

# MUKOZAL VE KUTANÖZ TUTULUM İLE SEYREDEN LİKEN PLANUS HASTALARINDA SUBKLİNİK KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## Evaluation of Subclinical Cardiovascular Disease Risk in Lichen Planus Patients with Mucosal and Cutaneous Involvement

Mehmet Erdoğan<sup>1,2</sup>, Ahmet Kasapkara<sup>1,2</sup>, Serdal Baştuğ<sup>1,2</sup>, Yakup Alsancak<sup>3</sup>, Akın Aktaş<sup>4</sup>, Ayşe Saatçı Yaşar<sup>5</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Liken planus (LP) kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Karotis intima-medya kalınlığı (KİMK) ölçülmesi ve lipit profilinin değerlendirilmesi aterosklerotik risk tahmini için kabul görmüş bir metottur. Bu çalışmada LP hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinin prevalansı ve subklinik ateroskleroz riskinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu olgu-kontrolü çalışmaya LP tanısı alan 60 hasta grubu ile yaş ve demografik özellikler açısından benzer 60 kontrol grubu dahil edildi. Gruplar arasında bazal karakteristik özellikleri, KVH risk faktörleri, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, konvansiyonel 2-boyutlu ve Doppler transtoraks ekokardiyografi parametreleri, sol ventrikül kitle indeksi (SoVKİ) ve KİMK karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 46±13 yıl olan, 73'ü kadın (%61), 47'si erkek (%39) olmak üzere toplam 120 hasta alındı. Total kolesterol (TK) seviyeleri LP grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu (sırasıyla 209, 192, p=0,038). Gruplar arasında SoVKİ ve konvansiyonel ekokardiyografik ölçümler benzer bulundu. LP grubunda KİMK 0,88±0,16 mm iken kontrol grubunda 0,59±0,10 mm olarak ölçüldü (p<0,001). Kutanöz LP ile mukozal LP arasında ise KİMK benzer bulunmuştur. LP grubunda hastalık süresi ile KİMK arasında anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (r=0,61, p<0,001). Hasta grubunda yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde ise yaş, TK seviyesi ve LP hastalık süresinin KİMK'in bağımsız belirleyicileri olduğu gösterildi.

**Sonuç:** LP hastalık süresi ve TK seviyeleri bağımsız olarak KİMK ile ilişkilidir ve LP hastalarının hem mukozal hem de kutanöz tutulumunda KİMK ile önemli ölçüde ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Liken planus; Karotis iç-orta kalınlığı; Ateroskleroz; İnflamasyon; Dislipidemi.

### ABSTRACT

**Objective:** Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease. Measurement of the carotid intima-media thickness (CIMT) and lipid profile is an established method for atherosclerotic risk estimation. The aim of this study was to evaluate the prevalence of cardiovascular disease (CVD) risk factors and the risk of subclinical atherosclerosis in patients with LP.

**Material and Methods:** In this case-control study included 60 patient group diagnosed with LP and 60 control group similar in terms of age and demographic characteristics. Baseline characteristics, CVD risk factors, biochemical and haematological parameters, conventional 2-dimensional and Doppler transthoracic echocardiographic parameters, left ventricular mass index (LVMI) and CIMT were compared between the groups.

**Results:** A total of 120 patients, 73 female (61%) and 47 male (39%), with a mean age of 46 ± 13 years, were included in the study. Total cholesterol (TC) levels were found to be higher in the LP group compared to the control group (209, 192, p = 0.038, respectively). The LVMI and conventional echocardiographic measurements were comparable between the groups. CIMT was 0.88 ± 0.16 mm in the LP group and 0.59 ± 0.10 mm in the control group (p < 0.001). CIMT was similar between cutaneous LP and mucosal LP. In the group of LP, a significant correlation was observed between disease duration and CIMT (r = 0.61, p < 0.001). Multivariate linear regression analysis demonstrated that, age, TC levels and LP disease duration were independent determinants of CIMT in the patients group.

**Conclusion:** LP disease duration and TC levels are independently associated with CIMT and significantly correlates with CIMT in both mucosal and cutaneous involvement of LP patients.

**Keywords:** Lichen Planus; Carotid Intima-Media Thickness; Atherosclerosis; Inflammation; Dyslipidemia.

<sup>1</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Kalp-Damar Hastanesi

Kardiyoloji Kliniği

<sup>3</sup>Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Dermatoloji Ana Bilim Dalı

<sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı

Mehmet ERDOĞAN, Dr. Öğr. Ü.

(0000-0002-2747-3823)

Ahmet KASAPKARA, Doç. Dr.

(0000-0001-8102-5928)

Serdal BAŞTUĞ, Dr. Öğr. Ü.

(0000-0002-1400-4614)

Yakup ALSANCAK, Dr. Öğr. Ü.

(0000-0001-5230-2180)

Akın AKTAŞ, Prof. Dr.

(0000-0002-4972-6713)

Ayşe SAATCI YAŞAR, Prof. Dr.

(0000-0002-8945-6121)

### İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Mehmet ERDOĞAN

Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No:

9 Çankaya/ANKARA, Posta kodu: 06800

e-mail: mhmerdogan@windowslive.com

Geliş tarihi/Received: 24.05.2021

Kabul tarihi/Accepted: 07.09.2021

DOI: 10.16919/bozoktip.941654

## Giriş

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki mükümler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Günümüzde aterosklerozla bağılı mortalite ve morbidite görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle aterosklerozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Aterosklerotik hastalığın erken (subklinik) döneminde görülen önemli değişikliklerden biri tüm arteriyel yatakta görülen endotelial disfonksiyon ve intima medyada ortaya çıkan kalınlaşmadır. Karotis arter intima-medya kalınlığı (KİMK) ölçümü ile koroner arter hastalığının varlığı, yaygınlığı ve yüksek risk altındaki bireyler tahmin edilebilmektedir (1).

