

TC
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**LİKEN PLANUSLU HASTALARDA METABOLİK SENDROM DURUMUYLA,
LİPİD DÜZEYLERİ, APOLİPOPROTEİN A-1, APOLİPOPROTEİN B100 VE
SMALL DENSE LDL DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ömer ÇALKA

Dr. Serhat ÖZDEMİR

VAN-2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emeği geçen, zor şartlara rağmen hekimliği ve dermatolojiyi sevdiren tez hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ömer ÇALKA' ya,

Uzmanlık eğitimime kattıkları her şey için hem etik hem güler yüzlü hocalarım Yard.Doç.Dr. Serap Güneş BİLGİLİ ve Yard.Doç.Dr.Hatice Uce ÖZKOL'a,

Uzmanlık eğitimim dışında tez konumun belirlenmesi ve yaptığı bilimsel katkılar için hoşgörülü hocam Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ' a,

Tezin hazırlanmasında büyük emekleri geçen Uzm. Dr. İlhan ÇEÇEN' e, kardeşlerim Dr. Mücahit ÖZDEMİR ve Fadli ÖZDEMİR' e,

Biyokimyasal çalışmalar sırasında mütemadiyen sabır ve alaka gösteren Dr. Erdem ÇOKLUK' a, biyoistatistik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Sıddık KESKİN'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve yardımlarını esirgemeyen, asistan arkadaşlarım Dr. Yuhanize Taş Demircan, Dr Sema Elibüyük, Dr. Sevda Göçer ÖNDER, Dr. Abdullah ÜNAL'a ve sorumlu hemşiremiz Eylem YÜZKAT nezdinde tüm dermatoloji servisi yardımcı sağlık personeline,

Ve manevi destekleri için başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme

sonsuz sevgi - saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
GRAFİKLER DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
RESİMLER DİZİNİ.....	VI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
GENEL BİLGİLER.....	3-30
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30-31
BULGULAR.....	32-36
TARTIŞMA.....	36-41
SONUÇLAR.....	42
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKLAR.....	45-53
10.EKLER.....	54

KISALTMALAR DİZİNİ

LP	:Liken planus
TNF- α	:Tümör nekroz faktörü alfa
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
NF- κ B	: Nükleer faktör kappaB
kDa	: Kilo dalton
TNF- β	: Tümör nekroz faktörü beta
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent sandwich assay (Enzim bağlı katı faz yöntemleri)
SPSS	: Statistical package for social science: sosyal bilimler için istatistik paketi
Ort	: Ortalama
Ss	: Standart sapma
Th	: CD4+ yardımcı T hücreleri
IL-10	: İnterlökin 10
IFN- γ	: İnterferon gama
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
OLP	:Oral liken planus
HLP	:Hipertrofik liken planus
LDL	:Low density lipoprotein
K6	:keratin 6
LLP	:Lineer liken planus
HLA	:Human lökosit antijen
ILVEN	: İnflamatuar lineer verrüköz epidermal nevüs
NCEP	: National cholesterol education program
SdLDL	: small dense low density lipoprotein
VLDL	: Very low density lipoprotein
ATP	: Adult treatment panel
HOMA	: Homeostasis model of assessment
IDF	: İnternational diabetes federation
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
HDL	: High density lipoprotein
TG	: Trigliserit
Apo B	: Apolipoprotein B

GRAFİKLER DİZİNİ

sayfa

Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı.....32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Liken planus patogenezi5

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Liken planus ayırıcı tanı	17-18
Tablo 2: NCEP Metabolik sendrom kriterleri	23
Tablo 3: WHO metabolik sendrom tanı kriterleri	23
Tablo 4: Türkiye’de Apo A-I ve Apo B ortalama değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	28
Tablo 5: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda BMI ve yaş değerleri	32
Tablo 6: Cinsiyete göre liken planuslu hastalarda BMI ve belçevresi değerleri.....	33
Tablo7: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda lipit profili değerleri	33
Tablo 8: Cinsiyetlere göre liken planuslu hasta ve kontrol grubunda lipit profili değerleri ...	34
Tablo 9: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda Homa-ir, insülin ve c-peptid değerleri...	34
Tablo 10: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda Apo AI, Apo B100 ve small dense LDL değerleri	35

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1: Ön kol fleksör yüzlerde papüler liken lezyonları.....	7
Resim 2: Alında, temporal bölgede aktinik liken lezyonları olan hasta	8
Resim 3: Pretibial bölgede hipertrofik liken lezyonları olan çocuk hasta.....	9
Resim 4: Liken planopilarisli bir hasta.....	11
Resim 5: Retiküler lezyonları olan oral liken planuslu diyabetik hasta	14
Resim 6: Liken planus histopatolojisi.....	16

GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP), deri, mukoza, saç folikülleri ve tırnakları tutan idyopatik inflamatuvar bir dermatozdur. Hastalığın etyopatogenezinde hepatit C virüsü, herpes virüsler, aşılarda, kontakt allerjenler ve bazı ilaçların rol oynadığı düşünülmektedir. Deri lezyonları sıklıkla ön kol fleksör ve alt ekstremitelerde ön yüzlere yerleşme eğilimi gösterirken, mukozal lezyonlar oral ya da genital mukozayı tutar. Deri lezyonları kaşıntılı, mukozal lezyonlar asemptomatik veya ağrılı olabilir. LP başlangıcı en sık beşinci ya da altıncı dekalarda oluşmak üzere hastaların üçte ikisinde hastalık 30 ve 60 yaş arasında ortaya çıkar. (1-2)

Yapılan araştırmalarda, kronik inflamasyon süreci nedeniyle, LP ile benzer klinik görünüme yol açan psoriaziste ateroskleroz ve metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir.(3) Literatürde LP' de metabolik sendromla ilişkili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu hipotez yakın zamanda ortaya atılmıştır.

Kronik inflamasyon metabolik sendromun bir bileşeni olarak bilinmektedir. Örneğin artmış tip 1 T helper hücresi aktivitesi IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerle metabolik sendromda anahtar bir rol oynamaktadır ve TNF- α inhibitörlerinin HDL kolesterolde artışa yol açtığı gösterilmiştir. LP patogenezinde de yeralan TNF- α , IL 6, IL 10 ve IL 4 gibi sitokinler dislipidemi ve metabolik sendromun bir komponenti olan kronik inflamasyon ile ilişkisini açıklayabilmektedir. (3)

Oral LP'nin diyabetes mellitus ile ilişkisi ortaya konmuş olup son zamanlarda yapılan çalışmalarda LP hastalarında da diyabet ve karbonhidrat intoleransının görülme prevalansında bir artış gözlenmiştir ve bu durumun hastalığın patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. (4)

Kan lipitlerindeki yükseklik özellikle de LDL yüksekliği ateroskleroza yatkınlık yapmaktadır. Son zamanlarda özellikle small dense (sdLDL) denilen LDL partiküllerinin aterojenik olduğu ve ateroskleroza yol açan etkisi olduğu öne çıkmaktadır. (5) Yine yapılan çalışmalarda ikisi ayrı ayrı veya birlikte hesaplanan Apo B/Apo A-I oranına göre, apo B ve apo A-I'in kardiyovasküler hastalık riskini konvansiyonel lipid ölçümlerine göre daha doğru ölçtüğü gösterilmiştir.(6)

Bu yüzden kronik inflamasyonun gözleendiği LP'de olası dislipidemik durum, glukoz metabolizma bozukluğunun tespiti aterojenite riskinin ortaya konması açısından önem taşımaktadır. Bu alışma liken planuslu hastalarda metabolik sendrom, lipid düzeyleri, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B100 ve small dense LDL düzeylerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

LİKEN PLANUS

Liken planus deri, muköz membranlar, kıl ve tırnakları etkileyen kendine özgü, sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Yunancada Leichen kelimesi “ağaç yosunu” ve Latince de planus kelimesi yassı/düz anlamlarına gelir. Liken planus ve liken planus benzeri ya da likenoid dermatozların görünümü, liken olarak bilinen simbiyotik bitkideki kepekli, üzeri sıg oluklu (çizgili), kuru çıkıntılara benzetilmektedir. Liken planus, özel bir renk ve morfolojiye sahip, tipik lokalizasyonlarda ortaya çıkan ve karakteristik gelişim patternleri olan prototip ”likenoid” papüller ile ayırt edici özelliklere sahip farklı bir antitedir. Dört P kısaltması “purple (mor), poligonal, pruritik (kaşıntılı), papül” liken planusa özgü semptom ve deri bulgularını hatırlamak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. (2)

Tarihçe ve Epidemiyoloji:

Daha önce Hebra tarafından liken ruber olarak adlandırılan Liken planus ilk olarak 1869 yılında Erasmus Wilson tarafından tanımlandı.(1)

Liken planusun insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir fakat ortalama prevalansın genel nüfusun yüzde birinden daha az olduğuna inanılmaktadır. (7-2) Dünya çapında % 0,14 ve % 0,80 arasında değişen oranlar varken ABD’ de yaklaşık % 0,44 oranı bildirilmiştir. (2) Irksal bir predileksiyon/ eğilim gözlenmemekle birlikte (1-2) bazı kaynaklarda LP frekansının incelenen nüfus tabanına göre değiştiği özellikle Hint yarımadasında yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir. (7) Olguların en az üçte ikisi 30 ve 60 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktur. Kadınlarda genellikle 50’ li ve 60’ lı yaşlarda görülürken erkeklerde biraz daha erken ortaya çıkmaktadır. Liken planusun gelişimi mevsimsel veya çevresel faktörlerden etkilenebilir. Çok genç olanlarda ve yaşlılarda hastalık sık değildir. (2-1) Çocukluk çağı liken planus olguları tüm liken planus hastalarının %2-3 ü oranında olduğu tahmin edilmektedir.(8) Oral LP da genç insanlarda oldukça nadirdir ve en sık orta yaşlı ve yaşlı bireylerde görünür. Ortalama tanı yaşı 52’dir. (1)

Familyal liken planusta HLA-B7, HLA-Aw19, -B18 ve -Cw8 gibi farklı HLA haplotipleri bildirilmiştir. Non familyal liken planusta HLA-A3, HLA-A5, HLA-A28, HLA-B8, HLA-

B16 ve HLA-Bw35 daha sıktır. HLA-B8 oral liken planusunda en sık görülen tek belirtidir ve HLA-Bw35 kutanöz liken planus ile daha ilişkilidir. (2)

Etiyoloji ve Patogenez

Sebebi tam olarak açıklanamayan LP'nin etiyojisinde enfeksiyöz ajanlar, nörolojik değişiklikler, psikolojik stresler, genetik ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. (9) Enfeksiyöz ajanlardan daha çok virüsler üzerinde durulmuştur (HSV-2, HIV, Hepatit virüsleri). Bunun dışında Helikobakter pylori, sfiliz, amebiyazis ve kronik mesane enfeksiyonlarıyla birliktelikler bildirilmiştir (1, 2, 10).

Ayrıca LP'nin alopesi areata, diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Graves hastalığı, vitiligo gibi bazı otoimmün hastalıklarla birlikte görülmesi ve immünfloresan incelemede immünglobülinlerin tespit edilmesi hastalığın otoimmün olabileceğini düşündürmüştür. LP'nin timoma, myasteni gravis, hipogamaglobülinemi, D-penisilamin ile tedavi edilen hastalarda gelişen primer bilier siroz, kolesterol ve trigliserit yüksekliği gösteren tablolarla da birlikteliği gösterilmiştir (9)

Liken planusun immünolojik bir hastalık olduğu neredeyse kesinlikle kazanmaktadır. Özellikle aktif LP lezyonlarında dermal infiltrat, dermo-epidermal bileşkede (DEJ) ve derin dermiste baskın olarak yardımcı T hücrelerinden, epidermis ve dermiste S-100 pozitif langerhans hücreleri ve FXIIIa dendritik hücrelerinin artışıyla karakterizedir. LP lezyonlarında sitokinlerin üretimi önemli ölçüde artmış interlökin IL-1b, IL-4, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) ile birlikte artmaktadır. Gamma interferon (IFN- γ) aktive lenfositler tarafından üretilir ki bu da sırayla keratinositlerin HLA-DR antijenlerini salgılamasına ve lezyonlu hücrelerin içine ilerlemesine neden olur.

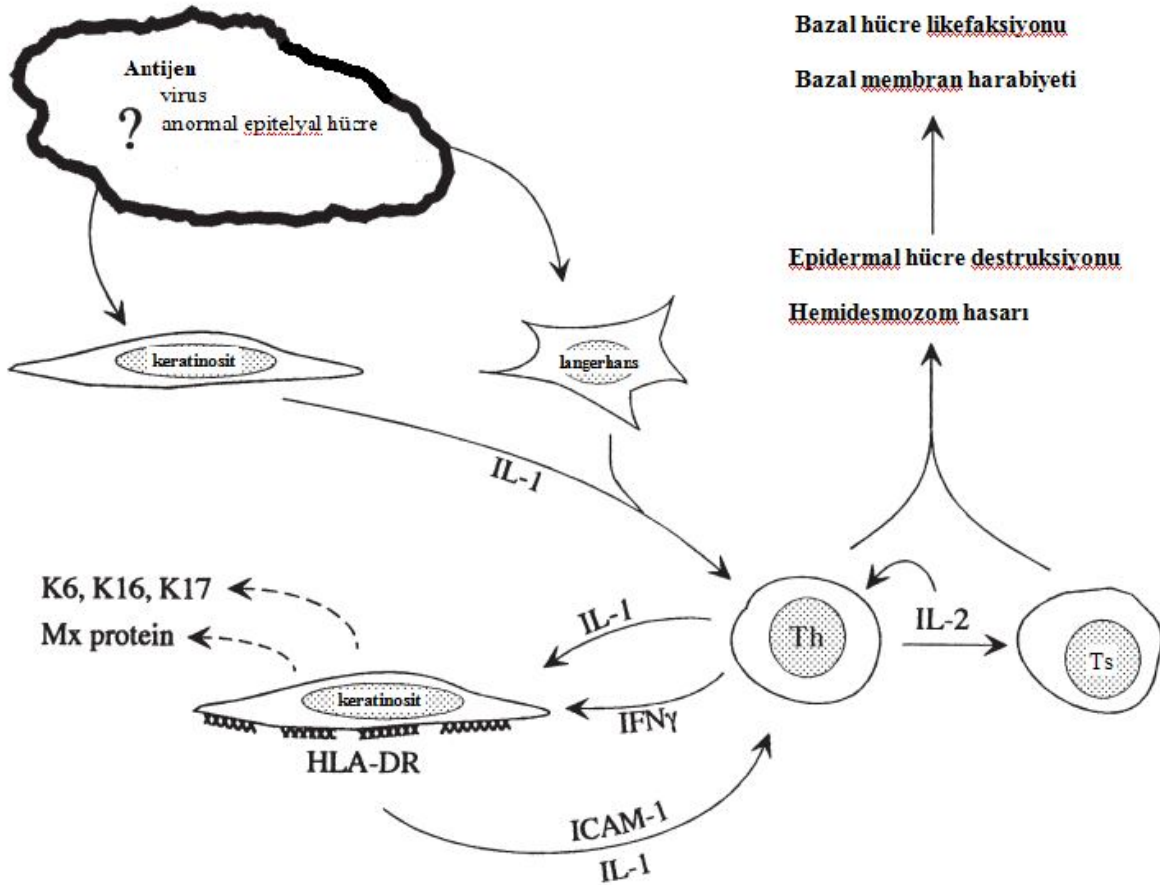
Bir hücre yüzey proteini olan Fas antijeni apoptoza aracılık eder ve LP' de güçlü bir şekilde eksprese edilir, lenfoid infiltran hücrelerle ilişkilidir. Keratinosit hasarı ve bazal hücre likefaksiyonu sitokinler ve sitotoksik T hücrelerinin alınma aracılık eder ki bunu da erken T hücresi aktivasyonu izler.(8)

