



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**LİKEN PLANUSLU HASTALARDA
ARTMIŞ ATEROSKLEROZ RİSKİNİN KAROTİS
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE NABİZ DALGA HIZI
ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Saliha KOÇ

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**LİKEN PLANUSLU HASTALARDA
ARTMIŞ ATEROSKLEROZ RİSKİNİN KAROTİS
İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI VE NABİZ DALGA HIZI
ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Saliha KOÇ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ertan YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2013.04.0103.008 Proje No ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Şekiller Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. LİKEN PLANUS İÇİN GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyopatogenez	4
2.3.1. Etyoloji	4
2.3.2. Patogenez	5
2.4. Klinik	8
2.5. Sınıflama	9
2.5.1. Şekline göre	9
2.5.2. Morfolojik özelliğine göre	9
2.5.3. Yerleşim yerine göre	12
2.6. Laboratuvar Bulguları	16
2.7. Histopatoloji	16
2.8. Prognoz ve Klinik Seyir	17
2.9. Maliniteye Dönüşüm	18
2.10. LP ile İlişkili Hastalıklar	18
2.11. Ayırıcı tanı	19
2.12. Tedavi	20
2.12.1. Mukozal LP tedavisi	20
2.12.2. Kutanöz LP tedavisi	22
2.13. Ateroskleroz	24
2.3.1. Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri	24
2.14. Nabız Dalga Hızı	26
2.14.1. Nabız dalga hızını etkileyen faktörler	26
2.15. Karotis İntima Media Kalınlığı	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	29
3.2. Nabız Dalga Hızı Ölçümü	30
3.3. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü	30
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	41
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT	43
9. KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
ATP	Erişkin tedavi paneli
DM	Diabetes mellitus
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HBV	Hepatit B virüsü
HCV	Hepatit C virüsü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HPV	İnsan papilloma virüsü
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İMK	İntima media kalınlığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LP	Liken planus
LPP	Liken planoplaris
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
LFA	Lökosit fonksiyon ilişkili antigen
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MMP 9	Matriks metalloproteinaz
NCEP	Ulusal kolesterol eğitim programı
NDH	Nabız dalga hızı
TG	Trigliserit
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF	Tümör nekroz faktörü
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Sağ maksimum KİMK karşılaştırılması	34
4.2. Sol maksimum KİMK karşılaştırılması	35
4.3. Sağ ortalama KİMK karşılaştırılması	35
4.4. Sol ortalama KİMK karşılaştırılması	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. LP ve kontrol grubunun demografik verileri	33
4.2. LP ve kontrol grubunun laboratuvar verileri	33
4.3. LP ve kontrol grubunun KİMK ölçüm verileri	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP), deri, deri ekleri ve mukozaları tutan inflamatuvar bir hastalıktır (1). Ortalama insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir fakat toplumda görece sık görülen bir hastalıktır.

Etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, T hücre aracılı inflamatuvar bir bozukluğu yansıttığına inanılır. İnflamasyon lipid metabolizmasını yüksek dansiteli lipoproteini (HDL) düşürüp trigliseritleri (TG) artırarak bozar. Kronik inflamasyondaki bu lipid bozuklukları, dislipidemiyle ilişkili kardiyovasküler riskte artışa neden olur (2).

LP gibi kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis, hipertansiyon, diyabet, obezite, metabolik sendrom, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk etkenlerinde artışla ilişkilidir (3-5). Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interleukin (IL)-2, IL-6 gibi sitokinlerin, bu hastalarda lipid düzeyini artırdığı düşünülmektedir. Ayrıca, TNF- α ve interferon gamanın (IFN- γ) LP deri lezyonlarında yüksek olduğu gösterilmiştir (2).

LP'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda plazma lipid düzeylerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Bu durum, LP'li hastaları ateroskleroz ve bunun komplikasyonları açısından riskli kılmaktadır. Bu hastalıkta görülen kronik inflamasyon, aterosklerozun patogenezindeki geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak veya sinerjistik şekilde etki edebilir. Artan kardiyovasküler morbidite ve mortalite nedeniyle LP'li bireylerin, ateroskleroz gelişimi açısından non invaziv testler ile incelenmesi; ileride oluşabilecek aterosklerotik komplikasyonların önüne geçmek anlamında önem taşımaktadır.

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan postmortem çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı tesbit edilmiştir. Bu nedenle ultrasonografik olarak karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçüm yönteminin son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların uzun süreli prognozunun tayininde kullanılması önerilmektedir (7). Ayrıca, psoriasis başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklar ile ateroskleroz arasındaki ilişki KİMK yöntemi kullanılarak çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (8).

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (miyokard infarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (9). Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi progresyonun önlenmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler KİMK'nın artması ve arterlerde vazodilatör fonksiyonların bozulmasıdır (10).

Çalışmamızda Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında LP tanısıyla takip edilen hastalarda KİMK ve nabız dalga hızı (NDH) ölçümü yapılarak ve benzer yaş-cinsiyetteki sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak subklinik ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler riskin varlığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Liken planus (LP) deri, deri ekleri ve mukozaları tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak 1869 yılında Erasmus Wilson tarafından tanımlanmıştır (1). Yunanca *leichen* “ağaç yosunu” ve Latince *planus* “yassı/düz” kelimelerinden köken alır. LP’nin tipik deri lezyonu mor renkli, üzeri düz, poligonal papüllerdir. Dört P “Purple, Poligonal, Pruritik, Papül” liken planusa özgü semptom ve deri bulgularını hatırlamak için sıklıkla kullanılan kısaltmadır. Günümüzde LP’nin klinik sınıflaması lezyonların şekline, morfolojisine ve tutulan anatomik bölgeye göre yapılmaktadır (11). Birçok farklı klinik formu olan hastalığın karakteristik histopatolojik özellikleri görece aynı kalır.

2.2. Epidemiyoloji

LP’nin insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir, fakat görece sık görülen bir hastalıktır. Ortalama prevalansın genel nüfusun yüzde biri civarında olduğuna inanılmaktadır. Dünya genelinde %0,14-1,27 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Irksal bir predileksiyon / eğilim gözlenmemektedir (12,13). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı kırklı yaşlardır, her yaşta görülse de en sık görüldüğü yaş grubu 30-60 yaşları arasındır (12). Cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktur. Az sayıda çalışmada kadınlarda biraz daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14,15). Kadınlar genellikle hastalıktan 50-60 yaşlarında etkilenirken erkeklerde daha erken yaşlarda görülür ve erkeklerde 20’li yaşlardan 60’lı yaşlara sabit bir oranda ilerlerken kadınlarda yaşla birlikte bir artış görülür, hastalık 60’lı yaşlarda zirve yapar. LP yaşlılarda nadirdir (12,15). Çocuklarda da nadir görülür ve toplam olguların %1’i ile 4’ünü oluşturur (16,17). LP genellikle sporadik olmasına rağmen çocukluk çağı LP serilerinde %1 ile %4,3 arasında ailesel olgular bildirilmiştir (16,18). Bildirilen ailesel LP olguları 100’den azdır ve ailesel olgularda hastalık daha erken yaşta başlama, daha uzun süreli ve daha şiddetli seyretme eğiliminde olup ataklar da sık görülmektedir (19,20). Bazı yazarlar ailesel formu kendine özgü bir deri hastalığı olarak değerlendirmektedir. Ailesel

LP'de HLA-B7, -Aw19, -B18 ve -Cw8 gibi birçok farklı HLA artmış sıklıkta bildirilmiştir. Ailesel olmayan LP'de ise HLA-3, -A5, -A28, -B8, -B16 ve -Bw35 daha sıktır (21). Ancak, ailesel LP ile HLA fenotipleri arasında kesin bir ilişki kurulamamıştır (22).

2.3. Etyopatogenez

LP'nin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır.

2.3.1. Etiyoloji

Etiyolojide; genetik yatkınlık, dental materyaller, ilaçlar, bakteriyel ve viral enfeksiyöz ajanlar, otoimmünite, immün yetmezlik, gıda alerjileri, stres, alışkanlıklar, travma, diabetes mellitus, malign neoplaziler ve bağırsak hastalıkları suçlanmıştır (23).

İlaçlar ve metal gibi kontakt duyarlandırıcılar hapten gibi davranıp immünolojik cevaba neden olabilirler. Oral likenoid reaksiyon olan hastalarda dental amalgamda bulunan inorganik cıvaya karşı artmış lenfosit aktivitesi saptanmıştır. Cıva ve olasılıkla altın gibi diğer metallerle düşük derecede uzun süreli karşılaşma lenfositik reaksiyonu uyarak LP kliniğine neden olabilir. LP oluşumunda enfeksiyonların rolü ise yıllarca tekrar tekrar ortaya atılmıştır. Ancak, LP ile sifiliz, amebiazis, kronik sistit, insan papilloma virüsü (HPV) ve Helikobakter pilori arasındaki moleküler ilişki kanıtlanamamıştır (11).LP ile hepatit B virüsü (HBV) arasında da güçlü bir ilişki gösterilememiştir. Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun LP oluşumunu tetiklediği ise tartışmalıdır. Güney Avrupa'daki LP hastalarında HCV prevalansı %16-29 arasında yüksek bulunmuştur (24,25). Diğer yandan Kuzey Avrupa ve Birleşik Devletlerde yapılan birçok çalışmada ilişki kanıtlanamamıştır. Bunun nedeni hastalığa duyarlılığı arttıran genetik faktörler ve belirli coğrafik alanlarda belirli HCV genotiplerinin sık görülmesi olabilir (26,27).

Emosyonel faktörler de LP oluşumunda sıklıkla suçlanmıştır. Hastalar tetikleyici faktör olarak psikolojik travma veya stres bildirmektedirler. Ancak, emosyonel stres ile LP gelişimi arasında ilişki saptanamamıştır (15).

2.3.2. Patogenez

Patogenezde ise bazal tabakadaki keratinositlere karşı gelişen T hücre aracılı immün reaksiyon önemli rol oynar.

a) Antijen spesifik hücre aracılı immün cevap

LP spesifik antijenlerin niteliği bilinmemektedir. Teorik olarak otoreaktif peptid olabilirler ve bu LP'yi otoimmün bir hastalık yapar. Bunun dışında; egzogen antijen, yapısı değişmiş protein, ilaç, kontakt alerjen, viral veya enfeksiyöz ajanlar ya da henüz tanımlanmamış immünolojik hedefler olabilirler. Genetik olarak yatkın bireylerde doğal immün cevabın egzogen uyarılar ile aktive edilmesi LP gelişimini tetikleyebilir (28).

LP spesifik antijen tanıma: Hastalığın gelişiminde hem $CD4^+$ yardımcı T hücreleri, hem de $CD8^+$ sitotoksik T hücreleri aktive olurlar. Hem epitel içindeki hem de hasarlı bazal keratinositlere komşu LP infiltratının içindeki T hücrelerinin önemli çoğunluğunu ise aktif $CD8^+$ sitotoksik T lenfositler oluşturur (28,29). Erken dönem lezyonlarda antijen sunan hücreler, temelde Langerhans hücreleri, sayıca artmıştır. Bu hücreler keratinositler tarafından yoğun miktarda salgılanan sitokinler tarafından bölgeye çekiliyor olabilirler (15). Langerhans hücreleri veya keratinositler major histokompatibilite kompleksi (MHC)-2 molekülü ile $CD4^+$ yardımcı T hücrelerine antijen sunarlar ve $CD4^+$ yardımcı T hücreler IL12'nin de etkisi ile aktive olurlar. Oral LP'de fazla sayıda bulunan Langerhans hücrelerinde MHC-2 ekspresyonu yüksektir. Lezyonel keratinositlerden MHC-1 molekülü ile sunulan LP spesifik antijen ise $CD8^+$ lezyonel T hücreleri tarafından tanınmaktadır. $CD4^+$ yardımcı T hücrelerinin LP patogenezindeki yeri henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak bu hücreler $CD8^+$ sitotoksik T hücreleri aktive edebilirler. Bunu $CD4^+$ yardımcı T hücrelerinden salınan IL2 ve IFN- γ ile $CD4^+$ yardımcı T hücrelerin eksprese ettiği RCA (request for cytotoxic activity) reseptörü ve $CD8^+$ sitotoksik T hücrelerin eksprese ettiği RCA etkileşimi aracılığı ile yaparlar (11,28,29).

Sitotoksik T lenfosit aktifleşmesi: LP spesifik antijen tanımanın ardından $CD8^+$ sitotoksik T lenfositler aktive olur ve lezyonlu bölgede oligoklonal nadiren monoklonal olarak çoğalırlar. Aktive lenfositler IL2, IL4, IL10, IFN- γ , TNF- α , transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β_1 gibi daha fazla lenfosit ve diğer

immün hücreleri gelişecek lezyon bölgesine çekecek ve biyolojik aktivitelerini düzenleyecek sitokin ve kemokinler salgırlar (11). Oral LP çalışmalarından elde edilen veriler bu bilgiyi desteklemektedir (23). Hem proinflatuvar hem de antiinflatuvar sitokinler aynı anda üretilirler. Lenfositik aktifleşme ve baskılanma arasındaki denge hastalığın klinik davranışını belirler. IFN- γ antijen tanıma aşamasında CD4⁺ yardımcı T hücreler tarafından üretilir, keratinositleri lenfotoksin- α ve TNF- α üretmek için uyarır ve MHC-2 ve Fas ekspresyonunu, hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-1, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ekspresyonunu artırır (11,15). Bu MHC-2 ile sunulan LP spesifik antijenle CD4⁺ yardımcı T hücreler arasındaki etkileşimi artırır. Oral LP hastalarının tükürüklerinde IFN- γ ve IL4 seviyeleri yüksek bulunmuştur. ICAM-1, lenfosit yüzeyindeki lökosit fonksiyon ilişkili antijen (LFA)-1'in ligandıdır, bu lenfositlerin antijen sunan hücreler ile etkileşimini daha da artırır. Böylelikle keratinositler T hücre aracılı yıkımın hedefi haline gelirler (15). Bunlar dışında LP lezyonlarında laminin V, kollajen tip IV ve VII artmıştır, lenfosit yüzeyindeki β_1 integrine ligand olarak görev alırlar. Bu süreç apoptozis, bazal membran hasarı ve kalınlaşması, subepidermal ayrışma oluşumu ile sonuçlanır. TNF- α , lezyonlu bölgedeki T hücrelerinin matriks metalloproteinaz (MMP)-9 mRNA ekspresyonunu artırarak bazal membran hasarını daha da artırır. Keratinositler de IL1 β , IL4, IL6, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve TNF- α üretimi ile cevap verirler. Bu sitokinler dokudaki makrofajları ve periferik kandaki mononükleer hücreleri daha da aktive eder, hücre yüzeyi adezyon moleküllerini ve göç aktivitelerini artırır. Keratinositler tarafından üretilen sitokinler aynı zamanda spesifik keratin gen aktifleşmesini de artırır (11).