Liken planus (LP) mukokutanöz kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. İmmün-patogenezinde T-lenfosit aracılı gecikmiş tip hücrel immün-inflamatuvar yanıtın majör rol oynadığı düşünülmektedir (2). Tüm toplumda görülme sıklığı %1,27'dir, her iki cinsiyette benzer sıklıkta ve orta yaşlı popülasyonda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Mukozal (Oral) LP ise kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (3). LP'nin alopesi areata, vitiligo, miyastenia gravis, aktive kronik hepatit, hipertansiyon (HT), Sjögren sendromu ve otoimmün tiroit hastaları gibi çok çeşitli sistemik hastalıklar ile ilişkisi bulunmaktadır (4-8).

Kronik inflamatuvar hastalıklar sürecinde aterosklerozla bağılı süreç daha da hızlanabilmektedir. T-lenfositlerin aktive olması ile birlikte sitokin salınımı, adezyon moleküllerinin açığa çıkması, inflamatuvar belirleyiciler ve yeniden damar oluşumu ile vasküler endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz süreci tetiklenmektedir (9, 10). LP sadece deri inflamasyonu ile sınırlı olmayabileceği sistemik kronik inflamasyon sonucunda çeşitli sistemik etkilerinin de olabileceği birkaç çalışmada araştırılmıştır. LP'nin kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinden dislipidemi (DL), Diabetes mellitus (DM), artmış oksidatif stres, bozulmuş vasküler endotel fonksiyonları, metabolik sendrom, artmış epikardiyal yağ dokusu ve subklinik dönemde bozulmuş sol atriyal ve sol ventrikül (SoV) fonksiyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11-19). Kutanöz LP olan hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla artmış KİMK ve azalmış akım aracılı dilatasyon (FMD) olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışmada ise

bilinen KVH olmayan popülasyonda hem mukozal ve hem de kutanöz LP'nin subklinik dönemde ateroskleroz riskinin ekokardiyografi ve karotis B-mod ultrason ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Çalışma Popülasyonu ve Tanımlar

Bu olgu-kontrollü çalışmaya Mart 2015-Kasım 2015 tarihleri arasında klinik ve histopatolojik olarak LP tanısı alan 60 hasta alınmıştır. Yaş ve demografik özellikler açısından benzer 60 katılımcı da gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Likenoid ilaç erüpsiyonları, sistemik kortikosteroid kullanımı, retinoik asit, statin ve metotreksat tedavisi alan hastalar, kanıtlanmış koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü, inme, atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı ve gebe olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışmaya alınan tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, tıbbi öyküsü, KVH, kullanmakta olduğu ilaçları, standart biyokimya ve tam kanı içeren bazal laboratuvar parametreleri kaydedildi. En az üç ofis ölçümünde sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg olması veya diyastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg veya antihipertansif tedavi alması HT olarak tanımlandı. Açlık kan glukoz seviyesinin  $\geq 126$  mg/dl veya herhangi bir zamanda ölçülen glukoz seviyesinin  $\geq 200$  mg/dl olması veya antidiyabetik ilaç veya insülin kullanımı olması DM olarak tanımlandı. Vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı(kg)/(boy)<sup>2</sup>(m) ile hesaplanırken vücut yüzey alanı (VYA) Mosteller formülüne göre hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup> olarak sunuldu. Miktarı ne olursa olsun son 6 ayda aktif sigara tüketenler sigara içiciliği olarak tanımlandı. DL ulusal kolesterol eğitim programının yetişkin tedavi paneli III (NCEP ATP III) kriterlerine göre trigliserid >150 mg/dl ve/veya total kolesterol (TK) >200 mg/dl ve/veya düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) >130 mg/dl ve/veya yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) <40 mg/dl olması olarak tanımlandı (20). Histopatolojik olarak alanında deneyimli patolog tarafından incelenen örneklerde LP tanısı konuldu. LP tanısı için iki ana patolojik bulgu olan epidermal bazal keratinositlerde hasar ile lenfositik likenoid reaksiyon gösterilmesi şartı arandı.

Çalışma esnasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi'nin önerilerine uyuldu. Çalışma

protokolü hastanenin lokal etik komitesi tarafından onaylandı (Sayı/Numara: 26379996/15). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı.

### **Laboratuvar Ölçümleri ve Kan Örnekleri**

Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası antekübital venden alındı. Rutin biyokimyasal parametrelerin ölçümü Hitachi 747 oto analizör cihazı ile yapıldı. HDL-K dextran sülfat magnezyum presipitasyonu sonrası ölçüldü. LDL-K Friedewald metodu ile hesaplandı. TK, trigliserid, HDL-K ve açlık kan şekeri plazma konsantrasyonları Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak enzimatik kimyasal temizleme metodu ile ölçüldü. Hemogram değerlendirmesi tripotasyum EDTA'lı tüplere toplandı. Tam sayımı Sysmex XT-1800i Hematoloji Analizörü (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) ile yapıldı.

### **Transtorastik Ekokardiyografi**

Konvansiyonel 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ölçümleri sol lateral dekübit pozisyonda standart apikal 2-4 boşluk ve parasternal uzun-kısa aks görüntüleri kullanılarak elde edildi. Ölçümler için General Electric Vivid 7 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) ultrasonografi cihazı 3S-RS 1.5-3.6 MHz faz transdüser kullanıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler çalışma popülasyonuna kör ekokardiyografi alanında deneyimli tek bir araştırmacı tarafından yapıldı.