Hücrelerarası adezyon molekülü olan ICAM-1'in yaygın hücrel dağılımı vardır ve muhtemelen görevi sadece dolaşımdaki inflamatuvar hücrelerin alınmasıyla sınırlı değil aynı zamanda işlevsel kontrol ve deri içinde kalıcılık ta, deri içine migrasyonda da yer almaktadır. Hem IFN- γ hemde INF- α LP'deki bazal keratinositlerde görece daha fazla, o bölgede maksimal fizyolojik etkiye sahip olan ICAM -1 ekspresyonuna neden olur. Bununla birlikte,

ICAM-1 epidermal yüzey altında minimal eksprese edildiğinden infiltratın çoğu yüzeysel dermis içinde kalır böylece "bant-benzeri "infiltrat oluşur.(8) (şekil 1)

Hem CD4+ ve hem CD8+ T hücreleri liken planusta lezyonel deride bulunurlar. Hastalığın ilerlemesi CD8+ hücrelerin tercihli birikimine yol açabilir. Liken planus infiltratındaki lenfositlerin çoğunluğu CD8+ ve CD45RO (hafıza) pozitif hücrelerdir, α - β T hücre reseptörünü (TCR) eksprese edip az bir kısmı da γ - δ reseptörü eksprese eder. Bu son hücre alt tipi normalde sağlıklı deride bulunmaz. Bu hücrelerin likenoid reaksiyonda gözlenen en karakteristik değişim olan apoptozdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. (2)

Liken planusla ilişkili sitokinler yukarıda da belirtildiği gibi kronik inflamasyonda da önem arzeden interferon- γ , tümör nekroz faktörü- α 'ya (TNF- α) ek olarak nükleer faktör-kB (NF-kB)-bağımlı sitokinlerden interlökin-1 α (IL-1 α) IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ve diğer Fas/Apo-1 ve Bcl-2 gibi apoptoz ile ilişkili moleküllerdir. (7,8) NF-kB'nin, LP'li tüm olguların bazal ve suprabazal keratinositlerinde eksprese edildiği, normal epitelde ise bulunmadığı bildirilmektedir. (11)



Şekil 1: Liken planus patogenezi (8)

Sitotoksik potansiyele sahip efektör T hücrelerinin üretimi için önemli bir bileşen antijen-sunan hücreler kapsamında eksojen antijenlerin sunumudur. Klinik gözlemler ve anekdotal kanıtlar ekzojen ajanlara (örneğin virüsler, ilaçlar ve kontakt allerjenler) maruz kalma ile LP gelişimi arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. (1)

Klinik

LP' nin tipik lezyonları hafif eritematöz viyolase, düz yüzeyle, poligonal kaşıntılı papüllerden oluşur (8). Papüller yaygın olarak dağılmış olabilir ya da küme veya büyük plaklar oluşturmak üzere bir arada olabilir. LP genellikle kaşıntılıdır. Koebner fenomeni (yani izomorfik yanıt) LP'de yaygın olarak görülmesine rağmen, ekskoriasyonlar ve impetiginization nadir bulunmaktadır. Doğrusal papüller hastalığın ilk belirtisi olabilir, muhtemelen koebnerizasyon gösteren önceki travma veya tırmalama bölgeleridir. (1).

En sık tutulan bölgeler, bilek ve önkol fleksör yüzeyleri olup, ellerin dorsalleri, bacak ön yüzü, boyun ve presakral alanlarda sık tutulan bölgelerdir. (1) Klasik LP ta yüz genellikle korunur.(8). Müköz membranlar, özellikle oral mukoza, hastaların yarısından fazlasında etkilenir ve bu genellikle tek tutulan bölgedir. Glans peniste de lezyonlar sık görülür ve buradakiler anüler veya erozif bir yapıdadır. (1) Aksillalar, kasıklar ve inframamarial bölgeleri tutan İnvers bir form da tanımlanmıştır. (8)

"Wickham stria olarak adlandırılan süperempoze, retiküle, beyaz squamlı alanlar oral ya da kutanöz LP'de fiziksel muayenede değerlidir. LP'deki bu ince ancak spesifik bulgunun vizualizasyonu etkilenen bölgeye su-yağ uygulama ya da dermatoskopi kullanarak güçlendirilebilir. (7,12)

LP'nin lezyon yerleşim yerine, dağılımına, şekline ve morfolojisine göre sınıflandırılan farklı klinik tipleri mevcuttur. Bugüne kadar 20 civarında klinik tipi tanımlanmıştır. (2,13) Hastalığın süresi LP varyantına bağlıdır. Ekzantematöz LP lezyonları genellikle bir yıl içinde düzelerken, hipertrofik, oral ve tırnakta LP daha kalıcı olma eğilimindedir. Özellikle, oral ülseratif LP ömür boyu ızdırap yaratabilir (1).



Resim 1: Ön kol fleksör yüzlerde papüler liken lezyonları(YYÜ Dermatoloji AD arşivinden)

Aktinik LP

Aktinik liken planus (ALP), liken planusun nadir görülen özel bir tipi olup güneş gören yerlerde ortaya çıkar. Sinonimleri; liken planus tropikus, liken planus subtropikus, liken planus atrofikus, liken planus anülaris ve likenoid melanodermatittir (1,14). Özellikle çocuklar ve genç erişkinleri etkiler. Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenir. Yaz aylarının aktinik likenoid erupsiyonu bazen aktinik LP'nin bir varyantı veya sinonimi olarak kabul edilir ama yazarların görüşüne göre farklı histolojik özellikleri nedeniyle iki ayrı antitedir. (1)

ALP'nin anüler, diskromik, pigmente olarak üç klinik tipi tanımlanmıştır. En sık görülen tip ise anüler olandır. ALP'de erupsiyonlar sıklıkla güneş gören yerlerde olmak üzere başlıca yüz bölgesinde ortaya çıkar. Fakat nadiren kapalı alanlar ve bukkal mukoza da tutulabilir. Tırnaklar ve saçlı deri etkilenmez. Lezyonlar genellikle yaz ve ilkbahar aylarında ortaya çıkıp, kış aylarında düzelme eğilimindedir veya tamamen kaybolabilir, fakat postinflamatuvar hiperpigmente yamalar bırakabilir. Takip eden yaz aylarında alevlenmeler görülebilir. ALP'de saçlı deri ve tırnak tutulumu görülmez. (15,16)



Resim 2: Alında, temporal bölgede aktinik liken lezyonları olan hasta (YYÜ Dermatoloji AD arşivinden)

Hipertrofik LP

Sıklığı 6 ile % 19 arasında değişir, fakat oranı familial LP'de önemli ölçüde daha yüksektir.(8) Verrüköz ya da hipertrofik tip (VLP/HLP) LP hastalığın kronikleşmesi durumunda ortaya çıkar. Kaşıntılı, sert ve kalın, rengi kırmızı-kahveden mora değişen, verrüköz plaklar bulunur. Bunların üzeri sıkıca yapılmış ince kepeklerle kaplıdır. Daha çok alt ekstremitelerde görülmekle beraber, herhangi bir bölgede ortaya çıkabilir. (17) Lezyonlar değişik çaplarda olabilir ancak sıklıkla birkaç santim çapındadır ve klasik liken planus lezyonlarından daha büyüktür. Klinik olarak tanı koymada güçlük nedeniyle biyopsi yapmak gerekir. Histopatolojik olarak psödoepitelyomatöz hiperplazi belirgindir. (18). Bunun yanında hipertrofik LP lezyonları üzerinden epidermoid karsinoma gelişme riski vardır. Bu risk HIV enfeksiyonu ve UV ile artar. Hipertrofik lezyonların lokalize nörodermatit, kutanöz amiloid, psoriasis ve Kaposi sarkomundan ayırt edilmesi gerekir.(17,19) Hastalık genellikle topikal tedavilere dirençlidir. (18). Kronik venöz staz bu durumun sık sık gelişmesine katkıda bulunur. Lezyonları ortadan kaybolan hastalarda hipertrofik LP'nin ortalama süresi 6 yıl olarak rapor edilmiştir. (1) Hipertrofik lezyonlar atrofi ve skar bırakarak kaybolabilir. (8)



Resim 3: Pretibial bölgede hipertrofik liken lezyonları olan çocuk hasta (YYÜ Dermatoloji AD arşivinden)

Lineer LP

Lineer LP, LP hastalarının yaklaşık % 0.2' sinde bildirilmiş olup daha seyrek görülmektedir. LP'de lineer form sıklıkla Koebner fenomeni sonucu görülür ancak LLP'de, koebnerizasyon nedeni ile görülen lezyonlara göre çok daha geniş, uzun ve tek şerittir. LLP'nin nedeni bilinmemekle birlikte, embriyonik mutasyon, çevresel uyaranlar veya anormal hücre klonlarının neden olabileceği ileri sürülmektedir. LLP'nin ayırıcı tanısında inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs (ILVEN), liken striatus, lineer liken nitidus, lineer likenoid ilaç erüpsiyonu, lineer psoriasis, lineer Darier hastalığı, lineer graft versus host hastalığı akla gelmelidir.(10,20) LP ve LLP histolojisi aynı özellikleri gösterir. Tedavide topikal ve/veya sistemik kortikosteroid kullanılmaktadır. Hastalığın farklı bir dağılım göstermesi, tedaviye olan yanıtı değiştirmemektedir .(17)

Anüler LP

Bu formun, papüllerin periferde yayılıp ve merkezi bölgenin düzelmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Anüler kenar hafifçe yükselmiş olup, orta kısım hiperpigmente ya da deri renginde iken tipik lezyonlar mor- beyaz renklidir ve anüler LP ile ilişkili squamlar

olmaksızın lezyonlar granüloma annulare benzeyebilir. LP'li hastaların yaklaşık % 10'unda anüler lezyonlar oluşur ve genellikle daha tipik lezyonlar arasına dağılmıştır.(1) Anüler liken planus lezyonları daha ziyade skrotum ve peniste görülmekle birlikte aksilla, inguinal bölge, boyun, göz kapağı gibi farklı lokalizasyonlarda da görülebilmektedir. Anüler lezyonların oluşumuna neden olan mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Bir immünohistokimyasal çalışma aktif LP plaklarındaki periferik keratinositlerden anüler lezyonların oluşumunda önemli bir rol oynayabilecek olan adezyon molekülü 1 (ICAM-1) salgılandığını gösterdi. Ayırıcı tanıda porokeratoz, granüloma annulare, sfiliz düşünülmelidir. (21-22).

Atrofik LP

Atrofik LP, lezyonların geçmişi göz önüne alındığında LP' nin iyileşme dönemini temsil edebilir: Genellikle papüller daha büyük plaklar oluşturmak üzere birleşebilirler, zaman içinde, merkezi depresif ve atrofik rezidüel hiperpigmente hal alır. Atrofik LP klinik görünümü muhtemelen elastik liflerde dejenerasyondan ziyade epidermisin incilmesi sonucu gelişir. Epidermal atrofi potent topikal kortikosteroid kullanımı ile daha da belirginleşebilir. En sık tutulum yeri alt ekstremitelerdir. Bu form klinik olarak liken skleroza çok benzer; morfeanın ilk aşamasını bile taklit edebilir. (1)

Pigmente LP

Pigmente LP genellikle cilt tipleri III ve IV olan bireylerde, güneşe maruz kalan yüz ve boyun bölgelerinde, genellikle öncesinde herhangi bir eritem oluşmadan ve genellikle diffüz veya ağsı pigmentasyona dönüşen, gri-kahverengi maküller ile seyrederek. Zaman zaman intertriginöz bölgelerin tutulumu gözlenir ve Blaschko çizgilerini takip eden doğrusal bir dağılım da tanımlanmıştır. Klinik ve histolojik özellikleri (örneğin belirgin pigment inkontinansı ve epidermal atrofi) ve cilt tipi tercihi gibi özellikleri itibariyle eritema diskromikum perstansa benzese de, LP pigmentosus ışığa maruz kalan yerleri ve fleksural alanları tutmasının yanı sıra başlangıç yaşı ortalamasının yaşlıca olması (dördüncü beşinci dekatlara karşı ilk ve üçüncü on yıllarda), birinde lezyonlar düzensiz şekilli veya konfluent iken diğerinde oldukça ayırık oval olarak dağılım göstermesiyle ayırıcı tanıya gidilebilir ve hastaların yaklaşık % 20 sinde klasik LP lezyonların birlikteliği söz konusudur. (1)

Liken planopilaris

Liken planopilariste hem klinik hem de histolojik olarak saç folikülünün tutulumu gözlenir. Bu varyant, foliküler LP ve LP akuminatus olarak ta adlandırılır. Diğer kıllı bölgelerde de tutulum olabilmesine rağmen öncelikle skalpte dar viyolase bir kenarla çevrili multiple, keratotik tıkaçlar gözlenir. İnflamatuvar durum, skarlaşmaya ve foliküler yapı kaybına dolayısıyla kalıcı alopesiye neden olabilir. Zamanla skalpin merkezi bölgeleri sıklıkla tamamen tutulup son evre sikatrisyel alopesinin diğer nedenlerinden ayırt edilemez. Ancak, perifer muayenesi birincil lezyonları ortaya çıkarabilir. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir, ve bu form tek başına olabilir ya da başka yerlerde tipik LP lezyonları ile ortaya çıkabilir.

Graham Little-Piccardi Lassueur sendromu olarak bilinen liken planopilaris varyantı hastalık a) sikatrisyel olmayan aksiler ve pubik kılların kaybı ve yaygın spinöz veya kümeleşmiş foliküler papüller b) tipik kutanöz veya mukozal LP ve (c) atrofi olsun olmasın saçlı deride sikatrisyel alopesi triadı ile karakterizedir. Bu özelliklerin aynı anda mevcut olması gerekmez.(1)



Resim 4: Liken planopilarisli bir hasta (YYÜ Dermatoloji AD arşivinden)

Büllöz LP ve LP pemfigoides

Döküntülerde vezikül veya bül gelişmesiyle karakterize nadir bir varyanttır. Büller ekstremitelerde çoğunlukla LP papülleri üzerinde, nadiren normal görünümlü deri üzerinde gelişir. Bunlar hastalığın akut alevlenmesi sırasında aniden görülebilirler ve ılımlı konstitüsyonel semptomlarla ilişkilidirler. Oral LP'de gelişen büller ağrılı erozyonlara yol açabilir. Histolojik olarak LP'nin tipik değişiklikleri subepidermal ayrışmayla birlikte görülür. Bu varyantın süresi klasik LP'den farklı değildir. Normal deride oluşan büller liken ruber planus pemfigoides için daha karakteristiktir, direkt ve indirekt immünflorosanla büllöz LRP'den ayrılmalıdır.(2)

Liken planus / Lupus eritematozus overlap sendromu

Bu isim LP ve lupus eritematozusun klinik, histopatolojik veya immunopatolojik özelliklerine sahip heterojen bir hasta grubunu ifade etmektedir. Özellikle el ve ayaklarda yerleşen ağrılı, mavi-kırmızı renkli, deskuame, atrofik plak tarzı lezyonlarla; yine el ve kollarında yerleşen verrüköz, papulonodüler lezyonlar olmak üzere iki klinik görüntüsü vardır. Hastalarda lupus eritematozusta bulunan sistemik şikayetler de gözlenebilmektedir. Benzer histopatolojik özellikler iki hastalıkta da görülebilmekte olup ayrımda civatte cisimcikleri, bazal membran değişiklikleri ve immunolojik bulgular değer taşımaktadır. (23)

Oral liken planus:

OLP T-hücre-aracılı immün durum olup gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu olarak görülmektedir. Böyle immün reaksiyonlar hem CD4 + T helper (Th) ve CD8 + sitotoksik T lenfositlerin (CTL) doğrudan katılımını gerektiren Th1 ağırlıklı reaksiyonlar olarak tarif edilmektedir. Th1 immün yanıtları çeşitli sitokinler ve onların reseptörlerinin lokal salgılanmasıyla düzenlenebilir. OLP'de subepitelyal bölgede bulunan T lenfositleri, sitokinlerin üretiminde önemli rol oynarlar. Th1 reaksiyonları proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırır ve Th2 T hücreleri ise, anti-inflamatuvar sitokinler üretirler.

