



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**LİKEN PLANUS HASTALARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ
BELİRTECİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDYA KALINLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ERDOĞAN

ANKARA-2015



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ**

**CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AS A SUBCLINICAL
ATHEROSCLEROSIS MARKER IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS**

DR. MEHMET ERDOĞAN

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYŞE SAATCI YAŞAR

ANKARA 2015

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca tüm bilgi birikimini paylaşan, eğitimim boyunca her alanda destek veren, mesleki alandaki ve normal yaşamındaki duruşuyla her yönden örnek bir şahsiyet olan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Kardiyoloji Kliniği İdari ve Eğitim sorumlusu Prof. Dr. Engin BOZKURT'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca, hekimliğin manevi yönünü aşılayan ve temsil eden, her alanda desteğini hissettiren kardiyoloji kliniğinin değerli öğretim üyelerinden Prof Dr. Tahir DURMAZ'a;

Kardiyoloji alanındaki engin bilgi birikimi ve çalışma disiplini ile ufukumuzu genişleten, beyefendi kişiliğiyle örnek olan sayın Prof. Dr. Telat KELEŞ'e;

Herkese koşul gözetmeksizin yardımlarını esirgemeyen, mütevazı kişiliğiyle bizlere örnek olan Sayın Başhekimimiz Doç Dr. Murat AKÇAY'a;

Yetişmemde emeği geçen, Prof. Dr. Mehmet BİLGE, Doç. Dr. Emine BİLEN, Doç. Dr. Nihal AKAR BAYRAM, Doç.Dr. Hüseyin AYHAN, Yard. Doç. Dr. Hacı Ahmet KASAPKARA ve Kardiyoloji kliniğinin değerli uzman doktorlarına;

Bu çalışmanın planlanmasında ve gerçekleşmesinde emeği bulunan Doç. Dr. Ayşe SAATCI YAŞAR'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hayat boyu sevgi ve saygıyla hatırlayacağım tüm doktor arkadaşlarıma;

Beni sevgi ile büyütüp yetiştiren, desteklerini hep yanımda hissettiğim annem ve babama, kendileriyle gurur duyduğum varlıklarını her an yanımda hissettiğim kardeşlerim Ahmet ve Tugay ERDOĞAN'a;

Bana her koşulda desteğini esirgemeyen, hayatı benimle paylaşan ve hayatıma güzellikler katan sevgili eşim Rumeysa ERDOĞAN'a;

Teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet ERDOĞAN

ÖZET

LİKEN PLANUS HASTALARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ BELİRTECİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDYA KALINLIĞI

Amaç: Liken planus kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Literatürde kronik enflamasyon ile subklinik ateroskleroz arasındaki ilişki rapor edilmesine rağmen liken planus ile karotis arter intima medya kalınlığı (İMK) arasındaki ilişki daha önce değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı liken planus ve karotis arter İMK arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir

Metot: Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne Mart 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak liken planus tanısı konan 54 hasta ve kardiyoloji polikliniğe başvuran yaş ve demografik özellikler açısından benzer 51 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı gibi risk faktörleri, sistolik kan ve diyastolik kan basıncı düzeyleri, biyokimyasal, hematolojik ve ekokardiyografik parametreler ile karotis İMK karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza yaşları 19-74 arasında ve yaş ortalamaları 46.62 ± 13.87 yıl olan, 61'i kadın (%58), 44'ü erkek (%42) olmak üzere toplam 105 hasta alındı. Serum düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve trigliseride ait iki grup arasında bakılan değerlerde sayısal olarak farklılık izlense bile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p= 0.465, 0.784$). Buna karşı olarak ise serum yüksek dansiteli lipoprotein ve total kolesterol değeri liken planus grubu lehine olarak daha yüksek izlendi (sırasıyla $p= 0.009, 0.042$). Çalışma gruplarında karotis arter İMK, liken planus grubunda 0.9 ± 0.1 mm, kontrol grubunda ise 0.5 ± 0.1 mm olarak saptandı ($p < 0.001$). Liken planus hastalarında; hastalık süresi ile karotis arter İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon izlenmiştir ($r= 0.812, p < 0.001$)

Sonuçlar: Kalp hastalığı kanıtı olmayan liken planus hastalarında kontrol grubuna göre karotis arter İMK'in arttığını göstermiştir. Karotis arter İMK ölçülmesi ile liken planus hastalarında subklinik ateroskleroz erken tespit edilebilir. Liken planus hastalarında karotis arter İMK değerlendirmesi bu konuda ilk çalışmadır ve bu ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Liken planus, karotis intima medya kalınlığı, subklinik ateroskleroz, kronik enflamasyon



ABSTRACT

CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AS A SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS MARKER IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

Background: Lichen planus is a chronic inflammatory disease. Although the association between chronic inflammation and subclinical atherosclerosis has been reported in the literature, the relationship between lichen planus and carotid intima media thickness (IMT) has not been previously investigated. The aim of this study is to investigate the relationship between lichen planus and carotid IMT.

Method: 54 patients admitted to the Atatürk Research and Education Hospital Dermatology Clinic between March 2015 and September 2015 and diagnosed with lichen planus histopathologically or clinically are compared with a control group of 51 patients with similar demographic characteristics. Carotid IMT values of the patients in each group were compared with parameters such as body mass index, left ventricular ejection fraction, hypertension, diabetes mellitus, smoking, risk factors such as family history systolic blood pressure and diastolic blood pressure.

RESULTS: 105 patients with the age range of 19-74 (mean and standart deviation, 46.62 ± 13.87) were included in the study. 61 of the patients were women (58%) and 44 of the patients were men (42%). Low-density lipoprotein cholesterol and trigliseride levels were different among study groups the difference was not statistically significant (respectively $p = 0.465, 0.784$). In contrast, high-density lipoprotein and total cholesterol levels were observed higher in lichen planus compared to control subjects (respectively $p = 0.009, 0.042$). The carotid IMT value of lichen planus and control group was 0.9 ± 0.1 mm and 0.5 ± 0.1 mm respectively ($p < 0.001$). In patients of lichen planus; statistically significant and positive correlation was observed between disease duration and carotid IMT ($r = 0.812, p < 0.001$).

CONCLUSION: This study showed that carotid IMT values of lichen planus group was significantly higher than the control group. Carotid IMT can be used to detect subclinical atherosclerosis in lichen planus patients. This is the first study to evaluate the carotid IMT values of lichen planus patients in the literature and further studies with larger patient groups are necessary.

Key words: Lichen planus, carotid intima media thickness, subclinical atherosclerosis, chronic inflammation



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ATEROSKLEROZ.....	3
2.1.1 Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	4
2.1.1.1 Major risk faktörleri	4
2.1.1.2 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri.....	6
2.1.2 Ateroskleroz Etiyopatogenezi.....	8
2.1.2.1 Erken aterotromboz.....	8
2.1.2.2 İleri aterotromboz.....	12
2.2 LİKEN PLANUS.....	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Tarihçe	13
2.2.3. Epidemiyoloji.....	14
2.2.4. Etyopatogenez.....	14
2.2.5. Klinik Bulgular	17
2.2.6 Klinik Sınıflama.....	20
2.2.7 Tanı	26
2.2.8 Tedavi	27
2.2.9 Prognoz	29
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	36

3.1 HASTA SEÇİMİ	36
3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	36
3.3 TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI	37
3.4 LABORATUVAR	37
3.5 ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME	38
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57



KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
hs CRP	: Yüksek Sensitiviteli C Reaktif Protein
IFN	: İnterferon
İKA	: İnternal Karotis Arter
IL	: İnterlökin
İMK	: İntima Medya Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKA	: Komon Karotis Arter
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LP	: Liken Planus
MPV	: Ortalama Platelet Volümü
NCEP-ATP	: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OLP	: Oral Liken Planus
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
PUVA	: Psoralen Ultra Violet A
SHK	: Skuamöz Hücreli Kanser
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SV	: Sol Ventrikül
SVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
TA	: Tansiyon Arteryel
TG	: Trigliserid
tPA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TLR	: Toll-Like Reseptörler
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UVA	: Ultraviolet A
UVB	: Ultraviolet B
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Okside LDL'nin Ateroskerozu Başlatan Özellikleri.....	9
Tablo 2. Arteriyel ultrasonografik morfoloji sınıflaması	33
Tablo 3. Çalışma popülasyonuna ait bazal karakteristik ve demografik özellikler.....	40
Tablo 4. Liken tiplerini ve hastalık süresini gösteren tablo.....	42
Tablo 5. Çalışma grubunun laboratuvar değerleri ve karşılaştırılmaları	42
Tablo 6. Çalışma gruplarının konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri.....	44
Tablo 7. Çalışma gruplarının karotis intima medya kalınlıkları.....	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. İntima medya kalınlığı ölçümünün şematik görüntüsü	31
Şekil 2. Solda normal karotis media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter	32
Şekil 3. Ön ve arka duvarın ultrasonografik görünümü.....	32
Şekil 4. Karotis intima medya kalınlığının ölçülmesi.....	33
Şekil 5. Liken hastalarında karotis arter İMK ile hastalık süresi arasındaki ilişki	46
Şekil 6. Liken hastalarında karotis arter İMK ile NLR arasındaki ilişki	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus; etiyolojisi bilinmeyen deri, mukozalar, saç ve tırnağı etkileyen, T-lenfositler vasıtasıyla gecikmiş tip hücrel immün yanıtın major rol oynadığı tek başına veya grup halinde papüllerle kendini gösteren kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Enflamasyon zemininde serum LDL kolesterol ve TG değerlerinde yükselme, HDL seviyelerinde azalma gibi lipid metabolizma bozuklukları gelişebilmektedir(2). Kronik enflamasyon, lipid bozuklukları ve oksidatif stres durumları kardivasküler hastalıkların prevalansını artırmaktadır (2). Liken planus hastalarında dislipidemi, diyabet ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki müküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ile bağlantılı hastalıklar global olarak 45 yaş altındaki kişilerde en önemli ikinci ölüm sebebi olup, 45 yaşın üzerinde ise en sık ölüm sebebidir. Bütün yaş grupları dikkate alındığında ise morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir, ve giderek görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle çoğu araştırmacı, ateroskerozu organ etkilenmesi yapmadan tanı koyabilmek ve hastalığın yaygınlığını belirleyebilmek amacıyla çeşitli metotlar bulmuşlardır. Aterosklerozun klinik belirtileri meydana geldiğinde etkilenme sıklıkla ileri evrededir ve bu seviyeden sonra uygulanan girişimler çoğunlukla palyatif veya sekonder korumaya yöneliktir (3). Oysa klinik belirtiler meydana gelmeden önceki fazda, arteryel duvarda bir dizi değişimler ortaya çıkmakta ve bu bulgular ateroskerozu erken evrede tanı koymamıza yardımcı olabilir. Koroner vasküler sistem en ciddi tutulum yeri olup, morbidite ve ölümün en mühim nedenidir. Bu durum, erken evre tanısı daha da mühim kılmaktadır.

Aterosklerozda semptomlar ortaya çıkmadan evvel en önemli değişiklikler tüm arteryel yatakta gözlenen endotel fonksiyon bozukluğu ve intima-media duvarındaki kalınlaşmalardır (4). İntima-mediadaki kalınlaşmalar ucuz, kolay ve non-invaziv teknikler ile saptanabilmektedir. Böylelikle hastalık daha da ilerlemeden gereken tedavi modaliteleri tatbik edilebilir. Aterosklerozun subklinik evresinde atardamar duvarının intima media tabakasında kalınlaşmalar olmaktadır. Bu durum hem koroner vasküler

sistemde hem de periferik vasküler sistemde karşımıza çıkmaktadır. Karotis arterler incelenerek periferik damarlar hakkında mükemmel fikir elde edilebilir. Bundan ötürü invazif olmayan teknikler ile kalınlaştığı saptanan karotis arter intima-media kalınlığı (İMK), çoğu araştırmada koroner arter hastalığının (KAH) varlığını veya yokluğunu öngörmüştür (5,6). Diğer yandan karotis arter İMK, KAH yönünden yüksek riskli kişileri saptayabilir (7). Ayrıca primer ve/veya sekonder korunma tekniklerini ve KAH'ın prognozunu inceleyen klinik araştırmalarda, İMK fazlaca sonlanım noktası olarak da kullanılmıştır (8). Karotis arter İMK artışın belirlenmesi, henüz yeterli seviyede günlük pratik uygulamaya dahil edilmemiştir. Non invazif ve ucuz bir yöntem olan karotis intima-media ölçümünün literatürde daha önce yapılan çalışmalarda KAH'ı öngörmede anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kronik enflamatuvar bir hastalık olan liken planus hastalarında subklinik ateroskleroz riskinin karotis İMK ile bağlantısını araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ATEROSKLEROZ

Kalp ve damar hastalıkları tüm dünyada yetişkinlerde en önemli ölüm ve sekel sebeblerinden birisidir. Kalp-damar hastalıklarından en sık görüleni aterosklerotik vasküler hastalığı ve komplikasyonlarıdır. Ateroskleroz patogenezinde kompleks mekanizmaların etkin olması, yakın zamana dek altta yatan nedenlerin tam ortaya çıkarılmasını zorlaştırmıştır. Bu karmaşık mekanizmaları tanımlayabilmek için hiperlipideminin, hiperkoagülabilitenin, oksidatif stresin, endotel fonksiyon bozukluğunun, enflamasyonun ve enfeksiyonun öncelikli rol oynadığını ile ilgili hipotezler mevcuttur. Güncel verilere göre ateroskleroz birden çok faktörlerin rol oynadığı, başlangıçtan ilerlediği döneme dek her aşamasında kronik enflamasyonun ön planda olduğu, multiple basamaklı ve her risk faktörünün altta bulunan enflamatuvar prosesi ivmelendirerek daha da artırdığı bir hastalıktır (9). Kronik enflamasyon, aterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesi üzerine olan etkisinin yanında, plak rüptürü ve pıhtı oluşumunda da etkili olmaktadır (10).

Ateroskleroz sıklıkla orta çaplı elastik arterler olmak kaydıyla tüm arteriyel sistemi etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. En sık etkilenen damarlar aort, karotis, koroner ve periferik arterlerdir (11). Hastalık sıklıkla genelde jüvenil dönemden başlayıp ve ortave geç yaş dönemlerinde klinik problemlerin meydana geldiği ilerleyici durumdur. İntimal düz kas hücre birikimi ve çoğalması, makrofaj ve T lenfositlerin göçü, kollagen, elastin, fibronektin ve proteoglikanlardan zengin bağ dokusu matriksi, hücre içinde ve çevre bağ dokuda serbest kolesterol ve kolesterol esterleri şeklinde lipid depolanması ile kendini gösteren bir durumdur (12). Bahsedilen bu bileşenler farklı planlarda farklı oranlarda bulunabilmektedir ve lezyonların farklı yapıda olmasına sebep olmaktadır. Bu patofizyolojik süreç sıklıkla intima tabakasını etkilemek ile birlikte medya ve adventisya tabakalarında da ikincil değişiklikler gözlenebilmektedir.

Yağlı çigilenmeler aterosklerozun primitif dönemini oluşturur ve erken çocukluk dönemlerinden itibaren görülmeye başlanır. Erişkin yaşlara doğru daha ileri lezyonlar oluşmaya başlar. Yaşlanma ile birlikte seneler boyu ilerleyen aterosklerotik

plaklar koroner arterlerde stenozlara sebep olarak veya plakların ani rüptürü neticesinde akut koroner sendromlara neden olabilmektedir (9).

2.1.1 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozla alakalı yapılan araştırmalarda ve analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörler major risk faktörü olarak adlandırılmaktadır. Major risk faktörleri toplumdaki risk artışının %90'ından mesuldür (13).

2.1.1.1 Major risk faktörleri

1. **Yaş:** Amerikan Kalp Derneği rehberlerinde erkeklerde 45 yaş ve üzerinde, bayanlarda ise 55 yaş ve üzerinde olmak mühim bir risk etmenidir.
2. **Cinsiyet:** Erkek cinsiyete sahip olmak çoğu araştırmada bağımsız bir risk faktörüdür. Ateroskleroz erkeklerde 10 veya 20 yıl daha erken oluşmakta ve görülme sıklığı kadınlara kıyasla 3-6 kat fazla olmaktadır.
3. **Aile hikayesi:** Ailede veya birinci derece yakınlarından erkek cinsiyette 55 yaşın, kadın cinsiyette 65 yaşın altında koroner arter hastalığının var olması major risk etmenidir. Ailede erken dönemde aterosklerotik kalp damar hastalığı olanlarda kendilerinde erken dönemde ateroskleroz görülme sıklığı 12 kat artmıştır.
4. **Sigara:** Modifiye edilebilen faktörler arasında en önemlilerindendir. Sigara maruziyeti, endotel disfonksiyonu, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini azalması, fibrinojen seviyesinin ve platelet fonksiyonlarını artması ve ikincil polisitemiyi ile ilişkilidir. Bu nednele sigara protrombotik bir tesir oluşturmaktadır. Sigara kullanmayan kişilerde bile pasif içiciliğin koroner arter hastalık riskini yükselttiği gözlemlenmiştir (14). Sigaranın terkedilmesiyle KAH riski %36 düşmektedir (15).
5. **Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda sistolik ve diyastolik tansiyon yükselmelerinin KAH riskini yükselttiği gösterilmiştir. Daha önceden kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü olan bireylerde ölüm ve inmeyi arttırıcı tesiri daha fazladır (16). Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg

ve/veya diastolik 85-89 mmHg) tansiyonun riski iki kat fazlalaştırdığı gösterilmiştir (17). Diyastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg azalma sayesinde stroke'da % 63, KAH riskinde %46 düşüş gösterilmiştir.

6. Hiperlipidemi: Plazma lipid artışı ile aterosklerotik vasküler hastalık oluşumu arasında devamlı, aşamalı ve güçlü bir bağlantı olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Düşük yoğunluktaki lipoprotein (LDL) kolesterolün en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. LDL kolesterol seviyelerinin azaltılmasının sadece KAH riskini düşürmediği aynı zamanda KAH ile ilişkili ölüm ve sekeli anlamlı seviyede düşürdüğü gösterilmiştir.

NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme- Adult Treatment Panel III) ölçütleri gereğince total kolesterol seviyesinin 200 mg/dl altında olması normal seviyeler olurken, 240 mg/dl'dan daha yukarı olması yüksek kolesterol olarak tanımlanmıştır. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesi erkeklerde 40 mg/dl'nin altında kadınlarda ise 50 mg/dl'nin altında olması düşük olarak adlandırılırken her iki cinsiyette 60 mg/dl'nin üzeri seviyeleri yüksek HDL kolesterol olarak adlandırılmaktadır. Yenilenen NCEP-ATP III datalarına göre yüksek riskli popülasyon olarak kabul edilen, KAH, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması ve karotis arter hastalığı gibi KAH muadili farklı bir aterosklerotik vasküler hastalığı, diyabetes mellitus ya da iki veya daha fazla major risk etmeni olup, Framingham risk sınıflaması neticesinde on yıllık KAH riskinin %20'nin yukarısında olan kişilerde LDL kolesterol seviyesi 100 mg/dl'nin üzerinde ise LDL kolesterol azaltıcı terapinin hayat tarzı değişiklikleri ile beraber başlanabileceği ve bu grupta optimal LDL kolesterol hedefinin 70 mg/dl altı olacak şekilde lipid düşürücü medikal tedavisinin planlanmasının gerektiği belirtilmiştir. ATP III kriterlerine göre 2 veya daha fazla risk etmeni olan, KAH için 10 yıllık riskinin %10-20 olduğu orta dereceli risk grubundaki bireylerde LDL kolesterol seviyesi 130 mg/dl ve üzerinde ise LDL kolesterol azaltıcı terapinin başlanabileceği ve bu kişilerde LDL kolesterol hedefinin 100 mg/dl'nin altı olacak şekilde lipid azaltıcı ilaç terapi başlanmasının doğru olacağına karar vermişlerdir. Major risk faktörü sayısı ikiden az olan ve Framingham risk sınıflamasına göre 10 yıllık KAH riskinin %10'un altı olan düşük riskli kişilerde LDL kolesterol seviyesi 160 mg/dl'den daha düşük olması hedeflenmiştir (13, 14).

7. Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Diyabetes mellitus (DM) KAH muadili olarak kabul görülmektedir. DM varlığı KVH riskini 2 ile 8 kat arasında arttırmaktadır. KVH riski DM ortaya çıkmadan önce başlamaktadır. İnsülin direnci de KVH yönünden major bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Metabolik sendrom, insülin rezistansı ile birlikte olan trunkal obezite, glukoz intoleransı veya DM, hiperlipidemi, hipertansiyon ve KAH gibi sistemik hastalıkların kombinasyonu şeklinde fatal bir endokrin bozukluktur (18, 19). Uluslararası Diyabet Vakfı (2005) rehberine göre trunkal obezite ile beraber başka risk etmenlerinden en az ikisinin varlığı metabolik sendrom olarak adlandırılır. Trunkal obezite için bel çevresinin erkeklerde 94 cm bayanlarda ise 80 cm'nin yukarısında olması ölçüttür. Diğer risk etmenleri; trigliserid seviyesinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması, HDL kolesterol seviyesinin erkeklerde 40 mg/dl, bayanlarda ise 50 mg/dl'nin altında olması, sistolik kan basıncının 130 mmHg diyastolik kan basıncının 85 mmHg'nin üzerinde olması, açlık glukoz değerinin 100 mg/dl'nin üzerinde olması kriter olarak kabul edilmektedir. KAH olan kişilerin % 53'ünde aynı zamanda metabolik sendrom bulunmaktadır.

2.1.1.2 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

Kolesterol seviyesi önemli olmasına rağmen miyokart infarktüslerinin yarısı belirgin dislipidemisi olmayanlar kişilerde karşımıza çıkmaktadır. Erkekler cinsiyetin %15'inde, kadın cinsiyetin ise %19'unda hiç bir geleneksel risk etmeni olmadığı görülmüştür (20). Vasküler risk saptanmasının geliştirilmesine gereksinim vardır ve bu nedenle bilinmeyen risk etmenlerinin saptanabilmesi için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

1. Homosistein: Metionin metabolizması ile alaklı genetik bozukluklar, önemli derecede homosistein yükselmelerine (plazma düzeyinin 100 mmol/L'un üzerinde olması) sebep olarak erken dönem atero-tromboz ve venöz tromboemboli riskini yükseltmektedir. Popülasyonda ılımlı ve orta seviyede homosistein yükselkliği (plazma düzeyinin 1 mmol/L'un üzerinde olması) folik asitin perhizle alınımının yetersiz olmasından dolayı olarak fazlaca karşımıza çıkmaktadır (21). Homosistein düzeyleri

folat antagonisti tedavisi (metotreksat ve karbamazepin) hipotiroidizm veya renal yetmezlik sebebiyle bozulmuş homosistein metabolizmasına bağı olarak artabilmektedir. Güncel rehberler homosistein seviyesinin rutin çalışılmasını önermemektedir. Homosistein seviyesinin belirlenmesi; klasik risk faktörleri olmayan, renal yetersizliği, erken ateroskleroz, erken yaşta ailede kalp krizi veya stroke hikayesinin olduğu özgün kişiler için önerilebilir. İkincil koruma araştırmalarında artmış homosistein seviyelerinin kötü gidişat ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir (22).

2. C Reaktif Protein: Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP), bireylerde sistemik enflamasyon işaretleyicisidir. Hepatositlerde oluşturulmasına rağmen, aterosklerotik plakta ve endotelde de oluşturulur. Meydana gelmesi makrofajların ve interlekin 1-6'nın stimülasyonu ile hızlanır. hsCRP'nin arttığı durumlar arasında DM, hipertansiyon, uyku apnesi, metabolik sendrom, renal yetersizlik ve diğer enflamatuvar süreçler bulunmaktadır. Koroner olay geçirmesi açısından hsCRP yüksekliği bağımsız bir belirteçtir.

Güncel pratikte koroner olaylar açısından orta seviyede risk kategorisinde olan bireylerde hsCRP çalışılması önerilebilir. Artmış hsCRP seviyeleri bu kişilerin yüksek risk grubuna olarak adlandırılmasına neden olabilmekte ve bu kişilerde daha yoğun bir kolesterol seviyesine odaklanılmasına sebebiyet vermektedir. KAH olan kişilerde de hsCRP düzeyi ileride meydana gelebilecek kalp krizi, ölüm ve perkütan koroner girişim sonrası re-stenoz için bir öngördürücüdür (23).

3. Fibrinojen ve D-Dimer: Kan fibrinojen seviyesi trombosit toplanmasına ve kan likiditesine etki eder, plazminojen ile birleşmesiyle, etkileşime girer ve trombin ile birlikte pıhtı oluşumunun nihai evresini sonuçlandırır. Fibrinojen düzeyleri DM yaş, obezite, sigara, serum kolesterol seviyesi, alkol maruziyeti, egzersiz seviyesi ile bağlantılıdır (24). Tıpkı CRP'ye benzer bir akut faz reaktanıdır ve enflamatuvar cevap ile seviyesi yükselir. Framingham araştırmalarında fibrinojen seviyesi ile ileri dönemde kardiyovasküler risk arasında anlamlı bağlantı belirlenmiştir (25). Fibrinojen seviyelerinin belirlenmesinde standardizasyonun yetersiz olması, çoğu araştırmada CRP'ye göre öngördürücülük değerinin daha düşük olması, seviyelerinin düşürülmesinin klinik sonuçları faydası olmaması sebebiyle fibrinojenin günlük pratikte kullanılması sınırlıdır.

Fibrinoliz markerları, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) arasındaki bozulmuş denge fibrinolizise sebep olmaktadır. PAI-1 seviyeleri sabah vakitlerinde zirveye ulaşır. Sabah vakti trombosit aktivitesinde yükselme ile birlikte PAI-1'in artmasıyla hipofibrinolitik bir ortam meydana gelir. Kalp krizindeki sabah vakitlerindeki yükselmiş riske katkıda bulunur. Viseral obezite PAI-1 inşasının hızlanmasına sebep olur. İnsülin direncine hipofibrinolizis eşlik eder. Metabolik sendrom varlığında PAI-1 seviyeleri tıpkı CRP gibi kardiyak olayların ve DM gelişiminin prediktörüdür (26). Fibrinolitik markerların konvansiyonel risk etmenlerine ilave çalışılmasını destekleyen veri yoktur. PAI-1 aktivitesinin doğrudan belirlenmesi klinik pratikte güçtür ve spesifik antikoagülanlar, ile flebotomi yöntemi ile yapılabilir.

4. Lipoprotein-a: Apo(a) proteinine disülfid bağlantısıyla bağlı LDL kolesterol ve Apo B-100 bileşimini barındırır. Lipoprotein (a) ve plazminojen arasındaki etkileşim lipoprotein vücut tarafından fibrinolizisi engelleyebileceği ihtimalini düşündürmüştür. Son araştırmalar lipoprotein (a)'nın doku faktörü yolu ile birleşerek engellediğini ve PAI-1 üretimini arttırdığını ortaya çıkarmıştır (27). Çalışmaların meta-analizinde artmış lipoprotein seviyeleri olan bireylerin 1,6 kat daha yüksek riske sahip olduğunu göstermiştir (28). Lipoprotein(a)'nın risk işaretleyicisi olarak pratikte çalışılması hiperfibrinojenemi veya hiperhomosisteineminin birlikte olduğu durumlar, KAH veya böbrek yetersizliği olanlar, DM veya dislipideminin olduğu yüksek riskli bireylerde kullanımının faydalı olduğu bildirilmektedir (29).

2.1.2 Ateroskleroz Etiyopatogenezi:

2.1.2.1 Erken aterotromboz

Patolojik araştırmalar atardamar duvarında ateroskleroz ile bağlantılı erken dönem farklılaşmalara dair veriler takdim etmektedir. Bebeklerin %45'inin intima-mediasında kolesterol varlığının en erken bulgusu olan izole köpük hücreleri (makrofajlar) gösterilmiştir. Yetişkinlik dönemi ile beraber bu köpük hücrelerinin toplanmasına hücre dışı matriks ve düz kas hücrelerindeki lipid damlacıkları eşlik

etmektedir. Yağlı çizgilenme olarak adlandırılan bu lezyonlar 12-14 yaş dönemindeki kişilerin %65 inde oluşmaktadır. Otuzlu yaşlarda düz kas hücreleri ve kollajenden meydana gelen kılıfla beraber fibröz-aterom plakları oluşmaktadır. Bahsi geçen fibröz kılıfların gelişimi sıklıkla yavaştır.

Endotel disfonksiyonu: Endotel vasküler duvarının anti-enflamatuvar, mitoz bölünebilen ve kasılma etkinliklerinin yanında vasküler lümendeki hemostatik prosesi de kontrol eden dinamik otokrin ve parakrin bir organdır (29). Nitrik oksid üretiminde düşüş ile karakterize endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığında, dolaşımdaki lipoproteinlerin vasküler duvara geçişi ve oksidasyonu kolaylaşmakta, monosit göçü fazlalaşmakta, enflamasyon başlatılmakta, düz kas hücre çoğalması, hücre dışı matriks birikimi, damar daralması ve tromboza yatkınlık artmaktadır (30). Yüksek kan basıncı, dislipidemi, DM ve sigara gibi risk etmenleri endotel fonksiyon bozukluğu ile bağlantılıdır. Endotel hücreleri meydana gelen yerel gerilim kuvvetlerine karşı türlü hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonuna sebebiyet vermektedir. Bu moleküller monositlerin aktive olmuş endotel hücrelerine toplanmasına ve yapışmasına neden olmaktadır (11, 31).

Lipoprotein transportu ve proteoglikanlar: LDL kolesterol atardamar endoteline yayılmakta ve intima mediaya kadar ilerlemektedir. İç elastik lamina ile endotel hücrelerinin bazal membranı arasındaki mevcut proteoglikanlar ile okside LDL kolesterol arasındaki bağlantının (lipoprotein birikimi, intravasküler LDL toplanması ve enflamasyon) erken aterosklerozda belirgin rolü vardır (32). LDL kolesterolün oksidatif değişimi makrofaj alımına ve kolesterolün hücrel retansiyonuna neden olmaktadır. Okside olmuş LDL kolesterolün ateroskleroza tetikleyen ve ilerlemesine sebebiyet veren karakteristikleri Tablo 1’de sunulmuştur (9).

Tablo 1. Okside LDL’nin Ateroskleroza Başlatan Özellikleri

Makrofajlar vasıtasıyla çabucak içeri alınırlar
Dolaşımdaki monositler ve T hücreleri için kimyasal çekicidir

Monositlerin ayrımlaşmasını kolaylaştırır

Endotel hücrelerinin makrofaj koloni uyaran etmenin serbestleşmesine olanak verir

İmmün özelliği vardır

Endotel hücreleri de içeren türlü hücre gruplarına yönelik sitotoksiktir

Metalloproteazların aktivasyonunu sağlar

Düz kas hücrelerinin apoptozisini başlatır.

Hücre içi lipid peroksidazların indüklediği oksidasyon prosesi ve lipid peroksidasyonu plazma zarının bir parçası olan lipid yapısını deforme etmektedir ve yağ asitlerinin meydana gelmesine sebep olmaktadır. Reaksiyonlar neticesinde ortaya çıkan lipoperoksidler plazma zarına toksiktir ve apolipoprotein B ve fosfolipidlere ile etkileşerek LDL'nin kendi alıcısı ile temas etmesine mani olmaktadır (11). LDL kolesterol oksidizasyonu ile nativ reseptörlerine bağlanamamaktadır. Okside LDL'de mevcut olan lisofosfotidilkolin makrofajlar için güçlü bir kimyasal yönlendiricidir. Lisofosfotidilkolin, endotel üzerinde mevcut olan ve monosit yapışmasına neden olan vasküler hücre adezyon moleküllerinin (intersellüler adezyon molekülü ve ICAM-1 gibi) üretimini çoğaltmaktadır. Makrofaj tarafından alınan oksidize LDL kolesterol monosit mobilitesini engellemektedir. LDL kolesterolü içine alan makrofajlar köpük (foam) hücrelerine transforme olmakta ve bu durum sürmektedir.

İmmün teori-doğal ve adaptif bağışıklık yanıtı: Yakın zamanda aterosklerozun oluşmasında hem nativ hem de adaptif immün sisteminin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (33). Doğal immün mekanizmalar mikroorganizma veya patojenle karşı karşıya kaldığında verilen ilk enflamatuvar cevabı oluşturmaktadır. Bu immün cevapta sıklıkla makrofaj ve dendritik hücreler başrolde. Çöpçü (scavenger) ve toll-like reseptörler (TLR) aterotrombozda doğal bağışıklığın en önemli reseptörlerinden biridirler (34). Nativ immün cevabın ilk aşamasında, çöpçü alıcılar SR-A ve CD36 oksidize olmuş LDL kolestrolü hücre içine alarak makrofajın köpük hücresi formasyonuna neden olur. Başka yönden, bu mekanizma NF-kappa-B nükleer transkripsiyonel etmenini tetikleyerek, monosit göçümü ve makrofaj /köpük hücre

meydana gelmesine neden olan türlü kimyasal çekicileri (monosit kemoatraktan protein-MCP-1, lökotrien B4, monosit koloni uyarıcı faktör) aktive etmektedir. Makrofaj ve köpük hücre formasyonunda sitokinler aracılığıyla düz kas hücrelerinin uyarılmasına ve buna bağlı olarak da ekstrasellüler matriks ve fibroze sebeb olmaktadır (11). TLR-4, bakteriyel lipopolisakkaritlere yönelik bir alıcıdır ve doku harabiyeti esnasında sentez edilen ve hastalığın erken evresinde oto-antijen olarak görev yapan vücut tarafından üretilen ısı-şok proteinlerini ve hücrel fibronectini ayırt etmektedir. Bu alıcılar koroner plaklarda, intima mediada, adventisyada, fibroblastlarda ve makrofajlarda var olmaktadır. TLR-4 reseptörünün tetiklenmesi ile birlikte türlü sitokinlerin mRNA'ları uyarılmaktadır. Bunun dışında hayvan modellerinde adventisya tabakasındaki TLR-4 reseptör uyarılmasının neointimal hiperplaziye neden olduğu gözlemlenmiştir (35).

Güncel veriler TLR-4'ün aterotrombozun erken dönemi dışında, ilerlemesinde ve yaygınlaşmasında remodelling'inde görev aldığını düşündürmektedir. Alistırılmış immün sistem nativ immün sistemine kıyasla daha özeldir. Adaptif immün sistem, T ve B hücre alıcılarının ve yabancı antijenleri karakterize eden immünglobülinlerin meydana gelmesine neden olan düzenli immün cevabı barındırmaktadır. Modifiye lipoproteinler, ısı-şok proteinleri, beta 2 glikoprotein 1b ve enfeksiyona neden olan patojenler adatif immün sistemini aktive edebilir. Uyarılmış T lenfositler ateroskleroz gelişimine katkısı olan türlü sitokinlerin serbestleşmesine sebebiyet vermektedir. CD4 pozitif T helper lenfositlerin alt grubu olan T- helper 1 lenfositler, interferon gama, lenfotoksin, CD-40 ligand ve tümör nekrozis alfa gibi inflamasyonu başlatıcı sitokinlerin ortaya çıkmasına neden olarak plağın stabilizasyonun bozulmasına sebeb olmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. Sitotoksik T lenfositler (CD-8) fas-ligand ve başka sitotoksik etmenler vasıtasıyla hücre ölümüne ve hedeflenen hücrelerin (makrofaj, düz kas ve endotel hücresi gibi) apoptozis ile yok olmasını sağlamaktadır (11). Bunların ortadan kaybolması plağın ilerlemesine, karasızlaşmasına neden olmaktadır. Aterosklerozun meydana gelmesinde ve oluşmasında bağışıklık sisteminin öneminin ortaya çıkmasıyla beraber ateroskleroza karşı aşı geliştirme araştırmaları başlamıştır.

2.1.2.2 İleri aterotromboz

Sistemik enflamasyon ve aterosklerotik durumlara predispozan durumlar altında, monositlerin kimyasal yönlendirilmesi, kolesterol akümülayasyonu nekroze merkez alanında büyümeye ve fibröz başlık ortaya çıkmasına ve en son olarak da ilerlemiş ateroskleroza neden olacaktır. Bilhassa kolesterolden zengin plaklardaki aşırı enflamasyon ve metalloproteinaz sentezindeki fazlalaşma plak rüptürüne neden olmaktadır. Yakın zamanda vasküler remodelling ve kolesterol çekirdeğinin progresyonuna ve plak içi hemorajilere neden olan vazo-vazorumların yeniden damarlanmasının aydınlatılması ile strüktürel ve işlevsel karakteristikler de anlaşılmağa başlanmaktadır (11).