SoV diyastolik ve sistolik çaplar parasternal uzun eksen görüntüsünden hesaplandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SoVEF), disk toplama tekniğinin modifiye iki boyutlu bi-plan yöntemi (Simpson's) ile ölçüldü. Sol atriyum ön-arka çapı, sistol sonunda parasternal uzun eksen görünümünden hesaplandı. Mitral giriş E ve A dalgaları SoV spektral Doppler analizi ile ölçüldü. Daha sonra E/A oranı hesaplandı. Rölatif duvar kalınlığı aşağıdaki ( $2 \times \text{arka duvar kalınlığı} / \text{SoV diyastol sonu çap formülü}$ ) ile hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi (SoVK) Devereux formülü kullanılarak hesaplandı (21). Daha sonra, SoVK'nın VYA'ya bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (SoVKi) hesaplandı.

### **Karotis B-Mod Ultrasonografi**

Karotis arter B-Mod ultrasonografi incelemeleri, Vivid 7 Pro (Vingmed System Seven GE ultrasound, Horten, Norway) ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer dizi transdüser ile yapıldı. Ölçümler çalışma popülasyonuna kör vasküler ultrasonografi alanında deneyimli tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Karotis arter

görüntüleme hasta supin pozisyonda yatarken boyuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek yapıldı. Sağ ve sol ana karotis arter, bifurkasyon ve internal karotis arter ilk 2 cm'si olmak üzere 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirilerek KİMK ölçümleri yapıldı. KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile medya-adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına incelemede yapıldı. KİMK değeri her iki karotis arterden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalamasından hesaplandı.

### **İstatistiksel Analizler**

İstatistiksel veriler Windows yazılımına uygun IBM SPSS Statistics, Version 20.0. (IBM Corp., Armonk, New York, USA) programıyla analiz edildi. Sayısal değişkenli verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik bağımsız iki değişkenin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı ve değerler yüzde (%) olarak sunuldu. Ki-kare testinin uygulanmadığı durumlarda Fisher'in kesin testi uygulandı. Normal dağılıma uyan bağımsız sayısal değişkenler arasındaki farklılıklar için grup sayısına göre Student t testi veya tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı ve değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak sunuldu. ANOVA testinde alt gruplar arası karşılaştırmalarda Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılmayan bağımsız sayısal değişkenler için ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı, veriler medyan ve 25. ile 75. çeyrekler arası değerler olarak sunuldu. Normal dağılmayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman'ın korelasyon analizi ile yapıldı. Normal dağılan sayısal değişkenlerin arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile test edildi.

LP grubunda; KİMK ile ilişkili olabilecek değişkenler tek ve çok değişkenli doğrusal (lineer) regresyon analizleri ile araştırıldı ve sonuçlar hem standardize hem de standartlaştırılmamış beta ( $\beta$ ) katsayıları ve %95 güven aralığı (GA) ile sunuldu. İlk aşamada KİMK ile ilişkilendirilebilecek cinsiyet, DM, HT, sigara, aile öyküsü gibi geleneksel KVH risk faktörleri ile korelasyon analizinde anlamlı saptanan yaş, TK ve LP hastalık süresi gibi sayısal değişkenler tek değişkenli analize dahil edildi. Doğrusal regresyon analizine eklemek amacıyla anormal dağılan LP hastalık süresi sayısal değişkenine yönelik normal dağılım elde etmek için logaritmik dönüşüm uygulandı. Tek değişkenli analizde

$p < 0,1$  olarak belirlenen değişkenler çok değişkenli doğrusal regresyon analizine dahil edildi. Tüm testler için iki yönlü  $p$  değeri  $< 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma gruplarının bazal karakteristik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubunun (23 erkek, 37 kadın) ortalama yaşı  $45 \pm 13$  yıl iken, kontrol grubunun (24 erkek, 36 kadın) ortalama yaşı  $47 \pm 14$  yıl idi. Gruplar arasında yaş, antropometrik ölçümler ve kan basıncı değerleri ile erkek cinsiyet, DM, HT, DL, sigara içiciliği ve aile öyküsü pozitifliği gibi KVH risk faktörleri açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların LP tanısı aldığı medyan süre 12 (7-20) aydır. Hasta grubunun 32'si kutanöz, 19'u mukozal ve 9'u mukokutanöz LP tiplerinden oluşmaktaydı (Şekil 1).

