



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**LİKEN PLANUS HASTALARINDA
OKÜLER YÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ
VE**

KORNEAL DUYARLILIĞIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fehmi Cihan Dikiş

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Anıl KARABULUT

KIRIKKALE

2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEZ ONAMI BÖLÜMÜ	3
TEŞEKKÜR BÖLÜMÜ	4
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET - SUMMARY	7
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	
ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ	9
GİRİŞ	
1. GENEL BİLGİLER	12
1.1.Liken Planus	14
1.1.1.Etimoloji ve Tarihçe	
1.1.2.Epidemiyoloji	
1.1.3.Etyoloji ve Patogenez	
1.1.4.Klinik Özellikler	
1.1.4.1.Klasik Liken Planus	
1.1.4..2.Liken Planus Alt Tipleri	
1.1.5.Histopatolojik Özellikler	
1.1.6.Tanı ve Ayırıcı Tanı	
1.1.7.Liken Planusta Tedavi	
1.2.Oküler Yüzey ve Gözyaşı Fizyolojisi	32
1.2.1.Oküler Yüzey Anatomi ve Histolojisi	
1.2.2.Kornea Anatomi ve Fizyolojisi	
1.2.3.Korneal İnnervasyon ve Duyarlılık	
1.2.4.Konjonktiva Fizyolojisi ve Gözyaşı filmi	
1.2.5.Oküler Yüzey İmmünolojisi	
1.2.6.Oküler Yüzey Hastalığında Tanısal Teknikler	

2. HASTALAR, MATERYAL VE METOT	45
2.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması	
2.2.Dermatolojik Değerlendirme	
2.3.Oftalmolojik Değerlendirme	
2.3.1.En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	
2.3.2.Göz içi basıncı	
2.3.3.Santral korneal mekanik sensitivite ölçümü	
2.3.4.Oküler yüzey hastalığı indeksi skorlaması	
2.3.5.Gözyaşı kırılma zamanı	
2.3.6.Oxford evrelemesi - Oküler yüzey boyanma skoru	
2.3.7.Schirmer -1 testi (anestezi ile)	
2.3.8.Santral kornea kalınlığı ölçümü	
2.3.9.İmpresyon sitolojisi	
2.4.Sitolojik Değerlendirme	
2.4.1.İmprint boyama protokolü	
2.4.2.Nelson Sınıflaması ile evreleme	
2.5.İstatistiksel Analiz Yöntemi	
3. BULGULAR	55
4. TARTIŞMA	64
5. SONUÇLAR	77
6. KAYNAKLAR	79
7. EKLER	93
7.1.Bilgilendirilmiş Olgu Onam Formu	
7.2.Olgu Dermatolojik İzlem Formu	
7.3.Olgu Oftalmolojik İzlem Formu	

TEZ ONAMIBÖLÜMÜ

TEZ TUTANAĞI

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi **Dr. Fehmi Cihan DİKİŞ**'in "***Liken planus hastalarında oküler yüzey değişiklikleri ve korneal duyarlılığın araştırılması***" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince değerlendirilmiş ve Araştırma Görevlisi Dr. Fehmi Cihan DİKİŞ, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı/başarısız bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi:17/05/2016

Jüri Üyesi	Adı – Kurumu	İmza
Üye	Yrd. Doç. Dr. Özgür GÜNDÜZ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD ÖÜ	
Üye Kurum dışı üye	Doç. Dr. Göknu KALKAN Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar AD ÖÜ	
Üye (Tez Yöneticisi)	Prof. Dr. Ayşe Anıl KARABULUT Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD ÖÜ / AD Bşk.	

TEŞEKKÜR BÖLÜMÜ

*Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, her zaman bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve tez çalışmamda her türlü yardım ve desteği esirgemeyen değerli hocam **Prof. Dr. Ayşe Anıl Karabulut'a**, bana emeği geçen Hocalarım **Yrd. Doç. Dr. Serkan Demirkan** ve **Yrd. Doç. Dr. Özgür Gündüz'e** teşekkür ve saygılarımı sunarım.*

*Bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, çalışma hastalarının oftalmolojik değerlendirmesini gerçekleştiren KÜTF Göz Hastalıkları AD öğretim Üyesi, Hocam **Yrd. Doç. Dr. Nesrin Gökçinar'a**,*

*İmpresyon sitolojilerinin patolojik değerlendirmesinde desteklerini esirgemeyen, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nden, Hocam **Sitopatoloji Uzmanı Dr. Tuğba Taşkın Türkmenoğlu'na**,*

*Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde bana kılavuzluk eden ve yardımlarını esirgemeyen Psikiyatri AD Öğretim Üyesi, Hocam **Doç. Dr. Orhan Murat Koçak'a***

*Dostluklarını sürekli hissettiğim ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar AD'da görevli **Araştırma Görevlisi Arkadaşlarıma**,*

*İhtisasım süresince anlayış ve desteği ile her zaman yanımda olan canım annem **Hediye Dikiş'e**, canım babam **Ali Fethi Dikiş'e** ve canım kızım **Ayça Nehir Dikiş'e** bütün kalbimle teşekkür ederim.*

Dr. Fehmi Cihan Dikiş

Kırıkkale – Mayıs 2016

ÖZET

Ön bilgi ve Amaç:

Liken planus (LP); patogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, papüllü skuamlı, inflamatuvar bir dermatozudur. LP; derinin yanı sıra kıl folikülleri, tırnaklar ve mukozal yüzeyleri de etkiler. Bu çalışmada LP'nin mukozal yüzeyleri tutma eğilimi ve artan oküler LP olgu bildirimleri nedeniyle LP tanısı almış, erişkin, gönüllü hastalarda, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmalı olarak oküler yüzey değişikliklerinin sistematik olarak araştırılması hedeflenmiştir. LP olgularında şiddetli kutanöz kaşıntı iyi bilinen bir semptomdur ve LP'de korneal duyarlılık bulunması olası görünmektedir. Bu nedenle LP olgularında bugüne kadar araştırılmamış bir özellik olarak korneal duyarlılığın varlığının da ortaya konulması amaçlanmıştır.

Hastalar, Materyal ve Metot:

Çalışmamız; KÜTF, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğe başvuran, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu dolduran daha önceden klinikopatolojik olarak liken planus tanısı doğrulanmış olan 30 liken planuslu hasta ve kontrol grubu olarak liken planuslu hastalarla yaş ve cinsiyet uyumu sergileyen, bilinen dermatolojik ve oftalmolojik hastalık öyküsü olmayan 30 gönüllü erişkin bireyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hasta grubundakiler ve gönüllü erişkin olgular daha sonra KÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde rutin oftalmolojik muayene kapsamında değerlendirilerek, invaziv-olmayan yöntemler (en iyi düz görme keskinliği, oküler biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, esteziyometre, gözyaşı film kırılma zamanı testi, Schirmer-1 testi, ultrasonografik pakimetre ile korneal kalınlık ölçümü ve santral korneal mekanik sensitivite ölçümü ile konjonktival impresyon sitolojisi) ile detaylı değerlendirmeye alınmıştır. Elde edilen verilerle, gruplar arası farklar ve parametrelerin arasındaki ilişki

açısından istatistiksel analiz uygulanmış, istatistiksel anlamlılık sınırı ($p<0.005$) kabul edilmiştir.

Bulgular:

Hasta grubu ile kontrol grubu en iyi düz görme keskinliği, oküler biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, esteziyometre, gözyaşı film kırılma zamanı testi, Schirmer-1 testi, ultrasonografik pakimetre ile korneal kalınlık ölçümü ve santral korneal mekanik sensitivite ölçümü ile konjonktival impresyon sitolojisi ve OSDI skorları yönünden karşılaştırıldığında ilgili parametrelerden yalnızca impresyon sitoloji evreleri ve OSDI skorları yönünden LP hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir ($p<0.005$).

Sonuç:

Çalışmamız sonucunda LP hastalarda impresyon sitolojisi evrelerinde kontrollere göre daha yüksek skorlar olduğu belirlendi. OSDI skorlarında hasta grubunda yükseklik saptanması oküler yüzey tutulumunun LP'de beklenen bir tutulum olduğunu ve OSDI skoru ile belirlenebileceğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak asemptomatik olgular dahil LP'de tüm olgularda oftalmolojik değerlendirme yapılması gereklidir.

İNGİLİZCE ÖZET – SUMMARY

Aim and Scope:

Lichen planus (LP) is a chronic, inflammatory, papulosquamous, dermatosis for which the exact pathogenesis is not clearly defined. LP affects the hair follicles, the nails and the mucosal surfaces other than the skin surface. In this study we aimed to systematically investigate the ocular surface changes in patients with LP and compare the ocular findings of these Lp patients with adult healthy volunteers without LP since LP is a disorder that tends to affect mucosal surfaces and besides there is a steady increase in the cases of ocular lichen planus. Severe cutaneous pruritus is a well-known symptom of cutaneous LP so that the corneal hypersensitivity is an expected symptom of ocular involvement in LP. Therefore we also aimed to search the presence of corneal hypersensitivity in LP cases which is a parameter that has not been investigated so far.

Patients Material and Method:

Our study has been performed on patients group consisting of 30 patients diagnosed as LP at the Dermatovenereology Department of Kırıkkale University School of Medicine after all the patients have given written consent and 30 aged and sex matched adult healthy volunteers without any known dermatologic and ophthalmologic diseases as the control group. Each case including the patients and the controls were then gone through a routine ophthalmologic evaluation with non-invasive methods including OSDI scores, ophthalmologic examination, the best visual acuity, ocular biomicroscopical examination, esthesiometry, tear break up time, Schirmer 1 test, corneal thickness measurement by ultrasonographic pachimetry and conjunctival impression cytology. To evaluate the differences between patients with LP

and control group , statistical analysis was applied and limit of statistical significance was adopted as ($p < 0,005$).

Findings:

When the patient group was compared with the control group, differences among the best visual acuity, ocular biomicroscopic findings, esthesiometry, tear break up time, Schirmer-1 test, corneal thickness measurement by ultrasonographic pachimetry, OSDI scores and grades of conjunctival impression cytology; only OSDI scores and grades of conjunctival impression cytology were found to be statistically significantly higher in LP patients than the control subjects ($p < 0,005$).

Conclusion

In our study, we have demonstrated that there were impaired ocular surface changes in patients with LP by means of higher grades of conjunctival impression cytology compared to the controls. OSDI scores which were higher in the patients group; points out that ocular involvement in LP patients is a rather expected involvement and OSDI score can be valuable for revealing the ocular involvement in LP patients. As a result all the LP patients including the ones without any ocular symptom should be evaluated ophthalmologically

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Tez içerisinde kullanılan kısaltmalar alfabetik sıra ile aşağıda listelenmiştir.

KISALTMA	AÇILIMI	KISALTMA	AÇILIMI
BGOF	Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu	ICAM-1	İntercellular adeshion molecule 1
BP	Büllöz pemfigoid	IFN	İnterferon
BPAG2	Büllöz pemfigoid antijen 2	LIE	Likenoid ilaç erupsiyonu
CALT	Conjunctiva associated lenfoid tissue	LP	Liken planus
DEWS	International dry eye workshop	MALT	Mucosa associated lenfoid tissue
DİF	Direkt immünofloresan	NK	Natural killer
EİDGK	En iyi düzeltilmiş görme keskinliği	OLP	Oral liken planus
GİB	Göz içi basıncı	OSDI	Ocular surface disease index
GKZ	Göz yaşı kırılma zamanı	PAS	Periodic acid-schiff
H&E	Hematoksilen & Eozin	SHK	Skuamöz hücreli karsinom
HBV	Hepatit b virüsü	SKK	Santral kornea kalınlığı
HCV	Hepatit c virüsü	TBUT	Tear break up time
HHV-6	Human herpes virüs 6	TLR	Toll like reseptör
HHV-7	Human herpes virüs 7	TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
HLA-11	Human lökosit antigen 11	TTV	Torque tenovirüs
HPA	Helix pomatia agglutinin	UEA-1	Ulex europeaus agglutinin 1
HPV	Human papilloma virüs	VZV	Varisella zoster virüs

RESİMLER, ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Resim - I. Liken planusun tanımlanmasında rol alan başlıca bilim adamları

Resim -II. Liken planusta klinik görünüm

ResimIII. Evre 0 İmpresyon sitolojisi fotoğrafı

Resim IV. Evre 1 İmpresyon sitolojisi fotoğrafı

Resim V. Evre 2 İmpresyon sitolojisi fotoğrafı

Resim VI. Evre 3 İmpresyon sitolojisi fotoğrafı

Tablo 1.Liken planus alt tipleri

Tablo 2. Likenoid İlaç Erüpsiyonu (LİE) ile İdiyopatik Liken Planusun (LP) Ayırt Edici Özellikleri

Tablo 3. Liken planus ayırıcı tanısı

Tablo 4. Liken planusta tedavi seçenekleri

Tablo 5. Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) Anketi

Tablo 6. Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skor hesaplanması ve OSDI skoruna göre evreleme

Tablo 7. Oxford evrelemesi

Tablo 8. İmprint boyama protokolü

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

Tablo 10. Liken planus hastalarına ait anamnestik özellikler

Tablo 11. Hasta grubundaki olgulardaliken planusun klinik tutulumuna ait özellikler

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun korneal kalınlık, esteziyometri, göz içi basınçları, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer 1 testi ve impresyon sitolojisi evreleri yönünden karşılaştırılması

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun OSDI skorları yönünden karşılaştırılması

Tablo 14. Hasta grubunun kendi içinde impresyon sitolojileri, hastalık başlama yaşı, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer 1 testi ve hastalık süresi yönünden karşılaştırılması

Tablo 15. Hasta grubunun kendi içinde impresyon sitolojisi, mukozal tutulum, birden fazla mukozal tutulum ve OSDI skorları yönünden karşılaştırılması

Tablo 16. Liken planusta oküler tutulum bildirimleri; günümüze kadar yayımlanan olgu raporları ve çalışmaların çalışmamız sonuçları ile karşılaştırılması



LİKEN PLANUS HASTALARINDA OKÜLER YÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİ VE KORNEALDUYARLILIĞIN ARAŞTIRILMASI

GİRİŞ

Liken planus (LP);patogenezi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli,papüllü skuamlı, inflamatuvarbir dermatozdur(1-12).LP; derinin yanı sıra kıl folikülleri, tırnaklar ve mukozal yüzeyleri etkiler (3-9). LP'de şiddetli kaşıntı ve kozmetik görünüm bozukluğu başlıca yakınmaları oluşturur (1-8). Genel popülasyonda prevalansı ~%1 olarak kabul edilen LP; cinsiyet ve ırk ayırımı yapmaksızingenellikleorta yaştaki erişkinleri etkilemektedir (1,4,10).

Klasik LP derilezyonları;sıklıkla ekstremitelerin fleksör yüzeylerinde yerleşimli,viyolaserenkli, düz ve parlak yüzeyli, poligonal şekilli, yassıpapüller ve plaklar ile karakterizedir(1-12). LP papülleri üzerindeki beyaz, ince, retiküler çizgilelenmeler“Wickham çizgileri” adını alır ve LP için oldukça tipiktir (1,2). LP'nin klasik formu dışında; anüler, hipertrofik, atrofik, ülseratif, büllöz, pigmente, eritodermik, invers, palmoplantar, lineer, Blaschkoid, zosteriform, mukozal, unguual, foliküler, aktinik, perforan ve görünmez LP olarak isimlendirilenvaryantları tanımlanmıştır (1,4,9). Koebner'in izomorfik fenomeni pozitif olan LP'de lezyonlar gerilerken,özellikle koyu ten rengine sahip bireylerde belirgin postinflamatuvar hiperpigmentasyona neden olur (2,6,10,13). LP klinik tanısının doğrulanması için gerekli olanhistopatolojikincelemede;parakeratoz olmaksızın hiperkeratoz, bazal tabakada destrüksiyon, kolloid cisimcikler olarak izlenen keratinosit apoptozu, dermoepidermal bileşkedeyoğun band tarzı lenfositik infiltrat, fokal hipergranülozun eşlik ettiği testere dişi şeklinde düzensiz akantozve pigment inkontinansı görülür (1,2,13,14). LP; tanımlanan histopatolojik özellikleri ile likenoid dermatozların prototipi olarak kabul edilir. (1-3).

LP'de mukozal yüzeylerin tutulumu %30-70 sıklıkta bildirilmiştir (1,9). En sık etkilenen mukoza oral mukozadır. LP'nin daha az sıklıkta; vajen, özefagus, nazal ve otikmukoza, farinks, larinks ile üretral ve anal mukoza tutulumu yapabildiği bildirilmiştir (9,15). Kutanöz belirtiler genellikle 2-4 yıl içinde kendiliğinden gerileme eğiliminde iken mukozal LP lezyonlar genellikle daha uzun süreli tedaviye dirençlidir (6,12). Özellikle erozyonla seyreden mukozal LP lezyonlarında; ağrı, fibrozis ile skatrizasyon ve stenozların gelişmesi mukozal yerleşimde erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır (6,12). Oral LP'nin premalign bir durum olduğu, oral LP olgularında %1 insidansla skuamöz hücreli karsinom (SHK) geliştiği rapor edilmiştir (6,9).

LP'nin oküler tutulumuna ait çok sayıda olgu bildirimleri bulunmakla birlikte bu olguların büyük kısmı göz kapağındaki LP lezyonlarını içermektedir (10,16-38). Oküler LP olarak bildirilen diğer klinik formlar; blefarit, konjonktivit, keratit, keratokonjonktivitis sikka, lakrimal kanal obstrüksiyonu, punktat korneal erozyon ve opasiteler, displastik konjonktival lezyonlar, iridosiklit, koryoretinit ve görme kaybıdır (6,10,13,16-40). İzole oküler LP tutulum çok daha enderdir (34,37). LP'de oküler yüzey tutulumunu araştıran kontrollü çalışmalar ise oldukça sınırlıdır (22,23,33,39).

Bu çalışmada LP'nin mukozal yüzeyleri tutma eğilimi ve artan oküler LP olgu bildirimleri nedeniyle LP tanısı almış, erişkin, gönüllü hastalarda, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmalı olarak oküler yüzey değişikliklerinin sistematik olarak araştırılması hedeflenmiştir. LP olgularında şiddetli kutanöz kaşıntıyı bilinen bir semptomdur ve LP'de korneal duyarlılık bulunması olası görünmektedir. Bu nedenle LP olgularında bugüne kadar araştırılmamış bir özellik olarak korneal duyarlılığın varlığında ortaya konulması amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. LİKEN PLANUS

1.1.1. Etimoloji ve Tarihçe

İlk olarak Hebra tarafından “Lichen ruber” olarak isimlendirilen hastalık; 1869 yılında, *Sir William James Erasmus Wilson* tarafından “Liken planus” (LP) terimi kullanılarak tanımlanmıştır (2,10,41-44). Etimolojik olarak: “*liken*” sözcüğü Yunanca kökenli bir botanik terimi olup ağaç ve kayalar üzerinde çoğalan, yavaş büyüyen, basit mantar türünü temsil eder. “*planus*” ise Latince kökenli bir kelimedir ve yassı, düz yüzeyli anlamını taşır (1,45). Doğada bulunan liken türlerine benzetilen LP papülleri; düz yüzeyli, düşük yükseltili kendine özgü görünümüne ve agregasyon gösterdiklerinden bu ismi almıştır (45). Oral LP lezyonları 1885’te *Dr. Georges Thibierge* tarafından sistematik olarak tanımlanmıştır (45-47). Daha sonra 1895’de *Dr. Louis-Frédéric Wickham*; LP papülleri üzerindeki gri-beyaz renkli noktasal veya ağ benzeri çizgisel görünümü tanımlamış ve bu karakteristik görünüme “*Wickham çizgileri*” ismi verilmiştir (48). **Resim-I** (49-51).

Resim– I. Liken planusun tanımlanmasında rol alan başlıca bilim adamları (49-51)



Sir Erasmus WILSON
1809-1884



Dr. Georges THIBIERGE
1856-1926



Dr. Louis-Frédéric WICKHAM
1861-1913

1.1.2. Epidemiyoloji

LP'nin gerçek insidansı ve prevalansı kesin olarak bilinmemektedir ancak prevalansın genel popülasyonda %1'e yakın olduğu tahmin edilmektedir (1).

Coğrafi değişim sergilemekle birlikte, erişkin popülasyonda, kutanöz LP insidansı %0.2-1 arasında bildirilmiştir (2,9). Kutanöz LP'li olgularda %75 oranıyla en sık karşılaşılan mukozal LP formu olan oral LP (OLP) insidansı ise %1-4'e varan sıklıkta rapor edilmiştir (2). OLP olarak başlangıç sergileyen olguların sadece %10-20'sinde sonradan kutanöz LP klinik tabloya eklenmektedir (2). LP'de ırksal yatkınlık gözlenmemiştir (1,2). Kadın/erkek (K/E) hasta oranını hafif kadın predominansı (K/E: 1.2/1) ile bildiren nadir çalışmalar bulunmakla birlikte kutanöz LP'nin cinsiyet ayırımı yapmadığı kabul edilmektedir (9). OLP'de ise kadın predominansı vardır ve K/E oranı 1.2-2/1 arasında bildirilmektedir (52,53). LP'nin başlangıç yaşı sıklıkla 30-60 yaşları arasındadır (9). Çocukluk çağında LP nadir olup olguların %1-3'ü pediatrik yaş grubundadır (9). Familial LP'ye dair bildirimler nadir olmasına rağmen, gerçekte daha sık olduğu düşünülmektedir. Familial LP olgularında hastalık başlangıcının daha erken olduğu, daha yüksek relaps oranları ve daha sık oral mukozal tutulum gözlemlendiği bilinmektedir (2).

1.1.3. Etyoloji ve Patogenez

Hastalığın etyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır (1,3,4). Bununla birlikte; LP'nin ortaya çıkışı ile virüs antijenleri, ilaçlar, kontakt alerjenler, kimyasal ajanlar, genetik özellikler ve psikolojik stres kaynakları başta olmak üzere pek çok faktör arasında etyolojik ilişki olabileceği üzerinde durulmaktadır (1-9).

Günümüzde giderek artan sayıdaki kanıtlar göstermektedir ki LP etyopatogenezinden, hücre yüzey antijenleri değişime uğramış hasarlı bazal keratinositleri hedef alan, T hücresi aracılı otoimmünite sorumludur (2). Bazal keratinositlerin yüzey antijenlerindeki değişimin virüsler veya ilaçlar gibi çeşitli faktörler tarafından modifiye edildiği düşünülmektedir (3). LP'de patolojik sürece katılan inflamatuvar hücreler arasında T_{yardımcı} ve T_{sitotoksik} lenfositlere ek olarak; doğal öldürücü (NK: Natural killer) hücreleri ve dendritik hücreler bulunmaktadır (10). Bununla birlikte LP'de epitelde ve hasarlı bazal

keratinositlerin çevresindeki T lenfositik infiltratın büyük kısmı CD8⁺ aktif sitotoksik T hücreleridir ve bu hücreler bazal keratinositlerde apoptozise yol açmaktadır (1,10). Teorik olarak bu sürecin, T hücreleri ve keratinositler tarafından başlatılan CXCR3 ve CCR5 aracılı sinyalizasyon yolları tarafından indüklendiği düşünülmektedir (10, 54).

LP etyopatogenezinde birçok potansiyel ekzojen antijen suçlanmıştır. Bunlar arasında üzerinde en çok durulan virüsler, özellikle de HepatitC virüsü (HCV) olmuştur. Olgu-kontrol çalışmalarında; HCV prevalansı,LP'li hastalarda,belirgin olarak da OLP olgularında kontrollere göre 2-13.5 kat yüksek bulunmuştur.Bununla birlikte güncel sistematik derlemeler ve metaanalizler bu birlikteliğin küresel düzeyde sadece belirli bazı coğrafi bölgelere özgü olduğunu göstermiştir (2). İlginç olarak; HCV (+) OLP'li İtalyan hastalarda HLA-DR6 allel frekansının, yüksek olduğu saptanmıştır (55). Bu durum; HCV tarafından kodlanan peptidlerin HLA-DR6 molekülüne bağlanması sonucu bu kompleksi tanıyarak aktifleşen CD4⁺ T hücrelerinin LP patogenezine direkt katılmış olabileceğini düşündürmüştür. HCV spesifik CD4⁺ ve/veya CD8⁺ T hücrelerinin dolaşımdakilere oranla OLP lezyonlarında daha yüksek düzeyde saptanması bu olasılığı desteklemektedir (55). HCV enfeksiyonunun LP patogenezine katılıp katılmadığı halen açıklanmayı beklemektedir (2).

LP patogenezi ile ilişkilendirilen diğer enfeksiyöz faktörler arasında; İnsan Herpesvirüsü Tip-6 ve Tip-7 (HHV-6 ve HHV-7), Torque tenovirüs (TTV), Varisella zoster virüs (VZV), İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları ile Hepatit B virüsü (HBV) aşılması yer almaktadır (10,56-60). HBV-LP ilişkisi ile ilgili olarak; HBV'ye karşı reaktif olan T lenfositlerin, keratinositler üzerinde eksprese edilen epitoplarla çapraz reaksiyon vermiş olması olasılığı üzerinde durulmuştur (2,56-58).LP ile Helicobacter pylorii enfeksiyonu arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (2).

OLP'de özellikle dental restorasyon malzemeleri ile çeşitli metallerin kontakt alerji yoluyla lezyonların oluşumuna ya da alevlenmesine yolaçtığı gözlenmiştir. Tükürük içerisinde çözünerek dağılan alerjen, temas bölgesi

dışındaki mukozal alanlarda da reaksiyona neden olabilmektedir. OLP'yi tetikleyen duyarlandırıcı metallerin başında amalgam (civa), bakır ve altın yer almaktadır. Bu metallerin ortamdaki uzaklaştırılmasını takiben hastaların ~%95'inde lezyonlarda düzelme izlenmekte ve metallere karşı deri yama testi duyarlılığı negatif olan hastaların da %75'inde düzelme yaşanmaktadır. Dental restorasyon materyallerine ait metallere karşı gelişen kontakt alerji sonucu ortaya çıkan mukozal hasar yoluyla metallerin mukozaya daha kolay penetrasyon sağlamanın LP patogenezinin LP patogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunlara ek olarak amalgamın Koebner fenomeni aracılığıyla LP patogenezinin katkısı olduğu ileri sürülmüştür (2).

