı ve kaşıntılıdır. Oral Liken Planus (OLP) lezyonları ise kroniktir, nadiren spontan remisyona gösterir ve premalign potansiyele sahip olabilir (43).

OLP lezyonları genellikle karakteristik bir klinik tutulum gösterirler. Lezyonlar önceleri araştırmacılar tarafından papüller, retiküler, plak şeklinde, eritematöz ve ülseratif olmak üzere pek çok klinik tipe ayrılırken (3, 5, 73) günümüzde genellikle retiküler, eritematöz (atrofik) veya eroziv (ülser, büllöz) olmak üzere 3 ana klinik formda sınıflandırılmaktadır (43).

Chainani-Wu ve ark. OLP'de hasta profili, hastalık gelişimi ve tedavi sonuçlarıyla ilgili yaptıkları retrospektif bir çalışmada 229 OLP hastasını incelemişler ve hastalığın ortalama görülme yaşının 55 olduğunu, bu hastaların yaklaşık %67'sini kadınların oluşturduğunu, lezyon semptomlarının retiküler formdan erosive artış gösterdiğini, kortikosteroidlerin semptomları geriletmediğini ve olası malign değişim riski açısından lezyonların periyodik kontrolünün gerektiğini belirtmişlerdir (23).

Seoane ve ark. 62 OLP hastası üzerinde yaptıkları bir klinik çalışmada retiküler formun hastalığın en sık karşılaşılan klinik tipi olduğunu, atrofik ve eroziv tutulumların daha uzun süreli bir gelişim ve daha yaygın lezyonlar gösterdiğini, hastalığın tipleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, plazma kortizol seviyeleri ve inflamatuvar infiltratın yoğunluğu açısından bir fark görülmediğini bulmuşlardır (119).

Karatsaidis ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, azalmış epitelyal kalınlığın OLP hastaları için karakteristik bir bulgu olduğunu, fakat kalınlığın hastalığın klinik formuna göre değişim gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışma grubundaki hastalarda retiküler grupta bazı hastalarda epitelyal kalınlık normal sınırlardayken, eritematöz grupta tüm hastalarda azalmış epitelyal kalınlık gözlemlenmiştir. İncelenmiş epitel, mekanik ve kimyasal irritasyona karşı daha az koruyucu olacağından eritematöz lezyonları olan hastaların daha fazla klinik şikayeti olabileceğini belirtmişlerdir (73).

Yapmış olduğumuz çalışmada hasta grubumuzun çoğunluğunu (%69) orta yaş üzeri (ort. yaş 47) kadınlar oluşturmaktaydı. Olguların hepsinde yanak mukozası ortak tutulum alanı olmakla birlikte 17 hastada dil, dişeti, dudak-damak mukozası, alveol kreti, deri, genital bölge gibi diğer bölgelerde de tutulumlar mevcuttu. Hastaların tamamında retiküler formda lezyonlar ortak olarak görülmekteydi, fakat 18 hastada retiküler lezyonlar, eritematöz, eroziv veya plak formundaki lezyonlarla birlikte bulunmaktaydı. 12 hasta herhangi bir klinik şikayeti olmadığını belirtirken, diğer hastalar yanma ve ağrı gibi şikayetleri olduğunu belirtmişlerdir. Ağrı şikayeti olmayanların çoğunluğu (n=10) Chainani-Wu ve Karatsaidis'in çalışmalarıyla uyumlu olarak, retiküler lezyonları olan hastalardı.

OLP'nin malign değişim potansiyeli hakkında tartışmalar bulunmaktadır. Klinik olarak OLP teşhisi konulan ve malign değişim gösteren bazı vakaların aslında premalign bir lezyon olan likenoid displazi olabileceği düşünülmüştür (43, 44). Bununla beraber kesin OLP teşhisi konulan vakalarda skuamöz hücreli karsinom geliştiğini gösteren çalışmaların da var olması, OLP'li tüm hastaların dikkatli bir biçimde uzun süreli takibinin gerektiğini göstermektedir (43, 52, 63, 109).

Tütün ürünleri kullanmayan hastaların daha önceden OLP lezyonu bulunan bölgelerinden (sıklıkla atrofik, eroziv veya plak formu lezyonlardan) %5'ten daha az bir oranda skuamöz hücreli karsinom gelişebildiği bildirilmiştir (45, 120, 131).

Yapılan bu çalışmalar doğrultusunda OLP'nin teşhis ve tedavisinin, malign değişim riski de göz önünde bulundurulduğunda önemi artmaktadır. Hastalığın tedavisinin daha etkin bir biçimde yapılabilmesi için öncelikle hastalığın oluşum mekanizmalarının tam olarak anlaşılabilmesi, patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir. Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışma hastalığın patogenezinde rol oynayabilecek faktörleri ortaya çıkarmaya yöneliktir.

MMP'ler ekstrasellüler matriks (ESM) ve bazal membran (BM) komponentlerini yıkan, yapısal olarak birbiri ile bağlantılı fakat genetik olarak farklı bir enzim ailesidir. Bu enzimler substrat spesifitesi ve moleküler yapılarına göre kollajenazlar, jelatinazlar, stromelizinler, membran tip MMP'ler ve diğerleri olmak üzere gruplanırlar. MMP'ler doku gelişimi, remodeling ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik olaylarda yer alırlar. Aktiviteleri, MMP'lerin ve onların majör endojen

inhibitörleri TIMP'ların ekspresyon ve sentezleri arasındaki hassas dengedeki değişiklikler ile kontrol edilir (124, 138).

MMP'ler ile ilgili bilimsel çalışmalar ekstrasellüler matriks yıkımının anahtar rol oynadığı romatoid artrit, periodontal hastalıklar ve kanser gibi hastalıklara yoğunlaşmıştır. MMP'lerin bireysel olarak pek çok hastalıktaki gerçek rolleri henüz tam olarak anlayamamış olsa da inflamatuvar ve malign hastalıklarda aktivasyon aşamasında sıklıkla grup halinde up-regüle oldukları bilinmektedir (124, 138). Kanser invazyonu ve metastatik basamak (bazal membran yıkımı, çevre stromanın invazyonu, vasküler invazyon ve diğer uzak alanlara ekstravazyon); proteolizisi ve ekstrasellüler matriksin remodelingini kapsar. MMP'ler bu süreç ile ilişkilidir (49, 81).

MMP ailesinden özellikle MMP-2'nin pek çok malign hücre serisinin kültüründe salgılanmış olması, kanser gelişimi ve metastazında anahtar rolü oynayan bir enzim olduğunu düşündürmüştür (124). Daha sonra yapılan çalışmalarda MMP-2'nin karsinoma hücreleri tarafından değil çevre dokudaki stromal fibroblastlardan salgılandığı gösterilmiştir (133). Karsinoma hücre membranlarındaki proteine bağlı olarak bulunan membran tip 1 MMP (MT-1 MMP) ve TIMP-2 kompleksi kanser dokusundaki tüm lokal ve perisellüler MMP-2 aktivitesi için gereklidir. MMP-2'nin aksine MMP-9, esas olarak karsinoma hücreleri ve karsinoma dokusunun inflamatuvar hücreleri tarafından sentezlenir (134). Çeşitli çalışmalar, baş-boyun kanserlerinde tümör hücreleri ve çevre mezenkimal hücreler tarafından üretilen, artmış oranda diğer MMP'lerin ekspresyonunu da göstermiştir (89, 124, 133, 139).

Luukkaa ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir çalışmanın sonucunda tükürük bezi kanserlerinin prognozunda, gelişim ve invazyonunda MMP-9 ve -13'ün etkili olduğunu belirtmişlerdir (84).

Chiang ve ark. oral skuamöz hücreli karsinomunun (OSCC) neoplastik prosesi boyunca MMP-13'ün rolünü araştırdıkları çalışmalarının sonucunda, MMP-13'ün OSCC için potansiyel bir tümör göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (26).