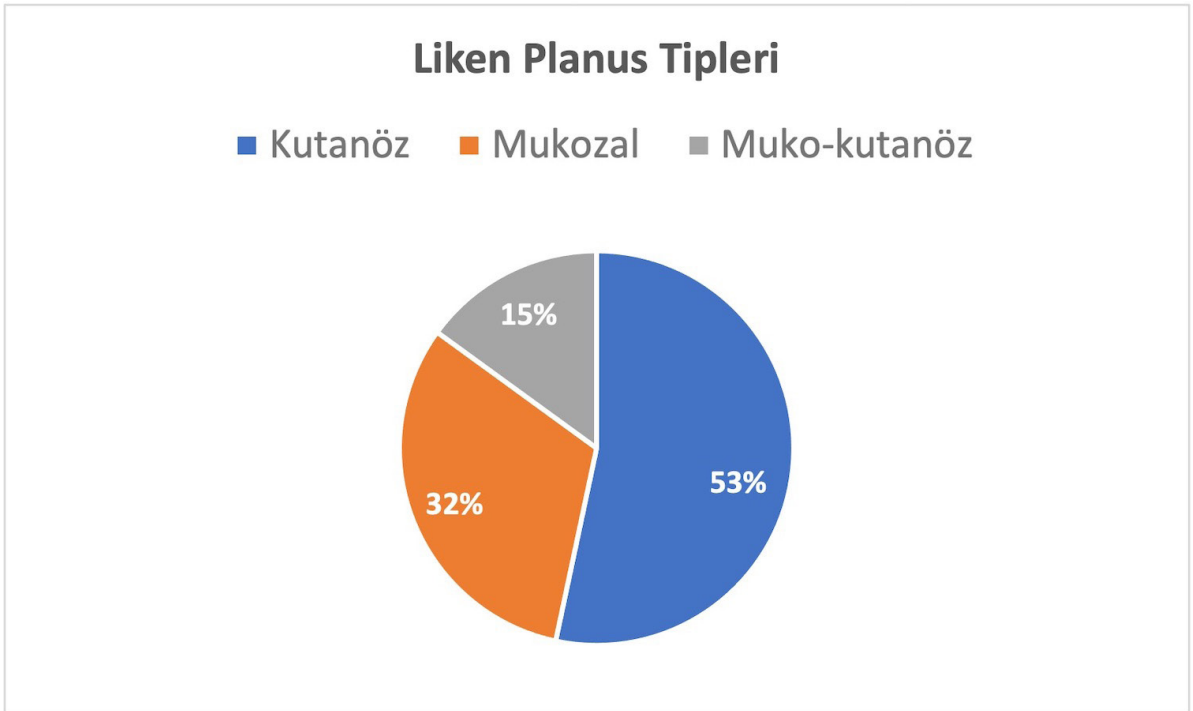
Gruplar arasında açlık kan şekeri, HDL-K, LDL-K, trigliserid, serum üre ve kreatinin seviyeleri benzer saptanmıştır. TK seviyeleri ise LP grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur

(sırasıyla 209, 192,  $p=0,038$ ) (Tablo 1).

SoV sistolik ve diyastolik çap, sol atriyum çapı, septum ve posterior duvar kalınlığı, SoVEF, rölatif duvar kalınlığı ve SoVKİ'yi içeren 2-boyutlu transtorasik ekokardiyografi parametreleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Spektral Doppler incelemede mitral giriş E, A dalgasında ve E/A oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 1). KİMK ise kontrol grubuna kıyasla LP hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $0,88 \pm 0,16$  mm,  $0,59 \pm 0,10$  mm,  $p < 0,001$ ) (Tablo 1, Şekil 2A). LP alt gruplarına bakıldığında kutanöz LP ile mukozal (oral) LP arasında KİMK benzer bulunmuştur (Şekil 2B). LP hasta grubunda KİMK ile hastalık süresi arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenmiştir ( $r=0,61$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 2 ve Şekil 3).

LP grubunda yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde ise LP hastalık süresinin yaş ve TK seviyeleri ile birlikte (standardize  $\beta$  katsayısı: 0,25,  $p < 0,001$ ) KİMK'in bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Tablo 3).

Şekil 1. Hasta grubunda liken planus tiplerinin dağılımı



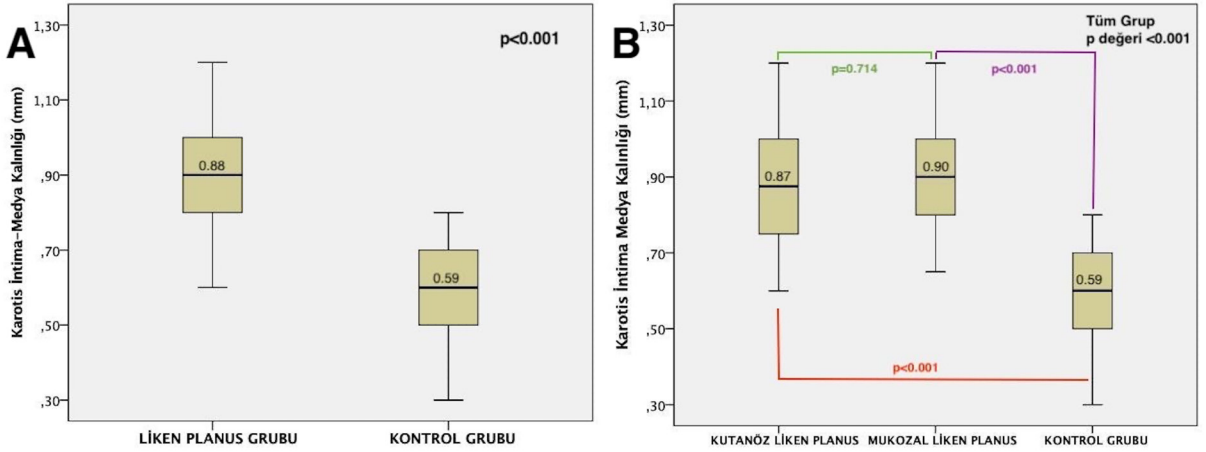
**Tablo 1.** Çalışma popülasyonuna ait klinik ve laboratuvar özellikler ile ultrason ölçümleri