Hem klinik hem de histopatolojik bulguları ile LP'ye benzer ya da özdeş özellikler taşıyan kutanöz erüpsiyonların gelişimi ile çeşitli ilaçlar ve aşı uygulamaları arasında bağlantı olduğu farkedilmiştir. "Liken planus benzeri erüpsiyon" ya da "likenoit (ilaç)erüpsiyonu" terimleri genel olarak bu fenomeni tariflemek için kullanılmaktadır (61,62). Likenoit ilaç erüpsiyonları etyolojisinde ilişkili çok sayıda ilaç ve aşı suçlanmışsa da bu ajanlarla tekrar provakasyon gerçekleştirildiğinde lezyonların nüks etmediği dökümanente edilmiştir (2). Likenoit doku reaksiyonu oluşturmaya yatkın bireylerde bu reaksiyonun nasıl geliştiği tam olarak bilinmemektedir ancak LP ile benzer olduğu düşünülmektedir (2).

LP olgularının küçük bir kısmında eş zamanlı, altta yatan neoplazm varlığı malignite tarafından tetiklenen bir otoimmün reaksiyon olduğunu düşündürmüş ve paraneoplastik pemfiguslu olgularda gözlenen likenoit doku reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (2,63). Neoplazmın tümör antijenlerine karşı hücre aracılı immün cevabı uyarması ve oluşan otoreaktif T hücre klonunun epidermal hücreler üzerindeki antijenlerle çapraz reaksiyon verdiği öne sürülmüştür (2). LP ile birlikte gösteren çok sayıda otoimmün hastalık olgu bildirimine olmasına rağmen, geniş çalışmalarda, LP'li hastalarda otoimmün hastalıkların insidansında artış olmadığı gösterilmiştir (2).

LP ile spesifik HLA allelleri arasında anlamlı birliktelik bulunduğunu öne sürülmüş; İngiliz OLP olgularında: HLA-B27, HLAB51, HLABw57;

kutanöz LP ve OLP'de: HLA-DR1; Çinli ve Japon OLP olgularında: HLA-DR9; HCV (+) OLP'de: HLA-DR6 ekspresyonunda anlamlı yükseklik gösterilmiştir (2). Bununla birlikte olgulardaki heterojenite ve coğrafi faktörler nedeniyle ilişkinin kesin olarak kanıtlanması zordur (2).

LP ile ilgili yapılan fare modelinde, otoreaktif T hücrelerinin INF- γ ve TNF- α üretme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (64). Singeneik farelerin ayaklarına CD4+ otoreaktif T hücre klonlarının intradermal enjeksiyonu ile LP'ye benzer histolojik değişiklikler indüklenebilmektedir. Bu model otoreaktif T hücrelerinin makrofajlar ve Langerhans hücreleri üzerinde eksprese olan kendi HLA-II antijenlerine, reaksiyon vermesiyle epidermal hasarın gerçeşebildiğini göstermektedir. Bu durum epidermal hücrelerinin antijenik özelliklerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın otoreaktif T hücreleri aracılığıyla, LP benzeri lezyonların indüklenebildiğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte LP olgularında ekzojen ajanların epidermal hücrelerin antijenitesinde değişiklikleri indükleyerek, T hücrelerinin aktivasyonunu tetiklediği ve hatta bu tür otoagresif reaksiyonların ekzojen ajanlarca değişime uğramış anormal keratinositlerin eliminasyonunu sağladığı düşünülmektedir (2). Başlangıçta, ekzojen ajanlarca değişime uğramış otoantijenlere cevap veren T hücreleri, zamanla bazı epitoplarla çapraz reaksiyon gelişmesi sonucu daha önceden ihmal edilen organizmanın kendi epitoplarına karşı, kronik olarak tekrarlayan otoimmün saldırılar düzenlemektedir (64). Yaşlanmış lezyonlarda CD8+ T lenfositlerinin infiltrata hakimiyet kazandığı saptanmıştır. LP'li lezyonel deriden izole edilen CD8+ T hücrelerinin otolog lezyonel ve normal keratinositlere karşı spesifik sitotoksik aktivite gösterdikleri gösterilmiştir (65). Bu çalışmada, CD8+ T hücre klonlarının, otolog antijen sunan hücrelerle kültür sırasında, otoreaktif T hücrelerinin gelişmesini ve/veya in-vitro seleksiyonunu yansıtabileceği de ileri sürülmüştür. Bazal hücre hasarına kanıt olan apoptotik DNA fragmanları en yoğun epidermiste bulunmuştur. CD8+ T hücrelerince üretilen INF- γ 'nın keratinositlerde Fas ekspresyonunda artışı indüklediği, bunda epidermal hücreleri, Fas ligand üzerinden T hücre aracılı apoptoza duyarlı kıldığı izlenmiştir. Bu etkileşim intrasellüler enzimatik reaksiyonlar kaskadını

tetiklemekte ve DNA fragmantasyonu ile sonuçlanmaktadır. Apoptotik süreçte perforin ve granzimin katılımıyla hasar daha da şiddetlenmektedir. IFN- γ ve TNF- α 'nın hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerince salındığı ve keratinositlerde bir adezyon molekülü olan ICAM-1 ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bu yolla T hücrelerinin keratinositlere tutunması artmakta, perforin ve granzim içeren granüllerin ekzositozu kolaylaşmaktadır. İnsan çalışmalarında, CD4+ ve CD8+ T hücresi aracılıklı sitotoksitede Fas/Fas ligand sisteminden çok, granül ekzositozunun daha temel yolak olduğu gösterilmiştir (66). LP lezyonlarında immün yanıtların başlangıcında kritik olay, T_{bellek} hücrelerinin dolaşımdan ilgili deri bölgesine göç etmesidir. Aktifleşen plazmositoid dendritik hücreler ve keratinositlerden salınan IFN- α gibi moleküllerin efektör T_{bellek} hücrelerinin deriye göçünde kritik rolü olduğu düşünülmektedir. Patojenler ya da deri hasarı yoluyla salınan endojen ligandlar tarafından plazmositoid dendritik hücreler ve keratinositler üzerinde eksprese olan Toll-benzeri reseptörlerin uyarımı en erken gerçekleşen olaylardan birisi olup, IFN yanıtını indüklemekte yeterli olduğu düşünülmektedir (67-69).

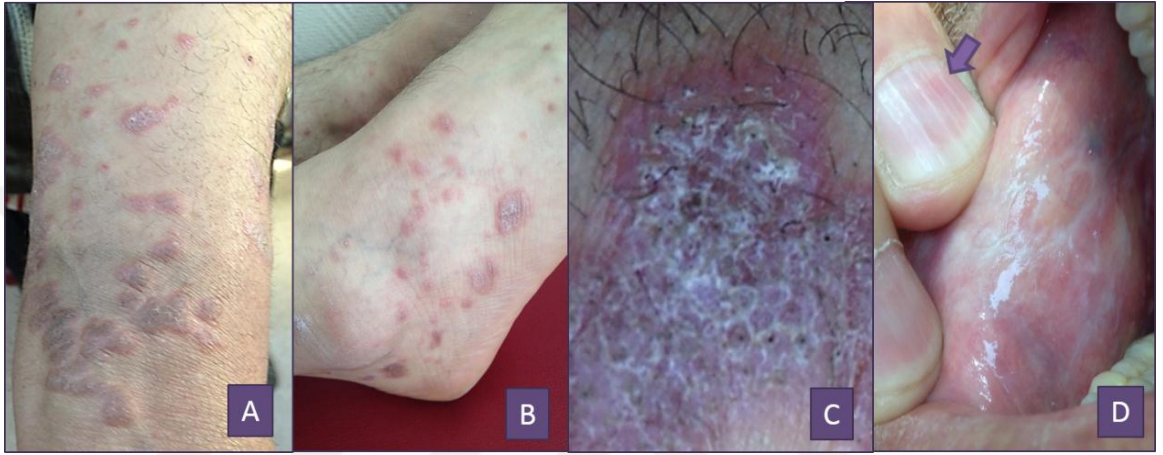
1.1.4. Klinik Özellikler

1.1.4.1. Klasik Kutanöz Liken Planus

LP'nin klasik deri lezyonları; kırmızı-mor renkli, tepeleri düz, yassı, parlak yüzyli, keskin sınırlı, poligonal şekilli, birkaç milimetre boyutlarındadır. Papüllerdir (1-10). Papüllerin üzerinde "Wickham çizgileri" adı verilen, ince, beyaz çizgilerden oluşan ağ formunda ya da küçük gri-beyaz noktacıklar şeklinde yapı izlenir. Wickham çizgileri histolojik olarak granüler tabakadaki fokal kalınlaşmaları temsil etmektedir (10 (**Resim II**)). Papüller yaygın ve dağınık ekzematöz formda olabilir ya da gruplaşır, daha büyük plaklar meydana getirebilir (9). LP genellikle şiddetli kaşıntı ile seyredir. Koebner'in izomorfik yanıtı (Koebner fenomeni, köbnerizasyon) LP'de pozitiftir. Koebner fenomeni travmaya uğrayan sağlam deri alanında, travmadan 1-2 hafta sonra travmatize hat boyunca çoğunlukla lineer dizilimli yeni lezyonlar ortaya

çıkması olarak tanımlanır (9). LP lezyonlarının en sık yerleşim gösterdiği bölgeler; el bilekleri ve ön kolun fleksural yüzeyleri, ellerin dorsal yüzü, bacakların anterior kısmı, boyun ve presakral alanlardır (3,4,10).

Resim II.Liken planusta klinik görünüm: a.-b.Tipik yerleşim bölgelerinde klasik kutanöz (papüler) liken planus lezyonları, c. Wickham çizgileri, d. Oral liken planus: bukkal mukozda retiküler lezyonlar; tırnak bulgusu: longitudinal çizgilenme (↓).



(Resimler: KÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD - Dr AAK arşivinden alıntıdır.)

1.1.4.2. Liken Planus Alt Tipleri

LP'nin alt tipleri ya da varyantları; LP lezyonlarının tutulum bölgesi, morfolojisi ve dizilim şekli ile histopatolojik özellikleri açısından klasik kutanöz LP'den ayrılan, kendilerine özgü özellikleri ile büyük çeşitlilik sergileyen, sınıflandırma konusunda fikir birliği bulunmayan bir grup LP formudur. LP'nin başlıca alt tipleri **Tablo 1**'de özetlenmektedir (1-10).

Tablo 1. Liken planus alt tipleri (1-10).

LİKEN PLANUS (LP) ALT TIPLERİ	SİNONİMLERİ
Aktinik LP	LP aktinikus, LP subtropikus, LP tropikus Likenoid melanodermatitis
Akut egzantematöz LP	Erüptif LP
Anüler LP	
Atrofik LP	

Büllöz LP	Vezikülobüllöz LP
LP pemfigoides	LP-Büllöz pemfigod overlap sendromu
Eritrodermik LP	
Foliküler LP ve varyantları	Liken planopilaris, LP akuminatus ve Graham Little – Piccardi - Lassueur sendromu, frontal fibrozan alopesi
Hipertrofik LP	LP verrukozus, LP hiperkratozis
İnvers LP	
LP pigmentozus	
Lineer LP	Zosteriform LP, Blaschkoid LP
Palmoplantar LP	
Ülseratif LP	
LP Lupus eritematozus overlap sendromu	
İlaçla indüklenen LP	Likenoid İlaç Erupsiyonu (LİE)*
Mukoazal LP	
Ungual LP	

* LİE çoğu kaynakta LP ayırıcı tanısında yer almaktadır

Aktinik LP: Tipik olarak ilkbahar-yaz aylarında, güneş ışınlarına sunuk kalan yüz, eller ve ön kollar gibi deri alanlarının etkilendiği LP alt tipidir (9,10). Hastaların çoğunluğu genç erişkinler ya da çocuklardır (9,10,70,71). Cinsiyet ayırımı göstermez (10). Koyu ten rengine sahip bireylerde ve Afrikalı Amerikalı, Kızılderililer ile Ortadoğulu kişilerde daha sık rastlanır (9). Klinikte: anüler şekilli, hiperpigmente merkezi çevreleyen hipopigmente halo ile çevrili nümüler yamalar veya plaklarla karakterizedir (10). Çok şiddetli olgularda bile kaşıntı eşlik etmeyebilir (9).

Akut (Egzantematöz) LP: Lezyonlar genellikle geniş dağılım göstermekte ve hızla dağılmaktadırlar. Gövde, el bileklerinin iç yüzleri ve ayakların dorsal yüzü en sık tutulan alanlardır. Literatürde bu forma dair bildiriler muhtemelen likenoid ilaç erupsiyonlarını da kapsamaktadır. Klinik seyri genellikle kendi kendini sınırlamakta ve genellikle 3-9 ay içinde hiperpigmentasyon bırakarak iyileşmektedir (10).

Anüler LP: Hem mukozalarda (özellikle erkek genital bölgesinde) hem de deride (gövde ve ekstremitelerde) sık karşılaşılan bir formdur (9). Klasik LP lezyonları genellikle kaşıntılı iken, anüler form özellikle genital alanda görüldüğünde sıklıkla asemptomatiktir (10). Anüler LP'a ait tipik klinik görünümün;LP papülleri perifere doğru yayılırken, merkezinde rezolüsyon gerçekleşmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (10). Anüler kenar hafifçe

kabarık ve tipik olarak mor-beyaz renkte izlenirken, merkezi kısmı hiperpigmente ya da deri rengindedir (9,10,72). Bazı olgularda regresyon santral atrofi ile sonlanabilir (9).

Atrofik LP: LP'nin genellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkan nadir bir formudur (9, 10). Papüller biraraya gelerek önce daha büyük kahverengi-mor plaklar oluşturmakta, daha sonra merkezi kısımları deprese görünüm kazanmakta, rezidüel hiperpigmentasyonla atrofi oluşturmaktadır (9,10). Atrofik LP bağımsız bir varyant olabileceği gibi, LP'nin diğer alt tiplerinin (anüler LP, hipertrofik LP gibi) klinik sonlanım noktasını da temsil ediyor olabilir, bu iki durumun ayırımında güçlük yaşanmaktadır (9,73).

Büllöz LP ve LP Pemfigoides: Büllöz LP; genellikle alt ekstremitelerde uzun süredir var olan LP lezyonları üzerinde büllöz lezyonların ortaya çıkması ile karakterizedir. Büllöz LP; yoğun likenoid infiltrasyonunun sonucu daha da büyüyen Max-Joseph aralıkları nedeniyle oluşmaktadır (9,10,74). LP pemfigoides'te ise idyopatik büllöz pemfigoid'te olduğu gibi 180 kDa BP antijene (BPAG2, Tip 17 kollajene) karşı IgG otoantikörleri bulunması nedeniyle büller gelişmektedir (9,10,74,75). LP pemfigoides'te LP'ye ait likenoid infiltrat tarafından bazal tabakada gelişen hasarın, gizli antijenleri ortaya çıkarması (epitop saçılması fenomeni), sonucu otoantikörlerin gelişimi subepidermal büllere yol açmaktadır. LP pemfigoides'te LP'ye ek olarak büllöz pemfigoidin ortaya çıkması söz konusudur ve büller daha gelişigüzel tarzda LP lezyonu olmayan deri alanlarında da gelişir (10,74,75). LP pemfigoideste direkt immüno Floresans (DIF) bulguları büllöz pemfigoiddeki gibidir ve tanısaldır (9,74).

Eritrodermik LP: çok nadir rapor edilmiş bir alt tiptir. Vücut yüzey alanının geniş kısmında (>%80), kırmızı mor renkli papüller, yaygın infiltrat, skuamlı veya skuamsız eritemli plaklar vardır. Belirli alanlarda büll ve erozyonlar görülebilir, kaşıntı eşlik eder, hastanın genel sağlığı etkilenmiştir (9)

Foliküler LP: Foliküler LP; klinik ve histolojik olarak kıl foliküllerinde tutulum görülmektedir (2). Kıl foliküllerinin bulunduğu herhangi bir deri bölgesi

tutulabilirse de en sık saçlı deride tutulum gösterir (2). Kadınlarda daha sıktır (9). Klinik olarak folliküler açıklıklar, dar viyolase bir sınırla çevrili, multipl keratotik tıkaçlar şeklinde görülür, bu bulgular trikoskopik olarak da tanımlanmıştır (2,9,10,76). İnflamatuvar süreç foliküler yapıların kaybı ve skarlaşmayla kalıcı alopesiye yolaçabilir. Zamanla sikatrisyel alopesinin diğer nedenlerinden ayırtedilemez hale gelir. Tek başına görülebileceği gibi, başka bir deri bölgesinde klasik LP lezyonlarıyla birlikte gösterebilir. Graham Little-Piccardi-Lassueur sendromu; (i) Pubik ve aksiller kılların sikatrisyel-olmayan alopesisi ile dissemine spinöz foliküler papüller, (ii) Klasik kutanöz veya mukozal LP (iii) Saçlı deride atrofi ile birlikte veya atrofi olmaksızın sikatrizan alopesi triadı ile karakterizedir (2). Bu özelliklerin hepsinin eş zamanlı bulunması gerekliliği yoktur. Daha yakın zamanda tanımlanmış LP'nin bir başka varyantı olan "saçlı derinin frontal fibrozan alopesisi" primer olarak yaşlı kadınlarda görülmektedir (2, 77).

Hiperertrofik LP: Simetrik şekilde özellikle tibia ön yüzleri ve interfalangeal eklemler üzerinde daha nadiren kollar ve gövdede yerleşim gösteren, foliküler belirginleşmenin olduğu, verrüköz veya hiperkeratotik, yüzeysel, sert, kalın, kırmızı-kahverengi ya da mor-gri inflamatuvar plaklarla karakterizedir (1,9,10,78). Hipertrofik LP'yi diğer tiplerden ayırt ettirici özelliğin lezyonların volkandan püsküren kayaya benzemesi olduğu bildirilmiştir (78). Lezyonlar çok şiddetli kaşıntıdır ve uzun (ortalama 6 yıl) sürmektedir (2,9). Yıllar-dekatlar süren lezyonlar üzerinde skuamöz hücreli karsinom (SHK) gelişebildiği bildirilmiştir (9, 79).

İnvers LP: Nadir olan bu varyantta, invers dağılım paterni görülmektedir (9,10,80). Pembe-viyolase papül ve plaklar en sık aksillada takiben, inguinal kıvrımlar, memealtı katlantılarında, popliteal ve antekubital fossalarda gözlenir. Klinikte yoğun eritemli, keskin olmayan sınırları ve likenifikasyon alanları içeren lezyonlar izlenir (9). Bu lezyonlar keratotik papül ve erozyonlar içeren garip şekiller sergileyebilir (9). Hiperpigmentasyon genellikle bulunur, bazen tek bulgu olabilir ve dermoskopik ipuçları tanıda faydalı olabilir (9,10,80,81).

LP Pigmentozus: Tipik olarak deri fototipi III ve IV olan bireylerde, 4.-5.dekatta ortaya çıkar (2,9). Yüz, eller ve boyun gibi güneş gören alanlarda, bilateral yerleşimli, kahverengi veya gri-kahverengi maküller vepapüller karakteristiktir (2,9,10). Genellikle öncesinde eritem bulunmaz ve sıklıkla diffüz ya da retiküler pigmentasyona ilerler (2). Bazı olgularda; intertriginöz tutulum, lomber bölge tutulumu, yaygın tutulum, perifoliküler, lineer, zosteriform veya Blaschkoid dağılım paterni görülebilmektedir (2,9,82,83). Olguların ~%20'sinde klasik LP lezyonları tabloya eşlik edebilmektedir (2).

Lineer LP: LP'de Köbnerizasyon sonucu kaşıma veya travma bölgelerinde sıklıkla lineer lezyonlar meydana gelse de, lineer LP terimi primer olarak Blaschko çizgileri üzerinde spontan olarak meydana gelen lezyonlar için kullanılmaktadır. Dağılımı dermatomal olmamasına karşın bu forma "Zosteriform LP"de denilmektedir. Sıklıkla 20'li yaşların sonu, 30'lu yaşların başında tanı alan lineer LP, 1.-8. dekatlar arasında başlangıç gösterebilmektedir (84).

Ülseratif ve Palmoplantar LP: Özellikle ayak tabanlarında ve interdijital alanda olmak üzere LP'nin palmoplantar lezyonları üzerinde gelişen, ağrılı, tek veya çoklu, keskin sınırlı, düzensiz şekilli, bazen elave sınırlar ve kafes benzeri lökoplakinin eşlik ettiği ülserasyonlarla karakterizedir (2,9). Nadiren gövde ve perianal bölgede yerleşim göstermektedir (9). Palmoplantar LP'nin önceleri düşünüldüğü kadar nadir olmadığı anlaşılmıştır. Genellikle hayatın 3.-5.dekatları arasında görülmektedir. Palmoplantar LP; erkeklerde daha sık bildirilmesine karşın, ülseratif LP kadınlarda daha sık görülmektedir. Beraberinde vücudun diğer alanlarında klasik LP lezyonları da bulunabilir. Ülserler oldukça ağrılı ve genellikle konvansiyonel tedaviye dirençlidir (85). Kronik ülseratif lezyonlarda SHK gelişme riski de bulunmaktadır (2,9,85).

LP-Lupus Eritematozus Overlap Sendromu: LP ve lupus eritematozusa (LE'ye) ait klinik, histopatolojik ve DİF bulgularını birlikte sergileyen olguları kapsar. Bu olgularda lezyonlar sıklıkla akrall bölgelerde lokalizedir. Yüksek ANA titreleri gibi sistemik immünolojik anormalliklerin varlığı tartışmalı olup;

olguların bir kısmının LE spektrumunun kutanöz ucunda yer aldığı, bir kısmı ise sistemik LE kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir(2).

Likenoid İlaç Erüpsiyonu – İlaçla indüklenen LP:LP ve likenoid ilaç erüpsiyonu (LİE) arasında anlamlı düzeyde çakışmalar olsa da, hem klinik olarak hem de histolojik olarak bazı ipuçları tanısıl ayırında yardımcı olmaktadır (86). LİE çoğu kaynakta LP ayırıcı tanısında yer almaktadır. LİE ile idiyopatik LP arasındaki ayırt ettirici özellikler **Tablo 2’de** özetlenmiştir (2,86-88). LİE’de ilacın alınımı ile kutanöz erüpsiyonun ortaya çıkışı arasında aylar süren (ortalama 12ay) bir latent periyod bulunmaktadır(87). Latent periyodun süresi; ilacın türü (penisilamin için 2 ay-3 yıl, beta blokörler:~1 yıl, kinakrin: 4-6 hafta gibi), uygulama sıklığı, dozajı ve ilaca karşı hastanın bireysel reaksiyon geliştirme potansiyeline bağlıdır (2). Morbiliform ilaç erüpsiyonlarının aksine, LİE’de ilacın kesilmesiyle lezyonların gerilemesi arasında da haftalar, aylar gibi uzun süreler geçmektedir.(2).

Mukozal Liken Planus

LP’li olgularda mukozal tutulum sıklığı %30-70 arasında bildirilmiştir (1-9) LP’nin en sık etkilediği mukoza oral mukozadır. LP’nin etkilediği diğer mukozal alanlar; vajen, özefagus, nazal, otik ve oküler mukoza, farinks, larinks ile üretral ve anal mukozadır (9,15).

Tablo 2. Likenoid İlaç Erüpsiyonu (LİE) ile İdiyopatik Liken Planusun (LP) Ayırt Edici Özellikleri (2,86-88)

Likenoid İlaç Erüpsiyonu (LİE) ile İdiyopatik Liken Planusun (LP) Ayırt Edici Özellikleri		
Özellik	LİE	LP
Ortalama yaş	66 yaş	50 yaş
Yerleşim yeri	Daha jeneralize Genellikle klaisk yerleşim	Klasik yerleşim bölgeleri: el bilekleri, kolların fleksör yüzleri,

	bölgelerini tutmaz	presakral alan, bacak, genital bölge
Fotodistrübisyon	Sıktır	Olağan değildir
Morfoloji	Daha egzematize, Psoriaziform lezyonlar	Parlak, yassı, poligonal viyolase klasik papüller
Wickham çizgileri	Olağan değildir	Olağandır
Hiperpigmentasyon	Olağan değildir	Olağandır
Mukozal tutulum	Genellikle etkilenmez	Genellikle etkilenir
Histolojik bulgular	<ul style="list-style-type: none"> • Değişken derecede eozinofil + plazmositer infiltrat • Derin dermal infiltrat • Parakeratozis 	<ul style="list-style-type: none"> • Olağan değildir • Yoğun bant-tarzi lenfositik infiltrat • Parakeratoz görülmez

Oral liken planusta (OLP'de) klinik morfoloji ve topografik dağılım oldukça değişkendir (9). OLP'nin en sık (~%15) tutulum bölgesi bukkal mukozadır (9, 53). OLP'de farklı klinik formlar tanımlanmıştır (.). Bunlar: (i) retiküler, (ii) plak-benzeri, (iii) atrofik, (iv) papüler, (v) eroziv ve (vi) büllöz formardır (89). Retiküler ve eroziv formlar en sık görülen formlardır (9,41, 90). Dil dorsumu ve lateral kısımlarına yerleşme eğilimi gösteren plak tipi OLP dışında diğer formlarda herhangi bir alanda yerleşebilmektedir. Eroziv ve atrofil OLP genellikle ağızda yanma yakınmasına neden olmakta ve bu yakınma bazı besinlerle (ekşi, baharatlı, sıcak besinler gibi) artabilmektedir. Diğer OLP formlarında subjektif yakınma az veya hiç yoktur. OLP lezyonları fakültatif prekanseröz lezyonlardır. çeşitli çalışmalarda malign transformasyon oranı %0.4-5.3 arasında bildirilmektedir (53,91,92). Son yıllarda LP'de özellikle kadın hastalarda disfaji ve odontofaji ile karakterize özefagial tutulumun varlığı üzerinde durulmakta bu olguların bir kısmı OLP'nin mukozal devamlılığı şeklinde bir kısmı ise tamamen soliter olarak ortaya çıkmaktadır (93, 94). Kadınlarda daha sık görülen ve tanısı genellikle atlanan ya da raporlanmayan bir antidedir (10). Bu nedenle LP hastalarında özellikle disfaji, odinofaji, kilo kaybı ya da diğer özofageal semptomlar varlığında üst GİS endoskopisi yapılması önerilmektedir (10,94).

