



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**LİKEN PLANUSLU HASTALARDA METABOLİK SENDROM
VARLIğI, SERUM LİPİD VE CLUSTERİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Onur Gündoğdu

İSTANBUL/ 2022



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,
PROF. DR. CEMİLTAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**LİKEN PLANUSLU HASTALARDA METABOLİK SENDROM
VARLIğI, SERUM LİPİD VE CLUSTERİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Onur Gündoğdu

**Tez Danıőmanı: Doç. Dr. İlderİő Oğuz Topal
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL/ 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve sürdürülmesinde birlikte çalıştığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İlteriş Oğuz Topal hocam başta olmak üzere uzmanlarım Sayın Doç. Dr. Ezgi Aktaş'a, Sayın Dr. Ralfi Singer'e, Sayın Dr. Ayşe Seza Kunter'e ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı eğitim sorumlusu Doç. Dr. Okan Dikker'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Motive olmama yardımcı olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, kardeşim gibi gördüğüm asistan doktor arkadaşlarıma,
Ne zaman zorlansam bana yardımlarını esirgemeyen eski kıdemlilerime,
Kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine,

İstatistik, planlama ve lojistik konusunda bana yardımcı olan arkadaşlarıma, abilerime, ablalarım,

Beni hep destekleyen, bana her zaman anlayış gösteren, beni bu süreçte beni yalnız bırakmayan sevdiklerime,

Ve aileme

Teşekkür ederim.

Dr. Onur Gündoğdu

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LİKEN PLANUS	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.3.1. İmmün disregülasyon	3
2.1.3.2. Enfeksiyon	4
2.1.3.3. Genetik	4
2.1.3.4. Çevresel Faktörler	5
2.1.4. Klinik Bulgular	5
2.1.4.1. Klinik tipleri	5
2.1.5. Histopatoloji	6
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	6
2.1.7. Tedavi	7
2.1.8. Liken Planusla İlişkili Hastalıklar	7
2.2. METABOLİK SENDROM	8
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	8
2.2.2. Epidemiyoloji	8

2.2.3. Etiyoloji ve Patogenez	9
2.2.4. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Enflamasyon	9
2.2.5. Tedavi	10
2.3. FRAMİNGHAM RİSK SKORU	10
2.4. CLUSTERİN	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	14
3.2. HASTA SEÇİMİ	14
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	14
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	14
3.3. YÖNTEM	15
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	67
7. KAYNAKLAR	68
EKLER	Error! Bookmark not defined.

SİMGE VE KISALTMALAR

AH: Antihistaminik tedavi

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

anti-Tg: Anti-tiroglobulin

anti-Tpo: Anti-tiroid peroksidaz

Apo: Apolipoprotein

ATP III: National Treatment Panel, Yetişkin Tedavi Paneli III

BMI: Body mass index, vücut kitle indeksi

BOS: Beyin omirilik sıvısı

C5b9: Membran atak kompleksi

C7: Kompleman 7

C8: Kompleman 8

C9: Kompleman 9

CD: Cluster of differentiation, yüzey farklılaşma antijeni

CLU: Clusterin

CRP: C reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EOS: Eozinofil sayısı

FRS: Framingham risk skoru

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Hemoglobin A1c

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDL: High density lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: Human leukocyte antigen, İnsan lökosit antijeni

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

LDL: Low density lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein

LP: Liken planus

LPS: Lipopolisakkarit, endotoksin

Maks: Maksimum

MF: Mikozis Fungoides

MHC: Major histocompatibility complex, majör doku uygunluk kompleksi

Min: Minimum

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

MS: Metabolik sendrom

NCEP: National Cholesterol Education Program, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NF-κB: Nükleer faktör kappa B

NK: Doğal öldürücü hücreler

NO: Nitrik oksit

ort: Ortalama

PBS: Primer biliyer siroz

PLT: Platelet sayısı

PSK: Primer sklerozan kolanjit

ROC: Receiver Operating Characteristic, Alıcı işletim karakteristiği, lineer regresyon analizi

sFasL: Soluble Fas ligand

sIL-2R: Soluble IL-2 Receptor

SLE: Sistemik lupus eritematozus

ss: Standart sapma

std: Standart

T4: Tiroksin

Th: Helper T cell, Yardımcı T hücresi

TLR: Toll like reseptör

TNF- α : Tümör nekroz faktör α

TSH: Tiroid stimulan hormon

VAS: Vizüel analog skala

VEGF: Vascular endothelial growth factor, Vasküler endotelyal büyüme faktörü

WBC: White blood cell, Beyaz küre sayısı

TABLÖLAR

Tablo 2.1. ATP III Kriterleri	25
Tablo 2.2. FRS	28
Tablo 4.1. Grupların genel özellikler açısından karşılaştırılması	35
Tablo 4.2. Hastalık Özellikleri	37
Tablo 4.3. Grupların Diğer Hastalıklar Açısından Karşılaştırılması	39
Tablo 4.4. Grupların Glukoz ve CRP Açısından Karşılaştırılması	41
Tablo 4.5. Grupların Serum Lipid düzeyleri ve HbA1c Açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 4.6. Grupların Tiroid Bulguları Açısından Karşılaştırılması	43
Tablo 4.7. Grupların Hemogram Bulguları Açısından Karşılaştırılması	44
Tablo 4.8. Grupların Clusterin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması	45
Tablo 4.9. Grupların Framingham Risk Skorları Açısından Karşılaştırılması	47
Tablo 4.10. Grupların Metabolik Sendrom Açısından Karşılaştırılması	47
Tablo 4.11. Hasta Grubunda VAS Değerleri	48
Tablo 4.12. Hasta ve Kontrol Grubunda Clusterin Düzeyi ile Yaş, BMI, Bel Çevresi, Sistolik ve Diastolik Tansiyon Korelasyonları	48
Tablo 4.13. Hasta ve Kontrol Grubunda Genel Özelliklere Göre Clusterin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Tablo 4.14. Hasta Grubunda Clusterin Düzeyi ile Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Alan Sayısı Korelasyonları	51
Tablo 4.15. Hastalık Süresi ve Tutulan Alanlara Göre Clusterin Düzeyi Değerlendirilmesi	52
Tablo 4.16. Hasta Grubunda VAS ile Clusterin Düzeyi İlişkisi	54
Tablo 4.17. Hasta ve Kontrol Grubunda Diğer Hastalıklar Açısından Clusterin Düzeyi Değerlendirilmesi	56
Tablo 4.18. Hasta ve Kontrol Grubunda Clusterin Düzeyi ile CRP, Glukoz, Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL ve HbA1c Korelasyonları	59
Tablo 4.19. Hasta ve Kontrol Grubunda Clusterin Düzeyi ile TSH, T4, anti-Tpo, anti-Tg ve Hemogram Parametreleri Korelasyonları	60
Tablo 4.20. Hasta ve Kontrol Grubunda FRS ile Clusterin Düzeyi İlişkisi	62

Tablo 4.21. Hasta ve Kontrol Grubunda MS Varlığına Göre Clusterin Düzeyi Değerlendirilmesi	63
Tablo 4.22. Liken İçin Bağımsız Risk Faktörleri	64
Tablo 4.23. Hasta Grupta Clusterin Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi	65



ŞEKİLLER

Şekil 4.1.LP hastaları ve kontrol grubunda serum clusterin seviyeleri karşılaştırılması

45

Şekil 4.2. LP’de clusterin için ROC eğrisi ve clusterin için cut off noktası tayini 63



ÖZET

Amaç: Liken planus (LP) deri ve mukozaları etkileyen etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı idiyopatik enflamatuvar bir hastalıktır. LP'nin patogenezindeki enflamatuvar maddeler metabolik sendrom (MS) gelişimini ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Clusterin (CLU) apoptoz, enflamasyon, kompleman regülasyonu, lipid transferi, proenflamatuvar sitokin modülasyonu, oksidatif stres, sperm maturasyonu, doku yeniden yapılanması üzerine etkileri bulunan birçok doku tarafından salgılanabilen bir lipoproteindir. MS ve kardiyovasküler hastalıkla da ilişkili olan CLU'nun enflamasyon, oksidatif stres ve apoptozis gibi LP'nin patogenezindeki birçok süreçte etkisi nedeniyle LP'li hastalarda MS varlığını ve serum CLU seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Son 3 ay içinde kan yağlarını değiştirecek sistemik bir tedavi almamış 40 LP hastası ve 45 tane kontrol grubunun dahil edildiği non-randomize, kontrollü, prospektif, gözlemsel olan çalışmamızda serum CLU seviyeleri, MS varlığı, kan basıncı, bel çevresi, kardiyovasküler risk skoru, enflamatuvar, oksidatif, metabolik belirteçler, LP şiddeti ve aralarındaki ilişkiler değerlendirildi.

Bulgular: LP hastalarında MS %30 oranında saptanırken, kontrol grubunda bu oran %8,9'du. LP hastalarında anlamlı olarak MS varlığı daha fazla bulundu. LP hastalarında diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, obezite, C reaktif protein (CRP) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, beden kitle indeksi (BMI) yüksekliği daha fazla oranda saptandı. Ortalama CLU seviyesi hasta grubunda $42,38 \pm 40,71$ ng/ml iken kontrol grubunda ise $92,18 \pm 96,86$ ng/ml idi. CLU seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Hastalık süresi artınca CLU seviyesi azalırken DM'li hastalarda ve kardiyovasküler risk skoru yüksek olan hastalarda CLU seviyesi daha yüksek bulundu. Hastalık şiddeti ile CLU arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: LP'li hastalarda MS varlığı ve kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. LP'li hastalarda bu modalitelerin tanısı ve takibi birçok mortalite ve morbidite riskini azaltmak için önemlidir. LP patogenezinde MS'de de önemli bir yeri olan CLU

seviyelerini düşük bulduk. Elde ettiğimiz verilere göre CLU'nun etkisini anlayabilmek ve CLU'nun tedavideki kullanımı değerlendirebilmek için daha çok katılımcı ile yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Liken planus, metabolik sendrom, clusterin



INVESTIGATION OF THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME, SERUM LIPID AND CLUSTERIN LEVELS IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

ABSTRACT

Aim: Lichen planus (LP) is an idiopathic inflammatory disease affecting the skin and mucous membranes, in which many factors play a role. Inflammatory mediators involved in the pathogenesis of LP may enhance the development of metabolic syndrome (MS) and increase the risk of cardiovascular disease. Clusterin (CLU) is a lipoprotein secreted by many tissues with effects on apoptosis, inflammation, complement regulation, lipid transfer, proinflammatory cytokine modulation, oxidative stress, sperm maturation and tissue remodeling. It is implicated in certain pathophysiological processes such as MS and cardiovascular disease. Due to these effects of CLU, we aimed to investigate the relationship between serum CLU levels and the presence of MS in patients with LP.

Materials and Methods: In this non-randomised, controlled, prospective, observational study, we included 40 LP patients and 45 control groups who did not receive any systemic treatment which may have lipid-lowering effects in the last 3 months. Serum CLU levels, presence of MS, blood pressure, waist circumference, cardiovascular risk score, inflammatory oxidative, metabolic markers, LP severity and the relationships among them were evaluated.

Results: While MS was detected at a rate of 30% in patients with LP, this rate was 8.9% in the control group. The presence of MS was found significantly higher in patients with LP. The rate of diabetes mellitus (DM), hypertension, obesity, the higher level of C-reactive protein (CRP), the lower levels of high-density lipoprotein and the higher levels of BMI were more frequently detected in patients with LP. The mean CLU level was 42.38 ± 40.71 ng/ml in the patient group and 92.18 ± 96.86 ng/ml in the control group. It was significantly lower in the patient group than in the control group. While CLU levels decreased as the disease duration increased, CLU levels were found higher in patients with DM and in patients with a high cardiovascular risk score. No correlation was found between disease severity and CLU.

Conclusion: The presence of MS and the risk of cardiovascular disease are increased in patients with LP. Diagnosis and follow-up of these disorders in patients with LP are important to reduce the associated mortality and morbidity risks. We found low levels of CLU, which has an important place in the pathogenesis of LP, as well as in MS. According to the data we obtained, we think that new studies on a larger cohort of patients should be conducted in order to understand the effect of CLU and to evaluate the utilization of CLU in the treatment.

Keywords: Lichen planus, metabolic syndrome, clusterin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Likenoid dermatozların prototipi olan liken planus (LP) deri ve mukozanın idiyopatik enflamatuvar bir hastalığıdır. Kutanöz LP ekstremitelerde kaşıntılı ve morumsu papüllerle karakterizedir (1). LP patogenezi sitotoksik CD8+ T lenfositlerin yaptığı bazal keratinosit dejenerasyonu ile ilişkilidir (2).

IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi proenflamatuvar sitokinler bu süreçte önemli rol oynar. TNF- α ve IFN- γ düzeyleri deri lezyonlarında yüksek bulunmuştur (3-5).

TNF- α , IL-6, IL-2 gibi sitokinler hastalarda serum lipid seviyelerini arttırmaktadır. IL-6 ayrıca dislipidemi, metabolik sendrom (MS) ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur. Obezite, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk artışları ile ilişkili olan psöriyazis de LP gibi kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Plazma lipid seviyelerinin LP'li hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (6, 7).

Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olan MS abdominal obezite, dislipidemi, hipertansiyon, kan şekeri yüksekliği ve proenflamatuvar durumlarla karakterize bir süreçtir (8).

On yıllık süreçte kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık riskinin hesaplandığı Framingham risk skoru (FRS) değeri hastaların yaş, cinsiyet, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değeri, total kolesterol değeri, kan basıncı değeri, sigara kullanımı verileri ile hesaplanmaktadır (9).

Bu veriler doğrultusunda çalışmamızda kronik enflamatuvar bir hastalık olan LP'li hastalarda MS kriterleri incelenip kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Clusterin (CLU), apolipoprotein (Apo) J diye bilinen bir glikoprotein olup apoptoz, enflamasyon, kompleman regülasyonu, lipid transferi, proenflamatuvar sitokin modülasyonu, oksidatif stres, sperm maturasyonu, doku yeniden yapılanması üzerine etkileri bulunmaktadır (10, 11). Çok sayıda araştırmacının ilgisini çeken

CLU'nun MS, DM, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, romatoid artrit, osteoartrit, multiple skleroz, maligniteler, Kawasaki hastalığı, Sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik spontan ürtiker, atopik dermatit ve kronik enflamatuvar bir hastalık olan psöriyazis ile ilişkisi incelenmiştir (10-15).

Literatürde bu verilerin gösterdiği doğrultuda CLU'nun oksidatif stres, enflamatuvar süreçteki etkileri, apoptoz ve MS ile ilişkili bulunması nedeniyle LP'li hastalarda serum clusterin seviyesini ölçerek hastalık patogenezindeki yerini ve hastalık özellikleriyle ilişkisini göstermeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİKEN PLANUS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

LP; deri, tırnak, saç ve mukozaları etkileyebilen kronik enflamatuvar ve immün aracılı bir hastalıktır. Kutanöz LP en sık ekstremitelerin fleksör yüzeylerini tutar ve orta yaş erişkinlerde küçük viyolese kaşıntılı papüller olarak ortaya çıkar.

Dr. Wilson tarafından ilk kez 1869'da tanımlanan LP'nin histopatolojisini 1909 yılında Darier açıklamıştır (1, 16).

2.1.2. Epidemiyoloji

LP'nin prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber %0,4 ile %1,2 arasında olduğu düşünülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 30-60 arasında olan LP her iki cinsiyette eşit görülmesine rağmen kadınlarda daha sık görüldüğüne dair çalışmalar da mevcuttur (1, 17).

2.1.3. Etyopatogenez

Tam olarak bilinmemekle beraber dört temel hipotez ön plana çıkmaktadır.

2.1.3.1. İmmün disregülasyon

Aktive edilmiş sitotoksik CD8 + T hücrelerinin, CD4+ T hücrelerinin sitokin salgılatması aracılığıyla bazal keratinositlere karşı bir bağışıklık saldırısı başlattığı varsayılır (18). CD8+ T hücreleri bazal keratinositlere zarar verir ve CD8+ T hücreleri bazal tabakadan sürekli bir şekilde geçmeye devam eder. Bu döngünün LP'nin kronik sürecinin altında yatan sebep olduğu düşünülmektedir (19). LP'de doğal immün sistemin toll like reseptör (TLR) aracılı aktivasyonunda proenflamatuvar dendritik hücrelerin, regülatuvar T hücrelerinin ve polifonksiyonel T hücrelerinin yapımı artmaktadır (20). IL-1 α , IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), kaspaz-3 ve bcl-2 gibi büyüme faktörleri, sitokinler, enflamatuvar ve

proapoptotik medyatörler, adezyon moleküllerinin ekspresyonun artış ve azalış yönünde regülasyonu olduğu gösterilmiştir (3-5, 18, 20, 21). Farmakolojik bakış açısı ile bakıldığında CXCL9, CXCL10, CXCL11 gibi önemli kemokinler hem doku ve hem de sistemik düzeyde enflamatuvar süreçte etkili bulunmuştur (22, 23). Bu süreç içerisinde miksovirus resistans-1 proteini olarak da bilinen IFN- α ilişkili uyarılabilir proteinin, plazmositik dendritik hücre akümüülasyonunun, tip 1 IFN'nin önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (5, 24-26). Son zamanlarda Brn2 transkripsiyon faktörünün keratinosit diferansiyasyonunda ve dolayısıyla LP'nin patogeneğinde öneme sahip olduğu gösterildi. Fare derisi içerisine Brn2 transkripsiyon faktörü enjeksiyonunun insan LP'sine benzeyen histopatolojik değişiklikler oluşturduğu ve ayrıca T lenfositleri bölgeye çektiği ve LP'de görülen kalınlaşmış epidermis hücrelerinin neredeyse tamamının çekirdeğinde prezente edildiği saptanmıştır (27). Psikolojik stresin LP'ye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sIL-2R, sFasL, sIL-6R, IL-18 ve neopterin proteininin LP'li hastaların serumunda daha fazla olduğu bulunmuştur (28).

2.1.3.2. Enfeksiyon

LP'nin hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmişse de altında yatan mekanizma tam olarak tespit edilememiştir (29). Ancak HCV için kullanılan IFN tedavisi LP'nin doğrudan başlamasına neden olabileceği gibi var olan lezyonları da kötüleştirebilmektedir (30). LP hastalarının rutin incelemelerinde HCV bakılması önerilmemektedir (31). Hepatit B virüsü (HBV), varisella zoster virüsü, herpes virüs 6 ve 7 gibi viral patojenlerin de LP gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24, 32, 33). Diğer yandan literatürde HBV aşılama sonrası LP gelişimi bildirilen vakalar da mevcuttur (34).

2.1.3.3. Genetik

Literatürde birden fazla ailesel vaka bildirilmiştir ve prevalansının %10,7 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir (35). Ailesel LP olgularında tanımlanan insan lökosit antijeni (HLA) tipleri HLA-Cw8, HLA-B18, HLA-B7, HLA-Aw19 iken ailesel olmayanlarda HLA-Bw35, HLA-B16, HLA-B8, HLA-A28, HLA-A5, HLA-A3 haplotiplerine daha fazla rastlanmaktadır (36). LP'nin SLE, sistemik skleroz,

multiple skleroz, tip 1 diyabetes mellitus (DM), alopesi areata, vitiligo gibi otoimmün hastalıklarla bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (37, 38).

2.1.3.4. Çevresel Faktörler

Başta altın tuzları olmak üzere, antihipertansif ilaçlar, antimalaryal ilaçlar, non steroidal antienflamatuar ilaçlar, antibiyotikler, arsenik gibi ilaçlar LP benzeri döküntülere neden olabilmektedir (1, 17).

Anksiyete, stres ve depresyon gibi psikolojik faktörler de LP patogeneğinde rol almaktadır (28).

2.1.4. Klinik Bulgular

Kutanöz LP klasik olarak deride morumsu papüllerin gelişimi ile karakterize papüloskuamöz bir döküntü şeklinde görülür. Lezyonlar kaşıntılı, mor, çokgen şeklinde papül ve plaklardır. Soliter papüller birkaç mm çapında iken, daha büyük plaklar oluşturmak üzere birleşebilir. Kutanöz LP'nin papül ve plaklarının üzerinde hipergranülozun yansıması olduğu düşünülen "Wickham's striae" denilen ince beyaz çizgiler görülür (1, 37). Fiziksel bir travmadan bir süre sonra gelişen lineer lezyonlar yani izomorfik cevap olarak bilinen Köebner fenomeni psöriyaziste olduğu gibi LP'de de görülebilir. Ancak ekskoriyasyon izleri nadir görülür (1, 17, 39). Ekstremiteler, özellikle ayak bilekleri ve el bileklerin volar yüzeyi kutanöz LP'nin yaygın tutulan alanları olmakla birlikte gövde tutulumu hatta nadiren blaschkoid, zosteriform ve intertrijinal dağılım gösteren tutulum da mevcuttur (18, 37, 40, 41). Ortalama 6 ay-1 yıl içinde gerileyen, tekrarlama eğiliminde olan LP lezyonları kendi kendini sınırlar. Genellikle postenflamatuar hiperpigmentasyonla iyileşir. Oral LP tedavisiz olarak ilerleyici bir seyre sahipken, hipertrofik LP lezyonları tedavisizken yıllarca stabil kalabilir (41, 42).

2.1.4.1. Klinik tipleri

Morfolojisine göre invisible, perforan, atrofik, aktinik, pigmente, foliküler, eroziv/ülseratif, vezikülobüllöz ve hipertrofik LP; dizilimine göre lineer ve anüler LP;

tutulum yerine göre saçlı deri, mukoza, tırnak, inverse, palmoplantar tutulum gösteren LP şeklinde sınıflandırılabilir (36, 41)

Mukozal LP: Burun, larinks, konjonktiva, özefagus, vulva, vajina, anüs ve üretra tutulumu da olabileceği gibi en sık olarak oral mukoza tutulur. Oral mukozada plak, atrofik, büllöz, papüler, erozif ve retiküler tip lezyonlar şeklinde görülmekte olup, lokalizasyon olarak en sık bukkal mukoza tutulur (41, 43). Oral LP, LP'li hastaların %60'ında cilt lezyonları ile beraber bulunur (36).

Tırnak tutulumu: LP'li hastaların %10'unda görülen tırnak bulguları şunlardır: onikomadezis, kromonişi, subungal hiperkeratoz, onikoreksis, onikoliz, tırnak yatağı incelmesi, longitudinal çizgilenme ve LP'li hastalara özgü olarak görülen pterijyum ve trakionişi (44).

2.1.5. Histopatoloji

Kutanöz LP'nin histopatolojisinde temel olarak parakeratoz olmadan hiperkeratoz, bazal tabakanın vakuolizasyonu, epidermisin alt kısmında 'civatte cisimcikleri' denilen apoptotik keratinositler, kama şeklinde hipergranüloz, testere dişi şeklinde düzensiz akantoz, dermoepidermal bileşkede 'Max-Joseph boşlukları' olarak bilinen subepidermal yarıklanmalar, dermoepidermal bileşkede bant şeklinde lenfosit infiltrat birikimi, papiller dermiste eozinofilik kolloid cisimler ve koyu tenli kişilerde daha belirgin olmak üzere pigment inkontinansı görülmektedir (45).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

LP tanısı genellikle klinik olarak konulur. Klinisyen LP tanısı koyduğunda hastanın deri ve deri eklerini, mukozasını ve saçlı derisini muayene eder. Nadiren otolaringolojik ve endoskopik muayene gerekebilir. Histopatolojik ve dermatoskopik inceleme tanıya yardımcı olması için kullanılabilir (46).

Kutanöz LP ayırıcı tanısına sifilizin deri tutulumu, papüloskuamöz hastalıklar, ilaca bağlı likenoid erüpsiyonlar; oral LP'nin ayırıcı tanısına kandida enfeksiyonları, otoimmün büllü hastalıklar, diskoid lupus eritematozus; tırnak tutulumu olan LP'nin ayırıcı tanısına onikotillomani, Darier hastalığı ve psöriyazis girmektedir (1, 2, 18, 47).

2.1.7. Tedavi

Tedavi seçimi lezyonların şiddetine ve tutulum yerlerine bağlı değişmekle birlikte genellikle basamaklı tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir (46).

Kutanöz LP'nin tedavisinde ilk seçenek olarak topikal potent kortikosteroidler kullanılmakla beraber topikal D vitamini analoglarının, topikal kalsinörin inhibitörlerinin tedavide yeri vardır. LP'nin tırnak tutulumunda ve hipertrofik LP'de intralezyonel kortikosteroidler kullanılmaktadır (18, 48, 49). Lokal tedavilerle yeterince tedavi edilemeyen hastalarda semptomlar için antihistaminik tedaviden (AH), oral kortikosteroidlerden, fototerapiden ve oral asitretinden fayda görülebilir (46).

Yaygın hastalığı olan kutanöz LP'nin akut kontrolünün gerekli olduğu durumlarda uzun süreli tedavinin ciddi yan etkileri nedeniyle kısa süreli sistemik glukokortikosteroid verilebilir. Farklı tedavi rejimlerine yönelik çalışmalar da olsa tedavinin optimal dozu ve süresi bilinmemekte, kısa süreli ve düşük doz tedavi önerilmektedir (48).

Randomize kontrollü çalışmalarda günde 30 mg sekiz hafta süreyle kullanılan oral asitretinin plaseboya üstünlüğü gösterilse de saç dökülmesi, hipertrigliseridemi, görme bozuklukları, myalji, kserozis, psödotümör serebri gibi yan etkileri ve teratojenik olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (50).

Birçok fototerapi modalitesi LP'de etkili bulunmuş olup psöralen+ ultraviyole A tedavisi başlangıçta hızlı etki gösterse de yan etkileri nedeniyle dar band ultraviyole B tedavisinin daha tercih edilebilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir (51).

2.1.8. Liken Planusla İlişkili Hastalıklar

LP ile ilişkili olduğu gösterilen hastalıklar şunlardır: vitiligo, liken skleroz, paraneoplastik pemfigus, alopesi areata, Sjögren sendromu, vitiligo, pemfigus, SLE, dermatomyozit, morfea gibi dermatolojik hastalıklar ve primer sklerozan kolanjit (PSK), ülseratif kolit, hipogamaglobulinemi, timoma, primer biliyer siroz (PBS), myastenya gravis ve HCV enfeksiyonu (29, 52-56).

2.2. METABOLİK SENDROM

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Dünyada giderek artan sendrom X, insülin direnci sendromu ve polimetabolik sendrom olarak da adlandırılan MS birçok kardiyometabolik hastalığı içeren proenflamatuvar bir durumdur (57-59). İlk olarak Reaven tarafından ileri sürülen, sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kriterleri belirlenen MS'nin Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından 2001 senesinde öne sürdüğü Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleri günümüzde çalışmalarda en çok kullanılan kriterlerdir. Bel çevresi, açlık kan şekeri, serum trigliserid düzeyi, tansiyon ölçümü ve HDL değeri kriterlerinin 3 veya daha fazlasının bulunması MS tanısı koydurur (60).

Tablo 2.1. ATP III Kriterleri

ATP III kriterlerinden 3 veya daha fazlasının bulunması
1.Bel çevresi ölçümü erkek 102 cm ve üzeri, kadın 88 cm ve üzeri
2.Açlık kan glukozu değeri 110 mg/dl ve üzeri
3.Serum trigliserid düzeyi 150 mg/dl ve üzeri
4.HDL değeri erkek 40 mg/dl altı, kadın 50 mg/dl altı
5.Arteryel kan basıncı ölçümü 130/85 mmHg ve üzeri

2.2.2. Epidemiyoloji

Sıklığı giderek artan MS'nin cinsiyete, coğrafi konuma, yaşa, ırka göre farklı prevalans dağılımları mevcut olup Amerika Birleşik Devletleri'nde %40'a, Avrupa'da ise %30'a varan oranlarda nüfusu etkilemektedir (61). Türkiye'de Gündoğan ve ark.'nın 2013'te yaptığı çalışmada erkeklerde %30, kadınlarda %41 bulunan MS prevalansının yaşla arttığı, vücut kitle indeksi (BMI) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

2.2.3. Etiyoloji ve Patogenez

Obezite, hiperlipidemi, vasküler hastalıklar, genetik, insülin direnci, hipertansiyon, DM, sigara gibi risk faktörlerinin etyopatogenezinde rol oynadığı subklinik bir enflamasyon olan MS'nin hiperandrojenizm, hiperürisemi, hiperkoagulabilite ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (63, 64). Adiponektin, C-Reaktif Protein (CRP), leptin, Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1, resistin, IL-6, Apo A1, Apo B, TNF- α ve fibrinojenin MS ile ilişkisi gösterilmiştir (64). Karaciğer, kas, adipoz dokuda her düzeydeki reseptör seviyesinde görülebilen insülin direnci esas olarak insülinin etkilerinin azalmasına denmekte ve buna bağlı olarak insülin düzeyleri yükselmektedir. Yükselen insülin düzeylerinin karaciğerden akut faz reaktanlarının yapımını artırması sonucu ortaya çıkan tromboza eğilim aterogenezi kolaylaştırır ve endotel disfonksiyonuna bağlı ateroskleroz gelişir (63). Adipoz dokudan salgılanan adipokinler hemostaz, insülin direnci, hücre proliferasyonu ve enflamasyonu etkiler. Leptin, resistin, TNF- α ve IL-6 proenflamatuvar adipokinlerdir (65).

Yapılan çalışmalarda sistemik enflamasyonla seyreden psöriyazis hastalarında MS sıklığı artmış olup bunun nedeni proenflamatuvar sitokinlere bağlanmıştır (66). Akne hastalarında östrojenin proenflamatuvar sitokinlerin aktivitesini azaltması sonucu MS sıklığı daha az görülmüştür (67). Hidradenitis süpürativa, androgenetik alopesi, akantozis nigrikans hastalarında MS sıklığı artmış olup atopik dermatit hastalarında MS ile nedensel bir ilişki saptanamamıştır (68-71). LP ile MS arasındaki ilişki için anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi, LP'de anlamlı olarak MS prevalansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (72, 73).

2.2.4. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Enflamasyon

Bel çevresi ölçümü BMI'dan daha değerli kabul edilip ölçümüne dayalı abdominal obeziteli hastalarda bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (74). Viseral yağ dokusunun miktarı artınca göreceli olarak kanlanmasının azalmasına bağlı meydana gelen hipoksi sonucunda salgılanan adipositokinler oksidatif stres, insülin direnci, ateroskleroz, koagülasyona eğilim ve enflamasyon gelişiminde rol oynar (75).

Nitrik oksit (NO) endotelden salgılanan vasküler iyilik halinin devamını sağlayan bir bileşik olup endotel hasarında vasküler relaksasyondaki etkisi azalır ve hipertansiyon gelişir (76). Hipertansiyonla ilgisi en fazla olan CRP immün sistem hücrelerinden IL-1 β , IL-6, TNF- α salınımını indükler ve enflamatuvar sürecin sürekliliğine neden olur (77).

MS’de azalan HDL fibrinolitik, antioksidan, antikoagülan ve antienflamatuvar etkilere sahip olup, kolesterolü periferik dokulardan karaciğere taşır (78).

MS ve kriterlerinden kan şekeri yüksekliği, hipertansiyon ve dislipidemi kardiyovasküler hastalıkların altında yatan ateroskleroza yol açan endotel hasarının nedenlerindendir (79).

2.2.5. Tedavi

2001 yılında ATP III önerdiği iki temel tedavi hedefi yaşam tarzı değişiklikleri ve kardiyovasküler risk faktörlerini tedavi etmektir. Diyet, egzersiz, Tip 2 DM’nin önlenmesi yaşam tarzı değişikliklerinin temel hedefi iken; lipid düşürücü ve antihipertansif tedavi kardiyovasküler risk faktörleri açısından temel tedavi hedefleridir (57).

2.3. FRAMİNGHAM RİSK SKORU

1998’de belirlenen ve 2002’de revize edilen FRS güncel haline 2008 yılında uyarlanmış kardiyovasküler hastalıklar gelişimi riskinin hesaplanmasında kullanılan bir skordur. 30 ve üstü yaşlarında olan kardiyovasküler hastalık geçirmemiş insanların önümüzdeki 10 yıldaki vasküler hastalık riskini hesaplamayı amaçlar. Hesaplanırken daha önce geçirilen vasküler hastalık, DM, sigara içiciliği, hipertansiyon ilacı kullanımı, sistolik kan basıncı, HDL değeri, total kolesterol değeri, yaşı ve cinsiyeti gibi parametreleri kullanır. %20’den daha yüksek olanlar yüksek riskli, %10’dan az olanlar düşük riskli, arada kalanlar da orta riskli olarak sınıflanır. Geçirilmiş vasküler olay ve o anda DM’si olanlar direkt yüksek riskli kategorisine girer (80).

MS'nin varlığı ve FRS hesaplanırken ortak kullanılan birçok parametre olmasına rağmen FRS'ye MS'nin eklenmesinin fark yaratmadığı da gösterilmiştir (81).

Tablo 2.2. FRS

Kriterler	
Cinsiyet	Erkek/ Kadın
Yaş	Yıl (30 ve üzeri)
Total Kolesterol	mg/dL ya da mmol/L
HDL	mg/dL ya da mmol/L
Sistolik Kan Basıncı	mmHg
Hipertansiyon ilacı kullanımı	Evet/ Hayır
Sigara İçiciliği	Evet/ Hayır
Diyabet varlığı	Evet/ Hayır
Bilinen vasküler hastalık (periferik arter hastalığı, inme, koroner arter hastalığı)	Evet/ Hayır

2.4. CLUSTERİN

CLU yani diğer bir ismiyle Apo J 8. kromozomda kodlanan bir glikoprotein olup salgılanan ve nükleer formu olmak üzere iki tipi mevcuttur. Salgılanan formu plazmadaki hali olup testislerden, karaciğerden, adrenal bezlerden, nöral dokudan salgılanabilmekte ve kanda, idrarda, anne sütünde, semende, beyin omirilik sıvısında (BOS), eklem sıvısında bulunabilmektedir. Salgılanan formu plazmada serbest dolaşabileceği gibi HDL'ye bağlı olarak da bulunur ve plazmadaki ortalama değeri 35-105 ng/ml olarak tespit edilmiştir (10). Asıl fonksiyonu tam olarak bilinmeyen CLU'nun enflamasyon, apoptoz, doku yenilenmesi ve farklılaşması, sperm gelişimi, kompleman sisteminin düzenlenmesi, oksidatif stres ve lipid transportu üzerine etkileri vardır (10, 82).

CLU membran atak kompleksi (C5b9) ve özellikle kompleman 7 (C7) ve kompleman 8 ve 9'un (C8 ve C9) subunitlerine eklenerek kompleman yolunu inaktive eder. Kompleman inhibisyonu yapıp doku hasarı önlenmiş olur.

Enflamasyon veya enfeksiyon sonrası karaciğerden sentezi artan akut faz proteinleri olan endotoksin (LPS), TNF- α , IL-6 ve IL-1 sonrasında CLU miktarının karaciğer ve serumda arttığı gösterilmiş olup CLU'nun akut faz proteini olabileceği düşünülmüştür (10, 83).

CLU'nun kompleman aktivasyonundan bağımsız olarak böbrek proksimal tübül hücrelerini ve kalpteki kardiyomiyositleri koruyucu etkisi gösterilmiştir (84).

Doğal ve adaptif bağışıklığın kavşak noktası olan dendritik hücrelerin CLU sentezi artmış olup, dendritik hücrelerin maturasyonunda ise 30 kat daha fazla CLU sentezi olmaktadır. Olgunlaşmış dendritik hücrelerin uyardığı yardımcı T hücrelerinden (Th) Th-17'de CLU ekspresyonu azalabilirken Th-1'in CLU ekspresyonu artabilmektedir (10).

Nükleer faktör kappa B (NF- κ B) immün yanıtta, enflamasyonda, proliferasyonda, apoptoziste, tümörögenizde anahtar rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (85). CLU ekspresyonlarının NF- κ B yolu üzerinde düzenleme yaparak NF- κ B aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (86).

CLU'nun salgılanan formu apoptoziste önemli bir protein olan bax proteinin mitokondri içine girmesine engel olur. Böylece hücre ölümü gerçekleşemez. İlerlemiş kanserlerde özellikle de prostat, over, meme kanserinde CLU seviyeleri artmıştır. Tam tersi olarak nükleer formu da hücre ölümünü indükler (10, 87).

CLU oksidan hasarının temel özelliği olan protein agregasyonunu ve çökmesini önleme özelliğine sahip olup, şaperon proteinleri gibi davranmakta ve oksidatif stres göstergesi sayılmaktadır (88).

Kronik spontan ürtikerde serum CLU seviyesinin yüksek olmasının mast hücrelerinin ürettiği reaktif oksijen türleri ile ilişkili olduğunu düşünülmüş olup, CLU

seviyeleri yüksek olan hastalarda antihistamin tedavisine yanıt daha iyi saptanmıştır (89).

Hem atopik dermatitte hem de şiddetli hastalıkta serum CLU seviyelerinin artmış olmasının da oksidatif hasarla ve enflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (14).

Sistemik sklerozlu hastaların CLU seviyeleri bakılmış ve yüksek olarak saptanmıştır; ancak sistemik skleroza sahip normal CLU seviyesi olanlarda daha sık pulmoner hipertansiyon ve dijital ülser görülmüştür. Bu durum CLU seviyesinin yükselememesinin sonucu olarak görülmüştür (90).

Psöriyazisteki CLU seviyesi ile ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Şiddetli psöriyazisli hastalarda düşük CLU seviyelerinin gözlemlendiği gibi, psöriyazisli hastaların kontrole göre daha yüksek CLU seviyelerinin gösterildiği çalışmalar da mevcut olup her iki durumda da bu bağlantı kronik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir (12, 91).

SLE hastalarında bakılan CLU seviyeleri düşük belirlenmiş, hastalık aktivitesi ile ters orantılı bulunmuştur. Özellikle ülserler, saç kaybı, proteinüri, düşük trombosit sayısı ve artrit varlığında anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. CLU seviyesinin otoantijenlerin maruz kaldığı apoptoz bölgelerindeki antikor aracılı enflamasyonu önlemek için yeterli olmadığı söylenmiştir (13).

Kawasaki hastalığında koroner arter tutulumu olanlarda CLU seviyeleri düşük saptanmış ve prognostik bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (15).

DM, MS, obezite, kardiyovasküler hastalıklarda CLU'nun artışı gösterilmiş olup oksidatif hasar ve enflamasyon ile giden hastalıklarda önemli bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Non-randomize, kontrollü, prospektif, gözlemsel olan çalışmamızda Ocak 2021 ve Aralık 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde liken planus tanısı alan 40 hasta ve 45 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Araştırma protokolü Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından 12 Ocak 2021'de incelenmiş ve 3 numaralı kararı ile etik olduğu ve bilimsel olarak uygulanabilir olduğu onayı alınmıştır. Kontrol ve hasta grubundan bilgilendirilmiş onam formları alınmış olup Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine ve denek araştırma etik kurallarına uygun davranılmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne ayaktan başvuran hastalar ve kontrol grubu bilgilendirilerek çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayanlardan kabul edenler onam formu imzalayarak çalışmaya alındı.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Klinik veya histopatolojik olarak LP tanısı almış olanlar, 18 yaş ve üzerinde 65 yaş ve altında olanlar, araştırmayı kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onayı olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Son 3 ay içinde sistemik steroid, sistemik retinoid, sistemik siklosporin, almış olanlar, lipid düşürücü tedavi (statin, fibrat, nikotinik asit, safra bağlayıcı reçineler, fitosterol, kolesterol ester transfer protein inhibitörleri, skualen sentaz inhibitörleri) alanlar, akromegali, Cushing hastalığı gibi MS'nin eşlik ettiği endokrinolojik problemi olanlar, sekonder hipertansiyonu olanlar, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, sistemik enflamatuvar hastalığı olanlar, kronik enflamatuvar başka bir dermatolojik hastalığı olanlar, son 3 ay içinde herhangi bir cerrahi ya da travma öyküsü

olanlar, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi nörolojik bir hastalığı olanlar, SLE, romatoid artrit gibi romatolojik bir hastalığı olanlar, gebelik ve emzirme döneminde olanlar, mental retardasyonu olanlar, malignitesi olanlar, çalışmaya katılmak için onay vermeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. YÖNTEM

Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındıktan sonra detaylı öyküleri alındı. Katılanların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalık öyküsü (DM, hipertansiyon, endokrinopati-tiroid hastalığı, karaciğer, böbrek hastalığı, enflamatuvar başka bir hastalık öyküsü), sigara, alkol alışkanlığı, kullandığı ilaçlar, diğer dermatolojik hastalıkları ve diğer sistemik hastalıkları sorgulanıp dermatolojik muayenesi yapıldı.

LP tanısı almış hasta grubunda hastalık süresi, tutulum yerleri, tutulan alan sayısı ve bu hastalıkla ilgili tedavi alıp almadığı, aldıysa aldığı tedaviler kaydedildi (Bkz. EK-5).

Katılımcılar seçilirken özellikle daha önceden biyokimya, hemogram değerleri bulunan ya da sistemik tedavi başlanması planlanacağı için tetkikler istenebilecek olanlar seçildi. Katılımcılarda en az 8 saat açlık sonrası serum clusterin seviyesi ve tedavi başlamak amacıyla istenmiş olan tetkikler için genellikle antekubital venden olmak üzere periferik venöz kan örneklendi. CLU için alınan kan oda sıcaklığında yarım saat bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndaki derin dondurucuda -80 °C'de saklandı. Çalışma günü örnekler Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndan Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler firmasından öncesinden temin edilen kitle beraber, kitin kullanım talimatlarında yazanlara uyularak Gelişim Tıp Laboratuvarları'nda çalışmak üzere götürüldü ve uygun şekilde çalışıldı. Serum CLU değerinin 35 ng/ml'nin altında olması düşük, 35-105 ng/ml arasında olması normal, 105 ng/ml'nin üzerinde olması yüksek olarak değerlendirildi (10).

Diğer kan örnekleri Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Elde olan sonuçlar ve çıkan sonuçlar kaydedildi. Katılımcıların kaydedilen verileri açken verilmiş olan glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), hemoglobin A1c (HbA1c) değerlerinden sistemde olanlar ve sistemik tedavi başlanmak için istenmiş olanlardı. Bunların dışında aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin, CRP, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4), anti-tiroid peroksidaz (anti-Tpo), anti-tiroglobulin (anti-Tg) ve hemogramdaki hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (WBC), platelet sayısı (PLT), eozinofil sayısı (EOS) değerlerinden mevcut olanlar kaydedildi.

Sistolik ve diastolik kan basıncı hastalar en az 15 dk dinlendikten sonra otururken yapıldı. Manşonlu sfingomanometre kullanıldı. Bel çevresi kostaların alt sınırı ile krsta iliaka arasındaki alanın orta hattında sıkmayacak şekilde mezurayla ölçüldü. Ayakkabısız dik pozisyonda baskül ve stadiometre kullanılarak kilo ve boy ölçümü yapıldı. BMI (kg/m²) hesaplanıp katılımcılar kategorilere ayrıldı. BMI değeri 18,5 ile 24,9 arası normal, 25 ile 29,9 arası hafif kilolu, 30 ve üzeri obez olarak kabul edildi.

HbA1c değerleri %5,6'ya kadar normal, %5,7'den %6,4'e kadar prediyabet, %6,5 ve üstünü diyabet olarak değerlendirildi.

NCEP ATP III kriterlerine göre katılımcılarda MS varlığı hesaplandı (Tablo 2.1). 30 yaş ve üzeri hastalarda 2008 yılında revize edilen FRS kullanılarak 10 yıllık kardiyovasküler hastalıklar açısından risk hesabı yapıp riske göre sınıflama yapıldı (Tablo 2.2).

Hastalık şiddeti pruritus şiddeti ile değerlendirildi. Pruritus şiddetini değerlendirmek için vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Hastaların kaşıntısı 0 ile 10 arasında değerlendirildi ve şiddetine göre gruplara ayrıldı (92). Hastalık yayılımını değerlendirmek için tutulum yerlerine göre gövde, alt ekstremit, üst ekstremit, oral mukoza tutulumu, saçlı deri tutulumu, tırnak tutulumu, invers bölgeler ve genital tutulumu ve tutulan alan sayısı şeklinde sınıflandırma yapıldı. İki ve daha fazla alanı tutulan olgular jeneralize olarak kabul edildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı (SPSS, Inc.; Chicago, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı değerler kategorik değerler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değerler için normal dağılıyorsa ortalama (standart sapma), normal dağılmıyorsa ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi, Fisher's Exact test, Fisher Freeman Halton Exact test ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. En uygun kesim noktası (cut-off point) alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi analizine dayalı seçildi. Multivariate analiz için lojistik regresyon analizi ve lineer regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma yaşları 19 ile 65 arasında değişmekte olan, 18'i (%21,2) erkek ve 67'si (%78,8) kadın olmak üzere toplam 85 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması $43,11 \pm 11,94$ yıldır. Hastalık ortalama başlangıç yaşı 41,37'dir. Olgular "Hasta" (n=40) ve "Kontrol" (n=45) olmak üzere iki grup altında değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların genel özellikler açısından karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Yaş Ort±SS	43,35±12,29	42,89±11,75	¹ 0,860
BMI Ort±SS	28,7±6,31	24,39±3,72	¹ 0,001*
Bel çevresi (cm) Ort±SS	97,75±15,78	81,98±11,56	¹ 0,001*
Sistolik Tansiyon Ort±SS	116,25±18,53	104,56±12,38	¹ 0,001*
Diastolik Tansiyon Ort±SS	76,88±11,91	67,44±11,85	¹ 0,001*
Cinsiyet n(%)			
Erkek	8 (%20)	10 (%22,2)	² 1,000
Kadın	32 (%80)	35 (%77,8)	
BMI n(%)			
Normal	14 (%35)	25 (%55,6)	³ 0,045*
Hafif Kilolu	12 (%30)	14 (%31,1)	
Obez	14 (%35)	6 (%13,3)	
Bel Çevresi n(%)			
K<88, E<102	13 (%32,5)	35 (%77,8)	² 0,001*

	K $\geq$ 88, E $\geq$ 102	27 (%67,5)	10 (%22,2)	
Hipertansiyon n(%)				
	Var	14 (%35)	2 (%4,4)	² 0,001*
	Yok	26 (%65)	43 (%95,6)	

¹Student t test ²Continuity (yates) düzeltmesi³Ki-kare test *p<0,05

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grubun beden kitle indeksi ve bel çevresi ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,001; p<0,05).

Hasta grubun sistolik ve diastolik tansiyon ortalamaları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,001; p<0,05).

Gruplar arasında BMI sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,045; p<0,05). Hasta grupta obez oranı (%35), kontrol grubundan (%13,3) anlamlı şekilde yüksektir.

Gruplar arasında bel çevresi sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,001; p<0,05). Hasta grupta bel çevresinin kadınlarda 88 cm ve üzerinde, erkeklerde de 102 cm ve üzerinde olma oranı (%67,5), kontrol grubundan (%22,2) anlamlı şekilde yüksektir.

Hasta grupta hipertansiyon görülme oranı (%35), kontrol grubundan (%4,4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p:0,001; p<0,05).

Tablo 4.2. Hastalık Özellikleri

		Min-Maks	Ort±SS (medyan)
Hastalık süresi (ay)		1-120	22,78±29,50 (12,5)
Hastalık başlangıç yaşı		19-65	41,38±11,99 (41,5)
		n	%
Hastalık süresi	12 aydan kısa	23	57,5
	12 aydan uzun	17	42,5
Tutulan alanlar	Gövde	21	52,5
	Ayak	29	72,5
	El	28	70,0
	Oral	11	27,5
	Saç	3	7,5
	Tırnak	20	50,0
	Kasık-Koltuk Altı-Genital	13	32,5
Alan sayısı	1	2	5,0
	2	9	22,5
	3	15	37,5
	4	8	20,0
	5	4	10,0
	6	2	5,0
Tedavi	İlaçsız	6	15,0
	Topikal	18	45,0
	AH	1	2,5

Topikal+AH	12	30,0
Topikal+Sistemik Tedavi	1	2,5
Topikal+AH+Sistemik Tedavi	2	5,0

Hastalık süresi 1 ile 120 ay arasında değişmekte olup, ortalaması $22,78 \pm 29,50$ ay, medyan süre 12,5 aydır. Olguların %57,5'inin hastalık süresi 12 aydan kısa iken, %42,5'inin 12 aydan uzundur.

Hastalık başlangıç yaşı 19 ile 65 arasında değişmekte olup, ortalaması $41,38 \pm 11,99$, medyan yaş 41,5'tir.

Olguların %72,5'inde alt ekstremitte tutulumu, %70'inde üst ekstremitte tutulumu, %52,5'inde gövde tutulumu, %50'sinde tırnak tutulumu, %32,5'inde invers bölgeler ve genital tutulum, %27,5'inde oral tutulum ve %7,5'inde saçlı deri tutulumu görülmüştür. Olguların %95'inde 2 ve daha fazla alan tutulumu görülmüştür.

Olguların %15'i ilaçsız iken, %45'ine topikal tedavi, %30'una topikal tedavi +AH, %5'ine topikal+ AH+ sistemik tedavi ve birer kişiye (%2,5) AH tedavisi ve topikal tedavi+ sistemik tedavi uygulanmaktadır.

Tablo 4.3. Grupların Diğer Hastalıklar Açısından Karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
Ek dermatolojik hastalık	Yok	26 (%65)	29 (%64,4)	¹ 1,000
	Var	14 (%35)	16 (%35,6)	

Ek hastalık	Yok	12 (%30)	20 (%44,4)	¹ 0,251
	Var	28 (%70)	25 (%55,6)	
Ek hastalıklar	Hipertansiyon	7 (%17,5)	5 (%11,1)	¹ 0,595
	Diyabet	5 (%12,5)	0 (%0)	² 0,020*
	Dislipidemi	4 (%10)	2 (%4,4)	² 0,414
	Obezite	6 (%15)	0 (%0)	² 0,009*
	Endokrin-Troid	11 (%27,5)	4 (%8,9)	¹ 0,050*
	Diğer hastalık	20 (%50)	18 (%40)	¹ 0,480
İlaç kullanımı	Yok	17 (%42,5)	30 (%66,7)	¹ 0,044*
	Var	23 (%57,5)	15 (%33,3)	
Sigara kullanımı	Yok	21 (%52,5)	30 (%66,7)	³ 0,039*
	Var	14 (%35)	15 (%33,3)	
	Bırakmış	5 (%12,5)	0 (%0)	
Alkol kullanımı	Yok	36 (%90)	39 (%86,7)	³ 1,000
	Var	1 (%2,5)	2 (%4,4)	
	Sosyal içici	3 (%7,5)	4 (%8,9)	

¹Continuity (yates) düzeltmesi ²Fisher's Exact test ³Fisher Freeman Halton Exact Test

* $p < 0,05$

Hasta grupta ek dermatolojik hastalık görülme oranı %35, kontrol grubunda %35,6 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta ek hastalık hastalık görülme oranı %70, kontrol grubunda %55,6 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta diyabet görülme oranı (%12,5), kontrol grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,020$; $p<0,05$).

Hasta grupta obezite görülme oranı (%15), kontrol grubundan (%0) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,009$; $p<0,05$).

Hasta grupta endokrin hastalık (tiroid hastalığı) görülme oranı (%27,5), kontrol grubundan (%8,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,050$; $p<0,05$).

Gruplar arasında önceden bilinen hipertansiyon, dislipidemi ve diğer ek hastalıkların görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta liken dışı hastalıklar için ilaç kullanımı oranı (%57,5), kontrol grubundan (%33,3) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,044$; $p<0,05$).

Gruplar arasında sigara kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p:0,039$; $p<0,05$). Hasta grupta sigarayı bırakma oranı (%12,5), kontrol grubundan (%0) anlamlı şekilde yüksektir. Hasta grupta sigara paket/yıl miktarı 1 paket ile 50 paket arasında değişmekte olup, ortalaması $13,37\pm14,19$, medyanı 10 pakettir. Kontrol grubunda sigara paket/yıl miktarı 1 paket ile 80 paket arasında değişmekte olup, ortalaması $22,07\pm19,70$, medyanı 20 pakettir.

Gruplar arasında alkol kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p:1,000$; $p>0,05$).

Tablo 4.4. Grupların Glukoz ve CRP Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Glukoz Ort±SS (medyan)	95,58±21,48 (90)	92,09±9,48 (91)	¹ 0,919
CRP Ort±SS (medyan)	3,43±3,32 (2,67)	1,93±2,07 (1,35)	¹ 0,126
Glukoz yüksekliği n(%)	11 (%27,5)	8 (%17,8)	² 0,416
CRP yüksekliği n(%)	12 (%30)	2 (%4,4)	² 0,004*

¹Mann Whitney U test

²Continuity (yates) düzeltmesi

*p<0,05

Gruplar arasında glukoz ve CRP ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta glukoz yüksekliği görülme oranı %27,5, kontrol grubunda %17,8 olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta CRP yüksekliği görülme oranı (%30), kontrol grubundan (%4,4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,004; p<0,05).

Tablo 4.5. Grupların serum lipid düzeyleri ve HbA1c Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Kolesterol Ort±SS	182,9±35,23	197,11±42,43	¹ 0,099
Trigliserit Ort±SS	125,58±51,54	106,27±55,24	¹ 0,101
HDL Ort±SS	50,18±10,49	56,71±17,07	¹ 0,035*
LDL Ort±SS	107,93±33,73	116,96±35,36	¹ 0,233
HbA1c Ort±SS	5,55±0,79	5,58±0,32	¹ 0,860
Kolesterol yüksekliği n(%)	13 (%32,5)	18 (%40,0)	² 0,623
Trigliserit yüksekliği n(%)	3 (%7,5)	3 (%6,7)	³ 1,000
HDL düşüklüğü n(%)	37 (%92,5)	30 (%66,7)	² 0,008*
LDL yüksekliği n(%)	21 (%52,5)	29 (%64,4)	² 0,370
HbA1c yüksekliği n(%) (n=84)	11 (%28,2)	19 (%42,2)	² 0,267
Prediyalet varlığı n(%) (n=84)	6 (%15,4)	19 (%42,2)	² 0,015*
Diyabet varlığı n(%) (n=84)	3 (%7,7)	0 (%0)	³ 0,096

¹Student t test²Continuity (yates) düzeltmesi³Fisher's Exact test

*p<0,05

Hasta grubun HDL ortalaması, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0,035; p<0,05).

Gruplar arasında kolesterol, trigliserit, LDL ve HbA1c ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta HDL düşüklüğü görülme oranı (%92,5), kontrol grubundan (%66,7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0,008; p<0,05).

Hasta grupta prediyabet görülme oranı (%15,4), kontrol grubundan (%42,2) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür (p:0,015; p<0,05).

Gruplar arasında kolesterol yüksekliği, trigliserit yüksekliği, LDL yüksekliği, HbA1c yüksekliği ve diyabet varlığı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.6. Grupların Tiroid Bulguları Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
TSH Ort±SS (medyan)	2,2±1,26 (1,97)	2,18±1,84 (1,95)	¹ 0,622
T4 Ort±SS (medyan)	11,93±2,45 (11,7)	12,48±3,62 (11,9)	¹ 0,529
Anti-Tpo Ort±SS (medyan)	47,71±110,48 (9)	18,12±32,02 (9)	¹ 0,907
Anti-Tg Ort±SS (medyan)	41,68±72,34 (10,9)	31,5±56,72 (13,5)	¹ 0,091
TSH yüksekliği n(%) (n=81)			
Normal	30 (%81,1)	41 (%93,2)	² 0,200
Yüksek	6 (%16,2)	2 (%4,5)	
Düşük	1 (%2,7)	1 (%2,3)	
T4 yüksekliği n(%) (n=83)			
Normal	35 (%89,7)	42 (%95,5)	² 0,665
Yüksek	1 (%2,6)	1 (%2,3)	
Düşük	3 (%7,7)	1 (%2,3)	
Anti-Tpo yüksekliği n(%) (n=76)			

Normal	30 (%78,9)	36 (%94,7)	³ 0,090
Yüksek	8 (%21,1)	2 (%5,3)	
Anti-Tg yüksekliği n(%) (n=80)			
Normal	33 (%89,2)	41 (%95,3)	⁴ 0,407
Yüksek	4 (%10,8)	2 (%4,7)	

¹Mann Whitney U test ²Fisher Freeman Halton Exact test ³Continuity (yates) düzeltmesi
⁴Fisher's Exact Test

Gruplar arasında TSH, T4, anti-Tpo ve anti-Tg ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplar arasında TSH yüksekliği, T4 yüksekliği, anti-Tpo yüksekliği ve anti-Tg yüksekliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Grupların Hemogram Bulguları Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Hemoglobin Ort±SS	13,58±1,68 (13,6)	13,56±1,53 (13,41)	¹ 0,956
WBC Ort±SS (medyan)	6,84±1,85 (7,04)	7,23±1,96 (6,78)	² 0,805
PLT Ort±SS (medyan)	272,13±77 (263)	284,04±71,61 (270)	² 0,430
EOS Ort±SS (medyan)	0,19±0,16 (0,12)	0,19±0,15 (0,17)	² 0,593
Hemoglobin sınıflaması n(%) (n=84)			
Normal	34 (%87,2)	42 (%93,3)	³ 0,559
Yüksek	1 (%2,6)	0 (%0)	
Düşük	4 (%10,3)	3 (%6,7)	
WBC sınıflaması n(%) (n=84)			
Normal	36 (%92,3)	42 (%93,3)	⁴ 1,000
Yüksek	3 (%7,7)	3 (%6,7)	
PLT sınıflaması n(%) (n=84)			
Normal	38 (%97,4)	40 (%88,9)	³ 0,366
Yüksek	1 (%2,6)	4 (%8,9)	
Düşük	0 (%0)	1 (%2,2)	
EOS sınıflaması n(%) (n=84)			
Normal	34 (%87,2)	42 (%93,3)	³ 0,622
Yüksek	3 (%7,7)	2 (%4,4)	

	Düşük	2 (%5,1)	1 (%2,2)	
¹ Student t test	² Mann Whitney U test	³ Fisher Freeman Halton Exact test	⁴ Fisher's	Exact Test

Gruplar arasında hemoglobin, WBC, PLT ve EOS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

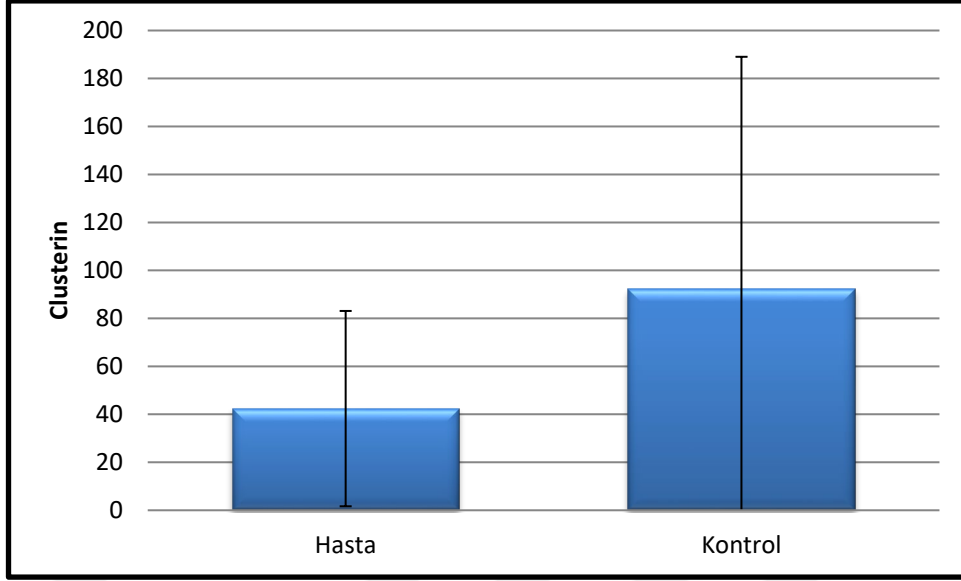
Gruplar arasında hemoglobin yüksekliği, WBC yüksekliği, PLT yüksekliği ve EOS yüksekliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Grupların Clusterin Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Clusterin Ort±SS (medyan)	42,38±40,71(28,27)	92,18±96,86 (35,50)	¹ 0,012*
Clusterin sınıflaması n(%) (n72)			
Düşük	30 (%75,0)	21 (%46,7)	² 0,011*
Normal	7 (%17,5)	10 (%22,2)	
Yüksek	3 (%7,5)	14 (%31,1)	

¹Mann Whitney U test ²Ki-kare test

Hasta grubun CLU düzeyi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p:0,012$; $p<0,05$).



Şekil 4.1. LP hastaları ve kontrol grubunda serum clusterin düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grupta CLU'nun düşük olma oranı (%75), kontrol grubundan (%46,7) anlamlı şekilde yüksektir ($p:0,011$; $p<0,05$).

Tablo 4.9. Grupların Framingham Risk Skorları Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Framingham risk skoru Ort±SS (medyan)	6,36±5,53 (4,5)	5,56±6,62 (2,8)	¹ 0,234
Framingham sınıflaması n(%) (n72)			
Normal	22 (%62,9)	31 (%83,8)	² 0,139
Yüksek	6 (%17,1)	2 (%5,4)	
Düşük	7 (%20,0)	4 (%10,8)	

¹Mann Whitney U test ²Fisher Freeman Halton Exact test

Gruplar arasında FRS ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplar arasında FRS sınıflamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Grupların Metabolik Sendrom Açısından Karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	
Metabolik Sendrom	n (%)	n (%)	p
Var	12 (%30)	4 (%8,9)	0,027*
Yok	28 (%70)	41 (%91,1)	

Continuity (yates) düzeltmesi

** $p<0,05$*

Hasta grubunda MS görülme oranı (%30), kontrol grubundan (%8,9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,027$; $p<0,05$).

Tablo 4.11. Hasta Grubunda VAS Değerleri

	Min-Maks	Ort±SS (medyan)
VAS	1-10	6,7±2,9 (7,5)
	n	%
Şiddeti		
Hafif	7	17,5
Orta	12	30,0
Şiddetli	21	52,5

Hasta gruptaki olguların VAS düzeyleri 1 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması $6,7 \pm 2,9$, medyan değer 7,5'tir. %17,5'inin VAS şiddeti hafif iken, %30'unun orta ve %52,5'inin şiddetlidir.

Tablo 4.12. Hasta ve Kontrol Grubunda Clusterin Düzeyi ile Yaş, BMI, Bel Çevresi, Sistolik ve Diastolik Tansiyon Korelasyonları

		Hasta	Kontrol
		Clusterin	Clusterin
Yaş	r	-0,181	-0,384
	p	0,264	0,009*
BMI	r	0,013	-0,204
	p	0,934	0,180
Bel çevresi (cm)	r	0,045	-0,224
	p	0,784	0,139
Sistolik	r	-0,224	0,135
	p	0,165	0,377
Diastolik	r	-0,108	0,268
	p	0,506	0,075

Pearson korelasyon analizi

** $p < 0,05$*

Hasta grupta serum CLU düzeyi ile yaş, BMI, bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile yaş arasında ters yönlü, orta düzeyde (%38,4) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,009$; $p<0,05$).

CLU düzeyi ile BMI, bel çevresi, sistolik ve diastolik tansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Hasta ve Kontrol Grubunda Genel Özelliklere Göre Clusterin Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Hasta	Kontrol
		Clusterin	Clusterin
		Ort $\pm$ SS (medyan)	Ort $\pm$ SS (medyan)
Cinsiyet			
	Erkek	32,3 $\pm$ 6,74 (33,5)	83,08 $\pm$ 69,45 (56,4)
	Kadın	44,9 $\pm$ 45,19 (27,8)	94,79 $\pm$ 104,08 (35,0)
	¹ p	0,457	0,913
BMI			
	Normal	44,88 $\pm$ 48,23 (28,1)	117,37 $\pm$ 112,67 (41,5)
	Hafif Kilolu	36,54 $\pm$ 33,13 (27,8)	76,29 $\pm$ 68,28 (40,2)
	Obez	44,9 $\pm$ 40,88 (30,9)	24,33 $\pm$ 9,55 (24,9)
	² p	0,810	0,046*
Bel Çevresi			
	K<88, E<102	46,61 $\pm$ 49,76 (29,9)	106,92 $\pm$ 104,67 (36,9)

K $\geq$ 88, E $\geq$ 102	40,35 $\pm$ 36,47 (27,5)	40,62 $\pm$ 26,06 (34,8)
¹ p	0,516	0,209
Hipertansiyon		
Var	39,4 $\pm$ 32,91 (27,0)	24,8 $\pm$ 23,6 (24,8)
Yok	43,99 $\pm$ 44,88 (29,1)	95,32 $\pm$ 97,92 (35,5)
¹ p	0,755	0,349

¹Mann Whitney U Test

²Kruskal Wallis Test

*p<0,05

Hasta grupta kadınlar ile erkeklerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta BMI grupları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta bel çevresi grupları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta hipertansiyon varlığına göre CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda kadınlar ile erkeklerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda BMI grupları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0,046; p<0,05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan Dunn's test sonucunda; obez kişilerin CLU düzeyleri, normal kilolu ve fazla kilolu kişilerden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p₁:0,042; p₂:0,035; p<0,05). Normal kilolu ve fazla kilolu kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda bel çevresi grupları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kontrol grubunda hipertansiyon varlığına göre CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Hasta Grubunda Clusterin Düzeyi ile Hastalık Süresi, Hastalık Başlangıç Yaşı ve Alan Sayısı Korelasyonları

		Hasta
		Clusterin
Hastalık süresi (ay)	r	-0,221
	p	0,170
Hastalık başlangıç yaşı	r	0,040
	p	0,808
Alan sayısı	r	0,053
	p	0,747
<i>Spearman's rho korelasyon analizi</i>		<i>*$p<0,05$</i>

Hasta grupta CLU düzeyi ile hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve alan sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Hastalık Süresi ve Tutulan Alanlara Göre Clusterin Düzeyi Değerlendirilmesi

		Clusterin	p
		Ort±SS (medyan)	
Hastalık süresi	12 aydan kısa	52,68±49,86 (33,6)	0,010*
	12 aydan uzun	28,45±16,2 (25,2)	
Gövde	Yok	31,31±14,22 (27,4)	0,424
	Var	52,4±53,18 (28,8)	
Ayak	Yok	40,47±19,18 (34,7)	0,058
	Var	43,11±46,64 (27,4)	
El	Yok	35,83±17,29 (33,6)	0,616
	Var	45,19±47,38 (27,8)	
Oral	Yok	45,4±46,67 (28,2)	0,916
	Var	34,43±16,36 (29,9)	
Saç	Yok	40,55±38,9 (28,2)	0,739
	Var	64,96±65,16 (33,4)	
Tırnak	Yok	46,16±50,51 (27,7)	0,685

	Var	38,61±28,64 (30,9)	
Kasık-Koltuk Altı-Genital	Yok	41,04±44,33 (28,2)	0,348
	Var	45,18±33,39 (28,8)	

Mann Whitney U Test

**p<0,05*

Hastalık süresi 12 aydan kısa olan kişilerin CLU düzeyi, hastalık süresi 12 aydan uzun olan kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,010$; $p<0,05$).

Gövde tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Alt ekstremitte tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Üst ekstremitte tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Oral tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Saç tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tırnak tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İnvers ve genital tutulumu olan ve olmayan kişilerin CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.16. Hasta Grupta VAS ile Clusterin Düzeyi İlişkisi

		Clusterin	
		r	¹ p
VAS		0,076	0,642
		Ort±SS (medyan)	² p
VAS Şiddeti	Hafif	32,43±18,18 (28,4)	0,866
	Orta	42,24±42,32 (28,1)	
	Şiddetli	45,78±45,83 (28,2)	

¹Spearman's rho korelasyon analizi

²Kruskal Wallis Test

Hasta grupta CLU düzeyi ile VAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

VAS şiddeti grupları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Hasta ve Kontrol Grubunda Diğer Hastalıklar Açısından Clusterin Düzeyi Değerlendirilmesi

		Hasta	Kontrol
		Clusterin	Clusterin
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Ek dermatolojik hastalık	Yok	41,57±40,88 (28,5)	98,8±105,79 (35,7)
	Var	43,89±41,88 (27,9)	80,19±79,94 (34,8)
	^l p	0,821	0,704
Ek hastalık	Yok	29,59±12,76 (27,4)	104,29±95 (45,1)
	Var	47,87±47,15 (28,6)	82,5±99,17 (31,1)
	^l p	0,555	0,244
Hipertansiyon	Yok	42,93±43,58 (28,4)	97,06±99,88 (35,6)
	Var	39,83±25,21 (26,6)	53,15±61,45 (28)
	^l p	0,929	0,263
DM	Yok	38,38±39,09 (27,5)	92,19±96,86 (35,5)
	Var	70,4±45,26 (67,9)	-
	^l p	0,035*	-
Dislipidemi	Yok	38,38±38,49 (27,8)	95,01±98,18 (35,5)
	Var	78,37±48,36 (75,4)	31,48±14,16 (31,5)
	^l p	0,087	0,409
Obezite	Yok	42,47±43 (28,3)	92,19±96,86 (35,5)

	Var	41,91±26,88 (30)	-
	¹ p	1,000	-
Endokrin-tiroid hastalığı	Yok	43,55±39,94 (28,8)	80,06±83,56 (34,1)
	Var	39,31±44,52 (26,6)	216,44±147,99 (231,6)
	¹ p	0,269	0,035*
Diğer hastalık	Yok	31,09±16,04 (27,4)	112,16±108,3 (41,5)
	Var	53,67±53,63 (31,2)	62,22±68,98 (29,7)
	¹ p	0,224	0,091
İlaç kullanımı	Yok	28,08±10,54 (27,4)	87,02±84,33 (36,2)
	Var	52,95±50,81 (33,6)	102,51±120,75 (33,7)
	¹ p	0,122	0,791
Sigara kullanımı	Yok	44,94±41,33 (28,4)	103,64±97,68 (35,6)
	Var	42,91±47,43 (28,5)	69,28±94,2 (33,7)
	Bırakmış	30,18±9,20 (27,5)	-
	² p	0,972	0,386
Alkol kullanımı	Yok	37,68±32,54 (27,8)	88,79±92,7 (35,5)
	Var	-	110,34±116,47 (110,3)
	Sosyal içici	28,08±10,54 (27,4)	87,02±84,33 (36,2)
	² p	0,137	0,931

¹Mann Whitney U test

²Kruskal Wallis Test

**p*<0,05

Hasta grupta ek dermatolojik hastalığı olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta ek hastalığı olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta DM'si olan olguların CLU düzeyleri, DM'si olmayan kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,035$; $p<0,05$).

Hasta grupta hipertansiyon, dislipidemi, obezite, endokrin ve diğer hastalıkları olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta ilaç kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta sigara kullanım durumları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta alkol kullanım durumları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ek dermatolojik hastalığı olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ek hastalığı olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda tiroid hastalığı olan olguların CLU düzeyleri, olmayan kişilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0,035$; $p<0,05$).

Kontrol grubunda hipertansiyon, dislipidemi ve diğer hastalıkları olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda ilaç kullanımı olan ve olmayan kişiler arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda sigara kullanım durumları açısından CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda alkol kullanım durumları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Hasta ve Kontrol Grubunda Clusterin Düzeyi ile CRP, Glukoz, Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL ve HbA1c Korelasyonları

		Hasta	Kontrol
		Clusterin	Clusterin
CRP	r	-0,088	-0,406
	¹ p	0,588	0,006*
Glukoz	r	0,141	-0,144
	¹ p	0,387	0,345
Kolesterol	r	-0,093	0,038
	² p	0,567	0,806
Trigliserit	r	0,032	-0,298
	² p	0,844	0,047
HDL	r	0,029	0,357
	² p	0,857	0,016
LDL	r	-0,118	-0,014
	² p	0,469	0,927
HbA1c	r	0,096	-0,220
	² p	0,559	0,146

¹Spearman's rho korelasyon analizi

²Pearson korelasyon analizi

* $p<0,05$

Hasta grupta CLU düzeyi ile CRP ve glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grupta CLU düzeyi ile kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile CRP arasında ters yönlü, orta düzeyde (%40,6) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p:0,006$; $p<0,05$).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile kolesterol, trigliserit, HDL, LDL ve HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 4.19. Hasta ve Kontrol Grubunda Clusterin Düzeyi ile TSH, T4, anti-Tpo, anti-Tg ve Hemogram Parametreleri Korelasyonları

		Hasta	Kontrol
		Clusterin	Clusterin
TSH	R	0,060	0,329
	¹ p	0,724	0,029*
T4	R	-0,034	-0,015
	¹ p	0,836	0,925
Anti- TPO	R	0,185	-0,255
	¹ p	0,266	0,122

Anti-Tg	R	0,023	0,078
	¹ p	0,893	0,618
Hemoglobin	R	-0,076	0,017
	² p	0,647	0,910
WBC	R	0,127	-0,071
	² p	0,435	0,641
PLT	R	0,286	-0,102
	² p	0,078	0,504
EOS	R	0,010	-0,185
	² p	0,951	0,224

¹Spearman's rho korelasyon analizi

²Pearson korelasyon analizi

*p<0,05

Hasta grupta serum CLU düzeyi ile serum TSH, T4, anti-Tpo ve anti-Tg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Hasta grupta CLU düzeyi ile hemoglobin, WBC, PLT ve EOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile TSH arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%32,9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0,029; p<0,05).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile T4, anti-Tpo ve anti-Tg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile hemoglobin, WBC, PLT ve EOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.20. Hasta ve Kontrol Grubunda FRS ile Clusterin Düzeyi İlişkisi

		Hasta	Kontrol
		Clusterin	Clusterin
Framingham	R	0,349	-0,188
	¹ p	0,040*	0,265
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Framingham Şiddeti	Düşük	26,96±6,66 (27,3)	81,99±94,14 (34,1)
	Yüksek	63,64±43,90 (51,3)	17,72±14,51 (17,7)
	Modarete	29,77±5,56 (27,4)	42,67±36,8 (34,3)
	² p	0,041*	0,250

¹Spearman's rho korelasyon analizi²Kruskal Wallis Test

*p<0,05

Hasta grupta CLU düzeyi ile FRS değeri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%34,9) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p:0,040; p<0,05).