Demografik ve klinik özellikler	Liken Planus Grubu (n=60)	Kontrol Grubu(n=60)	p değeri
Yaş (yıl)	45±13	47±14	,393
Cinsiyet			,852
Erkek	23 (%38)	24 (%40)	
Kadın	37 (%62)	36 (%60)	
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (SD±)	27±4	28±5	,260
Vücut yüzey alanı (m <sup>2</sup> ) (SD±)	1,85±0,21	1,86±0,17	,809
<b>Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri</b>			
Diyabet mellitus	13 (%22)	15 (%25)	,666
Hipertansiyon	12 (%20)	15 (%25)	,512
Hiperlipidemi	28 (%47)	15 (%25)	,130
Sigara	18 (%30)	21 (%35)	,559
Aile öyküsü	9 (%15)	10 (%17)	,803
Medyan hastalık süresi (ay)	12 (7-20)	..	..
<b>Laboratuvar bulguları</b>			
Açlık glukoz (mg/dL) (SD±)	100±34	108±43	,264
Üre (mg/dL) (SD±)	27±10	30±7	,062
Kreatinin (mg/dL) (SD±)	0,76±0,18	0,81±0,15	,162
Total kolesterol (mg/dl) (SD±)	209±48	192±42	,038
LDL-K (mg/dl) (SD±)	120±40	108±33	,087
HDL-K (mg/dl)	45 (41-60)	44 (38-51)	,060
Trigliserid (mg/dl)	119 (80-201)	132 (91-177)	,925
<b>2-boyutlu ekokardiyografi ölçümleri (SD±)</b>			
Sol atriyum çapı (mm)	35,1±3,8	36,3±3,3	,280
Sol ventrikül sistol sonu çap (mm)	28,2±2,2	29,0±2,8	,088
Sol ventrikül diyastol sonu çap (mm)	46,4±3,3	4,7±4,0	,261
Septum kalınlığı (mm)	9,6±1,2	8,9±2,8	,087
Posterior duvar kalınlığı (mm)	9,0±1,1	9,1±1,3	,598
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63,0±4,4	63,1±4,6	,841
Sol ventrikül kitlesi (gr)	146±27	146±45	,929
Sol ventrikül kitle indeksi (gr/m <sup>2</sup> )	79±16	78±24	,828
Rölatif duvar kalınlığı	0,39±0,06	0,39±0,06	,904
<b>Spektral Doppler Ölçümleri (SD±)</b>			
Mitral giriş E dalgası (m/sn)	0,80±0,15	0,77±0,20	,354
Mitral giriş A dalgası (m/sn)	0,73±0,15	0,76±0,16	,460
Mitral E/A oranı	1,13±0,33	1,05±0,11	,158
<b>Karotis Doppler Ultrason Ölçümleri (SD±)</b>			
Karotis intima-medya kalınlığı (mm)	0,88±0,16	0,59±0,10	<,001

Veriler sayı (yüzde), ortalama (standart sapma) ve ortanca (25 ve 75. çeyrekler arası aralık) olarak sunulmuştur. P değerleri uygunluğa göre Student t, Mann-Whitney-U, Ki-kare ve Fisher'in kesin testlerine göre sunuldu.

Kısaltmalar: HDL-K= Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, LDL-K= Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol

**Şekil 2.** Liken planus ile kontrol grubunun (A) ve kutanöz ve mukozal liken planusun (B) karotis intima-medya kalınlıklarının karşılaştırılması. P değerleri ANOVA testi ve Tukey HSD post hoc testine göre verilmiştir.



**Tablo 2.** Liken planus grubunda karotis intima-medya kalınlığı ile diğer değişkenlerin korelasyonu

Değişkenler	Karotis intima-medya kalınlığı (n=60)	
	r katsayısı	p değeri
Yaş	0,57*	<,001
Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol	0,20*	,132
Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol	0,18†	,156
Total kolesterol	0,24*	,068
Trigliserid	0,12†	,361
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	0,16*	,224
Liken planus hastalık süresi (Log <sub>10</sub> )	0,61*	<,001
Sol ventrikül kitle indeksi	0,11*	,385
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	0,18*	,178

\*Pearson korelasyon analizine göre r katsayısı ve p değerleri sunulmuştur.

†Spearman'ın korelasyon analizine göre r katsayısı ve p değerleri sunulmuştur.

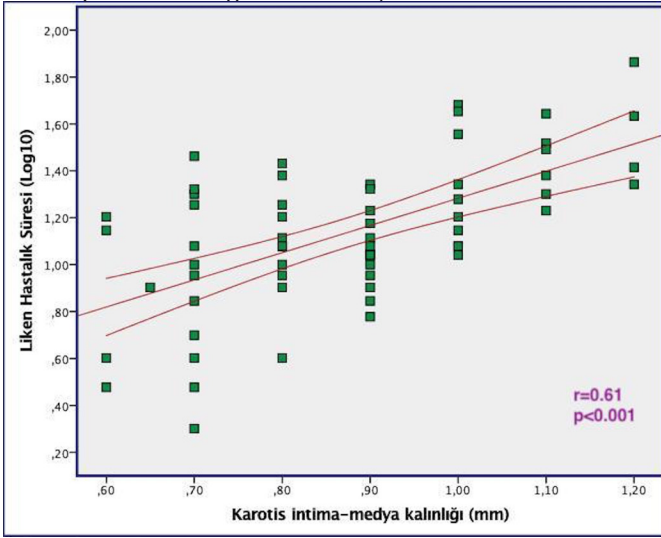
## TARTIŞMA

Çalışmada LP olan hastalarda hastalık süresinin ve TK seviyelerinin KİMK'in bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Hem kutanöz hem de mukozal tutulum ile seyreden LP hastalarında benzer klinik özelliklere sahip kontrol grubuna göre KİMK'in arttığı gösterilmiştir. SoVKİ ve diğer bazal ekokardiyografik ölçümler her iki grupta da benzer bulunmuştur. Kronik bir inflamatuvar hastalık olarak LP, geleneksel KVH risk faktörlerinin katkısı olsun veya olmasın daha yüksek bir ateroskleroz prevalansı ile ilişkili olabilir.

KİMK, vasküler bütünlük ve fonksiyonun bilinen prognostik belirteçlerinden birisidir (1). Toplum bazlı

çalışmalarda KİMK koroner arter hastalığı varlığı ile ilişkili bulunmuştur (22). Ayrıca artmış KİMK'in klinik olarak KVH olmayan kişilerde artmış yeni miyokart enfarktüs riski ile ilişkili bulunmuştur (23). Nambi ve arkadaşları karotis arter İMK ölçümü ve karotis arterdeki plak yükü ile ilgili bilgilerin koroner arter hastalık riski tahmininde iyileşme yapacağını belirtmişlerdir (24). Son yıllarda yapılan çalışmalarda LP'si olan hastalarda KİMK'in artmış olduğu gösterilmiştir (25). Kutanöz LP'si olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla artmış KİMK ve azalmış akım aracılı dilatasyon (FMD) olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada mukozal (oral) LP hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir (15).

