

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

**LİKEN PLANUS OLGULARINDA SERUM İRİSİN DÜZEYİ VE METABOLİK
SENDROMLA İLİŞKİSİ**

DR. SALİHA ASLAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

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

**LİKEN PLANUS OLGULARINDA SERUM İRİSİN DÜZEYİ VE METABOLİK
SENDROMLA İLİŞKİSİ**

DR. SALİHA ASLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. SELAMİ AYKUT TEMİZ

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 23TU18014 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir.

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her daim desteğini hissettiğim, tez çalışmam süresince bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Selami Aykut Temiz' e,
Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan, rol model edindiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Recep Dursun, Prof. Dr. Munise Daye, Doç.Dr. İlkay Özer'e,
Tez çalışmamda emeklerinden dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalından Sayın Dr. Öğr.Üyesi İbrahim Kılınç'a,
Tezimin istatistiksel analizine katkılarından ötürü Sayın Dr. Öğr.Üyesi Sinan İyisoy'a,
Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm personellerine,
Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve eşime en içten duygularıyla teşekkür ediyorum.

ÖZET

Liken Planus Olgularında Serum İrisin Düzeyi ve Metabolik Sendromla İlişkisi

Dr. Saliha Aslan

Uzmanlık Tezi

Konya 2025

Amaç:

Liken planus viyole renkli, poligonal, üzeri parlak, kaşıntılı papül ve plaklarla seyreden kronik inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Kronik inflamatuvar bir hastalık olması sebebiyle metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, hiperlipidemi gibi komorbitelerle yakından ilişkilidir. İrisin hormonu, beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlayan, yağ yakımını destekleyerek kilo alımını engelleyen, metabolik sendrom gelişmesini önlemek üzere çalışan bir iskelet kası miyokininidir. İrisinle ilgili her gün artan çalışmalar sayesinde metabolizmanın düzenlenmesi hakkında bilgi düzeyi artmaktadır. Gelecekte bu sayede metabolik sendroma daha erken tanı konulması sağlanabilir. Literatürde metabolik sendromla ilişkili olduğu bilinen liken planus hastalığı ve irisin hormonu düzeyiyle ilgili yapılmış çalışma mevcut değildir. Bu nedenle liken planus olgularında metabolik sendrom ve serum irisin düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Ek olarak liken planusun klinik subtipleriyle serum irisin düzeyi arasındaki ilişki ve liken planus hastalık şiddetiyle serum irisin düzeyi arasındaki ilişkinin de araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran klinik ve histopatolojik olarak liken planus (LP) tanısı konulmuş 18 yaş ve üstü 44 erişkin kadın ve erkek hasta grubu çalışmaya prospektif olarak dahil edildi. Yine dermatoloji polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyet eşlemeli, vücut kitle indeksi (VKİ) benzer 44 kontrol alındı. Çalışmamıza her iki grupta son 3 ay içerisinde sistemik ilaç kullanımı, eşlik eden inflamatuvar hastalık, malignite, otoimmün ve otoinflamatuvar dermatolojik hastalık, gebelik-emzirme durumu olanlar dahil edilmedi. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Yetişkin Tedavi Paneli III) 2001 kriterleri kullanıldı. Abdominal obezitenin tespiti için bel ve kalça çevresi ölçüldü. Boy ve ağırlıkları ölçülerek hasta ve kontrol grubunun VKİ, bel/boy oranı, bel/kalça oranı hesaplandı. Açlık kan şekeri (AKŞ), lipit paneli ve PAİ değerleri not edildi. On dakikalık dinlenme sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları

ölçüldü. Rutin laboratuvar parametreleri kaydedildi. Serum irisin düzeyleri kayıt edildi. LP'li olgularla kontrol grubu arasında; VKİ, sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB), AKŞ, metabolik sendrom varlığı, antropometrik ölçümler, 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 serum irisin düzeyleri karşılaştırıldı. Araştırma verilerimizin istatistiksel analizinde R4.4.2 (R Core Team,2024) programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 44 LP olgusunun 25'i (%56.82) kadın, 19'u (%43.18) erkekti. Yaş ortalaması ve standart sapması $52,57 \pm 13,44$ yıl idi. Ortalama hastalık süresi 5.89 ± 6.55 yıl idi. Yaş, cinsiyet ve VKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. LP olguları lezyonların yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında; olguların 16'sında sadece kutanöz (%36,36), 17'sinde sadece mukozal (%38,64), 11'inde ise mukozal ve kutanöz tutulum birarada (miks) (%25) bulunmaktaydı. SKB, DKB ile AKŞ açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. TK, TG, VLDL, LDL-K, PAİ ve MS varlığı olgu grubunda anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,005$; $p = 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,011$; $p = 0,019$). Fakat HDL-K açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,3$). LP'li grupta kontrol grubuna göre PAİ, anlamlı yüksek saptandı ($p = 0,011$). İrisin düzeyi LP'li grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p = 0,005$). LP olgularında PAİ değeri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (korelasyon katsayısı=0.47). İrisin ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı=-0.31).

Sonuç

Çalışmamızda LP'li olgularda kronik sistemik inflamasyon beraberinde artmış MS riski, artmış dislipidemi tablosu, yüksek PAİ değeri ve düşük irisin değerleri saptanmıştır. LP'nin, MS ve komorbiteleri açısından önemli bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur. LP'li olgularda serum irisin düzeyi ve PAİ'nin artmış metabolik sendrom ve kardiyometabolik risklerin tespitinde bir belirteç olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Serum irisin ve PAİ değerlerinin takibi ile MS'ye yönelik erken tanı ile kronik sistemik inflamasyonun yönetimi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasının sağlanabilmesi öngörülmektedir

Anahtar Kelimeler: Liken planus, Metabolik sendrom, Serum irisin düzeyi, Dislipidemi, Plazma aterosjenik indeks, Kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Serum Irisin Levels and Its Relationship with Metabolic Syndrome in Lichen Planus Cases

Dr. Saliha Aslan

Master Thesis

Konya 2025

Objective:

Lichen planus is a chronic inflammatory multisystem disease characterized by violaceous, polygonal, shiny, pruritic papules and plaques. Due to its chronic inflammatory nature, it is closely related to comorbidities such as metabolic syndrome, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, and hyperlipidemia. Irisin is a myokine derived from skeletal muscle that transforms white adipose tissue into brown adipose tissue, supporting fat burning and preventing weight gain, thereby working to prevent the development of metabolic syndrome. The increasing body of research on irisin has enhanced the understanding of metabolic regulation, which may lead to earlier diagnoses of metabolic syndrome in the future. However, there are no studies in the literature investigating the relationship between lichen planus and serum irisin levels related to metabolic syndrome. Therefore, this study plans to assess the relationship between metabolic syndrome and serum irisin levels in cases of lichen planus. Additionally, it aims to examine the relationship between the clinical subtypes of lichen planus and serum irisin levels, as well as the relationship between the severity of lichen planus and serum irisin levels.

Materials and Methods:

The study prospectively included 44 adult patients (aged 18 and older) diagnosed with lichen planus (LP) at the Dermatology Department of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, based on clinical and histopathological evaluations. Additionally, 44 healthy controls matched for age and gender with similar body mass index (BMI) were enrolled from the dermatology outpatient clinic. Individuals with systemic drug use, accompanying inflammatory diseases, malignancies, autoimmune and autoinflammatory dermatological diseases, and those who were pregnant or breastfeeding in the last 3 months were excluded from both groups. The diagnosis of metabolic syndrome was based on the NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 2001 criteria. Waist and hip circumferences

were measured to assess abdominal obesity. BMI, waist-to-height ratio, and waist-to-hip ratio were calculated for both groups based on their height and weight. Fasting blood sugar (FBS), lipid panel, and PAI values were noted. After a ten-minute rest, systolic and diastolic blood pressures were measured. Routine laboratory parameters were recorded, and serum irisin levels were documented. Comparisons were made between the LP cases and the control group regarding BMI, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), FBS, metabolic syndrome presence (MS), anthropometric measurements, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), very low-density lipoprotein (VLDL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), dyslipidemia status, PAI values, and serum irisin levels. Statistical analysis of the research data was conducted using the R4.4.2 program (R Core Team, 2024).

Results:

Among the 44 LP cases included in the study, 25 (56.82%) were female and 19 (43.18%) were male, with a mean age of 52.57 ± 13.44 years. The average disease duration was 5.89 ± 6.55 years. No significant differences were found between the groups concerning age, gender, and BMI. When classified by the lesion sites in LP cases, 16 patients had only cutaneous lesions (36.36%), 17 had only mucosal lesions (38.64%), and 11 had both mucosal and cutaneous involvement (mixed) (25%). No significant differences were observed between the groups regarding SBP, DBP, and FBS. TC, TG, VLDL, LDL-C, PAI and the presence of MS were significantly higher in the LP group (respectively $p < 0,001$; $p = 0,005$; $p = 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,011$; $p = 0,019$). However, no significant difference in HDL-C was found between the groups ($p = 0,3$). The PAI value was significantly higher in the LP group compared to the control group ($p = 0.011$). Serum irisin levels were significantly lower in the LP group than the control group ($p = 0.005$). A positive correlation between PAI value and disease duration was found in LP cases (correlation coefficient = 0.47). A negative correlation was found between irisin and disease duration (correlation coefficient = -0.31).

Conclusion:

Our study revealed that LP patients exhibit chronic systemic inflammation accompanied by increased risk of metabolic syndrome, heightened dyslipidemia, elevated PAI values, and reduced irisin levels. It highlighted that LP is a significant risk factor for metabolic syndrome and its comorbidities. The assessment of serum irisin and PAI levels may contribute to the early diagnosis of metabolic syndrome (MS), the management of chronic systemic inflammation, and the mitigation of morbidity and mortality.

Keywords: Lichen planus, Metabolic syndrome, Serum irisin levels, Dyslipidemia, Plasma atherogenic index, Cardiovascular risk

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
KISALTMA VE SİMGELER.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Liken Planus	2
2.1.1 Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji.....	2
2.1.3 Etyopatogenez.....	3
2.1.4 Klinik Bulgular	4
2.1.5 Histopatoloji.....	11
2.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanı	12
2.1.7 Tedavi.....	14
2.1.8 Liken Planusla İlgili Komorbid Durumlar.....	17
2.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ve Risk Faktörleri.....	17
2.3 Serum İrisinin Yapısı ve Fonksiyonları.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Çalışma Tasarımı	23
3.2 Hasta Seçimi	23
3.2.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	23
3.2.2 Çalışmanın Dışlanma Kriterleri	24
3.3 Çalışma Protokolü.....	24
3.4 İstatiksel Analiz	25
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKÇA	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. LP ayırıcı tanı tablosu.	12
Tablo 2. ATP III ve IDF'nin MS Tanı Kriterleri	18
Tablo 3. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması	19
Tablo 4. FNDC5 ekspresyonunu ve dolaşımdaki irisin seviyelerini etkileyen faktörler ve endojen peptitlerin/hormonların irisin düzeyleri üzerindeki etkileri.....	22
Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun VKİ, İrisin, AKŞ, lipit profili ve PAİ açısından karşılaştırılması	26
Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunun dislipidemi varlığı açısından karşılaştırılması	29
Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun MS varlığı açısından karşılaştırılması	29
Tablo 8. Olgu ve kontrol grubunun MS varlığına göre dislipidemi açısından karşılaştırılması	30
Tablo 9. MS+ ve MS- LP olgularının kendi içinde VKİ, antropometrik ölçümler, SKB-DKB, irisin, HgbA1c, AKŞ, TK, TG, VLDL, HDL-K, LDL-K, hastalık süresi, oral mukoza şiddet skoru, PAİ, dislipidemi varlığı açısından karşılaştırılması	31
Tablo 10. LP olgu grubunda irisin ile PAİ, hastalık süresi, oral mukoza şiddet skoru arasındaki ilişki	32
Tablo 11. MS ve subtipte göre LP ve kontrol grubunun irisin açısından karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre TG değerinin karşılaştırılması	27
Şekil 2. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre VLDL değerinin karşılaştırılması	27
Şekil 3. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre HDL-K değerinin karşılaştırılması	28
Şekil 4. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre LDL-K değerinin karşılaştırılması	29
Şekil 5. Olgu ve kontrol grubunun MS varlığına göre PAİ açısından karşılaştırılması	30
Şekil 6. LP ve kontrol grubunun MS varlığına göre irisin düzeyi açısından karşılaştırılması	31

KISALTMA VE SİMGELER

α :alfa

aa : amino asit

ADAM10: metalloproteinaz alanı içeren protein 10

AGE: İleri glikasyon uçları

AKŞ: Açlık kan şekeri

Apo B: Apolipoprotein B

ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli III

BP: Büllöz pemfigoid

CD: Farklanma kümesi

cm: Santimetre

DKB: Diastolik kan basıncı

dl: Desilitre

Doç. Dr.: Doçent Doktor

Dr. Öğr. Üyesi: Doktor Öğretim Üyesi

FNDC5: Fibronektin tip III alan içeren protein 5

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HgA1c: Hemoglobin A1c

HHV: Human Herpes Virüs

HLA: İnsan lökosit antijen

HPV: Human Papilloma Virüs

HTG: Hipertrigliseridemi

IL: İnterlökin

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

kg: Kilogram

KAH: Koroner arter hastalığı

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LLLT: Düşük seviyeli lazer tedavisi

LP: Liken planus

LPP: Liken pilanopilaris

m: metre

p38-MAPK/ERK: p38-Mitojenle aktive olan kinaz/ hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz

mg: Miligram

μ L:mikrolitre

AMİ: Akut miyokard infarktüsü

mm: Milimetre

MS: Metabolik sendrom

NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Yetişkin Tedavi Paneli

PAİ: Plazma aterosjenik indeks

pg: Pikogram

PGC-1 α : Peroksisom proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatörü-1 alfa

PI-3K: Fosfoinositid-3 kinaz

Prof. Dr.: Profesör Doktor

ROS: Reaktif oksijen radikali

SKB: Sistolik kan basıncı

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Th: T yardımcı

TG: Trigliserit

TK: Total kolesterol

TKS: Topikal kortikosteroid

TKİ: Topikal kalsinorin inhibitörü

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör-alfa

TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği

UCP-1: Ayrıştırıcı protein-1

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

VZV: Varisella Zoster Virüs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP), deri, mukozalar ve deri eklerinin T lenfosit aracılığıyla ortaya çıkan kronik, inflamatuvar bir hastalıdır [1]. Dünya çapındaki kutanöz LP prevalansı %0,2 ila %1 aralığında; oral LP prevalansı ise %1-4 aralığında değişmektedir [2]. Olguların büyük kısmı 3-6. dekadlar arasında iken nadiren çocuklarda da görülebilmektedir [2]. Sıklıkla orta yaşta karşımıza çıkan LP' un oral formunda kadın cinsiyet ön planda iken kutanöz formda her iki cinsiyet benzer oranlarda etkilenmektedir [1]. LP'nin daha sık tercih ettiği etnik bir köken bulunmazken; Asya kökenlilerde daha düşük insidansa veya Afrikalı-Amerikalılar ile Hint ve Arap kökenlilerde daha yüksek insidansa sahip olduğu öne sürülen çalışmalar bulunmaktadır [1, 2].

Etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamasa da LP gelişiminde bağışıklık sisteminde meydana gelen anormalliklerin rol aldığı bilinmektedir [3]. Bozulan bağışıklık sistemi uzun süreli inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve sonuç olarak keratinositler ve mononükleer hücreler arasında çeşitli etkileşimlere sebep olmaktadır [3]. Literatürde bu durumu destekler nitelikte periferik kan, LP lezyonları ve tükürükte inflamatuvar sitokinlerin anormal üretimini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [3, 4]. Sitokinlerin oluşturduğu bu kronik inflamasyon tablosu başta lipid ve şeker metabolizmasını bozarak dislipidemiye, insülin direncine ve sonuç olarak kardiyovasküler risk artışına sebep olduğu düşünülmektedir [3, 4]. Nitekim literatürde LP'nin dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci, diyabet, artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [4, 5].

Abdominal obezite, yüksek tansiyon, lipid profilinde bozulma ve hiperglisemi varlığını kapsayan metabolik sendrom (MS) dünya genelinde oldukça yaygın şekilde görülmektedir [6]. Halk sağlığını tehdit eden MS'nin global olarak hospitalizasyonda, medikasyonda, mortalitede artışa hem de ciddi ekonomik yüke sebep olduğu bilinmektedir [6]. Bu nedenle enerji homeostazını ve hücrelerde metabolik süreçlerde rol alan proteinleri ve mekanizmaları daha çok araştırmak ve mümkünse daha etkili farmakolojik yollar geliştirmek gerekmektedir [6, 7]. Fibronektin tip III alan içeren protein 5 (FNDC5) adlı transmembran proteininden salınan irisin de hücrelerdeki metabolik yollarda rol alan proteinlerdendir [7]. İlk olarak iskelet kası sonrasında kas doku dışında birçok doku ve organda tespit edilen irisin en yoğun yerleşiminin kardiyomyositlerde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [7]. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve buna bağlı mortalitenin azaltılmasında bir miyokin olarak irisinin önemini daha çok artırmaktadır [7]. Literatürde irisinin başta KVH ve MS ile olan ilişkisinin yanında birçok organ ve sistemle olan ilgisini ortaya koyan çalışma mevcuttur. Yine LP'nin de KVH ve MS ile yakından ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulmak

mümkündür. Ancak literatürde MS ve KVH ile bu kadar yakından ilişkili iki argüman olan LP ve irisinin arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma mevcut değildir. Gelecekte irisinin konumunun daha iyi bilinmesi ve tanı-tedavi sürecinde kullanımının MS'nin eşlik ettiği tüm hastalıklarda yaygın hale gelmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle LP olgularında MS ve serum irisin düzeyi ilişkisinin aydınlatmak, farklı klinik subtiplerle serum irisin düzeyi arasındaki ilişkiyi ve hastalık şiddetiyle serum irisin düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Liken Planus

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

LP deri ve mukozalar başta olmak üzere saçlı deri ve tırnakları tutabilen, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır [8]. LP hastalığının ismi tarihte Yunanca "Leichen" (ağaç yosunu) ve Latince "planus" (düz) kelimelerinin biraraya gelmesiyle oluşmuştur [8]. 1869'da Doktor Erasmus Wilson'un skuamöz epitelde etyolojisi belirsiz bir inflamatuvar bozukluk olarak ilk kez tanımladığı hastalık tablosu, daha önce Herba tarafından "Liken ruber" olarak isimlendirilmiştir [8]. Yine "liken ruber planus" ve "liken psoriasis" de LP'nin diğer isimlendirmelerinden bazılarıdır [8]. Sıklıkla ekstremitelerde fleksörlerinde kaşıntılı, poligonal, düzlemsel, viyolese, papül ve plaklar şeklinde 'klasik 6P' bulgusuyla karşımıza çıkmaktadır[8].

2.1.2 Epidemiyoloji

LP'nin prevalansı net olarak bilinmemekle beraber çalışmalarda dünya genelinde prevalansı %0.5-%5 aralığında gösterilmektedir [9]. Ancak bazı çalışmalarda LP'nin toplam popülasyonda tahmin edilenden daha düşük prevalansa sahip olabileceğini gösteren veriler de mevcuttur [9]. LP'nin cinsiyete göre dağılımına bakacak olursak bazı çalışmalarda kadın cinsiyet ön plana çıkarken genel olarak cinsiyet dağılımı dengelidir [9]. Oral LP ile ilgili çalışmalarda ise 1,5 ila 2 kat oranında kadın cinsiyet baskınlığı saptanmıştır [9]. Çalışmalarda oral mukoza dahil mukozaların tutulma ihtimali %30-%70 aralığında değişmektedir [9]. LP'nin genel olarak her yaş grubundan hastayı etkileme olasılığı bulunsa da hastaların büyük kısmı 3-6. dekadlarda yoğunlaşmıştır [10]. Hastaların neredeyse tamamını yetişkinler oluşturmakta; pediatrik popülasyonda nadir denecek kadar az (vakaların yaklaşık %5'i) rastlanmaktadır [10]. Literatürde pediatrik vakalara bakıldığında yaş ortalamasının 7-11,8 aralığında olduğu ve cinsiyet farkı olmadığını gösteren veriler mevcuttur [10]. Dünya genelinde bazı popülasyonlarda hastalığın daha yüksek insidansa sahip olduğunu gösteren

çalışmalar olsa da LP'nin doğrudan herhangi bir ırk veya etnik kökene eğilimi olmadığı bilinmektedir [10].

2.1.3 Etyopatogenez

LP'nin etiyojisi belirsizliğini korumakta ve patogenezi hakkında hala çalışmalar devam etmektedir [11]. Bazal keratinositler üzerinde etki oluşturabilen eksojen/endojen antijenler veya içsel faktörler (virüsler, oksidatif stres, ısı-şok proteini aktivasyonu gibi) keratinositleri CD8 sitotoksik T lenfositlerin gerçekleştirdiği apoptoza daha yatkın hale getirdiği düşünülmektedir [11]. Bu da matriks metalloproteinazları aktive ederek hastalığın başlangıç klinik bulgularını başlatacak çok çeşitli inflamatuvar mediatörlerin ve sitokinlerin üretimine sebep olmaktadır [11]. Özellikle interlökin-2 (IL-2), interferon-gama ve keratinosit reseptörüne bağlanan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) gibi bazı sitokinlerin üretimini uyararak CD4 ve CD8 T lenfositlerin aktivasyonunu ve keratinositlerin apoptoz sürecini indükleyen önemli bir mediatördür [11]. Patogenezde görev alan hücreler (keratinositler, CD8 sitotoksik T lenfositler, CD4 yardımcı T lenfositler, dendritik hücreler, mastositler ve makrofajlar) antijene özgü hücre aracılı immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunmaktadır [11]. Bazal keratinositlere antijen sunulması ve CD8 sitotoksik T lenfositlerin antijene özgü keratinositleri öldürmesi patogenezin antijene spesifik mekanizmalarının işlediği bölümken; mast hücre degranülasyonu ve matriks metalloproteinaz aktivasyonu antijene özgü olmayan mekanizmalarla gerçekleşir [12]. Antijene özgü ve özgü olmayan bu mekanizmalar birlikte yüzeyel lamina propriada T lenfosit artışı, bazal membran hasarı, intraepitelyal T lenfositlerin olay yerine göçü, CD8 T lenfosit aktivasyonu ile granzim salınması ve proapoptotik yolların çalışması sonuç olarak keratinosit apoptozuna sebep olmaktadır [12, 13]. CD8 T lenfositlerin yaptığı keratinosit hasarı, bazal membranda hasarla daha fazla CD8 T lenfositin bölgeye hücumuna ve bazal tabakada daha fazla bozulmaya ve sonuçta hastalığın kronik bir sıklusa girmesiyle sonuçlanacaktır [14]. Bu süreçte en önemli fonksiyonun CD8 T lenfositlere ait olduğu kabul edilmektedir [13]. Başlatıcı faktör olduğu varsayılan antijene bakacak olursak kendi başına bir peptit veya ısı-şok proteini olabileceği ve bunu epitel hücresindeki ısı-şok proteinini üreten gendeki anormalliğin sebep olabileceği düşünülmektedir [13]. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin hakim olduğu bir ortamda keratinositlerin bu ısı-şok proteinini üreterek immün sistem tarafından tanınmasına ve otoimmün yanıtı sebep olduğu varsayılmaktadır [13]. Literatürdeki bazı çalışmalar gösteriyor ki ortaya çıkan bu otoimmün yanıtta hem CD8 T lenfositler hem de CD4 T lenfositlerin rolü olup LP'de humoral immünite primer rol oynamamaktadır [14]. Keratinosit hasarında

sitotoksik T lenfositler hakimken; CD4 T lenfositler perivasküler dermal alanda yoğun bulunarak keratinosit hasarında CD8 T lenfositlere yardım etmektedir [14].

LP etyolojisinde genetik, otoimmünite ve diğer immün sistem anormallikleri, bakteriyal ve viral enfeksiyonlar (HSV, HPV, hepatit virüsü, HIV gibi), mantar enfeksiyonları (candida albicans ve candida glabrata gibi), sistemik ilaçlar, kontakt alerjenler, özellikle oral LP için diş restorasyonunda kullanılan kimyasallar (cıva, bakır, altın gibi) ve diş macunları, gıda alerjenleri, travma (koebner fenomeni nedeniyle), diyabet ve hipertansiyon, maligniteler, bağırsak hastalığı suçlanmaktadır [2, 12, 15].

Stres LP'nin hem etyolojisinde rol alan hem de alevlenme nedenlerinden biridir [16]. Çalışmalarda LP alevlenmelerinin stres, depresyon ve yaşam kalitesinde düşme ile ilişkili saptanması ve oral LP'li hastaların tükürük ve idrar kortizol seviyesinin yüksek ölçülmesi de bu durumu destekler niteliktedir [16].

Viral ajanlardan LP ile en çok hepatit C virüsü (HCV) arasında ilişki saptanmaktadır [2]. Öyle ki toplumun geneli ve LP'li olgular karşılaştırıldığında LP olgularında normal popülasyona göre HCV pozitiflik oranı 5 kat daha yüksek bulunmuştur [2]. Tersten bakıldığında da HCV pozitifliği saptanan hastalarda LP gelişme ihtimali 2,5-4,5 kat daha fazladır [2].

Sistemik ilaçlardan sık kullanılan ve LP ile en çok ilişkilendirilenlerin başında ise anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, tiazid diüretikleri, non steroid antiinflamatuvarlar, kinidin, beta-blokerler, TNF-alfa inhibitörleri, altın ve antimalaryaller gelmektedir [2].

LP'de vulvovajinal-jinjival sendrom olarak adlandırılan oral ve genital mukozaların aynı anda tutulduğu LP formunda etkilenen kadın olguların %80' inde HLA DQB1*0201 geni ile ilişki saptanması LP etyolojisinde genetik yatkınlığın önemli rol oynayabileceğini göstermektedir [16].

2.1.4 Klinik Bulgular

LP, klinik seyir olarak en sık oral veya mukozal tutulum olup olmamasına göre; sadece mukozal LP, sadece kutanöz LP ve hem mukozal hem kutanöz seyreden LP olarak başlıca üç ana temel seyir gösterir. Bununla birlikte histopatolojik ve klinik seyrine bağlı olarak oldukça geniş bir klinik alt tip yelpazesi mevcuttur.

Kutanöz (Klasik) Liken Planus

Kutanöz LP, klinikte sıklıkla el ve ayak bileklerinde, önkol ventral yüzünde ve ayak dorsumunda tepesi düz, parlak, kaşıntılı, boyutları değişken papül ve plaklar şeklinde karşımıza çıkar [17]. Lezyonların üzerinde Wickham striaları denen üst üste binmiş, beyaz retiküler bir ağ yapısı görülebilmektedir [17]. Lezyonlara su veya yağ benzeri sıvı bir madde sürülerek ve dermatoskopi kullanılarak spesifik bulgu daha kolay saptanabilir [18]. Lezyonlar açık tenli bireylerde daha kırmızimsı-mor renkliyen; koyu tenli bireylerde bu renkler daha belirsizdir ve postinflamatuvar pigment değişikliklerine daha sık rastlanır [17]. LP lezyonları çok kaşıntılı olsa da sekonder ekskoriyasyona pek rastlanmaz ancak kaşıma vs. travmaya izomorfik yanıt olarak lezyon oluşumuna sebep olabilir [18].

Lezyonların değişen konfigürasyonu ve morfolojisine göre çok sayıda kutanöz LP alt tipi tanımlanmış ve sınıflandırmalar yapılmıştır [17, 18]. LP lezyonların dağılımına göre blaschkoid, zosteriform, invers, palmoplantar, LP aktinikus, mukozal ve liken planopilaris olarak ayrılabilir [17, 18].

Blaschkoid LP: Lezyonların Blaschko çizgilerine uyacak şekilde lineer seyrettiği LP alt tipi olarak karşımıza çıkar. Literatürde unilateral veya vücudun bir kısmına lokalize olan Blaschkoid LP olguları bildirilmiştir [17, 18].

Zosteriform LP: Herpes zoster enfeksiyonuna izotopik bir yanıt olarak oluştuğu düşünülen ve dermatomal çizgileri izleyen LP alt tipidir [17, 18].

LP İversus: Lezyonların intertrijinöz bölgelere lokalize olduğu LP alt tipidir [17, 18]. Mukozal LP oral ve genital mukozaların daha sıklıkla tutulduğu erozyon ve ülserasyonun da eşlik edebildiği beyaz renkli, ağ benzeri yamalar ve plaklarla seyreden LP alt tipidir [17, 18].

Aktinik LP (LP Aktinikus-LP Subtropikus): Koyu tenli bireylerde ultraviyole ışıkla tetiklenen, bu yüzden sıklıkla güneşe maruz kalan alanlarda ortaya çıkan, kenarları atrofiye uğramış, hiperpigmentasyonun eşlik ettiği lezyonlar görülür [17, 18]. Cilt tonu koyu olan toplumları daha çok tercih etme eğilimindedir [17, 18].

Liken Planopilaris (Foliküler LP) (LPP): Saçlı deride foliküllerin tutulduğu, sonuç olarak skar bırakan alopesiye neden olabilen LP alt tipidir [17, 18]. Başta verteks olmak üzere saçlı derinin her bölgesini tutabilen bir veya birden fazla düzensiz alopesik yamalar şeklinde seyreder ve klasik formda saç çizgisinde bant tarzı spesifik bir dağılım gözlenmez [19]. Kendi içinde klasik tip, Graham-Little-Piccardi-Lasseur sendromu ve frontal fibrozan alopesi olarak

ayrılabilir [17, 19]. Klasik tipte folikül çevresinde hiperkeratoz ve eriteme eşlik eden keratotik tıkaçlar vardır [17]. Graham-Little-Piccardi-Lasseur sendromunda saçlı deride skatrizan alopesi görülürken diğer tiplerden farklı olarak gövde, inguinal bölge ve ekstremiteleri tutabilen nonskatrizan alopesi eşlik edebilir [17, 19]. Daha nadir görülen bu LPP alt tipinde ayrıca gövde ve ekstremitelerde folikülleri tutan likenoid papüller görülebilir [19]. Frontal fibrozan alopeside ise özellikle ön saç çizgisinin tutulması ve yüzde sarımsı papüllere ek olarak kaş ve kirpikler ile kıvrım bölgelerinin tutulduğu ilerleyici kıl kaybı söz konusudur [17]. Histopatolojisinde lenfositik infiltrat ve likenoid patern gibi LPP ile benzer histopatolojik özellikler görülebilmesi nedeniyle LPP varyantı olarak kabul edilmektedir [19]. LP pigmentozus benzeri lezyonlar, yüzde ve servikal bölgede eritem, frontal damarlarda belirginlik, hipokromik lezyonlar ve vücut kıllarının tutulumu da eşlik edebilir [19].

Palmoplantar LP: Özellikle ellerin palmar yüzü ve ayakların plantar yüzünde lokalize olan LP alt tipidir [17].

Lezyonların morfolojileri dikkate alarak bir sınıflandırma yapacak olursak eroziv, anüler, atrofik, anüler atrofik, eritrodermik, foliküler, hipertrofik, pigmente, hipopigmente, vezikülobüllöz, porokeratotik, perforan, görünmez (invisible) ve LP folikularis tumidus şeklinde ayrılabilir [17, 18]. Bunların dışında mukozal LP'nin alt tipleri ise şunlardır: oral LP (eroziv-ülseratif), retiküler, atrofik (eritematöz), papüler, plak tipi, büllöz, genital (klasik, anüler, papüler, vulvo-vajinal-jinjival sendrom, eroziv, hipertrofik) ve diğer mukozal LP (özefageal, laringeal, otik, oküler, anal LP) alt tipleridir [17, 18]. Ayrıca tırnak LP ve örtüşme sendromları olan LP eritematozus ile LP pemfigoides grubu bulunmaktadır [17, 18].

Hipertrofik LP: Sıklıkla alt ekstremitte distallerinde yerleşen kaşıntılı, mor renkli, yüzeyi düz ve üzerinde skuam bulunan nodüler lezyonlar görülür [17, 18].

Anüler LP: Sıklıkla erkek genital organını ve vücudun kıvrım bölgelerini tercih eden plaklar şeklinde seyreden LP alt tipidir [17].

Atrofik LP: Elastik liflerin azalmasıyla merkezi atrofiye giderken kademeli genişleyen plaklarla seyreder [17].

Anüler Atrofik LP: Ortası atrofik ve temiz, çevresi morumsu renkli, kabarık, anüler halkalarla çevrili dairesel lezyonlar şeklinde görüldüğü nadir bir LP alt tipidir [17, 18].

Eritrodermik LP: LP'nin çok geniş bir alanı tutmasıyla ortaya çıkar [17].

LP Folikülaris Tumidus: Eritematöz LP plaklarına ilave olarak kistik lezyonların ve komedonu andıran lezyonların eşlik ettiği LP alt tipidir [17].

LP Pigmentozus: Vücudun güneşe maruz kalan alanlarında hiperpigmentasyon bırakan mavigr, gri-kahverenkli likenoid makül, papül ve plaklar şeklindedir [17, 18]. Açık tenli bireylerde lezyonlar daha çok koyu kırmızı ve viyolese renkte olma eğilimindedir [20]. Daha çok koyu ten rengine sahip bireylerde görülen bu LP alt tipinde hiperpigmentasyon melanin inkontinansına bağlı oluşabilmektedir [17, 18]. LP pigmentozusun invers varyantı ise beyaz tenli insanlarda güneş maruziyetinden uzak olan kıvrım bölgelerinde ortaya konan bir klinik antitedir [20]. Bunun dışında LP lezyonları hipopigmente maküllerle de seyredebilir [17].

Büllöz LP: Lezyonlar sıklıkla bacaklarda gergin ve multiloküler büller şeklinde olup biyopsi alındığında klasik LP histopatolojisine ek subepidermal bül formasyonu görülür [21]. Direkt ve indirekt immünfloresan incelemelerin negatif saptandığı bül formasyonunda bazal tabakadaki geniş likefaksiyon ve vakuolizasyonuna sekonder oluştuğu düşünülmektedir[21].

Perforan LP: Histopatolojisinde epidermisten atılan (transepidermal eliminasyon) hyalin cisimciklerinin görüldüğü keratotik lezyonlarla seyreden LP alt tipidir [17, 18].

Porokeratotik LP: Klasik histopatolojiye ilaveten kornoid lamallere rastlanan LP alt tipidir [17].

Görünmez (Invisible) LP: Histopatolojik olarak LP özellikleri görülebilen ancak klinik bulguların tam olarak görülmediği; kaşıntılı lezyonların bazen Wood ışığı altında daha net görülebildiği LP alt tipidir [17, 18].

Tırnak LP: LP tırnak matriksini (en sık) ve tırnak yatağını tutarak klinikte plakta incelme, pterjium tablosu, yarıklanma, anonişi, onikoliz, yatağın atrofisi, subungual alanda hiperkeratoz gibi bulgulara yol açabilir [17, 22]. Bu bulgulardan dorsal pterjium, anonişi ve tırnak yatağı atrofisi nispeten daha nadir bulgular arasındadır [22]. Büllöz formdaki tırnak LP' u tırnak yatağında bozulma ve anonişiye sebep olabilir [17]. Bunun dışında tırnakta sararma, kıvrılma ve kalınlaşmayla sarı tırnak sendromu benzeri bulgulara sebep olan bir tırnak LP' u alt tipi ve trakionişiye sebep olan başka bir alt tipi daha bulunmaktadır [17]. Yaygın tırnak sürme, tırnakta incelme, dorsal pterjium ve ayrılma sıklıkla tırnak matriksinin likenoid infiltrasyonuna bağlı olarak oluşur ve önlem alınmazsa skar gelişimiyle kalıcı matriks hasarına sebep olabilir [23]. Pediatrik vakalarda ise tırnak tutulumu yetişkinlere benzer şekilde klasik tırnak LP şeklinde, 20'li tırnak distrofisi (trakionişi) tablosuyla veya tırnakların idiopatik atrofisi şeklinde kliniğe

yansıyabilir [23]. Trakionişi bir çeşit tırnak plağı yüzey anormalliği olup tek tip ve eşit pürüzlü bir görünümle tipik tırnak LP'den farklı kliniğe sebep olur [23]. Uzunlamasına bölünme ve eşlik eden pterijiumun olmadığı 20'li tırnak distrofisi iyi seyirli bir kliniğe sahip olup kalıcı skar oluşumu beklenmez [23]. Tırnakların idiopatik atrofisi ise akut, çok hızlı ve yıkıcı bir seyre sahip olup ağrısız bir tırnak hasarına sebep olur [23]. Yirmili tırnak distrofisi gibi tırnakların idiopatik atrofisi de pediatrik vakalarda daha sık görülür [23]. Pterijium oluşumu pediatrik vakalarda sık karşılaşılan bir durum olmayıp olgularınının büyük çoğunluğunu çocukların oluşturduğu tırnakların idiopatik atrofisinde karşımıza çıkabilir [23].

Örtüşme Sendromları: LP pemfigoides, LP ve büllöz pemfigoid (BP) arasındaki bir çapraz sendrom olup sıklıkla psöralenli ultraviyole A tedavisi, ultraviyole B fototerapisi ve bazı ilaçlarla (anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, sinnarizin, asetaminofen ve ibuprofen, simvastatin gibi) bağlantılı bulunmuştur [17, 18, 21]. Lezyonlu deri üzerinde ve akut atak sırasında sağlıklı, eritemli cilt üzerinde gelişen büller ile karakterize olup iyileşirken postinflamatuar hiperpigmentasyon kalabilmektedir [21]. Oral mukoza tutulum oranı %24'lerde olup çoğunlukla bukkal mukoza ve jinjivaları tutar [24]. Sıklıkla ekstremitelerde ortaya çıkan bu klinik antite büllöz pemfigoide göre daha genç yaş grubunda ve sıklıkla erkeklerde görülür [21]. Otoantijen olarak BP180 ve BP230'un kabul edildiği LP pemfigoide vakaların çoğunda bazal membranın indirekt immünfloresan incelemesinde immünglobulin (öz. IgG) ve C3 birikimi saptanır [24]. LP eritematozus da LP ve sistemik lupus eritematozus (SLE) arasında tanımlanan çapraz sendromun adıdır [17, 18].

Mukozal LP ve Alt Tipleri

Oral LP: Oral mukozada hastaların çoğunda LP lezyonları bukkal mukozalarda bilateral ve simetrik yerleşimli saptanır [25, 26]. Klinikte lezyonların morfolojilerine bakıldığında retiküler, papüler, eroziv (ülseratif), plak tipi ve atrofik (eritematöz) form olmak üzere ön planda 6 klinik form karşımıza çıkmaktadır [25]. En sık görülen oral LP formu Wickham striaları olarak adlandırılan beyaz-gri renkli, kabarık, dantel veya ağ benzeri ince çizgilerin eşlik ettiği retiküler formdur [25, 26]. Bu form daha çok asemptomatik seyrederken; özellikle eroziv ve atrofik formda yanma-batma hissi, ağrı gibi semptomlar görülür [25].

Eroziv LP, mukozaları tutmayı seven, ağrılı erozyon ve ülserasyonlarla seyreden bu LP alt tipinde kalıcı doku hasarına ve skatrislere rastlanabilir [17, 18]. **Retiküler LP,** ismi gibi ağ benzeri, beyaz renkli danteli andıran lezyonlarla karakterizedir [17]. **Atrofik (Eritematöz) LP,** zemininde eritemin eşlik ettiği atrofik lezyonlarla seyreden ve eroziv formu da andıran LP alt

tipidir [17]. **Papüler LP**, beyaz renkli papüllerle seyreden; plak tip LP ise daha çok sigara kullanımı olanlarda görülen ve homojen yapıya sahip beyaz plaklarla karşımıza çıkan LP alt tipidir [17]. **Büllöz LP** mukozada erode olup açılan büllöz lezyonların görüldüğü mukozal LP alt tipidir [17].

Oral mukozada çok sayıda lezyonla karşılaşıldığında lezyonlar sıklıkla bukkal mukozanın molar dişlere komşuluğu olan posterior bukkal mukoza kısmında ve dilin lateral-dorsal yüzeylerinde olmak üzere dengeli bir dağılım gösterir [24, 25]. Bunun dışındaki lokalizasyonlara bakacak olursak jinjivalar ve onu takip eden üst dudak, vermillion hattı, ağız tabanı ve damak yerleşimine daha nadir rastlanır [24-26]. Jinjiva tutulumu sıklıkla atrofik formda ve eroziv formda görülür ve sıklıkla deskuamatif jinjivit tablosuna yol açar [25]. Ayrıca oral LP hastalarından %10' unda izole jinjiva tutulumu görülebilir [26]. Plak tipi oral LP daha çok bukkal mukoza ve dili tutarken; papüler tip ve büllöz tip oral LP 'a çok sık rastlanmaz [26]. Atrofik ve eroziv oral LP, çoğunlukla daha kronik seyirli semptomların olduğu ve spontan iyileşmenin neredeyse hiç olmadığı lezyonlara sahiptir ve oral LP' un potansiyel malign transformasyon özelliğinden dolayı klinik takibi ayrıca önem arzeder [26]. Öyle ki literatürde ortak bir noktaya varılamasa da oral LP'de malign dönüşüm için eroziv (ülseratif) form oral LP, dil yerleşimi, ileri yaş (6-7. dekad) ve kadın cinsiyet gibi risk faktörleri öne sürülmüştür [26]. Oral LP olguları izole oral mukoza tutulumuyla gelebileceği gibi oral lezyonlara bir veya birden fazla oral mukoza dışı tutulum eşlik edebilir [27]. Oran olarak bakıldığında ise oral LP hastalarının yaklaşık %15' lik diliminde eşlik eden kutanöz LP lezyonlarına rastlanabilir [27].

Genital LP: Kadınlarda daha çok eritematöz zeminde kalıcı skatrise neden olabilen eroziv tipte karşımıza çıkan genital LP bunun dışında vulvovajinal-jinjival sendrom şeklinde, klasik kaşıntılı likenoid papüller veya daha kabarık ve kalın likenoid plakların olduğu hipertrofik formda saptanabilir [17, 27]. Sıklıkla bilateral ve simetrik yerleşimli genital LP'de lezyonlar tedaviye yavaş cevap verme ve sık nüksetme eğilimindedir [28]. Vulvovajinal-jingival sendrom vulva, vajina, vestibül ve oral mukoza, özefagus ile cildi tutabilen eroziv LP'nin bir varyantıdır [28]. Tedaviye oldukça dirençli olan bu özel varyantta vulva, vajina ve jinjiva tutulumu sıklıkla aynı anda gelişmez [28].

Oral mukoza tutulumlu kadın hastaların yaklaşık beşte birinde oral mukozadan sonra en sık genital mukoza etkilenmektedir [27]. Ancak oral mukoza tutulum şiddetiyle genital mukoza tutulum şiddeti korelasyon göstermeyebilir [27]. Erkeklerde ise sıklıkla anüler veya papüler formda LP'a rastlanırken kadınlardaki kadar sık oral ve genital mukoza birlikteliğine rastlanmaz [17]. Kadında vulva, vajina ve jinjivaların birlikte etkilendiği vulvo-vajinal-jinjival

sendromun sinonimi olarak erkekte penojinjival sendrom olarak görülebilir [27]. Yanma, dispareni, dizüri, ağrı, postkoital kanama ve kanlı vajinal akıntı gibi semptomlara sebep olan genital LP hastaların yaklaşık yüzde 25'inde klinik olarak bir şikayet oluşturmeyen retiküler lezyonlar şeklinde de saptanabilir [27, 28]. Tedavisiz kaldığında skar bırakan, labia minör kaybı, vajinada daralma veya obliterasyona yol açan genital LP'de malign dönüşüm bildirilmesinden dolayı hastaların yakın takibi önem arzeder [27, 28].

Diğer Mukozal LP Alt Tipleri: Özellikle oral LP' li hastalarda oral mukoza dışında bir veya birden fazla alanda daha hastalık eşlik edebilir; çok nadir de olsa oküler, laringeal, anal, otik, nazal, gastrik ve mesane mukozası tutulabilmektedir [27].

Özefageal LP özefagusun üst üçte ikisini tutarak özefagusta darlık, disfaji, odinofaji ve kilo kaybına yol açabilir [17, 29]. Özefagus LP oldukça yeni tanımlanmış nadir bir LP formudur [29]. Sıklıkla orta yaş kadın hastalarda karşımıza çıkan mukozal LP gibi özefagus LP da özellikle oral veya vulvar LP olan hastaları tercih etme eğilimindedir [29]. Hastaların büyük çoğunluğunda ekstraözefageal LP da mevcut olup skuamöz hücreli karsinoma dönüşüm riski de bulunduğundan LP'li orta yaş kadın hastalar odinofaji, disfaji gibi semptomlar açısından takip edilmelidir [29]. Otik LP dış kulak yolunda darlık ve tıkanıklığa yol açarak bilateral işitme kaybına; anal LP anal kanal darlığına bağlı semptomlara; oküler LP klinikte skatrisyel konjunktivit semptomlarına yol açar [17].

Hem kutanöz LP 'ta hem mukozal LP'de hastalık şiddetini değerlendirmek için birçok klinik şiddet skorlama sistemleri ortaya konmuş ancak çok azı güvenilirlik ve geçerlilik testlerinden geçip doğrulanabilmiştir [30]. Oral LP ile ilgili çalışmalarda en çok bildirilen puanlama sistemlerinin başında Beyaz Eroziv Atrofik puanlama sistemi (WEA) veya yeni adıyla Thongprasom işaret skoru, Oral Hastalık Şiddet Skoru (ODSS) veya Escudier skoru, REU skorlama sistemi (Retiküler / hiperkeratotik, Eroziv / eritemli, Ülseratif) ve RAE skorlama sistemleri (Retiküler, Atrofik, Eroziv) gelmektedir [30]. Kutanöz LP ile ilgili skorlama sistemlerine bakacak olursak bunların başında Liken Planus Aktivitesi, Alanı ve Şiddet İndeksi (LPAASI), Liken Planus Şiddet İndeksi (LPSI) ve Liken Planus Aktivitesi ve Hasar İndeksi (LiPADI) sayılabilir [31]. Bu skorlama sistemlerinden oral LP'de sıklıkla Escudier ve arkadaşlarının oral mukoza şiddet indeksi kullanılmaktadır. 17 anatomik bölge için ayrı ayrı alan skoru (0=yok,1=var,2=>%50) ve şiddet skoru (0=sadece keratoz,1=hafif eritemli keratoz,2=belirgin eritem, 3= ülserasyon) hesaplanır. Bu iki skorun çarpımıyla ortaya çıkan aktivite skoruna alan skoru ve ağrı skorunun (son 2 haftadaki ağrı 0'dan 10'a kadar puanlanır) eklenmesiyle oral LP şiddet skoru hesaplanmış olur [32].

2.1.5 Histopatoloji

LP'de histopatolojik bir reaksiyon paterni olan likenoid arayüz dermatiti görülmesi ayırt edicidir [33]. Bu ara yüz dermatiti dermoepidermal bileşkeyi tutan lenfositten zengin bant tarzı inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile bazal membran boyunca hasara ve keratinositlerde apoptoza yol açar [33]. Dermoepidermal bileşkedeki infiltrasyon hücrelerin lamina densadan ayrılmasına, bu da sitoplazmik vakuolizasyon ve ödemle Max Joseph boşluklarının oluşmasına neden olur [33, 34]. Dermoepidermal bileşkenin etkilenmesiyle bileşkede melanofaj sayısı artarak pigment inkontinansı gelişebilir [34]. Epidermiste parakeratoz olmaksızın hiperortokeratoz tablosu, düzensiz psöriaziform akantoz, kama şeklinde hipergranüloz, psödoepitelyomatöz hiperplazi ve rete sırtlarında tipik "testere dişi" görünümüyle karşılaşılabılır [34]. Epidermiste Civatte cisimcikleri olarak adlandırılan apoptotik keratinositler, eozinofilik kolloid cisimler olarak papiller dermiste de bulunur [34]. Direkt immünfloresan incelemede dermoepidermal bileşkeyi izleyen tipik parlak bir bant şeklinde fibrinojen, IgA, IgG, IgM, C3 ile pozitif boyanan kolloid cisimler görülebilir [34].

Hipertrofik LP, klasik LP'den farklı olarak dermiste bant tarzı lenfositik infiltrasyon görülmezken; bu infiltrat rete sırtlarının uçlarında daha belirgindir [33]. Hipertrofik LP'de ilaç geçmişi olmasa da eozinofil varlığı görülebilir [33]. Oysa ki klasik LP'de eozinofil varlığı ve ek olarak parakeratoz görülmemektedir [33].

LPP'nin aktif döneminde subepidermal perifoliküler lenfositik infiltrasyon klasik bant tarzında özellikle folikül isthmus ve infundibulum kısmında karşımıza çıkar [35]. İlerleyen dönemlerde foliküllerde oluşan hasar ve geniş fibrozis, folikül açıklıklarının tamamen kaybıyla sonuçlanır [35]. Yağ bezlerinde kayıp da görülebilirken son dönemdeki histopatoloji klasik primer skatrizan alopesiden farksız olup ayırt edici değildir [35].

Histolojik olarak oral LP'de de klasik LP bulguları (yoğun bant tarzı infiltrasyon, bazal keratinosit nekrozu, likefaktif dejenerasyon, Civatte cisimcikleri) görülmektedir [36]. Ancak eroziv oral LP'de bulgular daha belirsiz olabilirken retiküler oral LP'de bulgular daha tanısal olabilmektedir [36].

LP pigmentozus histopatolojisinde ise tipik bazal vakuolar dejenerasyon, papiller dermiste bant tarzı likenoid veya perivasküler lenfosit infiltrasyonu, hiperkeratoz ve epidermal atrofiye ek olarak yüzeysel pigment inkontinansı ve melanofajlar karşımıza çıkar [37]. Daha eskimiş lezyonlarda pigment inkontinansı daha belirginken; hafif bir perivasküler infiltrasyon ve bazal vakuolar dejenerasyonda azalma gözlenir [37].

2.1.6 Tanı ve Ayırıcı Tanı

LP tanısında öncelik ayrıntılı bir anamnez almak ve fizik muayene yapmaktır [38]. Semptomatik veya asemptomatik olabilen hastalarda başta varsa immünobüllöz hastalıkları (örneğin mukoz membran pemfigoidi, pemfigus vulgaris gibi) ekarte etmek için biyopsi istenir [38]. Özellikle malign transformasyon şüphesinde histopatolojik inceleme gerekir [38]. Diğer likenoid lezyonlardan ayırırda tek başına biyopsi yeterli olmadığında tanı teyidinde direkt immünofloresan inceleme de önemli bilgiler verecektir [38].

Enfeksiyöz ajanlar (HCV, HBV, HHV-6, HHV-7, HIV, HPV, sifiliz, HSV-2, amebiyazis, Helikobakter pylori gibi), aşılar (ör. HBV), ilaçlar (antimikrobiyaller, antihipertansifler, antikonvülzanlar, diüretikler, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, antimalaryaller, antidepresanlar, imatinib, etanersept, adalimumab, topikal brimonidin), çevresel etmenler, kontakt allerjenler, kimyasallar (metol, fenidon, altın, sodyum tiyosülfat, hidroksilamin), mesleki olarak veya diş implantı kullanımıyla metallere maruz kalma (krom, kalay, titanyum, cıva, altın, nikel), psikojenik faktörler (anksiyete, depresyon, stres) olası etyolojik faktörler ve tetikleyiciler olup kapsamlı anamnez alırken sorgulanması gerekir [39]. LP ayırıcı tanı tablosu tablo 1'de gösterilmiştir [39-47].

Tablo 1. LP ayırıcı tanı tablosu

Ekzantematöz LP	Likenoid ilaç erüpsiyonu
	Pitriazis likenoides
	Psöriazis
	Viral ekzantem
	Skabies
Hipertrofik LP	Liken simpleks kronikus
	Diskoid lupus eritematozus
	Verruka vulgaris
	Skvamöz hücreli karsinom
Atrofik/ anüler LP	Lupus eritematozus
	Mikozis fungoides
	Aktinik porokeratoz
	Granülom anulare
	Tinea

LP inversus	Akantozis nigrikans
	Postinflamatuar hiperpigmentasyon
	Fiks ilaç erüpsiyonu
	İntertrigo
	Eritrazma
Palmoplantar LP	Palmoplantar keratoderma
	Psöriazis
	Verruka vulgaris
	Kallus
	Liken simpleks kronikus
	El-ayak egzaması
	Tinea
Tırnak LP	Travma sonrası tırnak distrofisi
	20'li tırnak distrofisi
	Onikomikoz
	Likenoid ilaç erüpsiyonu
	Graft versus host hastalığı
	Psöriazis
LPP (foliküler LP)	Folikülitis dekalvans
	Diskoid lupus eritematozus
	Keratozis pilaris
	Alopesi areata
	Seboreik dermatit
	Brocq psödopeladı
	Folikülotropik mikozis fungoides
Mukozal LP	Likenoid aşırı duyarlılık reaksiyonları
	Liken planus pemfigoides
	Mukozal ilaç erüpsiyonu
	Skvamöz hücreli karsinom
	Endokrin hastalıklar (Addison hastalığı gibi)

	Tütün tüketimi
	Beslenme yetersizlikleri, vitamin eksiklikleri
	Sifiliz
	Oral epitelyal displazi
	Etnik pigmentasyon
	Eritematöz/ kronik kandidiyazis
	Friksiyonel keratoz
	Kronik ülseratif stomatit
	Proliferatif verrüköz lökoplaki
	Muköz membran pemfigoidi
	Kronik graft versus.-host hastalığı
	Diskoid/sistemik lupus eritematozusun mukozal belirtileri
	Likenoid ve granülomatöz mukozit
	Pemfigus vulgaris
	Paraneoplastik pemfigus
Lineer LP	Liken striatus
	İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevus
	Epidermal nevus
Aktinik LP	Lupus eritematozus
	Polimorf ışık erüpsiyonu
	Fototoksik-fotoalerjik dermatit
Liken planus pemfigoides	Büllöz liken planus
	Büllöz pemfigoid
	Eritema multiforme
	Atipik subakut kutanöz lupus eritematozus
	Paraneoplastik pemfigus
	Pemfigoid nodularis

2.1.7 Tedavi

İlerleyici olmayan **klasik kutanöz LP'de** tedaviyle kaşıntının önüne geçmek ve hastalığın bulgularını geriye döndürmek amaçlanır [48]. Bunu sağlamak için tedavide ilk tercih edilen ajan orta-yüksek potent topikal kortikosteroidlerdir [48]. Kliniklerde sıklıkla tercih edilen

merhem formundaki topikal kortikosteroidlerin (TKS) başında klobetazol propiyonat, flusinolon asetonid, betametazon dipropiyonat ve triamsinolon asetonid sayılabilir [48]. Yine hipertrofik tip LP'de flusinolon asetonid lezyon içine intradermal yolla uygulanabilir [48]. Vücut yüzey alanının %10 ila 15'inden küçük bir tutulumda TKS' lere başvururken; daha büyük tutulumda ve TKS' lere yanıtızlık durumunda sistemik ajanlar tercih edilebilir [48]. Bu amaçla sistemik kortikosteroidlerden prednizon 30-60 mg /gün dozunda kliniğe göre farklı sürelerde peroral veya intramuskuler yolla uygulanabilir [48].

Foto(kemo)terapi, birçok inflamatuvar dermatozda olduğu gibi LP'de de tercih edilen tedavi seçeneklerindedir [48]. Literatürde kompleks bir etki mekanizması olan fototerapi tedavisinin oral ve TKS'lere üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [48]. Klinikte daha uygulanabilir ve güvenli olması nedeniyle darbant ultraviyole B, psöralenli ultraviyole A' ya göre daha çok tercih edilmektedir [48].

Sistemik retinoidler içerisinde etretinat, izotretinoin, tretinoin ve diğer oral retinoidlerin kullanıldığı vaka serileri olsa da kutanöz LP'de sıklıkla tercih edilen asitretindir [48]. Asitretin etkilerini retinoik asit reseptör aktivasyonu, epidermal maturasyon ve inflamatuvar yanıtı düzenleyerek gerçekleştirir [48]. Bunların dışında sülfasalazin, griseofulvin, azatiyoprin, metotreksat, metranidazol, dapson, itrakonazol, terbinafin, topikal kalsipotriol, enoksaparin, hidroksiklorokin, interferon gama, talidomid, adalimumab, apremilast tedavide kullanılan diğer ajanlardandır [48, 49].

Oral LP'de özellikle lokalize tutulumda klobetazol propiyonat, betametazon fosfat, triamsinolon asetonid, hidrokortizon hemisüksinat, flusionid ve flutikazon propiyonat içeren potent TKS'ler ilk tercihtir [48, 50]. Bu preparatlar sıklıkla günde iki kez uygulanır [48]. Buna rağmen şiddetli olgularda ve topikal tedaviye direnç durumunda sistemik kortikosteroid (prednizon, metilprednizolon) tedavisine geçiş değerlendirilebilir [48, 50]. Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) olan takrolimus ve pimekrolimus özellikle kortikosteroide alternatif bir ilaç olarak ön plana çıkar [48]. Klinikte steroid koruyucu antiinflamatuvar etkilerinden dolayı sık tercih edilen TKİ'lerin en bilinen advers etkileri özellikle aşınmış ciltte lokal irritasyon ve yanma hissidir ki bu da hasarlı geniş lezyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır [48].

Topikal retinoidler (tazaroten, fenretinid, tretinoin) eroziv olmayan oral LP'de TKİ'ler gibi TKS'lere bir alternatiftir ve ikinci basamak tedavide tercih edilir [48, 50]. Lokal irritasyon, fotosensivite, teratojen etki ve sık nüks gelişmesi pratikte tercih edilebilirliğini azaltmaktadır [48]. Şiddetli eroziv veya dirençli oral LP'de sistemik steroidler dışında sistemik retinoidler

(asitretin, etretinat, izotretinoin, temaroten, tretinoin), siklosporin, azatiyoprin, dapson, mikofenolat mofetil, tetrasiklin, doksisisiklin, apremilast, hidroksiklorokin, rapamisin, interferon, glisirizin, kurkumin, selenyum, D vitamini, mesalazin, fenitoin, levamizol, talidomid, bazı monoklonal antikorlar (anti IL-13, anti IL-12/23, anti IL-23, etanersept, alefasept, efalizumab, basiliksimab), lazer tedavileri (düşük seviyeli lazer tedavisi (LLLT), karbondioksit lazer, excimer lazer, erbiyum-YAG lazer), fotoforez ve fotodinamik tedavi kullanılan diğer alternatif tedavi rejimleridir [50-52].

Genital LP' de tedavi rejimi genel olarak oral LP'ye benzer olup amaç skar gelişimini ve sonuçta sineşi, obstrüksiyon ve fimozis gelişimini önlemektir [48]. İnvajinal antipruritikler ve yumuşatıcılarla semptomatik tedavi sağlanırken; anal hastalıkta bu amaçla daha çok köpük ve fitil formundaki TKS'ler kullanılır [48]. Genital LP'de ilk basamakta günde iki defa olmak üzere 1-2 ay boyunca devam edip kademeli azaltılan TKS'lere (örneğin klobetazol) yanıtızsızlık durumunda ve şiddetli formlarda sistemik kortikosteroidlere başvurulabilir [48]. Topikal retinoidler irritasyon etkisinden dolayı çok kullanılmamakta olup nispeten TKİ'ler daha kolay tolere edilebildiğinden genital LP'de tercih edilir [48]. Oral ve genital LP'de asitretin, siklosporin, sülfasalazin, metotreksat, azatioprin, hidroksiklorokin, mikofenolat mofetil, minosiklin, oral takrolimus, ritüksimab, TNF-alfa inhibitörleri (infliksimab, adalimumab) ve diğer biyolojikler, topikal talidomid, kurkuminoidler, fotodinamik tedavi, odaklanmış ultrason tedavisi, ekstrakorporal fotokemoterapi, intralezyonel Basil Calmette-Guerin tedavide şans verilen diğer ajanlardır [48, 53].

LPP'de kıl folikülü kaybını azaltmak ve hastalığın ilerleyişini durdurmak amacıyla birinci basamakta güçlü-ultra güçlü potent TKS'ler ve topikal takrolimus kullanılır [48]. Altı-sekiz hafta boyunca her gün uygulanan ikili TKS rejimi klinik yanıtı göre kademeli olarak azaltılır [48]. Şiddetli hastalıkta ve topikale yanıtızsız hastada birinci basamak sistemik tedavi ajanı olarak 30-80 mg/gün prednizon veya eşdeğeri bir sistemik kortikosteroid, hidroksiklorokin (günde 2 kez 200 mg), siklosporin (10 mg/kg/gün) tedavilerine başvurulur [48, 54]. Hidroksiklorokinin kullanılmadığı durumlarda ikinci basamakta tetrasiklinler, mikofenolat mofetil de tercih edilebilir [48]. Bu ajanların dışında tedavide minoksidil, Janus kinaz inhibitörleri (barisitinib, tofasitinib), pioglitazon ve finasterid de değerlendirilen ajanlardandır [48, 54].

Tırnak LP'de tedavide amaç LPP' de olduğu gibi kozmetik açıdan da önem arzeden fonksiyonel kaybı en aza indirmek olup bu amaçla kullanılan tedavi seçenekleri sınırlı sayılıdır [48, 55]. Tedavide ilk basamakta intramatriksiyel triamsinolon asetonid, topikal (%0.05 klobetasol propiyonat) ve intramuskuler kortikosteroidler kullanılır [48, 55]. Orta-güçlü potens

TKS'ler oklüzyonla uygulandığında daha etkili olurken; uzun süreli kullanımda yan etkilerin ortaya çıkma riski mevcuttur [48, 55]. Topikal takrolimus (%0,1), retinoidlerden alitretinoinin de faydalı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [48, 55]. Direnç durumunda sistemik kortikosteroid, siklosporin, retinoidler, Janus kinaz inhibitörleri (tofacitinib, baricitinib) tedavide kullanılan ajanlardandır [55].

2.1.8 Liken Planusla İlgili Komorbid Durumlar

Chung ve arkadaşlarının yaptığı 12.427 hastayı içeren vaka-kontrol çalışmasında LP hastaları sahip olduğu komorbiditeler SLE, Sjögren sendromu, romatoid artrit, alopesi areata, vitiligo, dermatomiyozit, polimiyozit, sistemik skleroz, ülseratif kolit, biliyer siroz şeklindeydi [56]. Literatürdeki çalışmalar da LP hastalarında sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında otoimmün hastalık prevalansının daha yüksek olduğu yönünde verilere sahiptir [56, 57]. Chung ve arkadaşları bu otoimmün hastalıklardan özellikle SLE, Sjögren sendromu, alopesi areata, dermatomiyozit, vitiligo gelişimi açısından riskin arttığını saptamıştır [56]. Bu da LP patogenezinde otoimmünitenin önemini tekrar ortaya koymaktadır [56]. Otoimmünite dışında tiroid hastalıkları (dislipidemi ve diabetes mellitus (DM) gibi metabolik komplikasyonlar ile HCV, HPV ve kandida enfeksiyonları dahil olmak üzere bir dizi komorbiditenin de LP ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [58]. Çeşitli dermatolojik hastalıkların MS ile ilişkili olduğu bilinmekte olup LP ile metabolik komplikasyonlar ve kronik inflamatuvar süreçler arasında da bir bağlantı olduğunu öne süren çalışmalar vardır [58]. Yine literatürdeki çalışmalar dudağın, ağız boşluğunun malign neoplazmları ve cildin malign neoplazmlarına LP hastalarında daha sık rastlandığını göstermektedir[58]. Bu duruma kronik inflamasyon, iyatrojenik immünosupresyon, ultraviyole tedavisi, artmış melanom dışı cilt kanseri riskinin de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [58]. Bu kadar komorbiteyle ilişkili olmasının bir sonucu olarak LP çeşitli psikolojik sıkıntılara sebep olarak artmış anksiyete, stres ve depresyon riskiyle de ilişkili bulunmuştur [58].

2.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri ve Risk Faktörleri

Metabolik sendrom, KVH ve DM başta olmak üzere birçok hastalık tablosu için çok yönlü bir risk faktörü olarak kabul edilir [59]. Toplumda önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olup, prevalansı giderek artan ve halk sağlığını tehdit eden MS geniş ve karmaşık bir etyopatogeneze sahiptir [59]. Tanısal anlamda genellikle abdominal obezite, hiperglisemi/insülin direnci, aterojenik dislipidemi (hipertrigliseridemi ve düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) seviyelerinde düşüklük) ve sistemik hipertansiyonun temel alındığı bir antite olan MS, ilk olarak 1960'larda Framingham Kalp Çalışması ile gündeme gelmiştir [59, 60]. İlk kez sendrom

olarak 1988'de Gerald Reaven tarafından tanımlanmıştır [59]. Kronik inflamasyon, iskemi, oksidatif stres ve vasküler endotelial disfonksiyona karşı gelişen bir yanıt olarak artmış KVH riskine yol açan MS'nin KVH dışında dermatolojik ve dermatolojik olmayan birçok hastalık tablosuna (örn.non-alkolik steatohepatit, kronik böbrek hastalığı, çeşitli kanserler ve nörodejeneratif hastalıklar) yol açtığı bilinmektedir [59-61]. Bu sendromun tanısı için çok sayıda kriter geliştirilmiş olup birinci basamakta NCEP-ATP III komitesi tarafından geliştirilen tanı kriteri sıklıkla tercih edilmektedir (Tablo 2) [59, 60, 62]. Epidemiyolojik çalışmalarda serum lipid düzeyleri ile aterosklerotik KVH gelişme riski arasında önemli bir ilişki olması ayrıca dislipideminin MS kriterlerinden olması serum lipid düzeylerinin sınıflandırılmasını gerektirir ki; bu amaçla Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin 2021 hiperlipidemi tanı ve tedavi kılavuzundaki sınıflandırma tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. ATP III ve IDF'nin MS Tanı Kriterleri [62]

	NCEP ATP III	IDF
Kriter	Aşağıdaki beş kriterden en az üçü	1 numara + aşağıdaki kriterlerden en az ikisi
1	Bel çevresi: >102 cm (E), >88 cm (K)	Santral obezite (bel çevresi): ≥ 94 cm (E), ≥ 80 cm (K)
2	Açlık glukozu ≥ 110 mg / dL veya kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması	Açlık glukozu ≥ 100 mg/dL veya kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması
3	TG ≥ 150 mg / dL veya TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması	TG ≥ 150 mg / dL veya TG yüksekliği için farmakolojik tedavi alıyor olması
4	HDL-K: <40 mg / dL (E), < 50 mg / dL (K) veya düşük HDL-K nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması	HDL-K: <40 mg / dL (E), < 50 mg / dL (K) veya düşük HDL-K nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması
5	≥ 130 mm Hg sistolik veya ≥ 85 mm Hg diastolik veya antihipertansif tedavi alıyor olması	≥ 130 mm Hg sistolik veya ≥ 85 mm Hg diastolik veya diastolik veya antihipertansif tedavi alıyor olması

- Kısaltmalar: K, Kadın; HDL-K, Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein; IDF, Uluslararası Diyabet Federasyonu; E, Erkek; NCEPATP III, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III; TG, Trigliseritler.

Tablo 3. Serum Lipidlerinin Sınıflandırılması

	Optimal	Sınırdan yüksek	Yüksek
Total Kolesterol (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*		

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

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

MS'nin bilinen risk faktörleri arasında aile öyküsünü varlığı, sigara ve alkol tüketimi, ileri yaş, obezite, sosyoekonomik düzeyin düşük olması, postmenopozal dönem, antiretroviral ve atipik antipsikotik ilaç kullanımı, sedanter yaşam, uygunsuz diyet modelleri, düşük kardiyorespiratuar kondisyona sahip olunması sayılabilir [60]. Yine çocuk ve adolesan çağıdaki MS risk faktörlerine bakacak olursak genetik yatkınlık değiştirilemez risk faktörü olarak karşımıza çıkarken; annenin hamilelikte yüksek kilolu olması ve gestasyonel diyabetinin olması, obezite, insülin direnci, hareketsiz yaşam tarzı, yetersiz uyku, düşük uyku kalitesi ve / veya uykusuzluk ve obstrüktif uyku apnesi gibi uyku bozuklukları, D vitamini eksikliği, kronik inflamasyon, yüksek yağlı ve şekerli işlenmiş gıdalar, fruktoz ve dalı zincirli amino asitlerin fazla tüketimi, hiperkortizolizm, bağırsak mikrobiyotasının değişmesi değiştirilebilir risk faktörleri arasında sayılabilir [63].

Obezite, DM ve KVH için önemli bir risk faktörü olduğu gibi genetik ve çevresel faktörler de obezitenin metabolik ve kardiyovasküler sonuçları üzerinde etkili olabilmekte ancak mekanizmaları hala net değildir [64]. Klinikte MS' e vücut kütlesi bileşeninin katkısını ortaya koymak için cinsiyete özgü bel çevresi ölçümü kullanılır [64]. Bel çevresi abdominal subkutan

yağ dokusu ve abdominal visseral yağ dokusunu birlikte yansıtır; ayrıca vücudun merkezi yağ kütlesinin genel bir göstergesidir [64]. Visseral yağ dokusu, obezitenin metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarına hizmet eden majör etkenlerden sayılabilir [64]. Yağ dokudan salınan adipositokinlerin bazıları antiaterosklerotik iken bazıları doğrudan aterosklerotik etkili olabilmektedir [64]. MS'li hastalarda, hem kan basıncında artış hem de pro-trombotik tabloya yol açan çeşitli etmenler vardır [61]. Bu etmenlerden olan tromboz, vasküler yatakta daralma sonucu kan basıncını yükselterek aterogenez sürecini şiddetlendirir [61]. Tromboz oluşumunda hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık bileşenleri birlikte rol alabilir [61]. Sonuçta ortaya çıkan oksidatif stres ve diğer enflamatuar süreçler tarafından üretilen enflamasyonun kendisi de oksidatif strese neden olarak kronik ve kısır bir döngüye yol açar [61]. Hücre homeostazisi, gen ekspresyonları ve sinyal iletimlerinin düzenli bir şekilde işlemeye devam etmesi için reaktif oksijen radikali (ROS) ve antioksidan dengesi büyük önem arz eder [61]. Zira ROS seviyesindeki anormal artış, proteinler, lipitler ve DNA üzerinde translasyon sonrası değişikliklerle doğrudan hasarlanmaya yol açar; bu da hücre nekrozu/apoptozuna ve nihayi tabloda KVH gelişimine sebep olur [61].

Kronik hiperglisemi ve enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonlarıyla oluşan ileri glikasyon uçları (AGE'ler), kardiyovasküler risk faktörlerinden en bilineni olan DM'un patofizyolojisinin odağında yer alır[61].Endojen olarak üretilen, ayrıca aşırı işlenmiş, hiperkalorik gıdalardan zengin Batı diyeti ve sigara gibi eksojen etmenlerle artan AGE' ler, dolaşımdaki proteinlerle etkileşime giren aşırı reaktif ara ürünlerin üretilmesine yol açar [61]. Organik proteinlerin yapısal ve fonksiyonel modifikasyonu ile ROS ve inflammatuar sitokinlerin üretimini tetikleyen AGE'ler kronik inflammatuar durumlar, oksidatif bozukluklar ve KVH' ye yol açar [61]. AGE üretiminin artmasıyla diyabetik komplikasyonlar ve Alzheimer hastalığı gibi çok sayıda kronik tablo ortaya çıkarken; diyetle alımı azaltıldığında sağlıklı bireylerde, DM veya MS olanlarda oksidatif stres ve inflamasyon belirteçleri azalır [61].

2.3 Serum İrisinin Yapısı ve Fonksiyonları

İsmi Yunan mitolojisinde gökkuşağının haberci tanrıçasından gelen irisin, fiziksel egzersiz sonrası temel olarak iskelet kasından salınan 12 kilo Dalton büyüklüğünde bir hormondur [65]. FNDC5, bir N-terminal sinyal peptidi, Fibronektin III alanı, transmembran bölgesi ve bir sitoplazmik kuyruktan meydana gelen glikozile edilmiş bir tip I membran proteindir [65]. Faredeki *FNDC5* lokusu 6 ekzon içeren, 209 amino asitlik (aa) bir proteini kodlamaktadır [66]. FNDC5 proteininin bir 28-aa sinyal peptidi, bir 93-aa fibronektin tip III alanı (FNIII), bir 30-aa bağlayıcı, bir 19-aa transmembran segmenti ve bir 39-aa hücre içi kısmı mevcuttur [66]. Zar

boyunca taşınmayı sağlayan N-terminal sinyal dizisi taşınma işlemi sonrası parçalanır [66]. Sinyal peptidi olmadan, FNDC5 proteininin tahmin edilen moleküler ağırlığı 20 300'dür. İrisin peptidi ise, glikozilasyon olmadan 12 600'lük teorik bir moleküler ağırlığına sahiptir [66]. İrisin esasında FNDC5'in hücre dışı N-terminal kısmından disintegrin ve metalloproteinaz alanı içeren protein 10 (ADAM10) ile kesilmesiyle oluşan proteolitik bir proteindir [65].

Metabolik olaylarda rol aldığı bilinen iskelet kası, son keşiflerle endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir [67]. İskelet kası bu endokrin fonksiyonunu otokrin, parakrin ve endokrin yollarla reseptörleri etkileyen miyokin olarak adlandırılan sinyal peptidleri ve hormonları üreterek gerçekleştirir [67]. Bu miyokinlerden enerji ve lipid homeostazında, mitokondriyal biyogenez ve oksidatif metabolizmada, osteoblast proliferasyonunda ve kas büyümesinde ve daha birçok enflamatuar yolda rolü olduğu keşfedilen irisindir [67, 68].

Egzersize bağlı bir miyokin olarak bilinen irisin salınımının esas tetikleyicisi, egzersiz sırasında peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gama koaktivatörünün (PGC-1 α) transkripsiyonunu artıran, FNDC5'in ekspresyonuna yol açan kas kasılmalarıdır [67]. İskelet kasında aşırı eksprese edilen PGC1- α , FNDC5 gen ekspresyonunu ve sonuçta irisin dolaşıma salınmasını artırır [65]. Genel olarak antiinflamatuar etkili olan irisin bu fonksiyonunu antiinflamatuar - proinflamatuar sitokin dengesini antiinflamatuar yönüne kaydırarak, makrofaj artışını önleyip alternatif olarak aktive edilmiş makrofaj polarizasyonunu tetikleyerek ve artmış vasküler geçirgenliği azaltarak gerçekleştirir [67].

İrisin, iskelet kasına ek olarak beyaz yağ dokusunda, kalp dokusunda, hepatositlerde ve hipokampüste sentezlenir [67]. Yine pankreas, mide, beyin omurilik sıvısı, serum, tükürük ve idrarda da saptanabilmekle birlikte iskelet kasında en yüksek düzeyde eksprese edilir [69]. Yağ dokusundaki irisin seviyesi ise kas dokusundan çok daha düşük seviyededir [69]. Egzersiz, soğuk algınlığı, diyet, ilaçlar ve patolojik durumlar dahil irisin salınımını tetikleyen birçok etken varken irisin salgılanmasını en çok indükleyen egzersizdir [69]. FNDC5 ekspresyonunu ve dolaşımdaki irisin seviyelerini etkileyen faktörler ve irisin salınımı üzerinde etkili olan peptit ve hormonlar tablo 4 'te gösterilmiştir [70].

Tablo 4. FNDC5 ekspresyonunu ve dolaşımdaki irisin seviyelerini etkileyen faktörler ve endojen peptitlerin/hormonların irisin düzeyleri üzerindeki etkileri

İrisin düzeyini azaltanlar	İrisin düzeyini artıranlar	İrisin düzeyi üzerinde etkisi olmayanlar
Düşük tiroksin düzeyi	Betatrofin (normal glukoz toleransı olan hastalarda)	Tiroid stimulan hormon
Adiponektin	Miyostatin inhibisyonu	Betatrofin (DM'li hastalarda)
Miyostatin	Sklerostin	Leptin
Transforme edici büyüme faktörü-beta	Serum sitokinleri	Ezetimib
Koroner arter hastalığı	Plazma yağ asitleri	Kronik böbrek yetmezliği
Kalp yetmezliği	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör	
Diyabetes mellitus	İmmünomodülatörler, Nöroprotektif peptitler	
	Oksitosin	
	Yüzme, yüksek yoğunluklu egzersiz	
	Metformin, exenatide, insülin, karnozin, fenofibrat, simvastatin	

İrisin, p38-MAPK/ ERK (p38-Mitojenle aktive olan kinaz/hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz) yoluyla UCP-1 (ayırıştırıcı protein-1) ekspresyonunu artırarak beyaz yağ dokunun esmerleşmesini indükler ve insülin direncini azaltacak yönde enerji tüketimi ile glikoz toleransını artırır [67, 68]. Literatürdeki çalışmalar irisinin adipoz ve iskelet kası dokularında glikoz taşıyıcısı-4' ün ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir [68]. İrisinin ayrıca hepatositlerde glukoneogenezi azaltmak ve glikojen sentezini artırmak adına fosfoenol pirüvat karboksikinaz ile glikoz-6-fosfataz enzimleri üzerinde down regülasyon oluşturduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [68]. Sonuç olarak MS ve DM' te irisinin azaldığını; diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalarda dolaşımdaki irisin düzeyinin insülin duyarlılığıyla ters orantılı olduğunu destekleyen veriler çoğunluktadır [67, 68].

İrisin, homeostaza ek olarak enerji harcanmasına yol açarak vücut kompozisyonunun düzenlenmesinde rol alır [71]. Bu nedenledir ki genellikle serum irisin seviyeleri yağsız vücut kütlesi ile pozitif yönde bir korelasyon gösterir [71]. Çalışmalarda yüksek serum irisin seviyelerinin saptandığı obez hastalarda DM ve KVH'ye ilişkin komorbidite riskinin azaldığı, insülin direncinin sebep olduğu komplikasyon riskinin daha düşük olduğu ve daha iyi

prognozlu seyrettiği öne sürülmektedir [71]. İrisinin endotel fonksiyonunu artırmada diğer hormonlarla birlikte çalışarak dokunun korunması ve endotelial nitrik oksit sentaz ile ilgili mekanizmalar üzerinde sinerjik etkiler ortaya çıkardığı düşünülmektedir [71]. Anti-enflamatuar ve hipolipidemik etkileri olduğu bilinen irisinin özellikle obez ve kardiyometabolik hastalığı olan bireylerde düşük saptanması proaritmi göstergesi kabul edilebilir [71].

İrisinin sinir sistemi üzerindeki etkilerine bakacak olursak nörogenesis sürecinde rol aldığı, hipokampüste nöron çoğalmasında olumlu yönde etkilediği, beyin kaynaklı nörotrofik faktör sentezini artırdığı, depresyon benzeri davranışları düzelttiği, peptit-nörotransmitter dengesini ve ghrelin-leptin dengesinde rol alarak beslenme düzeninde rol aldığı bilinmektedir [70]. İrisin kalpte kardiyomyoblastlarda mitokondriyal termojenizasyon sürecinde rol alırken; kas-iskelet sisteminde miyogenezis uyararak kas ve kemik kaybına karşı koruyucu etkiler oluşturur [70].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran klinik ve histopatolojik olarak LP tanısı konulmuş 18 yaş ve üstü 44 erişkin kadın ve erkek hasta grubu prospektif olarak değerlendirilmiştir. Araştırma protokolü, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz dışı Etik Kurulu tarafından 16/06/2023 tarihinde incelenmiş ve 2023/4400 numaralı kararı ile etik onayı alınmıştır. Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 23TU18014 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir. Çalışma örnekleme G power 3.1.9.7 programı ile orta etki büyüklüğü $\alpha=5\%$ ve 80% güç ile F testi minimum örneklem büyüklüğü en az 42 olarak hesaplanmıştır.

3.2 Hasta Seçimi

Hastanemiz bünyesinde klinik ve/veya histopatolojik olarak LP tanısı alan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 44 olgu ile çalışmamız prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olarak olgu grubuyla yaş, cinsiyet ve VKİ açısından benzer 44 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. 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

Dermatoloji polikliniğimize başvuran 18 yaş ve üzerinde olup klinik ve/veya histopatolojik olarak LP tanısı alan ve araştırmayı kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onamı olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise dermatoloji polikliniğine başvuran ve herhangi bir

dışlanma kriteri olmayan, araştırmayı kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onamı alınmış yaş-cinsiyet eşlemeli, VKİ benzer olgular dahil edilmiştir.

3.2.2 Çalışmanın Dışlanma Kriterleri

Çalışmamıza her iki grupta son 3 ay içerisinde sistemik ilaç kullanımı, eşlik eden inflamatuvar hastalık, malignite, otoimmün ve otoinflamatuvar dermatolojik hastalık, gebelik-emzirme durumu olanlar ve çalışmaya katılmak için onay vermeyenler dahil edilmemiştir.

3.3 Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra detaylı öyküleri alındı. Hastaların ve kontrol grubunun yaşı, sigara-alkol kullanımı, herhangi bir sistemik ilaç kullanımı, ek hastalık varlığı sorgulanarak kaydedildi. Hastaların standart ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Vücut kitle indeksi (kg/m²) hesaplandı. MS kriterlerinden abdominal obeziteyi belirlemek için bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior superior arası mesafe ölçüldü. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzeri olması abdominal obezite olarak değerlendirildi [62]. Kan basıncı, polikliniğimizde katılımcılar 10 dakika dinlendikten sonra sırt üstü yatar pozisyonda iki kez sağ koldan ölçülerek ortalaması alındı. Olgular ATP-III kriterleri kullanılarak, SKB 130 mm/Hg ve üzeri, sistolik hipertansiyon; DKB 85 mm/Hg ve üzeri, diastolik hipertansiyon olarak değerlendirildi [62]. 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 kılavuzuna göre TK \geq 200 mg/dl, TG \geq 150 mg/dl, HDL-K kadında <50 mg/dl erkekte <40 mg/dl, LDL-K \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 [$\log(\text{TG}/\text{HDL-K})$ oranı] alınarak PAİ hesaplandı [72]. MS tanısı için abdominal obezite, TG, HDL-K, kan basıncı ve AKŞ parametrelerini içeren NCEP ATP III 2001 kriterleri kullanıldı [62]. Olgu ve kontrol grubundaki tüm bireylerden serum irisin ölçümü ve rutin biyokimyasal tetkikler için venöz kan alındı. LP tanısı alan olguların hastalık süresi, tutulum yerleri, LP klinik tipi kaydedildi. Oral mukoza tutulumu olanlarda alan, şiddet, aktivite ve ağrı skorları belirlenerek oral mukoza şiddet skoru hesaplandı [32]. 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. Serum irisin düzeyi serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. ELK Biotechnology marka irisin ELISA kiti kullanıldı. Ölçüm işleminde şu prosedürler uygulandı: Serum numuneleri oda sıcaklığına gelene kadar beklendi.

İrisin standartları stok solüsyondan seri dilüsyon yapılarak oluşturuldu. 100 µL standartlar ve numuneler irisin ELISA 96'lık platedeki kuyucuklara eklendi. 37⁰ C'de 80 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar yıkama tamponu solüsyonu ile BioTek marka ELx50 ELISA yıkama cihazında 3 kere yıkandı. Biotinlenmiş saptama antikoru çalışma solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37⁰ C'de 50 dakika inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar yıkama tamponu solüsyonu ile aynı ELISA yıkama cihazında 3 kere yıkandı. HRP konjugat çalışma solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37⁰ C'de 50 dakika inkübasyona bırakıldı. Yıkama işlemi 3 kere daha aynı cihazda tekrarlandı. Substrat solüsyonu kuyucuklara eklendi. 37⁰ C'de 25 dakika inkübasyona bırakıldı. Stop solüsyonu kuyucuklara eklendi. İrisin ELISA 96'lık platedeki kuyucukların Biorad xmark marka ELISA okuyucusunda 450 nanometrede optik dansitesi ölçüldü. Sonuçlar standart optik dansite eğrileri oluşturularak elde edildi ve pg/ml olarak ölçüldü.

3.4 İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizi R4.4.2 (R Core Team, 2024) programıyla yapılmıştır. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare, Fisher exact testleri veya lojistik regresyon, sayısal değişkenlerin analizinde T testi ve ANOVA kullanılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler için Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 18 yaş ve üstü klinik ve/veya histopatolojik olarak tanı almış 44 LP olgusu ve yaş-cinsiyet eşlemeli, VKİ benzer 44 kontrolden oluşan toplam 88 kişi dahil edilmiştir. Katılım sağlayan bireyler, olgu (n=44) ve kontrol (n=44) olmak üzere iki grup şeklinde değerlendirilmiştir. Olgu ve kontrol grubunun % 43.18'i erkek, % 56.82'si kadındı. Olgu grubundaki bireylerin yaş ortalaması 52.57 ± 13.44 , kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 51.05 ± 13.43 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.9$; $p = 0,6$).

LP olguları lezyonların yerleşim yerine göre sınıflandırıldığında; olguların 16'sında sadece kutanöz (%36,36), 17'sinde sadece mukozal (%38,64), 11'inde ise mukozal ve kutanöz tutulum birarada (miks) (%25) bulunmaktaydı. LP olgularının 13'ünde (%29,55) kutanöz tutulum yokken; 31'inde (%70,45) mevcuttu. Sadece bir olguda tırnak tutulumu mevcuttu. Mukoza tutulumu olguların 16'sında (%36,36) saptanmamışken; 28'inde (%63,64) mevcuttu. Oral mukoza şiddet skoru oral mukoza tutulumu olan 28 olguda ortalama $16,41 \pm 5,69$ olup minimum

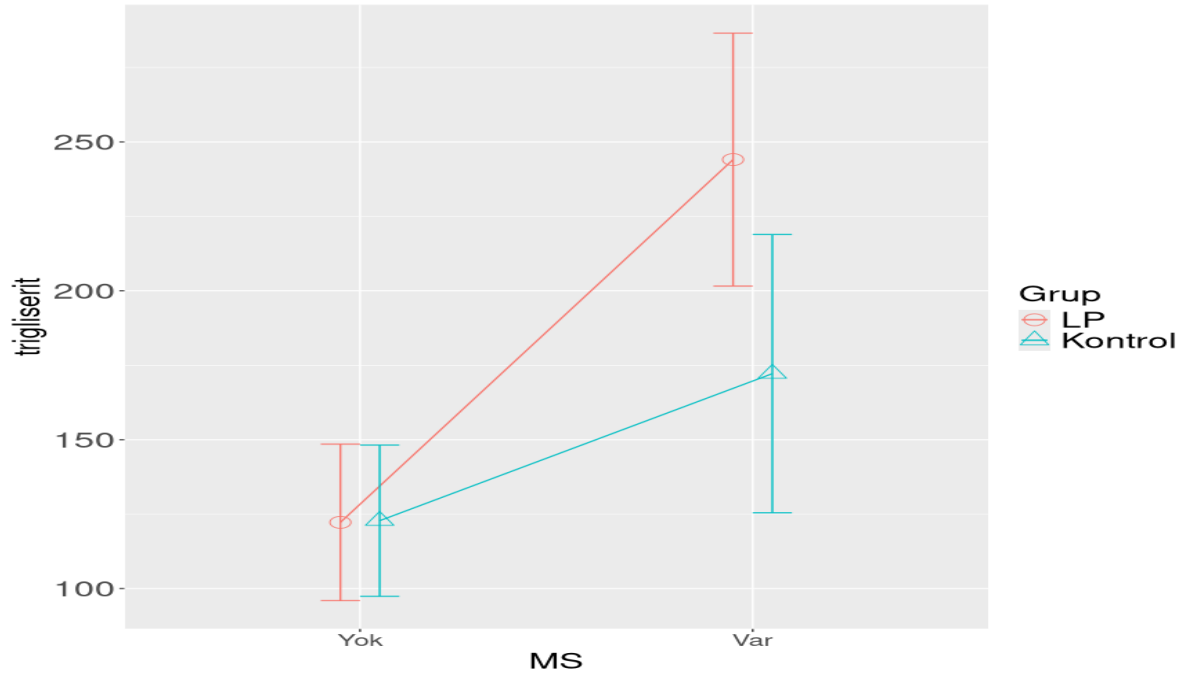
2 ve maksimum 106 değerleri arasında bulunmaktaydı. Olguların, hastalık süreleri 1 yıl ile 29 yıl arasında değişmekte olup ortalama $5,89 \pm 6,55$ yıldır. Sadece kutanöz tutulumu olanlarda bu süre ortalama $5,44 \pm 7,92$ yıl, sadece mukoza tutulumu olanlarda $5,94 \pm 5,65$ yıl, kutanöz ve mukozal tutulumun birlikte olduğu olgularda ise $6,45 \pm 6,22$ yıldır.

Tablo 5. Olgu ve kontrol grubunun VKİ, İrisin, AKŞ, lipit profili ve PAİ açısından karşılaştırılması

	Olgu(n) Ortalama \pm SS	Kontrol (n) Ortalama \pm SS	p
VKİ	30,58 \pm 4,20	29,25 \pm 4,08	0,14
İrisin (pg/ml)	4.30 \pm 1.47	5.36 \pm 1.95	0.005
AKŞ (mg/dl)	97,44 \pm 16,74	97,87 \pm 23,63	>0,9
TK	220,81 \pm 48,86	168,34 \pm 41,93	<0,001
TG	202,54 \pm 110,75	143,00 \pm 79,95	0,005
VLDL	38,53 \pm 18,77	26,47 \pm 14,80	0,001
HDL-K	47,16 \pm 14,36	50,30 \pm 14,97	0,3
LDL-K	136,91 \pm 42,33	101,06 \pm 30,63	<0,001
PAİ	0.59 \pm 0.31	0.43 \pm 0.27	0.011

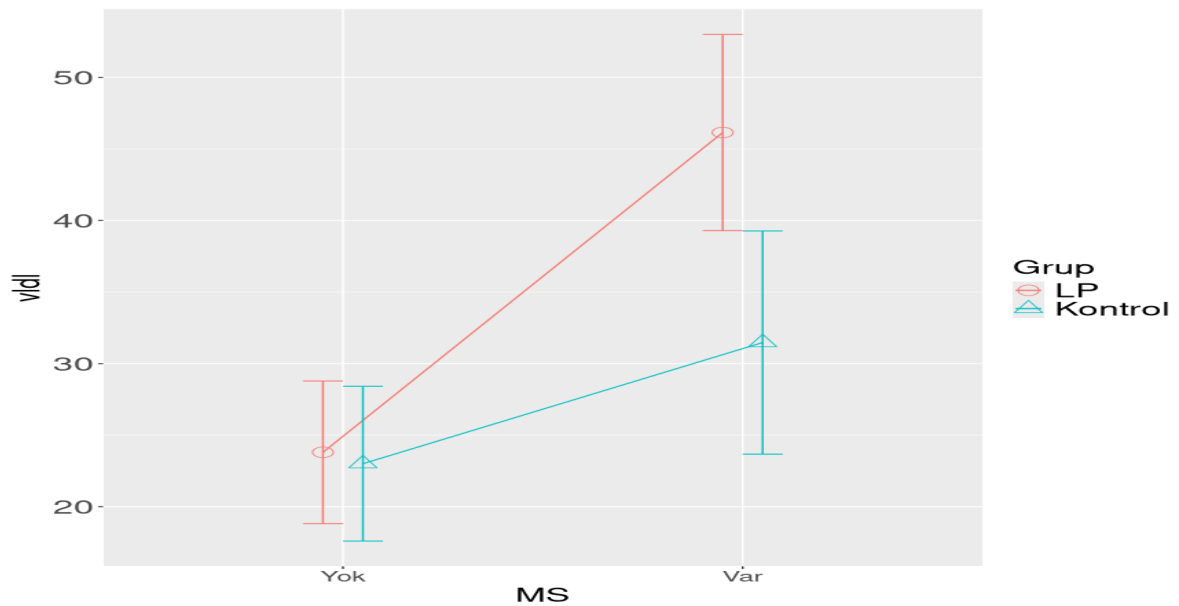
LP ve kontrol grubu karşılaştırıldığında TK, TG, VLDL, LDL-K ve PAİ değerleri LP grubunda anlamlı yüksek izlendi (sırasıyla $p < 0,001$; $p = 0,005$; $p = 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,011$). İrisin değeri LP grubunda kontrol grubundan anlamlı düşük izlendi ($p = 0,005$). Gruplar arasında VKİ, AKŞ ve HDL-K düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,14$; $p > 0,9$; $p = 0,3$).

Şekil 1. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre TG değerinin karşılaştırılması



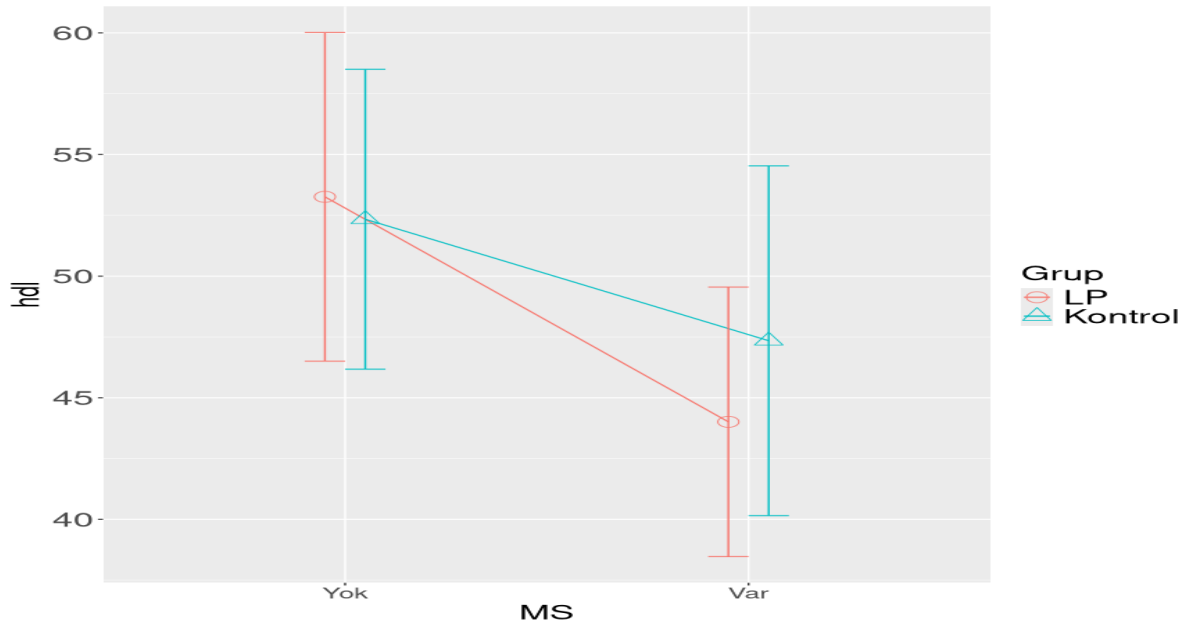
- MS olmayan LP olguları ve MS olmayan kontrol grubu arasında TG düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0.984$). MS olan LP grubunun TG düzeyleri, MS olan kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek saptandı ($p= 0.007$).
- MS- LP ve MS+ LP grubu arasında MS + LP grubu lehine TG düzeyleri anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,001$). MS- ve MS+ kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0.066$).

Şekil 2. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre VLDL değerinin karşılaştırılması



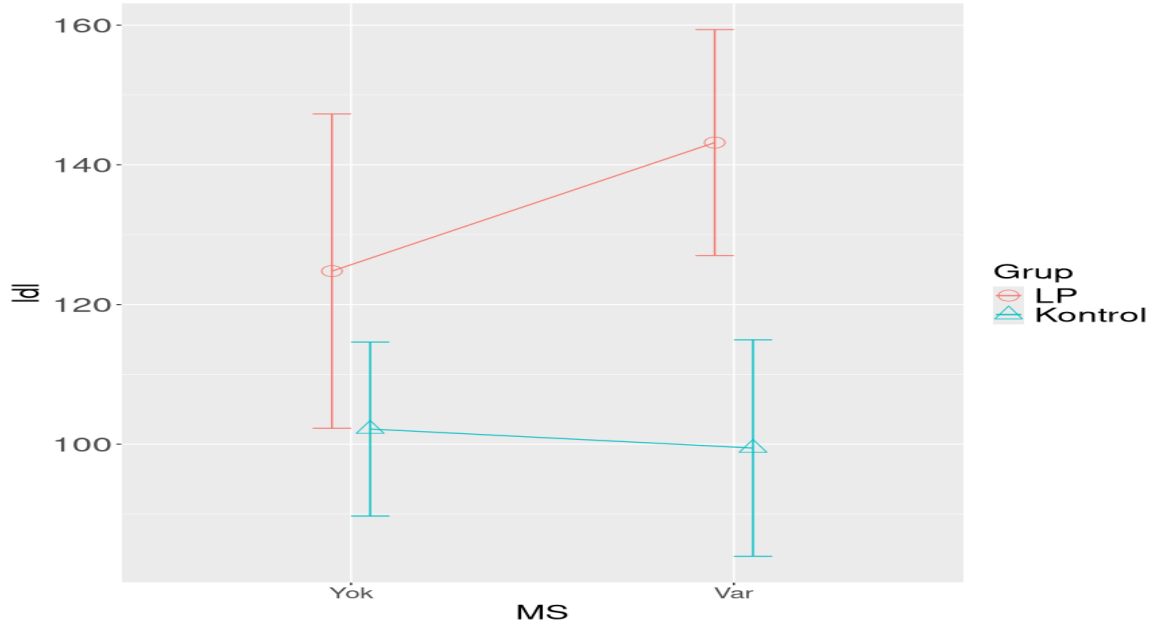
- MS olmayan LP olguları ve MS olmayan kontrol grubu arasında VLDL düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0.871$). MS olan LP grubunun VLDL düzeylerinin, MS olan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p= 0.002$).
- MS- LP grubuyla MS+ LP grubu karşılaştırıldığında MS varlığında, LP grubunda VLDL düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Kontrol grubunda, MS- ve MS+ olan bireyler arasında VLDL düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0.069$).

Şekil 3. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre HDL-K değerinin karşılaştırılması



- Grafiğe göre MS- LP ve MS- kontrol grubu arasında ve MS+ LP ve MS+ kontrol grubu arasında HDL-K seviyeleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.844$; $p=0.442$).
- MS+ ve MS- LP grubu karşılaştırıldığında HDL-K değeri MS+ LP grubunda anlamlı düşük bulundu ($p= 0.046$). Kontrol grubunda MS'nin varlığı ile yokluğu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p = 0.261$).

Şekil 4. Olgu ve kontrol grubunda MS varlığına göre LDL-K değerinin karşılaştırılması



- LP ve kontrol grubu arasında MS yokken LDL-K seviyeleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p= 0.062$). MS varlığında LP ve kontrol grubu arasında LDL-K seviyeleri MS+ LP grubu lehine anlamlı yüksekti ($p<0.001$).
- MS varlığı ile yokluğunda LP grubu ve kontrol grubu kendi içinde karşılaştırıldığında LDL-K seviyeleri açısından anlamlı bir fark görülmedi (sırasıyla $p=0.120$; $p = 0.810$).

Tablo 6. Olgu ve kontrol grubunun dislipidemi varlığı açısından karşılaştırılması

	Dislipidemi		P	Ki-kare
	Var	Yok		
Olgu (n)	34 (%77,27)	10 (%22,73)	0,067	3,35
Kontrol (n)	26 (%59,09)	18 (%40,91)		
Toplam	60 (%68,18)	28 (%31,82)		

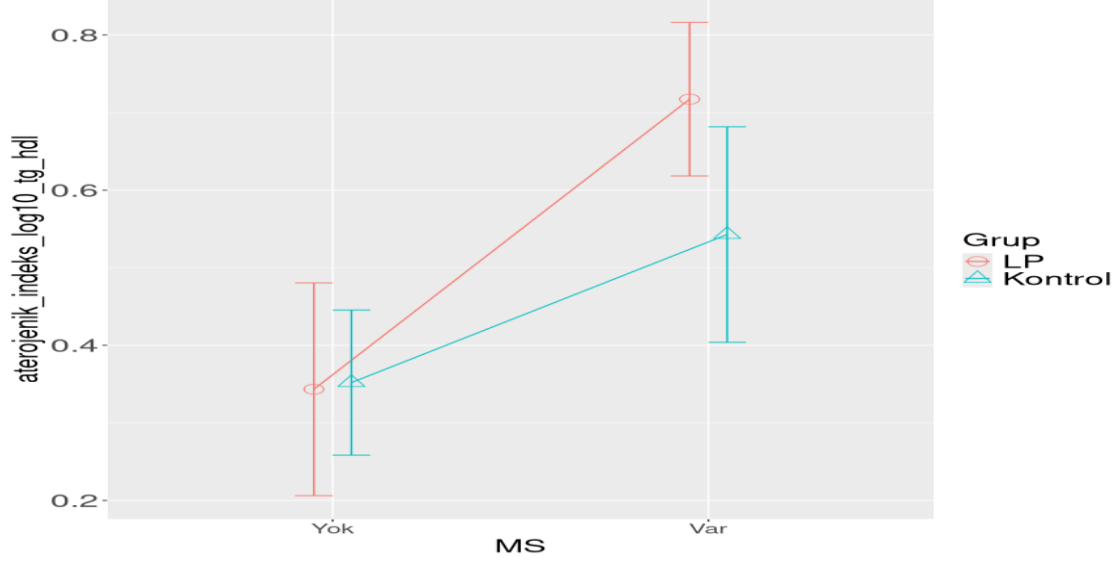
Dislipidemi oranı olgu grubunda daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0,067$).

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun MS varlığı açısından karşılaştırılması

	MS+	MS-	P	Ki-kare
Olgu	29 (%65,91)	15 (%34,09)	0,019	5,52
Kontrol	18 (%40,91)	26 (%59,09)		
Toplam	47	41		

MS varlığı LP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,019$).

Şekil 5. Olgu ve kontrol grubunun MS varlığına göre PAİ açısından karşılaştırması



- LP ve kontrol grubu arasında MS yokken PAİ seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0.917$). MS varlığında LP ve kontrol grubu arasında PAİ seviyeleri LP lehine anlamlı yüksekti ($p = 0.025$).
- LP grubunda MS varlığı ile yokluğu arasında PAİ seviyeleri MS+ LP lehine anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$). MS varlığı ile yokluğunda kontrol grubunda PAİ seviyeleri MS+ kontrol grubu lehine anlamlı yüksekti ($p=0.016$).

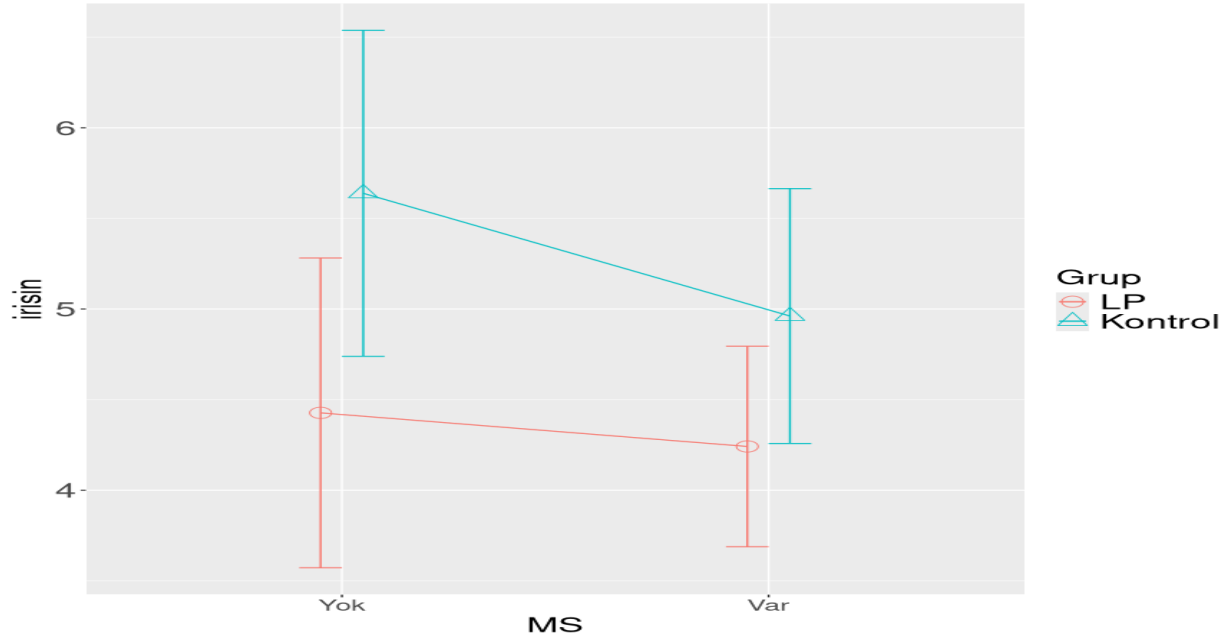
Tablo 8. Olgu ve kontrol grubunun MS varlığına göre dislipidemi açısından karşılaştırılması

	LP-MS- (n=26)	LP- MS+ (n=18)	LP+ MS- (n=15)	LP+ MS+ (n=29)	p^2
Normolipemik	14(53.85%)	4(22.22%)	7(46.67%)	3(10.34%)	0.002
Dislipidemik	12(46.15%)	14(77.78%)	8(53.33%)	26(89.66%)*	

*İstatistiksel anlamlılığı sağlayan grup

MS varlığında LP ve kontrol grubuna dislipidemi açısından bakıldığında LP lehine istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmaktaydı ($p^2=0,002$).

Şekil 6. LP ve kontrol grubunun MS varlığına göre irisin düzeyi açısından karşılaştırması



- MS olmayan LP olguları ve MS olmayan kontrol grubu arasında irisin seviyeleri, LP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p=0.033$). MS olan LP grubunda MS olan kontrol grubuna göre irisin seviyesi daha düşük olsa da fark anlamlı değildi ($p=0.169$).
- LP grubunda MS varlığı ile yokluğu arasında ve kontrol grubunda MS varlığı ile yokluğu arasında MS varlığında irisin seviyeleri daha düşük olsa da anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.737$; $p=0.204$).

Tablo 9. MS+ ve MS- LP olgularının kendi içinde VKİ, antropometrik ölçümler, SKB-DKB, irisin, HgbA1c, AKŞ, TK, TG, VLDL, HDL-K, LDL-K, hastalık süresi, oral mukoza şiddet skoru, PAİ, dislipidemi varlığı açısından karşılaştırılması

	LP+ MS- (n=15)	LP+ MS+ (n=29)	p^2
VKİ	27.51±4.73	32.16±2.86	0.002
Bel çevresi	91.67±14.92	105.14±10.45	0.005
Kalça çevresi	105.73±10.07	112.55±6.59	0.028
Bel/kalça oranı	0.86±0.08	0.94±0.09	0.012
Bel/boy oranı	0.56±0.11	0.65±0.05	0.005
Sistolik KB	106.67±7.24	132.79±11.58	<0.001
Diastolik KB	67.00±7.51	84.93±6.88	<0.001
İrisin	4.43±1.54	4.24±1.45	0.7

HgbA1c		5.48±0.28	5.85±0.70	0.017
AKŞ		89.82±7.78	108.10±18.47	<0.001
TK		203.68±45.01	229.67±49.14	0.089
TG		122.24±47.46	244.07±111.66	<0.001
VLDL		23.80±9.00	46.15±18.01	<0.001
HDL-K		53.26±12.20	44.01±14.57	0.033
LDL-K		124.78±40.63	143.18±42.51	0.2
Hastalık süresi		4.73±5.54	6.48±7.03	0.4
Oral mukoza şiddet skoru		15,60±3,84	16,84±6,51	0,5
PAİ		0.34±0.25	0.72±0.26	<0.001
Dislipidemi	Yok	7(46.67%)	3(10.34%)	0.019
	Var	8(53.33%)	26(89.66%)*	

*istatistiksel anlamlılığı sağlayan grup

Çalışmamızda MS (+) LP olgularının VKİ, bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, SKB ve DKB ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde MS- LP grubundan daha yüksekti (sırasıyla p=0.002; p=0.005; p=0.028; p=0.012; p=0.005; p<0.001; p<0.001). Ayrıca MS (+) LP olgularının HgbA1c, AKŞ, TG, VLDL, PAİ ve dislipidemi oranı MS-LP olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olup HDL-K ortalaması ise MS-LP olgularından anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla p=0.017; p<0.001; p<0.001; p<0.001; p=0.033; p<0.001; p=0.019). İki grup arasında cinsiyet, irisin, TK, LDL-K, hastalık süresi, oral mukoza şiddet skoru açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.7; p=0.7; p=0.089; p=0.2; p=0.4; p=0.5).

Tablo 10. LP olgu grubunda irisin ile PAİ, hastalık süresi, oral mukoza şiddet skoru arasındaki korelasyon ilişkisi

	Değişken	İrisin	PAİ	Hastaliksüresi(yıl)	Oral mukoza şiddet skoru
1	İrisin				
2	PAİ	0.11			
3	Hastalık süresi	-0.31*	0.47**		
4	Oral mukoza şiddet skoru	-0.18	-0.11		

*Spearman Korelasyonlari** p < 0.05. ** p < 0.01. *** p < 0.001.

- İrisin ile oral mukoza şiddet skoru arasında çok zayıf negatif ilişki saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (korelasyon katsayısı: -0,18).
- İrisin ile hastalık süresi arasında çok zayıf da olsa istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki vardı. Hastalık süresi arttıkça irisin seviyelerinin düştüğü gözlemlendi ($p < 0.05$).
- PAİ ile hastalık süresi arasında orta düzeyde anlamlı pozitif bir ilişki bulundu. Hastalık süresi uzadıkça, PAİ'nin arttığı görüldü ($p < 0.01$).

Tablo 11. MS ve subtipte göre LP ve kontrol grubunun irisin açısından karşılaştırılması

	Kutanöz		Mukozal		Kombine		Kontrol	
	MS-	MS+	MS-	MS+	MS-	MS+	MS-	MS+
İrisin	4.50±0.89	4.15±1.49	4.09±1.82	3.93±1.78	6.70±1.07	4.61±1.13	5.64±2.23	4.96±1.41

- Tabloya göre LP'nin tüm alt tipleri ve kontrol grubunda MS varlığında irisin seviyesinin daha düşük olduğu görüldü. Kontrol grubunun irisin seviyelerinin, LP alt tipleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlendi. Özellikle, MS+ LP olgularının irisin seviyelerinin, kontrol grubuna ve MS- LP olgularına göre daha düşük olduğu görüldü.
- Tabloya göre LP alt tipleri ve kontrol grubunun irisin düzeylerinin birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğunu görüldü ($p = 0.029$). LP subtipleri kendi içinde MS olan ve MS olmayan grup olarak irisin düzeyi açısından değerlendirildiğinde ikili subgruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.698$; $p=0.856$; $p=0,255$; $p=0.208$).

5. TARTIŞMA

Liken planus deriyi, saçlı deriyi, tırnakları, oral ve genital mukoza başta olmak üzere mukozaları tutabilen nonenfeksiyöz, kronik seyirli, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır [73]. LP subtipleri birbirinden bağımsız bir şekilde veya eş zamanlı gelişebilmekte; tek başına oral mukoza tutulumu, oral mukoza+kutanöz tutulumun birlikteliği veya sadece kutanöz tutulum şeklinde karşımıza çıkabilmektedir [73]. Literatürde genellikle 3-6.dekadda orta yaş grubundaki erişkinleri etkileyebildiği ve cinsiyet farkı gözetmediği bilinmektedir [74]. Buna rağmen hastalığın oral mukozayı tutan subtipine kadın cinsiyette iki kat daha fazla rastlanmaktadır [74]. Çalışmamızda kadın cinsiyet ön planda olup yaş ve cinsiyet açısından bakıldığında literatür ile uyumlu bulunmaktaydı. Olgularımızda sadece kutanöz tutulum ve sadece mukozal tutulum olan olgu sayısı benzer olup genel olarak kutanöz tutulum olan olgu sayısı daha ön plandaydı. Olguların dörtte birinde ise her iki tutulum birarada görülmekteydi. Literatürde kutanöz LP'nin kendini sınırladığı bildirilmesine rağmen mukozal tutulum olan bazı olgularda daha kronik ve uzun süreli bir hastalık seyri görülebilmektedir. Çalışmamızda mukozal ve kutanöz tutulumun birlikte olduğu olgularda ortalama hastalık süresi en uzunken; sadece mukoza tutulumu olan olguların hastalık süresinin sadece kutanöz tutulumu olan LP olgularının hastalık süresinden daha uzun olduğu görülmüş ve literatürle uyumlu bulunmuştur.

Kronik seyirli enflamatuvar durumlarda sitokinlerin kronik salınımının, karbonhidrat-lipid metabolizmasında sorunlara yol açtığı; bunun da serum trigliserit (TG) düzeyinde yükselmeye yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) düzeyinde düşme sonucu dislipidemiye ve KVH risk artışına sebep olduğu düşünülmektedir [5, 75]. Kronik inflamatuvar cilt hastalıklarında lipid seviyelerinin çeşitli artış veya azalışı ile karakterize bir grup metabolik bozukluk olan dislipideminin ve ek olarak MS riskinin arttığı bilinmektedir [76]. Literatürde LP ve dislipidemi arasında var olan ilişkiyi ortaya koyan geniş kapsamlı çok sayıda çalışma bulmak mümkündür [77]. Bu çalışmaların en bilinenlerinden biri 1477 LP olgusunun ve 2856 kontrol grubunun dahil olduğu retrospektif bir vaka-kontrol çalışması olan Dreier ve arkadaşlarıdır [78, 79]. Dreier ve arkadaşları yüksek dislipidemi oranını (%42.5) tespit edip ilk kez bu ilişkiyi LP'de analiz etmiştir; sonraki yıllarda yapılan birçok çalışma da LP' de dislipidemi riskinin daha yüksek olduğuyla ilgili sonuçlar ortaya koymuştur [78, 80-82]. Örnek vermek gerekirse Arias-Santiago ve ark., Panchal ve ark., Krisnamoorthy ve ark. da kontrol grubuna göre yüksek dislipidemi prevalansları gözlemlemiştir [75, 82, 83]. Mathur ve ark. 75 LP' li hasta ve 82 kontrolü dahil ettikleri hastane tabanlı prospektif bir vaka kontrol çalışmasında dislipidemi prevalansını LP' li hastalarda %65 ve kontrol grubunda %34 olarak; Shingla ve ark. ise 275'er

LP ve kontrol dahil ettikleri vaka-kontrol çalışmasında dislipidemi prevalansını olgu grubunda %68 ve kontrol grubunda %32 olarak saptamışlardır [84, 85]. Eshkevari ve ark.nın 70 LP olgusu ve 70 kontrolü dahil ettiği vaka kontrol çalışmasında dislipidemi oranı LP olgu grubunda %81.42 iken kontrol grubunda %31.7 olarak raporlanmıştır [86]. Çalışmamızda dislipidemi prevalansını literatürdeki birçok çalışmayla benzer şekilde yüksek oranda (%77,27) ve istatikselsel olarak anlamlı saptadık. Bu durumun LP'nin yarattığı kronik inflamasyon ortamının lipid profilini olumsuz etkilemesinden kaynakladığını düşündük.

Mosad ve ark. MS'lilerden oluşan olgu grubunda VKİ, bel çevresi, HbA1c, HDL-K dışında tüm lipit paneli ve PAİ düzeyini daha yüksek ölçerken HDL-K ortalamasını da anlamlı düşük saptamıştır [87]. Saleh ve ark. 40 LP ve 40 kontrol aldığı çalışmasında kontrole göre LP'de daha yüksek TG, TK, LDL-K seviyeleri ve düşük HDL-K seviyeleri saptamış ve ek olarak KVH risk faktörlerini irdelemiştir [81]. Lai ve arkadaşlarının yaptığı metaanaliz çalışmasına 5242 denek ve 7 çalışma dahil edilmiş, toplamda 4733 LP olgusu değerlendirilmiştir [80]. Bu çalışmanın sonucunda LP olgularında TG düzeyleri anlamlı yüksek bulunurken; TK ve LDL-K seviyelerindeki yükseklik ile HDL-K seviyesindeki düşüklük LP olguları lehine olsa da istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır [80]. Buna rağmen Lai ve ark. lipit profilindeki bu anormalliklerin majör KVH açısından risk faktörü olarak dikkate alınabileceğini ve dislipidemi taraması yapılmasının gerekliliğini vurgulamışlardır [80]. Shaila ve ark. nın 43 LP ve 43 kontrol içeren vaka kontrol çalışmasında HDL-K dışında tüm lipit panelini kontrole kıyasla LP hastalarında anlamlı derecede daha yüksek saptamış; HDL-K seviyesini ise LP hastalarında daha düşük bulsa da istatikselsel olarak anlamlılık elde edememişlerdir [88]. Çalışmamızda LP olgularında kontrol grubuna göre yüksek TG, TK ve LDL-K seviyeleri saptanmıştı ve istatikselsel olarak anlamlıydı. Lai ve ark. ile Panchal ve ark. da olduğu gibi LP olgu grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olsa da HDL-K seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamadı.

Son yıllarda, araştırmacılar KVH riskini daha etkin bir şekilde öngörmeyi amaçlayan, aterojenik ve anti-aterojenik faktörler arasındaki dengeyi kapsamlı bir şekilde yansıtabilecek yeni bir kapsamlı lipid indeksleri üzerinde çalışmaktadır [89, 90]. Bu amaçla Dobiasova ve Frohlich TG/HDL-K oranının logaritmasını kullanmış v adını plazma aterojenik indeks olarak tanımlamışlardır [72, 89]. PAİ, aterojenik lipoprotein fenotipinin ölçülebilir duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmiş; İran'da yapılan kesitsel bir çalışmada bel çevresi ve VKİ gibi antropometrik ölçümlerle de pozitif korele bulunmuştur [91]. Yine ülkemizden Onat ve ark. yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında Türk popülasyonunda PAİ' nin DM, KVH ve hipertansiyon gelişiminin bir belirteci olabileceğini ortaya koymuşlardır [92].

Dawoud ve ark. da LP'de lipid profilini ve aterojenik dislipidemi durumunu değerlendirmek amacıyla PAİ' yi ilk kez LP hastalarında kullanmışlardır [93]. Dawoud ve ark. LP'de TK, LDL-K ile PAİ' yi kontrole göre anlamlı saptarken; HDL-K ve TG ortalama değerlerinde LP lehine anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir [93]. PAİ ile KVH riski yüksek saptanan LP hastalarının %31.9'inde henüz dislipidemi saptanmamış olması üzerine PAİ' nin erken kardiyovasküler risk belirteci olarak kullanılabilmesi ve normal lipid profiline sahip LP hastalarında da değerlendirmeye alınması gerektiğini vurgulamışlardır [93].

2016 yılında Zhan ve ark.nın Çin'de yaptığı 376 akut koroner sendromlu hasta ve 378 kontrolü içeren retrospektif çalışmada akut koroner sendromlu Çinli hastalarda PAİ' yi, TK'yi kontrole göre anlamlı daha yüksek ve HDL-K' yi daha düşük bulmuştur [94]. TG ve LDL-K' da ise akut koroner sendrom ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır [94]. Zhan ve ark. özellikle kontrole göre anlamlı yüksek saptanan PAİ' nin nötrofil-lenfosit sayısı ile beraber akut koroner sendromda lipid kaynaklı inflamatuvar tabloyu gösteren iki parametre olduğuna vurgu yapmışlardır [94].

Chai ve ark.nın 2935 koroner arter hastalığı (KAH) olan olgu ve 2452 kontrol olmak üzere toplam 5387 Çinli hastayı dahil ettiği hastane temelli vaka-kontrol çalışmasında KAH grubunda PAİ değerinin kontrole göre daha yüksek olduğunu ve PAİ' nin KVH ile en güçlü ilişkili lipid parametresi olduğunu ifade etmişlerdir [90]. Ayrıca KAH hastalarında daha yüksek TK, TG, LDL-K ile daha düşük HDL-K seviyeleri saptanmış olup PAİ' nin tüm lipid parametreleri içinde KAH için en güçlü ve bağımsız öngörücü olduğuna vurgu yapmışlardır [90].

Shaila ve ark. da bu amaçla PAİ dahil olmak üzere birçok aterojenik indeks parametresini LP olgularını değerlendirmek üzere kullanmış ve LP hastalarında kontrole göre anlamlı derecede daha yüksek aterojenik indeks parametre seviyeleri (TG/HDL-K, TK/HDL-K, LDL-K/HDL-K oranları) gözlemlenmiştir [88]. Çalışmamızda LP'li grupta PAİ değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptadık. Ayrıca LP olgularının PAİ değeri-hastalık süresi ve PAİ değeri-oral mukoza şiddet skoru arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. PAİ değeri-hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Bu korelasyona göre hastalık süresi uzadıkça PAİ düzeyi artmakta ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır. Bu da hastalık kronisitesi ile PAİ arasındaki ilişkinin oldukça güçlü ve anlamlı olduğunu göstermektedir. PAİ değeri-oral mukoza şiddet skoru arasında ise negatif bir korelasyon saptadık ancak istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlenemedik.

Literatürde MS'nin kronik inflamatuvar deri hastalıklarıyla yakından ilişkili olduğu netlik kazanmış olup bu konuda yapılan çalışmalar da giderek artmaktadır [95-97]. Mathur ve ark. MS prevalansını LP' li hastalarda %32, kontrol grubunda %13.4 olarak bulmuştur ve farkı anlamlı saptamıştır [84]. Daye ve ark. 108'i LP hastası ve 109'u kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmada MS oranını LP olgularında %50.9 ve kontrol grubunda %36.7 olarak hesaplamıştır [98]. Arias-Santiago ve ark.nın 100 LP olgusunu aldığı retrospektif vaka-kontrol çalışmasında ve Krishnamoorthy ve ark.nın 18 LP hastasını içeren vaka-kontrol çalışmasında MS oranını %27 olarak saptamıştır [82, 83]. Baykal ve ark. nın 79 LP olgusu içeren vaka kontrol çalışmasında MS oranı %34.5 olarak; Kar ve ark.nın 40 LP olgusunu aldığı vaka kontrol çalışmasında MS oranı %38 olarak raporlamışlardır [97, 99]. Hashba ve ark.nın 70 LP olgusunu içeren kesitsel çalışmasında MS oranı %43.6 iken Daye ve ark.nın 98 LP olgusunu içeren başka bir vaka kontrol çalışmasında MS oranı %48 olarak raporlanmıştır [96, 100]. Daye ve ark. ek olarak LP subtiplerinde de MS prevalansını değerlendirmiş ve %60 ile en yüksek MS oranını oral LP'de gözlemlese de istatikselsel olarak anlamlılık saptamamışlardır [96]. Mushtaq ve ark.nın 61 LP olgusu içeren kesitsel çalışmasında ise MS oranı %29.5 iken; Eshkevari ve ark.nın çalışmasında MS oranı %58.6 olarak raporlanmıştır [86, 101]. Ying ve ark. 2020'de 1422 deneğin ve 12 çalışmayı dahil ettikleri metaanalizlerinde genel popülasyonla karşılaştırıldığında LP hastalarının yaklaşık 2 kat daha yüksek MS prevalansı gösterdiğini raporlamışlardır [102]. Literatürde dislipidemi, MS ve LP arasındaki ilişkinin heterojen saptanması çalışmalarda farklı dislipidemi ve MS tanımlamalarının kullanılması, lipit ve kan şekeri düşürücü medikasyon alımı olan hastaların ve komorbiteleri olan farklı demografik özelliklere sahip popülasyonların dahil edilip edilmediğinin net olmaması, klinik olarak LP gruplarının heterojen özelliklere sahip olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda MS prevalansını LP olgu grubunda % 65.91 ve kontrol grubunda % 40.91 olarak bulduk ve LP olgu grubu lehine istatikselsel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca LP olgularını MS varlığına göre MS yok (MS-) ve MS var (MS+) olarak alt gruplara ayırarak kendi içinde karşılaştırdık. MS+ LP grubunda MS- LP grubuna göre SKB, DKB, TG, VLDL ve PAİ düzeyleri açısından istatikselsel olarak anlamlı yükseklik saptadık. TK, LDL-K, hastalık süresi, oral mukoza şiddet skoru ortalaması MS+ grupta daha yüksek ve irisin düzeyi MS+ grupta daha düşük olsa da bu parametrelerde anlamlı fark saptayamadık. LP hastalarında MS ve dislipidemi prevalansının yüksek olmasını LP'deki kronik inflamasyon ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

MS ve obezite tanımında sıklıkla bel çevresi ile VKİ kullanılırken Yang ve ark. bel çevresi üzerinden geliştirilen bel/boy oranının MS' da VKİ ve bel çevresinden daha etkili bir tarama yöntemi olduğunu ifade etmişlerdir [103]. Hatta Savvas ve ark.nın yaptığı bir meta-analizde, bel/boy oranının kardiyometabolik risk faktörlerini yansıtmaya açısından VKİ'den daha üstün bir belirteç olduğunu saptamışlardır [104]. Mosad ve ark.nın Sudan popülasyonundan 420 denekle yaptığı çalışmada MS oranı %50 olarak saptanmıştır [87]. Ayrıca, MS hastalarında yüksek bel/boy oranı ölçülmüş olup bu antropometrik indeks artmış KVVH riski ile ilişkilendirilmiştir [87]. Çalışmamızda MS+ LP grubunda MS- LP grubuna göre VKİ'e ek olarak bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı gibi antropometrik ölçümleri anlamlı yüksek saptadık.

Toplumda sıklığı giderek artan obezite ile MS'ye bağlı komplikasyonların insidansı artmakta; iskemik kardiyomiyopati ve ateroskleroz gibi KVVH'ler ve serebrovasküler olaylar mortalite sebeplerinin ana kaynağı olarak kabul edilmektedirler [105]. 2012 yılında, Boström ve arkadaşları insan vücudunda oldukça yaygın (kalp, beyin, iskelet kası, karaciğer, böbrek, akciğer, dalak, deri ve yağ dokusu) olarak bulunan bir miyokin olan irisinin ilk kez UCP-1 ekspresyonunu artırdığını ve beyaz yağ hücrelerinin esmerleşmesini teşvik ettiğini ortaya koymuşlardır [106]. İrisinin yağ dokusu metabolizmasını etkilemesinin keşfedilmesi üzerine literatürde özellikle KVVH ve MS ile olan ilişkisi başta olmak üzere irisinin önemiyle ilgili çalışmaların artmasına olanak sağlamışlardır [106].

Literatürde irisin ve KVVH arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalara bakıldığında dolaşımdaki irisin seviyelerinin koroner arter kalsifikasyonu ilerlemesiyle ters orantılı olduğu ve KVVH risk faktörleriyle de direkt ilintili olduğu görülmüştür [107-110]. Yedi vaka kontrol çalışmasının alındığı, 867'si hasta toplam 1567 kişinin dahil edildiği bir metaanalizde koroner arter hastalığı olan hastalarda irisin düzeyinin sağlıklı kontrole göre oldukça düşük olduğu gözlenmiştir [107-110]. Literatürdeki klinik çalışmalar kronik KVVH olanlarda sağlıklı insanlara göre daha düşük saptanan irisin düzeyinin yine akut miyokard infarktüsü sonrası ilk iki günde giderek azaldığı; miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gelişenlerde infarktüse kalp yetmezliğinin eşlik etmediği hastalardan daha düşük ölçüldüğü gözlenmiştir [111, 112]. Literatürdeki son verilerden yola çıkarak, serum irisin seviyelerinin miyokard infarktüsü ve koroner arter hastalığının saptanması ile şiddetinin değerlendirilmesi açısından potansiyel bir biyobelirteç olabileceği ve hastaların obezite, DM ve insülin direnci gibi MS ile beraber giden tablolarla ilişkili olarak kategorize edilmesinde kullanılabileceği ifade edilmektedir [107-110]. Dolaşımda irisin seviyeleri daha yüksek olan hastaların, bu miyokinin daha yüksek bir sağkalım

oranı ile ilişkili olabileceği bu nedenle potansiyel pozitif prognostik bir gösterge olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir [107-110].

Serum irisin serum düzeyinin karbonhidrat-lipid metabolizması değişikliğinden etkilenmesi ve lipid paneli (TK, TG, HDL-K, LDL-K) ile arasında negatif bir korelasyon saptanması irisinin DM ve obezite gibi MS'ye eşlik edebilen tablolarda potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir [113-116]. Ahmed ve ark. DM'li 65 hastayı dahil ettiği çalışmada hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek LDL-K, TG, TG / HDL-K oranı, TK, HgbA1c, ve vücut yağ yüzdesi saptarken irisin düzeyiyle VKİ, hiperglisemi ve vücut yağ yüzdesi arasında negatif korelasyon gözlemlenmiştir; irisinin KVH başlangıcı ve seyrini görmede kullanılabilir bir biyobelirteç olabileceğini vurgulamışlardır [117]. Choi ve ark ile Liu ve ark. nın çalışmalarına göre DM'li yetişkinlerde irisin düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı saptanırken Ahmed ve ark. DM'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [117-119]. Diyabetik hastaların dahil edilmediği çalışmamızda MS+ LP grubunda HgbA1c ve AKŞ değerlerini MS-LP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptadık.

Kurdiova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre in vivo ortamda iskelet kası ve yağ dokuda FNDC5, irisin ve mRNA ekspresyonu azalırken; in vitro çalışmadan miyotüplerde FNDC5 ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır [120]. Çalışmaya göre irisinle ilgili zıt etkilerin sebebi olarak hastalardaki glukoz ve yağ asitleri dahil olmak üzere çeşitli vücut faktörlerinden etkilendiğine vurgu yapılmıştır [120]. Başta 2014'te Polyzos ve ark., 2016'da Rocha-Rodrigues ve ark., 2019'da Yin ve Xiao'nun, 2020'de Fruhbeck ve ark. nın yaptığı çalışmalar olmak üzere literatürdeki çoğu çalışma obezitede FNDC5 ve irisin seviyelerinin azaldığını göstermiştir [67, 121-124]. Yine Hou ve ark.nın 41 hipertansif ve diyabetik olmayan obez hastayla yaptığı çalışmada obez hastalarda sağlıklı kontrole karşılaştırıldığında irisini azalmış olarak saptanmıştır [125]. Daha düşük irisin seviyelerinin bağımsız olarak endotel disfonksiyonu ile ilişkili olması nedeniyle irisinin endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde görev alabileceği vurgulanmıştır [125]. Zhang ve ark.nın 1043 obez hastada serum irisin düzeylerinin yağlı karaciğer ile ilişkisini incelediği çalışmasında serum irisin seviyeleri, yağlı karaciğeri olan hastalarda, yağlı karaciğeri olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptanması üzerine irisinin, obez erişkinlerde intrahepatik trigliserit içeriği ile ters orantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır [126]. Tabak ve ark.nın 2015'teki çalışmasında her ne kadar irisin düzeyi bel çevresi, bel-kalça oranı ve VKİ gibi MS ölçümleri ile pozitif korele olsa da literatürdeki çoğu araştırmada veriler MS varlığında irisin seviyelerinin azaldığı yönünde olup, azalmış irisinin

metabolik inflamatuvar sürece etki edebileceğini düşündürmektedir [67, 127]. Ebert ve ark.nın 2016'da yaptığı çalışmada irisin yağ kitlesi, açlık kan glukozu ve dislipidemi ile negatif korele bulunurken; 2020'de Huerta-Delgado ve ark.nın pediatrik yaş grubunda yaptığı çalışmada irisin ile bel çevresi, TG düzeyi gibi bazı MS parametreleriyle ve VKİ'yle negatif korele bulunmuştur [128, 129]. Yine Yan ve ark.nın 1.115 obez Çinli yetişkinle yaptığı çalışmada MS'li deneklerde serum irisin seviyeleri önemli ölçüde azalmış saptanmıştır [130]. Azalan serum irisin seviyesi, hem artmış açlık kan glukozu hem de MS prevalansı ile anlamlı ilişkili görülerek irisinin insülin direnci ve MS'de önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır [130]. Çalışmamızda LP ve kontrol grubu genel olarak karşılaştırıldığında LP grubu lehine irisin düzeyi anlamlı düşük saptandı. Yine MS varlığına göre alt gruplara ayrıldığında da en düşük irisin düzeyi LP+MS+ grupta saptandı ve LP+MS+ gruptaki irisin seviyesinin LP-MS- gruptan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamız sonucunda hem LP'nin hem MS'nin serum irisin düzeyini düşürücü etkisi olduğu görülmüştür.

Bulur ve ark.nın 40 psöriazisli hasta ve 37 kontrolü dahil ettikleri çalışmada serum irisin ve HDL-K düzeyi hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanırken, hasta grubunda serum irisin ile serum TG, LDL-K ve PAİ düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon ve HDL-K düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır [131]. Yine hastalık şiddetini belirlemede kullanılan PAŞİ skoruyla ile serum irisin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlemlenmiş, sonuçlardan yola çıkarak hasta grubunda düşük serum irisin düzeyinin serum lipid düzeyi ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, irisinin metabolik disregülasyon ile ilişkili olarak psoriasis hastalık patogenezinde rol oynadığı yorumuna ulaşmışlardır [131]. Çalışmamızda irisin düzeyiyle hastalık süresi arasında negatif korelasyon saptandı. Bu ilişkiye göre hastalık kronikleştikçe irisin düzeyinin daha da düşeceği öngörülmektedir. Yine irisin düzeyi ile oral mukoza şiddet skoru arasında negatif korelasyon gözlemlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde, LP' de serum irisin düzeyini inceleyen, LP'de serum irisin düzeyi ve MS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. LP olgularında, MS ve KVH riskinin değerlendirilmesinde irisin düzeyi ve PAİ'nin birlikte incelendiği bir yayına da rastlanmamıştır. Çalışmamızda, olgu grubunda irisin düzeyi kontrollere göre anlamlı düşük iken PAİ kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda LP'li grupta irisin düzeyindeki düşüklüğün ve PAİ yüksekliğinin MS'nin sebep olduğu kronik inflamatuvar ortama sekonder olduğu; irisinin LP'nin MS ve KVH riski açısından PAİ gibi kullanılabilecek bağımsız bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız, LP'li olgularda serum irisin düzeyini inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca LP'li olgularda serum irisin ile MS ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

2. Çalışmamızda, LP'li olgularda MS varlığı ve PAİ değerleri kontrollere göre anlamlı yüksek; LP'li olgularda irisin düzeyi kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu durum LP'de MS ve KVH gelişme riskini artıran kronik inflamasyona yol açan inflamatuvar sitokinlerin salınımıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

3. LP'li olgularda MS ve KVH gelişme riskinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu, düşük irisin düzeyleri ve yüksek PAİ düzeylerinin olgulardaki bu riski gösterme konusunda prediktif bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle LP'li hastaların uzun süreli takiplerinde endokrinolojik ve kardiyolojik muayenelerin göz önünde bulundurulması ve özellikle riski yüksek LP hastalarında tedavi seçiminde dislipidemi yan etkisi olan tedavilerin tercih edilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

4. MS+ LP grubundaki irisin seviyesinin MS- LP grubundan daha düşük olmasını MS varlığının serum irisin seviyeleri üzerinde düşürücü etkisi olduğu şeklinde yorumlamaktayız. Yine MS+LP grubunda PAİ seviyesinin MS- LP grubundan anlamlı daha yüksek olmasından yola çıkarak MS'nin PAİ üzerinde artırıcı etkisi olduğu sonucuna varmaktayız.

5. Çalışmamızda MS+ LP olgularının VKİ'i, antropometrik ölçümleri, SKB, DKB, HgbA1c, AKŞ, TG, VLDL, PAİ düzeyleri ve dislipidemi oranı MS- LP grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ve HDL-K ortalaması ise MS- LP grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. Liken planus olgularında, MS'nin bu metabolik parametreler üzerinde etkili olduğunu saptanmıştır.

6. PAİ ile hastalık süresi arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki bulunması uzun hastalık süresine sahip LP hastalarında yüksek PAİ değeri saptanması öngörüldüğünden KVH riski açısından daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. PAİ gibi irisin de KVH belirteci olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. İrisin ile hastalık süresi arasında anlamlı negatif bir ilişki bulunması ve irisin ile oral mukoza şiddet skoru arasında zayıf negatif bir ilişki olmasından yola çıkarak hastalık süresi uzun olan bireylerde ve şiddetli oral mukoza tutulumu olan bireylerde irisin seviyeleri daha düşük olacağından MS riski açısından daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

8. LP'nin kutanöz, mukozal ve miks tutulumla giden alt tipleri ve kontrol grubunda MS varlığında irisin seviyesinin düşmesi MS varlığının LP subtipi fark etmeksizin irisin üzerinde azaltıcı etkisi olabileceğini göstermektedir. Kontrol grubunun irisin seviyelerinin bu üç LP alt tipi ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptanması LP'nin tutulum tipi fark etmeksizin tek başına irisin üzerinde azaltıcı etkisi olabileceğini göstermektedir.

9. MS varlığında ve yokluğunda LP alt tipleri ve kontrol grupları ikili gruplar halinde karşılaştırdığımızda grup çiftleri arasındaki farkların hiçbirinin anlamlı olmaması LP alt tiplerine (Kutanöz, Mukozal, Miks) inildiğinde kontrol grubuyla arasında irisin açısından fark olmadığı ve irisinin subtiplerden çok etkilenmediği sonucuna ulaşmaktayız. Her bir subtipin kendi içinde MS varlığına ve yokluğuna göre değerlendirmesinde MS varlığında irisin daha düşük bulunsa da farkların anlamlı olmaması da varılan bu sonucu destekler niteliktedir.

10. LP olgu grubunda hastalık süresi ile hastalık şiddeti parametrelerinden hastalık süresinin irisin ve PAİ değeri ile en anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Burdan yola çıkarak hastalık kronisitesinin MS ve KAH gelişimi açısından en çok dikkat edilmesi gereken değişken olduğu sonucuna ulaşmaktayız.

7. KAYNAKLAR

1. Boch, K., et al., *Lichen Planus*. Front Med (Lausanne), 2021. **8**: p. 737813.
 2. Arnold, D.L. and K. Krishnamurthy, *Lichen Planus*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Karthik Krishnamurthy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
3. Chen, X., et al., *Inflammatory cytokines and oral lichen planus: a Mendelian randomization study*. Front Immunol, 2024. **15**: p. 1332317.
 4. Arias-Santiago, S., et al., *Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(12): p. 1398-401.
 5. Aryanian, Z., et al., *High Incidence of Metabolic Syndrome Components in Lichen Planus Patients: A Prospective Cross-Sectional Study*. Int J Clin Pract, 2022. **2022**: p. 7184678.
 6. Cao, R.Y., et al., *FNDC5: A novel player in metabolism and metabolic syndrome*. Biochimie, 2019. **158**: p. 111-116.
 7. Grzeszczuk, M., P. Dzięgiel, and K. Nowińska, *The Role of FNDC5/Irisin in Cardiovascular Disease*. Cells, 2024. **13**(3).
 8. Gorouhi, F., P. Davari, and N. Fazel, *Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis*. The Scientific World Journal, 2014. **2014**.
 9. Wagner, G., C. Rose, and M.M. Sachse, *Clinical variants of lichen planus*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2013. **11**(4): p. 309-319.
 10. Weston, G. and M. Payette, *Update on lichen planus and its clinical variants*. International journal of women's dermatology, 2015. **1**(3): p. 140-149.
 11. Payeras, M.R., et al., *Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis*. Arch Oral Biol, 2013. **58**(9): p. 1057-69.
 12. Roopashree, M., et al., *Pathogenesis of oral lichen planus—a review*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2010. **39**(10): p. 729-734.
 13. Georgescu, S.R., et al., *Oxidative Stress in Cutaneous Lichen Planus-A Narrative Review*. J Clin Med, 2021. **10**(12).
 14. Rana, S., et al., *Localization of T-cell subsets in cutaneous lichen planus: an insight into pathogenetic mechanism*. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2010. **76**: p. 707.
 15. Agha-Hosseini, F., M.S. Moosavi, and H. Bahrami, *A Systematic Review of Interleukin-17 in Oral Lichen Planus: From Etiopathogenesis to Treatment*. Clin Med Res, 2023. **21**(4): p. 201-215.
 16. Pradeau, M., K. Ghoreschi, and K. Meier, *[Mucosal lichen planus—a diagnostic and therapeutic challenge]*. Dermatologie (Heidelb), 2022. **73**(9): p. 670-681.
 17. Tekin, B., F. Xie, and J.S. Lehman, *Lichen Planus: What is New in Diagnosis and Treatment?* Am J Clin Dermatol, 2024. **25**(5): p. 735-764.
 18. Lehman, J.S., M.M. Tollefson, and L.E. Gibson, *Lichen planus*. International journal of dermatology, 2009. **48**(7).
 19. Fechine, C.O.C., N.Y.S. Valente, and R. Romiti, *Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features*. An Bras Dermatol, 2022. **97**(3): p. 348-357.
 20. Obeng-Nyarko, C.N., R. Dazé, and D. Dorton, *Lichen planus pigmentosus inversus: a rare clinical variant*. J Osteopath Med, 2023. **123**(12): p. 593-594.
 21. Verma, R., et al., *Bullous lichen planus*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014. **80**(3): p. 279.
 22. Iorizzo, M., et al., *Isolated nail lichen planus: An expert consensus on treatment of the classical form*. J Am Acad Dermatol, 2020. **83**(6): p. 1717-1723.
 23. Tosti, A., et al., *Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up*. Arch Dermatol, 2001. **137**(8): p. 1027-32.

24. Chiang, C.P., et al., *Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management*. J Formos Med Assoc, 2018. **117**(9): p. 756-765.
25. Batra, M.R., S. Mohod, and P. Sawarbandhe, *Oral Lichen Planus and Its Therapeutic Approaches: A Case Report*. Cureus, 2024. **16**(6): p. e63192.
26. Alrashdan, M.S., N. Cirillo, and M. McCullough, *Oral lichen planus: a literature review and update*. Arch Dermatol Res, 2016. **308**(8): p. 539-51.
27. Eisen, D., et al., *Number V Oral lichen planus: clinical features and management*. Oral Dis, 2005. **11**(6): p. 338-49.
28. Gall, R. and I.N. Navarro-Fernandez, *Lichen Planus Erosive Form*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Inigo Navarro-Fernandez declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

29. Fox, L.P., C.J. Lightdale, and M.E. Grossman, *Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(1): p. 175-83.
30. Unnikrishnan, S.P., et al., *Disease severity scoring systems in mucosal lichen planus: A systematic review*. Oral Dis, 2023. **29**(8): p. 3136-3151.
31. Morken, C.M., et al., *Availability of a validated cutaneous lichen planus disease index: a systematic review*. Int J Dermatol, 2023. **62**(8): p. e461-e463.
32. Escudier, M., et al., *A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus*. Br J Dermatol, 2007. **157**(4): p. 765-70.
33. Whittington, C.P., et al., *Hypertrophic Lichen Planus: An Up-to-Date Review and Differential Diagnosis*. Arch Pathol Lab Med, 2024. **148**(6): p. 659-665.
34. Tziotziou, C., et al., *Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis*. J Am Acad Dermatol, 2018. **79**(5): p. 789-804.
35. Svigos, K., et al., *A Practical Approach to the Diagnosis and Management of Classic Lichen Planopilaris*. Am J Clin Dermatol, 2021. **22**(5): p. 681-692.
36. Schlosser, B.J., *Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa*. Dermatol Ther, 2010. **23**(3): p. 251-67.
37. Robles-Méndez, J.C., et al., *Lichen planus pigmentosus and its variants: review and update*. Int J Dermatol, 2018. **57**(5): p. 505-514.
38. Shavit, E., K. Hagen, and N. Shear, *Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know*. F1000Res, 2020. **9**.
39. Grover, C., G. Kharghoria, and R. Baran, *Nail lichen planus: A review of clinical presentation, diagnosis and therapy*. Ann Dermatol Venereol, 2022. **149**(3): p. 150-164.
40. Böer-Auer, A. and C. Lütgerath, *[Lichen planus: fundamentals, clinical variants, histological features, and differential diagnosis]*. Hautarzt, 2020. **71**(12): p. 1007-1021.
41. Raj, G. and M. Raj, *Oral Lichen Planus*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Mary Raj declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

42. Cox, T., J. Woodhead, and B.L. Nelson, *Reticular Oral Lichen Planus*. Head Neck Pathol, 2020. **14**(1): p. 192-194.
43. Gupta, S. and M.K. Jawanda, *Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management*. Indian journal of dermatology, 2015. **60**(3): p. 222-229.
44. Hübner, F., E.A. Langan, and A. Recke, *Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1389.
45. Kang, H., et al., *Lichen planopilaris*. Dermatol Ther, 2008. **21**(4): p. 249-56.
46. Louisy, A., E. Humbert, and M. Samimi, *Oral Lichen Planus: An Update on Diagnosis and Management*. Am J Clin Dermatol, 2024. **25**(1): p. 35-53.

47. Rotaru, D.I., et al., *Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: A Narrative Review*. Acta Clin Croat, 2020. **59**(3): p. 513-522.
48. Tziotzios, C., et al., *Lichen planus and lichenoid dermatoses: Conventional and emerging therapeutic strategies*. J Am Acad Dermatol, 2018. **79**(5): p. 807-818.
49. Atzmony, L., et al., *Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Am J Clin Dermatol, 2016. **17**(1): p. 11-22.
50. Andabak-Rogulj, A., et al., *Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus-A Narrative Review*. Dent J (Basel), 2023. **11**(1).
51. Zheng, T., et al., *Efficacy and safety of topical clobetasol propionate in comparison with alternative treatments in oral lichen planus: an updated systematic review and meta-analysis*. Front Med (Lausanne), 2024. **11**: p. 1391754.
52. Yang, H., et al., *Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016. **121**(5): p. 496-509.
53. Dunaway, S., K. Tyler, and J. Kaffenberger, *Update on treatments for erosive vulvovaginal lichen planus*. Int J Dermatol, 2020. **59**(3): p. 297-302.
54. Lepe, K., et al., *Lichen Planopilaris*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ali Nasserredin declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Hasnain Syed declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Francisco Salazar declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

55. Singal, A., V. Gaurav, and I. Kaur, *Clinical characteristics and management outcomes in isolated nail lichen planus: A retrospective case series*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2023: p. 1-7.
56. Chung, P.I., et al., *Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(8): p. 1570-5.
57. De Porrás-Carrique, T., et al., *Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis*. Oral Dis, 2023. **29**(4): p. 1382-1394.
58. Schruf, E., et al., *Lichen planus in Germany - epidemiology, treatment, and comorbidity. A retrospective claims data analysis*. J Dtsch Dermatol Ges, 2022. **20**(8): p. 1101-1110.
59. Neeland, I.J., et al., *Metabolic syndrome*. Nat Rev Dis Primers, 2024. **10**(1): p. 77.
60. McCracken, E., M. Monaghan, and S. Sreenivasan, *Pathophysiology of the metabolic syndrome*. Clin Dermatol, 2018. **36**(1): p. 14-20.
61. Silveira Rossi, J.L., et al., *Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors*. Diabetes Metab Res Rev, 2022. **38**(3): p. e3502.
62. Yousefzadeh, G., et al., *Comparing the association of two metabolic syndrome definitions, NCEP ATP III and IDF, with the risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease: An analytical cross-sectional study*. Endocrinol Diabetes Metab, 2024. **7**(1): p. e468.
63. Codazzi, V., et al., *Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents*. Endocrine, 2024. **84**(1): p. 16-28.
64. Reilly, M.P. and D.J. Rader, *The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?* Circulation, 2003. **108**(13): p. 1546-51.
65. Shen, S., et al., *The role of irisin in metabolic flexibility: Beyond adipose tissue browning*. Drug Discov Today, 2022. **27**(8): p. 2261-2267.
66. Maak, S., et al., *Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin*. Endocr Rev, 2021. **42**(4): p. 436-456.
67. Slate-Romano, J.J., N. Yano, and T.C. Zhao, *Irisin reduces inflammatory signaling pathways in inflammation-mediated metabolic syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2022. **552**: p. 111676.
68. Ma, J. and K. Chen, *The role of Irisin in multiorgan protection*. Mol Biol Rep, 2021. **48**(1): p. 763-772.

69. Zhao, R., *Irisin at the crossroads of inter-organ communications: Challenge and implications*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 989135.
70. Mahgoub, M.O., et al., *An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions*. Peptides, 2018. **104**: p. 15-23.
71. Pinho-Jr, J.D.S., et al., *Irisin and Cardiometabolic Disorders in Obesity: A Systematic Review*. Int J Inflamm, 2023. **2023**: p. 5810157.
72. Dobiášová, M. and J. Frohlich, *The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL))*. Clin Biochem, 2001. **34**(7): p. 583-8.
73. Aghamajidi, A., et al., *The attentive focus on T cell-mediated autoimmune pathogenesis of psoriasis, lichen planus and vitiligo*. Scand J Immunol, 2021. **93**(4): p. e13000.
74. Vičić, M., et al., *Comprehensive Insight into Lichen Planus Immunopathogenesis*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(3).
75. Panchal, F.H., et al., *Alterations in Lipid Metabolism and Antioxidant Status in Lichen Planus*. Indian J Dermatol, 2015. **60**(5): p. 439-44.
76. Ilves, L., et al., *Changes in Lipoprotein Particles in the Blood Serum of Patients with Lichen Planus*. Metabolites, 2023. **13**(1).
77. Ozbagcivan, O., et al., *Comparison of serum lipid parameters between patients with classic cutaneous lichen planus and oral lichen planus*. Clin Oral Investig, 2020. **24**(2): p. 719-725.
78. Dreiherr, J., J. Shapiro, and A.D. Cohen, *Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study*. Br J Dermatol, 2009. **161**(3): p. 626-9.
79. Kurgansky, D. and J.W. Burnett, *Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies*. Cutis, 1994. **54**(2): p. 108-10.
80. Lai, Y.C., Y.W. Yew, and R.A. Schwartz, *Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Int J Dermatol, 2016. **55**(5): p. e295-304.
81. Saleh, N., et al., *Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(11): p. 1507-13.
82. Arias-Santiago, S., et al., *Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus*. Am J Med, 2011. **124**(6): p. 543-8.
83. Krishnamoorthy, B., et al., *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*. J Clin Diagn Res, 2014. **8**(11): p. Zc92-5.
84. Mathur, M., et al., *Metabolic syndrome in patients with lichen planus: A case-control study*. Skin Health Dis, 2024. **4**(1): p. e315.
85. Li, K.Y., et al., *Potential relationship of dyslipidemia with dietary patterns in oral lichen planus patients-A case-control study*. J Dent Sci, 2023. **18**(4): p. 1638-1644.
86. Eshkevari, S.S., et al., *The association of cutaneous lichen planus and metabolic syndrome: A case-control study*. Journal of Skin and Stem Cell, 2016. **3**(4).
87. Mosad, A.S., et al., *Diagnostic performance using obesity and lipid-related indices and atherogenic index of plasma to predict metabolic syndrome in the adult sudanese population*. Niger J Clin Pract, 2023. **26**(5): p. 617-624.
88. Shaila, K.N., et al., *Serum Lipid Profile in Patients with Lichen Planus*. European Journal of Medical and Health Sciences, 2023. **5**(5): p. 92-95.
89. Zhang, X., et al., *Association of metabolic syndrome with atherogenic index of plasma in an urban Chinese population: A 15-year prospective study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2019. **29**(11): p. 1214-1219.
90. Cai, G., et al., *The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(37): p. e8058.
91. Niroumand, S., et al., *Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease*. Med J Islam Repub Iran, 2015. **29**: p. 240.

92. Onat, A., et al., "Atherogenic index of plasma" (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol*, 2010. **4**(2): p. 89-98.
93. Dawoud, N.M., et al., *Atherogenic Index of Plasma: A Marker for Undetectable Dyslipidaemia among Lichen Planus Patients*. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2019. **13**(1).
94. Zhan, Y., T. Xu, and X. Tan, *Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil-lymphocyte ratio*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016. **16**: p. 96.
95. Padhi, T. and Garima, *Metabolic syndrome and skin: psoriasis and beyond*. *Indian J Dermatol*, 2013. **58**(4): p. 299-305.
96. Daye, M., S.A. Temiz, and B. Isik, *The relationship between lichen planus and metabolic syndrome*. *J Cosmet Dermatol*, 2021. **20**(8): p. 2635-2639.
97. Baykal, L., et al., *Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study*. *Am J Clin Dermatol*, 2015. **16**(5): p. 439-45.
98. Daye, M., et al., *Relationship between acanthosis nigricans, acrochordon and metabolic syndrome in patients with lichen planus*. *Int J Clin Pract*, 2021. **75**(10): p. e14687.
99. Kar, B.R., M. Panda, and N. Patro, *Metabolic Derangements in Lichen Planus - A Case Control Study*. *J Clin Diagn Res*, 2016. **10**(11): p. Wc01-wc03.
100. Hashba, H., et al., *Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Lichen Planus: A Cross-sectional Study from a Tertiary Care Center*. *Indian Dermatol Online J*, 2018. **9**(5): p. 304-308.
101. Mushtaq, S., et al., *Cardiovascular and Metabolic Risk Assessment in Patients with Lichen Planus: A Tertiary Care Hospital-based Study from Northern India*. *Indian Dermatol Online J*, 2020. **11**(2): p. 158-166.
102. Ying, J., et al., *Risk of metabolic syndrome in patients with lichen planus: A systematic review and meta-analysis*. *PLoS One*, 2020. **15**(8): p. e0238005.
103. Yang, H., et al., *Waist-to-height ratio is better than body mass index and waist circumference as a screening criterion for metabolic syndrome in Han Chinese adults*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(39): p. e8192.
104. Savva, S.C., D. Lamnisos, and A.G. Kafatos, *Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis*. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2013: p. 403-419.
105. Flori, L., et al., *Hydrogen Sulfide and Irisin, Potential Allies in Ensuring Cardiovascular Health*. *Antioxidants (Basel)*, 2024. **13**(5).
106. Boström, P., et al., *A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
107. Anastasilakis, A.D., et al., *Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy*. *Metabolism*, 2017. **73**: p. 1-8.
108. Deng, W., *Association of Serum Irisin Concentrations with Presence and Severity of Coronary Artery Disease*. *Med Sci Monit*, 2016. **22**: p. 4193-4197.
109. Guo, W., B. Zhang, and X. Wang, *Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta-analysis*. *Minerva Endocrinol*, 2020. **45**(1): p. 61-69.
110. Pan, J.A., et al., *Association of Circulating Irisin Levels and the Characteristics and Prognosis of Coronary Artery Disease*. *Am J Med Sci*, 2021. **362**(1): p. 63-71.
111. Aydin, S., et al., *Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology*. *Peptides*, 2014. **56**: p. 141-5.
112. Abd El-Mottaleb, N.A., et al., *Serum irisin level in myocardial infarction patients with or without heart failure*. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019. **97**(10): p. 932-938.
113. Mancinelli, R., et al., *Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(16).

114. Saadeldin, M.K., et al., *Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: A case control study*. PLoS One, 2018. **13**(11): p. e0206761.
115. Khorasani, Z.M., et al., *The association between serum irisin levels and cardiovascular disease in diabetic patients*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2019. **13**(1): p. 786-790.
116. Fu, S. and G. Xing, *Changes in Serum Irisin Levels and Their Significance in Carotid Atherosclerosis Associated with Obesity*. Alternative Therapies in Health and Medicine, 2024: p. AT9172-AT9172.
117. Ahmed, T.M., et al., *Evaluation of serum levels of Irisin as a marker of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus*. Endocrinol Diabetes Metab, 2023. **6**(3): p. e403.
118. Choi, Y.K., et al., *Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2013. **100**(1): p. 96-101.
119. Liu, J.J., et al., *Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus*. J Diabetes Complications, 2013. **27**(4): p. 365-9.
120. Kurdiova, T., et al., *Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies*. J Physiol, 2014. **592**(5): p. 1091-107.
121. Polyzos, S.A., et al., *Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. Metabolism, 2014. **63**(2): p. 207-217.
122. Rocha-Rodrigues, S., et al., *Effects of physical exercise on myokines expression and brown adipose-like phenotype modulation in rats fed a high-fat diet*. Life sciences, 2016. **165**: p. 100-108.
123. Yin, C., et al., *Irisin as a mediator between obesity and vascular inflammation in Chinese children and adolescents*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2020. **30**(2): p. 320-329.
124. Frühbeck, G., et al., *FNDC4, a novel adipokine that reduces lipogenesis and promotes fat browning in human visceral adipocytes*. Metabolism, 2020. **108**: p. 154261.
125. Hou, N., F. Han, and X. Sun, *The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects*. Clin Endocrinol (Oxf), 2015. **83**(3): p. 339-43.
126. Zhang, H.J., et al., *Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults*. J Hepatol, 2013. **59**(3): p. 557-62.
127. Vamvini, M.T., et al., *Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans*. European journal of endocrinology, 2013. **169**(6): p. 829-834.
128. Ebert, T., et al., *Association of metabolic parameters and rs726344 in FNDC5 with serum irisin concentrations*. International Journal of Obesity, 2016. **40**(2): p. 260-265.
129. Huerta-Delgado, A.S., et al., *Serum Irisin Levels, Endothelial Dysfunction, and Inflammation in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome*. J Diabetes Res, 2020. **2020**: p. 1949415.
130. Yan, B., et al., *Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94235.
131. Bulur, I., et al., *The role of irisin in the relationship between psoriasis and insulin resistance*. G Ital Dermatol Venereol, 2018. **153**(4): p. 477-482.