

## Liken Planusla İlişkili Hastalıklar

Uzm. Dr. Belma Türsen,<sup>1</sup> Prof. Dr. Ümit Türsen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü, Mersin

<sup>2</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, 33079, Mersin E-posta: utursen@mersin.edu.tr

### Özet

#### Liken Planusla İlişkili Hastalıklar

Liken planus kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz ve postviral kronik aktif hepatit gibi karaciğer hastalıklarıyla ilişkili olarak gözlenebilmektedir. Primer biliyer sirozla ilişkisi D-penisilamin tedavisiyle ilişkili olarak liken planus aktivasyonu şeklinde gözlenmektedir. Liken planusun gelişiminin enfeksiyonla ilişkisi yıllar boyunca tekrar tekrar bakılmıştır. Sifiliz, herpes simpleks virus-2, HIV, amebiyasis, ve kronik mesane enfeksiyonlarıyla liken planus ilişkisi bildirilmiştir. Son zamanlarda kronik viral hastalıklardan HCV'nin liken planusu tetiklediği gözlenmiştir. Liken planusun diyabet, otoimmün hastalıklar ve iç organ maligniteleriyle ilişkisi konusunda kanıt bulunmamaktadır. Şiddetli eroziv gingivit ve stomatit ile birlikte liken planus histopatolojik görünümü veren durum paranoplastik pemfigus olgularıdır. Türkiye gibi yüksek HCV prevalansı olan ülkelerde liken planuslu hastaların HCV taramasından geçirilmesi endike gibi görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Liken planus, endokrin, ilişkili, HCV

### Abstract

#### Lichen Planus Related Diseases

Lichen planus is seen with increased frequency in association with liver diseases such as chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and postviral chronic active hepatitis. The association with primary biliary cirrhosis is observed regardless of treatment with D-penicillamine, a drug that may cause an exacerbation of lichen planus. The role of infection in development of lichen planus has been repeatedly raised over the years. Association of lichen planus with syphilis, herpes simplex virus 2, HIV, amebiasis and chronic bladder infections has been reported. Recently, a more widespread and chronic viral disease, hepatitis C virus (HCV) has been implicated in triggering lichen planus. There is no evidence link lichen planus to diabetes mellitus, autoimmune diseases, nor internal malignancies. Cases of severe erosive gingivitis and stomatitis with histological appearance of lichen planus in association with internal malignancies may represent cases of paraneoplastic pemphigus. The routine HCV testing of patients with lichen planus is indicated in areas of high HCV prevalence like Turkey.

**Key Words:** Lichen planus, endocrine, association, HCV

### Giriş

Liken planus pembe-mor renkli, düzgün yüzeyli, köşeli, kepekli, şiddetli kaşıntılı papül ve plaklarla karakterize eritemli-skuamli hastalıklardan biridir. Bugün için etyopatogenezi bilinmemesine karşın, histopatolojik olarak Langerhans hücre sayısı ve T lenfositlerde artış gözlemlendiği, graft-versus host hastalığı ile ilişkili olarak oluşabileceği ve dolaşımda otoantikor tespit edilebildiğinden dolayı immün bağımlı patogenezi olduğu düşünülmektedir. Dermoe-pidermal pembe-mor papül ve plaklar üzerinde hipergranüloz nedeniyle oluştuğu düşünülen Wickham çizgileri gözlenmektedir. Oral mukozaya tutulumu olguların 1/3 kadarında, özellikle eğrelti otu manzarasına benzer retiküler görünümde ortaya çı-

kabilmektedir. Tırnak tutulumu özellikle longitudinal oluklanma ve pterijyum oluşumu gibi belirtilerle %10 kadar olguda gözlenebilmektedir. Saçlı derideki lezyonlar skatrisyel alopesiye neden olabilmektedir. Morfolojik varyantları arasında hipertrofik form, liken planus verrukosus olarak bilinip skuamöz hücreli kanser gelişme riski taşıyabilmektedir. Özellikle saçlı deride sikatrisli alopesiye yol açan folliküler liken planus varyantı da bulunmaktadır. Vezikülobüllöz, atrofik, aktinik, annuler, eroziv-ülser, pigmente, liken planus-lupus eritematozus overlap sendromu, liken planus pemfigoides varyantları da tanımlanmıştır. Oral liken planus lezyonları retiküler görünüm dışında, atrofik, büllöz ve eroziv formlarda da ortaya çıkabilir. Özellikle eroziv formu jingivit, ülser ve skuamöz hücreli karsinom gelişimine