Egzantrik damarsal remodelling: Aterosklerotik plağın vasküler lümeninde anlamlı stenoza sebebiyet veren ve egzantrik şekilde vasküler duvarın laterale doğru genişlemesidir (35). Remodellinge uğrayan aterom plaklarının daha büyük kolesterol çekirdeği, daha az düz kas ve daha fazla makrofaj sızması ile karakterizedir (36). Aterom plakları vasküler lümenin merkezine değil de dışına doğru eksantrik şekilde genişlediklerinde intima-media ve adventisyada kayda değer farklılaşmalara neden olmaktadır. Türlü araştırmalar plaklarda remodelling ile matriks metalloproteinaz 2 ve 9 sentezinde aşıkâr yükselmelerin görüldüğü ve plak rüptürünün kuvvetli bir öngördürücüsü olan iç elastik laminanın harabiyete maruz kaldığını gözlemlemiştir.

Vazo-vazorumlar ile yeniden damar oluşumu: Normal vasküler duvarın kanlanması vasküler lümenin oksijen geçişi veya adventisya tabakasındaki vazo-vazorumlar vasıtasıyladır. Vasküler duvar kalınlığı etkili oksijen geçiş eşiğini geçince vazo-vazorumlar çoğalmaktadır. Oksidize LDL kolesterol vasıtasıyla uyarılmış makrofajlar sitokin sentezini fazlalaştırarak, neo-vaskülarizasyon oluşumuna sebebiyet vermektedir (37). Çoğalan aterosklerotik vazo-vazorumlar intima-medya tabakasını içeren ve kolesterolden zengin plağa doğru ilerlemiş yeniden damar oluşumuna sebebiyet vermektedir (38). Yapılan bir çalışmada aort damarında rüptüre olmamış plaklar ile rüptüre plaklar karşılaştırdıklarında rüptüre plaklarda yeniden damar oluşumun önemli seviyede yükseldiğini gözlemlemiştirlerdir (39). Neo-revaskülarizasyon

yanında monositlerden zengin enflamasyonun ve internal elastik laminadaki parçalanmasında da plak rüptürüne neden olabileceğini göstermişlerdir (40).

DM'li bireylerin aterom plaklarında mikrovasküler muhtevasında önemli ölçüde artış gözlenmiştir (40). Benzer şekilde DM hastalarının rüptüre plaklarında, DM olmayan kişilerin rüptüre plaklarına kıyasla yeniden damar oluşumunda artış saptanmıştır. Kolesterolde zengin plaklara göre fibrokalsifik plaklarda mikrovasküler niteliği daha az olarak belirlenmiştir (39). Ayrıca DM olan kişilerin fibrokalsifik plaklarında yeniden damar oluşumunun kaybolduğu görülmüştür. Bu durum aterom plağının kararlılığının bir işareti olabileceği fikri oluşmuştur (39). Aterom plağının kararlılığının adventisyadan köken aldığını gözlemleyen araştırmalar vardır. Bu veriler vazo-vazodilatörlerin reverse kolesterol transferinde olası bir güzergah olabileceğini düşündürmektedir. Hayvanlarda yapılan araştırmada aterom plağında lipid yükü azaldıkça yeniden damar oluşumu ve damarın adventisyasında gerilemenin ortaya çıktığı ampirik olarak gösterilmiştir.

2.2 LİKEN PLANUS

2.2.1. Tanım

Liken planus (LP) etiyojisi bilinmeyen deri, mukozalar, saç ve tırnağı etkileyen, T-lenfosit hücreleri vasıtasıyla gecikmiş tip sellüler immün yanıtın major rol oynadığı tek başına veya kümeler şeklinde papül özelliğinde kronik enflamatuvar bir durumdur. Sıklıkla ekstremitelerin fleksör yüzlerinde, müköz membranlarda ve genital bölgelerde yerleşen kaşıntılı, menekşe-mor renkli, poligonal, parlak ve düzgün yüzeyle lezyonlarla karakterizedir (41).

2.2.2. Tarihçe

LP ismi 1869 yılında ilk defa Erasmus Wilson aracılığıyla tanımlanmış olup aynı klinik durumu daha önce Hebra liken ruber ismi ile tarif etmiştir (41). LP lezyonundaki çizgileri ilk olarak Wickham tanımlamıştır. Histolojik özellikleri ise ilk defa 1909 yılında

Darier tarafından tanımlanmıştır. 1919 yılında ise Graham Little vasıtasıyla saçlı deri tutulumu tarif edilmiştir (42).

2.2.3. Epidemiyoloji

Tüm dünya ve tüm ırklarda görülmekle birlikte gerçek insidansı ve prevelansı bilinmemektedir. İnsidansı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekte olup kutanöz LP'nin erişkin popülasyonun yaklaşık %0,22-1'ini; oral LP'nin ise %1-4'ünü etkilediği bildirilmiştir (41,43). Belirgin bir ırk ayrımı yoktur (43). Çeşitli araştırmalarda hastalığın görülme sıklığının hem erkeklerde hem de kadınlarda benzer olduğu açıklansa da oral ve kutanöz LP hastalarının %65'inin kadın olduğu bildirilmiştir (44). LP her yaşta görülebilmek ile birlikte sıklıkla orta yaş erişkinleri etkilemektedir (45, 46). Çocuklarda ise LP görülme oranı düşük olup, tüm LP hastaları arasında % 1-3 olarak bildirilmiştir (47,48). Kutanöz LP hastalarının 3/4'ünde oral lezyonları da içine alan mukozal etkilenme karşımıza çıkmaktadır. Olguların %10-20'sinde hastalığın başlangıcında tek bulgu mukozal tutulum olabilir (41). LP'nin gelişimi mevsimsel ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (42). Çalışmalarda ailelerde ve monozygotik ikizlerde LP görüldüğü ayrıca ailesel LP insidansının tüm vakaların %1'i ile %11'i arasında değiştiği bildirilmiştir (49). Ailesel LP daha erken yaşta görülmekle birlikte daha atipik ve yaygın lezyonlarla daha şiddetli ve kronik seyretme eğilimindedir. (42, 49).

2.2.4. Etiyopatogenez

LP'nin etiyojisi tam bilinmemekle birlikte enfeksiyöz ajanlar, ilaçlar, kontakt alerjenler, otoimmün hastalıklar, malign neoplaziler, dislipidemi, genetik ve immunolojik nedenler ile stres, depresyon ve endişe gibi psikiyatrik etmenlerin neden olduğu düşünülmektedir (50, 51).

Ailesel LP vakaların bilinmesi hastalığın etiyojisi ve patogenezinde kalıtsal temayülün olabileceğini düşündürmektedir (49, 50). Hastalarda HLA-DR1 ve HLA-DQ1

sıklığında artış gözlenmiş olup kutanöz LP'nin HLA-DQ3 ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (42, 44, 50).

Enfeksiyona neden olan etmenler arasında sıklıkla virüsler araştırılmıştır. HCV enfeksiyonuyla LP bağlantısı ilk defa 1991 yılında tanımlanmış, ancak sonraki dönemde yapılan araştırmalarda HCV ile LP görülme insidansının coğrafik alanlara göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (52-54). Bu coğrafik farklılığın; farklı HLA tipleri gibi genetik faktörlerdeki çeşitliliğe ya da farklı HCV genotiplerinin liken planus gelişiminde patojenik potansiyellerinin değişkenliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (54). Yine, özellikle HBV aşısı sonrası gelişen liken planus vakalarının bildirilmiş olması, liken planus patogeneğinde HBsAg'nin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür (55). HHV-6, HHV-7, HSV, VZV, HPV liken planus ile ilişkisi gösterilen diğer virüslerdir (41, 50). Bunun dışında HIV, Helikobakter pilori, sifiliz, amebiyazis, kronik mesane enfeksiyonları ve inaktif influenza aşısı ile de birliktelikler bildirilmiştir (41, 42, 50, 56, 57).

Bazı ilaçların LP'ye neden olduğu ve var olan tabloyu ağırlaştırdığı bilinmektedir. Beta-blokörler (propranolol, labetolol), antihipertansif ajanlar (kaptopril, enalapril, prazosin, metildopa), diüretikler (klortiazid, hidroklortiazid), antimalaryal ilaçlar (klorokin, hidroksiklorokin gibi), steroid olmayan enflamasyon önleyici ajanlar (naproksen, indometazin, asetilsalisilik asit, ibuprofen), antibiyotikler (tetrasiklin, streptomisin), antifungaller (ketokonazol, griseofulvin), metaller (altın, arsenik, bizmut, cıva), antidepresanlar, antipsikotikler, antikonvülzanlar, bazı hipoglisemik ajanlar, TNF- α inhibitörleri, IFN- α ve penisilamin bu ilaçlardan bazılarıdır (41, 50, 58, 59).

LP'nin ortaya çıkmasında kontakt allerjenler de katkıda bulunabilir. Amalgam, bakır, çinko, nikel, altın ve başka metallere ya da Peru balsamı, limon yağı, mentol yağı gibi allerjenlere karşı gelişen lenfositik infiltrasyon klinikte LP lezyonlarına sebep olabilir (41, 42, 50). Bu hastaların %95'inde duyarlandıkları metal ile temasları kesildiğinde klinik olarak iyileşme saptanmıştır (41). Renkli film üretimiyle meşgul olan bireylerin

temas alanlarında LP lezyonları görülmekte, bunun kullanılan parafenilendiamin türevi olan maddelere karşı geliştiği tahmin edilmektedir (41, 42).

Ayrıca LP'nin alopesi areata, vitiligo, DM, ülseratif kolit, pernisiyöz anemi, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün bozukluklar ile beraber ortaya çıkması ve immünfloresan incelemelerde immünglobülinlerin saptanması bu durumun otoimmün olabileceğini tahmin ettirmiştir. LP'nin timoma ve myastenia gravis, morfea, dermatomiyozit, hipogamaglobülinemi, D-penisilamin tedavisi alan ve primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, dislipidemi ve serum homosistein artışı ile sonuçlanan durumlarda da beraber olduğu gözlenmiştir (42, 50, 60, 61).

LP'nin altta yatan bir malignite nedeniyle tetiklenen otoimmün reaksiyon olabileceği de düşünülmektedir. Paraneoplastik pemfiguslu hastalarda likenoid doku reaksiyonu bildirilmiştir. Tümör antijenlerine karşı hücrel immün yanıttan sorumlu otoreaktif T hücrelerinin epidermal antijenlerle çapraz reaksiyon vermesi sonucunda liken planus lezyonlarının oluştuğu düşünülmektedir (41, 42).

LP patogenezinde T-lenfosit aracılı gecikmiş tip hücrel immün yanıtın major rol oynadığı kabul edilmektedir. Henüz tam olarak bilinmeyen bir antijenin, T lenfosit aktivasyonuna ve Th1 yanıtına neden olduğu düşünülmektedir (41-45). Th1 CD4+ T hücrelerinin lokal olarak yoğun IFN- γ üretimi TGF- β 1'in immün baskılayıcı etkisini azaltır ve CD8+ Tc aktiviteyi artırır (51). Histopatolojik olarak liken planus lezyonundaki enflamatuvar infiltratta ana hücre komponentinin T lenfositler olduğu ve lamina propriyada CD4+ T lenfositlerin, epitelyal bazal membranda ise CD8+ T lenfositlerin yoğun olduğu gösterilmiştir (62). Aktive olan T lenfositlerden salınan IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi türlü sitokinler T lenfositlerin çoğalmasına ve bölgeye yığılmasına neden olur (41-45). IFN- γ bazal keratinositler ile LH'den hücrelerarası ICAM-1 ve VCAM-1'in ekspresyonunu artırır (42,44). ICAM-1 ve VCAM-1 aracılığıyla T lenfositlerin keratinositlere adezyonu ile vasküler yaktan enflamasyonun gerçekleştiği dokuya geçişi sağlanır (62). CD8+ sitotoksik T lenfositler ile oluşturulan keratinosit apoptozunda T hücre tarafından üretilen TNF- α 'nın keratinosit yüzeyindeki TNF- α

reseptörüne ve T hücre yüzeyinde eksprese edilen CD95L/Fas ligandının keratinosit membranındaki CD95/Fas'a bağlanması, T hücre tarafından salınan granzim B'nin perforin ile oluşturulan membran porları aracılığıyla keratinositlere girmesi gibi mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir. Tüm bu mekanizmalar keratinosit apoptozuna yol açan kaspaz kaskadını aktive etmektedir (51, 62, 63). Kemokinler proinflamatuvar sitokinlerdir. RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) kemokin ailesinin üyesi olup aktive T lenfositler, mast hücreleri ve oral keratinositlerce salınmaktadır (41, 51, 62). RANTES OLP'de lenfositlerin, monositlerin, mast ve NK hücrelerinin toplanmasında kritik role sahiptir (62). RANTES için hücre yüzey reseptörü olan CCR'ler; CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR9 ve CCR10 liken planusda tanımlanmıştır (50, 51, 64). OLP lezyonundaki T lenfositlerden salınan RANTES lezyona mast hücrelerinin çekilmesini ve mast hücre degranülasyonunu sağlamaktadır (51). OLP'deki mast hücre degranülasyonu ile salınan TNF- α ve kimaz lezyonel T lenfositlerden RANTES sekresyonunu arttırmaktadır. Bu siklik mekanizma ile OLP lezyonlarının kronik seyri açıklanabilir (51). TNF- α ayrıca T hücreleri ve mast hücrelerinde CCR1 ekspresyonunu da arttırmaktadır (65). Kimaz bir mast hücre proteazı olup MMP-9 aktivatörüdür. Ayrıca T hücrelerinden salınan MMP-9 aktivatörleri de pro MMP-9 aktivasyonu ile bazal membran hasarına neden olmaktadır (51, 65, 66). Liken planus lezyonlarındaki T lenfositlerin MMP-9 seviyesi periferik kandaki T lenfositlerden daha yüksek bulunmuştur (42). Kemik iliği nakli uygulanan kişilerde ortaya çıkan greft-versus host reaksiyonunda LP benzeri lezyonların gelişmesi de immün sistem aracılı otoimmün hipotezi desteklemektedir (41).

2.2.5. Klinik Bulgular

LP'nin primer deri lezyonu genellikle kaşıntılı, yüzeyi doğru, parlayan, çok köşeli, kızarık veya mor renkli, kimi zaman ortasında umblikasyon gösteren çapları iki mm. ve bir cm. arasında değişen papüllerdir. LP papülleri izole olabileceği gibi kümeleşip plaklar da meydana getirebilir. Çoğu lezyonun yüzeyinde 'Wickham striaları' diye isimlendirilen beyaz ağ morfolojisinde çizgilenmeler bulunmaktadır.

LP haftalar sonra morumsu papüllere dönüşen soluk eritemli maküllerle başlar. Bazen birkaç papülün başlangıç olarak görülmesini takiben akut yayılabilir. Akut yayılım

likan planus vakalarının üçte birinde görülebilir. Yaygın tutulum olan bireylerde yayılım zamanı başlangıçtan itibaren bir-dört ay arasındadır (42). Psoriasis gibi LP vakalarında da aynı şekilli yanıt ya da Koebner bulgusu görülür. Genellikle kaşıma gibi mekanik irritasyondan bir veya iki hafta sonra lineer lezyon gelişir. Termal irritasyon veya ultraviyole irradyasyonu gibi fiziksel faktörler LP'nin akut alevlenmesine yol açabilir. İzomorfik (aynı şekilli) yanıt sık olup LP vakalarının %50' sinde akut fazda görülmektedir (47). Lezyonlar sıklıkla kaşıntılıdır fakat karakteristik olarak lezyonların yüzeyinde ekzoriyasyon, krut ve sekonder enfeksiyon bulgularına nadir rastlanır (45).

LP lezyonları sıklıkla ekstremitelerin fleksural yüzeyinde bilateral ve simetrik olarak izlenir. Tipik dağılım alanları el bileği ve ön kolun volar tarafı, alt bacağın ekstansör yüzüdür. Gövde, lomber bölge, kalça ve boyunda da izlenebilir. Yüz tutulumu genellikle görülmez, palmoplantar tutulum nadirdir. El ve ayak tabanındaki lezyonlar daha sert ve sarımsı olabilir (67). İnverse liken planus genellikle aksilla, kasıklar ve meme altı gibi kıvrım yerlerini tutar (42). Ayak bileği ve krurisler hipertrofik liken planus için en yaygın tutulma yerleridir. Hipertrofik liken planus'de ana lezyonun etrafını çevreleyen poligonal papüller bulunabilir (50). Papüller izole veya kümeler şeklinde olabilirlerken doğrusal ya da halka morfolojisinde de karşımıza çıkabilirler. Doğrusal lezyonlar abrazyon izleri ve skarlar boyunca Koebner bulgusu nedeniyle oluşabilir. Lineer liken planus varyantı ise daha yaygın dağılımda olup Blaschko çizgilerini takip eder (68). Lineer lezyonlar sıklıkla çocuklarda ekstremiteler boyunca bulunabilir. Nadiren de olsa lineer form dermatomal olarak yerleşebilir ve bu klinik varyant zosteriform liken planus olarak bildirilmiştir. De novo olarak normal deriden ya da iyileşmiş herpes zoster enfeksiyonunun alanında zoster şekilli dizilim ile bulunabilir (50). Halka lezyonlar ise papüllerin toplanması veya major bir papülün çevresine doğru büyümesi ile gelişebilir, sıklıkla penis üzerinde bulunur ve atrofiye sebebiyet verebilir ve glans penisteki anüler lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Santral atrofinin aktif lenfositlerce üretilen elastaza bağlı olduğu bildirilmiştir (45).

Hastaların % 30-70'inde mukozal tutulum görülebilmektedir. Vakaların % 15-25'inde deri lezyonu olmadan hastalığın tek işareti olabilir (43). En sık mukozal yerleşim

yeri yanak mukozası olup sırasıyla daha az sıklıkta dil, dudaklar, diş etleri, damaklar, tonsiller, farenks, mide, rektum ve anal mukozaya kadar olan gastrointestinal yol boyunca karşımıza çıkabilir. Mesane, vajinal mukoza, konjuktiva, larenks, kulak zarı ve özefagus tutulumu da bildirilmiştir (43, 50, 69). Oral mukoza tutulumu erozyon ve ülser gelişmedikçe asemptomatiktir (42). Eroziv OLP yanma ve batma gibi yakınmalara sebep olabilir. Retiküler OLP klinik olarak en sık görülmektedir (44). Oral mukozadaki retiküler lezyonlar ağsı şekilde beyaz strialar ile görülebilmektedir. Yanakların mukozal tarafında, diş etinde ve dudak alanında da ortaya çıkabilmektedir. Dildeki lezyonlar ise normal mukozaya göre daha çökük, sert beyaz plaklar morfolojisindedir ve dorsaldeki lezyonlar disfajiye neden olabilir (50).