Keratinosit apoptozisi: Keratinosit apoptozisini tetiklemek için aktive CD8⁺ sitotoksik T hücrelerin tam olarak hangi mekanizmayı kullandığı bilinmemektedir. Olası mekanizmalar; T hücre tarafından üretilen TNF- α 'nın keratinosit yüzeyindeki TNF- α R1 reseptörüne bağlanması, T hücre yüzeyindeki Fas ligandın (CD95L) keratinosit yüzeyindeki Fas'a (CD95) bağlanması, T hücresi tarafından üretilen granzimin keratinositlere perforin tarafından membranda oluşturulan porlar sayesinde girmesidir. Tüm bu mekanizmalar keratinositteki kaspaz kaskadını aktive edebilir ve keratinosit apoptozisi ile

sonuçlanır (28). Hem kutanöz, hem de oral LP hastalarında çoğu kez Kaspaz 3 seviyesi yüksek bulunur (30).

b) Non-spesifik immün cevap

Bazal membran hasarı: Keratinositler, kollajen tip IV ve laminin V üreterek bazal membran yapısına katkıda bulunurlar. Apoptotik keratinositler ise bu görevini yerine getiremez ve bazal membranda hasarlar oluşur. Bazal membran hasarı ise apoptozisi tetikleyebilir ve bu kısır döngü hastalığın kronik seyrinin altında yatan mekanizma olabilir. Bunun dışında hasarlı epitelin hemen altındaki non-spesifik T lenfositler bazal membran hasarı ile epitel içine göç edebilirler (28,31).

Matriks metalloproteinazları: MMP'ler çinko içeren endo-peptidaz ailesidir. TNF- α , lezyonlu bölgedeki T hücrelerinin MMP-9 mRNA ekspresyonunu ve MMP-9 aktivitesini artırır. LP lezyonundaki T hücrelerin periferik kandakilere göre daha yüksek MMP-9 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (32). Bu, bazal membran hasarına yol açarak keratinositlerdeki hücre yaşam sinyalini engellediğini ve apoptozisi tetiklediğini destekler (11).

Mast hücre artışı: Oral LP'de mast hücre yoğunluğunun ve degranülasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Bu durum proinflatuar sitokinlerin salınımına neden olur (32).

Otoimmünite: LP patogeneğinde otoimmün reaksiyonun yer alabileceğini ön gören 4 hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar; immünsupresif etkili TGF- β_1 eksikliği, keratinosit aracılı T hücre apoptozisinin eksikliği, Langerhans hücrelerinin apoptotik keratinositler ile maturasyonu ve artmış ısı şok proteinleri ekspresyonudur (28,31).

Gen cevapları: Son zamanlarda yapılan mikroarray çalışmalarda LP, artmış INF1 gen ekspresyonu ve spesifik sitokin ekspresyon paterni ile atopik dermatit, psoriasis ve normal deriden ayrılmıştır (33). CXCR3 ligandı olan CXCR9 LP için önemli bir işarettir. Skatrisyel alopeside, özel olarak LPP'de, mikroarray çalışmalar PPAR gama ekspresyonunun kaybını göstermektedir (34).

2.4. Klinik

LP'nin primer lezyonu parlak, üzeri düz, poligonal ve mor renkli, kaşıntılı küçük papüllerdir. Bazen merkezinde küçük umblikasyon görülebilir. Papüller tek tek yerleşebileceği gibi genellikle gurubedir ve birleşme eğilimi gösterirler. Lezyonlar deri çizgileri ile sınırlanmıştır ve bu poligonal şeklini verir. Lezyonun üzerinde ince, şeffaf ve yapışık kepek fark edilebilir. Çoğu iyi gelişmiş papülün üzerinde 1895 yılında Louis-Frédéric Wickham'ın kendi adıyla tanımladığı beyaz punktat veya ince retiküler ağ şeklinde "Wickham çizgileri" görülür. LP için karakteristik olan bu görüntü granüler tabakanın fokal kalınlaşması sonucu keratohyalin granüllerinin yoğun bir şekilde ışığı yansıtmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Büyütme mercekleri veya portatif dermoskoplar ile yağ, xilen veya su uygulaması ile daha kolay görülebilir. Lezyonlar genellikle ekstremitelerde bilateral ve simetrik olarak dağılır. LP papülleri genellikle fleksural bölgelerde ortaya çıkar. El bileği iç yüzü en sık tutulumun görüldüğü bölgedir. LP lezyonları sıklıkla kollarda volar, bacaklarda ekstansör yüzlerde ortaya çıksa da sırt, gövde ve boyun bölgesi de tutulabilir. Klasik olgularda yüz genellikle korunur ve palmo-plantar tutulum oldukça nadirdir. Diğer etkilenen bölgeler arasında oral ve genital mukoza yer alır. İnverse LP ise genellikle aksilla, kasık ve meme altlarını tutar (35,36,37).

LP oldukça kaşıntılı bir dermatoz olmasına rağmen bazı olgular asemptomatiktir. Kaşıntının şiddeti genellikle tutulumun yaygınlığı ile ilişkilidir ve jeneralize formda daha şiddetli kaşıntı görülür. Bunun istisnası hipertrofik LP'dir, daha lokalize fakat oldukça kaşıntılıdır. Bu şiddetli kaşıntı LP hastalarının %80 kadarını etkileyebilir (14,38). Oral tutulum erozyon ve ülser gelişmedikçe genellikle asemptomatiktir (11). Erozyon ve ülserler ise oldukça ağrılıdır. Akut evrede kaşıntı ve travma izomorfik (Koebner fenomeni) yanıtı neden olur. Hastalığın akut döneminde LP hastalarının %50'sinde Koebner fenomeni görülebilir (14). İlginç olarak yoğun kaşıntıya rağmen ekskoriasyonlar ve impetijinizasyon nadirdir, çünkü hastalar kaşırmaktan çok ovalamaya eğilimlidir. Genellikle hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir ve bu ten rengi koyu olan kişilerde daha belirgindir. Hipopigmentasyon ve atrofi de nadiren lezyonların gerilemesinden sonra gelişebilir (35).

Çocukluk çağında görülen LP, erişkinde görülen ile klinik ve histopatolojik olarak aynı özellikleri gösterir (39).

2.5. Sınıflama

Klinik sınıflama lezyonların şekillerine, morfolojik özelliklerine ve lezyonların yerleşim yerlerine göre yapılır.

2.5.1. Şekline göre

a) Annüler LP

LP hastalarının yaklaşık %10'unda görülür. LP'nin bu klinik tipi, ayrı papüllerin halka şeklinde birleşmesi sonucu veya daha az sıklıkla papülün merkezinden iyileşerek etrafa genişlemesi ile oluşur (40). Bazen plak iyileşirken merkezinde atrofiye neden olabilir Siyah ırkta daha sık görülür. Sıklıkla penis ve skrotumda ortaya çıksa da, iki üç santimi bulan büyük lezyonlar gövde ve ekstremitelere yerleşebilir. Anüler LP'li hastaların çoğu asemptomatiktir. Aktinik LP de çoğu zaman anüler şekillidir (41).

b) Lineer LP

LP papülleri travmaya sekonder olarak lineer paternde oluşabilir. Nadiren olguların %0,2'sinden azı spontan olarak lineer dizilim gösterir ve genellikle ekstremitelerde Blaschko çizgilerini izler. Spontan oluşumun postzigomatik mutasyonlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mutasyonun LP oluşumuna zemin hazırlayan bir geni etkileyerek daha duyarlı keratinosit klonlarının oluşumuna neden olduğu düşünülüyor. Literatürde ilaca bağlı lineer LP olguları da bildirilmiştir (42,43). Çocuklarda ve ergenlerde daha sık görülür. Lezyonun uzunluğu birkaç santim ile sınırlı olabileceği gibi segmental veya zosteriform da olabilir (35,44).

2.5.2. Morfolojik özelliğine göre

a) Hipertrofik LP (verrüköz LP)

Hipertrofik LP, tipik olarak bacakların ön yüzünde ve interfalangeal birleşim yerlerinde görülür. LP'nin en kaşıntılı formlarındandır. Lezyonlar kalın, mor veya kırmızı-kahverengi renkli ve hiperkeratotiktir. Nadiren verrüköz plaklar gelişebilir. Foliküler indurasyon ve tebeşir gibi kepekler görülebilir. Bu tip genellikle skar oluşumu ve hipo-hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir. Sıklıkla hastalarda kronik venöz yetmezlik vardır. Hipertrofik LP lezyonlarında

muhtemelen diğer karsinogenik faktörlerin de etkisi ile skuamöz hücreli karsinom gelişebildiği bildirilmiştir (45,46).

b) Atrofik LP

Atrofik LP nadir görülen formlardandır. Az sayıda iyi sınırlı, merkezinde yüzeysel atrofi görülen, beyaz-mavi papül veya plaklarla karakterizedir (38). Atrofik lezyonların yanında hastada diğer LP lezyonları da görülebilir. Bu nedenle atrofik LP ayrı bir alttip mi yoksa diğer LP formlarının gerilemiş son evresi mi kesin sonuca varılamamıştır. Lezyonlar genellikle birkaç milimetre genişliğindedir ancak, birleşerek geniş plaklar oluşturabilirler. En sık alt ekstremiteler ve gövdede yerleşir. Lezyonlar çoğu zaman liken skleroatrofığe benzer, fakat histopatolojik özellikler tanısaldır (11,15).

c) Bullöz LP

LP'da vezikül ve bül oluşumu nadirdir. Genellikle ekstremitelerde, en sık bacakta görülür. Buller uzun süreli LP lezyonunun üzerinde, yoğun likenoid inflamasyon ve keratinositlerdeki yaygın likenifikasyon dejenerasyonu sonucu oluşur. Çok sayıda küçük grube veziküller veya bazen büyük gergin buller görülür (38,47,48). Buller nadiren normal görünümlü deriden de gelişebilir. Hastalığın akut alevlenme evresinde aniden oluşabilir ve birkaç ay içerisinde genellikle geriler. Oral LP üzerinden gelişen buller ağırlı erozyonlara dönüşebilir. Histopatolojik incelemede tipik özelliklere ek olarak subepidermal ayrışma görülür. Normal deri üzerinden gelişen buller LP pemfigoides için daha karakteristiktir, direk ve indirek immünfloresan yöntemlerle bu iki hastalığın ayrımı yapılmalıdır (11).

d) Eroziv / ülseratif LP

Kronik ağırlı bül ve ülserasyonlara sıklıkla skatrisyel sekelin de eşlik ettiği nadir görülen bir LP formudur. En sık ayaklarda, özellikle plantar bölgede ve parmak aralarında görülür (49-51). Gövde ve perianal bölgeye yerleşen sadece birkaç olgu bildirilmiştir (40,52). Tipik olarak oldukça ağırlıdır ve yürümeyi engelleyebilir (35). Kronik ve geç iyileşen lezyonlardır. Ek olarak klasik deri lezyonlarının yanında hastalarda tipik tırnak ve mukoza tutulumu da görülmesi tanıya yardımcıdır. Ayak tırnağının kalıcı kaybı ve skatrisyel alopesi sık görülür. Ülseratif LP lezyonlarından yassı hücreli kanser gelişebilir (53).

e) Foliküler LP

Foliküler LP aynı zamanda Liken planopilaris (LPP), LP folikülaris, LP peripilaris, LP aküminatus olarak bilinir. Tek başına veya diğer kütanöz ve/veya mukozal LP formları ile birlikte olabilir. Klinik olarak grube veya yaygın eritemli foliküler papüllerde keratoz görülebilir (54,55). Saçlı deri, aksilla, kasık, skrotum ve ekstremitelerin fleksural yüzü tercih ettiği alanlardır. Foliküler LP saçlı deriye yerleştiğinde skatrisyel alopesiye neden olur.

Graham – Little – Picardi-Lassueur sendromu (veya Graham – Little-Feldman sendromu); deride ve/veya saçlı deride foliküler LP, saçlı deride multifokal skatrisyel alopesi ve aksilla ve pubik alanda skar yapmayan alopesi birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Ailesel yatkınlık görülür ve kadınlarda daha siktir (11,35).

f) LP pigmentozus

Güneşe maruz kalan alanlarda ve kıvrım alanlarında hiperpigmente, koyu kahverengi maküller ile karakterize formdur. Yaygın, perifoliküler, lineer ve zosteriform dağılımlarının dışında Blaschko çizgilerini veya bacakta saphenous ven varisini takip edebilir (56,57). Koyu ten rengine sahip kişilerde oluşma eğilimindedir. Histopatolojik incelemede atrofik epidermis, bazal tabakada vaküoler değişiklikler, az miktarda lenfositik likenoid infiltrat ve pigment inkontinansı görülebilir. Ashy dermatozu ile oldukça benzerdir. İnflamatuvar evrenin minimal olduğu olgularda hastalığın tek bulgusu pigmentasyon olabilir (11).

g) Aktinik LP

LP aktinikus, LP subtropikus, LP tropikus, yaz mevsimi aktinik likenoid erupsiyonu, LP atrofikus anülaris ve likenoid melanodermatoz olarak bilinir. İlkbahar ve yaz aylarında güneş ışınlarının etkili olduğu tropikal ve subtropikal bölgelerde, özellikle orta doğudaki genç erkeklerde daha sık görülür. Tipik olarak güneşe maruz kalan alanlar; yüz, el dorsali, kollar ve ense etkilenir. Papüller viole-kahverengi rengi ile hiperpigmente ve iyi sınırlıdır. Anüler lezyonlar siktir, pigmente ve lineer formlar da görülür (58,59). Kaşıntı ve kepeklenme çok azdır. Ekstremitelerde tipik LP lezyonları bulunabilir. Polimorfik ışık erupsiyonunun likenoid formu mu yoksa LP'nin fotosesitif formunu olarak değerlendirilmesi gerektiği açık değildir (15).

h) LP pemfigoides

LP pemfigoidesin klinik ve histopatolojik özellikleri, immünfloresan bulguları hem LP, hem de bullöz pemfigoide benzer. LP lezyonunun üzerinde gergin bül, sağlam deride veya oral mukozada vezikül oluşumu ile karakterizedir (60). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. LP'deki lenfositik infiltrasyonun bazal hücreleri hasara uğratarak saklanmış antijenik yapıları ortaya çıkarıp otoimmünite oluşumuna yol açtığı ileri sürülmüştür. Kaptoprilin de tetikleyebileceği tanımlanmıştır. (61). Histolojik bulgular LP'ye benzer, DİF'de ise bullöz pemfigoiddeki gibi dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 depolanması görülür (62). Tuzda ayrıştırma yöntemi ile epidermal tarafta depolanma gözlenir. Kandaki IgG antikorları bazal membrandaki BP180'in NC16A bölümünde, bullöz pemfigoiddekinden farklı bir epitopa, bağlanır (56,60,63).