**Şekil 3.** Karotis intima-medya kalınlığı ile liken planus hastalık süresi arasındaki ilişki. r katsayısı Pearson korelasyon analizine göre sunulmuştur.



**Tablo 3.** Liken planus hasta grubunda karotis intima medya kalınlığıyla ilişkili faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizleri

Değişkenler	Karotis intima-medya kalınlığı (n=60)					
	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz*		
	Standartlaştırılmamış β (%95 GA)	Standardize β	p değeri	Standartlaştırılmamış β (%95 GA)	Standardize β	p değeri
Yaş	0,001 (0,001, 0,001)	0,25	<,001	0,001 (0,0001-0,001)	0,23	,049
Cinsiyet	0,001 (-0,07, 0,008)	0,02	,863	..	..	..
Diyabet mellitus	0,00 (-0,009, 0,009)	0,00	1,00	..	..	..
Hipertansiyon	-0,001 (-0,010, 0,008)	-0,03	,778	..	..	..
Sigara	0,001 (-0,008, 0,008)	0,01	,971	..	..	..
Aile öyküsü	0,001 (-0,010, 0,011)	0,01	,914	..	..	..
Total kolesterol	0,001 (0,0001, 0,001)	0,24	,007	0,001 (0,0001-0,001)	0,28	,007
LP hastalık süresi (Log10)	0,032 (0,022, 0,043)	0,61	<,001	0,022 (0,011, 0,033)	0,42	<,001

\*Çok değişkenli modelin düzeltilmiş (Adjusted) R2 değeri=0,484, p değeri<0,001, Durbin-Watson testi (d)= 1,79  
Kısaltmalar: β= Beta katsayısı, GA= Güven aralığı, LP= liken planus

Oysaki mukozal LP olan hasta grubunda semptomlar daha geç ortaya çıktığı için daha geç tanı almakta, tedaviye daha geç başlanılmakta ve hastalık-tanı süresi daha uzun olabilmektedir. Ayrıca mukozal LP olanlarda kutanöze kıyasla daha yüksek trigliserid, TK ve LDL-K olduğu gösterilmiştir. Mukozal LP'li hastalar kutanöz LP'lilere hastalara kıyasla daha bozulmuş bir lipit metabolizmasına ve daha yüksek aterosjenik indekslere sahip olabilirler. Bu iki LP alt grubu arasındaki moleküler inflamatuvar yollardaki farklılıklar ve uzun süreli inflamasyona yol açan mukozal LP'nin daha uzun hastalık süresi bu farklılığı açıklayabilir (26). Biz de

bu çalışmamızda önceki çalışmalar ile uyumlu olarak KİMK'in LP hastalarında artmış olduğunu bulduk. Ancak alt gruplarda mukozal tutulum ile kutanöz tutulumu olan LP hastalarında KİMK benzer bulunmuştur. LP etiyojisi bilinmeyen mukozal ve kutanöz dokuları tutan izole veya gruplar halinde papüllerle karakterize otoimmün kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sitotoksik T-hücreler aracılığıyla oluşan immün ilişkili yanıt ile keratinositlerde dejenerasyon ve tahribat gelişmektedir. Patogenezinde hücre ilişkili immün fonksiyon bozukluğunun rol oynadığı kabul edilmektedir. Ek olarak LP hastalarının kan ve

subepitelyal infiltratında proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör, interferon ve çeşitli interlekin düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir (27). T- lenfosit cevabı ile başlayan sitokin salınımı ile devam eden bu kronik inflamatuvar süreçte, reaktif serbest oksijen radikal üretimi ve lipit peroksidasyonu sonucunda endotel fonksiyon bozukluğu ile hem direk ateroskleroz tetiklenmekte hem de ateroskleroz için risk faktörü olan DM, DL ve metabolik sendrom gibi KVH risk faktörlerinin gelişimi tetiklenebilmektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda LP hastalarında DM, DL ve metabolik sendrom görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (28).

Kronik inflamasyon zemininde serum LDL-K ve trigliserid seviyelerinde yükselme olurken, HDL-K seviyelerinde azalma olmaktadır (11). LP ile DL arasındaki ilişki daha önce çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. İlk olarak Dreihier ve arkadaşları LP olan hasta grubunda DL prevalansının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada hastaların lipit seviyeleri ve lipit düşürücü tedavi alıp almadığı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (29). Ardından Arias-Santiago ve arkadaşları LP hastalarında lipit profilinin bozulduğunu ve dislipidemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (11). Daha sonra yapılan çalışmada ise LP grubunda sadece HDL-K seviyesinin daha düşük olduğu diğer lipit parametrelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilmiştir (30). Başka bir araştırmada ise LP hastalarında kontrol grubuna kıyasla metabolik sendrom görülme sıklığı artmışken DL görülme oranı benzer bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle mukozal (oral) LP olan alt grupta DL daha sıklıkla görülmüştür (31). 7 gözlemsel çalışmayı içeren bir metaanalizde LP olan hasta grubunda özellikle trigliserid seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Ozbahcivan ve arkadaşlarının çalışmasında LP olan hasta grubunda trigliserid, TK ve LDL-K seviyelerinin daha yüksek HDL-K seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan olgu-kontrollü bir çalışmada ise LP olan grupta kontrol grubu ile benzer lipit profiline sahip olduğu gösterilmiştir (33). Dislipideminin her çalışmada aynı tanımlanmaması, hastaların kullanmakta olduğu statin tedavisi ile ilgili her çalışmada yeterli bilgi olmaması ve LP hastalık sürelerinin farklı olması gibi nedenlerden dolayı çalışmalarda orta çıkan sonuçlar farklı olabilmektedir. Bizim çalışmamızda

