



Orijinal Araştırma

Liken Planus Hastalarında Dislipidemi: Vaka-Kontrol Çalışması

Ezgi Özkur, Ece Uğurer, Ilknur Kıvanç Altunay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Liken planus (LP) deri, mukoz membranlar, saçlı deri ve tırnakları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Daha önce yapılan çalışmalarda diabetes mellitus ve dislipidemi prevalansı LP hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Fakat bu çalışmaların çoğu retrospektif ve geriye dönük lipid düşürücü ilaç kullanan hastaların dahil edildiği veritabanı taraması şeklinde idi. Bu çalışma LP ve dislipidemi ilişkisini incelemeyi hedefleyen prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

Yöntem: Bu çalışma 49 LP hastası ve 99 sağlıklı kontrol üzerinde yapılmıştır. Tüm hastalar klinik ve histopatolojik incelemeye, kontrol grubu ise klinik incelemeye tabi tutulmuştur. Analiz edilen değişkenler yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, lipid profilleri ve açlık kan glikozudur.

Bulgular: Hasta grubunda serum trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri daha yüksekti. Fakat, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet, sigara içiciliği ve hipertansiyon oranlarında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu prospektif vaka-kontrol çalışması, ortalama lipid değerlerinin LP hastalarında daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da; klinisyenler bu ilişkiden haberdar olmalı ve bu hastaları dislipidemi için taramayı düşünmelidir.

Anahtar sözcükler: Dislipidemi; liken planus; vaka-kontrol.

Atif için yazım şekli: "Özkur E, Uğurer E, Kıvanç Altunay İ. Dyslipidemia in Lichen Planus: A Case Control Study. Med Bull Sisli Etfal Hosp".

Liken planus (LP) toplumda sık görülen, deri, deri ekleri ve mukozaları tutan genellikle subakut veya kronik seyreden inflamatuvar bir dermatozdur. İlk olarak 1869 yılında Erasmus Wilson tarafından tanımlanmıştır.^[1] Yunanca leichen "ağaç yosunu" ve Latince planus "yassı/düz" kelimelelerinden köken alır. LP'nin tipik deri lezyonu, hastalığa özgü olan mor renkli, üzeri düz, poligonal papüllerdir. LP'nin kesin insidansı ve prevalansı bilinmemektedir fakat tahmin edilen prevalansı dünya genelinde %0.22 ile %5.00 arasındadır.^[2-5] LP'nin kesin patogenezi henüz bilinmemesine rağmen T hücre aracılı otoimmün mekanizmaların kronik inflamatuvar süreci başlatarak keratinosit nekrozuna sebep olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar sitokinlerin uzun süre salınması nedeniyle, psöriasis, rozase, seboreik dermatit gibi birçok hastalıkta, lipid/karbonhidrat metabolizması

ve adipogenezisin etkilendiği bildirilmiştir.^[6] Daha önce yapılan çalışmalarda ise LP ile dislipidemi^[7] ve diabetes mellitus^[8-9] arasında ilişki saptanmıştır. Fakat 2016 yılında yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde LP'li hastalarda kolestorel, LDL seviyelerini genel olarak daha yüksek bulmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.^[10] Meta-analize dahil edilen çalışmaların çoğunda retrospektif olarak dislipidemi kodları taranmış veya fibrat ve/veya statin kullanan hastalar dahil edilmiştir. Biz LP ve dislipidemi ilişkisini incelemek ve ışık tutmak amacıyla prospektif vaka kontrol çalışması planladık.

Yöntem

Hasta grubu, klinik olarak LP ile uyumlu mukozal veya kutanöz lezyonları olan, histopatolojik olarak LP tanısı doğ-

Yazışma Adresi: Ece Uğurer, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 538 485 64 98 **E-posta:** ece_ugurer@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 14.03.2017 **Kabul Tarihi:** 19.07.2018 **Online Yayınlanma Tarihi:** 19.12.2018

©Telif hakkı 2018 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



rulanan 18-70 yaş arası hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet olarak eşlenmiş sağlıklı gönüllülerden seçildi. Dışlama kriterleri: bilinen lipit metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmak (fibrat, statin, glukokortikoidler, retinoidler, immünosüpresif ilaçlar) ve bilinen diabetes mellitus ve/veya metabolik sendrom tanısı olmak olarak belirlendi.

Histopatolojik olarak LP tanısı iki ana patolojik bulgusu olan epidermal bazal keratinositlerde hasar ve lenfositik likenoid interfaz reaksiyon görülmesiyle patoloji uzmanı tarafından konuldu. Hasta ve kontrol grubundan 12 saat açlık sonrası alınan venöz kanda, açlık kan glukozu, trigliserit (TG), total kolesterol, HDL, LDL düzeyleri bakıldı. Demografik veriler, hastalık süresi, sigara kullanımı ve laboratuvar verileri kaydedildi. Dislipidemi kriterleri "Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporu (NCEP ATP III)'na^[11] göre TG>150 mg/dL, total kolesterol >200 mg/dL, LDL-C>130 mg/dL, HDL-C <40 mg/dL olarak kabul edildi. Etik kurul kararı alınmıştır.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlamadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar OR ve %95 Güven Aralığı ile verildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0.05 olarak kabul edildi.

Sonuç

Hasta grubunda %57'si (n=28) kadın toplam 49 kişi; kontrol grubunda ise %43'ü (n=43) kadın olan toplam 99 kişi mevcuttu. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları, cinsiyet, sigara içiciliği ve hipertansiyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.386, p=0.232, p=0.116, p=0.775). Hasta grubunun kan şekeri ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p<0.001, p=0.022) (Tablo 1).

Hasta grubunda TG, total kolesterol ve LDL ortalamaları daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). NCEP ATP III kriterlerine göre, hasta grubun %67.3'ü (n=33), kontrol grubunun %64.6'sında (n=64) dislipidemi mevcuttu, dislipidemi risk oranı 1.128 olarak hesaplandı (%95 güven aralığında 0.546-2.330). 3 hastada kutanöz bulgulara mukozal tutulum eşlik etmekteydi.

Tartışma

LP kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır ve her iki cinsiyette de orta yaş grubunda görülür. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı mukozal LP formlarında 50-60, kutanöz formda ise 40-45 yaş arasındır.^[12] Cinsiyetler arasında belirgin bir fark yoktur fakat yapılan çalışmalarda özellikle oral LP'nin kadınlarda biraz daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^[13-15]

Epidemiyolojik çalışmalar, LP hastalığının belirlenmiş kesin tanısal kriterlerinin olmayışı ve özellikle oral LP hastalığının asemptomatik seyredebilmesi nedeniyle yetersizdir.^[16] McCartan ve Healy oral liken planus ile ilgili insidans ve prevalans verilerinin olduğu 45 çalışmayı inceleyerek yaşa

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve açlık kan şekeri açısından karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=49)	Kontrol Grubu (n=99)	p
Yaş			
Ort.±SD (Min-Maks)	47.5±13.5 (19-71)	45.5±14.6 (18-79)	0.386
Hastalık Süresi (ay) n (%)	8.4±8.3 (0.5-36)		
Cinsiyet n (%)			
Kadın	28 (57.1)	43 (43.4)	0.116
Erkek	21 (42.9)	56 (56.6)	
Sigara n (%)			
Kullanmıyor	28 (57.1)	59 (59.6)	0.775
Kullanıyor	21 (42.9)	40 (40.4)	
Hipertansiyon n (%)			
Yok	43 (87.8)	93 (93.9)	0.212
Var	6 (12.2)	6 (6.1)	
Açlık kan şekeri			
Ort.±SD (Min-Maks)	92.3±12.6 (72-122)	109.7±37.9 (69-339)	<0.001
Açlık kan şekerin (%)			
<110	43 (87.8)	70 (70.7)	0.022
≥110	6 (12.2)	29 (29.3)	

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının lipit düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu			Kontrol Grubu			p
	Ort.±SD	Min-Maks	Median	Ort.±SD	Min-Maks	Median	
TG (mg/dL).	136.6±95.8	33-518	107	124.3±58.1	37.9-305	115	0.867
Total Kolesterol (mg/dL.)	202.9±47.2	109-363	201	193.5±48.8	93.2-368.7	189	0.199
LDL (mg/dL.)	127.8±36.7	54-259	121.78	119.4±41.0	15.1-253.9	117	0.175
HDL (mg/dL.)	51.2±14.4	30-91.9	48	47.9±14.4	25.9-90.4	45.6	0.145

göre düzeltilmiş standardize prevalansı %1.27 (kadınlarda %1.57 ve erkeklerde %0.96) olarak saptamışlardır.^[17]

Dislipidemi ve metabolik sendrom, LP'li hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^[18-19] LP'li 4733 hastanın incelendiği 2016'da yayınlanan bir meta-analizde, özellikle TG başta olmak üzere, total kolesterol, LDL değerlerinde kontrol grubuna göre yükseklik saptanmış fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.^[10] Bizim de benzer sonuç bulmamız, önceki çalışmaların çoğunun retrospektif ve/veya dislipidemi tanı kodları veya reçeteleri taranarak yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabileceği görüşündeyiz. Yine aynı şekilde bu çalışmaların çoğunda LP hastalığı, histopatolojik olarak kanıtlanmamıştır. Saleh ve ark.^[20] 40 hasta ve 40 kontrol ile yaptığı çalışmada dislipidemi sıklığı LP'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Fakat kontrol grubu, sağlıklı, diabetes mellitus veya metabolik sendromu olmayan gönüllülerden seçilmiş olması nedeniyle ve LP'li grupta bu hastalar çıkarılmadığı için, sonuçlar rölaf olarak yüksek saptanmış olabilir. Bununla birlikte Baykal ve ark.^[19] mukozal tutulumu olan LP'li hastaların %90'ında dislipidemi saptamışlar ve mukozal tutulumun dislipidemi için bir risk faktörü olduğunu düşünmüşlerdir. Çalışmamızda yalnızca 3 hastada mukozal tutulum saptandığı için de lipit düzeyleri daha düşük saptanmış olabilir.

Etiyolojisi kesin olmamakla genetik faktörler, NSAİİ, beta-blokörler gibi ilaçlar, dental prosedürler, hepatit C, otoimmünite, stres gibi birçok faktör suçlanmıştır. LP patogenezinde antijen spesifik ve antijen spesifik olmayan mekanizmalar rol oynamaktadır.^[21] Antijen spesifik mekanizmada immün süreci, LP spesifik endojen antijenin başlattığı düşünülmektedir. LP spesifik endojen antijenin özellikleri bilinmemektedir. Teorik olarak otoreaktif özellikte peptid olduğu düşünülmektedir ve endojen olarak spesifik antijen cevabını uyarır. Bunun dışında, ilaçlar, kontakt alerjenler, viral veya enfeksiyöz ajanlar da egzojen antijen özelliği göstererek, genetik olarak yatkın bireylerde doğal immün cevabın uyarılmasına neden olabilir.^[21] Hastalığın gelişiminde hem CD4+ yardımcı T hücreleri, hem de CD8+ sitotoksik T hücreleri aktive olurlar. LP infiltratının içindeki T hücrelerinin önemli çoğunluğunu aktive CD8+ sitotoksik T lenfositler oluşturur.^[22] T hücre aracılı kronik

inflamasyonun adipogenezisi bozduğu düşünülmektedir. Fakat LP, psöriasis, hidradenitis suppurativa gibi dislipidemi ile ilişkisi saptanmış kronik cilt hastalıklarına göre daha kısa sürelidir. Hastalık çoğunlukla 1-2 yıl içinde kendini sınırlar, nadiren yıllar boyu kronik biçimde nükslerle seyredebilir.^[23] Bu nedenle dislipidemi ile ilişkili olma ihtimali daha düşüktür.

LP patogenezinde otoimmün reaksiyonun yer alabileceğini de ön gören 4 hipotez ileri sürülmüştür. Bunlar; immünsupresif etkisi olan TGF-β1'in eksikliği, keratinosit aracılı T hücre apoptozisinin eksikliği, Langerhans hücrelerinin maturasyonu ile keratinositlerin apoptozu ve ısı şok proteinlerinin artmış ekspresyonudur.^[21] Humoral immünite ile ilgili olarak da oral eroziv LP hastaları ile yapılan bir çalışmada ve vaka bildirimlerinde desmoglein 1 ve 3 e karşı dolaşan otoantikolar gösterilmiştir.^[24-25] İlişkinin kanıtlanabilmesi için daha çok çalışma gereklidir. Yine otoimmün hastalığı olan kişilerde de (otoimmün kronik aktif hepatit, primer bilier siroz) LP, artmış sıklıkta görülmektedir. Bunların dışında maligniteler, diabetes mellitus, ülseratif kolit ve diğer otoimmün hastalıkların (alopeci areata, hashimoto tiroiditi, Sjögren sendromu) LP ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.^[26-29] Fakat 2014 yılında yayınlanan ve 130 oral LP ve 130 kontrol hastası ile yapılan prospektif vaka kontrol çalışmasında, LP hastalarında otoimmün hastalıkların görülme sıklığında artış olmadığı saptanmıştır.^[30]

Çalışmamızın kısıtlılıkları, bilinen lipit düşürücü ilaç kullanan hastaların hariç tutulması nedeniyle LP hastalarındaki dislipidemi oranı olduğundan daha düşük belirlenmiş olabilir ve histopatolojik olarak tanının kesinleştirilmesi planlandığı için, oral LP'nin biyopsi açısından lokalizasyon zorluğu nedeniyle kutanöz LP hastalarının seçilmesidir.

Biz çalışmamızda LP hastalarının ortalama lipit düzeylerini kontrol hastalarına göre yüksek saptadık fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bu ilişkinin belirlenmesi için ileri kohort çalışmaları gerekmektedir.

Açıklamalar

Etik Komite Onayı: 06/03/2018 tarihli 1925 sayılı etik kurul onayı bulunmuştur.

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – E.Ö.; Tasarım – E.Ö.; Kontrol – İ.A.; Materyal – E.U.; Veri toplama ve/veya işleme – E.U.; Analiz ve/veya yorumlama – E.Ö.; Kaynak taraması – E.U.; Yazan – E.Ö.; Kritik revizyon – İ.A.

Kaynaklar

- Wilson E. On lichen planus. *J Cutan Med Dis Skin* 1869;3:117-32.
- Hellgren L. The prevalence of lichen ruber planus in different geographical areas in Sweden. *Acta Derm Venereol* 1970;50(5):374-80.
- Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61(4):373-81.
- Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15(1):52-6.
- Katta R. Lichen planus. *Am Fam Physician* 2000;61(11):3319-24, 27-8.
- Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GB. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;169(6):1180-7.
- Dreiherr J, Shapiro J, Cohen A. Lichen planus and dyslipidemia: a case-control study. *British Journal of Dermatology* 2009;161(3):626-29.
- Atefi N, Majedi M, Peyghambari S, Ghourchian S. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus. *Med J Islam Repub Iran* 2012;26(1):22-6.
- Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karıncaoglu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(2):198-202.
- Lai YC, Yew YW, Schwartz RA. Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Dermatol* 2016;55(5):e295-304.
- Expert Panel on Detection E. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285(19):2486.
- Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012;366(8):723-32.
- Brown RS, Bottomley WK, Puente E, Lavigne GJ. A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993;22(2):69-72.
- Silverman S, Jr., Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(1):30-4.
- 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. *J Oral Pathol* 1988;17(5):213-8.
- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:742826.
- McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37(8):447-53.
- Baykal L, Arica DA, Yayli S, Orem A, Bahadır S, Altun E, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol* 2015.
- Baykal L, Arica DA, Yayli S, Orem A, Bahadır S, Altun E, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(5):439-45.
- Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(11):1507-13.
- Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med* 2010;39(10):729-34.
- Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31(1):23-7.
- Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15(3):235-43.
- Lukac J, Brozovic S, Vucicevic-Boras V, Mravak-Stipetic M, Malenica B, Kusic Z. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croat Med J* 2006;47(1):53-8.
- Kinjyo C, Kaneko T, Korekawa A, Rokunohe A, Aizu T, Matsuzaki Y, et al. Oral lichen planus with antibodies to desmogleins 1 and 3. *J Dermatol* 2015;42(1):40-1.
- Epidemiological evidence of the association between lichen planus and two immune-related diseases. Alopecia areata and ulcerative colitis. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia. *Arch Dermatol* 1991;127(5):688-91.
- Bermejo Fenoll A, Lopez Jornet MP. [Oral lichen planus and Sjogren's syndrome. 2 cases of association]. *Av Odontostomatol* 1991;7(1):29-33, 36, 38.
- Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *Int J Dermatol* 2013;52(4):406-12.
- Compilato D, Paderni C, Di Fede O, Gulotta G, Campisi G. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study: "A different finding from a Mediterranean area". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111(1):12-3; author reply 13-4.
- Lopez-Jornet P, Parra-Perez F, Pons-Fuster A. Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(7):895-9.