Diğer varyantlar: LP benzeri inflamatuvar dokunun transepidermal olarak atıldığı perforan formlar tanımlanmıştır. Guttat LP, guttat psoriasise benzeyen karakteristik likenoid histopatoloji ile bir diğer varyanttır. Eksfoliyatif ve egzematize form oldukça nadirdir ve likenoid ilaç erupsiyonunun belirtisi olabilir. Nadir bir antide olan invizible LP'da lezyonlar normal aydınlanma ile ayırtedilemeyebilir, Wood lambası muayenesi ile görülür hale gelir. Kaşıntı mevcuttur ve biyopsi incelemesi likenoid histolojiyi gösterir (11).

2.5.3. Yerleşim yerine göre

a) Saçlı deride LP

LP'nin etkilediği bir diğer alan kıl folikülleridir. Foliküler LP tipik bir klinik ve histopatolojik patern ile saçlı deriyi etkileyebilir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (64-68). Foliküler LP'nin saçlı deri tutulumu 3 alt tipe ayrılabilir; klasik liken planoplaris (LPP), frontal fibrozan alopesi (FFA) ve Graham-Little-Picardi-Lassueur sendromu. Klasik LPP'de tipik olarak birleşerek yamalar oluşturan merkezinde kıl folikülünün olduğu ayrık kırmızı-kahverengi keratotik foliküler papüller görülür (15). Perifoliküler eritem ve keratotik tıkaç karakteristik özelliklerindendir. Folikül merkezli lezyonlar özellikle alopesik alanın kenarında ve eğer saç bulunuyorsa alopesik alanın içinde yakından muayene ile genellikle görülür. Deride, tırnakta ve müköz membranda da LP tutulumu görülebilir.

Yaygın olabilen tek veya çok odaklı saç kaybı görülebilir, tüm saçlı deri tutulabilir. Etkilenen bireylerde hastalık ciddi psikolojik etkilere neden olabilir. Hastalık son döneminde skatrisyel alopesi ile karakterizedir. Saçlı deri tutulumunda ayırıcı tanıda temelde düşünülmesi gereken hastalık lupus eritematozusdur. FFA ise nadir görülür, ilk kez Kossard ve ark. tarafından LPP'nin bir varyantı olarak tanımlanmıştır. Kıl foliküllerinin inflamatuvar hasarı ile frontotemporal saç çizgisinin ilerleyici geriye çekilmesi ile karakterizedir. Postmenapozal kadınlarda daha siktir. Tipik LP özellikleri gözlenmediğinden bazı yazarlar FFA'yı sakatrisyel alopesinin ayrı bir formu olarak değerlendirmektedir. Mukokütanöz LP ile ilişkili olabilir. Saç çizgisinin geriye çekilmesi yıllar içinde durdurulamaz bir şekilde ilerleyebilir, fakat bu kaçınılmaz son değildir (11,69). Graham-Little-Picardi-Lassueur sendromu deride ve/veya saçlı deride foliküler LP, saçlı deride multifokal skatrisyel alopesi ve aksilla ve pubik alanda skar yapmayan alopesi birlikteliği olarak tanımlanmıştır (11).

b) Mukozal LP

LP ağız, vajina, özefagus, konjunktiva, üretra, anüs, burun ve larenksin mukozal yüzeylerini etkileyebilir. En sık oral mukoza tutulur. Erişkin popülasyonda tahmin edilen prevalansı yaklaşık %1'dir. LP hastalarının yaklaşık %60-70'inde oral tutulum oluşur. %20-30'unda ise tek klinik bulgu oral tutulum olabilir (11).

Oral LP: Hastaların çoğunda oral LP sinsi başlangıçlıdır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (70). Çocuklarda ise sıklığı erişkinlerden daha azdır (40). Andreason tarafından 6 farklı klinik tipi tanımlanmıştır. Bunlar; retiküler, plak benzeri, atrofik, papüler, eroziv/ülseratif ve büllöz formlardır (71). Wickham çizgileri daha büyüktür ve dantel ağı şeklinde rahatlıkla görülür (15). Retiküler paternin en sık görülen klinik tip olduğu düşünülmektedir. Fakat eroziv form semptomatik ve kronik olduğundan hastalar tıbbi yardım için daha çok başvurmaktadırlar. Eroziv ve atrofik oral LP'de acı, ekşi ve sıcak yiyeceklerle artan yanma hissi ve ağrı görülür (72). Çoğu hastada birden fazla klinik bir arada bulunur. Bukkal mukoza en sık tutulan alandır (73). Gingiva ve dil mukozası da sık etkilenen alanlardır. Damak, ağız tabanı, retromolar alan ve dudaklar da hastalıktan etkilenebilir. Gingival tutulum, gingivostomatit veya deskuamatif

gingivitis şeklinde olabilir ve bu oral LP hastalarının %8'inde tek klinik bulgu olabilir. Diğer yandan LP, deskuamatif gingivitis en sık nedenidir. (74). Oral LP'ye tipik kutanöz lezyonlar, tırnak ve saçlı deri tutulumu eşlik edebilir (28). Oral LP remisyon ve ataklarla seyreder, prekanserözdür ve tüm hastaların düzenli takibi önerilmektedir (70,75).

Oral likenoid reaksiyon ile oral LP klinik ve histolojik olarak benzerdir, ayırt etmesi çoğu kez zordur. Oral likenoid reaksiyon genellikle amalgam diş dolgularına komşu bukkal mukozada görülür. Yama testinde çoğu kez civa, altın ve diğer materyallere karşı pozitif reaksiyon saptanır (76-79). LP ile karışabilecek, HIV enfeksiyonu olan hastalarda bilateral retiküler keratotik ve atrofik değişiklikler, dil dorsalinde likenoid atrofik yamalar tanımlanmıştır. Bu lezyonlar genellikle zidovudin veya ketokonazol alımını takiben oluşur (11).

Özefagial LP: Nadir görülür ve proksimalözefagus etkilenir. Kadınlarda daha sık görülür ve ilerleyici disfaji ve odinofaji gelişir. Tipik oral lezyonların eşlik etmediği özefagus tutulumu nadiren bildirilmiştir. Endoskopide; dantel gibi beyaz papüller, noktasal erozyonlar, deskuamasyon, psödomembran ve stenoz görülür. Uzun süreli hastalıkta özefagusta yassı hücreli kanser gelişimi görülebilir (78,81).

Genital LP: Genital bölge erkeklerde %20-25 tutulur (11,15). En sık glans peniste ve çoğu kez anüler lezyonlar şeklinde görülür (35). Vulvovajinal LP ise oral LP hastalarının yarısından fazlasında görülür (82). Erozyon gelişmediği sürece asemptomatiktir, gelişir ise yanma, kaşıntı, ağrı ve akıntı sıktır (83). Muayenede lökoplaki veya eritroplaki yamaları görülür. Bazen erozyonlar eşlik eder. Nadiren jeneralize deskuamatif vajinit oluşabilir. Vajinal ve labial yapışıklıklarla sonuçlanabilir (11). Vulvovajinal gingival sendrom, vulvar ve gingival bölgenin birlikte tutulumu ile karakterizedir (84). Gingiva ve dilde eritem ve erozyon, vulva ve vaginada deskuamasyonlar ve erozyonlar görülür (85). Hastaların %80'inde HLA DQB1*0201 geni saptanmıştır, bu vulvovajinal gingival sendromundaki genetik yatkınlığı destekler (86). LP perianal bölgede şiddetli kaşıntıya neden olabilir. Anal lezyonlarda lökokeratoz, hiperkeratoz, fissür ve erozyonlar görülür (11).

Konjunktival LP: Sikatrisyel konjunktivit olarak karşımıza çıkar. Histopatolojik olarak bazal membranın iki katına çıktığı düzensiz kalınlaşmalar görülür. Direk immünfloresan oftalmik LP'yi skatrisyel pemfigoidden ayırır (11).

c) LP tırnak tutulumu

Tırnak tutulumu hastaların %10-15'inde görülebileceği gibi izole tırnak tutulumu da görülebilir (87). Çocuklarda ise tırnak tutulumu nadirdir (40). En sık bulgular tırnakta incelme, dikey (longitudunal) sırtlanmalar ve onikoşizisdir. Bunun dışında onikoliz, dikey çizgilenmeler (onikoreksiz), dikey yarıklanma, düzensiz çukurcuklar, subungal keratoz ve hatta tırnak plağı kaybı (anonişi) görülebilir. Yalnızca tırnak tutulumu ile sınırlı LP nadirdir. LP izole tırnak bulgusu olarak 20 tırnak distrofisi (trakionişi) ile prezente olabilir. Tırnak ünitesini tutan ülseratif LP tırnak kaybı ile sonuçlanabilir. LP tırnağının klasik bulgusu pterijumdur. Matrikste oluşan skar sonucu proksimal tırnak kıvrımı tırnak yatağını atake eder. Melek kanadı deformitesi olarak da bilinir (11).

d) İnvers LP

Nadir görülür. Esas olarak aksilla, kasık ve meme altı gibi fleksural alanlar tutulur. Daha az sıklıkla popliteal ve antekübital bölgeler de tutulabilir. Nadiren köbnerize lezyonlar görülür. Lezyonlar kırmızı-kahverengi ayrık papül ve nodüllerle karakterizedir, keratotik papüller ve erozyonlar da görülebilir (11,35)

e) Palmopantar LP

Nadir görülür ve eğer LP izole palmopantar tutulum ile prezente olursa ayırıcı tanıda güçlüklerle karşılaşılabilir. Hiperkeratozun genellikle belirgin olduğu, çok kaşıntılı eritemli skuamlı plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar çoğu zaman iç plantar arkta yerleşir. Parmakların kenarında ve palmar alanda sarımsı, kompakt keratotik papüller görülürler, parmak uçları nadiren tutulur. Etrafında inflamatuvar eritemli hale bulunur. psoriasis, verrü, kallus, porokeratoz, hiperkeratotik egzema, hiperkeratotik tinea pedis ve sekonder sifiliz ayırıcı tanıda yer alır (88). Palmopantar LP eroziv ve ülseratif form ile de prezente olabilir (11).

LP-lupus eritematozus overlap sendromu: Nadir görülür, lezyonlar hem LP'nin hem de lupus eritematozusun özelliklerine sahiptirler. Hipopigmente ve kırmızı-mavi-viole renkli, telenjektazi ve hafif kepeklenmenin olduğu atrofik plaklar ve yamalar karakteristiktir. Geçici büller oluşabilir. Klasik LP lezyonları,

fotosensitivite, kaşıntı ve foliküler plaklar sık değildir. En sık ekstremitelerde görülmekle birlikte her yerde gelişebilir. Bu hastaların bir kısmı sistemik lupus eritematozusa ilerleyebilir. Diğer taraftan, laboratuvar incelemesinde yalnızca hafif zayıf ANA pozitifliği saptanır. Bu varyant uzun süreli seyir ve tedavilere yanıtızsızlık ile karakterizedir. Histopatolojik olarak aynı biyopside genellikle hem LP'nin tipik likenoid reaksiyonu hem de lupus eritematozusun histolojik özellikleri görülür. DİF'de en sık LP'de olduğu gibi intraepidermal veya dermoepidermal bileşkede IgG, IgM ve C3 pozitif sitoid cisimcikler görülür (89).

2.6. Laboratuvar Bulguları

LP'de spesifik bir laboratuvar bulgusu saptanmaz.

2.7. Histopatoloji

LP'de histopatolojik görünüm ayırt ettiricidir ve lezyonun evresine göre değişir. Erken lezyonlarda iki ana patolojik bulgusu epidermal bazal keratinositlerde hasar ve lenfositik likenoid ara yüz reaksiyondur. Epidermal değişiklikler; ortohiperkeratoz, kama şeklinde hipergranüloz ve 'testere dişi' görünümünde epidermal hiperplazidir (akantoz). Kama şeklinde hipergranülozun klinik yansıması Wickham çizgileridir. Dermoepidermal bileşkede çok sayıda apoptotik keratinositler veya 'Civatte' (sitoid, hiyalin, kolloid) cisimcikleri görülür. 'Civatte' cisimcikleri dejenere bazal keratinositlerdir ve homojen eozinofilik globüller olarak görülürler. Dermoepidermal zon boyunca bazal vaküoler dejenerasyon oluşur. Bazal keratinositlerin apoptozisi ile salınan melanin dermal melanofajlar tarafından alınır ve pigment inkontinensi oluşur. Papiller dermişteki bant şeklindeki lenfositik infiltrat epidermise uzanır. Müköz membran örneklerinde plazma hücreleri daha belirgindir. Melanin pigmentasyonu her zaman bulunur ve eski lezyonlarda, gerileyen lezyonlarda, koyu ten rengine sahip bireylerde, liken planus pigmentozusda daha belirgindir. Nadiren küçük yarıklar şeklinde epidermisin ayrışması (Max-Joseph space) görülür. Hipertrofik LP'de akantoz ve hiperkeratoz belirgindir, psödoepitelyamatöz hiperplazi görülür. Arofik LP ise belirgin epidermal atrofi ve hafif lenfositik infiltrat ile

karakterizedir. LP pigmentozusda hem dermal melanofajlardaki birikim, hem de bazal tabakadaki melanin artışı ile pigment inkontinensi dikkat çeker. Foliküler LP'de foliküler hasara ve skar oluşumuna neden olan perinfundibüler lenfositik infiltrat ve bol mûsin içeren fibrozis görülür. Hipergranülozis genellikle folikül açıklıklarındadır. Bullöz LP'de muhtemelen vaküoler dejenerasyona ikincil gelişen subepidermal ayrışma görülür. LP pemfigoides ise bullöz LP'nin aksine eozinofilik ve nötrofilik granüositler içerir. Eski lezyonlarda rete ridge'lerde silinme, üst dermiste melanofajlar ve seyrek 'Civatte' cisimcikleri görülür. LP'de eozinofili veya parakeratoz nadirdir, görülmesi likenoid ilaç erüpsiyonunu düşündürür (28,35,38,54,60).