Aktive edilmiş Th1 hücreleri, inflamatuvar hücreler alımını, proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarırken, CTL in fonksiyonel aktivitesi hedef hücrelerin apoptozuyla sonuçlanır.

OLP'de Th1 ve Th2 hücrelerinin immun yanıtta bu çapraz düzenlemesi mononükleer infiltrasyondaki IL-2 IL-6, IL-10, TNF-a, TGF-B1, INF gama' nın yüksek konsantrasyonu ile birlikte dir. (24)

Oral liken planuslu hastalarda sıklıkla diğer ekstraoral bölgelerde de eşzamanlı belirtiler vardır. Bir çalışma oral liken planus hastaların yaklaşık yüzde 25' inde vulvovajinal tutulumun da olduğunu göstermiştir; tırnak, skalp, özofagus ve göz tutulumunun nispeten daha az tespit edilmiştir. Oral liken planus lezyonları sıklıkla asemptomatiktir. Ancak, hastalık yaşam kalitesinde önemli bir azalmaya yol açması ve şiddetli ağrılı erozyonlar oluşturabilmesi nedeniyle zaman zaman karmaşıktır. Sıcaklık ve yanma hissine karşı hassasiyet te oluşabilir. (25) Ayrıca OLP'nin HT bozulmuş glukoz toleransı, DM ile birlikteliği bildirilmiştir. (26)

Yedi farklı oral LP tipi bildirilmiştir.

Retiküler tip: En sık görülen formdur. Tutulum simetriktir. Beyaz veya gri renkte dantel tarzında çizgisel lezyonlar gözlenir. En sık yanak ve dil mukozasını tutmakla birlikte dilaltında ve damak bölgesinde nadir olarak gözlenir. Diş eti tutulumu gingivitis tablosuyla seyreder.

Erozif tip: İkinci sıklıkla gözlenen oral liken planus formudur. Eroziv lezyonların ağrı, yanma hissi, ağızda metalik tat hissetme gibi semptomları olabilir. Yaşlı hastalarda başlangıç lezyonu olarak daha fazla görülmektedir. Skuamoz hücreli kansere dönüşme riski vardır.

Plak tip: Nadiren gözlenen plak tarzı lezyonların lökoplakiden ayırt edilmesi zor olabilmektedir.

Atrofik tip: Eritroplakiye benzer şekilde gözlenir. Yoğun bir şekilde kızarıklık mevcuttur.

Papüler tip: Büyüklükleri 0,5–1 mm boyutlarındaki beyazımsı papüllerin tek başlarına bulunması veya birleşerek plak oluşturması tipiktir.

Büllöz tip: Çok nadir görülür. Genellikle liken planus pemfigoides ile ilişkilidir.

Hiperkerotik tip: İlk olarak 1992 yılında Main ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu oral LP tipinin ağız içine uygulanan travma sonrası ortaya çıktığı düşünülmektedir.



Resim 5: Retiküler lezyonları olan oral liken planuslu diyabetik hasta (YYÜ Dermatoloji AD arşivinden)

Oküler liken planus: Liken planus nadiren göz tutulumu yapar. Ancak, tek başına konjonktivada görülebilir ve genellikle skatrizan konjonktivite neden olur.

Genital liken planus: Liken planusun erkeklerde genital tutulumu %25 olarak bildirilmesine rağmen kadınlarda tutulum oranı tam olarak bilinmemektedir. Erkeklerdeki genital tutulum mor renkli papüllerden oluşur ve lezyonlar glans penis başta olmak üzere penis gövdesi skrotum ve perineal bölgede görülür. (27)

Vulvovajinal LP skarlaşma, ağrı, cinsel fonksiyon bozukluğuna sebep olabilen, vulvar karsinom için predispozan, inflamatuvar otoimmün mukokutanöz bir hastalıktır. Vulvayı 3 farklı klinik varyantla etkiler. Eroziv liken planus vulvovajinal bölgede en sık görülen şeklidir. Bu durum Wickham striaları olarak bilinen beyaz çizgiler ile birlikte camsı, parlak eritemli erozyonlar şeklindedir. Eroziv LP eroziv veya deskuamatif vulvit, vajinit ve gingivitis triadını kapsayan bir sendromun bir parçası olarak da görünebilir. Bu duruma aynı zamanda vulvovajinal-gingival sendrom veya plörimukozal sendrom denir.

Vulvayı liken planusun diğer varyantları etkileyebilir. Papüloskuamöz LP klasik keratinize deri üzerinde oluşan küçük ve şiddetli kaşıntılı, viyolase papüller olarak tanımlanır.

Daha sıklıkla, vulva ve perianal deri üzerinde mevcut olan papüller kötü sınırlı pembe ve opak şekillerdedir. Son olarak, perineal ve perianal bölgede ortaya çıkabilen hiperkeratotik, pürüzlü hipertrofik LP görülebilmektedir. (28,29)

Tırnak tutulumu

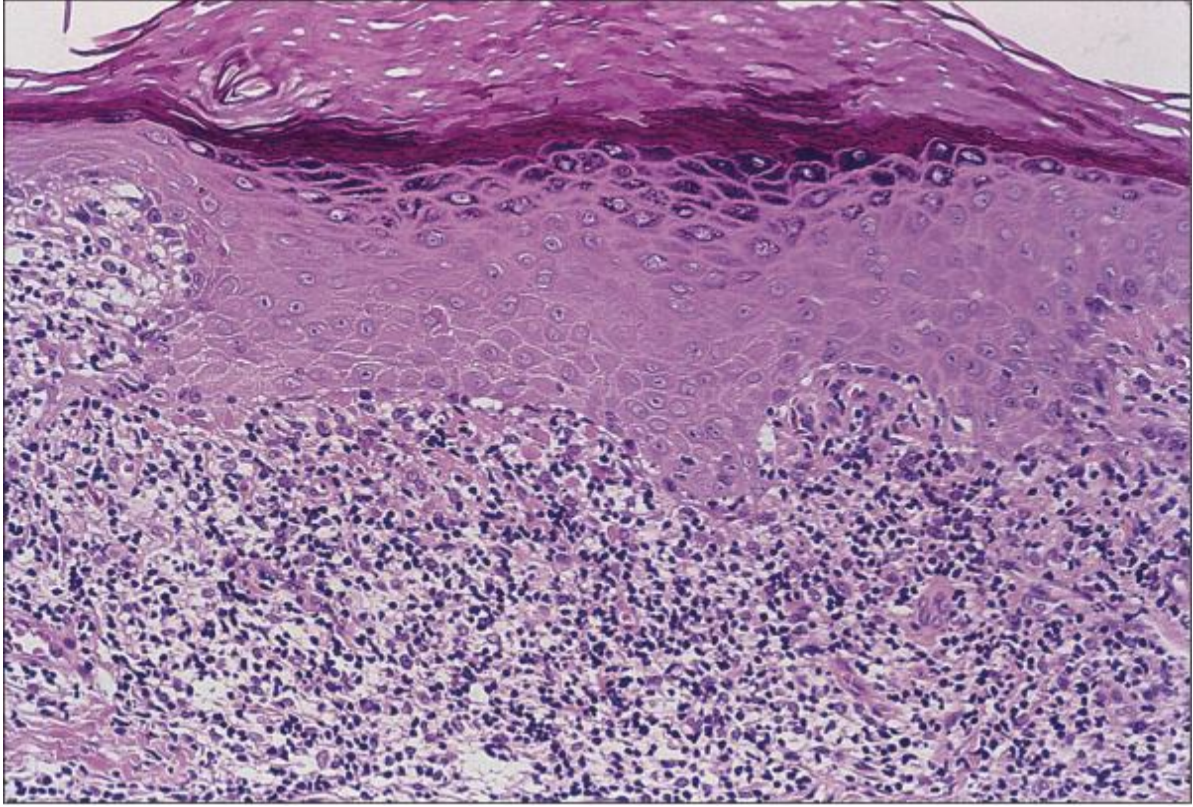
LP ile hastaların yaklaşık % 10'unda tırnaklar etkilenir; genellikle çok sayıda tırnak etkilenmektedir. Karakteristik tırnak anormallikleri, lateral incelme, longitudinal çizgilenme ve fissürlerdir. Bu değişiklikler matriks hasar belirtileri olup tedavi edilmediği takdirde skarlaşmaya ve dorsal pterijyum oluşumuna yol açabilir. Tırnak yatağının non-spesifik değişiklikleri, sarı renk değişimi, onikoliz ve subungual hiperkeratozudur. Bazı hastalarda yirmi tırnak distrofisi bir LP varyantını gösterebilir. Tırnak tutulumunun diğer formları çocuklarda son derece nadir olmasına rağmen yirmi tırnak distrofisi şeklinde LP çocuklarda yetişkinlere oranla daha yaygın olarak görülür.(1)

Tırnak değişikliklerinin ayırıcı tanısında idiopatik onikoreksis, psoriyazis, alopesi areata, tırnak-patella sendromu ya da onikomikoz vardır.(7)

İnvers liken planus: Tek başına nadir görülmekle birlikte kırmızı kahverengi papüller ve nodüllerle karakterizedir. Erupsiyon başlıca aksilla, meme altı ve kasıkta, daha az olarak da popliteal ve antekübital alanlarda görülür. Zaman zaman köbnerizasyon görülebilir. (2)

Histopatoloji

Epidermis bazal tabakasında keratinosit hasarı ve likenoid arayüz (interface) lenfositik reaksiyonu liken planusta görülen iki major patolojik bulgudur. Hiperkeratoz, kama şeklinde hipergranüloz alanları ve testere dişi patternini andıran rete sırtlarındaki (rete ridge) uzamalar gözlenen epidermal değişikliklerdendir. Dermal-epidermal bileşkede çok sayıda apoptik hücreler ya da kolloid-hyalin (civatte) cisimcikleri görülür. Eozinofillik kolloid cisimcikler papiller dermiste bulunur. Periodik asit Schiff pozitif olup yaklaşık 20 µm çapındadırlar. Papiller dermiste, epidermise bitişik olarak bant şeklinde lenfositik infiltrasyon görülür. Çok sayıda histiyosit ve az sayıda plazma hücresi görülür. Muköz membran örneklerinde plazma hücreleri daha fazladır. İlaçlarla indüklenen liken planus ya da likenoid ilaç erupsiyonlarında az sayıda eozinofil görülür. Melanin pigmentasyonu her zaman mevcut olup eski, gerileyen lezyonlarda ve koyu tenli kişilerde daha belirgindir. Epidermiste bazen küçük yarıklar (max joseph yarık oluşumları) görülür.(2)



Resim 6: Liken planus histopatolojisi (1)

Direkt immüno Floresan ile dermal-epidermal bileşkede IgM ile ve bazen de IgG ve IgA ile boyanan çok sayıda apoptotik hücreler görülür. Dermal epidermal bileşkede dağınık-karmaşık fibrinojen birikimi liken planusta karakteristiktir. İmmunositokimyasal çalışmalar infiltratta bulunan hücrelerin çoğunun T lenfositlerinden oluştuğunu az sayıda dağınık B lenfositlerin bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, özellikle erken aktif lezyonlarda Langerhans hücreleri, dermal dentritik hücreler ve histiyositlerin yoğunluğunda artış görülmüştür. Liken planusta görülmeyip likenoid ilaç erüpsiyonunda görülebilecek özellikler şunlardır: İnfiltratta bol sayıda plazma hücresi ve eozinofil bulunması, fokal parakeratoz ve hipogranüloz, stratum korneumun üst kısımlarında sitoid cisimciklerin görülmesi. Ayrıca lenfositik infiltrasyon daha az yoğun ve klasik liken planusta görülen derecede bant şeklinde değildir. (2)

Ayırıcı tanı

Likenoid ilaç erüpsiyonlarını LP'den ayırt etmek güç olabilir. Işığa maruz kalan yerlerde dağılım gösteren, hipertrofik olmayıp deskuamasyon izlenen, yaygın dağılım gözlenen lezyonlarda akla getirilmelidir. Oral mukoza tutulumu LP'den şüphelenilmesine yol açsa da

likenoid ilaç erüpsiyonlarında da oral tutulum olabilir (18). Likenoid ilaç erüpsiyonunun histopatolojisinde eozinofiller görülür. Fakat nadiren klasik LP gibi görülür. Parakeratoz görülebilir ve fokal granüler tabaka değişiklikleri yoktur (30)

Kutanöz lezyonlar pitriazis rozea, guttat psoriazis, küçük-papüler veya likenoid sifilid, pitriazis likenoides varioliformis et akuta jeneralize LP ile karışabilir. Ayrıca müköz membran lezyonları, lökoplaki, lupus eritematozus, sifilizin müköz plakları, kandidiazis, maligniteler ve pemfigus ve skatrisyel pemfigoid gibi otoimmün büllü hastalıkların oral lezyonları ile karışabilir. Saçlı derinin atrofik lezyonları, lupus eritematozus, follikülitis dekalvans, Brocq'un psödopeladı gibi skatrisyel alopesiler ile ayırıcı tanıya girer. Hipertrofik LP, psoriazis, Kaposi sarkomu, in situ skuamöz hücreli karsinomu taklit edebilir. İzole LP plakları liken simpleks kronikusu taklit edebilir, yoğun şekilde pigment içeriyorsa fiks ilaç erüpsiyonunu düşündürebilir (18).

