



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**LİKEN PLANUS HASTALARINDA SERUM BİSFENOL A
SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kübra ESİN KORKMAZ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ebru ÇELİK**

HATAY – 2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

LİKEN PLANUS HASTALARINDA
SERUM BİSFENOL A SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra ESİN KORKMAZ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ebru ÇELİK

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 21.TU.004 proje numarası ile
desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUS HASTALARINDA SERUM BİSFENOL A SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Kübra ESİN KORKMAZ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Ebru ÇELİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI
2. Prof. Dr. Gamze SERARSLAN
3. Doç. Dr. Ebru ÇELİK

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	v
V. SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
VI. TEŞEKKÜR.....	ix
VII. ÖZET.....	x
VIII. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. LİKEN PLANUS	4
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyopatogenez ve Moleküler Temel.....	5
2.1.4. Klinik Bulgular.....	12
2.1.5. Histopatoloji.....	19
2.1.6. Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.7. Tedavi	22
2.1.8. Liken Planusla İlişkili Hastalıklar.....	26
2.2. Bisfenol A.....	26
2.2.1. BPA Yapısı ve Özellikleri.....	26
2.2.2. BPA Ülkelerdeki Kısıtlamalar.....	27
2.2.3. BPA Üretimi.....	28
2.2.4. BPA Kullanım Alanları.....	28
2.2.5. BPA Maruziyeti.....	29
2.2.6. BPA'nın Ölçüm Teknikleri.....	30
2.2.7. BPA Metabolizması.....	30
2.2.8. BPA Fizyoloji Üzerine Etkileri.....	31
2.2.9. BPA ve Otoimmünite.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI.....	36
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	36
3.3. YÖNTEM.....	37
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER.....	66
9. ÖZGEÇMİŞ.....	69



IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1. Liken planus ve likenoid ilaç erupsiyonu ayırımında yardımcı unsurlar.....	17
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, kan parametreleri ve BPA seviyelerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 3. Hasta grubunun özellikleri.....	43
Tablo 4. Hasta grubunda BPA değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu.....	44
Tablo 5. Hasta grubunda BPA düzeylerinin hastalık şiddeti ile karşılaştırılması	45
Tablo 6. Tüm katılımcıların BPA düzeylerinin TSH düzey gruplarıyla karşılaştırılması.....	46
Şekil 1. LP hastalarının şiddetlerine göre gruplanması.....	45
Şekil 2. Katılımcıların TSH düzey grupları.....	46

V. SİMGE VE KISALTMALAR

ACE : Anjiotensin-converting enzyme

ASH: Antijen sunan hücre

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

anti-Tg: Anti-tiroglobulin

anti-Tpo: Anti-tiroid peroksidaz

BPA: Bisfenol A

CXCL: C-X-C motifli kemokin ligandı

DIF: Direkt immünfloresan

DM: Diyabetes mellitus

ER: Östrojen reseptörü

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: High density lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: Human leukocyte antigen, İnsan lökosit antijeni

ICAM: İnterselüler adezyon molekülü

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

LFA: Lenfosit fonksiyon-ilışkili antijen

LDL: Low density lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein

LP: Liken Planus

MHC: Major histocompatibility complex, majör doku uygunluk kompleksi

Min: Minimum

MMP: Matriks metalloproteinaz

NK: Natural killer, doğal öldürücü

NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaç

PASI: Psoriasis area severity index, psoriyazis alan şiddet indeksi

PVC: Polivinil klorür

sFasL: Soluble Fas ligand

sIL-2R: Soluble IL-2 Receptor

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SNP: single nucleotide polymorphism

ss: Standart sapma

std: Standart

T4: Tiroksin

TGF: Transforming growth factor

Th: Helper T cell, Yardımcı T hücresi

TLR: Toll like reseptör

TNF: Tümör nekroz faktör

Treg: regülatör T hücre

TSH: Tiroid stimulan hormon

TTV: Transfüzyon geçişli virüs

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi



VI. TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve sürdürülmesinde birlikte çalıştığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Ebru Çelik hocam başta olmak üzere ihtisas yaptığım süre boyunca yardım ve bilgilerini bizlerden esirgemeyen Prof. Dr. Asena Çiğdem Doğramacı ve Prof. Dr. Gamze Serarslan hocalarıma,

İstatistik konusunda bana destek olan Aile Hekimliği Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Erhan Yengil hocama,

Kimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Şana Sungur'a,

Yardım ve desteğini hiç esirgemeyen, zorlu süreçlerde beni hep teşvik eden sevgili eşim Dr. Soykan Kudret Korkmaz'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra ESİN KORKMAZ

HATAY 2022

VII. ÖZET

Amaç: Liken planus (LP); cilt, saç, tırnak ve müköz membranları tutan otoimmün bir hastalıktır. Bisfenol A (BPA), gıda ve içecek ambalajlama materyalleri başta olmak üzere plastik ürünlerin ve epoksi reçinelerin üretiminde kullanılan endüstriyel bir kimyasaldır. Literatürde, BPA'nın otoimmün hastalık patogenezinin birçok mekanizmayla dahil olabileceği gösterilmiştir. Bunlar arasında östrojenik aktivitesi, sitokin salınımında disregulasyon etkisi, Th-1/Th-2 ve Th-17/Treg oranlarını artırması, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırması, karaciğerin immüntolerans mekanizmasını bozması, DNA'da epigenetik değişimleri tetiklemesi, (oto)antikor üretimini indüklemesi ile ilgili birçok kanıt mevcuttur. Bu çalışmada, liken planus etyopatogenezinde bisfenol A serum düzeylerinin rolünü saptamayı amaçladık.

Yöntem: Kırk liken planus hastası ve kırk kişilik kontrol grubunun dahil edildiği non-randomize, kontrollü ve prospektif olan çalışmamızda serum BPA seviyeleri, LP lezyonlarının yaygınlığı, LP şiddeti ve aralarındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Median serum BPA düzeyi LP hastalarında 0 (0-980.5) ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda 0 (0-60.2) ng/ml olarak bulundu. LP hastalarının serum BPA düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$). Hasta grubunda, BPA değerleri ile tutulan vücut yüzey alanı (VYA) arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$); ayrıca şiddetli liken planusu olan hastaların BPA düzeyleri, orta ve hafif şiddetteki liken planus hastalarından anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p_1<0,001$, $p_2=0,003$). Hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyleri ($p=0,021$) ve TSH değerleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p=0,004$).

Sonuç: Otoimmün hastalık sıklığının gittikçe arttığı günümüzde, BPA'nın dünya genelinde artmış üretimi ile oluşan BPA maruziyeti; otoimmün hastalık patogenezinde çevresel faktör olarak değerlendirilebilir. Patogenezinde otoimmünitenin temel rol aldığı bilinen LP hastalığında, BPA maruziyetinin otoimmünite mozaığının önemli bir parçası olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Liken planus, bisfenol A, otoimmünite, ksenoöstrojen

ABSTRACT

DETERMINATION OF SERUM BISPHENOL A LEVELS IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS

Background and Aim: Lichen planus is an autoimmune disease of the skin, hair, nails and mucous membranes. Bisphenol A (BPA) is an industrial chemical used in the production of plastic products and epoxy resins. It is mainly used as a raw material in food and beverage packaging materials. In the literature, it is believed that BPA can be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases by many mechanisms. Among these estrogenic activity, the effect of dysregulation in cytokine secretion, inducing Th-1/Th-2 and Th-17/Treg polarization, increasing production of reactive oxygen species, destruction of liver immune tolerance mechanism, triggering epigenetic changes in DNA, production of (auto)antibodies and many of the evidence available. In this study, we aimed to determine the role of bisphenol A serum levels in etiopathogenesis of lichen planus.

Methods: Forty patients with lichen planus and forty age and gender matched healthy individuals were included in this non-randomized, controlled and prospective study. Serum BPA levels, BSA (body surface area) involvement of LP lesions, LP severity and relationship were evaluated.

Results: In lichen planus patients, the median BPA serum level was 0 (0-980.5) ng/ml, and significantly higher compared to controls [0 (0-60.2) ng/ml], ($p=0,001$). A positive correlation was found between serum BPA and BSA ($p<0,001$). Moreover, BPA levels in patients with severe lichen planus was found to be significantly higher patients with mild to moderate in severity ($p_1<0,001$, $p_2=0,003$). The median fasting blood sugar level ($p=0,021$) and median TSH value ($p=0,004$) was significantly higher in the patient group.

Conclusion: Nowadays, as the prevalence of autoimmune diseases continues to rise, the increased production of BPA worldwide can be considered as an environmental factor in autoimmune disease pathogenesis. We have determined that BPA exposure is an important part in the mosaic of autoimmunity, where it is known that autoimmunity plays a fundamental role in the pathogenesis of LP.

Key words: Lichen planus, bisphenol A (BPA), autoimmunity, xenoestrogen

1. GİRİŞ

Liken planus; sebebi tam olarak bilinmeyen, çoğunlukla orta yaşlı erişkinlerde görülen, cilt, saç, tırnak ve mukozaları tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Kütanöz liken planus erişkin populasyonun % 0,2-1'ini, oral liken planus ise % 1-4'ünü etkilemektedir (1). Bazı çalışmalarda kadınların daha sık etkilendiği görülmekle birlikte, genel yaklaşımda cinsiyet eğilimi olmadığı kabul edilmektedir.

Klasik klinik prezentasyonu viyolase, yassı papül ve plaklar şeklindedir. Travmanın tetiklediği alanlarda, lineer dağılım (Köbner fenomeni) görülebilmektedir. En sık el bilekleri, ön kol medial yüzleri, genital, alt ekstremitenin distal kısımları ve presakral alanı tutar.

Klasik liken planus dışında aktinik, anüler, akut (ekzentamatöz), atrofik, büllöz, hipertrofik, invers, lineer, ülseratif, vulvovajinal-jinjival, liken planopilaris, liken planus pigmentozus ve ilacın indüklediği varyantları vardır (1).

Etyolojide en sık ilişkilendirilen ilaçlar ACE inhibitörleri, tiazid diüretikleri, beta blokerler, metildopa, kinidin, antimalaryaller ve altındır (1-3).

Etyopatogenezin net olmadığı bu otoimmün hastalıkta, yüzeylerinde kendi antijenlerini eksprese eden bazal keratinositlere karşı T hücre ilişkili hasar söz konusudur. Klinik araştırmalar liken planus gelişimiyle başta HCV olmak üzere virüsler, ilaçlar, tümör antijenleri, kontakt ve sistemik alerjenler gibi ekzojen ajanlara maruziyet arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (1). Yani T hücrelerindeki reseptörler, ekzojen antijenlerle duyarlanıp kendi hücrelerine karşı çapraz reaksiyon geliştirebilmektedir (4). Oral liken planusun indüksiyonu ve alevlenmesinde, bir grup metal ve metal dışı dental materyal ile temasın ilişkisi kanıtlanmıştır (5). İlgili alerjenler tükürük yoluyla çözülüp yayıldığından, mukozal reaksiyonlar temas alanlarının ötesine geçebilir.

Bisfenol A [2,2-bis (4-hidroksifenil) propan], iki fenol ve polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen bir bileşiktir. 1930'lu yıllarda Dodds ve Lawson tarafından sentetik östrojen olarak kullanılmak amacıyla sentezlenmiş, ancak östrojenik etkinliğinin az olması nedeniyle tıbbi kullanımda yer bulamamıştır (6). 1953 yılında polivinil klorür (PVC) üretimi ile plastik ürünlerin yapısında yer almaya başlamıştır (7). Özellikle gıda ve içecek ambalajlama materyallerinde kullanılan polikarbonat plastiklerin monomeri olan endüstriyel bir kimyasaldır.

BPA dünya genelinde en fazla üretilen kimyasal maddelerden biridir. Yapısına katıldığı ürünlere şeffaf, dayanıklı ve tekrar kullanılabilme özelliği kattığından ötürü su şişeleri ve damacanelerin üretiminde kullanılmaktadır. Metal kutuların iç yüzeyinde, metal yüzey ile besin ürünlerinin etkileşiminin engellenmesi amacıyla ince bir tabaka halinde kullanılmaktadır. Diş hekimlerinin kullandığı dental restorasyon malzemeleri, spor malzemeleri, PVC kapı ve pencereler, yapı malzemeleri, yapıştırıcılar, fiberglas, otomotiv sektörü, fungusit ve pestisitlerin üretiminde de kullanılmaktadır (5,7). Bu nedenle, günlük hayatta insanların sıklıkla temas ettiği bir maddedir.

BPA maruziyeti en sık, gastrointestinal ve dermal emilim yoluyla olmaktadır. Su ve gıdalardaki BPA kontaminasyonu çoğunlukla BPA içeren kaplardan migrasyon ile gerçekleşmektedir. Hava, atıklar ve sudan da deri yolu ile etkilenim sonucu %10'a yakın bir miktarda emilim olabileceği gösterilmiştir (8). BPA'nın endokrin sistem, immün sistem, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkileri olduğu belirtilmektedir (7-10).

Literatürde, BPA'nın otoimmün hastalık patogenezinin birçok mekanizmayla dahil olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında östrojenik aktivitesi, prolaktin düzeylerini artırması, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırması, sitokin salınımında disregulasyon etkisi, Th-1, Th-2 ve Th-17 farklılaşmasını artırıp, regülatuar T hücre oranını azaltması üzerine yayınlar mevcuttur. Karaciğerin self antijenler ve yabancı antijenleri tanıyıp immüntolerans geliştirme mekanizmasını bozması, DNA'da epigenetik değişimleri tetiklemesi, antikor üretimini indüklemesi, tiroid ve sinir hücrelerine karşı otoantikor üretimini tetiklemesi diğer bahsedilen mekanizmalardır (9).

Ayrıca Pektaş ve ark.larının sistemik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalarında yaptığı bir çalışmada, kontrol grubuna göre anlamlı serum BPA yüksekliği saptanmış olup; PASI skorlarıyla korelasyon göstermekteydi (11). Bu çalışma, BPA'nın hücrel immün yanıt ve sitokin disregülasyonunu indükleyici etkisini destekler nitelikteydi.

Literatürdeki bu veriler doğrultusunda liken planuslu hastalarda serum Bisfenol A seviyelerini belirlemeyi, kontrol grubuyla karşılaştırmayı; bu yolla hastalık etyopatogenezindeki etkisini saptamayı ve serum seviyeleri ile hastalık özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Liken Planus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Likenoid dermatozlar grubu; klinik olarak farklı görünümde olan, histopatolojik olarak likenoid doku reaksiyonunun çeşitli varyasyonlarını gösteren bir grup dermatoz içermektedir: liken planus, liken striatus, liken nitidus, eritema diskromikum perstans, keratozis likenoides kronika, aktinik liken nitidus, gençliğin anüler likenoid dermatiti (1).

Likenoid dermatozların prototipi olan LP; deri, saç, tırnak, ve mukozaları etkileyebilen idyopatik inflamatuvar bir hastalıktır. Klasik LP sıklıkla ekstremiteleri tutan viyolase, poligonal, kaşıntılı papüller ile karakterizedir.

Dr. Hebra tarafından ilk kez liken ruber olarak adlandırılan lezyonlar, 1869 yılında Dr. Erasmus Wilson tarafından liken planus olarak tanımlanmıştır (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Kutanöz liken planus erişkin popülasyonun % 0,2-1'ini, oral liken planus ise % 1-4'ünü etkilemektedir (1). Kutanöz LP çoğunlukla 30-60 yaş arasında görülmektedir (13-14).Cinsiyet eğilimi göstermediği kabul edilmekle birlikte, birçok çalışmada kadınların iki kat daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (4,13).

LP hastalarının % 1-4'ünün çocuk olduğu bilinmekle birlikte Hindistan ve Ortadoğu bölgelerinde, çocukluk çağı LP sıklığı daha fazladır (15-17).

LP çoğunlukla sporadik olmakla birlikte, % 10'a varan sıklıkta ailesel formu da görülebilmektedir (1). Çocukluk çağı LP vakalarının % 1-2'sinin ailesel olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Ailesel formun erken başlangıçlı olması, daha generalize tutulum yapması, sıklıkla mukozal tutulum eşlik etmesi, daha sık relaps göstermesi

tanımlanan bulgular arasındadır. Eroziv, ülseratif ve lineer formların görülme oranının daha sık olduğu bildirilmiştir (15). 81 ailesel LP hastasının dahil olduğu bir çalışmada ise, akraba evliliğinin % 89 oranında görüldüğü belirtilmiştir (18).

Mukoza tutulumu kutanöz LP hastalarının % 75'inde görülmekle birlikte, hastalığın tek tutulum yeri de olabilir. İlk tutulum yeri oral mukoza olan hastaların yalnızca % 10-20'sinde kutanöz lezyonlar gelişmektedir (1).

2.1.3. Etyopatogenez ve Moleküler Temel

LP' ta molekül hedefli ilaç geliştirilebilmesi için hipoteze dayalı, iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut çalışmalar ışığında patogeneizde 5 bileşenin rolünden bahsedilebilir.

2.1.3.1. Otoimmünite

Çeşitli antijenik uyarılara karşı gelişen hücresel immün yanıtın, kendi epitoplarını eksprese eden keratinositlere karşı çapraz reaksiyon gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Çeşitli ekzojen ajanların (viral enfeksiyonlar, ilaçlar, vb.) bazal membranda ve dermoepidermal bileşkedeki hücrelerde antijen ekspresyonunu indükleyerek, T hücre aktivasyonunu tetikleyebileceği de öne sürülmektedir (19).