Mukoza LP'de erkeklerde genital lezyonlar oldukça tipiktir. Özellikle glans peniste anüler lezyonlar şeklinde izlenmektedir (9). Kadınlarda vulva daha az oranda da vajen etkilenebilmekte, çoğunlukla (%33-70) eroziv seyretmektedir (9,95). Eroziv vulvar LP ile ilgili kesin veriler bulunmamakla birlikte SHK gelişme riski "düşük riskli" (%2,4) olarak bildirilmiştir (96,97). Kadın oral ve genital mukoza tutulumu birlikteliği vulvo-vajinal-jinjival sendrom olarak adlandırılmakta ve HLA DQB1*0201 geni ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. (9,98). Vulvovajinal LP'nin sekeli olarak skarlaşma meydana gelebildiği için aktif hastalığın rezolüsyonu sonrası dönem dahil malignite gelişimi açısından dikkatle takip edilmeleri önerilmektedir (10).

Laringeal LP oldukça nadirdir, bir kaç olgu bildirimi vardır (99-101). İlk olgu ses kısıklığı olan, izole laringeal LP'li beyaz erkek bir hastadır (99). İkinci olgu ağız, konjonktiva ve larinkste mukozal LP'si olan 18 yaşında erkek hastadır (100). Laringeal tutulumlu 8 mukozal LP'li en geniş olgu serisinde epiglottik ve ariepiglottik katlantılarda tutulumun varlığına karşın vokal kordlarda tutulum olmadığı gözlenmiştir (101). LP'de otik tutulum ise yeni tanımlanmış sınırlı sayıda olgu bulunan bir mukozal tutulum bölgesidir (102).

LP'nin oküler tutulumuna ait çok sayıda olgu bildirimi mevcuttur ancak bildirimlerin önemli bir kısmı göz kapağındaki LP lezyonlarını içermektedir (10,16-38). Oküler LP olarak bildirilen diğer klinik formlar; blefarit, konjonktivit, keratit, keratokonjonktivitis sikka, lakrimal kanal obstrüksiyonu, punktat korneal erozyon ve opasiteler, displastik konjonktival lezyonlar, iridosiklit, koryoretinit ve görme kaybıdır (6,10,13,16-40, 100, 103). Oküler LP olgularında; soliter tutulum bildirilmişse de diğer mukozal Lp formları veya kutanöz LP'ye eşlik etmesi olasıdır (100, 103 LP'de oküler yüzey tutulumunu araştıran kontrollü çalışmalar oldukça sınırlıdır (22,23,33,39).

Ungual Liken Planus

LP'de erişkin olgularda %1-10 sıklıkta ve genellikle tırnakların birkaçında tutulum görülmektedir (10). LP'ye özgü tırnak bulguları; tırnak palğında özellikle lateral incelme, longitudinal sırtlanma ve fissürlerdir (10). Bu

değişiklikler esas olarak matriks tutulumu ve hasarının bulguları olup, tedavisiz bırakılırsa skar ve dorsal pterijum gelişimine ilerleyebilir (10). Tırnak yatağının spesifik olmayan değişiklikleri: sarı renk değişikliği, onikolizis, onikokreksis, koilonişi, kromonişi, onikomadesis, trakionişi ve subungual hiperkeratoz olarak sıralanabilir (9,10). Özellikle çocuklarda bazen izole yirmi tırnak distrofisi görülebilir (10).

1.1.5. Histopatolojik Özellikler

Çok çeşitli klinik bulgulara rağmen, LP'nin histopatolojisi oldukça uniformdur (2). LP histopatolojisinin temel özellikleri: parakeratoz olmaksızın hiperkeratoz; granüler hücre tabakasında kama benzeri fokal artışlar; testere dişi görünümünde düzensiz akantoz; bazal tabaka hücrelerinde likenfaksiyon dejenerasyonu ve dermoepidermal bileşkede band tarzı lenfositik infiltrasyonu kapsar (2.). Genellikle epidermin alt kısımları ve yüzeysel dermiste bulunan apoptotik ya da diskeratotik keratinositleri temsil eden kolloid cisimcikler Civatte ya da sitoid cisimcikler adlarıyla da anılırlar. Bazal tabakadaki vakuoler değişiklikler biraraya gelerek epidermis ile dermis arasında küçük ayrılmalara neden olur ve bu alanlara "Max-Joseph aralıkları" denir. LP'de sıklıkla çok sayıda dermal melanofajlarla pigment inkontinansı da görülür.

Aktif LP lezyonlarında epidermal Langerhans hücresi sayısı artmıştır. İnflamatuvar infiltrattaki hücrelerin çoğunlu CD3+ T lenfositleridir ancak genellikle epidermise ekzositoz göstermezler. Plazma hücreleri, makrofajlar ya da eozinofiller dermiste sık olmasa da izlenebilirler.

İdiyopatik ve ilaçla indüklenen LP'nin histopatolojik ayırımında kesin kriterler bulunmamakla birlikte yol gösterici olabilecek genellikle karşılaşılan özellikler

şunlardır: i) Eozinofiller ilaçla indüklenen LP'de daha sık görülür. ii) Sitoid cisimcikler idiyopatik LP'de daha çok epidermin alt tabakalarında yerleşimliken, likenoid ilaç erupsiyonlarında spinöz ya da granüler tabakada

izlenir. iii) İdiyopatik LP'de bant tarzı infiltrat genellikle papiller dermisle sınırlıyken, likenoid ilaç erüpsiyonunda derin vasküler pleksusa kadar tutulum gösterir.iv) Likenoid ilaç erüpsiyonund fokal parakeratoz ve granüler tabakada fokal kesintilerin görülür.

LP'da direkt immünofloresan incelemede bazı olgularda bazal membran zonda lineer fibrinojen ya da fibrin depositleri izlenebilirse de, çoğu zaman immün boyanma negatiftir. Kolloid cisimcikler, fibrin, IgM, C3, C4 ve keratinle boyanma gösterebilir.

1.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastanın öyküsü, etyolojik faktörlerin varlığı, kaşıntı semptomunun olması, tipik mukokutanöz lezyonlar ile tırnak ve/veya kıl folikülüne ait lezyonların olması genellikle LP'nin klinik tanısı için yeterli olmaktadır. Bununla birlikte lezyonel deri veya mukozaya ait biyopsi örneğinde histopatolojik inceleme yapılması klinik diğer lezyonlardan ayırımı için önerilmektedir.Çok çeşitli klinik alt tipleri ve tutulum alanları sergileyebilen LP'de klinik ayırıcı tanı geniştir. LP ayırıcı tanısında yer alan başlıca hastalıklar **Tablo 3** de özetlenmiştir. (1-101).

Son yıllarda LP tanı ve ayırıcı tasında invaziv olmayan bir yöntem olarak dermoskopi-trikoskopinin kullanımı gündeme gelmiştir. Giderek daha iyi tanımlanmaya çalışılan dermoskopik-trikoskopik özgün kriterler sayesinde özellikle foliküler LP ve LP pigmentozusun ayırıcı tanısında dermoskopi ve trikoskopi alternatif bir yöntem olarak günümüzde değer kazanmaktadır (76, 104,105).

Tablo 3 . Liken planus ayırıcı tanısı

LİKEN PLANUS AYIRICI TANISI

KUTANÖZ LİKEN PLANUS	
Papüler (Klasik) liken planus	Psoriasis,kronik kutanöz lupus eritematozus,liken simpleks kronikus,graft-versus-host hastalığı,sekonder sifiliz,pitriasis rozea,likenoid mikozis fungoides
Anüler liken planus	Granüloma annulare,tinea
Lineer liken planus	Liken striatus,inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs(ILVEN),lineer psoriasis,lineer Darier-White hastalığı,nevus unius lateris
Hipertrofik liken planus	Psoriasis,prurigo nodularis,likenoid kutanöz amiloidosis,Kaposi sarkomu,liken simpleks kronikus,staz dermatiti
Büllöz liken planus	Liken planus pemfigoides,büllöz pemfigoid,pemfigus vulgaris
Liken planus pigmentosus liken planus	Ashy dermatozu
Atrofik liken planus	Liken sklerozus et atrofikus,lupus,ashy dermatozu
Jeneralize liken planus	Liken nitidus,ilaç erupsiyonları,guttat psoriasis,viral ekzantemler
DERİ EKLERİNİN LİKEN PLANUSU	
Foliküler Kutanöz Liken Planus	Liken spinulosus
Liken planopilarisle indüklenmiş skatrisyel alopesi	Brocq'un psödopeladı,foliküler dejenerasyon sendromu,androjenetik alopesi,kronik kutanöz lupus eritematozus
Tırnak kutanöz liken planusu	Kırılgan tırnaklar,liken striatus,graft versus host hastalığı,sistemik amiloidozis,travma,diskeratozis konjenita
Tırnakların idiyopatik atrofisi	Hereditör anonişi,bozulmuş periferel sirkülasyon,epidermolizis bülloza
Trakionişi	Alopesi areata ve psoriasis
Ayak tırnağı liken planusu	Sarı tırnak sendromu
Eroziv tırnak liken planusu	Büllöz hastalık tırnak tutulumu
MUKOZAL LİKEN PLANUS	
Oral liken planus	Lökoplaki,kandidiazis,eritema multiforme,pemfigus vulgaris,büllöz pemfigoid,liken sklerozus,sekonder sifiliz,ısırmaya bağlı travma,liken sklerozus et atrofikus,lupus,ashy dermatozu
Vulvar liken planus	Liken sklerozis,vulvovajinal büllöz hastalıklar

1.1.7. Liken Planusta Tedavi

LP'de farklı klinik formların bulunması her bir form için etkin tedavinin belirlenebilmesini güçleştirmektedir (2). Üstelik kullanılagelmekte olan tedavi ajanlarının bir kısmı anektodal raporlara dayalı seçeneklerdir (2,106,107). Bunlara ek olarak özellikle kutanöz LP'de spontan remisyon şansı yüksektir

(2). Buna karşın özellikle oral ve eroziv LP daha dirençlidir ve malignite gelişme riski taşımaktadır (9). Tedavi öncesi hastayla tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması, spontan remisyon, komplikasyon ve malignite riski , tedavi seçenekleri ve yan etkileri konusunda görüşülmelidir (2). LP'de tedavi seçenekleri tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Liken planusta tedavi seçenekleri (1,2,9,10)

İLAÇ TEDAVİSİ SEÇENEKLERİ	
TOPIKAL TEDAVİ AJANLARI	Kortikosteroidler <ul style="list-style-type: none"> • Klas III –IV (Neider sınıflaması)
	Alternatif topikal tedaviler <ul style="list-style-type: none"> • Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus, Pimekrolimus) • Siklosporin • Retinoid • Rapamisin
SİSTEMİK TEDAVİ AJANLARI	Kortikosteroidler <ul style="list-style-type: none"> • Prednizolon 0.5-1 mg/kg/gün po
	Alternatif / endike ise kombine edilebilen tedavi ajanları <ul style="list-style-type: none"> • Asitretin 30 g/gün po • Antimalaryal ajanlar Hidroksiklorakin 2x200mg/gün po
	Daha az başvurulan alternatifler <ul style="list-style-type: none"> • Siklosporin • Metotreksat • Mikofenolat mofetil • Griseofulvin • Metranidazol • Sulfasalazin • TNF-α inhibitörleri
FOTO (KEMO) TERAPİ	<ul style="list-style-type: none"> • Dar bant UVB • PUVA • UVA-1
DESTEKLEYİCİ TEDAVİLER	<ul style="list-style-type: none"> • Güneşten koruyucular • Emolyentler • Sedatif antihistaminler

1.2 OKÜLER YÜZEY VE GÖZYAŞI FİZYOLOJİSİ

Oküler yüzey gözün dış ortam ile ilişkisini sağlayan en önemli anatomik alandır (108-113). Oküler yüzeye ait komponentlerin sağlıklı olması, kaliteli bir kırma yüzeyi oluşturma, yaralanmaların kolay iyileşmesi ve dış ortamdan gelecek etkilere karşı koruyuculuk açısından önemlidir (108).

Oküler yüzeyde yer alan fonksiyonel birimleri oluşturan yapılar şunlardır (108-113):

- 1-Gözyaşı tabakası
- 2-Kornea epiteli
- 3-Limbus epiteli
- 4-Konjonktival epitel hücreleri
- 5-Konjonktivadaki goblet hücreleri
- 6-Kapağın mukoepidermal birleşim yeri
- 7-Meibomian bezleri
- 8-Lakrimal bez

1.2.1. Oküler Yüzey Anatomi ve Histolojisi

1.2.1.1. Konjonktiva

Konjonktiva korneoskleral limbustan başlar, göz kapağı marjinleri ve karüncüle doğru uzanım gösteren bir mukozal yüzeydir. Anatomik olarak aşağıdaki 3 kısma ayrılır (110):

Bulbar Konjonktiva:Keratinize-olmayançok katlı yassı epitle döşelidir. Epitel hücrelerinin arasına dağınık halde, konjonktiva epiteli bazal hücrelerinin %5-10'unu oluşturan apokrin yapıdaki "goblet hücreleri"yer almaktadır. Göblet hücrelerinin en yoğun buldukları yer, inferonazal bulbar konjonktiva ve tarsal konjonktivadır (110,114,115). Goblet hücreleri apikal kısımlarında kolalize olan ve büyük yığınlar halindeki müsün granüllerinin varlığıile tanımlanabilir. Gözyaşı filminin müköz tabakasının ana maddesi,jel oluşturan müsün MUC5AC olup, goblet hücreleri tarafından sentezlenip sekrete edilmektedir. MUC5AC, yaklaşık 600 kDa ağırlığında bir moleküldür, 4 adet sisteinden zengin domain içerir. Bu domainler muköz tabakanın çatısını oluşturan çok sayıdaki MUC5AC molekülüleri arasında disülfid bağları aracılığıyla çapraz bağlar oluşmasına olanak sağlamaktadır (112, 116-118). Sekresyon ürünleri; Alcian mavisi-periyodik asid boyası, Ulex europeaus agglutinin-1(UEA-1) ve Helix pomatia agglutinin(HPA) ile MUC5AC'ye karşı antikolar kullanılarak görünür hale getirilebilmektedir (112).

Konjonktiva epitelinin altında bazal membran ile daha derinde vasküler, gevşek bağ dokusu yapısındaki substansiya propria bulunmaktadır. Substansiya propria; limbal konjonktivada ince ve kompakttır(114,115,119). Bulbar konjonktivagöreceli olarak gevşek bir şekilde altında yerleşmiş Tenon kapsülüne bağlıdır. Konjonktiva ve Tenon fasiyası limbus komşuluğundaki ilk birkaç milimetrelik bölgede daha az mobildir ve limbusta ışınal tarzda katlantılar şeklinde fark edilen "Vogt palizadları"olarak adlandırılan bölgede korneanın kök hücreleri bulunmaktadır (110,114,115).

Bulbar konjonktiva vaskülaritesi anterior siliyer arterler ve göz kapaklarının periferik tarsal arklarından sağlanmaktadır. Arterler limbusa yakın bölgede anastomoz yaparak arteriolar pleksus oluştururlar. Venöz drenaj, anterior siliyer venler ve çok sayıda periferik konjonktival venlere olmakta daha sonra süperior ve inferior oftalmik venlere drene olmadan önce göz kapaklarının venöz pleksusuyla bağlantı yapmaktadırlar (110,114).Nazal bulbar konjonktivanın lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına, temporal bulbar konjonktivanın lenfatik drenajı preaurikuler lenf nodlarına olmaktadır. Trigeminal sinirin oftalmik dalı bulbar konjonktivanın duyuusal afferentlerini sağlarken, otonomik efferent sinirler damarların, aksesuar lakrimal bezlerin ve epitelin innervasyonunu sağlamaktadır (110,114).

Forniks Konjonktivası: Bulbar ve palpebral konjonktivalar arasındaki bölümdür. Keratinize-olmayan, çok katlıyassı epitel yapısındadır. Epitel içerisinde goblet hücreleri, melanositler ve dendritik hücrelerde bulunmaktadır. Substansiya proprianın en kalın olduğu kısımdır. Anatomik olarak süperfisiyal lenfoid ve derin fibröz tabaka olmak üzere 2 tabakaya ayrılmaktadır. Süperfisiyel lenfoid tabaka mikroskopide;lenfositler, mast hücreleri, plasma hücreleri ve nötrofiller içeren gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Derin fibröz tabaka damarlar, sinirler ve Krause bezlerinden oluşmuştur. Krause bezleri; ana lakrimal bez gibi gözyaşı filmiaköz kısmının yapımına katkı sağlayan, aksesuar bezlerdir (110,114,115). Perfüzyon, innervasyon ve lenfatik drenajı bulbar konjonktivadakine benzerdir.Duyusal afferent lifler trigeminal sinirin maksiller dalı kökenlidir (110,114).

Palpebral Konjonktiva: Gözkapaklarının iç yüzünü döşer ve göz kapak mukokutanöz bileşke sınırından fornikslere doğru uzanım gösterir (110,114). Göz kapağının keratinize çok katlı yassı epiteli, palpebral konjonktivanın keratinize-olmayan çok katlı yassı epiteli ile devam eder. Substansiya propria ince ve kompakt olup kapaklara sıkıca yapışmıştır(110, 114,115,119,120).

Palpebral konjonktiva; marjinal, tarsal ve orbital konjonktiva olarak bölümlere ayrılır. *Marjinal konjonktiva;*~2mm genişliktedir, mukokutanöz bileşkedeki subarsal oluşa doğru uzanım gösterir. Göz kapağı marjinal keratinize-olmayançok katlı epitelinden tarsal konjonktivanın kuboidal epiteline geçiş bu bölgede meydana gelmektedir (110,114).*Tarsal konjonktiva;* ince, vasküler bir yapıda olup tarsal dokuya sıkıca yapışmıştır. Bu sıkı adezyon düz bir tarsal yüzey sağlamakta ve kornea ile yakın ilişkisine bağlı olarak kritik bir fonksiyon üstlenmektedir. *Palpebral konjonktiva;* aksesuar lakrimal bezler ile Wolfring bezleri olarak adlandırılan tarsus içinde ve üstünde lokalize yapıları içermektedir. Henle'nin psödoglandları ve bol miktarda goblet hücreleri içeren epitelyal katlantılarda bu bölgede yerleşmiştir (110,114). Orbital konjonktiva tarsal plağın arka kenarından fornikse doğru uzanır. Palpebral konjonktivanın dual kanlanması mevcuttur. Ana vaskülarite oftalmik arterin terminal dallarından; dorsal, nazal, frontal, supraorbital ve lakrimal arterlerden sağlanmaktadır. Fasiyal arterin; fasiyal, süperfasiyal,temporal ve infraorbital dalları da katkı sağlamaktadır. Venöz drenaj, göz kapaklarının post-tarsal venleri,anterior fasiyal venin derin fasiyal dalları ve pterigoid pleksus aracılığıyla gerçekleşir (110,114).Palpebral konjonktivanın lenfatikleri göz kapak lenfatiklerine katılmakta ve medialde submandibular, lateralde preaurikular lenf nodlarına dökülmektedir (110,114).Bulbar ve forniskonjonktivasına benzer şekilde palpebral konjonktiva da primer olarak trigeminal sinirin oftalmik dallarından innerve olmaktadır. (110,114).

1.1.2. Kornea Anatomisi ve Fizyolojisi

Kornea gözün en önde yer alan bölümüdür,iris ve pupilin önünde yerleşimlidir.Organizmada; en yoğun innerve olan dokudur.Korneal sinir liflerinin büyük çoğunluğu duysal sinirler olup,trigeminal sinirin oftalmik

dalından kaynaklanmaktadır(121, 122).Erişkinlerde ortalama korneal horizontal çap:11.5mm iken vertikal çap:10.5mm'dir(123).Korneanın merkezinde yer alan "Optik zon"(pre-pupiller kornea) ışığı kırma fonksiyonunda en büyük paya sahiptir ve4mm çapındadır. Kornea avasküler yapıda olup,anterior silier arterin dalları limbusta sona ermektedir(121,124).İnsan korneasında ayırt edilebilir 5 tabaka: Epitel tabakası,Bowman membranı,stroma, desme membranı ve endoteldir(121,125).

Korneal epitel yüzeyi gözyaşı filmiyle kaplı olup,yüzeyi kimyasal,toksik veya yabancı cisim hasarından ve mikrobiyal invazyona karşı korumaktadır.Aynı zamanda epitel yüzeyindeki mikro düzensizlikleri kaplayarak düzgün bir yüzey oluşturmaya katkıda bulunur(125).Gözyaşı filminin dış kısmında lipid tabakası,iç kısmında ise epitel ile etkileşen sulu mukus tabakası bulunmaktadır.Mukus tabakası her göz kırpmasıyla gözyaşı filminin yüzeye dağılmasını sağlamaktadır (121).

Kornea epiteli çok katlı skuamöz epitel den oluşmaktadır(111,119,126).Diğer epitelyal yüzeylerden farklı olarak,şeffaf,refraktif, avasküler, nemli bir yüzey sağlamak için özelleşmiş olup,düz ve keratinize-olmayan yapıdadır.Epitel ka4-6 hücre tabasından oluşmuştur. Tüm ön korneal yüzey boyunca kalınlığı 50 mikrometredir, limbus epiteliyle devamlılık göstermektedir (111,127).Kornea epiteli;hücre sel birleşim bölgelerinin varlığı nedeniyle oldukça stabil ve geçirimsizdir(125). Korneal epitel bazal membrana çok sıkı tutunma gösterir.Bazal membran bazal hücreler tarafından aktif olarak üretilir yapısında Tip 4 kollajen fibrilleri, laminin, heparin sülfat ve fibronektin bulunur.Bazal membran kalınlığı doğumda 90 nm iken yaşlandıkça kalınlaşır (111,128).Elektron mikroskopide bazal membranın üstte kalan lamina lusida ve altta kalan lamina densa adlı iki farklı tabakadan oluştuğu görülür(111,128).Bazal hücre tabakasındaki hücreler,hipoksi ve yara iyileşmesi gibi stresli durumlarda metabolik enerji kaynağı olması için büyük glikojen granülleri depolar(111,128).İnervasyon epitel fizyolojisi için

vazgeçilmezdir ve neredeyse tüm epitel hücreleri sinirlerle temas halindedir (111).

Korneal stroma; 500 mikrometre kalınlığında olup korneanın yapısal bütünlüğüne katkı sağlar. Stromal keratositler korneanın şeffaflığı ve hidrasyonu için temel faktör olan kollajen ve proteoglikanların üretimi gerçekleştirir. Stroma; epitel tabakasından, bazal laminanın altında 10-15 mikrometre kalınlığında asellüler Bowman tabakasıyla ayrılmıştır. Stromal ekstrasellüler matriks; kollajen liflerinden oluşan, limbustan limbusa uzanım gösteren, birbirine paralel 200-250 lamelladan meydana gelir (121). Kollajen fibril ağı, korneanın mekanik gücünü oluşturur ve düzenli yapısı korneal şeffalık için önemlidir. Keratositler stromanın baskın hücre tipi olup, yapısal organizasyonun devamlılığını sağlarlar (121).

Korneal endotel hücreleri tek tabaka halinde 5-7 kenarlı kuboidal hücrelerden oluşan, nöral krestten köken alan yaklaşık 500.000 hücreden oluşmaktadır (111). Endotel hücrelerinin kendilerini yenileme potansiyeli çok az yada yok denebilecek düzeydedir. Stromadan endoteli ayıran desme membranını sekrete ederler. (121). Endotelin primer fonksiyonu korneal hidrasyon ve beslenmenin düzenlenmesi ile korneal şeffaflığın devamını sağlamaktır (111).

1.1.3. Korneal İnnervasyon ve Duyarlılık

Korneal epitel, vücudun en yoğun innerve olan ve en hassas yüzey epitelidir. Korneanın epitelial sinir yoğunluğu derininkinden 300-600 kat daha fazladır (129). Periferik korneadaki duyusal sinir lifleri miyelizine olup, yarık lamba muayenesi ile farkedilebilirler. Aşırı duyarlı olan insan korneası 30-80 korneal stromal siniri içermektedir (129). Korneal duyarlılık en yüksek düzeyde santral kornea ve horizontal meridyen boyunca buna karşın vertikal meridyen boyunca daha az duyarlılığa sahiptir (129). Korneal innervasyon anatomik olarak penetran stromal sinir demetlerinden intraepitelial sinir sonlanmalarına kadar 4 düzeyde organize

olmuştur. Stromal sinirler korneaya girer girmez dallanarak stroma içerisinde bazal lamina ve Schwann hücreleriyle kaplı şerit benzeri fasiküller halinde ilerlerler. Stromal sinirlerin %20'si miyelinli aksonlara sahip olup, stromaya girdikten 1mm sonra miyelin kılıflarını kaybederler. Bu dallanmaların distal kısımları yaygın anastomozlar oluşturur ve anterior stromal sinir pleksusunu meydana getirirler. Bu pleksus küçük ve orta boy sinir demetlerinin kesiştiği yoğun ve karmaşık bir ağ yapısı sergileyerek her bir akson belirli bir yöne oryantasyon göstermeden korneal stromanın ön %25-50'lik kısmına dağılım gösterir. Bu durumun tersine stromanın arka yarısı ve korneal endotel duyusal sinir liflerinden yoksundur. Stromal sinir innervasyonu ile birlikte, limbal pleksus ve konjonktivadan köken alan sınırlı sayıdaki küçük sinir fasikülleri yüzeysel olarak periferik korneaya giriş yaparak perilimbal ve periferik korneal bölgeleri innerve eder (130). Duyusal sinirler; oftalmik sinirin nazosilyer dalı yoluyla göze ulaşırlar (129), Nazosilyer sinir de, tipik olarak birisi nazal, diğeri temporal iki uzun silyer dala sahiptir, direkt olarak gözün arka kutup bölgesine ve silyer gangliona duyusal lifleri taşıyan kominikan dallara ayrılırlar (126). Sinir demetleri korneaya girmeden öncelikle busta çaprazlaşarak limbal lifleri verir ya da "perikorneal pleksus" olarak adlandırılan periferik korneayı çevreleyen, yoğun sinir liflerinden oluşan ağ yapısına katkıda bulunur (126). Stromanın ön 1/3'ünde limbusu penetre ederken, sinir demetlerinin büyük kısmı miyelin kılıflarını kaybeder ve iki üç parçaya ayrılır. Daha sonra Schwann hücre kılıflarını kaybederler ve Bowman tabakasını penetre edip, sonunda epitele girerler (129). Ancak sinir liflerinin %30 kadarını oluşturan, ince miyelinli A delta lifleri 1mm içinde miyelin kılıflarından sıyrılırlar ya da öylece korneaya girerler (126). Korneaya girdikten hemen sonra, her bir stromal sinir demeti giderek daha da küçük lifler halinde ard arda dallanmalar meydana getirir. Lifler aralarında anastomozlaşarak, orta derecede yoğunluğa sahip midstromal pleksusu oluştururlar. Midstromal pleksus sinirlerinin distal dalları sıklıkla bir kaç milimetre santral seyir gösterir veya bazen korneanın merkezini çaprazlayarak karşı tarafa ulaşırlar. Periferik stromada midstromal pleksus stromanın ön yarısını doldururken, merkezi korneada yaklaşık ön 1/3'ünü

doldurur (119). Midstromal sinir pleksusunun lifleri horizontal ve vertikal olarak bükülerek epitel hücreleri arasında sinir terminalleri oluştururlar(subepitelial pleksus)(126,129).