Genital alan etkilenmesi erkeklerin %25'inde ortaya çıkabilmektedir. Sıklıkla glans penis üstünde ve halkasal, bazen de çizgisel morfolojide görülebilir. Genital bölge tutulumunu kadınlardaki sıklığı bilinmemekle birlikte en sık vulva ve vajinada, oral mukoza lezyonlarına benzer şekildedir (43). Anogenital LP lezyonları klinik olarak çeşitlilik göstermekle birlikte en çok karşılaşılan ve tedavisi en güç olan lezyonlar eroziv olanlardır (70).

LP papülleri çoğunlukla planar şekilli olmasına rağmen, kıl folikülleri etrafında ara ara dikensi lezyonlardan meydana gelen kümeler oluşturur ve liken planopilaris adını alır. Liken planopilariste erken dönemde skalpte viyolase papüller, eritem ve deskuamasyon bulunurken daha sonra foliküler keratozun artmasıyla foliküler ünite içermeyen atrofik-skatrisyel lezyonlar gelişir (71). LP papülleri birkaç ay/yıl içerisinde görünüp kaybolarak iyileşme eğilimindedir. Fazla pigmentasyon veya iz ara ara da az pigmentasyon ile şifa bulabilir (41-43).

Çocuklarda LP vakalarında cinsiyet farkı görülmemekle birlikte daha çok kutanöz liken planus görülür. Skalp, tırnak, saç, mukoza tutulumu nadirdir. Çocuk vakaların dörtte birinde hipertrofik liken planus, üçte birinde ise mukozal tutulum görülmektedir (42, 48).

2.2.6 Klinik Sınıflama

Klinik sınıflama lezyonların çeşitliliği nedeniyle oldukça zor olup genel olarak lezyonların şekillerine, morfolojik karakteristiğine ve yerleştiği anatomik bölgeye göre yapılır.

a) Anatomik Alana Göre: Bu sınıflamada LP'nin bilindik papülleri arada belirlenemeyebilir.

Mukozal tutulum: Lezyonların %30-70'inde bu bölgenin etkilenmesi görülebilir. Olguların %15-25'inde deri hastalığı olmadan hastalığın yegane işareti mukozal tutulum olabilir (43). En sık mukozal yerleşim yeri yanak mukozası olup sırasıyla daha az sıklıkta dil, dudaklar, diş etleri, damaklar, tonsiller, farenks ve mideden rektum ve anal mukozaya kadar olan gastrointestinal yol boyunca izlenebilir. Mesane, vajinal mukozaya, konjunktiva, larenks, timpanik membran ve özefagus tutulumu da bildirilmiştir (43, 50, 69). Mukozal tutulum gösteren liken planus klinik olarak oral, oküler ve genital LP olarak sınıflandırılabilir.

Oral liken planus (OLP): OLP oral mukozanın en sık görülen non-enfeksiyöz hastalığıdır (51). Genel toplumun % 1-2'sinde karşımıza çıkmaktadır. Bütün LP hastaları içinde sadece OLP lezyonlarının saptanma sıklığı % 15-30'dur. Cilt lezyonlarını barındıran LP hastalarının % 65-70'inin ise birlikteliğinde oral lezyonlarının olduğu gösterilmiştir (41-43). Oral liken planus kadınları daha çok etkilemekte olup başlangıç yaşı genellikle 30-60 yaşlar arasındadır (72). Hastalığın etiolojisinde travma ve temas ile duyarlılaşmanın etkisi büyüktür. Diş malzemelerinin mekanik rolü, sigara maruziyeti, dental protezler, dudak, yanak koparma benzeri travmatize durumlar hastalığın başlamasına sebebiyet verebilir (50). Travma haricinde kalıtsal durumlar, psikosomatik bozukluklar, farmakolojik ilaçlar, hepatit-B aşısı, HCV enfeksiyonu, otoimmün tepkiler, yiyecek allerjileri, maligniteler, sklerozan kolanjit gibi sistemik hastalıklar da hastalığın nedeni olabilir (51, 62, 72). Oral LP klinik olarak retiküler, büllöz, eroziv, atrofik, papüler ve plak tip olarak gruplandırılır. OLP'nin en çok karşılaşılan türü retiküler tiptir.

Genellikle asemptomatiktir ve simetrik yerleşir. İyi sınırlı eritemli alanla çevrelenmiş beyaz-gri dantel benzeri çizgiler şeklindedir (50). En sık yanak mukozası ve dil tutulur. Eroziv tip ileri yaşlarda daha fazla izlenir ve çoğunlukla ağrılıdır, semptomatik ve kronik seyirlidir, skuamöz hücreli kansere (SHK) dönüşme riski vardır (42). Plak tip OLP nadir olup homojen beyaz yamaları lökoplakiden ayırt etmek zordur (50). Atrofik tipte yoğun bir kızarıklık olup daha çok diş etlerini etkiler eritroplakiye benzer şekilde ve sıklıkla yaşlılarda gözlenir (50). Büllöz tip çok nadirdir ve liken planus pemfigoides ile ilişkilidir (45).

Oküler liken planus: LP çok az sıklıkla oküler etkilenmeye neden olabilir. Fakat, izole halde konjonktivada izlenebilir ve sıklıkla skatrizan konjonktivite sebebiyet verir (42).

Genital liken planus: Erkek cinsiyette LP'nin genital etkilenmesi %25 olup en sık glans peniste anüler lezyonlar görülür. Kadınlarda genital tutulum lökoplaki, eritroplaki bazen erozyonla birlikte generalize deskuamatif vajinit şeklinde olabilir (42). Vulvar liken planusun eroziv, papuloskuamöz ve hipertrofik olmak üzere üç majör subtipi vardır (50). Oral ve genital tutulumun birlikte olduğu özel bir form vulvovajinal-gingival sendrom olarak isimlendirilmiştir. Dişeti ve dilde eritem, erozyon ve bazen beyaz retiküler plaklar mevcut olup ağrı ile ilişkilidir. Bu sendromda vulva ve vajina mukozasında erozyon, deskuamasyon ve buna bağlı yanma hissi, disparoni oral lezyonlarla eş zamanlı görülmektedir. Vulvovajinal gingival sendromlu olguların HLA DQB1 ile ilişkili olduğu bulunmuştur (73).

Tırnak Tutulumu: Tırnaklar liken planuslu hastaların % 10-15'inde etkilenmektedir. Liken planusun etkilediği tırnaklarda incelme, uzunlamasına strialar, yüksük tırnak (pitting), lameller ayrışma (onikolizis), tırnak yatağında ayrışma (onikomadesis), tırnak plağının incilmesi, distal tırnak plağının ayrışması (onikoşizi) ve subungual hiperkeratoz izlenebilir. Tırnak matriksinin hepsinin tutulduğu vakalarda tırnak kaybı (anonişi) karşımıza çıkabilir. Matriksin lokal tutulumu ile pterijyum ortaya çıkabilir (41-43). Yirmi tırnak distrofisi (trakiyonişi) tek tırnak bulgusu olarak izlenebilir.

Psoriasis ve alopesi areata gibi dermatozlarda da bu duruma benzer tırnak bulguları olabileceğinden ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Tırnak kaybı ülseratif LP'nin, tırnak matriksini de dahil eden etkilenmedi sebebiyle olabilir. Eponişyumun fazla büyümesiyle tırnağın proksimal tarafının yapışması ile seyreden pterijyum tırnak tutulumunun bilindik bulgusudur. İnsidental ya da ilerleyici tırnak kaybıyla giden atrofik sikatrizan şekli Asyalılarda ve siyahilerde bildirmiştir. (42).

İnvers Liken Planus: İzole olarak çok az sıklıkla karşımıza çıkar. Kırmızı kahverengi papüller ve nodüllerle karakterizedir. Döküntü sıklıkla koltuk ve meme altı ve kasıkta, daha az sıklıkta da popliteal ve ön kol lokalizasyonunda izlenir. Koebnerizasyon saptanabilir (42).

Palmopantar Liken Planus: Palmopantar LP akral, fokal bir varyant olup nadirdir ve sadece tek bir bulgu olarak göröldüğünde tanıda güçlük çıkarabilir. Çok kaşıntılı, eritemli, hiperkeratotik ya da hiperkeratoz görölmeyen skuamalı plaklar en sık görölen şeklidir. Döküntü sıklıkla iç plantar arkusda izlenir. Parmak uçları daha az etkilenirler. Parmakların lateral yüzlerinde ve palmar yüzünde sarımsı kompakt keratotik papüller ya da papülonodüller şeklinde lezyonlar izlenebilir (67). Eritemli inflamatuvar halo ile çevrili kallus gibi görünürler. Ayırıcı tanıya siğil, kallus, hiperkeratotik egzama, Mibelli'nin prokeratozu, tinea, psoriasis ve sekonder sifiliz girer. Palmopantar liken planus, erozif ülseratif tip olarak da görölebilir. Histopatolojik bulgular klasik liken planus ile aynıdır (42, 67).

b) Morfolojik Özelliğine Göre

Hipertrofik Liken Planus: LP verrükozus şeklinde isimlendirilen bu varyant tip ailesel vakalarda daha sık izlenirken (%38) genellikle LP olgularının %6-9'u kadarını meydana getirir. Vakalarda sıklıkla kronik venöz yetersizlik bulunur. Karakteristik olarak bacakların ön tarafında ve interfalangeal eklemlerde kaşıntılı lezyonlar halinde izlenir. Lezyonlar hiperkeratotik yapıdadır ve morumsu, kırmızımsı-kahveye değışen renkte izlenir (47). Bu varyant sıklıkla iz ve hipo-hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir.

Lezyonlarda squamöz hücreli karsinom ve keratoakantom gelişebildiği de bildirilmiştir (42, 74).

Atrofik Liken Planus: Oldukça nadir gözlenen bu tipte lezyonlar atrofi, iyileşmiş anüler veya hipertrofik lezyonlara bağlı meydana gelebilir. Döküntü merkezlerinde yüzeysel atrofi olan birkaç iyi sınırlı mavi-beyaz papül veya plaklar ile karakterizedir (47). Bazen papüller daha fazla eritemli olabilir. Lezyonların en uzun çapı birkaç mm. olabilir fakat kümeleşip daha büyük plaklar da meydana getirebilirler. Gövde ve alt ekstremitelerde daha sık yerleşir. Lezyonlar liken sklerosis et atrofikusu andırabilir. Bu duruma rağmen histolojik şekli tanıyı koydurur (42).

Vezikülobüllöz Liken Planus: Büllöz liken planus nadir bir varyant olup klasik liken planus lezyonu üzerinde vezikül ve bül gelişimi ile karakterizedir. Büllöz liken planus lezyonları daha sık bacaklarda yerleşir. Hastalığın akut döneminde aniden gelişebilir (47). Oral liken planusda gelişen büller ağırlı erozyonlara yol açabilir. Bül serttir ve Nikolsky ile bülün yayılma belirtisi (Asboe-Hansen belirtisi) pozitifdir. Histopatolojik olarak liken planus ile uyumlu olmakla birlikte subepidermal ayrılma gözlenir (42).

Liken Planus Pemfigoides: Bu klinik tipte ise büller lezyonlu veya lezyonsuz deride tespit edilmektedir. Liken planus ve büllöz pemfigoidin birleşimi olarak kabul edilmiştir (47). Histopatolojik olarak liken planusun özellikleri tespit edilmekte ve direkt immunfloresan (DİF) mikroskopide bazal membranda lineer olarak Ig G ve C3 depolandığı görülmektedir. Liken planus ortaya çıktıktan yaklaşık iki-altı hafta sonra döküntülerin üzerinde gergin kabarcıkların gelişmesi ya da veziküllerin de novo olarak etkilenmemiş deride oluşmasıyla karakterizedir. Dolaşan Ig G otoantikorları bazal membranda bulunan 180 kd büllöz pemfigoid antijeni ve 200 kd olan daha sonra bulunmuş başka bir antijen ile reaksiyona girerler (41). Hastalığın başlangıç yaşı büllöz pemfigoide göre daha erkendir ve kadınlarda daha çok gözlenir (75). Bu hastalığın ACE inhibitörleri, simvastatin, asetaminofen, ibuprofen, PUVA, UVB fototerapisi ile tetiklenebildiği bildirilmiştir (45).

Eroziv ve Ülseratif Liken Planus: Ülseratif liken planus nadir görülen bir varyant olup ayakta yerleştğinde kronik, ağrılı bül ve ülserasyonlarla seyreder. Sıklıkla sikatris ile iyileşir. Ayak tırnaklarının kalıcı kaybı ve saçlı deri tutulumunda ise sikatrisyel alopesi siktir. Ülseratif liken planusda lezyonlar üzerinden SHK gelişebileceğinden, uzun süren ülserasyonlarda histopatolojik inceleme şarttır. Klasik tedaviler yetersiz olursa eksizyon ve deri grefti gerekebilir. Eroziv ve ülseratif lezyonlar şiddetli OLP olan olgularda daha fazla görülürler. Nadir olarak gözlenen eroziv özefagiyal hastalık, disfaji ve stenoza yol açabilir (42, 76).

Foliküler Liken Planus: Tek başına ya da kutan ve mukozal liken planus formlarıyla birlikte görülebilir. Liken planopilaris, liken planus folikülaris, liken planus peripilaris ve liken planus aküminatus olarak da adlandırılmaktadır. Gövde ve proksimal ekstremitelerin mediyal yüzleri sık tutulur. Tek tek keratotik foliküler papüller ve üzeri çıkıntılı plaklar şeklinde ortaya çıkar. Foliküler liken planus saçlı deriyi etkilediğinde sikatrisyel alopesi gelişimine neden olur (45). Saçlı derinin multifokal sikatrisyel alopesisine eşlik eden aksilla ve pubik bölgenin sikatrisyel olmayan alopesisi ve perifoliküler keratotik papüller Graham-Little-Piccardi-Lassueur ya da Graham-Little-Feldman sendromu olarak tanımlanır. Bazen deri ve tırnakta tipik liken planus lezyonları da görülebilir (77). Brocq'un psödopeladik formu, postmenopozal frontal fibrozan alopesi, mastoid bölgede oval psödötümöral plaklarla giden liken planus folikülaris tumidus ve akrosiringiyum ile ekrin kanalların epidermise girdiği yeri merkez alan likenoid reaksiyonla seyreden liken pilanoporitis foliküler liken planusun diğer varyantlarıdır (42).

Liken Planus Pigmentozus: Güneş gören alanlar ve fleksural bölgelerde hiperpigmente, koyu-kahverengi maküllerle karakterizedir. Bu form koyu renkli kişilerde ve Latin Amerikalılarda daha siktir. Histopatolojik olarak; atrofik bir epidermis, bazal hücre tabakasında vakuoler değişim ve pigment inkontinansı görülürken lenfositik likenoid infiltrat klasik liken planus lezyonlarına göre daha nadirdir (78). Bu varyant eritema diskromikum perstans ile ciddi benzerlikler taşır (42). Liken planus pigmentozus

Blaschko çizgilerini ya da bacakdaki safen variköz venleri takip eden lezyonlar şeklinde görülebilir. En sık tutulum bölgeleri intertriginöz bölgeler ve bacakların fleksör yüzleridir (47).

Aktinik Liken Planus: Aktinik liken planus ilk olarak 1941 yılında bir liken planus türü olarak bildirilmiştir. Bu tipi tanımlamada kullanılan diğer ifadeler liken planus subtropikus, liken planus tropikus, summertime aktinik likenoid erüpsiyon, liken planus aktinikus, liken planus atrofikus anülaris ve likenoid melanodermatozistir (79). Güneşin uyarıcı etkisinin olduğu bahar ve yaz aylarında daha çok görülür. Yüz, eller ve kolların dorsal yüzleri ve ense genellikle etkilenir. Papüllerin sınırları iyi belirlenmiş yuvarlak ipliksi bir hattı vardır ve hiperpigmente kahverengi viyolase renktedirler. Lezyonlarda skuam azdır ve kaşıntı çok az bildirilmiştir. Klinik olarak üç tip aktinik liken planus tarif edilmiştir. Bunlar; anüler, pigmente ve diskromik tiptir (42).

Eritrodermik Liken Planus: Oldukça nadir olup kaşıntı şiddetlidir ve hastanın genel durumu bozulmuştur. Gövdede yerleşen kırmızı ya da mor papüller ve geniş infiltrate eritemli plaklar görülür (80).

Liken Planus/ Lupus Eritematozus Overlap Sendromu: Hem liken planus hem lupus eritematozisin (LE) klinik, histopatolojik ve immünopatolojik özelliklerine sahip heterojen hastalık grubunu ifade etmektedir. Fotosensitivite, kaşıntı ve foliküler tıkaç görülmediği gibi liken planusun klasik döküntüleri de görülmez. Döküntüler mor kırmızıdan, mavi mora değişen renklerde telenjektazili ve hipopigmentasyonlu atrofik plaklar ve çok az skuam ile karakterizedir. Özellikle el ve ayaklarda yerleşen ağrılı, mavi-kırmızı renkli, deskuame, atrofik plak tarzı lezyonlarla; yine el ve kollarda yerleşen verrüköz, papulonodüler lezyonlar olmak üzere iki klinik görüntüsü vardır (81). Hastalarda LE'de bulunan sistemik şikayetler de gözlenebilmektedir. Laboratuvar değerlendirmede ANA'da zayıf bir pozitiflik ortaya çıkabilir. Histolojik olarak aynı biyopside liken planus için tipik likenoid reaksiyon ve LE özellikleri görülür. DİF incelemede liken planusda olduğu gibi dermoepidermal bileşkede ya da epidermis içinde IgG, IgM ve C3 ile boyanmış sitoid cisimler vardır. IgM ve C3'ün, LE'de görülen fakat

liken planusda görülmeyen, lineerden granülere değişik şekillerde depolanması gözlenmiştir. Bazal membranda fibrinojenin kaba depolanması liken planusa özgüdür ve bazen bulunur (42).

Diğer klinik tipler: Liken planus benzeri inflamatuvar bir dokunun transepidermal atılımı ile görülen perforan varyantı tanımlanmıştır. Guttat liken planusda lezyonlar psoriazisin guttat lezyonlarına benzemekle birlikte karakteristik likenoid histolojiye sahiptir. Eksfoliyatif ve ekzantematöz liken planus tipleri çok nadir olup likenoid ilaç reaksiyonu olarak görülebilir. Görünmeyen liken planus oldukça nadir olup derideki lezyonlar gün ışığında görülmezken Wood ışığı altında görülmektedir. Kaşıntı mevcut olup biyopside likenoid histopatoloji görülür (42).

2.2.7 Tanı

Liken planusta tanı klinik ve histopatolojik bulgular ile konmaktadır. Liken planusa özgü bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Hastaların total lökosit ve lenfosit sayısı düşük bulunabilir. Bu durum sitokin aktivasyonu ile lenfositlerin dolaşımdan deri ve diğer dokulara geçişi ile ilişkilidir (42). Liken planus viral hepatit birlikteliği nedeniyle tanı esnasında tedavinin planlanması açısından viral hepatitlere yönelik serolojik değerlendirme de önerilmektedir (41-43).

Histopatolojik Bulgular

Liken planusun histopatolojik bulguları patognomik olup farklı klinik tipleri olmasına rağmen genellikle benzerdir. Hiperkeratoz, kama şeklinde hipergranüloz, düzensiz akantoz, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon, dermoepidermal bileşkede bant şeklinde lenfositik infiltrasyon karakteristik histopatolojik bulgular olup tanı koydurucudur.(82, 83)

Aktif liken planus lezyonlarında epidermal LH'nin sayısı artmıştır. İnflamatuvar infiltratta major hücre grubu lenfositler olup çoğunlukla CD3+ T lenfositlerdir (41).

Oral liken planus lezyonlarında genellikle parakeratoz görülmekle birlikte epidermis atrofiktir. İnflamatuvar infiltrasyonda ek olarak plazma hücreleri ve nötrofiller de bulunabilir (83-85).

2.2.8 Tedavi

Liken planusta kullanılan tedaviler küçük vaka serileri şeklinde bildirildiği için tedavi çeşitlerinin etkinliğini kıyaslamak zordur. Spontan remisyon görülse de tedavi altındayken nüks görülen olgular da bildirilmiştir. İlaça bağlı liken planus olgularında sorumlu ilacın kesilmesi temel tedavi prensibidir. Oral liken planus lezyonu olan hastalarda ağız hijyeni sağlanmalı, kandida enfeksiyonu varsa tedavi edilmeli, travma, sigara ve alkol kullanımı bırakılmalı, uygun olmayan protezler ve dental materyaller gözden geçirilmelidir. Genel tedbirlerden sonra hastalığın şiddetine ve tutulumuna bağlı olarak topikal ve sistemik tedaviler verilmektedir (45, 51).

Topikal Tedavi:

Topikal kortikosteroidler birinci basamak tedavi şekli olarak yer almaktadır. Özellikle erken hastalıkta enflamasyonu baskılamak ve kaşıntıyı gidermek için güçlü veya çok güçlü steroid formları kullanılmalıdır. Triamsinolon asetonid, fluosinolon asetonid, betametazon dipropiyonat, klobetazol propiyonat hastalığın şiddeti ve klinisyenin deneyimine göre sık tercih edilen ilaçlardır. İzole veya hipertrofik liken planus ya da tırnak lezyonlarında kortikosteroidler oklüzyon altında veya intralezyonel triamsinolon asetonid 5 mg/ml dozunda her 2-4 haftada bir kez uygulanabilir (86). Kaşıntıyı azaltmak için mentol, lidokain, promoksin ilave olarak kullanılabilir. Çocuklarda da en çok topikal kortikosteroid tedavisi tercih edilmektedir. Son yıllarda pimekrolimus ve takrolimus topikal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Saçlı deride kortikosteroidli losyonlar veya solüsyonlar en iyi seçenektir. Oral lezyonlar için topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Orabaz şeklinde triamsinolon asetonid piyasada bulunmaktadır. Topikal tretinoin yanma veya irritasyona neden olsa da dikkatli kullanıldığında OLP’de faydalı olabilir ve topikal steroidden sonra tedavide ikinci

seçenek olarak seçilebilir (87). Gargara şeklinde standart 100 mg/ml siklosporin solusyonu OLP’de yarar sağlayabilir. Oral liken planus lezyonlarında kullanılan topikal hiyaluronik asit (%0.2) jel ile eroziv/ülseratif lezyonlarda küçölme sağlanmıştır. Topikal hiyaluronik asit jelin lezyon üzerinde tabaka oluşturup hidrasyon sağlayarak iyileşmeyi hızlandırdığı düşünölmektedir (88). Vulvovajinal liken planusda topikal çok gçöl kortikosteroidler veya kalsinörin inhibitörleri verilebilir (42).

Sistemik Tedavi:

Sistemik kortikosteroidler akut olgularda yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulanan rejimler ve dozlar farklılık göstermektedir. Sistemik olarak genellikle iki- altı hafta süreyle 30-60 mg/gün oral prednizon veya eşit dozda metilLiken planusrednizolon önerilmesine rağmen triamsinolon asetonid de intramuskuler olarak her altı-sekiz haftada 40-80 mg verilebilir. Kortizon dozu hızlı bir şekilde düşöldükten sonra birkaç hafta düşük dozla devam edilmelidir (89, 90).

Ekzematöz liken planusun yaygın deri, mukoza veya tırnak tutulumunda sistemik retinoid tedavisi olarak asitretin 25-50 mg/gün dozunda ilk seçenek olarak düşünölebilir. Tedavide retinoidlerin antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılmaktadır. Bu etki araşidonic asit ve T lenfositler üzerine baskılayıcı etkileriyle açıklanmaktadır (91). Ayrıca oral isotretinoin 0,5 mg/kg/gün dozunda ve oral etretinat iki-üç hafta süreyle 50 mg/gün ardından 25 mg/gün doz ile devam edilerek kullanılmaktadır. Tırnak tutulumu olan bir liken planus hastasında 24 hafta süreyle oral olarak verilen 30 mg/gün alitretinoin ile başarılı tedavi bildirilmiştir (92). Generalize liken planusda 20-60 gün süreyle günde iki kez oral 500 mg metronidazol ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Retinoidler ve sistemik kortikosteroid tedavilerine dirençli vakalarda 1-6 mg/kg dozunda oral siklosporin tedavisi ile tedavi süresince relaps gelişmeksizin başarılı yanıt alınmıştır (41, 93). Ancak tedavi kesildikten sonra hastalık aktivitesinde artış göröllebilmektedir. Siklosporin hipertansiyon, renal toksisite ve SHK riskinde artış gibi yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmamalıdır (41). Diğer sistemik tedavi seçenekleri arasında haftalık düşük doz metotreoksat (erişkinlerde 15 mg/hafta, çocuklarda 0.25 mg/kg/hafta),

griseofulvin (1 gr/gün), dapson (200 mg/gün), hidroksiklorokin (200-400 mg/gün), mikofenolat mofetil (2-3 gr/gün eşit iki dozda), azatiyopürin (50-150 mg/gün), sülfasalazin (1,5-3 g/gün en az dört hafta), düşük molekül ağırlıklı heparin-enoksaparin (haftada bir kez 3 mg subkutan), siklofosfamid, talidomid, IFN alfa 2b yer almaktadır (41, 42, 86, 94, 95). TNF- α inhibitörlerinden alefacept ve IL-2 reseptörüne karşı direkt etkili şimerik bir antikor olan basiliksimab ile tedavi edilen vakalar bildirilmiştir (41). Şiddetli oral liken planus olgularında ekstrakorporeal fotokemoterapi ile başarılı sonuçlar alınmıştır (86).

Fototerapi:

Generalize liken planus olgularında immünmodülatör ve antienflamatuvar etkisi nedeniyle fototerapi kullanılmaktadır. PUVA, özellikle banyo PUVA, UVA1, dbUVB yoğun kaşıntısı olan hastalarda tercih edilebilir ayrıca ekstrakorporeal fotokemoterapi uygulanan vakalar bildirilmiştir (96). Banyo PUVA tedavisi 150 L suya 50 mg triksalen eklenerek hazırlanmakta olup banyodan 10 dakika sonra hastaya UVA verilmektedir ve iyi sonuçlar bildirilmiştir (86). PUVA tedavisinde remisyon süresinin daha uzun olduğu kaydedilmiştir. dbUVB tedavisi ise fotoduyarlandırıcı ajan verilmemesi, tedavi sırasında okuler toksisitenin gelişmemesi, gebe ve çocuklarda güvenilir olması, sık seans gereken hastaların nonmelanoma deri kanserleri açısından daha az risk altında olmaları ve daha düşük total kümülatif dozda benzer etki göstermesi nedeniyle daha avantajlıdır (41, 96).

2.2.9 Prognoz

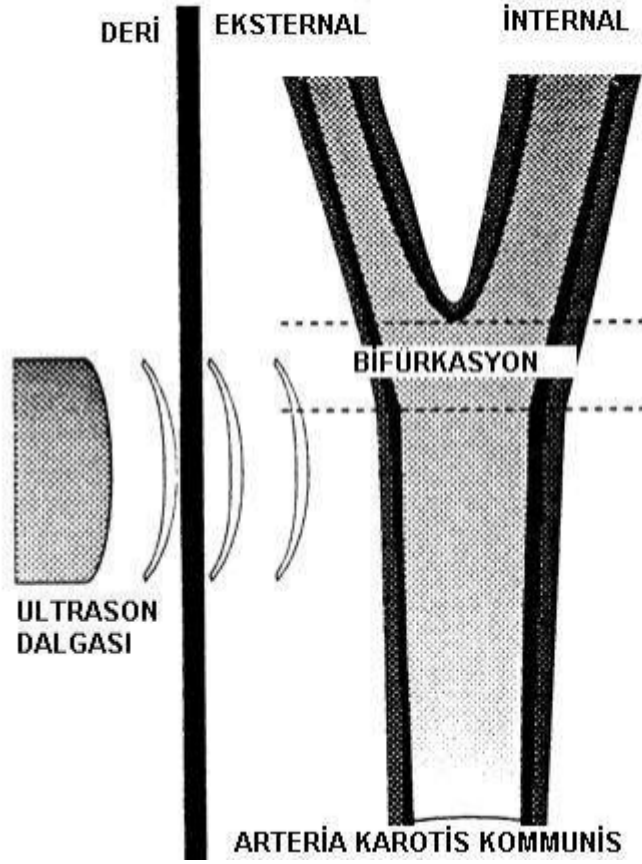
Literatürdeki geniş serilere göre kutanöz liken planus olgularının %64 - %68'inde bir yıldan sonra spontan remisyon olmaktadır (86). Ancak hastalık remisyon ve relapslarla yıllarca sürebilir. Hastalarda nüks oranı %12-20 arasında görülmektedir (42, 43). Generalize erüpsiyonlar sınırlı lokalize liken planus lezyonlarına göre daha hızlı iyileşirler. Oral liken planus lezyonlarında ise spontan remisyon daha nadir olup ortalama beş yıl sonra görülmektedir ancak eroziv OLP lezyonlarında spontan remisyon

görülmemektedir (86). Malign transformasyon görülebilir ve dirençli OLP lezyonlarının %1'inden azında SHK gelişebilmektedir (41-43, 97).

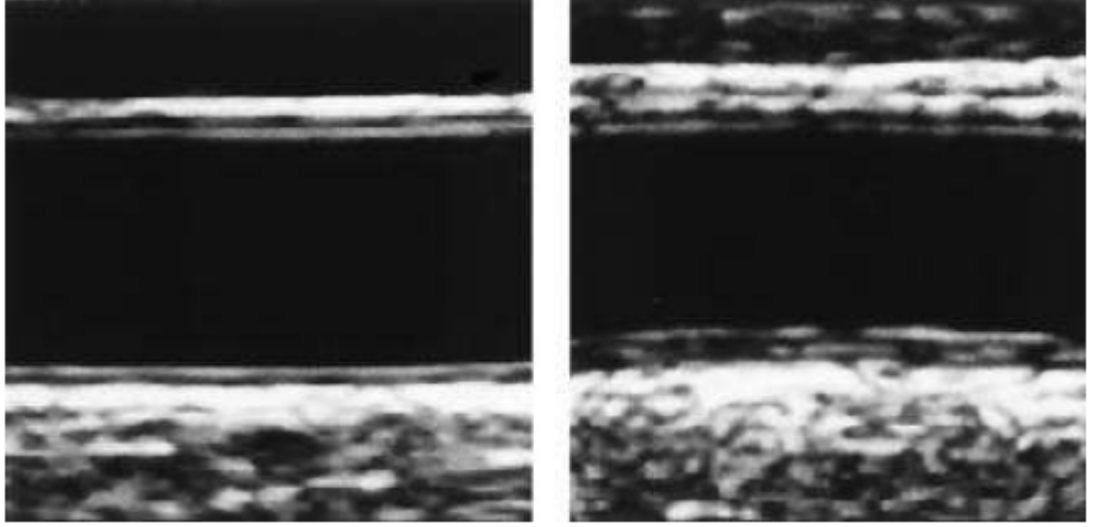
2.2 KAROTİS İNTİMA-MEDYA KALINLIĞININ ÖLÇÜLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

KVH'nın ilk yansımaları sıklıkla ateroskleroz ilerlediğinde meydana gelir. Ancak atardamar duvarındaki değişimler klinik olarak sessiz ve uzun bir evrede oluşur gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile ortaya çıkar. Bu erken evre farklılaşmalar, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile tespit edilebilir. B-Mode ultrasonografi aterosklerotik etkilenmeye dair değişikliklere yönelik konvansiyonel kontrastlı anjiografinin veya manyetik rezosans incelemenin sağlayamadığı verileri sunabilmektedir (98). B-Mode ultrasonografi, non-invaziv bir yöntem ve kolay yapılabilmesi sebebiyle kişilerin aterom yükünün belirlenmesi yönünden uygun bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi sayesinde vasküler duvarın türlü tabakaları, vücudun farklı alanlarında gösterilebilir. İntimal ve media tabakasının total kalınlığının hesaplanması en sık uygulanan tekniktir. Karotis atardamarı yüzeysel seyri, uygulanabilmesinin kolay olması, çapı ve immobil olmaları sebebiyle bu amaçla en çok uygulanan damarlardır. Karotis atardamarların 2 boyutlu incelemede; proba yakın olan kısım anterior duvarı, probadan uzak olan kısım posterior duvarı ve lümeni ayrı ayrı gösterilebilir. Bu duvarlarda sırasıyla ekojenitesi yüksek, zayıf ve yüksek tabakalar belirlenebilir. Yüksek ekojen alanın üst sınırı eko veren anatomik geçiş gölgesine isabet etmekte ve kazanç (gain) ayarına bağımlı değildir (99). Yüksek ekojen alanın alt sınırı ise ultrasonografi sisteminin kazanç ayarları ile değişir ve bir anatomik bölgeyi simgelemez. İMK'nın elde analiz edilmesinde, yüksek ekojen alanların öncül hatlarının hesaplanması önerilmektedir. Bu teknik öncül sınır yöntemi olarak adlandırılmaktadır. Posteriyor duvarda ise lümen ve intima geçişi, ilk ekojen alanın öncül hattına tekabül etmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen alanın öncül sınırı ise media ile adventisya hattına denk gelmektedir. Posteriyor duvarda İMK'nın değerlendirilmesinde ultrasonografiyle histoloji arasında entegrasyon bulunmaktadır. Öncül sınır tekniğiyle uygulanan hesaplamalarda yakın duvar yapısı histopatolojiye kıyasla daha küçük hesaplanmaktadır (100). Adventisya tabakası ise,

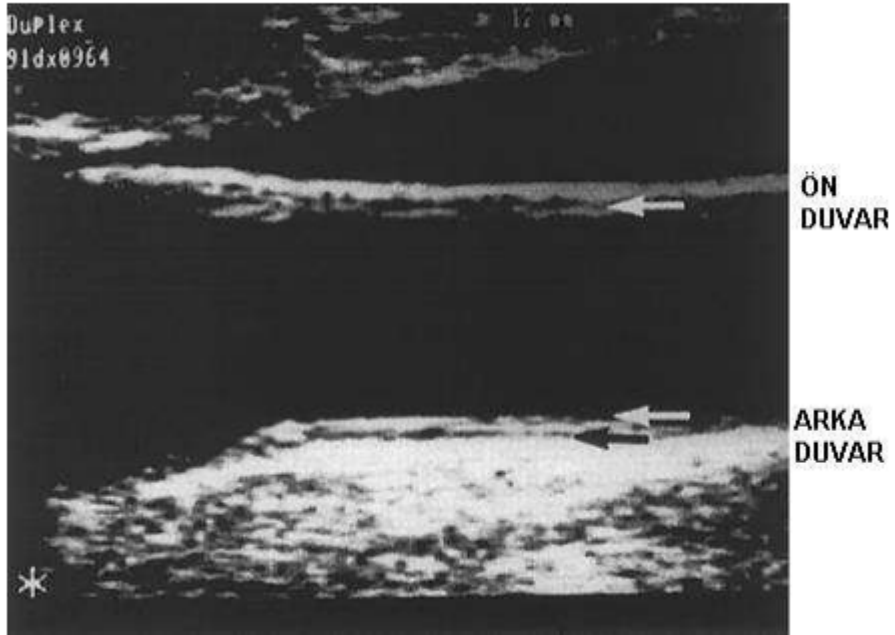
media tabakasına kıyasla daha ekojendir ve yakın duvarda adventisya-media hattından potansiyel ekolar, adventisyanın alt katmanlarındaki yüksek ekojeniteler sebebiyle yok olmaktadır (Şekil 1, 2, 3 ve 4; Tablo 2).



Şekil 1. İntima medya kalınlığı ölçümünün şematik görüntüsü



Şekil 2. Solda normal karotis media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima media kalınlığı artmış karotis arter



Şekil 3. Ön ve arka duvarın ultrasonografik görünümü



Şekil 4. Karotis intima medya kalınlığının ölçülmesi

Tablo 2. Arteriyel ultrasonografik morfoloji sınıflaması

SINIF	ULTRASONOGRAFİ GÖRÜNTÜSÜ	PUAN*
I	Normal: 3 ultrasonografik katman (intima-media, adventisya ve peri-adventisya) tamamen ayırt edilebilir En az üç cm'lik alanda lümen-intima hattında deformasyon yoktur.	2
II	İntima-medya granülasyonu: intima-media alanında granüler ve/veya artmış İMK (1 mm'nin üzerinde olmasıdır).	4
III	Hemodinamik olarak anlamlı olmayan plak: Fokal duvar kalınlaşması ve bütün ultrasonik katmanlarda dansite artışı. İMK 2 mm'nin üzerindedir.	6
IV	Darlık oluşturan plak: Sınıf III'e benzer ancak Doppler ile tarama yapınca hemodinamik olarak anlamlı plak varlığı, darlık oranı %50' den fazladır.	8

Popülasyonda İMK'nın ortalaması 0.4-1.0 mm aralığındadır ve yıllık 0,01-0,03 mm'lik artış olabilmektedir (101-106). Artmış karotis arter İMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, DM, kolesterol, sigara gibi). İlave olarak karotis arter İMK, göğüs ağrısı, kalp krizi, aort damar genişlemesi ve periferik atardamar hastalığı görülme sıklığı ile de yakından ilişkilidir (106). Bu bağlantıdan ötürü karotis arter İMK aterosklerotik sürecin orta vadeli öngörüsünde fazlaca uygulanmaya başlanmıştır.

Birçok çalışmada karotis arter İMK ölçümünde değişik ölçüm metotları kullanılmıştır. Çoğu çalışmada posteriyor duvarın İMK'sı seçilmiş olmasına rağmen, farklı çalışmalarda da anteriyor duvardan inceleme yapılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (107-111). Anteriyor duvar İMK ölçümleri histolojik ölçümle %80 uyushmaktadır (99). Araştırmaların toplu sonucunda (n=1947) anteriyor ve posteriyor duvar İMK hesaplanması arasında 0,02 mm fark saptanmıştır (101, 102). Anteriyor duvarın İMK hesaplamaları kazanç ayarına bağlıdır ancak ultrasonografi ayarlarının standardizasyonu yapıldığında yanılma oranı azalmaktadır. İMK ile alakalı araştırmalarda sıklıkla kommon karotis arter (KKA) seçilmiştir. İç karotis arter (IKA) ve karotis arter bulbusu daha nadir olarak uygulanmıştır (107, 108). KKA distal tarafı karotis bulbusunun köken aldığı alan olan anteriyor ve posteriyor duvarlarının paralel halinin bozulduğu alan şeklinde tanımlanmaktadır. IKA orjini ise bulbusun hemen distali şeklinde tanımlanmaktadır. Daha derinde konumlandığı ve kıvrımlı seyrettiği için IKA değerlendirmesi KKA'ye kıyasla daha güçtür. Ancak KKA'nın aterosklerotik lezyonları, IKA'ya göre daha ileri dönemde meydana gelir. Bu sebepten IKA'nın da ölçümlerinin yapılması önemlidir (112). Klasik yöntem olarak KKA, IKA ve karotid bifürkasyon seviyelerinden toplam 12 alanda ölçüm yapılmasıdır. Hem sağda hem de solda olmak kaydıyla bu 3 bölgenin her birinde anteriyor ve posteriyor duvar İMK ölçümleri uygulanmalıdır. 12 alandan değerlendirmenin tek bir alandan değerlendirmeye kıyasla koroner arter aterosklerozunu öngördürücü değeri daha yüksek saptanmıştır (113).

Karotis İMK'yi değerlendiren erken dönem araştırmalarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklar ölçümlere dâhil edilmişlerdi. Ancak aterosklerotik plakların ultrasonografik ile ölçülmesi yapan kişiye göre değişmesi ve kalitatif uygulanması sebebiyle sonraki araştırmalarda dışlanmıştır. Güncel olarak kabul alan anlayış

aterosklerotik plak olan bölgelerden değerlendirme yapılmaması ve ölçümlere dahil edilmemesi yönündedir (104).

Karotis arter İMK'nın incelenmesinin ateroskleroz ile alakalı türlü araştırmalarda uygulanmasına karşılık gerçekten aterosklerozun varlığını gösterip göstermediği bilinmemektedir. Ultrasonografi ile intima ve mediya ayrılamaz ve İMK olarak her iki tabakanın toplam kalınlığı hesaplanır. Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği hatırlandığında daha detaylı ölçmeye gereksinim bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada karotis arter İMK ile ankle-brachial indeks ölçülen alt ekstremitte atardamarlarının aterosklerozu arasında anlamlı bir bağlantı saptanmıştır (114). Bir başka çalışmada ise karotis arter İMK ile periferik arterlerin aterosklerozu arasında kayda değer ilişki gözlemlenmiştir (114-116). Aterosklerozun jeneralize etkilmesi göz önüne alındığında, benzer bağlantının koroner atar damar sklerozu ile karşımıza çıkma olasılığı bulunmaktadır. Bu açıdan hazırlanan ilk araştırmalar ileriye dönük veya kesitsel olarak uygulanmış ve karotis arter İMK ile koroner kalp hastalığına bağlı ölüm ve sekeller araştırılmıştır (102, 103). Sonraları ise anjiyografi ile ortaya konulan KAH ile karotis arter İMK arasındaki bağlantı irdelendi. Bu çalışmalarda KAH'ın varlığı ile yokluğunun karotis arter İMK ile arasındaki bağlantı araştırılmış ve bir kısmında istatistiki olarak kayda değer ilişki izlenmiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne Mart 2015-Eylül 2015 tarihleri aralığında başvuran klinik olarak ve/veya histopatolojik olarak LP tanısı alan 54 hasta ve kardiyoloji polikliniğe başvuran yaş ve demografik özellikler açısından benzer 51 gönüllü kontrol grubu çalışmaya alındı. Katılımcılara bilgilendirilmiş gönüllü onam formu sunuldu ve okuyup, anlayıp imzaladıktan katılımcılar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınma kriterleri; 18 yaş üzerinde erkek ya da bayan cinsiyet, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre klinik ya da histopatolojik yöntem ile LP tanısı konulan hastalar çalışmaya dâhil edildi. LP tanısı alan hastalar uzman dermatolog tarafından değerlendirilerek klinik muayeneleri yapıldı. LP hastalık süresi; ilk tanı aldığı tarihten çalışmaya kadar olan süre olarak belirlendi. Likenoid ilaç erupsiyonları, sistemik kortikosteroid, retinoikasıit, metotreoksat tedavisi alan, 18 yaş altı, 75 yaş üstü hastalar, saptanmış koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü, inme, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı ve gebe olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan 54 hasta ve 51 kontrol grubunun klinik öyküleri alınarak kayıt altına alındı ve ardından fizik muayeneleri yapılarak bazal özellikler kaydedildi. Ortalama 10 dakika oturur dinlenme halinde iken her iki koldan, kan basınçları ölçüldü ve yüksek olan değer kan basıncı olarak kabul edildi ve uygun biçimde standart 12 derivasyonlu elektrokardiyogramları çekildi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların vücut ağırlıkları aç karna, boyları da ayakkabılar çıkartılmış olarak hesaplandı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

kilo(kg) / boy²(metre) formülü ile belirlendi ve not edildi. Bütün katılımcılardan konvansiyonel yöntem aracılığıyla sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri bakılarak transtorasik ekokardiyografi incelemesi ve her iki karotis arterden intima medya kalınlığı ölçümü yapıldı. Dislipidemi tanımı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) tanımlarına göre: trigliserid 150 mg/dl' nin üzeri veya total kolesterol seviyesi 200 mg/dl'nin üzeri veya LDL kolesterol 130 mg/dl'nin üzeri veya HDL kolesterol 40 mg/dl'nin altı olarak tanımlanmıştır. Hipertansiyon tanımı 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu'na göre ofiste ölçülen arteriyel kan basıncı sistolik 140 mmHg üzeri, diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzeri olarak tanımlandı. DM tanısı Amerikan Diyabet Birliğinin önerisine göre açlık glukoz değerinin 126 mg/dl ve üzeri olması ve/veya DM için medikal tedavi alıyor olmak kabul edildi.

3.3 TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI

Değerlendirmeler için General Electric Vivid 7 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) ultrasonografi cihazı 3S-RS 1.5-3.6 MHz aşamalı dizi dönüştürücü seçildi. Ekokardiyografik değerlendirme elektrokardiyografik monitorizasyonu ile uygulandı. Geleneksel ekokardiyografi ölçümleri, sol lateral dekubit pozisyonda klasik apikal 2, 4 boşluk ve parasternal uzun-kısa eksen imajlar elde edilerek yapıldı. Kayıtlar katılımcılar ekspiryum fazında nefeslerini tutarken elde edildi. Hesaplamalar için ardışık üç atımdan elde edilen verilerin ortalaması baz alındı. Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler alanında deneyimli tek doktor tarafından uygulandı. Apikal 2 ve 4 boşluk pencerelerden sol ventrikül hacimleri ve Teicholz tekniği uygulanarak parasternal uzun eksen imajlardan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hesaplandı.

3.4 LABORATUVAR

Rutin biyokimya incelemeleri Hitachi 747 otoanalizer cihazı ile yapıldı. HDL kolesterol dextran sulfat magnezyum presipitasyonu sonrası ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald metodu ile hesaplandı. Kolesterol ve açlık glukoz plazma değerleri Cobas

6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) vasıtasıyla enzimatik kimyasal temizleme yöntemi ile hesaplandı. Hemogram ölçümü için numune tripotasyum EDTA'lı tüplere alındı. Kan sayımı Sysmex XT-1800i Hematoloji Analizörü (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) ile yapıldı.

3.5 ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME

Karotis arter B-Mode ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 Pro (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer array transduser ile uygulandı. Tüm ultrasonografi ölçümleri aynı operatör tarafından yapıldı. Ultrasonografik görüntüleme elde görüntüler, dijital ortamda kaydedilerek yorumlandı. Karotis atardamar değerlendirmesi kişi sırt üstü pozisyonda uzanırken boynunu zıt tarafa doğru yaklaşık 20° çevirerek uygulandı. Sağ ve sol KKA, bifurkasyon ve İKA ilk 2 cm'si olmak kaydıyla 3 farklı alandan inceleme yapıldı ve sadece posteriyor duvarı değerlendirilerek karotis arter İMK ölçümleri yapıldı. Karotis arter İMK ölçümleri B-Mod değerlendirme ile vasküler lümen ekojenitesi ve media-adventisya ekojenitesi arası olarak belirlenen mesafeden longitudinal ölçümler uygulandı. Ortalama karotis arter İMK her iki karotis atardamardan üç kere alınan ölçümlerin ortalamasından hesaplandı.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel veriler Windows yazılımına uygun SPSS 20 programıyla analize edildi. (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) ve kategorik değişkenler yüzde (%) ile ifade edildi. Verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Parametrik veriler için bağımsız değişkenler arasındaki farklılıklar Student's t test ile parametrik olmayan bağımsız değişkenler için Man Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılmayan iki sayısal değişken veya ordinal değişkenler arasında arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Kategorik verilerde bağımsız iki değişkenin oranlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda 0,05 in altındaki P değeri istatistiksel olarak

anlamli kabul edildi. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamli olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Mart 2015-Eylül 2015 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne ayaktan başvuran yeni tanı LP tanısı konulan ya da daha önceden LP tanısı ile takipli olan çalışma şartlarına uygun hastalarla birlikte, herhangi bir hastalığı bulunmayan ve çalışmaya dâhil olmayı kabul eden gönüllü bireyler dâhil edildi.

Tablo-3 çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik ve bazal karakteristiklerini göstermektedir.

Tablo 3. Çalışma popülasyonuna ait bazal karakteristik ve demografik özellikler

Değişkenler	Liken Planus Grubu (n=54)	Kontrol Grubu (n=51)	P değeri
-------------	------------------------------	-------------------------	----------

Yaş (yıl)	45±13	47±14	0,476
Cinsiyet (erkek, n, %)	22/40	20/39	0,873
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	27.3±4.4	28,6±5,6	0,200
Diabetes mellitus (n/%)	10/18	12/23	0,528
Hipertansiyon (n/%)	8/14	11/21	0,369
Hiperlipidemi (n/%)	22/40	12/23	0,060
Sigara (paket/yıl, %)	15/27	15/29	0,126
Aile öyküsü (n/%)	6/11	8/15	0,491
Sistolik kan basıncı (mmHg)	124.6±9.2	125.5±12.1	0,688
Diastolik kan basıncı (mmHg)	79.8±6.7	78.1±8.6	0,270

Çalışmamıza yaşları 19-74 arasında ve yaş ortalamaları 46.62±13.87 yıl olan, 61'i kadın (%58), 44'ü erkek (%42) olmak üzere toplam 105 hasta alındı. Alınan hastalar Liken planus tanısı olan (n= 54) ve olmayan (n= 51) olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, DM, sigara kullanımı, aile öyküsü varlığı gibi risk faktörleri ile VKİ, SVEF, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri, biyokimyasal, hematolojik ve ekokardiyografik parametreler ile karotis İMK karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan gruplar yaş ve demografik özellikler açısından benzerdi. Kadın/erkek oranı ve VKİ her iki grup arasında benzerdi (sırasıyla p=0,873, 0,200). KAH için major risk faktörleri açısından karşılaştırıldıklarında her iki grup arasında

hipertansiyon, DM, sigara ve aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.369$, 0.528 , 0.06 , 0.126 , 0.491). LP tanısı olan grup ile olmayan grup arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0.688$, 0.270).

Liken planus hastalık tipi ve hastalık süreleri Tablo-4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Liken tiplerini ve hastalık süresini gösteren tablo

LP tanısı bulunan hastaların %55.6’sında (n= 30) kutanoz, %35.2’sinde (n= 19)

<i>Liken tipi</i>	<i>Sayı (n/%)</i>	<i>Süre (ay)</i>
Kutanoz Liken Planus	30/55.6	-
Mukozal Liken Planus	19/35.2	-
Mukokutanoz Liken Planus	5/9.3	-
Liken planus hastalık süresi	-	12 (9-21)

mukozal LP tanısı varken %9.3’ünde (n= 5) mukokutanoz LP tanısı vardı. LP tanısı olan bu hastaların ortalama hastalık tanı ve takip süreleri 12 (9-21) ay olarak tespit edildi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların biyokimyasal parametreleri ve gruplar arasındaki karşılaştırılmaları Tablo-5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubunun laboratuvar değerleri ve karşılaştırılmaları

<i>Değişkenler</i>	Liken Planus Grubu (n=54)	Kontrol Grubu (n=51)	P değeri
LDL-kolesterol (mg/dl)	118.5±39.4	113.3±31.3	0.465
HDL-kolesterol (mg/dl)	55.4±26.5	44.4±12.8	0.009
Trigliserid (mg/dl)	141.5±82.4	146.2±93.2	0.784

Total kolesterol (mg/dl)	203±44.4	186.7±35.9	0.042
Total kolesterol/HDL oranı	4.0±1.44	4.5±1.42	0.132
Kreatinin (mg/dl)	0.75±0.18	0.80±0.17	0.140
Üre (mg/dl)	26.2±9.5	30.6±7.7	0.010
Açlık kan şekeri (mg/dl)	97.4±30.9	104.4±35.4	0.286
Nötrofil (K/uL)	4.5±1.1	4.8±1.5	0.430
Lenfosit (K/uL)	2.3±0.8	2.2±0.6	0.252
Beyaz küre (K/uL)	7.61±1.6	7.7±1.8	0.786
Trombosit (K/uL)(1x1000)	281±58	265±69	0.196
Ortalama platelet volumü (fL)	10.6±0.89	10.5±0.96	0.602
Nötrofil lenfosit oranı	2.0±0.85	2.2±1.10	0.306
Platelet lenfosit oranı	128±41	127±40	0.918

Her iki grup arasında bakılan ve tam kan sayımından elde edilen (hemoglobin, MPV, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı) parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Serum LDL kolesterol ve trigliseride ait iki grup arasında bakılan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p = 0.465$, 0.784). Buna karşı olarak ise serum HDL kolesterol ve total kolesterol değeri LP grubu lehine olarak daha yüksek izlendi (sırasıyla $p = 0.009$, 0.042). Gruplar arasında DM tanısı açısından istatistiksel olarak fark izlenmese de açlık kan şekeri LP tanısı olmayan grupta daha yüksek izlendi ($p = 0.286$). Serum üre seviyeleri LP grubunda daha

düşük izlendi ($p= 0.01$). Bunların dışında diğer biyokimya değerleri ve hematolojik veriler açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo-6’da LP tanısı olan ve olmayan gruplar arasındaki bazal ekokardiyografik özellikler ve karotis İMK karşılaştırmalı olarak göstermektedir.

Tablo 6. Çalışma gruplarının konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri

Değişken	Liken Planus Grubu (n=54)	Kontrol Grubu (n=51)	P değeri
Sol atriyum çapı (mm)	35.1±3.6	36.3±3.4	0.790
Sol ventrikül sistol sonu çap (mm)	28.2±2.3	29.1±3.0	0.103
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	46.5±3.3	47.7±4.1	0.251
Diyastolik Septum kalınlığı (mm)	9.4±1.1	9.6±1.6	0.381
Diyastolik posterior duvar kalınlığı (mm)	8.8±1.0	9.1±1.3	0.265
Mitral ‘E’ dalgası (m/sn.)	0.8±0.1	0.7±0.1	0.013
Mitral ‘A’ dalgası (m/sn.)	0.7±0.1	0.7±0.1	0.701
E/A oranı	1.1±0.3	1.0±0.3	0.105
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	62.8±4.4	63.1±4.9	0.743

Çalışmaya alınan hastaların ortalama SVEF % 62.99±4.69 iken gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı ($p= 0.743$). Sol ventrikül sistol sonu çap, diyastol sonu çapı ile sol atriyum çapı LP tanısı olmayan grupta LP tanısı olan gruba göre benzerdi. Sol ventrikül diyastolik dolumunu gösteren mitral E dalgası LP grubu lehine daha yüksek iken, mitral A dalgası LP grubunda kontrol grubuna kıyasla benzerdi (sırasıyla $p= < 0.013$ ve 0.701). Mitral E/A oranının LP grubunda daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.105$).

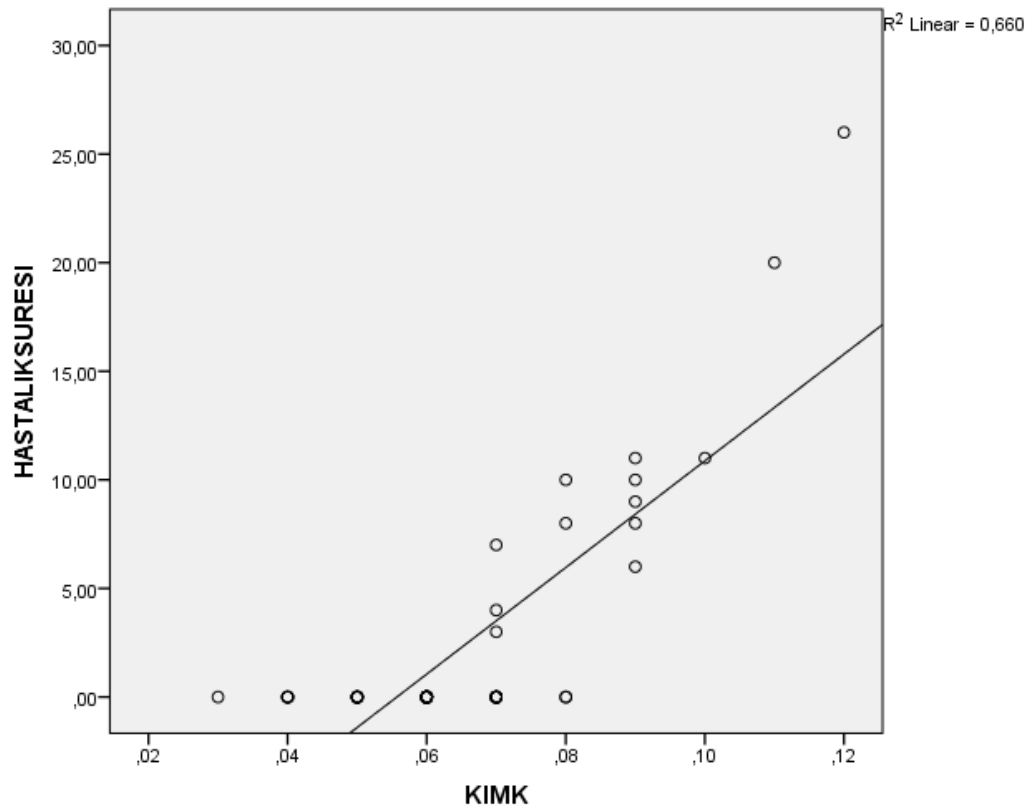
LP ve kontrol grubunun karotis İMK Tablo-7' de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. Çalışma gruplarının karotis intima medya kalınlıkları

Değişken	Liken Planus Grubu (n=54)	Kontrol Grubu (n=51)	P değeri
Karotis intima medya kalınlığı (mm)	0.9±0.1	0.5±0.1	<0.001

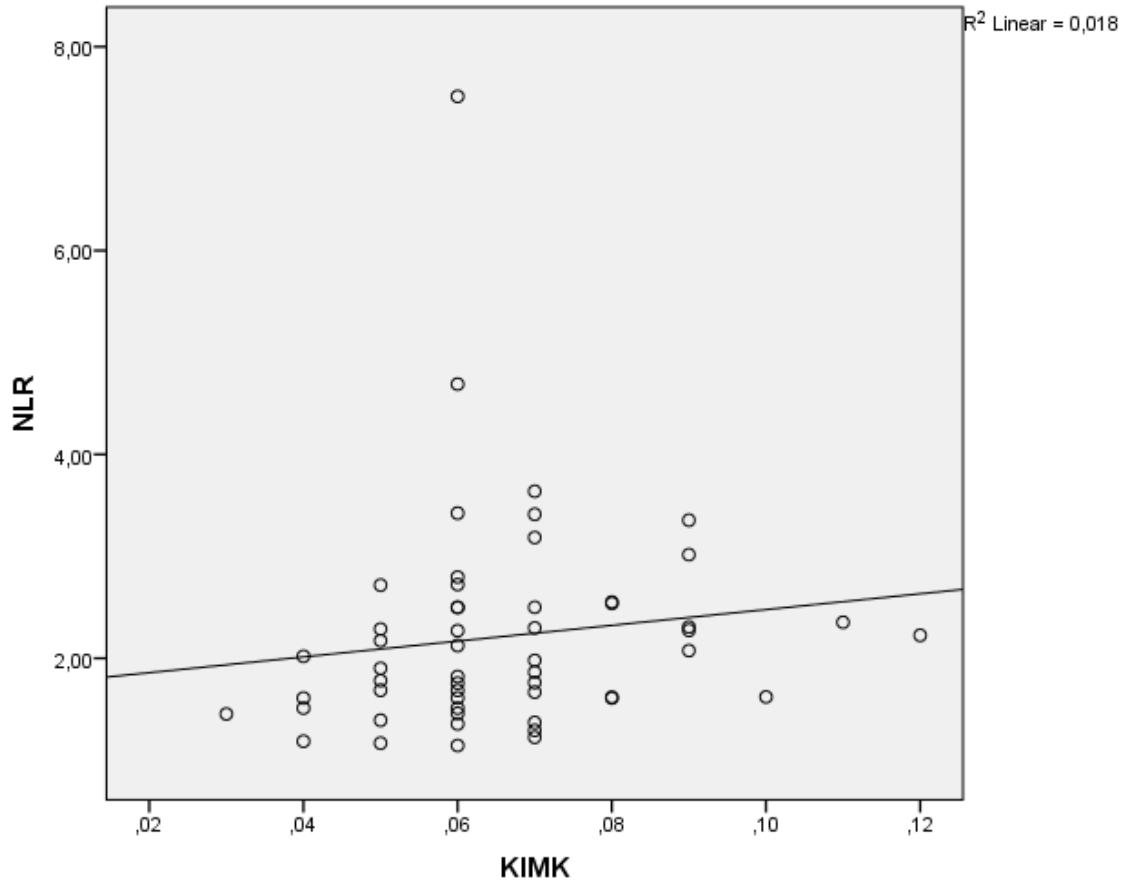
Çalışma gruplarında karotis İMK LP grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlemiştir (sırasıyla; 0.9±0.1 mm, 0.5±0.1mm, p< 0.001).

LP hasta grubunda; karotis İMK ile hastalık süresi şekil 5' de gösterilmiştir.



Şekil 5. Liken hastalarında karotis arter İMK ile hastalık süresi arasındaki ilişki

LP hastalarında; hastalık süresi ile karotis arter İMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon izlenmiştir ($r= 0.812$, $p<0.001$)



Şekil 6. Liken hastalarında karotis arter İMK ile nötrofil lenfosit (NLR) oranı arasındaki ilişki

Liken hastalarında karotis arter İMK ile NLR arasında orta dereceli ve istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde bir korelasyon izlenmiştir ($r= 0.285$, $p= 0.03$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma bize kalp hastalığı kanıtı olmayan liken planuslu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre karotis intima medya kalınlığının arttığını göstermiştir. Ayrıca hastalık süresi ile karotis intima medya kalınlığı arasında pozitif yönde bir korelasyon izlenmiştir.

Aterosklerozun gelişmesinde endotelyal disfonksiyonu en erken süreçlerden biridir. İnflamasyon, ateroskleroz ve endotelyal disfonksiyonu ile ilişkilidir (117). Ateroskleroz vücudu yaygın tutan bir hastalıktır. Genellikle ilk olarak koroner arterler etkilenmekle birlikte periferik damarlar ve beyin damarları da bu hastalıktan etkilenmektedir. Ateroskleroz endotel fonksiyon bozukluğu ve intima katmanında lipid ve lökositlerin akümüülasyonu ile başlayan ve meydana gelen köük makrofaj hücrelerinin birikimiyle erken dönemde yağlı çizgilenme formasyonunda gerçekleşen bir süreçtir. Bu esnada media katmanındaki düz kas hücreleri de çoğalarak olarak aterom plaklarını meydana getirmeye başlamaktadır.

Aterosklerotik değişiklikler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ile izlenebilir. B-mod ultrasonografi aterosklerotik plak yokken atardamar duvarındaki farklılaşmalar ucuz, güvenilir ve uygulanabilir bir teknik olarak isimlendirilebilir. İntima medya katmanındaki değişiklikler ilerleyen yaş ile bağlantılı olabileceği gibi aterosklerotik risk etmenleri ile de bağlantılı olabilir

Karotis arter İMK, subklinik aterosklerozun bir belirleyicisi olarak bilinmektedir. 15.792 kişinin katıldığı toplum bazlı bir çalışmada Karotis arter İMK koroner arter hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (118). O'Leary tarafından yapılan bir çalışmada artmış karotis arter İMK, klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde artmış yeni miyokart infarktüs riski ile ilişkili bulunmuştur (119). Nambi ve arkadaşları karotis arter İMK ölçümü ve karotisteki plak yükü ile ilgili bilgilerin koroner arter hastalık riski tahmininde iyileşme yapacağını belirtmişlerdir (120). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda artmış karotis arter İMK'nın aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokardiyal enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği

bildirilmektedir. Ancak, artmış İMK yalnızca erken ateroskleroza değil aynı zamanda düz kas hücre çoğalması ve fibroblastlar hipertrofiye sekonder kalınlaşmış medial hipertrofiyle non-aterosklerotik kompensatuvar genişlemeyi de yansıtmaktadır (121). Ateroskleroz açısından risk etmeni olmayan normal sağlıklı Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada karotis arter İMK erkek cinsiyette ortalama 0.458 ± 0.116 mm ve kadın cinsiyette 0.47 ± 0.104 mm olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada karotis arter İMK’de cinsiyetler arası farklılık izlenmemiş ve yaş karotis arter İMK’nın bağımsız belirteciydi olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada karotis arter İMK ile yaş, visseral yağ, açlık glukoz, total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında aynı yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Çoklu lineer regresyon analizinde ise yaşın sağlıklı bireylerde karotis arter İMK için tek belirleyici olduğu saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda karotis intima medya kalınlığı liken planus grubunda 0,9 (0,8-1,0) mm, liken planus olmayan grupta ise 0,6 (0,5-0,7) mm olarak saptandı ($p < 0.001$).

Liken planus etiyolojisi bilinmeyen mukozal ve kutanöz dokuları tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sitotoksik T-hücreler aracılığıyla oluşan immün ilişkili yanıt ile keratinositlerde dejenerasyon ve tahribat gelişmektedir (123). Ayrıca İnterlökin 2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interferon- α (IFN- α), IFN- γ gibi çeşitli sitokinler psöriyaziste olduğu gibi liken planusta da patogeneze sorumlu çeşitli sitokinlerdir. Liken planus hastalarında bu sitokinlerin kan ve deride seviyeleri artmıştır (124). Kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişmesinde kronik enflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Liken planusun dislipidemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Liken planusun patogenezinde rol alan çeşitli inflamatuvar sitokinlerin bu duruma neden olduğu söylenebilir. Yine benzer şekilde liken planus hastalarındaki kronik enflamasyon metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (61).

Yapılan bir çalışmada ise kontrol grubuna kıyasla Liken planus hastalarının serum homosistein, fibrinojen ve hs-CRP değerleri belirgin yüksek bulunmuştur. Liken planus hastalarında homosistein yüksekliği nedeniyle venöz tromboembolizm için risk faktörü olabileceği de belirtilmiştir (61).

Androjenik alopesi, psöriasis gibi çoğu kronik inflamatuvar hastalıklarda artmış karotis arter İMK raporlanmıştır (1, 2). Liken planusta da muhtemelen aynı mekanizma ile karotis arter İMK artışı açıklanabilir. liken planus ve kardiyovasküler risk ilişkisinde kronik sistemik enflamasyon varsayımı ileri sürülmüştür (119). Liken planus etiyojisi ve patofizyolojisinde hücre ilişkili immün fonksiyon bozukluğunun rol oynadığı kabul edilmiştir. Antijenler Langerhans hücreleri tarafından işlenerek T lenfositlere sunulur. Bu uyarılmış T lenfositleri keratinositlere saldırılmaktadır. Ardından hasar görmüş keratinositler tarafından çok sayıda sitokin salınımı olmaktadır. Bu da yardımcı T lenfosit 1 ve 2 hücreleri tarafından kemokin ve sitokin salınımını uyarırlar. Mattsson ve arkadaşları tarafından liken planus hastalarının subepitelyal infiltratında, tümör nekrozis faktör (TNF) ve transforming büyüme faktörü (TGF- β) dışındaki, interlökin IL-2, IL-6 ve IL-10 serum düzeylerinin yüksek artmış olduğunu saptamışlardır (124). Bu bulguya göre, psöriyazis hastalarında Yurtdaş ve ark. yaptığı çalışma ve behçet hastalarında Öztürk ve ark yaptığı çalışmalardaki sonuçların kronik enflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (125, 126).

Yiu ve ark. psöriyazis hastalığında tutulan alan ve hastalık ciddiyeti ile karotis arter İMK arasında ilişkiyi göstermişlerdir (127). Bizim çalışmamızda bütün liken planus hastalarında karotis arter İMK kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Liken planus hastalık tipleri arasında fark saptanmamıştır. Ancak mükokutanöz tutulumu olan hasta sayısı çok az olduğu için hastalık şiddeti ile karotis arter İMK arasındaki ilişkiyi değerlendirmek çok sınırlı olacaktır. Liken hastaların arasında yapılan korelasyon analizinde karotis arter İMK ile liken hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir.

Dislipidemi ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Familial dislipidemi ve karotis arter İMK arasındaki ilişki gösterilmiştir (128). Düşük HDL-kolesterol ve yüksek trigliserid seviyeleri karotis arter İMK bağımsız belirleyicisi olduğu belirlenmiştir (129). Kronik inflamatuvar hastalıklar kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırmaktadır. Bazı çalışmalarda liken planuslu hastalarda dislipidemi riskinde artma saptanmıştır. Arias-Santiago ve ark ise liken planuslu hastalarda lipid değerlerinin yanı sıra glukoz ve kan şekeri düzeylerini de araştırmıştır. Tanı koydukları 100 liken planuslu hasta ve 100

kontrol grubunda dislipidemi araştırdıklarında dislipidemi sıklığının hasta grubunda anlamlı olarak fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Glukoz düzeyleri, abdominal obezite ve kan basıncı seviyeleri arasında fark ise saptamamışlardır. Liken planuslu hastalarda C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen düzeylerini ise yüksek olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak liken planustaki kronik enflamasyonun dislipidemi olarak yansıdığını göstermişlerdir. Liken planuslu hastalarda lipid seviyelerini taramanın kardiyovasküler hastalık riski açısından önleyici tedavi başlamak açısından faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı araştırmacılar 80 liken planuslu hastada yaptıkları çalışmada trigliserit, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinin kontrole göre yüksek, HDL-kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Kardiyovasküler hastalık riski açısından erken dönemde başlanan lipid düşürücü ajanların bu hastalarda önemli olabileceğini vurgulamışlardır (2). Dreier ve ark. yaptığı olgu kontrollü çalışmada 1477 liken planuslu hastada dislipidemi sıklığının fazla olduğunu, bu durumun yaş, cinsiyet, sigara içme, hipotirodizm, diyabet, hipertansiyon, sosyoekonomik durum ve obezite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (60, 130).

HDL-K seviyelerini liken planus hastalarında daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (61). Yakın zamanda Panchal ve ark yaptığı 74 liken planusu ve 51 kontrol grubu olan olgu-kontrollü çalışmada; liken grubunda kontrol grubuna kıyasla total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol seviyeleri belirgin olarak yüksek ve HDL-kolesterol seviyeleri düşük olarak bulunmuştur. Liken planus hastalarında aterojenik indeks (total kolesterol/HDL kolesterol ve LDL-kolesterol/HDL-kolesterol) daha yüksek bulunmuştur (131).

Bu çalışmalardan farklı olarak bizim hasta grubumuzda ise LDL-kolesterol ve trigliseride ait iki grup arasında bakılan değerlerde sayısal olarak farklılık izlense bile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Buna karşı olarak ise serum HDL-kolesterol değer ve serum total kolesterol liken planus grubu lehine olarak daha yüksek izlendi. Hiperlipidemik kontrol grubunun statin tedavisi sonrası lipid parametrelerinde iyileşme olmasının bu sonuçları etkilemiş olabileceği unutulmamalıdır. Liken planus hastalarında dislipidemi prevalansı yüksek olmasına rağmen, liken planus ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi gösteren veriler yeterli değerdir. Liken hastalarında lipid profili

taraması risk altındaki bireyleri belirlemek için faydalı olabilir. Fakat liken planus olan erkek ve kadın bireylerde, agresif ve erken risk modifikasyonu önermek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. KAH için hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, pozitif aile öyküsü, sigara, obezite ve sedanter yaş gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (132). Artmış yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri, insülin rezistansı, dislipidemi, obezite ve hipertansiyon ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (133). Diyabet mellitus KVH için bir risk faktörüdür. Liken planus hastalarında yükselmiş açlık kan şekeri ve diyabet mellitus insidansının artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Liken planus hastalarındaki inflamatuvar medyatörlerin insülin sinyalizasyonu, lipid metabolizması ve adipogenez üzerine bir dizi etkileri bulunmaktadır. İlk kez oral liken planuslu bir hastada diyabet ve arteriyel hipertansiyon varlığı, 1963 yılında Buenos Aires'te yapılan Dermatoloji Kongresinde bildiri olarak, 1966 yılında ise makale olarak Grinspan tarafından bildirilmiştir (134). Powell 1974 yılında liken planuslu olgularda oral glukoz tolerans testi uygulayıp, anormallik gözlemiştir. Bu bulgulardan dolayı oral eroziv liken planus, diyabet ve arteriyel hipertansiyonun birlikteliği Grinspan sendromu olarak literatürde tanımlanması önerilmiştir (135). Ancak 1990 yılında Lamey, Grinspan sendromlu olguların genellikle antidiyabetik veya antihipertansif kullandığını ve bu olguların likenoid ilaç erupsiyonlu olgular olduğunu belirtmiştir. Tanımladıkları 3 olguda da oral liken planus-diyabet-hipertansiyon triadının olmasına karşın tüm olgular antidiyabetik ve antihipertansif ilaçlar kullandıkları için bu durumu düşünmüşlerdir. Grinspan sendromunun iyatrojenik bir liken planus tablosu olduğunu öne sürmüşlerdir (136). Lozada-Nur ve Christensen ise liken planus hastalarında diyabet sıklığının artmadığını tespit etmiştir (137). Lundström 1983 yılında 40 oral liken planuslu hastada diyabet sıklığını %15 oranında tespit ederken, kontrol grubunda %3 olarak düşük sıklıkta bulmuştur (138). Halevy ve ark 52 liken planuslu hastada %36 oranında glukoz tolerans testi bozukluğu tespit etmişlerdir (139). Nigam ve ark ise 1987 yılında 56 liken planuslu hastanın %30'unda glukoz tolerans testi bozukluğu tespit etmiştir (140). Conte ise 1990 yılında 200 liken planuslu hastada %8

oranında diyabet, %10 oranında ise karaciğer hastalığı varlığını bulmuş ve toplumdaki sıklığıyla eşit olduğunu tespit etmiştir (141). Borghelli ise 1993 yılında 729 diyabetli hastada oral liken planus sıklığını %0.55 oranında tespit ederek, normal popülasyonla aynı düzeyde bulmuştur (142). Margot ise 1995 yılında 273 diyabetli hastada özellikle anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanan hastalarda %4 oranında oral liken planus varlığı tespit ederken, kontrol grubunda %3 oranında tespit etmiş ve anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varmıştır (143). Petrou ise 1998 yılında 139 tip 1 diyabet ve 353 tip 2 diyabet hastasında oral liken planus sıklığını sırasıyla %6 ve %3 olarak tespit etmiştir (144). Romero ise 2002 yılında 62 oral liken planuslu hastada tip 2 diyabet sıklığını %27 olarak bulmuştur (145). Eisen 2002 yılında 723 oral liken planuslu hastada diyabet sıklığını %5 olarak bulurken, hipertansiyon ve artrit gibi diğer kronik hastalık oranını normal popülasyonla aynı olarak tespit etmişlerdir (146). Denli ve arkadaşları, 260 liken planuslu hastada diyabet oranını %15 oranında bulurken, kontrol grubunda %7 oranında tespit etmişlerdir (147). Seyhan ve arkadaşları ise, 2007 yılında 30 liken planuslu hasta arasında diyabet sıklığını %26, kontrol grubunda diyabet sıklığını %3 oranında tespit etmişlerdir (148). Liu ve ark ise 2011 yılında yaptıkları çalışma sonucunda oral liken planus ve tip 2 diyabet varlığında mukozal IL-6 ve TNF α seviyelerinde artış olup, bundan dolayı hastalıkların kronikleşebileceğini öne sürmüşlerdir (149). Ayrıca literatürde poliglanduler otoimmün sendrom tip 2 ve oral liken planus birlikteliği bildirilmiş olup, Addison hastalığı, otoimmün tiroidit ve tip 2 diyabet birlikteliği olan ve Schmidt sendromu olarak adlandırılan bu durumun liken planus açısından araştırılabileceği düşünülmüştür. Genellikle liken planusta diyabet görülmesi konusunda ileri sürülen mekanizmalar olarak liken planusta epitelyal bazal tabaka hücre yüzey antijen değişikliği sonucu enzim aktiviteleri, karbonhidrat ekspresyonlarında değişiklik ve hormonal ilişkide kesinti, ayrıca diyabette oluşan immunolojik değişikliklerin sonucu liken planus gelişimi gibi değişik hipotezler öne sürülmektedir (130). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında diyabetes mellitus tanısı açısından istatistiksel olarak fark izlenmese de açlık kan şekeri liken planus tanısı olmayan grupta daha yüksek izlenmiştir.