yol açabilmektedir. Oral liken planuslu olguların %25 kadarında vulva ve vajina, nadiren özefagus, konjunktiva, mesane mukozası tutulumu da saptanabilmektedir. Genital liken planus erkeklerde sık olup, özellikle glans peniste ve annuler lezyon şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Kadınlarda genital lezyonlar üretral stenoz ve disparoniye neden olabilir. Oral liken planuslu kadınlarda %50'den fazla vulvar tutulum olabilir ve bu yüzden genital mukoza muayenesi önerilmektedir. Ayrıca liken planuslu hastalar mantar, sifiliz, HIV, tüberküloz, HBV gibi viral hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle HCV ile ilişkisi üzerinde yoğunlaşmış olup, metaanalizlerde Asya ve Avrupa ülkelerindeki liken planuslu hastalarda tarama yapılması gerekliliği üzerine yoğunlaşmıştır. Psikolojik stresin yanı sıra, belli HLA gruplarında sık gözlenmesi genetik yatkınlığı da düşündürmektedir. Beta-bloker, altın, antimalaryal, arsenik, streptomisin, D-penisilamin, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri, parafenilen diamin deriveleri ve civa gibi ilaçlarla liken planus benzeri lezyonlar gelişebilmektedir. Nimesulid ile tetiklenen fotolikenoid erupsiyon gelişmiş bir olgu tarafımızca bildirilmiştir. Bugüne kadar kan şekeri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, otoantikörler, HCV veya HBV gibi viral antikör düzeyleri gibi bir çok parametre liken planuslu hastalarda araştırılmış olup, sadece HCV enfeksiyonu birlikteliğinin anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu derlemede liken planusla ilişkili hastalıkların varlığı konusunda yapılmış çalışma ve olgu sunularına kısaca değinilecektir (1-4).

### Liken Planusla İlişkili Durumlar

Kronik aktif hepatit, özellikle D-penisilamin kullanımıyla ilişkili olduğu düşünülen primer biliyer siroz ve postviral hepatitle liken planus birlikteliği tanımlanmıştır. Otoimmün hastalık olduğu düşünülen liken planuslu hastalarda ülseratif kolit, alopesi areata, vitiligo, Dühring hastalığı, dermatomiyozit, morfea, liken sklerosus et atrofikus, sistemik lupus eritematosus, pemfigus vulgaris, timoma, miyastenya gravis, hipo-?-globulinemi ve romatoid artrit birlikteliği gözlenebilmektedir. Ayrıca liken planusta bazı endokrinopati birliktelikleri ve bunu üzerine

yapılmış hormon ve lipid profili çalışmaları literatürde bulunmaktadır (Tablo 1) (4).