ise LP olan hasta grubunda DL prevalansının kontrol grubu ile benzer olduğu ancak TK seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca LP grubunda TK seviyelerinin KİMK'in bağımsız belirleyicilerinden birisi olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında dislipidemi prevalansı benzerken TK'nın anlamlı yüksek olmasının nedeni; LP grubunda özellikle LDL-K daha yüksek olma eğiliminde iken kontrol grubunda ise trigliserid değerleri daha yüksek olma eğilimindedir. Ayrıca dislipidemi tanımının NCEP ATP III kriterlerine göre kategorize edilmesi de bu durumu açıklamaya yardımcı olmaktadır.

LP ile DM arasındaki ilişki ise çelişkilidir. DM ile LP arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda olgu-kontrollü çalışmalar yayınlanmıştır (12, 34, 35). Ancak diğer taraftan DM ile LP ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (36, 37). Son olarak yakın zamanda bu çalışmaları içeren bir metaanalizde LP ile DM ilişkisinin çelişkili olduğu ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. LP olan hastalarda DM görülme sıklığının %1,6 ile %37,7 arasında olduğu gösterilmiştir (38). Bu geniş aralığın çalışmaların farklı dizaynı olması, farklı bazal demografik özelliklere sahip olması, DM için farklı tanı kriterlerinin kullanılması ve farklı oranlarda DM tiplerinin bulunması gibi nedenlerle açıklanmıştır. Nitekim bizim çalışmamız da LP'si olan ve olmayan hasta gruplarında DM görülme sıklığı benzer bulunmuş ve LP olan hasta grubunda DM olan hasta oranı %22 olduğu görülmüştür.

LP'nin kardiyak yapı ve fonksiyonlarını ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda LP hastalarında kontrol grubuna kıyasla konvansiyonel transtorasik 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi parametreleri arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (18, 39). Buna karşılık LP hastalarında yapılan strain ekokardiyografik incelemede bozulmuş sol atriyal miyokardiyal deformasyon değerlerinin olduğu gösterilmiştir ve subklinik kardiyak tutulum olduğu düşünülmüştür (18). Yine subklinik dönemde SoV'nin global sistolik ve diyastolik fonksiyonları yansıtan miyokart performans indeksinin de bozulduğu gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamız da daha önceki çalışmalar ile benzer olarak konvansiyonel 2-boyutlu bazal transtorasik ekokardiyografi ve Doppler parametreleri her iki grupta da benzer bulunmuştur. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak SoV rölatif duvar kalınlığı ve



SoVK ve SoVKİ' de değerlendirilmiştir. Bu SoV geometrik ölçümleri de LP ile kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Halbuki LP ile benzer patogeneze sahip olan başka bir kronik inflamatuvar cilt hastalığı olan psöriyaziste ise SoVKİ ve rölatif duvar kalınlığının arttığı gösterilmiştir (40). LP hastalarında ise bu konuyla ilgili daha büyük ölçekli, randomize kontrollü ve özellikle miyokardın deformasyon parametrelerini de inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çalışmanın kısıtlılıkları

Takip süresinin kısa olması ve hasta sayısının az olması en önemli kısıtlılıklar olarak dikkat çekmektedir. Aynı zamanda çalışmanın olgu-kontrollü bir çalışma olması önemli bir eksiklik ve randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca LP hastalarında hastalık aktivasyon ve şiddetini gösterecek net bir skorlama sistemi olmadığı için hasta grupları arasında hastalık şiddeti değerlendirecek ve buna yönelik analizleri yapabilecek kriterlerin geliştirilmesi daha objektif sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olacaktır. Yine bu tür kronik inflamasyon zemininde aterosklerotik süreci değerlendirirken hastaların serum fibrinojen, hs-CRP, homosistein ve vücudun oksidan/antioksidan durumunu gösteren parametrelere bakılması da alta yatan inflamatuvar ve oksidatif süreci daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymaya yardımcı olacaktır. Doku Doppler, strain, 3-B ekokardiyografi ve özellikle kardiyak manyetik rezonans incelemeler subklinik miyokardiyal tutulumu belirlemede daha doğru ve duyarlı bilgiler sağlayabilir.

### SONUÇ

LP hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla KİMK ve TK seviyeleri daha yüksek izlenmiştir. LP hastalık süresi ve TK seviyeleri KİMK'in bağımsız belirleyicisi olmuştur. KVH risk değerlendirmesinde lipit profili değerlendirmesi ile birlikte KİMK ölçülmesi, LP hastalarında subklinik ateroskleroz süreci ve sonraki kardiyovasküler olayların erken belirlenmesi açısından önemli olabilir. LP hastalık süresi daha uzun süreli olan kişilerde bu riskin daha fazla olması nedeniyle bu gruptaki hastalar daha yakından takip altına alınması önerilebilir.