Patel ve ark. OSCC hastalarından aldıkları biyopsi örneklerinde jelatin zimoğrafisi yöntemiyle MMP-2 ve -9'un aktivasyonunu araştırmışlar ve malign dokuda etrafındaki normal dokuya göre anlamlı derecede artmış aktivasyon ölçmüşlerdir (99).

De vincente ve ark. OSCC'de TIMP-1 ve -2'nin immunoekspresyonu ve prognostik değerini araştırdıkları bir çalışmada, 68 OSCC vakasında immunhistokimyasal olarak TIMP-1 ve -2 ekspresyonunu değerlendirmişler ve TIMP-2'nin ilerlemiş hastalık, kötü prognoz ve rekürrensle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (34).

Thorns ve ark. beyin tümörleri astro kistik ve oligodendroglial gliomalar üzerine yaptıkları bir çalışmada MMP-2 ve -9'un neo-anjiogenezis ve tümör vaskülarizasyonunda rol oynadığını belirtmişlerdir (135).

2001 yılında yapılan başka bir çalışmada baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerin metastaz ve invazyonunda MMP'lerin (MMP-1, -2, -3, -7, -9, -10, -11, -13, -14) ve inhibitörlerinin (TIMP-1, -2) etkisi araştırılmış, sonuçta baş-boyun kanserlerinde çeşitli MMP'lerin ve inhibitörlerinin over-ekspresyonunun karakteristik olduğu ve spesifik bazı MMP'lerin (özellikle MMP-9) analizinin bireysel olarak baş-boyun kanserlerinin malign potansiyelini değerlendirmekte yararlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (94).

Kim ve ark. 21 OLP hastası ve 31 normal oral mukozadan (NOM) aldıkları biyopsi örneklerinde, in-situ hibridizasyon ve immunhistokimyasal yöntemlerle, bone morfojenik protein (BMP)-4, p53, MMP-1 ve MMP-3'ün OLP hastalarında epitelyal hücrelerin apoptozundaki etkisini araştırmışlardır. Sonuç olarak immunhistokimyasal incelemede NOM'a göre OLP'de yüksek BMP-4 ekspresyonu bulmuşlardır. Oral mukozanın in-vitro organ kültüründe farklı konsantrasyonlarda BMP-4 ile çalışmışlar ve BMP-4'ün 1µg/ml'sinde oral epitelde apoptozla birlikte akantolizise rastlamışlardır. Bunun parsiyel olarak p-53 ve MMP-1 indüksiyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir. BMP-4'ün düşük konsantrasyonlarında da MMP-3 indüksiyonu bulmuşlardır. Ayrıca OLP'de MMP-1 ve -3 ekspresyonunun bulunduğunu da belirtmişlerdir. Tüm bu veriler sonrasında OLP'de p-53, MMP-1 ve -3 up-regülasyonu ile birlikte BMP-4'ün over-ekspresyonunun oral epitelyal hücrelerin apoptozuna neden olan bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır (75).

Coussens ve ark. yaptıkları bir çalışmada mast hücreleri, nötrofiller ve makrofajlardan kaynaklı MMP-9'un bir K14-HPV16 transgenik fare modelde onkojen pozitif neoplastik hücreler üzerine paracrine (çevresel uyaran) etki göstererek kütanöz karsinogenezisi arttırdığını bulmuşlardır (30). Zhou ve ark.'ı ise yapmış oldukları çalışmada OLP'de T hücre tarafından MMP-9 üretimini göstermişlerdir. Buna

dayanarak OLP'de karsinogenezis gelişiminde makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF), MMP-9 ve tümör growth faktör (TGF)- β 1'in etkili olabileceğini belirtmişlerdir (131, 154).

Sutinen ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada OLP, epitelyal displazi (ED), OSCC ve lenf nodu metastazında (LNM), MMP-1, -2 ve TIMP-1, -2, -3 varlığını araştırmışlardır. 10 OSCC, 10 LNM, 10 LP, 6 ED ve 4 normal bukkal mukoza örneğini in-situ hibridizasyon, immunhistokimya ve zimografi yöntemleriyle incelemişler ve; OSCC ve LNM'de artmış MMP-1 oranı, düşük düzeyde TIMP-1 ve negatif TIMP-2 oranı, ayrıca normal oral mukoza ve OLP ile karşılaştırıldığında yüksek MMP-2 ve -9 oranı, ED ve OLP'de ise MMP-1 ve -2 için zayıf bir pozitiflik, normal oral mukozada tamamen negatif değerler tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda OSCC'nin invazyonu sırasında MMP'lerin ve TIMP'ların net bir şekilde up-regüle olduğunu, displazik lezyonlar ve OLP'de ise net fakat daha zayıf bir MMP up-regülasyonunun söz konusu olduğunu belirtmişlerdir (133).

Zhang ve ark. OLP'nin karsinogenezisinde MMP-2, MT1-MMP ve TIMP-2'nin rolünü araştırdıkları bir çalışmada non-atrofik OLP, atrofik OLP, OSCC hastalarından ve normal oral mukozadan (NOM) aldıkları doku örneklerinde immunhistokimyasal inceleme yapmışlar ve non-atrofik OLP'ye göre atrofik OLP'de oldukça yüksek MMP-2 ve MT1-MMP oranları bulmuşlardır. MMP oranlarının NOM'dan non-atrofik OLP, atrofik OLP ve OSCC'e doğru sırasıyla artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca MMP'deki artışa bağlı olarak TIMP-2 oranında da yükselme tespit etmişlerdir. Sonuç olarak MMP'lerin OLP'nin malign değişiminde kullanılabilecek bir gösterge olabileceğini söylemişlerdir (153).

Chen ve ark. OLP'nin kanserleşmesinde MMP-2, MMP-9, MT1-MMP ve TIMP-2'nin rolünü araştırdıkları çalışmalarında, MMP'lerin TIMP'larla arasındaki dengesizliğin OLP'nin malignitesinde etkili olabileceği ve MMP-2, MT1-MMP ve özellikle MMP-9'un OLP'nin potansiyel malign transformasyonunda bir gösterge olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (24).

Yapılan bu çalışmalar MMP'lerin sadece OLP'nin patogenezinde değil, aynı zamanda malign hastalıklardaki rolleri göz önüne alındığında, OLP ve malign transformasyonunda etkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmalarda özellikle MMP-2 ve -9'un maligniteyle olan bağlantısının vurgulanması ve OLP'nin malignleşmesinde

bir gösterge olabileceklerinin belirtilmesi, histopatolojik incelemelerde bu MMP'lerin yoğun bulunduğu hastalarda daha uzun süreli ve sık klinik takibin gerekliliğini düşündürülebilir.

Kronik, inflamatuvar bir hastalık olan, diş etinde ekstrasellüler matriks ve bazal membran yıkımıyla seyreden periodontitiste de MMP'lerin rolü pek çok çalışmayla araştırılmıştır.

Kubota ve ark. kronik periodontitisli hastalar ve sağlıklı bireylerden aldıkları gingival doku örneklerinde MMP-1, -3, -9, -13 ve TIMP-1, -2, -3, -4 gen transkript düzeylerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda ulaştıkları düzensiz MMP ekspresyonu ve artmış MMP/TIMP oranının ekstrasellüler matriksin sentezi ve yıkımı arasındaki dengesizliği göstererek periodontisteki artmış doku yıkımından sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (79).

Carneiro ve ark. apikal periodontitis lezyonlarından aldıkları örneklerde immunhistokimyasal olarak MMP-9 ve CD68 ekspresyonunu araştırmışlar ve apikal periodontitis lezyonlarındaki ekstrasellüler matriks yıkımında MMP-9'un aktif olarak rol oynadığını belirtmişlerdir (16).

