

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

ORAL LİKEN PLANUS OLGULARINDA MALİGN POTANSİYELİN
MİKRONÜKLEUS TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ELİF AYYILDIZ YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

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

ORAL LİKEN PLANUS OLGULARINDA MALİGN POTANSİYELİN
MİKRONÜKLEUS TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ELİF AYYILDIZ YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MUNİSE DAYE

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, her zaman desteğini hissettiren; tez çalışmam süresince rehberliğiyle bana yol gösteren kıymetli tez danışman hocam Prof. Dr. Munise Daye'ye,

Asistanlık sürecim boyunca katkı ve destekleriyle mesleki gelişimime yön veren, bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Recep Dursun, Doç. Dr. İlkay Özer ve Doç. Dr. Selami Aykut Temiz'e

Tez çalışmama verdikleri büyük emek ve katkılarından dolayı değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Makbule Nihan Somuncu ve Dr. Öğr. Üyesi Emine Göktaş'a

Tez olgularımın toplanmasına katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Fakih Cihat Eravcı'ya,

Tezimde histopatolojik verilerinin sağlanmasına katkıda bulunan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Fahriye Kılınç'a,

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

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım ve kliniğimizdeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tez sürecime verdiği destekle çalışmama katkı sağlayan canım arkadaşım Dr. Güzde Öztürk'e,

Hayatım boyunca attığım her adımda yanımda olan, sevgisi ve desteğiyle her zaman güç veren, varlığını daima kalbimde hissettiğim canım annem başta olmak üzere; babama, ablalarım ve abime,

Sevgisi, sabrı, anlayışı ve sonsuz desteğiyle yanımda olan; varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Fatih Yiğit'e, tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Elif Ayyıldız Yiğit

Haziran 2025

ÖZET

Oral Liken Planus Olgularında Malign Potansiyelin Mikronükleus Testi ile

Değerlendirilmesi

Dr. Elif Ayyıldız Yiğit

Uzmanlık Tezi

Konya 2025

Amaç

Liken planus; mukokutanöz lezyonlarla seyreden, etyolojisi net olmayan, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Oral mukozal lezyonlarla seyreden formuna oral liken planus (OLP) adı verilir. OLP’de, kronik inflamasyon zemininde %0 ila %1,5 oranında zaman içinde malign dönüşüm görülebilmektedir. OLP zemininde en sık gelişen malignite, oral skuamöz hücreli karsinomdur (OSHK). Literatürde, OLP’de malign potansiyelin mikronükleus testi ile değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır. Ancak OLP’de malign potansiyelin, mikronükleus ve binükleus düzeyleri birlikte incelenerek değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda katılımcıların mikronükleus ve binükleus düzeyleri; basit, pratik, kolay uygulanabilen, düşük maliyetli ve non-invaziv bir yöntem olan mikronükleus testi ile değerlendirilerek, OLP olgularının OSHK’ye dönüşüm riski öngörülme çalışılmıştır. Böylece bu testte malignite riski yüksek saptanan olgulara biyopsi ile erken tanı konulması ve OSHK’ye bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya; Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi (NEÜ) Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri, klinik ve histopatolojik olarak OLP tanısı alan, tedavi almayan 28 olgu ile; Dermatoloji veya Kulak Burun Boğaz polikliniklerine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak şiddetli displazik oral lökoplaki veya OSHK tanısı alan, medikal veya cerrahi bir tedavi uygulanmayan 28 olgu dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubuna; Dermatoloji polikliniğine başvuran, yaş-cinsiyet açısından OSHK ve OLP gruplarında yer alan olgularla eşleştirilmiş, 18 yaş üstü sağlıklı bireyler dahil edildi.

Çalışmanın dışlanma kriterleri; oral mukozada başka dermatozu olanlar, başka organda malignite öyküsü bulunanlar, hamile ve emziren kadınlar, kortikosteroid, retinoid veya immünsupresif tedavi alanlar, oral çiğneme ürünü kullananlar, radyasyon ya da diğer

kanserojenlere maruz kalanlar ile çalışmaya katılma onayı veya oral sürüntü örneği vermek istemeyen bireyler olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol grubuna bunlara ek olarak, oral mukozada herhangi bir lezyonu, ek hastalığı, ilaç kullanımı, sigara-alkol kullanımı olan bireyler dahil edilmedi.

Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra; yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbiditeler ve sigara-alkol kullanımı sorgulandı. OLP olgularında bunlara ilaveten; ailede OLP varlığı, dental dolgu-kaplama varlığı, hastalık süresi, klinik tipi, yerleşim yeri ve oral mukoza hastalık şiddet skoru belirlendi. OSHK olgularında ise tümörün histopatolojik tipi, yerleşimi, grade ve evresi belirlendi.

Olguların örnekleri, oral mukozada yerleşen lezyonun üzerinden; sağlıklı kontrol grubunda ise bukkal mukozadan, tek kullanımlık, steril, künt metal spatula ile nazikçe kazınarak alındı. Elde edilen materyal, yoğunluğuna göre 3 adet temiz lama yayıldı ve 24 saat havada kurutuldu. Kuruyan preparatlar %96 etil alkolde sabitlendikten sonra sudan geçirilip tekrar havada kurutuldu. Kuruyan preparatlar, önce May-Grünwald sonra Giemsa ile boyandıktan sonra sudan geçirilip yeniden kurutuldu. Hazırlanan preparatlar, NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında konvansiyonel ışık mikroskopunda iki gözlemci tarafından değerlendirildi. Gözlemcilerde yanlılığı önlemek amacıyla, preparatların hangi gruba ait olduğu bilgisi paylaşılmadı. Her slaytta, hücre membranı sağlam, çekirdekleri net şekilde görülen toplam 1000 hücre değerlendirmeye alındı. 10x büyütmede alan tarandı, 100x büyütmede mikronükleus ve binükleusların doğruluğu değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için “SPSS for Windows version 24.0” programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada yer alan 28 OLP olgusunun 20’si kadın, 8’i erkek cinsiyetti. OLP olgularının yaş ortalaması $50,57 \pm 15,06$ yılı. Olguların ortalama hastalık süresi $43,25 \pm 53,15$ ay; oral mukoza şiddet skoru ise ortalama $18,64 \pm 8,97$ olarak hesaplandı. Olgular klinik tiplerine göre ayrıldığında; 11 olgu retiküler, 9 olgu eroziv-ülseratif, 5 olgu plak ve 1 olgu atrofik tip OLP olarak belirlendi. Olguların klinik tip, lezyon yerleşim yeri, hastalık şiddet skoru, dental dolgu/kaplama varlığı parametreleri ile mikronükleus ve binükleus düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ailede OLP varlığı, hastalık süresinin uzun olması ile mikronükleus düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı; ancak bu parametreler ile binükleus düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

OSHK veya şiddetli displazik lökoplaki tanılı 28 olgunun yer aldığı grubun 19'u erkek, 9'u kadın cinsiyetti. Olguların yaş ortalaması $56,46 \pm 10,99$ yıl; lezyon çıkışından tanı konulmasına kadar geçen süre ise ortalama $16,79 \pm 16,00$ ay olarak belirlendi. Olgular histopatolojik tanılarına göre ayrıldığında; 21 olgu geleneksel/ klasik tip OSHK, 2 olgu içsi hücreli OSHK ve 5 olgu şiddetli displazik lökoplaki tanılıydı. Olguların histopatolojik tanısı, tümör yerleşim yerleri ile mikronükleus ve binükleus düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Mikronükleus düzeyi en yüksek evre 3 ve grade 3 olgularda; binükleus düzeyi ise en yüksek evre 2 ve grade 3 olgularda saptandı. Ancak evreler ve gradeler arasında mikronükleus ve binükleus düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmadaki üç grubun mikronükleus ve binükleus düzeyleri karşılaştırıldığında, yüksekten düşüğe doğru sırasıyla OSHK, OLP ve sağlıklı kontrol grubu olarak saptandı ($p<0,05$). OSHK grubunun mikronükleus ve binükleus düzeyleri hem OLP grubundan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$). Ancak OLP ve sağlıklı kontrol grubu arasında mikronükleus ve binükleus düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç

Çalışmamızda, mikronükleus ve binükleus düzeyleri en yüksek OSHK grubunda, ardından sırasıyla OLP ve sağlıklı kontrol grubunda saptanmıştır. Ancak OLP ve sağlıklı kontrol grupları arasında mikronükleus ve binükleus düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. İstatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte; eroziv-ülseratif tip, ailede OLP öyküsü, hastalık süresinin uzunluğu, eşlik eden diyabetes mellitus ve sigara kullanımının malignite riskini arttırabileceği düşünülmüştür. Bu olguların basit, pratik, kolay uygulanabilir, hızlı sonuç veren, tekrarlanabilir ve non-invaziv bir yöntem olan mikronükleus testi ile takip edilebileceği sonucuna varılmıştır. Test sonucunda mikronükleus ve binükleus düzeyleri yüksek saptanan olgularda, erken dönemde histopatolojik incelemeyle tanı konulması, OSHK'ye bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önlenmesini mümkün kılacaktır.

Anahtar kelimeler: Binükleus, Malignite, Mikronükleus, Mikronükleus testi, Oral liken planus, Oral skuamöz hücreli karsinom

ABSTRACT

Evaluation of Malignant Potential in Oral Lichen Planus Cases Using the Micronucleus Test

Dr. Elif Ayyıldız Yiğit

Master Thesis

Konya, 2025

Objective

Lichen planus is a chronic inflammatory dermatosis of unknown etiology that presents with mucocutaneous lesions. The form involving the oral mucosa is referred to as *oral lichen planus* (OLP). In OLP, a malignant transformation may occur over time, at a rate ranging from 0% to 1.5%, typically on the basis of chronic inflammation. The most common malignancy arising in the setting of OLP is oral squamous cell carcinoma (OSCC). In the literature, several studies have evaluated the malignant potential of OLP using the micronucleus assay. However, to date, no study has assessed the malignant potential of OLP by jointly evaluating both micronucleus and binucleus levels.

In our study, the micronucleus and binucleus levels of participants were assessed using the micronucleus assay, which is a simple, practical, low-cost, non-invasive, and easily applicable method, to estimate the risk of malignant transformation of OLP into OSCC. This study aimed to enable early diagnosis through biopsy in cases with high malignant potential indicated by the test results and thereby reduce OSCC-related morbidity and mortality.

Materials and Methods

The study included 28 untreated patients aged 18 years and older who were clinically and histopathologically diagnosed with OLP and admitted to the Dermatology Outpatient Clinic of NEU Medical Faculty Hospital, as well as 28 patients who were admitted to the Dermatology or Otorhinolaryngology outpatient clinics and clinically and histopathologically diagnosed with either severe dysplastic oral leukoplakia or OSCC, with no medical or surgical treatment applied. The healthy control group consisted of individuals over the age of 18, matched with the OSCC and OLP groups in terms of age and sex, who presented to the Dermatology Outpatient Clinic and were considered systemically healthy.

The exclusion criteria of the study included individuals with other dermatoses involving the oral mucosa, a history of malignancy in another organ, pregnant or breastfeeding women, those

receiving corticosteroid, retinoid, or immunosuppressive therapy, users of oral chewing products, those exposed to radiation or other carcinogens, and individuals who did not provide informed consent or declined to give an oral mucosal smear sample. In addition to these, individuals in the healthy control group were excluded if they had any oral mucosal lesions, systemic diseases, medication use, or tobacco/alcohol consumption.

After obtaining informed consent from the participants, data on age, sex, presence of comorbid diseases, and tobacco and alcohol use were recorded. In addition to these, for patients with OLP, the presence of OLP in the family, presence of dental fillings or prosthetic restorations, disease duration, clinical type, lesion location, and oral mucosal disease severity score were determined. For OSCC cases, the histopathological type, location, grade, and stage of the tumor were recorded.

Samples were collected by gently scraping the surface of the lesion on the oral mucosa in the patient groups, and from the buccal mucosa in the healthy control group, using a single-use, sterile, blunt metal spatula. The collected material was spread onto three clean glass slides depending on sample density and allowed to air-dry for 24 hours. The dried smears were then fixed in 96% ethyl alcohol, rinsed with distilled water, and air-dried again. Subsequently, the slides were stained first with May-Grünwald and then with Giemsa stain, rinsed again, and left to dry.

The prepared slides were evaluated under a conventional light microscope by two independent observers at the Medical Genetics Laboratory of NEU Medical Faculty Hospital. To prevent observer bias, information regarding group allocation was not disclosed to the evaluators. On each slide, a total of 1,000 cells with intact membranes and clearly visible nuclei were examined. The slides were initially scanned at 10× magnification, and the accuracy of micronucleus and binucleated cell identification was confirmed at 100× magnification. Statistical analysis of the collected data was performed using SPSS for Windows, version 24.0.

Results

Of the 28 OLP cases included in the study, 20 were female and 8 were male. The mean age of the OLP group was 50.57 ± 15.06 years. The mean disease duration was calculated as 43.25 ± 53.15 months, and the mean oral mucosal severity score was 18.64 ± 8.97 . Based on clinical subtype, 11 patients had reticular, 9 had erosive-ulcerative, 5 had plaque-type, and 1 had atrophic-type OLP. No statistically significant relationship was found between micronucleus and binucleus levels and the parameters of clinical type, lesion location, disease severity score,

or presence of dental fillings/crowns ($p > 0.05$). Although no significant correlation was found between micronucleus levels and family history of OLP or longer disease duration, a statistically significant positive correlation was observed between these parameters and binucleus levels ($p < 0.05$).

In the group consisting of 28 patients diagnosed with OSCC or severe dysplastic leukoplakia, 19 were male and 9 were female. The mean age was 56.46 ± 10.99 years, and the average time from lesion onset to diagnosis was 16.79 ± 16.00 months. Histopathological classification revealed that 21 cases were conventional/classical-type OSCC, 2 were spindle cell-type OSCC, and 5 were diagnosed with severe dysplastic leukoplakia. No statistically significant relationship was found between histopathological diagnosis, tumor location, and micronucleus or binucleus levels ($p > 0.05$). The highest micronucleus levels were observed in stage 3 and grade 3 cases, while the highest binucleus levels were observed in stage 2 and grade 3 cases. However, no statistically significant differences in micronucleus or binucleus levels were found among different tumor stages or grades ($p > 0.05$).

When micronucleus and binucleus levels were compared across the three groups, the levels were found to decrease in the order of OSCC, OLP, and healthy control group ($p < 0.05$). The OSCC group showed significantly higher micronucleus and binucleus levels than both the OLP and healthy control groups ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was found between the OLP and healthy control groups in terms of micronucleus or binucleus levels ($p > 0.05$).

Conclusion

In our study, the highest levels of micronucleus and binucleus were observed in the OSCC group, followed by the OLP and healthy control groups, respectively. However, no statistically significant difference was found between the OLP and healthy control groups in terms of micronucleus and binucleus levels. Although not statistically significant, factors such as the erosive-ulcerative clinical subtype, a family history of OLP, longer disease duration, coexisting diabetes mellitus, and smoking were considered to potentially increase the risk of malignant transformation. It was concluded that such cases could be monitored using the micronucleus test, which is a simple, practical, easily applicable, rapid, reproducible, and non-invasive method. In patients with high levels of micronucleus and binucleus, early diagnosis through histopathological examination may help prevent morbidity and mortality associated with OSCC.

Keywords: Binucleus, Malignancy, Micronucleus, Micronucleus assay, Oral lichen planus, Oral squamous cell carcinoma

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMA VE SİMGELER	xiii
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. Etiyopatogenez	3
2.1.4. Klinik Bulgular	5
2.1.5. Histopatoloji	12
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	13
2.1.7. Tedavi	15
2.1.8. Liken Planus ile Malignite İlişkisi	19
2.2. Oral Skuamöz Hücreli Karsinom	20
2.3. Karsinogenez Sürecinde Genetik Değişiklikler.....	23
2.3.1. Mikronükleus oluşumu.....	24
2.3.2. Diğer nükleer anomaliler.....	25
2.3.3. Mikronükleus Testi ve Klinik Kullanımı.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma Tasarımı.....	30

3.2. Hasta Seçimi.....	30
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	30
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	31
3.2.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler.....	32
3.3. Oral Sürüntü Materyalinin Elde Edilmesi.....	32
3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Aletler.....	32
3.5. Preparatların Hazırlanması.....	32
3.6. Preparatların değerlendirilmesi.....	33
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR.....	50

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Escudier ve arkadaşlarının oral mukoza hastalık şiddeti skora sistemi

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü epitel displazi kriterleri (2017)

Tablo 3. Liken planus ayırıcı tanıları

Tablo 4. Oral kavite kanserlerinin prognostik evrelemesi

Tablo 5. Lenfositler baz alınarak oluşturulan mikronükleus kriterleri

Tablo 6. Oral mukozal epitel hücreleri için mikronükleus kriterleri

Tablo 7. Mikronükleusla karışan yapıların ayırıcı tanısı

Tablo 8. Binükleus değerlendirme kriterleri

Tablo 9. Grupların yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanımı ve eşlik eden komorbidite dağılımları

Tablo 10. OSHK, OLP ve sağlıklı kontrol grupları arasında mikronükleus ve binükleus düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 11. OSHK olgularının histopatolojik tanı, grade ve evrelerine göre mikronükleus ve binükleus düzeyleri

Tablo 12. OLP klinik tiplerine göre oral mukoza hastalık şiddet skoru, mikronükleus ve binükleus düzeylerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Karsinogenez basamakları

Şekil 2. Klastojen ve anojen ajanlar tarafından uyarılan hücrelerde mikronükleus gelişimi

Şekil 3A. Sitokalazin-B ajanının sitokinezi engellemesi sonucu binükleus oluşumu **3B.** Sitokalazin-B ajanı etkisiyle nükleositoplazmik köprülü binükleus oluşumu

Şekil 4A. Oral mukoza epiteli katmanları (i) Stratum superficiale (ii) Stratum spinosum (iii) Stratum bazale (iv) Dermal papilla (v) Lamina propria **4B.** Bazal tabakada oluşan mikronükleuslu hücrelerin süperfisyel tabakaya göçü

Şekil 5A. 100x büyütmede hücre sayımına dahil edilen hücre örneği **5B.** 100x büyütmede sayıma dahil edilmeyen hücre kümesi

Şekil 6A. 10x büyütmedeki preparat görüntüsü **6B.** Preparatın 100x büyütmedeki görüntüsünde yer alan geniş sitoplazmalı, tek nükleuslu normal keratinositler

Şekil 7A. Diş etinde eroziv plakları olan OLP olgusu.

B. Aynı olgunun sağ bukkal mukozasında beyaz retiküler plaklar.

C. Sağ bukkal mukozadaki lezyonun H&E ile boyanmış 200x büyütmedeki histopatolojik görüntüsü (kırmızı ok: yüzey epitelinde parakeratoz; sarı ok: hafif hipergranüloz; yeşil ok: dermoepidermal bileşkede bant tarzında lenfositik infiltrasyon; siyah ok: bazal vakuolizasyon nedeniyle epitel altında oluşan boşluklar)

D. Olgunun sitolojik preparatında 100x büyütmede nükleositoplazmik köprülü mikronükleus oluşumu.

E. Olgunun sitolojik preparatında 100x büyütmede binükleus oluşumu.

Şekil 8A. OSHK tanımlı olgunun dil anterior yerleşimli, indüre, ülseratif kitle

B. Dildeki kitlenin H&E ile boyanmış 100x büyütmede histopatolojik görüntüsü (kırmızı ok: displastik değişiklikler gösteren yüzey epiteli, sarı ok: epitel altında keratin materyal üreten atipik skuamöz hücrelerin oluşturduğu tümör infiltrasyonu)

C. B'deki sarı okla işaretli alanın 200x büyütmede yakından görüntüsü

D. Olgunun 100x büyütmede sitolojik preparatında mikronükleus içeren bir hücre

E. Olgunun 100x büyütmede sitolojik preparatında mikronükleus ve binükleus içeren morfolojisi bozulmuş bir hücre

Şekil 9A. Tek nükleus, binükleus ve trinükleus içeren hücreler **9B.** Trinükleus içeren morfolojisi bozulmuş hücre **9C ve 9D.** Binükleus ve polimikronükleus içeren morfolojisi bozulmuş atipik hücreler

KISALTMAVE SİMGELER

Bcl-2: B hücre lenfoma-2

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

C: Kompleman

CCND1: G1/S-spesifik siklin D1

CD: Cluster of differentiation

DM: Diyabetes mellitus

DİF: Direkt immünlüresan testi

Doç. Dr.: Doçent Doktor

Dr. Öğr. Üyesi: Doktor Öğretim Üyesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr virüsü

EGFR: Epiteyal Büyüme Faktör Reseptör

Er: YAG: Erbiyum katkılı itriyum-alüminyum-garnet

γ : Gama

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüs

H&E: Hemotoksilen- Eozin

HHV-7: İnsan Herpes virüsü 7

HLA: İnsan lökosit antijen

HPV: İnsan Papilloma virüsü

HT: Hipertansiyon

IFN: İnterferon

Ig: İmmunoglobülin

IL: İnterlökin

KAH: Koroner arter hastalığı

kg: Kilogram

LP: Liken planus

Mg: Miligram

NEÜ: Necmettin Erbakan Üniversitesi

OLP: Oral liken planus

Ort: Ortalama

OSHK: Oral skuamöz hücreli karsinom

Prof. Dr.: Profesör Doktor

PUVA: Psoralen ile birlikte UVA

PD-L: Programlanmış ölüm ligandı

TNF: Tümör nekrozis faktör

UVA1: Ultraviyole A1

UV: Ultraviyole

UVB: Ultraviyole B

VZV: Varisella-Zoster virüsü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus; deri, mukozalar, kıl folikülleri ve tırnakları tutabilen, etyolojisi net olarak bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Patogenezi net olmamakla birlikte, farklı ajanların keratinosit antijenlerinin açığa çıkmasına neden olarak hücrel immün yanıtı aktifleştirdiği düşünülmektedir. Liken planusun görülme prevalansı %0,14 ile %1,27 arasında olup, sıklıkla 30-60 yaş arasındaki yetişkinleri etkilemektedir. Hastalığın oral mukozal lezyonlarla seyreden formu OLP olarak adlandırılmaktadır (1-5).

Oral liken planusta kronik inflamasyon zemininde çeşitli genlerin aktivasyonu, hücrelerin anormal çoğalmasına ve apoptozdan kaçmasına yol açmaktadır. Bu durum, genomik instabiliteye sebep olarak hücrelerde onkojenik mutasyonların oluşumuna sebep olmaktadır. Ortamdaki inflamatuvar infiltratta bulunan serbest radikaller de bu mutasyonlara katkı sağlamaktadır. Oluşan mutasyonların zamanla çoğalarak birikmesi, dokunun malign transformasyonuna zemin hazırlamaktadır. OLP'nin malign transformasyon oranı genellikle %0 ile %1,5 arasında değişmekle birlikte, bazı durumlarda bu oran %6'ya kadar yükselbilmektedir. Bu zeminde en sık gelişen tümör OSHK'dir (6-8).

Son yıllarda, oral premalign bozuklukların malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde mikronükleus testi, önemli bir sitogenetik biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Non-invaziv bir yöntem olan bu testte, sürüntü yöntemiyle elde edilen oral mukoza epitel hücrelerinde nükleer anomaliler tespit edilebilmektedir. Böylece, karsinogenez sürecinin en erken değişiklikleri saptanarak dokunun malignite potansiyeli öngörülebilmektedir (9-11).

Literatürde, OLP olgularının malignite potansiyelini mikronükleus testi ile diğer oral premalign bozukluklardan bağımsız olarak değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (12,13). Bununla birlikte, literatürde OLP olgularında mikronükleus testi ile mikronükleus ve binükleus düzeylerini birlikte inceleyerek malignite potansiyelini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu testin basit, hızlı, tekrarlanabilir, düşük maliyetli ve non-invaziv özellikleri sayesinde; OLP olgularının rutin takibinde, tedaviye dirençli lezyonların varlığında, şüpheli lezyonel değişikliklerin değerlendirilmesinde, malign-benign lezyon ayrımında ve biyopsi gibi invaziv işlemlerin yapılamadığı durumlarda klinisyene yardımcı bir değerlendirme aracı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, test sonucunda malignite riski yüksek saptanan olgulara yönelik tanı ve tedavi planının erken dönemde oluşturulmasıyla, olası malign dönüşümün önlenmesine önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Liken Planus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Liken planus (LP); deri, deri ekleri ve mukozaları tutan, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. İlk defa 1869 yılında, Erasmus Wilson tarafından Yunanca ağaç yosunu anlamına gelen "leichen" ve Latince düz anlamına gelen "planus" kelimelerinin birleştirilmesiyle tanımlanmıştır (14). LP, deri ve mukozaları birlikte tutabildiği gibi, izole deri veya mukoza tutulumu ile de seyredilmektedir. Oral mukoza lezyonları ile seyreden formu, oral liken planus olarak adlandırılmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Liken planus prevalansı, coğrafi ve ırksal farklılıklar göstermekle birlikte dünya genelinde %0,14 ile %1,27 arasındadır (1). Kutanöz LP'li hastaların 2/3'ünde oral mukoza tutulumu eşlik ederken, tüm LP hastalarının 1/4'ünde yalnızca oral mukoza tutulumu görülmektedir (15). LP, her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte sıklıkla 30-60 yaş arası yetişkinleri etkilemektedir. Pediatrik yaş grubunda nadir olup, tüm LP hastalarının %5'inden azını oluşturmaktadır. Kutanöz LP, kadın ve erkek cinsiyette eşit oranda görülürken, OLP'li hastaların %60 ila %75'i kadındır (2). LP'li hastaların yaklaşık %10'unda birinci derece akrabalarda hastalık görülebilir, bu durum; daha erken başlangıç, daha sık mukoza tutulumu ve nüks ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde HLA-DR1 ilişkili kutanöz LP; HLA-DR6 ve 3p14-3q13 kromozom mutasyonu ile ilişkili ailevi OLP vakaları bulunmaktadır. Ancak genetik yatkınlık ve LP arasındaki bağlantıyı ortaya koymak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (16,17).

2.1.3. Etiyopatogenez

Liken planusun etiyopatogenezini tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli endojen ve eksojen antijenik uyarılara karşı hücreli immünitinin rol oynadığı, bazal keratinositlerin hedef alındığı bir süreç olarak kabul edilmektedir. Hastalık etiyopatogenezinde; çeşitli indükleyici faktörler aracılığıyla bazal keratinositlerden antijen serbestleşmesi veya keratinositteki bir proteine (self-peptit veya ısı şok proteini) karşı self toleransın kaybı yer almaktadır (18).

Temelde patogeneizde, T hücre aracılı immün yanıt yer almaktadır. Dermiste CD4-pozitif T-helper hücreleri ile hasarlı bazal keratinositlerin yakınında CD8-pozitif T-sitotoksik hücrelerinin varlığı saptanmıştır (19).

Antijenler; epidermisteki keratinositler, Langerhans hücreleri ve CD4-pozitif T-helper hücreleri tarafından Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (The Major Histocompatibility Complex, MHC) sınıf 1 ve 2 aracılığıyla lenfositlere sunulmaktadır. Bunun sonucunda, CD8-pozitif T-sitotoksik hücreleri aktifleşmektedir. Ayrıca, CD4-pozitif T-helper hücreleri tarafından ortama salınan interlökin (IL)-2, IL-4, IL-10 ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinler de lenfositlerin aktivasyonunu destekleyip, oligoklonal çoğalmasını sağlamaktadır (19). Aktive olan CD8-pozitif T-sitotoksik hücreleri tarafından salınan granzim-B, TNF-alfa ve keratinositlerle arasındaki Fas-Fas Ligand etkileşimleri; bazal keratinositlerde apoptoza yol açan başlıca mekanizmalardır (20).

IFN- γ ; interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak, dermo-epidermal bileşkeye daha fazla lenfositin göç etmesini sağlamaktadır. Bu durum, inflamasyonda kısır döngü oluşturarak hastalığın kronikleşmesine yol açmaktadır (19).

Bununla birlikte; mast hücrelerinin degranülasyonu, matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ve ortamdaki CC kemokin ligandı 5 (CCL5 veya RANTES) gibi çeşitli kemokinler de inflamasyona katkıda bulunan spesifik olmayan mekanizmalardır (21).

İmmüitenin baskılanmasında önemli rol oynayan düzenleyici T lenfositlerde de defekt olması sebebiyle, inflamasyonun kontrol altına alınamadığı ve kronikleştiği düşünülmektedir (22).

Oral liken planusta; kronik inflamasyon zemininde CCND1 (G1/S-spesifik siklin D1) gen aktivasyonu, EGFR (Epitelyal Büyüme Faktör Reseptör) proteininin artan ekspresyonu hiperproliferasyonu uyarmaktadır. Bcl-2 (B hücre lenfoma- 2) ve PD-L (Programlanmış ölüm ligandı) gibi proteinlerin artan ekspresyonu ise epitel hücrelerinin apoptozdan kaçmasını kolaylaştırmaktadır. Bu olaylar, genomik instabiliteye neden olarak hücrelerde onkojenik mutasyonların oluşumunu tetiklemektedir. Bununla birlikte; inflamatuvar infiltrattan salınan siklooksijenaz-2, serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin de onkojenik mutasyonları tetiklediği düşünülmektedir. Malign transformasyonla ilgili yapılan genetik varyasyon çalışmalarında; OLP'de 3p, 9p ve 17p'de kromozom instabilitesi ve kromozom 9 monozomisi bildirilmiştir. Bu bulgular da yukarıdaki mekanizmayı desteklemektedir (8,23,24). Özellikle eroziv-ülseratif tip OLP'de, normal mukozaya kıyasla CD34 aşırı ekspresyonu anjiyogenez potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca Claudin-1, Claudin-4 ve E-kaderin

düzeylerinin normal mukozaya göre azalması, malign hücrelerin invazyon ve metastaz potansiyelinin yüksek olduğunu düşündürmektedir (25,26).

Liken planus etiyojisinde; diş materyalleri, ilaçlar, bakteri ve virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar, stres, alışkanlıklar, travma, diyabet ve hipertansiyon gibi komorbid hastalıklar, otoimmünite, genetik zemin gibi çok sayıda faktör yer almaktadır (4,27,28).

Diş hekimliğinde yaygın kullanılan; gümüş, amalgam, altın, kobalt, paladyum, krom gibi metaller ve kompozit gibi metal olmayan restorasyon materyalleri kontakt duyarlılık yoluyla oral mukoza temas bölgesinde veya yakınında LP oluşumuna yol açabilmektedir (14,28).

Uzak Doğu'da sık görülen areka cevizi ve betel çiğneme alışkanlıklarına bağlı olarak da mukozal liken planus tetiklenebilmektedir. Ayrıca literatürde bazı gıda katkı maddeleriyle ilişkili OLP; metakrilik asit esterleri, dimetilfumarat gibi kimyasallara temasla ilişkilendirilen kutanöz LP vakaları da bulunmaktadır (28–33).

Antihipertansifler (beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler), antimalaryaller, antibiyotikler, antidiyabetikler, fosfodiesteraz (PD)-1 inhibitörleri, TNF- α inhibitörleri ve dupilumab gibi çeşitli biyolojik ajanlar da liken planus veya likenoid ilaç erüpsiyonlarını indükleyen ilaçlar arasında yer almaktadır (34–36).

Liken planus ile ilişkili olduğu bilinen viral patojenlerden Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonlu hastalarda OLP sekiz kat; OLP'li hastalarda ise HCV enfeksiyonu, genel popülasyona göre altı kat daha yüksek saptanmıştır (37). HCV'nin LP gelişiminde rolü net olmamakla birlikte; lezyonlarda virüse özgü CD8+ T lenfositler bulunması, viral bileşenlerin konak bağışıklık yanıt düzensizliğine yol açarak hastalığa neden olduğunu düşündürmektedir (38).

Liken planusla ilişkili diğer viral ajanlar; İnsan Herpes virüsü 7 (HHV-7), Hepatit B virüsü (HBV), Varisella-Zoster virüsü (VZV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV), İnsan Papilloma virüsü (HPV) virüsleridir (39).

Yapılan bir çalışmada; OLP'li hastaların tükürük incelemelerinde sağlıklı kontrollere kıyasla Candida, Aspergillus, Alternarium, Solobacterium, Fusobacterium, Porphyromonas ve Prevotella yoğunluğunun daha yüksek; Streptokok, Aktinobakter ve Firmicutes yoğunluğunun ise daha düşük olduğu saptanmıştır (40). Bu bulgular; oral mukozadaki bakteriyel ve fungal mikrobiyom bileşimindeki dengesizliklerin, immün sistem disregülasyonu ile LP'ye neden olabildiğini göstermektedir (39,40).

Stresle birlikte salınan nöroendokrin hormonlar, T helper 1 ve T helper 2 sitokinleri arasındaki dengenin bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum, otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara zemin oluşturabilmektedir (16,41). Yapılan çalışmalarda, OLP'li hastaların sağlıklı bireylere kıyasla tükürüklerinde daha yüksek kortizol seviyeleri bulunmuştur. Bununla ilişkili olarak, olgularda daha yüksek stres, depresyon ve anksiyete saptanmıştır (16). Stres, LP'de başlatıcı ve/veya alevlendirici olabilmektedir. Ayrıca LP'de depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik morbiditelere yol açarak yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilmektedir (41).

Liken planus ile ilişkili sistemik hastalıklar arasında; diyabetes mellitus, hipertansiyon, ülseratif kolit, çölyak ve Crohn hastalığı yer almaktadır. Literatürde; meme kanseri, metastatik adenokarsinom, timoma, non-hodgkin lenfoma ile ilişkili mukozal veya kutanöz LP vakaları bulunmaktadır (27,28). Malignite ile ilişkili LP, klinikte en sık büllöz LP veya liken planus-pemfigoides şeklinde görülse de bazen paraneoplastik pemfigusu taklit edebilmektedir (28).

2.1.4. Klinik Bulgular

Kutanöz Liken Planus

Kutanöz liken planus; menekşe-mor renkli, parlak, poligonal, pruritik, düz yüzeyle papül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonların yüzeyinde genellikle "Wickham striaları" adı verilen beyaz retiküler çizgiler bulunmaktadır. Papül ve plaklar bir bölgede lokalize kalabilir veya vücuda egzantematöz şekilde dağılabilmektedirler (3,42).

Genellikle kaşıma gibi mekanik travma, termal veya UV (ultraviyole) hasardan 1-2 hafta sonra yeni lezyonlar çıkmasıyla karakterize olan Köbner fenomeni, LP'de pozitifdir. Bu durum, akut evrede sıklıkla hastalığın alevlenmesine yol açmaktadır (3,42,43). Hastalığın predileksiyon yerleri; el bilekleri ve ön kolun volar yüzü olmak üzere üst ekstremiteler; özellikle bacakların ekstansör yüzü olmak üzere alt ekstremiteler, gövde ve lomber bölgedir. Bu formda yüz genellikle tutulmamaktadır (43).

LP lezyonlarının, vücuttaki dağılımı ve morfolojisine göre farklı klinik alt tipleri mevcuttur:

Hipertrofik Liken Planus: Genellikle alt ekstremiteler pretibial bölge ve ayak bileklerinde, daha nadir olarak da gövde ve kollarda yerleşen; simetrik kırmızı-kahverengi, verrüköz veya hiperkeratotik, sert, indure papül ve plaklardan oluşmaktadır. Plaklar genellikle çok kaşıntılıdır ve klasik LP'ye kıyasla daha kronik seyretmektedir. Bu durum kronik inflamasyon zemininde lezyon üzerinden skuamöz hücreli karsinom gelişimine yol açabilmektedir (44).

Anüler Liken Planus: Genellikle eritemli-mor, halkasal görünümlü; ortası atrofik olabilen, kenarları kabarık, likenoid plaklardan oluşmaktadır. Başlıca penis ve skrotumda yerleşmekle birlikte, aksilla, inguinal bölge daha nadiren gövde ve ekstremitelerde görülebilmektedir. Çoğunlukla asemptomatiktir fakat bazen kaşıntıya neden olabilmektedir (45).

Atrofik Liken Planus: Genellikle bacaklarda yerleşen, merkezi atrofik, oval şekilli, kahverengi- mor papül ve plaklardan oluşan nadir görülen bir formdur. Ayrı bir klinik varyant mı yoksa hipertrofik liken planus veya anüler liken planus gibi diğer formların son evresi mi olduğu bilinmemektedir (4,42).

Liken Planus Pigmentozus: Genellikle koyu tenli bireylerde yüz, boyun, üst ekstremiteler gibi güneşe maruz kalan bölgelerde ve intertrijinöz alanlarda yerleşen, asemptomatik, gri-kahverengi veya mor renkli yama ve plaklarla karakterizedir (44). Lezyonlar genellikle diffüz, perifoliküler ve lineer yerleşmektedir. Nadiren de Blaschko çizgilerini veya damar traselerini takip edebilmektedir (42,46).

Aktinik Liken Planus: Genellikle tropik ve subtropik bölgelerde, koyu tenli çocuklar ve genç yetişkinlerin yüz, eller ve ön kollar gibi güneşe maruz kalan bölgelerinde yerleşmektedir. Lezyonlar; anüler, eritemli-kahverengi atrofi veya atrofisiz yama ve plaklarla karakterize olup genellikle asemptomatiktir. İlkbahar- yaz aylarında ortaya çıkan hastalık, güneş maruziyetinin azaldığı kış aylarında remisyona girmektedir (44).

Lineer/ Zosteriform Liken Planus: Köbner fenomeniyle oluşmaksızın, başlangıcından itibaren Blaschko çizgilerini veya bir dermatomu takip eden, lineer, mor renkli papüllerden oluşan nadir bir formdur (44,45). Lezyonlar genellikle kaşıntılı olup vücudun herhangi bir bölgesinde, tek taraflı yerleşmektedir (44).

İnverse Liken Planus: Aksilla, inguinal bölge, gluteal kıvrım ve meme altı gibi intertriginöz bölgeleri tutan; bölgenin oklüzyonu sebebiyle sınırları belirsiz, hafif likenifiye, eritematöz yama ve plaklardan oluşmaktadır (3,42,44).

Akut Egzantematöz/ Erüptif Liken Planus: Sıklıkla gövde ve ekstremitelerde aniden ortaya çıkan, hızla yayılan eritemli, mor-menekşe renkli makül ve papüllerden oluşmaktadır. Nadiren mukozaları da tutabilmektedir (44).

Büllöz Liken Planus: Şiddetli inflamasyona sekonder, var olan lezyonun üzerinde veya yakınında bül gelişmesiyle karakterize nadir görülen bir formdur. Başlıca alt ekstremiteler ve oral mukozada görülmekle birlikte vücudun herhangi bir bölgesini de etkileyebilmektedir (47).

Liken Planus Pemfigoides (LPP): Likenoid inflamasyon, bazal membran antijenlerinin açığa çıkmasına yol açmaktadır. Bunun da otoimmün yanıtı tetikleyerek LPP'ye neden olduğu düşünülmektedir. LPP'de, dolaşımda tip XVII kolajene (COL17, BPAG2; BP180) karşı gelişen otoantikolar tespit edilmiştir (4,48). Likenoid lezyonların gelişiminden sonra sadece lezyonlu bölgelerde değil, etkilenmemiş bölgelerde de bül gelişebilmektedir. Bu özelliğiyle, büllöz liken planustan ayrılmaktadır. Lezyonlar çoğunlukla ekstremitelerde, daha nadiren de gövdede yerleşmektedir (42,48). Klinik, histopatolojik ve immünfloresan bulguları büllöz pemfigoide benzemekle birlikte farklı bir otoimmün büllöz dermatoz olarak kabul edilmektedir (48).

Foliküler Liken Planus/Liken Pilonopilaris

Lenfositik inflamasyon, kılın istmus seviyesinde folikül germ hücrelerine hasar vermektedir. Bu hasar sonucunda skatrisyel alopesinin geliştiği LP tipidir. Klasik tip, frontal fibrozan alopesi ve Graham-Little-Piccardi-Lassueur sendromu olmak üzere üç varyantı bulunmaktadır. Klasik tip; başta skalp olmak üzere aksilla, inguinal bölge, sakrum ve ekstremitte fleksuralarını tutmaktadır. Dermoskopisinde; perifoliküler eritem, hiperkeratoz ve hiperpigmentasyonun eşlik ettiği, foliküler açıklıkların kaybolduğu skatrisyel alopesi bulguları görülmektedir (49).

Frontal fibrozan alopesi; sıklıkla orta yaş kadınlarda, frontal saç çizgisinden itibaren ilerleyen, bant tarzı skatrisyel alopesiyle karakterizedir. Bu tabloya yüzde vellus kılların tutulumuna bağlı, deri renginde papüller ve kaş alopesisi eşlik edebilmektedir (49,50). Graham-Little-Piccardi-Lassueur sendromunda ise; skalpte skatrisyel alopesi, aksilla ve pubik bölgede skatrisyel olmayan alopesi, gövde ve ekstremitelerde likenoid papüller görülmektedir (42,44,49).

Tırnak Liken Planusu

Yetişkin LP hastalarının yaklaşık %10'unda tırnak tutulumu görülmektedir. Tırnak LP'si, başlıca erkek cinsiyeti etkilemektedir. El tırnaklarını ayak tırnaklarına göre daha sık tutmaktadır (3,4). Tırnak matrisinin tutulumuyla; tırnak plağında incelme, dikey sırtlanma, lunulada eritem ve dorsal pterijyum bulguları görülmektedir. En karakteristik bulgusu olan dorsal pterijyum, tırnak matriksinin germinatif bileşenindeki geri dönüşsüz hasar sonucu gelişmektedir. Bu durum, şiddetli vakalarda anonişi ile sonuçlanmaktadır (4,51). Tırnak yatağının tutulumuna bağlı; onikoliz, longitudinal melanonişi, tırnak yatağında atrofi, eritem, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji gibi bulgular görülmektedir (51). Yirmi tırnak distrofisinde ise el ve ayak tırnaklarının tümü zımpara kâğıdı görünümü (trakionişi) almaktadır. Bu LP tipi, pediatrik yaş grubunda daha sık görülmektedir (3).

Mukozal Liken Planus

Mukozal LP, sıklıkla oral mukozayı tutmakla birlikte özofagus, anal mukoza, larinks, konjonktiva, kornea, penis, vulva ve vajinal bölgeleri de etkileyebilmektedir. Kutanöz LP'nin aksine mukozal lezyonlar, daha kronik ve tekrarlama eğilimindedir (4).

Oral Liken Planus

Oral liken planus klinik morfolojisine göre; retiküler, eroziv- ülseratif, papüller, plak benzeri, atrofik ve büllöz olmak üzere altı alt tipe ayrılmaktadır. Bir ya da birkaç tip birlikte görülebilmektedir veya zamanla tipler arasında geçiş olabilmektedir (52).

Retiküler tip, en sık görülen alt tip olup genellikle asemptomatiktir. Lezyonlar, Wickham striaları olarak bilinen, eritematöz sınırlı ve iç içe geçen ağ benzeri beyaz keratolitik çizgilerden oluşmaktadır. Başta bukkal mukoza olmak üzere; mukobukkal fold, gingiva, daha nadiren de dil, damak ve dudaklarda bilateral yerleşmektedir (52). Lezyonlar %41 oranında regrese olabilirken bazen de eroziv-ülseratif tip gibi daha şiddetli alt tiplere ilerleyebilmektedir (5,53).

Eroziv-ülseratif tip, en sık ikinci oral mukoza tutulum tipidir. Düzensiz kenarlı, hafif çökük ülser ve erozyonlar ile karakterize olup genellikle retiküler beyaz keratolitik çizgilerle çevrilidir. Ülserlerin üzerinde genellikle fibrinöz plak veya psödömembran bulunmaktadır (5). Lezyonlar genellikle bukkal mukoza, labial mukoza, dil veya vermilion sınırında, bilateral ve simetrik yerleşmektedir (5,54). Hastaların yaklaşık dörtte birinde, diş etinde eritem, ödem, erozyon, deskuamasyon ile karakterize deskuamatif gingivitis tablosu görülmektedir (4,55). Eroziv LP; epizodik ağrı, yanma, kanama, oral alımda zorluk, kilo kaybı ve depresyona kadar değişen semptomlara yol açmaktadır (54,56). Diş fırçalama gibi travmalar, Köbnerizasyona neden olarak yeni erozyon ve ülserlerin gelişimine yol açmaktadır (54). Bazı hastalarda tekrarlayan ataklarla hastalık kronikleşirken, bazılarında ise uzun süreli remisyon görülebilmektedir. Lezyonlar geriledikten sonra yerlerinde hiperpigmentasyon ve skar bırakmaktadır (54).

Atrofik tip, ileri yaş hastalarda yaygın görülmektedir. Periferinde ince beyaz keratolitik çizgiler bulunan, eritemli zeminde atrofik plaklarla karakterizedir. Öncelikle ikinci ve üçüncü molar dişlere bitişik posteroinferior gingiva ve bukkal mukozayı tutmaktadır. Hastalarda sıcak veya baharatlı yiyeceklerle şiddetlenen yanma, hassasiyet ve ağrıya yol açmaktadır (5,57). Lezyonlar genellikle kronik olup yaklaşık %12'si kendiliğinden gerilemektedir (5).

Papüller tip, nadir olup genellikle OLP'nin başlangıç fazında rastlanır ve geçicidir (53). Yaklaşık 0.5 mm boyutunda, birleşebilen küçük, beyaz nokta şeklinde papüller ile karakterizedir. Asemptomatik olup muayene esnasında güçlükle fark edilmektedir (5).

Plak benzeri tip, tütün kullanan bireylerde daha yaygındır. Hafifçe kabarık, düzgün yüzeyle, homojen, beyaz yama ve plaklar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Çevresinde beyaz retiküler keratotik çizgiler bulunabilmektedir. Sıklıkla dil dorsumu ve bukkal mukozada yerleşmektedir. Diğer bölgelerde de bir veya birden fazla lezyon şeklinde görülebilmektedir. Lezyonlar genellikle asemptomatik olup bazen yanma ve hassasiyete sebep olmaktadır (5,57). Plak tip lezyonlar dirençli olup düşük remisyonla ilişkilidir (53). Benzer klinik görünümlere sahip olduklarından bu tipin ayırıcı tanısında lökoplaki dışlanmalıdır (5).

Büllöz tip, en nadir görülen OLP tipidir. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen boyutlarda, küçük veziküller veya büller şeklinde görülmektedir. Büller kolayca yırtılarak ağrılı ülserlere neden olmaktadır. Sıklıkla bukkal mukoza posteroinferiorunda ve dilin lateral kenarlarında; nadiren de gingiva ve dudaklarda yerleşmektedir (5,58).

Oral Liken Planus Şiddetinin Değerlendirilmesi

Oral liken planus hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla yirmiden fazla skora sistemi bulunmaktadır. Fakat bunların arasında uluslararası kabul gören, standart bir skora sistemi mevcut değildir. Bu durum; hastalık şiddetinin, tedavi yaklaşımlarının ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde çeşitli zorluklara sebep olmaktadır (59).

Oral liken planusla ilgili klinik çalışmalarda kullanılacak skora sisteminin; lezyonların yaygınlığını, aktivitesini ve hastanın semptomlarını değerlendirmede yeterli olması önerilmektedir (59). Bu sebeple Escudier ve arkadaşları tarafından oluşturulan skora sistemi, klinik çalışmalarda sıkça tercih edilmektedir. Bu skora sistemi; lezyonların dağılımını, aktivitesini, hastalık şiddetini ayrıntılı değerlendirilebilmekte, tedavi yanıtını değerlendirirken objektif veriler sağlamaktadır. Ayrıca ilk bakışta karışık görünse de hızlı öğrenilebilir, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması bu skoramın önemli avantajları arasında yer almaktadır (60).

Bu skora sisteminde, Tablo 1'de gösterildiği gibi, oral kavite 17 bölgeye ayrılıp her bölge ayrı ayrı puanlandırılmaktadır. Lezyonun bölgede kapladığı alana göre alan skoru (0, lezyon yok; 1, lezyon var ve %50'den az alan kaplıyor; 2, lezyon var ve %50'den fazla alan kaplıyor) belirlenmektedir. Lezyonun bölgedeki tutulum ciddiyetine göre şiddet skoru (0,

yalnızca keratoz; 1, hafif eritemli keratoz; 2, belirgin eritem, atrofi veya ödemle birlikte; 3, ülserasyon) belirlenmektedir. Ardından alan skoru ve şiddet skoru çarpılarak aktivite skoru hesaplanmaktadır. Bunlara ek olarak, hastanın son 2 hafta içinde lezyonlara bağlı ağrı semptomuna 0-10 arasında puan verilmektedir. Her bölge için hesaplanan alan skoru, aktivite skoru ve ağrı skoru toplanarak oral liken planus toplam OLP skoru elde edilmektedir. Bu metot kullanılarak hesaplanan maksimum alan skoru 24, aktivite skoru 72, ağrı skoru 10 olup; maksimum toplam skor 106 puandır (60).

Tablo 4. Escudier ve arkadaşlarının oral mukoza hastalık şiddeti skora sistemi

Anatomik Bölge	Alan Skoru (a)	Şiddet Skoru (b)	Aktivite Skoru (a × b)
Dudak dış yüzü	0 = Lezyon yok 1 = Lezyon var	0 = Sadece keratoz 1 = Keratoz + hafif eritem 2 = Belirgin eritem, atrofi veya ödem 3 = Ülserasyon	0-3
Dudak mukozal yüzü	0 veya 1	0-3	0-3
Sol bukkal mukoza	0 = Yok 1 = Var 2 = Var ve %50'den fazla alan tutulumu	0-3	0-6
Sağ bukkal mukoza	0-2	0-3	0-6
Alt gingiva (sağ distal)	0 veya 1	0-3	0-3
Alt gingiva (orta)	0 veya 1	0-3	0-3
Alt gingiva (sol distal)	0 veya 1	0-3	0-3
Üst gingiva (sol distal)	0 veya 1	0-3	0-3
Üst gingiva (orta)	0 veya 1	0-3	0-3
Üst gingiva (sağ distal)	0 veya 1	0-3	0-3
Dil dorsumu	0-2	0-3	0-6
Dil sağ lateral	0 veya 1	0-3	0-3
Dil sol lateral	0 veya 1	0-3	0-3
Ağız tabanı	0-2	0-3	0-6
Sert damak	0-2	0-3	0-6
Yumuşak damak	0-2	0-3	0-6
Orofarinks	0-2	0-3	0-6

Not: Toplam aktivite skoru, her anatomik bölge için (alan skoru × şiddet skoru) formülüyle hesaplanmaktadır. Hastanın son 2 hafta içinde lezyonlara bağlı ağrı semptomuna 0-10 arasında puan verilmektedir. Maksimum toplam skor 106 puandır.

Tablo Escudier et al. (2007) çalışmasından alınmıştır.

Genital Liken Planus

Kadınlarda sıklıkla postmenopozal dönemde, vajina-vulvada, eroziv, papüloskuamöz ve nadiren de hipertrofik tipte genital liken planus görülmektedir. Bu lezyonlar hastalarda; vajinal kaşıntı, yanma, ağrı, kanama, disparoni, dizüri şikayetlerine neden olmaktadır (61). Başta eroziv tip olmak üzere, uzun süreli ve şiddetli tutulumda labia minörlerin füzyonu, klitorisin rezorpsiyona bağlı gömülmesi, vajinal darlık ve yapışıklıklar meydana gelebilmektedir (4,61). Vulvar LP'li hastaların %43-100'ünde eş zamanlı oral tutulum görülebilirken, OLP hastalarının yaklaşık %25'inde vulvar tutulum görülmektedir (45). Vulvar, vajinal ve gingival mukozalarda eroziv plaklarla karakterize alt tipi, "vulvo-vajinal-gingival sendrom" olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloya liken pilanopilarisin eşlik etmesi durumunda "vulvo-vajinal-gingival-pilar sendrom" oluşmaktadır (4,61).

Erkek genital liken planusunda; sıklıkla glans penis, koronal sulkusta, mor-menekşe renkli, ortası hafif atrofik, anüler papül ve plaklar görülmektedir. Atrofik, eroziv veya büllöz formlar daha nadirdir. Lezyonlar genellikle asemptomatik olup bazen kaşıntı, yanma, disparoni görülebilmektedir (4,61). Penis lezyonlarına gingival lezyonların eşlik etmesiyle oluşan tabloya "peno-gingival sendrom" adı verilmektedir (61).

Diğer Mukozal Bölgelerin Liken Planusu

Özofageal liken planus, sıklıkla oral tutulumu olan, orta yaşlı kadınlarda görülmektedir. Genellikle proksimal özofagusu tutarak disfaji ve odinofajiye sebep olmaktadır. Endoskopisinde; beyaz retiküler plaklar, erozyonlar, psödomembranlar, stenoz gibi bulgular görülebilmektedir (62). Anal mukozaya tutulumu; anal stenoz, kabızlık ve ağrıya neden olabilmektedir (4). Larenksin tutulumu oldukça nadir olup, epiglottis ve ariepiglottik kıvrımların tutulumuna bağlı ses kısıklığına neden olabilmektedir (45). Oküler tutulum, genellikle diğer mukozal bölgelerin şiddetli tutulumuyla birlikte görülmektedir. Kseroftalmi, skatrisyel konjunktivit, keratoüveit hatta korneal ülserlere sebep olabilmektedir (4,45).

2.1.5. Histopatoloji

Liken planusun histopatolojik özellikleri, karakteristik olup genellikle alt tipten ve vücuttaki yerleşim yerinden bağımsız olarak benzerdir. Dermoepidermal bileşkede ve üst dermiste tipik olarak yoğun, kesintisiz, bant benzeri lenfositik infiltrat mevcuttur. Epidermiste; sınırları belirgin, kama şeklindeki hipergranüloz, testere dişi görünümünde düzensiz akantoz, kompakt

hiperkeratoz veya ortokeratoz, bazal tabakada vakuoler dejenerasyon ve apoptotik keratinositler (kolloid cisimler veya civatte cisimleri) görülmektedir (45,63). Bazal tabakadaki vakuolar dejenerasyon, dermoepidermal bileşke bölgesinde 'Caspary-Robinson veya Max-Joseph yarığı' olarak adlandırılan, fokal subepidermal yarıklara yol açabilmektedir (42,64). Apoptotik keratinositlerden salınan melaninin, dermal melanofajlar tarafından alımıyla pigment inkontinansı gelişmektedir (42).

Direkt immünfloresan testi (DİF), liken planusta %37 ila %97 arasında pozitif olmaktadır. Başta IgM olmak üzere immünoglobülinler veya kompleman 3 (C3) birikimleriyle oluşan kolloid cisimler ve dermoepidermal bileşkede fibrinojen birikimi görülebilmektedir (3,4,65).

Liken planusun histopatolojik bulguları alt tiplerine göre çeşitli farklılıklar göstermektedir.

Hipertrofik tip LP'de, epidermiste hiperkeratoz ve akantoz belirgin olup dermiste kolajen demetleri artmıştır. Rete sırtları tipik testere dişi deseninden farklı olarak daha uzun ve yuvarlaktır. Bunun aksine atrofik tip LP'de; epidermiste belirgin atrofi, rete sırtlarının kaybı ve belirgin fibrozis görülmektedir (4,42).

Liken planus pigmentozusta, dermal melanofajların birikmesiyle belirgin pigment inkontinansı ve melanin birikimi mevcuttur (42).

Liken pilanopilariste; kıl folikülünün yıkımına yol açan istmus ve infundibulum bölgelerinde belirgin olmak üzere perifoliküler lenfohistiyositik infiltrat, müsin birikimi ve fibrozis görülmektedir (66).

Büllöz LP'de; yoğun lenfohistiyositik infiltrata ve vakuolar dejenerasyona sekonder, subepidermal yarıklanma ve bül oluşumu görülmektedir. Liken planus pemfigoideste infiltrat genellikle eozinofil ve nötrofillerden zengindir. DİF'te, liken planus pemfigoideste dermoepidermal bileşkede lineer C3 ve IgG birikimi görülmektedir (4,42,44).

Mukozal liken planusta epitel değişiklikleri daha az spesifiktir. OLP'de, nonkeratinize mukozal bölgelerde parakeratoz belirginken, akantoz ve retelerde testere dişi paterni belirgin değildir (45). Ayrıca OLP' de histopatolojik preparatı incelerken epitel displazisi varlığını değerlendirmek, OSHK gibi ayırıcı tanıya giren maligniteleri dışlamak gerekmektedir. Epitel displazisi, OLP'nin epitelyal bazal tabakasının vakuolizasyonu gibi bazı temel histolojik özellikleri ile benzerliğinden dolayı değerlendirilmesi zor olabilmektedir.

Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) tanımladığı displazinin morfolojik ve sitolojik kriterleri Tablo 2' de gösterilmektedir (67,68).

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü epitel displazi kriterleri (2017)

SİTOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	DOKU DEĞİŞİKLİKLERİ
Nükleer boyutta anormal varyasyon (anizonükleoz)	Epitel tabakalarının düzensizleşmesi
Nükleer şekil bozukluğu (nükleer pleomorfizm)	Bazal tabaka hücrelerinin polaritesinin kaybı
Hücre boyutunda anormal varyasyon (anizositoz)	Rete sırtlarının damla şeklini alması
Hücre şeklindeki anormal varyasyon (hücre sel pleomorfizm)	Rete sırtları içinde keratin incileri olması
Nükleer-sitoplazmik oranın artması	Mitotik figürlerin sayısının artması
Atipik mitotik figürler	Anormal yüzeyel mitoz
Nükleollerin sayısının ve boyutunun artması	Hücrelerde prematür keratinizasyon (diskeratoz)
Hiperkromazi	Epitel hücrelerinde kohezyon kaybı

Tablo, DSÖ 2017 baş ve boyun tümörleri sınıflandırmasından alınmıştır.

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Liken planusun tipik klinik özellikleri ve dağılımı genellikle tanının konulması için yeterli olmakla birlikte ayırıcı tanı yapılabilmesi, malignitenin dışlanması ve kesin tanı konulması amacıyla histopatolojik inceleme yapılmaktadır. Direkt immünfloresan testi, vezikülobüllöz LP veya eroziv OLP'yi benzer hastalıklardan ayırt etmede önemlidir.

Liken planusun ayırıcı tanısına giren klinik durumlar oldukça geniş olup başlıca hastalıklar Tablo 3'te özetlenmiştir (45,69–73).

Tablo 6. Liken planus ayırıcı tanıları

KUTANÖZ		Klasik Kutanöz LP	Psoriasis, diskoid lupus eritematozus, liken simpleks kronikus, kronik graft-versus-host hastalığı, sekonder sifiliz, pityriasis rosea, likenoid mikozis fungoides.
		Hipertrofik LP	Psoriasis vulgaris, prurigo nodularis, liken simpleks kronikus, staz dermatiti, likenoid kutanöz amiloidoz, kaposi sarkomu, hipertrofik lupus eritematozus, halojenoderma, derin mikozlar, skuamöz hücreli karsinom.
		Anüler LP	Granüloma anülar, tinea corporis, numuler egzema, fiks ilaç erüpsiyonu, subakut kutane lupus eritematozus, anüler likenoid dermatit, sarkoidoz, lepra.
		Atrofik LP	Lichen sklerosus et atrofikus, morfea, mikozis fungoides.
		Pigmente LP	Eritema diskronikum perstans, maküler amiloidoz, ürtikerya pigmentoza, idiyomatik erüptif maküler pigmentasyon, generalize fiks ilaç erüpsiyonu, ilaç veya ağır metallere bağlı pigmentasyon, postinflamatuar hiperpigmentasyon, hiperpigmente mikozis fungoides.
		Aktinik LP	Melasma, diskoid lupus eritematozus, granüloma annulare, Riehl's melanosis.
		Lineer/ Zosteriform LP	Lichen striatus, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs, lineer psoriasis, lineer Darier hastalığı, nevus unius lateris, lineer porokeratoz.
		İnverse LP	İnverse psöriazis, akantozis nigrikans, kontakt dermatit, intertrigo, eritrazma, granüler parakeratozis.
		Büllöz LP/ LP Pemfigoides	Büllöz pemfigoid, paraneoplastik pemfigus, eritema multiforme, büllöz lupus eritematozus.
		Akut Egzantematöz/ Erüptif LP	Lichen nitidus, ilaç erüpsiyonu, guttat psoriasis, viral ekzantem, kronik graft versus host hastalığı, pitriazis roza, pitriazis likenoides kronika, sekonder sifiliz.
MUKOZAL	ORAL	Retiküler/ Plak benzeri/ Papüller	Morsifikasyo bukkorum, likenoid ilaç erüpsiyonu, kronik graft versus host hastalığı, beyaz süngerimsi nevüs, sekonder sifiliz, oral kandidiazis, lökodem, fokal epitelyal hiperplazi, fordyce granülleri, Crohn hastalığının oral lezyonları, Diskeratozis konjenitanın oral lökoplakisi, Pakionişi konjenitanın lökokeratozu, kılı lökoplaki, lökodisplazi, skuamöz hücreli karsinom.
		Eroziv-Ülseratif	Eritema multiforme, Stevens Johnson sendromu, lupus eritematozus, müköz membran pemfigoidi, pemfigus vulgaris, alerjik kontakt stomatit, kronik ülseratif stomatit, Behçet hastalığı, Crohn hastalığının oral lezyonları, eritrolökoplaki, eritematöz kandidiyazis, ilaç bağlı stomatit (metotreksat vb), skuamöz hücreli karsinom, anjina hemorajika büllöza.
		Atrofik	Liken skleroatrofikus, müköz membran pemfigoidi, atrofik glossit, epidermolizis büllöza acquisita, kronik graft versus host hastalığı, eritroplaki.
		Büllöz	Liken planus pemfigoides, pemfigus vulgaris/ paraneoplastik, büllöz pemfigoid, müköz membran pemfigoidi, epidermolizis büllöza acquisita, eritema multiforme, alerjik kontakt stomatit, viral enanemler.
	GENİTAL		Liken skleroz, lökoplaki, liken simpleks kronikus, kandidiyazis, atrofik vajinit, meme dışı Paget hastalığı, Bowen hastalığı, vulvar intraepitelyal neoplazi.
FOLİKÜLER	SAÇLI DERİ		Diskoid lupus eritematozus, Brocq psödopeladi, keratosis folikülaris spinuloza dekalvans, foliküler müsinoz, sarkoidoz saçlı deri tutulumu.
	SAÇLI DERİ DIŞI		Keratozis pilaris, folikülotropik tip mikozis fungoides, foliküler müsinoz, liken spinilozus.
TIRNAK	Psöriazis tırnağı, alopesi areata tırnağı, onikomikoz, Darier hastalığı tırnak bulguları, idiyomatik onikoreksis, tırnak-patella sendromu, graft versus host hastalığı, sarkoidoz tırnağı, amiloidoz tırnağı, onikotillomani, onikopapilloma, onikomatrikoma.		

Tablo, 37 ve 62–66 numaralı kaynaklardan alınan verilerden uyarlanmıştır.

2.1.7. Tedavi

Kutanöz liken planus, genellikle 1-2 yıl içinde kendiliğinden gerileyebilmektedir. Mukozal, foliküler ve tırnak lezyonları kronik seyir izleyip tedaviye direnç göstermektedirler. Oral lezyonların ise az bir kısmı 5 yıl içinde spontan düzelebilmektedir (45).

Liken planus olgularının tedavisinde; lezyonlarının şiddeti, dağılımı, hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurulmaktadır. Topikal, intralezyonel, fototerapi ve sistemik tedavi seçeneklerinden en uygunu belirlenmektedir.

Kutanöz liken planus lezyonları, vücut yüzey alanının %10-15'inden az yer kaplıyorsa öncelikle topikal tedavi uygulanmaktadır. Orta-yüksek potent topikal kortikosteroidler, birinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Bu ajanlar arasında klobetasol propiyonat, flutikason asetonid ve betametazon dipropiyonat bulunmaktadır. Topikal tedaviye dirençli veya hipertrofik plaklarda ise 2-4 haftada bir, intralezyonel, 5-20 mg/ml triamsinolon asetonid enjeksiyonu uygulanabilmektedir (31,74).

Yaygın hastalığı olan veya lokal kortikosteroidlerle yeterli şekilde tedavi edilemeyen olgularda; sistemik glukokortikoidler, retinoidler ve siklosporin diğer birinci basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (74).

Sistemik glukokortikoidlerden oral prednizon, klinik değerlendirmeye bağlı olarak 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanmakta, tedavi yanıtına göre 4-6 hafta içinde dozu azaltılarak kesilmektedir. İntramüsküler triamsinolon enjeksiyonu, 40-80 mg arasındaki dozlarda, 6-8 haftalık aralıklarla uygulanabilmektedir. Hafif vakalarda tedavi süresi ve dozu daha düşük tutulabilmektedir (31,74).

Oral retinoidler arasında en sık tercih edilen asitretin, 20–35 mg/gün dozunda etkilidir. Gerektiğinde fototerapi ile kombine edilebilmesi önemli bir avantaj sağlamaktadır (74,75).

Oral siklosporin, 3–5 mg/kg/gün dozunda, hastalık remisyonunda ve kaşıntının azalmasında etkilidir (74,76).

Sedatif antihistaminikler, mentol, kafur, doksepin, polidokanol gibi topikal antipruritik ajanlar ve emolyenler semptomları hafifletmek amacıyla uygun hastalarda tedaviye eklenebilmektedir (74).

Birinci basamak tedaviye dirençli olgularda uygulanan ikinci basamak tedavi seçenekleri arasında; geniş veya dar bant UVB, UV ile asitretin kombinasyonu, topikal kalsinörin inhibitörleri (takrolimus veya pimekrolimus) ve sülfasalazin yer almaktadır (74).

Etkinliği çeşitli olgu sunumları veya vaka serilerinde gösterilmiş ancak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulan, farklı etki mekanizmalara sahip üçüncü basamak tedaviler bulunmaktadır. Bunlar; topikal kalsipotriol, metronidazol, trimetoprim-sülfometoksazol, doksisisiklin ve tetrasiklin gibi antibiyotikler, itrakonazol ve griseofulvin gibi antifungal ajanlar, metotreksat, azatiopürin, mikofenolat mofetil ve siklofosamid gibi immünsupresif ilaçlardır. Ayrıca apremilast, talidomid, enoksaparin, Nd-YAG ve 308 nm excimer gibi lazer tedavileri ile interlökin-12/23, interlökin-17 ve TNF- α inhibitörleri gibi çeşitli biyolojik ajanlar da üçüncü basamak tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (74).

Oral liken planusta; asemptomatik ve non-eroziv lezyonlar için farmakolojik müdahale gerekmemekle birlikte; eroziv-ülseratif lezyonlarda ve semptomatik hastalarda lezyonların iyileşmesini sağlamak, semptomları hafifletmek ve potansiyel malignite riskini azaltmak amacıyla uygun tedavi planlanmaktadır (74).

Hastalara öncelikle ağız hijyenini sağlamaları, mukozal travmalardan korunmaları, sigara, alkol ve baharatlı gıdalardan uzak durmaları gerektiği konusunda detaylı bilgi verilmelidir. Hastalığın etyolojisine bağlı olarak, gerekirse profesyonel diş bakımı yapılması, amalgam gibi dental restorasyonların değiştirilmesi veya varsa sorumlu ilacın değiştirilmesi önerilmektedir (74,77).

Lokalize OLP lezyonlarında, alt tip fark etmeksizin topikal güçlü veya çok güçlü steroidlerin uygulanması temel basamaktır. Klobetasol propiyonat, triamsinolon, betametazon, fluosinonid, flutikason, deksametazon gibi çeşitli ajanların; merhem, oral süspansiyon, sprey, macun veya orobase formunda günde iki kez uygulanması önerilmektedir. 1-2 ay süren tedavinin ardından ihtiyaç duyulduğunda uygulanması önerilmektedir (55,74).

Eroziv-ülseratif tipte, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyon uygulaması ağırlı olması ve atrofi riski taşımasına rağmen etkili bir tedavi yöntemidir (55,74).

Topikal retinoidler (tretinoin, tazaroten ve izotretinoin gibi); retiküler, plak benzeri ve eroziv-ülseratif tiplerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanların, tedavide topikal kortikosteroidler kadar etkin olduğu fakat tedavi kesildikten 2-5 hafta sonra lezyonların nüks ettiği çalışmalarda gözlemlenmiştir (74,78).

Yaygın, şiddetli, eroziv-ülseratif lezyonlarda, akut alevlenmelerde veya topikal tedavilerin yetersiz kaldığı hastalarda metilprednizolon veya prednizon gibi sistemik kortikosteroidler başlanmaktadır. Prednizonun 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanması, klinik yanıtı bağlı kademeli doz azaltılarak, 4-6 hafta içinde kesilmesi önerilmektedir. Tedavi sonrası sıklıkla nüks görülmektedir (55,74).

Asitretin, izotretinoin, etretinat gibi sistemik retinoidler ve siklosporin; başta eroziv-ülseratif tip olmak üzere, OLP tedavisinde etkin olan ve birinci basamak tedavide yer alan diğer ajanlardır (55,74,78).

Topikal kortikosteroidlere dirençli OLP'de; takrolimus ve pimekrolimus gibi kalsinörin inhibitörlerinin, günde iki kez, 4-6 hafta boyunca kullanımı, ikinci basamak tedavide önerilmektedir. Ancak literatürde topikal kalsinörin kullanımı sonrası, uygulama bölgesinde gelişen OSHK vakaları bildirilmiş olup bu ajanların dikkatli kullanılması önerilmektedir (74,79,80).

Dirençli ve şiddetli OLP olgularında; azatiopürin (1–2 mg/kg/gün), hidrosiklorokin sülfat (200–400 mg/gün), metotreksat (15 mg/hafta), mikofenolat mofetil (1-3 g/gün) ve sülfasalazin (2,5 g/gün) ikinci basamak tedavide önerilmektedir. Ayrıca adalimumab, alefasept ve etanersept gibi TNF- α inhibitörleri de tercih edilebilmektedir (74).

Üçüncü basamak tedaviler arasında; siklofosfamid, çeşitli antibiyotikler (metronidazol, trimetoprim-sülfometoksazol, tetrasiklin, doksisisiklin), itrakonazol, griseofulvin, talidomid, dapson, enoksaparin, kolşisin, interferon-alfa (hepatit C ile ilişkili OLP vakaları), levamizol, likopen, kurkumin, aloe vera, tokoferol ve intralezyonel BCG enjeksiyonu yer almaktadır. Ek olarak, ekstrakorporeal fotokemoterapi, PUVA (psoralen ile birlikte UVA), UVA1, geniş veya dar bant UVB tedavileri, ayrıca Er: YAG, diyot ve fraksiyonel karbondioksit gibi lazer uygulamaları tedavi seçenekleri arasındadır (74).

Oral liken planus lezyonlarının morfolojisinde şüpheli değişikliklerin (ülser gelişimi, indürasyon, düzensizlik, tedaviye direnç gibi) takibi, malignitenin erken tespiti açısından gereklidir. Hafif ila orta şiddetteki formlarda yılda bir, şiddetli formlarda 6 ayda bir; önceki biyopside displazik değişiklikler tespit edilmişse 3 ayda bir kontrole çağrılması ve gerektiğinde de biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir (81).

Genital liken planusunun tedavisi, temel olarak OLP tedavisine benzerdir. Papüloskuamöz lezyonlar, genellikle iyi seyirli olup birkaç haftalık tedaviyle gerilerken; eroziv lezyonların tedavisi daha zordur. Hastalık tedavi edilmediğinde, anatomik deformitelere ve malign transformasyona zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle tedaviye, topikal güçlü kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri ile başlanması; gerektiğinde ise sistemik kortikosteroidler, mikofenolat mofetil ve metotreksat gibi immünsupresif ajanların eklenmesi önerilmektedir. Ayrıca asitretin, hidrosiklorokin, dapson, siklosporin, rituksimab ve fotodinamik tedaviler literatürde bildirilen diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Lokal anestezikler, sedatif antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar veya antikonvülzanlar kaşıntı gibi semptomları gidermek amacıyla tedaviye eklenebilmektedir (4,44,74).

Liken pilanopilariste lezyonlar, skalpin %10'undan azını etkiliyor ve hafif ila orta şiddetliyse; birinci basamakta, güçlü etkili topikal kortikosteroid veya intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları önerilmektedir. İntralezyonel triamsinolon asetonidin, etkilenen bölgeye, 2-4 haftada bir, 5-20 mg/ml dozunda uygulanması önerilmektedir. Hızlı ilerleyen, şiddetli vakalarda sistemik steroid tedavisi uygulanabilmektedir. Sistemik steroid tedavisi uygulama protokolü, kutanöz liken planusta olduğu gibidir. Yaygın skalp tutulumu ve steroid tedavisine dirençli vakalarda ise topikal kalsinörin inhibitörleri, hidrosiklorokin (200–400 mg/gün), siklosporin (3–10 mg/kg/gün), metotreksat (15 mg/hafta) tercih edilebilmektedir (44,74). Bu tedavilere dirençli durumlarda; sistemik retinoidler, tetrasiklin-doksisisiklin gibi antibiyotikler, mikofenolat mofetil, pioglitazon, %5 minoksidil topikal çözelti, talidomid, adalimumab, rituksimab tedavi seçenekleri önerilmektedir (74).

Tırnak liken planusunun prognozu kötüdür. Anonişi gibi geri dönüşsüz tırnak değişiklikleri gelişmemesi için tedaviye erkenden başlanmalıdır. Birinci basamak tedavide; intramüsküler triamsinolon asetonidin 5 mg/kg dozunda, ayda bir veya tırnak matriksine 0,5–0,1 mg dozunda, iki ayda bir uygulanması önerilmektedir. Birkaç fazla tırnak tutulumunda ise prednizon tedavisi 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanıp, klinik yanıtı göre doz azaltılarak birkaç haftada kesilebilmektedir (4,74). Dirençli olgular ve şiddetli tutulumda; alitretinoin, klorokin fosfat, siklosporin, asitretin, topikal kalsinörin inhibitörleri, topikal %5 florourasil, biyotin ve etanersept gibi ajanlar diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (74).

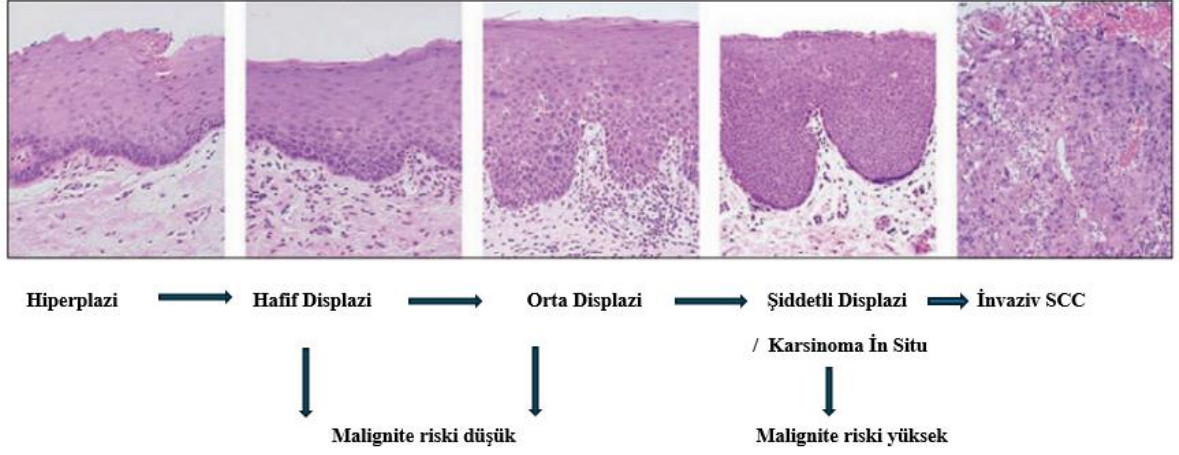
2.1.8. Liken Planus ile Malignite İlişkisi

Kutanöz liken planusta gelişen skuamöz hücreli karsinom insidansı yaklaşık %0,4'tür. Kutanöz LP lezyonlarında bildirilen malign neoplazmların yarısından fazlası, alt ekstremitelerde yerleşimli hipertrofik LP'de ortaya çıkmaktadır. Hipertrofik liken planusun malign dejenerasyonunun patogenetik mekanizmaları henüz netleşmemiştir. Bu dermatozaya yoğun pruritus eşlik etmesi sonucu oluşan kronik inflamasyonun karsinogenezde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Değişmiş p53 gen ekspresyonu, DNA mutasyonlarına bağlı heterozigositenin kaybı, Epstein-Barr virüsü ile Human Papilloma virüs enfeksiyonlarına bağlı kontrolsüz hücre proliferasyonu da malignite gelişimine katkıda bulunan faktörler arasında yer almaktadır (82,83).

Oral liken planusta, genel popülasyona göre OSHK riski artmış olup OLP, oral premalign bozukluklar arasında değerlendirilmektedir. Malign transformasyonun OLP lezyonlarına özgü olup olmadığı, hastanın bağışıklık yanıtı veya genetik yatkınlığının bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir (8). Normal klinik görünümüne sahip mukozanın %36'sının maligniteye yatkınlık oluşturan moleküler değişikliklere sahip olması sebebiyle, oral mukozanın lezyonsuz bölgelerinde de malignite gelişme riski bulunmaktadır (23,84). OLP zemininde gelişen OSHK'nin 5 yıllık mortalite oranı (%15), geleneksel SHK'ye (%50) kıyasla belirgin şekilde düşüktür. OLP'den OSHK gelişen vakaların, yeni bir malignite geliştirme ihtimali yaklaşık %11'dir (85).

Malignite gelişim riskini artıran en önemli faktör, epitelde oluşan displazi ve bunun şiddetidir. Literatürdeki veriler epitel displazisi yokluğunda, OLP'nin malign transformasyon oranının %0 ile %1,5 arasında değiştiğini; displazi varlığında bu oranın %6'ya kadar yükselebileceğini göstermektedir (6,7). OLP'de malignite gelişim riskini artıran diğer faktörler; eroziv-ülseratif ve atrofik alt tipler, dil yerleşimli lezyonlar, kronik hastalık, ileri yaş, sigara-alkol kullanımı, eşlik eden HCV enfeksiyonudur. Yüksek risk profiline sahip vakaların malignitenin en erken mikro invaziv evresinde tespit edilebilmesi için düzenli klinik takibi gerekmektedir (6,86).

Oral skuamöz hücreli karsinom gelişiminde genellikle basamaklı karsinogenez söz konusudur. Benign hiperplazi, hafif displazi, orta displazi, şiddetli displazi/karsinoma in situ ve invaziv kansere doğru giden süreç Şekil 1'de gösterilmektedir (86).



Şekil 1. Karsinogenez basamakları

Şekil, Poh ve arkadaşlarının (2008) çalışmasından alınmıştır.

Hafif displazi, epitelin alt üçte birinde sitolojik atipi ve morfolojik bozukluklarla kendini göstermektedir. Orta dereceli displazide bu anormallikler, epitelin orta üçte birine kadar; şiddetli displazide ise, epitelin üçte ikisinden fazlasında görülmektedir. Displazi ilerleyip epitelin tam katını veya tama yakınına kaplıyorsa, bu durum OSHK öncülü sayılan karsinoma in situ (KİS) olarak tanımlanmaktadır. Güncel DSÖ 2017 sınıflandırmasında, şiddetli displazi ve KİS eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (67,68,87). Displazi derecesi, tedavi protokolünü ve hastalık prognozunu değiştirmektedir. Hafif displazinin maligniteye ilerleme riski düşükken, şiddetli displazi veya KİS, tanıdan ortalama 2-5 yıl sonra %7-50 arasında değişen oranlarda invaziv OSHK'ye ilerlemektedir. Bu sebeple şiddetli ve orta dereceli displazi lezyonlarının total eksizyonu önerilmektedir. Hafif displazi gösteren lezyonların ise klinik takibi, biyopsi tekrarı ve gerekirse total eksizyonu önerilmektedir (87,88).

2.2. Oral Skuamöz Hücreli Karsinom

Oral kavite kanserleri, dünya genelinde 16. sırada görülmekle birlikte bunların %85-95' ini mukozanın çok katlı yassı epitelinden köken alan OSHK oluşturmaktadır. Coğrafi bölge ve demografik özelliklere göre değişmekle birlikte, genellikle 5.-6. dekatta ve erkek cinsiyette kadınlara göre 2 kat daha fazla karşımıza çıkmaktadır. OSHK' nin prognozu kötü olup, tedavi altında 5 yıllık mortalite oranı %50'nin altındadır. Ayrıca yutma, konuşma ve tat alma gibi işlevleri etkileyen yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarak hastaların yaşam kalitesini

önemli ölçüde kötüleştirmektedir. Bu sebeple erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır (89).

Oral skuamöz hücreli karsinomun etiyojijisinde yer alan en önemli risk faktörü, uzun süreli sigara-alkol kullanımı olup vakaların %90'ında mevcuttur. Diğer risk faktörleri arasında; ileri yaş ve buna bağlı immün disregülasyon, genetik faktörler, UV radyasyon maruziyeti, betel cevizi çiğneme, kötü ağız hijyeni, beslenme bozuklukları, kronik dental travma, HPV gibi çeşitli virüsler yer almaktadır (90).

Oral skuamöz hücreli karsinom gelişim riskini artıran önemli faktörlerden biri de premalign bozukluklardır. Bunların genel malignite riski yaklaşık %8'dir. Oral premalign bozukluklar arasında; lökoplaki, proliferatif verrüköz lökoplaki, eritroplaki, oral submukoza fibrozis, oral liken planus, aktinik keilit, oral likenoid lezyonlar, diskoid lupus eritematozus, diskeratozis konjenita ve greft-versus-host hastalığının oral lezyonları yer almaktadır (90,91).

Oral skuamöz hücreli karsinomun klinik bulguları, anatomik yerleşimine göre farklılıklar göstermektedir.

Dudak yerleşimli OSHK, en yaygın görülen oral kavite tümörüdür. Kolay fark edilmesi, erken evrede tanı konulabilmesi sayesinde diğer bölgelere kıyasla prognozu iyidir. Sıklıkla alt dudak orta hatta, vermilion bitişğinde, ülseratif, egzofitik bir kitle olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle bu bölgede yerleşen aktinik keilitin tedavi edilmemesi ve ilerlemesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Dudağın mukozal kısmından kaynaklanan OSHK ise sıklıkla lökoplaki veya eritroplaki alanından gelişmektedir. Lökoplaki veya eritroplaki lezyonunun tedaviye dirençli olması, düzensizleşmesi, üzerinde ülser gelişmesi, hızlı yayılması, dokuya indure olması malignite gelişimi açısından dikkatli olmamızı gerektirmektedir (92,93).

Dil yerleşimli OSHK, 2. sıklıkta görülen oral kavite tümörüdür. Genellikle dilin ön üçte ikisinde ve lateral bölgelerinde ülseratif, endofitik veya karnıbahar benzeri egzofitik kitle şeklinde görülmektedir. Başlangıçta asemptomatik olan lezyonlar, ileri evrelerde ağrı, kilo kaybı, konuşma ve yutma güçlüğü gibi semptomlar verebilmektedir. Lezyonun yanlardan orta hatta, dilin ön kısmından arka kısımlarına doğru ilerlemesi metastaz riskini artırmaktadır. Tanı anında sıklıkla boyun lenf nodlarına metastaz tespit edilmekte olup, bu durum prognozu kötüleştirmektedir (92,94).

Ağız tabanı yerleşimli OSHK, sıklıkla anteriorda yer almaktadır. Genellikle öncesinde var olan lökoplaki, eritroplaki gibi odaklardan gelişmektedir. Egzofitik görünümlü lezyon,

ülseroinfiltratif yolla submukozaya invaze olmaktadır. Bölgenin dar olması sebebiyle komşuluğundaki dil ve mandibulaya invaze olabilmektedir. Buna bağlı dilde hareket kısıtlılığı, ağrı, kanama gibi semptomlara da neden olmaktadır (92,94).

Bukkal, retromolar trigon ve gingiva yerleşimli OSHK; diğer bölgelere göre daha nadir görülmektedir. Lezyonlar diğer bölgelere benzer şekilde indure, ülseratif veya egzofitik olabilmektedir. Ağrı, kanama, trismus, yansıyan otalji sık görülen semptomlar arasındadır. Gingiva ve retromolar trigon yerleşimli tümörlerin, tanı anında komşuluğundaki anatomik yapılara invazyonu sıklıkla mevcuttur. Bukkal mukoza yerleşimli kitleler ise zamanla yanak derisine fistülize olabilmektedir (94).

Oral skuamöz hücreli karsinom tanısında, hastanın anamnez ve fizik muayenesinin dikkatli değerlendirilmesinin ardından, malignite şüphesi taşıyan lezyonlardan biyopsi ve histopatolojik inceleme yapılması altın standarttır. Biyopsinin aşırı keratinizasyon ve nekroz içermeyen tümöral bölge ve komşu normal mukozayı içerecek şekilde punch veya kama insizyonla alınması önerilmektedir (93,94).

Oral skuamöz hücreli karsinom histopatolojisi; keratinizasyon derecesi, sitolojik maturasyonu ve skuamöz epitele benzerlik oranına göre iyi, orta ve az diferansiye olarak sınıflandırılmaktadır. Kötü diferansiye tümörlerde, belirgin derecede hücrel ve nükleer polimorfizm bulunmaktadır. Keratin üretimi minimal düzeyde ya da hiç görülmemekte; skuamöz epitel benzerliği yok ya da çok azdır. Ayrıca perinöral ve lenfovasküler invazyon potansiyeli daha yüksektir. OSHK'nin geleneksel tipi dışında, histolojik farklılıklar göz önünde bulundurularak verrüköz, iğsi hücreli, bazaloid, karsinoma kunikulatum, adenoskuamöz, lenfoepitelyal, papiller, akantolitik varyantları tanımlanmıştır. Bunlar arasında verrüköz varyantın hücrel atipi ve metastaz potansiyeli düşüktür. Bu sebeple diğerlerine göre daha iyi bir prognoza sahiptir (88,94).

Tümörün yayılımını, çevre yapılara invazyonu, lenf nodu veya solid organ metastazı varlığını değerlendirmek ve evrelemesini yapmak amacıyla ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve gerekirse pozitron emisyon tomografisi planlanmaktadır (94).

Oral skuamöz hücreli karsinom evrelendirilmesinde, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen sınıflama (Tablo 4) kullanılmaktadır (94,95).

Tablo 4. Oral kavite kanserlerinin prognostik evrelemesi

Tümör	Lenf Nodu	Metastaz	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1,2,3	N1	M0	III
T4a	N0,1	M0	IVA
T1,2,3,4a	N2	M0	IVA
Herhangi T	N3	M0	IVB
T4b	Herhangi N	M0	IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVC

Tablo, 2018 AJCC TNM Sınıflaması 8. Baskıdan alınmıştır.

Oral skuamöz hücreli karsinom tedavi planı oluşturulurken; hastanın yaşı, medikal durumu, tümörün bulunduğu alan, yayılma derecesi ve histolojik tipi gibi faktörler göz önünde bulundurulmaktadır. Tedavi seçenekleri; cerrahi ve radyoterapi ya da her ikisinin kombinasyonu şeklinde özetlenebilmektedir. Boyutu küçük, metastaz potansiyeli az olan erken evre tümörlerde, cerrahi veya radyoterapiden biri seçilirken; ileri evre tümörlerde, cerrahi ve radyoterapinin birlikte uygulanması önerilmektedir (94).

2.3. Karsinogenez Sürecinde Genetik Değişiklikler

İnsan genomu; reaktif oksijen ara ürünleri, metabolik yan ürünler, replikasyon hataları gibi endojen faktörlerin yanı sıra, ultraviyole (UV) ışınları, iyonize radyasyon, kemoterapötikler gibi eksojen faktörlerin yol açtığı çok sayıda DNA hasarına maruz kalmaktadır. Bu faktörler, vücutta çok sayıda hücreyi etkileyerek, her bir hücrede, günlük yaklaşık 10.000 ila 1.000.000 arasında moleküler hasar oluşumuna yol açmaktadır (96). DNA hasarı oluşuktan sonra iki farklı ihtimal vardır: Ya oluşan hasar DNA tamir mekanizmaları tarafından tespit edilip onarılmaktadır ya da hatalı hücre, hücre döngüsü kontrol noktalarında durdurulup, apoptoz mekanizmasıyla ortadan kaldırılmaktadır. Bu işleyiş süreçlerindeki herhangi bir kusur, mutasyonların oluşumuna ve genomik sapmalara neden olmaktadır. DNA tamirinde görevli proteinlerde fonksiyon kaybına, onkogen aktivasyonuna veya tümör süpresör genlerin inaktivasyonuna yol açan mutasyonlar, genomik instabiliteye (genetik kararsızlığa) sebep olmaktadır. Bu mutasyonların çoğalarak birikmesi, malignite gelişimine yol açarken; devamındaki mutasyonlar ise daha agresif klonların oluşumunu tetiklemektedir (96,97).

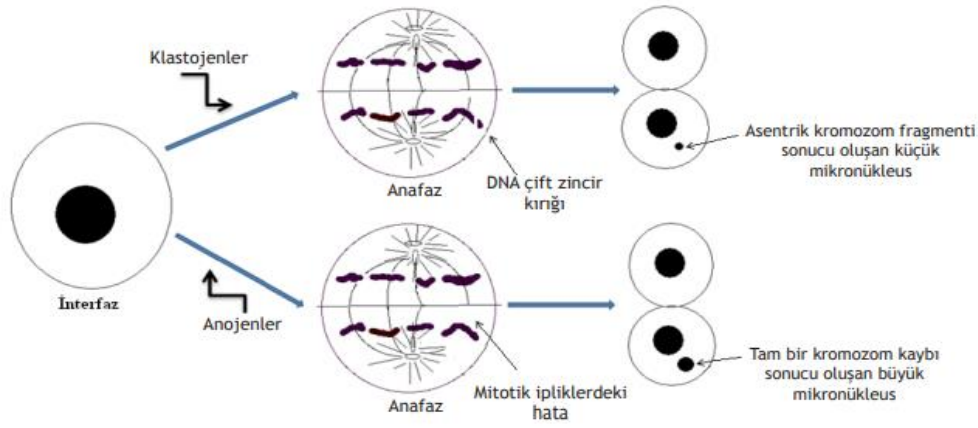
2.3.1.Mikronükleus oluşumu

Genotoksik, mutajenik veya karsinojenik ajanların, somatik hücrelerde meydana getirdiği çok sayıdaki anormallikten biri de mitoz bölünme sırasında kromozomların veya kromozom parçalarının düzgün ayrılamaması sonucu mikronükleus oluşumudur (98,99).

Mikronükleuslar çoğunlukla DNA hasarına bağlı ortaya çıkmaktadır. Sitoplazmada küçük, bağımsız çekirdekler şeklinde görülmektedir. İlk kez hematolog William Howell ve Justin Jolly tarafından eritrositlerde fark edilmiş; B12 ve folik asit eksiklikleri ile ilişkilendirilip ‘Howell–Jolly cisimcikleri’ adı verilmiştir (100). Mikronükleuslar, malignite gelişiminde genomik instabilite zemininde oluşabilmekle birlikte; metabolizma, yaşlanma gibi doğal süreçlerde, besin eksiklikleri, çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanlara maruziyet, kronik inflamasyon süreci, enfeksiyonlar ile bazı metabolik ve genetik hastalıklarda da ortaya çıkabilmektedir (101).

Mikronükleus oluşumuna neden olan ajanlar başlıca klastojen ve anöjen olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Klastojen ajanlar, kromozomlarda kırıklara neden olarak sentromer içermeyen kromozom parçalarının oluşumunu tetiklemektedir. Bunun sonucunda yapısal kromozom anomalileri oluşmaktadır. Klastojen ajanlara; mitomisin C, etoposid, UV ve iyonize radyasyon örnek verilebilir (98,102). Anöjen ajanlar; sentromer bölünme hatalarına, iğ iplikçikleri veya diğer mitotik yapılarda fonksiyon bozukluklarına yol açarak, kromozom veya kromatidlerin hatalı ayrılmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda sayısal kromozom anomalileri oluşmaktadır. Anöjen ajanlara; vinkristin, paklitaksel, benzen, karbendazim, kolşisin ve mebendazol örnek verilebilir (102,103).

Klastojen ve anöjen ajanların etkisiyle, anafaz esnasında iğ ipliğine düzgün tutunamayan kromozom parçaları, kromatidler veya kromozomun tamamı; telofaz evresinin sonunda yavru hücrelerin çekirdeklerine uygun şekilde aktarılamamaktadır. Sitoplazmada kalan bu oluşuma, mikronükleus adı verilmektedir. Mikronükleus, çekirdek zarı ile çevrili olup ana çekirdeğin yanında yer almaktadır. Boyutu, ana çekirdeğin yaklaşık 1/3 ila 1/16’sı arasındadır (98,99,104). Kromozomal instabilitenin göstergesi olan mikronükleus yapısı, çekirdek zarı değişikliği olarak kabul edilen malignitenin sitolojik kriterleri arasında yer almaktadır (105).

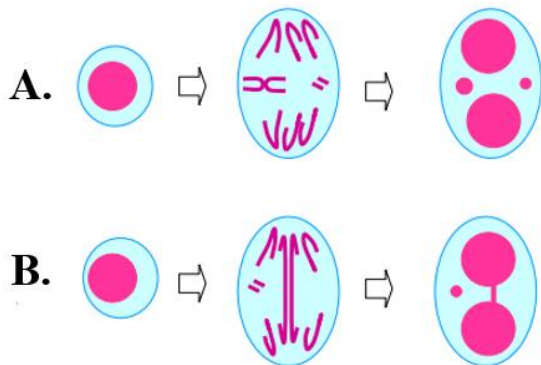


Şekil 2. Klastojen ve anojen ajanlar tarafından uyarılan hücrelerde mikronükleus gelişimi

Şekil, Şekeroğlu ve ark. (2011) tarafından yayımlanan derlemeden alınmıştır.

2.3.2. Diğer nükleer anomaliler

Genotoksik ajanların DNA hasarına bağlı oluşturduğu diğer nükleer anomaliler; binükleuslar, nükleer tomurcuklar ve nükleositoplazmik köprülerdir. Binükleuslar, mitoz esnasında sitokinezin başarısız olması sebebiyle iki çekirdeğin tek bir hücre içinde kalmasıyla oluşmaktadır (Şekil 3A). Nükleositoplazmik köprüler, anafazda kromozomların veya kromatidlerin tam ayrılamamasıyla çekirdekler arasında köprü oluşturması sonucunda oluşmaktadır (Şekil 3B). Nükleer tomurcuklar, hücrelerin DNA hasarını tamir edememesiyle genetik materyalini nükleustan sitoplazmaya atması sonucu oluşmaktadır. Ana çekirdekle nükleositoplazmik bağlantıları bulunmaktadır. Genotoksisite zemininde oluşan bu nükleer anomaliler de çeşitli çalışmalarda genetik hasarın göstergesi olarak değerlendirilmiştir (98,106,107).



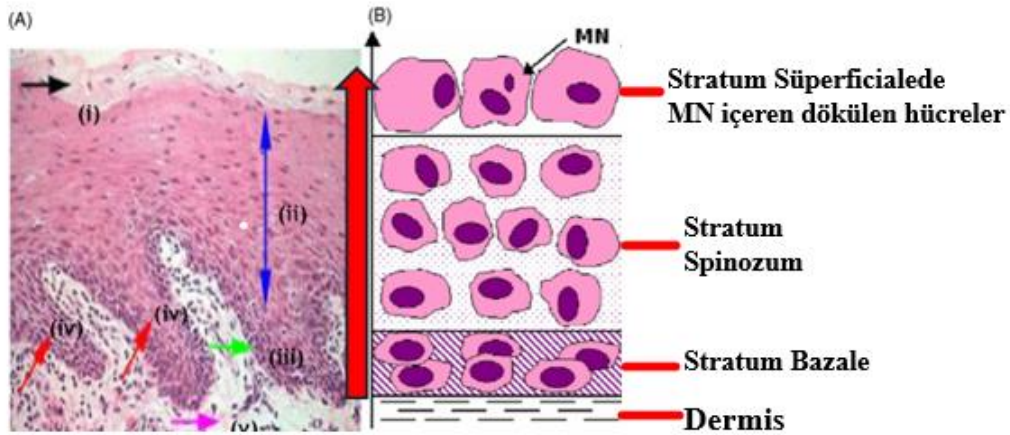
Şekil 3A. Sitokalazin-B ajanının sitokinezi engellemesi sonucu binükleus oluşumu **3B.** Sitokalazin-B ajanı etkisiyle nükleositolplazmik köprülü binükleus oluşumu

Şekil Fenech ve arkadaşlarının (2011) derlemesinden alınmıştır.

2.3.3. Mikronükleus Testi ve Klinik Kullanımı

Mikronükleus, normal dokuda da görülebilmekle birlikte, literatürdeki çalışmalar malign lezyonlarda mikronükleus oluşumunun benign lezyonlara göre belirgin yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sebeple mikronükleusun, hücrede oluşan genomik hasarın erken dönemde tespitinde etkili bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir. Mikronükleus testi; basit, non-invaziv, tekrarlanabilir, güvenilir ve düşük maliyetli bir test olmasıyla birlikte eritrosit, lenfosit, epitel hücresi gibi çok sayıda hücre tipine uygulanabilen bir genotoksikite testidir. Ayrıca geniş hücre sayımı imkanıyla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar sağlanabilmektedir (98,108–110).

Oral mukoza epitel hücreleri, bazal tabakada mitoz bölünme sonucu oluşan yeni hücrelerin yüzeye göç etmesi ve dökülen hücrelerin yerini almasıyla sürekli kendini yenilemektedir. Bazal tabakadaki kök hücreler, genotoksik, mutajenik veya karsinojenik ajanlara maruziyet sonucunda mikronükleus oluşturmaktadır. Mikronükleus içeren hücreler, genellikle 7-10 gün içinde, yüzeye doğru göç ederek ağız boşluğuna atılmaktadır (Şekil 4). Bu sebeple, oral mukozadan sürüntü yöntemi ile elde edilen epitel hücrelerine uygulanan mikronükleus analizi, alttaki dokuda meydana gelen genotoksik değişikliklerin tespitini sağlayabilmektedir (111).



Şekil 4A. Oral mukoza epitel katmanları (i) Stratum superficiale (ii) Stratum spinosum (iii) Stratum bazale (iv) Dermal papilla (v) Lamina propria **4B.** Bazal tabakada oluşan mikronükleuslu hücrelerin süperfisyel tabakaya göçü

Şekil, Holland ve ark. (2008) çalışmasından alınmıştır. Orijinal kaynak: www.eastman.ucl.ac.uk/cal/ulcerspath/healthy.htm.

Mikronükleus testi; başta OLP olmak üzere potansiyel malign bozuklukların takibinde, malignite riskinin değerlendirilmesinde, OSHK'nin önlenmesinde, OSHK'nin erken tespitinde, malign- benign lezyon ayırımında yardımcı bir tanısal yöntem olarak kullanılabilir (12,13,111). Literatürde OLP'nin malignite potansiyelini, oral mikronükleus testi ile değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Katarkar ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında; OLP, lökoplaki, oral submukozal fibrozis, OSHK ve sağlıklı kontrol oluşan toplam 260 katılımcıya oral mikronükleus testi yapılmıştır. Buna göre en yüksek mikronükleus düzeyi OSHK grubunda, en düşük ise sağlıklı kontrol grubunda saptanmıştır. Oral premalign bozukluklar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise mikronükleus düzeyi yüksekten düşüğe sırasıyla lökoplaki, oral submukozal fibrozis ve OLP grubunda saptanmıştır (12). Benzer şekilde Cao ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında OSHK, lökoplaki, OLP ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan toplamda 250 katılımcıya mikronükleus testi yapılmıştır. Buna göre ise, mikronükleus düzeyi yüksekten düşüğe sırasıyla OSHK, şiddetli displazik lökoplaki, orta şiddette displazik lökoplaki, hafif displazik lökoplaki, hiperplazili lökoplaki, OLP ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen veriler; OLP ve diğer oral premalign bozukluklarda mikronükleus düzeyinin sağlıklı oral mukozaya kıyasla arttığını göstermektedir. Bundan yola çıkılarak bu hastalıkların, olguların malign transformasyon riskini arttırabileceği ve bu riskin mikronükleus testi ile non-invaziv şekilde öngörülebileceği sonucuna varılmıştır (13).

Mikronükleus çalışmalarında; çoğunlukla lenfosit hücre kültürleri, direkt kemik iliği veya periferik kan hücrelerinde mikronükleus analizi yapılmakta olup bu hücrelerdeki mikronükleuslar değerlendirilirken Tablo 5'teki kriterler kullanılmaktadır (112).

Tablo 5. Lenfositler baz alınarak oluşturulan mikronükleus kriterleri

Mikronükleus Kriterleri
Mikronükleuslar morfolojik olarak ana çekirdeğe benzer ve daha küçük olmalıdırlar.
Mikronükleus oval veya yuvarlak olmalıdır.
Mikronükleus çapı ana çekirdeğin 1/3- 1/16 'sı arasında olmalıdır.
Mikronükleus ana çekirdeğe bağlı veya bağlantılı olmamalıdır.
Genellikle mikronükleus ana çekirdeklerle aynı boyama yoğunluğunda boyanır fakat bazen daha yoğun boyanabilir.
Mikronükleuslar ışığı kırmaması sebebiyle artefaktlardan ayırt edilebilirler.
Mikronükleus ana çekirdeğe dokunabilir fakat ana çekirdekle üst üste gelmemeli; mikronükleus ve ana çekirdeğin sınırları birbirinden ayırt edilebilmelidir.

Tablo Fenech ve ark. (2003) yayınından uyarlanmıştır.

Ancak oral mukozal hücrelerde mikronükleus değerlendirilmesinde bazı farklılıklar mevcut olup en çok kabul gören kriterler Tablo 6'da yer almaktadır (111,113).

Tablo 6. Oral mukozal epitel hücreleri için mikronükleus kriterleri

Oral Mukozal Epitel Hücrelerinde Mikronükleus Kriterleri
Mikronükleusun membran varlığını düşündüren, yuvarlak ve düzgün bir çevresinin olması gerekir.
Mikronükleus ana çekirdekle aynı düzlemde bulunmalıdır.
Mikronükleuslar ana çekirdekle aynı doku özelliğini göstermelidir.
Mikronükleus ana çekirdekle benzer boyanma yoğunluğunda olmalıdır.
Mikronükleus ana çekirdeğin çapının 1/3'ünden küçük olmalı fakat şekli ve rengi ayırt edilebilecek kadar büyük olmalıdır.

Tablo, Holland ve ark. (2008) ile Tolbert ve ark. (1992) yayınlarından uyarlanmıştır.

Oral mukozal hücrelerin spontan mikronükleus sıklığı nispeten düşüktür (%0,1). Literatürdeki çalışmaların çoğunda 1000–3000 hücre analiz edilmiştir. Bu sayının artırılması, sonuçların kesinliğini arttırabilmekle birlikte elde edilen verinin ek çaba ve kaynak harcamasına değmeyeceği öngörülmektedir. Teste dahil edilen hücreler benign, malign veya atipik görünümlü olabilir fakat hücre zarları intakt olmalıdır. Morfolojileri bozulmuş, dejenere, bulanık görünen hücreler, büyük hücre kümeleri veya üst üste birikmiş hücreler sayıma dahil edilmemelidir. Çok çekirdekli hücrelerin de mikronükleus içerebilmesi sebebiyle bu hücreler de değerlendirmeye alınmalı ve puanlandırılmalıdır. Bir hücrede birden fazla mikronükleus mevcutsa, bunlar mikronükleusla karışabilecek Tablo 7 'deki unsurlardan ayırt edilmelidir. Morfolojileri mikronükleus ile uyumluysa bir puan verilmelidir.

Binükleus değerlendirilirken Tablo 8'deki kriterler esas alınmalı, binükleus ile karışabilecek diğer yapılar (nükleer kalıntılar, boya kalıntıları, fungal veya bakteriyel elemanlar, trombositler) ayırt edilmelidir. Genel puan, genellikle 1000 hücrede saptanan mikronükleus sayısı ve 1000 hücrede saptanan binükleus sayısı şeklinde ifade edilmektedir (111,114,115).

Tablo 7. Mikronükleusla karışan yapıların ayırıcı tanısı

Mikronükleusla Karışan Yapıların Ayırıcı Tanısı	
Nükleer kalıntılar	Arka plan materyali olması Düzgün yüzeyli olması Çok sayıda olması
Bakteri ya da bakteri kolonisi	Tek ya da çok sayı yuvarlak yapıda kümelenmeleri Arka planda bulunmaları Çekirdekten farklı morfolojide görünmeleri
Candida türleri	Mantar sporları ve hiflerin bulunması Hücre dışında da yerleşebilmesi Çok sayıda, aynı boyutta olmaları ve aynı boyanma paterni
Keratohyalin granülleri	Çok sayıda olmaları Sitoplazmanın her yerinde dağınık yerleşebilmeleri Polimorfik boyut ve dokuya sahip; katı ve tekdüze görünüşleri
Boya kalıntıları	Genellikle hücrelerin üzerinde veya hücre dışında polimorfik granüler yapıda olmaları Daha koyu boyalı olmaları
Trombositler	Kenarlarının belirsizliği ve yüne benzer dokularının olması Daha açık boyanmaları

Tablo, Samanta ve ark. (2010) yayınından alınmıştır.

Tablo 8. Binükleus değerlendirme kriterleri

Binükleus Kriterleri
Hücre iki çekirdekli olmalıdır.
Çekirdekler sağlam nükleer zarla çevrili ve aynı sitoplazma içinde yer almalıdır.
Çekirdekler boyut, boyanma deseni ve yoğunluğu açısından yaklaşık eşit olmalıdır.
Çekirdekler, çapın 1/4'ünden dar bir nükleoplazmik köprü ile bağlı olabilir.
Çekirdekler temas edebilir ama üst üste gelmemelidir; gelirse sınırlar net olmalıdır.
Sitoplazmik zar sağlam olmalı ve komşu hücrelerden ayırt edilebilir olmalıdır.

Tablo, Fenech'in (2000) yayınından uyarlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

“Oral Liken Planus Olgularında Malign Potansiyelin Mikronükleus Testi ile Değerlendirilmesi” adlı çalışmamız, NEÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Genetik Anabilim Dalı ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı bünyesinde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü, NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 20/10/2023 tarihinde incelenmiş ve 2023/4591 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır. Çalışma örnekleme; en az 27 OLP, en az 27 OSHK veya şiddetli displazik lökoplaki ve en az 28 sağlıklı kontrol grubu şeklinde planlanmış olup G.power 3.1.9.7 programıyla orta etki büyüklüğü %80 güç, %5 hata payı ile 3 grupta örneklem büyüklüğü 82 olarak hesaplanmıştır (116,117).

3.2. Hasta Seçimi

Ekim 2023 ve Nisan 2024 tarihleri arasında, NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan, Dermatoloji polikliniğinde klinik ve histopatolojik olarak OLP tanısı alan toplam **28 kişilik hasta** grubu, Dermatoloji ve Kulak Burun Boğaz polikliniğinde klinik ve histopatolojik olarak OSHK veya şiddetli displazik oral lökoplaki tanısı alan **28 kişilik hasta** grubu oluşturulmuştur. DSÖ 2017 sınıflamasından itibaren ‘şiddetli displazi’ ile ‘karsinoma in situ’ terimlerinin eşdeğer kabul edilmesi nedeniyle, şiddetli displazik lökoplaki tanılı olgular bu grupta yer almış ve in situ OSHK kapsamında değerlendirilmiştir (67,68). Sağlıklı kontrol grubuna ise yaş, cinsiyet açısından OLP ve OSHK gruplarında yer alan hastalara benzer **28 sağlıklı gönüllü** birey dahil edilmiştir. Hasta grupları ve sağlıklı kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formları alınmış ve çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yürütülmüştür.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Dermatoloji polikliniğimize başvuran, klinik ve histopatolojik olarak OLP tanısı alan, medikal herhangi bir tedavi almayan; Dermatoloji ve Kulak Burun Boğaz polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak OSHK veya şiddetli displazik oral lökoplaki tanısı alan, medikal veya cerrahi herhangi bir tedavi uygulanmayan, non-invaziv oral mukoza sürüntü materyali vermeyi kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onamı olan, 18 yaş ve üzeri kişiler çalışmaya dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna; Dermatoloji polikliniğine başvuran, kronik inflamatuvar dermatozu olmayan, oral kavitede herhangi bir lezyonu olmayan, sigara-alkol kullanmayan, herhangi bir çiğneme ürünü kullanmayan, ek hastalığı ve düzenli ilaç kullanımı olmayan, non-invaziv oral

mukoza sürüntü materyali vermeyi kabul ettiğine dair sözlü ve yazılı onamı olan, yaş- cinsiyet açısından hasta grupları ile eşlemeli 18 yaş üstü sağlıklı kişiler dahil edilmiştir.

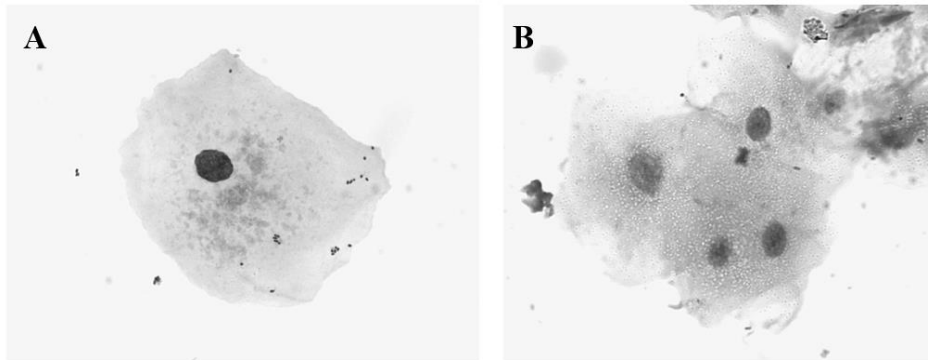
Hücre sayımına; hücre zarı intakt, sitoplazması bozulmamış, nükleusu ve nükleer çevresi belirgin ve pürüzsüz görünen, slaytta düz konumda yer alan, bitişik hücrelerle hiç örtüşmesi olmayan veya minimal düzeyde örtüşen, üzerinde boya artefaktı gibi döküntüler olmayan veya minimal düzeyde olan hücreler dahil edilmiştir (118). Dahil edilen hücre örneği Şekil 5'te gösterilmiştir.

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Oral liken planus, şiddetli displazik oral lökoplaki ve OSHK tanısıyla takip edilen; ancak sonrasında takipten çıkan veya medikal/cerrahi tedavi uygulanan hastalar; oral mukozada bu hastalıklar dışında başka bir dermatozu olanlar; başka bir organda malignite öyküsü bulunanlar; hamile ve emziren kadınlar; kortikosteroid, retinoid veya immüsupresif tedavi alanlar; herhangi bir oral çiğneme ürünü kullananlar; radyasyon ya da diğer kanserojenlere maruz kalanlar; ayrıca çalışmaya katılma onayı vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sağlıklı kontrol grubuna; oral mukozada herhangi bir lezyonu olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, başka bir organda malignite öyküsü bulunanlar, hamile ve emziren kadınlar, herhangi bir ilaç veya takviye ürünü kullananlar, sigara-alkol kullananlar, herhangi bir oral çiğneme ürünü kullananlar, radyasyon ya da diğer kanserojenlere maruz kalanlar ile çalışmaya katılma onayı vermeyen bireyler dahil edilmemiştir.

Hücre sayımına; hücre zarı ve sitoplazması bozulmuş, çekirdeği belirgin ve pürüzsüz olmayan, morfolojileri dejenere, bulanık görümlü, slayttaki konumu düz olmayan hücreler dahil edilmemiştir. Ayrıca hücre sınırları belli olmayan büyük hücre kümeleri, üst üste birikmiş hücreler de dahil edilmemiştir (111,118). Dahil edilmeyen hücre örneği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5A. 100x büyütmede hücre sayımına dahil edilen hücre örneği **5B.** 100x büyütmede sayıma dahil edilmeyen hücre kümesi

3.2.3. Değerlendirme Sırasında Kullanılan Parametreler

Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, yaşı, cinsiyet, aile öyküsü, eşlik eden komorbid hastalık varlığı, ilaç kullanımı, sigara-alkol kullanımı ve dental dolgu-kaplama varlığı bilgilerini içeren anamnez bilgileri kayıt altına alınmıştır.

Oral liken planus grubunda bunlara ilaveten hastalık süresi, klinik tipi, yerleşim yeri, şiddeti, aktivite ve ağrı skorları değerlendirilerek oral mukoza hastalık şiddet skoru hesaplanmıştır (60).

Oral skuamöz hücreli karsinom grubunda bunlara ek olarak tümörün histopatolojik alt tipi, yerleşimi diferansiyasyon derecesi (grade), evresi de değerlendirilmiştir (94).

3.3. Oral Sürüntü Materyalinin Elde Edilmesi

Mikronükleus analizi için alınan oral mukozal sürüntü örnekleri, her katılımcıdan aynı uygulayıcı tarafından toplanmıştır. Katılımcıların örnek alımından önce aç olması, ağız bakımı yapmamış olması, ağızlarını musluk suyuyla iyice çalkalamaları istenmiştir. Hasta gruplarında örnekler, oral mukozada yerleşen lezyonun üzerinden; sağlıklı kontrol grubunda ise bukkal mukozadan, tek kullanımlık, steril, künt, metal spatula ile nazikçe kazınarak alınmıştır. Elde edilen dökülmüş epitel hücrelerini içeren materyal, yoğunluğuna göre 3 adet temiz lama yayılmış ve 24 saat boyunca havada kurutulmaya bırakılmıştır (111).

3.4. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Aletler

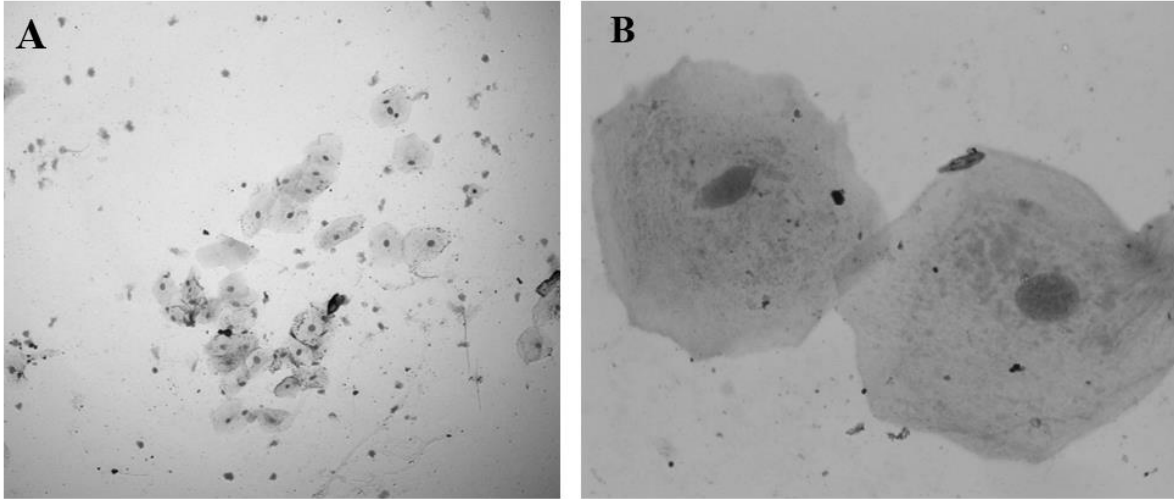
1. Lam tek taraflı rodajlı, 90° köşe, 76*26 mm
2. Steril künt metal spatula
3. Konvansiyonel Işıık Mikroskobu
4. Lam saklama kutusu
5. Etil alkol %96 (TEKSOLL)
6. Giemsa boya
7. May Grunwald boya çözeltisi (CB6105-01)
8. Tampon çözeltisi (CB6105-03)
9. İmmersiyon yağı

3.5. Preparatların Hazırlanması

24 saat kurutulmuş preparatlar %96 etil alkolde sabitlenmiştir. Ardından, preparatlar sudan geçirilip havada 15 dk kurutulmuştur. Kuruyan preparatlar önce May Grunwald sonra Giemsa ile boyanmış, boya optimizasyonu 3-10 dk arasında, her preparatta 2 dk sonrası ışık mikroskopunda kontrol edilerek sağlanmıştır. Son basamakta preparatlar distile sudan geçirilerek kurumaya bırakılmıştır (119,120).

3.6. Preparatların Değerlendirilmesi

Boyanan preparatlar NEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Laboratuvarında konvansiyonel ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Çalışmadaki preparatlar iki gözlemci tarafından taranmıştır. Gözlemcilerde yanlılığı önlemek amacıyla preparatların hangi gruba dahil olduğu bilgisi paylaşılmamıştır. Her slaytta, hücre membranı sağlam, çekirdekleri net şekilde görülen toplam 1000 hücre değerlendirmeye alınmıştır. Alan taraması 10x büyütmede yapılmış olup mikronükleus ve binükleusların doğruluğu 100x büyütmede immersiyon yağı ile sabitlenerek değerlendirilmiştir (111). Şekil 6'da 10x ve 100x büyütmede preparat görüntüleri yer almaktadır.

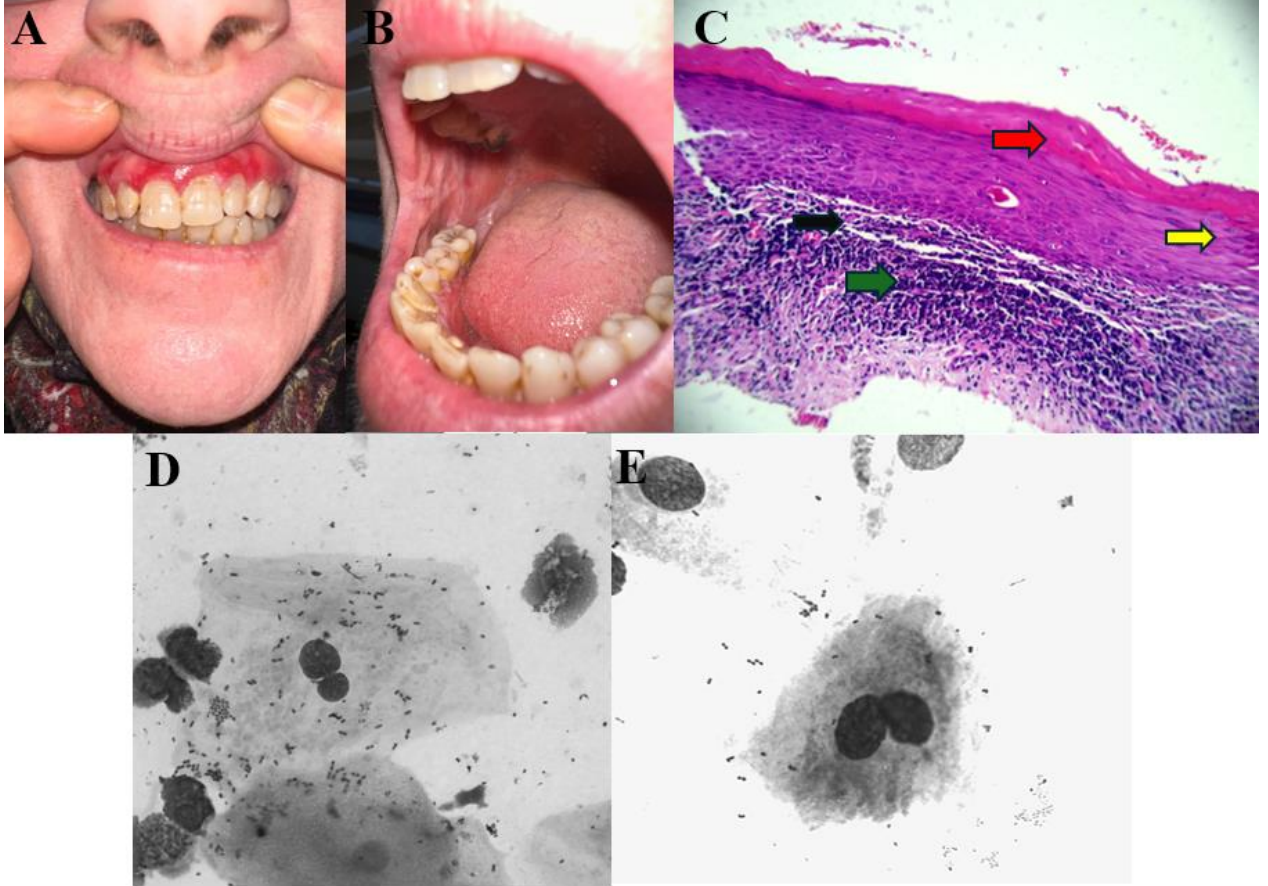


Şekil 6A. 10x büyütmedeki preparat görüntüsü **6B.** 100x büyütmedeki preparat görüntüsünde yer alan geniş sitoplazmalı, tek nükleuslu normal görünen keratinositler

Mikronükleus değerlendirmesinde Tablo 6'te belirtilen kriterler, binükleus değerlendirmesinde ise Tablo 8 'de belirtilen kriterler dikkate alınmıştır. Tablo 7'te yer alan karışabilecek diğer unsurlardan ayırt edilmiştir. Kriterlere uygun mikronükleuslu ve

binükleuslu hücrelerin görüntüleri, 100x büyütme altında image analyzer sistemi kullanılarak kayıt altına alınmıştır (111,114,115).

Şekil 7’de OLP’li bir olgunun makroskobik, histolojik ve sitolojik görüntüsü verilmiştir.



Şekil 7.

A. Diş etinde eroziv plakları olan OLP olgusu

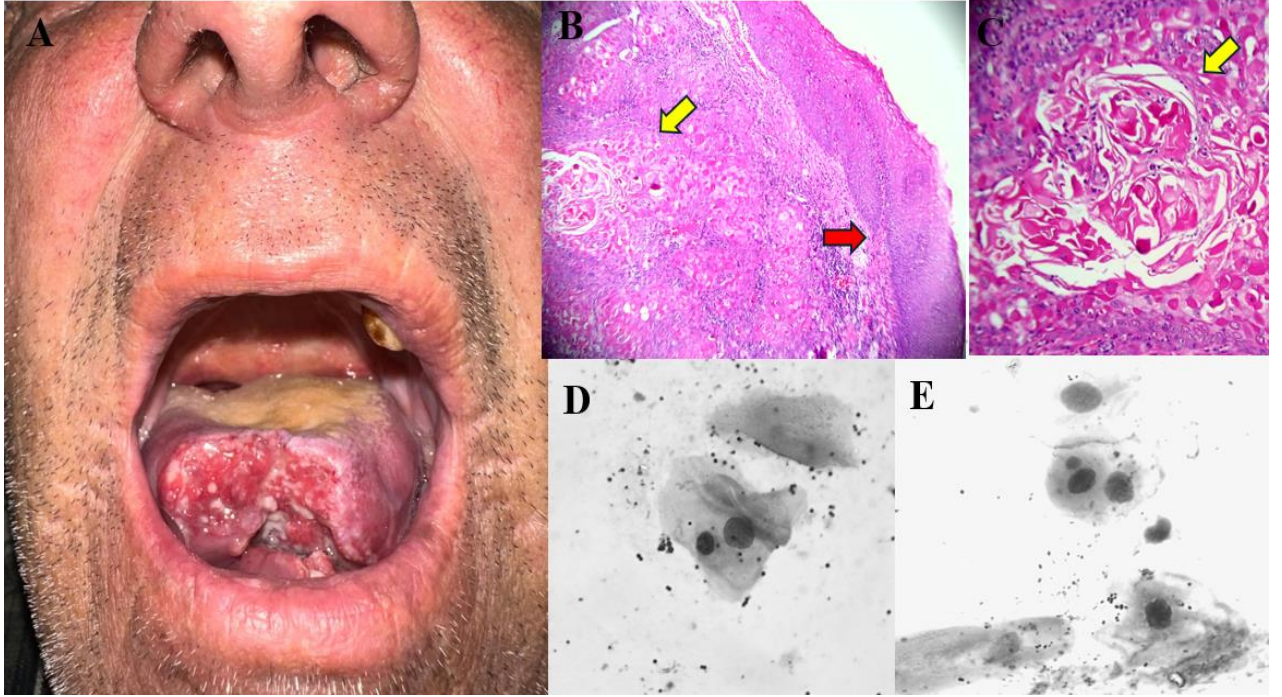
B. Aynı olgunun sağ bukkal mukozasında beyaz retiküler plaklar

C. Sağ bukkal mukozadaki lezyondan alınan punch biyopsi örneğinin H&E ile boyanmış 200x büyütmedeki histopatolojik görüntüsü (kırmızı ok: yüzey epitelinde parakeratoz; sarı ok: hafif hipergranüloz; yeşil ok: dermoepidermal bileşkede bant tarzında lenfositik infiltrasyon; siyah ok: bazal vakuolizasyon nedeniyle epitel altında oluşan boşluklar)

D. Olgunun sitolojik preparatında 100x büyütmede nükleositoplazmik köprülü mikronükleus oluşumu.

E. Olgunun sitolojik preparatında 100x büyütmede binükleus oluşumu.

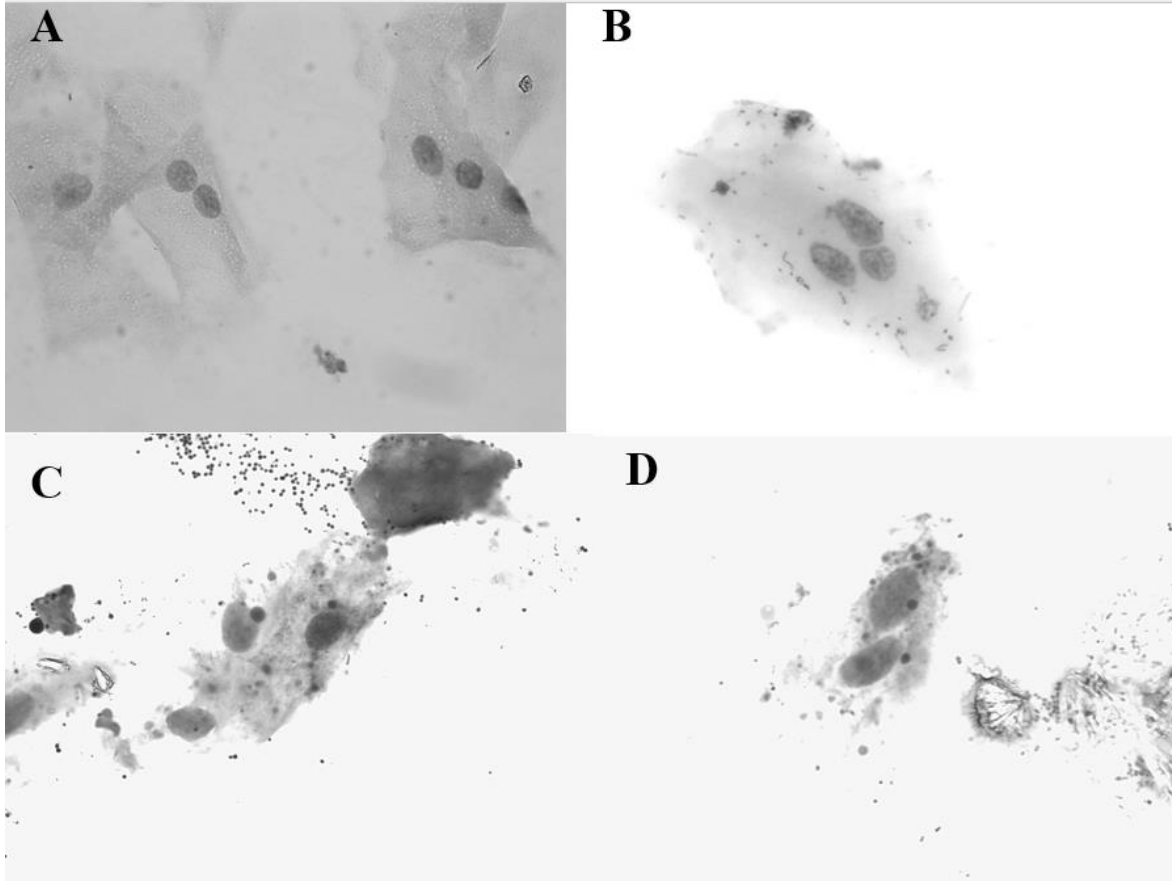
Şekil 8’de dil yerleşimli bir OSHK olgusunun makroskobik, histopatolojik ve sitolojik görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 8.

- A.** OSHK tanılı olgunun dil anterior yerleşimli, indüre, ülseratif kitle
- B.** Dildeki kitleden alınan eksizyonel biyopsi örneğinin H&E ile boyanmış 100x büyütmede histopatolojik görüntüsü (kırmızı ok: displastik değişiklikler gösteren yüzey epiteli, sarı ok: epitel altında keratin materyal üreten atipik skuamöz hücrelerin oluşturduğu tümör infiltrasyonu)
- C.** B’deki sarı okla işaretli alanın 200x büyütmede yakından görüntüsü
- D.** Olgunun 100x büyütmede sitolojik preparatında mikronükleus içeren bir hücre
- E.** Olgunun 100x büyütmede sitolojik preparatında mikronükleus ve binükleus içeren morfolojisi bozulmuş bir hücre

Şekil 9'da 100x büyütmede OSHK tanılı olguların preparatlarında yer alan polinükleuslu, polimikronükleuslu ve morfolojisi bozulmuş atipik hücreler yer almaktadır.



Şekil 9A. Tek nükleus, binükleus ve trinükleus içeren hücreler **9B.** Trinükleus içeren morfolojisi bozulmuş hücre **9C ve 9D.** Binükleus ve polimikronükleus içeren morfolojisi bozulmuş atipik hücreler

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS 24.0 programına girildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri gerçekleştirildi. Üçlü grup karşılaştırmaları için Kruskal Wallis varyans testi uygulandı. Farklılığı oluşturan grubu bulmak amacıyla Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Normal dağılıma uyan sayısal veriler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan sayısal veriler ve kategorik veriler arasındaki ilişki, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler, aritmetik ortalama \pm standart sapma (SS) ve yüzde (%) dağılımları şeklinde ifade edildi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 18 yaş üstü, 28 kişiden oluşan, klinik ve histopatolojik olarak OLP tanısı alan hasta grubu; 28 kişiden oluşan, klinik ve histopatolojik olarak OSHK veya şiddetli displazik oral lökoplaki tanısı alan ikinci hasta grubu dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna, yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından OLP ve OSHK gruplarında yer alan hastalara benzer, gönüllü 28 katılımcı alınmıştır. Çalışmaya toplamda 84 kişi katılmıştır. Katılımcılar **OLP grubu**, **OSHK grubu** ve **sağlıklı kontrol grubu** şeklinde sınıflandırılmışlardır.

Çalışma gruplarının demografik özellikleri, sigara-alkol kullanımı ve eşlik eden komorbiditeleri Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9. Grupların yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanımı ve eşlik eden komorbidite dağılımları

Özellik	OLP	OSHK	Sağlıklı Kontrol
Yaş (Ortalama± SD)	50,57 ± 15,06	56,46 ± 10,99	49,93 ± 10,51
Kadın (%)	71	32	71
Erkek (%)	29	68	29
Sigara (%)	25	54	-
Alkol (%)	-	4	-
DM (%)	32,1	17,9	-
HT (%)	39,2	21,7	-
KAH (%)	-	14,3	-
Hipotiroidi (%)	14,3	3,6	-

Tablo kısaltmaları: SD: Standart sapma; DM: Diyabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; KAH: Koroner arter hastalığı

Sağlıklı kontrol grubu ile OSHK ve OLP grubundaki olgular arasında yaş ($p=0,364$) ve cinsiyet ($p=0,137$) dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

OLP ve OSHK grubundaki bireylerde en sık görülen sistemik hastalıklar; tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyondur. Sağlıklı kontrol grubundaki bireylere ise eşlik eden herhangi bir sistemik hastalık bulunmamaktadır.

OLP olgularının 3'ünde (%10,7) ailede OLP öyküsü, 20'sinde (%71,4) ise dental dolgu/kaplama öyküsü mevcuttur. Dental dolgu/kaplama varlığı ile mikronükleus ($p=0,456$) ve binükleus ($p=0,057$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ailede OLP varlığı ile mikronükleus düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,056$). Buna karşın, ailede OLP varlığı ile binükleus düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p=0,014$).

OLP olgularında sigara kullanım alışkanlığı ile mikronükleus ($p= 0,440$) ve binükleus ($p= 0,177$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

OLP olgularının hastalık süreleri 1 ila 195 ay arasında değişmekte olup, ortalama süre $43,25 \pm 53,15$ ay olarak hesaplanmıştır. Hastalık süresi ile mikronükleus düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,699$; $r=0,076$). Buna karşın, hastalık süresi ile binükleus düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir ($p=0,044$; $r=0,384$).

Üç çalışma grubunun mikronükleus ve binükleus düzeyleri bakımından karşılaştırılması Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10. OSHK, OLP ve sağlıklı kontrol grupları arasında mikronükleus ve binükleus düzeylerinin karşılaştırılması

	OSHK n=28	OLP n=28	Sağlıklı Kontrol n=28	P değeri
Mikronükleus ortalama \pm SD	1,64 \pm 3,13	0,11 \pm 0,42	0,00 \pm 0,00	0,000
Mikronükleus (min-maks)	0-16	0-2	0	
Binükleus (ortalama \pm SD)	9,64 \pm 4,69	0,50 \pm 1,20	0,11 \pm 0,31	0,000
Binükleus (min-maks)	3-24	0-4	0-1	

Tablo kısaltmaları: SD: Standart sapma, min–maks: Minimum–maksimum değer aralığı

Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında ise şu bulgular elde edilmiştir:

- OSHK ile OLP grupları birbirleriyle kıyaslandığında, mikronükleus ve binükleus düzeyleri OSHK grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (**p= 0,000**).
- OSHK ile sağlıklı kontrol grupları birbirleriyle kıyaslandığında, mikronükleus ve binükleus düzeyleri OSHK grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (**p= 0,000**).
- OLP grubunda mikronükleus düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,154). Benzer şekilde, OLP grubunun binükleus düzeyi de sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte; bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,360).

Oral skuamöz hücreli karsinom grubunda yer alan olguların histopatolojik tanı, grade ve evrelerine göre mikronükleus ve binükleus düzeyleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 21. OSHK olgularının histopatolojik tanı, grade ve evrelerine göre mikronükleus ve binükleus düzeyleri

	Sınıflandırma	Olgu Sayısı (n)	Mikronükleus (Ort ± SS)	Binükleus (Ort ± SS)	P değeri
HİSTOPATOLOJİK TANI	Geleneksel / Klasik Tip OSHK	21	1,86 ± 3,54	9,52 ± 4,51	MN:0,178 BN:0,361
	İğsi Hücreli OSHK	2	2,50 ± 0,71	15,00 ± 8,49	
	Şiddetli Displazik Lökoplaki	5	0,40 ± 0,89	8,00 ± 3,32	
GRADE	Grade 1	20	1,65 ± 3,62	9,4 ± 4,59	MN:0,356 BN:0,883
	Grade 2	4	1,0 ± 1,15	9,5 ± 2,38	
	Grade 3	4	2,25 ± 1,71	11,0 ± 7,48	
EVRE	Evre 0	6	0,33 ± 0,82	8,67 ± 3,39	MN:0,301 BN:0,419
	Evre 1	11	2,27 ± 4,78	10,09 ± 5,38	
	Evre 2	3	1,33 ± 1,16	13,67 ± 7,51	
	Evre 3	2	2,50 ± 0,71	11,00 ± 2,83	
	Evre 4	6	1,67 ± 1,63	7,33 ± 2,66	

Tablo kısaltmaları: MN: Mikronükleus, BN: Binükleus, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

- OSHK olgularının lezyonun ortaya çıkışı ile tanı konulması arasındaki süre 2 ila 48 ay arasında değişmekte olup, ortalama süre $16,79 \pm 16,00$ ay olarak hesaplanmıştır. Bu süre ile mikronükleus ($p=0,956$; $r=-0,011$) ve binükleus ($p=0,501$; $r=0,133$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- Olguların lezyon yerleşim bölgeleri incelendiğinde; 15 olguda dudak mukozası, 9 olguda dil, 2 olguda gingiva ve 2 olguda bukkal mukoza yerleşimli OSHK saptanmıştır. Lezyon yerleşim bölgeleri arasında mikronükleus ($p=0,544$) ve binükleus ($p=0,327$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Oral liken planus olgularının klinik tiplerine göre oral mukoza şiddet skoru, mikronükleus ve binükleus düzeyleri Tablo 12' de gösterilmiştir.

Tablo 12. OLP klinik tiplerine göre oral mukoza hastalık şiddet skoru, mikronükleus ve binükleus düzeylerinin karşılaştırılması

OLP Klinik Tip	Oral Mukoza Şiddet Skoru (Ort \pm SS)	Mikronükleus (Ort \pm SS)	Binükleus (Ort \pm SS)	P değeri
Retiküler n=11	15,45 \pm 7,41	0,0 \pm 0,0	0,54 \pm 1,29	MN: 0,663 BN: 0,393
Plak n=7	16,57 \pm 7,48	0,14 \pm 0,38	0,0 \pm 0,0	
Eroziv-Ülseratif n=9	24,22 \pm 10,4	0,22 \pm 0,68	0,89 \pm 1,53	
Atrofik n=1	18,0 \pm -	0,0 \pm -	0,0 \pm -	

Tablo kısaltmaları: Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, n: kişi sayısı, MN: Mikronükleus, BN: Binükleus

- Lezyonların ağırlıklı yerleşim bölgelerine bakıldığında; 18 olguda bukkal mukoza, 5 olguda dil, 3 olguda sert damak, 2 olguda gingiva yerleşimli OLP bulunmaktadır. Lezyon yerleşim bölgeleri arasında mikronükleus ($p=0,091$) ve binükleus ($p=0,266$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.
- Olguların oral mukoza şiddet skoru ortalama $18,64 \pm 8,97$ olarak hesaplanmış olup, değerler 2 ile 39 arasında değişmektedir. Oral mukozal hastalık şiddet skoru ile mikronükleus ($p=0,811$; $r=0,047$) ve binükleus ($p=0,249$; $r=0,225$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Liken planus; mukokutanöz lezyonlarla seyreden, kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Literatürde; OLP'nin genellikle yetişkin kadınlarda görüldüğü bildirilmekte olup, olgularımızın da çoğunu 5.–6. dekatta yer alan kadınlar oluşturmaktaydı (2–5,42,53). Literatürde en yaygın formun retiküler OLP olduğu bildirilmekte olup, çalışmamızda da en sık retiküler tip OLP saptandı (3,5,42,45,52,53). Ailevi OLP olguları literatürde oldukça az olup, çalışmamızda da birinci derece akrabalarda OLP bulunan olgular nadirdi (16,17,57). Dental restorasyon materyallerinin OLP etiyopatogenezinde rol oynadığı bildirilmekte olup çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların %71'inde dental dolgu veya kaplama tespit edildi. Çalışmamızdaki olguların uzun hastalık süreleri (ort: 44 ay), literatürde de belirtildiği üzere OLP'nin kronik seyirli, tedaviye dirençli ve spontan remisyonun nadir görüldüğü bir hastalık olduğu bilgisini desteklemekteydi (3,4,45).

Oral skuamöz hücreli karsinom genellikle ileri yaş, erkek cinsiyette görülmekte olup çalışmamızdaki olguların çoğunluğu literatürle uyumlu olarak 5.-7. dekatta yer alan erkeklerden oluşmaktaydı. Literatürde en sık görülen histopatolojik tip geleneksel/klasik OSHK, en yaygın yerleşim yeri ise dudak olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da olguların büyük kısmı dudak yerleşimli, klasik tip OSHK'ydi. Olgularımızın %54'ünde sigara, %4'ünde alkol kullanım öyküsünün bulunması, literatürü destekler şekilde bu ajanların karsinogenez sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmekteydi (89,90,92,94).

Oral liken planusta kronik inflamatuvar süreç, epitel hücrelerinde genomik instabiliteye ve onkojenik mutasyonlara yol açarak karsinogenez sürecini başlatabilmektedir. Bu zeminde en sık gelişen malignite OSHK'dir (7,67,84,85,90,121). Fitzpatrick ve arkadaşlarının 16 çalışmayı kapsayan sistematik derlemesinde, tanı anında displazisi olmayan 7.806 OLP olgusunun 85'inde takip sürecinde OSHK gelişmiştir. Çalışma sonucunda, OLP'nin malign dönüşümü %1,09 olarak belirlenmiş olup, bu dönüşüm sıklıkla eroziv formda saptanmıştır. Olguların malign transformasyon süresi ise tanı anından itibaren ortalama 51,4 ay olarak belirlenmiştir (121). Diğer çalışmalar da incelendiğinde, OLP'nin displazi varlığına göre, %0,44 ile %6 arasında değişen oranlarda malign transformasyon riski taşıdığı sonucuna varılmıştır (1,7,121–124). González-Moles ve arkadaşlarının 27 çalışmayı kapsayan meta-analizinde, 10,505 OLP olgusunun 205'inden gelişen OSHK'nin özellikleri incelenmiştir. Buna göre, OLP zemininde gelişen OSHK'nin; diğer OSHK'lere göre daha iyi diferansiye olduğu, tanı anında daha erken evrelerde bulunduğu ve sağkalımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (85).

Bu veriler doğrultusunda, çalışmamızda yer alan OLP olgularının tanı esnasındaki histopatolojik incelemelerinde herhangi bir displazi bulgusu saptanmamıştır (67). Olguların hastalık süresi 1 ila 195 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 43 aydır. Tanı anında ve çalışmanın yürütüldüğü 24 aylık süreç içerisinde, takiplerde hiçbir olguda malignite açısından şüpheli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Genotoksik veya karsinojenik ajanlara maruziyet sonucunda, mitoz bölünme esnasında hücrelerde kromozom kırıkları veya ayrılma hatalarına bağlı olarak mikronükleus gibi nükleositoplazmik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Oral mukozal hücrelerde mikronükleus testi ile genotoksik hasarı değerlendiren ilk çalışma, 1982'deki Stich ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmada, betel cevizi çiğneyen bireylerin, çiğnemeyenlere göre mikronükleus düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Buna göre, mikronükleus testinin genotoksisiteyi değerlendirmede basit ve etkili bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmadan itibaren oral mukozal mikronükleus testi, dokuda malign transformasyon riskini erken dönemde gösterebilecek potansiyel bir test olarak gündeme gelmiştir (103,107,111,120,125).

Literatürde oral mikronükleus testi kullanılarak OLP'nin içinde bulunduğu oral premalign bozukluk olguları ile OSHK olgularının karşılaştırıldığı ve olguların malignite potansiyelinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (9-12,116,120,126,127). Saran ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında; OSHK tanılı 24 olgu, oral premalign bozukluk (eritroplaki, lökoplaki, submukoza fibrozis ve oral liken planus) tanılı 29 olgu ile 60 sağlıklı kontrolden oluşan grupların mikronükleus düzeyleri incelenmiştir. Buna göre, mikronükleus düzeyleri en yüksek OSHK grubunda ardından sırasıyla, oral premalign bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanmıştır. Juneja ve arkadaşlarının her biri 25 kişiden, Sangle ve arkadaşlarının ise her biri 30 kişiden oluşan OSHK, oral premalign bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarını içeren çalışmalarında da Saran ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Her iki çalışmada da OSHK grubunun mikronükleus sayısı; oral premalign bozukluk ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca Juneja ve arkadaşları, OSHK ve premalign bozukluk tanılı olguların preparatlarında mikronükleuslara ek olarak binükleus, kromatin yoğunlaşması ve karyoreksis gibi diğer nükleer anomaliler de tespit etmiştir (10,11). Cao ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında OSHK, lökoplaki, OLP ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan 250 katılımcının mikronükleus düzeyleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Mikronükleus düzeyi yüksekten düşüğe sırasıyla; OSHK, şiddetli displazik lökoplaki, orta şiddette displazik lökoplaki, hafif displazik lökoplaki, hiperplazili lökoplaki,

OLP ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanmıştır (13). Benzer sonuçlar Katarkar ve arkadaşlarının OLP, lökoplaki, oral submukozal fibrozis, OSHK ve sağlıklı kontrolden oluşan toplam 260 katılımcının yer aldığı vaka-kontrol çalışmasında da elde edilmiştir. Mikronükleus düzeyi en yüksek OSHK, en düşük ise sağlıklı kontrol grubunda saptanmıştır. Oral premalign bozukluklar arasında mikronükleus düzeyi yüksekte d ş ge sırasıyla lökoplaki, oral submukozal fibrozis ve OLP grubunda saptanmıştır (12). Literatürde yalnızca OLP tanılı olguları, malign dönüşüm açısından OSHK ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırarak mikronükleus testi ile değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, mikronükleus düzeyi yüksekte d ş ge doğru sırasıyla OSHK, OLP ve sağlıklı kontrol grubunda saptandı. Ayrıca literatürde böyle bir veriye rastlanmamakla birlikte, çalışmamızda binükleus düzeyleri de yüksekte d ş ge doğru sırasıyla OSHK, OLP ve sağlıklı kontrol grubunda saptandı. Bununla birlikte, alışmamızda OSHK olgularının preparatlarında polin kleuslu, polimikron kleuslu hücreler ve morfolojisi bozulmuş atipik hücreler de tespit edildi.

Oral skuamöz hücreli karsinom olgularının histopatolojik gradelerine ve evrelerine göre mikronükleus düzeylerinin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sangle ve arkadaşları ile Singam ve arkadaşlarının OSHK, oral premalign bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarını içeren çalışmalarında; mikronükleus düzeyi en yüksek olgular grade 3 OSHK olguları olarak belirlenmiştir (11,128). Benzer şekilde, Carvalho ve arkadaşlarının oral kavite ve orofarenks karsinom tanılı olguların değerlendirildiği vaka-kontrol çalışmasında; evre 3 ve 4'teki olguların mikronükleus düzeyleri, evre 1 ve 2'deki olgulara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (129). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mikronükleus düzeyi en yüksek grade 3 ve evre 3 OSHK olgularında saptandı. Ancak gradeler ve evreler arasında mikronükleus düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte, literatür detaylarında binükleus düzeylerinin gradeler ve evrelere göre karşılaştırıldığı verilere rastlanmamış olup, çalışmamızda binükleus düzeyi en yüksek grade 3 ve evre 2 olgularda saptandı. Fakat gradeler ve evreler arasında binükleus düzeyleri açısından da anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda mikronükleus testi ile tümörün histopatolojik grade'i ve evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamış olsa da, artan genomik instabilitenin kanser hücrelerinin daha agresif özellikler kazanmasına ve dolayısıyla tümörün grade ve evresinin ilerlemesine neden olduğu bilinmektedir (96). Bu sebebple, mikronükleus testinin OSHK olgularının prognostik değerlendirilmesinde yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünmekteyiz.

Cao ve arkadaşları ile Katarkar ve arkadaşlarının çalışmalarında yapılan ikili grup karşılaştırmalarında, OSHK grubunun mikronükleus düzeyinin hem OLP grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. OLP ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında ise mikronükleus düzeyi OLP grubu lehine anlamlı yüksek bulunmuştur (12,126). Çalışmamızda yapılan ikili grup karşılaştırmalarında da literatürle uyumlu olarak, OSHK grubunun mikronükleus düzeyi hem OLP grubundan hem de sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak OLP ile sağlıklı kontrol grupları karşılaştırıldığında, mikronükleus düzeyi OLP grubunda daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatürde binükleusla ilgili benzer bir veriye rastlanmamakla birlikte, çalışmamızda OSHK olgularının binükleus düzeyi hem OLP grubundan hem de sağlıklı kontrolden yüksek bulundu. Ancak OLP grubunun binükleus düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde ettiğimiz sonuçların, Cao ve arkadaşları ile Katarkar ve arkadaşlarının çalışmalarından farklılık göstermesi; bu çalışmalara kıyasla örneklem sayımızın görece düşük olması, mikronükleus testi ve değerlendirme yöntemlerinde teknik farklılıklar bulunması, OLP olgularımızda mikronükleus düzeyini artırabilecek sigara dışındaki oral alışkanlıkların (alkol, tütün, areka, betel kullanımı) hiç bulunmaması, çalışma grubumuzun çoğunlukla retiküler tipte ve düşük hastalık şiddet skorlarına sahip OLP olgularından oluşması faktörlerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Bu faktörlere bağlı olarak, çalışmamızda OLP grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre saptanan yüksek mikronükleus ve binükleus düzeylerinin, istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olabileceği kanaatindeyiz.

Literatürde OLP olgularının klinik alt tip ve hastalık şiddeti ile mikronükleus düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır. Vidyalakshmi ve arkadaşlarının, OLP ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan toplamda 32 katılımcının yer aldığı vaka-kontrol çalışmasında; mikronükleus düzeyi en yüksek atrofik ve eroziv tip, en düşük ise retiküler tip OLP’de tespit edilmiştir. Ancak klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (117). Benzer şekilde Buajeeb ve arkadaşlarının, OLP ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan 44 katılımcıyla gerçekleştirdiği vaka-kontrol çalışmasında da klinik tipler arasında mikronükleus düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca Buajeeb ve arkadaşlarının çalışmasında, olgular klinik özelliklerine göre 0 ile 5 arasında skorlandırılmış ve hastalık şiddet skoru ile mikronükleus düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (130). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak OLP olgularının mikronükleus düzeyi en yüksek eroziv-ülseratif tipte görüldü ancak tipler arasında bu açıdan istatistiksel anlamlı bir fark

saptanmadı. Benzer şekilde, olgularımızın hastalık şiddet skoru ile mikronükleus arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Literatürdeki çalışmalarda binükleus düzeyiyle ilgili benzer bir değerlendirmeye rastlanmamakla birlikte, çalışmamızda binükleus düzeyi en yüksek eroziv-ülseratif tip OLP’de gözlemlendi. Ancak tipler arasında binükleus düzeyi açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca çalışmamızda lezyonların yerleşim yerleri ile mikronükleus ve binükleus düzeyleri arasında da anlamlı bir farklılık saptanmadı. Her ne kadar çalışmamızda mikronükleus ve binükleus düzeyleri açısından klinik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, eroziv-ülseratif tipte gözlenen inflamasyonun diğer tiplere kıyasla daha şiddetli olduğu bilinmektedir. Dokunun inflamasyon şiddeti arttıkça dokuda onkojenik mutasyon oluşma olasılığı da paralel olarak artmaktadır (25,124,131). Bu sebeple eroziv-ülseratif tip OLP’nin malignite açısından daha yüksek risk taşıdığı ve bu olguların takibinde klinisyenlerin daha dikkatli olması gerektiği kanaatindeyiz. Ayrıca OLP’nin klinik tipten bağımsız, genel olarak malign dönüşüm potansiyeline sahip olması nedeniyle, diğer klinik tiplerin de bu açıdan düzenli olarak takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Katarkar ve arkadaşlarının çalışmasında, OLP olgularının farklı oral alışkanlıklara göre de mikronükleus düzeyleri incelenmiştir. Buna göre, areka, khaini ve sigara gibi çoklu ürün kullanan OLP olgularının mikronükleus düzeyi, yalnızca sigara kullanan olgulara göre daha yüksek bulunmuştur (12). Çalışmamızdaki OLP olguları bu açıdan incelendiğinde, olgularının sigara kullanım alışkanlığı ile mikronükleus ve binükleus düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu sebeple, OLP olgularının sigaradan bağımsız olarak malignite potansiyeli taşıdığını düşünmekteyiz. Bununla birlikte OSHK gelişiminde uzun süreli sigara kullanımının en önemli risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir (90,94). Bu nedenle OLP olgularının sigara kullanımından kaçınmaları gerektiği kanaatindeyiz.

Literatürdeki çalışmaların detaylarında dental dolgu/kaplama varlığı, ailede OLP öyküsü ve hastalık süresi ile mikronükleus düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir veriye rastlanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda, OLP olgularında dental dolgu/kaplama varlığı ile mikronükleus ve binükleus düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ailede OLP varlığı ile mikronükleus düzeyi arasında anlamlı ilişki gözlenmezken; binükleus düzeyiyle anlamlı ve pozitif yönlü ilişki bulundu. Benzer şekilde, hastalık süresi ile mikronükleus düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmazken; binükleus düzeyi ile anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki tespit edildi. Bu bulgular doğrultusunda, ailede OLP öyküsü bulunan, hastalık süresi uzun olan olguların malign transformasyon açısından daha riskli olduğunu ve bu açıdan klinisyenlerin daha dikkatli olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki çalışmalar DM'nin hiperglisemi yoluyla OSHK gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Yüksek glikoz düzeylerinin, kanser hücrelerinin apoptozunu baskılayarak çoğalmalarını ve göçünü desteklediği düşünülmektedir (132–134). Ujpal ve arkadaşlarının, 1664 katılımcının yer aldığı retrospektif çalışmasında; diyabetik olgularda, diyabetik olmayanlara göre oral malign ve premalign lezyonların daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca OSHK olgularında, OSHK olmayanlara göre daha yüksek oranda diyabetes mellitus ve hiperglisemi saptanmıştır (133). Benzer şekilde Mao ve arkadaşlarının 309 OSHK olgusunun yer aldığı retrospektif çalışmasında da tip 2 DM'si olan bireylerin, olmayanlara göre oral mukozal displazi gelişme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (134). Literatürde diyabetik OLP olgularında malignite gelişimini inceleyen kapsamlı çalışmalara rastlanmamakla birlikte, DM'nin TNF-alfa düzeylerini yükselterek immüendisregülasyona yol açtığı ve buna bağlı olarak OLP'de mukozal inflamasyonu şiddetlendirdiği bildirilmiştir (135,136). Çalışmamızda da OSHK ve OLP olgularına eşlik eden ortak komorbidite, tip 2 DM olarak belirlendi. Literatür verileri doğrultusunda, diyabetik OLP olgularının artmış mukozal inflamasyon nedeniyle, diyabetik olmayan OLP olgularına kıyasla malign transformasyon açısından daha yüksek risk taşıdığını düşünmekteyiz. Bu nedenle, bu olguların takibinde bu açıdan daha dikkatli olunması gerektiği kanaatindeyiz.

Mikronükleus testinde kullanılan boyama yöntemlerine bağlı olarak, elde edilen mikronükleus düzeyleri arasında farklılıklar görülebilmektedir. Gupta ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında; OSHK, lökoplaki ve oral submukozal fibrozis tanılı hasta gruplarından oluşan 45 katılımcının farklı boyalara göre mikronükleus düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, her üç grup için Papanicolaou boyasıyla tespit edilen ortalama mikronükleus sayısının; Leishman Giemsa, May–Grunwald–Giemsa ve Hemotoksilen-Eozin boyalarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir (137). Benzer şekilde Kohli ve arkadaşlarının; lökoplaki, oral submukozal fibrozis ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan 200 katılımcının yer aldığı vaka-kontrol çalışmasında da preparatlara farklı boyalar uygulanmıştır. Çalışma sonucunda, tüm gruplarda mikronükleus sayısı en yüksek Papanicolaou, ardından May–Grunwald–Giemsa ve Feulgen boyasıyla elde edilmiştir (127). Caponio ve arkadaşlarının meta-analizinde ise, 2000 ile 2022 yılları arasında yayınlanan 66 çalışma incelenmiştir. Bu meta-analizde, OSHK tanılı olguların ortalama mikronükleus düzeyinin; oral premalign bozukluk tanılı olgulara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Oral premalign bozukluk tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, Papanicolaou boyası kullanıldığında mikronükleus düzeyleri oral premalign bozukluk grubu

lehine yüksek bulunmuştur. Ancak Giemsa boyası kullanıldığında, oral premalign bozukluk tanılı olgular ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durumun, Papanicolaou boyasının diğer nükleer anomalileri mikronükleus olarak yanlış yorumlamaya yol açabilmesi sebebiyle, mikronükleus düzeylerinin olduğundan yüksek saptanmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. İncelenen mikronükleus çalışmalarında en sık tercih edilen boyaların; düşük maliyetli, kolay erişilebilir, kolay uygulanabilir, pratik ve etkili olmaları nedeniyle Giemsa ve Feulgen boyaları olduğu tespit edilmiştir (120). Biz de bu özellikleri göz önünde bulundurarak, çalışmamızda May–Grunwald–Giemsa boyasını tercih ettik. Buradan yola çıkarak, çalışmamızda literatürden farklı olarak OLP ve sağlıklı kontrol grupları arasında mikronükleus ve binükleus açısından anlamlı fark saptanmamış olmasının nedenlerinden birinin, kullanılan boyama yönteminin farklılığı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamız, oral liken planus tanılı olgularda malignite potansiyelini oral mikronükleus testi ile hem mikronükleus düzeyi hem de binükleus düzeylerini değerlendirerek inceleyen literatürdeki bilinen ilk çalışmadır.

2. Çalışmamızda, mikronükleus ve binükleus düzeyleri yüksekten düşüğe sırasıyla OSHK, OLP ve sağlıklı kontrol grubu şeklinde saptanmıştır. Buna göre; karsinogenezin, genetik hasarın çok adımlı bir süreci olduğunu ve bu sürecin epitel hücrelerindeki erken dönem değişikliklerinin, oral mikronükleus testiyle saptanabileceğini düşünmekteyiz.

3. Çalışmamızda OSHK olgularının mikronükleus ve binükleus düzeylerinin, ileri evre ve yüksek gradeli tümörlerde daha yüksek saptanmıştır. Bu farklılık anlamlı olmasa da mikronükleus testinin OSHK olgularının prognostik değerlendirmelerinde yardımcı bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

4. Çalışmamızda, OLP olgularında mikronükleus ve binükleus düzeyleri normal mukozaya göre yüksek saptanmıştır. Oluşan bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da OLP zemininde yer alan kronik inflamasyonun, genomik instabiliteye yol açarak onkojenik mutasyonları tetikleyebileceğini, dolayısıyla da dokunun malignite riskini arttırabileceğini düşünmekteyiz.

5. Çalışmamızda, eroziv-ülseratif tip OLP'de mikronükleus ve binükleus düzeyleri, diğer tiplere kıyasla yüksek bulunmuştur. Tipler arasındaki bu fark istatistiksel anlamlı olmasa da, literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda eroziv-ülseratif tipin malignite potansiyelinin daha yüksek olduğunu, takiplerde bu açıdan dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. Ayrıca çalışmamızda OLP olgularında mikronükleus ve binükleus düzeylerinin normal mukozaya göre yüksek bulunması, hastalığın klinik tipe bağlı olmaksızın malignite riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Literatür ve çalışma verilerimiz doğrultusunda OLP'nin tüm klinik tiplerinin malign transformasyon açısından düzenli ve dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

7. Çalışmamızda, OLP olgularının aile öyküsü varlığı ve uzun hastalık süresi ile binükleus düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı, pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna göre, ailede OLP varlığı ve hastalık süresinin uzun olmasının malignite potansiyelini arttırıcı faktörler olabileceğini, klinik takiplerde bu açıdan da dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

8. Çalışmamızdaki OLP olgularında sigara kullanım alışkanlığı ile mikronükleus ve binükleus düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, literatürde sigara kullanımının OSHK riskini arttıran en önemli faktörlerden biri olarak bilinmesi nedeniyle OLP olgularının sigarayı kullanmamalarını önermekteyiz.

9. Çalışmamızda OSHK ve OLP olgularının ortak komorbiditesi, tip 2 DM olarak tespit edilmiştir. Literatür verilerini de göz önünde bulundurularak diyabetik OLP olgularının malignite açısından daha riskli olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple OLP olgularının bu açıdan değerlendirilip, eşlik eden komorbiditelerinin kontrol altına alınmasını önermekteyiz.

10. OLP olgularında; sigara, alkol ve oral çiğneme ürünlerinin (areka, betel cevizi, tütün) kullanılmaması, ağız hijyenine özen gösterilmesi, varsa tetikleyici dental restorasyon materyalleri veya ilaçların değiştirilmesi, komorbid hastalıkların ve stres yönetiminin sağlanmasını tavsiye etmekteyiz

11. Mikronükleus testinde kullanılan farklı boyama yöntemlerinin, mikronükleus düzeylerinde farklı sonuçlara yol açabilmesi sebebiyle; mikronükleus testi için standart bir boyanma yönteminin oluşturulması, her hastalık için mikronükleus eşik değerlerinin belirlenmesi, mikronükleus düzeyleri etkileyebilecek karıştırıcı faktörlerin azaltılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Özetle, OLP'nin OSHK'ye dönüşüm potansiyelini mikronükleus testi ile değerlendirdiğimiz çalışmada:

Mikronükleus ve binükleus düzeylerini en yüksek OSHK grubunda, ardından OLP ve sağlıklı kontrol grubunda saptadık. Ancak OLP ve sağlıklı kontrol grupları arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. OLP grubunun alt analizlerinde istatistiksel anlamlılık bulunmamakla birlikte; eroziv-ülseratif tipte olan, ailede OLP öyküsü bulunan, hastalık süresi uzun olan, sigara kullanan, diyabetik olguların malignite açısından daha yüksek risk taşıdığını düşünmekteyiz. Bu olguların basit, pratik, kolay uygulanabilir, hızlı sonuç alınan, tekrarlanabilir ve non-invaziv bir yöntem olan mikronükleus testi ile daha yakın takip edilmesini önermekteyiz. Test sonucunda mikronükleus ve binükleus düzeylerinin yüksek saptanan olgulara histopatolojik inceleme ile erken tanı konulması, OSHK'ye bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçilmesine katkı sağlayacaktır. Bununla birlikte bu ilişkiyi daha güçlü ve güvenilir bir şekilde ortaya koymak amacıyla, geniş olgu serilerinin yer aldığı ve standardizasyonu sağlanmış ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis*. 2019 Apr 25;25(3):693–709.
2. Le Cleach L, Chosidow O. Lichen Planus. *New England Journal of Medicine*. 2012 Feb 23;366(8):723–32.
3. Arnold DL, Krishnamurthy K. Lichen planus . *Lichen Planus* 2024 Oct 29 In: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan;
4. Tekin B, Xie F, Lehman JS. Lichen Planus: What is New in Diagnosis and Treatment? *Am J Clin Dermatol*. 2024 Sep 9;25(5):735–64.
5. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000 Aug;38(4):370–7.
6. Yim IS, Zhang L, Lin I, Laronde DM. Controversies regarding oral lichen planus and lichenoid-dysplastic lesions. *Can J Dent Hyg*. 2024 Jun;58(2):98–105.
7. González-Moles MÁ, Ramos-García P. Malignant transformation of oral lichen planus: where are we now? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2025;e65–75.
8. Keim-del Pino C, Ramos-García P, González-Moles MÁ. A Molecular Hypothesis on Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer Hallmarks Expression in This Oral Potentially Malignant Disorder. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 23;16(15):2614.
9. Saran R, Tiwari RK, Reddy PP, Ahuja YR. Risk assessment of oral cancer in patients with pre-cancerous states of the oral cavity using micronucleus test and challenge assay. *Oral Oncol*. 2008 Apr;44(4):354–60.
10. Juneja S, Katyal S, Rathore A, Shetty D, Tandon A, Jain P. Utility of DNA-specific stains in micronuclei assay as a marker of genotoxicity in oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. *J Cytol*. 2019;36(2):111.
11. Sangle V, Bijjaragi S, Shah N, Kangane S, Ghule H, Rani Sra. Comparative study of frequency of micronuclei in normal, potentially malignant diseases and oral squamous cell carcinoma. *J Nat Sci Biol Med*. 2016;7(1):33.
12. Katarkar A, Mukherjee S, Khan MH, Ray JG, Chaudhuri K. Comparative evaluation of genotoxicity by micronucleus assay in the buccal mucosa over comet assay in peripheral blood in oral precancer and cancer patients. *Mutagenesis*. 2014 Sep;29(5):325–34.
13. Cao J., Liu H., Liu X., Jin J., Zhang P. Correlation between the quantity of oral mucosal micronucleus cells and cancerization. *Journal of Peking Universty (Health Sciences)*. 2011;43(4):600–2.
14. Gupta, S. B., Chaudhari, N. D., Gupta, A., & Talanikar, H. V. (2013). Lichen planus—An update. *Int J Pharm Biomed Sci*, 4(2), 59-65.
15. Giannetti L., Dello Diago AM, Spinass E. Oral Lichen planus . *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(391).
16. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus – Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018 Dec 1;60(4):528–35.
17. Shiohara T., Kano Y. Lichen planus and lichenoid dermatoses. *Dermatology De Ed Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV*. 2012;3.baskı:183–202.
18. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8⁺ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine [Internet]*. 2002 Jan 24;31(1):23–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.0904-2512.2001.10063.x>
19. KANG S., AMAGAI M., BRUCKNER A., ENK A., MARGOLIS D., McMICHAEL A., et al. *Fitzpatrick's Dermatology Ninth Edition*. McGraw-Hill Education. 2019;
20. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *British Journal of Dermatology*. 2000 Mar 1;142(3):449–56.

21. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus – Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018 Dec 1;60(4):528–35.
22. Zhou L, Cao T, Wang Y, Yao H, Du G, Chen G, et al. Frequently Increased but Functionally Impaired CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Oral Lichen Planus. *Inflammation*. 2016 Apr 22;
23. Mithani S, Mydlarz W, Grumbine F, Smith I, Califano J. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis*. 2007 Mar 13;13(2):126–33.
24. Sanchez-Siles M, Ros-Llor I, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: A pilot study. *Arch Oral Biol*. 2011 Oct;56(10):1148–53.
25. Amin NR, Yussif N, Ahmed E. The effect of smoking on clinical presentation and expression of TLR-2 and CD34 in Oral lichen Planus patients: clinical and immunohistochemical study. *BMC Oral Health*. 2020 Dec 29;20(1):129.
26. Pannone G, Santoro A, Feola A, Bufo P, Papagerakis P, Muzio L, et al. The Role of E-Cadherin Down-Regulation in Oral Cancer: CDH1 Gene Expression and Epigenetic Blockage. *Curr Cancer Drug Targets*. 2014 Mar 31;14(2):115–27.
27. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol*. 2015;60(3):222–9.
28. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update On Oral Lichen Planus: Etiopathogenesis and Management. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1998 Jan 1;9(1):86–122.
29. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008 Jan;46(1):15–21.
30. Reichart PA, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions induced by areca nut and betel quid chewing: a mini review. *J Investig Clin Dent*. 2012 Aug 6;3(3):163–6.
31. Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Nov;79(5):789–804.
32. Guillet G, Coindre M, Levillain P, Guillet MH. Dermite lichénoïde par hypersensibilité au diméthylfumarate : présentation atypique du « syndrome du fauteuil chinois ». *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Mar;136(3):279–81.
33. KAWAMURA T., FUKUDA S., OHTAKE N., FURUE M., TAMAKI K. Lichen planus-like contact dermatitis due to methacrylic acid esters. *British Journal of Dermatology*. 1996;134(2):193–382.
34. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Aug;29(2):249–55.
35. MASTORINO L, ORTONCELLI M, GIURA MT, AVALLONE G, VIOLA R, QUAGLINO P, et al. Lichen ruber planus arising during dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2022 Oct;157(5).
36. Oliveira S, Vasconcelos AHC, Magalhães EPB, Corrêa FJV, Rodrigues CEM. Clinical, Histopathological and Outcome Analysis of Five Patients With Lichenoid Eruption Following Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy for Ankylosing Spondylitis: Report of One Case and Review of the Literature. *Cureus*. 2020 Sep 22;
37. Figueiredo L, Carrilho F, De Andrade H, Migliari D. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis*. 2002 Jan 5;8(1):42–6.
38. Georgescu S, Tampa M, Mitran M, Mitran C, Sarbu M, Nicolae I, et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection (Review). *Exp Ther Med*. 2018 Nov 16;
39. Vičić M, Hlača N, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Prpić Massari L. Comprehensive Insight into Lichen Planus Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 3;24(3):3038.

40. Lin D, Yang L, Wen L, Lu H, Chen Q, Wang Z. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis. *Mucosal Immunol.* 2021 Nov;14(6):1247–58.
41. Sawant NS, Vanjari NA, Khopkar U, Adulkar S. A Study of Depression and Quality of Life in Patients of Lichen Planus. *The Scientific World Journal.* 2015 Jan 23;2015(1).
42. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2013 Apr 15;11(4):309–19.
43. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen Planus: A Clinical and Epidemiological Study. *J Dermatol.* 2000 Sep 9;27(9):576–82.
44. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol.* 2015 Aug;1(3):140–9.
45. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. *The Scientific World Journal.* 2014;2014:1–22.
46. Zhang R, Zhu W. Lichen planus pigmentosus over superficial leg veins. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2011 Jul 21;9(7):540–1.
47. Liakopoulou A, Rallis E. Bullous lichen planus – a review. *J Dermatol Case Rep.* 2017 May 9;11(1).
48. Hübner F, Langan EA, Recke A. Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Front Immunol.* 2019 Jul 2;10.
49. Soares VC, Mulinari-Brenner F, Souza TE de. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. *An Bras Dermatol.* 2015 Oct;90(5):666–70.
50. Porriño-Bustamante ML, Fernández-Pugnaire MA, Arias-Santiago S. Frontal Fibrosing Alopecia: A Review. *J Clin Med.* 2021 Apr 21;10(9):1805.
51. Singal A, Gaurav V, Kaur I. Clinical characteristics and management outcomes in isolated nail lichen planus: A retrospective case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2023 Oct 26;90:329.
52. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc.* 2002 Sep;9.
53. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 1988 May 28;17(5):213–8.
54. Gall R, Navarro-Fernandez IN. Lichen Planus Erosive Form. . StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023 Jul 24;
55. Popa C, Sciuca AM, Onofrei BA, Toader S, Condurache Hritcu OM, Boțoc Colac C, et al. Integrative Approaches for the Diagnosis and Management of Erosive Oral Lichen Planus. *Diagnostics.* 2024 Mar 26;14(7):692.
56. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther.* 2010 May;23(3):251–67.
57. Nukaly HY, Halawani IR, Alghamdi SMS, Alruwaili AG, Binhezaim A, Algahamdi RAA, et al. Oral Lichen Planus: A Narrative Review Navigating Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnostics, and Therapeutic Approaches. *J Clin Med.* 2024 Sep 5;13(17):5280.
58. Van Tuyll van Serooskerken A, Van Marion AMW, De Zwart-Storm E, Frank J, Poblete-Gutiérrez P. Lichen planus with bullous manifestation on the lip. *Int J Dermatol.* 2007 Nov 24;46(s3):25–6.
59. Wang J, van der Waal I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;e199–204.

60. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw P, Setterfield J, Tappuni A, Black MM, et al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *British Journal of Dermatology*. 2007 Oct;157(4):765–70.
61. Khurana A, Tandon S, Marfatia Y, Madnani N. Genital lichen planus: An underrecognized entity. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40(2):105.
62. Chandan VS, Murray JA, Abraham SC. Esophageal Lichen Planus. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Jun 1;132(6):1026–9.
63. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences. 2014;
64. King DF, Hunter JAA, Holubar K. The Caspary-Robinson Space. *Am J Dermatopathol*. 1984 Apr;6(2):161–2.
65. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol*. 2007 Dec 18;46(12):1237–41.
66. Fechine COC, Valente NYS, Romiti R. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: review and update of diagnostic and therapeutic features. *An Bras Dermatol*. 2022 May;97(3):348–57.
67. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2019;23(1):19.
68. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T. WHO Classification of Head and Neck Tumors. WHO/IARC Classification 4th ed. Vol. 9.ation of Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC) . 2017;
69. Feng H, Gutierrez D, Rothman L, Meehan S, Sicco K Lo. Lichen planus pigmentosus. *Dermatol Online J*. 2018;24(12).
70. Whittington CP, Saleh JS, Bresler SC, Patel RM. Hypertrophic Lichen Planus: An Up-to-Date Review and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2024 Jun 1;148(6):659–65.
71. Alhajri A, AlNazer NA, Aldawsari SA, Al Ameer MA, Alsahaf HAA. Melasma-like actinic lichen planus in a middle-aged Saudi male. *J Family Med Prim Care*. 2022 Sep;11(9):5659–61.
72. Baglama Š, Trčko K, Rebol J, Miljković J. Oral manifestations of autoinflammatory and autoimmune diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2018 Mar 31;27(1).
73. BAYKAL C. Dermatoloji Atlası 4. Baskı 1.Cilt Prof. Dr. Can Baykal. 2020 Sep;2:217–32.
74. Ioannides D, Vakirlis E, Kemeny L, Marinovic B, Massone C, Murphy R, et al. European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Jul 17;34(7):1403–14.
75. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Mar;24(3):434–7.
76. Ho VC, Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jan;22(1):64–8.
77. Henriksson E, Mattsson U, Håkansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. *J Clin Periodontol*. 1995 Apr 13;22(4):287–94.
78. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of Lichen Planus. *Arch Dermatol*. 1998 Dec 1;134(12).
79. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010 Jul;110(1):e19–25.
80. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J, Thongprasom K. *Number V* Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*. 2005 Nov;11(6):338–49.

81. Manchanda Y, Rathi SK, Joshi A, Das S. Oral Lichen Planus: An Updated Review of Etiopathogenesis, Clinical Presentation, and Management. *Indian Dermatol Online J.* 2024 Jan;15(1):8–23.
82. Haenen CCP, Buurma AAJ, Genders RE, Quint KD. Squamous cell carcinoma arising in hypertrophic lichen planus. *BMJ Case Rep.* 2018 Jul 11;bcr-2017-224044.
83. Knackstedt TJ, Collins LK, Li Z, Yan S, Samie FH. Squamous Cell Carcinoma Arising in Hypertrophic Lichen Planus. *Dermatologic Surgery.* 2015 Dec;41(12):1411–8.
84. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan J V., González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov 26;27(8):1862–80.
85. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020 Jul;106:104688.
86. Catherine F. Poh, Samson Ng., Kenneth W. Berean, P. Michele Williams, Miriam P. Rosin, Lewei Zhang. Biopsy and Histopathologic Diagnosis of Oral Premalignant and Malignant Lesions. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2008 Apr;74.
87. Bouquot JE, Speight PM, Farthing PM. Epithelial dysplasia of the oral mucosa—Diagnostic problems and prognostic features. *Curr Diagn Pathol.* 2006 Feb;12(1):11–21.
88. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014 May;26(2):123–41.
89. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May 4;71(3):209–49.
90. Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Front Pharmacol.* 2022 Apr 20;13.
91. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020 Mar 5;42(3):539–55.
92. Regezzi JA, Sciubba J., Jordan RC. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*, fourth edition. 2003;
93. Çelebi Erdivanlı Ö, Dursun E. *Oral Kavite Kanserleri*. 1. Baskı. . Türkiye Klinikleri. 2021;
94. İmamoğlu M. *Oral Kavite Kanserleri In. Baş-Boyun Kanserleri* 1. Baskı. Türkiye Klinikleri. 2003;
95. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual remains. American Joint Committee on Cancer (AJCC). 2018;
96. Alhmoud JF, Woolley JF, Al Moustafa AE, Malki MI. DNA Damage/Repair Management in Cancers. *Cancers (Basel).* 2020 Apr 23;12(4):1050.
97. BÜTÜNER BD. Mutasyon , dna hasarı ,onarım mekanizmaları ve kanserle ilişkisi : mutation, dna damage, repair mechanisms and the relation of cancer. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi.* 1962;001–22.
98. sekeroglu v, atli sekeroglu z. Micronucleus test for determining genotoxic damage. *Turk Bull Hyg Exp Biol.* turk bull hyg exp biol. 2011;68(4):52–241.
99. Di Bona M, Bakhoun SF. Micronuclei and Cancer. *Cancer Discov.* 2024 Feb 8;14(2):214–26.
100. Dawson DW, Bury HPR. The significance of Howell-Jolly bodies and giant metamyelocytes in marrow smears. *J Clin Pathol.* 1961 Jul;14(4):374–80.
101. Sommer S, Buraczewska I, Kruszewski M. Micronucleus Assay: The State of Art, and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 24;21(4):1534.

102. Birkett N, Al-Zoughool M, Bird M, Baan RA, Zielinski J, Krewski D. Overview of biological mechanisms of human carcinogens. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2019 Nov 17;22(7–8):288–359.
103. More SJ, Bampidis V, Bragard C, Halldorsson TI, Hernández-Jerez AF, Hougaard Bennekou S, et al. Guidance on aneugenicity assessment. *EFSA Journal*. 2021 Aug;19(8).
104. Hintzsche H, Hemmann U, Poth A, Utesch D, Lott J, Stopper H. Fate of micronuclei and micronucleated cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2017 Jan;771:85–98.
105. Fischer AH, Zhao C, Li QK, Gustafson KS, Eltoum I, Tambouret R, et al. The cytologic criteria of malignancy. *J Cell Biochem*. 2010 Jul 26;110(4):795–811.
106. Cavas T, Konen S. Detection of cytogenetic and DNA damage in peripheral erythrocytes of goldfish (*Carassius auratus*) exposed to a glyphosate formulation using the micronucleus test and the comet assay. *Mutagenesis*. 2007 Jul 1;22(4):263–8.
107. Fenech M, Kirsch-Volders M, Natarajan AT, Surralles J, Crott JW, Parry J, et al. Molecular mechanisms of micronucleus, nucleoplasmic bridge and nuclear bud formation in mammalian and human cells. *Mutagenesis*. 2011 Jan 1;26(1):125–32.
108. Increased micronucleus count predicts malignant behavior in pleural effusion fluid. *Turk J Med Sci*. 2018 Apr 30;48(2).
109. Sanchez-Siles M, Ros-Llor I, Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. A novel application of the buccal micronucleus cytome assay in oral lichen planus: A pilot study. *Arch Oral Biol*. 2011 Oct;56(10):1148–53.
110. Flanagan JM, Howard TA, Mortier N, Avlasevich SL, Smeltzer MP, Wu S, et al. Assessment of genotoxicity associated with hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2010 Apr;698(1–2):38–42.
111. HOLLAND N, BOLOGNESI C, KIRSCHVOLDERS M, BONASSI S, ZEIGER E, KNASMUELLER S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2008 Jul;659(1–2):93–108.
112. Fenech M, Chang WP, Kirsch-Volders M, Holland N, Bonassi S, Zeiger E. HUMN project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2003 Jan;534(1–2):65–75.
113. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1992 Feb;271(1):69–77.
114. Samanta S, Dey P. Micronucleus and its applications. *Diagn Cytopathol*. 2012 Jan 31;40(1):84–90.
115. Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000 Nov;455(1–2):81–95.
116. Gupta J, Gupta K, Agarwal R. Comparison of different stains in exfoliated oral mucosal cell micronucleus of potentially malignant disorders of oral cavity. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(3):615–9.
117. Vidyalakshmi S. Buccal Micronuclei Assay as a Tool For Biomonitoring DNA Damage in Oral Lichen Planus. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2016;
118. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1992 Feb;271(1):69–77.
119. Culling CA, Allison RT, Barr WT. *Cellular Pathology Technique*. 1985;4th.
120. Caponio VCA, Silva FFV e, Popolo F, Giugliano S, Spizzirri F, Lorenzo-Pouso AI, et al. State of art of micronuclei assay in exfoliative cytology as a clinical biomarker of genetic damage in oral carcinogenesis: A systematic review and meta-analysis. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2024 Jul;794:108508.

121. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *The Journal of the American Dental Association*. 2014 Jan;145(1):45–56.
122. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019 Sep;96:121–30.
123. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2021 Mar 8;50(3):287–98.
124. González-Moles MÁ, Ramos-García P. An Evidence-Based Update on the Potential for Malignancy of Oral Lichen Planus and Related Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 31;16(3):608.
125. Stich HF, Stich W, Parida BB. Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: Betel quid chewers. *Cancer Lett*. 1982 Nov;17(2):125–34.
126. Cao J., Liu H., Liu X., Jin J., Zhang P. Correlation between the quantity of oral mucosal micronucleus cells and cancerization. *Journal of Peking University(Health Sciences)*. 2011;43(4):600–2.
127. Kohli M. Micronucleus Assay: An Early Diagnostic Tool to Assess Genotoxic Changes in Patients with Tobacco Use, Oral Leukoplakia and Oral Submucous Fibrosis. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2017;
128. Singam P, Majumdar S, Uppala D, Kotina S, Namana M, Ayyagari K. Evaluation of genotoxicity by micronucleus assay in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma with deleterious habits. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2019;23(2):300.
129. CARVALHO MB DE, RAMIREZ A, GATTÁS GJF, GUEDES AL, AMAR A, RAPOPORT A, et al. Correlação entre a evolução clínica e a frequência de micronúcleos em células de pacientes portadores de carcinomas orais e da orofaringe. *Rev Assoc Med Bras*. 2002 Dec;48(4):317–22.
130. Buajeeb W, Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T. Frequency of micronucleated exfoliated cells in oral lichen planus. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007 Mar;627(2):191–6.
131. Tao X, Huang Y, Li R, Qing R, Ma L, Rhodus NL, et al. Assessment of local angiogenesis and vascular endothelial growth factor in the patients with atrophic-erosive and reticular oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007 May;103(5):661–9.
132. Hu X, Wu J, Xiong H, Zeng L, Wang Z, Wang C, et al. Type 2 diabetes mellitus promotes the proliferation, metastasis, and suppresses the apoptosis in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2022 May;51(5):483–92.
133. Ujjpál M, Matos O, Bíbok G, Somogyi A, Szabó G, Suba Z. Diabetes and Oral Tumors in Hungary. *Diabetes Care*. 2004 Mar 1;27(3):770–4.
134. Mao Y., Chen Z., Yu Y., Zhang W., Liu Y., Peng X. Impact of type 2 diabetes mellitus on the prognosis of patients with oral squamous cell carcinoma. *Journal of Peking University (Health Science)*. 2024;56(6):1089–96.
135. Kökten N, Uzun L, Karadağ AS, Zenginkinet T, Kalcıoğlu MT. Grinspan's Syndrome: A Rare Case with Malignant Transformation. *Case Rep Otolaryngol*. 2018;2018:1–4.
136. Yao M, Lu Y, Liu T, Shang H, Lu H, Dong B, et al. Genetic and therapeutic for oral lichen planus and diabetes mellitus: a comprehensive study. *BMC Oral Health*. 2024 Oct 15;24(1):1226.
137. Gupta N, Rakshit A, Srivastava S, Suryawanshi H, Kumar P, Naik R. Comparative evaluation of micronuclei in exfoliated oral epithelial cells in potentially malignant disorders and malignant lesions using special stains. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2019;23(1):157.