1.2.4. Konjonktiva Fizyolojisi ve Göz Yaşı

Konjonktivaoküler yüzeyin homeostazisin devamı için gerekli önemli fonksiyonları mevcuttur (110,111).Bunlar:

- 1-Orbita ve göz kapaklarının yumuşak dokularının korunması
- 2-Gözyaşı filminin aköz ve müköz tabakalarının tedarik edilmesi
- 3-İmmün doku kaynağı olmak
- 4-Bağımsız göz küresi hareketlerinin kolaylaştırılmasıolarak özetlenebilir.

Gözyaşı Filmi: Korneal epitelin apikal yüzeyinde mikropikalar ve mikrovilluslar bulunur,membranla ilişkili müsinlerden oluşan,nemlenebilen ve düz bir glikokaliks tabakasıyla kaplıdır(111).Membran ilişkili müsinler yüzey epitel hücreleri ve konjonktival goblet hücreleri tarafından sentezlenirler ve gözyaşı filminin 1.0 mikrometre kalınlığındaki müsinöz tabakasını meydana getirirler(111,119).Gözyaşı filmi,oküler yüzeyin pürüzsüzlüğünün elde edilmesi için mekanik,çevresel ve immün koruma oluşturarak epiteliyal hücre sağlığının devamıve berrak bir görme için düz ve çok güçlü bir refraktif yüzey sağlamaktadır.Gözyaşı yapımı yaklaşık 1.2 mikrolitre/dakikadır ve total volümü 6 mikrolitre olup turnover oranı dakikada %16'dır (109).Gözyaşı filminin kalınlığı normalde 6 ± 2.4 mikrometredir; kuru göz tanısında 2 ± 1.5 mikrometre seviyesine inebilmektedir (131).Çevresel etkenlere en açık mukozal yüzey oküler yüzey olduğu için,gözyaşı filmi iritanlar,alerjenler,çevresel kuruluk ve sıcaklık ilepotansiyel patojenlere ve kirleticilere karşı koruma sağlamak zorundadır.Refleks gözyaşı salınımı sifonun çekilmesi gibi oküler yüzeydenpatojen ve iritanların uzaklaştırılmasına yardımcı bir fonksiyondur.Gözyaşı filmi yapısında; peroksidaz,laktoferrin,lizozim ve immunglobulin A gibi antimikrobiyal içerik ile

buharlaşmayı önlemek üzere yüzeysel lipidleri bulunmaktadır (132).Kornea avasküler bir yapı olduğundan,epitel üzerinde uzanan gözyaşı filmi; glukoz,elektrolitler ve büyüme faktörleri gibi yapıları elde etmenin yanı sıra serbest radikaller ve atık ürünlerin eliminasyonunu da sağlamaktadır.Gözyaşı filmi dilüe bir protein solüsyonudur vefarklı konsantrasyonlarda olmasına rağmen serumla benzer içeriğe sahiptir.Glukoz konsantrasyonu serumla karşılaştırıldığında daha düşüktür (85mg/dl'e karşın 25mg/dl).Klor ve potasyum düzeyleri ise daha yüksektir. Yapısında ayrıca;kalsiyum,magnezyum,bikarbonat,nitrat,fosfat ve sülfat da bulundurmaktadır. Vitamin C,tirozin ile glutatyon gibi antioksidanlar ve serbest radikal temizleyicileri hücresel oksidatif hasarı minimize etmeye yardımcı olur.Gözyaşı filmi;korneal sağlığın devamı ve yara iyileşmesinin uyarımını sağlayan büyük miktarda büyüme faktörleri,nöropeptidler ve proteaz inhibitörleri de içermektedir.Gözyaşı filminin hava-sıvı arayüzeyi güçlü bir lenstir vegözün refraktif gücünün 2/3'ünü karşılamaktadır. Kuruma ve gözyaşı filminde bozulma gerçekleştiğinde;bu durum görmenin bozulmasına,görmede dalgalanmalar ve kontrast kaybına neden olmaktadır.(133).

Krause ve Wolfring adlı aksesuar lakrimal bezlerin fonksiyonuna ek olarak konjonktivanın gözyaşı filmine en büyük katkısı hidrofilik müsünlerin yapımı ile olmaktadır.Müsünler; büyük,yoğun şekilde glikolize olmuş proteinlerdir. Müsünün;alerjenler,patojenler ve debrisin temizlenmesinde,lubrikasyonda ve antimikrobiyal aktivitede rol aldığı bilinmektedir.Yapılanlarında bulunan O-glikanlar hidrofilik özelliktedir ve gözyaşı filminin epitelle temasının sağlanmasını sağlarlar (110, 134).Müsünler; sekrete edilenler ve hücre yüzeyiyle ilişkili olanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.Sekrete edilen müsünler çözünebilir(gözyaşı filminin lipid tabakasına yakın yerleşimli) veya jel oluşturan(konjonktival apikal hücrelere yakın yerleşimli) yapıdadır.Hücre yüzeyiyle ilişkili olan müsünler glikokaliksi oluştururlar.Jel oluşturan müsünlerin,yüzey ilişkili müsünlerle birlikte epitelin korunması ve kurumunun sınırlandırılmasında yoğun etkili olduğu düşünülmektedir.Etkin gözyaşı klirensi,lenfatikler,doğal immünolojik proteinler ve sekonder immün yanıtlar

müsinlerle birlikte oküler yüzeyin optimum sağlığının korunmasındarol almaktadır (119, 134).

1.2.5. Oküler Yüzey İmmünolojisi

Konjonktivanın;anatomik,mekanik,antimikrobiyal ve immünolojik savunma mekanizmaları bulunmaktadır.Epitelin intakt olması; patojenlerin invazyonuna karşı anatomik korunma sağlamaktadır.Göz kırpm hareketi patojenlerin ve yabancı maddelerin mekanik olarak uzaklaştırılmasını sağlar(110).Gözyaşı;lizozim,immünglobulinler ve laktoferrin gibi çeşitli antimikrobiyal proteinler içermektedir.Lizozim;Gram (+) bakterilerin hücre duvarında lizise neden olarak korunma sağlamaktadır.İmmünglobulinler özellikle IgG virüslerin nötralizasyonu ve bakterilerin yok edilmesinde rol oynamaktadır.(110).Laktoferrin bakteristatik ve bakterisidal özelliklere sahiptir (110).

Konjonktivanın immünolojik savunması kompleks olup, doğal, adaptif ve mukozal komponentlere sahiptir. Doğal immünite; patojenlere karşı spesifik olmayan, erken konakçı yanıtıdır.Patojenler; patojen ilişkili moleküler patternleri aracılığıyla Toll-like reseptörler (TLR'ler) adı verilen spesifik doğal immün tanımlama reseptörleri tarafından tanınmaktadır.TLR'ler tarafından patojenin tanınmasının ardından immün cevabın tetiği çekilir ve bu yolla inflamasyon ve adaptif immün sistemin indüklenir.Konjonktivanın; doğal immün sistemin önemli komponentleri olarak β -defensinler,TLR mRNA ve proteinleri eksprese ettiği bilinmektedir(110,135).

Adaptif (edinsel) immün sistem; humoral ve sellüler komponentleri bulunan gecikmiş bir konak cevabıdır.İmmünglobulinler humoral,T lenfositler sellüler immün cevabın temelleridir. Sitotoksik ve yardımcı T hücreleri hem konjonktival epitel hemde substansiya propriada yer alırlar.Substansiya propriayada seyrek olarak B hücreleri de bulunur.Adaptif ve doğal immün sistemler birlikte çalışmaktadır(136).Konjonktivanın; sekreatuar immün sistemin bir parçası olduğu düşünülen "Konjonktiva İlişkili Lenfoid

Doku”(CALT: “Conjunctiva Associated Lenfoid Tissue”) adı verilen özgün bir mukozal immün sistemi olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur(110, 136, 137).Sekretuar immün sistemin ana mediatörü Immünoglobulin A’dır (IgA’dır)(136,137).IgA mukozal epitele bakterilerin bağlanmasını önleyerek,antijenlerine bağlanarak virüslerin girişini engelleyerek ve onları nötralize ederek mukozayı koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır(110,136).Entegre mukozal sistemler arasında lenfoid hücrelerin migrasyonuna olanak tanıyan “yüksek endotelli venüller” adı verilen özgün damar sistemi,lenfoid foliküller,IgA pozitif plazma hücreleri ve bunlarla ilişkili taşıyıcı moleküller ve sekretuar komponentlerin tümünün insan konjonktivasında bulunması da CALT'ın varlığını kuvvetle desteklemektedir (110,135, 137).

1.2.6. Oküler Yüzey Hastalığında Tanısal Teknikler

1.2.6.1 Yarıklı Lamba (Biyomikroskop) Muayenesi:Yarıklı lamba muayenesi herhangi bir oftalmolojik hastayı değerlendirmede çok önemli bir aşamadır.Oküler yüzey hastalığı olan bireylerin muayenesindeözellikle meibomian bezlerinin,palpebral alanlar dahil tüm konjonktival ve korneal yüzeyin değerlendirilmesine dikkat edilmelidir (113).

1.2.6.2 Schirmer Testi:İlk kez 1903 yılında Otto Schirmer tarafından tanımlanmış ve hala muayenelerde sıklıkla kullanılan,aköz gözyaşı yapımını değerlendiren basit bir testtir (113,138).Testin 3 farklı varyasyonu bulunup,en popüler olanı schirmer testi I olup,bazal ve refleks gözyaşı yapımı ölçülür.Bu testte filtre kağıdı şeridi anestezisiz olarak alt göz kapağı marjinine yerleştirilir ve 5 dakika sonra şerit alınıp,ıslanmanın miktarı milimetre olarak ölçülür.Rutinde sık olarak kullanılan bir test olmasına rağmen doğruluk ve kararlı sonuç alınabilmesinde eksiklikleri mevcuttur.Aynı kişinin günün aynı saatlerinde farklı günlerde alınan test sonuçları büyük ölçüde dalgalanmalar göstermektedir.Normal bireylerde ortalama schirmer testisonuçları 8.1mm ile 33.1mm arasında değişmektedir (139).Gerçekte çoğu oftalmolog bu testi

kullanmamakta,kullananlarında çoğunluğu genel olarak 10mm altını anormal olarak kabul etmektedir.Bazı oftalmologlar da bu testin yalnızca şiddetli göz kuruluğu olan hastalarda değeri olan bir tanısal test olduğunu düşünmektedir ve 5mm'nin altındaki değerleri anlamlı bulmaktadırlar (140). Schirmer I testi anestezi ile yapılırsa bazal gözyaşı miktarını ölçmek mümkün olmaktadır. Anestezili Schirmer I testinde ≤ 5 mm anormal olarak kabul edilmektedir. Schirmer II testi ise nazal uyarı ile yapılmaktadır (141).

1.2.6.3. Oküler Yüzey Boyaması:Oküler yüzey boyaları,oküler yüzeyin yüzeyel hücre tabakalarının bütünlüğünü değerlendirmede kullanılır ve ön segment muayenesinin önemli bir parçasıdır.En önemli oküler yüzey boyaları arasında fluoresein,rose bengal ve lisamin yeşili bulunmaktadır (113).

Fluoresein sodyum korneal boyanmayı değerlendirmede en sık kullanılan yöntemlerden birisi olup,19.yüzyıl sonlarından itibaren kullanılmaktadır.Fluorescein kornea epitelinin lipid tabakasına yetersiz penetre olduğu için normal korneada boyanma izlenmez.Hücreler arası bağlantı yerleri parçalandığında yüzeyde boyanma izlenir (113).

Fluoresein hastalıklı kornea için oldukça efektif bir boya olmasına rağmen,konjonktivanın boyanmasını tespit etmek kötü skleral kontrast nedeniyle daha zordur.Ancak bu boyanma sarı filtre kullanılarak daha kolay olarak gösterilebilir (113).

Rose Bengal boyası da yaklaşık bir asırdır kullanılmaktadır.Fluoresein derivesi olup özellikle konjontivada olmak üzere oküler yüzeyde hasarı tespit etmek için kullanılır.Aslen ölü yada devitalize hücreleri boyadığı düşünülmesine rağmen günümüzde gözyaşı filmiyle yetersiz korunan oküler yüzeyin herhangi bir bölümünü,spesifik olarakta yüzey ilişkili müsinlerin bulunmadığı alanları boyadığına inanılmaktadır (142,143).Rose Bengal mükemmel bir tanısal araç olmasına karşın,epitel hücrelerine karşı toksik olduğu ve hastaların sıklıkla damlatıldıktan sonra yanma ve batma şikayetleri olduğu gözlenmiştir (113).

Lisamin yeşili, rose bengale benzer şekilde boyama yapan ancak batma hissi yapmayan ve hücrelerin viabilitesini etkilemeyen organik asit bir boyadır. Bu avantajlarından dolayı kullanım popülaritesi artmıştır (113).

1.2.6.4. Gözyaşı Kırılma Zamanı (GKZ) :Gözyaşı kırılma zamanı, tam göz kırpma ve fluoresein uygulaması sonrası gözyaşı filminde ilk ortaya çıkan kuru nokta arasında geçen zaman aralığı olarak tanımlanmıştır (113,144,145). Bunun muköz tabakanın rüptürüyle açığa çıkan epitelle, aköz kısmın yakın teması dolayısıyla stabil olmayan gözyaşı filmi temsil ettiği düşünülmektedir(146), Ancak gerçek mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. TBUT testinde Schirmer testi gibi güvenilir ve tutarsız yönleri nedeniyle eleştirilmektedir. Tutarsızlığına katkıda bulunan faktörler arasında kullanılan fluoresein hacmi ve GKZ zamanında kısalma yapabilen benzalkonyum klorid gibi koruyucuların varlığı sayılabilir. Güvenilmezliğine rağmen, genel olarak 10 saniyenin altındaki TBUT gözyaşı filmi instabilitesi, 5 saniyenin altındaki değerler kesin kurugöz olarak kabul edilmektedir (147).

1.2.6.5. Hasta Anketi: Ocular Surface Disease Index(OSDI); normal, hafif, orta ve şiddetli kuru göz hastalığını ayırtetmek için klinisyenin değerlendirmesiyle tanımlanmış kombine bir hastalık şiddet skorlama anketidir (148). OSDI, "McMonnies Dry Eye anketi ve National Eye Institute Visual Functioning" anketiyle de anlamlı ölçüde uyumluluk göstermektedir (148).

1.2.6.6. İmpresyon Sitolojisi: Oküler yüzey hastalığının tanısı için etkili bir araçtır. Minimal invaziv bir işlem olup, sellülöz asetat veya nitrosellüloz filtre kağıdı oküler yüzeye uygulanarak, yüzeyel 2-3 hücre tabakası uzaklaştırılır (149). Egbert ve arkadaşları tarafından ilk tanımlandığı gibi; hücreler havada kurutulup, Periodic acid-Schiff ve Hematoksilinle boyanır (150). Test birkaç kez modifiye edilmiş ve oküler yüzey hastalığının tanısına yardımcı olmak için günümüzde histolojik, immünohistokimyasal ve moleküler testlerle de kombine edilmiştir. Hücrelerin elektron mikroskopik olarak değerlendirilmesi de yapılabilmektedir. İmpresyon sitolojisi rutin olarak limbal kök hücre defekti, keratokonjunktivitis sikka, atopik göz hastalığı, vernal keratokonjunktivitis ve oküler yüzey skuamöz metaplazi tanılarına yönelik olarak

kullanılmaktadır.Akantamoeba keratiti gibi enfeksiyon hastalıklarının tanısında da kullanılmaktadır.Son yıllarda oküler yüzey hastalığı tanısının konmasında çok önemli faydaları olmakla birlikte,oftalmolog için relatif olarak zaman kaybetterici olması ve değerlendirme için deneyimli patolog gerektirdiği için popülarite kazanamamıştır (113).

1.2.6.7. Esteziyometre İle Kornea Mekanik Duyarlılık Ölçümü : Korneal epiteliyal rahatsızlıklar, sıklıkla azalmış korneal sensitiviteden kaynaklandığı için,esteziyometre oküler yüzey hastalığı tanısında önemli bir yardımcı tekniktir.Klasik teknikleesteziyometri yapabilmek için,naylon ince bir filamandan oluşan ve farklı yoğunlukta stimuluslar oluşturabilmek için filaman boyunun ayarlanabildiği Cochet-Bonnet esteziyometresi kullanılır (151).Objektif bir yöntem olarak gözükmekle beraber;naylon filamanın uygulanması ve hasta kooperasyonu ile ilgili sınırlamaları olması olumsuz yönüdür.Ayrıca filaman,epiteliyal yüzeyde bozulma meydana getirebilmektedir.Bu nedenle bazı klinisyenler bu cihazı kullanmak yerine ucu inceltilmiş pamukla uygulama yapıp;subjektif,semikantitatif bir evreleme skalası kullanırlar.Yakın zamanda, CRCERT-Belmonte esteziyometresi denilente massız esteziyometrede kullanıma sunulmuştur (151)

2. HASTALAR, MATERYAL VE METOT

2.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (KAEK) tarafından etik kurul onayı (KÜTF-KAEK No: 26/02-01.12.2014) verilmesini takiben, Aralık 2014 – Nisan 2016 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde yürütülmüştür. Hasta ve kontrol grubundan alınan konjonktival impresyon sitolojisi örnekleri Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde sitopatoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Çalışma grubunu; otuzar kişilik, gönüllü erişkin bireyden oluşan, hasta ve kontrol grubunun oluşturması planlanmıştır. Çalışmaya; KÜTF, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğe başvurarak daha önceden klinikopatolojik olarak liken planus tanısı doğrulanmış olan liken planuslu hastalar ve kontrol grubu olarak liken planuslu hastalarla yaş ve cinsiyet uyumu sergileyen, bilinen dermatolojik ve oftalmolojik hastalık öyküsü olmayan gönüllü erişkin bireyler davet edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu olgularında; çalışma hakkında bilgi verildikten ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna (**Ek-1: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu - BGOF**) imzaları alınarak onam verildikten sonra çalışmaya dahil edilmeleri koşulu aranmıştır.

Hasta ve kontrol grubunda çalışmaya dahil edilmek üzere olgu seçiminde aşağıdaki ölçütler dikkate alınmıştır.

2.1.1.Liken Planus Hasta Grubu Olgu Seçimi Ölçütleri

- 1) Erişkin yaş grubunda olması (18 yaş üzeri)
- 2) Liken planus tanısının olması
- 3) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylamış olması
- 4) Bilinen göz hastalığı (oküler yüzey hastalıkları dahil) öyküsü bulunmaması

- 5) Göz cerrahisi geçirme öyküsü olmaması
- 6) Liken planus dışında kuru göz sendromuna neden olabilecek, bilinen, herhangi bir sistemik hastalık (Sjögren sendromu,romatoid artrit vb.) tanısının olmaması
- 7) Hastanın liken planusa yönelik herhangi bir topikal veya sistemik tedavi altında bulunmaması

2.1.2. Kontrol Grubu Olgu Seçimi Ölçütleri

- 1) Erişkin yaş grubunda olması (18 yaş üzeri)
- 2) Liken planus tanısının bulunmaması
- 3) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylamış olması
- 4) Bilinen göz hastalığı (oküler yüzey hastalıkları dahil) öyküsü bulunmaması
- 5) Göz cerrahisi geçirme öyküsü olmaması
- 8) Kuru göz sendromuna neden olabilecek, bilinen, herhangi bir sistemik hastalık (Sjögren sendromu,romatoid artrit vb.) tanısının olmaması

2.1.3. Hasta ve Kontrol Grubu Olgularında Çalışma Dışı Bırakılma Ölçütleri:

- 1) Erişkin yaş grubunda olmaması (18 yaş üzeri)
- 2) Çalışmaya katılmaya rıza göstermemiş olması
- 3) Çalışma sırasında çalışmadan ayrılma isteğinin belirtilmesi
- 4) Okur-yazar olunmaması ve/veya çalışma prorkolüne uyum gösterilmemesi

Çalışmaya dahil edildikten sonra hasta grubunu oluşturan her bir olgu Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniğinde dermatolojik incelemeden geçirilerek her bir olgu için “Liken Planuslu Hasta Dermatolojik Takip Formu” doldurularak hastalara ait demografik ve klinik özellikler kaydedilmiştir (**Ek-2: Liken Planuslu Hasta Dermatolojik Takip Formu**). Hasta grubundaki olgular daha sonra KÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde rutin oftalmolojik muayene

kapsamında değerlendirilerek, invaziv-olmayan yöntemler (en iyi düz görme keskinliği, oküler biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, esteziyometre, gözyaşı film kırılma zamanı testi, Schirmer-1 testi, ultrasonografik pakimetre ile korneal kalınlık ölçümü ve santral korneal mekanik sensitivite ölçümü ile konjonktival impresyon sitolojisi) ile detaylı değerlendirmeye alınmıştır. Kuru göz teşhis tanı testleri ile tutulum derecesi saptanacak ve oftalmolojik değerlendirme sonuçları “Oftalmolojik Olgu Takip Formu”na kaydedilmiştir. (**Ek-3: Olgu Oftalmolojik Takip Formu**).

Yaş ve cinsiyet dağılımı açısından hasta grubu ile uygunluk gösteren, herhangi bir göz yüzey bozukluğu ve liken planus tanısı olmayan gönüllü erişkin bireyler kontrol olguları BGOF’yi imzalamaları sonrası kontrol grubuna dahil edilerek yaş, cinsiyet ve meslekleri kaydedildi. Eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı ve sürekli kullandıkları ilaçlar yönünden sorgulandı. Kontrol olgularına hastalara uygulanan oftalmolojik inceleme uygulanmıştır. Çalışma protokolü detayları aşağıda verilmiştir.

2.2. DERMATOLOJİK DEĞERLENDİRME

LP’li hastaların yaş, cinsiyet ve meslekleri kaydedildi. Hastalar, LP’ye ait şikayetlerin süresi ve başlangıç yaşı, tetikleyici faktörlerin varlığı, aile öyküsü ve sürekli kullanılan ilaçlar yönünden sorgulanarak bilgiler kaydedildi. Hastaların dermatolojik incelemeleri yapılarak tutulum bölgeleri belirlendi. Kutanöz tutulum bölgeleri (baş, boyun, gövde, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler) ve kutanöz tutulum şekli (klasik papüller, hipertrofik, atrofik, eroziv-ülseratif, vezikülobüllöz, pigmente, aktinik, lineer, anüler, diğer ve pemfigoid/lupus eritematosus overlap) belirlendi. Oral mukoza tutulum şekli (retiküler, plak, atrofik, papüller, eroziv-ülseratif, büllöz, deskuamatif gingivitis) belirlendi. Tırnak ve skatrisyel alopesi açısından hastalar değerlendirildi. Tüm veriler her bir olgu için “Liken Planuslu Hasta Dermatolojik Takip Formu” na kaydedildi.

2.3. OFTALMOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm olgulara aşağıda sıralanan oftalmolojik değerlendirme metotları uygulandı ve Olgu Oftalmolojik İzlem Formu'na (Ek-3) kaydedildi.

2.3.1. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK): Tüm olgulara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen eşeli ile tespit edildi.

2.3.2. Göz içi basıncı (GİB) otomatik temassız tonometre ile ölçüldü (Tonoref II, Nidek Co.Ltd, Gamagori, Japonya), biyomikroskop (Topcon SL-3G, Tokyo, Japonya) ile ön ve arka segment muayenesini içeren rutin oftalmolojik muayene yapıldı.

2.3.3. Santral kornea mekanik sensitivite ölçümü: Cochet-Bonnet esteziometresi (*Luneau, Prunay-Le Gillon, Fransa*) filamentinin uç kısmı santral korneaya dokundurularak göz kırpma refleksi takip edildi. Kornea duyarlılığı 0-6 arasında sayısal değer olarak kaydedildi.

2.3.4. Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI): Kuru göz belirtileri, çevresel tetikleyiciler ve görme ile ilgili fonksiyonları inceleyen, her sorunun cevabının sıklığına göre 0-4 arasında puanlandığı 12 sorudan oluşan test ile kuru göz sorgulaması yapıldı. Anketin Türkçe çevirisi Tablo 5'de özetlenmiştir (152). Her bir olgu için OSDI skoru Tablo 6'da belirtilen anket sonucuna göre hesaplanmış ve kaydedilmiştir.

2.3.5. Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü (GKZ) : Alt fornikse topikal anestezi ile nemlendirilmiş fluoresein kağıdı yerleştirilip alındıktan ve kornea boyanma paterni görüldükten hemen sonra hastanın 3 kere gözünü kırıp sonra açık tutması istendi.