DİF'de dermoepidermal bileşkede apoptotik hücrelerin yerlerine uyar şekilde çok sayıda IgM depolanan alanlar görülür. Nadiren IgA ve IgG pozitifliği de saptanır. Bazal membran zonu boyunca fibrinojenin saçaklı ve yoğun kaba depolanması (%55) ise LP için karakteristiktir. LP pemfigoidesde ise bullöz pemfigoiddeki gibi dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 depolanması görülür (62).

İmmünohistokimyasal çalışmalar infiltrattaki hücrelerin çoğunu T hücrelerinin oluşturduğunu göstermiştir, B hücreleri ise seyrek. Başlangıçta CD4+ helper daha sonra CD8+ sitotoksik hücreler baskın hücrelerdir. Özellikle erken aktif lezyonlarda Langerhans hücreleri, dermal dentritik hücreler ve histiositler de artmış sayıda görülebilir (15,28,29).

2.8. Prognoz ve Klinik Seyir

Hastalık kendi kendini sınırlar ve LP tipik olarak bir iki yıl sebat edip geriler. Ancak, yıllarca süren kronik nükslerle devam eden LP hastaları (%15-20) da bildirilmiştir (38,40,54). Jeneralize lezyonların seyri hızlıdır, spontan olarak sınırlı kutanöz hastalıktan daha hızlı iyileşirler. LPP ise oldukça kronik ve çoğu zaman ilerleyici seyir gösterir. Hipertrofik LP tipik olarak uzun seyir gösterir ve arada iyileşme dönemleri gözlenmez. Oral LP'de de spontan remisyon nadirdir. Oral LP ortalama 5 yıl sebat eder. Retiküler form daha iyi prognozludur. Genel olarak hastalığın sebat etme sürelerine bakıldığında en kısıdan en uzuna doğru; jeneralize, kutanöz, kutanöz ve müköz membran, müköz membran, hipertrofik ve

LPP şeklinde sıralanabilir. Hastaların %15-20'sinde relaps görülür, ilk epizot ile aynı alanlarda oluşma eğilimindedir. Rekürrens jeneralize LP'de daha siktir ve genellikle daha kısa sürer (11,15).

2.9. Maliniteye Dönüşüm

Günümüzde oral LP'nin maliniteye dönüşüm riskinin oldukça düşük olduğuna inanılmaktadır. Oral mukozada kanser gelişim riskini arttıran faktörler; uzun süren hastalık, eroziv veya atrofik tip, tütün kullanımı ve olası özefagus tutulumudur. Genel olarak oral LP hastalarının %2'sinde yassı hücreli kanser (YHK) geliştiği kabul edilmektedir (15). Olguların çoğu insitu veya mikroinvazif patern gösterir. Kanser en sık görüldüğü alan dildir, bunu bukkal mukoza, jinjiva ve nadiren dudaklar izler. Klinik olarak lezyonlar endüre iyileşmeyen ülserler veya hiperkeratotik yüzeyi olan ekzofitik lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Kırmızı atrofik plaklar da görülebilir ve çoğu zaman YHK insitu ile ilişkilidir. İleri vakalarda lenf noduna metastaz görülebilir ve nadiren ölümle sonuçlanabilir. Genital mukoza tutulumunda da çok nadir de olsa malinite gelişebileceği akılda tutulmalıdır (90). Kutanoz LP'de deri kanseri riski son derece düşüktür. YHK gelişen olgularda ise arsenik veya X ışını maruziyeti öyküsü vardır. Hipertrofik LP'de muhtemelen diğer karsinojenik faktörlerin de etkisi ile skuamöz hücreli karsinom gelişebildiği bildirilmiştir (45,46).

2.10. LP ile İlişkili Hastalıklar

Otoimmün kronik aktif hepatit, primer bilier siroz ve postviral kronik aktif hepatit gibi karaciğer hastalığı olanlarda LP daha sık görülmektedir. LP'nin iç organ maliniteleri, diyabetes mellitus ve otoimmün hastalıklar ile arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar yoktur (11).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda LP hastalarında kontrol grubuna göre dislipideminin daha sık olduğu gösterilmiştir (91).

2.11. Ayırıcı Tanı

LP alt tipine göre ayırıcı tanı oldukça değişkenlik gösterir. Nadiren klasik LP kliniği ile karşımıza gelen likenoid ilaç erupsiyonlarında histopatolojik olarak ayırım da oldukça zordur. LP, graft versus host hastalığı ilede oldukça benzer klinik, histopatolojik ve immünolojik özelliklere sahiptir (15). Bunlar dışında klasik LP ayırıcı tanısına psoriasis ve liken simpleks kronikus girer. Anüler LP'nin granüloma anülar, tinea korporis ve diğer anüler dermatozlarla ayırımı yapılmalıdır. Lineer LP'nin ayırıcı tanısında inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs (ILVEN), liken striatus, lineer liken nitidus, lineer likenoid ilaç erupsiyonu, lineer psoriasis, lineer Darier-White hastalığı ve nevus unilaterialis akla gelmelidir. Hipertrofik LP, liken simpleks kronikus, prurigonodülaris, likenoid kutanöz amiloidoz ve Kaposi sarkomu ile karışabilir. Atrofik LP ise liken sklerotrofik ile karışır. Foliküler LP'nin ayırıcı tanısına liken nitidus ve liken spinolozus girer. LP pigmentozus ayırıcı tanısında ise ürtikerya pigmentoza, liken amiloidoz ve 'ashy' dermatozu düşünülmelidir. Eroziv/ülseratif LP'de gram negatif enfeksiyonlar, kronik paronşi ve nötrofilik ülserler ayırıcı tanıda yer alır (35). Yerleşim yerine göre bakıldığında; saçlı deri tutulumunda ayırıcı tanıda temelde düşünülmesi gereken hastalık lupus eritematozudur. Bunun dışında diğer skatrisyel alopesi nedenleri ve alopesi areata ayırıcı tanıda yer alır. Oral lupus eritematozus ve diş materyallerine karşı gelişen allerjik kontakt dermatit oral LP'ye klinik olarak oldukça benzerdir. Bunun yanında kandida, lökokeratoz, sekonder sifiliz, paraneoplastik pemfigus da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Genital LP ayırıcı tanısına ise; psoriasis, seboreik dermatit, Zoon balaniti, Queyrat eritroplazisi, kandida ve sekonder sifiliz girer. Palmoplantar LP ayırıcı tanısında, psoriasis, verrü, kallus, porokeratoz, hiperkeratotik egzema, hiperkeratotik tinea pedis ve sekonder sifiliz yer alır (48). Tırnak tutulumu ise psöriatik tırnak, onikomikoz, Darier tırnağı, onikotilomani ve alopesi areata tırnak tutulumundan ayırt edilmelidir (11,15,35).

2.12. Tedavi

LP'nin tedavisi hem hasta, hem de hekim için zorlu bir süreçtir. Önerilen tedavilerin çoğu bilimsel verilerden çok tecrübeye dayanır ve LP inatçı bir hastalıktır. Hastalığı alevlendiren ilaçlardan kaçınılmalı ve deri ve mukozalara travma en aza indirilmelidir. Hem mukozal hem de kutanöz LP tedavisinde topikal tedavinin temel taşı kortikosteroidlerdir (15).

2.12.1. Mukozal LP tedavisi

Oral LP'de iyi ağız hijyeni sağlanmalı, düzenli kişisel ve profesyonel diş bakımı teşvik edilmelidir (92). Baharatlardan ve irritasyondan kaçınılmalıdır. Oral likenoid lezyonu olanlarda yama testi sonucunda pozitiflik saptanmasa bile amalgam ve altın diş materyallerinin kompozitler ile değiştirilmesi çoğu zaman yarar sağlamaktadır (15).

a)Topikal steroidler: Mukozal LP'de topikal steroidler birinci basamak tedavidir (93-97). Triamsinolon asetonid orabaz formunda daha etkilidir. Bu form ağızda tutkal gibi bir tat bıraktığından hastalar hoşlanmamakta ve tedaviye uyum azalmaktadır. Bu nedenle daha iyi tolere edildiği için çok güçlü etkili kortikosteroidlerin jel formu önerilmektedir. Bunun dışında, bir parça gazlı bez kortikosteroid içeren krem ile kaplanarak lezyonun üzerine günde birkaç kez 10 dakika süreyle kullanılabilir (15). Topikal kortikosteroidlerin spre, ağız gargarası, sıvı solüsyon, süspansiyon ve intralezyonel enjeksiyon olarak kullanımı da mevcuttur (99). Triamsinolon asetonid %0,1, fluosinonid jel, fluosinolon asetonid %1 ve klobetazol propiyonat %0,025 orabaz ile iyi sonuçlar bildirilmiştir (94,100). Günde 4-6 kez uygulanması önerilmektedir. Bu tedavi ile çoğu zaman oral kandidiazis gelişir. Tedavi süresince klorheksidin glukonat içeren gargaralar ve topikal antikandidal tedaviler önerilmektedir (101). Çiğneme ve yemek yemede zorluk çeken hastalarda semptomatik yarar sağlamak amacı ile topikal kortikosteroidler bazen anestezi maddeleri ile karışım şeklinde kullanılabilir. Glukokortikoid içeren vajinal ve rektal supozituar bu bölgelerin tutulumunda genellikle faydalıdır. Topikal çok güçlü steroidler vulvanın eroziv LP'sinde etkili tedavidir, semptomlar %71 geriler (15).

b) Sistemik kortikosteroidler: Akut atak döneminde eroziv oral ve vulvovajinal LP tedavisinde hızlı iyileşme elde etmede etkinliği gösterilmiştir (102). Tek başına kullanılabildiği gibi genellikle topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılırlar. Doz düşümü ve ilaç kesimi sonrası nüksler sıktır. Özefagial LP tedavisinde çoğu zaman yüksek dozda sistemik steroid tedavisine ihtiyaç duyulur. Oral kandidiazis sık komplikasyonudur (103).

c) Retinoidler: Topikal retinoik asitlerin eroziv ve plak benzeri oral lezyonlarda etkinliği gösterilmiştir. Ancak, uygulama yerinde irritasyon yapması nedeni ile daha az tercih edilirler. İzotretinoin jel de özellikle eroziv olmayan lezyonlarda etkilidir. Ancak, tedavinin kesilmesi ile nüksler sıktır (104,105). Topikal retinoidler çoğu zaman topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılır. Klinik çalışmalar ile kanıtlanmamış olsa da bu etkinliği artırıp yan etkileri azaltabilir. Etretinat 75 mg/gün dozunda oral kullanım ile eroziv LP hastalarının çoğunda belirgin iyileşme sağlamıştır. Ancak, tedavinin kesilmesi ile nüksler sıktır (106). Sekiz haftalık 30 mg/gün asitretin tedavisi ile de hastaların 2/3'ünde belirgin düzelme veya tam iyileşme bildirilmiştir (107).

d) Takrolimus / Pimekrolimus: Topikal kalsinörin inhibitörleri oral LP tedavisinde ikinci basamak tedavilerdir. Takrolimus, oral LP tedavisinde en az klobetazol propiyonat %0,05 ve Triamsinolon asetonid %0,1 kadar etkili bulunmuştur (108-110). Pimekrolimus %1 krem de oral LP tedavisinde Triamsinolon asetonid %0,1 kadar etkili olmuştur, vulvar tutulumun tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (111,112). Ancak, kanser riskini artırıp arttırmadığı yönündeki tartışmalar halen devam etmektedir (15).

e) Siklosporin: Yüksek maliyeti ve topikal kullanıma uygun ticari preparatının olmaması kullanımını sınırlar. Topikal siklosporin içeren gargaraların, özellikle şiddetli eroziv form oral LP tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (113,114). Ancak, topikal kortikosteroid tedavisinden daha iyi değildir (115). Az sayıda olguda etkisiz olduğu da bildirilmiştir (116,117). Oral siklosporinin ise şiddetli ülseratif hastalıkta ve özefagial tutulum olan hastalarda kullanımı mevcuttur (118).

f) Diğer tedaviler: Talidomid diğer ilaçlara dirençli olgulara saklanmalıdır. Dapson, ekstrakorporeal fotokemoterapi, alefacept, topikal hiyaluronik asit jel,

aleo vera jel, topikal rifamisin ve metotreksat ile bildirilen başarılı sonuçlar mevcuttur. 308-nm Excimer lazer, 980-nm diod lazer ve CO₂ lazer ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (119-121).