İlgenli ve ark. sağlıklı, gingivitis, agresif periodontitis ve kronik periodontitis olarak gruplara ayırdıkları 61 bireyden alınan dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneğinde MMP-13'ün moleküler formlarını araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda kronik periodontitis grubunda DOS'da ölçülen MMP-13 düzeyinin enzimin kronik periodontitiste, gingival ekstrasellüler matriks ve bazal membranın yıkımında önemli bir rol oynadığı hipotezini desteklediğini belirtmişlerdir (69).

Seguier ve ark. periodontitis boyunca ekstrasellüler matriksin patolojik yıkımında MMP'ler ve TIMP'ler arasındaki dengesizliğin rol oynadığını ve MMP-9'un aktif formunun periodontal hastalığın klinik şiddeti için bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir (118).

Dahan ve ark. ise yaptıkları bir çalışmanın sonucunda sağlıklı ve periodontitisli bireyler arasında MMP'leri kodlayan mRNA'ların ekspresyonunda işarete değer bir farklılık bulamadıklarını ve bunun bireylerin periodontal statülerindeki oldukça fazla heterojeniteyi gösterdiğini belirtmişlerdir (33).

Uitto ve ark.'nın kronik enflamasyonda oral mukozal epitelde MMP-13 ekspresyonunu araştırdıkları bir çalışmada, kronik enflamasyon boyunca diferansiye olmayan epitelyal hücrelerde MMP-13 ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. Bunun sonucu olarak MMP-13 ekspresyonunun subepitelyal kollajenoliziste ve aktive mukozal epitelin bağ dokusu içine lokal invazyonunda etkili olduğu fikrine ulaşmışlardır (138).

Tüm bu yapılan çalışmalar gözönünde bulundurulduğuunda MMP'lerin doku yıkımıyla beraber seyreden hastalıklardaki etkileri açıktır. OLP'de MMP'lerin rollerini araştıran çalışmalar ise kanser ve periodontitis gibi hastalıklarla ilgili çalışmalara kıyasla çok daha az sayıdadır.

OLP lezyonlarının oluşmasına neden olan başlatıcı etken veya OLP'ye yatkınlığı sağlayan faktörler bilinmemektedir. Oral mukozanın viral enfeksiyonları tipik olarak OLP'deki gibi ilerlemeyen bir T hücre cevabına neden olmaktadır. Benzer şekilde mekanik travma, oral mukozada OLP'deki gibi ilerlemeyen bir mast hücre degranülasyonuna yol açmaktadır. Bu nedenle OLP yatkınlığının belki bir takım faktörlerin kombinasyonu sonucu oluşabileceği düşünülebilir. Bu faktörler; düzensiz oral keratinosit antijen ekspresyonu, olgun oral langerhans hücrelerinin direnci, dolaşımdaki oto-reaktif T hücreleri ve self-antijen tanınmasını takiben hatalı immün süpressör aktivite, olarak sayılabilir (131). Sugerman ve ark. 2002 yılında yayınladıkları araştırmalarında, OLP'nin patogenezinde antijene spesifik olan ve olmayan mekanizmaların birlikte etkili olabileceğini belirtmişlerdir (131).

OLP'de histopatolojik olarak; bazal membranda ayrılmalar, katlanmalar ve yarıklar gözlenmektedir. Keratinositler, bazal membran bölgesine kollajen IV ve laminin V sentezleyerek epitelyal bazal membranın yapısına katılırlar (85, 131). Apoptotik keratinositler bu görevlerini yerine getiremeyebilirler. İnter-epitelyal CD8⁺ sitotoksik T hücreleri tarafından başlatılan keratinosit apoptozu OLP'deki epitelyal bazal membran yıkımına neden olabilir. Bununla birlikte epitelyal bazal membrandaki yıkım da keratinosit apoptozunu tetikler. OLP'de keratinosit apoptozunun mu önce oluştuğu, yoksa epitelyal bazal membran yıkımının mı apoptozu tetiklediği tartışmalıdır (131).

Mazzerella ve ark. OLP'nin değişik klinik formlarından aldıkları biyopsilerde MMP serilerinin ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, MMP-1 ve -3'n erozyon gelişiminde etkili olabileceğini belirtmişler ve özellikle MMP-1'in retiküler forma göre

eroziv formda oldukça artmış oranda ekspresyon gösterdiğini gösterdiğini bulmuşlardır. OLP'nin gelişim aşamasında MMP/TIMP oranının bozulmuş olduğunu ve TIMP'ların retiküler OLP'de MMP'lerin aktivasyonunu kontrol edebilseler de eroziv formda yetersiz olduklarını belirtmişlerdir (87).

Zhou ve ark. 2001 yılında yapmış oldukları çalışmalarında OLP lezyonlarından aldıkları örneklerde MMP-2, -3, -9 ve TIMP-1 varlığını araştırmışlar ve MMP-2 ve -3'ün OLP'li epitelde daha yoğunken, MMP-9'un epitel ile birlikte lamina propriadaki inflamatuvar infiltratta çoğunlukta bulunduğunu bulmuşlardır. OLP lezyonel T hücrelerinin de yüksek konsantrasyonda MMP-9 içerdiğini gözlemlemişlerdir. Bunun doğrultusunda OLP'deki T hücrelerinin TNF- α ile stimüle olarak MMP-9 sentezleyebileceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak OLP'deki bazal membran yıkımının belki T hücrelerinden salınan MMP-9 tarafından başlatıldığını, yıkıma uğrayan bazal membranın keratinosit devamlılığını sağlayan sinyali veremediğinden keratinosit apoptozunu tetikleyebileceğini düşünmüşlerdir (131, 154).

Giannelli ve ark. yaptıkları bir çalışmada LP'de bazal membran (BM) proteinleri ve integrin reseptörlerinin bozulmuş ekspresyonunda jelatinaz A ve B'nin (MMP-9 ve -2) rolünü araştırmışlardır. LP lezyonlarını akut ve kronik fazda bulunanlar olarak ikiye ayırarak incelemişlerdir. 12 kronik LP ve 3 akut LP hastasından 9'unun hem oral hem kütanöz lezyonları bulunup, lezyonlardan ve tutulum olmayan sağlıklı alanlardan biyopsi alınmış ve immunfloresan inceleme yapılmıştır. LP'nin akut fazında lezyon bölgesinde MMP-2'nin ekspresyonu ve aktivitesinde artış, buna karşı zayıf bir TIMP-2 ekspresyonu bulmuşlardır. Ayrıca akut LP lezyonlarında incelenen tüm integrin reseptörlerinde immun boyama görülememiş veya çok az elde edilmiştir. Kronik lezyonlarda ise BM elemanlarının boyanması normal kontrol grubuyla benzerdir. Bu örneklerin kesitlerinde MMP-2 ve -9 ile TIMP-2 ekspresyonu normaldir fakat integrin reseptörlerinde up-regülasyon ve bozulmuş polarite mevcuttur. Tüm bu veriler doğrultusunda jelatinazların over-ekspresyonu, bozulmuş integrin ekspresyonu ve BM yıkımı arasında bir bağlantı olduğu ve LP'de BM'nin MMP-2 tarafından yıkımının, bazal keratinositlerde bozulmuş integrin ekspresyonunu indükleyerek bül formasyonuna yol açabileceği sonucuna ulaşmışlardır (53).

Çalışmamızda, OLP hastalarında normal oral mukoza ile kıyaslandığında MMP-2 ve -7 değerlerinde epitel ve bağ dokusunda, MMP-10'da ise bağ dokusu

ekspresyonlarında artış vardı. TIMP-1 oranı epitel ve bağ dokusu için anlamlı bir artış göstermezken, MMP-2/TIMP-1 ve MMP-7/TIMP-1 oranlarının hasta grubunda MMP'lerin lehine bozulmuş olduğu saptandı. MMP-10/TIMP-1 oranında ise kontrol grubuna göre az bir artış olmakla beraber bu artış MMP-2 ve-7'nin TIMP-1 ile oranına kıyasla anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar neticesinde OLP lezyonlarında rol oynayan asıl etkenin, MMP'lerin artışıyla beraber dokudaki MMP/TIMP oranlarındaki bozulmanın olduğunu söyleyebiliriz.

Zhou ve ark.'nın yaptıkları çalışmada MMP-2, OLP lezyonlarının sadece epitelinde, MMP-9 ise hem epitel hem de alttaki lamina propriada yoğun olarak bulunduğu için, lezyonların oluşmasında MMP-9'un ve bozulmuş MMP-9/TIMP-1 oranının etkili olduğu belirtilmiştir (154). Çalışmamızda ise MMP-2 ve -7 değerlerinde OLP grubunda hem epitelde hem de alttaki bağ dokusunda kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış ve MMP-2/TIMP-1 ve MMP-7/TIMP-1 oranlarında bozulma olduğunu belirledik. Bu veriler ışığında OLP lezyonlarının oluşumunda MMP-2,-7 ve TIMP-1'in etkili olabileceği düşüncesindeyiz. Zhou ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada vardıkları sonuç, OLP lezyonlarının oluşumunda artmış MMP oranı ve bozulmuş MMP/TIMP oranının etkili olduğu şeklindedir ve bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızın sonucunda, Gianluigi ve Mazzerella'nın çalışmaları sonucunda vardıkları OLP'nin retiküler-erosiv veya akut-kronik lezyonları arasındaki MMP sekresyonu ve MMP/TIMP oranı değişiklikleri konusunda kesin bir farklılıktan söz edememekteyiz çünkü hasta grubumuzun çoğunluğu bir kaç tip lezyonu bir arada taşıyan hastalardan oluşmaktaydı.

MMP'lerin doku yıkımıyla birlikte seyreden hastalıklardaki rollerinin ortaya çıkarılmasıyla beraber aktivitelerini farmakolojik olarak kontrol altına alabilmeye yönelik çalışmalar da artmıştır. Bu bağlamda MMP'lerin biyolojik fonksiyonlarının anlaşılması, hastalıkların tedavisinde MMP inhibitörlerinin geliştirilmesi ve uygulanması için çok önemlidir.

French ve ark. 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada cerrahi uygulanamayan kolonjiokarsinoma hastalarında bir MMP inhibitörü olan oral Marimastat tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonucunun değerlendirilmesinde, serumda tümör markırı CA 19-9 seviyesini kullanmışlardır. Tedavi sonucunda çalışmaya dahil edilen 4 hastanın

2'sinde CA 19-9 seviyesinde oldukça belirgin bir düşüş cevabı almışlardır. Yan etkilerin iyi tolere edildiği görülmüştür. Daha ileri başka çalışmaların gerekliliği belirtilmiştir (49).

Çalışmamızın verileri doğrultusunda MMP'lerin ekspresyonlarındaki artışın ve MMP'ler ile TIMP'lar arasındaki hassas dengede oluşan bozuklukların OLP'nin patolojisinde rol oynayabileceği görüşündeyiz. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda MMP'lerin (özellikle MMP-2 ve -9) malign hastalıklarda rol oynadıklarının belirlenmiş olması ve Sutinen, Zhang, Chen ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmaların sonucunda OLP'nin malign transformasyonunda MMP'lerin (MMP-2 ve-9) bir gösterge olarak kullanılabileceğinin belirtilmesi nedeniyle, histopatolojisinde MMP-2'nin anlamlı derecede artmış olduğu OLP vakalarında daha düzenli takiplerin gerektiğini düşünmekteyiz.

MMP'ler ile ilgili çalışmalar sadece patogenezinde etkili olabilecekleri hastalıkların araştırılması yönünde değildir. MMP'lerin inhibisyonunu sağlayan ilaçların geliştirilip, bu hastalıkların tedavilerinde kullanılmasına yönelik çalışmalar da yapılmaktadır. Bu bağlamda MMP'ler, OLP gibi kesin tedavisi bilinmeyen hastalıkların tedavisinde kullanılacak ilaçların geliştirilmesinde de yardımcı olacaktır.

Yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen, günümüzde halen yeni tanımlanan farklı MMP çeşitlerinin ortaya çıkması ve nedeni belirlenemeyen pek çok hastalığın mevcut olması nedeniyle daha ileri ve fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda çalışmamızın MMP'lerin biyolojik rollerinin anlaşılması ve sadece OLP hastalığı açısından değil benzer patogeneze sahip, kronik, inflamatuvar ve doku yıkımıyla birlikte seyreden başka hastalıkların da anlaşılması açısından bir ışık tutacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Abraham SC, Ravich WJ, Anhalt GJ, Yardley JH, Wu TT. Esophageal lichen planus: case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2000; **24**: 1678-1682.
2. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Brennan M, Bruce AJ, Epstein JB et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: Diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; **103**: S25.e 1-12.
3. Andreasen JO: Oral Lichen Planus: a clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998 Jan; **25**(1): 31-42.
4. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, Bartolomé J, Manzarbeitia F, Herrero M et al. Detection of hepatitis C virus replication by In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 2000; **32**: 97-103.
5. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus- a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; **15**: 52-56.
6. Bagan JV, Aguirre JM, del Olmo JA, Milián A, Peñarrocha M, Rodrigo JM et al. Oral lichen planus and chronic liver disease: a clinical morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; **78**: 337-342.
7. Bain L, Geronemus R. The association of lichen planus of the penis with squamous cell carcinoma in situ and with verrucous squamous carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; **15**: 413-417.
8. Beck K, Hunter I, Engel J. Structure and function of laminin: anatomy of a multidomain glycoprotein. *FASEB J* 1990; **4**: 148-160.
9. Becker J, Schuppan D: Altered expression of extracellular matrix proteins and integrins in oral lichen planus (OLP). *J Oral Pathol Med* 1995 Apr; **24**(4): 159-164.
10. Birdekal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993; **64**: 474-484.
11. Bode W. A helping hand for collagenases: the haemopexin like domain. *Structure* 1995; **3**: 527-530.

12. Boisnic S, Frances C, Branchet MC, Szpirglas H, Charpentier YL: Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; **70**: 462-465.
13. Borsani E, Salgarello S, Mensi M, Boninsegni R, Stacchiotti A, Rezzani R et al. Histochemical and immunohistochemical evaluation of gingival collagen and metalloproteinases in peri-implantitis. *Acta Histochem* 2005; **107**(3): 231-240.
14. Brew K, Dinakarandian D, Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1477**: 267-283.
15. Buduneli N. Dişetin ekstrasellüler Matriksi. *EÜ Dişhek Fak Derg* 2001; **22**: 1-12.
16. Carneiro E, Menezes R, Garlet GP, Garcia RB, Bramante CM, Figueira R et al. Expression analysis of matrix metalloproteinase-9 in epithelialized and nonepithelialized apical periodontitis lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, **107**(1): 127-132.
17. Carozzo M, Gandolfo S, Carbone M, Colombatto P, Broccoletti R, Garzino-Demo P et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med* 1996; **25**: 527-533.
18. Carozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; **5**: 196-205.
19. Carozzo M, Quadri R, Latorre P, Pentenero M, Paganin S, Bertolusso G et al. Molecular evidence that the hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol* 2002; **37**: 364-369.
20. Caton J, Blieden T, Adams D, Crout R, Hefti A, Killoy W et al. Subantimicrobial doxycycline therapy for periodontitis. *J Dent Res* 1997; **76**: 177.
21. Caton J. Evaluation of periostat for patient management. *Compendium Contin Educ Dent* 1999; **20**: 451-462.
22. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF et al. Treatment with subantimicrobial doxycycline improves the efficacy of scaling and root planning in patients with adult periodontitis. *J Periodont* 2000; **71**: 521-532.

23. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001; **132**(7): 901-909.
24. Chen Y, Zhang W, Geng N, Tian K, Windsor LJ. MMPs, TIMP-2 and TGF-beta 1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head Neck* 2008; **30**(9): 1237-1245.
25. Chesler L, Golde DW, Bersch N, Johnson MD. Metalloproteinase inhibition and erythroid potentiation are independent activities of tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *Blood* 1995; **86**: 4506-4515.
26. Chiang WC, Wong YK, Lin SC, Chang KW, Liu CJ. Increase of MMP-13 expression in multi stage oral carcinogenesis and epigallocatechin-3-gallate suppress MMP-13 expression. *Oral Dis* 2006; **12**: 27-33.
27. Chuang TY, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; **41**: 787-789.
28. Clark IM, Cawston TE. Fragments of human fibroblast collagenase. Purification and characterization. *Biochem J* 1989; **263**: 201-206.
29. Cooksley S, Hipkiss JB, Tickle SP, Holmes-Ievers E, Docherty AJP, Murpy G et al. Immunoassays for the detection of human collagenases, stromelysin, Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) and enzyme inhibitor complexes. *Matrix* 1990; **10**: 285-291.
30. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 2000; **103**: 481-490.
31. Coussens LM, Fingleton B. Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer: trials and tribulations. *Science* 2002; **295**: 2387-2392.
32. Crout R, Lee H, Schroeder K, Crout H, Rammamurthy N, Wiener M et al. The cyclic regimen of low dose doxycycline for adult periodontitis: a preliminary study. *J Periodontol* 1996; **67**: 506-514.
33. Dahan M, Nawrocki B, Elkaim R, Soell M, Bolcato-Bellemin AL, Birembaut P et al. Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva. *J Clin Periodontol* 2001; **28**: 128-136.
34. De vincente JC, Fresno MF, Villalain L, Vega JA, Arranz JSL. Immunoexpression and prognostic significance of TIMP-1 and -2 in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005; **41**: 568-579.

35. Dilsiz A, Zihni M, Yavuz MS. Peri-implant hastalıklar. *Cum Ünv Dişhek Fak Derg* 2008; **11**(1): 59-65.
36. Docherty AJP, Murphy G. The tissue metalloproteinase family and the inhibitor TIMP: a study using cDNAs and recombinant proteins. *Ann Rheum Dis* 1990; **49**: 469-479.
37. Dwyer CM, Kerr RE, Millan DW. Squamous carcinoma following lichen planus of the vulva. *Clin Exp Dermatol* 1995; **20**: 171-172.
38. Edwards PC, Kelsh R. Oral lichen Planus: Clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; **68**(8): 494-499.
39. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Eng J Med* 1990a; **323**: 290-294.
40. Eisen D, Griffiths CE, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet* 1990b; **335**: 535-536.
41. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 1379-1382.
42. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; **88**: 431-436.
43. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; **11**: 338-349.
44. Eisenberg E, Krutchkoff DJ. Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; **73**: 699-704.
45. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; **58**: 1286-1288.
46. Erpenstein H. Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 1985; **12**: 104-112.
47. Evans AV, Fletcher CL, Owen WJ, Hay RJ. Oesophageal lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000; **25**: 36-37.
48. Frank JM, Young AW. Squamous cell carcinoma in situ arising within lichen planus of the vulva. *Dermatol Surg* 1995; **21**: 890-894.

49. French JJ, Midwinter MJ, Bennet MK, Manas DM, Charnley RM. A matrix metalloproteinase inhibitor to treat unresectable cholangiocarcinoma. *HPB* 2005; **7**: 289-291.
50. Fullmer HM, Gibson W. Collagenolytic activity in gingivae of man. *Nature* 1966; **209**: 728-729.
51. Galardy R, Cassabonne M, Giese C, Gilbert J, Lapierre F, Lopez H et al. Low molecular weight inhibitors of corneal ulceration. *Ann N Y Acad Sci* 1994; **732**: 315-323.
52. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti M, Carbone M, Pagano C et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004; **40**: 77-83.
53. Giannelli G, Brassard J, Foti C, Stetler-Stevenson WG, Marzillier JF, Zallone AZ. Altered expression of basement membrane proteins and their integrin receptors in lichen planus: possible role of gelatinases A and B. *Lab Invest* 1996 June; **74**(6): 1091-1104.
54. Golup LM, Lee HM, Ryan ME, Giannobile WV, Payne J, Sorsa T. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown by multiple non-antimicrobial mechanisms. *Adv Dent Res* 1998; **12**: 12-26.
55. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, Thorgeirsson UP. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; **74**: 111-122.
56. Greenwald R. Tetracyclines may have potential benefit in rheumatoid arthritis but not for the reasons you think. *J Clin Rheumatol* 1995; **1**: 185-189.
57. Gross J, Lapierre CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci* 1962; **48**: 1014-1022.
58. Harewood GC, Murray JA, Cameron AJ. Esophageal lichen planus: the Mayo Clinic experience. *Dis Esophagus* 1999; **12**: 309-311.
59. Halevy S, Zamir R, Gazit E, Feuerman EJ. HLA system in relation to carbohydrate metabolism in lichen planus. *Br J Dermatol* 1979; **100**: 683-686.
60. Hanemaaijer R, Visser H, Kontinen YT, Koolwijk P, Verheijen JH. A novel and simple immunocapture assay for determination of gelatinase-B (MMP-9) activities in biological fluids: saliva from patients with Sjögren's syndrome

- contain increased latent and active gelatinase-B levels. *Matrix Biol* 1998a; **17**: 657-665.
61. Hayakawa T, Yamashita K, Ohuchi E, Shinagawa A. Cell growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *J Cell Sci* 1994; **107**: 2373-2379.
 62. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Longterm efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol* 2003; **13**: 466-470.
 63. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; **17**: 219-225.
 64. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990; **69**: 585-590.
 65. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008 May; **71**(5): 816-817.
 66. Huber MA. Oral lichen planus. *Quintessence Int* 2004; **35**(9): 731-752.
 67. Hynes R, Yamada K. Fibronectins: multifunctional modular glycoproteins. *J Cell Biol* 1982; **95**: 369-377.
 68. Ingman T, Sorsa T, Lindy O, Koski H, Konttinen YT. Multiple forms of gelatinases type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1994; **21**: 26-31.
 69. İlgenli T, Sengul SV, Gurkan A, Sorsa T, Stackelberg S, Kose T et al. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-13 levels and molecular forms in various types of periodontal diseases. *Oral Dis* 2006; **12**: 573-579.
 70. Jubert C, Lewkowitzky JM, Pouget F, Andre C, DeForges L, Bretagne S et al. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 73-76.
 71. Jungell P, Konttinen YT, Malmström M. Basement membrane changes in oral lichen planus. *Proc Finn Dent Soc* 1989; **85**: 119-124.
 72. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 35-41.

73. Karatsaidis A, Schreurs O, Helgelad K, Axell T, Schenck K: Erythematous and reticular forms of oral lichen planus and oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity. *J Oral Pathol Med* 2003; **32**: 275-281.
74. Kennedy CM, Peterson LB, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer? *J Reprod Med* 2008; **53**(10): 781-784.
75. Kim SG, Chae CH, Cho BO, Kim HN, Kim HJ, Kim LS et al. Apoptosis of oral epithelial cells in oral lichen planus caused by upregulation of BMP-4. *J Oral Pathol Med* 2006; **35**: 37-45.
76. Klanrit P, Thongprasom K, Rojanawatsirivej S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Hepatitis C virus infection in Thai patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003; **9**: 292-297.
77. Kontinen YT, Kangaspunta P, Lindy O, Takagi M, Sorsa T, Segerberg M et al. Collagenase in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 836-839.
78. Koray M, Dulger O, Ak G, Horasanli S, Uçok A, Tanyeri H et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003; **9**: 298-301.
79. Kubota T, Itagaki M, Hoshino C, Nagata M, Morozumi T, Kobayashi T et al. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis affected gingival tissue. *J Periodontol* 2008; **79**(1): 166-173.
80. Lin SC, Sun A. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; **19**: 298-300.
81. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Metalloproteinases and cancer invasion. *Semin Cancer Biol* 1990; **1**: 99-106.
82. Lodi G, Scully C, Carozzo M, Griffiths M, Sugarman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical Management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; **100**: 164-78.
83. Lowe NJ, Cudworth AG, Woodrow JC. HLA antigens in lichen planus. *Br J Dermatol* 1976; **95**: 169-171.
84. Luukkaa H, Klemi P, Hirsimäki P, Vahlberg T, Kivisaari A, Kähäri VM et al. Matrix metalloproteinase (MMP)-1, -9 and -13 as prognostic factors in salivary gland cancer. *Acta Otolaryngol* 2008; **128**(4): 482-490.

85. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn* 1993; **197**: 255-267.
86. Martin-De Las Heras S, Valenzuela A, Overall CM. The matrix metalloproteinase gelatinase A in human dentine. *Arch Oral Biol* 2000; **45**: 757-765.
87. Mazzarella N, Femiano F, Gombos F, De Rosa A, Giuliano M. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms. *JEADV* 2006; **20**: 953-957.
88. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore. *Curr Opin Cell Biol* 2001; **13**: 534-540.
89. Moilanen M, Pirila E, Grenman R, Sorsa T, Salo T. Expression and regulation of collagenase-2 (MMP-8) in head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol* 2002; **197**: 72-81.
90. Murphy AN, Unsworth EJ, Stetler-Stevenson WG. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 inhibits bFGF-induced human microvascular endothelial cell proliferation. *J Cell Physiol* 1993; **157**: 351-358.
91. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997; **378**: 151-160.
92. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; **274**(31): 21491-21494.
93. Nunez IR, Carrion AB, Garcia AG, Rey JG: Peripheral T-cell subsets in patients with reticular and atrophic-erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; **91**: 180-188.
94. O-charoenrat P, Rhys-Evans PH, Eccles SA. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors correlates with invasion and metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001; **127**: 813-820.
95. Oliver V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol* 2002; **138**: 1335-1338.

96. Palosaari H, Wahlgren J, Larmas M, Rönkä H, Sorsa T, Salo T et al. The expression of MMP-8 in odontoblasts and dental pulp cells is down-regulated by TGF-beta. *J Dent Res* 2000; **79**: 77-84.
97. Palosaari H, Ding Y, Larmas M, Sorsa T, Bartlett JD, Salo T et al. Regulation and interactions of MT1-MMP and MMP-20 in human odontoblasts and pulp tissue in vitro. *J Dent Res* 2002; **81**: 354-359.
98. Palosaari H, Pennington C, Larmas M, Edwards DR, Tjäderhane L, Salo T. Expression profile of MMPs and TIMPs in mature human odontoblasts and pulp tissue. *Eur J Oral Sci* 2003; **111**: 117-127.
99. Patel BP, Shah PM, Rawal UM, Desai AA, Shah SV, Rawal RM et al. Activation of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; **90**: 81-88.
100. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989 Jul-Aug; **28**(6): 381-384.
101. Porter K, Klouda P, Scully C, Bidwell J, Porter S. Class I and II HLA antigens in British patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; **75**: 176-180.
102. Porter SR, Kirby AB, Olsen I, Barnet W: Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; **83**: 358-366.
103. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: Molecular biology, diseases and potential for therapy. *Annu Rev Biochem* 1995; **64**: 403-434.
104. Ramon-Fluixa C, Bagan-Sebastian J, Milian-Masanet M, Scully C. Periodontal status in patients with oral lichen planus: a study of 90 cases. *Oral Dis* 1999; **5**: 303-306.
105. Regezzi JA, Sciubba JJ. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
106. Reynolds JJ: Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral Dis* 1996 Mar; **2**(1): 70-76.
107. Reynolds JJ, Meikle M.C: The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation: relevance to oral pathologies. *J R Coll Surg Edinb* 1997 Jun; **42**(3): 154-160.

108. Robbins KC. *Basic Pathology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992.
109. Rodstrom PO, Jontell M, Mattsson U, Holmberg E. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004; **40**: 131-138.
110. Rogers RS 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003 Jan; **21**(1): 91-98.
111. Roy K, Bagg J. Hepatitis C virus and oral disease: a critical review. *Oral Dis* 1999 Oct; **5**(4): 270-277.
112. Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 27-34.
113. Ryan ME, Rammamurthy S, Golup LM. Matrix metalloproteinases and their inhibition in periodontal treatment. *Curr Opin Periodontol* 1996; **3**: 85-96.
114. Ryan ME, Golub LM: Modulation of matrix metalloproteinase activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology* 2000 2000; **24**: 226-238.
115. Salo T, Liotta LA, Keski-Oja J, Turpeenniemi-Hujanen T, Tryggvason K. Secretion of basement membrane collagen degrading enzyme and plasminogen activator by transformed cells - role in metastases. *Int J Cancer* 1982; **30**: 669-673.
116. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology*. St Louis (MI): Mosby; 1997.
117. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; **9**: 86-122.
118. Segulier S, Gogly B, Bodireau A, Godeau G, Brousse N: Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue? *J Periodontol* 2001 Oct; **72**(10): 1398-1406.
119. Seoane J, Romero MA, Centelles PV, Diz-Dios P, Pola MJG: Oral lichen planus a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J* 2004; **15**(1): 9-12.

120. Silverman S Jr. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; **58**: 1286-1288.
121. Simon M Jr, Djawari D, Schonberger A. HLA antigens associated with lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1984; **9**: 435.
122. Soames JV, Southam JC. *Oral Pathology*. 4th ed. New York: Oxford University Pres; 2005.
123. Sorsa T, Ding YL, Ingman T, Salo T, Westerlund U, Haapasalo M et al. Cellular source, activation and inhibition of dental plaque collagenase. *J Clin Periodontol* 1995; **22**: 709-717.
124. Sorsa T, Tjaderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Diseases* 2004; **10**: 311-318.
125. Sorsa T, Tjaderhane L, Konttinen YT, Lauhio A, Salo T, Lee HM et al. Mantyla P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med* 2006; **38**(5): 306-321.
126. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esquep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004 Jan-Feb; **9**(1): 1-7.
127. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008 Mar-Apr; **74**(2): 284-292.
128. Souto P, Sofia C, Cobral JP, Castanheria A, Saraiva S, Tellechea O et al. Oesophageal lichen planus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997 Jul; **9**(7): 725-727.
129. Sugerman PB, Rollason PA, Savage NM, Seymour GJ. Suppressor cell function in oral lichen planus. *J Dent Res* 1992; **71**: 1916-1919.
130. Sugerman PB, Savage NM, Seymour GJ. Phenotype and suppressor activity of T-lymphocyte clones extracted from lesions of oral lichen planus. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 319-324.
131. Sugerman PB, Savage NM, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; **13**(4): 350-365.
132. Sulkala M, Larmas M, Sorsa T, Salo T, Tjäderhane L. The localization matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth. *J Dent Res* 2002; **81**: 603-607.