Liken tutulumu	Ayırıcı tanı
Mukozal lezyonlar	Pemfigus
	Skatrisyel pemfigoid
	Lökoplaki
	Lupus eritematozus
	Sifilizin müköz plakları
	Kandidiazis
Kutanöz tutulum	Maligniteler
	PLEVA
	Pitriazis rozea
	Guttat psoriazis
	Küçük-papüler veya likenoid sifilid
	Likenoid ilaç erüpsiyonu
	In situ skuamöz hücreli karsinomu
	Psoriazis
Kaposi sarkomu	

Saçlı deri tutulumu	Brocq'un psödopeladı Lupus eritematozus
	Follikülitis dekalvans

Tablo 1: Liken planus ayırıcı tanı

TEDAVİ

Liken planusun takip ve tedavisi hem hastanın hem de hekimin şevkini kırabilen zor bir hastalıktır. Liken planus sadece hafif semptomlarla seyredebileceği gibi ciddi bir rahatsızlığa ve maluliyete de sebebiyet verebilir. Bundan ötürü tedavi seçenekleri taşıdıkları risklere ve sağlayacağı faydalara göre değerlendirilmeli, hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre uygun olan seçilmelidir. Hastalığı alevlendiren ilaçların zorunlu olmadıkça kullanılmaması ve deri ile müköz membran travmalarının minimale indirilmesi rutin olarak tavsiye edilmektedir. Oral ve kutanöz liken planus tedavisinde çeşitli ilaçlar önerilmektedir ve bunların çoğunluğu küçük hasta serilerinden ya da anekdotlardan oluşmaktadır. Savunulan tedavilerin bir çoğu etkinlikleri yönünden katı (tatmin edici) kanıtlardan yoksundur.(2)

KUTANÖZ LİKEN PLANUS

TOPİKAL GLUKOKORTİKOİDLER

Kutanöz liken planus tedavisinde çok sayıda topikal ve sistemik tedaviler mevcuttur. Seçeneklerdeki bu genişlik hastalığın kronik olması, semptomatolojisi ve dermatozun yanıt vermesindeki değişkenlikle açıklanabilir. Topikal glukokortikoidler genellikle sınırlı kutanöz hastalıkta kullanılır. Potent topikal glukokortikoidler, oklüzyon altında veya oklüzyonsuz, kutanöz liken planusta bazen faydalıdır. İntralezyonel triamsinolon asetonid (5-10 mg/mL) oral ve kutanöz liken planus tedavisinde etkilidir. 4 haftada bir proksimal tırnak kıvrımına yapılacak enjeksiyonla tırnağı tutan liken planusta da bu tedavi uygulanabilir. Lezyonlar 3-4 haftada geriler. Hipertrofik liken planusta daha yüksek intralezyonel glukokortikoid konsantrasyonları (10-20mg/mL) gerekebilir. Atrofi veya lokalize hipopigmentasyona ait herhangi bir belirti için düzenli ve yakın gözlem yapılmalıdır. (2)

Sistemik glukokortikoidler 4-6 hafta verilir takip eden 4-6 haftada da düşülerek kesilen 20 mg/günden (30-80 mg prednizon) yüksek dozlarda sıklıkla faydalı ve etkilidir. 3-5 hafta boyunca verilen 5-10 mg/gun prednizon diğer bir tedavi rejimidir. Semptomlar genellikle

azalır ve hastalığın erken evrelerini yaşayan veya bir alevlenme atağı geçiren hastalar hastalığın hafiflemesi veya progresyonunun sekteye uğramasıyla belirgin yarar görür. Bununla beraber tedavinin bitiminden sonra relaps oranı bilinmemektedir. Liken planopilariste en az 3 ay süreyle topikal glukokortikoidlerle beraber 30-40 mg/gün dozunda verilen oral glukokortikoidler başarılı gibi görünmektedir. (2) Bir kez veya 6 hafta arayla iki kez intramüsküler olarak uygulanan 40 mg triamsinolon asetonid diğer bir yaklaşımdır. Ancak tedavinin kesilmesinden sonra relaps tipiktir. (30)

Retinoidler

Sistemik retinoidler anti-inflamatuvar etkiye sahip olup liken planus tedavisinde kullanılmaktadır. 8 hafta süreli 30 mg/gün asitretin ile remisyon ve belirgin düzelme başarılmıştır. 10-30 mg/gün dozunda verilen oral tretinoin tedavisinde hafif yan etkilerin görülmüş ve belirgin düzelme sağlanmıştır. Düşük doz etretinatla (10-20 mg/gün) yapılan 4-6 aylık tedavide kütanöz, oral ve tırnağı tutan liken planusta tam remisyon olmuştur. 75 mg/gün etretinat ile hızlı yanıt görülmüştür. Fakat retinoidlerin yan etkileri dozla ilişkili olduğundan bu durum yüksek dozlu tedavi rejimlerini kısıtlayabilir. (2)

Retinoid ailesinin yeni bir üyesi olan temarotene, 13 hastada denenmiş olup 10 kişide tedavinin 2 ile 3. ayı sonunda tam veya tama yakın düzelme gözlenmiştir. 6 olguda transaminaz düzeylerinde geçici artışlar, bulantı ve kusma kaydedilmiştir. (31,32)

Fototerapi

Psoralen ve ultraviyole A (UVA) ışık fotokemoterapisi jeneralize kütanöz liken planusta genellikle başarılıdır. Hızlı yanıt almak için oral glukokortikoidler ile kombine kullanılmıştır. Banyo psoralen ve UVA ışık tedavisi iyi sonuçlar vermiştir. Tedavi şöyledir; 150 litre suya 50 mg triksalen katılır ve bu suda 10 dakikalık banyodan sonra hasta UVA altına alınır. Hastalığın nüksettiği görülmüştür. Uzun süreli liken planusta UVA-1 fototerapisi faydalı olabilir. Dissemine kütanöz liken planusta darbant UVB de yararlıdır. (2)

Siklosporin

Oral siklosporin retinoid ve sistemik kortikosteroid tedavisine dirençli, şiddetli vakalarda remisyon indüklenmesi için yararlıdır. Siklosporine tam yanıt 1 ile 6 mg / kg / gün arasında değişen dozlarda ile gözlenmiştir. Hastaların çoğunda birkaç aylık izlem süresi boyunca relaps deneyimi olmamıştır. Benzer başarılı sonuçlar liken planopilariste

bildirilmiştir; semptomların azaltılması, klinik aktivitenin düzelmesi ve saç dökülmesinin ilerleyişini durdurmak 3 ile 5 ay içinde elde edilmiştir. Siklosporinin uzun süreli kullanımı renal toksisite ile ilişkili olabilir ve ilacın kesilmesinden sonra rebound meydana gelebilmektedir.(1,33)

Diğer tedaviler

Griseofulvinin uzun vadeli (3 ile 6 ay) kullanımında LP hastalarında % 86 tam düzelme olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada kullanılan yöntemler tam detaylı olarak tarif edilmemiştir, bu yüzden kesin sonuçlara varılamamıştır. Özellikle de, oral erosif lezyonlarda olumlu cevap verdiği rapor edilmiştir. (1,34) Şiddetli olan vakalarda dapson 200 mg/gün, hidroksiklorokin 200-400 mg/gün, mikofenolat mofetil 2-3 gr/gün, azotiopürin 50-150 mg/gün, talidomid, interferon α -2b etkili tedavi seçenekleri arasında olup, gerekirse sistemik steroidlerle birlikte steroid dozunu azaltıcı ajan olarak da kullanılabilir. Şiddetli kaşıntının eşlik ettiği durumlarda özellikle talidomid çok etkilidir.(27)

Son zamanlarda jeneralize LP'de (hastalık süresi, 3,5 ay) 20 ile 60 gün boyunca günde iki kez metronidazol 500 mg tedavisiyle tam yanıt veya anlamlı düzelme (% 78,9) gözlenmiştir.(1)

Büllöz pemfigoidde faydalı olmasına dayanılarak tetrasiklin ya da doksisklin ve nikotinamid ile yapılan kombinasyon tedavilerinin liken planus pemfigoidesin tedavisinde faydalı olduğu bildirilmiştir. Düşük dozdaki düşük molekül ağırlıklı heparin, lenfoid antiproliferatif ve immunmodülatör özelliklere sahiptir.3 mg/hafta dozunda uygulanan heparin enjeksiyonlarının kaşıntı semptomlarında ve hastalık aktivitesinde belirgin düzelme sağladığı bildirilmiştir. 4-6 adet heparin enjeksiyonu 4 ila 10 hafta içerisinde lezyonlarda tam gerileme sağlamıştır. En iyi yanıtlar kutanöz tutulumda ve retiküler oral lezyonlarda görülmüştür. Bu tedavi rejiminde en az düzelme oral liken planusta görülmüştür. (2)

Oral liken planusta tedavi

OLP'de tedavinin asıl amacı semptomatik kontroldür. Genellikle retiküler veya diğer asemptomatik formlarda tedavi gereksizdir. Semptomatik vakalarda kırık diş, kötü takılmış, protezler, sigara alkol kullanımı gibi presipitan veya provake eden faktörlerin eliminasyonu tedavideki birinci adımı oluşturur. Çeşitli tedavi rejimleri bulunmakla birlikte kalıcı bir tedavi mevcut değildir.

Kortikosteroidler özellikle orta potent kortikosteroidler (triamsinolon), florlu steroidler; fluosinolon, klobetazol propionat tedavide oldukça etkilidir.

Siklosporinin gargara (50-1500 mg/gün) veya adezif bazlar(26-48 mg/gün) şeklindeki kullanımları pahalı olması, her zaman etkili olmaması ve klinik iyileşme açısından klobetazol ile kıyaslandığında daha başarısız olması nedeniyle kullanımı sınırlı olmasına rağmen semptomatik iyileşme açısından steroidler kadar etkilidir. (35)

Takrolimusun OLP’de kullanımında siklosporinden 10-100 kat daha güçlü olup absorpsiyonu da daha fazladır. Etkinliği ve güvenliği bir çok yayında bildirilmiş olup en sık yan etkisi lokal yanma hissidir. Pimekrolimus ta diğer kalsinörin inhibitörlerinden daha zayıf olmasına rağmen kullanılabilir. Sirolimus ise refrakter eroziv OLP’de diğer bir tedavi seçeneğidir.

Tretinoin, isotretinoin, fenretinid, tazaroten gibi retinoidler sık yan etkilere sebep olması ve steroidler kadar etkili olmaması nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir.

OLP’ de sistemik steroid tedavisi topikal tedavilere yanıtızsızlık veya yaygın vakalarda, deri, skalp, genital ve özofagus tutulumu durumlarında kullanılabilir. Prednizolon 40-80 mg/gün dozunda başlanıp 5-7 gün içerisinde yanıt alınca birdenbire kesilebilir veya klinik yanıt göre 5-10 mg/gün tedricen düşülerek 2-4 hafta süresince verilebilir. (35-36)

Buna ek olarak, PUVA, aloe vera jeli, talidomid, etanersept, efalizumab ve düşük doz excimer lazer diğer tedaviler arasında olup, çeşitli başarı oranları ile çok sınırlı olarak kullanılmıştır. (7, 37-40)

PROGNOZ VE KLİNİK SEYİR

Liken planus, seyri öngörülemeyen ve tipik olarak 1-2 yıl süren fakat yıllar süren, kronik tekrarlayıcı bir seyir de gösterebilen bir hastalıktır. Hastalığın seyri tutulumun büyüklüğü ve lokalizasyonu ile lezyonların morfolojisine göre değişkenlik gösterir. Jeneralize lezyonlar, sınırlı kutanöz lezyonlara göre daha hızlı bir seyir göstermeye ve daha hızlı spontan bir iyileşme göstermeye meyillidir. Liken pilanopilaris en kronik ve sıklıkla progresif hastalık varyantlarından biridir ve folliküler inflamasyon ve yıkım sonrası saçın yeniden çıkma potansiyeli çok düşüktür. Hipertrofik liken planus tipik olarak uzun ve remisyonuz bir seyir gösterir. Oral liken planusta spontan regresyon nadir bir özelliktir. Oral liken planusun ortalama süresi 5 yıldır. Retiküler varyantı spontan iyileşme göstermeyen eroziv varyanttan daha iyi bir prognoza sahiptir.

Genel olarak hastalık süresi en kısıdan en uzuna doğru sıra şu şekildedir. 1- Jeneralize, 2- Kutanöz, 3- Kutanöz+muköz membran 4- muköz membran ve 5-hipertrofik= liken planopilaris. Hastalık nüsxü olguların %15 ile %20 'sinde görülür ve ilk atakta gibi aynı yerde meydana gelmeye meyillidir. Relapslar jeneralize liken planusta daha siktır ve genellikle kısa sürelidir. Malign dönüşümler meydana gelebilir ve uzun dönemli takiplerde SCC sıklıkla persistan oral muköz lezyonların %1 'inden daha azında gelişir. (2)

METABOLİK SENDROM

Tanını

Glukoz ve insülin metabolizma bozukluğu, özellikle abdominal obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi birkaç kardiyovasküler risk faktörü birleşimi 1988'den beri bilinen Sendrom X kavramını oluşturmuştur. Reaven'a göre insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin altında yatan en önemli mekanizmadır ve Sendrom X'de kardiyovasküler hastalıklar için ciddi bir risk faktörüdür. Zaman içinde bu sendroma 'metabolik sendrom', 'öldürücü dörtlü', 'plurimetabolik sendrom', 'insülin rezistans sendromu', 'dismetabolik sendrom' gibi çeşitli isimler de verilmiştir. (41)

Sıklık

Erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı ortalama % 22 olarak bildirilmektedir. Yaşın artışıyla prevalans artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş grubunda ise % 43.5 oranında görölmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide metabolik sendrom mevcuttur ve KAH geliştiren bireylerin % 53' u aynı zamanda metabolik sendrom hastasıdır. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir.(42)

Metabolik Sendromun Sınıflandırılması

Metabolik sendromun zaman içindeki prevalans artışı sendromun daha iyi anlaşılması ve etkili tedavinin düzenlenmesi açısından tanımlanması gerektiğini ortaya koymuştur. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; metabolik sendrom aşağıdaki tanı kriterlerinden en az üçünün bulunması ile tanı konur. (43) (Tablo 2)

Risk Faktörleri	Tanımlayıcı Düzeyler
1. Hiperglisemi: Açlık kan şekeri Glukoz düşürücü ilaç kullanımı	≥ 110 mg/dl veya
2. Yüksek trigliserid düzeyi	≥ 150 mg/dl
3. Düşük HDL kolesterol düzeyi: Erkeklerde Kadınlarda	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
4. Abdominal obezite: Bel çevresi Erkeklerde Kadınlarda	> 102 cm > 88 cm
5. Yüksek kan basıncı: Kan basıncı Tedavi altında olan hipertansiyon	$\geq 130/85$ mmHg veya

Tablo 2:NCEP Metabolik sendrom kriterleri

Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) 1999 yılındaki raporuna göre de; metabolik sendrom tanı kriterleri olarak HOMAIR ile tespit edilmiş bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 diyabet veya bozulmuş glukoz toleransı ile normal açlık glukozu kriterlerinden birine ilaveten aşağıdaki tanı kriterlerinden en az ikisinin bulunması tanı koydurucudur.(44)

Risk Faktörleri	Tanımlayıcı Düzeyler
1. Hipertansiyon Kan basıncı Tedavi altında olan hipertansiyon	$\geq 140/90$ veya
2. Dislipidemi Trigliserid seviyesi	≥ 150 mg/dl
3.HDL kolesterol seviyesi Erkeklerde Kadınlarda	< 35 mg/dl < 39 mg/dl
4. BKİ (Beden Kitle İndeksi) Bel/kalça oranı Erkeklerde Kadınlarda	≥ 30 kg/m ² > 0.9 > 0.85
5. Mikroalbüminüri Albüminin idrarla atılım hızı Albümin/kreatinin oranı	≥ 20 µg/dakika veya ≥ 30 mg/g

Tablo 3: WHO metabolik sendrom tanı kriterleri

Metabolik sendrom bileşenleri ve patogenezi

Metabolik sendromun etiyojisi tartışmalıdır ve hala araştırma kapsamındadır. Metabolik sendromun, belirli bir hastalık durumu veya sadece risk faktörleri kümesi olup olmadığı belli değildir. Metabolik sendrom için öngörülen etiyojiler obezite, insülin direnci ve diğer faktörleri içerir. Obezite yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol, düşük HDL kolesterol ve hiperglisemiye yol açabilir. Adipositlerin proinflamatuvar, protrombotik ve insüline rezistans durumlara yol açabilecek sitokinler ve diğer molekülleri salgıladığı ileri sürülmektedir. (45)

1. İnsülin direnci

Endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtsızlıktır. Genetik faktörler, fetal malnutrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Sağlıklı populasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM'si olanlarda % 60-75 oranında insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiye sağlayabilmek için hiperinsülinemiyle karşılanmaya çalışılır. İnsülin direnci genelde hiperinsülinemiyle birlikte, fakat her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri evresidir. (42)

Altın standart tanı yöntemi, öglisemik insülin klemp testidir. Pahalı ve zahmetli bir test olup klinik pratikte kullanılmaz. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2,7' den düşük olarak bildirilmektedir. 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır.