Hasta grupta FRS şiddetine göre CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p:0,041; p<0,05). Anlamlılığın hangi gruplar arasından kaynaklandığının tespiti için yapılan Dunn's Test sonucunda; yüksek şiddetli olguların CLU düzeyi, düşük şiddetli olgulardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,037; p<0,05). Diğer şiddet grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda CLU düzeyi ile FRS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Kontrol grubunda FRS şiddeti grupları arasında CLU düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

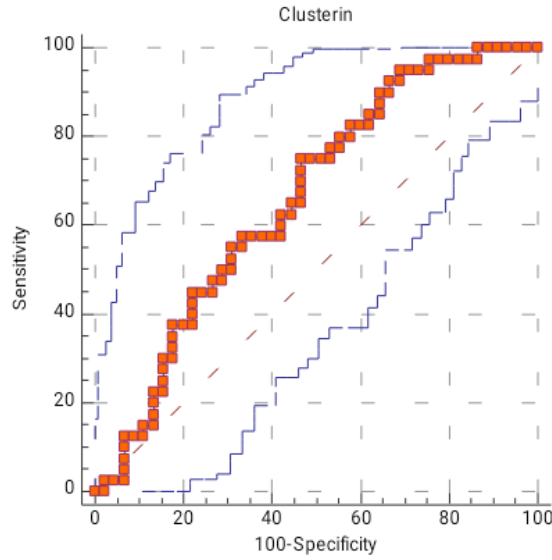
Tablo 4.21. Hasta ve Kontrol Grubunda MS Varlığına Göre Clusterin Düzeyi Değerlendirilmesi

	Hasta	Kontrol
	Clusterin	Clusterin
Metabolik Sendrom	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)
Yok	45,38±43,66 (29,3)	97,37±100,03 (35)
Var	35,39±33,47 (26,1)	39,01±5,08 (38,5)
p	0,157	0,842

Mann Whitney U test

Hasta grupta metabolik sendromlu olgular ile sendromu olmayan olguların CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kontrol grubunda MS'li olgular ile MS'li olmayan olguların CLU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Şekil 4.2. LP’de Clusterin için ROC eğrisi ve Clusterin için cut off noktası tayini

LP’de CLU için ROC eğrisi çizilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,658, standart hatası 0,06’dır. ROC eğrisi altında kalan alan 0,5’ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,008$; $p<0,05$). LP’de CLU için tespit edilen cut-off noktası ≤ 35 ’tir. Bu değerin duyarlılığı %75, özgüllüğü %53,3 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.22. LP İçin Bağımsız Risk Faktörleri

	Odds Oranı (OR)	%95 Güven Aralığı		p
		Alt	Üst	
Bel çevresi ($K \geq 88$, $E \geq 102$)	3,28	1,001	10,748	0,048*
Hipertansiyon	7,902	1,282	48,708	0,026*
Endokrin hastalığı-troid	4,231	0,76	23,571	0,100
CRP yüksekliği	6,352	1,093	36,928	0,040*
HDL düşüklüğü	9,001	1,148	70,576	0,036*
Clusterin(≤ 35 ng/ml)	2,905	0,843	10,006	0,091

Hasta ve Kontrol grubu arasında yapılan tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ olan değişkenler analize dahil edildi.

LP'ye BMI (obezite), bel çevresi, hipertansiyon, diyabet, endokrin hastalığı, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, CRP yüksekliği, HDL düşüklüğü, prediyabet, CLU düşüklüğü (≤ 35 ng/ml) ve metabolik sendrom varlığı parametrelerinin etkilerini Backward Stepwise lojistik regresyon analizi ile değerlendirdiğimizde; modelin anlamlı ($p<0,001$; $p<0,05$) bulunduğu ve Negelkerke R square değerinin 0,541 olarak saptandığı, modelin açıklayıcılık katsayısının (%82,4) iyi düzeyde olduğu görüldü. Modele bel çevresi yüksekliği, hipertansiyon, CRP yüksekliği ve HDL düşüklüğü parametrelerinin etkileri istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$). LP'nin görülme riskini bel çevresi yüksekliğinin 3,28 kat, hipertansiyon varlığının 7,902 kat, CRP yüksekliğinin 6,352 kat ve HDL düşüklüğünün 9 kat arttırdığı saptanmıştır. Endokrin hastalığı varlığı ve CLU düzeyinin 35 ng/ml ve altında olmasının modele etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte ($p>0,05$); bu parametrelerin de modelde kaldığı ve endokrin tiroid hastalığı varlığının 4,231 kat, clusterin düzeyinin 35 ng/ml ve altında olmasının ise 2,905 kat hastalığı arttırıcı etkisi olduğu görülmektedir.

Tablo 4.23. Hasta Grupta Clusterin Düzeyine Etki Eden Faktörlerin Regresyon Analizi

		Standardize Olmayan Katsayılar		Standardize Katsayılar	t	p
Hasta Grup		B	Std. Hata	Beta		
Hastalık süresi (ay)		0,036	0,097	0,050	0,37	0,714
DM		43,121	10,178	0,680	4,237	0,001*
FRS		-0,105	0,647	-0,026	-0,162	0,872

Hasta grupta yapılan tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ olan değişkenler analize dahil edildi.

Hasta grupta hastalık süresi, DM varlığı ve FRS'nin CLU düzeyine etkileri lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, DM varlığı diğer etkenlerden bağımsız olarak CLU düzeyini belirgin olarak artıran bir etken olarak tespit edildi ($p:0,001$; $p<0,05$).



5. TARTIŞMA

Çalışmamızda LP'li hastalarda MS varlığının ve MS ile ilişkili özelliklerin kontrol grubuna göre daha fazla ve MS ile de ilişkili olan CLU'nun kontrol grubuna göre daha az olduğunu bulduk.

Kutane LP ortalama 40-45 yaşların arasında görülmekte olup, %68'i ortalama 1 yılda gerilemektedir. Hastaların %49'unda nüks meydana gelmektedir (93). Cinsiyet dağılımına bakıldığında birçok çalışmada değişmekle birlikte, 2019 yılında son yapılan Schwager ve ark.'nın geniş kapsamlı epidemiyoloji çalışmasında hastaların %61'nin kadın, %39'unun erkek olduğu bildirilmiştir (94). Bizim yaptığımız çalışmada ortalama yaş 43,1 olarak saptanmış olup, hastaların %78'i kadındı. Bu verileri literatürden farklı bulmamızın nedeni hasta sayısının az olması, tedavi için sistemik tedavi alan hastaların çalışmamıza alınmamasına bağlı olabilir. Ayrıca katılımcılar pandemi döneminde toplandığı için LP gibi dermatolojik bir hastalık polikliniğe başvuru motivasyonunu cinsiyetler arasında farklı etkilemiş olabilir. Hastalığın median süresi 12,5 ay idi. Hastaların %57,5'inin 12 aydan kısa, %42,5'unun da 12 aydan uzun süredir şikayetleri mevcuttu. Bu veriler epidemiyoloji için uzun süreli takip yapılan ve geniş kapsamlı çalışmalar ile benzerlik göstermekte olup, farklılığın nedeni hasta sayısının azlığı ve pandemi nedeni ile poliklinik başvurusundaki kısıtlamalar olarak düşünülmüştür (93, 94).

LP'de bilinen tutulum alanı ile hastalık şiddetinin değerlendirildiği bir ölçek çalışması yoktur. Schwager ve ark.'nın yaptığı 444 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada 2 vücut alanı ve üstü diffüz olarak değerlendirilmiş; hastaların %38'inde diffüz tutulum olduğu görülmüştür (94). Çalışmamızda diffüz tutulum oranının %95 olmasının sebebi tırnak ve oral mukoza lezyonlarını da tutulum alanlarına dahil etmemiz ve kişi sayısının azlığı ile ilgili olabilir.

LP'de %30-70 oranında oral mukoza tutulumu görülmekte olup, çalışmamızda %27,5 oranında oral mukoza tutulumu saptanmıştır. Tanı kesinliği açısından sadece oral mukoza tutulumu olan LP hastaları çalışmamıza alınmamış, kutanöz tutulumu olanlarda oral mukoza tutulumunun varlığı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda oransal olarak bakıldığında oral mukoza tutulumu literatür ile uyumludur. Yine çalışmamızda literatürle benzer şekilde en sık ekstremitelerde tutulum görülmüştür.

Tırnak tutulumu LP hastalarında %10 görülmekte iken bizim çalışmamızda %50 hastada görülmüştür. Elde ettiğimiz verinin literatürle uyumsuz olmasının nedeni hasta sayısının az olması ve LP ile uyumlu olan onikomadezis, kromonişi, subungual hiperkeratoz, onikoreksis, onikoliz, tırnak yatağı incilmesi, longitudinal çizgilenme, pterijyum ve trakionişi bulgularının hepsini mevcut LP'nin bulguları olarak kabul etmemiz olabilir (17, 37, 46, 95).

Schwager ve ark.'nın yaptığı retrospektif çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların %64'ü topikal ve intralezyonel tedaviler alırken, lokal tedavi almayan hasta oranı %32 olarak tespit edilmiştir (94). Çalışmamız kesitsel olarak planlanmıştır ve kullanılacak olan sistemik ilaçların önemli bir kısmı değerlendirilecek olan sonuçları etkileyeceği için AH tedavi dışında sistemik tedavi alan hastamız çok azdı. Topikal, intralezyonel tedavi alan ve ilaçsız olan hasta oranımız %60'dı ve bu veri literatürle benzerlik göstermekteydi.

LP ile MS ilişkisine dair yapılan çalışmalarda genelde hipertansiyon, bel çevresi, açlık kan şekeri ve kan yağları açısından değerlendirmeler mevcuttur. Singla ve ark.'nın 2019'da yaptığı çalışmada LP'li hastaların %9'unda DM, %8'inde hipertansiyon saptanmıştır. LP'li hastaların %42'sinde görülen yüksek açlık kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Bel çevresi, LDL, kolesterol, trigliserit değerleri de hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup hasta grubundaki HDL düşüklüğü anlamlı bulunmamıştır. Hastaların %32'sinde hipertansiyon varlığı anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, arteriyel kan basınç değerlerindeki yükseklik anlamlı bulunmamıştır. ATP III kriterlerine göre değerlendirilen hasta grubunda MS %43 oranında görülmüş olup kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (72). Arias-Santiago ve ark.'nın yaptığı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MS prevalansı LP'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Obezite, sigara kullanımı, alkol kullanımı ile LP arasında ilişki kurulamamıştır (7). Daye ve ark. 2021 yılında yayınladıkları çalışmada LP'li hastalarda anlamlı olarak daha çok MS tespit etmişlerdir (73). Kumar ve ark. LP'li hastalarda anlamlı olarak trigliserit artışı, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü saptamış olup, LP'li hastalarda anlamlı olarak daha sık DM'ye rastlamışlardır (95).

Çalışmamızda hastalarımızda Singla ve ark.'nın yaptığı çalışmayla kıyaslarsak benzer şekilde hastaların %12,5'inde DM öyküsü saptadık ve bu oran kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Hasta grubunda hipertansiyon öyküsü %17,5 iken, kontrol grubunda %11 idi ve bu fark anlamlı değildi. Irksal sebepler bu farklı sonuçlar için bir sebep olabilir. Çalışmamızda hasta grubunda Singla ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde %35 oranında hipertansiyon saptadık ve bu oran kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Sistolik ve diastolik arteriyel basınç değerlerinin her ikisi de hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Singla ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu değerler anlamlı değildi. Aynı çalışmada anlamlı olarak yüksek çıkan açlık kan şekeri değerinde bizim çalışmamızda yükseklik saptanmamıştır (95). Benzer şekilde Seyhan ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada açlık kan şekeri yüksekliği ve HbA1c yüzdesi LP'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (96). Arias-Santiago ve ark.'nın yaptığı çalışmada açlık kan şekeri yüksekliği açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmezken ilginç şekilde Lopez-Jornet ve ark.'nın yaptığı çalışmada LP'li grupta açlık kan şekerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (7, 97). Varılan sonuçların farklılığı nedeniyle LP ile açlık kan şekeri arasındaki ilişki tartışmalıdır. Her ne kadar açlık kan şekeri değeri DM için bir gösterge ise de eğer hastalık kontrol altında ise yüksek çıkmayabilir. Bizim çalışmamızda da hasta grupta DM prevalansı anlamlı olarak daha yüksek çıkmasına rağmen açlık kan şekeri ve HbA1c yüzdesi ile kontrol grubu verileri arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bunun sebebi hasta grubunun DM tedavisine gösterdiği uyum ya da çalışmamızın katılımcı sayısının azlığı olabilir.

MS prevalansı çalışmamızda hasta grubunda %30 idi. Kumar ve ark. ve Singla ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde MS prevalansı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ancak Arias-Santiago ve ark.'nın yaptığı çalışmada hasta grubunda MS yüksekliği anlamlı bulunmamıştır (7, 72, 95). Aynı çalışmada çalışmamıza benzer olarak sigara ve alkol kullanımının LP ile ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda BMI yüksekliği ve obezite varlığının LP'li hastalarda anlamlı olarak yüksek çıktığını tespit ettik (7). Kumar ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde LP'li hastalarda DM anlamlı olarak daha sık saptanmış ve HDL de anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak çalışmamızda bu çalışmadaki gibi LP'li hastalarda trigliserit artışı ve LDL yüksekliği görülmemiştir (95).

Saleh ve ark.'nın 2014'te yaptığı çalışmada LP hastalarında MS, homosistein, CRP, fibrinojen, obezite ve dislipidemi anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Bu çalışmanın kontrol grubunda obez ve MS olan hiçbir bireye rastlanmaması kontrol grubu seçiminde seçici davranıldığına işaret etmektedir (98). Çalışmamızda benzer şekilde CRP yüksekliği LP'li hastalarda daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda HbA1c yüksekliği de değerlendirilmiş olup kontrol grubunda prediyabet prevalansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum çalışmamızın kontrol grubunun seçiminde bias yapılmadığını göstermektedir.

Baykal ve ark.'nın 2015 yılında yaptığı çalışmada MS, açlık kan şekeri ve hipertansiyon sıklığı, diastolik hipertansiyon değeri LP'li hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup CRP düzeyi, insülin direnci ve dislipidemi açısından anlamlı fark bulunamamıştır (99). Arias-Santiago ve ark. LP'li hastaların sistolik ve diastolik tansiyon değerlerini daha yüksek saptamasına rağmen anlamlı bulamamış ve LP'li hastalarda CRP değerlerini normal aralığında olmasına rağmen kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (7). Çalışmamızda kontrol grubuna göre hasta grupta hipertansiyon öyküsü açısından anlamlı fark bulamamakla beraber LP'li hastalarda hipertansiyon varlığı, sistolik, diastolik tansiyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda CRP değerleri açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında fark bulamamakla beraber CRP yüksekliği LP'li hastalarda anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir. Enflamasyona bağlı oluşan oksidatif stres sonucu NO (nitrik oksit) aktivitesi bozulmakta ve endotel hasarı meydana gelmektedir. Bunun sonucunda oluşan damar direncine bağlı hipertansiyon gelişmektedir. Enflamatuvar bir belirteç olan CRP serbest radikallerin artışına neden olmakta, NO sentezini azaltmakta ve bu da endotel hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle CRP artışı, hipertansiyon ile pozitif korelasyon göstermektedir (75, 76). Enflamatuvar bir hastalık olan ve etyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı LP'de, çalışmamızda da görüldüğü üzere, CRP artışı ve hipertansiyon sıklığında artış görülmesi beklenir (100). Bu sebeple LP'li hastaların hipertansiyon açısından değerlendirilmesi ve rutin takiplerinin yapılması hipertansiyona bağlı oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından gereklidir.

LP ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi araştıran Dreihier ve ark.'nın 1477 hasta ile yaptığı vaka kontrol çalışmasında LP ile dislipidemi varlığı ve hipotiroidi varlığı

arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu konuda yapılmış ilk çalışma olan bu çalışmada dislipidemi kolesterol, HDL, LDL, trigliserit olarak ayrı ayrı değerlendirilmemiştir (101). Çalışmamızda tiroid hastalığı olarak değerlendirdiğimiz hipotiroidi ve hipertiroidisi olup tiroidektomi yapılan hastalar LP'li hasta grubunda Dreihier ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. 2016 yılında Lai ve ark.'nın 5242 LP hastasını değerlendirdiği Arias-Santiago, Lopez-Jornet, Saleh, Dreihier ve ark.'nın çalışmaları da dahil olmak üzere toplam 7 çalışmayı içeren derlemesinde hasta grubunda trigliserit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış; kolesterol, LDL yüksekliği ve HDL düşüklüğü de hasta grubunda daha fazla görülmüştür (102). Çalışmamızda HDL düşüklüğü hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmışken trigliserit değerleri hasta grubunda daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ve derlemedeki heterojeniteye bağlı olabilir. LP tanılı hastaların yönetiminde klinisyenin dislipideminin eşlik edebileceğini de düşünerek koruyucu hekimlik anlamında takibini yapması, dislipidemiye bağlı oluşacak hasarların önlenmesinde etkili olabilir.

Enflamasyon besinleri konak savunmasında yer alan hücrelere dağıtarak zararlı ajanların toksisitesini azaltmak ve doku onarımını sağlamak için lipid metabolizmasında değişikliklere yol açar. TNF- α , IL-6 gibi sitokinlerin aracılık ettiği akut faz yanıtı konağı hasardan korur. Bu enflamasyon kronikleştiğinde ateroskleroz ve MS gibi kronik rahatsızlıklara yol açabilir. MS ile ilgili klasik lipid değişiklikleri yani artmış trigliseritler ve azalmış HDL doku onarımını hedefleyen bir yanıt olup sorun bu değişikliklerin olması değil bu değişikliklerin sürekliliğidir (103). LP'de görülen enflamasyonun sonucu olarak MS sıklığının artması literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da gözlenmiştir.