133. Sutinen M, Kainulainen T, Hurskainen T, Vesterlund E, Alexander JP, Overall CM et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1,-2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastases. *Br J Cancer* 1998; **77**: 2239-2245.
134. Thomas GT, Lewis MO, Speight PM. Matrix metalloproteinases and oral cancer. *Oral Oncol* 1999; **35**: 227-233.
135. Thorns V, Walter GF, Thorn C. Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 and MMP-11 in human astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Anticancer Res* 2003; **23**(5A): 3937-3944.
136. Tjaderhane L, Larjava H, Sorsa T, Uitto VJ, Larmas M, Salo T. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix breakdown in caries lesions. *J Dent Res* 1998a; **77**: 1622-1629.
137. Uitto VJ, Salonen JI, Firth JD, Jousimies-Somer H, Saarialho-Kere U: Matrilysin (Matrix metalloproteinase-7) expression in human junctional epithelium. *J Dent Res* 2002; **81**(4): 241-246.
138. Uitto VJ, Overall CM, Mc Culloch C. Proteolytic host enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; **31**: 77-104.
139. Vaananen A, Srinivas R, Parikka M, Palosaari H, Bartlett JD, Iwata K et al. Expression and regulation of MMP-20 in human tongue carcinoma cells. *J Dent Res* 2001; **80**: 1884-1889.
140. Vallee BL, Auld DS. Zinc coordination, function and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry* 1990; **29**: 5647-5659.
141. Van den Sten PE, Dubois B, Nelissen I, Rudd PM, Dwek RA, Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; **37**: 375-536.
142. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of the oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 1999 Sep; **88**(3): 307-310.
143. Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; **70**: 165-171.

144. Vuotila T, Ylikontiola L, Sorsa T, Luoto H, Hanemaaijer R, Salo T et al. The relationship between MMPs and pH in whole saliva of radiated head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 2002; **31**: 329-338.
145. Wahlgren J, Maisi P, Sorsa T, Sutinen M, Tervahartiala T, Pirilä E et al. Expression and induction of collagenases (MMP-8 and -13) in plasma cells. *J Pathol* 2001; **194**: 217-224.
146. Wahlgren J, Salo T, Teronen O, Luoto H, Sorsa T, Tjäderhane L. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root-canal exudates. *Int Endod J* 2002; **35**: 897-904.
147. Watanabe T, Ohishi M, Tanaka K, Sato H. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1986; **15**: 529-533.
148. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FSAB J* 1991; **5**: 2145-2154.
149. Wu AJ, Lafrenie RM, Park C, Apinhasmit W, Chen ZJ, Birdekal-Hansen H et al. Modulation of MMP-2 (gelatinase A) and MMP-9 (gelatinase B) by interferon-gamma in human salivary gland cell line. *J Cell Physiol* 1997; **171**: 117-124.
150. Xu L, Yu Z, Lee HM, Wolff MS, Golub LM, Sorsa T et al. Characteristics of collagenase -2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study. *Acta Odontol Scand* 2008; **66**(4): 219-224.
151. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Cellular immunosuppression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; **19**: 464-470.
152. Yamamoto T, Osaki T, Yoneda K, Ueta E. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; **23**: 309-315.
153. Zhang WP, Chen Y, Geng N, Tian K, Bao DM, Yang MZ. The role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in oral lichen planus. *Zhanghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2006; 41(7): 420-421.
154. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001; **28**: 72-82.

FORMLAR

Form 1: GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Çalışmanın Adı: Oral Liken Planus Hastalığının Patogenezinde Matriks Metalloproteinazların Rolü

Hastanın Adı-Soyadı:

Hastanın Geliş Tarihi:

Çalışmanın Amacı ve genel özellikleri:

Oral Liken Planus hastalığı nedeni ve oluşum mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammış olan bir hastalıktır. Çalışmamızda sizden alınan doku örneklerinde, doku yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerinin bir bölümü ile bunların doku inhibitörlerinin varlığı araştırılacaktır. Çalışmanın sonucunda hastalığınızın oluşum mekanizmasında bu enzimlerin olası etkilerinin bulunması ileride bu hastalığın tedavisinde yeni ve daha etkin ilaçların geliştirilebilmesine olanak verecektir.

Çalışmaya 29 hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 39 gönüllü dahil edilecektir.

Çalışma için Oral Liken Planus hastalığı bulunan bireylerin hastalıklı ağız mukozasından ve sağlıklı bireylerin normal ağız mukozalarından 4 mm.lik punch biyopsi iğnesi ile biyopsi alınacak ve 3/0 ipek iplik ile sütur atılarak yara kapatılacaktır. Alınan biyopsi örnekleri laboratuarda immunhistokimyasal yöntemler kullanılarak matriksmetalloproteinaz enzimlerinin varlığı açısından incelenilecektir.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik:

- Çalışmada gönüllülerin sadece alınan doku örnekleri kullanılacak olup gönüllü üzerinde başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır ve gönüllü sadece biyopsi işlemi süresince çalışmaya katılacaklardır.

- Uygulanılacak biyopsi işleminin herhangi bir riski bulunmamakla beraber, sadece biyopsi uygulamasını takiben ilk gün için ilgili bölgede hafif ağrı şikayeti olabilir.
- Çalışma sırasında araştırma amacıyla yapılacak tanı ve tedavi giderleri için bir ücret talep edilmeyecek veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşuna bir araştırma gideri yüklenmeyecektir.
- Yazılı onay vermiş olsanız bile çalışmanın herhangi bir döneminde araştırmadan vazgeçmekte özgürsünüz ve bu tedavinizi etkilemeyecektir.
- Araştırmanın herhangi bir aşamasında izin alınmaksızın araştırma dışı bırakılabiliyorsunuz.
- İsminiz saklı tutulacaktır.
- Etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere ulaşabilir.
- Araştırma sırasında ortaya çıkan sizi ilgilendirebilecek bir bilgi söz konusu olduğunda, bu, size veya yasal temsilcinize bildirilecektir.
- Çalışmada yer almanız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. (yol masrafı v.s. istisnalar dışında)

Herhangi bir soru veya sorunuz halinde lütfen bize danışınız:

Dt. Aslı Hayırlıoğlu

Tel: 414 20 20 (30353)

Doç. Dr. Gülsüm Ak

Tel: 414 20 20 (30351)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün:

Ad/Soyad

Adresi:

İmza:

Açıklamaları yapan araştırıcının:

Ad/Soyad

Adresi:

İmza:

Rıza alma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Ad/Soyad:

İmza:

Görevi:

Form 2: HASTA TAKİP FORMU**Hasta Bilgileri:****Tarih:**

Ad:

Soyad:

Cinsiyet:

Tel. no:

Prot.no:

Tıbbi Anamnez:**Geçirilmiş Hastalıklar:**

Ateşli Romatizma

Diabetes Mellitus

Hepatit

Kardiak

Kan Hastalıkları

Solunum Sistemi

Sinir Sistemi

Üriner Sistem

Sistemik İnflamatuar.....

Geçirilmiş Ameliyatlar:.....**Alerji :****Devamlı Kullanılan İlaçlar:.....****Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı:.....****İntra-oral Muayene:**

Oral Liken Planus Lezyonlarının varlığı:.....

Lezyonların lokalizasyonu:.....

Lezyonların Karakteri (eroziv/retiküler):.....

İmmünohistokimya sonuçları:

MMP-2:.....

MMP-7:.....

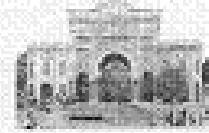
MMP-10:.....

TIMP-1:.....

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 1347

Tarih : 01/10/2006

Konu : Doç.Dr.Gülşüm AK İK.

Sayın Doç.Dr.Gülşüm AK
Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı
Ağız Diş-Çene Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi
İlgili : 12.10.2006 tarihli, 6234 sayılı yazınız.