Tablo 5. Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) Anketi

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?						
Yanıt/Skor	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
Işığa hassasiyet	4	3	2	1	0	
Batma hissi	4	3	2	1	0	
Ağrı yanma	4	3	2	1	0	
Görmenin bulanıklaşması	4	3	2	1	0	
Görme azlığı	4	3	2	1	0	
Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitelerinizi engelledi mi?						
Yanıt/Skor	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Kullanmıyor
Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Kullanmıyor
TV izleme	4	3	2	1	0	Seyretmiyor
Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?						
Yanıt/Skor	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
Rüzgarda	4	3	2	1	0	Bulunmuyor
Düşük nemli(kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Bulunmuyor
Klimalı yerlerde	4	3	2	1	0	Bulunmuyor
TOPLAM SKOR						
OSDI SKORU: Toplam puan X 25 / Geçerli soru sayısı						

Tablo 6. : Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skor hesaplanması ve OSDI skoruna göre evreleme

Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skoruna göre evreleme	
OSDI Skoru	EVRE
0-12 puan	Normal
13-22 puan	Hafif
23-32 puan	Orta Şiddette
33 ve üzeri puan	Şiddetli

2.3.6. Oxford evrelemesi ile oküler yüzey boyanma skoru:Alt fornikse topikal anestezi ile nemlendirilmiş fluoresein kağıdı yerleştirilip alındıktan sonra Oxford evrelemesine göre korneal boyanma skoru kaydedildi (153).Fluoresein boyanma ve GKZ ölçümü yapıldıktan sonra lisamin yeşili kağıdı ile boyama yapılarak konjonktival boyanma paterni kaydedildi. Yüzey boyanması evrelemesi aşağıda Tablo 7'de belirtildiği şekilde yapıldı.

Tablo 7. Oxford evrelemesi

Oxford evrelemesi		
Evre	0	Boyanma yok
Evre	1	Minimal boyanma var
Evre	2	Hafif boyanma var
Evre	3	Orta derecede boyanma var
Evre	4	Diffüz boyanma var
Evre	5	Ciddi boyanma var

2.3.7. Schirmer 1 testi (anestezi ile): Proparacain etken madde içeren damla (proparacaine HCl, Alcaine %0,5, Alcon) ile topikal anestezi yapıldıktan sonra fazla gözyaşı silindi. Alt forniksin dış üçte birlik kısmına 41 numaralı Whatman filtre kağıdı yerleştirilerek, hastadan 5 dakika boyunca gözünü sıkmadan kapalı tutması istendi. Test sonunda kağıttaki ıslak uzunluk milimetre cinsinden kaydedildi. Anestezi ile uygulanan Schirmer 1 testi ile bazal gözyaşı seviyesi ölçüldü. 5 mm ve altı anormal olarak kabul edildi.

2.3.8. Santral kornea kalınlığı ölçümü(SKK): Hastalara placido disk ile kombine scheimplug kamera sistemi kullanan kornea topografi cihazı (Sirius, CSO, Floransa, İtalya) ile kornea topografisi yapıldı. Santral kornea kalınlıkları kaydedildi.

2.3.9. İmpresyon sitolojisi: Her iki göze proparacain etken madde içeren damla (proparacaine HCl, Alcaine %0,5 , Alcon) damlatılıp fazla gözyaşı silindikten sonra, 5x5x7x10 mm ebatlarında trapezoid şeklinde hazırlanmış olan 0,2 mikron por çaplı sellüloz asetat kağıdı (11107-47-N, Sartorius Stedim Biotech Göttingen, Almanya) bir penset yardımıyla konjonktiva temporaline sivri köşe her iki gözde sağ üstte olacak şekilde yerleştirildi. Kağıdın üzerine Goldman aplanasyon tonometresinin disk şeklindeki serbest uç kısmı hafifçe bastırılarak 10 saniye bekletildi (154). İmpresyon kağıdı sivri uç kısmından penset ile tutularak konjonktivadan sıyrılarak kaldırıldı. Her gözden alınan örnekler ayrı ayrı, 20:1:1 hacim oranlı %70 etanol, %37 formaldehit ve glasiyal asetik asit karışımından oluşan fiksasyon solüsyonu içeren ependorf tüplerine yerleştirildi. Örnekler incelenene kadar +4⁰ C derecede saklandı. Hasta ve kontrol grubunun her iki gözünden alınan

örnekler daha sonra toplu olarak boyandı. Boyama protokolü tablo 8'debelirtilmiştir.

2.3.10. Kuru göz klinik değerlendirme: En az 1 kuru gözle ilişkili oküler semptomu ve en az 1 objektif bulgusu olan hastalar kuru göz olarak değerlendirildi (155). International Dry Eye Workshop'un (DEWS) 2007 yılında Delphi Panel Raporundan modifiye ederek yayınladığı sınıflama tablosuna göre kuru göz şiddeti evrelendirildi (156,157). Oküler belirtiler, görsel belirtiler, oküler yüzey boyanma bulguları, kornea ve gözyaşı bulguları, meibomian bez disfonksiyonu bulguları, GKZ ve Schirmer testlerini içeren bu sınıflamada kuru gözün şiddetini bir kategoriye atamak için o kategoride en az 1 belirti ve en az 1 bulgunun mevcut olması esas alındı. İleri derece kuru göz sınıflaması için ayrıca ODISSEY Avrupa Konsensus Grubu'nun algoritması kullanıldı (158).

2.4. SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME

2.4.1. İmprint boyama protokolü :

Konjonktival impresyon sitolojisi Egbert'in tanımladığı şekilde uygulandı (102-104). İmprintlerin alınması için 0.2 mikron por açıklığı bulunan, 5x5x7x10 mm ebatlarında trapezoid şeklinde hazırlanmış olan selüloz asetat filtre kağıdı (11107-47-N, Sartorius Stedim Biotech Göttingen, Almanya) kullanıldı. İmprintlerin alınmasını takiben 20:1:1 hacim oranlı %70 etanol,%37 formaldehit ve glacial asetik asit karışımından oluşan fiksasyon solüsyonu içeren ependorf tüplerinde patoloji laboratuvarına iletildi. İmprintler Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde uzman sitopatolog tarafından PAS (Periodic acid–Schiff) boyamasını takiben Nelson tarafından tanımlanan evreleme sistemine göre sınıflandırıldı.

İmprintlere uygulanacak hazırlık işlemi ve Nelson'un Sınıflaması aşağıda özetlenmektedir.

Tablo 8. : İmprint boyama protokolü

İMPRİNT BOYAMA PROTOKOLÜ İŞLEM SIRASI – UYGULANAN İŞLEM		UYGULAMA SÜRESİ UYGULAMA SIKLIĞI
1	<ul style="list-style-type: none">•%70'lik etil alkol ile rehidratasyon•Çeşme suyu	2 dakika 10 kez daldırma
2	<ul style="list-style-type: none">•Periyodik asit – Schiff (PAS) boyası<ul style="list-style-type: none">a. Periyodik asitÇeşme suyub. Schiff ayracıÇeşme suyu	2 dakika 10 kez daldırma 2 dakika 10 kez daldırma
3	<ul style="list-style-type: none">•Mayer'in Hematoksilen boyası•Çeşme suyu	2.5 dakika 10 kez daldırma
4	<ul style="list-style-type: none">•%95'lik etil alkolde dehidratasyon	10 kez daldırma
5	<ul style="list-style-type: none">•Modifiye Eozin Y•%95'lik etil alkol	2 dakika 5 dakika
6	<ul style="list-style-type: none">•Absolu alkolde dehidratasyon	2 dakika
7	<ul style="list-style-type: none">•Ksilen	5 dakika

Boyanan filtre kağıtları balsam yardımıyla lam lamel arasında kapatılarak, ışık mikroskopunda (*Olympus Bx51, Japonya*), x 200-x400 büyütmede, 100 birimlik kare şeklindeki mikrogrid (1 birim=5 mikron) ile değerlendirildi. Hazırlanan preparatlarda; Goblet hücreleri, Periyodik asit – Schiff (PAS) boyası pozitif ve epitel hücreleri Hematoksilen & Eozin (H&E) ile boyama gösterdiğinden kolaylıkla ayırt edildi.

İmprintlerin mikroskopik deperlendirmesinde aşağıdasıralanan bulgular dikkate alındı:

- Goblet hücrelerinin morfolojisi
- Goblet hücrelerinin yoğunluğu
- Epitel hücrelerinin morfolojisi
- Epitel hücrelerinin nükleus/sitoplazma oranı
- Epitel hücrelerinde çekirdek görünümü

Değerlendirmeler kaydedilerek Nelson'un sınıflamasına göre (125) evrelendirme yapılmıştır.

2.4.2. Nelson Sınıflaması :

Evre-0: Sitoplazmaları eozinofilik boyanan epitel hücreleri küçük, yuvarlak ve birbirine sıkıca yapışık. Çekirdekleri büyük ve bazofildir. Nükleus-sitoplazma oranı 1/2'dir. Goblet hücreleri çok sayıdadır ve PAS boyası ile yoğun boyanma gösterir.

Evre-1: Sitoplazmaları eozinofilik boyanan epitel hücreleri hafifçe büyük ve poligondur. Birbirinden ayrılmaya başlamışlardır. Çekirdekler daha küçük ve nükleus-sitoplazma oranı 1/3'tür. PAS (+) boyanan Goblet hücrelerinin sayısı azalmış fakat büyüklük ve şekilleri aynıdır.

Evre-2: Sitoplazma boyanması değişken; epitel hücreleri daha büyük ve poligondur. Bazen çok nükleuslu olup, nükleusları küçüktür. Nükleus-sitoplazma oranı 1/4-1/5 arasındadır. Sayıları belirgin şekilde azalmış, hacmi küçülmüş ve hücre sınırları belirsiz olan Goblet hücrelerinin PAS (+) boyanması azalmıştır.

Evre-3: Sitoplazmaları bazofilik boyanan epitel hücreleri çok büyük ve poligondur. Çekirdekleri küçük, piknotik ve çoğu hücrede çekirdek kaybolmuştur. Nükleus-sitoplazma oranı yaklaşık olarak 1/6'dır ve yer yer keratinize hücre görünümü mevcuttur. Goblet hücreleri çok azdır veya yoktur.

2.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Değerlendirme sonuçları istatistiksel analiz yöntemleriyle gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait yaş, cinsiyet özellikleri yönünden istatistiksel karşılaştırma Student t testi ile gerçekleştirilmiştir.

Hasta ve kontrol grubundaki olgular; EİDGK, GİB, OSDİ skoru ve evrelemesi, santral korneal mekanik sensitivite ölçümü (esteziyometri) göz yaşı kırılma zamanı ölçümü, Schirmer testi-1 , Oxford evrelemesi ve oküler yüzey boyanma skoru, santral korneal kalınlık ölçümü ve impresyon sitolojisi değerlendirme sonucu Nelson evrelemesi açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiş, ortalama ve standart sapma değerleri belirlenerek, gruplar arası karşılaştırmalar student-t testi ve Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir.

Hasta grubundaki olgular arasında impresyon sitolojisi Nelson evrelemesi ile hasta yaşı, hastalık süresi, klinik tutulum şekli (mukozal tutulum veya çoklu mukozal tutulum varlığı gibi) OSDİ skoru, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer-1 testi arasında istatistiksel ilişki varlığı Pearson Correlation ve Spearman's Rho testleri ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS versiyon.16.0 programı (IBM, USA) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

Bu tez çalışması; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca (26/02-01.12.2014) onaylanmasını takiben Aralık 2014 – Nisan 2016 tarihleri arasında, KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve LP tanısı almış hasta grubunu oluşturan olgular ile gönüllü erişkinlerden oluşan kontrol grubu olguları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hasta grubuna, gönüllü 30 liken planus hastası ve kontrol grubuna 30 gönüllü erişkin olgu dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki olguların tamamı (n=60) çalışmayı tamamlamıştır.

Hasta grubundaki olguların yaşları 18-73 arasında olup, grup ortalaması 47.6±13,6 yıl olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki olguların yaşları 26-63 yaş arasında değişmekte olup, grup ortalaması 44,8±12,36 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Student t-testi, p=.0,397) (Tablo 9).

Çalışmada, hasta grubundaki olguların %46,6'sı (n=14) erkek, %53,4'ü (n=16) kadındı. Kontrol grubunda olguların da hasta grubu gibi %46,6'sı (n=14) erkek, %53,4'ü (n=16) kadın cinsiyetteydi. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. : Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

Özellikler*	Hasta Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p değeri	İstatistiksel Analiz yöntemi
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	47.6 ± 13.6	44,8± 12,3	0,397	Student t test
Cinsiyet * n (%)	K: 16 (%53,4) E: 14 (%46,6)	K: 16 (%53,4) E: 14(%46,6)	1,000	Student t test

*SS: Standart sapma, n: Olgu sayısı, K: Kadın, E: Erkek

LP hastalarında, hastalık süresi 3-120 ay arasında değişmekteydi, hastalık süresi ortalama 21,43 ay olarak hesaplandı. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 45,9 yıl idi. Hasta grubunda yalnızca 1 olguda (%3) aile öyküsü pozitif idi. Hasta grubunda ilaç öyküsü 13 olguda (%43,3) pozitif idi. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar telmisartan, hidroklorotiyazid, tamsulosin, insülin, venlafaksin, metformin, ramipril, levotiroksin, diklofenak, karvedilol, esomeprazol, mirtazapin, trimetazidin, lerkanidipin, metoprolol, essitalopram olarak belirlendi. Hasta grubunda yalnızca bir olguda (%3,3) hepatit B taşıyıcılığı öyküsü mevcut idi. Hasta grubu LP'yi tetikleyici faktörler açısından sorgulandığında; 10 olguda (%33,3) amalgam dolgu, bir olguda (%3,3) kompozit dolgu mevcut idi. Hasta grubunda 4 olguda (%13,3) eşlik eden başka bir dermatoz öyküsü mevcut idi. Hasta grubunda eşlik eden dermatozlar: Porto şarabı lekesi, seboreik dermatit, rozase ve Jessner'in benign lenfositik infiltrasyonu olarak bildirildi. Hasta grubunda 14 olguda (%46,6) eşlik eden sistemik hastalık öyküsü pozitif idi. Eşlik eden sistemik hastalık öyküsü: Tip 1 diyabetes mellitus, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, ankilozan spondilit, hipotiroidi olarak kaydedildi (Tablo 10).

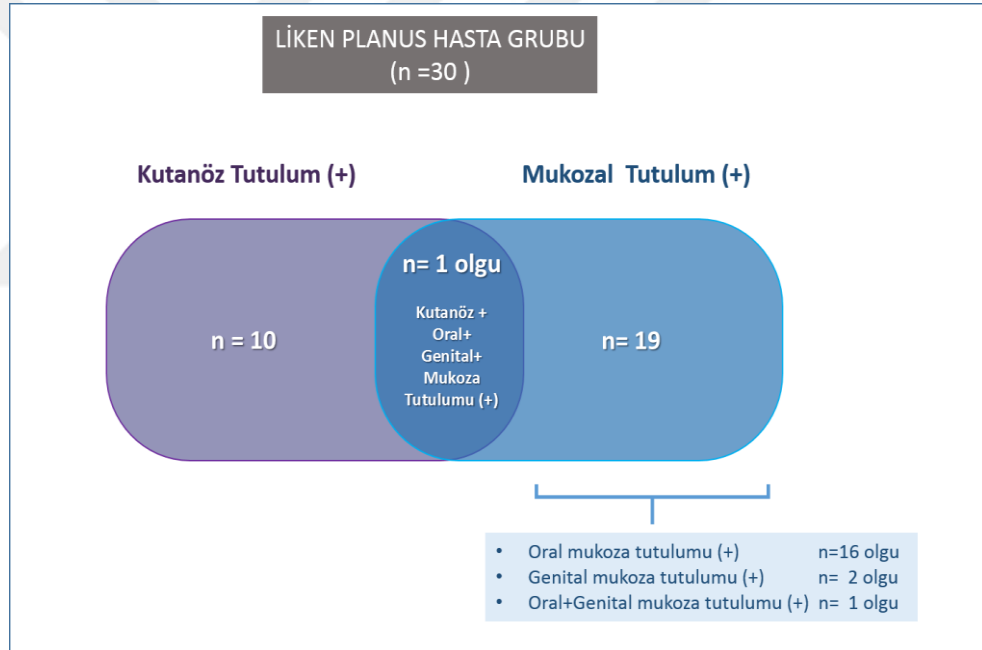
Tablo 10.Liken planus hastalarına ait anamnestik özellikler

Liken planus olgularında ait Hastalık özellikleri	Sınır değerler	Ortalama + SS
Hastalık (LP) süresi (ay)	3-120	21.43
Hastalık (LP) başlangıç yaşı (yıl)	18-73	45.90
Liken planus olgularında ait diğer anamnestik özellikler	n	%
Aile öyküsü (+)	1	3,3
İlaç kullanım öyküsü (+)	13	43,3
Hepatit-B öyküsü (+)	1	3,3
Amalgam dolgu öyküsü (+)	10	33,3
Kompozit dolgu öyküsü (+)	1	3,3
Eşlik eden dermatoz öyküsü (+)	4	13,3
Eşlik eden sistemik hastalık öyküsü (+)	14	46,6

*SS: Standart sapma, n: Olgu sayısı, LP: liken planus

Liken planuslu hasta grubunda yalnızca kutanöz tutulum %33,33 (n=10) olguda ,yalnızca mukozal tutulum %63,33(n=19) olguda, hem kutanöz hem de mukozal tutulum %3,33 (n=1) olguda mevcut idi.Hasta grubunda yalnızca kutanöz tutulum bulunan olguların %40'ında (n=4) tek deri tutulum bölgesinde, %60'ında (n=6) birden fazla deri bölgesinde tutulum mevcut idi.Yalnızca mukozal tutulumu olan hastaların %84,20'sinde (n=16) sadece oral mukoza tutulumu, %10,50'sinde (n=2) sadece genital mukoza tutulumu, %5,20'sinde (n=1) hem oral hem de genital mukozada tutulum mevcut idi.(Tablo 11) .

Tablo 11.Liken planus hasta grubundaki olgularda liken planusun klinik tutulumuna ait özellikler



Yalnızca deri tutulumu olan hastaların 9'unda (%90) klasik papüler tutulum, birinde (%10) pigmente tutulum mevcut idi.Yalnızca oral mukoza tutulumu olan hastaların 11'inde (%68,75) sadece retiküler tutulum, 2'sinde (%12,5) hem retiküler hem de papüler tutulum, birinde (%6,25) plak tipi tutulum, birinde (%6,25) hem retiküler hem de plak tipi tutulum, birinde (%6,25) hem retiküler hem de eroziv-ülseratif tip tutulum mevcut idi.Hasta grubunda hiç bir olguda kıl folikülü ve tırnak tutulumu tespit edilmedi.

Hasta grubunda 7 olguda (%23,3) göz yakınmaları mevcut idi. Göz yakınmaları bulunan hastalardan birinde (%14,28) her iki gözde zaman zaman çizgiler görme, birinde (%14,28) her iki gözde batma, birinde (%14,28) sadece sağ gözde sulanma ve kaşıntı, 3'ünde (%42,85) her iki gözde kaşıntı ve birinde sadece sol gözde yabancı cisim hissi bulunmaktaydı. Hasta grubunda hiçbir olguda görmede bozukluk veya göz tansiyonu öyküsü veya daha önceden tanı konulan oftalmolojik hastalık öyküsü bulunmamakta idi.

Hasta ve kontrol grubunda tüm olguların Snellen eşeli kullanılarak yapılan EİDGK'i "tam" olarak tespit edildi.

Hasta grubunda GİB; ortalama \pm standart sapma değerleri sağ göz için $14,26 \pm 2,76$ mmHg, sol göz için $14,00 \pm 2,40$ mmHg olarak ölçüldü. Kontrol grubunda GİB; ortalama \pm standart sapma değerleri sağ göz için $13,83 \pm 2,75$ mmHg, sol göz için $13,70 \pm 2,70$ mmHg olarak ölçüldü. Hasta kontrol grupları arasında ortalama değerler açısından fark Student t test kullanılarak istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Hasta grubunda santral kornea mekanik sensitivite ölçümü (esteziyometri) ortalama \pm standart sapma değeri sağ göz için $5,78 \pm 1,09$, sol göz için $5,95 \pm 0,20$ olarak tespit edilirken, kontrol grubunda sağ göz için $5,98 \pm 0,09$, sol göz için $5,96 \pm 0,12$ olarak tespit edildi. Gruplar arası fark Student t test kullanılarak istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Hasta grubunda 19 olguda (%63,33) biyomikroskopi doğal, 11 olguda (%36,66) patolojik idi. Biyomikroskopisi patolojik olgulardan 5'inde (%45,45) hafif blefarit, 3'ünde alerjik konjonktivit ile uyumlu bilateral konjonktival eritem, 2'sinde (%18,18) hem hafif blefarit hem de alerjik konjonktivit ile uyumlu bulgular ve birinde sol göz temporal alanda 2×2 mm'lik melanositik nevüs tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubu istatistiksel olarak Student t test kullanılarak, korneal kalınlık, esteziyometri, göz içi basınçları, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer-1 testi ve impresyon sitolojisi evreleri yönünden karşılaştırıldığında

yalnızca impresyon sitolojileri yönünden hasta grubu lehine istatistiksel anlamlı artış olduğu tespit edildi. Bu veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun korneal kalınlık, esteziyometri, göz içi basınçları, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer-1 testi ve impresyon sitolojisi evreleri yönünden karşılaştırılması

Göz değerlendirme tetkikleri ↓	Liken planus sağ göz (n=30) Ort±SS	Liken planus sol göz (n=30) Ort±SS	Kontrol sağ göz (n=30) Ort±SS	Kontrol sol göz (n=30) Ort±SS	P değeri* (sağ göz/sol göz)
Korneal kalınlık (mikron)	542,53±30,00	543,90±28,28	540,83±37,49	541,10±36,06	0,847/0,739
Esteziyometri (0-6)	5,78±1,09	5,95±0,20	5,98±0,09	5,96±0,12	0,32/0,70
Göziçi basıncı (mmHg)	14,26±2,76	14,00±2,40	13,83±2,75	13,70±2,70	0,54/0,65
Gözyaşı kırılma zamanı (saniye)	10,29±4,27	10,90±4,13	9,90±4,05	9,57±4,07	0,72/0,21
Schirmer 1 testi (milimetre)	8,33±5,14	8,50±5,18	7,56±3,64	7,70±3,44	0,50/0,48
İmpresyon Sitolojisi (evre)	2,83±0,94	2,93±0,90	2,00±0,78	1,83±0,74	0,00/0,00**

* Student t test, p<0,05 istatistiki anlamlı kabul edilmiş ve ** gruplar arası istatistiksel anlamlı fark kalın karakterle belirtilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu OSDI skorları yönünden istatistiksel olarak Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldığında hasta lehine istatistiksel anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Bu veriler Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13.. Hasta ve kontrol grubunun OSDI skorları yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Liken planus (n=30)	Kontrol (n=30)	P değeri*
OSDI skoru	37,72	23,28	0,001**

* Mann-Whitney U testi, p<0,05 istatistiki anlamlı kabul edilmiş ve ** gruplar arası istatistiksel anlamlı fark kalın karakterle belirtilmiştir.

Hasta grubu kendi içinde impresyon sitolojileri, hastalık başlama yaşı, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer-1 testi ve hastalık süresi yönünden Pearson Correlation testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldığında, hastalık başlama yaşı ile sağ göz göz yaşı kırılma zamanı arasında, sağ göz ile sol göz arası göz yaşı kırılma zamanları arasında, sağ göz ile sol göz arası Schirmer-1 testi sonuçları arasında ve hastalık süresiyle sağ göz impresyon sitolojisi evreleri arasında istatistiki anlamlı korelasyon olduğu tespit edildi. Bu veriler Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14.Hasta grubunun kendi içinde impresyon sitolojileri, hastalık başlama yaşı, göz yaşı kırılma zamanı, Schirmer-1 testi ve hastalık süresi yönünden korelasyon analizi

P değerleri	İmpresyon sitolojisi Sağ göz	İmpresyon sitolojisi Sol göz	Hastalık başlama yaşı	Gözyaşı kırılma zamanı Sağ göz	Gözyaşı kırılma zamanı Sol göz	Schirmer 1 testi Sağ göz	Schirmer 1 testi Sol göz	Hastalık süresi
İmpresyon sitolojisi sağ göz		0,060	0,058	0,899	0,937	0,221	0,198	0,048*
İmpresyon sitolojisi sol göz	0,060		0,108	0,381	0,582	0,887	0,700	0,280
Hastalık başlama yaşı	0,058	0,108		0,044*	0,673	0,927	0,986	0,386
Gözyaşı kırılma zamanı sağ göz	0,899	0,381	0,044*		0,00*	0,791	0,752	0,695
Göz yaşı kırılma zamanı sol göz	0,937	0,582	0,673	0,00*		0,248	0,107	0,267
Schirmer 1 testi sağ göz	0,221	0,887	0,927	0,791	0,248		0,00*	0,369
Schirmer 1 testi sol göz	0,198	0,700	0,986	0,752	0,107	0,00*		0,285
Hastalık süresi	0,048*	0,280	0,386	0,695	0,267	0,369	0,285	

* Pearson korelasyon analizi testi, $p < 0,05$ istatistiki anlamlı kabul edilmiş ve ** gruplar arası istatistiksel anlamlı fark kalın karakterle belirtilmiştir.