Naif T hücresi, antijen sunan hücre (ASH) ile temas edince efektör T hücre yollarından birine girer. Bu yolları güçlendiren faktörler antijenin yapısı, ASH'deki eş uyarıcı sinyaller ve sitokin mikroçevresidir. T helper 1 (Th-1) farklılaşmasındaki en önemli sitokinler IFN- γ ve IL-12'dir. Farklılaşmadan sonra Th-1 hücreler makrofaj, NK hücreleri ve sitotoksik CD8⁺ T hücrelerini uyaran proinflamatuvar sitokinleri üretir. Ancak Th-1 fonksiyonları dengelenmezse, inflamatuvar hastalıklar ve doku hasarı ortaya çıkabilir.

Tümör nekroz faktörü α (TNF- α); T ve B lenfositler, makrofajlar, Langerhans hücreleri, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından üretilen bir sitokindir. Konak savunması, inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rolü vardır. TNF- α normal deride epidermin bazal tabakasında lokalizedir. LP

lezyonlarında ise TNF- α immün boyanmasının, tüm epidermis ve üst dermiste yoğun olduğu gösterilmiştir (20). TNF- α apoptozisi indükler, epidermis ve dermiste diğer sitokinlerin ekspresyonunu artırarak inflamatuvar hücrelerin dokuda toplanmasına katkıda bulunur.

İnterlökin-1 (IL-1), IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α ve TNF- β gibi Th-1 sitokinlerinin artmış üretimi; keratinositler, Langerhans hücreleri ve makrofajlar üzerindeki interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu artırır. Özellikle TNF- α , ICAM-1 ekspresyonunu indükleyerek inflamatuvar hücrelerin dokuda birikimine sebep olur. ICAM-1 ekspresyonunun artması, birçok inflamatuvar cilt hastalığında lökosit-keratinosit etkileşimleri için önemli bir tetikleyicidir. LP deri biyopsi örneklerinde, ICAM-1 immün boyanmasının normal örneklerle kıyasla epidermis ve dermiste çok daha yaygın ve güçlü olduğu görülmüştür (20). Normal deride keratinositler, lökosit etkileşimlerinden korunmak için çok düşük seviyede ICAM-1 eksprese ederler. LP'ta ise keratinositler ile T lenfositler ve monositler arasındaki adezyon ve etkileşimler yoğundur. ICAM-1, bu adezyonda lökositler üzerindeki LFA-1 integrinine bağlanarak çok önemli bir rol oynar.

CD4⁺ T helper hücrelerinin Th-1 sitokinleri salgılaması aracılığıyla, sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin aktive olup bazal keratinositlere karşı immün saldırı geliştirdiği düşünülmektedir (19). Ayrıca CD8⁺ T hücreleri, keratinositler tarafından major histokompatibilite kompleks antijenlerinin (MHC) sunumunu aktive eder. CD8⁺ T hücreleri keratinositlerde hasara sebep olduğunda bazal membranda gedikler açılarak, daha fazla CD8⁺ T hücrelerinin epidermis tabakasına girerek bazal keratinosit hasarının artmasına katkıda bulunur. Ayrıca keratinosit hasarının artması, antijen salınımını artırarak inflamasyonu artırabilir. Bu kısır döngünün, LP'un kronikleşmesindeki temel patoloji olduğu düşünülmektedir (21). Klasik kutanöz LP'un genellikle kendini sınırlamasına rağmen, foliküler veya mukozal tutulumlarının belirgin olarak daha uzun süreçli olmasının nedeni ise tam olarak bilinmemektedir.

Başka bir çalışmada, liken planuslu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseklikte IL-17 saptanmıştır. IL-17, Th17'nin en önemli sitokininidir. IL-17'nin T hücre ilişkili reaksiyonları güçlendirerek, kemokin ve sitokinlerin üretimini

indükleyerek, matriks metalloproteinaz aktivasyonunu sağlayarak LP patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (22). Bir çalışmada anti-IL17 ve anti-IL23 blokerleriyle tedavi sonucu, LP hastalarında klinik olarak iyileşme gösterilmiş; biyopsi infiltratlarında Th-1 ve Th-17 tutulumunda belirgin azalma saptanmıştır (23).

Ayrıca LP’da doğal immün yanıtın Toll-benzeri reseptör ilişkili aktivasyonu; plazmasitoid dendritik hücrelerin ve keratinositlerin IFN- α salgılamasına neden olur, bu durum T hücre aracılı epidermal hasarı başlatır. Aktive keratinositler IL-1 β ve TNF- α üreterek, dendritik hücrelerin aktivasyonu ve migrasyonunu indükler. CXCL10 gibi dendritik hücrelerden lokal olarak salgılanan kemokinler, CD8⁺ veya CD4⁺ hafıza T hücrelerini bölgeye çeker. Diğer kemokinlerden oluşan mikroçevre de, inflamasyonun gelişimini destekler. Fas/FasL etkileşimleriyle keratinosit ve lenfositlerde hücre ölümü gerçekleşebilir. Alandaki kemokin salgılaması hem otoimmün T hücrelerini, hem efektör T hücrelerini, hem de regülatör T hücrelerini bölgeye çeker; aralarındaki denge gidişatı belirler. Ayrıca LP patogenezinde immünsupresif/immünregülatör etkili bir sitokin olan TGF- β ’nın eksikliği, keratinosit ilişkili T hücre apoptozisinin bozukluğu ve artmış ısı şok proteini ekspresyonunun da etkili olduğu düşünülmektedir (24-25).

Kısacası birçok faktörün hem dokuda hem de sistemik düzeydeki disregülasyonu, liken planusun inflamatuvar sürecinde rol oynamaktadır; adezyon molekülleri, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , VEGF, TGF- β , kaspaz-3, Bcl-2, CXCL9, CXCL10, CXCL11 (1, 13, 19, 22).

Mikrovirus rezistans 1 proteini (IFN- α ile indüklenen protein) ve transkripsiyon faktörü Brn2’ nin de patogenezinde önemli rolü olduğuna dair yayınlar mevcuttur (19). Brn2’nin T lenfositleri uyarıcı rolü olduğu ve keratinosit farklılaşmasını düzenleyerek LP patogenezinde rol oynadığına dair görüşler vardır (26).

Az sayıda hastada LP’un altta yatan bir maligniteyle tetiklendiği görülmüştür. Ayrıca paraneoplastik pemfigusta da likenoid doku reaksiyonu geliştiği gözlemlenmektedir. Malignitenin tümör antijenlerine karşı immün yanıtı tetikleyerek, keratinositlerde sunulan antijenlerle çapraz reaksiyona giren otoimmün T hücrelerinin gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Çok sayıda olgu bildiriminde otoimmün tiroid hastalıkları, multipl skleroz ve tip 1 DM başta olmak üzere, otoimmün hastalıkların LP ile birlikte görüldüğü bildirilmiştir. Birçok araştırmacı bazı özgül HLA antijenleri ile LP arasında ilişki olduğunu saptamıştır.

Hastalığın sıklıkla kronik seyir göstermesi, çoğunlukla erişkin dönemde başlangıç, diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmesi, hastalarda azalmış immünsüpresör aktivite, lezyonlarda otositotoksik T hücre klonlarının varlığı gibi özellikler patogeneze otoimmünitenin rolünü desteklemektedir. Otoimmüniteyi neyin başlattığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat sürecin moleküler izlerini irdelemek, patogenezi anlamakta yardımcı olabilir.

2.1.3.2. Stres

LP patogenezinde psikolojik stresin rolü tam anlamıyla bilinmemektedir. Daha çok oral LP'ta stresin etkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Çalışmaların büyük kısmında oral LP hastalarında stres seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve serum kortizol düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (27).

Bir çalışmada LP hastaları ve kontrol grubu arasında stres düzeyi arasında fark saptanamamış olup; hasta grubunda neopterin düzeyi, T lenfosit antijen ekspresyonları, sIL-2R, sFasL, sIL-6R ve IL-18 düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin artış saptanmıştır. LP grubunda ise stres düzeyleri farklı olan gruplarda, T lenfositlerde çeşitli antijenlerin ekspresyon düzeylerinin farklı olduğu görülmüştür. (28)

LP patogenezinde oksidan-antioksidan düzeylerindeki dengesizliğin etkenlerden biri olabileceğine dair yayınlar mevcuttur. Oksidatif stresi ölçmeye yönelik lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu ile ilgili çalışmalar reaktif oksijen türlerinin miktarında artma, antioksidanların seviyelerinde ise azalma olduğuna işaret etmektedir. Karbonhidrat ve DNA oksidasyonu ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır. (29)

2.1.3.3. Enfeksiyon

Ekzojen antijenlerden virüslerin, bakterilerin; özellikle de HCV'nin LP patogeneğinde etken olabileceğine dair yayınlar mevcuttur.

LP ve HCV pozitifliği arasında ilişki olduğu belirtilse de, bu ilişki farklı popülasyon ve ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir (1, 4, 13, 19, 30-31). HCV enfeksiyonu, dünya nüfusunun % 3'ünü kronik olarak enfekte etmektedir. Prevalansı Kuzey Avrupa ülkelerinde en düşük oranlarda, Mısır'da ise en yüksek oranlarda saptanmıştır (30). Hepatit esnasında hasarlanan karaciğer hücrelerinden açığa çıkan antijenin, keratinositlerdeki antijenlerle benzerliği nedeniyle deriye yönelik çapraz immün reaksiyon gelişimini tetiklediği düşünülmektedir. HCV ile tetiklenen artmış sitokin salınımının da otoimmünite gelişiminde etkili olabileceği öne sürülmektedir.

HCV enfeksiyonunda kullanılan IFN tedavisinin LP lezyonlarını tetiklediği veya kötüleştirdiğine dair yayınlar mevcuttur (32-33).

HCV(+) ve (-) LP hastalarıyla, HCV(+) ve (-) kontrol grubunun oksidatif stres belirteçlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada LP hastalarında oksidatif stresin artmış olduğu ve bu durumun HCV enfeksiyonuyla artış gösterdiği belirtilmiştir (31).

HBV, VZV, HHV-6, HHV-7 ve TTV ilişkili LP vakalarının görülebileceği bildirilmektedir. Bakterilerle yapılan çalışmalarda belirgin ilişki saptanamamıştır. (1)

2.1.3.4. Genetik

LP çoğunlukla sporadik olmakla birlikte, % 10'a varan sıklıkta ailesel formu da görülebilmektedir (1-15). Çocukluk çağı LP vakalarının % 1-2'sinin ailesel olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Erken başlangıçlı olması, daha generalize tutulum yapması, sıklıkla mukozal tutulum eşlik etmesi, daha sık relaps göstermesi tanımlanan bulgular arasındadır. Eroziv, ülseratif ve lineer formların görülme oranının daha sık olduğu bildirilmiştir (15). 81 ailesel LP hastasının dahil olduğu bir çalışmada ise, akraba evliliğinin % 89 oranında görüldüğü bildirilmiştir (18).

Liken planusta HLA bölgeleriyle ilgili birçok genetik lokus tanımlanmıştır. Bunlar Arap toplumlarında HLA-A5, HLA-A3, HLA-B7, HLA-DR1, HLA-DR10;

Sardunya ve Meksika toplumlarında HLA-DRB1*01:01 olarak bildirilmiştir (19). HLA-B5, HLA-B8, HLA-A28 haplotipleri ile de ilişki saptanmıştır (19). Birkaç çalışmada TNF- α geninde -308 G/A polimorfizmiyle oral LP arasında ilişki olduğu, kutanöz LP ile ilişki olmadığı bildirilmiştir (34). Bu heterojenite kutanöz ve mukozal LP'un farklı patojenik mekanizmalar gösterdiğini desteklemektedir.

6 SNP (single nucleotide polymorphism)'nin LP ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Saptanan bu 6 SNP, aynı zamanda multipl skleroz ve tip 1 DM ile ilişkili bulunmuştur (19).

2.1.3.5. Çevresel Faktörler

LP ilaçlar, kontakt alerjenler ve aşılar ile tetiklenebilir.

Çok sayıda ilaç, liken planus veya likenoid ilaç erupsiyonunu tetikleyebilir. En sık ilişkili görülen ilaçlar; ACE inhibitörleri, antimalaryaller, beta-blokerler, altın, lityum, cıva amalgamı, metildopa, penisilamin, kinin, kinidin, sülfonilüreler, tiazid diüretikleri, TNF- α antagonistleri, tirozin kinaz inhibitörleri, NSAİİ' lar, Ca kanal blokerleri, allopürinol, antikonvülzan ajanlar, antiretroviraller, ketokonazol, klorpromazin, diltiazem, etambutol, tetrasiklinlerdir (19).

Özellikle çocukluk çağı LP vakalarında aşı ile ilişkilendirilen birçok olgu bildirimi mevcuttur (35). Aşılar arasında en sık suçlanan grup, HBV aşılarıdır (35-36). T hücrelerinin HBV aşısının rekombinant proteinlerine, özellikle de S proteinine (surface antijen) karşı immünite geliştirerek, keratinositler üzerinde sunulan antijenlerle çapraz reaksiyon gösterdiği düşünülmektedir. HBV aşlarıyla ilgili bildirilen vakaları doğrudan ilişkili bulmayan ve koincidental bulan görüşler de mevcuttur (37-38).

Kuduz, Japon ensefaliti, kızamık-kızamıkçık-kabakulak, oral polio, difteri-tetanoz-aselüler boğmaca, inaktif polio aşıları sonrası liken planus benzeri lezyonlar bildiren olgu sunumları mevcuttur (35).

COVID-19 aşısı sonrası klinik ve histopatolojik olarak liken planus benzeri lezyonlar gelişen olgu sunumları bildirilmiştir (39). Aşının Th1 hücre yanıtını

tetikleyerek ve çeşitli sitokinlerin salınımını uyararak LP gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Kontakt materyellerin hem alerjik duyarlanma yoluyla hem de Koebner fenomeni aracılığıyla lezyonları tetikleyebileceği düşünülmektedir. Amalgam başta olmak üzere diş tedavi materyalleri ile tetiklenen oral liken planus vakaları sıklıkla bildirilmektedir (40). Fotoğrafçılık materyalleri, metakrilik asit esterleri, mobilyalarda bulunabilen dimetilfumarat ve radyoterapi ile tetiklenen liken planus benzeri lezyonlar tanımlanmıştır (19).

Siyah mürekkeple tatuaj sonrası liken planus pemfigoides bildirilen bir olgu sunumu mevcuttur (41).

2.1.4. Klinik Bulgular

Liken planus deri, kıl folikülü, tırnak ve mukozaların tutulduğu inflamatuvar bir dermatozdur. Tipik klinik bulguları kaşıntılı, viyolase, poligonal şekilli, yassı papüller şeklindedir. Bunlar genellikle birkaç mm ile 1 cm arası değişen boyutlardadır. Papüllerin birleşmesiyle plaklar oluşabilir. Üzerlerinde Wickham striaları denilen, gri veya beyaz ışınal çizgilenmeler bulunması tipiktir; dermoskopide rahatlıkla görülebilir. Wickham çizgilerinin, kama şeklinde hipergranüloza bağlı olduğu düşünülmektedir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon sıklıkla gözlenir. Lezyonlar yaygın bir şekilde dağınık yada belli bölgelerde birleşme eğiliminde olabilir.

Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) sık görülen bir bulgudur. İmpetiginizasyon ve ekskoriyasyona ise pek rastlanmaz. Lezyonların lineer yayılım göstermesi; Koebner fenomenini veya Blaschko çizgilerini takip eden lineer varyantı düşündürmelidir.

En sık tutulan bölgeler el-ayak bilekleri, ön kol fleksör yüzeyleri, alt bacaklar, el dorsalleri ve presakral alandır. Mukozalar özellikle de oral mukoza hastaların yarısından fazlasında tutulur. Bazı hastalarda tek başına mukozal tutulum görülebilir. Glans penis sık tutulan alanlardandır; viyolase papüller, anüler plak, retiküler beyaz hiperkeratotik lezyonlar, eroziv lezyonlar şeklinde tutulum gösterebilir.

Normal seyrinde birkaç hafta içinde yavaş yavaş artan lezyon sayısı, sonrasında genellikle uzun süre değişim göstermez. Klasik LP'un bir yıl içerisinde gerilemesi beklenir. Oral, hipertrofik veya tırnak liken lezyonlarının ise uzun süre sebat etmesi beklenmektedir.

2.1.4.1. Klinik Tipleri

Hipertrofik LP: Sıklıkla bacak ön yüz ve ayak dorsallerinde görülen, şiddetli kaşıntının eşlik ettiği, kalın hiperkeratotik plaklar şeklindedir. Lezyonlar simetrik olabilir. Tekrarlama eğilimindedir, uzun yıllar sebat edebilir. Uzun süreli lezyonlarda SCC gelişebilir, histopatolojik olarak psödoepitelyomatöz hiperplaziyi SCC'den ayırt etmek zor olabilir.

Aktinik varyant: Tüm dünyada gözlenebilmesiyle birlikte, vakaların çoğu Ortadoğu ülkelerinden bildirilmektedir. Çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Cinsiyet eğilimi görülmez. Çoğunlukla ilkbahar-yaz dönemlerinde görülür. Yüz, boyun, el ve kol dorsalleri gibi güneş maruziyeti olan bölgeler tutulur. Kış aylarında spontan gerileme görülebilir.

Ekzantematöz (eruptif/akut) varyant: Gövde ve ekstremiteleri tutan lezyonlar, hızlı bir şekilde yayılma eğilimindedir. Lezyonlar başlangıçta eritemli olup, zamanla viyolase hal alabilir. Büyük bir kısmının ilaçlara sekonder geliştiği düşünülmektedir. Lezyonlar çoğunlukla aylar içerisinde postinflamatuar hiperpigmentasyon ile gerileme eğilimindedir.

Anüler varyant: Bu formun papüllerin perifere doğru yayılması ve santral alanın iyileşmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Anüler kısım morumsu renkte ve ciltten kabarık, santral kısım ise cilt renginde veya hiperpigmentedir. Lezyonlar granuloma anülar, tinea, porokeratoz, süperfisyel bazal hücreli karsinom ile ayırıcı tanıya girebilir. En sık tutulum alanları penis, inguinal, aksilla ve gövdedir. Çoğunlukla asemptomatiktir. Tipik lezyonlarla beraberlik gösterebileceği gibi, primer lezyon olarak da görülebilir.

Atrofik varyant: LP genellikle skar bırakmadan iyileşse de, bazen atrofi görülebilir. Çoğunlukla plak tip LP lezyonlarının gerileme fazında hiperpigmentasyon ile birlikte görülen formdur. Epidermisin incelmeyeine bağılı görölür.

İnvers LP: Aksilla, inguinaler ve/veya inframamaryan katlantı alanlarında pembe-viyolase papül ve plaklar gözlenir. Nadiren klasik LP lezyonları, vücudun diğere alanlarında eşlik edebilir. Hiperpigmentasyon sıklıkla eşlik eder.

LP pigmentozus: Sıklıkla yüz ve boyunda görülen, eritem olmadan diffüz veya retiküler grimsi kahverengi maküller şeklinde başlayan varyanttır. Deri tipi III veya IV olanlarda görölür. İnvers LP'a eşlik edebilir. Blaschko çizgilerini takip eden lineer yayılım görölabilir.

Lineer/zosteriform LP: LP'ta Köbnerizasyona bağılı lineer lezyonlar görölmekle birlikte, lineer LP'ta lezyonlar spontan olarak Blaschko çizgilerini takip eder. Zosteriform yayılımda gerçek bir dermatomal tutulum söz konusu değildir, daha çok unilateral alt ekstremitelerde yerleşir. Bir çalışmada zosteriform LP lezyonlarından alınan immünhistokimyasal örneklerde VZV antijenleri saptanırken, lineer LP lezyonlarında saptanmamıştır (42). Zosteriform LP lezyonlarında VZV'ün tetikleyici rolü olduğı düşünölmüştür.

Ayrıca bazı olgu sunumlarında öncesinde herpes zoster öyküsü olan alanlarda, likenoid lezyonların geliştiğı görölmüş; “zoster sine herpete” olarak adlandırılmıştır (43-44). Wolf'un izotopik yanıtının bir örneğidir. Etyopatogeneizde VZV'ün tetikleyici rolü veya postherpetik hipohidrozun rolü olduğı düşünölmüştür.

Epidermal nevus, İLVEN, liken striatus , lineer psoriasis, lineer porokeratoz ile ayırıcı tanıya girer.

Palmoplantar LP: Avuç içi ve ayak tabanında stratum korneumun kalın olmasına bağılı lezyonlar kirli sarı renk alabilir. Başka bölgelerde tipik LP lezyonları olmayan hastalarda, klinik olarak tanı koymak güç olabilir. Bazen ülserasyon görölabilir.

Büllöz liken planus: Öncesinde var olan klasik LP lezyonlarında, şiddetli likenoid inflamasyon ve epidermal hasar sonucu vezikül ve büllerin görölmesidir.

Dermoepidermal ayrışma görülür. DIF ve ELISA yöntemi ile antijen incelemeleri negatiftir.

LP pemfigoides: Likenoid lezyonlar ve büller bir arada görülmektedir. Büllöz pemfigoidde olduğu gibi dolaşımda BP180 (BPAG2) antijenine karşı IgG otoantikörler dolaşmaktadır. Büller, büllöz pemfigoiddeki gibi büyük ve gergindir. Fakat LP pemfigoideste lezyonlar daha çok ekstremitelerde yoğunlaşmıştır. Ayrıca LP pemfigoides daha genç yaş grubunda görülür. Likenoid lezyonlardan alınan biyopsiler klasik likenoid histopatoloji gösterirken, büllöz lezyonlardan alınan histopatolojik örnekler büllöz pemfigoid özelliği gösterir. Büllöz lezyonların periferinden alınan biyopsilerin direkt immünfloresan incelemelerinde, dermo-epidermal bileşkede IgG ve C3 birikimi görülebilir (45).

LP pemfigoidesin büllöz pemfigoid, büllöz LP, paraneoplastik pemfigus, eritema multiforme ve atipik subakut kutanöz lupustan ayrımı önem arz etmektedir.

Liken planopilaris (foliküler LP/ LP akuminatus): Kadınlar daha sık etkilenir. Vücutta tipik LP lezyonları eşlik edebilir. Kıl folikülleri hem klinik hem de histopatolojik olarak tutulum gösterir. Saçlı deri başta olmak üzere, vücuttaki tüm kıllı alanlar tutulabilir. Kıl folikülü çevresinde yerleşen viyolase-eritemli papüller ve keratotik tıkaçlarla karakterizedir. İnflamatuvar süreç skatrisyel alopesiye sebep olabilir. Zaman içerisinde atrofik, beyaz, porselen görünümünde, alopesik yamalar geliştiğinde diğer skatrisyel alopesilerden ayrımı zorlaşır.

Frontal fibrozan alopesi, postmenopozal kadınlarda görülen liken planopilarisin bir alt tipidir. Frontal saç çizgisinde, simetrik ve giderek artan bir gerileme görülür. Vücudun başka bir bölgesinde liken planus bulunmaz. Madarozis eşlik edebilir.

Graham-Little-Piccardi sendromu, liken planopilarisin bir varyantı olarak kabul edilmektedir. Saçlı deride skatrisyel alopesi, pubis veya aksiller bölgede skatris oluşturmayan alopesi; gövde, ekstremiteler, yüz, kaşlarda likenoid foliküler erupsiyon triadı şeklinde tanımlanmıştır.

Tırnak likeni: LP'lu hastaların % 5-15'inde tırnak tutulumu görülebilir. Erişkinlerde daha sıktır. El tırnaklarını, ayak tırnaklarından daha sık etkiler. Daha çok atrofik değişiklikler ön plandadır. Matriks hasarına bağlı tırnak plağında incelme, longitudinal sırtlanma ve distalinde yarıklanma görülebilir. Tedavi edilmezse skatrizasyon, anonişi ve pterjium formasyonu gelişebilir. En spesifik bulgusu pterjium formasyonudur. Tırnak yatağının tutulumuna bağlı sarı renk değişikliği, onikoliz gibi nonspesifik değişiklikler gözlenebilir. Bazı hastalarda 20 tırnak distrofisi görülebilir.

Oral LP: Deri lezyonlarına göre daha kronik seyirlidir. Çocuklarda ve genç hastalarda seyrek görülür. Kadınlarda daha sıktır. Tek başına yada bir arada görülebilen 7 formu vardır; retiküler, atrofik (eritematöz), eroziv (ülseratif), büllöz, papüler, pigmente, plak benzeri.

En sık görülen ve karakteristik formu retiküler paterndir. Hafifçe kabarık, beyazımsı ağ benzeri çizgiler veya kısa ışımsal uzantılar şeklindedir. En sık bukkal mukozayı tutar, bilateral olma eğilimindedir. Çoğunlukla asemptomatiktir.

Deskuamatif jinjivit şeklinde tutulumda da rastlanabilir. Bu durum vulvovajinal-jinjival sendromun bir bileşeni olabileceğinden, genital muayene gerekir.

Plak benzeri lezyonlar, sigara içenlerde daha sıktır. En sık bukkal mukoza, ikinci sıklıkta dilde görülür.

Atrofik (eritematöz), eroziv ve büllöz lezyonlar değişken şiddetlerde hassasiyet, yanma, ağrı gibi semptomlara yol açabilir. Eroziv (ülseratif) tip oral LP'ta kutanöz tutulum diğer oral formlara göre çok daha nadir görülür.

Oral liken planusun dental restorasyon materyalleri ile tetiklenebileceği bildirilmiştir (5,40). Diş materyallerine yakın yerleşen oral LP lezyonu olan hastalara, yama testi yapılması önerilmektedir. Oral liken bazı çalışmalarda HCV enfeksiyonu ve kronik karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (1, 4, 12, 18, 27, 28, 46) . Eroziv oral LP çok nadir olarak timoma, hipogamaglobulinemi gibi bulguları olan Good sendromunun bileşeni olabilir (47).

Oral liken planusu olan hastalar diğer mukozal tutulumlar açısından sorgulanmalı, genital lezyonlar açısından muayene edilmelidir. Mukozal tutulum, kutanöz tutulumla göre tedaviye daha dirençlidir ve spontan remisyon daha az oranda görülür.

Uzun süreli, iyileşmeyen oral LP lezyonlarında malignite gelişimi bildirilmiştir. Bu durum, histopatolojik olarak psödoepitelyomatöz hiperplaziden ayırt edilmelidir. DSÖ, oral LP’u premalign durum kategorisine almıştır (1).

Vulvovajinal LP: Labia majör, labia minör, vajinanın vestibül bölgesinde ve perianal bölgede tutulum yapabilir. En sık eroziv tip olmak üzere, papüler, hipertrofik, foliküler, ağsı veya masere plak tipinde lezyonlar yapabilir. Vulvovajinal-jinjival sendrom açısından değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda liken skleroz ve büllöz hastalıklar düşünülmelidir. Vajinada sineşi, daralma ve SCC gelişimi açısından takip edilmelidir.

Ülseratif LP: palmoplantar lezyonlarda ülserasyon gelişebilir. Ülserler ağrılıdır ve konvansiyonel tedavilere dirençlidir. Kronik lezyonlar SCC riski açısından takip edilmelidir.

Liken planus / lupus eritematozus overlap sendromu: Hem LP, hem de lupus eritematozusun klinik ve histopatolojik özelliklerine sahip hasta grubunu tariflemektedir. Özellikle ekstremitelerde yerleşen ağrılı, yiyolase eritemli, atrofik plak lezyonlar veya verrüköz, papulonodüler lezyonlar olmak üzere iki klinik görünümü mevcuttur. Benzer histopatolojik özellikler gösterebilirler. Civatte cisimcikleri ve DİF bulguları ayırt edici özelliklerdir.

Likenoid ilaç erupsiyonu (ilacın indüklediği LP): Likenoid ilaç erupsiyonu ve LP iç içe geçmiş klinik antitelerdir. Yine de birini diğerine öncelikli kılacak klinik ve histopatolojik ipuçları vardır. Tablo 1’de bu ayırmada yol gösterici olabilecek ipuçları gösterilmektedir (1).

Tablo 1 Liken planus ve likenoid ilaç erupsiyonu ayırımında yardımcı unsurlar

ÖZELLİK	İDYOPATİK LİKEN PLANUS	LİKENOİD İLAÇ ERUPTİYONU
ORTALAMA YAŞ	50	65
WICKHAM STRİA	Sık	Sık değil
LOKALİZASYON	El bilekleri, kolların fleksör yüzleri, alt bacaklar, presakral alan	Gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzleri
MORFOLOJİ	Parlak, yassı, poligonal, viyolase papüller	Ekzematöz, psoriaziform
FOTOYAYILIM	Nadir	Özellikle karbamazepin, klorpromazin, diltiazem, etambutol, kinidin, kinin, tetrasiklinler, tiazid diüretikleri ile sıklıkla görülmekte
MUKOZALAR	Sıklıkla tutulur	Nadir
HİSTOPATOLOJİ	Parakeratoz nadir, kompakt hiperortokeratoz Akrosiringiyumda kama şeklinde hipergranüloz, irregüler testere dişi benzeri akantoz, epidermis alt tabakalarında nekrotik keratinositler Papiller dermiste lenfositik infiltrat, nadiren eozinofil ve plazma hücreleri	Fokal parakeratoz, stratum korneumda sitoid cisimler Granüler tabakada fokal kesintiler, granüler tabakada sitoid cisimler, epidermisin tüm tabakalarında seyrek nekrotik keratinositler Derin dermiste de inflamatuvar infiltrat, eozinofiller ve plazma hücreleri görülebilir

İlacın alımıyla kutanöz lezyonların gelişimi arasında çoğunlukla birkaç aylık latent periyod geçmektedir. 56 hastalık bir vaka serisinde latent periyodun 10 gün-15 yıl arasında değişmekte olduğu, vakaların % 59’unda latent periyodun 1-3 ay olduğu bildirilmiştir (48). Latent periyodun uzunluğu ilacın çeşidine, metabolizma yoluna, alım sıklığına, dozajına, hastayla ilgili faktörlere bağlı olabilir. İlacın kesilmesiyle lezyonların gerilemesi arasındaki süreç birkaç hafta ile birkaç ay arasında sürebilir (1).

2.1.5. Histopatoloji

Tipik patolojik bulguları ortokeratoz, granüler tabakada fokal kalınlaşmalar, testere dişi görünümünde düzensiz akantoz, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve dermoepidermal bileşkede band benzeri lenfositik infiltrat şeklindedir (49).

Kolloid cisimcikler epidermisin alt tabakaları ve dermiste bulunabilen, diskeratotik veya apoptotik hücreleri tanımlar; Civatte, hiyalin, sitoid cisimcikler olarak da adlandırılır. Bazal tabakadaki vakuoler değişiklikler birleşip, epidermis ve dermis arasında “Max Joseph boşlukları” adı verilen yarıklara sebep olabilir. Dermiste melanofajlar ve pigment inkontinansı görülebilir (1).

Aktif lezyonlarda epidermal Langerhans hücrelerinin sayısı çoğunlukla artmıştır. İnflamatuvar infiltrattaki lezyonların büyük çoğunluğu CD4⁺ veya CD8⁺ T hücreleridir (50). Fakat lenfosit ekzositozu beklenmez.

Oral LP lezyonlarında sıklıkla parakeratoz, granüler tabakada fokal kalınlaşmalar, bazal tabakada apoptotik hücreler, zaman zaman subepitelyal ayrışma gözlenir. Epidermis atrofik olabilir.

Biyopsi örneğinin DİF boyaması tanıda yardımcı olabilir; IgM, IgG, IgA, C3 ile globüler birikim ve fibrinojen ile dermoepidermal bileşkede saçaklı birikim bulunması tanıyı destekler. Dermiste dağılmış kolloid cisimcikler de floresans verebilir. (19)

Liken planopilariste erken evrede folikül epitelinde hiperplastik değişiklikler, folikül infundibulumunda hipergranüloz, perifoliküler lenfosit infiltrasyonu, folikül epiteli bazal membranında hasar ve keratinosit nekrozu görülür. Zaman içerisinde folikülde destrüksiyon ve perifoliküler konsantrik lameller fibrozis görülür.

LP pemfigoideste likenoid lezyonlardan alınan biyopsiler klasik likenoid histopatoloji gösterirken, büllöz lezyonlardan alınan histopatolojik örnekler büllöz pemfigoid gibi subepidermal ayrışma ve eozinofilden zengin infiltrat gösterir. Büllöz lezyonların periferinden alınan biyopsilerin DİF incelemelerinde, dermoepidermal bileşkede IgG ve C3 birikimi görülebilir. (41)

Likenoid ilaç erupsiyonunda fokal parakeratoz, stratum korneumda ve granüler tabakada sitoid cisimler, granüler tabakada fokal kesintiler, epidermisin tüm tabakalarında seyrek nekrotik keratinositler, derin dermiste lenfosit, eozinofil ve plazma hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrat görülebilir.

Tırnak likeninde; matrikste veya tırnak yatağı epitelinde hipergranüloz, testere dişi benzeri akantoz, band benzeri lenfositik infiltrat saptanan bulgulardır.

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Yaygın veya lokalize papuloskuamöz lezyonları olan hastalarda klinik olarak ayırıcı tanıya giren hastalıklar psoriasis, pityriasis likenoides, lupus eritematozus, liken nitidus, liken striatus, pityriasis roze, likenoid graft versus host hastalığı, sekonder sifiliz, pityriasis rubra pilaris, papüler müsinozis, viral erupsiyonlardır.

Koebner fenomeni yol gösterici olabilmekle birlikte, özgün bir bulgu değildir. Liken planus dışında psoriasis, liken nitidus, pityriasis rubra pilaris ve verruka planada da gözlenebilir.

Palmoplantar lezyonların ayırıcı tanısında verruka vulgaris, palmoplantar keratoderma, psoriasis, sekonder sifiliz, pakionişi konjenita, hiperkeratotik ekzema düşünülmelidir.

Pigmente liken planusun ayırıcı tanısına postinflamatuvar hiperpigmentasyon, ürtikerya pigmentoza, fiks ilaç erupsiyonu, eritema diskromikum perstans girmektedir.

İnvers liken planus düşünülen hastalarda ayırıcı tanıya granuler parakeratoz, pemfigus vejetans, akantozis nigrikans, eritrazma, Darier hastalığı, papüler akantolitik dermatoz (papüler akantolitik diskeratoz) eklenmelidir.

Lineer veya zosteriform LP'ta lineer psoriasis, epidermal nevus, İLVEN, lineer porokeratoz, liken striatus, lineer Darier ayırıcı tanıya girer.

Sadece anüler plaklarla seyreden liken planus olguları tinea korporis, gençliğin anüler likenoid dermatiti, subakut kutanöz lupus eritematozus, granuloma anülare ile ayırıcı tanıya girer.

Foliküler liken planus lezyonları saçlı deride olduğunda diskoid lupus eritematozus ile ayırıcı tanıya girer. Saçlı deri dışında yerleşim gösterdiğinde folikülotropik Mikozis Fungoides, papüler müsinozis, keratozis pilaris ve liken spinulosus akla getirilmelidir.

LP pemfigoidesin büllöz pemfigoid, büllöz LP, paraneoplastik pemfigus, eritema multiforme ve atipik subakut kutanöz lupustan ayrımı önemlidir. Biyopsinin DIF incelemesi, kan tetkiklerinde ELISA, hastanın yaşı, büllöz lezyonlar dışında eşlik eden lezyonların lokalizasyonu, çeşidi ve özellikleri değerlendirmede yardımcı olacaktır.

Aktinik LP' ta ayırıcı tanıya LP pigmentozus, fotoyayılım gösteren likenoid ilaç erupsiyonu, postinflamatuar hiperpigmentasyon, diskoid lupus eritematozus, polimorf ışık erupsiyonu, granuloma anülare, sarkoidoz, fiks ilaç erupsiyonu, eritema diskromikum perstans alınmalıdır.

Hipertrofik LP lezyonları prurigo nodularis, liken simpleks kronikus, lupus vulgaris, liken amiloidoz, diskoid lupus ve pretibial miksödem ile karıştırılabilir.

Beyaz retiküler veya plak benzeri oral liken planus lezyonları morsikatyo bukkarum, kandidiyazis, kimyasal yanık, lökoplaki, graft versus host hastalığı, sekonder sifiliz, oral kıllı lökoplaki, diskoid lupus, beyaz süngersi nevüs, diskeratozis konjenitanın oral lökoplakisi, pakionişi konjenitanın oral lökokeratozu ile ayırıcı tanıya girer.

Eroziv (ülseratif) tip oral LP'un ayırıcı tanısında eritema multiforme, pemfigus vulgaris, Stevens-Johnson sendromu, kandidiyazis, sekonder sifiliz, oral diskoid lupus, oral SCC, metotreksat başta olmak üzere sistemik ilaçlara sekonder mukozit ile ayırıcı tanıya girer.

Deskuamatif jinjivit şeklinde tutulum yaptığında skatrisyel pemfigoid ile ayırıcı tanıya girer.

Atrofik (eritematöz) tip oral LP'un ayırıcı tanısında fiziksel/kimyasal yanık/irritasyon, metotreksat başta olmak üzere sistemik ilaçlara sekonder mukozit, eritroplaki, migratuar glossit ayırıcı tanıya girebilir.

LP'un genital tutulumunda ayırıcı tanıya liken skleroz, psoriasis, verruka, liken nitidus, kandidiyazis, atrofik vajinit, liken simpleks kronikus, lökoplaki girer.

Tırnak tutulumu tek başına olduğunda alopesi areata, onikomikoz, psoriasis, travma ile ayırıcı tanıya girer.

Kutanöz liken planus olgularının çoğuna klinik görünüm ile tanı koyulabilmekle birlikte, bulguların net olmadığı durumlarda biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır. Tek başına oral, foliküler ve tırnak tutulumu olan LP olgularının tamamına yakınında ise histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.7. Tedavi

Oral, foliküler, genital ve klasik kütanöz LP; hastalarda fiziksel veya psikolojik açıdan morbiditeye yol açabilir. Kaşıntı, yanma, odinofaji, trikodini, vulvodini gibi semptomlar hastaların yaşam kalitesini yüksek oranda düşürebilir. Hiperpigmentasyon, skatrisyel alopesi, tırnakta pterjium gelişimi kozmetik açıdan disfonksiyona sebep olup hastanın benlik saygısını azaltabilir, sosyal ilişkilerini etkileyebilir.

Klasik kütanöz liken planus çoğunlukla kendini sınırlayan, 1-2 yıl içerisinde spontan remisyona giren bir hastalıktır. Tedavide amaç kaşıntıyı azaltmak, remisyonu hızlandırmaya yöneliktir. Mukozal, foliküler ve tırnak tutulumları ise daha uzun süreçli ve tedaviye dirençli olma eğilimindedir. Oral, genital, hipertrofik , ülseratif ve vulvovajinal LP lezyonlarında malignite gelişme riskinin arttığına dair yayınlar mevcuttur (51-54); fakat görüş birliği yoktur, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tüm bunların yanı sıra sistemik tedavilerin yan etkileri göz önünde bulundurularak asemptomatik lezyonlarda, kozmetik kaygısı olmayan hastalarda tedavisiz takip de bir seçenek olabilir.

Liken planus tedavisinde elimizde kanıta dayalı az sayıda seçenek vardır. Yayınların çoğu küçük gruplarla yapılan çalışmalar yada olgu sunumları şeklindedir. Tedavi seçenekleri 3 grupta toplanabilir; lokal tedaviler, fototerapi, sistemik tedaviler.

Lokal tedaviler: Bu grupta topikal steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, nemlendiriciler, intralezyonel steroidler, topikal kalsipotriol, topikal retinoidler, topikal rapamisin(sirolimus) bulunmaktadır.

Fototerapi: Bu grupta darbant UVB, PUVA, UVA1, 308 nm excimer lazer ve ekstrakorporeal fotoferez yer almaktadır.

Sistemik tedaviler: Bu grupta steroidler, asitretin, sulfasalazin, metronidazol, antimalaryaller, griseofulvin, alitretinoin, apremilast, metotreksat, mikofenolat mofetil, talidomid, azatioprin, siklosporin, IVIG, TNF- α inhibitörleri tedavi seçenekleri arasındadır.

2.1.7.1. Kütanöz LP Tedavisi

Vücut yüzey alanının % 10'undan azının tutulumunda, ilk tedavi seçeneği topikal steroidlerdir (55). Yaygın olarak kullanılsalar da kütanöz LP tedavisindeki etkinliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir, kanıt düzeyi IV'tür. Steroidler çok sayıda proinflamatuvar mediatörü nonspesifik bir şekilde baskılayarak işlev görür. Topikal steroidler özellikle pediatrik hasta grubunda sık tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Erişkin yaş grubunda daha çok, orta veya yüksek potent topikal steroidler tercih edilir (1).

Hipertrofik veya palmoplantar LP lezyonlarında oklüzyonla yüksek potent topikal steroidler uygulanır, fayda olmayan hastalarda İL steroid uygulanabilir.

Topikal kalsipotriol keratinositler üzerinde antiproliferatif etkisi ve lenfositler, makrofajlar ve Langerhans hücreleri üzerinde nükleer vitamin D

reseptörü üzerinden immünmodulator etkisiyle işlev görür. Kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IB'dir (55).

Generalize kütanöz lezyonları olan hastalarda topikal steroid kullanımı hem pratik olmaması hem de lokal yan etkileri artırması sebebiyle, fototerapi veya sistemik tedaviler değerlendirilmelidir.

Sistemik steroidler proinflamatuvar sitokinleri birçok farklı aşamada, nonspesifik olarak baskılayarak işlev görürler. Kanıt düzeyleri IB'dir. Özellikle şiddetli, akut olgularda sıklıkla kullanılırlar. 15-60 mg/gün prednizon başlanarak, lezyonların şiddetine ve yanıtına göre devam edilmesi, sonrasında yavaş yavaş azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Alevlenme ve nüks görülebilir, ancak uzun süreli sistemik steroid tedavisinden kaçınılmalıdır.

Generalize LP lezyonlarında fototerapi bir tedavi seçeneği olabilir. İmmunomodulasyon, DNA sentezi ve hücre siklusu üzerine etkileri ile inflamasyonu baskılayarak işlev görür. Darband-UVB tedavisinin kanıt düzeyi IB'dir. PUVA tedavisinin kanıt düzeyi III'tür. Karsinogenez riski göz önünde bulundurulmalıdır. PUVA tedavisi başlangıçta hızlı etki gösterse de yan etkileri nedeniyle darband-UVB tedavisinin daha tercih edilebilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir (55).

Sistemik retinoidler retinoik asit reseptörü üzerinden epidermal hücre matürasyonunu ve inflamatuvar yolları düzenlerler. Asitretinin kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IB'dir. Uzun süreli idame tedavisi gerekebilir.

Sistemik sulfasalazin tedavisi araşidonik asit metabolizması, inflamatuvar sitokin üretimi, lökosit fonksiyonu, serbest radikallerin ortadan kaldırılması üzerine etki göstererek tedavide rol oynar. Kanıt düzeyi IB'dir (1).

Griseofulvinin tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte antiinflamatuvar ve polimorf çekirdekli hücrelerin migrasyonu üzerine etkisi olduğu tahmin edilmektedir. Kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IB'dir (55).

Metotreksat pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek, adenozin salınımını artırarak, JAK/STAT yolağını inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IIB'dir (1).

Azatioprin B ve T hücreleri üzerine immünsupresif etki gösterir. Etkinliği olgu sunumlarına dayanır, Kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IV'tür (1).

Talidomid TNF- α inhibisyonu ve lenfositik cevabı baskılamasıyla etki gösterir. Kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IIB'dir. Ciddi yan etkileri sebebiyle pratikte kullanımı yoktur (55).

Adalimumab ve etanersept, TNF- α inhibisyonu yaparak etki gösterir. TNF- α inhibitörleri paradoksik olarak liken planusa sebep de olabilirler (56). Etkinlikleri olgu sunumuna dayalıdır (57-58). Kanıt düzeyi III'tür.

Apremilast PDE4'ü inhibe ederek hücreiçi cAMP birikimine sebep olur, bu durum protein kinaz A'yı aktive eder ve TNF- α , interferon- γ , IL-2, -5, -8, ve -12 salınımı baskılar (59). Kullanımı vaka serilerinde faydalı bulunmuştur. Kütanöz LP tedavisinde kanıt düzeyi IIB'dir.

2.1.7.2. Oral LP Tedavisi

Oral LP lezyonlarında ilk basamakta topikal steroidler kullanılmaktadır. Yanıt alınamayan hastalarda topikal kalsinörin inhibitörleri eklenebilir, fakat immünsupresyon etkileri nedeniyle teorik olarak maligniteyi tetikleyebileceğinden özellikle eroziv ve atrofik tiplerde dikkatli olunmalıdır. Topikal retinoidler, noneroziv oral LP formlarında bir diğer seçenek olabilir (60). Şiddetli olgularda kısa süreli sistemik steroid tedavisi başlanabilir.

Topikal sirolimus, sistemik retinoidler, azatioprin, hidroksiklorokin, mikofenolat mofetil, adalimumab, etanersept, infliksimab, rituksimab, efalizumab olgu sunumuna dayanan diğer tedavi seçenekleridir (1,61).

Asemptomatik retiküler LP lezyonları tedavisiz takip edilebilir.

2.1.7.3. Genital LP Tedavisi

İlk basamak tedavide topikal steroidler tercih edilir. Tedaviye yanıtızsızlık veya yan etki olması durumunda topikal kalsinörin inhibitörlerine geçilebilir (62, 63).

Bir çalışmada lokal PUVA'nın tedavide etkili olduğu bildirilmiştir (64).

Eroziv vulvovajinal liken planuslu hastalarda yapılan bir çalışmada, fotodinamik tedavinin etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (65).

Vulvovajinal LP tedavisinde en etkili tedavi topikal süperpotent steroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri ve intravajinal steroidlerdir. Tedaviye yanıtızsızlık durumunda oral prednizon, metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil verilebilir (1).

2.1.7.4. Foliküler LP Tedavisi

Hafif şiddette ve lokalize olgularda topikal ve intralezyonel steroid tercih edilir. Dirençli, şiddetli veya yaygın tutulumu olan hastalarda sistemik steroid veya hidoksiklorokine geçilebilir. Sistemik mikofenolat mofetil, siklosporin ve doksisisiklin diğer tedavi seçenekleridir (55).

2.1.7.5. Tırnak LP Tedavisi

Topikal steroidler, tırnakta emilim azlığı ve uzun süreli kullanımdaki yan etkileri sebebiyle önerilmemektedir. İntralezyonel steroidler ilk tedavi seçeneğidir. Yanıtızsız veya yaygın tutulumu olan olgularda intramüsküler triamsinolon, asitretin, azatioprin, siklosporin, mikofenolat ve alitretinoin diğer tedavi seçenekleridir (66).

2.1.8. Liken Planusla İlişkili Hastalıklar

Liken planus etyolojisinde yer alabilecek veya patogeneizde ortak yolakların olabileceği hastalıklar şunlardır: alopesi areata, COVID-19, çölyak hastalığı, dermatomiyozit, dislipidemi, diyabetes mellitus, prediyabet, Good sendromu, HCV, HSV, HZV, hiper IgE sendromu, hiperkortizolemi, hipertansiyon, hipogamaglobulinemi, liken skleroz, metabolik sendrom, miyastenia gravis, morfea, otoimmün atrofik gastrit, otoimmün karaciğer hastalığı, otoimmün tiroid hastalıkları, paraneoplastik pemfigus, primer bilyer siroz, primer sklerozan kolanjit, sarkoidoz, Sjögren sendromu, SLE, timoma, ülseratif kolit, vitiligo (24, 30-31, 42-44, 46-47, 67-79).

2.2. Bisfenol A

2.2.1. BPA Yapısı ve Özellikleri

Bisfenol A ($C_{15}H_{16}O_2$), iki fenol çekirdeğinin bir hidrokarbon köprüsü ile bağlanması sonucu oluşmaktadır. 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan olarak da bilinmektedir. Bishidroksiarilalkanlar (bisfenoller) isimli bir grup bileşiğin üyesidir. Endüstride kullanılan bisfenollerin büyük kısmı suda çözünmez ve erime noktaları 100-200°C' dir. BPA'nın erime sıcaklığı 153-156°C' dir, fenolik kokulu ve beyaz renktedir. Eter, aseton ve etanol gibi polar ortamlarda çözünmektedir. Suda 25°C' de, 120 mg/L oranında çözünürlüğü vardır (80).

Günümüzde en sık kullanılan endüstriyel polikarbonat bisfenol A'dır. BPA polikarbonatı renksiz ve kokusuzdur, oda sıcaklığında katı haldedir. Bisfenoller 1930'dan beri endüstride vernik hammaddesi, kauçuk ve yağlarda antioksidan olarak kullanılmaktadır. 1953 yılında ise Almanya'da Bayer şirketinde çalışan Dr. Herman Schnell ve ABD'de General Electric şirketinde çalışan Dr. Dan Fox tarafından keşfedilip değişik dallarda kullanılmaya başlanmıştır. Sert, ışığa geçirgen, güçlü, dayanıklı, diğer polimerlerle uyumlu ve ısıya karşı yüksek dirençli olduğu farkedilmiştir (81).

Epoksi reçineler, moleküllerinde iki yada daha fazla epoksi grubu içeren yarı polimerlerdir. Kuvvetli, dayanıklı, yapışkan özellikte termoplastiklere dönüştürülebilmektedirler. Günümüzde kullanılmakta olan epoksi reçinelerin yaklaşık % 75'i BPA diglisidil eterden üretilmektedir.

2.2.2. BPA Ülkelerdeki Kısıtlamalar

BPA ile ilgili toksikolojik birçok çalışma yapılmıştır. Avrupa Birliği Bilimsel Gıda Komitesi (SCF) tarafından 1986'da yayınlanan Avrupa Topluluğu Komisyon Raporunda; BPA diglisidil eterin kabul edilir günlük alım değeri belirlenememiş ve gıdalara geçişi belirlenemeyen kimyasalların bulunduğu 4A listesine dahil edilmiştir. 1995 yılında Avrupa ülkelerinin çeşitli laboratuvarlarında, konserve kutularının iç

kaplamalarından gıda maddelerine yüksek oranda BPA diglisidil eter geçişi rapor edilmiştir. Sonrasında, Avrupa Birliği Bilimsel Gıda Komitesi BPA diglisidil eteri, 7 numaralı listeye dahil etmiştir. 2008 yılında Kanada, BPA' nın toksik bir madde olduğunu açıklamıştır. 2010 yılında Danimarka'da çocukların temas edebileceği tüm ürünlerde BPA'nın kullanılması yasaklanmıştır. Yine 2010 yılında Fransa'da BPA içeren biberonların üretimi ve ithalatı durdurulmuştur. ABD'de ise BPA açısından eyaletler arası farklı uygulamalar söz konusudur. 2011'de Washington'da 3 yaşı altı çocukların temas ettiği ürünlerde BPA kullanımı yasaklanmış, 2012'den itibaren ise sporcuların kullandığı şişelerde kullanımı yasaklanmıştır.

Ülkemizde ise, 2011 yılında Türk Gıda Kodeksi Yönetmelięi'nin, Gıda Maddeleri İle Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Teblięi'nde bebekler için kullanılan polikarbonat madde ve malzemelerin üretiminde BPA kullanımı yasaklanmıştır (82).

2.2.3. BPA Üretimi

BPA polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin yapısında bulunarak, dünyada en fazla üretilen kimyasal maddelerden biridir. Üretilen BPA'nın yaklaşık % 75'i polikarbonat plastiklerin, % 25'i ise epoksi reçinelerin yapısında kullanılmaktadır (83). 1980'li yıllarda yıllık üretim kapasitesi 1 milyon ton iken; bu miktarın 2008 yılında 5.2 milyon ton, 2015 yılında ise 7.7 milyon ton olduğu tahmin edilmektedir. BPA üretiminin 2022 yılında dünya genelinde 10,6 milyon tona ulaşacağı düşünülmektedir (84).

2.2.4. BPA Kullanım Alanları

BPA, ilk kez 1891'de A. P. Dianin tarafından ksenoöstrojen olarak üretilmiştir. 1930'larda östrojenik etkisi test edilmiştir, ancak terapötik açıdan östrojenik etkinliğinin zayıf olması nedeniyle kullanıma girmemiştir. Benzer bir bileşik olan dietilstilbestrol (DES), 1970'lerde yasaklanana kadar kadınlarda ve hayvanlarda sentetik östrojen olarak kullanılmıştır (85).

50 yıldan uzun süredir bisfenol A (BPA), üretim ve paketlemenin birçok alanında kullanılan polikarbonat plastiklerin ve epoksi reçinelerin yapısında bulunan önemli bir endüstriyel bileşen olarak hayatımızda yaygın yer edinmiştir. İnsanlar günlük yaşantılarında BPA'ya sıkça maruz kalmaktadırlar (84,86):

- su şişeleri, şişe kapakları, su damacaneleri,
- gıda ambalajları, konserve kutularının iç kaplamaları, plastik saklama kapları, poşetler,
- tıbbi malzemeler, dental kompozitler, kontakt lensler,
- termal kağıtlar (kasa/POS cihazı/ATM fişleri, uçak biletleri, hastane barkodları),
- spor malzemeleri,
- oyuncaklar,
- PVC kapı ve pencereler,
- Otomotiv sektörü,
- CD'ler, DVD'ler, elektronik malzemeler,
- yapı malzemeleri, yapıştırıcılar, koruyucu kaplamalar, boyalar, alev dayanıklı malzemeler,
- pestisitler, fungusitler.

2.2.5. BPA Maruziyeti

İnsanlarda maruziyetin en sık şekli gastrointestinal emilimdir. BPA ısı, yıkama veya fırçalama sonrası depolimerize olarak kaplardan yiyecek veya içeceklerle sızabilir (87). Maruziyet ayrıca dermal temas ve inhalasyonla da olabilir (88).

BPA, plasenta ve fetal kan-beyin bariyeri gibi membranlardan geçebilen lipofilik bir molekül olduğundan maruziyet anne karnından başlamaktadır (89). Yaş gruplarına göre tahmini hesaplanan BPA alımına bakıldığında, yaş ilerledikçe etkilenimin azaldığı tahmin edilmektedir. Avrupa Komisyonu (EC) günlük tahmini

BPA alım miktarını erişkinlerde 0.4 µg/kg/gün; 4-6 yaş arası çocuklar için 1.2 µg/kg/gün; 0-2 yaş için 1.6 µg/kg/gün olarak bildirdi. ABD'nin Ulusal Toksikoloji Programı (NTP) ise günlük tahmini BPA alım miktarını erişkinlerde 0.008-1.5 µg/kg/gün; 2-6 yaş için 0.043-15 µg/kg/gün; 6-12 ay için 1.65-13 µg/kg/gün; 0-6 ay anne sütü ile beslenen bebeklerde 0.2-1 µg/kg/gün, mama ile beslenen bebeklerde 1-24 µg/kg/gün olarak raporladı (90).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), 2015'te BPA'nın tolere edilebilir günlük alım miktarı (TDI)'nı 50 µg/kg'dan 4 µg/kg'a düşürdü (91). Fakat BPA'nın güvenli günlük dozu tartışmalıdır.

2.2.6. BPA'nın Ölçüm Teknikleri

İnsan BPA düzeylerini ölçmek üzere çeşitli analitik metodlar geliştirilmiştir. LC-MS (sıvı kromatografi-kütle spektrometresi) metoduyla insan serumunda yapılan çalışmalarda, BPA 0.1 ng/ml hassasiyetinde düzeylerde tespit edilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalarda GC-MS (gaz kromatografisi-kütle spektrometresi) tekniği kullanılarak fetal kordon serumunda, anne serumunda ve plasentada BPA 0.01 ng/mL hassasiyetinde düzeylerde ölçülmüştür. 2003 yılında HPLC floresans tekniğiyle yapılan analizlerde ise aynı materyallerde BPA'nın, 0.04 ng/mL duyarlılık düzeyinde saptandığı raporlanmıştır.

Bir meta-analizde, genel popülasyonda ortalama serum BPA düzeyi 1.75 ng/mL olarak bildirilmiştir (92).

2.2.7. BPA Metabolizması

Bisfenol A'nın biyotransformasyonu ve eliminasyonuna ilişkin yapılan insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. Oral yol ile alınan BPA gastrointestinal sistemden emildikten sonra portal dolaşım ile karaciğere gelerek, ilk geçiş etkisine uğramaktadır. İlk geçiş etkisi, ilaçların veya kimyasalların dolaşıma geçmeden önce vena porta ile karaciğere gelerek burada bir bölümünün yıkılması, kalan kısmının sistemik dolaşıma geçmesidir.

Bisfenol A karaciğerde başlıca CYP2C18, daha az olarak da CYP2C19 ve CYP2C9 enzimleri ile metabolize edilir. İlk geçişte glukuronik asit ile konjuge edilerek ana metaboliti BPA-glukuronit'e (BPAG) dönüşür. Az miktarda sülfat konjugasyonuna uğrayarak BPA-sülfat (BPAS) oluşur.

BPAG'nin yarılanma ömrü ortalama 5.4 saattir ve yaklaşık 40 saatte tamamına yakınının idrarla atıldığı gösterilmiştir. Bisfenol A'nın biyotransformasyonu üzerine az sayıda katılımcıyla yapılan bir çalışmada, BPA'nın %9.5'unun vücutta kaldığı, %69.5 oranında BPAG konjugatı ve %21 oranında BPAS konjugatı şeklinde idrarla atıldığı gösterilmiştir (7).

BPA vücutta kan, idrar, plasenta, amniyotik sıvı, umbilikal kord kanı, yağ dokusu, anne sütü, semen ve tükürükte bulunabilmektedir (7). Sık maruziyet ile yağdan zengin dokularda biriktiği, bu sebeple yarılanma ömrünün uzayabileceği tahmin edilmektedir (93). Etkisini doza bağlı kısa süreli olarak göstermediği, uzun süreli düşük doz maruziyet sonucu fizyoloji üzerine etkiler gösterdiği bildirilmektedir (94).

2.2.8. BPA Fizyoloji Üzerine Etkileri

1936'da Dodds ve Lawson, BPA'nın zayıf östrojenik etkisini keşfettiler. Sonrasında üreme sistemi, endokrin, kardiyovasküler, metabolik, nörobilişsel ve immün sistem üzerine etkileri tanımlanmaya başlandı (9-10, 89). Ayrıca plasenta ve fetal kan-beyin bariyeri gibi membranlardan geçebilen lipofilik bir molekül olduğu anlaşıldı (89).

BPA'nın jinekolojik kanserler, meme kanseri, prostat kanseri, tiroid kanseri, meningioma, glioma gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir (95-97).

BPA maruziyeti sonucu, tiroid hormon düzeyleri ve etkilerinde değişiklik olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (7).

BPA'nın hiperinsülinemi ve insülin direncine sebep olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu etkiyi, adipositlerde ve pankreas beta hücrelerinde bulunan östrojen reseptörlerine bağlanarak oluşturduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca BPA'nın,

yağ dokusu hücrelerinin glukoz alımını artırarak insülin direncine sebep olabileceği bildirilmiştir (98).

BPA düzeyleri ile obezite ve metabolik sendrom arasında ilişki saptayan çalışmalar da mevcuttur. Bu etkisini adipositlerde farklılaşmaya yol açarak, adiponektin fonksiyonunu inhibe ederek, peroksizom proliferatör-aktif reseptör gama (PPAR γ) 'yı aktive ederek ve bağırsaktan serotonin salınımını artırarak gösterdiği tahmin edilmektedir (99).

Ayrıca epoksi reçinelere maruziyet sonucu allerjik/irritan kontakt dermatit, kontakt ürtiker ve airborne kontakt dermatit vakaları bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmaların büyük kısmında allerjik kontakt dermatitlerde, epoksi reçinelere bağlı yama testi pozitifliği % 1 olarak raporlanmıştır (100).

2.2.9. BPA ve Otoimmünite

Otoimmün hastalıklar, genetik risk faktörleri ve çevresel etkenlerin etkileşimi sonucu meydana gelmektedirler. BPA, çevrede sıklıkla bulunan bir ksenoöstrojendir. **BPA ve östrojenik etkisi:** BPA yapı olarak steroid hormonlarına benzer ve östrojeni taklit eden özellikler gösterir. Çalışmalar BPA'nın, hem ER α ve ER β üzerinden klasik hem de GPCR (G protein-coupled receptor) ve ERR γ (estrogen-related receptor gamma) üzerinden non-klasik östrojen reseptörlerine agonistik etki gösterdiğini bildirmektedir (101).

Östrojen ve immün sistem arasındaki ilişkiye dair yapılan birçok çalışma mevcuttur. Östrojen; doğal ve adaptif immün sistem elemanlarını etkileyerek, bir takım sitokinlerin ekspresyonu ve aktivitesini düzenleyerek, dendritik hücreler başta olmak üzere antijen sunan hücrelerin farklılaşmasını artırarak immün fonksiyonlar üzerine yaygın etkiler gösterir. İmmün toleransta kritik rol oynayan dendritik hücreler, T lenfositler ve B lenfositlerin fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir (102). Ayrıca ER üzerinden BPA' ya maruz kalan nötrofillerde, reaktif oksijen türlerinin üretiminin arttığı görülmüştür (9).

Kısacası BPA'nın östrojenik etkisi, proinflamatuvar yolları tetikleyebilmektedir.

BPA, prolaktin ve otoimmünite: Prolaktin hipofiz bezinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Ek olarak, inflamasyonu ve immün faktörlerin proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. BPA'nın hipotalamo-pituiter aks üzerinden dolaşımdaki prolaktin ve progesteron miktarını artırdığı belirtilmiştir (103). Prolaktinin immün sistem modülasyonu üzerinde doğrudan etkileri vardır. Bazı çalışmalarda hiperprolaktineminin antifosfolipid sendromu, multipl skleroz, SLE, romatoid artrit, otoimmün tiroid hastalıkları, tip 1 DM ve Çölyak hastalığında artmış insidans ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (9-10).

IFN- γ ve IL-2 gibi inflamatuvar faktörlerin sentezini artıran Th-1 ve Th-2 lenfositleri, prolaktin reseptörü eksprese etmektedir. Prolaktin aynı zamanda, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin maturasyonunda ve otoreaktif B lenfositlerinin negatif seleksiyonunu sekteye uğratmada rol oynar (104).

Ayrıca hiperprolaktinemi anti-DNA, tiroid peroksidaz, adrenal, tiroglobulin ve transglutaminaz antikorlarının gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (9-10).

BPA ve sitokin mikroçevresinin disregülasyonu: Sitokinler hücreler arası iletişim, immün hücrelerin farklılaşması ve immünmodulasyonda rol alan moleküllerdir. Ayrıca humoral ve hücrel immün yanıt arasındaki dengede işlev görürler. Bu sebeple sitokin dengesinde bozulma otoimmün hastalıkları tetikleyebilir.

Timustan ayrılmış, henüz antijenlerle temas etmemiş hücelere naif T hücreleri denir. Sitokinler naif CD4+ T hücrelerinin Th-1, Th-2, Th-17 veya Treg hücrelerine farklılaşmasında önemli rol oynar. Th₁ hücreleri hücrel inflamasyon ve gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında rol alır; IFN- γ , TNF- α ve TNF- β başta olmak üzere inflamatuvar sitokin salınımı yapar. Th₂ hücreleri atopik yanıt, allerjiler ve parazitlere karşı savunmada rol oynamaktadır; IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 salgılar. Th₁₇ hücreleri ise bakteriyel ve fungal patojenlere karşı savunmada rol alır; IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 dahil proinflamatuvar sitokinler üretir. IL-17 yüksekliğinin psoriasis, romatoid artrit, Crohn hastalığı, multipl skleroz, SLE, liken planus gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (22).

Birçok çalışmada BPA'nın Th-1, Th-2 ve Th-17 hücre farklılaşmasını artırarak IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-13 ve IL-17 üretimini artırdığı, eşzamanlı olarak CD4+

CD25+ regülatör T hücre oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (9-10, 105). Başka bir çalışmada ise, makrofajlardan IL-10 salınımında azalmaya yol açtığı da gösterilmiştir (106).

Başka bir çalışmada BPA'nın in vitro olarak, periferik kanda mononükleer hücre proliferasyonunu artırdığı ve dendritik hücrelerde CD1a ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir (107). CD1a' nın naif CD4+ T hücrelerinin, Th-1 hücrelerine farklılaşmasını tetikleyen bir biyolojik belirteç olduğu bilinmektedir.

BPA, karaciğer ve immün sistem toleransı: Karaciğerin bilinen fonksiyonları dışında hepatik tolerans olarak adlandırılan, self antijenler ve yabancı antijenleri tanıma işlevi tanımlanmıştır. Kupffer hücreleri (karaciğerdeki antijen sunan hücreler), naif T hücrelerinin antijenlerle ilk teması sonucu farklılaşması ve T hücre toleransında önemli rol oynamaktadır. Hepatositler T hücre apoptozu veya anerjisini indükleyerek, zararsız antijenlere karşı inflamatuvar reaksiyonu engellemektedir. Hepatik fonksiyonların tahribatı, immün tolerans ve aşırı immün reaksiyon arasındaki dengeyi bozarak, hem karaciğer otoimmünitesini hem de diğer otoimmün hastalıkları tetikleyebilmektedir (108).

Ayrıca BPA sitokrom P450 enzim kompleksini bozarak, toksik reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzeyini artırabilmektedir. ROS'un apoptoz, antijen sunan hücrelerin aktivasyonu, birçok immünolojik reaksiyonu başlatma ve genişletmedeki rolü gösterilmiştir. Oksidatif stresi artırmasının yanı sıra; birçok antioksidan gen ekspresyonunu azaltmakta ve hepatik biyotransformasyonda kritik rolü olan glutatyon düzeylerini azaltmaktadır (9-10).

Kısacası karaciğer normal immün fonksiyonun devamında önemli rol oynamaktadır ve hasarında otoimmün hastalıkların tetiklenebileceği düşünülmektedir. BPA, karaciğerin immün süreçlerini olumsuz etkilemektedir.

BPA ve epigenetik: BPA'nın DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA profilinde değişiklikler yaparak DNA'nın epigenetik ekspresyonunu etkilediği ve immün fonksiyon ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (109). Epigenetik ve otoimmün hastalıkların gelişimi arasında güçlü

ilişki olduğu gösterilmiştir (110). BPA, gelecek nesillere de aktarılabilecek epigenetik değişikliklere sebep olmaktadır.

BPA ve IgE: IL-4, B hücrelerinde IgE salınımını uyarmaktadır. Çalışmalarda BPA'nın Th₂ hücre yanıtını stimüle ettiği, bu yolla IL-4 ve IgE seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (111). Otoreaktif IgE yüksekliğinin kronik spontan ürtiker, büllöz pemfigoid, otoimmün tiroid hastalıkları başta olmak üzere birçok otoimmün hastalıkta görüldüğü raporlanmıştır (112). Yüksek IgE'nin otoimmüniteyi şiddetlendirebileceği düşünülmektedir.

BPA ve tiroid otoimmünitesi: Tiroid otoimmünitesi tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerine karşı antikor gelişimiyle karakterizedir. Bir çalışmada BPA'nın tiroid reseptör antagonisti gibi davranıp serbest T₄'ü artırdığına dair, başka bir çalışmada ise serbest T₄ seviyeleriyle ters ilişki gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (113-114). Yenidoğanlarda yapılan birkaç çalışmada ise, anne BPA düzeyleri ile bebek serum TSH düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır (9). Bazı çalışmalarda BPA ile tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ve tiroglobulin antikoru (anti-Tg) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Çalışmamıza Şubat 2021 ve Ocak 2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Polikliniği'nde klinik ve histopatolojik olarak liken planus tanısı alan 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Araştırma protokolü, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından Şubat 2021'de incelenmiş, 10 numaralı karar ile etik olduğu ve bilimsel olarak uygulanabilir olduğu onayı alınmıştır. Hastaların çalışmada kullanılacak serum serbest BPA düzeyleri harici ek tetkikleri hastane bilgi kayıt sisteminden kaydedilmiştir. Kontrol ve hasta grubundan bilgilendirilmiş onam formları alınmış olup, Helsinki deklarasyonuna uygun davranılmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

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

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Son 3 ay içinde sistemik steroid, sistemik retinoid, sistemik siklosporin almış olanlar, lipid düşürücü tedavi (statin, fibrat, nikotinik asit, safra bağlayıcı reçineler, fitosterol, kolesterol ester transfer protein inhibitörleri, skualen sentaz inhibitörleri) alanlar, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, kronik inflamatuvar başka bir dermatolojik hastalığı olanlar, son 3 ay içinde herhangi bir cerrahi ya da travma öyküsü olanlar, Alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi nörolojik bir

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

3.3. YÖNTEM

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

Boy ölçümü, şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveliyle ölçüldü. Ağırlık ölçümü esnasında hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarlar çıkartıldı. VKİ (kg/m^2) hesaplanıp katılımcılar kategorilere ayrıldı. VKİ değeri 18.5 ile 24.9 arası normal, 25 ile 29.9 arası hafif kilolu, 30 ve üzeri obez olarak kabul edildi.

LP tanısı almış hasta grubunda hastalık süresi, tutulum yerleri, tutulan vücut yüzey alanı (%) kaydedildi. Tutulan alan ölçümü yapılırken lezyonların olduğu alan, avuç içi parmaklar dahil % 1'lik alan kabul edilerek ölçüldü.

Hastalar hafif, orta ve şiddetli düzeyde olmak üzere sınıflandırıldı. Sadece kütanöz tutulumu olan hastalarda; <3 VYA tutulumu hafif, % 3-10 VYA tutulumu orta ve >10 VYA tutulumu şiddetli liken olarak tanımlandı. Sadece mukozal tutulumu olan hastalarda; hiç semptom yoksa hafif, aralıklı semptom varsa orta, hem sıklıkla semptom var hem de günlük yaşam kalitesi belirgin etkileniyorsa şiddetli olarak sınıflandırıldı. Hem kütanöz hem mukozal tutulumu olan hastalarda hangi tutulum alanı daha şiddetliyse, değerlendirme ona göre yapıldı (örneğin; mukozal tutulum orta, kütanöz tutulum hafifse; geçerli olan sınıflama orta şiddette).

Katılımcılar seçilirken son 1 ay içerisinde açlık biyokimya, TSH değerleri ve hepatit belirteçleri bulunan ya da tedavi başlanması planlanacağı için bu tetkikler istenebilecek olanlar seçildi. Sağlıklı kontrol grubunun verileri hastane kayıt sisteminden alındı. Katılımcıların kaydedilen verileri açken verilmiş olan glukoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), tiroid stimulan hormon (TSH), anti-HCV, HBsAg ve anti-HIV değerlerinden sistemde olanlar ve sistemik tedavi başlanmak için istenmiş olanlardı. Katılımcılardan en az 8 saat açlık sonrası serum BPA seviyesi için antekubital venden olmak üzere periferik venöz kan örneklendi. BPA için alınan kan oda sıcaklığında yarım saat bekletildikten sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum çalışılınca dek -80 °C’de saklandı.

Bisfenol A'nın tespiti için serum örneklerinden 2 mL alınarak, fosfat tamponu (8 g NaCl + 0.2 g KCl + 1.44 g Na₂HPO₄ + 0.24 g KH₂PO₄ 1L'ye su ile tamamlanacak) ile 1:1 seyreltildi. pH 1 M NaOH ile 7 yapıldı. SPE kolonları 5 mL asetonitril:su (hacimce 10:90) ile yıkanarak, örnekler SPE kolonlarından geçirildi. Kolonlar 4 mL asetonitril:su (hacimce 40:60) ile elüe edildi. Elüatlar bisfenol A belirlenmesi için HPLC' ye verildi. HPLC kolonu olarak Inertsil ODS-3 5µm (4.6 x 250 mm) kolonu 40° C'de kullanıldı. Hareketli faz için % 40'lık asetonitril'in sulu çözeltisi kullanıldı. Akış hızı 1 mL/ dak şeklinde ayarlandı. Standartlara göre grafik eğrisi çizilerek elde edilen absorbanlardan BPA değerleri hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 26.0) programı kullanıldı.

Sürekli değişkenlerde normal dağılımın araştırılması amacıyla Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında Mann Whitney–U testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi Square) testi kullanıldı. İki sayısal değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken Spearman’s korelasyon analizi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık sınır değeri $p<0.05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 89 arasında değişen, 60'ı (% 75) kadın ve 20'si (% 25) erkek olmak üzere toplam 80 katılımcı ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 44.52 ± 15.58 yıldır. Katılımcılar, hasta (n=40) ve kontrol (n=40) olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Hasta grubunda median yaş 42 (18-87), kontrol grubunda median yaş 41 (22-89) olarak saptandı (p=0,893).

Hasta ve kontrol grubunun % 25'i erkek, % 75'i kadındı (Ki kare=1).

Hasta grubunun median VKİ değeri 28.2 (21-44.4), kontrol grubunun median VKİ değeri 25.6 (15.4-40.8) olarak saptandı (p=0,137).

Hasta ve kontrol grupları yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları ve VKİ'leri açısından benzerdi (p>0,05).

Gruplar arasında eğitim düzeyleri, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

LP hastalarının % 35'nin BPA değeri >0 saptandı. Kontrol grubunun % 5'nin BPA değeri >0 saptandı. LP hastalarında, anlamlı derecede yüksek oranda BPA>0 bulundu (Ki kare=11.25, p=0,001).

LP hastalarında ölçülen median serum BPA düzeyi 0 (0-980.5) ng/ml olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen median serum BPA düzeyi 0 (0-60.2) ng/ml olarak saptandı. LP hastalarının serum BPA düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001).

Açlık kan şekeri (AKŞ) median değeri liken planuslu hasta grubunda 94 (65-146) mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda 87.5 (68-117) mg/dl bulundu. Hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyleri anlamlı derecede yüksekti (p=0,021).

TSH median değeri liken planuslu hasta grubunda 1.67 (0.22-9.31) μ IU/ml, sağlıklı kontrol grubunda 1.2 (0.38-4.19) μ IU/ml bulundu. Hasta grubunda TSH değerleri anlamlı derecede yüksekti ($p=0,004$).

Trigliserid median değeri hasta grubunda 120.5 (41-238), kontrol grubunda 122.5 (38-307) mg/dl bulundu ($p=0,904$).

Total kolesterol median değeri hasta grubunda 192.5 (96-274) mg/dl, kontrol grubunda 180 (126-258) mg/dl bulundu ($p=0,246$).

HDL median değeri hasta grubunda 51.5 (33-92) mg/dl, kontrol grubunda 50.5 (32-81) bulundu ($p=0,866$).

LDL median değeri hasta grubunda 118 (43-202) mg/dl, kontrol grubunda 108 (51-200) mg/dl bulundu ($p=0,285$).

Hasta ve kontrol grubu arasında trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubunun tamamında anti-HCV, anti-HIV ve HBsAg tetkikleri negatifti (Ki kare=1).

Tablo 2 Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, kan parametreleri ve BPA seviyelerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p
Yaş, median (min-maks)		41 (22-89)	42 (18-87)	0,893*
Cinsiyet	Erkek	10 (% 25)	10 (% 25)	1,000**
	Kadın	30 (%75)	30 (%75)	
VKİ, median		25,6 (15,4-40,8)	28,2 (21-44,4)	0,137*
Eğitim	İlköğretim	18 (% 45)	20 (% 50)	0,117**
	Orta veya lise	11 (% 27,5)	16 (% 40)	
	Üniversite ve Üzeri	11 (% 27,5)	4 (% 10)	
Sigara	Hiçbir Zaman	25 (% 62,5)	21 (% 52,5)	0,314**
	Ex İçici	4 (% 10)	9 (% 22,5)	
	Aktif İçici	11 (% 27,5)	10 (% 25)	
Alkol	Kullanmıyor	33 (% 82,5)	31 (% 77,5)	0,905**
	<Ayda 1	5 (% 12,5)	6 (% 15)	
	Ayda 1-3	0	1 (% 2,5)	
	>Haftada 1	2 (% 5)	2 (% 5)	
BPA (ng/ml) median (min-maks)		0,000 (0-60,2)	0,000 (0-980,5)	0,001*
AKŞ (mg/dl) median		87,5 (68-117)	94 (65-146)	0,021*
TSH (µIU/ml) median		1,2 (0,38-4,19)	1,67 (0,22-9,31)	0,004*
Trigliserid (mg/dl) median		122,5 (38-307)	120,5 (41-238)	0,904*
Total Kolesterol (mg/dl) median		180 (126-258)	192,5 (96-274)	0,246*
HDL (mg/dl) median		50,5 (32-81)	51,5 (33-92)	0,866*
LDL (mg/dl) median		108 (51-200)	118 (43-202)	0,285*
Anti-HCV pozitifliği		0	0	1,000**
HBsAg pozitifliği		0	0	1,000**
Anti-HIV pozitifliği		0	0	1,000**

* Mann Whitney-U testi ** Ki-kare testi

Hasta grubunda hastalık süresi 1 ile 180 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 18 ± 32.4 ay, median süre 6 aydı. Hiçbir hasta, ailede liken planus öyküsü vermemektedir.

40 hastanın 18'i (% 45) şiddetli liken, 13'ü (% 32.5) orta şiddette liken, 9'u (% 22.5) hafif şiddette liken olarak sınıflandırıldı.

40 hastanın 25'inde (% 62.5) yalnız kütanöz tutulum, 7'sinde (%17.5) hem kütanöz hem oral mukozal tutulum, 1'inde hem kütanöz hem foliküler tutulum, 1'inde hem kütanöz hem genital mukozal tutulum, 3'ünde (% 7.5) yalnız oral mukozal tutulum, 3'ünde (% 7.5) yalnız foliküler tutulum mevcuttu.

Kütanöz tutulum olan 34 hastanın 25'inde klasik liken planus, 2'sinde akut (ekzentamatöz) liken, 4'ünde hipertrofik liken, 2'sinde liken planus pigmentozus, 1'inde invers liken gözlenmekteydi.

Oral mukoza tutulumu olan 10 hastanın 6'sında retiküler, 2'sinde eritematöz, 1'inde eroziv, 1'inde deskuamatif jinjivit paterni görülmekteydi.

Liken planuslu grupta hipertansiyon öyküsü oranı % 15'ti, DM veya prediyabet öyküsü % 15'ti, dislipidemi öyküsü % 7.5'tu, hipotiroidi öyküsü % 12.5'tu, hipertiroidi öyküsü % 5'ti, gastrit öyküsü % 2.5'tu. Obezite görülme oranı % 40'tı.

Hasta grubunda ilaç öyküsü 14 hastada (% 35) mevcuttu. 8 hastada NSAİİ, 3 hastada antidepresan, 2 hastada ARB+Tiazid kombinasyonu, 2 hastada lansoprazol, 1 hastada beta-bloker kullanım öyküsü mevcuttu.

Tablo 3 Hasta grubunun özellikleri

Liken Planus süresi (ay), median (min, maks)		6 (1-180)
Ailede Liken Planus Öyküsü	Var	0
	Yok	40 (%100)
Şiddetli LP		18 (% 45)
Orta şiddette LP		13(%32,5)
Hafif LP		9 (% 22,5)
Lezyonların lokalizasyonu (n=40)	Kütanöz	34 (% 85)
	Oral Mukoza	10 (% 25)
	Genital Mukoza	1 (% 2,5)
	Saçlı Deri	4 (% 10)
	Tırnak	0
Aynı Anda Birden Fazla Lokalizasyon	Tutulumu Olan Hasta Sayısı	9 (% 22,5)
Kutanöz Liken Klinik Varyantı (n=34)	Klasik	25 (% 74)
	Akut (Ekzentamatöz)	2 (% 5,5)
	Hipertrofik	4 (% 11)
	Liken Planus Pigmentosus	2 (% 5,5)
	İnvers Liken	1 (% 2,5)
Oral Tutulumlu Hastaların Paterni (n=10)	Retiküler	6 (% 60)
	Eritematöz	2 (% 20)
	Eroziv	1 (% 10)
	Deskuamatif Jinjivit	1 (% 10)
Eşlik Eden Hastalık Öyküsü (n=40)	Var	17(%42,5)
	Yok	23(%57,5)
Eşlik Eden Hastalık (n=17)	HT	6 (% 15)
	DM Veya Prediyabet	6 (% 15)
	Dislipidemi	3 (% 7,5)
	Hipotiroidi	5 (% 12,5)
	Hipertiroidi	2 (% 5)
	Gastrit	1 (% 2,5)
İlaç Öyküsü (n=40)	Var	14 (% 35)
	Yok	26 (% 65)
İlaç Öyküsü Olanlarda Kullanılan İlaç (n=14)	NSAİ	8 (% 57)
	Antidepresan	3 (% 21)
	ARB+Tiazid	2 (% 14)
	Lansoprazol	2 (% 14)
	Beta-bloker	1 (% 7)

Tablo 4 Hasta grubunda BPA değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

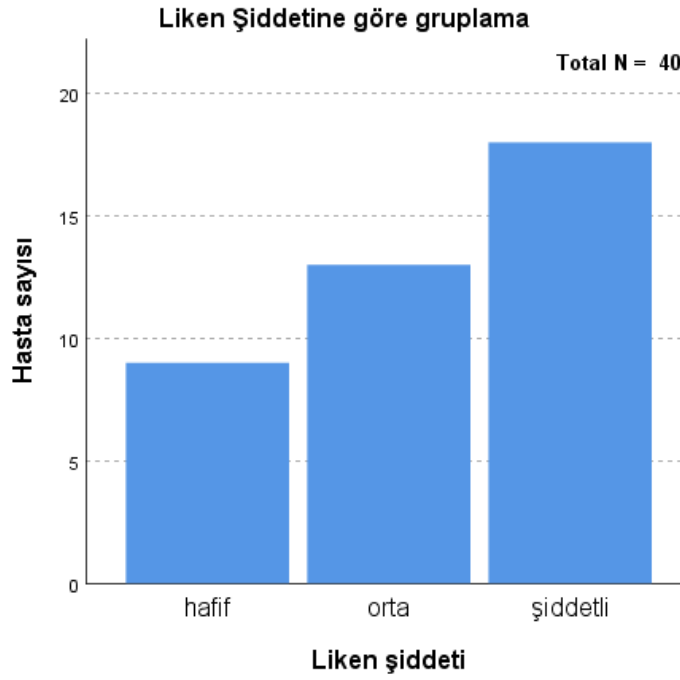
		BPA
Yaş	r	-0,316
	p	0,047
VKİ	r	-0,097
	p	0,550
AKŞ	r	-0,237
	p	0,141
TSH	r	0,099
	p	0,542
Trigliserid	r	-0,07
	p	0,667
Total kolesterol	r	-0,024
	p	0,885
HDL	r	-0,131
	p	0,421
LDL	r	-0,019
	p	0,907
Tutulan VYA	r	0,676
	p	<0,001
Hastalık süresi	r	0,172
	p	0,290

Spearman rho korelasyon testi, p: anlamlılık düzeyi, r: korelasyon katsayısı

Hasta grubunda BPA değerleri ile yaş arasında ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,047$).

Hasta grubunda BPA değerleri ile tutulan VYA arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,001$).

Hasta grubunda BPA değerleri ile VKİ, AKŞ, TSH, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$),(Tablo 4).



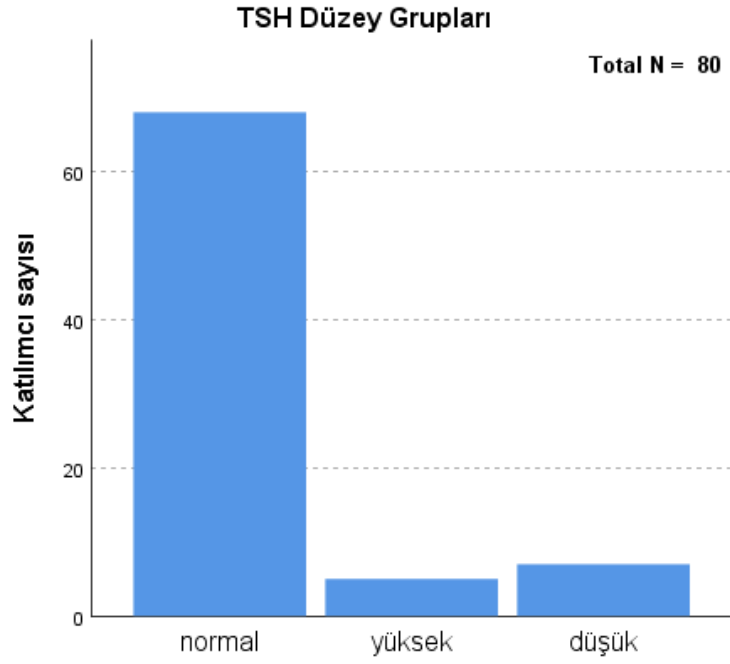
Şekil 1

Tablo 5 Hasta grubunda BPA düzeylerinin hastalık şiddeti ile karşılaştırılması

		BPA düzeyi median (min-maks)
Liken planus şiddeti	Hafif (n=9)	0,000(0-12,01)
	Orta (n=13)	0,000 (0-0)
	Şiddetli (n=18)	101,7(0-980,5)
	p	<0,001

Kruskal-Wallis testi

Hasta grubunda liken planus şiddet grupları arasında, BPA düzeyleri açısından anlamlı derecede farklılık bulundu ($p < 0,001$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırma testleri sonucunda; şiddetli liken planuslu hastaların BPA düzeyleri, orta ve hafif şiddetteki liken planus hastalarından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,001$), (Tablo 5).



Şekil 2

Tablo 6 Tüm katılımcıların BPA düzeylerinin TSH düzey gruplarıyla karşılaştırılması

		BPA düzeyi median (min-maks)
TSH	Normal (n=68)	0,000(0-980,5)
	Yüksek (n=5)	77,85(0-670,29)
	Düşük (n=7)	0,000(0-229,14)
	p	0,014

Kruskal-Wallis testi

Tüm katılımcıların TSH düzey gruplarının, BPA düzeyleriyle karşılaştırılmasında TSH grupları arasında BPA düzeyleri açısından anlamlı derecede farklılık bulundu ($p=0,014$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için yapılan ikili karşılaştırma testleri sonucunda; TSH değeri yüksek olan katılımcıların BPA düzeyleri, TSH değeri normal olan katılımcılara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,01$), (Tablo 6).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre liken planus tanılı hastalarda serum BPA düzeyleri, kontrol grubundaki serum BPA düzeylerine göre anlamlı olarak yüksekti. Hasta grubunda, BPA değerleri ile tutulan VYA arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı. Yine hasta grubunda liken planus şiddet grupları arasında BPA düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı; şiddetli liken planuslu hastaların BPA düzeyleri, orta ve hafif şiddetteki liken planus hastalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştu. Hasta grubunda BPA değerleri ile yaş arasında ters yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı. Bu sonuç literatürdeki, yaş azaldıkça BPA maruziyetinin arttığı bilgisini desteklemekteydi (90).

Mevcut literatür tarandığında şimdiye dek liken planus ve BPA ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Liken planus; sebebi tam olarak bilinmeyen, çoğunlukla orta yaşlı erişkinlerde görülen, cilt, saç, tırnak ve müköz membranları tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Histopatolojisinde dermoepidermal bileşkede band benzeri lenfositik infiltrat, kama şeklinde hipergranüloz, hiperkeratoz ve diskeratotik keratinositlerin görüldüğü T lenfosit aracılı bir hastalıktır. Etyopatogenezin net olmadığı bu otoimmün hastalıkta, yüzeylerinde kendi antijenlerini eksprese eden bazal keratinositlere karşı T hücre ilişkili hasar söz konusudur. Th-1 ve sitotoksik T hücreleri, bazı yayınlara göre ek olarak Th-17 hücreleri patogeneizde rol almaktadır (22). Literatürde, BPA'nın otoimmün hastalık patogenezine birçok mekanizmayla dahil olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında östrojenik aktivitesinin immünite üzerindeki etkisi, prolaktin düzeylerini artırması, sitokin salınımında disregulasyon etkisi ve bu yolla Th-1/Th-2 ve Th-17/Treg oranlarını artırması, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırması, karaciğerin self antijenler ve yabancı antijenleri tanıyıp immüntolerans geliştirme mekanizmasını bozması, DNA'da epigenetik değişimleri tetiklemesi, IgE üretimini

indüklemesi, tiroid ve sinir hücrelerine karşı otoantikor üretimini tetiklemesi ile ilgili birçok kanıt mevcuttur (9-10, 106).

Pektaş ve ark.larının psoriasisli hastalarda yaptığı bir çalışmada, BPA düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ve PASI değerleriyle korelasyon göstermekteydi (11). Çalışma BPA'nın hücrel immün yanıtı etkilediği, inflamasyonu artırdığı ve anormal keratinosit farklılaşmasını tetiklediğini destekler nitelikteydi.

Çalışmamız literatürle uyumlu olarak BPA' nın otoimmüniteyi tetiklediğini desteklemektedir (9-10). Bu etkisini, bir ksenoöstrojen olarak östradiolün yaklaşık 10^{-4} etkisini göstererek ve androjen reseptör antagonisti etkisiyle gerçekleştiriyor olabilir. Androjenler antiinflamatuvar etki gösterirken; östrojenler düzeyleri, kuvvetleri veya hedef hücrelerine bağlı olarak proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir. Bu etkilerini doğrudan immün hücrelere bağlanarak veya sitokin üretimini regüle ederek gösterebilirler, antikor üretimini stimüle edebilirler, immün kompleks oluşumunu artırabilirler. Lenfositlerdeki östrojen reseptörlerinin yanıtı, inflamatuvar duruma ve mikroçevreye bağlı olarak değişebilir. Yüksek seviyelerdeki östrojenin antiinflamatuvar, düşük seviyelerdeki östrojenlerin ise inflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (10). BPA, zayıf östrojen etkisiyle inflamatuvar etki gösteriyor olabilir. Zayıf östrojenler T hücreleri ve makrofajlardan; TNF- α ve IFN- γ sekresyonunu uyarırlar. Çalışmalar BPA'nın Th-1, Th-2 ve Th-17 hücre farklılaşmasını artırarak IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-13 ve IL-17 üretimini artırdığı, eşzamanlı olarak CD4⁺ CD25⁺ regülatör T hücre oranında azalmaya yol açtığını göstermiştir (9-10, 105). Yoshino ve ark.larının yaptığı çalışmada BPA'nın daha çok Th-1 yolağını güçlendirdiği gösterilmiştir (115). Başka bir çalışmada BPA'nın in vitro olarak, periferik kanda mononükleer hücre proliferasyonunu artırdığı ve dendritik hücrelerde CD1a ekspresyonunu upregüle ettiği gösterilmiştir (107). CD1a' nın naif CD4⁺ T hücrelerinin, Th₁ hücrelerine farklılaşmasını tetikleyen bir biyolojik belirteç olduğu bilinmektedir. BPA'nın bu etkileri, liken planus patofizyolojisindeki Th-1 baskınlığını, muhtemel Th-17 etkisini ve regülatör T oranındaki azalmayı açıklamaktadır.

BPA'nın liken planus patogenezindeki etkisi; karaciğerin hepatik tolerans olarak adlandırılan, self antijenler ve yabancı antijenleri tanıma işlevini bozarak da gerçekleşebilir. Kupffer hücreleri (karaciğerdeki antijen sunan hücreler), naif T hücrelerinin antijenlerle ilk teması sonucu farklılaşması ve T hücre toleransında önemli rol oynamaktadır. Hepatositler T hücre apoptozu veya anerjisini indükleyerek, zararsız antijenlere karşı inflamatuvar reaksiyonu engellemektedir (108). BPA'nın hepatik fonksiyonları tahribatı, immün toleransı bozarak; keratinositlere çapraz reaksiyon gelişimiyle T hücre aracılı liken planus patogenezinin katkıda bulunuyor olabilir.

Ayrıca BPA sitokrom P450 enzim kompleksini bozarak, toksik reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzeyini artırabilmektedir. ROS'un antijen sunan hücrelerin aktivasyonu, birçok immünolojik reaksiyonu başlatma ve genişletmedeki rolü gösterilmiştir (9-10). BPA'nın LP patogenezindeki bir diğer etki mekanizması bu aracılıkla olabilir.

BPA'nın DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA profilinde değişiklikler yaparak DNA'nın epigenetik ekspresyonunu etkilediği ve immün fonksiyon ilişkili genlerin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir (109). Epigenetik ve otoimmün hastalıkların gelişimi arasında güçlü ilişki olduğu bilinmektedir (110). BPA liken planus patofizyolojisindeki etkisini, DNA veya histon modifikasyonlarıyla veya post-transkripsiyonel mekanizmalarla gerçekleştiriyor olabilir. BPA bu yolla, gelecek nesillere de aktarılabilecek epigenetik değişikliklere sebep olmaktadır.

Aytekin ve ark.larının yaptığı bir çalışmada BPA'nın kontakt alerjen etkisi gösterilmiştir (100). BPA'nın dental kompozitlerde kullanılması da, oral liken planus gelişimindeki etkisini destekleyebilir (5). Çalışmamızda oral tutulumu olan hasta sayısının az olması, bu etkiyi değerlendirmemizi engellemiştir.

LP çoğunlukla 30-60 yaş arasında görülmektedir, hastaların yaklaşık % 61'i kadındır (13-14). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 44,5 olup, hastaların % 75'i kadındı. Kadınlarda daha sık görülmesi otoimmün patogenezi desteklemektedir.

LP çoğunlukla sporadik olmakla birlikte, % 10'a varan sıklıkta ailesel formu da görülebilmektedir (1). Çocukluk çağı LP vakalarının % 1-2'sinin ailesel olduğuna dair yayınlar mevcuttur (35). Çalışmamızda hiçbir hasta ailede liken planus öyküsü vermemekteydi. Bunun sebebi hasta sayısının azlığı ve çocuk hastaları çalışmaya dahil etmememiz olabilir.

Mukoza tutulumu kutanöz LP hastalarının % 30-75'inde görülmekle birlikte, hastalığın tek tutulum yeri de olabilir. Çalışmamızda %27,5 oranında oral mukoza tutulumu saptanmıştır. Nedeni hasta sayısının azlığı olabilir.

LP'lu hastaların % 5-15'inde tırnak tutulumu görülebilir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada raporlanmadı. Elde ettiğimiz verinin literatürle uyumsuz olmasının nedeni hasta sayısının az olması ve nonspesifik bulgular olan kromonişi, subungual hiperkeratoz, onikoliz gibi bulguları tırnak likeni olarak raporlamamamız olabilir.

Özkur ve ark.'nın yaptığı çalışmada liken planuslu hasta grubuyla kontrol grubu arasında trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (116). Singla ve ark.'nın yaptığı çalışmada LP'li hastaların %9'unda DM, % 8'inde hipertansiyon öyküsü saptanmıştır, LP'li hastaların %42'sinde görülen yüksek açlık kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. Serum total kolesterol, LDL, trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek gelmiştir (117). Başka bir metaanaliz çalışmasında da hasta ve kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (118). Bizim çalışmamızda hastaların % 15'inde HT, % 15'inde DM veya prediyabet öyküsü alındı; % 35'inde açlık kan şekeri yüksekliği saptanmış olup kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Açlık kan şekeri (AKŞ) median değeri liken planuslu hasta grubunda 94 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda 87.5 mg/dl geldi. Hasta grubunda açlık kan şekeri düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda LP hastalarının tamamında anti-HCV (-) saptandı. Bu durum hasta sayısının az olması veya günümüzde yaşam koşullarının ve hijyen şartlarının gelişmesi ile ilgili olabilir.

Liken planusun, özellikle mukozal tutulumun olduğu varyantların, otoimmün tiroid hastalıklarıyla birlikteliğine dair yayınlar mevcuttur (77, 119). Tiroid otoimmünitesi; tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerine karşı antikor gelişimiyle karakterizedir. Branişteau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 38 otoimmün tiroid hastasının takibinde alopesi areatadan sonra en sık gelişen dermatolojik hastalık % 18 oranında kütanöz LP olarak belirtilmiştir (120). 320 oral LP hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların % 85'inde TSH seviyeleri normal, % 4.2'sinde düşük, % 10'unda yüksek saptanmıştır (121). Çalışmalarda tiroid otoantikoru pozitifliği % 10-50 arasında değişmektedir (119). Bizim çalışmamızda da TSH median değeri hasta grupta, kontrol gruptan anlamlı derecede yüksekti. Hastaların % 12.5'unda TSH yüksekliği, % 7.5'unda TSH düşüklüğü görülmekteydi. Kontrol grubunda hiçbir katılımcıda TSH yüksekliği saptanmadı, % 10'unda TSH düşüklüğü saptandı. Hasta grubunda, TSH yüksekliği oranı anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızın maddi yetersizliklerinden dolayı, tiroid otoantikorları değerlendirilemedi. Fakat erişkin dönemde TSH yüksekliğinin en sık sebebinin Hashimoto tiroiditi olduğu bilinmektedir (122). Çalışmamız bu sebeple liken planus ve otoimmün tiroid hastalığı birlikteliğini desteklemektedir. Her iki hastalığın otoimmün patogenezi düşünülerek, bu birlikteliğin HLA genlerinin spesifik alelleriyle ilişkili olduğu düşünülebilir. HLA genleri MHC moleküllerinin oluşumundan sorumludur, MHC molekülleri ise (oto)antijenik peptidlerin immün sisteme sunulmasında ve (oto)immün reaksiyon gelişiminde rol alır. Bu genlerden bir kısmının (HLA-A28, -B16, -DR3, -DR9) hem liken planus hem de tiroid otoimmünitesiyle ilişkisi gösterilmiştir (119). Bu durum, LP ve tiroid otoimmünitesinde ortak genetik zeminin rolünü göstermektedir. Çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi, çevresel tetikleyiciler genetik zemini uyandırmakta rol oynarlar. BPA, bu çevresel etkenler arasında önemli bir tetikleyici olabilir.

Bir çalışmada BPA'nın tiroid reseptör antagonisti gibi davranıp serbest T4'ü artırdığına dair, başka bir çalışmada ise serbest T4 seviyeleriyle ters ilişki gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (113-114). Yenidoğanlarda yapılan birkaç çalışmada ise, anne BPA düzeyleri ile bebek serum TSH düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır (9). Bazı çalışmalarda BPA ile tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ve tiroglobulin antikoru (anti-Tg) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (114, 123).

Bizim çalışmamızda tüm katılımcıların TSH düzey gruplarının, BPA düzeyleri açısından karşılaştırılmasında; TSH grupları arasında BPA düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı. TSH değeri yüksek olan katılımcıların BPA düzeyleri, TSH değeri normal olan katılımcılara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştu. Çalışmamızın bu sonucunun sebeplerinden biri, BPA maruziyetinin TSH geninin transkripsiyonunu indükleyebilmesi olabilir (124). Bir diğer mekanizma BPA'nın tiroid hormon biyosentezinde önemli rolü olan tiroid peroksidaz (TPO) aktivitesini azaltması, bu durumun TSH'yı indüklemesi olabilir (125). Mümkün olabilecek bir diğer mekanizma, BPA'nın anti-TPO ve anti-Tg sentezlenmesine sebep olarak tiroid foliküllerinde harabiyete sebep olması ve TSH'nın indüklenmesidir (114,123). BPA, bu mekanizmaya Th-1/Th-2 ve Th-17/Treg kutuplaşmasını indükleyerek dahil olabilir. BPA'nın IFN γ salınımını artırdığı gösterilmiştir (9). B hücrelerinin, Th ve IFN γ ile aktivasyonu IgG üretimini tetikleyen en önemli faktörlerdir. Bu da, BPA'nın otoantikör gelişimini indükleyeceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Hasta sayısının az olması ve BPA'nın serumda tek seferlik ölçümü çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Bu tür kesitsel çalışmalarda BPA'nın tek bir ölçüme dayanarak nicelendirilmesi, BPA konsantrasyonlarının zamansal değişkenliği düşünüldüğünde maruziyetin yanlış değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle farklı zamanlarda birden fazla ölçüm yapılması ve ortalamalarının alınması daha uygun olabilir. Tek doz beslenme ile yapılan BPA çalışmalarında, gıdalarla alınan BPA'nın büyük kısmının vücuttan hızla atıldığı gösterilmiştir. Ancak tekrarlayan BPA maruziyeti sonucunda, BPA'nın uzun süreli salınımına uğradığı dokularda biriktiği düşünülmektedir. BPA lipofilik olması sebebiyle yağ dokusu ve diğer lipiddan zengin dokularda birikebilmektedir. Bir çalışmada kahverengi yağ dokusunda BPA düzeylerinin serumdakinden 8-10 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (126). Uzun süreli maruziyet veya geçmişteki maruziyetin tespit edilmesinde BPA'nın doku düzeylerinin ölçümü değerlendirilebilir. BPA'nın tamamına yakınının renal eliminasyona uğraması, idrarda BPA ölçümünü değerli kılmaktadır. İdrar BPA düzeyleri, serumdan 3-250 kat yüksek olmaktadır. İlerleyen zamanda yapılacak BPA çalışmalarının idrarda, daha sensitif bir yöntem olan kütle spektrometri yöntemiyle çalışılmasını öneririz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Liken planuslu hastaların serum BPA düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. BPA düzeyleri, hasta grubunda tutulan vücut yüzey alanı ve şiddet ile pozitif korelasyon göstermekteydi.

Liken planuslu hastalarda açlık kan şekeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda TSH düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubunda TSH yüksekliği görülme sıklığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Tüm gruplara bakıldığında, TSH yüksekliği olan katılımcıların BPA değerleri TSH değeri normal olan katılımcılara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Sonuç olarak otoimmün hastalık sıklığının gittikçe arttığı günümüzde, BPA'nın dünya genelinde artmış üretimi ile oluşan BPA maruziyeti; otoimmün hastalık patogenezinde çevresel faktör olarak değerlendirilebilir. Patogenezinde otoimmünitenin temel rol aldığı bilinen LP hastalığında, BPA maruziyetinin otoimmünite mozağının önemli bir parçası olabileceği kanaatindeyiz.

BPA'nın endüstride kullanımı sınırlandırılmalı, bu konudaki yasal düzenlemeler artırılarak BPA maruziyeti kontrol altında tutulmalıdır. Alternatif ambalaj materyalleri ile ilgili çalışmalar arttırılmalıdır. Toplum ürünlerin BPA içeriği ve salınımı konusunda bilinçlendirilmeli; plastik dışı ürün (cam, emaye, çelik, vb.) kullanımı konusunda teşvik edilmelidir.

Ayrıca liken planuslu hastalarda açlık kan şekeri ve TSH ölçümleri göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamız LP hastalarında BPA'nın değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir, bu konunun daha geniş hasta gruplarında çalışılması önemini ortaya koyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Tetsuo S, Yoshiko M. Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses. In: Schaffer JL, Cerroni L, Bologna JL. Dermatology. 4th ed. London; Elsevier Health Sciences; 2018;188-201.
2. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. J Am Acad. 1993;(29):249.
3. Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. Pharmacotherapy. 1994;14(5):561-571.
4. Lehman J S, Tollefson M M, Gibson L E. Lichen planus. Int J Dermatol. 2009;48:682.
5. Elenbaas A, Enciso R, Al-Eryani K. Oral Lichen Planus: A review of clinical features, etiologies, and treatments. Dentistry Review. 2022; 1(2):100007.
6. Dodds E, Lawson W. Synthetic strogenic agents without the phenanthrene nucleus. Nature. 1936; 137:996.
7. Durmaz E, Koçer Giray B. Çevresel bir endokrin bozucu: Bisfenol A ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2013;56:192-199.
8. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human. US Department of Health and Human Services. 2008; NIH Publication No. 08-5994.
9. Aljadeff G, Longhi E, Shoenfeld Y. Bisphenol A: A notorious player in the mosaic of autoimmunity. Autoimmunity. 2018;51(8):370-377.
10. Jochmanova I, Lazurova Z, Rudnay M, Bacova I, Marekova M, Lazurova I. Environmental estrogen bisphenol A and autoimmunity. Lupus. 2015; 24:392-399.

11. Demir Pektaş S, Yılmaz N, Kıvrak İ. Increased serum levels of Bisphenol A and Betatrophin in patients with Psoriasis. *Medicine Science*. 2018;7(3):580-586.
12. Robinson AR. Lichen ruber of Hebra and lichen planus of Wilson. *Medical Record (1866-1922)*. 1883;24(16): 425.
13. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Eng J Med*. 2012; 366(8):723-732.
14. Schwager Z, Stern M, Cohen J, Femia A. Clinical epidemiology and treatment of lichen planus: A retrospective review of 2 tertiary care centers. *J Am Acad Dermatology*. 2019;81(6):1397.
15. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: Report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:257-62.
16. Pandhi D, Singal A. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):59.
17. Kanwar AJ, Belhaj MS. Lichen planus among Arabs: A study from Libya. *J Dermatol*. 1984;11:93-6.
18. Lin AN, Srolovitz H, Billick RC. Familial lichen planus. *Cutis*. 1986;37(2):135-6.
19. Tziotzios C, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses. Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:789-804.
20. Xu'e Chen, Zhixiang Liu, et al. The expression of TNF- α and ICAM-1 in lesions of lichen planus and its implication. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Med Sci]*. 2007; 27(6):739-741.
21. Rana S, Gupta R, Singh S, Mohanty S, Gupta K, Kudesia M. Localization of T-cell subsets in cutaneous lichen planus: an insight into pathogenetic mechanism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:707-9.
22. Shaker O, Hassan AS. Possible role of interleukin-17 in the pathogenesis of lichen planus. *Br J Dermatol*. 2012;166:1367-8.

23. Solimani F, et al. Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front. Immunol.* 2019;10:1808.
24. Domingues R, de Carvalho GC, Aoki V, da Silva Duarte AJ, Sato MN. Activation of myeloid dendritic cells, effector cells and regulatory T cells in lichen planus. *J Transl Med.* 2016;14:171.
25. Flier J, Boorsma DM, van Beek PJ. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol.* 2001;194:398-405.
26. Shi G, Sohn KC, Choi DK. Brn2 is a transcription factor regulating keratinocyte differentiation with a possible role in the pathogenesis of lichen planus. *PLoS One.* 2010; 5:e13216.
27. Sushanthi LC, Ramani P, Ramasubramanian A, Gheena S, Krishnan RP. Serum Cortisol Levels in Lichen Planus: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Indian J Dermatol.* 2021;66(6):654-659.
28. Krasowska D, Pietrzak A, Surdacka A, Tuszyńska-Bogucka V, Janowski K and Roliński J. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. *International Journal of Dermatology.* 2008;47: 1126-1134.
29. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, et al. Oxidative Stress in Cutaneous Lichen Planus-A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(12):2692.
30. Pinelli S, Basile S, Benedetti Panici P, et al. Association between HCV infection and cutaneous-mucosal lichen planus: an update. *Eur J Dermatol.* 2017;27(3):329-331.
31. Mitran MI, Tampa M, Nicolae I, et al. New markers of oxidative stress in lichen planus and the influence of hepatitis C virus infection - a pilot study. *Rom J Intern Med.* 2021;59(4):359-368.
32. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology.* 1993;104:903-905.

33. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med*. 2005;15(2):237-241.
34. Jin X, Wang J, Zhu L, et al. Association between -308 G/A polymorphism in TNF-alpha gene and lichen planus: a meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2012;68:127-134.
35. Bansal D, Kamboj M, Anand R, et al. Association of childhood vaccination with pediatric lichen planus: A systematic review. *Int J Dermatol*. 2021;10.
36. Rebora A, Rongioletti F, Drago F, Parodi. Lichen planus as a side effect of HBV vaccination. *Dermatology*. 1999;198(1):1-2.
37. Balighi K, Daneshpazhooh M, Nasimi M, Loloee S, Asadi A, Azizpour A. Evaluation of Hepatitis B Vaccination among Lichen Planus Patients. *Mymensingh Med J*. 2016;25(3):550-554.
38. Ciaccio M, Rebora A. Lichen planus following HBV vaccination: a coincidence? *Br J Dermatol*. 1990;122(3):424.
39. Merhy R, Sarkis AS, Kaikati J, El Khoury L, Ghosn S, Stephan F. New-onset cutaneous lichen planus triggered by COVID-19 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):e729-e730.
40. Tiwari SM, Gebauer K, Frydrych AM, Burrows S. Dental patch testing in patients with undifferentiated oral lichen planus. *Australas J Dermatol*. 2018;59(3):188-193.
41. Lim A, Tang PY, Oh CC. Lichen planus pemphigoides after body tattooing. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(11):3048-3052.
42. Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T. Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology*. 2012;225(1):22-26.
43. Katayama C, Hayashida Y, Sugiyama S, Shiohara T, Aoyama Y. Postherpetic hypohidrosis-related isotopic response associated with lichen planus and lichen amyloidosis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):233-234.

44. Lora V, Cota C, Kanitakis J. Zosteriform lichen planus after herpes zoster: report of a new case of Wolf's isotopic phenomenon and literature review. *Dermatol Online J*. 2014;20(11):13030/qt5vf99178.
45. Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Front Immunol*. 2019;10:1389.
46. Nagao Y, Kameyama T, Sata M. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:850.
47. Macdonald JB, Mangold AR, Connolly SM. Good syndrome and lichen planus: case and review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1828-1830.
48. Akbas Ayse, Kilinc Fadime. Analysis of the patients with lichenoid drug reactions: a retrospective study. *Medical Science and Discovery*. 2018;5(3):153-60.
49. K, Mukhopadhyay A. Two eponyms in the histopathology of lichen planus: Creation and confusion. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88:270-3.
50. Hussein MR, Aboulhagag NM, Atta HS, Atta SM. Evaluation of the profile of the immune cell infiltrate in lichen planus, discoid lupus erythematosus, and chronic dermatitis. *Pathology*. 2008;40(7):682-93.
51. Michelin IF, do Amaral CC, Garcia TF, Corrêa GP, Klug AB, da Silva KD, Vasconcelos ACU, Tarquinio SBC, Nedel F. Oral lichen planus and the Thr102Cys polymorphism of HTR2A: a pilot case-control study. *Lancet Oncol*. 2022;23 Suppl 1:S35.
52. LL, Cheng. The proportion of oral lichen planus cases with malignant transformation may be higher, than reported to date. *J Evid Based Dent Pract*. 2022;22(2):101717.
53. Lyra J, Melo C, Figueiredo R, Polonia-Valente R, Falcão V, Beires J, Vieira-Baptista P. Erosive Vulvar Lichen Planus and Risk of Vulvar Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25(1):71-75.
54. Day T, Otton G, Jaaback K, Weigner J, Scurry J. Is Vulvovaginal Lichen Planus Associated With Squamous Cell Carcinoma? *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(2):159-165.

55. Tziotzios C, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses. Conventional and emerging therapeutic strategies. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):807-818.
56. Veronese F, Graziola F, Savoia P, Tiberio R. Lichen planus as paradoxical side effect of TNF- α inhibitors treatment in one patient with many psoriasis comorbidities. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):501-502.
57. Hollo P, et al. Successful treatment of lichen planus with adalimumab. *Acta Derm Venereol*. 2012;92: 385-386.
58. Niebel D, Wilsmann-Theis D, Wenzel J. Successful treatment of psoriatic arthritis and comorbid annular atrophic lichen planus with etanercept. *J Dermatol*. 2020;47(4):397-401.
59. Bianchi L, et al. Pharmacodynamic assessment of apremilast for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12: 1121-1128.
60. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, Campus G, Lauritano D, Serpico R. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology*. 2013;226(1):61-7.
61. D, O'Neill Iain. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2008;37: 575-581.
62. Lonsdale-Eccles AA, Velangi S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):390-4.
63. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol Ther*. 2010;23(5):523-32.
64. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. *Dermatology*. 2002;205(3):245-8.
65. Helgesen AL, Warloe T, Pripp AH, Kirschner R, Peng Q, Tanbo T, Gjersvik P. Vulvovaginal photodynamic therapy vs. topical corticosteroids in genital erosive lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1156-62.

66. Iorizzo M, Tosti A, Starace M, Baran R, Daniel CR 3rd, Di Chiacchio N, Goettmann S, Grover C, Haneke E, Lipner SR, Rich P, Richert B, Rigopoulos D, Rubin AI, Zaiac M, Piraccini BM. Isolated nail lichen planus: An expert consensus on treatment of the classical form. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1717-1723.
67. Daye M, Temiz SA, Isik B. The relationship between lichen planus and metabolic syndrome. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2635-2639.
68. Irie K, Matsumura N, Yamamoto T. Linear lichen planus in a patient with sarcoidosis. *J Dermatol*. 2021;48(10):E492-E493.
69. Sil A, Chakraborty S, Panigrahi A, Mondal S. Blaschkoid lichen planus occurring in childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):579-581.
70. Otero Rey EM, Yáñez-Busto A, Rosa Henriques IF, López-López J, Blanco-Carrión A. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019; 25(5):1253-1264.
71. Yanagihara S, Oiso N, Kawada A. Post-herpes labialis isolated lichen planus of the lip. *Int J Dermatol*, 2021;60(3):387-388.
72. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):100-103.
73. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Menéndez García Estrada A, Díez García F. Erosive mucosal lichen associated to hyper IgE syndrome and coeliac disease. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60(3):281-2.
74. Compilato D, Carroccio A, Campisi G. Hidden coeliac disease in patients suffering from oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):390-1.
75. Fortune F, Buchanan JA. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet*. 1993;341(8853):1154-5.
76. Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol*. 1985;14:431-58.

77. Wang Y, Hao Y, Tang F, Chen Q. İmmüne mechanisms involved in the coexistence of oral lichen planus and autoimmune thyroid diseases. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2021;50(2):222-228.
78. Cantwell HM, Wieland CN, Proffer SL, Imhof RL, Torgerson RR, Tolkachjov SN. Lichen planopilaris in men: a retrospective clinicopathologic study of 19 patients. *Int J Dermatol*. 2021;60(4):482-488.
79. Aryanian Z, Shirzadian A, Hatami P, Dadras H. High Incidence of Metabolic Syndrome Components in Lichen Planus Patients: A Prospective Cross-Sectional Study. *Int J of Clinical Practice*.2022;2022:7184678.
80. Johnson I., Harvey P. "Study on The Scientific Evaluation of 12 Substances In The Context of Endocrine Disrupter Priority List of Actions European Commission". 2002. Wrc-Nsf Ref: Uc 6052.
81. Muskopf J W, Mccollister S B. Epoxy Resins. *Ullmann's Encyclopedia Of*. 1992;9:547-563.
82. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/06/20110610-8.html>/Haziran 2011. Temmuz 2022.
83. W.T., Tsai. Human health risk on environmental exposure to Bisphenol-A: a Review. *J. Environ. Sci. Health C*. 2006;24: 225-255.
84. Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C. Bisphenol A: Food exposure and impact on human health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2018;17.6: 1503-1517.
85. Vandenberg Laura N., et al. Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocrine Reviews*. 2009;30(1): 75-95.
86. Gölge E., Demirağ K. , Ova G. Bir Gıda Kontaminantı: Bisphenol A. *Akademik Gıda*. 2005;3(3): 16-18.
87. Brede C., et al. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing. *Food Addit. Contam*. 2003;20.7: 684-689.

88. Konieczna A., Rutkowska A., Rachon D. Health risk of exposure to Bisphenol A (BPA). *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*. 2015;66.1.
89. Welch C., et al. Bisphenol a affects neurodevelopmental gene expression, cognitive function, and neuromuscular synaptic morphology in *Drosophila melanogaster*. *Neurotoxicology*. 2022;89: 67-78.
90. US Department of Health and Human Services. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A. NIH Publication No. 08-5994, 2008.
91. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol#see-also>. Temmuz 2022.
92. Colorado Yohar S. M., et al. Concentrations of bisphenol-A in adults from the general population: a systematic review and meta-analysis. *Science of The Total Environment*. 2021;775:145755.
93. Fernandez M., et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. *Reproductive toxicology*. 2007;24(2): 259-264.
94. Ben-Jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T. D. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009;304(1-2): 49-54.
95. Shafei A., et al. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene*. 2018;647: 235-243.
96. Chen PP, et al. Urinary concentrations of phenols, oxidative stress biomarkers and thyroid cancer: Exploring associations and mediation effects. *J Environ Sci (China)*. 2022; 120:30-40.
97. Komarowska M, Chrzanowski R, Tylicka M, Rutkowski R, Mariak Z, Zelazowska-Rutkowska B, Lyson T, Hermanowicz A. Plasma concentration of Bisphenol A and leptin in patients with meningioma and glioma: A pilot study. *Adv Med Sci*. 2022;17;67(2):229-233.
98. Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environ Health Perspect*. 2010;118: 1243-1250.

99. Barra NG, Kwon YH, Morrison KM, Steinberg GR, Wade MG, Khan WI, Vijayan MM, Schertzer JD, Holloway AC. Increased gut serotonin production in response to bisphenol A structural analogs may contribute to their obesogenic effects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2022;1;323(1):E80-E091.
100. Aytekin A., Toğral A. , Yılmaz Ö. Epoksi Reçineleri ve Mesleki Dermatozlarla İlişkisi. *Ankara Medical Journal.* 2015;15(2):96-101.
101. Shafei A, Matbouly M, Mostafa E, et al. Stop eating plastic, molecular signaling of bisphenol A in breast cancer. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25:23624–23630.
102. Rogers JA, Metz L, Yong VW. Review: Endocrine disrupting. *Mol İmmünol.* 2013;53:421–430.
103. Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, et al. The environmental estrogen bisphenol A stimulated prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology.* 1997;138:1780–1786.
104. Peeva E, Michael D, Cleary J, et al. Prolactin modulates the naive B cell repertoire. *J Clin Invest.* 2003;111:275–283.
105. Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to Bisphenol A prenatally or in adulthood promotes T(H)2 cytokine production associated with reduction of CD4CD25 regulatory T cells. *Environ Health Perspect.* 2008;116:514–519.
106. Chen Y, Xu HS, Guo TL. Modulation of cytokine/chemokine production in human macrophages by bisphenol A: A comparison to analogues and interactions with genistein. *J İmmünotoxicol.* 2018;15(1):96-103.
107. Cernadas M, Lu J, Watts G, et al. CD1a expression defines an interleukin-12 producing population of human dendritic cells. *Clin Exp İmmünol.* 2009;155:523–533.
108. Doherty DG. İmmünyte, tolerance and autoimmunity in the liver: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2016;66:60–75.
109. Xu H, Yang M, Qiu W, et al. The impact of endocrine-disrupting chemicals on oxidative stress and innate immune response in zebrafish embryos. *Environ Toxicol Chem.* 2013;32:1793–1799.

110. Dozmorov MG, Coit P, Maksimowicz-Mckinnon K, et al. Age associated DNA methylation changes in naive CD4⁺T cells suggest an evolving autoimmune epigenotype in aging T cells. *Epigenomics*. 2017;9:429–445.
111. He M, Ichinose T, Yoshida S, et al. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice. *Allergy Asthma Clin Immunology*. 2016;12:16–19.
112. Charles N. Autoimmunity, IgE and FcεRI-bearing cells. *Curr Opin Immunol*. 2021;72:43-50.
113. Zoeller RT, Bansal R, Parris C. Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology*. 2005;146:607–612.
114. Sriphrapradang C, Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men. *Endocrine*. 2013;44(2):441-7.
115. Yoshino Shin, et al. Effects of bisphenol A on antigen-specific antibody production, proliferative responses of lymphoid cells, and TH1 and TH2 immune responses in mice. *Br J Pharmacol*. 2003;138(7): 1271–1276.
116. Özkur E., et al. Dyslipidemia in Lichen Planus: A Case-control Study. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2020;54(1):62–66.
117. Singla R, Ashwini PK, Jayadev B. Lichen Planus and Metabolic Syndrome: Is There a Relation? *Indian Dermatol Online J*. 2019;28;10(5):555-559.
118. Lai YC, Yew YW, Schwartz RA. Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Dermatol*. 2016;55:e295–e304.
119. Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, Cannavò SP, Benvenga S. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;27;8:146.
120. Brănișteanu DE, Dimitriu A, Vieriu M, Boda D, Stoleriu G, Molodoi DA, et al. Cutaneous manifestations associated with thyroid disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014;118:953–8.

121. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:48–54.
122. Li Y, Chen DN, Cui J, Xin Z, Yang GR, Niu MJ, Yang JK. Using Hashimoto thyroiditis as gold standard to determine the upper limit value of thyroid stimulating hormone in a Chinese cohort. *BMC Endocr Disord.* 2016;6;16(1):57.
123. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The Association of Serum Bisphenol A with Thyroid Autoimmunity. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;17,13(11):1153.
124. Chan WK, Chan KM. Disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryo-larvae following waterborne exposure to BDE-47, TBBPA and BPA. *Aquat Toxicol.* 2012;108:106-11.
125. Song M, Kim YJ, Song MK, Choi HS, Park YK, Ryu JC. Identification of classifiers for increase or decrease of thyroid peroxidase activity in the FTC-238/hTPO recombinant cell line. *Environ Sci Technol.* 2011;15;45(18):7906-14.
126. Nunez AA, Kannan K, Giesy JP, Fang J, Clemens LG. Effects of bisphenol A on energy balance and accumulation in brown adipose tissue in rats. *Chemosphere.* 2001;42(8):917-22.

8. EKLER

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Liken planus hastalarında serum bisfenol A seviyelerinin belirlenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/24

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Ebru ÇELİK'in (Arş.Gör.Dr.Kübra Esin KORKMAZ'ın uzmanlık tezi)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ✓	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
			ULUSLAR ARASI ☐	

Etik Kurulu
Unvanı
İmza

Etik Kurul Başkanı'nın imzasının olması gerekmektedir.

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Liken planus hastalarında serum bisfenol A seviyelerinin belirlenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/24

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24/02/2021-21	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10 Tarih: 25/02/2021 KARAR 10- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr.Öğr.Üyesi Ebru ÇELİK'in (Arş.Gör.Dr.Kübra Esin KORKMAZ'ın uzmanlık tezi) "Liken planus hastalarında serum bisfenol A seviyelerinin belirlenmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp F				
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp F				
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp F				

Etik K
Unvan
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Liken planus hastalarında serum bisfenol A seviyelerinin belirlenmesi					
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/24					
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E ✓
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaflık	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E ✓
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ☐
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ☐
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurulu
Unvanı/Adı
İmza:

...ada imzasının olması gerekmektedir.

9. ÖZGEÇMİŞ

İlköğretimimi İstanbul Güngören Gaziler İlköğretim Okulu'nda bitirdim. Lise eğitimimi İstanbul Vefa Lisesi'nde tamamladım. Ardından 2012-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp (Çapa) Fakültesi'nde tıp eğitimi aldım. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda 2018 yılından beri uzmanlık eğitimimi sürdürmekteyim. Türk Dermatoloji Derneği ve Çukurova Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği'ne üyeyim.