### Diyabet ve Liken Planus İlişkisi

İlk kez oral liken planuslu bir hastada diyabet ve arteriyel hipertansiyon varlığı, 1963 yılında Buenos Aires' te yapılan Dermatoloji Kongresinde bildiri olarak, 1966 yılında ise makale olarak Grinspan tarafından bildirilmiştir (5). Grupper ve Avul 1965 yılında bu triadı Grinspan sendromu şeklinde tanımlamıştır. Bu sıralar Jolly, Powell, Howell ve Rick de hipertansiyon-diyabet-eroziv liken planus birlikteliği olan olgular göstermiştir (6). Bunu takip eden 1968 yılında Dinsdale oral antidiyabetik olan klorpropamid kullanımıyla gelişen likenoid erupsiyonlu bir olgu sunusu yapmıştır (7). Powell 1974 yılında liken planuslu olgularda oral glukoz tolerans testi uygulayıp, anormallik gözlemiştir. Bu bulgulardan dolayı oral eroziv liken planus, diyabet ve arteriyel hipertansiyonun birlikteliği Grinspan sendromu olarak literatürde tanımlanması önerilmiştir (8). Ancak 1990 yılında Lamey, Grinspan sendromlu olguların genellikle antidiyabetik veya antihipertansif kullandığını ve bu olguların likenoid ilaç erupsiyonlu olgular olduğunu belirtmiştir. Tanımladıkları 3 olguda da oral liken planus-diyabet-hipertansiyon triadının olmasına karşın tüm olgular antidiyabetik ve antihipertansif ilaçlar kullandıkları için bu durumu düşünmüşlerdir. Grinspan sendromunun iyatrojenik bir liken planus tablosu olduğunu öne sürmüşlerdir (9). Lozada-Nur ve Christensen ise liken planuslularda diyabet sıklığının artmadığını tespit etmiştir (6,10). Lundström 1983 yılında 40 oral liken planuslu hastada diyabet sıklığını %15 oranında tespit ederken, kontrol grubunda %3 olarak düşük sıklıkta bulmuştur (11). Halevy ve ark 52 liken planuslu hastada %36 oranında glukoz tolerans testi bozukluğu tespit etmişlerdir (12). Nigam ve ark ise 1987 yılında 56 liken planuslu hastanın %30' unda glukoz tolerans testi bozukluğu tespit etmiştir (13). Conte ise 1990 yılında 200 liken planuslu hastada %8 oranında diyabet, %10 oranında ise karaciğer hastalığı varlığını bulmuş ve toplumdaki sıklığıyla eşit olduğunu tespit etmiştir (14). Bagan 2 ayrı çalışmasında özellikle atrofik ve eroziv liken planuslu hastalarda diyabet sıklığının istatistiksel anlamlı olmadan yüksek olduğunu tespit etmiştir (15,16). Borg-helli ise 1993 yılında 729 diyabetli hastada oral liken planus sıklığını %0.55 oranında tespit ederek, normal

populasyonla aynı düzeyde bulmuştur (17). Margot ise 1995 yılında 273 diyabetli hastada özellikle anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullanan hastalarda %4 oranında oral liken planus varlığı tespit ederken, kontrol grubunda %3 oranında tespit etmiş ve anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varmıştır (6). Petrou ise 1998 yılında 139 tip 1 diyabet ve 353 tip 2 diyabet hastasında oral liken planus sıklığını sırasıyla %6 ve %3 olarak tespit etmiştir (18). Romero ise 2002 yılında 62 oral liken planuslu hastada tip 2 diyabet sıklığını %27 olarak bulmuştur (19). Eisen 2002 yılında 723 oral liken planuslu hastada diyabet sıklığını %5 olarak bulurken, hipertansiyon ve artrit gibi diğer kronik hastalık oranını normal populasyonla aynı olarak tespit etmişlerdir (20). Türkiye'den Denli ve ark, 260 liken planuslu hastada diyabet oranını %15 oranında bulurken, kontrol grubunda %7 oranında tespit etmişlerdir (21). Gül ve ark ise 2007 yılında tümü hipotiroidi durumunda bulunan 65 otoimmün tiroid hastası arasında 2 oral liken planuslu olgu olduğunu tespit etmişlerdir. Bu hastaların %60 kadarında fibromiyalji, rekürren aftöz stomatit, osteoartrit, keratokonjunktivitis sikka, kserostomi, karpal tünel sendromu gibi romatolojik hastalıklar olduğunu bulmuşlardır. Liken planus dışında vitiligo, otoimmün hepatit, ülseratif kolit ve inflamatuvar artrit gibi diğer otoimmün hastalıkların varlığını da göstermişlerdir. Laboratuvar analizlerde ise 2 hastada romatoid faktör pozitifliği ve 6 hastada antinükleer antikor pozitifliği saptamışlardır (22). Seyhan ve ark ise, 2007 yılında 30 liken planuslu hasta arasında diyabet sıklığını %26, kontrol grubunda diyabet sıklığını %3 oranında tespit etmişlerdir (23). Atefi ve ark'ı ise 80 liken planuslu hastada %20 oranında diyabet ve %17 oranında bozulmuş açlık glukoz düzeyleri tespit etmiştir (24). Liu ve ark ise 2011 yılında yaptıkları çalışma sonucunda oral liken planus ve tip 2 diyabet varlığında mukozal IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış olup, bundan dolayı hastalıkların kronikleşebileceğini öne sürmüşlerdir (25). Ayrıca literatürde poliglanduler otoimmün sendrom tip 2 ve oral liken planus birlikteliği bildirilmiş olup, Addison hastalığı, otoimmün tiroidit ve tip 2 diyabet birlikteliği olan

ve Schmidt sendromu olarak adlandırılan bu durumun liken planus açısından araştırılabileceği düşünülmüştür. Genellikle liken planusta diyabet görülmesi konusunda ileri sürülen mekanizmalar olarak liken planusta epitelial bazal tabaka hücre yüzey antijen değişikliği sonucu enzim aktiviteleri, karbonhidrat ekspresyonlarında değişiklik ve hormonal ilişkide kesinti, ayrıca diyabette oluşan immunolojik değişikliklerin sonucu liken planus gelişimi gibi değişik hipotezler öne sürülmektedir (26-31).