Sezer ve ark. NO, süperoksit dismutaz, malondialdehit ve eritrosit katalaz seviyelerine bakarak artmış oksidatif stres, artmış lipid peroksidasyonu antioksidan savunma sistemindeki bir dengesizliğin LP patogenezinde rol oynayabileceğini göstermişlerdir (100). Çalışmamızda bulduğumuz gibi literatürde LP'de MS prevalansı arttığı gösterilse de bu çalışma MS'nin LP'nin patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak bu doğrultuda yapılan çalışmalar ve bizim çalışmamız benzer özellikler taşımakta olup LP'li hastalarda MS, DM, HDL düşüklüğü, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, bel çevresi yüksekliği gibi birbirleriyle ilişkili modaliteler daha sık görülür. Bu modaliteler LP'li hastalarda tanı ve takip sırasında değerlendirilirse birçok morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilir.

Li ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı 8 makalenin verilerini kullandığı geniş derlemede oral LP ile hipotiroidizm arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve bunun patogenezdaki CD8+ T hücrelerinin ortaklığı ve otoimmünite ile ilişkisi olabileceği belirtilmiştir (104). Kumar ve ark.'nın LP'de komorbiditeleri araştırdığı vaka-kontrol çalışmasında oral LP'de hipotiroidi arasında gösterilen güçlü ilişki LP ile gösterilememiştir (95). Dreiherr ve ark.'nın 1477 hastada yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında LP'li hastalarda hipotiroidizm anlamlı olarak sık bulunmuştur. Çalışmamızda hipotiroidisi olan ve hipertiroidi nedeniyle tiroidektomi yapılmış hastaları tiroid hastalığı olarak değerlendirdik. Tiroid hastalığı varlığı LP'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ve TSH, T4, anti-Tpo, anti-Tg değerlerinin kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamıza tanı zorluğu nedeniyle sadece oral tutulumu olan LP hastalarını dahil etmedik. 40 LP hastasının 11'inde oral tutulum da mevcuttu ve bu hastalardan sadece birinde tiroid hastalığı vardı. Diğer çalışmaların aksine oral LP'si olan hastalarda tiroid hastalığı varlığının arttığını gösteremedik. Bunun sebebi sadece oral mukoza tutulumu olan hastaları çalışmaya dahil etmememiz ve hasta grubundaki birey sayısının kısıtlılığı olabilir. Serumdaki tiroid belirteçlerinde farklılık olmamasının nedeni tüm hasta ve kontrol grupları için elimizde yeterli verinin olmaması olabilir. Literatürdeki bilgiler oral LP için anlamlıysa da LP'de hipotiroidi varlığı için daha yüksek sayıda katılımcı içeren çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

2020 yılında Mushtaq ve ark.'nın 61 LP hastasının kardiyovasküler ve metabolik riskini araştırdığı çalışmasında hastaların biyometrik verileri, tansiyonu, lipidleri, açlık kan şekeri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde literatüre ve çalışmamıza uygun şekilde kardiyovasküler risk faktörlerinin arttığı bulunmuştur (105). Tüm kutanöz hastalıklar içerisinde MS ve kardiyovasküler risk artışı ile en fazla ilişki gösterilen hastalık psöriyazistir (106). Psöriyazisin 10 yıllık kardiyovasküler riski belirleyen FRS'de %6,2'lik bir artış yapabileceği düşünülmüştür (107). 2016

yılında Aksu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 300 psöriyazis hastası değerlendirilmiş olup 60 yaş ve üzerinde FRS skorlarının kontrollere göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. Tüm yaş gruplarında ve psöriyazis şiddetinde FRS'ye bakıldığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülememiştir (108). Literatüre bakıldığında psöriyazis dışında FRS'nin değerlendirildiği kutanöz bir hastalık bulunamamıştır. Çalışmamızda LP'nin kardiyovasküler açıdan oluşturacağı riski değerlendirmek için FRS kullanılmış olup hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Literatürde LP'nin kardiyovasküler riski arttırdığına dair çalışmalar kardiyovasküler risk faktörleri ve MS üzerinden değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızla genel olarak benzerdir. FRS'yi arttırma ihtimali en yüksek hastalık olan psöriyaziste bile yeterli seviyede veri mevcut değildir. FRS'nin dermatolojik hastalıkların kardiyovasküler riskini değerlendirmek için uygun ve yeterli bir skorlama sistemi olmadığı düşünölmekle beraber bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Esas işlevi tam olarak bilinmeyen CLU'nun enflamasyon, apoptoz, doku yenilenmesi ve farklılaşması, sperm gelişimi, kompleman sisteminin düzenlenmesi, oksidatif stres ve lipid transportu üzerine etkileri vardır (10, 82). CLU ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen LP ile ilişkisine dair henüz bir çalışma yoktur.

Viard ve ark. 1999 yılında in vitro olarak apoptozisi indüklemişler ve CLU ekspresyonunun hayatta kalan hücrelerle sınırlı olduğunu göstermişlerdir. CLU'nun ısı şoku ve oksidatif stresin neden olduğu apoptotik hücre ölümüne karşı dirence aracılık ettiğini tespit etmişlerdir (109). Shannan ve ark. CLU'nun nükleer formunun proapoptotik olduğunu salgılanan formunun da antiapoptotik olduğunu her iki formunda tümöröenezde, nükleik asit hasarında, hücre siklusunda ve apoptoziste etkili olduğunu belirtmişlerdir (110). Bu ve benzeri çalışmalar CLU'nun apoptozis sürecindeki önemini göstermektedir.

Alzheimer hastalığında CLU'nun nöronlarda ve serumda artmış oksidatif stres sonucu oluşan amiloid betaya bağlanıp kompanse ettiğı düşünölmektedir (111). 52 tane epilepsili hastanın değerlendirildiğı bir çalışmada epilepsili hastalarda sıçanlara benzer şekilde BOS'taki CLU seviyesinin azaldığı, hatta ilaca dirençli olan epilepsili hastalarda CLU seviyesinin daha da azaldığı gösterilmiştir. Epilepsinin indüklendiğı sıçanlarda akut fazdan kronik faza doğru CLU seviyesinin kademeli olarak azaldığı

gösterilmiştir. Bu çalışmada epilepsi hastalarında CLU düzeylerinin düşük olmasının nedenini CLU'nun sitoprotektif etkilerinin nöbetlere bağlı azalmasına bağlamışlardır ve ilaca dirençli epilepside BOS CLU seviyelerinin daha düşük olması sonucunda apoptoz sürecinin daha güçlü hale geleceğini savunmuşlardır (112). Bu çalışmalarda da gösterildiği gibi CLU nöroprotektif bir lipoprotein olup eksikliğinde nöral hasarlar oluşabilmekte ve CLU oluşan nöral hasarların azaltılmasında da görev almaktadır.

Shin ve ark. korneal endotelyal hücreleri reaktif oksijen ürünlerini üretebilmesi için indüklemiş ve CLU'yu eklemiştir. CLU'nun eklendiği grupta daha az reaktif oksijen ürünleri görülmüş ve CLU ile tedavi edilen hücrelerin canlılıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır (113). Kim ve ark. retina pigment epiteli hücrelerinde CLU'nun reaktif oksijen ürünlerini inhibe ederek ve kaspaz-3 aktivitesini baskılayarak apoptozisi engellediğini göstermişlerdir (114).

Fandridis ve ark. osteoartritte serum CLU seviyeleri üzerine çalışmalar yapmışlardır. Diz, kalça osteoartritte CLU seviyelerini sağlıklı gruba göre yüksek saptamışlardır (115). Başka bir çalışmada ise Kropáčková ve ark. el osteoartritteki serum CLU seviyelerini kontrol grubuna göre daha düşük saptamışlardır ve bu çalışmada daha şiddetli bir form olan eroziv el osteoartritte, eroziv olmayan el osteoartrite göre CLU seviyesi anlamlı ölçüde düşük ve CRP seviyeleri eroziv osteoartritin şiddetini destekleyecek şekilde eroziv olmayan osteoartrite göre daha yüksek saptanmıştır. Yine bu çalışmada eroziv el osteoartritte ağrı ile serum CLU seviyesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada CLU'nun kemik erozyonlarına karşı koruyucu bir rolü olduğu düşünülmüştür (116). Bu çalışmalara göre serum CLU seviyesi aynı hastalığın farklı bölgelerinde kontrol grubuna göre yüksek ya da düşük seyredebilmekte olup, hastalık şiddeti arttıkça daha da azalabilmektedir. Hastalığın şiddeti CLU seviyelerinin az olmasına bağlı olabileceği gibi, şiddetli hastalığın da CLU seviyelerini düşürebileceği sorusunu aklımıza getirmektedir.

Erozyonla seyredebilen bir hastalık olan romatoid artrit hastalarında CLU'nun fibroblast benzeri sinoviyositlerdeki ekspresyonu osteoartrit hastalarına göre daha az bulunmuş ve CLU yıkımının IL-6 ve IL-8 yapımını arttırdığı gösterilmiştir (117). Diğer bir romatolojik hastalık olan SLE hastalarında serum CLU seviyeleri hastalık

aktivitesiyle ters orantılı olarak bulunmuştur. CLU'nun komplemanı bağlaması ve inaktive etmesi ile ilişki SLE hastalarında değerlendirilmiş, anlamlı bir bağlantı sağlanamamıştır. Düşük serum CLU seviyeleri ile deri ülserleri ($p < 0,0001$), alopesi ($p = 0,002$), artrit ($p < 0,0001$), düşük trombosit sayısı ve proteinüri ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sistemik olarak yeterli CLU içermeyen bireylerin otoantijenlerin maruz kaldığı apoptoz bölgelerindeki enflamasyonu yeterince kontrol edemediği düşünülmüştür (13).

2020 yılında Wei ark. keratinosit hücre kültüründe, sünnet derisinde, human papilloma virüs (HPV) ile enfekte olmuş dokularda CLU ekspresyonunun hipertermi ile indüklendiğini göstermiş ve CLU'nun keratinositlerin hasarlanmasını apoptozisi inhibe ederek koruduğunu düşünmüşlerdir (118).

Heo ve ark. sıçanlarda CLU eksikliğinin transforme edici büyüme faktörü beta-1 ekspresyonunu düzenleyerek renal lipid birikimini indüklediğini ve kronik böbrek hasarına yola açabileceğini göstermiştir ve CLU'yu terapötik bir hedef olarak sunmuşlardır (119). Seo ve ark. ise CLU'nun sterol düzenleyici bağlayıcı protein-1c ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla hepatik lipid birikimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (120). Bu çalışmalarda da görülebileceği gibi CLU eksikliği böbrekte lipid birikimini arttırırken, CLU'nun varlığı ise karaciğerde lipid birikimini azaltmaktadır. CLU'nun iç organlardaki lipid metabolizması üzerinde önemli bir fonksiyonu olduğu düşünülebilir.

Literatürde CLU'nun dermatolojik hastalıklarda araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Tobisawa ve ark. 105 tane Japon kutanöz T hücreli lenfoma hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada mikozis fungoides (MF) hastalarında CLU ekspresyonunun ileri evrelerde artmış olduğunu ve deri dışı hastalık varlığı dışında diğer önemli bir prognostik faktör olabileceğini göstermişlerdir. Bu sonucu CLU'nun apoptozis fonksiyonuna bağlamışlardır (121).

Kim ve ark. kronik spontan ürtikerli hastalarda yaptıkları çalışmada yüksek serum CLU seviyelerine sahip ürtiker hastalarının düşük olanlara kıyasla AH tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini bulmuşlar ve artan CLU'nun kompleman aracılı mast hücre aktivasyonunu daha fazla inhibe edeceğini düşünmüşlerdir. Otolog serum testi ürtiker hastalarında otoreaktiviteye belirlemek için kullanılır ve ürtikerin takibinde potansiyel

bir öngörücü olarak öne sürülür. Yapılan çalışmada otolog serum testi pozitifliği olan hastaların serumlarında CLU artışı görülmüştür (89). Bu çalışmadan ürtikerde önemli bir faktör olan mast hücrelerinin salgıladığı reaktif oksijen ürünlerinin inhibisyonunda apoptozisi düzenleyen ve kompleman sistemini inhibe eden CLU'nun hastalık açısından protektif özelliği görülmektedir.

Atopik dermatitte 140 çocuk üzerinde yapılan çalışmada oksidatif stresin artmasına bağlı hem atopik dermatit varlığı hem de atopik dermatit şiddeti ile serum CLU seviyesi pozitif korelasyon gösterilmiştir (14). Astım tanılı 170 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada stabil astımı olan çocukların CLU seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Stabil astım hastalarının balgamları incelendiğinde eozinofilden baskın balgamı olan hastalarda eozinofilden baskın olmayana göre daha yüksek CLU seviyesi saptanmıştır. Clusterin seviyeleri astım şiddeti ile ilişkili bulunmuş olmasına rağmen astım alevlenmesi sırasındaki CLU seviyeleri stabil astıma göre daha düşük bulunmuştur (122). Antioksidan ve antienflamatuvar etkileri nedeniyle değişen CLU hastalık şiddeti ile bir yere kadar artmış, hastalığın en şiddetli halinde daha düşük saptanmıştır. Atopik olan ve atopik olmayan çocuk çağı astımında 160 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada atopik olan çocukluk çağı astımında CLU seviyeleri en yüksekken, atopik olmayan astımlı çocuklarda daha az, sağlıklı kontrollerde de en az bulunmuş olup hastalığı şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (123). Bu çalışmalarda atopinin oksidatif etkisi ile serum CLU seviyelerini arttırabilen bir durum olduğunu sonucuna ulaşmaktayız.

Yanaba ve ark. sistemik sklerozda serum CLU seviyesini araştırmışlar ve sağlıklı kontrollere göre hasta grupta CLU seviyesinin anlamlı yükseldiğini göstermişlerdir. Bu sonucun mikrovasküler hasara bağlı oksidatif stresin artmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Sistemik skleroz hastaları sınırlı kutanöz ve yaygın kutanöz olarak ayrıldığında iki grup arasında CLU seviyeleri arasında fark bulunamamıştır. CLU seviyesi yüksek hastalarda daha az dijital ülser ve pulmoner hipertansiyon görülmüştür. Otörler CLU'nun pulmoner hipertansiyon ve ülser oluşumuna karşı koruyucu bir faktör olabileceğini düşünmüşlerdir (90). SLE'de de CLU seviyesi düşük hastalarda daha çok ülser görülmesi CLU'nun iskemi reperfüzyon hasarını korumada etkili bir rolü olduğunu düşündürebilir (13, 90).

Aterosklerotik lezyonu olan aort duvarlarında da tespit edilen CLU'nun aterosklerozun gelişim derecesiyle arttığı gösterilmiştir (124). CLU makrofaj köpük hücrelerinden kolesterol transferini indükleyerek anti-aterojenik bir işlev gösterir (125). CLU HDL'ye bağlanan lipoproteinlerden biridir ve kolesterolün periferden karaciğere taşınmasında görev alarak aterosklerotik lezyonlardan uzaklaştırır (10). Won ve ark. serum CLU seviyesinin BMI, bel çevresi, CRP ve ürik asit seviyelerinin yüksekliği arasında pozitif korelasyon saptamışlardır ve obezlerde serum CLU seviyelerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca MS'li hastalarda MS'li olmayan hastalarda göre daha yüksek CLU seviyesi tespit edilmiştir. CLU'nun enflamasyonla ve adipozite ile ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (11). CLU, insülin direncinde proenflamatuvar bir yol olan NF- κ B aracılığı ile insülin uyarılmasını ve enflamasyonunu etkileyebilir (126). Koroner arter stenozu olan hastalarda CLU seviyeleri olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuşken CLU ile leptin arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (127). Hoofnagle ve ark. HDL'deki CLU'yu insülin duyarlılığı ve MS özellikleri ile korele, insülin direnci ve BMI ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır. MS'lu hastalarda HDL'deki CLU seviyelerinde azalma bulmuşlardır. Yani HDL'deki düşük CLU kardiyoprotektif fonksiyonları bozabilir (128). MS'de düşük HDL risk faktörü iken, HDL'ye bağlı olan CLU'nun de düşük olması kardiyovasküler hastalıkların riskini arttırabilmektedir. Yu ve ark.'nın 47 Kawasaki hastasında yaptığı çalışmada CLU düşüklüğü ile koroner arter hastalığı arasında pozitif korelasyon görülmüştür (15). Kalp yetmezliğinde serum CLU seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar CLU'nun her açıdan kardiyoprotektif bir lipoprotein olduğunu göstermektedir (129).

Arnold ve ark. çalışmasında obez ve zayıf bireyler arasında CLU açısından anlamlı bir fark saptayamamışlardır. CLU seviyeleri kilo verme sırasında azalmış; ancak düşüş BMI ile ilişkili olmadığı için sonucun az kalori alımına bağlı olduğu düşünülmüştür (130). Klouckova ve ark. daha sonra bu durumu doğrulamışlardır (131).

Dermatolojik hastalıklar arasında CLU ile ilişkisi en çok araştırılan hastalık psöriyazistir. Psöriyaziste keratinositlerin apoptozise direnç göstermesi, oksidatif stresin artması, IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin enflamasyonu arttırması ve

psöriyazis hastalarında MS'nin sık görülmesi CLU ile etkileşimi olma ihtimalini akıllara getirmektedir (91).

2012'de Garcia-Rodriguez ve ark. şiddetli psöriyazisi olan 21 hastayı ve 11 kontrol grubunu değerlendirmişler ve CLU seviyelerini hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. MS'li olan ve olmayan hastalar da değerlendirilmiş ve CLU seviyeleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır (12). Bu çalışma grubundaki hastalar şiddetli psöriyazis hastalarıdır. CLU'nun düşük saptandığı bazı çalışmalarda çalışma grupları daha şiddetli bir epilepsi olan ilaca dirençli epilepsi hastaları, daha şiddetli bir osteoartrit olan eroziv el osteoartriti hastaları, erozyona da neden olabilen enflamasyonun şiddetli olduğu romatoid artrit hastaları daha şiddetli seyreden SLE hastaları, şiddetli astım atağındaki hastalar, pulmoner hipertansiyon ve ülseri olan sistemik skleroz hastaları, koroner arter tutulumu olan Kawasaki hastaları, kalp hastalıklarının şiddetli bir hali olan kalp yetmezliği gibi şiddetli hastalık gruplarıdır. CLU düzeylerinin bu çalışmalarda düşük saptanması daha şiddetli hastalık formlarında CLU'nun daha çok etkilenmesi şeklinde açıklanabilir (12, 15, 90, 112, 113, 116, 117, 122, 129). Fakat buna ters olarak 2014'te Türkiye'de 56 psöriyazis hastasında yapılan çalışmada her şiddette psöriyazis içeren hasta grubunda serum CLU seviyelerinde kontrol grubuna göre fark saptanamamıştır. Psöriyazis şiddeti ile de CLU seviyeleri kıyaslanmış olup yine fark bulunamamıştır (132).