### TASDİK VE TEŞEKKÜR

Bu makale "Liken Planus Hastalarında Subklinik

Ateroskleroz Belirteci Olarak Karotis İntima-Medya Kalınlığı" başlıklı uzmanlık tezinden üretilmiştir (Mehmet Erdoğan, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/Türkiye, 2015). Çıkar Çatışması ve Finansal Destek yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Ikonomidis I, Stamatiopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008 Jul;199(1):3-11.
2. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Garcia Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(12):1398-401.
3. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008 Sep;37(8):447-53.
4. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2016 Sep;61(3):282-87.
5. Barbosa NG, Silveira ÉJ, Lima EN, Oliveira PT, Soares MS, de Medeiros AM. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol*. 2015 Jan;54(1):e1-e6.
6. Chung PI, Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Hua TC, et al. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: a nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Aug;29(8):1570-5.
7. Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, et al. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Oral Dis*. 2013 Sep;19(6):598-603.
8. Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Filipsson Nyström H, Eggertsen R, Larsson L, Dafar A, et al. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. *Oral Dis*. 2018 Sep;24(6):1001-11.
9. Gullu H, Caliskan M, Dursun R, Ciftci O, Guven A, Muderrisoglu H. Impaired coronary microvascular function and its association with disease duration and inflammation in patients with psoriasis. *Echocardiography*. 2013 Sep;30(8):912-18.
10. Mancini GB. The fire within psoriatic patients: overlap between inflammatory and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol*. 2015 Mar;31(3):242-43.
11. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Giron-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med*. 2011

- Jun;124(6):543-48.
12. Seyhan M, Ozcan H, Sahin I, Bayram N, Karincaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):198-202.
  13. Kumar SA, Krishnam Raju PV, Gopal KVT, Rao TN. Comorbidities in Lichen Planus: A Case-control Study in Indian Patients. *Indian Dermatol Online J.* 2019 Jan-Feb;10(1):34-7.
  14. Aly DG, Shahin RS. Oxidative stress in lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010;19(1):3-11.
  15. Aksu F, Karadag AS, Caliskan M, Uzuncakmak TK, Keles N, Ozlu E, et al. Does Lichen Planus Cause Increased Carotid Intima-Media Thickness and Impaired Endothelial Function? *Can J Cardiol.* 2016 Oct;32(10):1246.e1-e6.
  16. Ying J, Xiang W, Qiu Y, Zeng X. Risk of metabolic syndrome in patients with lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Aug 21;15(8):e0238005.
  17. Ertem AG, Erdogan M, Koseoglu C, Akoglu G, Ozdemir E, Koseoglu G, et al. Epicardial fat tissue thickness is increased in patients with lichen planus and is linked to inflammation and dyslipidemia. *Rev Port Cardiol.* 2016 Oct;35(10):525-30
  18. Duman H, Dilek N, Değirmenci H, Duman H, Tüfekçi D, Uslu A, et al. Decreased left atrial strain parameters are associated with prolonged total atrial conduction time in lichen planus. *Interv Med Appl Sci.* 2018 Sep;10(3):150-56.
  19. Baykal Selcuk L, Sahin M, Arica DA, Orem A, Karaca Ural Z, Yaylı S. Impairment of myocardial functions and arterial stiffness in patients with lichen planus. *An Bras Dermatol.* 2020 Mar-Apr;95(2):180-86.
  20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97
  21. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-58.
  22. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 15;146(6):483-94.
  23. Fedele S, Sabbah W, Donos N, Porter S, D'Aiuto F. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *Am Heart J.* 2011 Feb;161(2):344-50.
  24. Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J.* 2012 Jan;33(2):183-90.
  25. Nasiri S, Sadeghzadeh-Bazargan A, Robati RM, Haghhighatkhan HR, Younespour S. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular markers in patients with lichen planus: A case-control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Mar-Apr;85(2):138-44.
  26. Ozbagcivan O, Akarsu S, Semiz F, Fetil E. Comparison of serum lipid parameters between patients with classic cutaneous lichen planus and oral lichen planus. *Clin Oral Investig.* 2020 Feb;24(2):719-25.
  27. Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, Eklund C, Seymour GJ, Sugarman PB, et al. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 1999 Jun;44(6):499-507.
  28. Singla R, Ashwini PK, Jayadev B. Lichen Planus and Metabolic Syndrome: Is There a Relation? *Indian Dermatol Online J.* 2019 Aug 28;10(5):555-59.
  29. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2009 Sep;161(3):626-29.
  30. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Martínez MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: a cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Dec 1;13(6):399-404.
  31. Baykal L, Arica DA, Yaylı S, Örem A, Bahadır S, Altun E, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Oct;16(5):439-45.
  32. Lai YC, Yew YW, Schwartz RA. Lichen planus and dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):e295-304.
  33. Özkur E, Uğur E, Altunay İK. Dyslipidemia in Lichen Planus: A Case-control Study. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Mar 25;54(1):62-6.
  34. Bastos AS, Leite AR, Spin-Neto R, Nassar PO, Massucato EM, Orrico SR. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):100-5.
  35. Atefi N, Majedi M, Peyghambari S, Ghourchian S. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus. *Med J Islam Repub Iran.* 2012 Feb;26(1):22-6.
  36. Barbosa NG, Silveira ÉJ, Lima EN, Oliveira PT, Soares MS, de Medeiros AM. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol.* 2015 Jan;54(1):e1-6.
  37. Mostafa B, Ahmed E. Prevalence of oral lichen planus among a sample of the Egyptian population. *J Clin Exp Dent.* 2015 Feb 1;7(1):e7-12.

38. Otero Rey EM, Yáñez-Busto A, Rosa Henriques IF, López-López J, Blanco-Carrión A. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019 Jul;25(5):1253-64.
39. Yaman M, Arslan U, Beton O, Asarcıklı LD, Aksakal A, Dogdu O. Atrial Electromechanical Coupling in Patients with Lichen Planus. *Korean Circ J.* 2016 Jul;46(4):530-35.
40. Giollo A, Farina N, Cioffi G, Ognibeni F, Dalbeni A, Orsolini G, et al. Concentric left ventricular remodelling is associated with subclinical systolic dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2020 Sep;49(5):389-96.