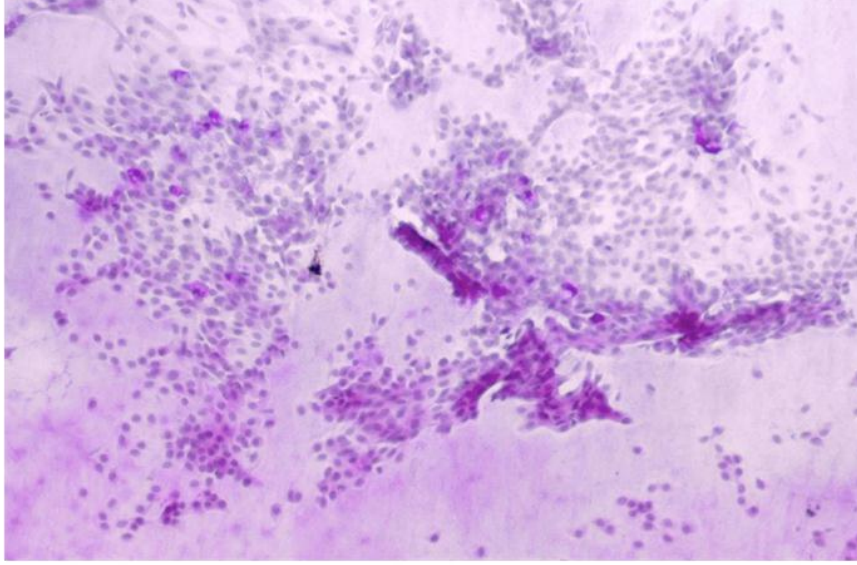
Hasta grubunun kendi içinde impresyon sitolojisi, mukozal tutulum, birden fazla mukozal tutulum ve OSDI skorları yönünden Spearman's Rho testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldığında mukozal tutulum varlığı ile OSDI skor yüksekliği arasında istatistiki anlamlılık gösteren ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Bu veriler Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15.Hasta grubunun kendi içinde impresyon sitolojisi, mukozal tutulum, birden fazla mukozal tutulum ve OSDI skorları yönünden korelasyon analizi

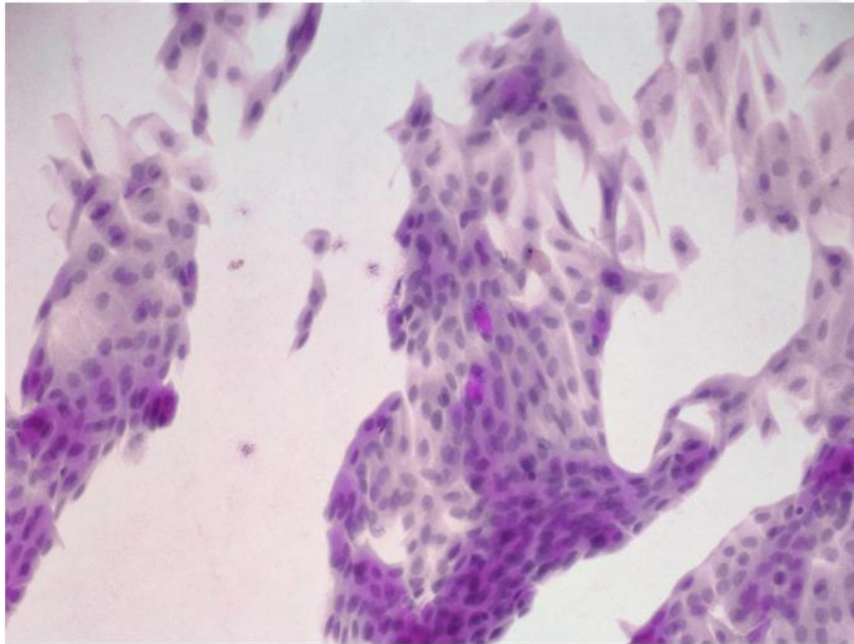
P değeri*	İmpresyon sitolojisi Sağ göz	İmpresyon sitolojisi Sol göz	Mukozal tutulum	Birden fazla mukozal tutulum	OSDI skoru
İmpresyon sitolojisi Sağ göz		0,051	0,621	0,231	0,778
İmpresyon sitolojisi Sol göz	0,051		0,283	0,197	0,979
Mukozal tutulum	0,621	0,283		0,755	0,044**
Birden fazla mukozal tutulum	0,231	0,197	0,755		0,267
OSDI skoru	0,778	0,979	0,044**	0,267	

* Spearsman Rho testi, $p < 0,05$ istatistiki anlamlı kabul edilmiş ve ** gruplar arası istatistiksel anlamlı fark kalın karakterle belirtilmiştir.

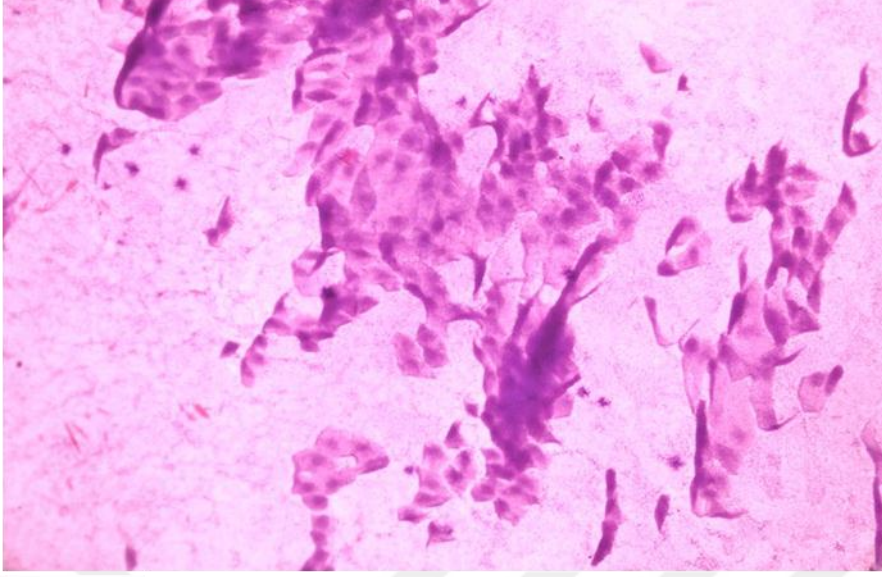
Çalışma grubunda impresyon sitolojisi değerlendirmesi ile saptanan Nelson Evre 0, Evre 1, Evre 2 ve Evre 3 olgularına ait resimler: **Resim III**, **Resim IV** , **Resim V** ve **Resim VI**'da gösterilmektedir.



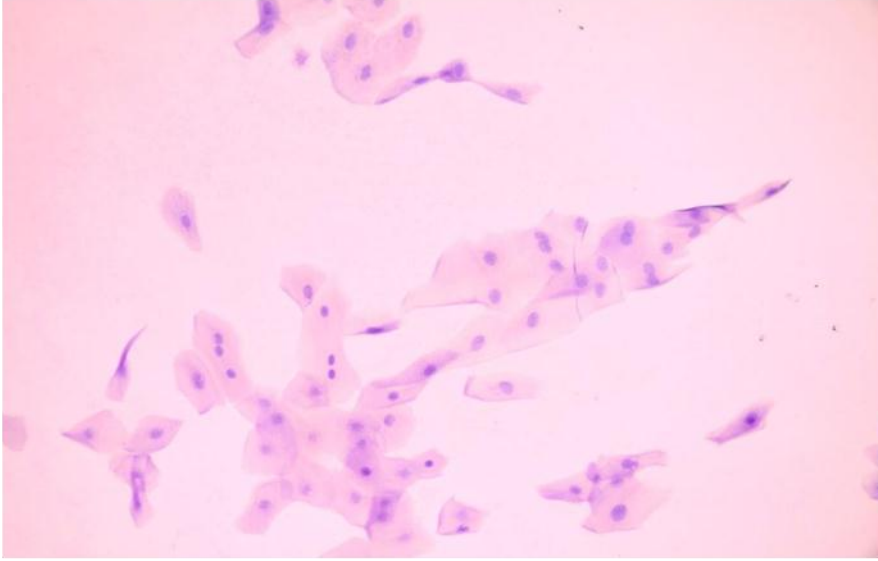
Resim III: Evre 0 imresyon sitolojisi fotoğrafı. Konjonktival epitel hücreleri küçük boyutlu, yuvarlak şekilli olup arada çok sayıda PAS ile boyanma gösteren goblet hücresi içermektedir (PASX100)



Resim VI: Evre 1 impresyon sitolojisi fotoğrafı. Epitel hücrelerinde hafifçe irileşme ve nispeten daha az sayıda goblet hücresi izlenmektedir (PASx200)



Resim V: Evre 2 impresyon sitolojisi fotografi. Konjonktiva epitelinde skuamöz metaplazi izlenmekte olup goblet hücreleri içermemektedir (PASX200)



Resim VI: Evre 3 impresyon sitolojisi fotografi. İzole halde gözlenen oldukça geniş sitoplazmalı metaplastik skuamöz hücrelerde yer yer binükleasyon ve sitoplazmada katlantılar mevcuttur, eşlik eden goblet hücreleri izlenmemektedir (PASX200)

4. TARTIŞMA:

Bu tez çalışması; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca (26/02-01.12.2014) onaylanmasını takiben Aralık 2014 – Nisan 2016 tarihleri arasında, KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvurmuş ve LP tanısı almış hasta grubunu oluşturan 30 olgu (60 göz) ile cinsiyet ve yaş uyumlu 30 gönüllü erişkinlerden oluşan kontrol grubu olgusu (60 göz) üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Papüllü skuamlı hastalıklar grubunda yer alan LP; patogenezi tam olarak bilinmeyen, çeşitli tatikleyici etyolojik faktörlerin suçlandığı (virüs antijenleri, ilaçlar, kontakt alerjenler, kimyasal ajanlar, genetik özellikler ve psikolojik stres kaynakları gibi), kronik seyirli, oldukça kaşıntılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-12). LP; deri yüzeyi, kıl folikülleri ve tırnakların yanı sıra sıklıkla mukozal yüzeyleri de etkilemektedir (3-9). LP prevalansı ~%1 civarındadır ve cinsiyet ayırımı yapmaksızın genellikle orta yaştaki erişkinleri etkilemektedir (1,4,10). Bu çalışmanın üzerinde yürütüldüğü hasta grubunun 14'ü kadın, 16'sı erkek cinsiyette idi. LP olgularının yaş aralığı; 18-73 yıl arasında değişmekte olup, hasta grubu yaş ortalaması $47.6 \pm 13,6$ yıl ile genel popülasyonda beklenen LP hasta grubunu temsil etmekteydi. Çalışmaya dahil edilen kontrol olgularının yaş ve cinsiyet dağılımının hasta grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmaması çalışmamızda gruplararası karşılaştırmaları güvenilir kılmaktaydı. LP hastalarında, hastalık süresi 3-120 ay arasında (ortalama 21,43 ay) değişmekteydi. Hastalık başlangıç yaşı ortalama 45,9 yıl idi. Hasta grubunda; 1 olguda (%3) aile öyküsü, bir olguda (%3,3) hepatit B taşıyıcılığı, 14 olguda (%46,6) eşlik eden sistemik hastalık öyküsü, 4 olguda (%13,3) eşlik eden başka bir dermatoz öyküsü (Porto şarabı lekesi, seboreik dermatit, rozase ve Jessner'in benign lenfositik infiltrasyonu) 10 olguda (%33,3) amalgam dolgu, bir olguda (%3,3) kompozit dolgu öyküsü var iken ilaç öyküsü 13 olguda (%43,3) pozitif idi. Hasta grubunda ilaç öyküsünün yüksek sıklıkta olması hastaların erişkin yaşta olması ve sistemik hastalık birlikteliğinin de yüksek olması ile açıklanabilir.

LP'de kutanöz tutulum; çok farklı klinik formları (anüler, hipertrofik, atrofik, ülseratif, büllöz, pigmente, eritodermik, invers, palmoplantar, lineer, Blaschkoid, zosteriform, mukozal, unguial, foliküler, aktinik, perforan ve görünmez LP gibi) içermekle birlikte LP'nin klasik derilezyonları; ekstremitelerde fleksör alanlarında yerleşimli,viyolase renkli, düz ve parlak yüzeyle, poligonal şekilli, üzerlerinde "Wickham çizgileri" adı verilen beyaz, ince, retiküler çizgilenmeler sergileyen, yassıpapüller ve plaklar ile karakterizedir (1-12). Koebner'in izomorfik fenomeni pozitif olan LP'de lezyonlar, genellikle postinflamatuar hiperpigmentasyonla gerileme gösterir (2,6,10,13).

LP'de mukozal yüzeylerin tutulumu %30-70 sıklıkta bildirilmiştir (1,9). En sık etkilenen mukoza oral mukoza olup daha az sıklıkta; vajen, özefagus, nazal ve otik mukoza, farinks, larinks ile üretral ve anal mukoza tutulumu yapabilmektedir (9,15). LP'ye ait en geniş olgu serilerinden biri üzerinde çalışan Eisen; oral LP'li 174 erkek, 410 kadın hastada; hastalığın ekstra-oral bulgularını değerlendirmiş ve 584 hastadan 93'ünde kutanöz LP, genital muayene yapılabilinen 399 kadın hastanın %19'unda ve erkeklerin %4,6'sında genital LP, 11 hastada tırnak tutulumu, 6 hastada liken planopilaris, 6 hastada özefageal LP ve bir hastada konjonktival liken planus tespit etmiştir. Eisen; oral LP'li hastalarda göreceli olarak yüksek oranda ekstraoral bulgu tespit ettiği için, hastaların rutin olarak eksiksiz değerlendirilmelerini önermiştir (22). Bizim çalışmamızda; LP olgularının %33'ünde yalnızca kutanöz tutulum, %63,33'ünde yalnızca mukozal tutulum ve %3,33'ünde hem kutanöz hem de mukozal (oral ve genital mukozada) tutulum saptanmış olup.Yalnızca mukozal tutulumu olan hastaların %84,20'sinde genel popülasyonda beklendiği şekilde oral mukoza tutulumu en sık olarak saptanmış, ikinci sıklıkta genital mukoza tutulumu gözlenmiştir. Hasta grubunda çalışma sırasında saptanan oküler bulgular dışında fizik inceleme sırasında diğer mukozalarda LP tutulumuna ait semptom ve belirti kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, oral, genital ve oküler mukoza dışında LP'nin tutulum gösterdiği bildirilen (vajinal, özefageal,üretral, nazal ve otik mukoza gibi) mukozalar semptomu olmasa da LP olgularında ayrıntılı olarak otoskopi, endoskopi gibi muayene yöntemleri ile

değerlendirilmemiştir. Bu durum bu tez çalışmasının sınırlamaları arasında düşünülebilir.

LP'nin oküler tutulumuna ait çok sayıda olgu bildirimleri bulunmakla birlikte bu olguların önemli bir kısmı, oküler yüzey tutulumu veya intraoküler lezyonlar olmaktan çok göz kapağındaki kutanöz LP lezyonlarını temsil etmektedir (10,16-38). Konjontival LP; aynı isimli yayın ile ilk kez 1924'de Luhr tarafından bildirilmiştir ancak eski tarihli bu yayının içeriğine erişim olanaklı olmamıştır (27). Oküler LP olarak bildirilen diğer klinik formlar; sınırlı sayıda olguda blefarit, keratit, keratokonjonktivitis sikka, lakrimal kanal obstrüksiyonu, punktat korneal erozyon ve opasiteler, displastik konjontival lezyonlar, iridosiklit, koryoretinit ve görme kaybı olarak bildirilmiştir (6,10,13,16-40). İzole oküler LP tutulumu ise çok daha ender bir durum olarak raporlanmıştır (34,37). LP'de oküler yüzey tutulumunu araştıran kontrollü çalışmalar ise oldukça sınırlıdır ve çalışmamızda araştırılan oküler parametrelerin bir kısmını içermediklerinden tam olarak karşılaştırma olanağı sunmamaktadırlar (22,23,33,39). Çalışmamız liken planusta oküler yüzey tutulumunun değerlendirildiği ilk çalışma olması bakımından orijinallik taşımaktadır. Günümüze kadar LP-oküler tutulum ilişkisini bildiren olgu raporları ve çalışmalar ile çalışmamıza ait sonuçlar Tablo 16'da özetlenmektedir.

LP'de gözyaşı yapımında azalma dahil önemli oftalmolojik problemlerle birliktelik görülebilir (94). Kuru göz sendromu: göz yaşı eksikliği veya aşırı buharlaşma sonucu oküler yüzey hasarına ve ilişkili semptomlara neden olan bir göz yaşı filmi hastalığıdır (159). Çalışmamızda kuru göz yönünden Schirmer-1 testi ile değerlendirdiğimiz LP ve kontrol grubu olguları arasında anlamlı farklılık tespit etmedik. Bununla birlikte Schirmer-1 testi göz kuruluşunun değerlendirmesinde impresyon sitolojisine göre duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük bir testtir (158).

Tablo 16. Liken planusta oküler tutulum bildirimleri; günümüze kadar yayımlanan olgu raporları ve çalışmaların çalışmamız sonuçları ile karşılaştırılması(10,16-18,20-36,38-40,161).

Yazar ve ark. (Yıl)	n	Göz bulgusu klinik tanı	İnceleme yöntemi
Luhr (1924)	B	Konjonktival LP	B
Goldsmith(1924)	1	Atipik LP ile ilişkili derin keratit	B
Crompton(1968)	B	Konjonktival LP	B
Camisa(1992)	B	Oküler LP	B
Neumann(1993)	2	Skatrizan konjonktivit Konjonktival LP	Biyopsi
Hutnik(1995)	B	LP ilişkili keratokonjonktivit	B
Itin (1995)	1	Göz kapağında LP	B
McNab(1998)	1	LP ilişkili oküler proksimal kanaliküler obstruksiyon ve subkonjonktival skatrizasyon	Kanulasyon
Eisen (1999)	1	Oküler LP	Biyopsi
Hahn (2000)	2	Paraneoplastik LP ilişkili skatrizan konjonktivit	Biyopsi
Thorne (2003)	5	Skatrizan konjonktivit	Biyopsi, DİF ve elektron mikroskopi
Rhee (2004)	1	LP ilişkili skatrisyel konjonktivit, keratoüveit, keratokonjonktivitis sikka ve punktat epiteliyal erozyon	B
Ma'luf (2006)	1	LP ilişkili alt göz kapak kenar erozyonu	Biyopsi
Pakravan(2006)	2	Skatrizan konjonktivit, keratokonjonktivitis sikka ve blefarit	Biyomikroskopi, konjonktival biyopsi ve DİF
Setterfield (2006)	2	Oküler kantal fibrozis, subkonjonktival fibrozis ve lakrimal kanal stenozu	Yarık lamba muayenesi
Diniz (2008)	1	Bilateral skatrizan keratokonjonktivit	Biyopsi
Durrani(2008)	8	Bikanaliküler obstruksiyon	Cerrahi
R-Esteban(2009)	1	Oküler yüzey skuamöz neoplazisini taklit eden konjonktival LP	Yarık lamba muayenesi ve cerrahi eksizyon
Brewer(2011)	11	Skatrisyel konjonktivit	Retrospektif bilgi formu
Mehta(2011)	10	Kronik konjonktivit	Biyopsi ve DİF
Munoz(2011)	1	Konjonktival LP	Biyopsi, DİF ve elektron mikroskopi
Şanlı(2012)	20	Oküler yüzey değişiklikleri, göz yaşı yapımında azalma	KİS, Schirmer testi, GYKZ, floresan ve lissamin yeşili skorlaması
Özüguz(2015)	31	Oküler LP'de konjonktivada lenfosit artışı	Konjonktival kazıntı ve immünhistokimya
Igras(2015)	1	Bilateral filamentöz kuru göz, progresif konjonktival semblefaron	Yarık lamba muayenesi
Webster(2016)	B	Skatrizan konjonktivit	Biyopsi ve DİF
Dikiş(2016)	30	Blefarit, allerjik konjonktivit*, melanositik nevüs*, OSDI skorlarında ve konjonktival impresyon sitolojisi evrelerinde artış.	OSDI skorlaması, GİB, EİDGK, GYKZ, Biyomikroskopi, Korneal kalınlık, esteziyometri, Schirmer 1 testi ve KİS

n: Olgu sayısı, B: Bildirilmemiş veya eski tanılı yayının içeriğine ulaşılammıştır. LP: Liken planus, DİF: Direkt immünofloresan, * : İnsidental bulgu olarak değerlendirildi. GİB: Göz içi

basıncı, KİS: Konjonktival impresyon sitolojisi ,GYKZ: göz yaşı kırılma zamanı, EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

LP hastalarının 1/3'ünden fazlasında blefarit bulunduğu bildirilmiştir (94,23,34,39). Bizde çalışmamızda LP grubunda biyomikroskopisik olarak olguların 5'inde (%45,45) hafif blefarit, 2'sinde (%18,18) hem hafif blefarit hem de alerjik konjonktivit ile uyumlu bulgular tespit ettik. Çalışma bulgularımız; blefarit varlığı açısından literatür ile paralellik sergilemektedir, alerjik konjonktivit tanısı ise LP ile rastantısal birliktelik olarak yorumlanmıştır.

Şanlı ve arkadaşları kontrollerle kıyaslandığında LP hastalarının konjonktivasında goblet hücre sayısında azalma olduğunu bildirmiştir (94).Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz impresyon sitolojisi sonuçları ile uyumluluk göstermekteydi.

LP'de oküler tutulumun hafif ya da orta derecede kseroftalmi ve zaman zaman sikatrisyel konjunktivite yol açabildiği bilinmektedir (94,36,23,34,39). Ayrıca izole oküler formda, LP ile alt fornixsin küçülmesiyle fornikal semblefaron, subkonjonktival fibrosis ve diffüz konjonktival hiperemiyle birlikte kronik keratokonjunktivit şeklinde tutulum da bildirilmiştir (31). Ancak korneal tutulumun direkt LP'nin sonucu mu yoksa konjunktivada skatrisyel değişiklikler ve ilişkili göz yaşı filmi anormalliklerine sekonder mi olduğu belli değildir (36).

Webber ve arkadaşları oftalmolojik bulguları olan 9 LP hastasından oluşan bir olgu serisinde, 7 olguda vulvovaginal-gingival sendrom olduğu ve tüm hastalarda subepitelial fibrosis ve lakrimal kanal stenozu geliştiğini gözlemişlerdir. Eroziv LP hastalarında lakrimal kanal punktuallarının oftalmolojik olarak değerlendirilmesini önermişlerdir. (160). Bizim hasta grubumuzda da ikinci sıklıkta tutulum gösteren mukoza genital mukoza olmuştur.McNab; ilk kez LP'li bir hastada tüm 4 gözyaşı kanalikulusunda proksimal kanaliküler obstruksiyon tespit ettikleri, bilateral epiforası bulunan 67 yaşındaki kadın hastanın 4 kanalikulusunda punktuallarının 2-3 mmlik

bölümü içinde total obstruksiyon ve hafif medial subkonjonktival skarlaşma olduğunu bildirerek; skatrizan konjonktivit ve kanaliküler obstruksiyon bulunan ve oküler pemfigoid yönünden biyopsileri immünreaktivate yönünden negatif olan hastalarda LP'de tanısal açıdan gözönünde bulundurulması gerektiğini vurgulamıştır (30). Çalışmamızda hasta grubunda eroziv LP ve lakrimal kanal stenozu olan olgu saptanmamıştır.

Ma'luf ve arkadaşları; 32 yaşında kadın hastada, bir kaç yıldır bilateral alt göz kapağı komşuluğunda eritem ve erozyon ile topikal kortikosteroid tedavisine yanıtızsızlık nedeniyle biyopsi alınan hastada LP tanısı konulduğunu bildirmişlerdir (28). Pakravan, 57 yaşında sekonder Sjögren sendromu ve romatoid artritli bir kadın hastada topikal steroidleri de içeren multipl topikal medikasyonlara refrakter şiddetli keratokonjonktivitis sikka ve punktal tıkaçlar izlendiğini, yarık lamba muayenesinde bilateral debrisli yetersiz göz yaşı filmi, üst tarsal konjonktivada şiddetli skar formasyonu, orta düzey bulbar konjonktival hiperemi, inferior fornikte küçülme ve şiddetli diffüz punktat epiteliyal keratit izlendiğini gözlemlemişlerdir. Aynı yazarlar 86 yaşındaki bir erkek hastada ise akne rozase ile ilişkilendirilmiş keratokonjonktivitis sikka ve blefarit düşünülerek oral tetrasiklinlerle kombine topikal steroid tedavisi alan ancak refrakter bulunan hastanın muayenede her iki gözde irregüler kenarları olan kapak kalınlaşması, belirgin telenjektazler ve anlamlı düzeyde Meibomian bezi disfonksiyonu olduğunu gözlemiştir. Bilateral bulbar konjonktivalarda hiperemi, simblefaron ve alt fornikal konjonktivalarda küçülme izlemişlerdir. Her iki olguda da topikal kortikosteroid ve siklosporin tedavisi uygulanmış, progresif skatrizasyonun kontrol altına alındığı bildirilmiştir (34). Setterfield ve arkadaşları; vulvovaginalgingival sendromlu 40 kadın hastayı klinik özellikleri yönünden incelenmişlerdir. Ortalama 8,7 yıllık takip süresinde özofagus, lakrimal kanallar, eksternal auriküler kanalda striktürler, vulvar mimarinin kaybı, vajinal stenoz ve bukkal mukoza fibrozis gelişimi gözlediklerini bildirmişlerdir (38). Diniz ve arkadaşları, bilateral sikatrizan keratokonjonktivite yol açan LP hastası raporlamışlar ve hastada simblefaron oluşumu, kuru göz, korneal infiltrasyon, incelleme ve neovaskülarizasyonla konjonktival skatrizasyon gözlemişlerdir (20). Durrani

ise; “LP’de bikanaliküler obstrüksiyon” isimli retrospektif çalışmasında, sistemik LP nedeniyle lakrimal kanaliküler obstrüksiyon gelişmiş ve epiforası bulunan beşi kadın üçü erkek hasta serisi yayımlamışlardır (21). Çalışmamızda; Lp hasta grubunda göz kuruluğu saptanmış ancak skatrizasyon, stenoz bulguları saptanmamıştır.

LP’nin oküler tutulumuna ait bildirimlerinde ciddi seyirli diğer oftalmolojik bulgular arasında keratoüveitis (36), keratokonjunktivitis sikka (36), punktat epiteliyal erozyonlar (36,19), korneal ülserasyon/skarlaşma (19) ve oküler yüzey skuamöz neoplazilerine benzeyen displastik konjonktival lezyonlar (35). sayılabilir.Hastalığın bu ülseroeroziv-skatrizyel formu tanısız açıdan güçlük oluşturabilmektedir (34). Oküler LP ile diğer geri dönüşsüz sikatrizyel keratokonjunktivit yapan nedenleri ayırt etmede tek ayırt ettirici yöntem histopatolojik inceleme ve immünfloresan çalışmalar için biyopsi işlemi gibi invaziv bir girişimin yapılmasıdır (31). İmmünofloresan analizde herhangi bir göz hasarı bulgusu olarak subepiteliyal fibrinojenin varlığının görülmesi gereklilik göstermez. Ancak konjonktivada parçalı ve kabarık subepiteliyal fibrinojenin varlığı LP için yol göstericidir (29,161). Böyle bir durumda tanıyı koymak, hızlı ve etkin bir şekilde tedavi etmek körlük oluşumundan kaçınmak için oldukça önemlidir (16). Çalışmamızda impresyon sitolojisi gibi hassas bir yöntem kullanılmasına rağmen hiçbir olgumuzda bu bulgular ve öncüsü olabilecek oküler yüzey tutulumu değişikliği tespit edilmemiş olması sevindirici bulunmuştur.

Camisa ve Meisler; oküler LP’ye de yer verdiği oküler tutulumlu immünobüllöz hastalıklar adlı makalesinde,bu tanılarda hem oftalmolojik hem de dermatolojik olarak değerlendirilmesi ve takiplerinin yapılmasının önemi vurgulamış ve bu yolla enfeksiyona ait komplikasyonlar,cerrahi gerektirecek problemler ile ekstraoküler hastalık ve ilaçlara bağlı oluşabilecek istenmeyen etkilerin optimum yönetiminin sağlanabileceğini belirtmişlerdir (17). Neumann ve arkadaşları; biyopsiyle doğrulanmış sikatrizan konjunktivit ve ekstraoküler konjontival liken planuslu 2 hastayı topikal %2’lik siklosporin göz damlasıyla tedavi etmiş hastalardan birisinde 12 aylık takipte inflamasyon kontrol altına

alındığını ve skatrizasyonun durduğunu ve diğer hastada ise tanının yeni konulduğu ve tedaviye iyi yanıt vermekte olduğunu bildirmiştir. Sikatrizan konjonktivitin ayırıcı tanısında liken planusun da bulunması gerektiği ve konjonktival biyopsilerde immünhistopatolojik özelliklerin çalışılması gerektiğini vurgulamış ve konjonktival liken planusta topikal siklosporin'in başarıyla kullanılabileceğini bildirmiştir (32). Hutnik ve arkadaşları; LP ile ilişkili progresif refrakter keratokonjonktivitli bir olgu bildirmişlerdir (25). Rhee ve arkadaşları, 33 yaşında bir erkek LP hastasında bilateral keratokonjonktivit tespit etmiş ve hastanın rekürren, progresif keratokonjonktivinin multipl topikal medikasyona yanıt vermediğini ve hastanın dozu azaltılarak oral prednison, %2 topikal siklosporin ve amniotik bant transplantasyonu ile akut atağının tedavi edildiğini bildirmiştir. Sonuç olarak liken planusta en sık oral ve genital mukozaların tutulduğu ancak nadirde olsa oküler mukozal tutulum olduğu ve sktarisyel konjonktivite sonuçlanabileceğini ve sundukları LP hastasında sktrisyel konjonktivit, keratoüveit, keratokonjonjovitis sikka, punktat epitelial erozyonlar ve enfeksiyöz veya non enfeksiyöz korneal ülserasyona yol açan persistan epitelial defektler geliştiğini bildirmişlerdir (36). Itin ve arkadaşları; diğer yönlerden sağlıklı 47 yaşındaki erkek hastada 2 aydır her iki göz kapağında izole kızarıklık ve beyazımsı strialar içeren skuamlı papüller olduğu ve daha sonra başlıca gövde ve kollarda lokalize jeneralize pruritik döküntülerin geliştiği, oral ve genital mukozanın tutulmadığı, aşikar konjonktival lezyonu olmayan LP hastasını oral 25 mg/gün etretinat ile tedavi etmişler ve 6 hafta içinde göz kapaklarındaki lezyonların tamamen gerilediğini, deri lezyonlarının çoğunun düzeldiğini, bazı aktif lezyonların ise mevcudiyetini devam ettirdiğini bildirmişlerdir (26).

Goldsmith ve arkadaşları; kinakrin kullanımıyla klasik kutanöz LP lezyonlarına oldukça benzeyen atipik LP olguları olduğunu ve bu hastalar arasında nadir de olsa blefarokonjonktivit, konjonktivokeratit, göz kapakları derisinde kutanöz lezyonlar geliştiğini, ancak literatürde bildirilen bu özelliklere sahip 250 hastadan sadece bir tanesinde korneanın derin tabakalarının tutulduğu ve derin keratit geliştiğini belirtmişlerdir (23). Çalışmamızda yer

alan hasta grubunda LP beraberinde ilaç kullanımı öyküsü bulunmakla birlikte kaydedilen bu ilaçlar arasında antimalaryal bulunmamaktadır ve kullanılan ajanlarda benzer oküler lezyonların gelişimi beklenmediğinden ilişkisiz olarak yorumlanmıştır.

Webster ve arkadaşları; LP'nin derinin yanında genital ve oral mukozaları da tutabildiğini, oküler tutulumda nadir de olsa skatrizan konjonktivit gelişebildiğini bildirmişlerdir. Hastalığın lenfoma ve timomalı 2 hasta bildiriminde temelinde paraneoplastik bir fenomen olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir. Tutulan konjonktivanın histolojisinde oral LP'dekine benzer şekilde kalınlaşmış bazal membran içinde likenoid infiltrat, DİF'te herhangi bir immünglobulin depozisyonu izlenmezken, bazal membran zonunda fibrinogen depozisyonu gözlemişlerdir. Oküler LP tedavisinde hafif olgularda topikal steroid ve siklosporin, daha şiddetli olgularda sistemik kortikosteroid, siklosporin veya sitotoksik ilaçların kullanılabileceğini bildirmişlerdir (40). Benzer bir raporda; Hahn ve arkadaşları, paraneoplastik LP ile ilişkili skatrizan konjonktivitli 2 olgu bildirmişlerdir (24). Bu olgulardan ilki olan 63 yaşında, foliküler küçük hücreli lenfoma tanılı kadın olguda; konjonktivit, stomatit, vulvit ve sırtta eritemli papüller lezyonlar ile yarık lamba muayenesinde papiller reaksiyon, belirgin hiperemi, her iki gözde superior ve inferior tarsal konjonktivada skarlaşma tespit edilmiş. Hastanın konjonktival biyopsisi epitel stroma ara yüzünde yoğun band benzeri mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bazal membranda kalınlaşma göstermiş. Hastanın sistemik siklosporinle mukokutanöz bulguların düzeldiği ancak pulmoner yetmezlikten öldüğünü bildirilmiştir. İkinci olgu, 25 yaşında, malign timoma tanılı, erkek hasta; rekürren tümöre yönelik cerrahiden 4 ay sonra hiperemik irrite gözler, müköz akıntı ve göz kapaklarında krutlanmabaşvurmuş, 8 aydır iyileşmeyen oral lezyonlar ve glans peniste viyolase papüllerle, yarık lamba muayenesinde orta düzey hiperemi ve her iki gözde superior ve inferior tarsal konjonktivada hafif skarlaşmayla papiller reaksiyon izlenmiş. Labial biyopside likenoid stomatit ve DİF'te bazal membran boyunca fibrinojenle lineer boyanma izlenmiş. Sonuç olarak paraneoplastik LP olarak rapor edilen bu iki olgu nedeniyle skatrizan

konjonktivitin mukokutanöz LP'ye eşlik eden bir durum olduğu üzerinde durulmuştur (24). Bununla birlikte olgularımızda skatrizan konjonktivit ve paraneoplastik LP düşündürülen malignite öyküsü ve belirtisi saptanmamıştır. Ayrıca, paraneoplastik LP olarak bildirilen bu olguların likenoid doku reaksiyonu ve şiddetli mukozal tutulumla seyirli paraneoplastik pemfigus tanısı olması olası bulunmuştur.

İlginç olarak, Ramos-Esteban ve arkadaşları; 32 yaşında erkek oküler yüzey skuamöz neoplazisini taklit eden konjonktival LP vakası bildirmişlerdir. Hastanın 6 aydır sağ gözünde giderek kötüleşen yabancı cisim hissi, lokalize konjonktival hiperemi ve progresif olarak büyüyen, sağ göz temporalı yerleşimli, 6x5x1mm'lik kitle saptamış, biyopsi sonrası histopatolojik incelemede LP ile uyumlu bulgular görüldüğünü rapor etmişler ve bu nadir klinik görünümü LP olarak tanımladıklarını bildirmişlerdir (35).

Brewer; 9 kadın, 11 erkek LP olgusunda hastalığın seyri ve tedaviye yanıtını incelemiş, oküler semptomların başlangıcından tanı konmasına kadar geçen süre ortalama 4,1 yıl olarak hesaplamışlardır. Olguların 8'inde diğer mukozal alanlarda da tutulum izlemişlerdir (16). Çalışmamızda LP hastalık süresi 3-120 ay arasında (ortalama 21,43 ay) değişmekteydi, histopatolojik olarak doğrulanmış oküler LP tutulumu gösterilmediğinden oküler LP olgularına ait hastalık süresi belirtilememiştir. Bununla birlikte LP hasta grubunda kontrol olgularıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek impresyon sitolojisi evreleri olduğu sonucuna varılmış ve LP hastalık süresi ile impresyon sitolojisi evrelemesi arasında istatistiksel olarak (sınırdan) anlamlı korelasyon saptanmıştır (Pearson korelasyon analizi testi $p=0.048$) (Bknz. Tablo 14).

Mehta ve arkadaşları; "Normal ve kronik olarak inflamasyonlu konjonktiva arasındaki immünohistokimyasal farklılıklar" isimli makalesinde aralarında büllöz pemfigoid ve liken planus olgularının yer aldığı, en az 6 ay süreyle tanı almamış kronik konjonktivitli 10 olgu ile normal konjonktivalı 8 olgudan bulbar konjonktiva biyopsisi almış ve tüm olgularda bazal membran zonunda fibrinojen varlığını gözlerken, LP tanılı 2 olguda dikensi ve

mahmuzlu görünüm izlemiştir. Sonuç olarak bazal membran zonunda fibrinogen konjonktivanın normal komponenti olup, sadece varlığından ziyade morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesinin tanısal önemi olduğunu belirtmişlerdir (29). Benzer bir olgu sunumunda, Munoz ve arkadaşları, multipl topikal tedaviye refrakter kronik keratokonjonktivitli 79 yaşındaki erkek hastanın yarık lamba muayenesinde diffüz bilateral konjonktival hiperemi, subepitelial fibrozis, simblefaron ve alt konjonktival fornikslerde belirgin kısılma izlemiştir. DİF'te bazal membran boyunca LP'yi düşündüren lineer pürtüklü fibrinogen depozisyonu gözlemişler ve hastanın sistemik immünoşüpresif ajanlarla başarılı bir şekilde tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak izole konjonktival LP'nin skatrisyel konjonktivitinin nadir ve şiddetli olan bir sebebi olduğunu, irreversibl görme fonksiyonu kaybını önlemek ve uygun tedavinin başlatılabilmesi için bu olağan dışı tutulumun diğer konjoktiva tutulumu yapan inflmatuar hastalıklardan ayırtedilmesinin önemini vurgulamışlardır (31). Oküler yakınması olmayan LP hastalarının da hasta grubuna dahil edildiği çalışmamızda; etik değerler ve onam bakımından çekinceler bulunması nedeniyle okülyüzey biyopsisi işlemi gerçekleştirmek yerine invaziv olmayan bir yöntem olarak impresyon sitolojisi tetkiki gerçekleştirildiğinden histopatolojik inceleme ve DİF teknik uygulanamamıştır. Bu açıdan çalışmamız sınırlılık sergilemektedir.

Şanlı ve arkadaşları; 20 LP olgusu ve 24 olgudan oluşan kontrol grubunu üzerinde yürüttükleri çalışmaları; konjonktival impresyon sitolojisi ile oküler yüzey değişiklikleri yönünden ve Schirmer testi, göz yaşı kırılma zamanı ve fluoresan ve "Lissamine green" boyanma skoru ile göz yaşı filmi fonksiyonları ile karşılaştırmalı inceleme yapmışlardır. Oküler yüzey değişikliklerine sebep olabileceği ve göz yaşı yapımında azalmaya yol açabileceği ve bu nedenle LP hastalarında kuru göz hastalığı yönünden semptom ve bulguların değerlendirilmesi gerektiğini vurgulanmışlardır. Blefaritin LP hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha sık olduğu tespit etmişlerdir. Bu çalışmanın LP'nin oküler yüzey ve göz yaşı film fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren ilk prospektif klinik vaka kontrol

çalışması olduğunu belirtmişlerdir.Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında LP olgularında Schirmer testi sonuçları anlamlı olarak daha düşük,“Lissamine

green” skoru ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve bulguların hafif ya da orta düzey kuru gözle uyumlu olduğunu gözlemişlerdir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında LP hastalarında impresyon sitolojisinde konjonktival epitelde goblet hücre kaybının daha yüksek oranda olduğunu bulmuşlardır. Göz yaşı kırılma zamanı'nın göz yaşı fininin stabilitesini değerlendirdiği ve müsinin kalitatif ve kantitatif indikatörü olduğu ve muhtemelen hasta sayısının az olmasına bağlı olarak kontrol grubuyla LP hastaları arasında anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur.Bu bulguların LP hastalarında oküler yüzey sağlığının ve gözyaşı filminin etkilendiği ileri sürmüşlerdir. LP'li hastalarda oküler bulguların hafif ya da orta derece göz kuruluşundan skatrisyel konjonktivite kadar değişebileceği ve özellikle asitretin tedavisi başlanacak LP hastalarında kuru gözün daha da komplike olabileceği gözönünde bulundurulmasını önermişlerdir (39).

Özüguz ve arkadaşları; 31 LP hastası ve 16 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, bizim hasta grubumuzda izlendiği gibi hiçbir olguda saçlı deri tutulumu saptamamışlardır. Hastaların 9'unda(%29) deri tutulumu,8'inde(%25) deri ve oral mukoza tutulumu,2'sinde(%6,5) deri ve genital bölge tutulumu(erkeklerde glans penis tutulumu),1'inde(%3) deri,oral mukoza ve genital bölge tutulumu, ve 1'inde(%3) deri ve tırnak tutulumu(pterjium) izlemişlerdir. Hastaların30'unda(%97) sistemik hastalıklarla birliktelik izlenmezken,1'inde(%3) diyabetes mellitus ile birliktelik bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubunun konjonktival sitolojik bulgularını karşılaştırırken lenfositlerin epitel hücrelerine oranı semikantitatif oranını dikkate almışlar ve hiç lenfosit yoksa (-), lenfosit sayısı epitel hücrelerinin %5'inden az ise (+), %5-20 arasında ise (++), %20'den fazla ise (+++) olarak değerlendirmişler, LP ve kontrol olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır. Sonuç olarak aktif hastalık döneminde konjonktivada lenfositlerin görülmesinin,bu hastalığın yaygın sistemik

tutuluma seyreden bir hastalık olduğunu ve subjektif bir şikayet olmadan da mukozaların tutulabileceğini düşündüklerini bildirmişlerdir (33).

Çalışmamızda;30 kişilik LP grubu hasta ile 30 kişilik bilinen bir oküler yüzey hastalığı ya da oküler yüzey tutulumu yapacak sistemik hastalığı bulunmayan kontrol grubunu GİB, EİDGK, esteziyometri, OSDI skoru, Schirmer 1 testi, korneal kalınlık, göz yaşı kırılma zamanı ve konjonktival impresyon sitolojisi yönünden karşılaştırdık. Çalışmamız literatürde bu konuda yapılmış en fazla olgu sayısına sahip çalışma olması yönünden önemlidir. Sonuç olarak hasta ve kontrol grubu arasında GİB, EİDGK, esteziyometri, Schirmer 1 testi, korneal kalınlık, gözyaşı kırılma zamanı açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmezken, OSDI skorları ve konjonktival impresyon sitoloji sonuçlarının hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit ettik. Elde ettiğimiz bulgular sonucunda, LP tanısı alan hastaların klinik olarak mukozal tutulum bulguları olmasa dahi, nadir de olsa skatrizasyona yol açabilecek oküler yüzey tutulumunun erken tanısının konması ve kalıcı sekellerin önlenmesi için erken tedavi edilmesi yönünden özellikle OSDI skor hesaplamasının ve konjonktival impresyon sitolojileri dahil kapsamlı oftalmolojik değerlendirme yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Bu çalışma 30 LP tanılı hasta ve 30 erişkin gönüllüden oluşan, kontrol grubu ile yürütülmüştür. Hasta ve kontrol olgularında her iki gözde; GİB, EİDGK, biyomikroskopi, esteziyometri, göz yaşı kırılma zamanı, korneal kalınlık ölçümü, Schirmer 1 testi, OSDI skorlaması ve konjonktival impresyon sitolojisi ile oküler yüzey değişiklikleri ve korneal duyarlılık düzeyi araştırılarak gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

2. Çalışmada LP'li hastalarda kontrol grubu olgularına göre OSDI skorları ve konjonktival impresyon sitolojisi evreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamız literatürde bu alanda yapılan en geniş olgu serisine sahip çalışma olması ve heriki gözün de (toplam 60'ar göz) değerlendirmeye alınmış olması yönünden önemlidir.

3. Çalışmamız LP'li hastaların prospektif olarak oküler yüzey hastalığı açısından farklı yöntemlerin uygulandığı ve en çok sayıda parametrenin elde edilerek gruplar arası karşılaştırma olanağı vermesi ve daha önce LP olgularında hiç araştırılmamış olan korneal duyarlılık incelemesini içermesi bakımından da ilk çalışmadır.

4. LP'de en sık, oral mukoza tutulumu olarak bilinmekle birlikte özellikle; kuru göz sendromu, kanaliküler obstrüksiyon (punktum stenozu), blefarit, skatrisyel konjonktivit formundaki oküler yüzey tutulumu sıklığının azımsanmayacak boyutta olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da LP olgularında impresyon sitolojisi ile kontrol olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olarak kuru göz varlığı impresyon sitolojisi ile gösterilmiştir.

5. LP'de oküler tutulum her zaman klinik semptom vermeyebileceği için, ileride gelişebilecek kalıcı oküler komplikasyonların önlenmesi için herhangi bir mukozal tutulumun olmadığı LP hastalarında da oküler değerlendirme yapılmalıdır.

6. Çalışmamızda impresyon sitolojisi evreleri ile OSDI skorlarının oküler yüzey değişikliğine işaret etmesi nedeniyle pratik ve fazla zaman almayan OSDI skorlamasının hastaların oküler incelemesinin başlangıcı olarak yapılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

7. Hasta grubunda çalışma sırasında saptanan oküler bulgular dışında fizik inceleme sırasında oral ve genital mukoza dışında diğer mukozalarda LP tutulumuna ait semptom ve belirti belirtilmemiştir. Bununla birlikte, hasta grubumuzda LP olgularında tutulum gösterdiği bildirilen (özefagial,üretral, nazal ve otik mukoza gibi) mukozalar semptom olmasa da ayrıntılı olarak otoskopi, endoskopi gibi muayene yöntemleri ile değerlendirilmemiştir. Bu durum bu tez çalışmasının sınırlamaları arasında düşünülebilir.

8. Oküler yakınması olmayan LP hastalarının da hasta grubuna dahil edildiği çalışmamızda; etik değerler ve onam bakımından çekinceler bulunması nedeniyle okülyüzey biyopsisi işlemi gerçekleştirmek yerine invaziv olmayan bir yöntem olarak impresyon sitolojisi tetkiki gerçekleştirildiğinden histopatolojik inceleme ve DİF teknik uygulanmamıştır. Bu açıdan çalışmamız sınırlılık sergilemektedir.

9. Sonuç olarak: Çalışmamız LP'li hastalarda oküler yüzey değişikliklerinin sık olduğunu ve hastaların oküler yönden asemptomatik olsalar dahi tüm LP olgularının oftalmolojik açıdan değerlendirilmesi gerektiği ortaya koymaktadır. Çalışmamıza ait verilerin ileride bu konuda yapılacak araştırmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Daoud MS, Pittelkow MR. Lichen Planus. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th. ed. New York: The McGraw Hill Companies; 2012.pp. 296-312.
2. Shiohara T, Kano Y. Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. Dermatology. 3rd. ed. China: Elsevier Saunders; 2012. pp. 183-202.
3. Lukacs J, Schliemann S, Elsner P. Lichen planus and lichenoid reactions as a systemic disease. Clin Dermatol 2015; 33: 512-9.
4. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. Int J Dermatol 2009; 48(5): 682-94.
5. Sontheimer RD. Lichenoid Tissue Reaction/Interface Dermatitis: Clinical and Histological Perspectives. J Invest Dermatol 2009; 129: 1088-99.
6. Le Cleach, L, Chosidow O. Lichen planus. N Engl J Med 2012; 366(8), 723-32.
7. Habif PH. Chapter:8 Psoriasis and other papulosquamous diseases. In: Clinical Dermatology, A color guide to diagnosis and therapy, 6th. Ed.China: Elsevier; 2016.pp. 263-328.
8. Bologna JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. Chapter: 9 Lichen planus. In: Dermatology Essentials. 2014, Elsevier. pp. 84-91.
9. Wagner G, Rose C, Sache MM. Clinical variants of lichen planus. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11(4):309-19.
10. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. ScientificWorldJournal. (Elektronik Yayın) 2014; DOI: 10.1155/2014/742826. Erişim tarihi/ adresi : 15.10.2015 <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/742826/>
11. Madalli V, Basavaraddi SM. Lichen Planus: A review. IOSR J Dent Med Sci 2013; 12(1): 61-9.

12. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of Lichen Planus. *Am Fam Physician* 2011; 84: 53-60.
13. Wang WL, Lazar A. Chapter:7 Lichenoid and interface dermatitis. In: , Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH, eds. *McKee's Pathology of the Skin*. 4th. ed. Elsevier, 2012 pp.219-229.
14. Rapini RP. Chapter:2 Eczematous and papulosquamous diseases. In: Rapini RP ed. *Practical Dermatopathology*, 2nd ed. Elsevier-Saunders, Edinburgh, 2012 pp. 45-59.
15. Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ, Krotova KY, Beatty CW. A 10-year review of otic lichen planus: the Mayo Clinic experience. *JAMA Dermatol* 2013; 149(9): 1082-6.
16. Brewer JD, Ekdawi NS, Torgerson RR, Camilleri MJ, Bruce AJ, Rogers RS, Maguire LJ. Lichen Planus and cicatricial conjunctivitis: disease course and response to therapy of 11 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(1): 100-4.
17. Camisa C, Meisler DM. Immunobullous diseases with ocular involvement. *Dermatol Clin* 1992; 10: 555-69.
18. Crompton DO. Immunosuppressive drug treatment of keratitis sicca, including an example of lichen planus of the conjunctiva. *Aust N Z J Surg* 1968; 38: 143-6.
19. Crosby MB, Crosby CV, Wojno TH, Grossniklaus HE. Conjunctival Lichen Planus in a patient with herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 2009; 28(8): 936-7.
20. Diniz CM, Vieira LA, Rigueiro MP, Vasconcelos M, de Freitas D. Lichen planus leading to bilateral cicatrizing keratoconjunctivitis: Case report. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6): 881-5.
21. Durrani OM, Verity DH, Meligonis G, Rose GE. Bicanalicular obstruction in lichen planus: A characteristic pattern of disease. *Ophthalmology* 2008; 115(2): 386-9.
22. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral Lichen Planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(4): 431-6.
23. Goldsmith J. Deep keratitis associated with atypical lichen planus; report of a case. *Arch Ophthalmol* 1948; 40(2): 138-6.

24. Hahn JM, Meisler DM, Lowder CY, Tung RC, Camisa C. Cicatrizing conjunctivitis associated with paraneoplastic lichen planus. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(1): 98-99.
25. Hutnik CM, Probst LE, Burt WL, Hooper PL, Tokarewicz AC, Hithcote JG. Progressive refractory keratoconjunctivitis associated with lichen planus. *Can J Ophthalmol* 1995;30(4): 211-4.
26. Itin PH, Buechner SA, Rufli T. Lichen planus of the eyelids. *Dermatology* 1995; 191(4): 350-1.
27. Luhr AF. Lichen planus of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1924; 7:456-7.
28. Ma'luf RN, El-Shareef MM, Hamade IH, Shabb NS, Kibbi AG. Bilateral lower eyelid margin erosion associated with lichen planus. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 310-1.
29. Mehta M, Siddique SS, Gonzalez-Gonzalez LA, Foster CS. Immunohistochemical differences between normal and chronically inflamed conjunctiva: diagnostic features. *Am J Dermatopathol* 2011;33(8):786-9.
30. McNab AA. Lacrimal canalicular obstruction in lichen planus. *Orbit* 1998; 17(3): 201-2.
31. Munoz ER, Martinez-Escala ME, Juanpere N, Armentia J, Pujol RM, Herrero-Gonzalez JE. Isolated conjunctival lichen planus: a diagnostic challenge. *Arch Dermatol* 2011; 147(4): 465-7.
32. Neumann R, Dutt CJ, Foster CS. Immunohistopathologic features and therapy of conjunctival lichen planus. *Am J Ophthalmol* 1993; 115(4): 1652-6.
33. Özüğuz P, Oğurel R, Koçak M, Atasoy P, Akarsu C. Oküler Semptomu Olmayan Liken Planuslu Hastalarda Konjunktival Tutulumun Araştırılması. *J Clin Anal Med (Elektronik Yayın)*. 2015. DOI:10.4328/JCAM.2672 Erişim: <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-2672.pdf> 15.10.2015
34. Pakravan M, Klesert TR, Akpek EK. Isolated Lichen Planus of the conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 2006;90(10): 1325-6.
35. Ramos-Esteban JC, Schoenfield L, Singh AD. Conjunctival Lichen Planus simulating ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2009; 28(10): 1181-3.
36. Rhee MK, Mootha V. V. Bilateral Keratoconjunctivitis Associated with Lichen Planus. *Cornea*, 2004; 23(1): 100-5.

37. Rozas Munoz E, Martinez-Escala ME, Juanpere N, Armentia J, Pujol RM, Herrero-Gonzalez JE. Isolated conjunctival lichen planus: a diagnostic challenge. *Arch Dermatol* 2011; 147(4): 465-7.
38. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, Challacombe SJ, Black MM. The vulvovaginalgingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1*0201 allele. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):98-113.
39. Şanlı B, Çetin EN, Bir F, Taşlı L, Yıldızkaya F, Yaylali V. Conjunctival impression cytology, ocular surface and tear-film changes in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37(4): 341-5.
40. Webster GF, Durrani K, Suchecki J. Ocular rosacea, Psoriasis and Lichen planus. *Clin Dermatol* 2016; 34(2): 146-50.
41. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 593–619.
42. Holubar K. Erasmus Wilson. *Akt Dermatol* 2010; 36(1/02): 1-3.
43. Wilson E. On lichen planus. *J Cutaneous Med Surg* 1869; 3(10): 117-132.
44. Samman PD. Lichen planus: a dermatological centenary. *Br J Dermatol* 1969; 81(4): 306-7.
45. Jairo Robledo-Sierra J. Oral Lichen planus. Ineko AB, Kallered, Sweden, 2015.
46. Sirinivas K, Dimri S, Ongole R. Ch:9 Dermatologic diseases. In: Ongole R, Praveen BN, eds. *Textbook of Oral Medicine, Oral diagnosis and oral radiology*. 2nd. ed. 2013, New-Delhi, Elsevier. pp.218-20.
47. Thibierge G. Les lesions de la muqueuse buccale dans le lichen plan. *Ann Derm* 1885; 2: 65.
48. Rivers JK, Jackson R, Origaza M. Who is Wickham and what are his stria? *Int J Dermatol* 1986; 25: 611-3.
49. Hadley RM. The life and works of Sir William James Erasmus Wilson 1809-84. *Med Hist* 1959; 3(3): 215-47.
50. Bibliotheque Academia Medicine France Online - Dr. Georges Thibierge Erişim adresi: <http://bibliotheque.academie-medecine.fr/membres/membres-t/> Erişim tarihi: 17.01.2016

51. Aboud A, Aboud AA. Eponyms in Dermatology literature linked to the oral disorders. *Our Dermatol Online* 2013; 4(2): 247-50.
52. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15: 127-32.
53. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, Feng JQ, Tang GY, Zhou ZT. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2012; 17(6): e943-7.
54. Ichimura M, Hiratsuka K, Ogura N, Utsonomiya T, Sakamaki H, Kondoh T, Abiko Y, Otake S, Yamamoto M. Expression profile of chemokines and chemokine receptors in epithelial cell layers of oral Lichen Planus. *J Oral Pathol Med* 2006; 35(3): 167–74.
55. Pilli M, Zerbini A, Vescovi P, Penna A, Manferdi M, Negro F, Carozzo M, Mori C, Giuberti T, Ferrari C, Missale G. Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology* 2002;36:1446–52.
56. De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, Picavet D, Zorgdrager F, Bos JD, Weel J, Cornelissen M. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol* . 2006;154:361–4 . 8 .
57. De Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, Picavet D, Cornelissen M. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. *Arch Dermatol Res* . 2007;299: s213–19 .
58. Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitis B vaccination: a new case. *J Am Acad Dermatol* . 2001;45: 614–15 .
59. Feher E, Kardos, Gall T, Kis A, Gergely L, Szarka K. Comparison of diversity of torque teno virus 1 in different mucosal tissues and disorders. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 2011; 58(4):.319–37.
60. Braun RP, Barua D, Masouye I. Zosteriform Lichen Planus after herpes zoster. *Dermatology* 1998; 197(1):.87– 8.
61. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:249–55.

62. De Golian EW, Brennan CB, Davis LS. Lichenoid drug reaction following influenza vaccination in an HIV-positive patient: a case report and literature review. *J Drugs Dermatol* 2014; 13(7): 873-5.
63. Tey HL, Tang MB. A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease presenting as erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(8): e754-6.
64. Shiohara T, Moriya N, Mochizuki T, Nagashima M. Lichenoid tissue reaction (LTR) induced by local transfer of Ia-reactive T-cell clones. II. LTR by epidermal invasion of cytotoxic lymphokine-producing autoreactive T cells. *J Invest Dermatol.* 1987;89:8–14.
65. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol.* 2000;142:449–56.
66. Yasukawa M, Ohminami A, Arai J, Kasahara Y, Ishida Y, Fujita S . Granule exocytosis, and not the fas/fas ligand system, is the main pathway of cytotoxicity mediated by alloantigen-specific CD4(+) as well as CD8(+) cytotoxic T lymphocytes in humans. *Blood.* 2000;95:2352–5.
67. Dutz JP. T-cell-mediated injury to keratinocytes: insights from animal models of the lichenoid tissue reaction. *J Invest Dermatol.* 2009;129:309–14.
68. Sontheimer RD. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1088–99.
69. Scheler M, Wenzel J, Tüting T, Takikawa O, Bieber T, VonBubnoff D. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). The antagonist of type 1 interferon-driven skin inflammation? *Am J Pathol.* 2007;171:1936–43.
70. Salman SM, Kibbi AG, Zaynoun S. Actinic Lichen Planus. A clinicopathologic study of 16 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(2 Part 1): 226–31.
71. Handa S, Sahoo B. Childhood lichen planus: a study of 87 cases. *Int J Dermatol* 2002; 41(7): 423-7.
72. Reich HL, Nguyen HT, James WD. Annular Lichen Planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(4): 595–9.
73. Li B, Li J, Xiao T, He CD, Gao GH, Chen HD. Annular atrophic lichen planus. *Eur J Dermatol* 2010; 20(6): 842-3.
74. Gawkrödger DJ, Stavropoulos PG, McLaren KM, Buxton PK. Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides. Clinicopathological comparisons. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14(2): 150-3.

75. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, Mokni M, Makni S, Ben Osman A. Lichen planus pemphigoides: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2013; 52(4): 406-12.
76. Ankad BS, Beergouder SL, Moodalgiri VM. Lichen planopilaris versus discoid lupus erythematosus: a trichoscopic perspective. *Int J Trichology* 2013; 5(4): 204-7.
77. Berliner JG, McCalmont TH, Price H, Berger TG. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1): e26-27.
78. Welsh JP, Skvarka CB, Allen HB. A novel visual clue for the diagnosis of hypertrophic lichen planus. *Arch Dermatol* 2006; 142(7): 954-5.
79. Kossard S, Thompson C, Duncan GM. Hypertrophic lichen planus-like reactions combined with infundibulocystic hyperplasia – pathway to neoplasia. *Arch Dermatol*. 2004;140:1262–7.
80. Lee MD, Schwartz LR. Inverse lichen planus. *Skinmed* 2013; 11(6): 355-6.
81. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Axillary lichen planus pigmentosus inversus: dermoscopic clues of a rare entity. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4): 119-20.
82. Sindhura KB, Vinay K, Kumaran MS, Saikia UN, Parsad D. Lichen planus pigmentosus: a retrospective clinico-epidemiologic study with emphasis on the rare follicular variant. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; nov 4 epub. doi: 10.1111/jdv.13454.
83. Vineet R, Sumit S, GV K, Nita K. Lichen planus pigmentosus in linear and zosteriform pattern along with the lines of Blaschko. *Dermatol Online J* 2015; 21(10): pii.
84. Adıŝan E, Önder M, Erdem O, Happle R. Superimposed linear lichen planus in a 4-year-old girl. *Int J Dermatol* 2014; 53(11): e541-2.
85. Salavastru C, Tiplica GS, Ulcerative lichen planus treatment challenges. *Dermatol Therapy* 2010; 23: 203-5.
86. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruptions and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatologica* 1989; 179: 10-3.
87. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 249-55.

88. Lage D, Juliano PB, Metze K, de Souza EM, Cintra ML. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012; (10):1199-205.
89. Andreasen JO. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31–42.
90. Tandon YK, Somani N, Cevasco NC, Bergfeld WF. A histologic review of 27 patients with lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 91–8.
91. Huber MA. Oral lichen planus. *Quintessence Int* 2004; 35: 731– 52.
92. Shi P, Liu W, Zhou ZT, HE PQ, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 844–9.
93. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(1): 175–83.
94. Izol B, Karabulut AA, Biyikoglu I, Gonultas M, Eksioglu M. Investigation of upper gastrointestinal tract involvement and H. pylori presence in lichen planus: a case-controlled study with endoscopic and histopathological findings. *Int J Dermatol* 2010; 49 (10):1121-6
95. Micheletti L, Preti M, Bogliatto E, Zanotto-Valentino M.C., Ghiringhello B, Massobrio M. Vulva lichen planus in the practice of a vulval clinic. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1349–50.
96. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol* 2004; 140: 702–6.
97. Lewis FM. Lichen ruber planus der Vulva. *H u G* 1998; 73: 290–6.
98. Pelisse M. Vulvo-vaginal-gingival-syndrome. *Int J Dermatol* 1989; 28: 381–4.
99. Rennie CE, Dwivedi RC, Khan AS, Agrawal N, Ziyada W. Lichen Planus of the larynx. *J Laryngol Otol* 2011; 125(4):432–5.
100. Shaikh ZI, Arfan-ul-Bari A, Mashhood AA, Qayyum A, Latif-ur-Rahman L. Mucosal Lichen Planus simultaneously involving oral mucosa, conjunctiva and larynx, *J Col Phys Surg Pak* 2010; 20(7): 478–9.
101. Kunelskaya V, Arievich M. Affection of the laryngeal mucosa in lichen ruber planus striatus. *Vestnik Oto-RinoLaringol* 1978; 40(5): 32–5.

102. Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ, Krotova Khan Y, Beatty CW. A 10-year review of otic lichen planus: the Mayo Clinic experience. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(9): 1082-6.
103. Igras E, Kennedy S, MacDermott EJ, Murphy CC. Isolated ocular lichen planus in a child. *J AAPOS.* 201;5;19(4):381-3.
104. Litaïem N, Mansour Y, Jones M, Zeglaoui F. Dermoscopic signs of lichen planus. *BMJ Case Rep* 2016; Jan 11;2016. pii: bcr2015213923. doi: 10.1136/bcr-2015-213923.
105. Errichetti E, Stinco G. The practical usefulness of dermoscopy in general dermatology. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015 Oct;150(5):533-46. Epub 2015 Jun 18.
106. Antiga E, Caproni M, Parodi A, Cianchini G, Fabbri P. Treatment of cutaneous lichen planus: an evidence based analysis of efficacy by the Italian Group for Cutaneous Immunopathology. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014;149(6):719-26.
107. Atzmony L, Reiter O, Hodak E, Gdalevich M, Mimouni D. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(1):11-22.
108. Lee WB, Mannis MJ. Chapter:1 Historical concepts of ocular surface disease. In: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, eds. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film* China, Elsevier Saunders; 2013. pp.3-10.
109. Foster JB, Lee WB. Chapter:3 The tear film: anatomy, Structure and function. In: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, eds. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film* China, Elsevier Saunders; 2013. pp.17-21.
110. Harvey TM, Fernandez AGA, Patel R, Goldman D, Ciralsky J. Chapter:4 Conjunctival Anatomy and Physiology. In: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, eds. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film* China, Elsevier Saunders; 2013. pp. 23-7.
111. Dawson DG, Ubels JL, Edelhauser HF. Chapter: 4 Cornea and Sclera. In: Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu SM, Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye.* 11th. ed. Edinburgh, Elsevier Saunders; 2011. pp. 71-130.

112. Dartt DD. Chapter:15 Formation and function of the Tear. In: Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu SM, Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th. ed. Edinburgh, Elsevier Saunders; 2011. pp.350-62.
113. Jeng BH. Chapter:7 Diagnostic techniques in ocular surface diseases. In: Holland EJ, Mannis MJ, Lee WB, eds. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film* China, Elsevier Saunders; 2013. pp. 47-54.
114. Nelson J, Cameron J. The conjunctiva: anatomy and physiology. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea: fundamentals, diagnosis and management*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2011. pp.25–31.
115. Tsubota K, Tseng SCG, Nordlund ML. Anatomy and physiology of the ocular surface. In: Holland EJ, Mannis MJ, editors. *Ocular surface disease: medical and surgical management*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 2002. pp. 3–15.
116. Tseng SC, Hirst LW, Farazdaghi M, Green WR. Goblet cell density and vascularization during conjunctival transdifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25(10):1168–1176.
117. Kessing SV. Investigations of the conjunctival mucin. (Quantitative studies of the goblet cells of conjunctiva; preliminary report). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1966; 44(3):439–453.
118. Srinivasan B, Worgul B, Iwamoto T, Merriam G. The conjunctiva epithelium:II. Histochemical and ultrastructural studies on human and rat conjunctiva. *Ophthalmic Res* 1977; 9:65–79.
119. Gipson IK, Joyce N, Zieske J. The anatomy and cell biology of the human cornea, limbus, conjunctiva, and adnexa. In: Foster CS, Azar D, Dohlman C, editors. *Smolin and Thoft's: The cornea*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 3–37.
120. Calonge M, Stern ME. In: Pflugfelder SC, Beuerman RW, Stern ME, editors. *Dry eye and ocular surface disorders*. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 89–109.
121. Willoughby CE, Ponzin D, Ferrari S, Lobo A, Landau K, Omid Y. Anatomy and physiology of the human eye: effects of

mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2010; 38: 2-11.

122. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003; 76: 521–42.
123. Rüfer F, Schröder A, Erb C. White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system. *Cornea* 2005; 24: 259–61.
124. Van Buskirk EM. The anatomy of the limbus. *Eye (London)* 1989; 3 (Pt 2): 101–8.
125. Farjo AA, McDermott ML, Soong HK. Corneal anatomy, physiology, and wound healing. In: Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*, 3rd edn. Edinburgh, Mosby Elsevier: Elsevier Inc., 2009; 203–8.
126. Dawson DG, Watsky MA, Geroski DH, Edelhauser HF. *Duane's Foundation of clinical ophthalmology 2c*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:1–76.
127. Alvarado J, Murphy C, Juster R. Age-related changes in the basement membrane of the human corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24(8):1015–1028.
128. Klyce SD, Crosson CE. Transport processes across the rabbit corneal epithelium: a review. *Curr Eye Res* 1985; 4(4):323–331.
129. Spadea L, Salvatore S, Vingolo EM. Corneal Sensitivity in Keratoconus: A Review of the Literature. *Sci World J* 2013; 1-7. doi:10.1155/2013/683090.
130. Belmonte C, Tervo TT, Gallar J. Chapter: 16 Sensory Innervation of the Eye. In: Levin LA, Nilsson SFE, Ver Hoeve J, Wu SM, Kaufman PL, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th. ed. Edinburgh, Elsevier Saunders; 2011. pp. 363-84.
131. Hosaka E, Kawamorita T, Ogasawara Y, et al. Interferometry in the evaluation of precorneal tear film thickness in dry eye. *Am J Ophthalmol* 2011;151:18–23.e1.

132. Stern ME, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The normal tear film and ocular surface. In: Pflugfelder SC, Stern ME, Beuerman RW, editors. Dry eye and the ocular surface. New York: Marcel-Dekkar; 2004. p. 11–40.
133. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmology* 2001; 45(Suppl 2):S203–10.
134. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:477–83.
135. Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, et al. Toll-like receptors in ocular surface diseases: overview and new findings. *Clin Sci* 2011;120: 441–50.
136. Foster CS, Streilein J. Basic immunology. In: Foster CS, Azar D, Dohlman C, editors. *Smolin and Thoft's: The cornea*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 91–3.
137. Knop E, Knop N. The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J Anat* 2005;206:271–85.
138. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1903; 56:197–291.
139. Savini G, Prabhawat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E.. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol* 2008;2:31–55.
140. Tsubota K, Xu KP, Fujihara T, Katagari S, Takeuchi T. Decreased reflex tearing is associated with lymphocytic infiltration in lacrimal glands. *J Rheumatol* 1996;23:313–29.
141. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*. 6th ed. China: Butterworth Heinemann Elsevier; 2007: pp 210.
142. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99:605–17.
143. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? *Arch Ophthalmol* 1992;110:984–93.

144. Norn MS. Desiccation of the precorneal tear film. I. Corneal wettingtime. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1969;47:865–80.
145. Lemp MA. Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin* 1973; 13:97–102.
146. Sharma A, Ruckenstein E. Mechanism of tear film rupture and its implications for contact lens tolerance. *Am J Optom Physiol Opt* 1985;62:246–53.
147. Shimazaki J. Definition and criteria of dry eye. *Ganka* 1995; 37:765–70.
148. Schiffman RM, Chirstianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615–21.
149. Singh R, Joseph A, Umopathy T, et al. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1655–9.
150. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. *Am J Ophthalmol* 1977;84:798–801.
151. Faulkner WJ, Varley GA. Chapter: 10 Corneal Diagnostic Techniques. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ eds. *Cornea*. 3rd ed. China: Mosby Elsevier; 2011. pp. 135-136.
152. Irkeç M, Bozkurt B, Şekeroğlu MA, Orhan M. Oküler yüzey hastalık indeksinin (OSDI) Türkçe çevirisinin güvenilirlik ve geçerlilik araştırması. 40. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 2006, Antalya sözlü sunum, kongre özet kitabı sayfa 93.
153. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003 Oct;22(7):640-50.
154. Pilson Q, Jefferies CA, Gabhann JN, Murphy CC. Isolation of microRNA from conjunctival impression cytology. *Exp Eye Res*. 2015 Mar;132:109-14.
155. Hyon JY, Kim HM, Lee D, Chung ES, Song JS, Choi CY, Lee J; Korean Corneal Disease Study Group. Korean guidelines for the

diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol.* 2014 Jun;28(3):197-206.

156. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT, Dua HS, Hom M, Karpecki PM, Laibson PR, Lemp MA, Meisler DM, Del Castillo JM, O'Brien TP, Pflugfelder SC, Rolando M, Schein OD, Seitz B, Tseng SC, van Setten G, Wilson SE, Yiu SC; Dysfunctional tear syndrome study group. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea.* 2006 Sep;25(8):900-7.
157. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007 Apr;5(2):179-93.
158. Baudouin C, Aragona P, Van Setten G, Rolando M, Irkeç M, Benítez del Castillo J, Geerling G, Labetoulle M, Bonini S; ODISSEY European Consensus Group members. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol.* 2014 Sep;98(9):1168-76.
159. Perry HD. Dry eye disease: Pathophysiology, classification and diagnosis. *Am.J. Manag. Care* 2008; 14: 79-87.
160. Webber NK, Setterfield JF, Lewis JM, Neill SM. Lacrimal canalicular duct scarring in patients with Lichen planus. *ArchDermatol* 2012; 148(2): 224-7.
161. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV, Minomouni D, Anhalt GJ, Nousari HC. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136 (2): 239-43.

7. EKLER

7.1.Bilgilendirilmiş Olgu Onam Formu

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamamız ve kararımızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığımız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararımızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararımız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Liken planus hastalarında oküler yüzey değişiklikleri ve korneal duyarlılığın araştırılması
Açıklama:Liken hastalığında göz yüzeyi değişiklikleri ve göz hassasiyetinin incelenmesi

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 60'dır.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 saattir.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı:liken hastalığında göz yüzeyinde meydana gelebilecek değişikliklerin ve bu değişikliklere bağlı olabilecek göz hassasiyetin belirlenmesine çalışmaktır. Biz bu çalışmamızda, filtre kağıdına emdirilen yüzey hücrelerini inceleyerek ve ultrason yaparak bu açıdan önemli bir organ olan gözleri incelemeyi planlamaktayız.

Araştırmada rutin göz muayenesi ve size rahatsızlık vermeksizin örnek alımı ile sınırlı olup girişimsel bir işlem (vücuda müdahale eden,iğne,ameliyat vb.) içermemektedir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir; Erişkin yaş grubunda olmak; hamile veya süt verme durumunda olmamak; şeker hastalığı, kanser, bağışıklık sisteminin baskılı olması gibi bir hastalığa sahip olmamak ve doktorunuzun sorgulayacağı ilaçları kullanmamaktır.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada size uygulanacak değerlendirmeler /işlemler şu şekildedir:

Bu araştırmada herhangi bir özel girişim (vücuda müdahale eden,iğne, ameliyat vb.) veya tedavi planlanmamaktadır.

İMZALAR: Gönüllü (varsa) Vasi Araştırmacı Tanık 1

Gözü kısa bir süre ile geçici olarak uyuşturan damladan 1 damla damlatıldıktan sonra göz yüzeyine değmeden göz kapağı ile göz arasında tutacağımız bir filtre kağıdı göztün beyaz kısmı üzerinde 20 saniye bekletilerek yüzey hücrelerinden çok az bir miktar toplanacaktır.

7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI

-**Gebelik:** Gebe bireyler çalışmaya alınmayacaktır.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel araştırma olup gönüllüğün doğrudan yarar görmesi ya da tedavi seyrinin değişmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasında katkı sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Girişimsel bir işlem içermediği için önemli bir risk bulunmamaktadır. Birkaç dakika hafif batma yanma, rahatsızlık hissi olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığımızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarımız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

..... **Dr.F.Cihan Dikiş**

İş: 03183335141 **Cep:** 05533989233 **e-posta:** fcihandikis@gmail.com

11. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığımızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğumuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

12. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum yoktur.

13. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

14. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir.

İMZALAR: *Gönüllü*

(varsa) Vasi

Araştırmacı

Tanık

2

15. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi Őemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminizin sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir deđiŐikliğe neden olmayacaktır.

16. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Size konan tanı için uygulanabilecek, ancak bu araştırmanın gereği olarak size uygulanmayacak olan (varsa) diğer tedaviler ya da iŐlenmeler ve onlara ait yararlar ve olası riskler aşağıda belirtilmiştir.

İlaç/Uygulama

%0.5 proparakain HCL

Olası Yararlar

anestezi (batma hissetmemeniz için)

Olası Yan Etkiler

Gözde uyuŐma hissi

17. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aŐamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir deđiŐikliğe neden olmayacaktır.

18. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŐILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırma ile ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Dr. F.Cihan Dikiş tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaŐılacađına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araŐtırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağımın bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koŐuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya baŐlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araŐtırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamıŐ bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve iŐlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya iliŐkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

İMZALAR: Gönüllü

(varsa) Vasi

Araştırmacı

Tanık

3

GÖNÜLLÜ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

VASİ (Varsa)		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>	F.Cihan Dikiş	
<i>ADRES</i>	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Yahşihan/Kırıkkale	
<i>TELEFON</i>	05533989233	
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

İMZALAR: *Gönüllü* *(varsa) Vasi* *Araştırmacı* *Tanık* 4

7.2.Olgu Dermatolojik İzlem Formu

Liken planus hastalarında oküler yüzey değişiklikleri ve korneal duyarlılığın araştırılması

Asist. Dr. Fehmi Cihan Dikİş - KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar AD - Uzmanlık Tezi

Liken Planus lu Hasta Dermatolojik İzlem Formu

Hastanın Adı-Soyadı:	Hasta NO:
Hastanın yaşı:	Dosya NO:
Cinsiyeti: E / K	Mesleği:
Adres:	
Telefon NO:	

Hastanın Yakınması / Öyküsü: (Özet)

Başlangıç yaşı (yıl) :
Hastalık süresi (ay) : Başlangıç yaşı (yıl) :
Aile öyküsü :
İlaç öyküsü :
Fotodistribüsyon: Var / Yok
 HBV / HCV
 Amalgam

Diğer dermatolojik hastalık öyküsü :
Sistemik hastalık öyküsü :

Dermatolojik inceleme :
Tutulmuş bölge:

• Deri ■ Çizim üzerinde işaretlenecektir →
 Klasik papüler Hipertrofik Atrofik Eroziv-Ülseratif Vezikülobüllöz Pigmente Aktinik
 Lineer Anüler Diğer Overlap: Pemfigoid / LE

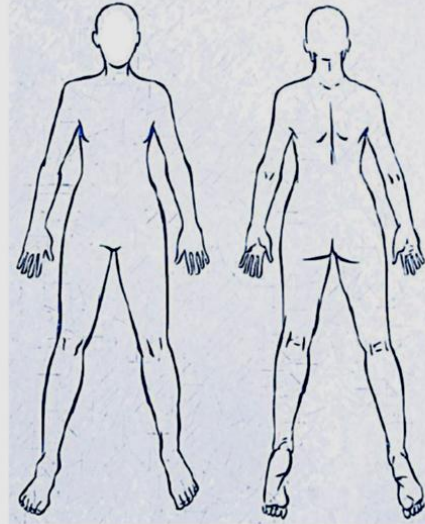
• Kıl folikülü Skatrisyel alopesi var / yok

• Tırnak

• Mukozalar

- Semptom Var / Yok
- Oral mukoza
 Retiküler Plak Atrofik Papüler Eroziv-ülseratif Büllöz Deskuamatif jinjivit
- Genital mukoza
- Nazal
- Laringeal
- Özefagial
- Üretral
- Anal

Biyopsi NO:



7.3.Olgu Oftalmolojik İzlem Formu

Liken planus hastalarında oküler yüzey değişiklikleri ve korneal duyarlılığın araştırılması

Asist. Dr. Fehmi Cihan DİKİŞ - KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar AD - Uzmanlık Tezi

Oftalmolojik Olgu İzlem Formu-

Hastanın Adı-Soyadı:	Hasta NO:
Hastanın yaşı:	Dosya NO:
Cinsiyeti: E / K	Mesleği:
Adres:	
Telefon NO:	

Hastanın Yakınması / Öyküsü: (Özet)

Göz yakınması : Var / Yok

Oftalmolojik inceleme :

Biyomikroskopi bulgusu:

Tear-break-up time:

Schirmer testi:

İmpresyon sitolojisi bulguları:

Nelson sınıflaması:

Evre 0 Evre I Evre II Evre III Evre IV

Diğer bulgular:

Korneal kalınlık ölçümü:

Esteziyometre sonucu: