



**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİKEN PLANUS TANILI HASTALARDA YAMA TESTİ**  
**SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cemile KARABAŞ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**DOÇ. DR. GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ**

**VAN-2021**

**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**LİKEN PLANUS TANILI HASTALARDA YAMA TESTİ**  
**SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cemile KARABAŞ**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**DOÇ. DR. GÖKNUR ÖZAYDIN YAVUZ**

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Fonu Başkanlığı tarafından **TTU-2019-8567** no'lu proje olarak desteklenmiştir.

**VAN-2021**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ'ye, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez çalışmamda destek sağlayan tez danışman hocam Doç. Dr. Göknur ÖZAYDIN YAVUZ'a, tez çalışmam sırasında ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan değerli hocalarım Doç. Dr. İbrahim Halil YAVUZ ve Prof. Dr. Hatice UCE ÖZKOL'a,

Hastalara yama testi uygulanmasında büyük emek sarfeden klinik çalışmamız Mehtap ALTUNTAŐ'a,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi; Dr. Öğr. Üyesi Sadi ELASAN'a,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım ve tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen asistan doktor arkadaşlarıma ve diğer klinik çalışanlarıma,

Hayatımın her döneminde desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

**Dr.Cemile KARABAŞ**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Liken planus deriyi, mukoza ve tırnakları etkileyen, etiyojisi bilinmeyen sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Metal alerjilerinin, liken planus gelişiminde rol oynadığı, özellikle oral liken planusta gösterilmiştir. Bu çalışmada liken planus tanımlı hastalarda ve kontrol grubunda, standart seri yama testinin pozitiflik yüzdeleri ve en sık pozitif reaksiyon tespit edilen alerjenlerin karşılaştırılması ve alerjenlerin hastalık etiyojisinde rol oynayıp oynamadığının saptanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, anamnez, dermatolojik muayene ve histopatolojik değerlendirme sonucunda liken planus tanısı alan 53 hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 54 kişilik kontrol grubu dahil edildi. Tüm hasta ve kontrol grubuna Avrupa standart seri içerisindeki 20 alerjen ile yama testi uygulandı.

**Bulgular:** Yama testi ile hasta grubunun 9'unda (%16.98), kontrol grubunun 11'inde (%20.37) en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. Yama testindeki pozitif reaksiyon oranları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0,393$ ). Liken planus grubunda en sık pozitif reaksiyon saptanan alerjenler metilizotiazolinon ( $n=3$ , %5.66), merkaptobenzotiazol ( $n=3$ , %5.66) idi. Kontrol grubunda en sık pozitif reaksiyon saptanan alerjen metilizotiazolinon ( $n=5$ , %9.25) idi.

**Sonuç:** Çoğunlukla dental seri yama testleriyle anlamlı pozitiflik oranları saptayan çalışmalar olsa da Avrupa standart seri ile yaptığımız çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu, yama testindeki pozitif reaksiyon oranları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Elde edilen sonuçlarla, liken planusun etiyojisinde alerjenlerin rolünü saptama konusunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kontakt alerjen, liken planus, yama testi

## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Lichen planus is a common inflammatory disease of unknown etiology that affects the skin, mucous membranes and nails. It has been shown that metal allergies play a role in the development of lichen planus, especially in oral lichen planus. In this study, it was aimed to compare the positivity percentages of the standard serial patch test and the allergens with the most common positive reaction in patients with lichen planus and the control group, and to determine whether allergens play a role in the etiology of the disease.

**Materials and Methods:** The study included 53 patients who applied to Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereal Diseases, and were diagnosed with lichen planus as a result of anamnesis, dermatological examination and histopathological evaluation, and a control group of 54 healthy volunteers. Patch test was applied to all patient and control groups with 20 allergens in the European standard series.

**Results:** With the patch test, positive reactions to at least one substance were detected in 9 (16.98%) of the patient group and 11 (20.37%) of the control group. When the positive reaction rates in the patch test were compared, no significant difference was found between the groups ( $p=0.393$ ). The most common allergens with positive reactions in the lichen planus group were methylisothiazolinone ( $n=3$ , 5.66%), mercaptobenzothiazole ( $n=3$ , 5.66%). The most common allergen with positive reaction in the control group was methylisothiazolinone ( $n=5$ , 9.25%).

**Conclusion:** Although there are studies that mostly found significant positivity rates with dental series patch tests, in our study with the European standard series, when the patient group and the control group were compared in terms of positive reaction rates in the patch test, no significant difference was found between the groups. With the results obtained, additional studies are needed to determine the role of allergens in the etiology of lichen planus.

**Key words:** Contact Allergen, lichen planus, patch test

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
TABLOLAR DİZİNİ .....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
KISALTMALAR .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Liken Planus .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Tarihçe .....	2
2.1.3. Epidemiyoloji .....	2
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez .....	3
2.1.5. Klinik Bulgular .....	6
2.1.5.1. Klasik Kutanöz Liken Planus .....	6
2.1.5.2. Liken Planus Alt Tipleri .....	7
2.1.5.3. Mukozal Liken Planus .....	12
2.1.5.3.1. Oral Mukoza Tutulumu .....	12
2.1.5.3.2. Ekstraoral Mukozal Tutulum .....	12
2.1.5.4. Liken Planusta Tırnak Tutulumu .....	16
2.1.6. Histopatoloji .....	16
2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	18
2.1.8. Tedavi .....	19
2.1.8.1. Topikal Tedaviler .....	20
2.1.8.1.1. Topikal kortikosteroidler .....	20
2.1.8.1.2. Topikal kalsinörin inhibitörleri .....	21
2.1.8.1.3. Topikal retinoidler .....	22
2.1.8.1.4. Diğer topikal tedaviler .....	22
2.1.8.2. Sistemik Tedaviler .....	23
2.1.8.2.1. Sistemik Kortikosteroid .....	23

2.1.8.2.2. Asitretin .....	23
2.1.8.2.3. Hidroksiklorokin .....	24
2.1.8.2.4. Metotreksat .....	24
2.1.8.2.5. Mikofenolat mofetil.....	24
2.1.8.2.6. Siklosporin.....	25
2.1.8.2.7. Griseofulvin.....	25
2.1.8.2.8. Metronidazol .....	26
2.1.8.2.9. Sülfasalazin .....	26
2.1.8.2.10. Biyolojik ajanlar .....	26
2.1.8.2.11. Düşük moleküler ağırlıklı heparin.....	27
2.1.8.2.12. Talidomid .....	27
2.1.8.2.13. Dapson.....	27
2.1.8.2.14. Fototerapi.....	27
2.1.9. Klinik Seyir ve Prognoz .....	28
2.2. Yama Testi .....	29
2.2.1. Tanım .....	29
2.2.2. Tarihçe .....	29
2.2.3. Yama Testi Endikasyonları.....	30
2.2.4. Yama Testi Kontraendikasyonları .....	30
2.2.5. Testi Etkileyen Durumlar .....	31
2.2.6. Yama Testi Alerjenleri.....	31
2.2.7. Yama Testi Uygulanması.....	33
2.2.8. Yama Testi Değerlendirilmesi .....	34
2.2.9. Yama Testinde Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Reaksiyon .....	36
2.2.10. Test Sonrası Bilgilendirme.....	36
2.2.11. Yama Testi Komplikasyonları .....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>38</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>6.SONUÇLAR.....</b>	<b>54</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>71</b>

<b>Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu .....</b>	<b>71</b>
<b>ÖZGEÇMİŐ .....</b>	<b>73</b>



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Liken planus ayırıcı tanısı.....	19
<b>Tablo 2.</b> 2008 yılı revizyonuna göre Avrupa standart (baseline) yama testi serisi .....	31
<b>Tablo 3.</b> Yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi .....	35
<b>Tablo 4.</b> Yama testinde yanlış pozitif ve yanlış negatif reaksiyon sebepleri .....	36
<b>Tablo 5.</b> Çalışmada uygulanan yama testi alerjenleri .....	39
<b>Tablo 6.</b> Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı .....	41
<b>Tablo 7.</b> Hasta ve kontrol grubunda sigara öyküsü ve Hepatit B-C dağılımı .....	42
<b>Tablo 8.</b> Hasta ve kontrol grubundaki yama testi sonuçları.....	44
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve kontrol grubundaki alerjen reaksiyonlarının karşılaştırılması .....	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanımının karşılaştırılması ..... 42
- Şekil 2.** Hasta ve kontrol grubunda HBsAg pozitifliğinin karşılaştırılması ..... 42
- Şekil 3.** Hasta ve kontrol grubunda Anti HCV pozitifliğinin karşılaştırılması ..... 43
- Şekil 4.** Hasta ve kontrol grubunda pozitif reaksiyon saptanan alerjenlerin dağılımı .... 47



## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Angiotensin-converting enzyme
<b>AKD</b>	: Alerjik kontakt dermatit
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>Bcl-2</b>	: B cell lymphoma-2
<b>BP</b>	: Büllöz pemfigoid
<b>BPAG2</b>	: Büllöz pemfigoid antijen 2
<b>CCR5</b>	: C-C chemokin reseptör 5
<b>CXCR3</b>	: C-X-C chemokin reseptör 3
<b>db UVB</b>	: Dar band ultraviyole B
<b>DIF</b>	: Direkt immunfloresan inceleme
<b>DMAH</b>	: Düşük moleküler ağırlıklı heparin
<b>EECDRG</b>	: European Environmental and Contact Dermatitis Research Group
<b>ESCD</b>	: European Society of Contact Dermatitis: Avrupa Kontakt Dermatit Topluluğu
<b>GVHD</b>	: Graft versus host hastalığı
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüs
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüs
<b>HHV</b>	: Human herpes virüs
<b>HLA</b>	: Human lökosit antijen
<b>HPV</b>	: Human papilloma virüsü
<b>ICAM-1</b>	: İnterselüler adezyon molekülü-1
<b>ICDRG</b>	: The International Contact Dermatitis Research Group: Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu
<b>IgA</b>	: İmmunglobülin A
<b>IgG</b>	: İmmunglobülin G
<b>IgM</b>	: İmmunglobülin M
<b>IIF</b>	: İndirekt immunfloresan inceleme
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İLVEN</b>	: İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs
<b>kDa</b>	: Kilo dalton
<b>KS</b>	: Kortikosteroid
<b>LİE</b>	: Likenoid ilaç erüpsiyonu

<b>LP</b>	: Liken planus
<b>LPP</b>	: Liken planopilaris
<b>MHC</b>	: Major histocompatibility complex
<b>NF-kB</b>	: Nükleer faktör-kappa B
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NSAID's</b>	: Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar
<b>OLP</b>	: Oral liken planus
<b>PUVA</b>	: Psoralen ile ultraviyole A
<b>PUVASOL</b>	: Psoralen ve solar ultraviyole-A
<b>SCC</b>	: Skuamöz hücreli karsinom
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>TGA</b>	: Antitiroglobülin
<b>Th</b>	: T helper
<b>TMA</b>	: Antitiroid mikrozomal otoantikorları
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
<b>T.R.U.E.®</b>	: Thin Layer Rapid Use Epicutaneous Patch Test
<b>TTV</b>	: Torque tenovirüs
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VZV</b>	: Varisella zoster virüs

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Liken planus (LP) deriyi, mukoza ve tırnakları etkileyen, etiyojisi bilinmeyen sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır (1). Liken planusun kesin nedeni hala belirsizdir ancak çalışmalar genetik faktörlerle (kutanöz liken planusta antijen HLA DR1 varlığı) otoimmün mekanizmalarla (alopesi areata ve ülseratif kolit gibi otoimmün bozukluklarla ilişkisi) veya viral enfeksiyonlarla (HCV seropozitif hastalarda liken planus gelişim oranı 2,5-4,5 kat daha yüksektir) etkileşimini ortaya koymaktadır (2). Metal alerjileri, LP'nin gelişiminde, özellikle oral LP'de (OLP) de gösterilmiştir (1).

Yama testi, alerjik kontakt dermatit (AKD) tanısını doğrulayan ve kontakt alerjinin sebebini tespit etmemize yarayan önemli bir tanısal metottur. Şüpheli kontakt alerjenleri lezyonsuz deriye irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonda ve sürede uygulayarak ekzematöz reaksiyonlar oluşturmak hedeflenir. Günlük hayatta en sık karşılaşılan kontakt alerjenlerin biraraya getirilerek oluşturulduğu standart test serileri bulunmaktadır. Standart seriler haricinde hastanın mesleği ve klinik tablosuyla uyumlu diğer özel yama testi serileri de (dental, kozmetik, ilaç, giyim vs.) kullanılabilir. Yama testi, çoğunlukla AKD tanılı olgularda uygulanmakta ancak diğer dermatolojik hastalıklarda da kontakt duyarlılığın tespit edilmesinde tanısal önem taşımaktadır (3).

Bu çalışmada liken planus tanılı hastalarda, standart seri yama testinin pozitiflik yüzdeleri ile en sık pozitif reaksiyon tespit edilen alerjenlerin karşılaştırılması ve alerjenlerin hastalık etiyojisinde rol oynayıp oynamadığının saptanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Liken Planus

#### 2.1.1.Tanım

Liken planus deriyi, mukoza ve tırnakları etkileyen, etiyojisi bilinmeyen sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır (1). LP, Yunanca “Leichen” = ağaç yosunu ve Latince “planus” = yassı / düz kelimelerinden türemiştir. Lezyonlar “pruritik, purple (mor), poligonal, planar (düz), papul ve plak” olmak üzere Altı ‘P’ şeklinde tanımlanmıştır (4).

#### 2.1.2. Tarihçe

Hebra tarafından daha önce liken ruber olarak isimlendirilen hastalık, ilk olarak 1869 yılında Erasmus Wilson tarafından liken planus olarak tanımlanmıştır (4, 5). Daha sonra OLP lezyonları Dr. Georges Thibierge tarafından 1885’te tanımlanmıştır (4). Papüllerin üzerindeki strialar ise 1895’te Wickham tarafından tanımlanmıştır (4, 6).

#### 2.1.3. Epidemiyoloji

LP prevalansı net olarak bilinmemektedir. Tüm dünyadaki prevalansı %0,22 ile %5 arasında değişmektedir (7). OLP insidansı ise %1-4 olarak rapor edilmiştir (4). LP hastalarında mukoza tutulumu % 30-70’tir. LP her yaşta görülebilmekle birlikte başlangıç yaşı genelde 30-60 yaşları arasındadır. Kadın/erkek (K/E) vaka oranını hafif kadın baskınlığı (K/E: 1.2/1) ile bildiren nadir çalışmalar olmakla birlikte cinsiyet arası fark olmadığı kabul edilmektedir. Çocukluk çağında LP nadirdir ve vakaların %1-4’ü pediatrik yaş grubundadır. (8). Çocukluk çağında LP’nin erkeklerde 1.5-2 kat daha sık gözleendiği geniş olgu serilerinde bildirilmiştir (9, 10). Otoimmün hastalıkların aksine gözlenen bu erkek hakimiyeti, LP patogeneğinde bilinmeyen başka mekanizmalar olduğu düşüncesini akla getirmektedir (4). OLP’de kadın baskınlığı vardır ve K/E oranı 1.4-2/1 olarak bildirilmektedir (11, 12). Irksal bir eğilim izlenmemektedir (13). LP genellikle sporadik olmasına karşın çocukluk çağı LP vakalarında %1-4.3 oranında ailesel olgular bildirilmiştir (14). Bu olgularda hastalık daha erken yaşlarda başlama, daha şiddetli ve uzun süreli seyretme eğiliminde olup ataklar daha sık gözlenmektedir.

Oral mukozal tutulumu da daha sık görülmektedir (15).

#### **2.1.4. Etyoloji ve Patogenez**

Hastalığın etyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır (4, 16-18). Bununla birlikte; LP'nin etyolojisinde virüs antijenleri, ilaçlar, kontakt alerjenler, genetik özellikler, kimyasal ajanlar ve stres kaynakları başta olmak üzere pek çok faktörün rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (8, 16, 17, 19, 20).

Patogenezde T hücre aktivasyonunun anahtar rol oynadığı ve LP'nin T-hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hem CD4+ hem de CD8+ T lenfositler LP lezyonlarında bulunmakla birlikte hücrel infiltratın büyük çoğunluğu CD8+ T lenfositlerden oluşmaktadır. Likenoid reaksiyondaki en karakteristik değişiklik olan bazal tabadaki keratinosit apoptozunda CD8+ sitotoksik T lenfositler rol almaktadır. LP'de patolojik sürece katılan inflamatuvar hücreler arasında CD4+ yardımcı T hücreleri ve CD8+ sitotoksik T hücrelerine ek olarak; doğal öldürücü (NK: Natural killer) hücreler ve dendritik hücreler de yer almaktadır (4). Bazal keratinositlerin yüzey antijenlerindeki değişimin ilaçlar veya virüsler gibi çeşitli faktörler tarafından indüklendiği düşünülmektedir (16). Bu sürecin, T hücreleri ve keratinositler tarafından başlatılan C-X-C kemokin reseptör 3 (CXCR3) ve C-C kemokin reseptör 5 (CCR5) aracılı sinyalizasyon yolları aracılığıyla indüklendiği düşünülmektedir (4, 21). Antijenin hedef hücrede (keratinosit) major histocompatibility complex 1 (MHC-1)'e bağlanması, doğrudan CD8 + sitotoksik T hücrelerini aktive eder (22). Patogen T lenfositleri ile bazal keratinositler arasındaki etkileşim, bazal keratinositler tarafından üretilen interlökinler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ile artırılır, T helper 1 (Th-1)'in upregülasyonu bazal keratinositlerde apoptozu başlatır. Liken planusta rol oynayan sitokinler interferon- $\gamma$ , tümör nekroz faktörü- $\alpha$ 'ya (TNF- $\alpha$ ) ek olarak nükleer faktör-kB (NF-kB) bağımlı sitokinlerden interlökin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler ve diğer Fas/Apo-1 ve B cell lymphoma (Bcl-2) gibi apoptoz ile ilişkili moleküllerdir (17). Aktive T hücrelerinde salınan sitokinler inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesini sağlar ve hücrel sitotoksikite ile keratinositler yok edilir (23).

Virüslerin etyopatogenezdeki rolü, (özellikle hepatit C virüsünün muhtemel rolü) liken planus patogenezinde potansiyel rol alan birçok ekzojen antijen arasında

dikkat çekmektedir (18). LP ile HCV arasındaki ilişkinin toplam 64 çalışmadan elde edilen verilerle değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında LP hastalarında kontrol grubuna göre HCV enfeksiyonu varlığının 5.58 kat daha fazla olduğu görülmüştür (4). Bununla birlikte güncel epidemiyolojik bir meta-analizde HCV ve LP arasındaki ilişkinin Doğu ve Güneydoğu Asya, Avrupa, Güney Amerika ve Ortadoğu'da mevcut iken Kuzey Amerika, Afrika ve Güney Asya'da ise olmadığı görülmüştür (24). Hepatit C'nin LP ile ilişkisi belirgin olmasına karşın hepatit B'nin, hepatit B aşısından sonra liken planus tanısı alan nadir olgular dışında liken planus ile ilişkisi gösterilememiştir (25). Hepatit C enfeksiyonu sırasında aşırı salınan kemokin ve sitokinlerin LP'ye neden olduğu düşünülmektedir, ancak aynı durum hepatit B ve hepatit A enfeksiyonları için söz konusu değildir (7). İlk doz Hepatit B aşısı sonrası kutanöz veya mukozal lezyonların ortaya çıkışı birkaç gün ile 5 ay arasında değişebilmektedir. Muhtemel ortaya çıkış mekanizmasının HBV reaktif T hücrelerinin keratinositlerde eksprese edilen epitoplara çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Aşılama takvimi bitmeden LP tanısı alan hastalarda daha şiddetli LP gelişme riski sebebiyle sonraki aşı dozlarının yapılmaması önerilmektedir (26, 27). İnaktif influenza aşısından sonra da LP gelişen olgular bildirilmiştir (26, 28). LP tipleri içerisinde HCV ile en sık birliktelik gösteren OLP'dir (29).

LP patogenezi ile ilişkilendirilen diğer enfeksiyöz ajanlar arasında; İnsan Herpes virüsü Tip-6 ve Tip-7 (HHV-6 ve HHV-7), Torque tenovirüs (TTV), Varisella zoster virüs (VZV) ve İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları yer almaktadır (4, 30-33).

OLP'nin başlaması veya alevlenmesinde birtakım metallere karşı gelişen kontakt allerjinin rol aldığı düşünülmekte olup çoğunlukla sorumlu metaller amalgam (civa), bakır ve altındır. Sorumlu allerjenin tükrükte çözünüp yayılması ile temas bölgesi dışında da mukozal reaksiyon görülebilmektedir. Dental amalgamdaki civaya bağlı olarak OLP gelişen hastaların %87-97'sinde amalgamın uzaklaştırılması sonrası lezyonların kaybolduğu gözlenmekle birlikte vakaların, ancak %28-39'unda amalgam veya inorganik civaya karşı pozitif yama testi tespit edilmiştir. Yama testi negatif olduğu halde amalgamın uzaklaştırılması sonrası düzelme gözlenen hastalarda amalgamın LP patogenezinde iritan bir faktör (Koebner fenomeni yolu ile) olarak da rol oynayabileceği görülmüştür (34-39).

Beta bloker, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID's), metildopa, penisilamin, antimalaryal ilaçlar LP patogeneğinde en sık rol alan ajanlardır (17, 40). Bu ilaçların hastalığın başlamasında ve alevlenmesinde endojen antijen olarak rol oynadıkları düşünülmektedir (17).

LP gelişimi sigara ve stres gibi faktörlerden etkilenebilir (5). Manolache ve ark. tarafından yapılan çalışmada stres ve ruhsal travmaların hastalık için tetikleyici rol oynadığı bildirilmiş, hastaların %67'sinin özgeçmişinde ayrılık, ölüm gibi önemli olaylardan en az biri mevcut iken, kontrol grubunda bu oran %21 olarak gözlenmiştir. Buna benzer başka çalışmalarda da stres, anksiyete ve depresyon ile LP arasında benzer bir ilişki görülmüştür (41-44). Psikiyatrik bozuklukların (anksiyete, depresyon) hastalığın nedeni mi yoksa lezyonlardaki kronik ağrının bir sonucu mu olduğu tartışmalıdır (29, 45).

Liken planus olgularının az bir kısmında eş zamanlı altta yatan malignite varlığı, malignite tarafından tetiklenen bir otoimmün reaksiyon olduğunu düşündürmüş ve paraneoplastik pemfiguslu olgularda görülen likenoid doku reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (46). Kutanöz LP'de skuamöz hücreli karsinom (SCC) ve serviks kanseri; LP pemfigoideste mide kanseri, nöroblastom, lenfosarkom, kraniofarenjiom, pararenal maligniteler; OLP'de ise Castleman tümörü ve timoma arasında ilişki bildirilmiştir. Altta yatan malignitenin tedavi edilmesiyle LP'de gerileme olduğu saptanmıştır (47).

Chung ve arkadaşları, OLP'li olgularda, sağlıklı kontrollere göre, antinükleer antikor (ANA), antitiroglobülin (TGA) ve antitiroid mikrozomal otoantikorları (TMA) da içeren yüksek oranda dolaşan otoantikorların olduğunu saptamıştır (48). LP ile metabolik sendrom arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (49). Tiroid disfonksiyonu ile de OLP ilişkisinin saptandığı çalışmalar bildirilmiştir. Bir çalışmada OLP olgularında özellikle hipotiroidizmin arttığı (50), Çin'de yapılan bir çalışmada ise tiroid otoantikorlarının, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandığı (51), yine başka bir çalışmada ise Hashimoto tiroiditinin anlamlı olarak sık görüldüğü bildirilmiştir (52).

## 2.1.5. Klinik Bulgular

### 2.1.5.1. Klasik Kutanöz Liken Planus

Liken planus, deriyi, mukozayı, kıl foliküllerini ve tırnakları etkileyen, bir hastalıktır (53-55). LP'nin klasik deri lezyonları; kırmızı-mor renkli, yassı, yüzeyleri düz, parlak, keskin sınırlı, poligonal şekilli, birkaç milimetre boyutlarında papüllerdir (4, 8). Bu lezyonların üzerinde genellikle “Wickham stria” olarak bilinen dantelimsi (retiküler), beyaz çizgiler bulunmaktadır. LP için spesifik olan bu ince çizgiler dermoskop yardımıyla ya da lezyon üzerine su veya yağ damlatılıp büyütülerek gözlenebilir (17). Wickham çizgileri histolojik olarak granüler tabakadaki fokal kalınlaşmaları temsil etmektedir (4). LP'nin predileksiyon alanları, üst ve alt ekstremiteler, özellikle bacaklardaki ekstansör yüzeyler, bilekler, önkolun volar yüzü, gövde ve lomber bölgeyi içerir. Genelde yüz tutulmaz. Papüller yaygın ve dağınık ekzematöz görünümde olabilir ya da gruplaşarak daha büyük plaklar oluşturabilir. İntertrijinal bölgelerde görüldüğü zaman klasik morfolojisi kaybolabilir. LP genellikle şiddetli kaşıntı ile seyreder (8). LP oldukça kaşıntılı bir dermatoz olmasına rağmen bazı olgular asemptomatiktir. Kaşıntının şiddeti çoğunlukla tutulumun yaygınlığı ile ilişkilidir ve generalize formda daha şiddetli kaşıntı görülür (56). İlginç olarak yoğun kaşıntı olmasına rağmen ekskoriasyonlar ve impetiginizasyon nadirdir, çünkü hastalar kaşımadan daha çok ovalama eğilimindedir. LP'de Koebner fenomeni pozitifdir. Koebner fenomeni, travmaya uğrayan sağlam deri alanında, travmadan 1-2 hafta sonra travmatize hat boyunca sıklıkla lineer dizilimli yeni lezyonlar ortaya çıkması olarak tanımlanır (8). Sıcak hasarı ve güneş ışığı maruziyetiyle LP lezyonlarında alevlenme görülmesi de benzer mekanizmayla açıklanabilir (57). Liken planus kendi kendini sınırlar, tipik olarak kutanöz lezyonlar ortalama 6 ay – 1 yıl içinde geriler. Hastalık tekrarlama eğilimindedir. Tedavisiz bırakıldığında hipertrofik LP lezyonları uzun yıllar kalabilir (4). Çoğunlukla hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir ve bu koyu tenli kişilerde daha belirgindir. Hipopigmentasyon ve atrofi de nadiren gelişebilir (8).

### 2.1.5.2. Liken Planus Alt Tipleri

Liken planusun alt tipleri; LP lezyonlarının morfolojisi, tutulum bölgesi ve dizilim şekli ile klasik kutanöz LP'den ayrılan, kendilerine özgü özellikleri ile çok çeşitlilik gösteren, sınıflandırma konusunda fikir birliği yapılamayan bir grup LP formudur (8).

**Lineer Liken Planus:** LP'de lineer lezyonlar, travma sonrası veya kaşımaya bağlı (Köbner fenomeni) gelişebilmekle birlikte lineer LP tanımı daha çok spontan olarak meydana gelmiş, genelde Blaschko çizgilerini izleyen lezyonlar için kullanılmaktadır (58). Dağılımı dermatomal olmamasına rağmen bu form "Zosteriform LP" olarak da adlandırılmaktadır (59). Lineer lezyonlar Wolf'un izotopik yanıtı olarak geçirilmiş herpes enfeksiyonunun üzerinde ya da de novo olarak normal deri üzerinde zosteriform şekilde oluşabilir(4, 8). Lineer LP lezyonlarının lineer yerleşmesi dışında klinik ve histopatolojik bulguları liken planus ile aynıdır (60). Tek tek lezyonlar tipik düz papüller olabilir, ancak purpurik papüller, veziküller, hiperkeratotik ve anüler morfolojiler de görülebilir (8). Çocuklarda ve ergenlerde daha sık görülmektedir (8, 59, 61). Ayırıcı tanısı nevus unius lateralis, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs (İLVEN) ve liken striatus, lineer liken nitidus, lineer psoriasis ve lineer Darier-White hastalıkları ile yapılmalıdır (4, 8, 60).

**Anüler Liken Planus:** Hem mukozalarda (özellikle erkek genital bölgesinde) hem de deride (gövde ve ekstremitelerde) sık görülen bir formdur. Predileksiyon alanları gövde, ekstremiteler ve skrotumdur (8). Tüm liken planus olgularının yaklaşık %3-7'sinde ortaya çıkar. Siyah ırkta daha sık gözlenir (62, 63). Klasik LP'den farklı olarak; özellikle genital bölgede yerleşen lezyonlar olmak üzere genellikle kaşıntısızdır (4, 62, 63). LP'nin bu klinik varyantı, tek tek papüllerin halka şeklinde birleşmesiyle veya daha az sıklıkla papülün merkezinden iyileşerek etrafa genişlemesi sonucu ortaya çıkar (64). Anüler kenar hafifçe kabarık ve tipik olarak mor-beyaz renkte izlenmekteyken, merkezi kısmı hiperpigmente ya da deri rengindedir (4, 8, 62, 63). Bazı olgularda regresyon santral atrofi ile sonuçlanabilir (8). Friedman ve Hashimoto, anüler ve merkezi atrofik görünümün inflamatuvar hücrelerin elastolitik aktivitesinden dolayı meydana geldiğini bildirmiştir (65). Ayırıcı tanıda granüloma annülare ve tinea akla gelmelidir (4).

**Hipertrofik Liken Planus:** Simetrik şekilde özellikle pretibial alan ve interfalangeal eklemler üzerinde daha nadiren kollar ve gövdede yerleşen, foliküler belirginleşmenin görüldüğü, verrüköz veya hiperkeratotik yüzeyli, sert, kalın, kırmızı kahverengi ya da mor-gri inflamatuvar plaklar şeklinde kendini gösterir (4, 8, 66). Lezyonlar çok şiddetli kaşıntılıdır ve uzun yıllar sürmektedir (8). Hastalarda çoğunlukla venöz yetmezlik görülür (66, 67). İyileşirken skatrisle ve hipo veya hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir (8, 66-68). Ayırıcı tanıda liken simpleks kronikus, prurigo nodularis ve liken amiloidoz akla gelmelidir (69). Hipertrofik LP zemininde keratoakantom ve uzun dönemde malign transformasyon neticesinde SCC gelişebilmektedir (70-72).

**Atrofik Liken Planus:** Merkezi yüzeyel atrofi odakları gözlenen , beyaz-mavi papül ya da plaklarla karakterize nadir bir LP varyantıdır (4). Genellikle alt ekstremitelerde ortaya çıkar (4, 8). Atrofik LP ayrı bir varyant olabileceği gibi, LP'nin diğer alt tiplerinin (anüler LP, hipertrofik LP gibi) klinik sonlanımı ile de oluşuyor olabilir, bu iki durumun ayırımında zorluk yaşanmaktadır (8, 73). Tanı koymak vücutta klasik LP lezyonlarının olmaması durumunda güçtür (74, 75). Ayırıcı tanıda liken sklerozis ve guttat morfea akla gelmelidir (4, 74, 75).

**Büllöz Liken Planus ve Liken Planus Pemfigoides:** Büllöz LP, çoğunlukla alt ekstremitelerde görülen genelde klasik LP lezyonları üzerinde nadiren de komşuluğundaki normal deri üzerinde bül oluşumu ile karakterize nadir bir LP varyantıdır (76, 77). Büllöz LP; yoğun likenoid infiltrasyonun sonucu olarak daha da büyüyen Max-Joseph aralıkları nedeniyle meydana gelmektedir. Çok sayıda küçük grube veziküller veya bazen büyük gergin büller ortaya çıkar (4, 8). Oral mukozada ağrılı erozyonlara neden olur. Kliniğe yansıyan ayrılma subepidermal alandadır. Liken planus pemfigoides ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (4). Normal deri üzerinde bül oluşumu LP Pemfigoides için daha karakteristik olup bu iki hastalığın ayırımı için direkt immunfloresan inceleme (DIF) ve indirekt immunfloresan inceleme (IIF) yapılması gerekmektedir. Büllöz LP'de DIF ve IIF negatiftir (76, 77). LP pemfigoides'te ise idiopatik büllöz pemfigoidde olduğu gibi 180 kDa BP antijene (BPAG2, Tip 17 kollajene) karşı IgG otoantikörleri oluşması nedeniyle büller meydana gelmektedir (4, 8, 78). LP pemfigoides'te LP'ye ait likenoid infiltrat tarafından bazal tabakada oluşan hasarın, gizli antijenleri ortaya çıkarması (epitop saçılması fenomeni) sonucu

otoantikorların oluşumu subepidermal büllere neden olmaktadır (4, 78, 79). LP pemfigoides kırklı yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir (8, 76, 80). Çoğunlukla idiyopattiktir, ancak kaptopril, ramipril gibi ACE inhibitörleri, antitüberküloz ilaçlar, PUVA tedavisi sonrası ve Çin bitkisel ürünlerinin tüketimi sonrasında da LP pemfigoides geliştiği bildirilmiştir (81, 82).

**Eroziv/Ülseratif Liken Planus:** Kronik ağırlı bül ve ülserlerle birlikte sıklıkla skarların da eşlik ettiği nadir görülen bir LP formudur. En sık ayaklarda, özellikle plantar bölgede ve parmak aralarında gözlenir. Nadiren gövde ve perianal bölgede görülebilmektedir (8). Bu hastalarda sıklıkla şiddetli OLP eşlik etmektedir. Kalıcı tırnak kaybına ve skatrisyel alopesiye yol açabilir (4, 8). Lezyonlar kroniktir ve geç iyileşir. Ülserler oldukça ağırlıdır ve çoğunlukla konvansiyonel tedaviye direnç gösterir (83). Kronik ülseratif lezyonlarda SCC gelişme riski bulunmaktadır (4, 8, 83). Ayırıcı tanıda Kronik paronişi, gram negatif enfeksiyonlar, atrofik ülserler yer alır (4, 8).

**Foliküler Liken Planus:** Liken planopilaris (LPP), liken planusun foliküler tutulumu ile seyreden lenfosit kökenli nadir bir inflamatuvar bozukluktur (84). En sık saçlı deri, aksiller ve inguinal alanlar, sakrum ve ekstremitelerin fleksural kısımlarında foliküler, çoğunlukla keratozik papüller görülmektedir (4, 8, 85). Çoğunlukla verteks tutulumu yapmakla birlikte saçlı deride herhangi bir bölgeyi tutabilir. LPP, foliküler yıkıma ve dolayısıyla da skatrisyel alopesiye neden olur (84). Kadınlarda daha sıktır (8). Saç ekimi ve yüz germe operasyonu sonrası oluşan LPP olguları bildirilmiştir. Liken planopilarisin nadir görülen bir varyantı olan Graham-Little-Picardi sendromu; tipik kutanöz veya mukozal LP lezyonlarıyla birlikte, aksiller/pubik kıllarda skatrisyel olmayan kayıp ve saçlı deride skatrisyel alopesi triadı ile karakterizedir. Frontal fibrozan alopesi ise frontotemporal saç kaybıyla giden, liken planopilarisin postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen, skatrisyel alopesi ile seyreden bir varyantıdır (4, 8, 85). LPP ayırıcı tanısında liken spinulosus; saçlı deride kronik kutanöz lupus eritematozus, androjenetik alopesi, psödopelad de Brocq bulunur (4).

**Liken Planus Pigmentoza:** Baş boyun gibi güneş gören alanlar ve fleksural alanlarda öncesinde eritemin görülmediği, genellikle kaşıntısız veya hafif kaşıntılı hiperpigmente, koyu kahverengi maküllerle karakterizedir (86, 87). Hastalık daha kronik seyirlidir. Tırnak, oral mukoza ve saçlı deri tutumu görülmez. İntertriginöz

bölgeleri (özellikle aksilla) tutan formu ' liken planus pigmentozus inversus' olarak da bilinir (88). Kanwar ve arkadaşları Hintli 124 LPP'li hastanın % 8,9 oranında koltuk altında, % 6,5 oranında derinin sürtünen bölgelerinde, % 3,2 oranında inguinal bölgelerinde tutulum olduğunu ve popliteal bölgenin sıklıkla etkilendiğini bildirmişlerdir(89, 90). Yaygın, perifoliküler, lineer veya zosteriform dağılımın yanı sıra liken planus pigmentosus, Blaschko çizgilerini veya bacaklardaki safenöz varikoz venlerin seyri de takip edebilir (8). LP pigmentozus, liken planusa benzer histopatolojik bulgularla birlikte dermiste belirgin pigment inkontinansı da gösterir (89, 90). Eritema diskromikum perstans (ashy dermatoz), intertrigo ve morfea ile ayırıcı tanıya girer (8).

**Aktinik Liken Planus:** : Periferinde hipopigmente halo ile çevrili hiperpigmente numuler yama ve plaklar ile karakterize nadir bir LP varyantıdır (91, 92). LP'nin koyu tenli bireylerde görülen bir varyantıdır. Lezyonlar çoğunlukla alın, yüz, el dorsumu ve boyun gibi güneşe maruz kalan bölgelerde görülür (93). Klasik form LP'den farklı olarak mukoza ve tırnak tutulumu sık değildir. Annüler, pigmente ve diskromik olmak üzere üç farklı klinik alt tipi tanımlanmış olup en sık annüler tipe rastlanır (94, 95). Hastaların büyük bölümünü çocuklar ve genç erişkinler oluştur (4, 8, 94-97). Cinsiyet ayrımı göstermez (4). Çok şiddetli olgularda bile kaşıntı eşlik etmeyebilir (8).

**Perforan Liken Planus:** Klinik olarak keratotik papüller ve plaklar ile karakterizedir (98). Bu varyantın histopatolojik incelemesinde hiyalin cisimciklerinin transepidermal eliminasyonu görülür (17).

**İnvisible Liken Planus:** Gün ışığında gözle görülür LP lezyonları yoktur. Hastalar kaşıntı şikayetiyle başvurur. Wood ışığı, lezyonları ortaya çıkarabilir. Histopatolojik incelemesinde tipik LP özellikleri görülür (17).

**Akut (Egzantematöz) Liken Planus:** Lezyonlar çoğunlukla geniş dağılım göstermekte ve hızla yayılmaktadırlar. En sık gövde, el bileklerinin iç yüzleri ve ayakların dorsal yüzü tutulur. Literatürde bu forma dair bildiriler muhtemelen Likenoid ilaç erüpsiyonlarını da kapsamaktadır. Genelde kendi kendini sınırlamakta ve 3-9 ay içinde hiperpigmentasyon bırakarak iyileşmektedir (4).

**Eritrodermik Liken Planus:** Çok nadir bildirilmiş bir alt tiptir. Vücut yüzey alanının geniş kısmında (>%80), kırmızı mor renkli papüller, yaygın infiltrate, skuamli veya skuamsız eritemli plaklar mevcuttur. Bül ve erozyonlar gözlenebilir. Kaşıntı eşlik edebilir ve genel durum bozukluğu görülebilir (99).

**İnvers Liken Planus:** Tipik olarak koltuk altı, kasık, meme altı, nadiren popliteal ve antekübital fossaları tutar. Sınırları tam seçilemeyen skuamsız geniş eritemli alanlar, likenifikasyon, keratotik papüller ve erozyonlar şeklinde olabilir (8, 17). Hiperpigmentasyon genelde bulunur, bazen tek bulgu olabilir ve dermoskopi bulguları tanıda faydalı olabilir (4, 8, 100). İntertrigo ve invers psöriazis ile ayırıcı tanıya girer (8, 17).

**Palmoplantar Liken Planus:** : Nadir görülür ve eğer LP izole palmoplantar tutulum ile prezente olursa ayırıcı tanıda zorluk yaşanabilir. Genellikle hiperkeratozun belirgin olduğu, çok kaşıntılı eritemli skuamli plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar çoğunlukla iç plantar arkta yerleşir. Parmakların kenarında ve palmar alanda sarımsı, sert keratotik papüller görülür, parmak uçları nadiren etkilenir. Etrafında inflamatuvar eritemli hale görülür (101). Erkeklerde daha sık görülür. Ayak tabanı tutulumu el ayasına göre daha sıktır (101, 102). Palmoplantar LP'nin; hipertrofik, diffüz skuamli, punktat keratozik, diffüz keratoderma ile seyreden form, eroziv/ülseratif, pigmente maküler, çukurcuklar içeren keratozik plak ve umblike papüllerin görüldüğü çeşitli varyantları tanımlanmıştır. Bu varyant çeşitliliği palmoplantar LP'nin tanısında zorluk yaşanmasına veya tanının gecikmesine yol açar (101, 103-105). Palmoplantar LP, klasik LP'ye benzemez ve Wickham striası ve tipik poligonal görünüm izlenmez. Palmoplantar LP vakalarının yaklaşık dörtte birinde tipik lezyonlar diğer deri alanları ve mukozal yüzeylerde bulunabilir (106). Ayırıcı tanısında Egzemalar, psöriazis, palmoplantar keratoderma, siğiller, sekonder sifiliz, liken nitidus, arsenik keratozu ve porokeratoz bulunur (101, 103-105).

**Liken Planus-Lupus Eritematozus Overlap Sendromu:** Hem LP hem de lupus eritematozusun klinik, histopatolojik ve immünopatolojik özelliklerini birarada taşıyan hastalık grubunu ifade etmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte sistemik lupus eritematozusun (SLE) farklı olarak güneş maruziyeti ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir. Kol distalleri, bacaklar, yüz ve gövde sık tutulan alanlar olup

palmoplantar tutulumun bu hastalık için karakteristik olduğu düşünülmektedir. LP'nin klasik döküntüleri yoktur. Fotosensitivite, kaşıntı ve foliküler tıkaç da sık görülmez. Çoğunlukla ağrılı, merkezi atrofik, skuamlı mavi-kırmızı hipopigmente plaklarla karakterizedir. Tanı için DIF incelemesi gerekir. LP'de DIF incelemesinde dermoepidermal bileşke boyunca fibriler paternde IgM ve fibrinojen ile pozitif boyanma gösteren sitoid cisimcikler görülür. Lupus eritematozus lezyonlarının DIF incelemesinde ise IgM ile pozitif boyanan sitoid cisimciklere ek olarak; dermoepidermal bileşke boyunca granüler immunglobulin ve kompleman birikimi izlenir. Bu overlap sendromlu bazı vakalarda SLE'ye progresyon görülebilir. Kronik seyirlidir ve tedaviye yanıt kötüdür (107) Tedavide topikal takrolimus % 0,1, sistemik retinoidler ve siklosporin etkili bulunmuştur (108).

### **2.1.5.3. Mukozal Liken Planus**

Liken planuslu hastalarda mukozal tutulum sıklığı %30-70 arasında bildirilmiştir (8, 16, 17, 19, 20). 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 (8, 109). Bhattacharya ve ark. kutanöz liken planuslu olguların % 16,8'inde oral mukoza lezyonu ve % 5,2'sinde genital ülserler bildirmiştir (110).

#### **2.1.5.3.1. Oral Mukoza Tutulumu**

Oral liken planusta klinik morfoloji ve lokalizasyon oldukça değişkendir (8). OLP en sık bukkal mukozayı tutar (8, 12). OLP'de retiküler, plak benzeri, atrofik, papüler, eroziv ve büllöz formlar olmak üzere farklı klinik formlar tanımlanmıştır. En sık görülen form retiküler ve eroziv formlardır (8). Lezyonlar genelde mikst olarak görülür ve retiküler lezyonlar çoğunlukla eroziv lezyonlara eşlik eder; ancak izole olarak da gözlenebilirler. Retiküler lezyonların eşlik etmesi, OLP'nin vezikülo-eroziv ve eritematöz hastalıklardan ayırımında yardımcı olmaktadır (111, 112). Eroziv ve atrofik OLP genellikle ağızda yanma şikayetine neden olmakta ve bu şikayetler bazı besinlerle (ekşi, baharatlı, sıcak besinler gibi) artabilmektedir. Diğer OLP formlarında subjektif yakınma az veya hiç yoktur. Gingival tutulum, gingivostomatit veya deskuamatif gingivitis şeklinde olabilir ve bu oral LP hastalarının %8'inde tek klinik

bulgu olabilir. Bununla birlikte LP, deskuamatif gingivitin en sık nedenidir (113). Dental işlemler, sigara kullanımı, dudak ısırma alışkanlığı gibi mekanik travmalar köbnerizasyona bağlı olarak OLP seyrinde şiddetlenmeye neden olabilir (4). OLP lezyonları prekanseröz lezyonlardır. Çeşitli çalışmalarda malign transformasyon oranı %0.4-5.3 arasında bildirilmiştir (12, 114, 115).

**Retiküler tip:** En sık görülen paterndir. Asemptomatik, genellikle bilateral ve simetrik olarak bukkal mukozada hafif kabarık, beyazımsı, ağsı bir görünüm oluşturan plaklarla karakterizedir (116). Bazıları daha şiddetli seyreden eroziv forma ilerleyebilir (4). Lezyonlar en çok posterior bukkal mukozada, bilateral olarak gözlenmektedir. Dilin laterali ve dorsal yüzeyi, gingiva, palatinal bölge diğer tutulan alanlardır. Diş eti tutulumunda deskuamasyon görülür ve gingivitis kliniği ile seyreder (117).

**Eroziv tip :** İkinci en sık görülen formdur. En sık dilin ventral ve lateral bölgelerinde, ikinci sıklıkta ise bukkal mukozada bildirilmiştir (4). OLP lezyonları ağrı ve yanma semptomlarına neden olabilir. Semptomlar ülserlerin lokalizasyonu, büyüklüğü ve sayısına göre değişkenlik gösterebilir. Eroziv lezyonlarda genelde spontan remisyon gözlenmez ve tedaviye direnç görülebilir. Başlangıç lezyonu olarak yaşlı hastalarda daha sık izlenmektedir. Skuamöz hücreli kansere dönüşme riski vardır (117). Vezikülo-eroziv hastalıklarla benzer klinik özellik gösterebildiğinden, retiküler lezyonlar izlenmediğinde ayrımlarında zorluk yaşanabilmektedir (111, 118).

**Plak tip:** Daha çok dil dorsumunda izlenir. Nadir görülür, plak tarzı lezyonların lökoplakiden ayırt edilmesi güç olabilmektedir (119). Sigara içen hastalarda daha sık gözlenmektedir. Plak lezyonların izlenmesi remisyon olasılığının düşük olduğu, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir (119, 120).

**Atrofik tip:** Gingivada daha sık görülür (4). Primer olarak gingiva tutulumu yapmasıyla birlikte; bukkal mukozada da özellikle posteroinferior alanda ikinci ve üçüncü molar dişler hizasında görülebilir (120). Eroziv lezyonlarla benzer ancak daha yoğun eritem ve lezyon sınırında ışınal beyaz çizgiler bulunur. Eritroplakiye benzerlik gösterir. Daha yaşlı hastalarda görülür (119).

**Papüler tip:** Büyüklükleri 0,5–1 mm arasında değişen beyazımsı papüllerin tek tek veya birleşerek plak oluşturması şeklinde görülür. Lezyonlar genellikle çok küçük ve asemptomatiktir. OLP'nin başlangıç ve geçici aşaması olarak düşünülmektedir (119, 120).

**Büllöz tip:** Bukkal mukozanın posterior ve inferiorunda sık bildirilmiştir. Nadir görülür (4).

Oral liken planusun ayırıcı tanısında kronik kandidiyazis, epitelyal displaziler, diskoid lupus eritematozus, gastrointestinal hastalıklar (Crohn hastalığı), pemfigus, büllöz pemfigoid, dermatitis herpetiformis, eritema multiforme, sekonder sifiliz, travma ve lineer IgA hastalığı akla gelmelidir (4, 22).

#### **2.1.5.3.2. Ekstraoral Mukozal Tutulum**

Kadın hastalarda en sık tutulan ekstraoral bölge genital mukozadır. OLP hastalarının %20'sinde genital tutulum görülmektedir (111, 112, 121). Daha çok periyevya postmenopozal kadınlarda görülür, çocuklarda nadir bildirilmiştir (122). Eroziv, papüloskuamöz ve hipertrofik olmak üzere üç klinik tipi tanımlanmıştır (123). Genital tutulumda, retiküler lezyonlar gözlenir; ancak baskın olan klinik eroziv formdur (111, 121). Erozyon gelişmediği sürece asemptomatiktir, gelişir ise kaşınma, yanma, ağrı ve akıntı sıktır (124). Kronik eroziv vulvar LP; labium major rezorbsiyonu, sineşi, introitus stenozu ve vajenin total obliterasyonuna yol açan skar oluşumu sonucu kadın genital bölge anatomisini bozabilir. Disparoni, şiddetli kaşıntı, yanma ve koit sonrası kanama semptomları hastaların psikososyal durumunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Eroziv LP'nin oral ve vajinal tutulum birlikteliği Vulvovajinal-Gingival Sendrom olarak tanımlanır (4, 125, 126). Belirgin skatris ve striktür geliştirmeye eğilimli bu tabloda hastaların yaklaşık %80'inde HLA-D B1 0201 geninin mevcut olması, hastalığa genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir (127-129). Eroziv vulvar LP ile ilgili kesin veriler bulunmamakla birlikte SCC gelişme riski "düşük riskli" (%2,4) olarak bildirilmiştir (130, 131). Vulvovajinal LP'nin ayırıcı tanısında liken skleroz akla gelir. Liken sklerozun vajinayı tutma eğilimi yoktur (17). Bu kliniğin erkeklerdeki karşılığı penogingival sendrom olarak tanımlanır. Erkeklerde oral ve genital LP birlikteliği kadınlardan daha nadir görülmektedir (111, 121). En sık glans peniste ve çoğunlukla

anüler lezyonlar şeklinde görülür (8). Erkeklerde de genital lezyonlarda malign transformasyon bildirilmiştir (111, 121).

Son yıllarda LP'de özellikle kadın olgularda disfaji ve odontofaji ile karakterize özefagial tutulumun varlığı üzerinde durulmakla birlikte bu olguların bir kısmı OLP'nin mukozal devamlılığı şeklinde bir kısmı ise tamamen soliter olarak oluşmaktadır (132, 133). Nadir bildirilen bir klinikdir, bildirilen olgularda kadın predominansı mevcuttur. Özefagial lezyonları bulunan olgularda genelde diğer mukozal alanların tutulumu görülmekle birlikte, kutanöz tutulum nadiren eşlik etmektedir. Distal özefagus tutulumu olsun veya olmasın olguların %90'ında proksimal tutulum izlenmiştir. Bazı olgularda semptomların başlangıcı ile özefagus tutulumunun tespiti arasında önemli bir gecikme görülmüştür (132). Bu nedenle LP hastalarında özellikle disfaji, odinofaji, kilo kaybı ya da diğer özofageal semptomlar görüldüğünde üst gastrointestinal kanal endoskopisi yapılması önerilmektedir (4, 133). Endoskopide; dantel gibi beyaz papüller, noktasal erozyonlar, deskuamasyon, psödomembran ve stenoz izlenir. Uzun süreli hastalıkta özefagusta skuamöz hücreli karsinom meydana gelebilir (134). Tiroid fonksiyon bozukluğu en sık ilişkili hastalık olarak bildirilmiştir (132). Bir vaka kontrol çalışmasında LP hastalarında süperfiyel gastrit sağlıklı kontrollere göre anlamlı derece fazla bulunmuştur (133).

LP'nin oküler tutulumuna ait çok sayıda vaka bildirimini mevcuttur, ancak bildirimlerin önemli bir kısmı göz kapağındaki LP lezyonlarını içermektedir (4, 121, 128, 135-153). Oküler LP olarak bildirilen diğer klinik formlar; blefarit, keratit, konjonktivit, keratokonjonktivitis sikka, displastik konjonktival lezyonlar, lakrimal kanal obstrüksiyonu, punktat korneal erozyon ve opasiteler, koryoretinit , iridosiklit ve görme kaybıdır (4, 20, 121, 128, 135-157). Oküler LP olgularında; soliter tutulum bildirilmiş olmakla birlikte diğer mukozal LP formları veya kutanöz LP'ye eşlik edebilir (156, 157). LP'de oküler yüzey tutulumunu araştıran kontrollü çalışmalar oldukça sınırlıdır (121, 141, 149, 154).

Laringeal LP oldukça nadirdir, bir kaç olgu bildirimini vardır (156, 158, 159). İlk olgu ses kısıklığı olan, izole laringeal LP'li beyaz erkek bir hastadır (158). İkinci olgu konjonktiva, ağız ve larinkste mukozal LP izlenen 18 yaşında bir erkek hastadır (156). Laringeal tutulumu olan 8 mukozal LP'li en geniş olgu serisinde epiglottik ve

ariepiglottik katlantılarda tutulum olmasına karşın vokal kordlarda tutulum olmadığı görülmüştür (159).

LP'de otik tutulum ise yeni tanımlanmış sınırlı sayıda olgu bulunan bir mukozal tutulum alanıdır (109).

#### **2.1.5.4. Liken Planusta Tırnak Tutulumu**

Liken planuslu hastalarda tırnak tutulumu %1-10 arasında izlenmektedir. Olguların %1-2'sinde ise herhangi bir deri, mukoza veya saçlı deri tutulumu olmaksızın tek başına tırnak tutulumu görülmektedir (121, 160). LP'ye özgü tırnak bulguları; tırnak plağında özellikle lateralde incelme, longitudinal sırtlanma ve fissürlerdir. Bu değişiklikler esas olarak matriks tutulumu ve hasarının bulguları olmakla birlikte, tedavisiz bırakılırsa skar ve dorsal pterijium gelişimine ilerleyebilir (4). Tırnak yatağının spesifik olmayan değişiklikleri: sarı renk değişikliği, onikoreksis (dikey çizgilenme), onikolizis, kromonişi, koilonişi, onikomadezis, trakionişi, anonişi (tırnak plağı kaybı) ve subungual hiperkeratoz olarak sayılabilir (4, 8). Tırnak değişiklikleri çocuklarda daha sık görülür (160). Özellikle çocuklarda bazen izole yirmi tırnak distrofisi (trakionişi) izlenebilir. Alopesi areata ve psöriazis tırnağı, büllü hastalıklar, sarı tırnak sendromu, herediter anonişi, konjenital diskeratoz, periferik dolaşım bozukluğu, sistemik amiloidoz, graft versus host hastalığı (GVHD) ve travmada da LP'de rastlanan tırnak şekil bozuklukları görülebilir (4).

#### **2.1.6. Histopatoloji**

Klinik tablolar LP varyantları ile farklılık gösterse de, histopatolojik bulgular karakteristiktir ve LP tanısını doğrulamada yardımcıdır (161). En erken evrede epidermiste, epidermal antijenleri T lenfositlerine sunmak için işleminden geçirdiği düşünülen langerhans hücreleri çok sayıda mevcuttur. Bunu takiben lenfositler ve histiyositlerden oluşan perivasküler birikim izlenir. Bu inflamatuvar hücrelerin birikimi epidermal bölgede spongios oluşmasına sebep olur. Bu süreç nekrotik keratinositler birikmeye başlamadan hemen önce, vakuoler değişikliklere ve dermoepidermal bileşkede ayrılmalara (max-joseph aralıkları) sebep olur (162). Klasik histopatolojik özellikler, dermal-epidermal bileşkede ve üst dermiste yoğun, devamlı ve bant benzeri

lenfositik infiltratı içerir. Karakteristik olarak infiltrat dermal-epidermal bileşkeyi maskeler ve hastalığın erken evrelerinde bazal tabakayı tanımayı zorlaştırır. LP lezyonlarındaki epidermal değişiklikler arasında düzensiz epidermal hiperplazi, çentikli bir "testere dişi" görünümü, kompakt hiperkeratoz veya ortokeratoz, kama şeklindeki hipergranüloz odakları, baziler vakuolar dejenerasyon, spinoz tabakada hafif spongiöz ve skuamatizasyon yer alır. Uzamış rete sırtları arasındaki dermal papilla sıklıkla kubbe şeklindedir (4). Kama şeklindeki hipergranülozun klinik olarak yansıması Wickham Çizgileri'dir. Dermoepidermal bileşkede çok sayıda apoptotik keratinositler veya "Civate" (sitoid, hiyalin, kolloid) cisimcikleri izlenir. "Civate" cisimcikleri dejenere bazal keratinositlerdir ve homojen eozinofilik globüller şeklinde görülürler. Bazal keratinositlerin apoptozisi sonucu salınan melanin dermal melanofajlar tarafından alınır ve pigment inkontinansı meydana gelir. Melanin pigmentasyonu her zaman görülür. Eski ve gerileyen lezyonlarda, koyu tenli kişilerde, LP pigmentozusda daha belirgindir. Hipertrofik LP'de akantoz ve hiperkeratoz belirgindir ve psödoepitelyamatöz hiperplazi bulunur. Atrofik LP ise belirgin epidermal atrofi ve hafif lenfositik infiltrat görülür. Foliküler LP'de foliküler hasara ve skar oluşumuna neden olan perinfundibüler lenfositik infiltrat ve bol müküs içeren fibrozis izlenir. Hipergranülozis genellikle folikül açıklıklarındadır. Büllöz LP'de muhtemelen vaküoler dejenerasyona sekonder gelişen subepidermal ayrışma bulunur. LP pemfigoides ise büllöz LP'nin aksine eozinofil ve nötrofiller görülür ve büllöz pemfigoiddeki gibi dermoepidermal bileşkede lineer IgG ve C3 depolanması bulunur (4, 8, 80).

Fibrinojenin dermoepidermal bileşkede kaba birikimi LP için karakteristiktir. Yapılan immünotokimyasal çalışmalarda infiltrattaki hücrelerin çoğunluğunu T lenfositlerin ve aralara dağılmış B lenfositlerin oluşturduğu görülür. 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dermoepidermal bileşkede en yaygın depolanmanın fibrin (% 100) olduğu, sitoid cisimlerde ise en yaygın depolanmanın IgM (% 93) olduğu bulunmuştur (163).

Oral lezyonlar liken planusun birçok özelliğinden tipik olarak yoksundur. Bütünlüğü bozulmamış beyaz bir alandan biyopsi alınmalıdır (164). Normal ağız mukozası granüler tabaka olmaksızın parakeratoz sergilediğinden, rete sırtları karakteristik belirgin testere dişi paterni göstermez. Bu nedenle, OLP lezyonları nadiren

ortokeratoz sergiler. Kutanöz LP'ye kıyasla OLP lezyonlarının akantotikten daha atrofik olması muhtemeldir. Kutanöz LP ve OLP'nin aksine, genital erozif LP'deki histopatolojik bulgular daha az spesifiktir ve genellikle sonuçsuzdur (4).

İdyopatik ve likenoid ilaç erüpsiyonu (LİE)'nin histopatolojik ayrımında kesin kriterler bulunmamasına rağmen yol gösterici olabilecek özellikler şunlardır: 1) Eozinofiller LİE'de daha sık görülür. 2) Sitoid cisimcikler idiyopatik LP'de daha çok epidermisin alt tabakalarında yerleşmekteyken, LİE'de spinöz ya da granüler tabakada görülür. 3) İdiyopatik LP'de bant tarzı infiltrat genelde papiller dermis ile sınırlıyken, LİE'de derin vasküler pleksusa kadar tutulum gösterir. 4) LİE'de fokal parakeratoz ve granüler tabakada fokal kesintiler izlenir (8).

### **2.1.7. Tanı ve Ayırıcı Tanı**

LP tanısı klinik tabloya dayanır ve şüpheleniliyorsa biyopsi ile doğrulanmalıdır. Histopatoloji genellikle doğrulayıcıdır, ancak vezikülobüllöz Kutanöz LP veya erozif OLP'de DIF çalışmaları LP ve diğer hastalıkları ayırt etmede yardımcı olabilir (4, 165). DIF tipik olarak LP'de dermal-epidermal bileşkede globüler IgM birikimini gösterir (4). Mukozal submukozal arayüzde ve damarlar içinde fibrin birikiminin varlığı ve kolloid cisimlerin varlığı, LP tanısı için oldukça duyarlı olmasına rağmen, özgüllüğü yoktur (4, 166).

Son yıllarda LP tanı ve ayırıcı tasında invaziv olmayan bir yöntem olan dermoskopi-trikoskopinin kullanımı gündeme gelmiştir. Özellikle foliküler LP ve LP pigmentozusun ayırıcı tanısında giderek daha iyi tanımlanmaya çalışılan dermoskopik-trikoskopik özgün kriterler sayesinde dermoskopi ve trikoskopi alternatif bir yöntem olarak günümüzde önem kazanmaktadır (167-169).

LP ayırıcı tanısında bulunan başlıca hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir (4).

**Tablo 1.** Liken planus ayırıcı tanısı

<b>KUTANÖZ LIKEN PLANUS</b>	
Klasik liken planus	Psoriyazis, kronik kutanöz lupus eritematozus, liken simpleks kronikus, graft-versus-host hastalığı, sekonder sifiliz, pitriyazis rozea
Anüler liken planus	Granüloma annulare, tinea
Lineer liken planus	Liken striatus, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs (İLVEN), lineer psoriyazis, nevus unius lateris
Liken planus pigmentosus	Ashy dermatozu
Büllöz liken planus	Liken planus pemfigoides, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris
Atrofik liken planus	Liken sklerozus et atrofikus, ashy dermatozu
Jeneralize liken planus	Liken nitidus, ilaç erupsiyonları, guttat psoriyazis, viral ekzantemler
<b>MUKOZAL LIKEN PLANUS</b>	
Oral liken planus	Lökoplaki, kandidiyazis, eritema multiforme, pemfigus vulgaris, sekonder sifiliz, ısırma ya bağlı travma
Vulvar liken planus	Liken sklerozus et atrofikus, vulvovajinal büllöz hastalıklar
<b>DERİ EKLERİNİN LIKEN PLANUSU</b>	
Foliküler kutanöz liken planus	Liken spinulozus
Liken planopilaris ile indüklenmiş skatrisyel alopesi	Folikülitis dekalvans, perifolikülitis kapitis, diskoid lupus eritematozus
Tırnak liken planusu	Graft versus host hastalığı, sistemik amiloidozis, travma, diskeratozis konjenita
Tırnakların idyopatik atrofisi	Hereditör anonişi, bozulmuş periferik sirkülasyon, epidermolizis büllöza
Trakionişi	Alopesi areata ve psoriyazis
Eroziv tırnak liken planus	Büllöz hastalık tırnak tutulumu

### 2.1.8. Tedavi

Kutanöz liken planus bir ila iki yıl içinde kendiliğinden düzelebilir, ancak mukozaları etkileyen liken planus daha kalıcı ve tedaviye dirençli olabilir. Tedaviyle bile nöksler yaygındır (170). Genellikle kronik seyreden OLP kutanöz tutulumunun aksine nadiren spontan düzelmesi, eroziv ve atrofik tiplerde daha belirgin olmak üzere, hafiften şiddetliye doğru yanma ve ağrı gibi subjektif yakınmalara neden olabilmesi;

erozif ile hipertrofik tiplerinin SCC gelişim riski taşıması başlıca tedavi sebepleridir. Bu nedenle tedavinin amacı semptomların azaltılması, lezyonsuz sürenin uzatılması ve malignitenin önlenmesidir (171, 172).

Tedavinin ilk basamağını etyopatogeneizde sorumlu tutulan faktörlerin belirlenmesi ve uzaklaştırılması oluşturmaktadır. Bu faktörler arasında antimalaryaller/non-steroid antiinflamatuvarlar gibi sistemik ilaçlar, hepatit C enfeksiyonu, amalgam/metaller gibi dental materyaller, stres ve tütün mevcuttur (173, 174).

Birkaç istisna haricinde tüm LP tipleri aynı şekilde tedavi edilir. Bulguların şiddetine göre topikal ve sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur (8).

### **2.1.8.1. Topikal Tedaviler**

#### **2.1.8.1.1. Topikal kortikosteroidler**

Genel olarak kütanöz LP için kullanılan birinci basamak tedavi, orta - yüksek etkili topikal kortikosteroidlerdir, ancak bunların LP'de kullanımlarını ele alan spesifik klinik araştırmalar yoktur. Yaygın olarak kullanılan topikal kortikosteroidler, hastalığın şiddetine ve hekimin deneyimine bağlı olarak triamsinolon asetonid, fluosinolon asetonid, betametazon dipropionat ve klobetazol propiyonatu içerir. İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonları, daha izole veya daha hipertrofik lezyonlar için yaygın olarak kullanılır (17).

Kortikosteroid (KS)'ler OLP'nin tedavisinde topikal, intralezyonel ya da sistemik olarak kullanılabilirler. Etkilerini hücrel immüniteyi baskılama yoluyla gösterirler (174). Topikal KS'ler hafif ve orta dereceli OLP'nin tedavisinde ana tedavi ajanıdır. Oral mukozada jel, pomad, gargara, pat, pastil ya da inhaler formda kullanılabilir. Tedavideki en önemli zorluk, bu ajanların oral mukozada yeterli emilememeleridir. Emilimlerini artırmak amacıyla 'orobase' formları bulunmaktadır. Tedaviye dirençli ya da yaygın OLP lezyonu olan hastalarda, intralezyonel KS enjeksiyonları uygulanabilir (117, 173). Topikal KS'lerin genellikle günde 3 kez yemeklerden sonra ve bir kez yatmadan önce kullanılması önerilmektedir (117).

Saçlı deride kortikosteroidli losyonlar veya solüsyonlar en iyi tedavi seçeneğidir (164).

Oral mukozaya uygulanan yüksek potensli topikal kortikosteroidlerle tedavinin önemli adrenal supresyona neden olduğu bildirilmemesine rağmen, bu ve orofaringeal kandidiyaz gibi diğer komplikasyonların riski reçete yazılırken göz önünde bulundurulmalıdır (17).

#### **2.1.8.1.2. Topikal kalsinörin inhibitörleri**

Etkilerini T hücre yanıtını baskılayarak gösterirler. Takrolimus, pimekrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri tedavide kullanılabilirler (11).

Topikal takrolimus sıklıkla mukozal LP tedavisinde önerilmekle birlikte; ayak tabanını etkileyen ülseratif LP’de de etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (175). OLP tanılı hastalarla yapılan bir çalışmada %0,1’lik takrolimus ile %0,05’lik klobetazol arasında tedavi yanıtları açısından fark gözlenmediği bulunmuş (176); ancak benzer bir çalışmada takrolimusun klobetazolden daha etkili olduğu bildirilmiştir (177).

Pimekrolimus takrolimustan farklı olarak sistemik immunsüpresyona sebep olmaz. Yayınlanan sistematik bir derlemede OLP tedavisinde pimekrolimusun plasebodan daha etkin olduğunu gösteren yeterli kanıt düzeyi bulunamamıştır (172).

Takrolimus ve pimekrolimusa bağlı en sık yan etki yanma hissidir. Bu ajanlarla ilgili FDA’nın, uzun süreli kullanımda potansiyel kanser gelişim riski uyarısı olduğu için devamlı/uzun süreli kullanımları önerilmemektedir (11). OLP tedavisinde topikal %0,1’lik takrolimus kullanımı sonucunda dilde SCC gelişimi bildiren 2 olgu sunumu bulunmaktadır (178, 179).

Siklosporin ise OLP’li hastalarda gargara veya adheziv baz içinde topikal olarak kullanılmıştır (11). Bir çalışmada 19 hastaya 2 ay boyunca %0,025 klobetazolpropiyonat, 20 hastaya %1,5 siklosporin uygulanmış ve klobetazol kullanan hastalardaki iyileşmenin siklosporinden daha fazla, maliyetinin ise daha düşük olduğu; ancak siklosporinle iyilik halinin daha uzun sürdüğü ve yan etkilerin daha az gözleendiği bildirilmiştir (180). Triamsinolon ve topikal siklosporinin karşılaştırıldığı çalışmalarda

ise siklosporinin triamsinolona bir üstünlüğü gözlenmemiştir. Bu nedenle OLP'de siklosporin kullanımı özellikle maliyeti göz önüne alındığında, diğer tedavilere dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi ajanı olarak önerilmektedir (181, 182). Yanma-batma hissi en sık görülen yan etkidir (172).

#### **2.1.8.1.3. Topikal retinoidler**

Retinoidler hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etki göstermektedir. OLP'nin tedavisinde antiproliferatif ve immunmodulator etkileri sebebiyle kullanılmaktadırlar. Prekanseroz lezyonlarda malign dönüşümü azalttığı düşünüldüğünden; nadiren de olsa malign dönüşüm görülebilecek OLP hastalarında, topikal ve sistemik tedavi olarak iyi bir ajan olduğu düşünülmektedir (183). Tretinoin %0.1, isotretinoin %0.1, tazaroten %0.1 topikal olarak kullanıldığında klinik, histopatolojik ve semptomatik remisyon sağladığı gözlenmiştir. Topikal retinoidlerin, topikal kortikosteroidler kadar etkili olmadığını gösteren çalışmalara bakıldığında OLP tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak uygulanması önerilmektedir (4, 184-186).

#### **2.1.8.1.4. Diğer topikal tedaviler**

Topikal kalsipotriolün etkinliği sınırlı olmakla birlikte; topikal aloe vera jelin oral LP'de etkili olabileceğine dair yayınlar mevcuttur (187, 188).

Bir çalışmada % 0,05 kalsipotriol, % 0,1 betametazon valerat merhem ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında tedavi açısından fark gözlenmemiştir. Ancak yan etki (tahriş ve artmış kaşıntı şiddeti) oranı kalsipotriolde daha yüksek bulunmuştur (189).

Ağrıyı gidermek için gerektiğinde topikal lidokain kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler etkisiz ise, karbondioksit lazer uygulaması semptomların uzun süreli remisyonuna neden olabilir ve ağrılı oral liken planusu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak uygun olabilir (170).

### **2.1.8.2. Sistemik Tedaviler**

Tedaviye başlamadan önce hastanın öz geçmişi (diyabet, hipertansiyon, karaciğer hastalığı), ilaç etkileşimleri, fizyolojik durumu ve tedaviye uyumu değerlendirilmelidir (190).

#### **2.1.8.2.1. Sistemik Kortikosteroid**

Topikal tedavilere direnç gösteren; şiddetli ve yaygın hastalığı olan hastalarda sistemik KS'ler kullanılabilir. En sık kullanılan prednizolondur (173). Membrana bağlı fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek etkisini gösterir. Sonuç olarak lökotrienler, prostaglandinler ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasını engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir (191). Kullanım süresi ve dozu değişmektedir. oral prednizon, 30-60 mg/gün 4-6 hafta; İntramuskuler triamsinolon asetat, 6-8 haftada bir 40-80mg kullanılabilir (190, 192, 193). Triamsinolon asetonid tedavisinin kesilmesinden sonra relaps tipiktir (164).

Kortikosteroidlerin yan etkileri, kullanım süresi ve doza göre değişmektedir. Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı nedeniyle oluşan yan etkiler arasında diyabet, hipertansiyon, katarakt, glokom, peptik ülser, osteoporoz, avasküler nekroz, adrenal yetmezlik, elektrolit ve lipid seviyelerinde anormallikler, immünosüpresyon, infeksiyonlara eğilim, psikoz bulunmaktadır (194).

#### **2.1.8.2.2. Asitretin**

LP tedavisinde asitretin kullanımı ile ilgili plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada, 30 mg/gün asitretinin 8 hafta kullanımının plaseboya göre etkin olduğu bulunmuştur. İlaçların plasebo grubunda kullanılmasıyla da hastaların % 83'ünde genel olarak iyi yanıt alınmıştır. Ancak çoğu hekim, asitretin ile potansiyel yan etkiler nedeniyle asitretini şiddetli kutanöz LP hastalarında ikinci basamak ajan olarak kullanımını önermektedir. Ayrıca diğer retinoidlerden izotretinoin, etretinat ve tretinoinin, küçük olgu serilerinde kutanöz LP için faydalı olduğu bildirilmiştir (17).

Asitretinin yan etkileri arasında teratojenite, kserozis, keilit, retinoid dermatiti, onikoreksis, alopesi, artralji, myalji, psödotümör serebri, çocuklarda prematür epifizyal

kapanma, hepatotoksisite, hiperlipidemi, laboratuvar anormallikleri bulunmaktadır (195). Asitretinin teratojenik yan etkilerinden dolayı tedavi sırasında kontrasepsiyon uygulanmalı ve düzenli gebelik testi yapılmalıdır. Hiperlipidemi ve karaciğer yan etkilerini takip etmek için hastaların lipid düzeylerinin ve karaciğer enzimlerinin her 3 ayda bir kontrol edilmesi önerilir (196).

#### **2.1.8.2.3. Hidroksiklorokin**

Hidroksiklorokin (400 mg/gün) ile griseofulvin (500 mg/gün)'in karşılaştırıldığı 6 aylık tedavide, toplam yanıt oranı sırasıyla % 70 ve % 42,5 olarak izlenmiştir (189, 193).

#### **2.1.8.2.4. Metotreksat**

Antiinflamatuvar ve immünmodulatuvar etki ile tedavide fayda sağladığı düşünülmektedir ve etkisinin 2-3 hafta içerisinde ortaya çıktığı gözlenmiştir (197). Bir çalışmada, 12 haftalık oral betametazon ile 10 mg/hafta oral metotreksatın etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmış ve tam yanıt oranında gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bazı yan etki oranları betametazon ile daha yüksek gözlenmiştir (189). Küçük olgu serilerinde, dirençli ve agresif OLP'li hastalarda 10-15 mg haftalık doz ile kullanımının yararlı olduğu gözlenmiştir (197, 198).

#### **2.1.8.2.5. Mikofenolat mofetil**

Etkisini T lenfositlerin proliferasyonunu engelleyerek ve antiinflamatuvar özelliği ile gösterir (173). Üç derleme yazısında iki vaka sunumundan bahsedilmiştir. Bunlar; dissemine, büllöz ve hipertrofik LP dahil olmak üzere daha spesifik kutanöz LP varyantlarına sahip hastaları içermektedir. Bu vaka sunumlarından elde edilen olumlu sonuçlar, mikofenolat mofetilin, kutanöz LP'nin spesifik varyantlarında umut vaat ettiğini ve daha ileri kontrollü çalışmaların gerektiğini göstermektedir (199). Vaka sunumlarında OLP tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (200, 201). Yapılan en geniş retrospektif çalışmada klasik tedavilere dirençli 10 hastaya ortalama 3,7 yıl süresince, 1,5-2,5 gr/gün aralığındaki dozlarda mikofenolat mofetil verilmiş ve tüm hastalarda belirgin cevap alınmış, 6 hastada remisyon sağlanmıştır. Bu çalışmada bildirilen en sık yan etkiler baş ağrısı ve halsizliktir (202). Enfeksiyon ve neoplazilere

diğer immüno-supresif tedavilere göre daha az neden olduğu bilinmekle birlikte, bu açıdan dikkatli kullanılması önerilmektedir (173, 203).

#### **2.1.8.2.6. Siklosporin**

Siklosporinin immüno-supresif yapısı, immüno-regülatör disfonksiyonu etkileyen kullanım ile esas olarak yardımcı T lenfositlerde sitokinlerin geri dönüşümlü inhibisyonunu kapsar. Çok sayıda küçük çalışma kutanöz LP hastalarında siklosporinin etkinliğinden bahsetmiştir. Cribier ve ark. ile Manousaridis ve ark. tarafından bildirilen bir pilot çalışma oral siklosporinin etkilerini gözlemlemiştir. Cribier ve ark. ile Lehman ve ark. tarafından belirtilen başka iki vaka sunumu da mevcuttur. Tüm bu raporlar, lezyonların zaman içinde iyi bir şekilde temizlendiğini ortaya koydu, ancak birinde oldukça yüksek bir nüks yanıtı kaydedildi. Pozitif sonuçları güçlendirmek ve kutanöz LP'de siklosporinin rolünü tanımlamak amacıyla daha büyük plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (199).

#### **2.1.8.2.7. Griseofulvin**

Literatürdeki veriler, kutanöz LP tedavisinde griseofulvinin etkinliği hakkındada tutarsızdır. Kontrolsüz bir çalışmada, Massa ve Rogers griseofulvin'in oral liken planus lezyonlarını kutanöz lezyonlardan daha iyi iyileştirdiğini bildirmiştir. Bir çalışmada tedavide griseofulvin kullanılan hastaların % 50'ye yakınında baş ağrısı, yüz ağrısı, ishal, mide bulantısı ve kusma meydana geldiği görülmüştür (193). Atzmony ve arkadaşlarına göre, kutanöz LP'de griseofulvin tedavisinin kullanımını araştıran üç randomize kontrollü çalışma vardı. İki çalışma 1980'den daha eskiydi ve diğeri 2010'da incelenmiştir. Griseofulvin ile tedavide değişken sonuçlar elde edilmiştir. 1980'den önce yürütülen iki plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmada griseofulvin üstünlük göstermiştir. Daha yeni olan bir randomize kontrollü çalışmada hidrosiklorokin ile karşılaştırıldığında, hidrosiklorokin ile daha iyi bir yanıt gözlenmiştir. Alternatif yoksa, griseofulvin uygun bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, şu anda kutanöz LP için daha üstün farmakolojik tedaviler mevcuttur (199).

#### **2.1.8.2.8. Metronidazol**

Üç haftalık oral metronidazol tedavisinden sonra PUVASOL ve topikal glukokortikoidlere göre daha düşük klinik iyileşme gözlenmiştir(189). İki bireysel vaka sunumu, metronidazol ile 1-2 ay içinde iyileşme olduğunu bildirmiştir. Vaka sunumlarından gelen kanıtlar zayıf kabul edilir ve topikal kortikosteroidler ve PUVASOL gibi diğer karşılaştırmalı tedavi seçeneklerinin daha etkili olduğu kanıtlandığı düşünüldüğünde metronidazol, kutanöz LP için erken bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir (199).

#### **2.1.8.2.9. Sülfasalazin**

Sülfasalazinin antimikrobiyal ve antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu ve inflamatuvar barsak sendromunun tedavisinde etkili bir şekilde kullanıldığı bilinmektedir. Kutanöz LP'deki etkinliği ilk olarak Bauza ve arkadaşları tarafından bir vaka serisinde araştırılmıştır ve sitokin düzenleyici ve lökosit molekülü adezyonu özelliklerine sahip olduğuna inanılmaktadır (199).

Randomize kontrollü bir çalışmada sülfasalazin ile plasebo karşılaştırılmış, yaygın kutanöz liken planusun tedavisinde oral sülfasalazin plaseboya kıyasla daha iyi bir yanıt (sırasıyla % 80,7-% 7,6) vermiştir ancak sülfasalazin grubundaki hastalarda baş ağrısı, epigastrik ağrı, bulantı ve hafif döküntü gibi yan etkiler görülmüştür (193). Bauza ve ark. tarafından 20 hastadan oluşan vaka serilerinde de iyi yanıt bildirilmiştir. Sülfasalazin, yaygın kutanöz LP için makul bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (199).

#### **2.1.8.2.10. Biyolojik ajanlar**

Kutanöz LP için biyolojik ajanlardan oluşan tedavi yalnızca birkaç vaka sunumu şeklinde bildirilmiştir. Bireysel vaka sunumlarından elde edilen kanıtların düşük olduğu kabul edilmekle birlikte, tüm bu vaka raporlarındaki hastalar lezyonlarda ve kaşıntıda 4 ila 10 hafta arasında bir sürede iyileşme yaşamıştır ve bazılarında 20 ila 22 hafta arasında tam bir yanıt görülmüştür (199).

Diğer tedavilere yanıtızsız OLP olgularında; alefasept, efalizumab gibi direkt ya da indirekt olarak T hücrelerini hedefleyen ajanlar, etanersept, adalimumab gibi TNF-alfa inhibitörleri ve B hücrelerini hedefleyen rituksimab ile başarılı sonuçların bildirildiği vaka sunumları bulunmaktadır (204).

#### **2.1.8.2.11. Düşük moleküler ağırlıklı heparin**

Son 5 yıl içinde yürütülen iki kontrollü çalışmanın sonuçları, prednizon ve metotreksat ile karşılaştırıldığında enoksaparinin daha az üstün olduğunu göstermiştir (199, 205, 206). Art arda üç yıl (2011–2013) içinde yürütülen üç açık denemeden elde edilen diğer kanıtlar, enoksaparine oldukça olumlu bir yanıt göstermiştir (199, 207-209). Vaka serilerinden, % 80'i aşan tam yanıtlardan % 80'i aşmayan yanıtlara kadar değişen değişken sonuçlar görülmüştür. Ayrıca bir vaka serisinden tedaviye yanıt vermeyenlerin çoğunluğunun kronik hipertrofik LP'si olan kişiler olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, sistemik kortikosteroidler ve metotreksat gibi daha üstün tedavilere yanıt vermeyen hastalarda tedavi seçeneği olarak Düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir (199).

#### **2.1.8.2.12. Talidomid**

Talidomid, tümör nekroz faktör alfa ve T hücre aktivasyonunda rol oynayan diğer sitokinleri inhibe ederek ve lenfosit proliferasyonunu önleyerek immünomodülatör bir etki gösterir. Moura ve arkadaşlarının yaptığı bir açık çalışmada, hastalar, ilk tedavinin ilk birkaç gününü takiben bacakları etkileyen nöropati ve güçsüzlük yan etkileri nedeniyle çalışmadan çekilmiştir. Tedaviyi tamamlayan diğer hastalarda kaydedilen yan etkiler baş dönmesi ve sedasyondur (199, 210). Açık çalışma (210) ve vaka serilerindeki (211) vakaların % 60'ından fazlasında tam remisyon ve bireysel vaka sunumunda (212) tam yanıt belirtilmiş olsa da, bu çalışmalar sonuç çıkarılamayacak kadar küçüktür (199).

#### **2.1.8.2.13. Dapson**

Kutanöz LP tedavisinde Dapson kullanımı, bir non-randomize kontrollü çalışma (213) ve bir açık çalışmada (214) incelenmiştir. Chopra ve ark. tarafından yapılan non-randomize kontrollü çalışma dapsonun etkinliği topikal kortikosteroid betametazon ile

karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, dapsonun tek başına değil, klorfeniramin maleat ve hindistancevizi yağı ile kombinasyon halinde kullanıldığı da unutulmamalıdır. Kumar ve ark. tarafından yapılan bir açık çalışmada kanıt düşük kabul edilmesine rağmen olumlu bir sonuç bildirilmiştir. Dapson tedavisinden bir yıl sonra nüks bildirilmemesi dikkat çekicidir. Bununla birlikte, metronidazol gibi dapson, Kutanöz LP tedavisinin erken evrelerinde düşünülmemelidir (199).

#### **2.1.8.2.14. Fototerapi**

Liken planusta dar band ultraviyole B (db UVB), PUVA, banyo PUVA, UVA-1 fototerapi modellerinin etkili olduğu gözlenmiştir. PUVA ile db UVB tedavileri karşılaştırılmış; başlangıçta PUVA'dan daha iyi yanıt alınmış fakat iki tedavinin uzun dönem sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. PUVA'nın psoralene bağlı katarakt ve skuamöz hücreli karsinom gibi yan etkileri nedeniyle db UVB'nin daha uygun bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (215-217). Dar band UVB, langerhans hücrelerinin azaltılması ve ICAM-1 süpresyonu yoluyla antiinflamatuvar etki gösterir (218). Dar band UVB için ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (193).

On dört tedaviye dirençli OLP hastasına, oral mukozaya ulaşabilecek aparatla uygulanan UVB ile 2 ayda hastaların 9'unda tam, 5'inde ise kısmi yanıt alındığı görülmüştür (219). UVB dışında PUVA, ekstrakorporeal fototerapi, 308 nm UVB excimer lazer ve fotodinamik tedavilerin de başarılı olduğu bildirilmiştir (220-223).

#### **2.1.9. Klinik Seyir ve Prognoz**

Tipik olarak, kutanöz LP lezyonları 6 ay ile bir yıl arasında düzelir. Bununla birlikte, hipertrofik varyant, tedavi edilmezse, yıllarca devam etme eğilimindedir. Tedavi edilmeyen retiküler OLP, genellikle tam iyileşme olmaksızın kronik veya progresif bir yapıya sahiptir. LP ayrıca tekrarlayıcı olabilir. Eroziv LP'li hastalar, eşzamanlı iyileşme ve lezyon oluşumunun artan ve azalan döngüleri ile hastalığın yeri ve şiddetinde değişiklikler gösterebilir. Generalize LP, diğer varyantlardan daha hızlı iyileşme eğiliminde olmasına rağmen, daha büyük bir nüksetme olasılığına sahiptir (4). Liken planopilaris kronik ve çoğunlukla progresif seyredir. Foliküler inflamasyon ve yıkım meydana geldikten sonra yeniden saç çıkma olasılığı çok düşüktür (224). LP'nin

en inatçı tipleri verrüköz, hipertrofik ve oral tipleridir (164).

Liken planus seyrinde SCC gelişim riski sebebiyle premalign bir hastalıktır. Dirençli hipertrofik ve ülseratif LP'de SCC gelişimi bildirilmiştir (4, 225). OLP'nin uzun dönem takibinde malign transformasyon %0 ile %5.3 arasında saptanmıştır (226). Bu oran özefajial LP'de %5.5, vulvar LP'de ise %1.1 olarak bildirilmiştir (132, 227).

## **2.2 Yama Testi**

### **2.2.1. Tanım**

Yama testi AKD tanısında kullanılan, düşük molekül ağırlıklı kontakt alerjenlerin, irritasyona sebep olmayacak konsantrasyonda, vazelin veya su gibi taşıyıcı baz madde içerisinde, küçük test odacıklarına yerleştirilmesiyle, uygun bir süre boyunca deriye temas ettirilmesi temeline dayanan bir tanı yöntemidir (228). Yama testi, bir kontakt alerjene karşı meydana gelmiş, dokudaki spesifik T-lenfosit varlığını gösterir (229).

### **2.2.2. Tarihçe**

Yama testi ilk defa 1847'de kurutma kağıdı şeridi yöntemini tanımlayan Alman kimyacı Stadeler tarafından yapılmış olup Josef Jadassohn yama testinin esas öncüsü olarak bilinir. İlk defa 1916 yılında Cooke tarafından "yama testi" tanımı kullanılmıştır (230). Jadassohn, ilk defa 1896 yılında iyot veya civa tuzları gibi bazı maddelere karşı intoleransa sahip olan hastaların derisine bu maddeleri uygulayarak kontakt dermatit meydana getirmiştir. Bloch ise 7 allerjenden meydana gelen ilk standart yama testi serisini geliştirmiştir (231).

Test teknikleri giderek geliştirilmiş ve günümüz yama testi metodoloji standartları 1960-1970 yılları arasında Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (The International Contact Dermatitis Research Group) (ICDRG) tarafından oluşturulmuştur. Farklı çalışma grupları tarafından günümüze kadar değişik varyasyonları geliştirilmiştir (232). Avrupa Kontakt Dermatit Topluluğu (European Society of Contact Dermatitis) (ESCD) tarafından da son yıllarda güncellenmiştir (233).

### **2.2.3. Yama Testi Endikasyonları**

Avrupa Kontakt Dermatit Topluluğu, 2015 yılında aşağıdaki hastalara yama testi uygulanmasını önermiştir (234);

1. Mesleki maruziyetlerle ilişkili dermatit dahil, akut veya kronik şüpheli kontakt dermatit.

2. Tedaviyle düzelmeyen diğer (kronik) dermatit (egzama) türleri.

3. Gecikmiş tip aşırı duyarlılıktan şüphelenilen deri ve mukoza erüpsiyonları (gecikmiş tipte ilaç erüpsiyonları dahil).

### **2.2.4. Yama Testi Kontraendikasyonları**

1-Akut dermatit varlığı: Aktif lezyon varlığında yama testi yapılmamalıdır. Lezyonlar iyileştikten 2-4 hafta sonra yama testi yapılması, eğer test bölgesinde lezyon varsa 6-8 hafta beklenmesi uygun olur. Aktif veya yaygın ekzema durumunda yama testi yapılması deri reaktivitesinde artış (status eczematicus) sonucu nonspesifik iritan reaksiyonlara sebep olabilir (235).

2-İlaç kullanımı: Sistemik kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif tedaviler testten önce kesilmelidir; çünkü duyarlı kişilerde pozitif reaksiyonları azaltabilir ya da baskılayabilir. Bununla birlikte bu ihtimal 15 mg prednisolon altındaki dozlarda pek beklenmez (236). Test bölgesine topikal kortikosteroid uygulamak yalancı-negatif sonuçlara neden olabilir (237).

3-Gebelik: Gebe kadınlarda yama testi uygulaması konusunda görüşler ikiye bölünmüştür. Bazı dermatologlar, spontan abortus veya fetal malformasyon durumunda dava açılma korkusu nedeniyle gebe kadınlara test yapmakta isteksiz olabilir. Bununla birlikte, şu anda yama testlerinin tehlikeli olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Bu, gebelikte yama testinin en iyi ihtimalle tahmin edilemez olduğunu göstermektedir ve şu anda gebe kadınlarda yama testinin mümkün olduğunca ertelenmesi önerilmektedir (238).

4- Ultraviyole (UV): Aşırı bronzlaşmanın, muhtemelen ultraviyole ışınlarının

deri üzerindeki immünsüpresif rolü nedeniyle testlerin gücünü azalttığı da bilinmektedir (238).

### **2.2.5. Testi Etkileyen Durumlar**

1- Uygulama bölgesi: Yama testi reaktivitesinin en fazla olduğu anatomik bölgeler, sırt ve üst kol dış yüzeyidir. Yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğinden bel bölgesi, ön kol iç yüzeyine uygulama tavsiye edilmemektedir (235).

2- Yaş: Beş yaş altında ve 70 yaş üstünde T lenfosit yanıtı yetersiz olabildiğinden yanlış negatif sonuç çıkabilir. Bu yaşlardaki bireylerde T lenfosit cevabının yeterli olmadığı düşünülse de endikasyon varlığında yenidoğan döneminden itibaren her yaşta yama testi uygulanabilir. Bebeklere ve çocuklara seçilmiş alerjenlerle, 48 saat yerine 24 saat süreyle, alerjen konsantrasyonları yarı yarıya düşülerek ve endikasyon yoksa seriden p-fenilendiamin gibi duyarlandırma potansiyeli yüksek antijenleri çıkararak yama testi uygulanması tavsiye edilmiştir (229).

3- Cinsiyet: Kadınlarda ovulatuvar fazın supresyona neden olduğu düşünülmektedir (239). Ancak çeşitli çalışmalarda premenstruasyon ve menstruasyon dönemleri karşılaştırıldığında iki dönem arasında anlamlı fark bulunamamıştır (240, 241).

4- Mevsim: Gerek UV ışınlarının Langerhans hücrelerini baskılayıcı etkisi gerek aşırı terlemenin neden olduğu yetersiz oklüzyon gibi mevsimsel sebeplerden dolayı yaz aylarının sıcak olduğu bölgelerde, testin bu aylarda yapılmaması önerilmektedir (229).

6- Baz maddenin niteliği: Saf vazelin veya su, çoğu yama testi alerjeni için, alerjenin içinde homojen olarak dağıldığı en uygun taşıyıcıdır. Ek olarak bazı alerjenler için zeytinyağı, aseton, alkol gibi farklı taşıyıcılar kullanılabilir (242).

### **2.2.6. Yama Testi Alerjenleri**

Alerjenlerin çoğu, stratum corneum'a nüfuz edebilen ve epidermis (Langerhans hücreleri) veya dermisteki (dermal dendritik hücreler) antijen sunan hücrelere ulaşabilen lipofilik ve küçük (<500 D) moleküllerdir (243).

En sık karşılaşılan alerjenler bir araya toplanarak standart yama testi serileri oluşturulmuştur. Halen birbirinden bağımsız olan 3 major grup tarafından önerilen üç ayrı standart seri vardır (231);

1.European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) tarafınca önerilen Avrupa standart serisi.

2.North American Contact Dermatitis grubu tarafınca önerilen Amerikan standart serisi.

3.Japanese Society for Contact Dermatitis tarafınca önerilen Japon standart serisi.

Ülkemizde ise ICDRG ile EECDRG'nin ortaklığıyla meydana getirilen Avrupa standart yama testi serisi kullanılmaktadır (231).

Standart seri 28 alerjenden oluşmaktadır (244) ve bunlardan sekizi karışım şeklindeki alerjenlerden oluşmaktadır (Tablo 2). Yün alkoller, seskiterpen lakton karışımı, kolofoni ve Peru balzamu doğal karışımlar olup tiuram karışımı, paraben karışımı, merkaptokarışımı, koku karışımı ise diğer karışımları meydana getirmektedir. Kontakt alerjenlerin karışım şeklinde uygulanmasıyla zaman ve yerden kazanç sağlanır (231).

**Tablo 2.** 2008 yılı revizyonuna göre Avrupa standart (baseline) yama testi serisi

	<b>Allerjen</b>	<b>%</b>	<b>Baz madde</b>
1	Potasyum dikromat	0,5	Vazelinde
2	p-fenilendiamin	1	Vazelinde
3	Tiuram karışımı	1	Vazelinde
4	Neomisin sülfat	20	Vazelinde
5	Kobalt klorür	1	Vazelinde
6	Benzokain	5	Vazelinde
7	Nikel sülfat	5	Vazelinde
8	Kliokinol	5	Vazelinde
9	Kolofoni	20	Vazelinde
10	Paraben karışımı	16	Vazelinde
11	N-izopropil- N-fenil-p-fenilendiamin(IPPD)	0,1	Vazelinde
12	Yün alkoller (lanolin)	30	Vazelinde
13	Merkapto karışımı	2	Vazelinde
14	Epoksi reçinesi	1	Vazelinde
15	Peru balzamu	25	Vazelinde
16	p-tert-bütilfenol formaldehid reçinesi (PTBP-FR)	1	Vazelinde
17	Merkaptobenzotiazol (MBT)	2	Vazelinde
18	Formaldehid	1	Suda
19	Koku karışımı	8	Vazelinde
20	Seskiterpenlakton karışımı	0,1	Vazelinde
21	Quaternium 15	1	Vazelinde
22	Primin	0,01	Vazelinde
23	Klormetilizotiazolinon (Kathon CG)	0,01	Suda
24	Budenosid	0,01	Vazelinde
25	Tiksokortol	0,1	Vazelinde
26	Metildibromo glutaronitril (MDBGN)	0,5	Vazelinde
27	Koku karışımı II	14	Vazelinde
28	Lyril	5	Vazelinde

### 2.2.7. Yama Testi Uygulanması

Testte kullanılacak olan +4 ile +8 derecede saklanan allerjenler test odacıklarının yarısını dolduracak halde yerleştirilip numaralandıktan sonra sırt bölgesindeki lezyonsuz ve kuru deriye yapıştırılır (245). Tercih edilen bölge üst sırttır. Az sayıda allerjen için, üst kolun dış tarafı da kabul edilebilir. Sırtın alt kısmında veya ön kolların

volar yüzünde test yapılırken yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir. Seboreik keratoz veya nevüslerin üzerine yama testi uygulamaktan kaçınılmalıdır. Sırtın kıllı bölgelerinde kabul edilebilir cilt teması sağlamak zor olduğundan kılları uzaklaştırmak önerilir. Yağlı deri durumlarında, etanol veya diğer hafif çözücülerle yağ temizlenebilir ancak pratikte çoğu klinikte yağın temizlenmesi yapılmamaktadır (246).

Finn Chambers® flasterleri: Odacıklar alüminyumdan yapıldığı için cıvalı bileşikler gibi bazı test maddeleriyle geçimsizlik gösterebilir ve alüminyum duyarlanmasına sahip vakalarda yanlış pozitifliklere de sebep olabilir. Test maddeleri odacıklara testten hemen önce yerleştirilmelidir (242).

IQ® Ultra Chambers flasterleri: Odacıklar kimyasal olarak inaktif polietilenden yapıldığı için alerjenlerle reaksiyona girmez ve hastalarda duyarlanmaya sebep olmaz. Test maddeleri odacıklara testten hemen önce yerleştirilebileceği gibi, birkaç gün önceden hazırlanarak özel kapakları sayesinde kurumadan buzdolabında saklanabilir (242).

Ayrıca daha pratik, kullanıma hazır T.R.U.E.® test (Thin Layer Rapid Use Epicutaneous Patch Test), Epiquick® test gibi yeni yöntemler de geliştirilmiştir. Hidrofilik jel içerisinde kurutulmuş şekilde bulunan alerjenleri içeren test şeridi, deriye yapıştırıldığı zaman kurutulmuş ince film katmanı terlemenin etkisiyle jele dönüşür ve böylece alerjenler ortaya çıkar. Test sonuçlarının doğruluğu ve güvenilirliği için test alerjenlerinin stabil ve sabit miktarda olmasına önem vermek gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda T.R.U.E.® testin güvenli olduğu görülmüştür (247).

### **2.2.8. Yama Testi Değerlendirilmesi**

Testin değerlendirilmesi deneyimli bir dermatolog tarafınca gün ışığında yapılmalıdır. ICDRG yama testi bantlarının 48 saat sonra açılmasını ve ilk değerlendirmenin bantların açılmasından 20-30 dakika sonra yapılmasını tavsiye etmektedir (248). ESCD tarafından tavsiye edilen optimal test okuma zamanları, testin ilk uygulandığı gün 0. gün sayılarak testten sonraki 2.gün (48.saat), 3.gün (72.saat), 4. gün (96.saat) ve 7.gündür (233). Eğer koşullar nedeniyle sadece tek bir değerlendirme yapmak gerekirse o zaman 3. veya 4. gün tercih edilmelidir (249). 3.günden (72.saatten)

sonraki okumaların nedeni pozitif ve iritan reaksiyonların ayırımı yapmak ve aminoglikozidler, glukokortikoidler gibi geç pozitif reaksiyon veren maddelerin test sonuçlarını gözleyebilmektir (250). Geç reaksiyon veren alerjenler neomisin sülfat, kortikosteroidler, kobalt tuzları ve p-fenilendiamin olarak saptanırken; pozitif reaksiyonu çabuk kaybolan alerjenler ise koku karışımı ve Peru balzamıdır (251).

Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu tarafından tavsiye edilen yama testi reaksiyonları değerlendirme kriterleri Tablo 3'te görülmektedir (252).

**Tablo 3.** Yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi

Sembol	Morfoloji	Yorum
-	Reaksiyon yok	Negatif reaksiyon
?	Sadece eritem	Şüpheli reaksiyon
+	Eritem, infiltrasyon, küçük papüller	1+
++	Eritem, infiltrasyon, papüller ve veziküller	2+
+++	Eritem, infiltrasyon, birleşen papüller ve veziküller	3+
IR	Vezikül, bül, nekroz vs.	İrritan

Bir reaksiyonu pozitif olarak değerlendirebilmek için en az 1 pozitif (+) olma kriterini karşılaması gereklidir (233). Genellikle 72. saatte veya sonrasında en az 1 pozitif (+) olarak değerlendirilen reaksiyonlar alerjik duyarlanma lehine düşünülebilir. Günler içinde pozitiflik derecesinin artması, yani “kreşendo” patern veya zamanla aynı derecede devam etmesi, yani “plato” paterni alerjik tipte reaksiyonu destekler niteliktedir (250). Yama testinin 48.saatinde görülen pozitiflik sonrası günler içinde derecesinin azalarak kaybolması, başka bir deyişle “dekreşendo” patern ise iritan reaksiyon açısından destekleyicidir (228).

### 2.2.9. Yama Testinde Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatif Reaksiyon

Yama testinde yanlış pozitif ve yanlış negatif reaksiyon sebepleri Tablo 4'te görülmektedir (249).

**Tablo 4.** Yama testinde yanlış pozitif ve yanlış negatif reaksiyon sebepleri

Yanlış pozitif reaksiyon nedenleri	Yanlış negatif reaksiyon nedenleri
Alerjenin çok yüksek konsantrasyonda test edilmesi	Alerjenin çok düşük konsantrasyonda test edilmesi
Kontamine alerjen	Yanlış baz madde seçimi
İritan özellikte baz madde	Bozulmuş test maddesi
Test alerjeninin olması gerekenden fazla miktarda uygulanması	Test alerjeninin olması gerekenden az miktarda uygulanması
Alerjenin baz madde içinde orantısız dağılımı	Aktif formda olmayan alerjen
Yama testi bölgesinde güncel veya kısa süre öncesine kadar ekzema varlığı	Sistemik kortikosteroid veya immünmodülatör tedavi kullanımı
Yama testinde test edilen sert maddelere bağlı bası etkisi	Yama testinin uygun olmayan anatomik bölgeye uygulanması
Kızgın deri reaksiyonuna bağlı olarak zayıf iritanların şiddetli reaksiyon vermesi	Test bölgesine test öncesi ultraviyole, topikal kortikosteroid veya immunmodülatör tedavi uygulanmış olması
Yapıştırıcı banda bağlı reaksiyon	Yetersiz oklüzyon
	Geç dönem değerlendirmenin yapılmaması

### 2.2.10. Test Sonrası Bilgilendirme

Alerjenler belirlenerek klinikle uyum değerlendirildikten sonraki adım hastayı bilgilendirmektir. Hastanın test sonucunu net bir şekilde anladığından emin olunmalıdır. Son olarak hastaya/ailesine temas etmemesi gereken spesifik alerjenlerin, bu alerjenlerle çapraz reaksiyon gösteren alerjenlerin, eş anlamlı maddelerin, alerjen kaynaklarının ve alerjenden uzak durmak için uyulması gereken tavsiyelerin listesi verilmelidir (232, 249). Hastalara güvenle kullanabilecekleri alternatif ürünlerle ilgili tavsiyelerde bulunulmalıdır (249).

### 2.2.11. Yama Testi Komplasyonları

Yama testi genel olarak güvenli bir test olmakla birlikte, bazı yan etkileri olabilmektedir (228, 233, 242, 249). Bu yan etkiler şöyle sıralanabilir:

- AKD'nin daha önceden etkilenen bölgelerde veya test uygulanan alanda alevlenmesi
- AKD tablosunun jeneralize olması
- Bazı alerjenlerin neden olduğu kontakt ürtiker, anafilaksi
- Test flasterlerinin sabitlenmesi için kullanılan yapışkan bantlara bağlı olarak deride irritasyon gelişmesi
- Uygun dilüe edilmemiş kişisel ürünlere bağlı irritan reaksiyonlar
- Haftalarca görülebilen uzamış pozitif reaksiyon
- Testin uygulandığı bölgelerde lokalize postinflamatuvar pigmentasyon, milya, skar gelişmesi
- Nekroz
- Sekonder enfeksiyon
- Yama testinde kullanılan bir alerjenle aktif duyarlanma

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

'Liken planus tanılı hastalarda yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi' konulu çalışmamız için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 17.04.2019 tarihinde onay alındı (Etik kurul karar no:01).

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne, Nisan 2019 ile Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran, anamnez, dermatolojik muayene ve histopatolojik değerlendirme sonucunda liken planus tanısı alan kadın ve erkek hastalardan yaşları 18-70 yaş arasında değişen toplam 53 hasta alındı. Liken planus tanısı almış olan yama testi uygulanan hastalar vaka grubu içine dahil edildi.

Kronik bir hastalığı olmayıp kozmetik sebeplerle Dermatoloji polikliniğine başvuran, fizik muayene ve laboratuvar testlerinde anormallik bulunmayan onayları alınarak yama testi uygulanan 18-70 yaş arası toplam 54 erişkin birey kontrol grubu içine dahil edildi.

İmmünsüpresif veya sitostatik ilaç kullanan, hücrel immüniteyi bozan sistemik hastalığı olan, gebelik durumu olan, test bölgesine son 4 hafta içinde ultraviyole almış olan, test bölgesine son 4 hafta içinde topikal kortikosteroid kullanan, araştırmaya katılmaya onay vermeyen, test alanında aktif dermatiti olan, 18 yaş altı ve 70 yaş üstü hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan her hastadan aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların; yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, hepatit B-C öyküsü, eşlik eden sistemik hastalık, başka sebeplerle aldığı tedavilere yönelik ayrıntılı anamnezi alındı ve dermatolojik muayenesi yapıldı.

Çalışmaya katılmaya onay veren her hastaya 20 alerjiden oluşan Avrupa standart serisi ile yama testi uygulandı. Test alerjenleri Chemotechnique Diagnostics (İsveç) firmasından temin edilmiştir. Vazelin bazlı alerjenler 5 cc'lik enjektörlerde, su bazlı alerjenler ise damlalıklı plastik şişelerde bulunmaktaydı. Alerjen maddeler kullanılmadığı zamanlarda buzdolabında 4°C'de saklandı. Çalışmamızda uygulanan alerjenler Tablo 5'te görülmektedir.

**Tablo 5.** Çalışmada uygulanan yama testi alerjenleri

No	Alerjen	%	Baz madde
1	Potasyum dikromat	0,5	Vazeline
2	Neomisin sülfat	20	Vazeline
3	Tiuram karışımı	1	Vazeline
4	p-fenilendiamin	1	Vazeline
5	Kobalt klorür	1	Vazeline
6	Benzokain	5	Vazeline
7	Formaldehid	1	Suda
8	Kolofoni	20	Vazeline
9	Merkaptobenzotiazol (MBT)	2	Vazeline
10	Peru balzamu	25	Vazeline
11	N-izopropil- N-fenil-p-fenilendiamin(IPPD)	0,1	Vazeline
12	Yün alkoller (lanolin)	30	Vazeline
13	Merkapto karışımı	2	Vazeline
14	Epoksi reçinesi	1	Vazeline
15	Paraben karışımı	12	Vazeline
16	p-tert-bütilfenol formaldehid reçinesi (PTBP-FR)	1	Vazeline
17	Koku karışımı	8	Vazeline
18	Quaternium 15	1	Vazeline
19	Nikel sülfat	5	Vazeline
20	(Klor)metilizotiazolinon	0,01	Suda

Test ünitesi olarak 5'erli iki sıra halinde 10 odacıktan oluşan Van der Bend chambers kullanıldı. Taşıyıcı baz olarak vazelin kullanılan alerjenler odacıkların yarısını dolduracak şekilde, sıvı alerjenler de filtre kağıdı bulunan odacıklara yerleştirildi. Flasterler, lezyonsuz sırt üst bölgesine yapıştırıldı ve üzerleri Hypafix® flaster ile sabitlendi. Sırtta kıllar varsa, testi rahat ve sağlıklı bir şekilde uygulayabilmek için kılların 2 gün önceden traşlanması sağlandı. Test boyunca hastaların banyo yapmamaları, test bölgesini ıslatmamaları, terlemekten, egzersizden ve test flasterini gevşetici hareketlerden uzak durmaları istendi.

Test flasterleri 48 saat sonra çıkarılıp 30 dakika beklendi ve test bölgesindeki reaksiyonlar değerlendirildi. Çukurcukların temas ettiği yerler işaretlenerek numaralandırıldı. Test değerlendirmeleri 48., 72., 96. saatlerde ve 7. günde yapıldı.

Test sonuçları ICDRG tarafından tavsiye edilen yama testi reaksiyonları

değerlendirme kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 3). Herhangi bir alerjene karşı en az '1+' reaksiyon görülmesi durumunda yama testi sonucu pozitif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda hastaya pozitif reaksiyon veren alerjenleri içeren maddelerin listesi verilerek bu maddelerden mümkün olduğunca uzak durması tavsiye edildi.

Bu çalışmanın örnek büyüklüğü, Power (Testin Gücü) en az %80 ve Tip-1 Hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmamızdaki kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi kullanılmıştır. İkili oransal karşılaştırması için Z-oran testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak liken planus tanısı almış 53 hasta ile 54 sağlıklı gönüllü bireyden oluşan kontrol grubu alındı. Liken planusu olan hastaların yaş ortalaması 41,68±11,549 (18-70), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 22,39±4,819 (18-43) idi. Liken planus grubunda 21 kadın ve 32 erkek bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 49 kadın ve 5 erkek bulunmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.001$ )(Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

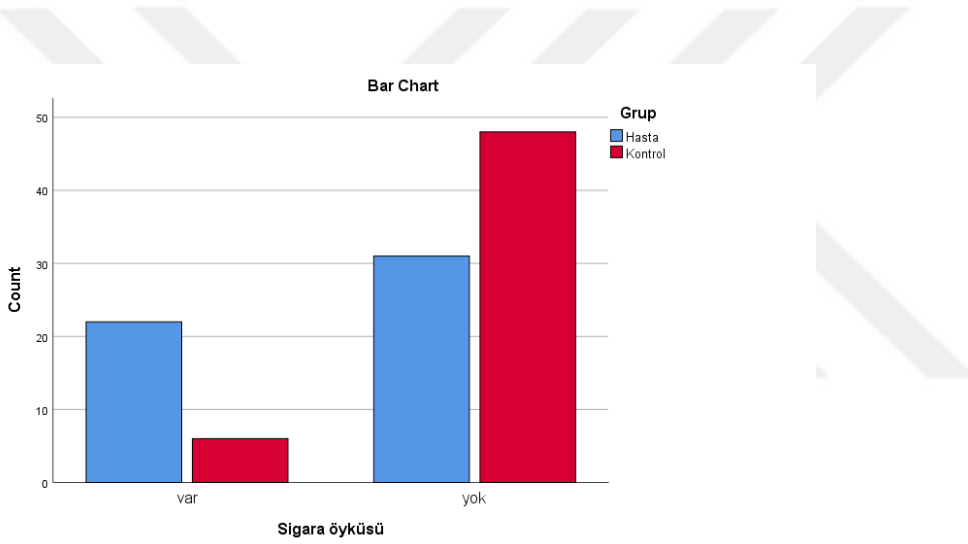
		Hasta		Kontrol		* <i>p.</i>
		N	%	N	%	
Cinsiyet	E	32	86,50%	5	13,50%	<b>0,001</b>
	K	21	30,00%	49	70,00%	

Liken planus grubunda 33 hastada kutanöz, 9 hastada oral mukoza, 6 hastada kutanöz ve oral mukoza, 2 hastada kutanöz ve tırnak, 3 hastada ise hem kutanöz hem oral mukoza hem de tırnak tutulumu mevcuttu.

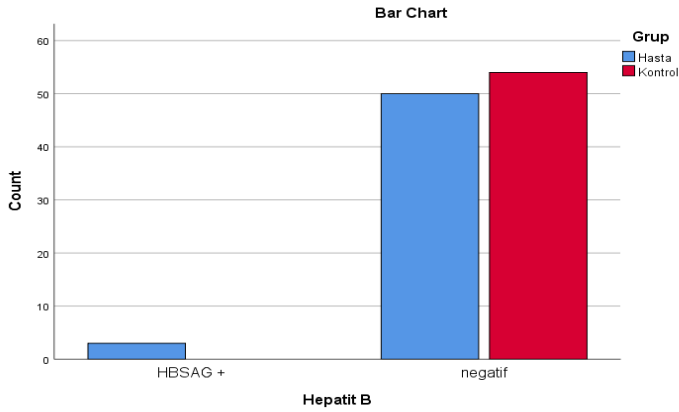
Liken planus hastalarının 22'sinde sigara öyküsü varken kontrol grubunda 6 kişide sigara öyküsü vardı. 3 hastada HBsAg pozitifliği, 1 hastada Anti-HCV pozitifliği varken kontrol grubunun tamamında her ikisi de negatifti. Liken planus hastalarında kontrol grubuna göre sigara kullanımını açısından anlamlı fark varken, HBsAg ve Anti-HCV açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 7) (Şekil 1) (Şekil 2) (Şekil 3).

**Tablo 7.** Hasta ve kontrol grubunda sigara öyküsü ve Hepatit B-C dağılımı

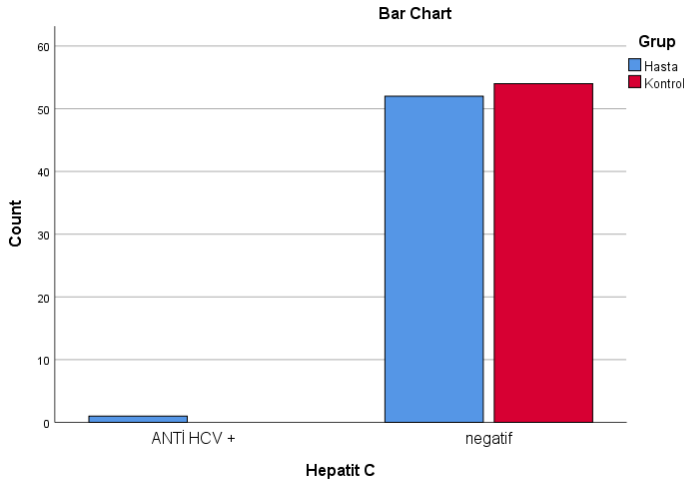
		Hasta		Kontrol		* <i>p.</i>
		N	%	N	%	
Sigara öyküsü	Var	22	78,60%	6	21,40%	<b>0,001</b>
	Yok	31	39,20%	48	60,80%	
Hepatit b	HBSAG +	3	100,00%	0	0,00%	0,076
	Negatif	50	48,10%	54	51,90%	
Hepatit c	Anti HCV +	1	100,00%	0	0,00%	0,311
	Negatif	52	49,10%	54	50,90%	



**Şekil 1.** Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanımının karşılaştırılması



**Şekil 2.** Hasta ve kontrol grubunda HBsAg pozitifliğinin karşılaştırılması



**Şekil 3.** Hasta ve kontrol grubunda Anti HCV pozitifliğinin karşılaştırılması

Hasta grubunda yama testi ile 9 (%16.98) hastada pozitif reaksiyon saptandı ve 6'sında 1 maddeye, 3'ünde ise 2 maddeye karşı pozitif reaksiyon görüldü. Pozitif reaksiyon saptanan hastaların 6'sında kutanöz tutulum, 1'inde oral mukoza tutulumu, 2'sinde ise hem kutanöz hem tırnak hem de oral mukoza tutulumu vardı. Hasta grubunda en sık pozitif reaksiyon saptanan alerjenler metilizotiazolinon (n=3, %5.66), merkaptobenzotiazol (n=3, %5.66), P-fenilendiamin (n=2, %3.77), formaldehid (n=1, %1.88), peru balzamu (n=1, %1.88), tiuram karışımı (n=1, %1.88) ve kobaltklorür (n=1, %1.88) idi. Kontrol grubunda ise 11 (%20.37) kişide pozitif reaksiyon saptandı ve 10'unda 1 maddeye karşı, 1'inde ise 2 maddeye karşı pozitif reaksiyon görüldü. Kontrol grubunda en sık pozitif reaksiyon saptanan alerjenler metilizotiazolinon (n=5, %9.25), P-fenilendiamin (n=2, %3.70), , peru balzamu (n=1, %1.85), tiuram karışımı (n=1, %1.85), kolofoni (n=1, %1.85), paraben karışımı (n=1, %1.85) ve yün alkolleri (lanolin) (n=1, %1.85) idi. Hasta grubu ile kontrol grubu, yama testindeki pozitif reaksiyon oranları bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,393) (Tablo 8) (Tablo 9) (Şekil 4).

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol grubundaki yama testi sonuçları

	<b>Hasta</b>		<b>Kontrol</b>		<b>*p.</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Kontakt allerjen	Formaldehid	1	100,00 %	0	0,00%
	Kolofoni, peru balzamu	0	0,00%	1	100,00 %
	Merkaptobenzotiazol	2	100,00 %	0	0,00%
	Metilizotiazolinon	2	28,60%	5	71,40%
	Metilizotiazolinon, peru balzamu	1	100,00 %	0	0,00%
	Negatif	44	50,60%	43	49,40%
	P-fenilendiamin	1	33,30%	2	66,70%
	P-fenilendiamin, merkaptobenzotiazol	1	100,00 %	0	0,00%
	Paraben karışımı	0	0,00%	1	100,00 %
	Tiuram karışımı	0	0,00%	1	100,00 %
	Tiuram karışımı, kobaltklorür	1	100,00 %	0	0,00%
	Yün alkolleri (lanolin)	0	0,00%	1	100,00 %

0,393

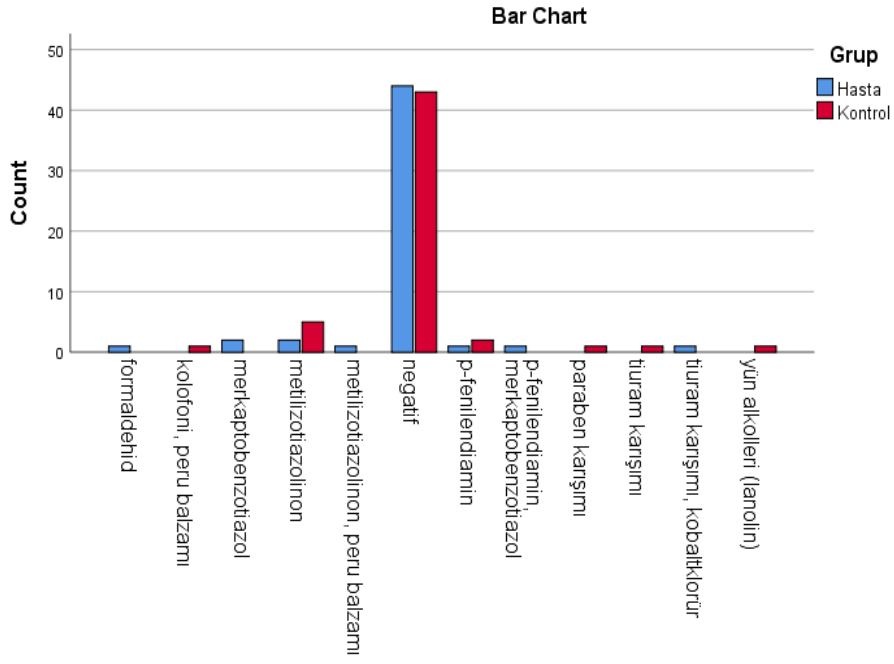
**Tablo 9.** Hasta ve kontrol grubundaki alerjen reaksiyonlarının Karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		* <i>p.</i>
		N	%	N	%	
Merkaptobenzotiazol	Negatif	50	48,10%	54	51,90%	0,076
	Pozitif	3	100,00%	0	0,00%	
Metilizotiazolinon	Negatif	50	50,50%	49	49,50%	0,479
	Pozitif	3	37,50%	5	62,50%	
P-fenilendiamin	Negatif	51	49,50%	52	50,50%	0,985
	Pozitif	2	50,00%	2	50,00%	
Peru balzamu	Negatif	52	49,50%	53	50,50%	0,989
	Pozitif	1	50,00%	1	50,00%	
Tiuram karışımı	Negatif	52	49,50%	53	50,50%	0,989
	Pozitif	1	50,00%	1	50,00%	
Kobaltklorür	Negatif	52	49,10%	54	50,90%	0,311
	Pozitif	1	100,00%	0	0,00%	
Formaldehid	Negatif	52	49,10%	54	50,90%	0,311
	Pozitif	1	100,00%	0	0,00%	
Paraben karışımı	Negatif	53	50,00%	53	50,00%	0,32
	Pozitif	0	0,00%	1	100,00%	
Yün alkolleri (lanolin)	Negatif	53	50,00%	53	50,00%	0,32
	Pozitif	0	0,00%	1	100,00%	
Kolofoni	Negatif	53	50,00%	53	50,00%	0,32
	Pozitif	0	0,00%	1	100,00%	

\* *Ki-kare testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyi*

**Tablo 9.** Devamı

	<b>Hasta</b>		<b>Kontrol</b>		<b>*<i>p.</i></b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Potasyumdikromat	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Neomisinsülat	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Benzokain	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
N-izopropil-n-fenil-p-fenilendiamin	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Merkapto karışımı	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Epoksi reçinesi	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
P-tert-bütilfenol	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Koku karışımı	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Quaternium 15	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	
Nikelsülfat	Negatif 53	100,00%	54	100,00%	



**Şekil 4.** Hasta ve kontrol grubunda pozitif reaksiyon saptanan alerjenlerin dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Liken planus deriyi, mukoza ve tırnakları etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır (1). Liken planusun kesin nedeni hala belirsizdir (2). Ancak metal alerjileri, LP'nin gelişiminde, özellikle OLP de gösterilmiştir (1). Yapılan çalışmaların çoğu, OLP ile civa ve altın tuzları arasındaki ilişkiye önem vermektedir (253).

LP başlangıç yaşı genelde 30-60 yaşları arasındadır (8) Çalışmamızda da Liken planusu olan hastaların yaş ortalaması  $41,68 \pm 11,549$  olarak bulunmuştur.

Kadın/erkek (K/E) vaka oranını hafif kadın baskınlığı (K/E: 1.2/1) ile bildiren nadir çalışmalar olmakla birlikte cinsiyet arası fark olmadığı kabul edilmektedir (8). Çalışmamızda hasta grubunda 21 kadına karşılık 32 erkek bulunmasıyla erkek baskınlığı mevcuttu.

Hepatit C'nin LP ile ilişkisi belirgin olmasına karşın hepatit B'nin, hepatit B aşısından sonra liken planus tanısı alan nadir olgular dışında liken planus ile ilişkisi gösterilememiştir (25). Çalışmamızda LP grubunda hepatit C'si olan 1 ve hepatit B'si olan 3 hasta mevcuttu ve kontrol grubunda ise her ikisi de negatifti. Ancak kontrol grubuna göre HBsAg ve Anti-HCV açısından anlamlı fark bulunamadı.

LP gelişimi sigara kullanımından etkilenebilir (5). Çalışmamızda da LP hastalarında kontrol grubuna göre sigara kullanımı açısından anlamlı fark vardı.

Yama testi, allerjik kontakt dermatit tanısını doğrulayan ve kontakt allerjinin sebebini tespit etmemize yardımcı olan önemli bir tanısal yöntemdir. Sıklıkla AKD tanımlı hastalarda uygulanmakla beraber diğer dermatolojik hastalıklarda da kontakt duyarlılığın tespit edilmesinde tanısal öneme sahiptir (3).

Raap ve ark. OLP, stomatit, periodontit, keilit, rekürren aftozis, glossodini ve yanan ağız/damak tanısı ile takip edilen 206 hastanın yama testi sonuçlarını incelemişler. OLP tanısı almış 49 hastanın dokuzunda pozitif reaksiyon saptamış ve daha da önemlisi bu dokuz hastanın da yedisinde saptadıkları alerjen ile dental materyal arasında anlamlı ilişki tespit etmişler. Pozitif reaksiyon saptanmış stomatitli bir hastada

amalgam dolguların çıkarılmasını takiben 2 hafta içerisinde, ek bir tedavi gerektirmeksizin, lezyonlarda belirgin düzelme tespit ederken; dental materyal ile anlamlı ilişki saptadıkları diğer hastalarda da dental materyalin çıkarılmasını takiben lezyonlarda anlamlı düzelme saptamışlar. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da OLP olan hastalarda civa ve altın sodyum tiyosülfat ile ilişkili kontakt alerji bildirilmiş (254). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda herhangi bir dental restorasyon materyali yoktu.

Attar ve Yalçın (255), yama testiyle civaya karşı alerjisi olduğu belirlenen OLP'li bir olguda, amalgam restorasyonunun packable kompozit rezin ile (Solitaire 2) değiştirildikten 3 ay sonra lezyonun tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir.

Laeijendecker ve ark. (37), yaptıkları çalışmada inorganik civaya karşı yama testi pozitif olan hastalarda restorasyonların yenilenmesiyle 1-4 ay içinde iyileşmenin olduğunu bildirmişlerdir.

Civa ve civalı bileşikler amalgam ilişkili meydana gelen kontakt duyarlılığın en sık sebebi olup, içerisindeki diğer metaller nadiren neden olur (37). Oral mukozada bulunan likenoid lezyonlarda en sık bildirilen diğer alerjenler bakır, krom, nikel, palladyum ve altındır (256).

Scalf ve ark. (253) çalışmalarında oral, kutanöz, genital likenoid lezyonları olan toplam 51 hastaya dental seri yama testi uygulanmış ve hastaların %74,5'inde en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır. Elli bir hastanın 34'ü (%66,7) OLP hastası olup %73,5'inde en az bir pozitif reaksiyon tespit edilmiştir. Krom ve altın en anlamlı bulunanlardır. On üç vakanın sadece oral tutulumu olup, bu 13 vakanın 8'inde en az bir pozitif reaksiyon saptanmış ve krom en anlamlı bulunan alerjendi. Elli bir vakanın 13'ünde (%23,5) genital LP mevcuttu. On üç hastanın 10'unda (%76,9) en az 1 pozitif reaksiyon saptanmış ve bu grupta kobalt en anlamlı bulunan alerjendi. Çalışmamızda ise hasta grubunda yama testi ile 9 (%16,98) hastada pozitif reaksiyon saptandı ve 6'sında 1 maddeye, 3'ünde ise 2 maddeye karşı pozitif reaksiyon görüldü. Pozitif reaksiyon saptanan hastaların 6'sında kutanöz tutulum, 1'inde oral mukoza tutulumu, 2'sinde ise hem kutanöz hem tırnak hem de oral mukoza tutulumu vardı. Hasta grubunda en sık pozitif reaksiyon saptanan alerjenler metilizotiazolinon (n=3,

%5.66), merkaptobenzotiazol (n=3, %5.66), P-fenilendiamin (n=2, %3.77), formaldehid (n=1, %1.88), peru balzamu (n=1, %1.88), tiuram karışımı (n=1, %1.88) ve kobaltklorür (n=1,%1.88) idi. Kontrol grubunda ise 11 (%20.37) kişide pozitif reaksiyon saptandı ve 10'unda 1 maddeye karşı, 1'inde ise 2 maddeye karşı pozitif reaksiyon görüldü. Kontrol grubunda en sık pozitif reaksiyon saptanan alerjenler metilizotiazolinon (n=5, %9.25), P-fenilendiamin (n=2, %3.70), , peru balzamu (n=1, %1.85), tiuram karışımı (n=1, %1.85), kolofoni (n=1, %1.85), paraben karışımı (n=1, %1.85) ve yün alkolleri (lanolin) (n=1, %1.85) idi.

Ido ve ark.'nın (257) olgu raporunda oral liken planusu olan bir hastanın yapılan yama testinde çinko klorite karşı reaksiyon gelişmiştir. Hastanın 14 dental metal restorasyonu dolguda % 5.3 çinko içermektedir. Oral liken planus, metal restorasyonların uzaklaştırılmasından 3 ay sonra iyileşmiştir.

Laine ve ark.'nın (258) çalışmasında 91 olgunun 21'inde yama testinde civaya karşı pozitif reaksiyon gözlenmiş olup bunların 18'inde oral mukozada amalgam materyalleri ile temasa bağlı likenoid lezyonlar bulunmaktadır.

Erdem (259) tarafından yapılan çalışmada OLP tanılı 20 hastanın 15'inde (%75) yama testi alerjenlerine karşı pozitiflik saptanırken, 30 kişilik kontrol grubunda 9 (%30) kişide pozitiflik saptanmış. Hasta grubu ile kontrol grubu dental ve standart seri ile yama testi pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur. Dental seri yama testinde pozitiflik saptanan en sık alerjenler goldsodiumthiosulphate (%30), nickel sulfate (%25), cobalt chloride (%23.3), methylhydroquinone (%16.6) ve mercury (%15) idi. Standart seri yama testinde ise en sık formaldehyde water (% 5), fragrance mix (% 5) ile pozitiflik görülmüş.

Altunışık ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada oral tutulumu olan 19 LP hastasının 14'ünde (%73,7), oral tutulumu olmayan 19 LP hastasının 15'inde (%78,9) dental seri yama testi değerlendirmesinde en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon gözlenmiş. Oral tutulumu olan ve olmayan grup arasında yama testi pozitifliği açısından anlamlı bir fark yoktu (p=1,00). OLP grubunda, yama testi ile en sık pozitif reaksiyon gösteren allerjenler; %23,3 ile bakır sülfat ve kobalt (II) klorür hegzahidrat olarak saptanmış. Oral tutulumu olmayan grupta ise en sık pozitif reaksiyon gösteren allerjen

%47,3 ile bakır sülfat olarak bulunmuş.

Ditrichova ve ark.'nın (260), çalışmasında oral likenoid lezyonu olan 25 hastaya yama testi uygulanmış ve 15 hastada (%60) bir veya birden fazla maddeye karşı pozitif reaksiyon gözlemlenmiştir. En sık civa (%19.3) ve amalgama (%19.3) karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır.

Nishizawa ve ark. (1) çalışmalarında metal yama testi uygulanan 79 hastanın 24'ünde (%30) test edilen metal bileşiklerinden en az birine karşı pozitif reaksiyon saptamıştır. Özellikle, tırnak LP'li hastalarında metallerle karşı pozitif reaksiyonların prevalansı, OLP hastalarıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş (%59'a karşı %27,  $P < 0.05$ ). Tırnak LP'li yama testi pozitif 10 hasta arasında, neden olan metalleri içeren dental materyallerin çıkarılması veya sistemik disodyum kromoglikat tedavisinin ardından hastaların altısında cilt lezyonlarında iyileşme görülmüş. Öte yandan, OLP'li yama testi pozitif 16 hastadan sadece 3'ünde dental materyallerin çıkarılmasından sonra iyileşme görülmüştür. Diş dolguları/diş tellerindeki etken metaller ilgili tırnak dokularında tespit edilmiştir.

López-Jornet ve ark. (261), çalışmalarında metal/amalgam restorasyonu bulunmayan 25 (grup A), metal /amalgam restorasyonu olan 25 (grup B) toplamda 50 OLP hastasını incelemişler. Klinik görünümüne göre lezyonlar başlıca beyaz (retiküler, papüler ve plak benzeri) veya kırmızı (atrofik ve eroziv) veya her ikisi olarak kategorize edilmiş. Her iki grupta da baskın klinik form retiküler beyaz olarak bulunmuştur. Klinik formlar ile metal restorasyonu olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca histolojik açıdan da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Hosoki ve ark.'nın (262) çalışmasında dental metal alerjisinden şüphelenilen 212 hastaya yama testi yapıldı. Toplam 148 hastada (%69.8) bir veya daha fazla pozitif yama testi reaksiyonu görüldü. Yama testi ile tespit edilen en sık alerjenler nikel, paladyum, krom ve kobalt olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nikel pozitifliği hiç görülmemiş olup kobaltklorür hasta grubunda 1 kişide pozitif reaksiyon göstermiştir.

Yiannias ve ark.'nın (263) çalışmasında klinik ve histopatolojik OLP tanısı alan

46 hastaya yama testleri yapılmıştır. Bunlardan 25'inde (%54) yama testi sonuçları pozitif bulunmuş. Sonuçları pozitif olan hastaların 18'i (%72) klinik olarak ilişkili reaksiyonlara sahipti. Pozitif metal reaksiyonu olan hastalardan 5'inde metal protez veya restorasyonun çıkarılmasından sonra iyileşme gözlenmiş. Diğer altı kişi, en sıkıntılı bölgelerinin metal diş restorasyonlarına bitişik olan bölgeler olduğunu belirtti. Tatlandırıcılara reaksiyon gösteren altı hasta ve akrilat dental retainer duyarlılığı olan bir hasta, bu alerjenlerden kaçındıktan sonra iyileşme göstermiştir.

Lomaga ve ark.'nın (264) çalışmasında histopatolojik ve/veya klinik OLP tanısı alan 24 hastaya yama testleri uygulandı. Bunlardan 16'sında (%67) yama testi pozitif. Bu hastaların en az sekizi (%50) klinik olarak ilişkili reaksiyonlara sahipti. 16 hastanın 10'unda (%63) metallere karşı reaksiyon vardı. Bu hastaların çoğunda, sorunlu alanlar metalik dental restorasyonların komşuluğunda lokalize olma eğilimindeydi. Kokulara, tatlandırıcılara, gallatlara ve/veya dialil disülfide reaksiyonları olan dokuz hastanın (%56) çoğunluğu bu alerjenlerden kaçındıktan sonra iyileşmiştir.

Tiwari ve ark.'nın (265) çalışmasında 68 hastanın 54'ünde (%79) yama testi pozitif. Altın 26 (%48), cıva 24 (%44), nikel 22 (%41), bakır 19 (%35), potasyum dikromat 14 (%26) ve metilhidrokinon 13 (%24) kişide olmak üzere hastaların pozitif test edilen en yaygın alerjenleriydi. 23 hastada restorasyonlar çıkarıldı ve bunların 21'inde (%91) yama testi pozitif. Takip edilen 20 hastadan 19'unda (%95) bir miktar iyileşme gözlemlendi ve bunların 11'inde (%58) tam remisyon görüldü.

Oral mukozada liken planus benzeri lezyonu bulunan hastalarda rutin olarak dental yama testi yapılması önerilmemektedir. Bazı yazarlar tedaviye dirençli liken planus ya da mukoziti olan hastalarda, lezyon dental materyal komşuluğundaysa ve asimetrik görünüm varsa yama testi yapılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğunu düşünmektedir (266).

LP'de, oral lezyon oluşumunda dental restorasyon materyallerine karşı gelişen kontakt duyarlılığın rolünü destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır ancak oral tutulumun görülmediği hastalarda kontakt duyarlılığın hastalık ile ilişkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (3). Aydıngöz ve ark. (267) çalışmalarında kutanöz liken planusu olan 43 hastaya ve 33 kişilik kontrol grubuna yama testi uygulamışlardır.

Liken planus hastalarının %11.6'sında pozitif yama testi reaksiyonu bulunurken kontrol grubu %30.3'lük bir yüzde gösterdi. İstatistiksel olarak iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (Fischer testi  $p=0.07$ ).

Çalışmamızda LP grubunda 33 hastada kutanöz, 9 hastada oral mukoza, 6 hastada kutanöz ve oral mukoza, 2 hastada kutanöz ve tırnak, 3 hastada ise hem kutanöz hem oral mukoza hem de tırnak tutulumu bulunması nedeniyle daha fazla sayıda klinik formu değerlendirme imkanı bulduk. Ayrıca çoğu çalışmada dental seri ile daha çok metal alerjileri değerlendirilirken çalışmamızda Avrupa standart seriyi kullanmamız daha farklı alerjenleri değerlendirmemizi sağladı. Çalışmada sağlıklı kontrol grubu bulunması da değerlendirme açısından avantajlarımız arasındaydı.

Sonuç olarak çoğunlukla dental seri yama testleriyle anlamlı pozitiflik oranları saptayan daha çok OLP tanılı hastalarla yapılan çalışmalar olsa da Avrupa standart seri ile yaptığımız çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu, yama testindeki pozitif reaksiyon oranları bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Elde edilen sonuçlarla, liken planusun etiyojisinde alerjenlerin rolünü saptama konusunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6.SONUÇLAR

1. Liken planus hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında Avrupa standart seri yama testi pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0,393$ ).

2. Liken planus grubunda yama testi ile 9 (%16.98) hastada pozitif reaksiyon saptandı. Hasta grubunda yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon gösteren alerjenler; metilizotiazolinon ( $n=3$ , %5.66) ve merkaptobenzotiazol ( $n=3$ , %5.66) olarak bulunmuştur.

3. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda ise 11 (%20.37) kişide pozitif reaksiyon saptandı. Kontrol grubunda en sık pozitif reaksiyon gösteren alerjen metilizotiazolinon ( $n=5$ , %9.25) olarak saptanmıştır.

4. Avrupa standart seri yama testi sonucunda pozitif reaksiyon gözlenen maddelerin herbiri için pozitiflik oranları bakımından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H. Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(2):e231-4.
2. Ianoși SL, Forsea AM, Lupu M, Ilie MA, Zurac S, Boda D, et al. Role of modern imaging techniques for the in vivo diagnosis of lichen planus. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019;17(2):1052-60.
3. Altunışık N, Şener S, Saraç GC. Comparison of the dental serial patch test outcomes of lichen planus patients with and without oral involvement. *TURKDERM*. 2015;49(0):2-6.
4. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:742826.
5. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;25(4):593-619.
6. Rivers JK, Jackson R, Orizaga M. Who was Wickham and what are his striae? *International journal of dermatology*. 1986;25(9):611-3.
7. Alabi GO, Akinsanya JB. Lichen planus in tropical Africa. *Tropical and geographical medicine*. 1981;33(2):143-7.
8. Wagner G, Rose C, Sachse MM. Clinical variants of lichen planus. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013;11(4):309-19.
9. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clinical and experimental dermatology*. 2010;35(3):257-62.
10. Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatric dermatology*. 2010;27(1):34-8.
11. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2011;15(2):127-32.
12. 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. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2012;17(6):e943-7.
13. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2008;37(8):447-53.
14. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(3):e410-3.
15. Singal A. Familial mucosal lichen planus in three successive generations. *International journal of dermatology*. 2005;44(1):81-2.
16. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Lichen planus and lichenoid reactions as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2015;33(5):512-9.
17. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. *International journal of dermatology*. 2009;48(7):682-94.

18. Nahidi Y, Tayyebi Meibodi N, Ghazvini K, Esmaily H, Esmaeelzadeh M. Association of classic lichen planus with human herpesvirus-7 infection. *International journal of dermatology*. 2017;56(1):49-53.
19. Sontheimer RD. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(5):1088-99.
20. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):723-32.
21. Ichimura M, Hiratsuka K, Ogura N, Utsunomiya T, Sakamaki H, Kondoh T, et al. Expression profile of chemokines and chemokine receptors in epithelial cell layers of oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2006;35(3):167-74.
22. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2010;39(10):729-34.
23. Shaker O, Hassan AS. Possible role of interleukin-17 in the pathogenesis of lichen planus. *The British journal of dermatology*. 2012;166(6):1367-8.
24. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, Wenjing T, Haitao Z, Binyou W. Hepatitis C virus and lichen planus: a reciprocal association determined by a meta-analysis. *Archives of dermatology*. 2009;145(9):1040-7.
25. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. A study on the association with hepatitis B and hepatitis C in 1557 patients with lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(4):436-40.
26. Agrawal A, Shenoj SD. Lichen planus secondary to hepatitis B vaccination. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2004;70(4):234-5.
27. Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitis B vaccination: a new case. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(4):614-5.
28. Akay BN, Arslan A, Cekirge S, Erkin G, Anadolu-Brasie R. The first reported case of lichen planus following inactivated influenza vaccination. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2007;6(5):536-8.
29. Nico MM, Fernandes JD, Lourenço SV. Oral lichen planus. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(4):633-41; quiz 42-3.
30. De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, Picavet D, Zorgdrager F, Bos JD, et al. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *The British journal of dermatology*. 2006;154(2):361-4.
31. 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. *Archives of dermatological research*. 2007;299(4):213-9.
32. Fehér E, Kardos G, Gáll 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.
33. Braun RP, Barua D, Masouyé I. Zosteriform lichen planus after herpes zoster. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1998;197(1):87-8.

34. Dunsche A, Kästel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *The British journal of dermatology*. 2003;148(1):70-6.
35. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact dermatitis*. 2003;48(2):74-9.
36. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2003;95(3):291-9.
37. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Archives of dermatology*. 2004;140(12):1434-8.
38. Pezelj-Ribarić S, Prpić J, Miletić I, Brumini G, Soskić MS, Anić I. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(10):1163-7.
39. Dunsche A, Frank MP, Lüttges J, Açil Y, Brasch J, Christophers E, et al. Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam. *The British journal of dermatology*. 2003;148(4):741-8.
40. Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy*. 1994;14(5):561-71.
41. Girardi C, Luz C, Cherubini K, de Figueiredo MA, Nunes ML, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Archives of oral biology*. 2011;56(9):864-8.
42. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(4):437-41.
43. Mohamadi Hasel K, Besharat MA, Abdolhoseini A, Alaei Nasab S, Niknam S. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity. *International journal of behavioral medicine*. 2013;20(2):286-92.
44. Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2001;203(4):303-7.
45. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva stomatologica*. 2009;58(10):519-37.
46. Tey HL, Tang MB. A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease presenting as erosive lichen planus. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(8):e754-6.
47. Calista D. Oral erosive lichen planus associated with thymoma. *International journal of dermatology*. 2001;40(12):762-4.
48. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(8):1570-5.
49. Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(11):1507-13.
50. 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 surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2010;110(3):319-24.

51. Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2009;38(1):48-54.
52. Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaita M, Favia G. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clinical oral investigations*. 2013;17(1):333-6.
53. Parihar A, Sharma S, Bhattacharya SN, Singh UR. A clinicopathological study of cutaneous lichen planus. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2015;19(1):21-6.
54. Gorouhi F, Firooz A, Khatami A, Ladoyanni E, Bouzari N, Kamangar F, et al. Interventions for cutaneous lichen planus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(5).
55. Jung J, Cho E, Park E, Kim K, Kim K. Atypical dermoscopic findings in patients diagnosed with lichen planus by histological examination. *Dermatologica sinica*. 2017;35(1):20-4.
56. Bhattacharya M, Kaur I, Kumar B. Lichen planus: a clinical and epidemiological study. *The Journal of dermatology*. 2000;27(9):576-82.
57. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. *International journal of dermatology*. 1990;29(6):401-10.
58. Batra P, Wang N, Kamino H, Possick P. Linear lichen planus. *Dermatology online journal*. 2008;14(10):16.
59. Adışen E, Onder M, Erdem O, Happle R. Superimposed linear lichen planus in a 4-year-old girl. *International journal of dermatology*. 2014;53(11):e541-2.
60. Fink-Puches R, Hofmann-Wellenhof R, Smolle J. Zosteriform lichen planus. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;192(4):375-7.
61. Kumar V, Garg BR, Baruah MC, Vasireddi SS. Childhood lichen planus (LP). *The Journal of dermatology*. 1993;20(3):175-7.
62. Badri T, Kenani N, Benmously R, Debbiche A, Mokhtar I, Fenniche S. Isolated genital annular lichen planus. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2011;20(1):31-3.
63. Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(4):595-9.
64. Wolf R, Ruzicka T, Rupec R. The Chameleon's Many Faces-Clinical Spectrum, Pathogenesis and Therapy of Lichen planus. *Aktuelle Dermatologie*. 2010;36(05):180-5.
65. Iga N, Sakurai K, Murata T, Ehara M, Tanaka M, Honda T, et al. Wickham's striae presented with whitish ring-form on annular lichen planus. *The Journal of dermatology*. 2013;40(12):1060-1.
66. Welsh JP, Skvarka CB, Allen HB. A novel visual clue for the diagnosis of hypertrophic lichen planus. *Archives of dermatology*. 2006;142(7):954.
67. Jaime TJ, Jaime TJ, Guaraldi Bde M, Melo DF, Jeunon T, Lerer C. Disseminated hypertrophic lichen planus: relevant response to acitretin. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2011;86(4 Suppl 1):S96-9.
68. Kossard S, Thompson C, Duncan GM. Hypertrophic lichen planus-like reactions combined with infundibulocystic hyperplasia: pathway to neoplasia. *Archives of dermatology*. 2004;140(10):1262-7.

69. Ankad BS, Beergouder SL. Hypertrophic lichen planus versus prurigo nodularis: a dermoscopic perspective. *Dermatology practical & conceptual*. 2016;6(2):9-15.
70. Badell A, Marcoval J, Gallego I, Moreno A, Peyrí J. Keratoacanthoma arising in hypertrophic lichen planus. *The British journal of dermatology*. 2000;142(2):380-2.
71. Singh SK, Saikia UN, Ajith C, Kumar B. Squamous cell carcinoma arising from hypertrophic lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2006;20(6):745-6.
72. Bhat RM, Chathra N, Dandekeri S, Devaraju S. Verrucous growth arising over hypertrophic lichen planus. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2013;79(5):711-3.
73. Li B, Li JH, Xiao T, He CD, Gao XH, Chen HD. Annular atrophic lichen planus. *European journal of dermatology : EJD*. 2010;20(6):842-3.
74. Morales-Callaghan A, Jr., Martínez G, Aragoneses H, Miranda-Romero A. Annular atrophic lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(5):906-8.
75. Mseddi M, Bouassida S, Marrakchi S, Khemakhem M, Turki H, Zahaf A. Annular atrophic lichen planus. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2003;207(2):208-9.
76. Willsteed E, Bhogal BS, Das AK, Wojnarowska F, Black MM, McKee PH. Lichen planus pemphigoides: a clinicopathological study of nine cases. *Histopathology*. 1991;19(2):147-54.
77. Verma R, Vasudevan B, Kinra P, Vijendran P, Badad A, Singh V. Bullous lichen planus. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2014;80(3):279.
78. Zaraa I, Mahfoudh A, Sellami MK, Chelly I, El Euch D, Zitouna M, et al. Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. *International journal of dermatology*. 2013;52(4):406-12.
79. Gawkrödger DJ, Stavropoulos PG, McLaren KM, Buxton PK. Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides--clinico-pathological comparisons. *Clinical and experimental dermatology*. 1989;14(2):150-3.
80. Solomon LW, Helm TN, Stevens C, Neiders ME, Kumar V. Clinical and immunopathologic findings in oral lichen planus pemphigoides. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;103(6):808-13.
81. Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H. PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *The British journal of dermatology*. 2000;142(3):509-12.
82. Gunasti S, Tuncer I, Hasbay B, Denli Y, Uzun S. Clinical, histological and immunofluorescence features of lichen planus pemphigoides: a report of two cases/Liken planus pemfigoidesin klinik, histolojik ve immunofloresan ozellikleri: iki olgu sunumu. *Turkish Journal of Dermatology*. 2010:25-9.
83. Sălăvăstru C, Tiplica GS. Therapeutic hotline: Ulcerative lichen planus--treatment challenges. *Dermatologic therapy*. 2010;23(2):203-5.
84. Vendramini DL, Silveira BR, Duque-Estrada B, Boff AL, Sodr e CT, Pirmez R. Isolated Body Hair Loss: An Unusual Presentation of Lichen Planopilaris. *Skin appendage disorders*. 2017;2(3-4):97-9.
85. Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, Lyne L, Farjo B, Farjo N, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *The British journal of dermatology*. 2012;166(3):666-370.

86. Kashima A, Tajiri A, Yamashita A, Asada Y, Setoyama M. Two Japanese cases of lichen planus pigmentosus-inversus. *International journal of dermatology*. 2007;46(7):740-2.
87. Pock L, Jelínková L, Drlík L, Abrhánová S, Vojtechovská S, Sezemská D, et al. Lichen planus pigmentosus-inversus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(5):452-4.
88. Vega ME, Waxtein L, Arenas R, Hojyo T, Dominguez-Soto L. Ashy dermatosis and lichen planus pigmentosus: a clinicopathologic study of 31 cases. *International journal of dermatology*. 1992;31(2):90-4.
89. Soleimani M, Tabatabaei SA, Mirshahi R, Nozarian Z, Matini AH. Corneal Involvement by Lichen Planus Pigmentosus. *Ocular immunology and inflammation*. 2018;26(6):897-9.
90. Uyar B, Sivrikoz ON. Bir Liken Planus Pigmentosus-Inversus Olgusu. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2012;46(3):160-2.
91. Santos-Juanes J, Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Sánchez del Río J, Galache Osuna C. Pigmented actinic lichen planus successfully treated with intense pulsed light. *The British journal of dermatology*. 2010;163(3):662-3.
92. Dekio I, Matsuki S, Furumura M, Morita E, Morita A. Actinic lichen planus in a Japanese man: first case in the East Asian population. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2010;26(6):333-5.
93. Yeo L, Husain E, Hewitt J. Actinic lichen planus with milia. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;40(5):571-2.
94. Mebazaa A, Denguezli M, Ghariani N, Sriha B, Belajouza C, Nouria R. Actinic lichen planus of unusual presentation. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*. 2010;19(2):31-3.
95. Ramírez P, Feito M, Sendagorta E, González-Beato M, De Lucas R. Childhood actinic lichen planus: successful treatment with antimalarials. *The Australasian journal of dermatology*. 2012;53(1):e10-3.
96. Salman SM, Kibbi AG, Zaynoun S. Actinic lichen planus. A clinicopathologic study of 16 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20(2 Pt 1):226-31.
97. Handa S, Sahoo B. Childhood lichen planus: a study of 87 cases. *International journal of dermatology*. 2002;41(7):423-7.
98. Ghosh A, Bhunia D, Rudra O, Agarwal M. Perforating Lichen Planus in an Adolescent Boy: A Rare Phenomenon. *Indian journal of dermatology*. 2017;62(1):100-1.
99. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2004;22(4):467-76, x.
100. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. Axillary lichen planus pigmentosus-inversus: dermoscopic clues of a rare entity. Diagnosis: Lichen planus pigmentosus (LPP). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):e119-20.
101. Sánchez-Pérez J, Rios Buceta L, Fraga J, García-Díez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *The British journal of dermatology*. 2000;142(2):310-4.
102. Kim MJ, Choi M, Na SY, Lee JH, Cho S. Two cases of palmoplantar lichen planus with various clinical features. *The Journal of dermatology*. 2010;37(11):985-9.
103. Gutte R, Khopkar U. Predominant palmoplantar lichen planus: a diagnostic challenge. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(4):343-7.

104. Mugoni M, Montesu M, Cottoni F. Lichen planus on the palms and soles. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1994;3(4):535-40.
105. Khandpur S, Kathuria SD, Gupta R, Singh MK, Sharma VK. Hyperkeratotic pitted plaques on the palms and soles. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2010;76(1):52-5.
106. Feily A, Yaghoobi R, Nilforoushzadeh MA. Treatment modalities of palmoplantar lichen planus: a brief review. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2016;33(6):411-5.
107. Lospinoso DJ, Fernelius C, Edhegard KD, Finger DR, Arora NS. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome: successful treatment with acitretin. *Lupus*. 2013;22(8):851-4.
108. Inalöz HS, Chowdhury MM, Motley RJ. Lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome with scarring alopecia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2001;15(2):171-4.
109. Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ, Krotova Khan Y, Beatty CW. A 10-year review of otic lichen planus: the Mayo Clinic experience. *JAMA dermatology*. 2013;149(9):1082-6.
110. Lucchese A, Dolci A, Minervini G, Salerno C, D DIS, Minervini G, et al. Vulvovaginal gingival lichen planus: report of two cases and review of literature. *ORAL & implantology*. 2016;9(2):54-60.
111. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral diseases*. 2005;11(6):338-49.
112. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(2):207-14.
113. Lo Russo L, Fierro G, Guiglia R, Compilato D, Testa NF, Lo Muzio L, et al. Epidemiology of desquamative gingivitis: evaluation of 125 patients and review of the literature. *International journal of dermatology*. 2009;48(10):1049-52.
114. Huber MA. Oral lichen planus. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*. 2004;35(9):731-52.
115. Shi P, Liu W, Zhou ZT, He QB, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(3):844-9.
116. Sousa FA, Rosa LE. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2008;74(2):284-92.
117. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *Journal (Canadian Dental Association)*. 2002;68(8):494-9.
118. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2009;14(7):E310-4.
119. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *Journal of oral pathology*. 1988;17(5):213-8.
120. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2000;38(4):370-7.

121. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1999;88(4):431-6.
122. McPherson T, Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatologic therapy*. 2010;23(5):523-32.
123. Lewis FM. Vulval lichen planus. *The British journal of dermatology*. 1998;138(4):569-75.
124. Kennedy CM, Galask RP. Erosive vulvar lichen planus: retrospective review of characteristics and outcomes in 113 patients seen in a vulvar specialty clinic. *The Journal of reproductive medicine*. 2007;52(1):43-7.
125. Goldstein AT, Metz A. Vulvar lichen planus. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2005;48(4):818-23.
126. Gökdemir G, Baksu A, Taşkin M, Göker N. Vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus: diagnostic and therapeutic challenge. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2003;43(5):389-90.
127. Buffon RB, Lisboa AP, Carvalho F, Muller KR, Bonamigo RR. Vulvovaginal-gingival lichen planus--a rare or underreported syndrome? *International journal of dermatology*. 2009;48(3):322-4.
128. Setterfield JF, Neill S, Shirlaw PJ, Theron J, Vaughan R, Escudier M, et al. The vulvovaginal gingival syndrome: a severe subgroup of lichen planus with characteristic clinical features and a novel association with the class II HLA DQB1\*0201 allele. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(1):98-113.
129. Ramer MA, Altchek A, Deligdisch L, Phelps R, Montazem A, Buonocore PM. Lichen planus and the vulvovaginal-gingival syndrome. *Journal of periodontology*. 2003;74(9):1385-93.
130. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Archives of dermatology*. 2004;140(6):702-6.
131. Lewis F. Lichen ruber planus der Vulva. *H+ G Zeitschrift für Hautkrankheiten*. 1998;73(5):290-6.
132. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):175-83.
133. 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. *International journal of dermatology*. 2010;49(10):1121-6.
134. Bombeccari GP, Guzzi GP, Pallotti F, Marino R, Spadari F. Lichen planus esophagitis: diagnostic implications. *The American Journal of dermatopathology*. 2009;31(5):509-10.
135. Brewer JD, Ekdawi NS, Torgerson RR, Camilleri MJ, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd, et al. Lichen planus and cicatricial conjunctivitis: disease course and response to therapy of 11 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(1):100-4.
136. Camisa C, Meisler DM. Immunobullous diseases with ocular involvement. *Dermatologic clinics*. 1992;10(3):555-70.
137. Rozas Muñoz E, Martínez-Escala ME, Juanpere N, Armentia J, Pujol RM, Herrero-González JE. Isolated conjunctival lichen planus: a diagnostic challenge. *Archives of dermatology*. 2011;147(4):465-7.

138. Rhee MK, Mootha VV. Bilateral keratoconjunctivitis associated with lichen planus. *Cornea*. 2004;23(1):100-5.
139. Ramos-Esteban JC, Schoenfield L, Singh AD. Conjunctival lichen planus simulating ocular surface squamous neoplasia. *Cornea*. 2009;28(10):1181-3.
140. Pakravan M, Klesert TR, Akpek EK. Isolated lichen planus of the conjunctiva. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(10):1325-6.
141. Ozuguz P, Ogure R, Kocak M, Atasoy P, Akarsu C. Investigation of Conjunctival Involvement in Patients with Lichen Planus Without Ocular Symptoms. *JOURNAL OF CLINICAL AND ANALYTICAL MEDICINE*. 2015;6:33-6.
142. Neumann R, Dutt CJ, Foster CS. Immunohistopathologic features and therapy of conjunctival lichen planus. *American journal of ophthalmology*. 1993;115(4):494-500.
143. McNab AA. Lacrimal canalicular obstruction in lichen planus. *Orbit (Amsterdam, Netherlands)*. 1998;17(3):201-2.
144. Mehta M, Siddique SS, Gonzalez-Gonzalez LA, Foster CS. Immunohistochemical differences between normal and chronically inflamed conjunctiva: diagnostic features. *The American Journal of dermatopathology*. 2011;33(8):786-9.
145. Ma'luf RN, El-Shareef MM, Hamade IH, Shabb NS, Kibbi AG. Bilateral lower eyelid margin erosion associated with lichen planus. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2006;22(4):310-1.
146. Itin PH, Buechner SA, Rufli T. Lichen planus of the eyelids. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1995;191(4):350-1.
147. Hutnik CM, Probst LE, Burt WL, Hooper PL, Tokarewicz AC, Heathcote JG. Progressive, refractory keratoconjunctivitis associated with lichen planus. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1995;30(4):211-4.
148. Hahn JM, Meisler DM, Lowder CY, Tung RC, Camisa C. Cicatrizing conjunctivitis associated with paraneoplastic lichen planus. *American journal of ophthalmology*. 2000;129(1):98-9.
149. Goldsmith J. Deep keratitis associated with atypical lichen planus; report of a case. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1929)*. 1948;40(2):138-46.
150. Durrani OM, Verity DH, Meligonis G, Rose GE. Bicanalicular obstruction in lichen planus: a characteristic pattern of disease. *Ophthalmology*. 2008;115(2):386-9.
151. Diniz CM, Vieira LA, Rigueiro MP, Vasconcelos M, de Freitas D. [Lichen planus leading to bilateral cicatrizing keratoconjunctivitis: case report]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2008;71(6):881-5.
152. 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.
153. Crompton DO. Immuno-suppressive drug treatment of keratitis sicca, including an example of lichen planus of the conjunctiva. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1968;38(2):143-6.
154. Şanlı B, Çetin EN, Bir F, Taşlı L, Yaldizkaya F, Yaylali V. Conjunctival impression cytology, ocular surface and tear-film changes in patients with lichen planus. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37(4):341-5.
155. Webster GF, Durrani K, Suchecki J. Ocular rosacea, psoriasis, and lichen planus. *Clinics in dermatology*. 2016;34(2):146-50.
156. Shaikh ZI, Arfan ul B, Mashhood AA, Qayyum A, Latif ur R. Mucosal lichen planus simultaneously involving oral mucosa, conjunctiva and larynx. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2010;20(7):478-9.

157. Igras E, Kennedy S, MacDermott EJ, Murphy CC. Isolated ocular lichen planus in a child. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2015;19(4):381-3.
158. Rennie CE, Dwivedi RC, Khan AS, Agrawal N, Ziyada W. Lichen planus of the larynx. *The Journal of laryngology and otology*. 2011;125(4):432-5.
159. Kunel'skaia V, Arievich AM. [Lesion of the laryngeal mucosa in lichen ruber planus]. *Vestnik otorinolaringologii*. 1978(5):32-5.
160. Tosti A, Piraccini BM, Cambiaghi S, Jorizzo M. Nail lichen planus in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up. *Archives of dermatology*. 2001;137(8):1027-32.
161. Payette MJ, Weston G, Humphrey S, Yu J, Holland KE. Lichen planus and other lichenoid dermatoses: Kids are not just little people. *Clinics in dermatology*. 2015;33(6):631-43.
162. Yanık ME, Aliğaoglu C, Turan H, Gürlevik Z, Albayrak H, Gönen İ. Son 10 yılda kliniğimizde takip edilen liken planus olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2012;10:6-11.
163. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *International journal of dermatology*. 2007;46(12):1237-41.
164. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Erythematopapulosquamous diseases. *Dermatology (Basel, Switzerland)*: Springer; 2000. p. 571-647.
165. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatologic therapy*. 2010;23(3):251-67.
166. Laskaris G, Sklavounou A, Angelopoulos A. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1982;53(5):483-7.
167. Ankad BS, Beergouder SL, Moodalgiri VM. Lichen planopilaris versus discoid lupus erythematosus: a trichoscopic perspective. *International journal of trichology*. 2013;5(4):204-7.
168. Litaïem N, Mansour Y, Jones M, Zeglaoui F. Dermoscopic signs of lichen planus. *BMJ case reports*. 2016;2016.
169. Errichetti E, Stinco G. The practical usefulness of dermoscopy in general dermatology. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2015;150(5):533-46.
170. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *American family physician*. 2011;84(1):53-60.
171. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazzo G, Broccoletti R, Conrotto D, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2009;38(2):227-33.
172. Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2012;166(5):938-47.
173. Crincoli V, Di Bisceglie MB, Scivetti M, Lucchese A, Tecco S, Festa F. Oral lichen planus: update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2011;33(1):11-20.

174. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of oral science*. 2007;49(2):89-106.
175. Al-Khenaizan S, Al Mubarak L. Ulcerative lichen planus of the sole: excellent response to topical tacrolimus. *International journal of dermatology*. 2008;47(6):626-8.
176. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2008;105(2):187-93.
177. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *Journal of clinical periodontology*. 2008;35(3):244-9.
178. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Bröcker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC cancer*. 2006;6:7.
179. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2010;110(1):e19-25.
180. Conrotto D, Carbone M, Carozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, et al. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2006;154(1):139-45.
181. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K, et al. A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;102(1):47-55.
182. Sieg P, Von Domarus H, Von Zitzewitz V, Iven H, Färber L. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *The British journal of dermatology*. 1995;132(5):790-4.
183. Scardina GA, Messina P, Carini F, Maresi E. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2006;35(1):67-71.
184. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;103 Suppl:S25.e1-12.
185. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, Campus G, Lauritano D, Serpico R. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2013;226(1):61-7.
186. Buajeeb W, Kraivaphan P, Pobrukka C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 1997;83(1):21-5.
187. Bayramgürler D, Apaydin R, Bilen N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *The Journal of dermatological treatment*. 2002;13(3):129-32.
188. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *The British journal of dermatology*. 2008;158(3):573-7.

189. Atzmony L, Reiter O, Hodak E, Gdalevich M, Mimouni D. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17(1):11-22.
190. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Archives of dermatology*. 1998;134(12):1521-30.
191. Morand EF. Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(3):171-7.
192. Oliver GF, Winkelmann RK. Treatment of lichen planus. *Drugs*. 1993;45(1):56-65.
193. Fazel N. Cutaneous lichen planus: A systematic review of treatments. *The Journal of dermatological treatment*. 2015;26(3):280-3.
194. Prajapati V, Mydlarski PR. Advances in pemphigus therapy. *Skin therapy letter*. 2008;13(3):4-7.
195. Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin--a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2008;4(7):953-64.
196. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *The British journal of dermatology*. 2010;162(5):952-63.
197. Nylander Lundqvist E, Wahlin YB, Hofer PA. Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive lichen ruber. *Acta dermato-venereologica*. 2002;82(1):63-4.
198. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Archives of dermatology*. 2007;143(4):511-5.
199. Thandar Y, Maharajh R, Haffejee F, Mosam A. Treatment of cutaneous lichen planus (part 2): a review of systemic therapies. *The Journal of dermatological treatment*. 2019;30(7):633-47.
200. Dalmau J, Puig L, Roé E, Peramiqel L, Campos M, Alomar A. Successful treatment of oral erosive lichen planus with mycophenolate mofetil. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(2):259-60.
201. Frieling U, Bonsmann G, Schwarz T, Luger TA, Beissert S. Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(6):1063-6.
202. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *The British journal of dermatology*. 2012;167(1):36-43.
203. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2006;25(10):1186-91.
204. Zhang J, Zhou G, Du GF, Xu XY, Zhou HM. Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2011;40(7):521-4.
205. Irajli F, Asilian A, Saeidi A, Siadat AH, Saeidi AR, Hassanzadeh A. Comparison of therapeutic effect of low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs. oral

- prednisone in treatment of patients with lichen planus; A clinical trial. *Advanced biomedical research*. 2013;2:76.
206. Lunge S, Patil S, Manjunathswamy B. A comparative study of methotrexate & low molecular weight heparin for the treatment of generalized lichen planus. *Indian J Clin Exp Dermatol*. 2016;2:153-8.
207. Uçmak D, Balcı G, Harman M. The effectiveness of treatment with enoxaparin in lichen planus. *J Clin Exp Invest www.jceionline.org* Vol. 2012;3(2).
208. Khan M, Uddin M, Shah M, Khondker L, Hasan M. Efficacy of low dose low molecular weight heparin in the treatment of cutaneous lichen planus. *Journal of Armed Forces Medical College, Bangladesh*. 2013;9(1):2-7.
209. Ameen WA, Alfadhily ZS. Treatment of recalcitrant lichen planus with low molecular weight heparin (Enoxaparin): a case series study among Iraqi patients. *Med J Babylon*. 2011;8:93-103.
210. Moura AK, Moure ER, Romiti R. Treatment of cutaneous lichen planus with thalidomide. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(1):101-3.
211. Doherty SD, Hsu S. A case series of 48 patients treated with thalidomide. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2008;7(8):769-73.
212. Maender JL, Krishnan RS, Angel TA, Hsu S. Complete resolution of generalized lichen planus after treatment with thalidomide. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2005;4(1):86-8.
213. Chopra A, Mittal RR, Kaur B. Dapsone versus corticosteroids in lichen planus. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 1999;65(2):66-8.
214. Kumar B, Kaur I, Sharma VK. Efficacy of Dapsone in Lichen Planus. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 1989;55(3):164-6.
215. Saricaoğlu H, Karadogan SK, Başkan EB, Tunali S. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2003;19(5):265-7.
216. Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2007;23(1):15-9.
217. Kerscher M, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M. PUVA-bath photochemotherapy of lichen planus. *Archives of dermatology*. 1995;131(10):1210-1.
218. Solak B, Sevimli Dikicier B, Erdem T. Narrow band ultraviolet B for the treatment of generalized lichen planus. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2016;35(3):190-3.
219. Kassem R, Yarom N, Scope A, Babaev M, Trau H, Pavlotzky F. Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(5):761-6.
220. Jansén CT, Lehtinen R, Happonen RP, Lehtinen A, Söderlund K. Mouth PUVA: new treatment for recalcitrant oral lichen planus. *Photo-dermatology*. 1987;4(3):165-6.
221. Sobaniec S, Bernaczyk P, Pietruski J, Cholewa M, Skurska A, Dolińska E, et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. *Lasers in medical science*. 2013;28(1):311-6.
222. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *The British journal of dermatology*. 2007;156(3):553-6.

223. Köllner K, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser--early preliminary results in eight patients. *Lasers in surgery and medicine*. 2003;33(3):158-60.
224. Mehregan DA, Van Hale HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;27(6 Pt 1):935-42.
225. Tong LX, Weinstock MJ, Drews R, Sheikine Y, Kim CC. Widely metastatic squamous cell carcinoma originating from malignant transformation of hypertrophic lichen planus in a 24-year-old woman: case report and review of the literature. *Pediatric dermatology*. 2015;32(3):e98-101.
226. Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25(5):520-3.
227. Simpson RC, Littlewood SM, Cooper SM, Cruickshank ME, Green CM, Derrick E, et al. Real-life experience of managing vulval erosive lichen planus: a case-based review and U.K. multicentre case note audit. *The British journal of dermatology*. 2012;167(1):85-91.
228. Özkaya E. Alerjik deri hastalıklarında tanı testleri. *Nobel Tıp Kitabevleri Şubat*. 2015.
229. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatric dermatology*. 2003;20(2):119-23.
230. Foussereau J. History of epicutaneous testing: the blotting-paper and other methods. *Contact dermatitis*. 1984;11(4):219-23.
231. Akasya E. zkaya-Bayaz› t E: Avrupa standart yama testi serisi. *Türkderm*; 2001.
232. Ale IS, Maibacht HA. Diagnostic approach in allergic and irritant contact dermatitis. *Expert review of clinical immunology*. 2010;6(2):291-310.
233. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact dermatitis*. 2015;73(4):195-221.
234. Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch Testing Pearls. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;56(1):110-8.
235. Hjorth N. The development of the patch testing procedure and working for consistency. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;21(4 Pt 2):855-7.
236. Feuerman E, Levy A. A study of the effect of prednisone and an antihistamine on patch test reactions. *The British journal of dermatology*. 1972;86(1):68-71.
237. Sukanto H, Nater JP, Bleumink E. Influence of topically applied corticosteroids on patch test reactions. *Contact dermatitis*. 1981;7(4):180-5.
238. Castelain M. [Side effects, complications and contraindications of patch-tests]. *Annales de dermatologie et de venereologie*. 2009;136(8-9):645-9.
239. Agner T, Damm P, Skouby SO. Menstrual cycle and skin reactivity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(4):566-70.
240. Rohold AE, Halkier-Sørensen L, Andersen KE, Thestrup-Pedersen K. Nickel patch test reactivity and the menstrual cycle. *Acta dermato-venereologica*. 1994;74(5):383-5.

241. Aktan S, Aktan E, Inanir I, Kaleli B, Sanli B. Reproducibility of the Finn chamber nickel patch test in two different phases of the ovulatory menstrual cycle. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1998;197(3):235-7.
242. Spiewak R. Patch testing for contact allergy and allergic contact dermatitis. *The Open Allergy Journal*. 2008;1(1).
243. Sasseville D. Occupational contact dermatitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2008;4(2):1-7.
244. Andersen KE, White IR, Goossens A. Allergens from the European baseline series. *Contact dermatitis: Springer*; 2011. p. 545-90.
245. Açıkgöz G, Çayırılı M, Tunca M. Deri Hastalıklarının Tanısında Laboratuvar ve Özel İnceleme Yöntemleri Laboratory and Special Examination Techniques for the Diagnosis of Dermatologic Disorders.
246. Lachapelle J-M, Maibach HI. Patch testing and prick testing. A practical guide Berlin: Ed Springer. 2003:29-36.
247. Fischer T, Maibach HI. Easier patch testing with TRUE Test. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20(3):447-53.
248. Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact dermatitis*. 2002;46(1):17-23.
249. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, Muraro A, et al. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2015;26(7):598-606.
250. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Becker D, Brasch J, Elsner P, et al. [Performing patch testing with contact allergens]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(9):770-5.
251. Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T. Patch test reactions at D4, D5 and D6. *Contact dermatitis*. 1999;40(3):119-26.
252. Arlı D, Kiran R, Demirsoy EO, Aktürk AS, Bayramgürler D, Bilen N. Psoriasis ve Kontakt Duyarlilik/Psoriasis and Contact Sensitivity. *Turk Dermatoloji Dergisi*. 2013;7(1):23.
253. Scalf LA, Fowler JF, Jr., Morgan KW, Looney SW. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society*. 2001;12(3):146-50.
254. Şahin EB, Çetinözman F, Avcu N, Karaduman A. Evaluation of patients with oral lichenoid lesions by dental patch testing and results of removal of the dental restoration material. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016;50:1-7.
255. Attar N, Yalçın İ. Oral Liken Planus Reaksiyonu olan Hastada Dental Amalgamın Değiştirilmesinin Etikisi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2004;21(1):41-5.
256. Rai R, Dinakar D, Kurian SS, Bindoo YA. Investigation of contact allergy to dental materials by patch testing. *Indian dermatology online journal*. 2014;5(3):282-6.
257. Ido T, Kumakiri M, Kiyohara T, Sawai T, Hasegawa Y. Oral lichen planus due to zinc in dental restorations. *Contact dermatitis*. 2002;47(1):51;discussion
258. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact dermatitis*. 1997;36(3):141-6.

259. Erdem H. Dental girişim uygulanmış hastalardaki oral mukoza lezyonlarında kontakt alerjinin rolü. 2009.
260. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2007;151(2):333-9.
261. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Gomez-Garcia F, Bermejo Fenoll A. The clinicopathological characteristics of oral lichen planus and its relationship with dental materials. Contact dermatitis. 2004;51(4):210-1.
262. Hosoki M, Bando E, Asaoka K, Takeuchi H, Nishigawa K. Assessment of allergic hypersensitivity to dental materials. Bio-medical materials and engineering. 2009;19(1):53-61.
263. Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS, 3rd. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. Journal of the American Academy of Dermatology. 2000;42(2 Pt 1):177-82.
264. Lomaga MA, Polak S, Grushka M, Walsh S. Results of patch testing in patients diagnosed with oral lichen planus. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2009;13(2):88-95.
265. Tiwari SM, Gebauer K, Frydrych AM, Burrows S. Dental patch testing in patients with undifferentiated oral lichen planus. The Australasian journal of dermatology. 2018;59(3):188-93.
266. Holmstrup P. Oral mucosa and skin reactions related to amalgam. Advances in dental research. 1992;6:120-4.
267. AYDINGÖZ İE, Tülin A. Hypersensitivity to Standard Contact Allergens in Patients With Cutaneous Lichen Planus. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 1930(1):66-9.