Öte yandan 2017 yılında Buquicchio ve ark.'nın orta ve şiddetli 15 psöriyazis hastasında CLU seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (91). Bu çalışmada hasta yaşları 50'nin üstüdür, çalışmaya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar da dahil edilmiştir ve kişi sayısı azdır.

2020 yılında Ghazy ve ark.'nın şiddetli 60 psöriyazis hastasında yaptığı çalışmada hasta grup ve kontrol grubu, MS'li hastalar ve kontrol grubu, MS olmayan hastalarla kontrol grubu, MS olan ve olmayan hastalar arasında serum CLU seviyeleri açısından fark saptanamamıştır (133).

Halmannova ve ark. 2020 yılında 45 psöriyazis hastasında yaptığı çalışmada MS'nin kontrol grubuna göre hasta grubunda daha fazla olduğunu bulmuşlardır. CLU düzeyleri de kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve psöriyazis şiddeti ile CLU düzeyleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmada ilginç bir şekilde MS

olmayan hastalarda CLU seviyesi olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. MS tek başına CLU seviyelerini yükselten bir antite olmasına rağmen hem psöriyazis hem MS'li hastalarda CLU seviyesi daha düşük saptanmıştır. BMI ile CLU arasında bir ilişki tespit edilememiştir (134). Bu çalışmada da görüldüğü üzere hem psöriyazisin enflamasyonu hem de MS'nin enflamasyonu enflamasyon şiddetini artırıp CLU seviyelerini düşmesine neden olmuş olabilir. CLU seviyesinin yükselmesi telafi edici, koruyucu bir mekanizmayı temsil edebilir, eğer telafi edilemiyorsa da CLU seviyeleri düşebilir. Çalışmamızda LP'li hastalarda CLU değerlerinin MS olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı olmamasına rağmen psöriyazise benzer şekilde MS'li olanlarda CLU değeri daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda LP hastalarında CLU seviyelerini araştırdık ve hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulduk. LP'li hastalarda daha önce CLU seviyesi araştırılmamıştır. Esas olarak işlevi bilinmeyen CLU ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar bulunmuştur.

LP'nin patogeneze bakacak olursak ölmüş keratinositlere karşı gelişen kontrolsüz hücresel immün cevap sonucunda dermal epidermal bileşkede veya bazal membranda hastalığın ilerlemesinde kritik bir role sahip olan T hücrelerinin biriktiği görülür. Çevresel uyaranlar sonucunda salınan otoantijenler antijen sunun hücrelerin yüzeyindeki TLR tarafından tanınınca IFN- γ gibi proenflamatuvar sitokinler salınır (135). CLU, IFN- γ salınmasını teşvik eder; ama doğal öldürücü hücrelerin (NK) sitotoksik fonksiyonu etkilenmeye başladığı zaman IFN- γ salınımını teşvik etmez (136). Yani sitotoksik kapasiteyi değiştirmeden IFN- γ salınmasını kolaylaştırır. LP'nin patogenezinde yer alan IFN- γ 'nın CLU ile bu şekilde etkileşimini LP hastalarında CLU'nun düşük olmasının bir sebebi olabilir. LP sitotoksik kapasiteyi aşmış bir hastalık gibi davranıp CLU seviyelerinin azalmasına neden olabilir.

LP'nin patogenezinde lokal enflamasyonu takiben intraselüler ve ekstraselüler antijenler keratinositler tarafından MHC-I peptit kompleksleri aracılığı ile CD8+ T hücrelerine, MHC-II peptit kompleksleri aracılığı ile CD4+ T hücrelerine sunulur. Keratinosit yüzeyindeki antijenin tanınması ile aktive edilen sitotoksik ve yardımcı T hücreleri sitokin üretimine ve T hücre farklılaşmasına yol açar. IFN- γ ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinler ve perforin/ granzim salınır. Bu makrofaj ve NK

hücrelerinin enflamasyon alanına infiltrasyonuna ve keratinositlerin apoptozisine neden olur (135). CLU'nun TNF- α salgılanmasını ve makrofajların kemotaksisini indüklediği gösterilmiştir (137). CLU'nun ayrıca meme kanserinde NF-kappa B aktivasyonu ile TNF- α kaynaklı apoptozise direnç sağladığı gösterilmiştir (138). LP'de CLU seviyelerinin düşük olması TNF- α kaynaklı apoptozise engel olamadığı anlamına gelebilir. CLU apoptozis ile ilişkili bir lipoproteindir. Düşük CLU seviyeleri antiapoptotik etki gösteremeyerek LP'nin patogenezindeki apoptozisin nedeni olabilir. Başka bir immünolojik ve enflamatuvar bir hastalık olan psöriyaziste CLU seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (91, 134). Psöriyaziste yüksek CLU seviyeleri antiapoptotik özellik göstererek psöriyazis patogenezindeki antiapoptozisin nedeni olabilir.

LP'de sitokinler aracılığıyla aktive edilen dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri adaptif immün yanıtı şiddetlendirerek keratinosit hasarına yol açan kısır bir döngü oluşturur (135). Adaptif bağışıklığa geçiş noktalarından biri olan dendritik hücrelerin CLU sentezi artmış olup, dendritik hücrelerin maturasyonunda ise 30 kat daha fazla CLU sentezi olmaktadır. Olgunlaşmış dendritik hücrelerin uyardığı yardımcı T hücrelerinden Th-17'de CLU ekspresyonu azalabilirken Th-1'in CLU ekspresyonu artabilmektedir (10). LP'nin patogenezinde önemli bir rol oynayan Th-1 ve Th-17 hücrelerinin aktivasyon durumu LP'de CLU'nun düşük olması ile ilgili bir kompensasyon mekanizması olabilir.

LP patogenezinde CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerdeki reseptörlerle kompleman düzenleyicilerinin etkileşimi sonucu sitotoksik T hücrelerinin aktivasyonu sonrasında keratinosit apoptozisi ve epidermal hasar oluşur (135). CLU C5b9 ve özellikle C7 ve C8, C9 subunitlerine eklenerek kompleman yolunu inaktive eder. Kompleman inhibisyonu yapıp doku hasarını engeller (10). LP'deki düşük CLU seviyeleri kompleman yolunu inhibe edemeyerek keratinosit apoptozisi ve epidermal hasara neden olabilir.

LP patogenezinde rol alan Th-9 hücreleri Th-1 ve Th-17 hücrelerinin fonksiyonlarını arttırabileceği gibi kendisi de direkt olarak hastalık şiddetini ve enflamasyonu arttırabilmektedir. IL-9 aracılığı ile matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) salınımı arttırır. MMP-9 ekstraselüler matriksin destruksiyonuna, bazal membran

hasarına ve keratinosit apoptozisine neden olur (135). CLU'nun MMP-9 aktivitesini engellediği, enflamatuvar stresin CLU'yu tükettiği anlarda MMP-9 hakimiyetinin arttığı gösterilmiştir (139). LP'deki düşük CLU seviyeleri MMP-9'u inhibe edemeyerek bazal membran hasarının ve keratinosit apoptozisinin nedeni olabilir.

Sonuç olarak LP'nin patogenezindeki IFN- γ , TNF- α gibi sitokinlerin, makrofajların, NK hücrelerinin, dendritik hücrelerin, Th-1, Th-9, Th-17 gibi yardımcı T hücrelerinin, NF kappa B transkripsiyon faktörünün, MMP-9 enziminin, kompleman sisteminin, apoptozis yollarının CLU ile aralarındaki ilişki çalışmalarda gösterilmiştir. LP'deki düşük CLU seviyelerinin LP'nin patogenezindeki süreçlere bağlı olabileceğini veya patogenezinin nedeni olabileceğini düşünebiliriz.

CLU'nun çalışmalardaki değerlerinde farklı sonuçlar çıksa da plazmadaki ortalama değeri 35-105 ng/ml olarak tespit edilmiştir (10). LP'de CLU için tespit edilen cut-off noktası ≤ 35 'tir. Bu değerin duyarlılığı %75, özgüllüğü %53,3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki cut-off noktası CLU'nun belirtilen değer aralığı ile uyumludur.

Çalışmamızda LP şiddeti için VAS ve tutulum alanına baktık. VAS ortalaması 7,5 idi ve hastaların %52,5'inde şiddetli tutulum mevcuttu. Hastaların %95'inde 2'den fazla alan tutulumu mevcuttu. Osteoartrite, atopik dermatitte, aterosklerozda hastalık şiddeti arttıkça CLU seviyelerinin arttığı, MF'de ileri evrelerde CLU seviyesinin arttığı gösterilmiştir (14, 116, 121, 124). SLE'de hastalık şiddeti artarken CLU seviyelerinin azaldığı, sistemik sklerozda düşük CLU seviyelerinde hastalığın şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Sistemik skleroz hastaları sınırlı kutanöz ve yaygın kutanöz olarak ayrıldığında CLU seviyeleri arasında fark bulunamamıştır (90, 117). Hem enflamasyon hem de immünolojik olarak LP'ye benzeyen, ortak mekanizmaların çok olduğu psöriyaziste Ataseven ve ark., Ghazy ve ark., Halmannova ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda hastalık şiddeti ile CLU seviyeleri ilişkisiz bulunmuştur (132, 133, 134). Çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde VAS değeri ve tutulan alan miktarı arasında CLU açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Won ve ark.'nın yaptığı çalışmada CLU seviyeleri erkeklerde ve obez kişilerde daha yüksek saptanmış ve yaşla ilişkisi bulunmamıştır (11). Kujiraoka ve ark. CLU'nun yaş, cinsiyet ve BMI ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (140). Arnold ve

ark. obez ergenlerde yaptıkları çalışmada CLU'nun obez hastalar ve normal hastalar arasında fark göstermediğini ve obez hastalar zayıfladıkça CLU seviyesinin azaldığını saptamışlardır. CLU seviyesinin azalmasını düşük kalorili diyetle bağlamışlardır. CLU seviyesinin BMI ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (130). Bizim çalışmamızda hem hasta grubunda hem kontrol grubunda CLU seviyelerinde cinsiyet açısından fark saptanamamıştır. Çalışmamızdaki kadın sayısının çok fazla olması bunun en önemli nedeni olabilir. Çalışmamızda bahsettiğimiz çalışmalara benzer şekilde hem kontrol hem de hasta grubunda BMI ile CLU arasında ilişki saptamadık. Diğer çalışmalarda ilişki bulunamamasına karşın çalışmamızda kontrol grubunda yaşla beraber serum CLU seviyelerinin azaldığını gördük. Yaşla beraber enflamasyona verilen CLU artışı cevabının azalmış olabileceğini düşündük. Yaş, cinsiyet ve obezite ile CLU'nun ilişkisinde daha net bilgiler için literatürde ve bizim çalışmamıza ilaveten daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastalık süresi 12 aydan kısa olanlarda CLU seviyesini 12 aydan uzun olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Hastalığın başlangıcında CLU değerleri hasta grupta rölatif olarak daha yüksektir. Farelerde yapılan epilepsi çalışmasında da benzer şekilde akut fazdan kronik faza doğru CLU değerlerinin azalmakta olduğu saptanmıştır (112).

Alzheimer hastalığı ve DM 'si olan hastalarda CLU seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (141). Obezite ve DM'nin neden olduğu oküler hasarda CLU'nun koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (142). CLU'nun DM'de mitokondriyal yolak üzerinden endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği görülmüştür (143). Çalışmamızda hasta grubunda DM'si olan hastaların CLU seviyeleri daha yüksek saptanmıştır. Bu durumu CLU'nun DM'nin oluşturduğu enflamasyona yanıt olarak artışına bağlamaktayız.

Koroner arter stenozu olanlarda CLU seviyesinin artması, aterosklerozun gelişimi ile CLU seviyesinin artması CLU'nun kardiyoprotektivitesini göstermektedir (124, 127, 128). CLU'nun kardiyovasküler hastalık biyobelirteçleri ile korele olduğu da gösterilmiştir (144). Biz de benzer şekilde hasta grubumuzda 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini belirleyen FRS'nin CLU yüksekliği ile pozitif

korelasyonu olduğunu tespit ettik. CLU'nun kardiyovasküler hastalıklarda seviyesinin arttığı söylenilebilir.

Tiroid ve CLU ilişkisinde her ne kadar çalışmamızın konusu olmasa da anlamlı sonuçlar tespit ettik. Kontrol grubunda tiroid hastalığı ve TSH yüksekliği ile pozitif korelasyon saptandı. CLU'nun hipotiroidi durumlarında yüksekliği hakkında daha geniş çalışmalar yapılabilir.

Won ve ark. CRP yüksekliğinin CLU ile pozitif korele olduğunu bulmuşlardır (11). CRP'nin yüksek olduğu eroziv osteoartritte CLU seviyeleri düşük bulunmuştur (116). Çalışmamızda kontrol grubunda CRP ile CLU arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda altta yatan enflamatuvar bir hastalık olmadığı için bu sonuçlar anlamlı olmayabilir.

Çalışmamızda bel çevresi yüksekliğinin, CRP yüksekliğinin, HDL düşüklüğünün ve hipertansiyon varlığının LP için bağımsız risk faktörü olduğunu tiroid hastalığı varlığının ve serum CLU seviyelerinin 35 ng/ml'nin altında olmasının LP varlığını arttırdığını bulduk. LP'de DM varlığı anlamlı bir şekilde CLU düzeyini arttırırken, FRS'yi ve hastalık süresini de arttırmaktadır.

Sonuç olarak LP'li hastalarda MS, DM, HDL düşüklüğü, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, bel çevresi yüksekliği gibi birbirleriyle ilişkili modalitelerin daha sık görüldüğünü düşünüyoruz. LP hastalarında bunlara dikkat edilirse birçok morbidite ve mortalitenin önüne geçilebilir.

LP'nin patogenezindeki mekanizmalar, LP'deki enflamasyon, oksidatif stres, apoptozis ve CLU'nun koruyucu, kompanse edici etkisi nedeniyle LP hastalarında MS ile de ilişkisi olan serum CLU seviyelerinin azaldığı kanaatindeyiz. Daha çok katılımcı içeren, lezyonda ve serumda CLU seviyesinin ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda LP'li hastalarda kontrol grubuna göre MS prevalansının arttığını bulduk. MS ile ilişkili diğer parametreleri de araştırdık. LP'li hastalarda sistolik, diastolik arteriyel kan basınçları ve hipertansiyon varlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. DM varlığı LP'li grupta kontrollere oranla anlamlı olarak yüksekken açlık kan şekeri ve HbA1c yüzdesi açısından fark bulunmadı. BMI yüksekliği ve obezite varlığı LP'li grupta daha yüksekti. CRP yüksekliğini, tiroid hastalığı prevalansını LP'li grupta kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla saptadık. HDL düşüklüğü LP'li grupta anlamlı olarak fazla iken, trigliserit seviyesi LP'de daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptayamadık. FRS açısından değerlendirdiğimizde hasta grup ve kontrol grubu arasında fark saptayamadık.

LP'li hastalarda serum CLU seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptadık. Hastalık süresi 12 ayı aştığında serum CLU seviyelerinin daha da azaldığını bulduk. LP'li grupta DM'li olmak ve FRS skorları yüksekliği CLU yüksekliği ile pozitif korelasyon gösterdi. VAS, hastalığın tutulum alanı, obezite, BMI, MS varlığı ile serum CLU seviyeleri arasında ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak LP'li hastalarda MS varlığı ve kardiyovasküler risklerin belirlenmesinin ve takibinin birçok mortalite ve morbiditenin önüne geçebileceği kanaatindeyiz. LP patogenezinde MS'de de önemli bir yeri olan CLU'nun etkisini anlayabilmek ve CLU'nun tedavideki kullanımı değerlendirebilmek için daha çok katılımcı ile yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(4):593-619.
2. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(4):350-65.
3. Hussein MR. Evaluation of angiogenesis in normal and lichen planus skin by CD34 protein immunohistochemistry: preliminary findings. *Cell Biol Int*. 2007;31(10):1292-5.
4. Rhodus NL, Cheng B, Ondrey F. Th1/Th2 cytokine ratio in tissue transudates from patients with oral lichen planus. *Mediators Inflamm*. 2007;2007:19854.
5. Wenzel J, Tuting T. An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in "interface dermatitis". *J Invest Dermatol*. 2008;128(10):2392-402.
6. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68-73.
7. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med*. 2011;124(6):543-8.
8. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
9. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2012;31(4):585-94.
10. Falgarone G, Chiochia G. Chapter 8: Clusterin: A multifacet protein at the crossroad of inflammation and autoimmunity. *Adv Cancer Res*. 2009;104:139-70.
11. Won JC, Park CY, Oh SW, Lee ES, Youn BS, Kim MS. Plasma clusterin (ApoJ) levels are associated with adiposity and systemic inflammation. *PLoS One*. 2014;9(7):e103351.
12. Garcia-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandres-Lopez R, Orgaz-Molina J, Castellote L, Buendia-Eisman A, et al. Decreased plasma levels of clusterin in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(6):497-503.
13. Newkirk MM, Apostolakis P, Neville C, Fortin PR. Systemic lupus erythematosus, a disease associated with low levels of clusterin/apoJ, an antiinflammatory protein. *J Rheumatol*. 1999;26(3):597-603.
14. Sol IS, Kim YH, Lee KE, Hong JY, Kim MN, Kim YS, et al. Serum clusterin level in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(4):335-9.
15. Yu HR, Kuo HC, Huang EY, Liang CD, Hwang KP, Lin IC, et al. Plasma clusterin levels in predicting the occurrence of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(8):1151-6.
16. Darier J, Civatte A, Tzanck A. Précis de dermatologie. Précis de dermatologie 1947. p. 1152-3.
17. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. *J Dermatol*. 2000;27(9):576-82.
18. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009;48(7):682-94.
19. Rana S, Gupta R, Singh S, Mohanty S, Gupta K, Kudesia M. Localization of T-cell subsets in cutaneous lichen planus: an insight into pathogenetic mechanism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(6):707-9.
20. Domingues R, de Carvalho GC, Aoki V, da Silva Duarte AJ, Sato MN. Activation of myeloid dendritic cells, effector cells and regulatory T cells in lichen planus. *J Transl Med*. 2016;14(1):171.
21. Abdel-Haq A, Kusnierz-Cabala B, Darczuk D, Sobuta E, Dumnicka P, Wojas-Pelc A, et al. Interleukin-6 and neopterin levels in the serum and saliva of patients with Lichen planus and oral Lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(10):734-9.
22. Flier J, Boorsma DM, van Beek PJ, Nieboer C, Stoof TJ, Willemze R, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol*. 2001;194(4):398-405.

23. Domingues R, de Carvalho GC, da Silva Oliveira LM, Futata Taniguchi E, Zimbres JM, Aoki V, et al. The dysfunctional innate immune response triggered by Toll-like receptor activation is restored by TLR7/TLR8 and TLR9 ligands in cutaneous lichen planus. *Br J Dermatol*. 2015;172(1):48-55.
24. de Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, Picavet D, Cornelissen M. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(4):213-9.
25. Fähr J, Pavlovic J, Burg G. Expression of MxA protein in inflammatory dermatoses. *J Histochem Cytochem*. 1995;43(1):47-52.
26. Ammar M, Mokni M, Boubaker S, El Gaied A, Ben Osman A, Louzir H. Involvement of granzyme B and granulysin in the cytotoxic response in lichen planus. *J Cutan Pathol*. 2008;35(7):630-4.
27. Shi G, Sohn KC, Choi DK, Kim YJ, Kim SJ, Ou BS, et al. Brn2 is a transcription factor regulating keratinocyte differentiation with a possible role in the pathogenesis of lichen planus. *PLoS One*. 2010;5(10):e13216.
28. Krasowska D, Pietrzak A, Surdacka A, Tuszyńska-Bogucka V, Janowski K, Roliński J. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. *Int J Dermatol*. 2008;47(11):1126-34.
29. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2009;145(9):1040-7.
30. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology*. 1993;104(3):903-5.
31. Lapane KL, Jakiche AF, Sugano D, Weng CS, Carey WD. Hepatitis C infection risk analysis: who should be screened? Comparison of multiple screening strategies based on the National Hepatitis Surveillance Program. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(4):591-6.
32. Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology*. 2012;225(1):22-6.
33. Daramola OO, George AO, Ogunbiyi AO, Otegbayo JA. Hepatitis B virus in Nigerians with lichen planus. *West Afr J Med*. 2004;23(2):104-6.
34. Rebora A, Rongioletti F, Drago F, Parodi. Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. *Dermatology*. 1999;198(1):1-2.
35. Kofoed ML, Wantzin GL. Familial lichen planus. More frequent than previously suggested? *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(1):50-4.
36. Daoud MS, Pittelkow MR. Chapter 26. Lichen Planus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012:296-312.
37. Vogt T. Papular and lichenoid diseases. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolf HH, Landthaler M, editors. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd ed. Italy: Springer 2009; 527-32.
38. Sepić J, Ristić S, Perković O, Brinar V, Lipožencić J, Crnić-Martinović M, et al. A case of lichen ruber planus in a patient with familial multiple sclerosis. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1856-60.
39. Sarkany I, Gaylarde PM. The pathogenesis of lichen planus. *Br J Dermatol*. 1972;87(1):81.
40. Möhrenschrager M, Engst R, Hein R, Ring J. Primary manifestation of a zosteriform lichen planus: isotopic response following herpes zoster sine herpete? *Br J Dermatol*. 2008;158(5):1145-6.
41. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(4):309-19.
42. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:742826.
43. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(6):e943-7.
44. Zaias N. The nail in lichen planus. *Arch Dermatol*. 1970;101(3):264-71.
45. Patterson JW. The lichenoid reaction pattern. *Weedon's skin pathology*. 5th ed. United Kingdom: Elsevier 2021; 49-97.
46. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012;366(8):723-32.

47. Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5 Pt 1):724-30.
48. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1521-30.
49. Theng CT, Tan SH, Goh CL, Suresh S, Wong HB, Machin D. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(3):141-5.
50. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(3):434-7.
51. Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23(1):15-9.
52. Giomi B, Pestelli E, Massi D, Caproni M, Fabbri P. Vulvar lichen planus associated with ulcerative colitis. A case report. *J Reprod Med.* 2003;48(3):209-12.
53. Chung PI, Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Hua TC, et al. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1570-5.
54. Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *J Neurol Sci.* 2011;308(1-2):177-9.
55. Chu CY, Yang CY, Huang SF, Lu SC, Wang LF. Lichen planus with xanthomatous change in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol.* 2000;142(2):377-8.
56. Tong DC, Ferguson MM. Concurrent oral lichen planus and primary sclerosing cholangitis. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):356-8.
57. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
58. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
59. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992;41(6):715-22.
60. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285(19):2486-97.
61. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends.* 2010;4(5):204-12.
62. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):243-53.
63. Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, et al. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2003;14(3):207-12.
64. You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2008;8(1):7-11.
65. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55.
66. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151(6):663-77.
67. Snast I, Dalal A, Twig G, Astman N, Kedem R, Levin D, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):723-9.
68. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Knudsen KM, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1273-80.
69. Dharam Kumar KC, Kishan Kumar YH, Neladimmanahally V. Association of Androgenetic Alopecia with Metabolic Syndrome: A Case-control Study on 100 Patients in a Tertiary Care Hospital in South India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(2):196-9.
70. Ayaz T, Baydur Şahin S, Şahin OZ. Relation of Acanthosis nigricans to metabolic syndrome in overweight and obese women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(6):320-3.

71. Ali Z, Ulrik CS, Agner T, Thomsen SF. Association between Atopic Dermatitis and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Dermatology*. 2018;234(3-4):79-85.
72. Singla R, Ashwini PK, Jayadev B. Lichen Planus and Metabolic Syndrome: Is There a Relation? *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(5):555-9.
73. Daye M, Temiz SA, Isik B. The relationship between lichen planus and metabolic syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2635-9.
74. Aronne LJ. Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors. *Am J Med*. 2007;120(3 Suppl 1):S26-34.
75. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288(5):H2031-41.
76. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*. 2014;2014:406960.
77. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149-54.
78. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):342-74.
79. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):972-8.
80. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
81. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
82. Park S, Mathis KW, Lee IK. The physiological roles of apolipoprotein J/clusterin in metabolic and cardiovascular diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014;15(1):45-53.
83. Hardardottir I, Kunitake ST, Moser AH, Doerrler WT, Rapp JH, Grunfeld C, et al. Endotoxin and cytokines increase hepatic messenger RNA levels and serum concentrations of apolipoprotein J (clusterin) in Syrian hamsters. *J Clin Invest*. 1994;94(3):1304-9.
84. Rosenberg ME, Girton R, Finkel D, Chmielewski D, Barrie A, 3rd, Witte DP, et al. Apolipoprotein J/clusterin prevents a progressive glomerulopathy of aging. *Mol Cell Biol*. 2002;22(6):1893-902.
85. Gilmore TD, Koedood M, Piffat KA, White DW. Rel/NF-kappaB/IkappaB proteins and cancer. *Oncogene*. 1996;13(7):1367-78.
86. Santilli G, Aronow BJ, Sala A. Essential requirement of apolipoprotein J (clusterin) signaling for IkappaB expression and regulation of NF-kappaB activity. *J Biol Chem*. 2003;278(40):38214-9.
87. Foster EM, Dangla-Valls A, Lovestone S, Ribe EM, Buckley NJ. Clusterin in Alzheimer's Disease: Mechanisms, Genetics, and Lessons From Other Pathologies. *Front Neurosci*. 2019;13:164.
88. Trougakos IP, Gonos ES. Chapter 9: Oxidative stress in malignant progression: The role of Clusterin, a sensitive cellular biosensor of free radicals. *Adv Cancer Res*. 2009;104:171-210.
89. Kim JH, Lee HY, Ban GY, Shin YS, Park HS, Ye YM. Serum Clusterin as a Prognostic Marker of Chronic Spontaneous Urticaria. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3688.
90. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. A possible contribution of elevated serum clusterin levels to the inhibition of digital ulcers and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(6):459-63.
91. Buquicchio R, Foti C, Loconsole F, Polimeno L, Ventura MT. Clusterin serum level: how does it affect psoriatic patients? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(3):785-9.
92. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):497-501.
93. Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 1991;71(3):242-4.
94. Schwager Z, Stern M, Cohen J, Femia A. Clinical epidemiology and treatment of lichen planus: A retrospective review of 2 tertiary care centers. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1397-9.
95. Kumar SA, Krishnam Raju PV, Gopal KVT, Rao TN. Comorbidities in Lichen Planus: A Case-control Study in Indian Patients. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):34-7.

96. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):198-202.
97. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Martínez MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: a cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(6):399-404.
98. Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1507-13.
99. Baykal L, Arica DA, Yaylı S, Örem A, Bahadır S, Altun E, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(5):439-45.
100. Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt H, Sahin S, Etikan I. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(4):430-4.
101. Dreier J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161(3):626-9.
102. Lai YC, Yew YW, Schwartz RA. Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):e295-304.
103. Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.* 2005;24(1):16-31.
104. Li D, Li J, Li C, Chen Q, Hua H. The Association of Thyroid Disease and Oral Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:310.
105. Mushtaq S, Dogra D, Dogra N, Shapiro J, Fatema K, Faizi N, et al. Cardiovascular and Metabolic Risk Assessment in Patients with Lichen Planus: A Tertiary Care Hospital-based Study from Northern India. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(2):158-66.
106. Padhi T, Garima. Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):299-305.
107. Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Martins da Silva B, Selores M. Framingham Risk Score underestimates cardiovascular disease risk in severe psoriatic patients: implications in cardiovascular risk factors management and primary prevention of cardiovascular disease. *J Dermatol.* 2013;40(11):923-6.
108. Koku Aksu AE, Saraçoğlu ZN, Metintaş S, Sabuncu İ, Çetin Y. Age and gender differences in Framingham risk score and metabolic syndrome in psoriasis patients: A cross-sectional study in the Turkish population. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(1):66-72.
109. Viard I, Wehrli P, Jornot L, Bullani R, Vechietti JL, Schifferli JA, et al. Clusterin gene expression mediates resistance to apoptotic cell death induced by heat shock and oxidative stress. *J Invest Dermatol.* 1999;112(3):290-6.
110. Shannan B, Seifert M, Boothman DA, Tilgen W, Reichrath J. Clusterin and DNA repair: a new function in cancer for a key player in apoptosis and cell cycle control. *J Mol Histol.* 2006;37(5-7):183-8.
111. Strocchi P, Smith MA, Perry G, Tamagno E, Danni O, Pession A, et al. Clusterin up-regulation following sub-lethal oxidative stress and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *Neurobiol Aging.* 2006;27(11):1588-94.
112. Yu W, Chen D, Wang Z, Zhou C, Luo J, Xu Y, et al. Time-dependent decrease of clusterin as a potential cerebrospinal fluid biomarker for drug-resistant epilepsy. *J Mol Neurosci.* 2014;54(1):1-9.
113. Shin YJ, Kim JH, Seo JM, Lee SM, Hyon JY, Yu YS, et al. Protective effect of clusterin on oxidative stress-induced cell death of human corneal endothelial cells. *Mol Vis.* 2009;15:2789-95.
114. Kim JH, Kim JH, Jun HO, Yu YS, Min BH, Park KH, et al. Protective effect of clusterin from oxidative stress-induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(1):561-6.
115. Fandridis E, Apergis G, Korres DS, Nikolopoulos K, Zoubos AB, Papassideri I, et al. Increased expression levels of apolipoprotein J/clusterin during primary osteoarthritis. *In Vivo.* 2011;25(5):745-9.
116. Kropáčková T, Šléglová O, Růžicková O, Vencovský J, Pavelka K, Šenolt L. Lower serum clusterin levels in patients with erosive hand osteoarthritis are associated with more pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):264.
117. Devauchelle V, Essabani A, De Pinieux G, Germain S, Tourneur L, Mistou S, et al. Characterization and functional consequences of underexpression of clusterin in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2006;177(9):6471-9.

118. Wei ZD, Sun YZ, Tu CX, Qi RQ, Huo W, Chen HD, et al. DNAJA4 deficiency augments hyperthermia-induced Clusterin and ERK activation: two critical protective factors of human keratinocytes from hyperthermia-induced injury. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2308-17.
119. Heo JY, Kim JE, Dan Y, Kim YW, Kim JY, Cho KH, et al. Clusterin deficiency induces lipid accumulation and tissue damage in kidney. *J Endocrinol*. 2018;237(2):175-91.
120. Seo HY, Kim MK, Jung YA, Jang BK, Yoo EK, Park KG, et al. Clusterin decreases hepatic SREBP-1c expression and lipid accumulation. *Endocrinology*. 2013;154(5):1722-30.
121. Tobisawa S, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Saijo Y, Iizuka H. Prognostic factors in 105 Japanese cases of mycosis fungoides and Sézary syndrome: clusterin expression as a novel prognostic factor. *J Dermatol Sci*. 2013;71(3):160-6.
122. Sol IS, Kim YH, Park YA, Lee KE, Hong JY, Kim MN, et al. Relationship between sputum clusterin levels and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(5):688-95.
123. Sobeih AA, Behairy OG, Abd Almonaem ER, Mohammad OI, Mn Abdelrahman A. Clusterin in atopic and non-atopic childhood asthma. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(6):368-71.
124. Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, Komiyama K, Masuda S, Asuwa N, et al. Distribution and synthesis of apolipoprotein J in the atherosclerotic aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(4):665-72.
125. Gelissen IC, Hochgrebe T, Wilson MR, Easterbrook-Smith SB, Jessup W, Dean RT, et al. Apolipoprotein J (clusterin) induces cholesterol export from macrophage-foam cells: a potential anti-atherogenic function? *Biochem J*. 1998;331 (Pt 1)(Pt 1):231-7.
126. Shim YJ, Kang BH, Jeon HS, Park IS, Lee KU, Lee IK, et al. Clusterin induces matrix metalloproteinase-9 expression via ERK1/2 and PI3K/Akt/NF- κ B pathways in monocytes/macrophages. *J Leukoc Biol*. 2011;90(4):761-9.
127. Poulakou MV, Paraskevas KI, Wilson MR, Iliopoulos DC, Tsigris C, Mikhailidis DP, et al. Apolipoprotein J and leptin levels in patients with coronary heart disease. *In Vivo*. 2008;22(4):537-42.
128. Hoofnagle AN, Wu M, Gosmanova AK, Becker JO, Wijsman EM, Brunzell JD, et al. Low clusterin levels in high-density lipoprotein associate with insulin resistance, obesity, and dyslipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2528-34.
129. Koller L, Richter B, Winter MP, Sulzgruber P, Potolidis C, Liebhart F, et al. Clusterin/apolipoprotein J is independently associated with survival in patients with chronic heart failure. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):178-84.
130. Arnold T, Brandlhofer S, Vrtikapa K, Stangl H, Hermann M, Zwiauer K, et al. Effect of obesity on plasma clusterin, [corrected] a proposed modulator of leptin action. *Pediatr Res*. 2011;69(3):237-42.
131. Kloučková J, Lacinová Z, Kaválová P, Trachta P, Kasalický M, Haluzíková D, et al. Plasma concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of clusterin in obesity and type 2 diabetes mellitus: the effect of short-term hyperinsulinemia, very-low-calorie diet and bariatric surgery. *Physiol Res*. 2016;65(3):481-92.
132. Ataseven A, Kesli R, Kurtipek GS, Ozturk P. Assessment of lipocalin 2, clusterin, soluble tumor necrosis factor receptor-1, interleukin-6, homocysteine, and uric acid levels in patients with psoriasis. *Dis Markers*. 2014;2014:541709.
133. Ghazy A, Sadek a, kamel A, Tahoun A. Serum clusterin in psoriasis: relation to metabolic syndrome. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2020;1(7):64-8.
134. Holmannova D, Borsky P, Borska L, Andrys C, Hamakova K, Rehacek V, et al. Metabolic Syndrome, Clusterin and Elafin in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16).
135. Aghamajidi A, Raoufi E, Parsamanesh G, Jalili A, Salehi-Shadkani M, Mehrali M, et al. The attentive focus on T cell-mediated autoimmune pathogenesis of psoriasis, lichen planus and vitiligo. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):e13000.
136. Sonn CH, Yu YB, Hong YJ, Shim YJ, Bluestone JA, Min BH, et al. Clusterin synergizes with IL-2 for the expansion and IFN- γ production of natural killer cells. *J Leukoc Biol*. 2010;88(5):955-63.
137. Shim YJ, Kang BH, Choi BK, Park IS, Min BH. Clusterin induces the secretion of TNF- α and the chemotactic migration of macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;422(1):200-5.
138. Wang Y, Wang X, Zhao H, Liang B, Du Q. Clusterin confers resistance to TNF- α -induced apoptosis in breast cancer cells through NF- κ B activation and Bcl-2 overexpression. *J Chemother*. 2012;24(6):348-57.
139. Jeong S, Ledee DR, Gordon GM, Itakura T, Patel N, Martin A, et al. Interaction of clusterin and matrix metalloproteinase-9 and its implication for epithelial homeostasis and inflammation. *Am J Pathol*. 2012;180(5):2028-39.

140. Kujiraoka T, Hattori H, Miwa Y, Ishihara M, Ueno T, Ishii J, et al. Serum apolipoprotein j in health, coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006;13(6):314-22.
141. Ha J, Moon MK, Kim H, Park M, Cho SY, Lee J, et al. Plasma Clusterin as a Potential Link Between Diabetes and Alzheimer Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9).
142. e Campos TDP, da Cruz Rodrigues KC, Pereira RM, Anaruma CP, Dos Santos Canciglieri R, de Melo DG, et al. The protective roles of clusterin in ocular diseases caused by obesity and diabetes mellitus type 2. *Mol Biol Rep*. 2021;48(5):4637-45.
143. Ren L, Han F, Xuan L, Lv Y, Gong L, Yan Y, et al. Clusterin ameliorates endothelial dysfunction in diabetes by suppressing mitochondrial fragmentation. *Free Radic Biol Med*. 2019;145:357-73.
144. Bradley D, Blaszcak A, Yin Z, Liu J, Joseph JJ, Wright V, et al. Clusterin Impairs Hepatic Insulin Sensitivity and Adipocyte Clusterin Associates With Cardiometabolic Risk. *Diabetes Care*. 2019;42(3):466-75.