2.12.2. Kutanöz LP tedavisi

a) Topikal steroidler: Sınırlı kutanöz tipte kullanılırlar. Özellikle hastalığın erken döneminde inflamasyonu baskılamak için güçlü veya çok güçlü etkili preparatlar seçilmelidir. Çoğu zaman güçlü etkili glukokortikoidlerin oklüzif uygulamasına ihtiyaç duyulur. İntralezyonel triamcinolone acetone (5-10 mg/mL) hem oral hem de kutanöz LP tedavisinde etkilidir. Hipertrofik LP için 10-20 mg/mL gibi yüksek konsantrasyonlar gerekebilir. LP tedavisinde kortikosteroid emdirilmiş bantlar da uygulanabilir. LPP tedavisinde intralezyonel enjeksiyonun özel bir yeri vardır. Saçlı deri tutulumunda kortikosteroid içeren losyonlar ve solüsyonlar en iyi seçenektir. Tırnak tutulumunda 4 haftalık aralarla proksimal tırnak kıvrımına da uygulanabilir. Lezyonlar 3-4 ay içerisinde geriler (15,93).

b) Sistemik kortikosteroidler: Kutanöz LP tedavisinde sistemik kortikosteroidler kanıt düzeyi C olan tedavilerdir (122). Genellikle günlük 20 mg üzeri dozlarda 4-6 haftada etkilidir ve doz düşümü daha sonra yapılır (123). Semptomlar çoğu zaman hafifler. İnflamasyonu baskılar, erken evredeki ve alevlenme dönemindeki hastalar belirgin fayda görürler. İyileşme görüldüğü anda doz düşümü veya alterne gün tedavisine geçmek uygun tedavi yaklaşımıdır (15). LP tedavisinde potent topikal ve oral (30-40 mg/gün) glukokortikoidler birlikte en az 3 ay kullanıldıklarında başarılı oldukları görülmektedir. Nüksler kortikosteroidin dozunun azaltılması veya tedavi kesiminden sonra beklenir (40).

c) Retinoidler: Sistemik retinoidler antiinflamatuvar etkileri ile LP tedavisinde kullanılırlar. Kutanöz LP tedavisinde en iyi araştırılan ve en çok veri bulunan sistemik ajan asitretindir (25-50 mg/gün), kutanöz LP'de kanıt düzeyi B ile en yüksek olan tedavidir (122). Yerine izotretinoin (0,3-0,5 mg/kg/gün) de kullanılabilir (15). 8 haftalık 20 mg/gün asitretin tedavisi ile remisyon ve belirgin düzelme elde edilmiştir (107). Oral tretinoin ve düşük doz etretinat ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (124,125).

d) Fototerapi-fotokemoterapi: PUVA genellikle jeneralize kutanöz LP tedavisinde başarılıdır. Tedaviye yanıtı hızlandırmak için sistemik kortikosteroidler ile birlikte kullanılabilir. Hem geniş hem de dar band UVB yine jeneralize hastalıkta güvenli ve etkili tedavi seçeneğidir. UVA1 dirençli LP olgularında fayda sağlayabilir. Trioxsalenile banyo-UVA ile de iyi sonuçlar bildirilmiştir (126-130).

e) İmmüsupresif ajanlar: Dirençli LP olgularında etkilidirler. Yan etkileri ve tedavi kesimi sonrası nüksler kullanımını şiddetli olgulara sınırlar (15). Azatiyopirin dirençli, jeneralize LP ve liken planus pemfigoidesde etkilidir (131). Metotreksat jeneralize ve eroziv vulvar LP'de etkilidir (132), Mikofenolat mofetil ise LPP'de etkili bulunmuştur (133,134). Siklofosfamid toksisitesi nedeni ile dirençli olgulara saklanmalıdır. Hidroksiklorokin LPP'de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (135). Aktinik LP'nin ise güneşten korunmaya ek olarak ana tedavisidir (11). Talidomid diğer tedavilere yanıtı olmayan hastalarda kullanılabilir (136). Jeneralize LP'de oral metranidazol ile iyi sonuçlar bildirilmiştir (137). LPP tedavisinde tetrasiklin düşünülebilir. LP pemfigoides tedavisinde doksisisiklin veya tetrasiklin ile nikotinamid kombinasyonu ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (138). Düşük dozda düşük molekül ağırlıklı heparine en iyi cevap kutanöz tutulum ve retiküler oral lezyonlardadır. Enoxaparin 20 mg haftada bir kullanımının T hücre heparinazı bloke ederek ve T hücre göçünü inhibe ederek immünmodülatuar rol oynadığı görülmüştür. Tek başına tedavi olarak kullanıldığında birçok hastada kaşıntıyı azaltmış ve bazı hastalarda kür sağlamıştır (15). Çoğu derlemede dapson yer almamaktadır, ancak kanıt düzeyi yüksek olamamakla birlikte etkili olduğu yönünde birçok çalışma mevcuttur (123).

f) Diğer: Kaşıntı için antihistaminikler önerilebilir ancak, genellikle etkisizdir. Sedatize edici özelliği olan 1. jenerasyon antihistaminikler stresin önemli rol oynadığı hastalarda yeni jenerasyona göre daha etkilidirler (15). İzole lezyonlar kriyoterapi veya eksizyon ile de tedavi edilebilirler. Alt ekstremitedeki hipertrofik LP'de kompresyon çorapları ek yarar sağlayabilir. LPP sonucu gelişen skatrisyel alopeside ise sıklıkla tek seçenek eksizyon sonrası saç transplantasyonudur. Diğer tedavilere dirençli ayakta ülser LP tedavisinde ise deri greftleri faydalıdır (11).

2.13. Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerde intima ve altında lipid birikimi ve inflamasyonla seyreden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Günümüzde ateroskleroz; multifaktöriyel, kronik inflamasyonun rol aldığı ve risk faktörlerinin altında yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (139).

Aterosklerozun en önemli klinik sonuçları koroner kalp hastalığı (myokard enfarktüsü ve angina), periferik arter hastalığı ve serebral iskemi (inme veya geçici iskemik atak) dir. Semptomatik periferik arter hastalığı olan hastaların %10'unda, internal karotid arterde %70'den fazla daralma olduğu ve bu hastalarda yıllık inme veya geçici iskemik atak oranının %3-5 olduğu görülmüştür (140,141). Bunun yanı sıra, koroner bypass cerrahisi için ameliyat edilen hastaların %40'ının, internal karotid arterinde %50'nin üzerinde daralma saptanmıştır.

İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler (142,143). Sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi çeşitli risk faktörleri endotel yapısını bozarak inflamatuvar bir yanıt başlatırlar.

2.13.1. Aterosklerozla ilişkili risk faktörleri

Hipertansiyon: Endotel disfonksiyonuna yol açarak; endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, lipoproteinlere karşı damar geçirgenliğinde artma, endotelden adhezyon ve kemoatraktanların salınımını arttırarak ateroskleroz sürecine katkıda bulunur (144).

Hiperlipidemi: Kanda artmış total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri, azalmış HDL kolesterol düzeyleri ateroskleroz için risk faktörleridir (145).

Diabetes Mellitus (DM): Lipid metabolizmasındaki bozukluğa, insülin bağımlı vasküler büyüme faktörlerinin ve prokoagülan maddelerin düzeyindeki artışa, antikoagülan maddelerin düzeyindeki azalmaya ve glikozillenmiş son ürünlerin vasküler yatakta birikmesine bağlı ortaya çıkan inflamasyonlar sonucunda DM, ateroskleroz oluşumunun hızlı bir şekilde ilerlemesine neden olur (146).

Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmanın, tüm çalışmalarda risk faktörü olarak belirtildiği görülmektedir (147).

Sigara: Endotel fonksiyonlarını bozar ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. Kan fibrinojen konsantrasyonunu, trombosit agregasyonunu, kan viskozitesini arttırarak vasküler yatakta koagülasyon artışına yol açar (148).

Cinsiyet: Menapoz öncesi dönemde kadınlara göre erkeklerde, aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığı belirgin olarak daha yüksektir. Menapoz sonrası dönemde ise bu fark ortadan kalkar (147).

Aile hikâyesi: Ailesinde erken yaşta koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda KAH'a yakalanma riski yaklaşık olarak 12 kat daha fazladır.

Lipoprotein (a): KAH gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörüdür. Arter duvarının intima tabakasının altına kolaylıkla geçer ve kolay okside olduğu için ateroskleroz oluşumuna neden olur (149). Lipoprotein (Lp) a'nın aterosklerotik etkisi özellikle yüksek LDL kolesterol değerlerinde belirgindir (147).

Hiperhomosisteinemi: Yüksek homosistein düzeyleri; endotel hasarı, düz kas proliferasyonu ve trombosit agregasyonunda artış ve fibrinolizisde azalma yaparak ateroskleroza yol açar (150).

Fibrinojen: Yüksek serum fibrinojen düzeyi hasarlanmış damar yüzeyinde fibrin birikimini artırır ve ateroskleroz oluşumu için gerekli koagülasyon sürecini hızlandırır (151).

Düşük HDL düzeyi: HDL kolesterolün ateroskleroz için negatif etkisi vardır. HDL kolesterolün kadınlar için 50 mg/dl, erkekler için 40 mg/dl'nin altında olması KAH için risk faktörüdür (147).

Hs CRP: Karaciğerde üretilen CRP, birçok primer koruma çalışmasında gelecekteki kardiyovasküler olay riskini belirlemede başarılı bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, CRP nin bizzat kendisinin aterojenik olduğu savunulmaktadır (143)

2.14. Nabız Dalga Hızı

NDH ölçümü arterlerin elastik özelliklerini belirlemedeki önemli yöntemlerden birisidir. Birbirlerine belli uzaklıktaki iki arterin (karotis-temporal, brakiyal-radyal arterler gibi) traseleri üzerine deride yerleştirilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı transdüser kullanarak ölçüm yapma prensibine dayanmaktadır (153). Ölçülen NDH, arter duvarı sertliğinin bir göstergesidir.

2.14.1. Nabız dalga hızını etkileyen faktörler

Yaş ve Ateroskleroz

Yaş ilerledikçe aortanın genişliği artmakta, esneyebilirliği azalmaktadır. Yaş ile aortanın elastik dokusu giderek azalmakta ve yerini kollajen dokuya bırakmaktadır; bu arada elastik liflerin yapısı da değişmektedir. Her iki cinsiyette de yaş ile aorta NDH düzeyleri artmaktadır. NDH'yi değerlendirmek için basınç dalgalarını ya da kan akım hızını temel alan girişimsel olmayan tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda, ilerleyen yaşın aortik ya da karotis-femoral NDH'yi arttırdığı gösterilmiştir (154,155).

Kan Basıncı

Nabız basıncı esas olarak her atımda fırlatılan kan volümü (atım hacmi) ve aorta ile büyük damarların esnekliğine bağlı olarak oluşmaktadır. Daha az ölçüde olmak üzere kan ejeksiyon hızının da rolü vardır. Aort duvarı tümüyle elastik özelliğe sahip değildir. Mevcut visküz elemanları nedeniyle kan ne kadar hızla fırlatılırsa gerilim için o ölçüde direnç meydana gelecek ve buna bağlı olarak nabız basıncı daha fazla artacaktır. Arter-içi basıncın artması ile nabız dalga hızının arttığı bilinmektedir (156).

Diğer Faktörler

Cinsiyet, kalp hızı, tuz alımı, kan akımı, antropometrik faktörler (bel-kalça oranı, vücut kitle indeksi), etnik ve genetik faktörler (nitrik oksit sentetaz gen polimorfizmi, aldosteron sentetaz gen polimorfizmi, renin-anjiyotensin sistem gen polimorfizmi gibi) de nabız dalga hızını etkileyebilmektedir (155).

2.15. Karotis İntima Media Kalınlığı

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan postmortem çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlerle sınırlı olmadığı tesbit edilmiştir. Bu nedenle ultrasonografik olarak KİMK, plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları erken ateroskleroz tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (7). İntima media kalınlığı (İMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (157). Daha sonra cerrahi olarak çıkartılan aortadaki İMK ölçümleri ile benzer olduğu gösterilmiştir (158). 1990'lı yıllardan itibaren İMK ölçümlerinde karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri, büyüklükleri, sınırlı hareket imkânları ayrıca yöntem olarak ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir olması nedeniyle KİMK kullanılmaya başlamıştır (159).

Arterler en içte intima, ortada media ve en dışta adventisia olmak üzere üç tabakadan oluşur. İntima tek sıra endotel hücrelerinden oluşur. Bu tabaka aterosklerozun olduğu yerdir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollajen lifleri içerirken adventisiya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollajen ve elastik lifler içermektedir. İMK; intima-media kompleksini, yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (160).

İMK ultrason ile görüntülenirken intima ve media birbirinden ayırt edilemez. İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz sorumludur. Medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumludur. Bu nedenle İMK artışı hem endotel disfonksiyonu, hem de erken dönem aterosklerozun ortak göstergesidir (161).

Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından başlayarak sessiz bir ilerleme ile klinik olarak (miyokard infarktüsü veya inme) orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır (9). Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi progresyonun önlenmesi için çok önemlidir. Bu erken değişiklikler İMK'nın artması ve arterlerde vazodilatör fonksiyonların bozulmasıdır (10).

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0,25-1,0 mm olarak kabul edilir. İMK yıllık 0,01-0,02 mm artış gösterir. Dolayısıyla yaşla artar (k110). Her yaşa yönelik belli bir İMK değeri bulunmamakla birlikte, gençlerde 0,75 mm üzeri anormaldir. Bazı çalışmalarda ise anormal tanımı için o popülasyonda tespit edilen ortalama değerin 1 veya 2 standart sapma üzerinde olması gerekliliği belirtilmiştir (163). Çoğu çalışmada ise 1-1,5 mm arası KİMK'da artış, 1,5 mm'nin üzeri veya lümenin %50'sini daraltan lezyon ise darlık olarak isimlendirilir (164).

45 yaş üstü hastalarda KİMK'nın risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesinin risk sınıflamasında etkili olduğu konusunda görüş birliği olup, son yıllarda erken aterosklerozun teşhisinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmektedir (165).

Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, yaş, sigara, artmış vücut kitle indeksi, hiperlipidemi, homosisteinemi) ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (162,163,166,167).

Yaş, LDL, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun KİMK artışı ve ateroskleroz progresyonunu öngördüğü gösterilmiştir (168).

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında KİMK ile yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara ve LDL kolesterol arasında ilişki bulunmuştur (169).

Günümüzde Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından kardiyovasküler riski belirlemede kullanılan birçok non-invaziv metoddan sadece KİMK ölçümünün, 45 yaş üstü asemptomatik kişilerde risk saptamasında kullanılabileceği bildirilmiştir (165).

Sonuçta İMK erken aterosklerozu saptamada, yüksek iskemik riskli hastaları belirlemede, KAH'ın erken tesbitinde kullanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmada LP tanılı hastalarda KİMK ve NDH ölçümü yapılarak ve benzer yaş-cinsiyetteki sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak subklinik ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler riskin olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

Çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, tanıları klinik olarak konulan ve gerekli olgularda histolojik olarak da doğrulanan, LP tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapıldı. LP dışında inflamatuvar hastalığı olan, LP nedeni ile sistemik tedavi alan, kanıtlanmış aterosklerozu, hipertansiyonu, diabetes mellitusu, atrial fibrilasyonu ve ritim bozukluğu olan, ejeksiyon fraksiyonu < %55 olan, ciddi kapak rahatsızlığı ve mekanik kalp kapağı olan, hiperlipidemi nedeniyle ilaç kullanan hastalar KİMK ve NDH ölçümü için görüntü kalitesi uygun olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (26.6.2013 tarih ve Karar No:33). Çalışmaya alınan her bireye çalışma hakkında bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmaya yukarıda tanımlanan kriterlere uygun olan 40 LP hastası ile Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran bilinen sistemik bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu sağlıklı 40 birey alındı.

Hastaların, hastalık süresi, almış oldukları ilaç tedavileri ve soygeçmişleri sorgulandı. Her iki grubun dermatolojik muayeneleri yapılarak boy ve kiloları ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Sfignomanometre ile kan basınçları ölçüldü. Ayrıca her iki gruptan, en az sekiz saatlik gece boyu açlığını takiben periferik venöz kan örnekleri alınarak; açlık kan şekeri, kan lipid düzeyleri, kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreler çalışıldı. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Erişkin Tedavi Paneli (ATP) III raporuna göre; metabolik sendrom kriterlerine göre hasta ve kontrol grubundaki metabolik sendrom durumu belirlendi ve kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki her bireyin KİMK'si ile NDH'si hesaplandı.

3.2. Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Ölçüm için SphygmoCor® (Artcor, Sydney, Avustralya) cihazı kullanıldı. Tüm hastalar sigara ve kahve içmeksizin hafif bir kahvaltı sonrası, uygun oda ısısında (24°C), sessiz, gözü yormayacak şekilde ışıklandırılmış odada çalışmaya alındı. İşlem öncesi hastaların kan basınçları ölçüldü. Hastalar muayene masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Femoral arter nabzının palpe edildiği nokta ile karotis nabzının en distalde palpe edildiği noktanın sternal çentiğe olan uzaklığı ölçülerek sisteme kaydedildi. Ardışık olarak bu noktalara cihazın aplanasyon tonometrisi deri üzerinden uygulandı. Amplitüdü ve biçimi en uygun dalga formu oluştuktan sonra kayıt alındı. Eş zamanlı olarak yine cihaza bağlı olan elektrokardiyografi (EKG) kaydedicisi ile hastaların EKG'leri kaydedildi. EKG ile proksimal nabız arasındaki zaman EKG ile distal nabız arasındaki zamandan çıkarılarak nabız transit zamanı yani nabız dalga hızı, SphygmoCor cihazı tarafından otomatik olarak analiz edilerek hesaplandı.

3.3. Karotis İntima Media Kalınlığının Ölçümü

Hastaların KİMK ölçümleri hastaların hangi gruba ait olduğunu ve NDH değeri bilinmeksizin yapıldı. Hastalar karanlık bir odaya alınarak muayene masasına supin pozisyonunda yatırıldı. Hem sağ hem de sol common karotis arterler Toshiba Povervision 7500® (Toshiba AG) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probu ile görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm distalinden yaklaşık 1 cm'lik bir segment belirlenip video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından İMK ölçüm programı olan M'ATH® standart versiyon 2.0.1.0 (Metris AG, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her iki ana karotis arter ölçümü için uygulandı daha sonra bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma verileri “SPSS 18.0” programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ile ortanca (minimum-maksimum), kategorik veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normallik analizi Kolmogorov Smirnow ve ShapiroWilk testi ile analiz edildi. İki grubun karşılaştırılmasında varsayımlara bakılarak sürekli değişkenler için Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grup arasındaki korelasyon varsayımlara göre Pearson korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. $P<0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın 32'si (%80) kadın, 8'i (%20) erkekti. 40 kişiden oluşan kontrol grubunun 32'si (%80) kadın, 8'i (%20) erkekti. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 31-60 yaş arasında değişiyordu ve hastaların yaş ortalaması $44,6 \pm 1,2$ saptandı. Hasta grubunun ortalama hastalık süresi $35,08 \pm 5,74$ ay olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki olguların ise yaşları 31-55 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması $41,2 \pm 0,9$ bulundu. Her iki grup arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; cinsiyet, boy, kilo, VKİ açısından anlamlı fark bulunamazken bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında LP grubunda bel çevresi ölçümleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.

Her iki grup arasında rutin biyokimyasal parametreler (hemogloblin, lökosit, trombosit, glukoz, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, T4, TSH, sedimantasyon ve CRP) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu lipit parametreleri açısından karşılaştırıldığında; HDL, VLDL, TG, TG/HDL, LDL/HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamazken, LP grubunda total kolesterol, LDL ve total kolesterol/HDL değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında LP grubunda sistolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Diastolik kan basınçları arasında fark bulunamadı. Çizelge 4.1'de LP ve kontrol grubunun demografik verileri, Çizelge 4.2'de laboratuvar verileri ve bu verilerin istatistiksel analiz değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. LP ve kontrol grubunun demografik verileri.

Özellik	Liken plaus ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=40)	P değeri
Yaş (yıl)	44,63±1,26	41,25±0,98	0,07
VKİ (kg/m ²)	28,73±0,53	27,60±0,53	0,34
Bel çevresi (cm)	93,40±1,61	86,35±0,97	0,01

Çizelge 4.2. LP ve kontrol grubunun laboratuvar verileri.

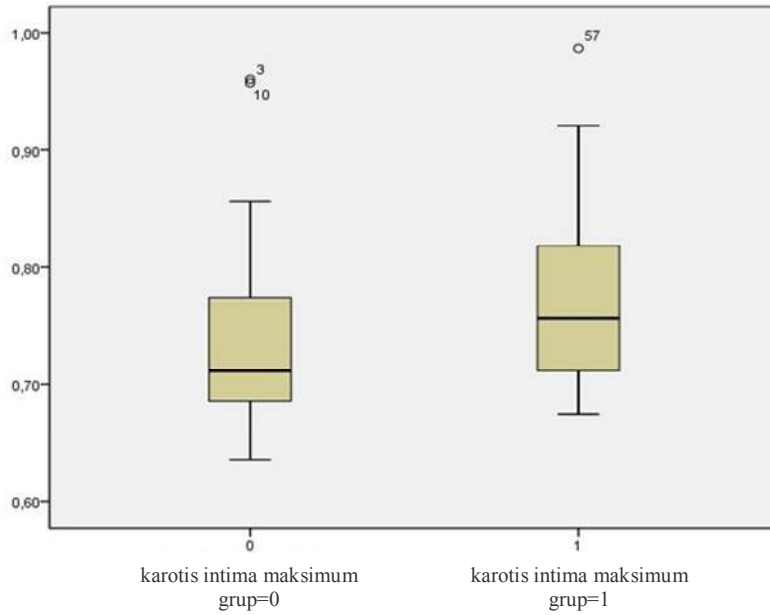
	Liken plaus ort±ss (n= 40)	Kontrol grubu ort±ss (n=40)	P değeri
Hemoglobin	13,05±0,24	13,01±0,25	0,91
Lökosit	6,68±0,26	6,52±0,22	0,84
Trombosit	241,20±8,10	252,77±8,96	0,34
Kreatinin	0,64±0,02	0,65±0,02	0,94
Ürik asit	4,14±0,19	4,21±0,16	0,28
ALT	17,33±1,52	17,2±1,32	0,85
AST	18,77±0,80	18,35±0,77	0,57
TSH	2,40±0,36	2,13±0,18	0,72
T4	1,19±0,04	1,13±0,02	0,49
Sedimentasyon	12,72±1,61	11,17±1,76	0,43
CRP	0,22±0,04	0,21±0,05	0,79
Açlık kan şekeri	87,7±1,45	86,2±1,47	0,47
Total kolesterol	200,23±6,37	183,4±4,81	0,04
LDL	124,35±5,35	108,18±4,42	0,03
HDL	52,18±2,41	54,6±2,07	0,19
Trigliserid	116,35±7,69	100,93±7,2	0,14
Total kolesterol/HDL	4,05±0,2	3,56±0,17	0,04
LDL/HDL	2,54±0,15	2,13±0,13	0,06
TG/HDL	2,51±0,24	2,12±0,25	0,09

LP grubunda sağ karotis intima media maksimum ve ortalama kalınlığı ile sol karotis intima media maksimum ve ortalama kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Çizelge 4.3’de Karotis intima media kalınlığı ölçüm değerleri verilmiştir.

Çizelge 4.3. LP ve kontrol grubunun KİMK ölçüm verileri.

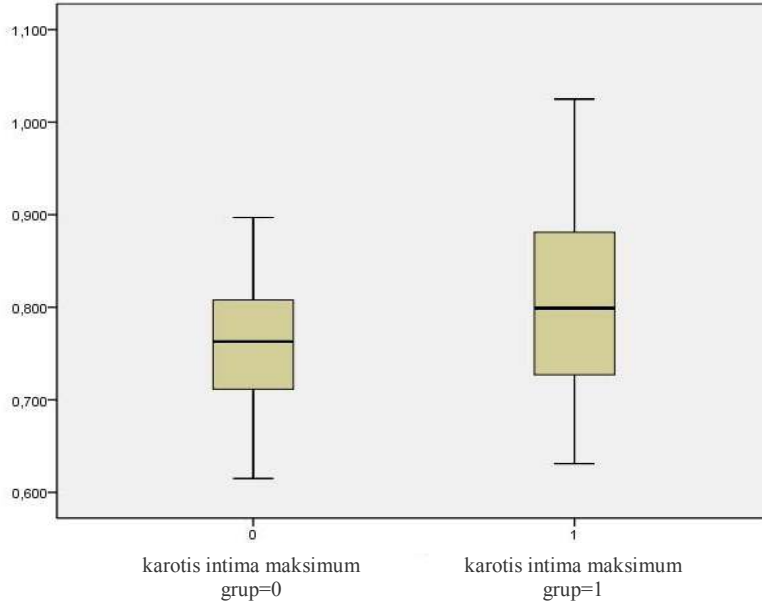
Değişken	LP Ort±ss	Kontrol Ort±ss	P değeri
Sağ Maks-KİMK (mm)	0,77±0,01	0,74±0,01	0,010
Sol Maks-KİMK (mm)	0,80±0,01	0,76±0,01	0,011
Sağ Ort-KİMK (mm)	0,65±0,01	0,63±0,01	0,039
Sol Ort-KİMK (mm)	0,68±0,01	0,64±0,01	0,005

LP ile kontrol grubu arasında sağ maksimum KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (Ort: 0,77±0,01, ort: 0,74±0,01 sırasıyla; p=0,01). Sağ maksimum KİMK değerleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



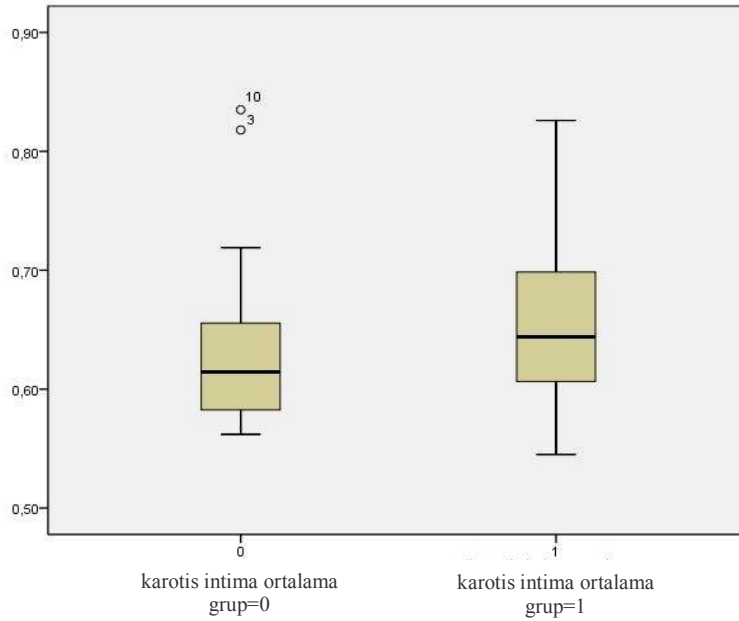
Şekil 4.1. Sağ maksimum KİMK karşılaştırılması.

LP ile kontrol grubu arasında sol maksimum KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (ort: 0,80±0,01, ort: 0,76±0,01 sırasıyla; p=0,011). Sol maksimum KİMK değerleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



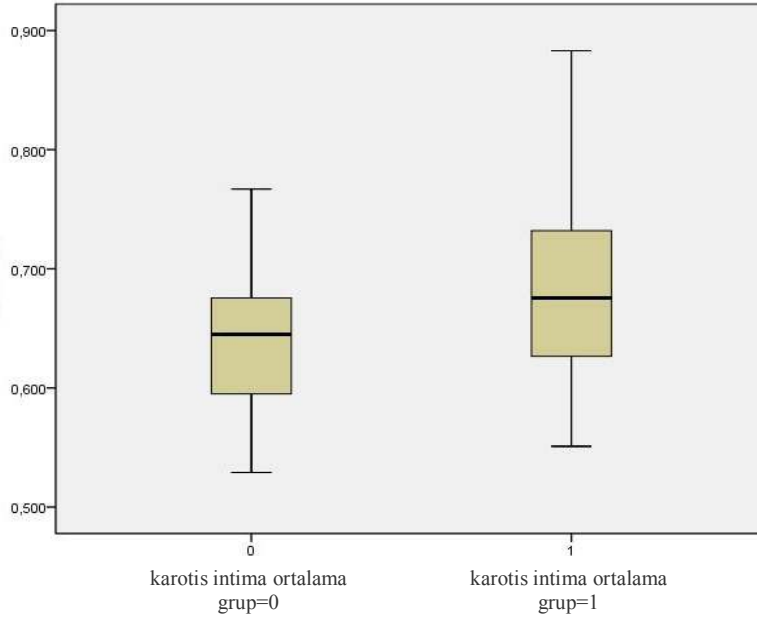
Şekil 4.2. Sol maksimum KİMK karşılaştırılması.

LP grubu ile kontrol grubu arasında sağ ortalama KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (ort: $0,65 \pm 0,01$, ort: $0,63 \pm 0,01$ sırasıyla; $p=0.039$). Sağ ortalama KİMK değerleri Şekil 4.3’de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Sağ ortalama KİMK karşılaştırılması.

LP grubu ile kontrol grubu arasında sol ortalama KİMK değerleri ortalaması açısından anlamlı farklılık tespit edildi (ort: $0,68 \pm 0,01$, ort: $0,64 \pm 0,01$, sırasıyla; $p=0,005$). Sol ortalama KİMK değerleri Şekil 4.4’de gösterilmiştir



Şekil 4.4. Sol ortalama KIMK karşılaştırılması.

LP ile kontrol grubu arasında nabız dalga hızı değerleri ortalaması açısından anlamlı fark bulunamadı (ort: $6,34 \pm 0,3$, ort: $6,79 \pm 0,7$ sırasıyla; $p=0.131$).

LP grubu kendi içinde mukozal tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında mukozal tutulumu olan grupla olmayan grup karşılaştırıldığında: cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, VKİ, hemoglobin, lökosit, trombosit, glukoz, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, T4, TSH, sedimantasyon, CRP, lipid parametreleri, KİMK ve NDH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Yapılan değerlendirmede LP grubunda yaşın artmasıyla sağ maksimum KİMK ($p=0,001$, $r=0,73$), sağ ortalama KİMK ($p=0,001$, $r=0,77$), sol maksimum KİMK ($p=0,001$, $r=0,68$) ve sol ortalama KİMK ($p=0,003$, $r=0,45$) değerleri arasında pozitif korelasyonun olduğu tespit edildi.

KİMK ile LP süresi ve yaygınlığı arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Liken planus (LP) deri, deri ekleri ve mukozaları tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Dünya genelinde %0,14-1,27 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (12,13). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı kırklı yaşlardır, her yaşta görölse de en sık görüldüğü yaş grubu 30-60 yaşları arasındır (12). Cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktur. Az sayıda çalışmada kadınlarda biraz daha sık görüldüğü bildirilmiştir (14,15).

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 31-60 yaş arasında değişiyordu ve hastaların yaş ortalaması $44,6 \pm 1,2$ saptandı. Çalışmamızda kadın/erkek oranı 4/1 olarak tespit edilmiş olup literatürle karşılaştırıldığında kadınların erkeklere oranı daha yüksek tespit edildi. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla ve çalışmamıza sistemik inflamatuvar hastalığı olanların dahil edilmemesi ve bu yüzden birçok hastanın çalışmaya alınamaması ile ilişkili olabilir.

Hastalığın klasik prezentasyonunda, düz yüzeyle poligonal, viyolase papüller ve plaklar mevcuttur. En sık ekstremiteler, özellikle fleksural bölge el ve ayak bileklerini etkiler. Çalışmamızda LP'li hastalar 37 hasta (%92) ile en sık papül ve plak tipinde lezyonlarla prezente oldular. İkinci sıklıkta 2 hasta (%5) ile hipertrofik tipte lezyonlar izlendi. Bir hastada LP pigmentozus izlendi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak lezyonların en sık prezente olduğu alan el ve ayak bilekleri oldu.

LP'de oral tutulum hastaların %30-70'inde var olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak LP hastalarının %42,5'inde mukozal tutulum saptandı.

LP'li hastaların yaklaşık %10'unda tırnaklar etkilenmekte olup, genellikle çok sayıda tırnağın etkilendiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların %7,5'inde tırnak tutulumu vardı. Çalışmamızda tırnak tutulumu literatürlerde belirtilenden daha düşük oranda tespit edildi. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla ve çalışmamıza sistemik inflamatuvar hastalığı olanların dahil edilmemesi ve bu yüzden birçok hastanın çalışmaya alınamaması ile ilişkili olabilir.

LP ile morfolojik olarak ilişkili ve yüksek kardiovasküler olaylarla seyreden psoriasis de kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sigara, düşük fiziksel aktivite, hipertansiyon, obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi bilinen artmış kardiovasküler risk faktörleri psoriasisli hastalarda bildirilmiştir (3,5). Psoriasisde artan lipid seviyeleri için birkaç mekanizmadan bahsedilmiştir. Psoriasis bir kronik inflamatuvar durumdur ve kronik inflamasyon metabolik sendromun bir parçasıdır. Hem Psoriasis, hem de metabolik sendrom yardımcı T hücresi tip 1 hücrelerinin immünolojik aktivitesiyle karakterizedir. Burada TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler başrol almaktadır ve artmış lipid düzeylerine neden olmakla suçlanmaktadır. IL-6 ayrıca dislipidemi, metabolik sendrom ve aterosklerozla bağlantılıdır. TNF- α insülin reseptörünün insülin aracılı tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncine neden olmaktadır (2,3,5).

Etyolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen, LP immün aracılı bir hastalıktır ve antijenler langerhans hücresi tarafından işlenip T lenfositlere sunulurlar. Bu uyarılmış lenfositik infiltrasyon epidermotroftir ve keratinositlere saldırır ve reaktif oksijen üretimi ile sonuçlanmaktadır. Lenfositotoksik süreç boyunca, keratinositler daha fazla sitokin açığa çıkararak lenfositleri daha fazla çeker (2). 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 patogenezinde rol oynayabilir. 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. Bu inflamatuvar süreç potansiyel olarak LP ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi ve muhtemelen metabolik sendromun diğer bileşenlerini de açıklamaktadır (2,91).

Arias Santiago ve ark. yaptığı 100 liken planus ve 100 kontrol hastasının dahil edildiği, LP'li hastalarda kardiovasküler risklerin incelendiği çalışmada LP hastalarında kontrol grubuna oranla metabolik sendrom açısından daha yüksek prevalans saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte LP'li hastalarda daha yüksek lipid seviyeleri ve akut faz reaktanları olduğu ortaya çıkarılmıştır (2). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu metabolik sendrom açısından incelendiğinde hasta grubunda 4 hasta, kontrol grubunda 1 hasta metabolik sendrom tanısı almış olup, prevalans açısından daha yüksek olsa

da bu değerler istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Hastalığın metabolik sendromla ilişkisinin tespiti açısından daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile çalışılabilir.

Yine Arias Santiago S. ve ark. tarafından LP'li hastalarda lipid seviyelerini araştırmaya yönelik vaka-kontrol çalışmasına 80 LP hastası ve 80 kontrol hastası dahil edilmiştir. LP'li hasta grubunda yüksek trigliserid, total kolesterol, LDL seviyeleri ile düşük HDL seviyeleri tespit etmişlerdir. Liken planus ile dislipidemi arasındaki ilişkinin incelendiği Dreier J. ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise LP'li 1477 hasta ve 2846 kontrol 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 (91).

Bizim alışmamızda hasta ve kontrol grubu lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında; HDL, VLDL, TG, TG/HDL, LDL/HDL açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamazken total kolesterol, LDL ve total kolesterol/HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Dislipidemi ile ilişkili obezite, diyabet açısından Dreier J. ve ark. yaptığı çalışmayla uyumlu olarak her iki grup arasında anlamlı fark bulunamazken sistolik kan basıncını bu çalışmadan farklı olarak LP grubunda yüksek bulduk.

LP, dislipidemi ve kardiovasküler riskler arasındaki ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, hiçbir çalışmada LP'li hastalarda K MK ve NDH  l m  yaparak ateroskleroz varlığı değerlendirilmemiştir.

Literatür verileri incelendiğinde, psoriasisli bireylerde bu hastalığı taşımayan bireyler ile kıyaslandığında, K MK'nın istatistiksel anlamlı olarak arttığına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır (170-172). Bizim alışmamızda da kontrol grubuna kıyasla K MK istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Literatürde, psoriasis ateroskleroz ilişkisinin NDH ile değerlendirildiği az sayıda çalışmada NDH psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (172,173). Bizim alışmamızda LP ve kontrol grubu arasında NDH açısından anlamlı bir fark saptanamadı. Bu ilişki daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılan çalışmalarla değerlendirilebilir.

Yapmış olduğumuz bu çalışma ile; LP'li bireylerde, kontrol grubundaki bireyler ile kıyaslandığında, ateroskleroz gelişim riskinin artmış olabileceğini gösterdik. KİMK ve dislipidemi oranındaki artış aterosklerotik sürece olan yatkınlığı yansıtmaktadır. Artan bu ateroskleroz eğiliminin en olası sebebi ise diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi altta yatan kronik inflamasyon olarak gözükmemektedir. Bu nedenle, bu bireylerin non invaziv testler ile kardiyovasküler hastalıklar yönünden taranması ve kardiyovasküler korunma amacıyla daha erken safhada ve daha agresif şekilde risk faktörlerinin tedavisine başlanması ileride oluşabilecek ateroskleroz ve olası komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

6. SONUÇLAR

Klinik veya klinik ve histopatolojik inceleme sonucunda liken planus tanısı konulan hastalarda olası ateroskleroz riskinin ortaya konulması için metabolik sendrom, lipid düzeyleri, KİMK ve NDH değerlerinin araştırılmasını amaçlayan çalışmamızda hastalığın dislipidemi, maksimum ve ortalama KİMK'da artışla ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte hastalarda NDH açısından istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilememiştir.

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, LDL ve total kolesterol/HDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bel çevresi ve sistolik kan basıncı ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti.

7. ÖZET

LİKEN PLANUSLU HASTALARDA ARTMIŞ ATEROSKLEROZ RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA- MEDIA KALINLIĞI VE NABIZ DALGA HIZI ÖLÇÜMÜ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Liken planus (LP) toplumda sık görülebilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. LP’de görülen kronik inflamasyon ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayabilir. Çalışmamızda karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve nabız dalga hızı (NDH) ölçüm yöntemleri kullanılarak LP ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran 40 LP hastası ile 40 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrol grubunun tedavi öncesinde arteriyel tansiyon, kilo, boy, bel çevresi ölçümü ile vücut kitle indeksi hesaplandı. Rutin olarak hastalarda ölçülen biyokimyasal parametreler kaydedildi. Ulusal kolesterol eğitim programına (NCEP) göre metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hastalar belirlendi. Sağlıklı ve LP’li olgularda NDH ve KİMK ölçümleri karşılaştırıldı.

Maksimal ve ortalama KİMK değerleri LP grubunda, sağlıklı gruptan fazla bulundu. NDH ölçümleri arasında her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. LP grubunda kontrol grubuna kıyasla bel çevresi ve sistolik kan basıncı ölçümleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Lipit parametreleri açısından değerlendirildiğinde total kolesterol, LDL ve total kolesterol/ HDL değerleri LP grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, LP’de ateroskleroza eğilim olduğunu destekler niteliktedir. Artmış karotis intima media kalınlığı, dislipidemi ve sistolik kan basıncı yüksekliğinin tespiti aterosklerotik sürece olan yatkınlığı yansıtmaktadır. Artan bu ateroskleroz eğiliminin en olası sebebi ise diğer sistemik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi altta yatan kronik inflamasyon olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Liken planus, nabız dalga hızı, karotis intima media kalınlığı.

8. ABSTRACT

EVALUATION OF INCREASED ATHEROSCLEROSIS RISK AT LICHEN PLANUS PATIENTS BY MEASUREMENT OF CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AND PULSE WAVE VELOCITY

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease that is relatively common in the general population. Systemic inflammation plays an important role in pathogenesis of atherosclerosis in LP patients. We aimed to evaluate the relationship between atherosclerosis and LP by using pulse wave velocity (PWV) and the measurement of carotid intima media thickness (CMT) in LP patients.

Fourty LP patients and 40 healthy controls who admitted to Dermatology and Venorology Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine, 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 in all of the patients and controls. Biochemical parameters were recorded. Patients who met the national cholesterol education program (NCEP) criteria for metabolic syndrome were identified. PWV and CMT values were compared.

The maximum and average CMT values of LP patients were higher than those of the healthy group. There was no significant difference in PWV values between the groups. Waist circumference and systolic blood pressure were significantly higher in LP patients than the controls. Total cholesterol, LDL and total cholesterol/HDL were significantly higher in LP patients than the controls. There was no statistically significant difference between the groups with respect to the metabolic syndrome.

Data derived from our study supports the suggestion that there's a tendency towards atherosclerosis at LP. Detection of increased carotis intima media thickness, dyslipidemia and high systolic blood pressure reflects the tendency for atherosclerotic process. The most possible cause of this increased tendency for atherosclerosis seems to the underlying chronic inflammation, just like at other systemic inflammatory diseases.

Key words: Lichen planus, pulse wave velocity, carotis intima media thickness.

9. KAYNAKLAR

1. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *Int J Dermatol* 2009; 48: 682-94.
2. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med* 2011; 124: 543-8.
3. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
4. Ruiz-Carrascosa JC, Arias-Santiago S. Psoriasis and metabolic syndrome. *Piel* 2010; 25: 133-45.
5. Arias-Santiago S, Ruiz-Carrascosa JC, Giron-Prieto MS, Almazan-Fernandez FM, Naranjo-Sintes R. Prevalence of metabolic syndrome in patients with severe psoriasis. *Actual Medica* 2009; 778: 12-7.
6. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1398-401.
7. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
9. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4.
10. Swan L, Gatzoulis MA. Early atherosclerosis. What does it mean? *Eur Heart J* 2002; 23: 1317-9.
11. Pittelkow MR, Daoud MS. Lichen planus. In: Wolff KGL, Katz SI, Gilchrist BA editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill 2008; 244-55.
12. Boyd AS, Nelder KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593-619.
13. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: A review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 447-53.
14. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: A clinical and epidemiological study. *J Dermatol* 2000; 27: 576-82.
15. Vogt T. Papular and lichenoid diseases. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolf HH, Landthaler M, editors. *Braun Falco's Dermatology*. 3rd ed. Italy: Springer 2009; 527-32.

16. Nanda A, Al-Ajmi HS, Al-Sabah H, Al-Hasawi F, Alsaleh QA. Childhood Lichen planus: a report of 23 cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 1–4.
17. Kumar V, Garg BR, Baruah MC, Vasireddi SS. Childhood lichen planus. *J Dermatol* 1993; 20: 175–7.
18. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 366–72.
19. Mahood JM. Familial lichen planus. *Arch Dermatol* 1983; 119: 292-4.
20. Singal A. Familial mucosal lichen planus in three successive generations. *Int J Dermatol* 2005; 44: 81–2.
21. La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol* 1995; 132: 897-900.
22. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg* 1997; 83: 358-66.
23. Roopashere MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, Jiji G, Thippeswamy SH, Shukla Abhilasha. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 729-34.
24. Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, Mignogna RE, Carbone R, Bucci E. Lichen planus and HCV infection: A clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 575-8.
25. Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997; 195: 1-5.
26. Van Der Meij EH, Van Der Waal I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: A report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 255-8.
27. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo CG. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 1998; 27: 65-6.
28. Sugarman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 350–65.
29. Zhou XJ, Sugarman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 23–7.
30. Abdel-Latif AM, Abuel-Ela HA, El-Shoubagy SH. Increased caspase-3 and altered expression of apoptosis-associated proteins, Bcl-2 and Bax in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 390-5.