### Tiroid Hastalığı ve Liken Planus İlişkisi

Literatürde liken planusla ilişkili olarak otoimmün tiroid hastalıklarından özellikle hipotiroidi olguları tanımlanmıştır. Bu olgular otoimmün mekanizmanın her 2 hastalık grubunda görülmesi şeklinde açıklanmıştır (32-34). Chang ve ark ise oral liken planuslu hastalarda antinükleer antikor, anti-tiroglobulin, anti-tiroid mikorozomal antikor seviyelerinin arttığını ve hipotiroidi riskinin de yükseldiğini tespit etmişlerdir (35). Siponen ve ark ise 222 oral liken planuslu olgu arasında hipotiroidizm riskinin %10, kontrol grubunda ise %5 oranında olduğunu bulmuştur (36). Kragelund 172 oral liken planuslu hastada %4 oranında tiroid hastalığı gelişimini gözlemlerken, kontrol grubunda bu oranın %0.6 olduğunu bulmuştur (37). Dreier ise 1477 liken planuslu hasta arasında hipotiroidi sıklığını %10 oranında tespit ederken, kontrol grubunda %6 oranında tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada dislipidemi sıklığının da arttığını, liken planuslu hastalarda %42 olmak üzere dislipidemi geliştiğini ve kontrol grubunda ise bu oranın %37 olduğunu gözlemişlerdir (37). Compilato ve ark ise oral liken planusla otoimmün tiroid hastalığı ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir (38). Kurgansky ve ark ise Turner sendromlu liken planuslu bir hastada diyabet, hipotiroidizm ve irritabl barsak sendromu birlikteliği tanımlamışlardır. Bu hastada oral ve vajinal eroziv likenoid lezyonlarla birlikte nonsikatriyel

**Tablo 1.** Liken Planuslu Hastalarda Taranması Gereken Hastalıklar

1. Araştırılması mutlaka gerekli	HCV enfeksiyonu
2. Araştırılabilir	Açlık kan şekeri, lipid profili, tiroid hormonları, karaciğer fonksiyon testleri
3. Araştırılması şüpheli	Otoantikor düzeyleri, HBV enfeksiyonu, sifiliz serolojisi, HIV, HSV, malignite taraması, mantar enfeksiyonu taraması

alopesi mevcut olup, topikal tedavilerle birlikte PUVA tedavisi sonucu tamamen lezyonları gerilemiştir (29). Cottoni ve ark ise liken planuslu bir hastada anti-karaciğer-böbrek mikrozom antikoru pozitif olan kronik aktif hepatit ve hipertiroidili bir olgu tanımlamışlardır (32). Patrone ve ark ise liken planuslu bir hastada hem vitiligo, hem diyabet, hem de tiroid hastalığı bulunduğunu tespit etmişlerdir (33). Muzio ve ark ise 105 oral liken planuslu hastada Hashimoto tiroiditi taraması yapmışlar ve hastaların %14.3'ünde Hashimoto tiroiditi tespit ederken, bu oranın normal popülasyonda %1 olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar dolaşımdaki tiroid otoantikörlerinin oral mukozada veya deride organ-spesifik immün yanıtı tetikleyip liken planusa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Asemptomatik kronik otoimmün tiroidit sıklığı özellikle 40 yaş üzeri bayanlarda sık olduğundan dolayı oral liken planuslu hastaların tiroid disfonksiyonu açısından taranmasının mantıklı olabileceği sonucuna varmışlardır (34).

### HCV İnfeksiyonu ile Liken Planus İlişkisi

HCV infeksiyonu prevalansı Güney Avrupa'da yapılan 517 hastalık 4 ayrı çalışmada %16-20 oranında bulunmuştur. Kuzey Avrupa ve Birleşik Devletler'de yapılan çalışmalarda ise HCV infeksiyonu ile liken planus ilişkisi tespit edilememiştir. HCV genotiplerinin belli coğrafyalarda gözlenmesi, hastalık kontrolünde genetik faktörlerin etkisi nedeniyle sonuçlarda farklılık gözlenebilmektedir. Son zamanlarda hepatit B aşılmasını takiben gelişen liken planus benzeri döküntüler de tanımlanmaktadır. Özellikle HCV infeksiyonu açısından endemik ülkelerde HCV infeksiyonu taraması veya en azından karaciğer fonksiyon testlerinin bakılması ve patolojik durum varlığında HCV antikörlerinin bakılması önerilmektedir (39,40).

### İlaç Kullanımı ile Liken Planus İlişkisi

Oral liken planus ve oral likenoid ilaç reaksiyonları genellikle benzer klinik ve histopatolojik özellik vermektedir. Oral likenoid ilaç reaksiyonları özellikle antihipertansif ilaçlar, oral hipoglisemikler, antimalaryaller, altın tuzları ve penisilamin ile ortaya çıkabilmektedir. Oral mukozada beyaz çizgilenmeler,

eritematöz ve erozif alanlar şeklinde gözlenmektedir. İlaçın kesilmesi ve topikal steroidlerle genellikle düzelmektedir (41).

### Kardiyovasküler Hastalıkla Liken Planus İlişkisi

Kronik inflamatuvar hastalıklar kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırabilmektedir. Bazı çalışmalarda liken planuslu hastalarda dislipidemi riskinde artma saptanmıştır. Arias-Santiago ve ark ise liken planuslu hastalarda lipid değerlerinin yanı sıra glukoz ve kan şekeri düzeylerini de araştırmıştır. Tanı koydukları 100 liken planuslu hasta ve 100 kontrol grubunda dislipidemi araştırdıklarında dislipidemi sıklığının hasta grubunda anlamlı olarak fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Glukoz düzeyleri, abdominal obezite ve kan basıncı seviyeleri arasında fark ise saptamamışlardır. Liken planuslu hastalarda C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen düzeylerini ise yüksek olarak değerlendirmişlerdir. Sonuçta liken planustaki kronik inflamasyon dislipidemi olarak kendini göstermektedir. Liken planuslu hastalarda lipid seviyelerini taramanın kardiyovasküler hastalık riski açısından önleyici tedavi başlamak açısından faydalı olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı araştırmacılar 80 liken planuslu hastada yaptıkları çalışmada trigliserit, total kolesterol, LDL-kolesterol düzeylerinin kontrole göre yüksek, HDL-kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Kardiyovasküler hastalık riski açısından erken dönemde başlanan lipid düşürücü ajanların bu hastalarda önemli olabileceğini düşünmüşlerdir (42,43). Dreihier ve ark ise 1477 liken planuslu hastada dislipidemi sıklığının fazla olduğunu, bu durumun yaş, cinsiyet, sigara içme, hipotirodizm, diyabet, hipertansiyon, sosyoekonomik durum ve obezite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (37).

### Malignite ile Liken Planus İlişkisi

Özellikle oral liken planusta skuamöz hücreli kanser gelişme riski bulunmaktadır ve bu riskin %0-12.5 arasında değişebildiği değişik yayınlarda bildirilmektedir (44). Bombeccari ve ark 7 yıllık bir çalışmada 327 oral liken planuslu hastanın 8 tanesinde skuamöz hücreli kanser geliştiğini ve kadınlarda daha sık

gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Oral liken planuslu hastaların kanser gelişme riski açısından yakından takip edilmeleri gerektiğini ileri sürmüşlerdir (45). Bardellini ve ark ise 204 oral liken planuslu hastada %0.98 oranında oral skuamöz hücreli kanser geliştiğini gözlemişlerdir. Bu hastaların ömür boyu bu risk açısından takip edilmeleri gerektiğini belirtmişlerdir (46). Eisen ise 723 oral liken planuslu hastada %0.8 oranında özellikle eroziv ve eritematöz liken lezyonları üzerinde skuamöz hücreli kanser gelişimini 8 yıla varan takiplerde gözlemişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bu çalışma sonucunda, İtalya ve Japon liken planuslu hastaların tersine Amerikalı hastalar için rutin HCV taraması yapılmasına gerek olmadığı da ileri sürülmüştür (20). Xue ve ark 40 yıl boyunca 674 Çinli oral liken planuslu olguyu takip edip, hastalarda diyabet, kardiyovasküler hastalık, sigara ve alkol kullanma riskinin artmadığı, sadece 4 hastada malignite gelişimi saptandığını gözlemişlerdir (47). Lozada-Nur ve Miranda'nın oral liken planuslu serisinde ise %1.2 oranında oral kanser gelişme riski tespit edilmiş ve en az yılda bir kez bu açıdan hastaların takip edilmesi önerilmiştir (10). Bornstein ve ark ise 145 oral liken planuslu hastanın 6 yıllık takibinde 4 hastada malignite gelişimi izlemiş ve %2.8 oranında gelişme riski tespit etmişlerdir (48). Shi ve ark ise 9 malignite gelişmiş oral liken planuslu hastada podoplanin ve ATP-bağlayıcı kaset G2 alt ailesi (ABCG2) ekspresyonlarının arttığını, malign tranformasyon riski açısından oral liken planuslu hastalarda biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (49).

## Sonuç

Özellikle liken planus konusunda Avrupa ve Çin gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda HCV birlikteliğinin normal popülasyondan anlamlı olarak fazla olduğu gözlenmektedir. Bazı yazarlar HCV taramasında önce, karaciğer fonksiyon testlerinin bakılmasını ve anormallik saptanırsa HCV serolojisinin istenmesini önermektedirler. Kanıta dayalı tıp çalışmalarına göre liken planuslu hastalarda diyabet, hiperlipidemi, hipotiroidi sıklığının artışı konusu şüphelidir. Hekim kendi inisiyatifine göre, en azından başladığı steroid gibi ilaçların yan etkilerini takip açısından bu tetkikleri isteyebileceği öne sürülebilir.

Oral liken planusta skuamöz hücreli kanser gibi malignite gelişme riski %1' den azdır. Sık sık biyopsi alınması hem hasta hem de hekim açısından istenmeyen bir durumdur. Ancak şüpheli ve gerilemeyen oral erode-ülser lezyon varlığında patolojik inceleme düşünülebilir. Bu hastaların en az yılda bir kez de detaylı muayenesi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Tursen U, Oz O, İkizoglu G, Kaya Tİ, Dusmez D. A case of lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome with eyelid involvement. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 244-6.
2. Tursen U, Kaya Tİ, Kokturk A, Dusmez D. Lichenoid photodermatitis associated with nimesulide. *Int J Dermatol* 2001; 40: 767-8.
3. Tursen U, Api H, Kaya Tİ, İkizoglu G. Treatment of lichen planopilaris with mycophenolate mofetil. *Dermatol Online J* 2004; 10: 24.
4. Tursen U. Dermatolojide İpuçları. 1. Baskı, Akademisyen Tıp Kitapevi, Ankara, 2014; 365-84.
5. Grinspan D, Diaz J, Villapol LO, Schneiderman J, Berdichesky R, Palése D, Faerman J. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1966; 73:898-9.
6. Colella G, Itro A, Corvo G. A case of a carcinoma arising in lichen planus in a subject with diabetes mellitus and arterial hypertension (Grinspan's syndrome). *Minerva Stomatol* 1992; 41:417-20.
7. Dinsdale RC, Ormerod TP, Walker AE. Lichenoid eruption due to chlorpropamide. *Br Med J* 1968; 1:100.
8. Powell SM, Ellis JP, Ryan TJ, Vickers HR. Glucose tolerance in lichen planus. *Br J Dermatol* 1974; 91:73-5.
9. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Med Oral Pathol* 1990; 70:184-5.
10. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16:273-7.
11. Lundström İM. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. *İnt J Oral Surg* 1983; 12:147-52.
12. Halevy S, Feuerman EJ. Abnormal glucose tolerance associated with lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1979; 59:167-70.
13. Nigam PK, Sharma L, Agrawal JK, Singh G, Khurana SK. Glucose tolerance studies in lichen planus. *Dermologica* 1987; 175:284-9.
14. Conte A, Inverardi D, Loconsole F, Petruzzellis V, Rantuccio F. A retrospective study of 200 cases of lichen. *G Ital Dermatol Venereol* 1990; 125:85-9.

15. Bagan JV, Donat JS, Penarrocha M, Milián MA, Sanchis JM. Oral lichen planus and diabetes mellitus. A clinico-pathological study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1993; 36:3-6.
16. Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50:116-8.
17. Borghelli RF, Pettinari IL, Chuchurru JA, Stirparo MA. Oral lichen planus in patients with diabetes. An epidemiologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75:498-500.
18. Petrou-Amerikanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D, Papanayotou P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998; 4:37-40.
19. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral* 2002; 7:121-9.
20. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:207-14.
21. Denli YG, Durdu M, Karakas M. Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Cukurova region. *J Dermatol* 2004; 31:293-8.
22. Gul U, Gonul M, Kaya İ, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2009; 19:221-3.
23. Seyhan M, Ozcan H, Sahin İ, Bayram N, Karıncaoğlu Y. High prevalence of glucose metabolism disturbance in patients with lichen planus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:198-202.
24. Atefi N, Majedi M, Peyghambari S, Ghourchian S. Prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting blood glucose in patients with Lichen Planus. *Med J Islam Repub Iran* 2012; 26:22-6.
25. Liu Y, Jin JQ, Yuan ZF, Liu XS, Cao J, Guo XH, Liu HW. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in saliva of patients with type 2 diabetes mellitus and oral lichen planus. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2011; 43:596-9.
26. Lowe NJ, Cudworth AG, Clough SA, Bullen MF. Carbohydrate metabolism in lichen planus. *Br J Dermatol* 1976; 95:9-12.
27. Smith MJ. Oral lichen planus and diabetes mellitus: a possible association. *J Oral Med* 1977; 32:110-2.
28. Jolly M. Lichen planus and its association with diabetes mellitus. *Med J Aust* 1972; 1:990-2.
29. Kurgansky D, Burnett JW. Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies. *Cutis* 1994; 54:108-10.
30. Howell FV, Rick GM. Oral lichen planus and diabetes: a potential syndrome. *J Calif Dent Assoc* 1973; 1:58-9.
31. Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007; 27: 575-7.
32. Cottoni F, Tedde G, Solinas A, Deplano A. Lichen planus associated with anti-liver-kidney microsome-positive chronic active hepatitis and hyperthyroidism. *Arch Dermatol* 1991; 127:1730-1.
33. Patrone P, Ricci G, Andriani GC, Patrizi A. A case of lichen ruber planus associated with vitiligo, diabetes mellitus and thyroid goiter. *G Ital Dermatol Venereol* 1985; 120:133-5.
34. Muzio LL, Santarelli A, Campisi G, Lacaita MG, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found *Clin Oral Invest* 2013; 17:333-6.
35. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:48-54.
36. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110:319-24.
37. Dreiherr J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: a case-control study. *Br J Dermatol* 2009; 161:626-9.
38. Compilato D, Paderni C, Di Fede O, Gulotta G, Campisi G. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study: "A different finding from a Mediterranean area". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111:12-3.
39. Ladizinski B, Federman DG. Lichen planus and abnormal transaminases: a clue to hepatitis C infection. *Conn Med* 2013; 77:153.
40. Hsiao L, Yoshinaga A, Ono T. Drug-induced bullous lichen planus in a patient with diabetes mellitus and liver disease. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:103-5.
41. Kaomongkolgit R. Oral lichenoid drug reaction associated with antihypertensive and hypoglycemic drugs. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:73-5.
42. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, Mellado VG, Naranjo-Sintes R. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med* 2011; 124:543-8.
43. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, Girón-Prieto MS, Gutiérrez-Salmerón MT, García-Mellado V, Cutando A, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1398-401.
44. Georgakopoulou EA, Troupis TG, Troupis G, Gorgoulis VG. Update of the cancer-associated molecular mechanisms in oral lichen planus, a disease with possible premalignant nature. *J BUON* 2011; 16:613-6.
45. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112:328-34.

- 
46. Bardellini E, Amadori F, Flocchini P, Bonadeo S, Majorana A. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. *Acta Odontol Scand* 2013; 71:834-40.
47. Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 467-72.
48. Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int* 2006; 37:261-71.
49. Shi P, Liu W, Zhou ZT, He QB, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:844-9.