Sözümde araştırıcılığını bildiğiniz ve Doktora Öğrencisi Gülşüm Akı HAYRULLOĞLU'nun yürütmeciliği 2006/2003 dosya no'lu "Oral liken planus hastalığının patogenezi içinde matriks metalloproteinazların rolü" başlıklı doktora tez çalışması Araştırma Fonundan Desteklenmek şartı ile kurulumuzun 22.11.2006 tarihli, 11 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilginize saygılarımla rica ederim.


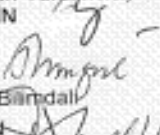
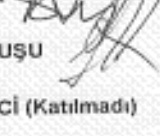




Prof.Dr. Zafer ARI
İstanbul Tıp Fakültesi
Etik Kurul Başkanı

Ekte Tutanak

**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

Toplantı Tarihi : 22/11/2006
Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Pembe Salon
Toplantı Sayısı : 11

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız Diş-Çene Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Gülsüm AK'ın üstlendiği ve Doktora Öğrencisi Dişhekimisi Aslı HAYIRLIOĞLU'nun yürüteceği 2006/2023 protokol numaralı "Oral liken planus hastalığının patogeneğinde matriks metalloproteinazların rolü" başlıklı doktora tez çalışması Araştırma Fonundan Desteklenmek şartı ile kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Zafer ARI 
Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)
Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN 
Farmakoloji ve Kİ.F. A.D.
Prof.Dr. Ahmet GÜL 
İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı
Prof.Dr. Berrin UMMAN 
Kardiyoloji A.D.
Prof.Dr. Cahide GÖKKUŞU
Biokimya A.D.
Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ (Katılmadı)
Anesteziyoloji A.D.
Prof.Dr. Nuran YILDIRIM 
Tıp tarihi ve Deontoloji A.D.
Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN 
Nöroloji A.D.
Prof.Dr. Pınar SAİP 
İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Sevinç EMRE (Katılmadı)
Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D.
Prof.Dr. Ümit TÜRKÖĞLU 
Biokimya A.D.
Prof.Dr. Veli UYSAL
Patoloji A.D.
Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)
Genel Cerrahi A.D.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Aslı	Soyadı	Hayırlıoğlu Rubacı
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	14.02.1980
Uyruğu	T.C	TC Kim No	44074449792
Email	dt-asli@yahoo.com	Tel	0539 309 32 31

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	2002
Lisans		
Lise	Kabataş Erkek Lisesi	1997

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi	71,2	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	62,838	59,073	52,951

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayımlar:

1. Koray M, Hayırlıoğlu A, Ak G. Pemfigus; Histopatolojisi, İmmunolojisi, Oral Belirtiler ve Tedavisi. Dişhekimliğinde Klinik 2004; 17: 53-57.
2. Hayırlıoğlu A, Ak G. Yaşlılıkta meydana gelen oral değişiklikler. Dergi (İstanbul Dişhekimleri Odası) 2005; 104: 52-55.

3. Ak G, Hayırlıoğlu A. Oral kavitenin biyopsi prensipleri ve teknikleri. Dergi (İstanbul Dişhekimleri Odası) 2006; 110: 66-68.
4. Ak G, Saruhanoğlu A., Kürklü E, Hayırlıoğlu A, Tanyeri H. Dil ve dudakta piercing ve oral komplikasyonlar (4 olgu sunumu). 7tepe Klinik Dergisi 2007; 3: 31-34.
5. Hayirlioglu A, Ak G. Creutzfeldt-Jakob Hastalığı ve Diş Hekimliği Açısından Önemi. Dişhekimliğinde Klinik 2007 Nisan; 21: 43-48.
6. Kazancıoğlu HO, Hayırlıoğlu A, Ak G. Aktinik Şelitis: Klinik ve patolojik özellikleri. Türk dişhekimliği Dergisi 2007; 70(14): 215-218.
7. Ak G, Hayirlioglu A, Ergun S, Gulluoglu MG, Batu D, Saruhanoglu A, Tanyeri H. Acinic cell carcinoma of the lower lip: A case report. Acta Stomatologica Croatica 2007; 41(2): 159-165.
8. Ozer N, Alpkilic E, Hayirlioglu A, Ak G. Burkitt's Lymphoma: a rare sporadic case. Acta Stomatologica Croatica 2007; 41(3): 268-273.
9. Kazancıoğlu HO, Hayırlıoğlu A, Ak G. Anemi; Oral belirtileri, tedavisi ve dişhekimliği yaklaşımı. İstanbul Dişhekimleri Oadı Dergisi 2008; 120: 64-68.

Poster Sunumları:

1. Ak G, Hayırlıoğlu A, Ergun S, Saruhanoğlu A, Tanyeri H. Acinic cell carcinoma of the oral cavity: Reports of two cases. 1st International Congress of Oral Medicine 02-05 June 2005, Istanbul.
2. Ak G, Saruhanoğlu A, Kürklü E, Hayırlıoğlu A, Tanyeri H. Complications of oral piercing. 1st International Congress of Oral Medicine 02-05 June 2005, Istanbul.

3. Özer N, Alpkılıç E, Hayırlıoğlu A, Ak G, Tanyeri H. Kanser tedavisi öncesinde dişhekimi muayenesinin önemi (3 vaka eşliğinde). Oral cerrahi derneğinin VII. ulusal bilimsel kongresi 27 Mayıs-2 Haziran 2006, Bodrum.
4. Hayirlioglu A, Ozturk S, Kazancioglu O, Ceflek K, Palanduz S, Ak G, Tanyeri H. Laugier-Hunziker Syndrome: report of a case. 12th Congress of the Bass 12-14 April 2007, İstanbul.
5. Kazancioglu HO, Bicakci E, Hayirlioglu A, Kilic S, Ak G. Dental treatment of two patients with Glanzman Thrombasthenia (Case Report). 12th Congress of the Bass 12-14 April 2007, İstanbul.
6. Bicakci E, Hayirlioglu A, Ak G. Dental treatment of a patient with factor VII deficiency who developed inhibitor: a case report. 12th Congress of the Bass 12-14 April 2007, İstanbul.
7. Kazancioglu HO, Uzuner E, Hayirlioglu A, Ak G. Myoepithelioma of the palate: a case report. 1st International Congress of AÇBİD, 16-20 May 2007, Antalya.
8. Kılıc S, Kazancioglu H, Hayirlioglu A, Ak G. Palatal Adenoid Cystic Carcinoma: A case report. 1st International Congress of AÇBİD, 16-20 May 2007, Antalya

Tebliğleri:

Hayirlioglu A. Burkitt's Lymphoma: A Rare Sporadic Case. 8th Biennial Congress of the EAOM, 31 August-2 September 2006, Zagreb, Croatica.

Katıldığı kongre, kurs ve alınan sertifikalar:

1. Recent Updates in Dental İmplantoloji. Astra Tech Dental İmplant Sempozyumu. 10 Ocak 2004, Yeditepe Üniv. Dişhek. Fak. İstanbul.

2. 7th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine. September 23-25, 2004, Berlin, Germany.
3. 1st International Congress of Oral Medicine 02-05 June 2005, Istanbul.
4. Meffert Implant Enstitüsü, Uzun Dönem İmplant Başarısında İleri Cerrahi ve Protez Teknikleri Kursu. 16-18 Aralık 2005, İstanbul.
5. MÜSEM, Dişhekimliği Fakültesi İmplant Kursları, İmplant Uygulamalarında İdeal Estetik ve Fonksiyonun Sağlanmasında Multidisipliner Yaklaşım Kursu. 12 Mart 2005, İstanbul.
6. 13th International Scientific Congress of Turkish Association of Oral and Maxillofacial Surgery. 29 May-2 June, 2005, Antalya.
7. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 1. Bilimsel Toplantısı ve Sempozyumu 22-24 Eylül 2006, Marmara Üniv. Dişhek. Fak. İstanbul.
8. 8th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine 31 August-2 September 2006, Zagreb, Croatica.
9. 12th Congress of Bass 12-14 April 2007, Istanbul.