[HOMA: açlık insülini ($\mu\text{u/ml}$) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] (42)

İnsülin direncinin kronik inflamasyonda önemli rol oynadığı ve birçok hücreden farklı proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6 gibi) salınımına sebep olduğu gösterilmiştir. Obezitede; adipoz dokuda inflamasyon oluşmakta ve adipositler inflamatuvar sitokinler salgılamaya başlamaktadır. Obez hastalarda TNF- α ' nın artması da bu durumu desteklemektedir (46). Artmış TNF- α üretimi insülin direncini arttırmakta ve tip 2 diabetes mellitus ve ateroskleroz gelişimine sebep olmaktadır (47)

IDF (International diabetes federation)'ye göre insülin direncinde (artmış açlık glikozu dışındakiler) dikkate alınması gereken kriterler; açlık insülin / Proinsülin düzeyleri, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment), Bergman Minimal Model ile insülin direnci, artmış serbest yağ asitleri olarak belirtilmiştir.(48)

2. Dislipidemi

MS'de klasik olarak hipertrigliseridemi (HiperTg) ve düşük HDL-Kolesterol (Düşük HDL-K) düzeyi mevcuttur. İnsülin karaciğerde VLDL sentezini ve TG'lerin dolaşıma geçmesini baskılar. İnsülin rezistansı durumunda VLDL sentezi ve dolaşıma geçişi artar. Yine insülin VLDL ve şilomikron katabolizmasındaki Lipoprotein Lipase (LPL) enziminin aktivitesi üzerine de etkilidir. LPL aktivitesi düşük olduğu için şilomikronların klirensi azalır. Dolaşımda şilomikron ve şilomikron bakiyelerinin düzeyi artar. Keza VLDL ve VLDL kalıntıları da yetersiz LPL aktivitesi nedeniyle dolaşımda artmıştır. HDL, VLDL yıkım ürünlerinden yapılır. VLDL yıkımı az olduğu için HDL düzeyi düşüktür. LDL molekülü VLDL'den lipoprotein lipase etkisi ile oluşur. Sirkülasyonda fazla miktarda VLDL bulunduğu için düşük LPL aktivitesine rağmen normal veya hafif artmış düzeyde LDL vardır. Fakat LDL'nin kompozisyonu değişmiştir. LDL'nin iki alt grubu vardır. A ve B patternleri diye adlandırılır. B tipi LDL daha aterojeniktir. B tipi LDL'si yüksek oranda olanlarda myokard infarktüsü üç misli daha sık görülür. (49)

IDF'ye (International diabetes federation) göre aterojenik dislipidemide dikkate alınması gereken kriterler ApoB (veya non-HDL-kolesterol) veya küçük LDL partiküllerinin düzeyleridir.(48)

3. Hipertansiyon

Esansiyel hipertansiyonu olan, klasik testler ile karbonhidrat metabolizması normal kişilerde yapılan çalışmalarda insüline direnç saptanmıştır. 1987 yılında Ferrannini hiperinsülinemik-öglisemik klamp tekniği ile esansiyel hipertansiyonda insülin rezistansı olduğunu göstermiştir. MS'li kişilerde primer olarak insülin rezistansı ve bundan dolayı hiperinsülinemi vardır. İnsülin böbreklerde Na ve su retansiyonunu arttırır. İnsülin ve IGF-1 (İnsülin like Growth Factor-1) damardaki düz kas hücrelerinin (Smooth Muscle Cell) poliferasyonunu arttırır. Bu faktörler hiperinsülinemik kişilerde hipertansiyonun patogenezini açıklamaktadırlar.(49)

Tedavi

Metabolik sendromun tedavisi iki amacı kapsar. İlki obezite ve fiziksel aktivite eksikliğine gibi altta yatan nedenlere yönelmektir. İkinci amacı tüm klinik risk faktörü komponentlerini

tedavi etmektir. Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin köşetaşdır. Bu değişiklikler, diette düşük oranda doymuş yağ ve kolesterol, kilo azaltma dahil, ve fiziksel aktivite artışıdır. ATPIII, toplam günlük kalorinin < % 7 mın doymuş yağ şeklinde alındığı , <200 mg / d'lik kolesterol alımı ve azaltılmış basit şeker tüketiminin olduğu bir diyet önerir. Bu yaşam tarzı değişikliklerinin hedefleri LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürmek ve HDL kolesterolü yükseltmenin yanında metabolik sendromu olan kişilerde insülin direnci ve kan basıncını azaltmaktır. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından yayınlanan obezite yönetimi klavuzları kilo yönetimi için uzun vadeli davranış değişikliklerinin uygulanmasına vurgu yapmaktadır. Kilo yönetimi açısından önerilen davranış değişiklikleri düşük kalorili diyetler, yağlı diyetlerden kaçınma, düzenli egzersiz içerir. Ağırlık azaltılması için önerilen hedef 1 yıl süre zarfında altı ay boyunca % 7-10 kayıptır. Diyabet Önleme Programı (DPP) verilerine göre yaptıkları çalışmada yoğun yaşam tarzı değişikliklerinin metabolik sendrom prevalansında kohortta % 51 den % 43 'e azalmaya neden olduğunu saptamıştır. (45)

Farmakoterapi metabolik sendrom için klinik risk faktörlerinin tedavisinde ikinci konudur. Yüksek kan basıncı, hiperglisemi ve dislipidemi tedavisi için farmakoterapi; doğru şekilde uygulanmış yaşam tarzı değişiklikleriyle istenen hedeflere ulaşmada başarısız olunan kişiler için düşünülmelidir. Karar farmakoterapi ekleme yönünde verilmiş olsa bile yaşam tarzı değişiklikleri bu klinik risk faktörlerinin tedavisi açısından tamamlayıcı kalmalıdır. Ayrıca lipid profili ATP III' e uymayan hastalarda lipid düşürücü tedavi de düşünülebilir. İnsülin rezistansı gözlenen olgularda metformin tavsiye edilmektedir. (45)

Tip 2 DM hastalarında insülin duyarlılığını arttırıcı ilaç olarak biguanidlerin ve tiazolidinedionların kullanımı da diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için iyi bir seçenektir.(50)

Yine konservatif tedavilere yanıtız durumlarda antihipertansif tedavi verilmelidir. Fakat şuanda spesifik bir antihipertansif türü önerilmemektedir. (45) Bazı kaynaklarda hipertansiyon için seçkin ilaç grubu ACE inhibitörleri olarak gösterilmekte olup insülin sensitivitesini arttırdığı bildirilmektedir. Yine beta bloker ve Thiazide grubu diüretiklerinin insülin rezistansına yol açabileceği öne sürülmüştür.

Obesite için dexfen fluramine kullanılabilir. Hem iştahı kestiği hem de insülin sensitivitesini arttırdığı belirtilmektedir. (49)

APO AI, APO B100 VE SMALL DENSE LDL'LERİN ÖZELLİKLERİ VE ATEROJENİTEDEKİ ÖNEMLERİ

Lipoproteinlerin, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid gibi, lipid içeriklerinin yanında, üstünü örten protein yapıları apolipoprotein (apo) denir. (51,52) Apo A-I şilomikron ve HDL'de mevcutken, apo B VLDL, LDL ve Lp (a)'da bulunmaktadır. Karaciğerde veya barsak mukozasında senteze uğrayan apolipoproteinler, kanda kolesterol, kolesterol ester ve trigliserid gibi suda çözülemeyen yağların nakledilme biçimini sağlar. Lipoprotein parçacığının genelde protein unsuru tarafından oluşturulan yüzeyi, lipid metabolizması bakımından büyük önem taşır, çünkü bu, trigliseridi ayıran ya da kolesterolü esterleyen enzimler ve lipid transfer proteinleri ile hücre yüzeyinde yer alan reseptörler arasındaki ilişki yoluyla gerçekleşir. (52)

Apolipoprotein A

Apo A-I, HDL (high density lipoprotein)'nin en önemli yapısal proteini olup lipid metabolizmasında aterojen önleyici olarak iş görür. Apo A-I hem karaciğerde hem de bağırsakta üretilir ve ters kolesterol taşınmasını başlatmaktan sorumludur, bu sayede periferik dokudaki kolesterol atılmak için karaciğere taşınır.(6) Apo A'lar aynı zamanda şilomikronlarda da bulunur. HDL'nin %50'si protein yapısında olup, bunun % 90'ını Apo A-I ve A-II oluşturur. Apo A-I/ Apo A-II oranı 3:1 dir(53)

Apo A-I ve A-II'nin sentez yerinin karaciğer ve barsak olduğu sanılmaktadır(54). Apo A-I, LCAT'nin aktivatörüdür. Aktive olan LCAT, serbest kolesterolden kolesterol esterleri oluşturarak ekstrahepatik dokulardan kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlar. (55,56). Apo A-II, bir disülfid köprüsü ile birleştirilmiş iki idantik monomerden oluşur(54,57). İşlevi tam olarak bilinmemekle birlikte LCAT'yi inhibe ettiği düşünülmektedir(57).

Ayrıca apo A-II hepatik lipazı aktive edebilir (53). HDL2 'nin yapısında Apo A-I bulunurken, HDL3'ün yapısında apo A-I ve apo A-II bulunur. Kadınlarda serum apo A-I düzeyi erkeklere göre biraz daha yüksektir. Serum apo A-I konsantrasyonu ile ateroskleroz arasında negatif bir ilişki vardır(58).

Apolipoprotein B

Apo B aterojenik lipoproteinler olan VLDL, IDL, hem büyük hem yüzen LDL ile hem küçük hem de yoğun LDL 'nin yapısal proteini olup karaciğer ve bağırsaktan periferik dolaşıma lipid taşınmasından sorumludur. Her lipoprotein partikülü 1 tane Apo B molekülünü içerir, Bu yüzden toplam Apo B seviyesi aterojenik partikül sayısının tamamı ve bütün lipoprotein fraksiyonunun aterojenik potansiyelinin ifadesine karşılık gelmektedir. (6) Yapısal işlevi dışında diğer bir görevi, LDL reseptörünün ligandı olmasıdır. Bu şekilde, ekstrahepatik dokulara kolesterolün taşınmasında temel işlev üstlenir. Apo B-100 karaciğer ve periferik dokularda bulunan LDL reseptörü tarafından tanınır ve LDL partikülünün hücre içine alınmasını sağlar(53). 170 bin İsveçli bireyin dahil edildiği bir değerlendirmede, Amoris (Apolipoprotein-ilişkili mortalite riski) çalışması apo B'nin cinsiyet gözetmeksizin, özellikle LDLc nin arzu edilen düzeye sahip bireylerde bile, kardiyovasküler risk açısından LDLc den daha iyi bir belirteç olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada Apo B / apo AI oranı özellikle lipid düzeylerinin arzu edilen değerler aralığında olduğu zamanlarda fatal miyokard infarktüsü (MI) riski ile daha güçlü ilişkili tek değişken olarak tespit edilmiştir.(59,51)

Apolipoprotein AI ve B'nin prediktif değerleri iyi belirlenmiş olup tıp literatüründe belgelenmiştir. Yüksek apo B düzeyleri, azalmış apo AI düzeyleri ve artmış apo B / apo AI oranı sürekli olarak KAH riski ile ilişkili bulunmuştur.(51,59-62)

Aşağıdaki tabloda Türkiye genelinde yaş gruplarına göre erkeklerde ve kadınlarda ortalama olarak saptanan apo A-I ve apoB değerleri görülmektedir. Aynı yaş grubundaki erkek ve kadınlar arasındaki apo AI değerinin kadınlar lehindeki yüksekliği dikkat çekmektedir. (tablo: 4) (52)

Apo A-I ve apo B ortalama değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı				
Yaş grupları	n	Apo A-I mg/dl	Apo B (mg/dl) ort.	SD
Erkek				
31-39	89	117.2	110.7	43
40-49	241	124.3	112.7	36
50-59	171	127.4	118	42
60-69	126	125.9	112.1	43
>70	78	121.5	116.6	76
Türkiye geneli	705	124.2	114.1	46
Kadın				
31-39	94	127	102.6	43
40-49	257	136.4	106	38
50-59	183	138.2	119.9	48
60-69	147	142.5	124.4	49
>70	79	133.6	126.7	54
Türkiye geneli	760	136.6	114.6	46

Tablo 4: Türkiyede Apo A-I ve Apo B ortalama değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı (52)

Small dense (küçük yoğun) LDL:

Çeşitli çalışmalar LDL nin yoğunluk gradiyenti ultrasantrifügasyon PAGE, NMR gibi çeşitli yöntemler kullanılarak açıkça alt fraksiyonlarına bölünebileceğini göstermiştir. (63) Metabolik davranışı ve patolojik roller gibi farklı yoğunluklarına bağlı olarak yedi farklı LDL alttipi belirlenmiştir.(63-64) LDL parçacıklarının bimodal dağılımına sahip olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle iki fenotipi tespit edilmiştir. Pattern A LDL 25.5 nm (büyük ve yüzen) ve pattern B LDL <25.5 nm (small ve dense-yoğun) (63) Pattern B yetişkin erkeklerde % 30, genç nüfusta % 5-10 (20 yaşından küçük erkek ve kadın) ve menopoz sonrası kadınlarda% 15-25 yaygınlıktadır.(63,65)

Sd-LDL partiküllerinin artmış plazma TG ve Apo B ile düşük HDL kolesterol konsantrasyonu gibi diğer aterojenik risk faktörleriyle birlikte var olduğu bilinmesine rağmen ailesel kombine hiperlipidemi hiperbetalipoproteinemi hipoalfalipoproteinemi gibi belirli hastalıklarla ilişkisi aynı zamanda olası bir genetik tabanı göstermektedir. (65,66) İki bağımsız çalışma açıkça LDL partiküllerin boyutu için ebeveynden çocuklara bunların yanı sıra kardeşlerde kalıtsal bir korelasyon olduğunu göstermiştir.(67,68)

LDL boyutu genetik bağlantılı olsa da, çevresel faktörler de önemli bir rol oynamaktadır. Abdominal obezite, oral kontraseptifler, sigara ve yüksek karbonhidrat ve düşük yağ içerikli bir diyet sd LDL' yi yükseltir. (69)

Sd LDL dağılımı cinsiyet ile de değişir. Erkeklerde kadınlardan daha küçük ve daha yoğun LDL vardır. Dokuz yıl takipli bir Japon çalışmasında kadın ve erkek küçük LDL partikülleri sayısı iki cinsiyet arasında farklılık göstermiştir. Kadınlarda yaşla birlikte artmaktayken her iki cinste de kilo alımıyla küçük LDL partikülleri artışa yol açmaktadır. Ancak, kilo verme küçük LDL partiküllerinin sayısını azaltmada erkeklerde daha etkilidir. (70,63)

LDL boyutu çekirdekte mevcut lipid miktarına bağlıdır ve lipid içeriği de yoğunluğu belirler. Küçük ve yoğun LDL partikülleri büyük ölçüde yüksek TGs düzeyine bir yanıt olarak oluşturulmuştur. Küçük yoğun (sd) LDL partikülleri TG'ten zengin VLDL parçacıklarının öncelikle lipoprotein lipaz, hepatik lipaz ve kolesterol ester transfer proteini ile etkileşimi sonrası intravasküler remodelling ürünleridir.

Small dense LDL'nin aterojenitesi; yüksek oksidasyon yeteneği, düşük kolesterol ve yüksek PUFA ve ApoB içeriğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bu molekülde oksidasyona duyarlılık oluşturan vitamin E tükenmiştir. Buna ek olarak büyük yüzen LDL ile karşılaştırıldığında, sd LDL reseptörler tarafından yavaşça temizlenir ve böylece sd LDL'lerin ekstra vasküler alanlarda makrofajlar tarafından alınması ve okside olması için ve plazmada kalması için daha fazla zamanı olduğu anlamına gelir. (71-63)

Reseptörler tarafından düşük uptake, TG içeriğindeki artma ya da LDL boyutundaki azalmayla ApoB'nin konformasyonel değişiminin reseptörlere afinitesinin azaltmasına bağlanıyor. Small dense LDL köpük hücre oluşumuyla sonuçlanan arteriyel proteoglikanlar için yüksek bağlanma yeteneği, bunun yanı sıra endotel bariyerine daha yüksek geçirgenlik göstermektedir.(63) Soran ve ark. kendi derleme makalelerinde tercihen diyabetiklerde sd LDL fraksiyonunun yüzen kısmına oranla daha glikolize edilir olduğunu iddia etmektedirler. (72) LDL'nin bu glikolizasyonu reseptörleri tarafından alımında azalma bunun yanı sıra agregasyon özelliğinde ve arteriyel proteoglikanlara bağlanmada artışla sonuçlanır bu sayede daha aterojenik hale gelmektedir. (63)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız YYÜ Tıp Fakültesi dekanlığının 15.08.2011 tarihi 07 no'lu etik kurul kararıyla kabul edilmiş olup Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran klinik ve-veya histopatolojik olarak LP tanısı konulan hastalarla, eskiden kliniğimizce tanı konularak takip edilen hastalar, yine dış merkezde tanı konulan ve bu sebeple yakın zamanda metabolik tabloyu etkileyebilecek sistemik tedavi (sistemik steroid, sistemik retinoik asit vs) almamış 50 hasta ve 30 gönüllü olgu prospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesinde arteriyel tansiyon, kilo, boy ve bel çevresi ölçümü ile vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Hastaların bel çevresi ölçümü ayakta, hafif ekspiryumda, umblikus düzeyinde ölçüldü. Rutin olarak hastalarda ölçülen biyokimyasal parametreler (serum insülin, c-peptid, glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kaydedildi. LDL hesaplaması için Friedewald formülü

$(LDL \text{ kolesterol} = \text{total kolesterol} - HDL - c - \text{trigliserid}/5)$, VLDL hesaplanması için ise $\text{trigliserid}/5$ formülü kullanıldı.(73) Sonrasında hasta ve kontrol grubu için Apo A ve Apo B

değerleri Roche Cobas İntegra 800 (Roche®, Mannheim/GERMANY) cihazına Roche®, Mannheim/GERMANY ticari kitler ile ölçüm yapıldı. Ölçüm prensibi Apo A ve Apo B lipoproteinlerinin spesifik bir anti-serum oluşturduğu çökeltinin 340 nm dalga boyunda immünotürbidimetrik olarak ölçülmesi yoluna dayandırılmaktadır. Apo A için beklenen değerler: Kadın = 1,08-2,25 g/L, Erkek = 1,04-2,02 g/L olarak kabul edilmiştir. Apo B 100 için beklenen değerler: Kadın = 0,6-1,17 g/L Erkek = 0,66-1,33 g/L baz alındı.

Small dense LDL düzeyleri Hirano ve arkadaşlarının heparin-Mg çökeltme yöntemi ile çalışılmıştır. Bu yöntemde 90 mmol/L MgCl₂ ve 150U/ml heparin ile hazırlanmış çökeltme solusyonu ve serum 1/1 oranında karıştırılır. 37 C derecede 10 dk inkübe edilir, ardından 37 derece su banyosunda bekletilir. 15000 rpm'de 20 dk. Santrifüj edildikten sonra alınan süpernatant Roche Cobas İntegra 800 (GERMANY) cihazına Roche®, Mannheim/GERMANY kitler ile homojen kolorimetrik yöntem ile 583 nm 'de LDL ölçümü yapılır.

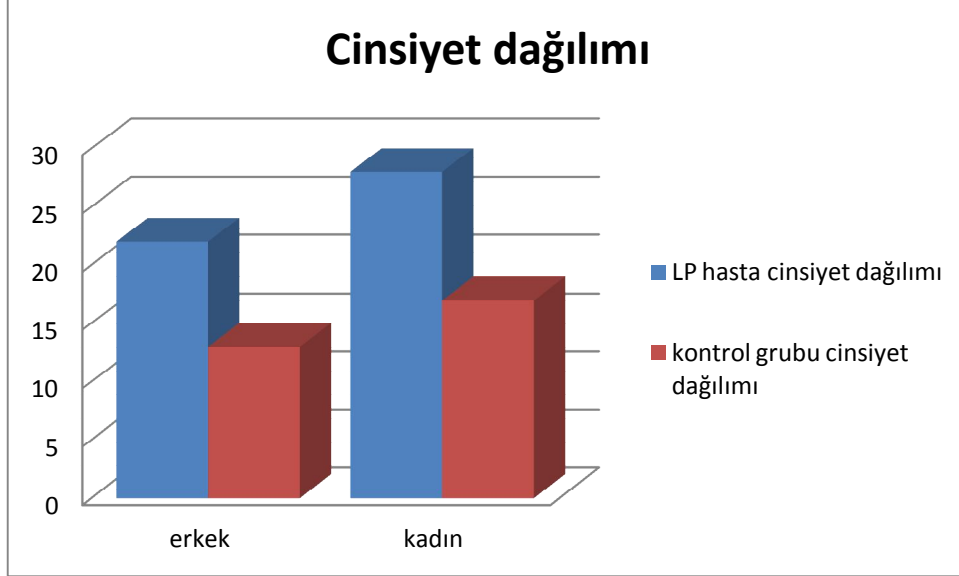
İnsülin ve açlık kan glukozu değerleriyle insülin direncini saptamaya yönelik HOMA-IR değerleri hesaplandı. Yine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; metabolik sendrom kriterlerine istinaden hasta ve kontrol grubundaki metabolik sendrom durumu belirlendi ve kaydedildi.

Üzerinde durulan özelliklerden kategorik yapıda olan değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak ifade edilirken, sürekli yapıdaki değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler bakımından hasta ve kontrol gruplarını karşılaştırmada student t testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki (doğrusal) ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistik hesaplamalarda anlamlılık düzeyi olarak % 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanıldı.

Çalışmamızda liken planuslu hastalarda metabolik parametreler, lipid düzeyleri, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B100 ve small dense LDL düzeyleri incelenerek hastalıkla metabolik sendrom, ateroskleroz ve dislipidemi arasındaki olası ilişkinin ortaya konulması amaçlandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan klinik ve klinik ve/veya histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 50 liken planus hastasının 28'i kadın (%56) (ortalama yaş 41,04 standart sapma: 15,24), 22'si (%44) erkek (ortalama yaş 37,7 standart sapma: 12,53) idi. Hastaların yaşları 18-65 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $39,62 \pm 14,75$ idi. Kontrol grubunu ise 17'si kadın (%56) (ortalama yaş $34,61 \pm 14,98$), 13'ü erkek (ortalama yaş $34,97 \pm 12,23$) olmak üzere toplam 30 kişi oluşturuyordu.



Grafik 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Hastaların vücut kitle indeksleri (BMI) ortalama $27,52 \pm 5,35$, kontrol grubunun ise $27,51 \pm 5,49$ idi (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve BMI değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Cinsiyetlere göre liken planuslu erkek ve kadın hastalar arasında bel çevresi ve BMI açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Buna karşılık liken planuslu erkek ve kadın hastalar arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. ($p < 0,01$) (tablo 6)

Değişkenler	Liken hastaları (n=50)		Kontrol grubu (n=30)		P değeri
	Ort.	SS	Ort.	SS	
BMI	27,52	5,35	27,51	5,49	0,998
yaş	39,62	14,75	39,53	13,28	0,979

Tablo 5: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda BMI ve yaş değerleri

Değişkenler	Liken planuslu erkek hastalar (n=22)		Kadın hastalar (n=28)		P değeri
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Belçevresi	93,00	12,06	92,11	15,67	0,826
BMI	27,04	4,84	27,89	5,78	0,579

Tablo 6: Cinsiyete göre liken planuslu hastalarda BMI ve belçevresi değerleri

Liken planuslu hastalar; 34 hasta ile en sık papüler (% 68) tipte lezyonlarla prezente oldular. İkinci sıklıkta hipertrofik tipte lezyonlar izlendi. En sık gözlenen mukozal lezyon tipi retiküler tarzda (%54) plaklardı. 17 hastada (%34) mukozal bulgu tespit edilmedi. Yine hastaların %56' sında (28 hastada) tırnak tutulumu yoktu. 19 hastada (%38) longitudinal çizgilenme saptandı.

Bunların yanı sıra, hipertrofik tipte lezyonları varolan 6 hastanın 5'ini erkekler, izole oral liken planusla prezente olan hastaların tamamını kadınlar oluşturuyordu.

Liken planuslu hasta grubu ile kontrol grubu arasında da sigara kullanımını açısından anlamlı bir farklılık yoktu. (p=0,655)

Liken planuslu hastaların total kolesterol değeri 181,46±47,82 mg/dl, kontrol grubunun ortalama total kolesterol değeri 173,37±38,03 mg/dl bulundu (p=0,433). Liken planuslu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu.(tablo 7)

Değişkenler	Liken hastaları (n=50)		Kontrol grubu (n=30)		P değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
VLDL	25,96	14,18	24,40	12,37	0,620
Total kol.	181,46	47,82	173,37	38,03	0,433
LDL	113,58	33,68	103,30	34,91	0,200
TG	140,22	89,39	122,23	62,39	0,336
HDL	47,90	13,41	45,17	12,14	0,364

Tablo7: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda lipit profili değerleri

Liken planuslu erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek VLDL, TG ve daha düşük HDL değerleri tespit edildi.(tablo: 8)

Değişkenler	Liken planuslu erkek hastalar (n=22)		Kadın hastalar (n=28)		P değeri
	Ort.	SS	Ort.	SS	
VLDL	32,71	16,76	20,89	9,34	0,003
TG	185,55	109,77	104,61	46,27	0,001
HDL	39,55	8,48	54,46	13,00	0,001

Tablo 8: Cinsiyetlere göre liken planuslu hasta ve kontrol grubunda lipit profili değerleri

Liken planuslu hasta grubunda HOMA-IR değerleri ortalama 2,68 standart sapma 1,8 iken, kontrol grubunda ortalama değer 1,93, standart sapması 0,91 olarak hesaplandı. İki grup arasında HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hastalardaki c-peptid değeri ortalaması 3,16 iken kontrol grubunda bu değer 1,89 olarak saptandı. (Tablo 9) İki grup arasında c-peptid değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$)

Değişkenler	Liken hastaları (n=50)		Kontrol grubu (n=30)		P değeri
	Ort.	SS	Ort.	SS	
Homa-ir	2,68	1,80	1,93	0,91	0,038
insulin	10,78	5,89	8,57	3,61	0,067
c-peptid	3,16	1,34	1,89	1,04	0,010

Tablo 9: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda Homa-ir, insülin ve c-peptid değerleri

Liken planuslu hasta grubunda apolipoprotein A1 değeri $1,31, \pm 0,25$ g/l, kontrol grubunda ise $1,18 \pm 0,17$ g/l olarak saptandı ($p=0,015$). İki grup arasında apolipoprotein A1 açısından

anlamli fark saptandi ($p < 0,05$). Fakat bu durum liken planusun aterojeniteyle iliskisini destekler nitelikte degildi.

Bunun yaninda liken planuslu erkek hastalarda apo AI duzeyi $1,18 \pm 0,21$ iken, liken planuslu kadim hastalarda apo AI değeri $1,40 \pm 0,23$ olarak tespit edilmiş olup cinsiyetler arasinda apo AI duzeyi açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark izlendi. ($p=0,001$)

Liken planuslu hasta grubunun apolipoprotein B100 değeri $0,83 \pm 0,22$ g/l, kontrol grubunun apolipoprotein B100 değeri $0,84 \pm 0,24$ g/l idi ($p=0,871$). Liken planuslu hastalar ile kontrol grubu arasinda apolipoprotein B100 değeri açısından anlamli fark saptanmadı. Small dense LDL duzeyleri liken hasta grubunda $57,48 \pm 21,04$ iken, kontrol grubunda $57,83 \pm 19,73$ idi. ($p=0,941$) Small dense LDL duzeyleri açısından da hasta ve kontrol grubu arasinda istatistiki olarak anlamli bulgu gözlenmedi. (Tablo10)

Değişkenler	Liken hastaları (n=50)		Kontrol grubu (n=30)		P değeri
	Ort.	SS	Ort.	SS	
ApoAI	1,31	0,25	1,18	0,17	0,015
apoB100	0,83	0,22	0,84	0,24	0,871
Small dense LDL	57,48	21,04	57,83	19,73	0,941

Tablo 10: Liken planuslu hasta ve kontrol grubunda Apo AI, Apo B100 ve small dense LDL değerleri

Pearson korelasyon katsayısı hesaplanarak yapılan istatistiksel analize göre yaşın artışıyla likenli hastalarda kontrol grubundan farklı olarak Homa-ir değerlerinde artış tespit edildi. Yaş artışıyla BMI' de artış gözlenirken ApoB, small dense LDL duzeyleri ise hem hasta hemde kontrol grubunda korele olarak arttığı gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Liken planus (LP), deriyi müköz membranları ve ekleri etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Populasyonun % 0,4-1,9'unda çoğunlukla 45 yaşın üstünde ve genelde bayanlarda görülür.(4, 74,75)

Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Kadın/erkek oranı yaklaşık 4/3 olarak değerlendirilmiş olup tüm hastaların yaş ortalaması 39,62 ±14,75 idi. Kadın liken planuslu hasta hastaların yaş ortalaması 41,85, kontrol grubunda kadın hastaların yaş ortalaması 39,7 idi. Liken planuslu erkeklerin yaş ortalaması 36,77 iken kontrol grubunda 39,3 idi.

Hastalığın klasik prezentasyonunda, düz yüzeyle poligonal, viyolase papüller ve plaklar mevcuttur. En sık ekstremitelerde, özellikle fleksural bölgede el ve ayak bileklerini etkiler. Lezyonlar oldukça kaşıntılı olma eğiliminde olsa da, sekonder ekskoriyasyonlar nadiren görülür. (7)

Çalışmamızda liken planuslu hastalar 34 hasta (% 68) ile en sık papül ve plak tipinde lezyonlarla prezente oldular. İkinci sıklıkta 6 hasta (% 12) ile hipertrofik tipte lezyonlar izlendi. Bir hastada aktinik liken, 1 hasta pigmente liken, 2 hastada atrofik liken saptandı. 4 hastada izole oral liken planus mevcuttu.

Oral LP oral mukozanın en sık görülen otoimmün bir durumudur ve LP'de oral tutulum hastaların % 30-70' inde varolduğu bildirilmektedir. Oral LP lezyonları en sık asemptomatik veya hassas retiküle (ağsı formu), beyaz yamalar veya plaklar ya da ağrılı erozyonlar ve ülserler (eroziv formu) şeklinde ortaya çıkar.(7)

En sık gözlenen mukozal lezyon tipi 27 (%54) hastada izlenen retiküler tarzda plaklardı. 17 hastada (%34) mukozal bulgu tespit edilmedi.

LP ile hastaların yaklaşık % 10'unda tırnaklar etkilenmekte olup genellikle çok sayıda tırnağın etkilendiği bilinmektedir. Karakteristik tırnak anormallikleri arasında lateral incelmeye, longitudinal çizgilenme ve fissürler bulunmaktadır.(1)

Hastalarımızın %56' sında (28 hastada) tırnak tutulumu yoktu. En sık tırnak tutulumu tipi 19 (%38) hastada gözlenen longitudinal çizgilenmeydi. Çalışmamızda tırnak tutulumu literatürlerde belirtilenden daha yüksek oranda tespit edildi.

LP ile morfolojik olarak ilişkili ve yüksek kardiovasküler olaylarla seyreden psoriasis de kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.(76). Sigara, düşük fiziksel aktivite, hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi bilinen artmış kardiovasküler risk faktörleri psoriasisli hastalarda bildirilmiştir. (76, 77). Psoriastiste artan lipid seviyeleri için birkaç mekanizmadan bahsedilmiştir. Psöriyazis de kronik inflamatauar bir durum olup (78) kronik inflamasyonun metabolik sendromun bir parçası olduğu da gösterilmiştir. Hem Psoriasis hem de metabolik sendrom Thelper tip 1 hücrelerinin immunolojik aktivitesiyle karakterizedir. TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler başrolü oynuyorlar. TNF- α insülin reseptörünün insülin aracılı tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncine neden olmaktadır.(77).

Çalışmalarda protein kinaz C'nin aktivasyonunun ve serin kalıntılarında insülin reseptörünün fosforilasyonunun bu hücre sistemlerinde hiperglisemi ile indüklenen insülin reseptör kinaz inhibisyonunu neden olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. TNF- α 'nın da benzer mekanizmalarla insülin direncine yol açtığı yönünde çeşitli çalışmalar vardır.(79)

Bazı yayınlarda c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve İkapabkinase (IKK) 'ın tespitinin TNF- α ve diğer inflamatuvar ve stres sinyalleri tarafından aktive edilen insülin aksiyonunda kritik düzenleyiciler oldukları gerekçesiyle potansiyel hedefler arasında olduğu belirtilmektedir. (80)

IRS-1' in (insülin reseptör substratı) üzerindeki birkaç serin fosforilasyon bölgelerinin tanımlanmasında biyokimyasal analiz, bilinen diğer yöntemler arasında yol gösterici olmakla birlikte bu fosforilasyon bölgelerinden in vitro jun n-terminal kinaz (jnk) tarafından hedeflenen ser-307 büyük önem taşıyor gibi görünmektedir. Hücre tabanlı sistemlerde ve bütün hayvanlarda, JNK hücrel stres ve inflamatuvar durum için bir algılayıcı kavşak olarak hizmet vermektedir. (80) İnflamasyonla tetiklenen insülin direnci bu mekanizmalarla tanımlanmaktadır.

Etyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen LP immün aracılı bir hastalıktır ve antijenler langerhans hücresi tarafından işlenip T lenfositlere sunulurlar. Bu uyarılmış lenfositik infiltrasyon epidermotrofik ve keratinositlere saldırır ve reaktif oksijen üretimi ile sonuçlanmaktadır. Lenfositotoksik süreç boyunca, keratinositler daha fazla sitokin açığa çıkararak lenfositleri daha fazla çeker. (81). Gecikmiş tipte bir hipersensitif immün

reaksiyonda aktive olmuş T hücreleri tarafından ortaya çıkarılan sitokinler inflamatuvar hücreleri çeker ve reaktif oksijen türevleri keratinositlerin yıkımına yol açar, tüm bunlar LP patogeneğinde rol oynayabilir. (75,82). LP, efektör sitotoksik T hücreleri ve plasmadaki dendritik hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olan CXCR3 ligandlarını upregulasyona uğratmasıyla karakterizedir.(75). IL-2, IL-4, IL-6, IL10, TNF- α , IFN- γ , IFN- α ve TGF- β 1'in de içinde bulunduğu çeşitli sitokinler LP ile de ilişkilidir. (75,80). IFN-a'nın indüksiyonuyla indüklenebilen CXCR3 ligandları CXCLP, CXCL10 ve CXCL11 rapor edilmiştir. Bu inflamatuvar süreç potansiyel olarak LP ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi ve muhtemelen metabolik sendromun diğer bileşenlerini de açıklamaktadır. Ayrıca kronik inflamasyon metabolik sendromun bir bileşeni olarak bilinmektedir. Örneğin artmış tip 1 T helper hücreleri aktivitesi IL-6 ve TNF-a gibi sitokinlerle metabolik sendromda anahtar bir rol oynamaktadır (77, 83, 84)

Arias Santiago S. ve ark. yaptığı 100 liken planus ve 100 kontrol hastasının dahil edildiği, liken planuslu hastalarda kardiovasküler risklerin incelendiği bir çalışmada LP'li hastalar ve kontrol grubunda MS prevalansının benzer olduğu bununla beraber bu LP'li hastalarda daha yüksek lipid seviyeleri ve akut faz reaktanları olduğu ortaya çıkarılmıştır. Yine aynı çalışmada MS açısından liken hastalarında kontrol grubuna oranla daha yüksek prevalans saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(81)

Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu metabolik sendrom açısından incelendiğinde hasta grubunda 15 hasta, kontrol grubunda 6 hasta metabolik sendrom tanısı almış olup prevalans açısından daha yüksek olsa da bu değerler istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Hastalığın metabolik sendromla direkt veya indirekt ilişkisinin tespiti açısından daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile çalışılabilir.

Liken planuslu kadın ve erkekte en sık rastlanan metabolik sendrom kriterleri hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve abdominal obeziteydi.

Liken planus ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. (3,85) Ayrıca, yazarlar liken planus ve dislipidemi tedavisinde kullanılan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (fluvastatin ve lovastatin) dahil olmak üzere hipertansiyon için reçete edilen çeşitli ilaçlar nedeniyle oluşan likenoid ilaç reaksiyonları arasındaki ilişkiyi ayırt edememiştir.

Buna ek olarak, liken planus tedavisinde kullanılan retinoik asit, metotreksat veya sistemik kortikosteroidler gibi bazı ilaçların lipid düzeylerini yükseltebildiği bilinmektedir.(3)

Yine Arias Santiago S. ve ark. tarafından liken planuslu hastalarda lipid seviyelerini araştırmaya yönelik vaka-kontrol çalışmasına 80 LP hastası (40 erkek-40 kadın) ve arka arkaya başvuran 80 kontrol hastası dahil edilmiştir. LP'li hasta grubunda trigliserid seviyeleri (145.9 vs. 101.5 mg/ dL P = 0.0007),total kolesterol seviyeleri(197.7 vs. 178.4 mg/ dL P = 0.001),LDL-c seviyeleri(120.8 vs. 100.9 mg/ dL P <0.0001) ile düşük HDL-C seviyeleri tespit etmişlerdir.(3)

İnflamasyon dislipidemisinin gelişmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Kronik hastalığı (Lupus, RA gibi) olan hastalarda sitokin seviyeleriyle pozitif korelasyon gösterecek şekilde, azalmış HDL-c ve hipertrigliserit seviyeleri tespit edilmiştir. (85)

Liken planus ile dislipidemi arasındaki ilişkinin incelendiği Dreier J. ve ark.larının yaptığı bir diğer çalışmada ise LP'li 1477 hasta ve LP hastası olmayan 2846 kişi incelenmiş olup dislipidemi prevalansının LP'li hastalarda önemli miktarda yükseldiği gösterilmiştir. Bunun yanında dislipidemi ile ilişkili obezite, sigara, diyabet ve hipertansiyon gibi diğer durumlarda herhangi bir farklılık bulunmamıştır.(82)

Lipit profili göz önüne alındığında hastalarda kontrol grubuna oranla total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL değerlerinde yükseklik tespit edilmesine rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olası lipit yüksekliğinin tespiti açısından daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile çalışılabilir.

Çalışmalarda bulunan farklı sonuçlar, çalışmaya alınan hasta grubunun yaş, cinsiyet ve BMI indekslerinin kontrol grubu ile eşdeğer alınmaması, lipid profilini etkileyecek diğer faktörlerin dışlanmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Liken planusla ilişkili olarak DM de araştırılmıştır. Bazı yazarlar oral liken planus hastalarında yüksek oranda bozulmuş glukoz metabolizması bildirmişlerdir fakat bu sonuçlar diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır ve bugün yaygın olarak bozulmuş glukoz toleransı diyabet ile sinonim olmadığı bilinmektedir. Nitekim çeşitli çalışmalar artık OLP' nin büyük diyabetik hasta gruplarında düşük prevalansı olduğunu göstermiştir (26)

Aksine Romero ve ark. nın oral liken planus hastaları arasında diyabetes mellitus prevalansını araştırdıkları çalışmada 62 oral liken planuslu hastanın %27,4 ünde Tip II DM, % 17.7 sinde bozulmuş glukoza toleransı saptamıştır. Fakat diyabetik ve non-diyabetik OLP hastalar arasında klinik ve patolojik özellikleri açısından anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.(86)

Nigam ve ark. nın liken planuslu hastalarda İg ve OGTT sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarında; çalışmaya dahil edilen 56 liken planus hastasının 17' sinde (%30.3) anormal OGTT sonuçları tespit etmişlerdir. Liken planuslu hastalardaki anormal OGTT'nin sıklıkla ilerleyen yaşla bozulma eğiliminde olduğu görülmüştür.(87)

Liken planus hastalarında DM yaygınlığı ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik yapılan Seyhan M. ve arkadaşlarının çalışmasında; çalışmaya 30 LP hastası ve yaş, cinsiyet ve ağırlık açısından eşleştirilmiş 30 kontrol grubu dahil edilmiş olup serum açlık kan glukoza, insülin, HbA1c düzeyleri ölçülmüş ve hasta-kontrol grubuna standart oral glikoza tolerans testi(OGTT) yapılmıştır. LP'li hastaların 8'inde (dördü yeni tanı almış olmakla birlikte), kontrol grubunda ise DM tanısı almış sadece 1 kişi tespit edilmiştir. Glukoza metabolizma bozukluğu (DM+IGT) hastaların 14 ünde, (% 46,7) ve kontrol grubunda 5 kişide(16.7%) yine glukoza metabolizma bozukluğu görülmüştür. Hastalarda HbA1c, açlık serum glukoza ve insülin direnci(HOMA) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.(4)

Nagao ve ark.'nın yaptığı; HCV ile enfekte karaciğer hastalığı ve bunu ek olarak insülin direnci, liken planus, HT, DM, tiroid disfonksiyonu gibi ekstrahepatik bulguları olan hastaların araştırıldığı bir diğer çalışmada ise 44'ü erkek 43'ü kadın 87 hasta üzerinde çalışmışlardır. Liken planusu olan 17 hasta ile liken planusu olmayan hastalar arasında açlık glukoza düzeyleri ve VKİ açısından anlamlı fark bulunmamasına rağmen, insülin direncinin bir göstergesi olan açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri, liken planusu olan hastalarda olmayanlara nazaran anlamlı olarak yüksek bulunmuştur .(88)

Bizim alışmamızda da BMI, yaş ve cinsiyet uyumluluğu dikkate alınıp, 50 liken planuslu hasta 30 kontrol grubu ile HOMA-IR değerleri açısından karşılaştırıldı. Liken planuslu hasta grubunda HOMA-IR değerleri ortalama 2,68 standart sapma 1,8 iken, kontrol grubunda ortalama değer 1,93,standart sapması 0,91 olarak hesaplandı. İki grup arasında HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Hastalardaki

c-peptid değeri ortalaması 3,16 iken kontrol grubunda bu değer 1,89 olarak saptandı. İki grup arasında c-peptid değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$) Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak liken planus hastalığının, insülin rezistansının bir göstergesi olarak kabul edilen HOMA-IR değerini yükselttiğini göstermiştir.

Kardiyovasküler riskin aterojenik partiküllerin içindeki kolesterol konsantrasyonundan daha çok dolaşımda bulunan aterojenik partiküllerin sayısı ve büyüklüğüyle doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir. Metabolik sendromda, LDL kolesterol düzeyi yüksek olmamasına rağmen, LDL-C içeriğindeki artmış small dense LDL varlığı nedeniyle LDL kolesterol yüksek aterojenite göstermektedir. Bu yüzden sadece LDL-C 'yi ölçmek gerçek aterojenik yükü belirlemede yetersiz olabilmektedir. Apo B' yi ölçmek plazmadaki toplam aterojenik partikül miktarını göstereceği için daha doğru sonuçlar verecektir. Artan apo B ve normal LDL-C bulunan bir hastada büyük olasılıkla KVH riski artıyordur. Apo B yüksek trigliserid seviyeleri bulunan kişilerde LDL kolesterolün orantısız şekilde daha yüksek çıkmasından dolayı LDL kolesterole göre daha iyi bir gösterge olabilir. Buna karşılık, apo A-I seviyesi 120 mg/dl'nin altında olan hastaların apo A-I seviyesi 160 mg/dl'den yüksek olan hastalara göre KAH riski daha fazladır. LDL'de olduğu gibi HDL'nin kolesterol içeriği de plazma trigliserid seviyesinden etkilenir ve hasta tipleri arasında değişir; yüksek trigliserid seviyeleri olan hastalarda daha düşük seviyede apoA-I beklenir. Bununla birlikte apoA-I seviyeleriyle KVH riski tahmini ilişkisinin HDL'den bağımsız olup olmadığı belli değildir.(6)

Olası aterojenite riski açısından hasta ve kontrol grubu arasında çalışılan apo AI ve apoB100 değerleri ile small dense LDL düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı bulgu gözlenmedi. Bilakis kontrol grubunda apo A düzeylerinde liken hasta grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseklik saptanması, liken planus aterojenite-dislipidemi ilişkisini açıklayamamaktadır.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, VKİ, sigara kullanımı gibi parametreler dikkate alınıp hasta ve kontrol grubu belirlenmesine rağmen aterojenite riski açısından dislipidemi ve apolipoprotein düzeylerindeki anlamlı bozukluğun tespiti için sedanterizm, tiroid fonksiyon bozukluğu, başka sebeple ilaç kullanımı gibi birçok durumun da göz önünde bulundurulması uygun olacaktır.

Hastalarda insülin rezistansı saptanmasına rağmen dislipidemi ve aterojenite açısından lipoprotein düzeylerindeki anlamlı bozukluğu tam olarak ortaya koymak ve yine LP'li hastalarda artan kardiyovasküler risk artışının altında yatan mekanizmaları analiz etmek için daha fazla sayıda hasta ve daha ileriye dönük çalışmalar gereklidir.

SONUÇ

Klinik veya klinik ve histopatolojik inceleme sonucunda liken planus tanısı konulan hastalarda olası aterojenite riskinin ortaya konulması için metabolik sendrom, lipid düzeyleri, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B100 ve small dense LDL düzeylerinin araştırılmasını amaçlayan çalışmamızda hastalığın insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte hastalarda apolipoprotein B100 ve small dense LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilememiştir. Aksine hastalarda bilinmeyen bir mekanizmayla, anti-aterojen olarak işlev gören Apo AI seviyesinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu da hastalıkla ilgili olarak, aterosklerotik kalp hastalığı riski açısından daha fazla çalışma yapılması gerektiğine yorumlanabilir.

Metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hasta sayısı kontrol grubuna kıyasla, oran olarak fazla olsa da bu oran istatistiksel olarak anlamlı görülmediğinden hastalığın metabolik sendroma predispozisyon yarattığı söylenememiştir.

Lipit profili göz önüne alındığında hastalarda kontrol grubuna oranla total kolesterol, trigliserid, LDL, değerlerinde yükseklik tespit edilmesine rağmen bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hiperlipidemisinin ortaya konulması adına daha fazla sayıda hasta ve daha ileriye dönük çalışmalar gerekebilir.

Hastalarda tespit edilen ve insülin rezistansının göstergesi olarak kabul edilen homa-ir değerlerindeki yükseklik hastalarda ileriki yaşamlarında gelişebilecek diyabetes mellitus açısından dikkatli olunması ve bu cihette hastanın takip edilmesi gerektiği sonucunu ortaya koymaktadır.

ÖZET

Liken planuslu hastalarda metabolik sendrom, lipid düzeyleri, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B100 ve small dense LDL düzeylerinin araştırılması

Giriş ve amaç: Liken planus toplumda sık görülebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyonla seyrettiğinden yapılan çalışmalarda hastalığın hiperlipidemi ve bozulmuş glukoz toleransı ile birlikteliği bildirilmiştir. Bu anlamda, çalışmamızda hastalarda son zamanlarda aterojenitenin önemli göstergelerinden sayılan ApoB100, small dense LDL ve ApoAI düzeyleriyle birlikte metabolik sendrom açısından durumlarını inceledik.

Materyal metod: Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Uygulama Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran klinik ve-veya histopatolojik olarak LP tanısı konulan 50 hasta ile 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesinde arteriyel tansiyon, kilo, boy, bel çevresi ölçümü ile vücut kitle indeksi hesaplandı. Rutin olarak hastalarda ölçülen biyokimyasal parametreler (açlık serum insülin, c-peptid, glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) değerleri) kaydedildi. Alınan kitler ile ApoB100, small dense LDL ve ApoAI düzeyleri çalışıldı. NCEP'ye göre metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastalar belirlendi.

Bulgular: Liken planuslu hastaların serum apoB100, small dense LDL düzeyleriyle kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.(apoB100; p:0,871, small dense LDL; p:0,941) Anti-aterojen olarak fonksiyon gören ApoAI düzeyi ise LP hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.(p:0,015) Buna karşılık hastalarda insülin rezistansının göstergesi sayılan homa-ir değerleriyle, c-peptid değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı. (p<0,05) Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom açısından da istatistiksel olarak fark yoktu.

Sonuç: Liken planuslu hastalarda aterojenite açısından risk tespit edilmemiş olup hastalarda literatürle uyumlu olarak ortaya çıkarılan insülin rezistansı açısından hastaların yakından takibi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Liken planus, insülin rezistansı, Homa-ir, Apo AI, Apo B100, small dense LDL, aterojenite,metabolik sendrom

SUMMARY

Researching of metabolic syndrome status, lipids, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B100 and small dense LDL levels in patients with lichen planus

Aim: Lichen planus is a chronic inflammatory disease that is relatively common in the general population. Chronic inflammation is also a component of lichen planus. Association between lichen planus, hyperlipidemia and impaired glucose tolerance has been reported in some studies. In this sense, in this study we examined levels of ApoB100, ApoAI and small dense LDL which are recently considered as important indicators for atherogenicity and the presence of metabolic syndrome in patients with lichen planus

Material and methods: Fifty patients clinically and histopathologically diagnosed with LP and 30 healthy volunteers who admitted to Dermatology Outpatient Clinic of Yüzüncü Yıl University, School of Medicine, Research and Application Hospital were included in this study. Arterial blood pressure, body weight, height and waist circumference were measured and body mass indexes (BMI) were calculated before the beginning of therapy and after treatment in all of the patients and controls. Biochemical parameters, fasting serum insulin, c-peptide, glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), very low density lipoprotein (VLDL), were recorded. ApoB100 small dense LDL, and ApoAI levels were determined using commercially available kits. Patients who met the NCEP criteria for metabolic syndrome were identified.

Results: There was no statistically significant difference in measured Apo B100 and small dense LDL serum levels between the group of patients and the control group (apoB100; $p:0,871$, small dense LDL; $p:0,941$). Apo AI levels that have anti-atherogenic activity were significantly higher in patients with LP ($p: 0,015$). However, HOMA-IR and C-peptide levels that are considered as markers of insulin resistance were significantly higher in LP patients than the controls ($p<0,05$). There was no statistically significant difference between the groups with respect to the metabolic syndrome.

Conclusion: Although a significant risk for atherogenicity was not detected in patients with lichen planus close monitoring is still important for patients since the study revealed insulin resistance which is consistent with the literature data.

Key words: Lichen planus, insulin resistance, HOMA-IR, Apo AI, Apo B100, small dense LDL, atherogenicity, metabolic syndrome

KAYNAKLAR

- 1- Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Elsevier, 2008; 159-80.
- 2-Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus. In: Wolff KGL, Katz SI, Gilchrest BA, et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol. 1, 7th edn. New York: McGraw-Hill, 2008: 244–255.
- 3- Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, García-Mellado V, Cutando A, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;25(12):1398-401.
- 4- Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):198-202.
- 5- Packard CJ. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2003 Oct;31(Pt 5):1066-9.
- 6- Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? *Clin Cardiol*. 2009 Sep;32(9):482-6.
- 7- Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol*. 2009 Jul;48(7):682-94
- 8- Marshman G. Lichen planus. *Australas J Dermatol*. 1998 Feb;39(1):1-11; quiz 12-3. Review. Erratum in: *Australas J Dermatol* 1998 May;39(2):137
- 9- Arısoy E. Lichen planus lezyonlarında dermatoskopik kriterlerin histopatolojik korelasyonu. Uzmanlık tezi. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. 2009

- 10- Kabbash C, Laude TA, Weinberg JM, Silverberg NB: Lichen planus in the lines of Blaschko. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 541-45.
- 11- Santoro A, Majorana A, Bardellini E, et al. NF-kappaB expression in oral and cutaneous lichen planus. *J Pathol* 2003; 201: 466-72.
- 12- Vazquez-Lopez F, Gomez-Diez S, Sanchez J, et al. Dermoscopy of active lichen planus. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1092.
- 13- Ceyhan AM. Başak PY, Akkaya VB, Erturan İ, Ciriş M. Liken Planusun Farklı Klinik Yüzleri: Olgu Sunumu. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007; 14(1)/ 33-36
- 14- Macfarlane AW. A case of actinic lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 65-8.
- 15- Polat M. Tamer E. Öztaş P. Kölükfak Şİ. Yalçın B. Gür G. Üstün H. Allı N. Aktinik liken planus:3 olgu, *Yeni Tıp Dergisi* 2007; 24: 177-179
- 16- Anbar TE, Barakat M, Ghannam SF. A clinical and epidemiological study of lichen planus among Egyptians of al-Minya province. *Dermatol Online J* 2005; 11: 4.
- 17- Metin A, Uğraş S, Çalka Ö. Bir verrüköz ve zosteriform lineer liken planus olgusu. *Türkderm* 2002; 36: 50-53.
- 18- Odom RB, James WD, Berger TG. Lichen planus and related conditions. *Andrews' Diseases of the Skin*. 9. Baskı. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000: 266-283.
- 19- Black MM. Lichen Planus and Lichenoid Disorders. *Textbook of Dermatology*. Ed. Champion RE, Burton JL, Burns D, Breathnach SM. 6'ncı baskı. Milan, Blackwell Science Ltd. 1998: 1899-1926.
- 20- Serarslan G, Hakverdi S. Blaschko Çizgileri Dağılımlı iki Lineer Liken Planus Olgusu. *Türkderm* 2008; 42: 28-30

- 21- Badri T, Kenani N, Benmously R, Debbiche A, Mokhtar I, Fenniche S. Isolated genital annular lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2011;20(1):31-3
- 22- Ohta Y, Yonemoto K, Asai T, Yaguchi A. Lichen planus annularis: an immunohistochemical study. *J Dermatol.* 1992;19:414-9.
- 23- Nagao K, Chen KR. A case of lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome. *J Dermatol.* 2006 Mar;33(3):187-90
- 24- Gu GM, Martin MD, Darveau RP, Truelove E, Epstein J. Oral and serum IL-6 levels in oral lichen planus patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Dec;98(6):673-8.
- 25- Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician.* 2011 Jul 1;84(1):53-60.
- 26- Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(1):86-122.
- 27- Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji 3.Baskı.* 2008; 765–795.
- 28- Goldstein AT, Metz A. Vulvar lichen planus. *Clin Obstet Gynecol.* 2005 Dec;48(4) : 818-23.
- 29- Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther.* 2004;17:38–46.
- 30- Falco OB, Plewig G, Wolff HH, et al. Erythematopapular Squamous Diseases. *Dermatology.* 2. Baskı, New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000; 571-647.
- 31- Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol.* 1998 Dec;134(12):1521-30.

- 32- Bollag W, Ott F. Treatment of lichen planus with temarotene [letter]. *Lancet*. 1989; 2:974.
- 33- Shareeah AA, Masri M. cyclosporine treatment in lichen planus, *THA gulf journal of dermatology* (1994) 1:2
- 34- Bhuiyan I, Wahab M A. Ali A. Sultana A , Siddique RU, Hawlader AR., Monamie NS. Comparative efficacy of hydroxychloroquine and griseofulvin in the treatment of lichen planus *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2010; 20: 79-83.
- 35- Carozzo M, Thorpe R. oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol*. 2009; 58: 519-37
- 36- Carbone M, Goss E, Carozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, Gandolfo S. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003 Jul; 32(6): 323-9.
- 37- Camisa C, Popovsky JL. Effective treatment of oral erosive lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1442–1443.
- 38- Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, et al. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 573–577.
- 39- Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007; 156: 553–556.
- 40- Heffernan MP, Smith DI, Bentley D, et al. A single-center, open-label, prospective pilot study of subcutaneous efalizumab for oral erosive lichen planus. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 310–314.
- 41- İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 2008 : 6 (3) : 168 -174
- 42- Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E. Metabolik Sendrom

Kılavuzu. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.2009

43- National heart,lung and blood institute. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication No. 02-5215 September 2002

44- Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO /NCD/NCS / 99.2

45- Petrucelli OM. The Metabolic Syndrome, Northeast Florida Medicine 2008 Vol. 59, No. 3:18-21

46- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, Stress, And Diabetes. J Clin Invest. 2005;115(5):1111–9.

47- Sopasakis VR, Nagaev I, Smith U. Cytokine Release From Adipose Tissue Of Nonobese Individuals. Int J Obes 2005;29(9):1144–7.

48- The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation, 2006

49- Görpe U. Metabolik sendrom, İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu.18 - 19 Aralık 1997.İstanbul. s. 47-51

50- Isıldak M. Güven GS. Gurlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35:96-99)

51- Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. Arq Bras Cardiol. 2007 Jun;88(6):e187-90.

52- Altan onat- Türk Halkında Lipid, Lipoprotein ve Apolipoproteinler. Tekharf.org/images/2009/ bolum4.pdf

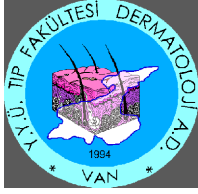
- 53- Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Editörler: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, WB Saunders Company, Philadelphia, 3.baskı, 809-861, 1999.
- 54- Bachorik PS, Denke MS, Stein EA, Rifkind B: Lipids and Dyslipoproteinemia, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Editör: John Bernard Henry, WB Saunders Company, Philadelphia, 20.baskı, pp. 223-248, 2001.
- 55-Naito HK : Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. Clinical Chemistry, Editörler: Lawrence Kaplan , Amadeo J.Pesce , Steven C.Kazmierczak, Mosby, 4.baskı, pp.603- 638,2003.
- 56- Bhagavan NV: Plasma Lipoproteins. Medical Biochemistry. 4th edition, Harcourt Academic Press, pp.429-452, 2002.
- 57- Mayes PA: Lipid Taşınması ve Depolanması. Harper'ın Biyokimyası, Editörler: Robert K.Murray, Peter A.Mayes, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell, Appleton & Lange, Çevirenler:Gülriiz Menteş, Biltan Ersöz, 22.baskı , Barış Kitabevi, pp.292-326,1993.
- 58- Roheim PS, Asztalos BF: Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. Clin Chem 1995;41:147-152.
- 59- Walldius G, Jungner I. Apolipoproteins are new and better risk indicators of myocardial infarction. Lakartidningen. 2004; 101: 1188-94.
- 60- Bolibar I, Von Eckardstein A, Assmann G, Thompson S, ECAT Angina Pectoris Study Group – European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Short-term prognostic value of lipid measurements in patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. Thromb Haemost. 2000; 84: 955-60.
- 61- Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. QJM. 2006; 99: 277-87.
- 62 Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Genetics of apolipoprotein B and apolipoprotein AI and premature coronary artery disease. J Intern Med. 2006; 259: 473-80.

- 63- Sharma SB, Garg S. Small dense LDL: risk factor for coronary artery disease (CAD) and its therapeutic modulation. *Indian J Biochem Biophys.* 2012 Apr;49(2):77-85.
- 64- Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002 Sep;43(9):1363-79
- 65- Berneis K, Rizzo M. LDL size: does it matter? *Swiss Med Wkly.* 2004 Dec 18;134(49-50):720-4.
- 66- Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, Austin MA, Motulsky AG, Brunzell JD. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jul 1;23(7):1289-94
- 67-Bossé Y, Vohl MC, Després JP, Lamarche B, Rice T, Rao DC, Bouchard C, Pérusse L. Heritability of LDL peak particle diameter in the Quebec Family Study. *Genet Epidemiol.* 2003 Dec;25(4):375-81)
- 68- Vakkilainen J, Pajukanta P, Cantor RM, Nuotio IO, Lahdenperä S, Ylitalo K, Pihlajamäki J, Kovanen PT, Laakso M, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Genetic influences contributing to LDL particle size in familial combined hyperlipidaemia. *Eur J Hum Genet.* 2002 Sep;10(9):547-52.
- 69- Rizzo M, Barbagallo CM, Severino M, Polizzi F, Onorato F, Noto D, Cefalù AB, Pace A, Marino G, Notarbartolo A, Averna RM. Low-density-lipoprotein peak particle size in a Mediterranean population. *Eur J Clin Invest.* 2003 Feb;33(2):126-33.
- 70- Naganuma R, Sakurai M, Miura K, Yoshita K, Morikawa Y, Kido T, Ueshima H, Nakagawa H, Stamler J. Relation of long-term body weight change to change in lipoprotein particle size in Japanese men and women: the INTERMAP Toyama Study. *Atherosclerosis.* 2009 Sep;206(1):282-6.

- 71- Scheffer PG, Teerlink T, Heine RJ. Clinical significance of the physicochemical properties of LDL in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2005 May;48(5):808-16
- 72- Soran H, Durrington PN. Susceptibility of LDL and its subfractions to glycation. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Aug;22(4):254-61
- 73- Nakanishi N, Ma suo Y, Yoneda H, Nakamura K, et al. Validity Of The Conventional Indirect Methods Including Friedewald Method For Determining Serum Low Density Lipoprotein Cholesterol Level: Comparison With The Direct Homogeneous Enzymatic Analysis. *J Occup Health* 2000;42:130–137.
- 74- Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt H et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:430–4.
- 75- Meller S, Gilliet M, Homey B. Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. *J Invest Dermatol* 2009; 129:315–19.
- 76- Rocha-Pereira P, Santos-Silva S, Rebelo I et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303:33–9.
- 77- Neimann AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829–35.
- 78- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 2):ii18–23.
- 79- Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Mühlhöfer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Häring H. Tumor necrosis factor- α - and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest*. 1996 Mar 15;97(6):1471-7.
- 80- Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003 Dec;27 Suppl 3:S53-5.

- 81- Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Mellado VG, Naranjo-Sintes R. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med.* 2011 Jun;124(6):543-8.
- 82- Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2009 Sep;161(3):626-9
- 83- Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298:321–8.
- 84- Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:78454.
- 85- Esteve E, Ricart W, Fernández-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr.* 2005;24:16-31.
- 86- Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral.* 2002 Mar-Apr;7(2):121-9.
- 87- Nigam PK, Sharma L, Agrawal JK, Singh G, Khurana SK. Glucose tolerance studies in lichen planus. *Dermatologica.* 1987;175(6):284-9.
- 88- Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;23(4):580-5.

EK 1: Liken planus takip formu



LİKEN PLANUS HASTA TAKİP FORMU

HASTANIN

Adı soyadı:

Memleketi:

Yaşı cinsiyeti:

Dosya no:

Mesleği:

Telefon no:

Medeni hali:

BOY:

VA:

TA:

Belçevresi:

Sigara kullanıyor mu?:

Ailesinde veya kendisinde HT, DM hikayesi:

HT için kullandığı ilaçlar:

Kolesterol yüksekliği var mı?

İlaç kullanıyor mu:

Hastalığın tipi:

- Papül-plak, Anular Linear Hypertrofik Atrofik Vezikülo-bülloz Erosive ve ülseratif
- Foliküler Aktinik Palmar-plantar Zosteriform

Mukozal tutulum:

retiküler, atrofik (eritematöz) ve eroziv (ülser, büllöz)

Tırnak tutulumu:

longitudinal çizgiler, kahverengi pigmentasyon,
pterijium, atrofi, çabuk kırılabilirlik, diğer

Histopatoloji (biyopsi tarih-no):

Laboratuvar: