

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUS OLGULARINDA KARDİOVASKÜLER RİSKİN
EPIKARDİYAL YAĞ TABAKASI KALINLIĞI VE ATEROJENİK İNDEKS İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SİBEL YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LİKEN PLANUS OLGULARINDA KARDİOVASKÜLER RİSKİN
EPIKARDİYAL YAĞ TABAKASI KALINLIĞI VE ATEROJENİK İNDEKS İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. SİBEL YILDIZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MUNİSE DAYE

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her daim manevi desteğini hissettiğim, tez çalışmam süresince bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Munise Daye' ye,

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan, rol model edindiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Recep Dursun, Doç. Dr. İlkey Özer, Doç. Dr. Selami Aykut Temiz' e,

Tez çalışmamda emeklerinden ötürü Kardiyoloji Anabilim Dalından Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfü Sertdemir' e,

Tezimin istatistiksel analizine katkılarından ötürü değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Uyar' a,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Tez verilerimin oluşma sürecinde büyük katkısı olan, her daim desteğini hissettiğim canım arkadaşım Şeyma Kaya Bulut' a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Sevgisi, sabrı ve desteğiyle her zaman yanımda olan, hayattaki en büyük şansım, sevgili eşim Muhammed Uğur Yıldız' a en içten duygularıyla teşekkür teşekkür ediyorum.

ÖZET

Liken Planus Olgularında Kardiyovasküler Riskin Epikardiyal Yağ Tabakası Kalınlığı ve Aterojenik İndeks ile Değerlendirilmesi

Dr. Sibel Yıldız

Uzmanlık Tezi

Konya 2024

Amaç

Liken planus (LP); deri, mukozalar, kıl folikülleri ve tırnakların tutulabildiği, sebebi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), İnterlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 ve İnterferon gama (IFN- γ) LP patogeneğinde yer alan başlıca sitokinler olup mevcut kronik inflamasyon durumu birçok metabolik komplikasyon ile ilişkilendirilmektedir. Liken planus; dislipidemi, obezite, bozulmuş açlık glukozu, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve metabolik sendrom (MS) ile yakından ilişkili olup yapılan çalışmalarda sık birlikteliği gösterilmiştir. Fakat LP'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde, LP olgularında kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi amacıyla epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığı ve plazma aterojenik indeksin (PAİ) birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda LP olgularında artmış kardiyovasküler riskin öngörülmesi, bu açıdan değerlendirerek erken tanı ve müdahale ile gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak LP tanısı alan 18 yaş ve üstü 75 olgu dahil edildi. Kontrol grubuna ise dermatoloji veya kardiyoloji polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyet eşlemeli, beden kitle indeksi (BKİ) benzer 75 sağlıklı kişi alındı. Çalışmamızın dışlanma kriterleri; her iki grupta diyabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, bağ doku hastalığı olanlar, lipit düşürücü tedavi alanlar, antiagregan tedavi alanlar, antihipertansif tedavi alanlar, malignite öyküsü olanlar, gebe ve emzirenler, kortikosteroid/retinoid/immunsupresif tedavi alanlar olarak belirlendi.

Dışlanma kriterlerinden MS'nin tanısı için NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III) 2001 kriterleri kullanıldı. Abdominal obezite bileşeni açısından bel çevresi ölçüldü. Olgu ve kontrol grubunun boy ve ağırlıkları ölçülerek BKİ hesaplandı. Sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Açlık kan şekeri (AKŞ) ve lipit değerleri kayıt altına alındı. Plazma aterosjenik indeks değerleri hesaplandı. Hep aynı kardiyolog tarafından transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçüldü. Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde “SPSS for Windows version 24.0” yazılımı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 75 olgunun 45'i (%60) kadın, 30'u (%40) erkekti. Yaş ortalaması ve standart sapması $48,44 \pm 13,03$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi $48,97 \pm 73,67$ ay idi. Liken planuslu olgularla kontrol grubu arasında; BKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, AKŞ, total kolesterol (TK), trigliserit (TG), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) değerleri, dislipidemi durumu, PAİ değeri ve EYD kalınlığı karşılaştırıldı. Beden kitle indeksi benzer bireyler alındığından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Bilinen hipertansiyon ve diyabetes mellitusu olmayan bireyler çalışmaya dahil edildiğinden gruplar arasında, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile AKŞ açısından anlamlı fark görülmedi. Lipitlerden TK, TG, VLDL değerleri olgu grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Fakat HDL-K ve LDL-K açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). LP'li olguların %66,7'si, kontrol grubunun ise %50,7'sinde dislipidemi saptanmış olup dislipidemi varlığı olgu grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,04$). Kardiyovasküler riskin PAİ'ye göre dağılımında; LP'li olguların 62'sinde yüksek (%62), 5'inde orta (%6,7), 8 inde düşük risk (%10,7) saptanmıştır. Liken planuslu grupta PAİ ve EYD kalınlığı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p = 0,000$, $p = 0,002$). Plazma aterosjenik indeks değerleri hem kadın hem erkek cinsiyette olgu grubunda anlamlı yüksek bulundu. Fakat EYD kalınlığı, kadınlarda LP yönünde anlamlı yüksek saptanırken erkeklerde ise LP ile kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü. Plazma aterosjenik indeks değerleri ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Liken planus olgularında; PAİ değerleri ve EYD kalınlığı ile pruritus-eritem-papül şiddeti, lezyonların yerleşim yeri, kutanöz ve oral mukoza klinik paterni, oral mukoza şiddet skoru ve LP süresi ile aralarında anlamlı bir ilişki görülmedi. Fakat vücut

yüzey alanının EYD kalınlığı ile arasında anlamlı bir korelasyon saptanırken, PAİ ile arasında bu ilişki görülmedi.

Sonuç

Çalışmamızda; LP'li olgularda kronik, sistemik inflamasyon ile ilişkili olarak artmış dislipidemi durumu, yüksek PAİ ve EYD kalınlığı değerleri saptanmıştır. Bu açıdan LP'nin, kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. Liken planuslu olgularda lipit profilinin düzenli takibi, olguların kardiyometabolik ek risk faktörleri açısından değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Kardiyovasküler açıdan risk bileşenlerini yüksek saptadığımız olguların, buna bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi açısından kardiyojji birimine yönlendirilmesi gerekmektedir. Liken planusa uygun sistemik antiinflamatuvar tedavi ile kronik sistemik inflamasyonun erkenden yönetilmesi, kardiyometabolik komplikasyonların önüne geçilmesini mümkün kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Liken planus, Dislipidemi, Plazma aterojenik indeks, Epikardiyal yağ dokusu, Kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Assessment of Cardiovascular Risk in Lichen Planus Cases with Epicardial Fat Layer Thickness and Atherogenic Index

Dr. Sibel Yıldız

Master Thesis

Konya 2024

Objective

Lichen planus (LP) is a chronic, inflammatory disease of unknown cause that can affect the skin, mucous membranes, hair follicles, and nails. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α), Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8 and Interferon gamma (IFN- γ) are the main cytokines involved in the pathogenesis of LP and the current chronic inflammatory state is associated with many metabolic complications. Lichen planus is closely associated with dyslipidemia, obesity, impaired fasting glucose, diabetes mellitus, hypertension, and metabolic syndrome (MS), as shown in studies. However, there are limited studies demonstrating the relationship between LP and cardiovascular diseases. In the literature, no study has been found that examines epicardial adipose tissue (EAT) thickness and plasma atherogenic index (PAI) together for the assessment of cardiovascular risk in LP cases. In our study, the aim was to predict increased cardiovascular risk in LP cases, and in this regard, to prevent complications that may develop with early diagnosis and intervention.

Materials and Methods

In our study, a total of 75 cases aged 18 years and older who presented to the Dermatology outpatient clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital and were diagnosed with LP clinically and/or histopathologically were included. In the control group, 75 age- and gender-matched healthy subjects with similar body mass index (BMI) who applied to dermatology or cardiology outpatient clinics were included. Exclusion criteria for our study were determined as follows: individuals with diabetes mellitus, hypertension, metabolic syndrome, cerebrovascular disease, cardiovascular disease, kidney and liver disease, connective tissue disease, those receiving lipid-lowering therapy, antiplatelet therapy, antihypertensive therapy, those with a history of malignancy, pregnant and lactating women, and those receiving corticosteroid/retinoid/immunosuppressive therapy. The NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 2001 criteria were used for the diagnosis of metabolic syndrome (MS) as part of

the exclusion criteria. Waist circumference was measured for the assessment of abdominal obesity component. BMI was calculated by measuring the height and weight of the case and control groups. BMI was calculated by measuring the height and weight of the case and control groups. Systolic and diastolic blood pressures were measured. Fasting blood glucose (FBG) and lipid values were recorded. Plasma atherogenic index values were calculated. Epicardial adipose tissue thickness was measured by transthoracic echocardiography by the same cardiologist. Statistical analysis of our research data was performed using "SPSS for Windows version 24.0" software.

Results

Of the 75 cases included in the study, 45 (60%) were female and 30 (40%) were male. The mean age and standard deviation were 48.44 ± 13.03 years. The mean disease duration was 48.97 ± 73.67 months. BMI, systolic and diastolic blood pressure, FBG, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), very low density lipoprotein (VLDL), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values, dyslipidaemia status, PAI value and EAT thickness were compared between cases with lichen planus and control group. Since individuals with similar BMI were included, there was no significant difference between the groups. Since individuals with known hypertension and diabetes mellitus were not included in the study, there was no significant difference between the groups in terms of systolic and diastolic blood pressure and FBG. TC, TG, and VLDL levels were significantly higher in the case group ($p < 0.05$). However, there was no statistically significant difference between the groups in terms of HDL-C and LDL-C ($p > 0.05$). Dyslipidaemia was found in 66.7% of the cases with LP and 50.7% of the control group and the presence of dyslipidaemia was significantly higher in the case group ($p=0.04$). Regarding the distribution of cardiovascular risk according to PAI, 62% of LP patients were found to have high risk, 6.7% moderate risk, and 10.7% low risk. PAI and EAT thickness values were significantly higher in the lichen planus group compared to the control group ($p = 0.000$, $p = 0.002$). Plasma atherogenic index values were significantly higher in both female and male subjects in the case group. However, while EAT thickness was significantly higher in favor of LP in females, there was no difference between LP and control group in males. There was no significant relationship between plasma atherogenic index values and EAT thickness. In lichen planus cases, there was no significant relationship observed between PAI values and EAT thickness with the severity of pruritus-erythema-papule, the location of the lesions, cutaneous and oral mucosal

clinical pattern, oral mucosal severity score, and duration of lichen planus. However, a significant correlation was found between body surface area and EAT thickness, while no such relationship was found with PAI.

Conclusion

In our study, increased dyslipidemia, high PAI and EAT thickness EAT values were detected in LP patients, which are associated with chronic, systemic inflammation. Therefore, it was concluded that LP is an important risk factor for cardiovascular diseases. Regular follow-up of lipid profile in patients with LP and evaluation of the patients in terms of additional cardiometabolic risk factors are of great importance. Patients identified with high cardiovascular risk factors should be referred to the cardiology unit to prevent potential morbidity and mortality associated with these conditions. Early management of chronic systemic inflammation with appropriate systemic anti-inflammatory therapy for LP can help prevent cardiometabolic complications.

Keywords: Lichen planus, Dyslipidemia, Plasma atherogenic index, Epicardial adipose tissue, Cardiovascular risk

İÇİNDEKİLER

Sayfa

| | |
|---|---|
| TEŞEKKÜR | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER..... | viii |
| TABLolar DİZİNİ..... | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| KISALTMA VE SİMGELER | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Liken Planus | 3 |
| 2.1.1. Tanım ve Tarihçe..... | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.3. Etyopatogenez | 3 |
| 2.1.4. Klinik Bulgular..... | 5 |
| 2.1.5. Histopatoloji | 9 |
| 2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı | 10 |
| 2.1.7. Tedavi | 12 |
| 2.1.8. Liken Planus ile İlişkili Komorbid Durumlar..... | 14 |
| 2.2. Kardiyovasküler Hastalık ve Risk Faktörleri..... | 15 |
| 2.3. Plazma Aterojenik İndeksi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi | 19 |
| 2.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi..... | 20 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 24 |
| 3.1. Çalışma Tasarımı | 24 |
| 3.2. Hasta Seçimi | 24 |
| 3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri | 24 |
| 3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri | 24 |
| 3.3. Çalışma Protokolü..... | 25 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz..... | 26 |
| 4. BULGULAR | 27 |
| 5. TARTIŞMA | 34 |

| | |
|-------------------|----|
| 6. SONUÇLAR | 39 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 40 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Liken planus ayırıcı tanısı | 11 |
| Tablo 2. NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri..... | 17 |
| Tablo 3. Serum lipidlerinin sınıflandırılması | 19 |
| Tablo 4. Olgu ve kontrol grubunun yaş, BKİ, kan basınçları, AKŞ ve lipit profili açısından karşılaştırılması..... | 27 |
| Tablo 5. Kutanöz LP'li bireylerde pruritus, eritem ve papül parametrelerine göre şiddet skorlamasının dağılımı | 29 |
| Tablo 6. Oral mukoza tutulumu olan LP hastalarında klinik patern dağılımı ve şiddet skoru | 30 |
| Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun dislipidemi varlığı açısından karşılaştırılması | 30 |
| Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunda kardiyovasküler riskin PAİ'ye göre dağılımı | 31 |
| Tablo 9. Liken planuslu grupta normolipemik ve dislipidemik olguların kardiyovasküler riskin PAİ'ye göre sınıflandırılması | 31 |
| Tablo 10. Olgu ve kontrol grubunun PAİ ve EYD kalınlığı açısından karşılaştırılması..... | 32 |
| Tablo 11. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyetler arasında PAİ ve EYD kalınlığı açısından karşılaştırılması..... | 32 |
| Tablo 12. Liken planuslu bireylerde pruritus-eritem-papül skoru, lezyonların yerleşim yeri, tutulum alanı, vücut yüzey alanı tutulumu, kutanöz ve oral mukoza klinik paternleri, oral mukoza şiddet skoru, LP süresi ile PAİ ve EYD kalınlığı arasındaki ilişki..... | 33 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Epikardiyal yağ dokusunun parasternal uzun aks görüntü penceresinde ölçümü.. | 23 |
| Şekil 2. Epikardiyal yağ dokusunun parasternal uzun aks görüntü penceresinde ölçümü.. | 23 |
| Şekil 3. Lezyonların yerleşimine göre LP olgularının dağılımı | 28 |
| Şekil 4. Kutanöz LP olgularında klinik varyant dağılımı..... | 29 |

KISALTMA VE SİMGELER

α : Alfa

AKŞ: Açlık kan şekeri

Apo A-I: Apolipoprotein A-1

Apo B: Apolipoprotein B

ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli III

B: Beta

BKİ: Beden kitle indeksi

BP: Büllöz pemfigoid

BT: Bilgisayarlı tomografi

CD: Cluster of differentiation

CETP: Kolesterol ester transfer protein

cm: Santimetre

dl: Desilitre

Doç. Dr.: Doçent Doktor

Dr. Öğr. Üyesi: Doktor Öğretim Üyesi

EYD: Epikardiyal yağ dokusu

γ : Gama

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

Hg: Cıva

HHV: Human Herpes Virüs

HLA: İnsan lökosit antijen

HPV: Human Papilloma Virüs

HTG: Hipertrigliseridemi

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1

IDL: Orta yoğunluklu lipoproteinlerin

Ig: İmmunglobülin

IL: İnterlökin

IP-10 : Interferon-inducible protein 10

kg: Kilogram

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LP: Liken planus

Lp (a): Lipoprotein a

m: metre

MCP: Monocyte chemoattractant protein

Mg: Miligram

MIG: Monokine induced by interferon gamma

mm: Milimetre

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

MS: Metabolik sendrom

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

PAİ: Plazma aterojenik indeks

PI-3K: Fosfoinositid-3 kinaz

Prof. Dr.: Profesör Doktor

RANTES: Regulated on activation, normal T expressed and secreted

Th: T yardımcı

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TNF: Tümör nekrozis faktör

TEMD: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği

TTV: Torque Tenovirüs

UCP-1: Uncoupling protein-1

UV: Ultraviyole

UVB: Ultraviyole B

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

VZV: Varisella Zoster Virüs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus; deri, deri ekleri ve mukozaları tutabilen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, farklı etyolojik ajanların keratinoz otoantijenlerini uyararak hücrel immün yanıtı aktive ettiği düşünülen kronik, inflamatuvar bir dermatozdur. Toplumun yaklaşık %0,5-1'inde bildirilmekte olup her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık orta yaş grubunu etkilemektedir (1). Kutanoz tutulum her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülürken, oral mukoza tutulumu kadınlarda daha fazladır (2).

Liken planusun etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup T hücre aracılı immün yanıtın rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin uzun süreli salınımı lipit-karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açar. Kronik sistemik inflamasyon durumu, sitokin seviyelerindeki önemli yükseklik ve oksidatif stres artışı, bu sürecin birçok metabolik komplikasyon ile sonuçlanmasına sebep olabilmektedir. Literatürde LP'nin, MS ve bileşenleri ile yakın ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Fakat kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceleyen sınırlı çalışma bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde, özellikle ateroskleroz sürecinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Liken planusta proinflamatuvar mediatörlerin salınımı, aterojenik dislipidemiye ve endotel disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler hastalığa duyarlı hale getirebilmektedir.

Son yıllarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde, PAİ değerleri ve EYD kalınlığı önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Lipit profilinin normal olduğu durumda bile aterojenik dislipideminin güçlü göstergesi olarak kabul edilen PAİ, TG düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritmik dönüşümü ile hesaplanmaktadır (3). Kardiyometabolik riski belirleyen bir diğer parametre EYD olup buradan salgılanan bir dizi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokin ve hormonların koroner arterleri etkilediği bilinmektedir (4). Epikardiyal yağ tabakası, miyokard ile visseral perikard arasında yer almakta, iki boyutlu transtorasik ekokardiyografide sistol sonunda sağ ventrikülün serbest duvarına dik olarak milimetre (mm) cinsinden noninvaziv ölçülmektedir.

Literatürde; LP olguları birtakım kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendirilmiş olup PAİ ve EYD kalınlığının birlikte değerlendirildiği, artmış aterosklerotik riski güçlü bir şekilde destekleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu parametreler pratikte kullanım kolaylığı, maliyet, etkinlik açısından kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde önemli bir rol

oynamaktadır. Çalışmamızda, LP olgularında kronik sistemik inflamasyon ile ilişkili olarak artmış kardiyovasküler riski göstermeyi hedefledik. Konuyla ilgili çalışmalar sınırlı olup bu araştırmanın sonucunun; LP’de artmış kardiyovasküler riskin belirlenmesine ve böylece ileri dönem kardiyovasküler komplikasyonların önüne geçilmesinde hastalığın erken yönetimi ile kardiyolojik yönlendirmenin önemine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Liken Planus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Liken planus; deri, mukozalar, kıl follikülleri, tırnakların tutulabildiği idiyopatik, kronik seyirli inflamatuvar bir dermatozdur. İlk olarak Hebra tarafından “leichen ruber” olarak isimlendirilmiş olup, 1869 yılında Dr. Wilson tarafından Yunanca “leichen” yani ağaç yosunu, Latince “planus” yani düz anlamlarına gelen terimlerle liken planus şeklinde tanımlanmıştır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Liken planus, görülme sıklığı coğrafik, ırksal farklılıklar göstermekle birlikte populasyonun yaklaşık %0,5- 1'ini etkilediği düşünülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda prevalansın daha düşük olduğu %0,07 ile 0,84 arasında değiştiği görülmektedir (5). Liken planus olgularında mukozal tutulum sıklığı %30-70'dir (1, 6). En sık 30-60 yaş arasında olmak üzere her yaşta görülebilmektedir. Hastaların % 5'inden azı çocuktur ve çocukluk çağında daha nadir görülmektedir. Kutanoz LP, kadın ve erkekte eşit oranda görülmekte iken oral LP kadınlarda daha sık görülmektedir (2). Ailesel olgular nadir olmakla birlikte %10'a varan oranda birinci derece yakınlarında LP görülebilmektedir.

2.1.3. Etyopatogenez

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli antijenik uyarılara karşı gelişen hücrel immun yanıtın başlatıcı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bazal keratinositlerde ve dermoepidermal bileşkede indükleyici çeşitli nedenlerle oluşan antijen serbestleşmesi de etyopatogeneze rol oynamaktadır.

T hücre aracılı immunolojik bir tepki patogenezin merkezinde yer alır. Epitelde hem CD4+ hem CD8+ T hücreleri bulunmakla birlikte özellikle eski lezyonlarda CD8+ T hücrelerinden baskın bir infiltrat görülür (7). CD8+ T lenfositlerin bazal keratinositlerde apoptozisi indüklediği, hücrel immun yanıtın otoimmün hasarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Endojen veya ekzojen antijenik yapıların Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (The Major Histocompatibility Complex, MHC) sınıf I ve II molekülleri ile sunulması sonucu T lenfositler doğrudan aktive olabilmekte ve immun reaksiyon

başlamaktadır. Aktive olmuş yardımcı T hücreleri, IL-2 ve IFN- γ salgılayarak sitotoksik T hücrelerini aktifler, aktive sitotoksik T hücreleri tarafından salınan TNF- α , granzim B ve bazal keratinositlerle arasındaki Fas-Fas ligand etkileşimleri apoptoz mekanizmasını oluşturur (8). Ayrıca CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri tarafından salınan IFN- γ , TNF- α keratinositlerde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonunu indükleyerek T lenfositlerin bazal keratinositlere adezyonunu artırarak apoptozu kolaylaştırır. Özellikle; erken dönem LP lezyonlarında, hem bazal keratinositler hem de dermal mononükleer hücreler tarafından üretilen MIG (Monokine induced by interferon gamma), IP-10 (Interferon-inducible protein 10), MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1) ve RANTES (Regulated on activation, normal T expressed and secreted) molekülleri T hücrelerinin bölgeye göçünde kemoatraktan görevi görürler (9). CD8⁺ T hücrelerinin bazal keratinosit hasarı, bazal membranda bozulmaya yol açtığından daha fazla otoreaktif hücrenin epidermise geçişine ve böylelikle inflamasyonun artışına sebep olarak LP'nin kronikleşmesine katkıda bulunur (10).

Viral enfeksiyonlar, ilaçlar, aşılar, özellikle diş tedavi meteryalleri olmak üzere kontakt alerjenler, diyabet, otoimmünite, malignite, travma, stres liken planus etyolojisinde suçlanan ajan ve faktörlerdir.

Potansiyel viral enfeksiyonlardan özellikle *hepatit C virüsünün (HCV)* üzerinde durulmuş, geniş kapsamlı bir meta-analizde LP ile *HCV* enfeksiyonu birlikteliğinin kontrol grubuna göre 5,58 kat daha fazla olduğu görülmüştür (11). Altta yatan patogeneze yönelik mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Virüse karşı anormal bağışıklık yanıtına sekonder artmış Th1 sitokin eğilimi ile *HCV* enfeksiyonu tedavisinde kullanılan interferon ve diğer ajanların LP gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (12). *Hepatit C virüsü* aksine *hepatit B virüsü (HBV)* ile LP arasındaki ilişki net gözlenmemekte olup *HBV* aşısı sonrası tetiklenmiş nadir LP olguları bulunmaktadır (12). *Human Papilloma Virüs (HPV)*, *Torque Tenovirüs (TTV)*, *Human Herpes Virüs tip 6 ve 7 (HHV-6 ve HHV-7)* ve *Varisella Zoster Virüs (VZV)* enfeksiyonları da LP patogenezinde rol oynadığı gösterilmiş diğer viral ajanlardır.

Beta blokerler, metildopa, kinidin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, non steroid antiinflamatuvar ajanlar, penisilamin ve antimalaryaller hem klinik hem de histopatolojik olarak LP ile ayırt edilemeyen likenoid döküntüyü tetikleyen ilaçlar arasında yer almaktadır (13).

Kontakt maddeler, hipersensitivite reaksiyonu yoluyla veya iritan bir faktör olarak rol oynayıp koebner fenomenine neden olarak LP lezyonlarını tetikleyebilmektedir. Oral LP ile ilişkili olabilen metaller; amalgam (cıva), bakır ve altındır. Sorumlu materyalin tükrükte çözünmesi, dağılması, hasarlı mukozadan penetre olmasıyla kontakt alerji gelişerek temas bölgesi ve dışında mukozal LP lezyonları oluşabilmektedir.

Liken planus, çoğunlukla sporadik olmakla birlikte ailesel vakaların olması genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Farklı insan lökosit antijenleri (HLA) belirteçlerinin yanı sıra inflamatuvar sitokinlerin gen polimorfizmi, ailesel LP ile ilişkilendirilmiş olup coğrafik ve klinik farklılıklardan dolayı gerçek bir bağlantının kurulması zordur (11).

Liken planusun etyolojisi ve seyrinde psikolojik stresin rolü tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda stres ve ruhsal travmaların liken planusu tetiklediği görülmüştür (14-16). Liken planus, ayrıca bulgu ve semptomların şiddetiyle ilişkili olarak yaşam kalitesinde azalma ve depresyona yol açabilmektedir (17).

Liken planus, altta yatan malignite varlığında neoplazm ile tetiklenen bir otoimmün reaksiyon olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca paraneoplastik pemfiguslu hastalarda likenoid reaksiyon görülmekte ve liken planus alt tiplerinden liken planus pemfigoides ile ilişkilendirilmektedir (18).

2.1.4. Klinik Bulgular

Kutanöz Liken Planus

Klasik kutanöz LP lezyonları; vücutta kaşıntılı, parlak, morumsu, düzensiz sınırlı, infiltrate, düz papül ve plaklarla seyredir. Üzerlerinde “Wickham çizgileri” olarak adlandırılan ince gri-beyaz ağsı çizgiler veya noktacıklar bulunması tipiktir. Bu durum histolojik olarak granüler tabakadaki kama şeklindeki kalınlaşma sonucu oluşur (11). Lezyonlar belirli bir bölgede yoğunlaşmış şekilde veya dağınık yerleşimli olabilirler. Çoğunlukla lezyonlar kaşıntılı olmasına rağmen üzerinde ekskoryasyona ve sekonder enfeksiyona pek rastlanmaz. “Koebner fenomeni” pozitifdir. Mekanik travma dışında termal hasar, ultraviyole maruziyetiyle lezyonların alevlenmesi bu mekanizmayla açıklanabilmektedir (19).

Ekstremiteler özellikle ön kol fleksör yüz, el dorsalleri, el-ayak bilekleri ve sakral bölge çevresi en sık tutulan alanlardır. Palmoplantar tutulum nadir olup bu bölgede klasik lezyonlardan farklı olarak sıklıkla papüllerin birleşmesiyle eritemli, hiperkeratotik veya

hiperkeratotik olmayan skuamli diffüz plaklar ile seyrederek (20). İnverson LP; daha sıklıkla aksilla, inguinal bölge ve meme altları olmak üzere intertriginöz alanlarda görülmekte olup lezyonlar klasik morfolojiden farklılık gösterebilir, hiperpigmentasyon sıklıkla eşlik eder (5).

LP morfolojik özelliklerine ve cilt üzerindeki topografik dağılımına göre sınıflandırılabilir:

Anüler LP, papüllerin bir araya gelerek oluşturduğu anüler plaklardan oluşur. Genellikle penis, skrotum, aksilla ve inguinal bölge gibi intertriginöz alanlar, daha az sıklıkla ise gövde ve ekstremitelerin distal kısımları tutulur (21). Hastalar genellikle asemptomatiktir (21).

Lineer/Zosteriform LP, koebnerizasyona bağlı oluşmuş lineer lezyonlardan farklı olarak blaschko çizgilerine uygun yerleşen gruplaşmaya eğilimli papüllerden oluşur. Özellikle çocuklarda görülür.

Hipertrofik LP, başlıca alt ekstremitelerde özellikle tibia ön yüzünde ve femoral bölgede hiperkeratotik veya verrüköz yüzeyle, sert, mor-kahverengimsi, şiddetli kaşıntıya yol açan plaklar şeklinde karşımıza çıkar. İyileşirken skatris veya hipopigmentasyon bırakabilir. Uzun yıllar sebat eden lezyonlarda düşük de olsa skuamöz hücreli karsinom gelişimi riski bulunmaktadır (5).

Atrofik LP, ayrı bir varyant olabileceği gibi diğer LP formlarının epidermal atrofi ile iyileşme dönemini yansıtabileceğinden kesin ayrımı yapmak güçtür (5). Nadir görülen anüler atrofik liken planusta kenarı kabarık, merkezi atrofik halka şeklinde morumsu plaklar mevcuttur (22).

Aktinik LP/LP Subtropikus, tipik olarak güneşli ve sıcak iklimlerde, koyu tenli kişilerde güneş gören bölgelerde görülen merkezi hiperpigmente ve atrofik, periferinde hafif hipopigmente bir halo bulunabilen keskin sınırlı plaklar şeklinde karşımıza çıkar (11).

Liken planus pigmentosus, koyu tenli kişilerde yüz ve boynun güneş gören alanlarında yerleşen öncesinde eritemin eşlik etmediği koyu kahverengi, grimsi-mavi maküllerle karakterizedir. Lezyonlar genellikle asemptomatiktir, bazen hafif kaşıntı eşlik edebilir (23). Nadiren blaschko çizgileri boyunca dağılım gösteren olgular ve intertriginöz alanların tutulduğu olgulara rastlanır (23).

Büllöz LP, önceden var olan klasik LP lezyonlarında şiddetli inflamasyon ve epidermal hasara bağlı oluşan vezikül ve büllerle karakterizedir. Sıklıkla bacaklarda ve oral mukozada görülür (24).

Liken planus pemfigoides; immunobüllöz bir dermatoz olup büller LP lezyonları üzerinde olabileceği gibi bunlardan bağımsız normal deri üzerinde de gelişebilmektedir. Liken planus pemfigoides patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; büllöz pemfigoidin (BP) bir varyantı veya BP ile LP'nin birleştiği bir durum olarak düşünülmektedir. Likenoid inflamasyon ile meydana gelen bazal hücre hasarının, otoimmunitiyi tetikleyen gizli antijenleri açığa çıkardığı ve otoantikor gelişimi ile subepidermal bül oluşumuna yol açtığı varsayılmaktadır (25). BP180 veya BP230 antijenlerinden birine veya ikisine karşı gelişen IgG antikorları dolaşımında gösterilmiştir (25).

Akut (Ekzantematöz) LP'de, lezyonlar aniden çok yaygın bir döküntü şeklinde ortaya çıkmaktadır. Erüptif lezyonlar, en sık gövdede dağılım göstermekte ve başlangıçta kırmızı renkli olup sonradan klasik mor rengini alabilmektedirler.

Kutanöz LP'de standardize edilmiş şiddet skorlaması bulunmamakta olup Karıncaoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada asitretin tedavisi etkinliğini değerlendirmek üzere LP'yi; pruritus, papül ve eritem durumuna göre 3= şiddetli, 2= orta, 1= hafif 0= yok şeklinde şiddeti skorlanmıştır (26).

Liken Pilanopilaris (Foliküler Liken Planus)

Hem klinik hem de patolojik olarak kıl folikülünü etkileyen ve kıl dökülmesi ile sonlanabilen LP tipidir. Ağırlıklı olarak kadınlarda görülmektedir. Başlıca saçlı deri olmak üzere vücudun diğer kıllı alanlarında da görülebilir. Kıl folikülü çevresinde hiperkeratoz, perifoliküler eritem, foliküler açıklık kaybı, alopesik lezyon periferinde belirginleşen aktivasyon ile karakterizedir (27). Hastalık ilerleyici bir seyir göstererek kıl folikülü hasarı sonucunda skatrisyel alopesi gelişebilmektedir. Liken pilanopilarisin bir varyantı olan "Graham Little-Picardi-Lassueur" sendromunda; saçlı derideki skatrisyel alopesiye eşlik eden pubik ve aksiler kıllarda skatrisyel olmayan kayıp ve vücutta bulunan folliküler bazlı spinöz papüller söz konusudur (28). Frontal fibrozan alopesi de liken pilanopilarisin bir alt tipi olup frontotemporal saç çizgisinin ilerleyici geri çekilmesi, kaşlarda dökülme, yüzde deri renginde şeffaf papüller-komedon benzeri lezyonlar-retiküler hiperpigmentasyon ile karakterizedir.

Mukozal Liken Planus

Liken planus daha sıklıkla ağız içini tutmakla birlikte özefagus, vulva, vajina, konjunktiva, larinks, farinks, üretra ve anal mukoza LP'nin etkilediği diğer mukozal alanlardır. Kutanoz LP lezyonlarına eşlik etmekle birlikte bazı hastalarda sadece mukoza tutulumu görülür. Deri lezyonlarına göre oldukça kronik seyirli, tedaviye dirençli ve morbiditesi yüksektir. Liken planusun mukozal tutulumu, kaşıntıya yol açmaz fakat yanma, batma, ağrı gibi semptomlara neden olabilir.

Oral LP lezyonları; en sık bukkal mukozada bilateral ve simetrik olarak yerleşir. Gingiva, dilin dorsumu, dudak mukozası ve alt dudak vermilyon sınırında da LP sık yerleşmekle birlikte damak, üst dudak ve ağız tabanı daha az tutulan alanlardır (29). Oral LP atrofik (eritematöz), büllöz, eroziv-ülseratif, papüler, pigmente, plak benzeri ve retiküler form olmak üzere 7 şekilde görülebilmektedir. En sık görülen ve en karakteristik tipi retiküler patern olup hafif kabarık, beyaz, ağ deseni oluşturan hiperkeratotik ışınal çizgilerden oluşur. Atrofik, büllöz ve eroziv-ülseratif formlar daha şiddetli olup hastanın yaşam kalitesini oldukça düşüren yakınmalara yol açmaktadır. Yaklaşık % 10 hastada yalnızca gingiva tutulumu bulunur ve deskuamatif gingivitis şeklinde karşımıza çıkar (30, 31). Eroziv-ülseratif formda zaman içinde lezyon alanlarında nadiren fibrozis veya skleroz gelişebilmektedir. Oral LP lezyonları üzerinden skuamöz hücreli karsinom gelişimi riski bulunmaktadır. Tedaviye dirençli, kronik atrofik ve eroziv-ülseratif LP lezyonlarında malign transformasyon riski daha fazladır (30, 32).

Oral LP olguları klinik pratikte sıklıkla Escudier ve arkadaşları tarafından düzenlenen oral mukoza şiddet indeksi kullanılarak değerlendirilmektedir. Oral kavite 17 alana bölünüp her alan ayrı puanlandırılmıştır. Her bir bölge için alan skoru belirlenir (0= lezyon yok, 1= liken planus kanıtı olan lezyon var, sağ ve sol bukkal mukoza/dil sırtı/ağız tabanı/yumuşak ve sert damak/orofarinks için ayrıca 2= % 50'den fazla tutulum var). Her tutulan bölgenin şiddet skoru 0= yalnızca keratoz, 1= hafif eritemli keratoz, 2= belirgin eritem (atrofi, ödem, kalınlaşmış nonkeratinize mukoza), 3= ülserasyon şeklinde belirlenir. Alan skoru ile şiddet skorunun çarpımı aktivite skorunu verir. Diğer bileşen ağrı skoru olup hasta tarafından son 2 hafta içerisindeki ağrı şiddetini 0 ile 10 puan arasında değerlendirmesi istenir. Alan skoru, aktivite skoru ve ağrı skorunun toplanması oral liken planus şiddet skorunu vermektedir. Teorik olarak maksimum skor 106'dır. (33).

Genital LP, erkeklerde en sık penis ve penis shaftı tutulumu yaparak anüler papüloskuamöz lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar. Kadınlarda ise en sık vulvovajinal bölge tutulmaktadır. Oral LP hastalığı olan kadınların yaklaşık % 20 sinde değişken şiddette genital tutulum olduğu düşünülmektedir (34). Klinik görünüm kadınlarda en sık eroziv tipte iken hipertrofik ve papüloskuamöz paternler daha az sıklıkta görülür. Eroziv lezyonlar kanama, yanma-batma-kaşıntı hissi, vajinal akıntı, dispareni ve dizüriye sebep olabilmektedir. Kronik lezyonlar skar oluşumu ile sonlanarak vajinada sineşi ve stenoz, labium minör ve majörde rezorbsiyon gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Vulva ve vajinadaki kronik erozyonlara deskuamatif gingivitin eşlik etmesi “vulvovajinal-gingival sendrom” olarak tanımlanmaktadır. Hem erkek hem kadınlarda özellikle kronik, eroziv genital LP lezyonlarının malign transformasyon dönüşüm riski olup erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır (35).

Özefagial tutulum, oral LP varlığında veya bağımsız olarak gelişebilmekte olup disfaji, kronik ağrı, striktür ve darlık ile sonuçlanabilmektedir (35).

Tırnak Liken Planusu

Tırnak tutulumu LP olgularının yaklaşık % 10’unda görülür. İzole tırnak tutulumu şeklinde görülebilirken ayrıca % 25 oranında deri ve mukoza tutulumuna eşlik eder (36). Matrikste inflamasyon ile ilişkili olarak tırnak plağında incelme, dikey sırtlanma veya oluklanma, fissürleşme sık görülmektedir. En karakteristik bulgusu, matriksin kalıcı zedelenmesiyle oluşan geri dönüşsüz proksimal tırnak kıvrımının, tırnak plağının olmadığı bölgelerde tırnak yatağına uzunlamasına V şeklinde yapışması ile ortaya çıkan “dorsal pterijium” dur (37). Onikoşizi, onikoliz, onikomadezis, anonişi, tırnak yatağında eritem, melanonişi, subungal hiperkeratoz LP’nin nadir görülebilen diğer tırnak bulgularındandır (37). Özellikle çocuklarda yirmi tırnak distrofisi şeklinde karşımıza çıkabilmektedir (38).

2.1.5. Histopatoloji

LP’nin histopatolojik özellikleri karakteristiktir. Tipik bulgular dermoepidermal bileşkede bant şeklinde (likenoit) yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu, parakeratozun eşlik etmediği hiperkeratoz, testere dişi görünümüne yol açan düzensiz akantoz, kama şeklinde hipergranüloz, bazal hücre tabakasında vakuoler dejenerasyondur. Dermoepidermal bileşkede, apoptotik keratinositleri yansıtan eozinofilik kolloid cisimcikler (civatte veya sitoid cisimcikleri) bulunur. Bazal hücre tabakasındaki vakuoler değişiklikler birleşerek dermoepidermal bileşkede “Max Joseph boşlukları” adı verilen küçük ayrışmalara-

yarıklara yol açabilirler (39). Bazal keratinositlerin apoptozu sonucu salınan melaninin çok sayıda dermal melanofajlarca alınmasıyla pigment inkontinansı görülür (5).

Direkt immunfloresan inceleme bulguları negatif saptanabilmekle birlikte dermoepidermal bileşke veya sitoid cisimciklerde; özellikle fibrinojen olmak üzere IgG, IgA, IgM ve C3 birikiminin görülmesi tanıyı desteklemektedir (40).

Hipertrofik LP'de hiperkeratoz ve akantoz belirginken, atrofik LP'de ise elastik liflerde dejenerasyon olmaksızın epidermal atrofi söz konusudur. Liken planus pigmentosusta epidermal atrofi ile birlikte dermal melanin miktarının fazla olmasına bağlı artmış pigment inkontinansı mevcuttur.

Foliküler LP'de; erken dönemde keratin tıkaçı içeren dilate kıl folikülü, periinfundibuler lenfositik infiltrat, folikül epitelinin bazal tabakasında dejenerasyon vardır. İnflamasyonun ilerlemesiyle foliküler destrüksiyon ve müsinden zengin fibrozis gelişimi ile kalıcı tahribat söz konusudur.

Büllöz LP'de histopatolojik olarak bazal tabakada yoğun vakuoler dejenerasyona bağlı dermoepidermal bileşkede yarık ve subepidermal bül görülür. LP pemfigoideste subepidermal bül görülmesinin yanında infiltrasyon daha çok nötrofilik ve eozinofiliktir. Ayrıca LP pemfigoideste perilezyonel derinin immunfloresan incelemesinde bazal membran boyunca lineer C3 ve IgG birikimi görülür (41).

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Liken planus tanısı genellikle klinik olarak konur. Dermoskopik inceleme tanıya yardımcı olabilmekte fakat kesin tanı için deri/mukoza biyopsisi alınması ve histopatolojik tetkik yapılması gerekebilmektedir. Liken planus tanısı konulan tüm hastalarda; semptom sorgulaması ve detaylı deri, mukoza, saçlı deri, tırnak muayenesi yapılması önem taşımaktadır. Etyolojide rol oynayan viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, malignite, travma dışlanmalı ve kullanılan ilaçlar, diş tedavi materyalleri, stres durumu, aşılar sorgulanmalıdır.

Liken planus ile birçok klinik durum ayırıcı tanıya girmekte olup başlıca hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir (11).

Tablo 1. Liken planus ayırıcı tanısı

| | | | |
|--------------|-----------------------------|---|--|
| Kutanöz LP | İnvers LP | İnvers psöriazis, intertrigo, granüler parakeratoz, Darier hastalığı | |
| | Palmoplantar yerleşimli LP | Sekonder sfiliz, punktat palmoplantar keratoderma, verruka vulgaris, punktat palmoplantar porokeratoz, psoriazis, pakionişi konjenita | |
| | Anüler LP | Granüloma anulare, tinea korporis, gençliğin anüler likenoid dermatiti, subakut kutanöz lupus eritematozus | |
| | Lineer/Zosteriform LP | İnflamatuvar lineer epidermal vertikoz nevüs, liken striatus, lineer psöriazis, lineer porokeratoz, lineer Darier hastalığı | |
| | Hipertrofik LP | Liken simpleks kronikus, prurigo nodularis, liken amiloidoz, lupus vulgaris | |
| | Atrofik LP | Morfea, liken skleroz | |
| | Aktinik LP/LP Subtropikus | Melazma, diskoid lupus eritematozus, granüloma anulare | |
| | LP Pigmentosus | Ürtikerya pigmentoza, fiks ilaç erüpsiyonu, eritema diskromikum perstans | |
| | Büllöz LP ve LP pemfigoides | Büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigus, eritema multiforme ve atipik subakut kutanöz lupus | |
| | Akut (Ekzantematöz) LP | Guttat psöriazis, liken nitidus, likenoid ilaç erüpsiyonları, pityriasis likenoides, pityriasis roze, likenoid graft versus host hastalığı, sekonder sfiliz | |
| Mukozal LP | Oral | Retiküler patern | Morsikasyo bukkarum, kronik graft versus host hastalığı, likenoid ilaç döküntüsü, kandidiyazis, sekonder sfiliz, lökoplaki, oral kıllı lökoplaki, diskeratozis konjenitanın oral lökoplakisi, pakionişi konjenitanın oral lökokeratozu, beyaz süngersi nevüs |
| | | Eroziv-Ülseratif patern | Eritema multiforme, Steven Johnson Sendromu, lupus eritematozus, müköz membran pemfigoidi, metoreksat başta olmak üzere ilaçlara sekonder mukozit |
| | | Atrofik patern | Atrofik glossit, eritroplaki, metoreksat başta olmak üzere ilaçlara sekonder mukozit, yanık |
| | Genital LP | Liken skleroz, lökoplaki, liken simpleks kronikus, kandidiyazis, atrofik vajinit, meme dışı Paget hastalığı, Bowen hastalığı | |
| Foliküler LP | Saçlı Deri | Diskoid lupus eritematozus | |
| | Saçlı Deri Dışı | Folikülotropik tip mikozis fungoides, keratoz pilaris, liken spinulozus | |
| Tırnak LP | | Onikotillomani, onikopapillom, Darier hastalığı, graft versus host hastalığı, travma, psöriazis tırnağı | |

2.1.7. Tedavi

Kutanöz LP genellikle kendini sınırlar, lezyonlar bir ile iki yıl içinde kendiliğinden düzelebilmektedir. Mukozal, foliküler ve tırnak tutulumlu LP; tedaviye dirençli olup uzun süre sebat etmektedir, spontan remisyon nadirdir. Ayrıca tedaviye rağmen nöksler sık görülmektedir. Fototerapi, topikal/intralezyonel ve sistemik tedavi seçenekleri olup uygun tedavi şekli lezyonların şiddetine, tutulum alanlarına göre belirlenir.

Kutanöz LP’de vücut yüzey alanının % 15’inden azının tutulduğu olgularda orta ve yüksek potensli topikal kortikosteroidler ilk basamak tedavide yer alır (42). Hipertrofik LP olgularında intralezyonel veya topikal kortikosteroidlerin oklüzyon şeklinde uygulanması etkili bir tedavi seçeneği oluşturur. Topikal tedaviye yanıt vermeyen, yaygın lezyonlu LP olgularında; 4-6 hafta süreyle 30-80 mg/gün oral prednizon veya 6-8 haftada bir 40-80 mg intramüsküler triamsinolon tedavisi en sık tercih edilen sistemik tedavidir (43). Siklosporin (3-5 mg/kg/gün) ve sistemik retinoidlerden özellikle asitretin (20–35 mg/gün) ve isotretinoin diğer birinci basamak tedavi seçenekleridir. Sedatif antihistaminikler ve mentol-kafur-polidokanol-doksepin gibi topikal antipruritik ajanlar semptomları hafifletmek amacıyla kullanılabilir (43). Birinci basamak tedavilere dirençli hastalarda geniş bant veya dar bant UVB asitretin ve UV kombinasyonu, topikal kalsinörin inhibitörleri ve sülfasalazin ikinci basamak tedavide yer almaktadır. Farklı etki mekanizmaları olan ve LP üzerine etkinlikleri az sayıda vaka raporu ve vaka serileri ile gösterilmiş topikal kalsipotriol, griseofulvin, metranidazol, enoksoparin, hidroksiklorokin, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, talidomid, interlökin 12/23 ve 17 inhibitörleri, janus kinaz inhibitörleri benign seyirli kendini sınırlayan kutanöz LP’de nadir başvurulan ajanlar olup güncel tedavi seçenekleri arasında üçüncü basamakta yer almaktadırlar (44).

Mukozal LP’de lezyonların klinik tipi, yoğunluğu ve hastanın semptomlarına göre tedavi belirlenir. Oral LP olgularında öncelikle sigara-alkol kullanımından ve travmadan kaçınılması, ağız hijyenine dikkat edilmesi, mevcut dental rotasyonların değiştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Başlangıç tedavisi olarak yüksek potensli topikal kortikosteroidler 1-2 ay boyunca kullanılabilir. Topikal tedavilere dirençli özellikle eroziv-ülseratif mukozal LP’de intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu etkili olup ağırlı olabilmekte ve atrofi riski taşımaktadır. Şiddetli, yaygın oral LP lezyonlarında sistemik kortikosteroidlere hızlı yanıt alınmakla birlikte bırakıldığında nöks sık olduğundan sadece akut alevlenmelerde ilk sırada tercih edilir. Antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkili olan topikal retinoidler ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar oldukça heterojen etkinlikte olup

retiküler veya eroziv-ülseratif paternlerde kullanımı önerilmektedir (45). Sistemik siklosporin ve retinoidler ilk basamakta yer alan diğer tedavi seçenekleridir (43). Topikal kalsinörin inhibitörleri ve topikal kortikosteroidleri karşılaştıran bir meta-analiz çalışmada; klinik yanıt ve semptomlarda iyileşme açısından anlamlı bir fark görülmemiş fakat topikal kalsinörin inhibitörlerinin yanma, ağız kuruluğu, tat almada bozukluk, reflü gibi daha fazla yan etkileri olduğu raporlanmıştır (46). Topikal kortikosteroidlere dirençli oral LP olgularında 4-6 hafta boyunca günde iki kez topikal kalsinörin inhibitörleri ikinci basamakta önerilmektedir (43). Bu immunmodülatör ajanların karsinojenite potansiyeli bilinmemekte olup malign transformasyon gelişim riski bulunan özellikle eroziv-ülseratif LP olgularının kullanım süresince yakından izlenmesi önem kazanmaktadır (47). Sülfasalazin, azatioprin, hidroksiklorokin, metotreksat, mikofenolat mofetil ikinci basamakta kullanılan diğer ajanlardır (43). Üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında siklofosfamid, talidomid, 1-3 aylık antibiyotik tedavisi (metronidazol, trimetoprim-sülfometoksazol, tetrasiklin, doksisisiklin), itrakonazol, griseofulvin, dapson, enoksaparin, levamisol, kolşisin, ekstrakorporeal fotokemoterapi, kurkuminoidler, aloe vera yer almaktadır (43).

Papüloskuamöz genital LP lezyonları kendini çoğu zaman sınırlar, kendiliğinden iyileşme eğilimli olup genellikle orta potensli topikal kortikosteroidler ile tedavi edilir. Anatomik deformasyon ve seksüel fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanabilen, malign transformasyon riski taşıyan eroziv genital LP lezyonlarının erken tedavisi oldukça önem taşımakta topikal güçlü potensli kortikosteroidler, vajinal kortikosteroid fitiller, kalsinörin inhibitörleri etkili olabilmektedir. Topikal tedavilere yanıtız ve inatçı seyir gösteren olgularda; sistemik kortikosteroid, metotreksat ve mikofenolat mofetil ve diğer immunsupresif tedavilere başvurmak gerekmektedir (48). Lokal anestezi jel, sedatif antihistaminikler, düşük dozda trisiklik antidepressanlar veya antikonvülzanlar semptomları hafifletmek amacıyla kullanılabilen ajanlardır (43).

Liken pilanopilariste erken evrede yapılan tedavi kıl folikülünü koruyarak skar gelişimini önlemektedir. % 10'dan az tutulumlu lezyonlarda öncelikle güçlü topikal kortikosteroidler, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları, topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılır. Topikal tedavilere yanıtız veya tutulan alanın % 10 dan fazla olduğu olgularda ise bu ajanlara ek olarak günde iki kez 200 mg hidroksiklorokin veya günde iki kez 100 mg doksisisiklin tedavisi ilk basamakta tercih edilmektedir (49). Siklosporin, mikofenolat mofetil, metotreksat, pioglitazon, naltrekson, janus kinaz

inhibitörleri, oral retinoidler diğer tedavilere yanıtız durumda tercih edilebilecek ajanlardır (49). Hızla ilerleyen, aktif hastalık durumunda köprü tedavisi olarak kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmalıdır (49).

Tırnak tutulumunun prognozu kötü olup tedavisi oldukça zordur. Distrofik değişikliklerin gelişiminin önlenmesi açısından tedaviye erken başlanması önemlidir. Hastaların yaklaşık yarısında uygun tedaviye karşın iyileşme sağlanamamaktadır (50). İlk basamak tedavi olarak intralezyonel triamsinolon asetonid yaklaşık 4-6 ay boyunca her 4 haftada bir uygulanmalıdır (51). Şiddetli hastalık durumunda veya üçten fazla tırnağın tutulduğu durumda 3-6 ay boyunca 0,5-1 mg/kg/ay intramüsküler triamsinolon asetonid tedavisi tercih edilir (51). Bu tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen olgularda; takrolimus oklüzyonu, alitretinoin, asitretin, klorokin fosfat, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil alternatif tedaviler arasında yer almaktadır (43, 51).

2.1.8. Liken Planus ile İlişkili Komorbid Durumlar

Liken planus, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmekte olup sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, dermatomyozit, vitiligo, alopesi areata dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıkla birlikteliği gösterilmiştir (52). Liken planusun tiroid bozuklukları ile ilişkisi tartışılmış, özellikle oral LP ile otoimmün tiroidit arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (53, 54).

Mukozal LP'de malign transformasyon gelişim riski bulunmasının yanında kronik inflamasyon, iyatrojenik immunsupresyon veya ultraviyole (UV) tedavisinin deride malign tümör gelişimine sebep olabileceği düşünülmektedir (55).

Özellikle mukozal bütünlüğün bozulduğu eroziv form LP olmak üzere oral LP olgularında kandida enfeksiyonu normal popülasyona göre 2,5 kat artmıştır (56).

Stres, LP lezyonlarının gelişimini tetikleyebilmesi ve var olan lezyonları alevlendirebilmesinin yanında yaşam kalitesini düşürerek depresyon, anksiyete, sosyal fobi, uyku bozuklukları gibi birçok psikiyatrik komorbiditeye sebep olmaktadır (57).

Literatürde LP'nin çeşitli metabolik komplikasyonlarla ilişkilendirildiği görülmüştür. Dislipidemi, obezite, bozulmuş açlık glukozu, diyabetes mellitus, hipertansiyon, MS ve kardiyovasküler hastalıkların LP'de artmış prevalansı çalışmalarda gösterilmiştir (58). Bu

durum, LP'de sistemik kronik inflamasyon durumu ve oksidatif stres artışı ile açıklanmıştır.

2.2. Kardiyovasküler Hastalık ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar, dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir. Kalp ve damar hastalıkları; koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı, hipertansiyon, aritmi, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, kalp yetmezliği ve kardiyomyopatileri kapsamaktadır. Değiştirilebilen ve değiştirilemeyen birçok risk faktörü özellikle koroner ve serebral damarlarda ateroskleroza yol açarak ölümcül komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan korunmada toplam risk değerlendirilmesi yapıp bu genel risk faktörlerinin azalmasına yönelik multidisipliner yaklaşım oldukça önem taşımaktadır.

Sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık riskini 2-4 kat artırmaktadır. HDL-K düzeyini düşürür, LDL-K oksidasyonunu artırarak enflamasyonu başlatır. Periferik damar direncinde artış, miyokardiyal iskemi, pıhtılaşma eğiliminde artış ve endotel hasarına sebep olarak aterosklerotik sürecin başlaması veya hızlanmasında önemli rol oynamaktadır (59).

Yaş; kalp ve damar hastalıkları açısından önem taşımakta olup erkeklerde 45, kadınlarda ise 55 üzerinde olması risk oluşturmaktadır.

Cinsiyet; östrojenin lipit profili, kalp ve vasküler sistem üzerine olumlu etkileri nedeniyle kardiyovasküler riski etkilemesi açısından önemli bir faktör olup erkeklerde premenopozal dönemdeki kadınlara göre hastalığın insidansı daha yüksektir.

Aile öyküsünün pozitif olması; yani birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 60 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması kalp ve damar hastalığına yakalanma riskini artırmaktadır.

Sosyoekonomik koşullar; düşük sosyoekonomik düzey, mental stres, iş stresi, depresyon durumu kardiyovasküler risk artışına sebep olmaktadır (60).

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörü olup endotel disfonksiyonuna yol açarak ateroskleroz sürecine katkıda bulunur. Oksidatif stres artar, endotel disfonksiyon sonucu endotel kaynaklı vazodilatatör mediatörlerin salınımı bozulur, proinflamatuvar, protrombotik ve büyüme faktörlerin salınımı artar. Lipoproteinlerin

endotel geçirgenliğini, lökositlerin endotele bağlanmasını artırır, sol ventrikül hipertrofisine yol açarak koroner rezervin azalmasına neden olur (61).

Diyabet, kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Oksidatif stres, inflamasyon, endotel disfonksiyonuna sebep olarak ateroskleroz ve aterotromboz sürecinin erken başlaması ve hızla ilerlemesi üzerine etki eder. Uzamış hiperglisemi ve proteinlerin glikozilasyonu vasküler hasara yol açmaktadır (60). Diyabetik hastalarda karakteristik olarak HDL-K düzeyleri düşük, TG, lipoprotein a [Lp(a)] seviyeleri ve aterojenik küçük ve yoğun LDL-K partikülleri yüksek olup ayrıca lipoprotein oksidasyonu artmıştır (62). Diyabette endotel, vasküler düz kas hücreleri fonksiyonlarındaki bozuklukların yanında trombosit fonksiyon bozukluğu ve prokoagülan aktivitedeki artış aterogenezi tetiklemektedir.

Metabolik sendrom (MS); kardiyovasküler hastalık riskini artıran abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi, glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflamatuvar durumlarla karakterize metabolik bir disfonksiyonu tanımlar. Patofizyolojisinde, abdominal visseral yağ dokusunda artış ve buna bağlı oluşan insülin direncinin merkezi rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite, fiziksel inaktivite, sigara kullanımı, yüksek karbonhidratlı beslenme alışkanlığı, aile öyküsü, genetik faktörler ve ileri yaş ile yakından ilişkilidir. İlk kez 1998’de Reaven tarafından ileri sürülen, sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kriterleri belirlenen MS’nin Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) tarafından 2001 senesinde tanımladığı Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) kriterleri günümüzde çalışmalarda en yaygın kullanılan ve sıklıkla tercih edilen kriterlerdir (Tablo 2). Bel çevresi (BÇ) ölçüsünde artış, kan basıncı yüksekliği ya da hipertansiyon tedavisi almak, açlık kan şekeri (AKŞ) yüksekliği, TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü kriterlerinden en az üç tanesinin varlığı MS tanısını koydurur (63).

Tablo 2. NCEP-ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| Parametre | Kriterler |
|-------------------|--|
| Abdominal obezite | Bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması |
| TG | ≥ 150 mg/dl ya da TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması |
| HDL kolesterol | Kadında < 50 mg/dl, erkekte < 40 mg/dl ya da düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması |
| Kan basıncı | $\geq 130/85$ mmHg olması ya da antihipertansif tedavi alıyor olması |
| Açlık kan şekeri | ≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması |

Kaynak: TEMD, Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2019

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı ve revize NCEP tanımlarıyla tanımlanan MS'nin kardiyovasküler risk ile ilişkisini inceleyen 87 klinik çalışma ve 951.083 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde; MS'nin kardiyovasküler hastalık gelişme riskini 2,35, kardiyovasküler mortaliteyi 2,40, tüm sebeplere bağlı mortaliteyi 1,58, miyokard infarktüsü riskini 1,99 ve inme riskini 2,27 kat artırdığı gösterilmiştir (64). Bu durum, insülin direncinin yol açtığı vasküler ve metabolik değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir (65). İnsülin direnci, mononükleer hücrelerin endotele yapışmasında sorumlu hücresel adezyon moleküllerinin salınımında artışa yol açarak aterogenezisi tetiklemektedir. Endojen nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) artışına sebep olur, fosfoinositid-3 kinaz sisteminin aktive olamaması sonucu insülin ile stimüle olan nitrik oksit yapımını ve vazodilatasyonu bozar, oksidatif stresi artırır (66). İnsülin direnci ve kompanseuar hiperinsülinemi ayrıca sempatik sinir sistemi stimülasyonu, insülin aracılı sodyum tutulumu, trombosit kaynaklı büyüme faktörü üretiminde artış sonucu damar düz kas hücrelerinde proliferasyonun uyarılması, endotelin 1 üretiminin indüklenmesi kan basıncında artışa yol açmaktadır (67, 68). İnsülin direnci nedeni ile artan lipoliz sonucu serbest yağ asidi artışı dolayısıyla hepatik TG sentezi ve VLDL sekresyonu artmaktadır (66). Kanda VLDL artışı kolesterol ester transfer protein (CETP) aktivitesinde artışa yol açarak kolesterol esterlerinin HDL den VLDL ve LDL'ye, trigliseritlerin ise VLDL ve LDL'den HDL'ye aktarılmasına neden olur. TG'den zengin LDL karaciğerde lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz ile hidrolize olup, lipitten aterojenik küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşür. Ayrıca antiaterosklerotik özelliklere sahip HDL boyutu ve miktarı azalır.

Metabolik sendromun en önemli komponentlerinden olan visseral obezitede; hipertrofik adipöz doku ve artmış adipöz dokunun kanlanmasıyla göreceli azalmasıyla meydana gelen hipoksisi sonucu adipositokinlerin salınımı artar. Leptin, resistin, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar moleküller insülin direncinde artış, sistemik inflamasyon, vasküler fonksiyon bozukluğuna yol açarak ateroskleroz gelişimine neden olur (69). Fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksekliğine yol açarak oluşturduğu tromboza eğilim aterosklerotik sürecin alevlenmesinde rol oynar.

Klinik koşullar; eşlik eden kronik böbrek hastalığı, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit-psöriazis-ankilozan spondilit gibi kronik inflamatuvar durumlar, influenza-periodontit-insan immün yetmezlik virüsü (*HIV*) enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar, migren, uyku bozuklukları ve obstrüktif uyku apnesi, zihinsel bozukluklar, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu, erken menapoz, erektil disfonksiyon kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (70).

Dislipidemi, gelişebilecek kardiyovasküler olaylar için güçlü bir öngörücü olup TK, LDL-K, TG, Lp (a) veya apolipoprotein B (Apo B) düzeylerinin yüksek ya da HDL-K veya apolipoprotein A-1 (Apo A-I) düzeylerinin düşük olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hiperlipidemi, lipid metabolizmasının primer bozukluğu şeklinde veya sekonder bozukluklara bağlı olarak görülebilmektedir. İnflamasyon, oksidatif stres, damar duvarı hasarı veya dolaşımda fazla miktarda Apo B işaretli lipoproteinlerin bulunması ateroskleroz patogenezinde rol oynar (71). Dolaşımda Apo B içeren lipoproteinlerin büyük çoğunluğunu LDL oluşturmakta olup periferik dokuların ihtiyaç duyduğu kolesterolü karşılamak amacıyla vasküler intima devamlı olarak girip çıkmaktadır. Endotelial hemostazın bozulması, lipoproteinlerin arter duvarının intima tabakasının altına kolaylıkla daha çok miktarda girmesi ve okside olması sonucu aterosklerozun ana unsuru olan kronik inflamatuvar süreç başlar (61). Aterojenik dislipidemide LDL yanında proaterojenik VLDL, orta yoğunluklu lipoproteinlerin (IDL) ve bunların kalıntılarının miktarı da artar. Trigliseritten zengin VLDL lipoliz ile LDL'ye dönüşmekte olup aterogenezi anahtar rol oynayan okside LDL oluşumu ile ilişkilidir. Artmış serum trigliserit konsantrasyonları ile koroner kalp hastalığı riski arasında anlamlı ve tutarlı bir ilişki olduğu görülmüştür (72). Tersine kolesterol transportunda birincil rol oynayan ve antioksidan, antiinflamatuvar, anti-apoptotik, anti-trombotik özelliklere sahip HDL antiaterojenik olup düşük HDL kolesterol düzeyi kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (73). HDL kolesteroldeki 1 mg/dL artış,

total kardiyovasküler riski yaklaşık %2-3 azaltabilmektedir (74). Serum lipit düzeylerinin aterosklerotik kalp hastalığı riski açısından sınıflandırılması Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Serum lipitlerinin sınıflandırılması

| | Optimal | Sınırdan yüksek | Yüksek |
|---------------|--------------|----------------------------|---|
| TK (mg/dl) | <200 | 200-239 | >240 |
| LDL-K (mg/dl) | <100 <70* | 130-159 | >160 ≥190** |
| HDL-K (mg/dl) | ≥60 | Erkek 40-59 Kadın 50-59 | Erkek <40 Kadın <50 |
| Trigliserit | <150 | 150-499 (Hafif HTG) | 500-1000 (Orta HTG) ≥1000 (Şiddetli HTG) |
| Apo B (mg/dl) | <90 <80* | | |

*ASKVH veya risk eşdeğeri durumlar için, **Çok yüksek, HTG =Hipertrigliseridemi

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2021

TK/HDL-K ve HDL-dışı Kolesterol/HDL-K oranları aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini hesaplamada kullanılan oranlar olup kardiyovasküler riski öngörmede tek başına lipit parametrelerine göre daha üstün oldukları düşünülmektedir (75). Lipoproteinlerin içeriğindeki kolesterolün geniş farklılığından dolayı değişikliğe uğramadan kalan apoproteinlerden Apo B/Apo A-1 oranı plazmadaki aterojenik ve antiaterojenik lipoproteinlerin dengesini geleneksel lipoprotein indekslerine göre daha iyi yansıtmaktadır (76). Son yıllarda klinik pratikte kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde, plazma aterojenik indeks (PAİ) önemli bir prediktör olarak yerini almıştır.

2.3. Plazma Aterojenik İndeksi ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Aterojenitenin yeni bir göstergesi olarak kullanılan **Plazma aterojenik indeksi (PAİ)**, kardiyovasküler risk ile güçlü ilişkilidir. Plazma aterojenik indeksi, desilitrede miligram olarak ölçülen plazma TG düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [log (TG/HDL-K) oranı] olarak hesaplanmaktadır. Aterojenik ve koruyucu lipoproteinler

arasındaki dengeyi yansıtan bu oran ilk olarak 2001 yılında Dobiasova ve Frohlich tarafından tanımlanmıştır (77). Plazma aterojenik indeksi, yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin esterifikasyon oranı ile pozitif fakat lipoprotein parçacık boyutları ile ters korelasyon göstermektedir (77). Diğer lipit parametrelerinin normal olduğu durumda bile aterojenik dislipideminin iyi bir prediktörü olup kardiyovasküler riskin öngörülmesinde oldukça duyarlı bir belirteçtir (3). Dobiasova; -0,3 ile 0,1 arasındaki PAİ değerlerini düşük, 0,1 ile 0,24 arasını orta, 0,24'ten büyük değerleri ise yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilendirmiştir (78).

Literatürde, yüksek PAİ değerleri ile artan koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Choudhary ve arkadaşları; lipit düşürücü tedavi almayan ve normotansif hastalarda, PAİ ile nabız dalga hızı ve arteriyel sertlik arasında bir ilişki olduğunu saptamışlardır (79). Plazma aterojenik indeks ile koroner kalsifikasyonun ilerlemesini ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır (80, 81). Ayrıca PAİ ile akut koroner sendrom ve miyokard infarktüsü gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar da mevcuttur. Ülkemizden Süleymanoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; birincil perkütan koroner müdahaleyi takiben ST yükselmeli miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, yeniden akımın olmaması ile PAİ'nin bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (82). Kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde önemli bir prediktif belirteç olmasının yanı sıra koroner arter hastalığı şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği de çalışmalarda saptanmıştır (83-85). Ayrıca kardiyovasküler risk faktörlerinin kombinasyonundan oluşan MS'de, MS ve bileşenleri ile PAİ arasında yakın ilişki bulunduğu çalışmalarla gösterilmiştir (86-90).

2.4. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığı artışı kardiyometabolik riski belirleyen bir diğer önemli parametredir. Epikardiyal yağ tabakası miyokard ile visseral perikard arasında yer alan ana koroner arterleri ve dallarını çevreleyip bunlar ile doğrudan temas halinde olan visseral yağ dokusudur. Miyokarddan ayıran bir fasya tabakası bulunmamakta, aynı mikrosirkülasyonu paylaşarak miyokard ile güçlü etkileşim halinde olup fonksiyonlarını etkilemektedir (91). Splanknoplörük mezodermden kaynaklanıp mezenterik yağ dokusu ve omental yağ dokusu ile aynı embriyolojik kökene sahiptir (92). Perikardiyal yağ dokusu visseral perikard ile pariyetal perikard arasında yer almakta ve metabolik aktif olan

EYD'nin aksine ilkel torasik mezenkimden kaynaklanmakta olup adipokin kaynağı olarak rolü tam olarak bilinmemektedir (93).

Epikardiyal yağ dokusunun fizyolojik koşullarda kardiyovasküler sistem üzerinde birçok mekanik, termojenik ve metabolik koruyucu özellikleri bulunmaktadır. Anatomik olarak koroner arterleri bir yastık görevi görerek arteriyel nabız dalgası ve miyokard kasılmasının neden olduğu aşırı distorsiyona karşı korur (94). Uncoupling protein-1 (UCP-1) ekspresyonunun fazla miktarda olmasından dolayı kahverengi yağ deposuna benzer işlev görmekte, miyokard ve koroner arterleri hipotermiye karşı korumaktadır (95). Vücuttaki diğer visseral yağ depolarından farklı olarak adipositler küçük, glukoz tüketimi düşük ve serbest yağ asidi alımı-salınımı kapasitesi oldukça yüksektir (96). Miyositler enerji üretiminin %50-70'ini serbest yağ asitlerinden karşılamakta olup epikardiyal yağ dokusu miyokard için enerji kaynağını oluşturur (96). Özellikle miyokardiyal enerji talebinin arttığı iskemik durumda yüksek lipolitik aktivitesi sayesinde hazır serbest yağ asidi kaynağı görevi görür (97). Ayrıca serbest yağ asitlerinin toksik düzeylerine karşı tampon görevi üstlenir. Epikardiyal yağ dokusu ayrıca salgıladığı biyoaktif moleküller ile aktif endokrin/parakrin organ görevi görür, koroner arter ve miyokard fonksiyonlarını etkiler. Normal fizyolojik koşullarda sağlıklı EYD'den eksprese edilen adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinler kardiyoprotektif etki gösterir.

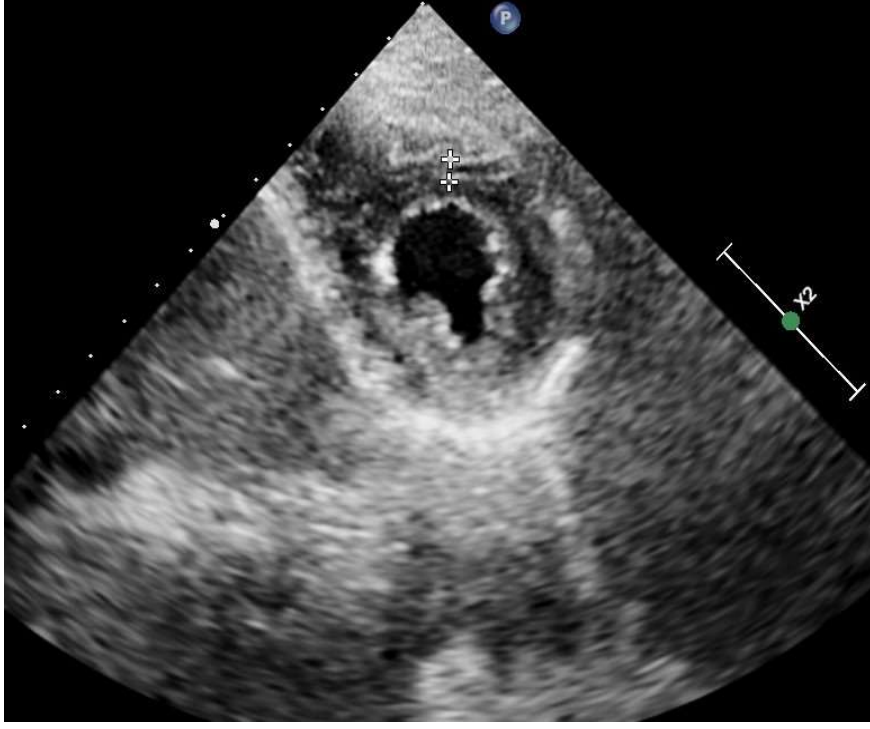
Epikardiyal yağ dokusunun kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu ve zararlı etkileri arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar net olmamakla birlikte EYD kalınlığı ve hacim artışı metabolik profilde değişikliğe yol açmaktadır. Epikardiyal yağ dokuda hipertrofiyle beraber gelişen hipoksi durumunda M1 makrofaj (klasik olarak aktiveleştirilmiş makrofaj), T lenfosit ve mast hücreleri dahil yoğun immunosit infiltrasyonu görülür (98). Sonuç olarak proinflamatuvar TNF- α , MCP-1, IL-1 β , IL-6 sitokinleri ve resistin, leptin adipokinleri artarken antiinflamatuvar ve antiaterojenik adipokinlerin salınımı azalır (99). Bu kronik ve sistemik inflamasyon durumu aterogenezis sürecine önemli katkıda bulunur (99). Xu ve arkadaşlarının yaptığı 2872 hastanın değerlendirildiği meta-analiz bir çalışmada, koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre epikardiyal yağ tabakası kalınlığı ve hacmi anlamlı yüksek bulunmuştur (100). Artmış EYD ayrıca artmış sol ventrikül kütlesi ve diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir (101, 102). Mookadam ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; visseral yağlanma ile orantılı ilişki gösteren EYD kalınlığının 5 mm üzerinde olması sol ventrikül kütlesinde artış, sol

atriyum genişlemesi, anormal diastolik disfonksiyon, düşük ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (103).

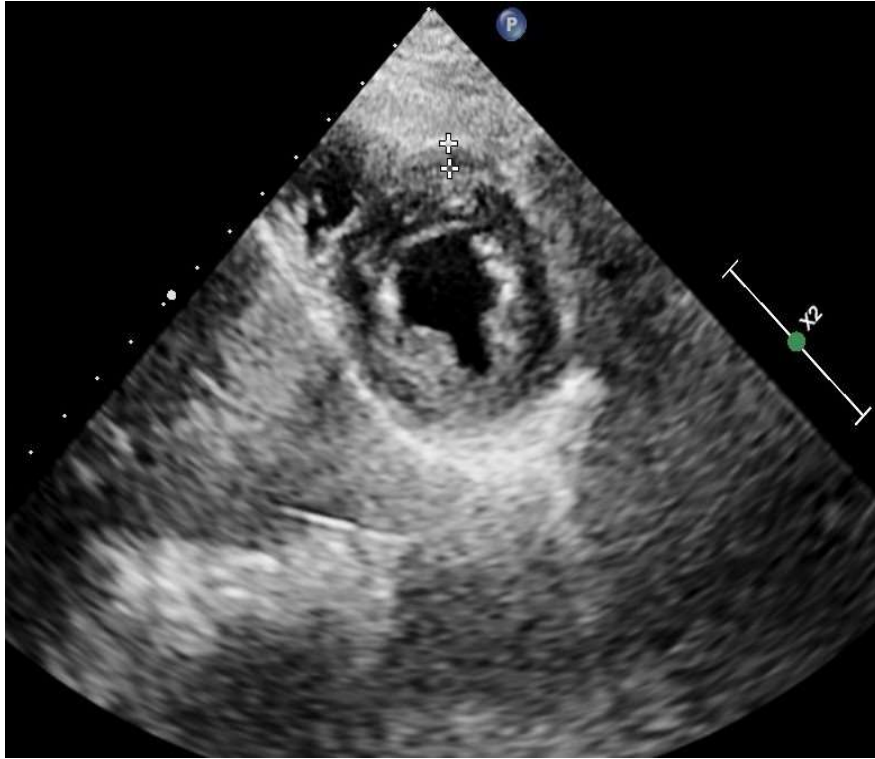
Epikardiyal yağ tabakasının kalınlığı ile obezite ve BKİ ile arasında pozitif korelasyon varlığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (104-106). Visseral yağlanmanın güçlü bir göstergesi olup visseral yağ dokusunda artış, insülin direnci, hipertansiyon ile seyreden metabolik sendrom ile ilişkilidir (104, 105). Metabolik sendromda visseral obeziteyi değerlendirmede visseral yağlanmanın iyi bir göstergesi olarak kabul edilen bel çevresi, karın içi yağ artışı olmadan deri altı karın yağ artışına bağlı olarak da yüksek çıkabileceğinden epikardiyal yağ tabakası kalınlığı ölçümü daha güvenilir sonuç vermektedir (107). Literatürde, MS olgularında EYD kalınlığının artmış olduğu görülmüş, bu durum EYD'nin MS patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (108, 109).

Epikardiyal yağ dokusu miktarı ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tekniklerle belirlenebilmektedir. Epikardiyal toplam yağ hacmi kalınlığa göre daha üstün bir klinik indeks olmasına rağmen ölçümü teknik olarak oldukça zordur (98). Altın standart MRI olup daha düşük maliyetli, kolay erişilebilir, güvenilir bir yöntem olarak ekokardiyografi klinik pratikte daha sık tercih edilmektedir.

İki boyutlu transtorasik ekokardiyografide epikardiyal yağ tabakası genellikle miyokardın dış duvarı ile perikardın visseral tabakası arasındaki düşük dansiteli, ekovermeyen boş alan olarak tanımlanır. Bu boşluğun kalınlığı, epikardiyal yağ dokusunun en kalın olduğu düşünülen sağ ventrikül serbest duvarında parasternal uzun ve kısa eksen görüntülerinde iki boyutlu olarak ölçülmektedir (93) (Şekil 1,2). Diyastol sırasında epikardiyal yağ dokusu sıkıştırıldığından dolayı sistol sonunda sağ ventrikülün serbest duvarına dik olarak ölçümü önerilmektedir (93). Epikardiyal yağ kalınlığı için optimal referans değerleri ile ilgili fikir birliği bulunmamakla birlikte etnik köken, antropometrik özelliklere göre farklılık göstermektedir. Iacobellis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ekokardiyografik olarak epikardiyal yağ kalınlığı ölçümlerinin 1mm'den 23 mm'ye kadar değiştiğini ve ortanca değerlerin kadınlarda 6,5 mm ve erkeklerde 7 mm olduğunu tespit etmişlerdir (110).



Şekil 1. Epikardiyal yağ dokusunun parasternal uzun aks görüntü penceresinde ölçümü



Şekil 2. Epikardiyal yağ dokusunun parasternal uzun aks görüntü penceresinde ölçümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamızda; LP olgularında kardiyovasküler risk durumu, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ile Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde prospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırma protokolü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 22/05/2023 tarihinde incelenmiş ve 2023/4337 numaralı kararı ile etik olduğu ve bilimsel olarak uygulanabilir olduğu onayı alınmıştır. Çalışma örnekleme en az 21 LP ve en az 21 kontrol grubu şeklinde planlanmış olup G power 3.1.9.7 programı ile orta etki büyüklüğü $\alpha = \% 5$ %80 güç ile F testi minimum örneklem büyüklüğü 42 olarak hesaplanmıştır (111-113).

3.2. Hasta Seçimi

Haziran 2023 ve Mart 2024 tarihleri arasında klinik ve/veya histopatolojik olarak LP tanısı alan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 75 olgu ile çalışmamız gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu, olgu grubuyla yaş, cinsiyet ve BKİ açısından benzer 75 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Kontrol ve olgu grubundan aydınlatılmış onam formları alınmış olup çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğimize başvuran 18 yaş ve üzerinde olup klinik ve/veya histopatolojik olarak liken planus tanısı alan ve araştırmayı kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onamı olanlar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna ise dermatoloji veya kardiyoloji polikliniğine başvuran ve herhangi bir dışlanma kriteri olmayan, araştırmayı kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onamı alınmış yaş-cinsiyet eşlemeli, BKİ benzer olgular dahil edilmiştir.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hem olgu hem kontrol grubunda; diyabetes mellitus, hipertansiyon, metabolik sendrom, serebrovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalık, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar, bağ doku hastalığı olanlar, lipit düşürücü tedavi alanlar, antiagregan tedavi alanlar, antihipertansif tedavi alanlar, malignite öyküsü olanlar, gebe ve emzirenler, LP nedeniyle

retinoid, kortikosteroid ve diğerk immunsupresif tedavi alanlar, sigara ve alkol kullanımı olanlar, çalışmaya katılmak için onay vermeyenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra detaylı öyküleri alındı. Hazırlanan standart form kimlik bilgileri, yaşı, sigara içme durumu, alkol kullanımı, herhangi bir ilaç kullanımı, ek hastalık varlığı sorgulanarak dolduruldu. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olanlar dışlandı. Çalışma protokolüne uygun olanlar çalışmamıza dahil edildi.

Hastaların üzerinde ağırlık yapabilecek aksesuarlar çıkartılarak ağırlık ölçümü ve şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveliyle boy ölçümü yapıldı. BKİ (kg/m²) hesaplandı. Metabolik sendrom kriterlerinden abdominal obeziteyi belirlemek için bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından sabit gerilimli mezura ile ve çıplak olarak ölçüldü. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzeri olması abdominal obezite olarak değerlendirildi (63).

Kan basıncı, polikliniğimizde katılımcılar 10 dakika dinlendikten sonra sırt üstü yatar pozisyonda iki kez sağ koldan ölçülerek ortalaması alındı. Olgular ATP-III kriterleri kullanılarak, sistolik kan basıncı 130 mm/Hg ve üzeri, sistolik hipertansiyon; diastolik kan basıncı 85 mm/Hg ve üzeri, diastolik hipertansiyon olarak değerlendirildi (63).

Çalışmaya katılan tüm bireyler bir gün öncesinden bilgilendirilerek en az 8-12 saatlik açlık sonrası sabah periferik venöz kan örnekleri alındı. AKş, TK, TG, VLDL, HDL-K, LDL-K düzeyleri ölçüldü.

2021 TEMD dislipidemi klavuzuna göre $TK \geq 200$ mg/dl, $TG \geq 150$ mg/dl, HDL kadında < 50 mg/dl erkekte < 40 mg/dl, $LDL \geq 130$ mg/dl kriterlerinden bir veya daha fazlasının saptandığı bireylere dislipidemi tanısı konuldu. Desilitrede miligram olarak ölçülen plazma TG düzeyinin HDL-K düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [$\log(TG/HDL-K)$ oranı] alınarak PAİ hesaplandı (77). Kardiyovasküler risk açısından aterojenik indeks değerlerinin -0,3 ile 0,1 arasında olması düşük, 0,1 ile 0,24 arası orta, 0,24 ten büyük olması yüksek riskli olarak sınıflandırıldı (78).

Dışlanma kriterlerinden MS'nin tanısı için abdominal obezite, TG, HDL-K, kan basıncı ve AKş parametrelerini içeren NCEP ATP III 2001 kriterleri kullanıldı (63).

Olgu ve kontrol grubundaki tüm bireyler EYD kalınlığı ölçümü için kardiyoloji polikliniğine yönlendirildi. Miyokardın dış duvarı ile perikardın visseral tabakası arasında yer alan EYD, iki boyutlu transtorasik ekokardiyografide sistol sonunda sağ ventrikülün serbest duvarına dik olarak milimetre cinsinden, hep aynı klinisyen tarafından, Philips Envisor C HD ekokardiyografi cihazı ile 2,4 Mhz transdüser kullanılarak sol yan yatar pozisyonda ölçülmüştür.

Liken planus tanısı alan olguların hastalık süresi, tutulum yerleri, tutulan vücut yüzey alanı, LP klinik tipi kaydedildi. Tutulan vücut yüzey alanı ölçümü yapılırken lezyonların olduğu alan, psöriazis alan şiddet indeksindeki gibi avuç içi % 1'lik alan kabul edilerek hesaplandı (114). Kutanöz tutulumu olan hastalarda kaşıntı, papül ve eritem parametreleri 3= şiddetli, 2= orta, 1= hafif 0= yok olacak şekilde ayrı ayrı skorlandırıldı (26). Oral mukoza tutulumu olanlarda alan, şiddet, aktivite ve ağrı skorları belirlenerek oral mukoza şiddet skoru hesaplandı (33).

Olgu ve kontrollerden alınan kan örnekleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. AKŞ, TK, TG, VLDL, HDL-K, LDL-K ölçümleri ROCHE COBAS 8000 cihazı ile yapıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS 24.0 programına girildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İki den çok grup karşılaştırmaları için Kruskal Wallis varyans analizi uygulandı. Farklılığı yaratan grubu bulmak için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin birbiri ile ilişkisini değerlendirmek için Pearson korelasyonu kullanıldı. Normal dağılmayan ve kategorik verilerin birbirleriyle ilişkisi için Spearman korelasyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama \pm standart sapma ve yüzdeler kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 18 yaş ve üstü klinik ve/veya histopatolojik olarak tanı almış 75 liken planus olgusu ve yaş-cinsiyet eşlemeli, BKİ benzer 75 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 150 kişi dahil edilmiştir. Katılım sağlayan bireyler, olgu (n=75) ve kontrol (n=75) olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirilmiştir. Olgu ve kontrol grubunun % 40'ı erkek, % 60'ı kadındı. Olgu grubundaki bireylerin yaş ortalaması $48,44 \pm 13,03$, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması $48,52 \pm 13,28$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p= 0,97$, $p> 0.05$).

Tablo 4. Olgu ve kontrol grubunun yaş, BKİ, kan basınçları, AKŞ ve lipit profili açısından karşılaştırılması

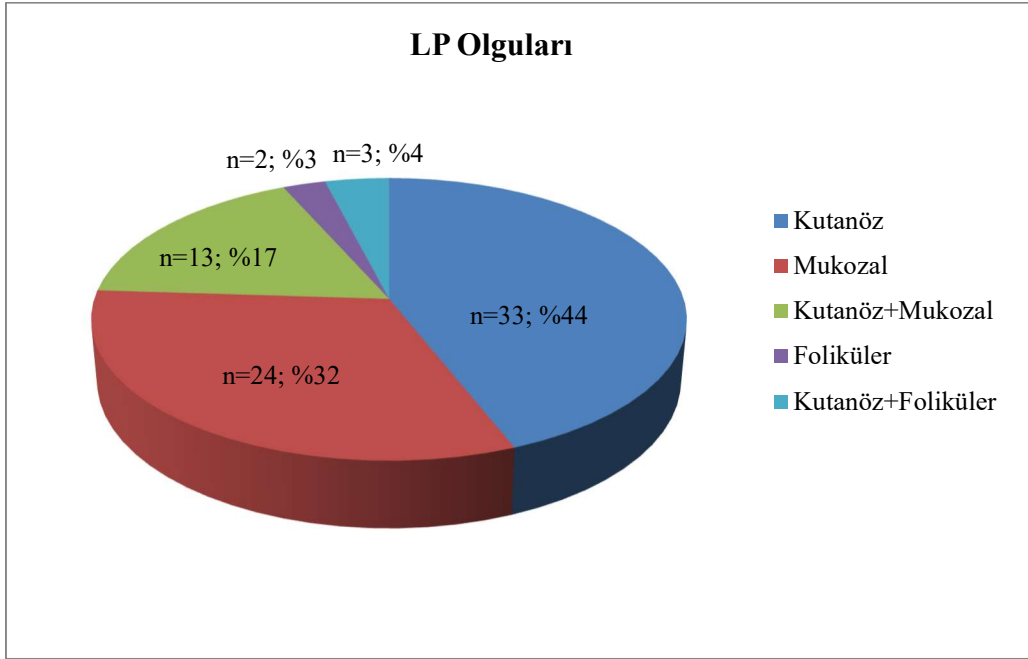
| | Olgu (n) Ortalama \pm SS | Kontrol (n) Ortalama \pm SS | p |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Yaş | $48,44 \pm 13,03$ | $48,52 \pm 13,28$ | 0,97 |
| BKİ | $26,15 \pm 4,02$ | $25,42 \pm 3,75$ | 0,253 |
| Sistolik Kan Basıncı | $114,33 \pm 7,53$ | $114,57 \pm 6,97$ | 0,840 |
| Diastolik Kan Basıncı | $77,72 \pm 3,35$ | $77,26 \pm 3,36$ | 0,410 |
| Açlık kan şekeri (mg/dl) | $92,34 \pm 9,52$ | $90,58 \pm 7,71$ | 0,217 |
| TK | $197,37 \pm 40,36$ | $182,53 \pm 42,74$ | 0,030 |
| TG | $161,09 \pm 75,00$ | $104,31 \pm 36,33$ | 0,000 |
| VLDL | $32,21 \pm 15,00$ | $20,86 \pm 7,26$ | 0,000 |
| HDL-K | $51,07 \pm 13,02$ | $53,38 \pm 12,90$ | 0,278 |
| LDL-K | $114,23 \pm 33,77$ | $108,27 \pm 36,71$ | 0,304 |

Olgu grubunda TK ortalaması $197,37 \pm 40,36$ mg/dl, kontrol grubunda ise $182,53 \pm 42,74$ mg/dl'dir. TK değerleri olgu grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p= 0,030$).

Trigliserit değerleri olgu grubunda ortalama $161,09 \pm 75,00$ mg/dl iken kontrol grubunda $104,31 \pm 36,33$ mg/dl olup olgu grubu lehine yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,000$).

Liken planus olgularında VLDL değerleri ortalama $32,21 \pm 15,00$ mg/dl olup kontrol grubunda $20,86 \pm 7,26$ mg/dl'dir. VLDL değerleri olgu grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır ($p= 0,000$).

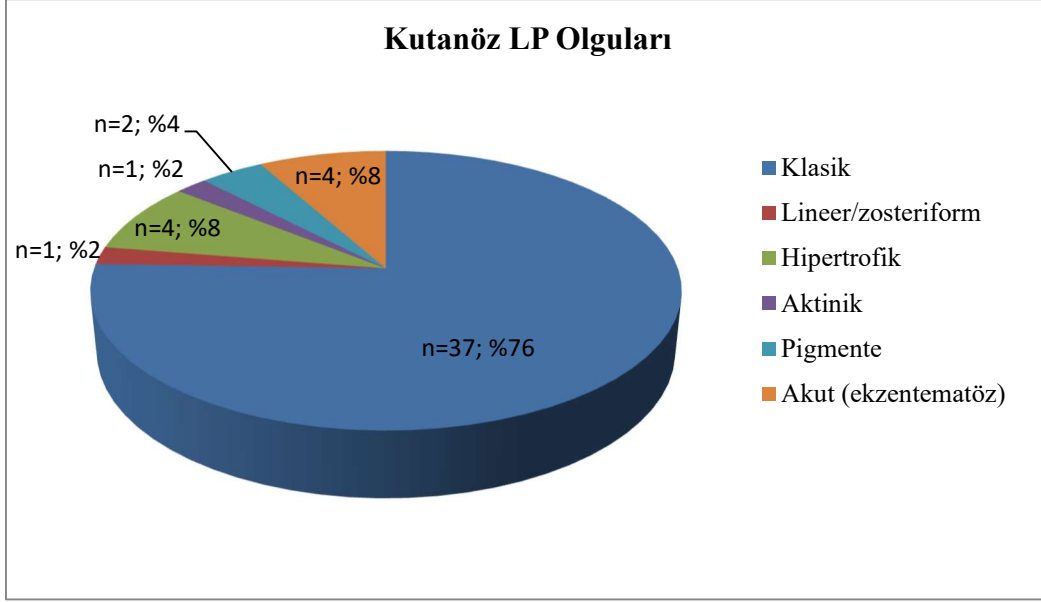
Gruplar arasında BKİ, sistolik ve diastolik kan basınçları, AKŞ, HDL-K ve LDL-K açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).



Şekil 3. Lezyonların yerleşimine göre LP olgularının dağılımı

Liken planus olguları lezyonların yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında; olguların 33'ü sadece kutanöz (%44), 24'ü sadece mukozal (%32), 2'si ise izole foliküler tutulum (%3) göstermekteydi. 13'ünde kutanöz ve mukozal tutulum (%17), 3'ünde kutanöz ve foliküler tutulum beraber (%4) bulunmaktaydı.

- Liken planuslu olguların, hastalık süreleri 1 ile 360 ay arasında değişmekte olup ortalama $48,97 \pm 73,67$ aydır. Sadece kutanöz tutulumu olanlarda bu süre ortalama $29,42 \pm 9,19$ ay, sadece mukoza tutulumu olanlarda $68,41 \pm 16,64$ ay, kutanöz ve mukozal tutulumun birlikte olduğu olgularda ise $44,92 \pm 15,50$ aydır.
- Kutanöz LP'li olgularda ortalama vücut yüzey alanı tutulumu $\% 25,88 \pm 27,65$ dir.



Şekil 4. Kutanöz LP olgularında klinik varyant dağılımı

Kutanöz LP olguları lezyonların morfolojik özelliklerine ve cilt üzerindeki topografik dağılımına göre sınıflandırıldığında; 37 olguda klasik (%76), 1 olguda lineer/zosteriform (%2), 4 olguda hipertrofik (%8), 1 olguda aktinik (%2), 2 olguda pigmente (%4), 4 olguda akut/ekzentematöz (%8) klinik form mevcuttur. Diğer kutanöz klinik formları bulunmamaktaydı.

Tablo 5. Kutanöz LP'li bireylerde pruritus, eritem ve papül parametrelerine göre şiddet skorlamasının dağılımı

| | Pruritus | | Eritem | | Papül | |
|-------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | Sayı (n) | Yüzde (%) | Sayı (n) | Yüzde (%) | Sayı (n) | Yüzde (%) |
| Yok= 0 | 3 | 5,9 | 2 | 3,9 | 2 | 3,9 |
| Hafif=1 | 6 | 11,8 | 16 | 31,4 | 9 | 17,6 |
| Orta= 2 | 12 | 23,5 | 18 | 35,3 | 17 | 33,3 |
| Şiddetli= 3 | 30 | 58,8 | 15 | 29,4 | 23 | 45,1 |
| Total | 51 | 100 | 51 | 100 | 51 | 100 |

Kutanöz LP'li grupta pruritus; 3 olguda (%5,9) olmayıp 6 olguda hafif (%11,8), 12 olguda orta (%23,5), 30 olguda şiddetli (%58,8) düzeydeydi. Eritem; 2 olguda (%3,9) görülmemiş olup 16 olguda hafif (%31,4), 18 olguda orta (%35,3), 15 olguda şiddetli (%29,4) düzeyde saptanmıştır. Papül; 2 olguda bulunmamakta (%3,9), 9 olguda hafif (%17,6), 17 olguda orta (%33,3) ve 23 olguda şiddetli düzeyde (%45,1) görülmüştür.

- Kutanöz tutulumu olan olgu grubunda; pruritus skoru ortalama $2,53 \pm 0,91$, eritem skoru ortalaması $1,90 \pm 0,87$, papül skoru ortalaması $2,19 \pm 0,87$ 'dir.

Tablo 6. Oral mukoza tutulumu olan LP olgularında klinik patern dağılımı ve şiddet skoru

| Oral mukoza klinik patern | n (%) | Oral mukoza şiddet skoru Ortalama \pm SS |
|---------------------------|------------|---|
| Klasik Retiküler | 25 (%67,6) | $8,24 \pm 4,32$ |
| Atrofik/Eritematöz | 6 (%16,2) | $17,66 \pm 6,34$ |
| Eroziv/Ülseratif | 5 (%13,5) | $42,20 \pm 36,61$ |
| Plak | 1 (%2,7) | 8 ± 0 |
| Total | 37 (%100) | $14,23 \pm 17,20$ |

Oral mukoza tutulumu olan olguların klinik paterni dağılımında 25 olguda klasik retiküler (% 67,6), 6 olguda atrofik/eritematöz (% 16,2), 5 olguda eroziv/ülseratif (%13,5), 1 olguda plak (%2,7) form bulunmaktaydı.

- “Oral mukoza şiddet skoru” oral mukoza tutulumu olan 37 olguda ortalama $14,23 \pm 17,20$ olup minimum 2 ve maksimum 106 değerleri arasında bulunmaktadır. Klinik patern dağılımında oral mukoza şiddet skoru; klasik retiküler formda $8,24 \pm 4,32$, atrofik/eritematöz formda $17,66 \pm 6,34$, eroziv/ülseratif formda $42,20 \pm 36,61$, plak formda ise 8 ± 0 olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun dislipidemi varlığı açısından karşılaştırılması

| | Dislipidemi | | Ki-kare | p |
|-------------|-------------|------------|---------|-------------|
| | Var | Yok | | |
| Olgu (n) | 50 (%66,7) | 25 (%33,3) | 3,95 | 0,04 |
| Kontrol (n) | 38 (%50,7) | 37 (%49,3) | | |
| Toplam | 88 | 62 | | |

Olgu grubunda 50 (%66,7) kontrol grubunda ise 38 (%50,7) kişide dislipidemi mevcut olup dislipidemi varlığı LP grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,04$)

- Liken planus olgularında, tutulum alanına göre dislipidemi varlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde; Pearson Ki-kare değeri 2,278 olup anlamlılık değeri 0,685 olarak saptanmıştır. Tutulan alan ile dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Liken planus olgularında hastalık süresi ile dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p < 0,05$).

Tablo 8. Olgu ve kontrol grubunda kardiyovasküler riskin PAİ'ye göre dağılımı

| | PAİ | | | Ki-kare | p |
|-------------|------------|------------|------------|---------|--------------|
| | Yüksek | Orta | Düşük | | |
| Olgu (n) | 62 (%82,7) | 5 (%6,7) | 8 (%10,7) | 9,323 | 0,009 |
| Kontrol (n) | 46 (%61,3) | 16 (%21,3) | 13 (%17,3) | | |
| Toplam | 108 | 21 | 21 | | |

Kardiyovasküler riskin PAİ'ye göre dağılımı değerlendirildiğinde; LP'li olguların 62'sinde yüksek (%62), 5'inde orta (%6,7), 8 inde düşük risk (%10,7) saptanmıştır. Kontrol grubunda ise 46 bireyde yüksek (%61,3), 16'sında orta (%21,3), 13'ünde düşük (%17,3) kardiyovasküler risk ile uyumlu PAİ değerleri görülmüştür. Pearson Ki-kare değeri 9,323 olup anlamlılık değeri **0,009**'dır. Liken planus ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakta olup anlamlılık, LP'li grupta PAİ değeri yüksek olanlardan kaynaklanmaktadır.

Tablo 9. Liken planuslu grupta normolipemik ve dislipidemik olguların kardiyovasküler riskin PAİ'ye göre sınıflandırılması

| Olgular | PAİ | | | Ki-kare | p |
|--------------|------------|----------|-----------|---------|--------------|
| | Yüksek | Orta | Düşük | | |
| Normolipemik | 16 (%64) | 3 (%12) | 6 (%24) | 8,94 | 0,011 |
| Dislipidemik | 46 (%92) | 2 (%4) | 2 (%4) | | |
| Toplam | 62 (%82,7) | 5 (%6,7) | 8 (%10,7) | | |

Dislipidemisi olan LP olgularının %92'si yüksek ve % 4'ü düşük; normolipemik olguların %64'ü yüksek ve % 24'ü düşük kardiyovasküler risk kategorisinde yer almaktadır. Dislipidemik LP olguları, normolipemik LP olgularına göre daha fazla kardiyovasküler riske sahip saptanmıştır.

Tablo 10. Olgu ve kontrol grubunun PAİ ve EYD kalınlığı açısından karşılaştırılması

| | Olgu (n=75) Ortalama ± SS | Kontrol (n=75) Ortalama ± SS | p |
|---------------|------------------------------|---------------------------------|--------------|
| PAİ | 0,46 ± 0,27 | 0,27 ± 0,20 | 0,000 |
| EYD kalınlığı | 0,51 ± 0,13 | 0,44 ± 0,10 | 0,002 |

Plazma aterojenik indeks değeri, olgu grubunda ortalama $0,46 \pm 0,27$ iken kontrol grubunda $0,27 \pm 0,20$ olup olgu grubu lehine yükseklik istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$). Olgu grubunun ortalama EYD kalınlığı $0,51 \pm 0,13$ iken kontrol grubunda $0,44 \pm 0,10$ olup gruplar arasındaki fark olgu grubu lehine anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,002$).

Tablo 11. Olgu ve kontrol grubunun cinsiyetler arasında PAİ ve EYD kalınlığı açısından karşılaştırılması

| | | Olgu (n=75) Ortalama ± SS | Kontrol (n=75) Ortalama ± SS | p |
|-----|-------|------------------------------|---------------------------------|--------------|
| PAİ | Kadın | 0,38 ± 0,27 | 0,22 ± 0,19 | 0,001 |
| | Erkek | 0,57 ± 0,25 | 0,35 ± 0,20 | 0,000 |
| EYD | Kadın | 0,50 ± 0,13 | 0,42 ± 0,09 | 0,002 |
| | Erkek | 0,52 ± 0,14 | 0,48 ± 0,11 | 0,254 |

Liken planus tanılı kadın bireylerin PAİ ortalaması $0,38 \pm 0,27$ iken kontrol grubundaki kadınlarda $0,22 \pm 0,19$ 'dir. Plazma aterojenik indeks değerleri, LP'li kadınlarda kontrol grubundaki kadınlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$). Epikardiyal yağ doku kalınlığı LP'li kadın grubunda ortalama $0,50 \pm 0,13$ mm olup, kontrol kadın grubunda ise $0,42 \pm 0,09$ mm'dir. 2 grup arasındaki fark LP'li kadın olgu grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,002$).

Liken planus tanılı erkek bireylerin PAİ ortalaması $0,57 \pm 0,25$ olup kontrol grubundaki erkeklerde ortalama $0,35 \pm 0,20$ 'dir. PAİ değerleri olgu grubundaki erkeklerde kontrol grubundaki erkeklere göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,000$). Epikardiyal yağ doku kalınlığı LP'li erkek grubunda ortalama $0,52 \pm 0,14$ mm olup, kontrol kadın grubunda ise $0,48 \pm 0,11$ mm'dir, 2 grup arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ($p=0,254$).

- Olgu grubunda PAİ ile EYD kalınlığı arasında Pearson korelasyon analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p= 0,561; r=0, 069).

Tablo 12. Liken planuslu bireylerde pruritus-eritem-papül skoru, lezyonların yerleşim yeri, vücut yüzey alanı tutulumu, kutanöz ve oral mukoza klinik paternleri, oral mukoza şiddet skoru, LP süresi ile PAİ ve EYD kalınlığı arasındaki ilişki

| | PAİ | | EYD kalınlığı | |
|----------------------------|--------|----------|---------------|-----------------|
| | p | r | p | r |
| Pruritus | 0,127 | 5,698* | 0,233 | 4,281* |
| Eritem | 0,910 | 0,538* | 0,484 | 2,45* |
| Papül | 0,253 | 4,084* | 0,338 | 3,367* |
| LP yerleşim yeri | 0,214 | 5,808* | 0,550 | 3,045* |
| Vücut yüzey alanı tutulumu | 0,763 | 0,043*** | 0,004 | 0,392*** |
| Kutanöz klinik varyant | 0,505 | 4,313* | 0,186 | 7,497* |
| Oral mukoza klinik patern | 0,664 | 1,579* | 0,371 | 3,140* |
| Oral mukoza şiddet skoru | 0,950 | -0,10*** | 0,414 | 0,137*** |
| LP süresi | -0,153 | 0,192** | -0,126 | 0,282** |

*Ki-kare testi

**Spearman's rho korelasyon analizi

***Pearson korelasyon analizi

Liken planuslu olgularda pruritus-eritem-papül skoru, lezyonların yerleşim yeri, vücut yüzey alanı, kutanöz ve oral mukoza klinik paternleri, oral mukoza şiddet skoru, LP süresi ile PAİ ve EYD kalınlığı arasında anlamlı istatistiksel bir fark bulunamamıştır (p> 0,05). Fakat vücut yüzey alanı tutulumu ile PAİ arasında anlamlı istatistiksel bir fark yok iken (p=0,763), EYD kalınlığı arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (p= 0,004; r= 0,392).

5. TARTIŞMA

Kronik, kaşıntılı lezyonlar ile seyreden, immunolojik temele sahip LP; her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 30-60 yaş arası bireyleri etkilemektedir. Özellikle perimenopozal dönemdeki kadın hakimiyeti söz konusu olup çalışmamız, yaş ve cinsiyet açısından literatür ile uyumlu bulunmuştur (115). Çalışmamızda; olgularımızda en sık kutanöz tutulum mevcuttu ve olguların yaklaşık yarısında oral mukoza tutulumu bulunmaktaydı. Kutanöz LP'li olgularda en sık klasik varyant görülürken oral LP'li olgularda ise retiküler tip saptandı. Çalışmamızın bu klinik bulguları önceki çalışmalar ile benzer özellikler göstermektedir (116, 117). Literatürde kutanöz LP'nin 1 ile 2 yıl içinde kendini sınırladığı bildirilmesine rağmen mukozal tutulum için bu durumun geçerli olmadığı görülmüştür. Bazı olgularda kronik seyir daha uzun sürebilmektedir. Çalışmamızda, sadece kutanöz tutulumu olan LP olgularımızın ortalama hastalık süresi ortalama $29,42 \pm 9,19$ ay olarak saptanmıştır. Sadece mukoza tutulumu olanlarda bu süre $68,41 \pm 16,64$ ay, deri ve mukozanın birlikte tutulduğu olgularda ise $44,92 \pm 15,50$ ay olarak tespit edilmiştir. Mukoza tutulumu olan olguların, sadece kutanöz tutulum olan olgulara göre daha uzun hastalık süresine sahip olduğu görülmüş ve literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Liken planusta uzun süreli proinflamatuvar sitokinlerin salınımının, lipit-karbonhidrat metabolizmasında ve adipogenezde bozukluklara yol açtığı düşünülmektedir (118). İnflamasyon, serum trigliseritlerinde, kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoproteinde artış ve yüksek yoğunluklu lipoproteinde azalmaya yol açar (119). Dislipidemi; Th1 aracılı immun aktivasyon ve TNF- α , IL-6, IL-10 ve IL-4 gibi sitokinlerin salınımı sonucu gelişmektedir (119). Literatürde, LP ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi ilk olarak Kurgansky ve arkadaşları vaka raporunda öne sürmüştür (120). Dreiherr ve arkadaşları, retrospektif vaka-kontrol çalışmasında ilk kez bu ilişkiyi değerlendirmiş ve ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada; LP'li olgularda dislipidemi varlığını %42,5 olarak tespit etmiş ve anlamlı yüksek bulmuşlardır (121). Daha sonraki çalışmalarda, LP olgularında %81,4'e kadar dislipidemi saptandığı görülmüştür (53, 115, 118, 119, 122-145). Lai ve arkadaşları, LP olgularında dislipidemiye değerlendirmek üzere 7 çalışma ve 5242 olgunun dahil edildiği meta-analiz yapmışlardır. Liken planuslu olgularda, lipit profilinin heterojen olmasına rağmen dislipidemi riskini ve trigliserit düzeylerini anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin daha yüksek ve HDL-K düzeylerinin ise daha düşük olduğu analiz etmişlerdir (146). İlves

ve arkadaşları vaka-kontrol çalışmasında; klasik kutanöz LP'li olgularda lipoproteinlerin alt bileşenlerinin fonksiyonlarını değiştirdiğini göstermişlerdir. Bu değişimin, dislipidemi ve kardiyovasküler riski artırabileceklerini belirtmişlerdir (147). Vukšić ve arkadaşları, Amer ve arkadaşları, Aryanian ve arkadaşları vaka-kontrol çalışmalarında; serum lipit değerlerinde LP'li olgularda anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (148-150). Ülkemizden Baykal ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, LP'li olgularda dislipidemi prevalansı kontrolden farklı saptanmamıştır (151). Daye ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında; LP'li olguların trigliserit düzeylerinin anlamlı yüksek saptanmıştır (152). LP ile dislipidemi ilişkisinin literatürde farklı sonuçlanması; dislipideminin her çalışmada aynı tanımlanamaması, lipit düşürücü tedavinin kullanılıp kullanılmadığı ile ilgili bilginin her çalışmada sağlıklı verilmemesi, LP süresi-tutulmuş alanı-klinik varyantlarının farklılık göstermesi gibi nedenlerle açıklanmıştır. Çalışmamızda LP olgularında dislipidemi %66,7 olarak saptandı ve anlamlıydı. Bu durumun LP'deki sistemik inflamasyonun lipit metabolizmasında oluşturduğu bozukluğa bağlı geliştiğini düşünmekteyiz. Literatürde oral LP olgularının kutanöz LP olgularına ve normal popülasyona göre daha fazla bozulmuş lipit metabolizmasına sahip olduğu görülmüştür (142, 153, 154). Oral LP, kutanöz LP'ye göre daha kronik seyrettiğinden mevcut inflamasyona bu olgular daha uzun maruz kalmaktadır. Bu nedenden dolayı oral LP olgularında dislipidemi daha fazla görülmektedir. Fakat Arias-Santiago ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, oral veya kutanöz LP'li hastalarda lipit düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (140). Çalışmamızda, oral ve kutanöz LP'li olgularda dislipidemi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca LP süresi ile dislipidemi arasında da anlamlı bir ilişki görülmedi.

Liken planustaki kronik, sistemik inflamasyonun yol açtığı dislipidemik durum veya proaterojenik lipoprotein profili, endotel disfonksiyonuna ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa duyarlı hale getirir. Lipit ölçümlerinin normal olduğu durumlarda bile aterojenik dislipideminin ve kardiyovasküler riskin güçlü belirleyicisi olarak kabul edilen PAİ'nin, LP ile ilişkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda PAİ, LP'li olgularda anlamlı yüksek görülmüştür (112, 113, 137). Literatürde LP ile PAİ ilişkisini inceleyen ilk çalışma, Dawoud ve arkadaşlarının yapmış olduğu vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada, TG ve HDL-K düzeyleri LP'li olgularda anlamlı farklı bulunmamıştır. Fakat PAİ açısından ikisi arasında son derece anlamlı bir fark olduğu görülmüş ve kardiyovasküler risk açısından önemli bir ipucu

oluşturduğu sonucuna varılmıştır (113). Ramesh ve Deepavarshini'nin vaka-kontrol çalışmasında; dislipidemi, PAİ ve karotis intima-media kalınlığı LP'li grupta anlamlı yüksek bulunup subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (112). Shaila ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada aterojenite göstergelerinden hem TG/HDL-K oranı (4,26'ya karşı 3,19) hem de LDL-K/HDL-K oranı (2,45'e karşı 1,78) LP olgularında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (137). Mushtaq ve arkadaşlarının çalışmasında; LP'li olgularda aterojenik indeksler, PAİ ve aterojenik katsayının kontrollere göre daha yüksek olduğu, ancak anlamlı farklı olmadığı saptanmıştır (138). Çalışmamızda, LP'li grupta PAİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Olguların %82,7'si yüksek, %6,7'si orta, %10,7'si düşük kardiyovasküler risk kategorisine ait olarak bulunmuştur. Kronik, sistemik inflamasyona bağlı LP'de artmış dislipidemi durumu ve PAİ oranının kardiyovasküler riskle ilişkisinden dolayı bu anlamlılığın doğduğunu düşünmekteyiz. Fakat LP olgularında; PAİ ile pruritus-eritem-papül şiddeti, lezyonların yerleşim yeri, vücut yüzey alanı, kutanöz ve oral mukoza klinik paterni, oral mukoza şiddet skoru ve LP süresi ile aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Normolipemik LP olgularının % 64'ü PAİ'ye göre yüksek kardiyovasküler risk kategorisinde yer almaktadır. Bu olguların, lipit düzeylerinin normal olmasına rağmen çoğunluğunun yüksek PAİ değerlerine sahip olması dikkati çekmektedir. Diğer karıştırıcı faktörlerin dışlanmasıyla, LP'li olgularda anlamlı yüksek dislipidemi varlığı ve PAİ değerleri nedeniyle LP'nin kardiyovasküler hastalık riski açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda; kontrol grubundaki bireylerin, anlamlı olmamasına rağmen çoğunluğunun dislipidemik olduğu ve PAİ değerine göre yüksek kardiyovasküler risk sınıfında yer aldığı göze çarpmıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) klavuzunda yer alan verilere göre ülkemiz, bulunduğu kuşak itibarıyla aterosklerotik kalp hastalığı açısından yüksek riskli grupta bulunmaktadır. (70). Bu yüzden kontrol grubundaki bireylerde, risk faktörleri her ne kadar dışlanmış olsa da PAİ yüksekliğini bu duruma bağlamaktayız.

Literatürde LP, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (155, 156). Kardiyometabolik riski belirleyen bir diğer önemli parametre miyokard ile visseral perikard arasında yer alan EYD kalınlığı olup LP ile ilişkisinin incelendiği az sayıda çalışma mevcuttur (111, 157). İlk kez Ertem ve arkadaşları; LP'li grupta LP süresi ile ilişkili olarak EYD kalınlığının artmış olduğu ve böylelikle bu olguların ateroskleroza yatkın olduğu bildirmişlerdir (111). Tosun ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında da

LP'li olgularda EYD kalınlığının arttığı saptanmıştır. İnflamasyonu yansıtan parametrelerden nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, fibrinojen-albümin oranının LP'li olgularda yüksek olduğunu raporlamışlardır (157). Çalışmamızda, LP'li olgularda ortalama EYD kalınlığı değerleri anlamlı yüksek saptandı ve bu da kadınlar yönünde anlamlıydı. LP olgularında EYD kalınlığı ile pruritus-eritem-papül şiddeti, lezyonların yerleşim yeri, kutanöz ve oral mukoza klinik paterni, oral mukoza şiddet skoru ve LP süresi ile aralarında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Fakat vücut yüzey alanı ile EYD kalınlığı arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Hastalık süresi ile ilişkili olmaması, olgularda kronisiteden bağımsız sadece LP varlığıyla gelişen inflamasyonun kardiyovasküler açıdan risk olduğu sonucuna varılmıştır.

Kronik inflamatuvar dermatozların kardiyovasküler risk ile ilişkisi bilinmektedir. Metabolik sendrom da bu risk faktörlerinden biri olup LP ile ilişkilendirilmiştir. Liken planus ile MS ilişkisini inceleyen çalışmalarda MS varlığının % 6 ile 77,5 arasında değiştiği saptanmıştır (53, 58, 123, 125, 127, 129, 140, 144, 145, 151, 152, 158-161). Literatürde, LP ile MS arasında anlamlı ilişkinin görülmediği çalışmalar da bulunmaktadır (53, 123, 129, 140). Epikardiyal yağ tabakası kalınlığı-hacmi ve PAİ değerlerinin MS ile yakından ilişkisi literatürde incelenmiştir. Ma ve arkadaşları 22 çalışmayı dahil ederek 708 MS olan ve 2987 MS olmayan olguları değerlendirdiği bir meta-analiz yapmışlardır. Bu çalışmada, MS olanlarda EYD kalınlığının ve hacminin artmış olduğunu raporlamışlardır. Bu durum ortak patofizyolojiye sahip olduklarını, EYD miktarı artışının MS gelişimi ile ilişkili olduğu sonucunu doğurmuştur (108). Liou ve arkadaşları 32 makaleyi dahil ederek PAİ ile kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren meta-analiz yapmışlardır. Burada bel çevresi, insülin direnci, BKİ, bel-kalça oranı, TG ve HDL-K düzeyleri ile PAİ arasında ilişki olduğunu raporlamışlardır (88). Çalışmamızda, her iki grup VKİ açısından benzer seçilmiştir. MS, LP olgularında pür kardiyovasküler riski değerlendirmede karıştırıcı bir faktör olarak etkilememesi açısından dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Metabolik sendrom bileşenlerinden glukoz intoleransı ve diyabet, kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk faktörleridir. Bunların LP ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (162-164). Ayrıca oral LP olgularında karbonhidrat metabolizma bozuklukları prevelansının arttığı gösterilmiştir (165, 166). Ramos- Garcia ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında, diyabetik olgularda oral LP gelişim riski diyabetik olmayan populasyona göre 1,87 kat daha yüksek bulunmuş olup otoimmünite ile

ilişkilendirilmiştir (167). Yakın zamanda Porras- Carrique ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında, oral LP olgularında diyabet prevalansının tip 1 için 1,62 ile spesifik olmayan diyabet için 9,77 arasında değiştiğini vurgulanmıştır (168). Diyabet, çalışmamızın dışlanma kriterleri arasında yer aldığından diyabetes mellitusu olan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. Gruplar arasında AKŞ açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olup LP'li olgularda oksidatif stres artışı, endotel disfonksiyonu ve prostasiklin sentezinde azalma sonucu hipertansiyon gelişimi riskinin arttığı öne sürülmektedir. Literatürde, LP'li grupta kontrol grubuna göre hipertansiyon sıklığının anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (125, 144, 151, 152, 169). Çalışmamızın dışlanma kriterleri nedeniyle antihipertansif ilaç kullanan ve hipertansif olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. Dahil edilenler içinde ise hipertansiyon bulgularına rastlanmamıştır.

Literatürde, LP'nin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Liken planus olgularında, kardiyovasküler riskin PAİ ve EYD kalınlığının birlikte incelenerek değerlendirildiği bir yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızda, olgu grubunda PAİ ve EYD kalınlığı kontrollere göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Fakat PAİ ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda LP'li grupta hem PAİ yüksekliği hem de EYD kalınlığı artışı LP'deki inflamasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu yüzden LP'nin kardiyovasküler risk açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız, LP'li olgularda kardiyovasküler riski, aynı anda hem PAİ hem de EYD kalınlığı ile inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.
2. Çalışmamızda, LP'li olgularda dislipidemi varlığı, PAİ değerleri ve EYD kalınlığı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durumun LP'deki kronik, sistemik inflamatuvar süreç ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.
3. Liken planuslu olgularda PAİ ve EYD kalınlığının yüksek olması, olguların kardiyovasküler olaylara özellikle aterosklerotik kalp hastalığına daha eğilimli olabileceğini ve takiplerde bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktayız.
4. Epikardiyal yağ doku kalınlığının; LP'de vücut tutulum alanı ile pozitif korelasyon göstermesi ve kadın olgularda anlamlılık taşıması nedeniyle vücut tutulum alanı fazla olan ve özellikle kadın LP'li olgular kardiyovasküler risk açısından önem taşımaktadır.
5. Liken planus olgularının, klinik pratikte tanı anından itibaren düzenli lipit ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. Özellikle PAİ değeri hesaplanarak yüksek kardiyovasküler risk kategorisine ait olguların, ilgili branşa yönlendirilmesi oldukça önemlidir. Normolipemik LP olgularının çoğunluğunun da yüksek kardiyovasküler risk kategorisinde yer almasından dolayı; LP süresi, lezyonların yerleşim yeri, vücut yüzey alanından bağımsız tüm LP olgularının, kardiyovasküler morbidite açısından riskli olabileceğinin bilinmesi gerekmektedir.
6. Liken planustaki artmış dislipidemi durumu; LP'ye yönelik uygun sistemik antiinflamatuvar tedavi, yaşam tarzı değişikliği ve lipit düşürücü tedaviler ile kontrol altına alınabilmektedir. Dislipidemi açısından dikkatli olunup lipit düzeyini yükseltebilen sistemik kortikosteroid, asitretin, siklosporinin tedavi planında dislipidemi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Özetle; LP'de artmış aterojenik dislipidemi durumu, artmış PAİ ve EYD kalınlığının yüksek kardiyovasküler riskle ilişkisinden dolayı olguların lipit profillerinin düzenlenmesini, sistemik inflamasyonun erken yönetilmesini, kardiyovasküler açıdan da risk bileşenlerini yüksek saptadığımız bu olguların rutin kardiyolojik muayeneye gitmesini önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *International journal of dermatology*. 2009;48(7):682-94.
2. 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. *Medicina oral, patologia oral y cirugia Bucal*. 2012;17(6):e943.
3. Nwagha UI, Igwe J. Atherogenic Index of Plasma: A significant indicator for the onset of Atherosclerosis during menopause in hypertensive females of South East Nigeria. *International Journal of Medicine and Health Development*. 2005;10(2):67-71.
4. Bulbul Sen B, Atci N, Rifaioglu E, Ekiz O, Kartal I, Buyukkaya E, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(5):1081-6.
5. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2013;11(4):309-19.
6. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;25(4):593-619.
7. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*: McGraw-Hill New York; 2008.
8. Roopashree M, Gondhalekar RV, Shashikanth M, George J, Thippeswamy S, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus—a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2010;39(10):729-34.
9. Spandau U, Toksoy A, Goebeler M, Bröcker E-B, Gillitzer R. MIG is a dominant lymphocyte-attractant chemokine in lichen planus lesions. *Journal of investigative dermatology*. 1998;111(6):1003-9.
10. Rana S, Gupta R, Singh S, Mohanty S, Gupta K, Kudesia M. Localization of T-cell subsets in cutaneous lichen planus: an insight into pathogenetic mechanism. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2010;76:707.
11. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
12. Birkenfeld S, Dreier J, Weitzman D, Cohen A. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(4):436-40.
13. Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1994;14(5):561-71.
14. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2008;22(4):437-41.
15. Picardi A, Abeni D. Stressful life events and skin diseases: disentangling evidence from myth. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2001;70(3):118-36.
16. Mansur A, Kilic Z, Atalay F. Psychological evaluation of patients with cutaneous lichen planus. *Dermatology and Psychosomatics/Dermatologie und Psychosomatik*. 2004;5(3):132-6.
17. Fiocco Z, Sophie K, Patzak L, Kaemmerer T, Punnea T, French LE, et al. Quality of life and psychopathology in lichen planus: a neglected disease burden. *Acta Dermato-Venereologica*. 2021;101(12).
18. Hirayama A, Maruta C, Santi C, Aoki V, editors. *Lichen planus pemphigoides: case reports and review of the literature*. *Journal of the American Academy of Dermatology*; 2012: MOSBY-ELSEVIER.

19. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *International journal of dermatology*. 1990;29(6):401-10.
20. 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. *British Journal of Dermatology*. 2000;142(2):310-4.
21. Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(4):595-9.
22. Li B, Li J-h, Xiao T, He C-D, Gao X-H, Chen H-D. Annular atrophic lichen planus. *European Journal of Dermatology*. 2010;20(6):842-3.
23. Robles-Méndez JC, Rizo-Frías P, Herz-Ruelas ME, Pandya AG, Ocampo Candiani J. Lichen planus pigmentosus and its variants: review and update. *International journal of dermatology*. 2018;57(5):505-14.
24. Liakopoulou A, Rallis E. Bullous lichen planus—a review. *Journal of dermatological case reports*. 2017;11(1):1.
25. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *International Journal of Dermatology*. 2013;52(4):406-12.
26. Karıncaoglu Y, Kandi B, Esrefoglu M. Liken Planusta Oral Asitretin Tedavisinin Klinik Etkinligi ve Remisyon Süresine Etkisi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2002;9(1).
27. Kang H, Alzolibani AA, Otberg N, Shapiro J. Lichen planopilaris. *Dermatologic Therapy*. 2008;21(4):249-56.
28. Pai VV, Kikkeri NN, Sori T, Dinesh U. Graham-little piccardi lassueur syndrome: an unusual variant of follicular lichen planus. *International Journal of Trichology*. 2011;3(1):28.
29. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatologic therapy*. 2010;23(3):251-67.
30. Oba MÇ, Engin B, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Oral Liken Planus. *Dermatoz*; 2017.
31. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. 2002.
32. Yang H, Wu Y, Ma H, Jiang L, Zeng X, Dan H, et al. Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2016;121(5):496-509.
33. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw P, Setterfield J, Tappuni A, Black M, et al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(4):765-70.
34. Rogers RS, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatologic clinics*. 2003;21(1):91-8.
35. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral diseases*. 2005;11(6):338-49.
36. Goettmann S, Zaraa I, Moulounguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(10):1304-9.
37. Grover C, Kharghoria G, Baran R, editors. Nail lichen planus: a review of clinical presentation, diagnosis and therapy. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*; 2022: Elsevier.

38. Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Archives of dermatology*. 2001;137(8):1027-32.
39. Mukhopadhyay AK. Two eponyms in the histopathology of lichen planus: Creation and confusion. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2022;88(2):270-3.
40. Arora SK, Chhabra S, Saikia UN, Dogra S, Minz RW. Lichen planus: A clinical and immuno-histological analysis. *Indian Journal of Dermatology*. 2014;59(3):257.
41. Verma R, Vasudevan B, Kinra P, Vijendran P, Badad A, Singh V. Bullous lichen planus. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2014;80:279.
42. Tziotzios C, Brier T, Lee JY, Saito R, Hsu C-K, Bhargava K, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: conventional and emerging therapeutic strategies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;79(5):807-18.
43. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(7):1403-14.
44. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen planus. *Frontiers in medicine*. 2021;8:737813.
45. Louisy A, Humbert E, Samimi M. Oral lichen planus: an update on diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2023:1-19.
46. da Silva EL, de Lima TB, Rados PV, Visioli F. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2021;25(9):5149-69.
47. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010;110(1):e19-e25.
48. Dunaway S, Tyler K, Kaffenberger J. Update on treatments for erosive vulvovaginal lichen planus. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(3):297-302.
49. Svigos K, Yin L, Fried L, Lo Sicco K, Shapiro J. A practical approach to the diagnosis and management of classic lichen planopilaris. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021;22:681-92.
50. Baran R, Rigopoulos D. *Nail therapies*: CRC Press; 2012.
51. Iorizzo M, Tosti A, Starace M, Baran R, Daniel III CR, Di Chiacchio N, et al. Isolated nail lichen planus: an expert consensus on treatment of the classical form. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(6):1717-23.
52. Chung PI, Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Hua TC, et al. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1570-5.
53. Kumar SA, Raju PK, Gopal K, Rao TN. Comorbidities in lichen planus: a case-control study in indian patients. *Indian dermatology online journal*. 2019;10(1):34.
54. Li D, Li J, Li C, Chen Q, Hua H. The association of thyroid disease and oral lichen planus: a literature review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:310.
55. Schruf E, Biermann MH, Jacob J, Häckl D, Reinhardt M, Hertl M, et al. Lichen planus in Germany—epidemiology, treatment, and comorbidity. A retrospective claims data analysis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(8):1101-10.

56. Rodriguez-Archilla A, Fernandez-Torralbo S. Candida species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis. *International Journal of Health Sciences*. 2022;16(4):58.
57. Sawant NS, Vanjari NA, Khopkar U, Adulkar S. A study of depression and quality of life in patients of lichen planus. *The Scientific World Journal*. 2015;2015.
58. Ying J, Xiang W, Qiu Y, Zeng X. Risk of metabolic syndrome in patients with lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238005.
59. Dülek H, Vural ZT, Gönenç I. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2018;9(2):53-8.
60. Gülel O. Kardiyovasküler risk faktörleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29(3s):107-16.
61. Maron D, Rider P, Grundy S, Fuster V, Walsh R, O'rouke R, et al. Prevention Strategies for Coronary Heart Disease. *Hurst's, the heart*. 2008:1235-44.
62. Association AD. Clinical practice recommendation. *Diabetes care*. 2006;26:s1-s2.
63. Expert Panel on Detection E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
64. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(14):1113-32.
65. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Harmel ALP, McLean BK, Peragallo-Dittko V, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2003;14(4):335-48.
66. Gören B, Fen T. Metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2008;28:686-96.
67. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;96(11):4104-13.
68. Sarafidis PA, Bakris GL. Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):379-85.
69. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108(13):1546-51.
70. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. Epub 2021/08/31. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PubMed PMID: 34458905.
71. Tetik SS, Tanrıverdi B. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;21(1):1-9.
72. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10 158 incident cases among 262 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8.
73. Ali KM, Wonnerth A, Huber K, Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol—current therapies and future opportunities. *British journal of pharmacology*. 2012;167(6):1177-94.
74. Ridker P, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Chapter 39. *Braunwald's Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2008:1003-23.

75. Kinoshian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Annals of internal medicine*. 1994;121(9):641-7.
76. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JØ. The apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Disease markers*. 2015;2015.
77. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical biochemistry*. 2001;34(7):583-8.
78. Dobiasova M. AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitřní lékařství*. 2006;52(1):64-71.
79. Choudhary MK, Eräranta A, Koskela J, Tikkakoski AJ, Nevalainen PI, Kähönen M, et al. Atherogenic index of plasma is related to arterial stiffness but not to blood pressure in normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Blood pressure*. 2019;28(3):157-67.
80. Kaur M, Rahimi R, Razali F, Noor NM, Omar E, Manaf ZA, et al. Association of coronary artery calcium score with calcification and degree of stenosis: an autopsy study. *The Malaysian journal of pathology*. 2019;41(2):177-83.
81. Nam JS, Kim MK, Nam JY, Park K, Kang S, Ahn CW, et al. Association between atherogenic index of plasma and coronary artery calcification progression in Korean adults. *Lipids in health and disease*. 2020;19:1-7.
82. Süleymanoğlu M, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, Çağdaş M, Yesin M, Gümüşdağ A, et al. The relationship between atherogenic index of plasma and no-reflow in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2020;36:789-96.
83. Li Y, Feng Y, Li S, Ma Y, Lin J, Wan J, et al. The atherogenic index of plasma (AIP) is a predictor for the severity of coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10.
84. Mangalesh S, Yadav P, Dudani S, Mahesh NK. Atherogenic index of plasma predicts coronary artery disease severity and major adverse cardiac events in absence of conventional risk factors. *Coronary Artery Disease*. 2022;33(7):523-30.
85. Cai G, Liu W, Lv S, Wang X, Guo Y, Yan Z, et al. Gender-specific associations between atherogenic index of plasma and the presence and severity of acute coronary syndrome in very young adults: a hospital-based observational study. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18:1-9.
86. Li Y-W, Kao T-W, Chang P-K, Chen W-L, Wu L-W. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Scientific reports*. 2021;11(1):9900.
87. Zhang X, Li X, Feng J, Chen X. Association of metabolic syndrome with atherogenic index of plasma in an urban Chinese population: A 15-year prospective study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(11):1214-9.
88. Liyo B, Webb RJ, Amirabdollahian F, editors. The association between the atherogenic index of plasma and cardiometabolic risk factors: a review. *Healthcare*; 2023: MDPI.
89. Essiarab F, Taki H, Lebrazi H, Sabri M, Saile R. Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome. *Ethnicity & Disease*. 2014;24(2):207-12.
90. Mosad A, Elfadil G, Elhassan S, Elbashir Z, Husain N, Karar T, et al. Diagnostic Performance using Obesity and Lipid-Related Indices and Atherogenic Index of Plasma to Predict Metabolic Syndrome in the Adult Sudanese Population. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2023;26(5):617-24.

91. Carr JJ, Ding J. Response to" Epicardial and pericardial fat: close, but very different". *Obesity*. 2009;17(4):626.
92. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comparative biochemistry and physiology B, Comparative biochemistry*. 1989;94(2):225-32.
93. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(12):1311-9.
94. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *European heart journal*. 2003;24(4):329-36.
95. Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(9):3611-5.
96. Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2011;43(12):1651-4.
97. Lima-Martínez MM, Blandenier C, Iacobellis G. Tejido adiposo epicárdico: ¿ más que un simple depósito de grasa? *Endocrinología y nutrición*. 2013;60(6):320-8.
98. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2017;13(1):20.
99. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2014;4(6):416.
100. Xu Y, Cheng X, Hong K, Huang C, Wan L. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. *Coronary artery disease*. 2012;23(4):227-33.
101. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *The American journal of cardiology*. 2004;94(8):1084-7.
102. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different "weight" of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity*. 2006;14(10):1679-84.
103. Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, Jiamsripong P, Cha S. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study. *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. 2010;11(3):103.
104. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5163-8.
105. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):896-903.
106. Forouzandeh F, Chang SM, Muhyieddeen K, Zaid RR, Trevino AR, Xu J, et al. Does quantifying epicardial and intrathoracic fat with noncontrast computed tomography improve risk stratification beyond calcium scoring alone? *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(1):58-66.
107. Singh N, Singh H, Khanijoun HK, Iacobellis G. Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue-a marker of visceral adiposity. *McGill Journal of Medicine: MJM*. 2007;10(1):26.

108. Ma ZY, Duan H, Han D, He B, Xie XJ, Lu L, et al. Epicardial fat in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2023;111056.
109. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cucurullo F, Iacobellis G. Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2013;111(1):73-8.
110. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887-92.
111. Ertem AG, Erdogan M, Koseoglu C, Akoglu G, Ozdemir E, Koseoglu G, et al. Epicardial fat tissue thickness is increased in patients with lichen planus and is linked to inflammation and dyslipidemia. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2016;35(10):525-30.
112. Ramesh A, DeePavArshini P. Subclinical Atherosclerosis and Atherogenic Index of Plasma in Lichen Planus Patients-A Comparative Cross-sectional Study. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2020;14(9).
113. Dawoud NM, Bakry OA, El Moneim Shoeib MA, El Satar Dawood NA. Atherogenic Index of Plasma: A Marker for Undetectable Dyslipidaemia among Lichen Planus Patients. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 2019;13(1).
114. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter-and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(4):707-13.
115. Garbacz K, Maciąg M, Pasztelan M, Pulikowski J, Słaboń M, Sobczyk M, et al. Lichen planus: A Systematic Review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024;62:61-75.
116. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian journal of dermatology*. 2015;60(3):222-9.
117. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *International journal of women's dermatology*. 2015;1(3):140-9.
118. Özkur E, Uğurer E, Altunay İK. Dyslipidemia in lichen planus: a case-control study. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2020;54(1):62-6.
119. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *The American journal of medicine*. 2011;124(6):543-8.
120. Kurgansky D, Burnett J. Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies. *Cutis*. 1994;54(2):108-10.
121. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen A. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(3):626-9.
122. Agarwala MK, Peter D, Thomas N, Paul T, Asha HS, Thomas M, et al., editors. Is lichen planus a marker for dyslipidemia and metabolic syndrome? *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY*; 2016: MOSBY-ELSEVIER 360 PARK AVENUE SOUTH, NEW YORK, NY 10010-1710 USA.
123. Kuntoji V, Kudligi C, Bhagwat PV, Manasa D, Sharma A, Andanappanavar V, et al. Dyslipidemia and metabolic syndrome in patients with lichen planus: A case-control study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2016;26(4):290-7.

124. Mushtaq S, Dogra D, Dogra N, Shapiro J, Fatema K, Faizi N, et al. Cardiovascular and metabolic risk assessment in patients with lichen planus: A tertiary care hospital-based study from Northern India. *Indian dermatology online journal*. 2020;11(2):158.
125. Singla R, Ashwini P, Jayadev B. Lichen planus and metabolic syndrome: Is there a relation? *Indian Dermatology online journal*. 2019;10(5):555.
126. Al Refai AM, Hamed AM, Ahmed ES, El-Naggar AE, Riyadh EM. High-sensitivity C-reactive protein/adiponectin ratio and risk factors of atherosclerosis in patients with lichen planus. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2018;15(2):62-7.
127. Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(11):1507-13.
128. Sharaf A, Zaki NS, Kadry D, Rashed L, Awad MA. Levels of osteopontin in plasma and tissue in relation to metabolic status in patients with lichen planus. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2017;14(3):173-8.
129. Okpala IC, Akinboro AO, Ezejoifor IO, Onunu AN, Okwara BU. Metabolic syndrome and dyslipidemia among Nigerians with lichen planus: A cross-sectional study. *Indian Journal of Dermatology*. 2019;64(4):303.
130. Khan S, Pirzado MS, Kalhoro HBA, Rajper N, Memon SM, Memon FH. Frequency of dyslipidemia in patients with lichen planus: A comparative cross-sectional study. *Journal of Liaquat University of Medical & Health Sciences*. 2022;21(02):121-5.
131. Abbas A, Gillani A, Tariq H. Frequency of Dyslipidaemia among Patients of Lichen Planus presenting to Tertiary care setting. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2024;34(1):141-5.
132. Li KY, Li CL, Hua H, Song ZF. Potential relationship of dyslipidemia with dietary patterns in oral lichen planus patients-A case-control study. *Journal of Dental Sciences*. 2023.
133. Arshad Z, Sanai M, Nusrat W, neema Asghar M, Ghias A, Arshad A, et al. Frequency of dyslipidemia in patients with lichen planus. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2021;31(4):643-6.
134. Rather PA, Tilwani MR, Khan ZA. Association between lichen planus and dyslipidemia: an experience from North India. *EUREKA: Health Sciences*,(3). 2022:11-6.
135. Islam MS, Nahar S. Prevalence of Dyslipidaemia in Lichen Planus in a Tertiary Level Hospital. *Sch J App Med Sci*. 2022;12:2178-82.
136. Nowowiejska J, Baran A, Flisiak I. Lipid Aberrations in Lichen Planus. *Metabolites*. 2022;12(11):1008.
137. Shaila KN, Sikder MAU, Chowdhury MAH, Nasim R, Wahab F, Amin MZ, et al. Serum Lipid Profile in Patients with Lichen Planus. *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2023;5(5):92-5.
138. Mushtaq S, Dogra D, Dogra N, Shapiro J, Fatema K, Faizi N, et al. Cardiovascular and metabolic risk assessment in patients with lichen planus: A tertiary care hospital-based study from Northern India. *Indian dermatology online journal*. 2020;11(2):158-66.
139. Hammam MA, Bakry OA, Soliman SES, Abd El Hamid EM, Khateeb E. Lipid profile in cases of lichen planus. *Menoufia Medical Journal*. 2020;33(3):1050.
140. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto M, Gutiérrez-Salmerón M, García-Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(12):1398-401.
141. Reza Y, Nader P, Hooman K. Relationship between lichen planus and dyslipidemia: a case-control study from Southwest Iran. *Iranian Journal of Dermatology*. 2017;20(1):11-4.

142. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Martínez MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: A cross-sectional study. *American journal of clinical dermatology*. 2012;13:399-404.
143. Yusuf S, Tijjani U, Maiyaki M, Nashabaru I, Uloko A, Gezawa I. Dyslipidemia: Prevalence and associated risk factors among patients with Lichen Planus in Kano, North-West Nigeria. *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine*. 2015;25(3):145-50.
144. Mathur M, Thakur N, Jaiswal S, Das G, Shah S, Maharjan S, et al. Metabolic syndrome in patients with lichen planus: A case-control study. *Skin Health and Disease*. 2024;4(1):e315.
145. Eshkevari SS, Aghazadeh N, Saedpanah R, Mohammadhosseini M, Karimi S, Nikkhah N. The association of cutaneous lichen planus and metabolic syndrome: A case-control study. *Journal of Skin and Stem Cell*. 2016;3(4).
146. Lai YC, Yew YW, Schwartz RA. Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International journal of dermatology*. 2016;55(5):e295-e304.
147. Ilves L, Ottas A, Raam L, Zilmer M, Traks T, Jaks V, et al. Changes in Lipoprotein Particles in the Blood Serum of Patients with Lichen Planus. *Metabolites*. 2023;13(1):91.
148. Vukšić Polić M, Miškulin M, Šolić K, Plužarić V, Sikora M, Atalić B. Imbalanced concentrations of serum lipids and lichen planus. *Collegium antropologicum*. 2014;38(2):595-9.
149. Amer M, Galal A, Amer A. Lichen planus not associated with hyperlipidemia. *Pyrex J Med Medical Sci*. 2015;2:031-6.
150. Aryanian Z, Shirzadian A, Hatami P, Dadras H. High incidence of metabolic syndrome components in lichen planus patients: a prospective cross-sectional study. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022.
151. Baykal L, Arıca DA, Yaylı S, Örem A, Bahadır S, Altun E, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with mucosal lichen planus: A case-control study. *American journal of clinical dermatology*. 2015;16:439-45.
152. Daye M, Temiz SA, Isık B. The relationship between lichen planus and metabolic syndrome. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;20(8):2635-9.
153. Ozbacivan O, Akarsu S, Semiz F, Fetil E. Comparison of serum lipid parameters between patients with classic cutaneous lichen planus and oral lichen planus. *Clinical oral investigations*. 2020;24:719-25.
154. Krishnamoorthy B, Suma G, Mamatha N, Sowbhagya M, Garlapati K. Lipid profile and metabolic syndrome status in patients with oral lichen planus, oral lichenoid reaction and healthy individuals attending a dental college in northern India—a descriptive study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(11):ZC92.
155. Fedele S, Sabbah W, Donos N, Porter S, D'Aiuto F. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *American heart journal*. 2011;161(2):344-50.
156. Leasure AC, Acosta JN, Sansing LH, Sheth KN, Cohen JM, Falcone GJ. Association of lichen planus with cardiovascular disease: A combined analysis of the UK Biobank and All of Us Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;87(2):454-6.
157. Tosun V, Opan S, An I. Measurement of epicardial fatty tissue thickness has a diagnostic value in lichen planus patients and is associated with fibrinogen to albumin ratio and neutrophil to lymphocyte ratio. *Bratislava Medical Journal/Bratislavské Lekárske Listy*. 2023;124(7).
158. Nasiri S, Sadeghzadeh-Bazargan A, Robati RM, Haghightakhah HR, Younespour S. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular markers in patients with lichen planus: A case-control study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2019;85:138.

159. Hashba H, Bifi J, Thyvalappil A, Sridharan R, Sreenivasan A, Mathew P. Prevalence of metabolic syndrome in patients with lichen planus: A cross-sectional study from a tertiary care center. *Indian Dermatology Online Journal*. 2018;9(5):304-8.
160. Sharma A, Khare AK, Gupta LK, Mittal A, Mehta S, Balai M. A clinicoepidemiological study of patients with lichen planus and associated metabolic complications at a tertiary care centre. *Our Dermatol Online*. 2021.
161. Daye M, Temiz SA, Işık B, Durduran Y. Relationship between acanthosis nigricans, acrochordon and metabolic syndrome in patients with lichen planus. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(10):e14687.
162. Bilal A, Khan J, Sohail SU, Xia Y, Huma Z, Nadeem K. Examine the Frequency of Diabetes Mellitus and Glucose Intolerance in Patients with Lichen Planus. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022;16(11):690-.
163. Lowe N, Cudworth A, Clough S, Bullen M. Carbohydrate metabolism in lichen planus. *British Journal of Dermatology*. 1976;95(1):9-12.
164. Powell SM, Ellis JP, Ryan T, Vickers H. Glucose tolerance in lichen planus. *British journal of Dermatology*. 1974;91(1):73-5.
165. Grinspan D, Diaz J, Villapol L. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. 1966.
166. Romero M, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola M. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*. 2002;7(2):121-9.
167. Ramos-Garcia P, Roca-Rodriguez MdM, Aguilar-Diosdado M, Gonzalez-Moles MA. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral diseases*. 2021;27(3):404-21.
168. De Porras-Carrique T, Ramos-García P, Aguilar-Diosdado M, Warnakulasuriya S, González-Moles MÁ. Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*. 2023;29(4):1382-94.
169. Kurian G, Krishnan S, Shakthi P. A prospective case control study on metabolic syndrome in lichen planus in a tertiary care centre. *Int J Res Dermatol*. 2017;3:427-32.