Metabolik sendromun KVH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Metabolik sendromda pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerinin yükselmesi ve fibrinolitik yolların inhibisyonuna bağlı pıhtılaşmaya yatkın bir durum oluşmaktadır. Bu protrombotik durum disfonksiyonel adipositlerin etkinliğini ve koagülasyon sistemindeki değişiklikleri yansıtmaktadır (150). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da liken planus hastalarında metabolik sendrom, diyabet, insülin rezistansı ve obezite prevalansı değerlendirilmiştir. 79 hasta ve 79 kontrol grubundan oluşan olgu kontrollü bu çalışmada liken planus grubunda kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç özellikle mukozal tutulumu olan liken hastalarında daha belirgin olarak saptanmıştır. Metabolik sendrom parametrelerinden açlık glukozu ve diyastolik kan basıncı liken grubunda daha yüksek bulunmuştur. İnsülin rezistansı ve dislipidemi prevalansı açısından her iki grupta anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak liken planus hastalık süresi uzun olan grupta insülin rezistansı daha yüksek izlenmiştir (151). Bizim çalışmamızda kan basıncı ve vücut kitle oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir.

Kronik enflamatuvar hastalıklar atriyal fibrilasyon gelişim riskini artırabilir. Artmış P dalga dispersiyonu atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Benzer patolojiye sahip psöriyazis hastalarında artmış P dalga dispersiyonu ve AF riski saptanmıştır. Liken planus hastalarında atriyal aritmi varlığı değerlendirmek için Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; liken planus hastalarında artmış P dalga dispersiyonu bulunmuş ve bundan ötürü bu hasta grubunda atriyal fibrilasyon eğilimi olduğu düşünülmüştür (152). Bizim çalışmamızda ise AF olan hastalar dışlanmış olduğu için bu açıdan bilgi vermemektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; öncelikle takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının göreceli olarak daha az olması en önemli kısıtlılıklar olarak dikkat çekmektedir. Aynı zamanda çalışmanın olgu-kontrollü bir çalışma olması önemli bir eksikliktir ve randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Liken planus ile benzer patogeneze sahip Psöriyazis hastalarında kronik enflamatuvar yanıt zemininde subklinik aterosklerotik süreci belirlemek için yapılan

Çalışmalarda, psöriyazisin objektif olarak şiddet ve yaygınlığını değerlendirmek için PASİ (Psoriasis Area Severity Index) skoru kullanılmıştır. Liken planus hastalarında ise hastalık aktivasyon ve şiddetini gösterecek benzer bir skorlama sistemi olmadığı için hasta grupları arasında şiddeti değerlendirecek ve buna yönelik analizleri yapabilecek kriterlerin geliştirilmesi daha objektif sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olacaktır.

Yine bu tür kronik enflamasyon zemininde aterosklerotik süreci değerlendirirken hastaların serum fibrinojen, hs-CRP, homosistein ve vücudun oksidan/antioksidan durumunu gösteren parametrelere bakılması da, altta yatan enflamatuvar ve oksidatif süreci daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymamıza yardımcı olacaktır. Bu parametreleri de içine alan korelasyon ve çoklu regresyon analizleri ile liken planus hastalarında karotis intima medya kalınlığındaki artışın bağımsız belirleyicileri saptanabilir.

6. SONUÇLAR

Kardiyak risk değerlendirmesinde non-invaziv bir teknik olan karotis arter İMK ölçülmesi ile LP hastalarında subklinik ateroskleroz erken tespit edilebilir. LP hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla karotis arter İMK daha yüksek izlenmiştir. Ayrıca LP hastalık süresi ile karotis arter İMK arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Bu hasta grubunda karotis arter İMK değerlendirmesi subklinik ateroskleroz süreci ve sonraki kardiyovasküler olayların erken belirlenmesi açısından önemli olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Garcia Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(12):1398- 401
2. 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. *The American journal of medicine*. 2011;124(6):543-8
3. Suzan D.J.M.K; Ale A; Maarten S. L et all. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements *Stroke*. 1997; 28:665-671.
4. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987; 316:1371-1375.
5. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr*. 1988;66(suppl 11):58-65.
6. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA .Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242
7. Nishino M, Sueyoshi K, Yasuno M, et al. Risk factors for carotid atherosclerosis and silent cerebral infarction in patients with coronary heart disease. *Angiology*. 1993;44:432-440.
8. Bruckert E, Giral P, Salloum J, et al. Carotid stenosis is a powerful predictor of a positive exercise electrocardiogram in a large hyperlipidemic population. *Atherosclerosis*. 1992;92:105-114.
9. Oto A, Tokgözoğlu L, İlkay E, Aytemir K. Akut Koroner Sendrom, Ankara,Erkem yayınevi 2009; 2-16.
10. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 355:866-71.
11. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA. PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;89(7):860-1.
12. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK et al.Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein

cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):154-8.

13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–9.
14. Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2005;16:37–40.
15. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904
16. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al: Dterminants of plazma total homocysteine concentration in the Framingham Heart Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 73:613, 2001.
17. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al: Elevated homocysteine levels are associated with ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J am Coll Cardiol* 2000;36:1217-23.
18. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347-50
19. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98:2980-7
20. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronay heart disease: Metaanalysisnof prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-86.
21. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acutephase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type-2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2000;51:1131-7.
22. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
23. Vatesch B, Jin RC, Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis.*Histochem Cell Biol.* 2004;122:353-67.
24. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunctionin cardiovascular disease: the role of oxidant stres. *Circ res* 2000;87:840-44.
25. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551-65.
26. Hanson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
27. Gordon S. Patern recognition receptors: doubling up fort he innate immune response. *Cell* 2002;91:281-91.

28. Vink A, Schoneveld AH, van der Meer JJ, et al. In vivo evidence for a role of toll-like receptor 4 in the development of intimal lesions. *Circulation* 2002;106:1985-90.
29. Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, et al. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000; 102:1186-91.
30. Lee WS, Jain MK, Arkonac BM, et al. Thy-1, a novel marker for angiogenesis upregulated by inflammatory cytokines. *Circ Res* 1998;82:845-51.
31. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late sign of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004;110:2843-50.
32. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications of plaque vulnerability. *Circulation* 2001;104:249-52.
33. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
34. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, non invasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:249-52.
35. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2000;20:1177-8.
36. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
37. Canto CG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA* 2000;283:3223-9.
38. Pohl T, Seiler C, Billenger M, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1872-8.
39. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden cardiac death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
40. Ambrose JA, Tanenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.

41. Shiohara T, Kano Y. Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses. *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3rd ed. Elsevier Saunders, 2012 : 183-96.
42. Daoud MS, Pittelkow MR. Lichen Planus. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Klaus Wolff et al. 7th ed. New York, Mcgraw-Hill Company, 2008; 244-55.
43. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:593-619.
44. Marshman G. Lichen planus. *Australas J Dermatol* 1998;39:1-13.
45. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009;48:682-94.
46. James WD, Berger TG, Elston DM. Lichen Planus and Related Conditions. *Andrews' Diseases of the skin: clinical dermatology*. 11th ed. Elsevier Saunders, 2011; 213-22.
47. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:309-19.
48. Luis-Montoya P, Domínguez-Soto L, Vega-Memije E. Lichen planus in 24 children with review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:295-8.
49. Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Familial oral lichen planus: presentation of six families. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:125.
50. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Scientific World Journal*. 2014;742826.
51. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC et al. Pathogenesis of oral lichen planus- a review. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:729-34
52. Mokni M, Rybojad M, Puppin D et al. Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:792.
53. Nagao Y, Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1101-13.
54. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W. et al. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2009;145:1040-7.
55. Calista D, Morri M. Lichen planus induced by hepatitis B vaccination: a new case and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2004;43:562-4.
56. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82

57. Sato NA, Kano Y, Shiohara T. Lichen planus occurring after influenza vaccination: report of three cases and review of the literature. *Dermatology*. 2010;221:296-9.
58. Ellegehausen P, Elsner P, Burg G. Drug-induced lichen planus. *Clin Dermatol* 1998;16:325-32.
59. Asarch A, Gottlich AB, Lee J. et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor- α antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:104-11.
60. Dreier J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161:626-9.
61. Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;12329.
62. DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am* 2005;49:77-89.
63. Lage D, Pimentel VN, Soares TC et al. Perforin and granzyme B expression in oral and cutaneous lichen planus- a comparative study. *J Cutan Pathol* 2011;38:973-8.
64. Wenzel J, Scheler M, Proelss J et al. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol* 2006;33:672-8.
65. Zhao ZZ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LJ. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31:189-95.
66. Sharma R, Sircar K, Singh S, Rastogi V. Role of mast cells in pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15:267-71.
67. Sánchez-Pérez J, Rios Buceta L, Fraga J, García-Díez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000;142:310-4.
68. Kabbash C, Laude TA, Weinberg JM, Silverberg NB. Lichen planus in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:541-5.
69. Fox liken planus, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:175-83.
70. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther* 2004;17:38-46.
71. Chierigato C, Zini A, Barba A et al. Lichen pilanopilaris: report of 30 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2003;42:342-5.
72. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:100-8.

73. Setterfield JF, Neil S, Shirlaw PJ et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:98-113.
74. Jaime TJ, Jaime TJ, Guaraldi Bde M et al. Disseminated hypertrophic lichen planus: relevant response to acitretin. *An Bras Dermatol* 2011;86:96-9.
75. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2013;52:406-12.
76. Goucha S. Erosive lichen planus of the soles: effective response to prednisone. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2011;1:20-4.
77. Pai VV, Kikkeri NN, Sori T, Dinesh U. Graham-little piccardi lassueur syndrome: an unusual variant of follicular lichen planus. *Int J Trichology*. 2011;3: 28-30.
78. Rieder E, Kaplan J, Kamino H et al. Lichen planus pigmentosus. *Dermatol Online J*. 2013;19:20713.
79. Kim GH, Mikkilineni R. Lichen planus actinicus. *Dermatol Online J*. 2007;13:13.
80. Rose AE, Patel U, Chu J et al. Erythrodermic lichen planus. *Dermatol Online J*. 2011;17:26.
81. Nagao K, Chen KR. A case of lupus erythematosus/ lichen planus overlap syndrome. *J Dermatol*. 2006;33:187-90.
82. Calonje JE, Brenn T, Lazar A, McKee P. McKee's Pathology of the skin. 4th ed. China, Elsevier Saunders, 2011;217-36.
83. Mobini N, Toussaint S, Kamino H. Noninfections erythematous, papuler and squamous diseases. *Lever's Histopathology of the Skin*'de. 9th. ed. Elder DE, Elenitsas R, Johson BL, Murphy GH. PhiladeLiken planushia, Lippincott Williams & Wilkins 2005;180-214.
84. Ackerman BA et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Baltimore Williams & Wilkins 1997;502-14.
85. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S et al. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol* 2007; 46: 1237–1241.
86. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus: an evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998;134:1521-30.
87. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C et al. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology* 2013;226:61–67.
88. Radwan-Oczko M. Topical application of drugs used in treatment of oral lichen planus lesions. *Adv Clin Exp Med* 2013;22:893–898.
89. Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci* 2008;50:377-85.

90. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician*. 2011;84:53-60.
91. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin: a double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:434-7.
92. Pinter A, Pätzold S, Kaufmann R. Lichen planus of nails- successful treatment with alitretinoin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:1033-4.
93. Capella G, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus and disorders of keratinization: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:159-69.
94. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for tretment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:410-3.
95. Akdeniz S, Harman M, Atmaca S, Yaldiz M. The management of lichen planus with low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *Int J Clin Pract* 2005;59:1268-71.
96. Taneja A, Taylor CR. Narrow-band UVB for lichen planus treatment. *Int J Dermatol* 2002;41:282-3.
97. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:32-7.
98. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74:1399-1406.
99. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:482-486.
100. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med*. 1989; 86:33-36.
101. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med*. 1994; 236:575-580.
102. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis*. 1990;81:33-40.
103. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995; 75:455-459.
104. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med*. 1994; 236:551-553.

105. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J*. 1994; 72:501-503.
106. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994; 236:567-573.
107. Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High resolution B-mode ultrasound reading methods in the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) cohort. *J Neuroimaging*. 1991;1:168-172.
108. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC). *J Neuroimaging*. 1991; 1:68-73.
109. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VG, Bond MG, Furberg CD. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis: the Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study. *Stroke*. 1992; 23:1062-1068.
110. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*. 1993; 88:20-28.
111. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14:1075-1079.
112. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
113. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation*. 1995;92:1141-1147
114. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1885-1891.
115. Salonen JT, Salonen R. Risk factors for carotid and femoral atherosclerosis in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med*. 1994;236:561-566.
116. Joensuu T, Salonen R, Winblad I, Korpela H, Salonen JT. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:79-84.
117. Balta S, Cakar M, Demirkol S, et al. Arterial stiffness itself without other inflammatory markers may not provide information to clinicians. *J Clin Hypertens*. 2013; 15: 303.
118. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997 Sep 15;146:483-94.
119. Fedele S, Sabbah W, Donos N, et al. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *Am Heart J* 2011; 161: 344-50.
120. Nambi V, Chambless L, He M, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012 Jan;33:183-90.
121. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
122. Beşir, Fahri Halit, et al. "Sağlıklı erişkinlerde karotis intima-media kalınlığının normal değerleri ve etkileyen parametreler." *Anadolu Kardiyol Derg* 12 (2012): 427-33.
123. Iijima W, Ohtani H, Nakayama T et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol* 2003; 163: 261–268.
124. Simark-Mattson C, Bergen hottz G, jontell M et al. Distribution of interleukin 2, 4, 10, tumor necrosis factor α Lichen planus and transforming growth factor- β mRNA in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 499–507.
125. Ozturk C, Balta S, Balta I, et al. Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Carotid–Intima Media Thickness in Patients With Behcet Disease Without Cardiovascular Involvement. *Angiology* 2015; 291-296
126. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography* 2014;1095-104.
127. Yiu KH, Yeung CK, Zhao CT, et al. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med* 2013; 273-82.
128. Caballero P, Alonso R, Rosado P, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in familial hypercholesterolemia using non-invasive imaging modalities. *Atherosclerosis* 2012; 468-72.
129. Maple-Brown LJ, Cunningham J, Barry RE, et al. Impact of dyslipidaemia on arterial structure and function in urban indigenous Australians. *Atherosclerosis* 2009; 248-54
130. Türsen, Uzm Dr Belma, and Ümit Türsen. "Liken Planusla İlişkili Hastalıklar.

131. Panchal, Falguni H., et al. "Alterations in lipid metabolism and antioxidant status in lichen planus." *Indian journal of dermatology* 60.5 (2015): 439.
132. Jonasson T, Ohlin AK, Gottsfater A, Hultberg B, Ohlin H. Plasma homocysteine and markers for oxidative stress and inflammation in patients with coronary artery disease a prospective randomized study of vitamin supplementation. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 628–634.
133. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
134. Grinspan D, Diaz J, Villapol LO, Schneiderman J, Berdichesky R, Palèse D, Faerman J. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1966; 73:898-9.
135. Powell SM, Ellis JP, Ryan TJ, Vickers HR. Glucose tolerance in lichen planus. *Br J Dermatol* 1974; 91:73-5.
136. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1990; 70:184-5.
137. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16:273-7.
138. Lundström IM. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1983; 12:147-52.
139. Halevy S, Feuerman EJ. Abnormal glucose tolerance associated with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1979; 59:167-70.
140. Nigam PK, Sharma L, Agrawal JK, Singh G, Khurana SK. Glucose tolerance studies in lichen planus. *Dermatologica* 1987; 175:284-9.
141. Conte A, Inverardi D, Loconsole F, Petruzzellis V, Rantuccio F. A retrospective study of 200 cases of lichen. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125:85-9.
142. Borghelli RF, Pettinari IL, Chuchurru JA, Stirparo MA. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:498-500.
143. Colella G, Itró A, Corvo G. A case of a carcinoma arising in lichen planus in a subject with diabetes mellitus and arterial hypertension (Grinspan's syndrome). *Minerva Stomatol* 1992; 41:417-20.
144. Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998; 4:37-40.
145. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral* 2002; 7:121-9.

146. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:207-14.
147. Denli YG, Durdu M, Karakas M. Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Cukurova region. *J Dermatol* 2004; 31:293-8.
148. Seyhan M, Ozcan H, Sahin İ, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:198-202.
149. Liu Y, Jin JQ, Yuan ZF, Liu XS, Cao J, Guo XH, Liu HW. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in saliva of patients with type 2 diabetes mellitus and oral lichen planus. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2011;43:596-9.
150. Levi M, Nieuwdorp M, van der Poll T, Strokes E. Metabolic modulation of inflammation-induced activation of coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 26–32.
151. Baykal, Leyla, et al. "Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case–Control Study." *American journal of clinical dermatology* 16.5 (2015): 439-445.
152. Sahin, Musa, et al. "Increased P-wave dispersion in patients with newly diagnosed lichen planus." *Clinics* 68.6 (2013): 846-850.