31. Lodi G, Scully C, Carozzo M, Griffiths M, Sugarman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report on an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis 2005; 100: 40–51.
32. Zhou XJ, Sugarman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 72–82.
33. Wenzel J, Peters B, Zahn S, Birth M, Hofmann K, Küsters D. Gene expression profiling of lichen planus reflects CXCL9+-mediated inflammation and distinguishes this disease from atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 67-78.
34. Karnik P, Tekeste Z, McCormick TS, Gilliam AC, Price VH, Cooper KD, et al. Hair follicle stem cell-specific PPAR gamma deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1243-57.
35. Gunnar W, Rose C, Michael MS. Clinical variants of lichen planus-review article. *Journal of the German Society of Dermatology* 2013; 11: 309-19.
36. Berger H, Hundeiker M, Engelhardt AW. On the Infiltrate in Lichen Planus. *Arch Klin Exp Derm* 1969; 235: 394-9.
37. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response to Koebner. *Int J Dermatol* 1990; 29: 401–10.
38. Daniela MC, Dan BE, Meora F, ZvulunovA. Childhood Lichen Planus Pemphigoides: A Case Report an Review of the Literature. *Pediatric Dermatology* 2009; 26: 569-74.
39. Pandhi D, Singal A, Bhattacharya SN. Lichen Planus in Childhood: A Series of 316 Patients. *Pediatric Dermatology* 2013; 23: 1-9.
40. Wolf R, Ruzicka T, Rupec RA. Clinical Spectrum, Pathogenesis and Therapy of Lichen planus. *Akt Dermatol* 2010; 36: 180–5.
41. Morales-Callaghan A, Martinez G, Aragonese H, Miranda- Romero A. Annular atrophic lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 906–8.
42. Gencoglan G, Ceylan C, Kazandi AC. Linear lichenoid drug eruption induced by valsartan. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 334.
43. Numata Y, Okuyama R, Tagami H, Aiba S. Linear lichen planus distributed in the lines of Blaschko developing during intramuscular triamcinolone acetone therapy for alopecia areata multiplex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1370-1.
44. Kumar V. Garg BR, Baruak MC, Vasireddi SS. Childhood lichen planus. *J Dermatol* 1993; 20: 275–7.

45. Bonnekoh B, Kuhn A. Squamous epithelial cancer in lichen ruber hypertrophicus-a case report with a review of the literature. *Fallbericht mit Literaturübersicht* 1986; 61: 394–402.
46. Sigurgeirsson B, Lindelöf B. Lichen planus and malignancy. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1684–8.
47. Özkon S, Izler F, Fetil E, Dorak F, Günes AT. Naproxen-induced lichen planus bullosus. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 329–30.
48. Kwee DJ, Dutresue RG, Ellis LD. Childhood bullous lichen planus. *Pediatr Dermatol* 1987; 4: 325–7.
49. Huwyler T, Künzi W, Dörzapf O. Lichen ruber ulcerosus plantae. *Hautarzt* 1989; 40: 28–30.
50. Rußwurm R, Hagedorn M. Lichen ruber ulcerosus. *Hautarzt* 1989; 40: 233–5.
51. Renner R, Treudler R, Gebhardt C, Simon JC. Plantar ulcerations of lichen planus. *Hautarzt* 2008; 60: 647–50.
52. Weyandt GH, Vetter-Kauczok CS, Becker JC, Bröcker EB, Hamm H. Successful dexamethasone pulse therapy for widespread erosive perianal lichen planus. *Hautarzt* 2007; 58: 241–5.
53. Patrone P, Stinco G, La Pia E, Frattasio A, De Francesco V. Surgery and cyclosporine in the treatment of erosive lichen planus of the feet. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 243–4.
54. Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 91–8.
55. Bologna JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 157–90.
56. Zhang RZ, Zhu WY. Lichen planus pigmentosus over superficial leg veins. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 540–1.
57. Kanwar AJ, Dogra S, Handa S, Parsad D, Radotra BD. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 481–5.
58. Dammak A, Masmoudi A, Boudaya S. Childhood actinic lichen planus (6 cases). *Arch Pediatr* 2008; 15: 111–4.
59. Ezzedine K, Simonart T, Vereecken P. Facial actinic lichen planus following the Blaschko's lines: Successful treatment with topical 0.1% pimecrolimus cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 23: 458–9.
60. Davis AL, Bhogal BS, Whitehead P, Frith P, Murdoch ME, Leigh IM, et al. Lichen planus pemphigoides: its relationship to bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1991; 125: 263–71.

61. Ben Salem C, Chenguel L, Ghariani N. Captopril induced lichen planus pemphigoides. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 722.
62. Solomon LW, Helm TN, Stevens C, Neiders ME, Kumar V. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 808-13.
63. Zillikens D, Caux F, Mascaro JM, Wesselmann U, Schmidt E, Prost C, et al. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides reacts with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 117-21.
64. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatol Ther* 2008; 21: 249-56.
65. Cevasco NC, Bergfeld WF, Remzi BK, Knott HR. A case-series of 29 patients with lichen planopilaris: The Cleveland Clinic Foundation experience on evaluation, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 47-53.
66. Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: Update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 3-10.
67. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: Clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 935-42.
68. Spencer LA, Hawryluk EB, English JC. Lichen planopilaris: Retrospective study and stepwise therapeutic approach. *Arch Dermatol* 2009; 145: 333-4.
69. Kossard S, Lee MS, Wilkinson B. Postmenopausal frontal alopecia: a frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(1): 59–66.
70. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 350-65.
71. Andreasen JO. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-42.
72. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-14.
73. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17: 943–7.
74. Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L, et al. Epidemiology of desquamative gingivitis: Evaluation of 125 patients and review of the literature. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1049-52.
75. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral li-chen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 431-6.

76. Cobos-Fuentes MJ, Martinez-Sahuquillo-Marquez A, Gallardo-Castillo I, Armas-Padron JR, Moreno-Fernandez A, Bullon-Fernandez P, et al. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: A literature review. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2009; 14: 514-20.
77. Do Prado RF, Marocchio LS, Felipini RC. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: Difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res* 2009; 20: 361-4.
78. Rogers RS III. Lichenoid contact stomatitis: Is inorganic mercury the culprit? *Arch Dermatol* 2004; 140: 1524-5.
79. Scalf LA, Fowler JF, Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermatol* 2001; 12: 146-50.
80. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(1): 175–83.
81. Bombeccari GP, Guzzi GP, Pallotti F, Marino R, Spadari F. Lichen planus esophagitis: Diagnostic implications. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 509-10.
82. Belfiore P, Di Fede O, Cabibi D, Campisi G, Amaru GS, De Cantis S, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2006; 155: 994-8.
83. Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: Retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *J Reprod Med* 2007; 52: 43-7.
84. Pelisse M. Vulvo-vaginal-gingival-syndrome. *Int J Dermatol* 1989; 28: 381–4.
85. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1379-82.
86. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: A severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 98–113.
87. Tosti A, Peluso AM, Fanti PA, Piraccini BM. Nail lichen planus: Clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 724-30.
88. Sanchez-Perez J, Rios Buceta L, Fraga J, Garcia-Diez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: Prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2010; 142: 310-4.
89. Romero RW, Nesbitt LT, Reed RJ. Unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus. Clinical, histopathologic, and immunofluorescence studies. *Arch Dermatol* 1997; 113: 741-8.

90. Hoshi A, Usui Y, Terachi T. Penile carcinoma originating from lichen planus on glans penis. *Urology* 2008; 71: 816–7.
91. Dreier J, Shapiro J, Cohen AD: Lichen planus and dyslipidaemia: A case-control study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 626-9.
92. Miles DA, Howard MM. Diagnosis and management of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 1996; 14: 281-90.
93. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *Am Fam Physician* 2011; 84: 53-60.
94. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: A randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 227-33.
95. Zakrzewska JM, Chan ES-Y, Thornhill MH. A systematic review of placebo-controlled randomized clinical trials of treatments used in oral lichen planus. *Br J Dermatol* 2005; 153: 336-41.
96. Popovsky JL, Camisa C. New and emerging therapies for diseases of the oral cavity. *Dermatol Clin* 2000; 18: 113-25.
97. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: Topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 295-300.
98. Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Migliorati C. Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases: a study of fifty-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59: 360-3.
99. Boorghani M, Gholizadeh N, Zenouz AT, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral Lichen Planus: Clinical Features, Etiology, Treatment and Management; A Review of Literature. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospect* 2010; 4: 3-9.
100. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 283-7.
101. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis* 1999; 5: 44-9.
102. Malhotra AK, Khaitan KB, Sethuraman G, Sharma VK. Betamethasone oral minipulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: A randomized comparative study. *Journal of American Academy of Dermatology* 2008; 58: 596-602.

103. Wedgeworth EK, Vlavianos P, Groves CJ, Neill S, Westaby D. Management of symptomatic esophageal involvement with lichen planus. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 915–9.
104. Ebner H, Mischer P, Raff M. Local treatment of lichen rubber planus of the mouth mucosa with vitamin A acid. *Z Hautkr* 1973; 48: 735-40.
105. Scardina GA, Messina P, Carini F, Maresi. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 67-71.
106. Gorsky M, Ravin M: Efficacy of etretinate (Tegison) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 52-5.
107. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 434-7.
108. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 244-9.
109. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 187-93.
110. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 227-9.
111. Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, Afshar S, Davari P, Hashemi P, et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 806–13.
112. Volz T, Caroli U, Lüdtke H, Brautigam M, Kohler-Spath H, Röcken M, et al. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus-a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 936-41.
113. Frances C, Boisnic S, Etienne S, Szpirglas H. Effect of the local application of cyclosporine A on chronic erosive lichen planus of the oral cavity. *Dermatologica* 1988; 177: 194-5.
114. Eisen D, Griffiths CE, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet* 1990; 335: 535-6.
115. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, et al. Asian Lichen Planus Study Group: A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 47–55.

116. Veller FC, Catalano P. Effect of local applications of cyclosporine in chronic ulcerative lichen planus. *Dermatologica* 1991; 182: 65.
117. Ho VC, Conklin RJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. *N Engl J Med* 1991; 325: 435.
118. Chaklader M, Morris-Larkin C, Gulliver W, Mcgrath J. Cyclosporine in the management of esophageal lichen planus. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 686-8.
119. Barclay L. Low-Dose Excimer Laser Effective for Oral Lichen Planus. *Arch Dermatol* 2004; 140: 415-20.
120. Soliman M, EL Kharbotly A, Saafan A. Management of oral lichen planus using diode laser (980 nm). A clinical study. *Egyptian Dermatology Online Journal* 2005; 1: 1-12.
121. Van der Hem PS, Egges M, van der Wal JE, Roodenburg JL. CO₂ laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 630-3.
122. Asch S, Goldenberg G. Systemic treatment of cutaneous lichen planus: an update. *Cutis* 2011; 87: 129–34.
123. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus: an evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1521–30.
124. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Efficacy of oral low-dose tretinoin (all- trans-retinoic acid) in lichen planus. *Dermatology* 1996; 192: 334-6.
125. Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, Thilander H. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate). *Br J Dermatol* 1982; 106: 77–80.
126. Wackernagel A, Legat PJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 15-9.
127. Karvonen J, Hannuksela M. Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol* 1985; 120: 53-5.
128. Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, Shpiro D, Trau H. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: Our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 83-6.
129. Gamil H, Nassar A, Saadawi A, El-Qashishi K, Ahmed F. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in lichen planus. *J EurAcad Dermatol Venereol* 2009; 23: 589-90.
130. Habib F, Stoebner PE, Picot E, Peyron JL, Meynadier J, Meunier L. Narrow-band UVB phototherapy in the treatment of widespread lichen planus; in French. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 17–20.
131. Verma KK, Sirka CS, Khaitan BK. Generalized severe lichen planus treated with azathioprine. *Acta Derm. Venereol* 1999; 79: 493-7.

132. Turan H, Baskan EB, Tunali S, Yazici S, Saricaoglu H. Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 164-6.
133. Cho BK, Sah D, Chwalek J, Roseborough I, Ochoa BE, Chiang C, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 393-7.
134. Frieling U, Bonsmann G, Schwarz T, Luger TA, Beissert S. Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1063-6.
135. Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 387-92.
136. Moura AK, Moure ER, Romiti R. Treatment of cutaneous lichen planus with thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 101-3.
137. Buyuk AY, Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 260-2.
138. Fivenson DP, Kimbrough TL. Lichen planus pemphigoides: Combination therapy with tetracycline and nicotinamide. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 638-40.
139. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-22.
140. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
141. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990; 82: 1925-31.
142. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
143. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
144. Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990; 66: 1692-702.
145. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.

146. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease – Lippincot-Raven, Philadelphia 1996; 327-59.
147. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-9.
148. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1664-9.
149. Wright RS, Kottke TE, Gau GT. Hyperlipidemia and other risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Cardiology review* second edition. 2001; 10: 133-45.
150. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112: 556-65.
151. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 471-4.
152. Takahashi H. High-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay--a novel method for assessment of risk ratios for atherosclerotic vascular diseases. *Rinsho Byori* 2002; 50(1): 30-9.
153. Smulyan H, Vardon S, Griffiths A, Gribbin B. Forearm arterial distensibility in systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 387-93.
154. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
155. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM ve ark. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
156. Asmar R. Factors influencing pulse wave velocity. In: Asmar R (Ed). *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier 1999; 57-88.
157. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74(6): 1399-406.
158. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002, 21; 90: 18-21.
159. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001; 53: 458-62.

160. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (3 Suppl 11): 56-65.
161. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 526-30.
162. Lament D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: Lifecourse study. *BJM* 2000; 320: 273-8.
163. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
164. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Tentolouris CA, Avgeropoulou CC, Adamopoulos DA, et al. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 919-26.
165. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
166. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.
167. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998; 16: 949-61.
168. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
169. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
170. Contessa C, Romando R, Lo Nigro A. Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data. *Reumatismo* 2009; 61: 298-305.
171. Mazlan SA, Bin Mohamed Said MS. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2009; 52: 107-16.

172. Altekin ER, Koç S, Karakaş MS, Yanıkoğlu A, Başarıcı I, Demir I, et al. Determination of subclinical atherosclerosis in plaque type psoriasis patients without traditional risk factors for atherosclerosis. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40: 574-80.
173. Soy M, Yıldız M, Sevki Uyanık M, Karaca N, Güfer G, Piskin S. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 96-9.