

اندازه گیری سرمی تومور نکروزیس فاکتور آلفا (TNF- α) در بیماران مبتلا به لیکن پلان کراتوتیک دهانی و مقایسه آن با افراد سالم

دکتر شهین جعفری* - دکتر ماندانا خطیبی**

*دانشیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران

**استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اهواز

Title: Evaluation of Serum TNF- α in Patients with Oral Keratotic Lichen Planus and Comparing with Healthy Cases

Authors: Jafari SH. Associated Professor*, Khatibi M. Assistant Professor**

Address: *Dept. of Oral Medicine. Faculty of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences

** Dept. of Oral Medicine. Faculty of Dentistry. Ahvaz University of Medical Sciences

Abstract: Oral lichen planus (OLP) is a chronic and common disease of the oral mucosa, which its etiology, pathogenesis and exact treatment is not definitely known. T-cell mediated immunity is the most probable factor in pathogenesis of OLP. Since TNF- α primarily, as a cytokine, interferes T-Cell mediated immunopathologic reactions, it may also interfere with pathogenesis of OLP.

In an observational case- control study, the values of TNF- α in serum of OLP patients were measured and compared with the values of healthy cases. 30 OLP patients and 30 healthy controls have examined with ELISA technique. Data was obtained by observation questionnaire and examination.

The mean value of TNF- α in case and control groups were 26.2 and 7.9 pg/ml, respectively, which showed significant difference ($P < 0.005$).

Considering the TNF- α values with respect to sex and age did not show any significant difference, however the lower TNF- α value was obtained with increasing the age, and higher value observed in females. Higher values of TNF- α found in OLP patients compared with control group. It means TNF- α is an effective factor in OLP. Due to these findings new treatment protocols have been suggested.

Key Words: Oral Lichen Planus (OLP)- Tumor Necrosis Factor- Cytokine

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 13, No:1, 2000)

چکیده

بیماری لیکن پلان دهانی (OLP) یک بیماری مزمن شایع مخاط دهان می باشد که اتیولوژی، پاتوژنز و درمان قطعی آن تاکنون کاملاً تثبیت نشده است. بیشترین توجه در پاتوژنز این بیماری به ایمنی با واسطه سلول T معطوف است. از آنجا که تومور نکروزیس فاکتور آلفا سیتوکائینی است که به طور اولیه در واکنش های ایمنوپاتوژیک با واسطه سلول T دخالت می نماید، می تواند در پاتوژنز OLP دخالت داشته باشد.

به منظور اندازه گیری سرمی TNF- α در بیماران OLP کراتوتیک و مقایسه آن با همین میزان در افراد سالم، مطالعه ای از

نوع مشاهده‌ای غیرمداخله‌ای و تحلیلی به روش مورد- شاهدی روی ۳۰ بیمار OLP و ۳۰ شخص سالم با استفاده از تکنیک ELISA طراحی گردید.

پس از تجزیه و تحلیل داده‌ها، میانگین غلظت TNF- α در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲/۲۶ و ۹/۷ پیکوگرم در میلی‌لیتر محاسبه گردید که با $P < 0.005$ ، اختلاف معنی‌دار تلقی گردید؛ به علاوه، بررسی ارتباط TNF- α با سن و جنس نشان داد که در سنین بالاتر میزان کمتری از TNF- α وجود دارد و همچنین در زنان میانگین TNF- α بالاتری مشاهده شد ولی در هر دو مورد اختلاف معنی‌داری از جهت آماری وجود نداشت.

به طور خلاصه بیشتربودن میانگین TNF- α در بیماران OLP کراتوتیک نسبت به گروه شاهد به عنوان مدرکی از دخالت این فاکتور در OLP مورد توجه قرار گرفت و چند درمان جدید نیز پیشنهاد گردیده است.

کلید واژه‌ها: لیکن پلان دهانی - تومور نکروزیس فاکتور آلفا - سیتوکائین

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۳، شماره اول، سال ۱۳۷۹)

مقدمه

این پدیده معطوف است؛ ولی روند دقیق واکنش تاکنون بطور قطعی توضیح داده نشده است (۷).

از آنجا که TNF- α سیتوکائینی است که بطور اولیه در واکنش‌های ایمنونوپاتولوژیک با واسطه سلول T دخالت می‌نماید، می‌تواند پتانسیل مهمی جهت تنظیم سیتوکائینی در OLP دارا باشد (۷). TNF- α یک سیتوکائین پلئوتروپیک است؛ به این معنا که می‌تواند بر روی رشد و تمایز طیفی از انواع سلول‌ها تأثیرگذار باشد. این ماده در غلظت‌های بالا سیتوتوکسیک و در غلظت‌های پایین آنتی‌پرولیفراتیو است و رهاسدن طولانی آن در آتروفی اپی‌تلیال دخیل می‌باشد. با توجه به این که TNF- α در پاتوژنز چندین بیماری التهابی و خود ایمنی شامل لوپوس اریتماتوی سیستمیک، روماتوئید آرترایتیس، پسوریازیس و بیماری پیوند بر علیه میزبان (GVHD) مشارکت دارد و بخصوص نقش آن در ضایعات (GVHD) مزمن که از جهت بالینی و بافت‌شناسی مشابه OLP می‌باشد، در

لیکن پلان بیماری پوستی - مخاطی مزمن پیچیده با اتیولوژی ناشناخته است (۱). این بیماری یکی از شایعترین بیماری‌های درماتولوژیک درگیرکننده پوست و غشاهای مخاطی دهان می‌باشد و ممکن است در هر ناحیه از حفره دهان رخ دهد (۲). بیشتر خانمها به این بیماری مبتلا می‌شوند. شیوع در دهه‌های چهارم و پنجم زندگی بیشتر است (۱، ۳، ۴). ضایعات دهانی اغلب در مخاط باکال، زبان و لثه اتفاق می‌افتد و در جمعیت عمومی ضایعات کراتوتیک لیکن پلان دهان از سایر اشکال شایعتر می‌باشد. شیوع لیکن پلان دهانی تقریباً بین ۱/۰-۲/۲٪ گزارش شده است (۱، ۵، ۶). هیستولوژی آن، با تخریب لایه پایه اپی‌تلیوم و انفیلتراسیون نوار مانند زیر اپی‌تلیالی لنفوسیت‌های T مشخص می‌شود. ماهیت سلول T این انفیلتراسیون پیشنهاد می‌نماید که پدیده ایمنی با واسطه سلولی در پاتوژنز OLP دخیل است. به طور کلی بیشترین توجه در پاتوژنز OLP به

برای نقش کلیدی $TNF-\alpha$ در این بیماری است و برای آن چند درمان جایگزین را پیشنهاد می‌نماید. در نهایت باید اذعان داشت که اشکال دارویی بسیاری در کنترل OLP مطرح شده‌اند؛ اما خیلی از آنها بدون آزمایشات کنترل کافی می‌باشد. نکته مهم در درمان، حذف عوامل (Factor) مستعدکننده موضعی و سیستمیک و اهمیت بهداشت دهانی خوب می‌باشد (۷).

روش بررسی

این مطالعه، مشاهده‌ای غیرمداخله‌ای و از نوع تحلیلی به روش مورد-شاهدی می‌باشد.

گروه مورد شامل ۳۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی کراتوتیک که با تشخیص هیستولوژیک به بخش بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه نموده‌اند و یا از جهت بالینی با دیدن خطوط سفید کراتوتیک و یکپارگی که وجه تشخیص OLP کراتوتیک است، نوع بیماری تعیین شده است. علت انتخاب OLP کراتوتیک، حذف عامل مخدوش‌کننده آماس بود که بالقوه قادر به تأثیر بر روی میزان $TNF-\alpha$ می‌باشد؛ به‌علاوه، در گزینش این گروه عدم ابتلا به بیماریهای سیستمیک بخصوص بیماریهای عفونی، التهابی، ایمونولوژیک و نئوپلازیک و عدم مصرف دارو حداقل تا دو ماه قبل از نمونه‌گیری و حتی مبتلا نبودن به لیکن پلان پوستی و هیچ‌یک از دیگر بیماریهای مخاط دهان در هنگام نمونه‌گیری، مورد توجه بوده است؛ در ضمن برای بیمارانی که مبتلا به ژنژیویت یا پریودنتیت بودند نیز درمانهای مرحله اول پریو انجام شد و حداقل دو هفته بعد، پس از

تعدادی از بررسیهای عملی ثابت شده است، این تصور به ذهن می‌رسد که آیا $TNF-\alpha$ در OLP نیز می‌تواند نقش مهمی داشته باشد (۷).

در ضمن منابع تولید $TNF-\alpha$ شامل لنفوسیت‌های T، ماست سل‌های داخل انفیلتراسیون، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها به تعداد زیاد در OLP وجود دارند و در *In-vitro* دیده شده که $TNF-\alpha$ از پرولیفراسیون کراتینوسیت‌ها ممانعت می‌کند؛ بنابراین در آتروفی اپی‌تلیال که اغلب در OLP رخ می‌دهد، می‌تواند دخالت داشته باشد؛ به علاوه این ماده قادر به آپوپتوزیس، در اهداف دقیق می‌باشد و از آنجا که آپوپتوزیس روند مهمی در مرگ کراتینوسیت‌ها در OLP محسوب می‌شود، $TNF-\alpha$ می‌تواند در *In-vivo* روی کراتینوسیت‌ها اثر سیتوتوکسیسیته داشته باشد؛ به این صورت که $TNF-\alpha$ هم می‌تواند بطور مستقیم در مرگ کراتینوسیت‌ها دخیل باشد و هم در مهاجرت لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک به محل ضایعه، دخالت داشته باشد؛ به علاوه ماست سل‌های موجود در OLP حاوی $TNF-\alpha$ در گرانول‌های خود هستند. دگرانولاسیون ماست سل‌ها یک نمای موجود در ضایعات OLP است. $TNF-\alpha$ رها شده از ماست سل‌ها در القا و تنظیم مثبت بیان مولکول‌های چسبندگی لکوسیته اندوتلیال دخیل است؛ بنابراین می‌تواند گردش خون موضعی را برای مهاجرت لنفوسیت‌های T از خون محیطی به سمت ضایعه در حال گسترش، آغاز نماید (۷، ۹).

از آنجایی که با وجود مطالعات مداوم، اتیولوژی، پاتوژنز و درمان قطعی این بیماری تاکنون به طور کامل تثبیت نشده است، بررسی حاضر تلاشی در جهت ارائه شواهدی

طی انکوباسیون دوم، این آنتی‌بادی به TNF- α که در انکوباسیون اول ثابت شده بود، متصل می‌گردد. پس از حذف دومین آنتی‌بادی، آنزیم پراکسیداز متصل به استرپتوئیدین اضافه می‌شود. این عامل به آنتی‌بادی متصل به بیوتین، وصل می‌گردد. پس از انکوباسیون سوم و شستشو جهت حذف آنزیم‌های باند نشده، یک محلول سوبسترا (کروموژن) افزوده می‌گردد که نسبت به آنزیم باندشده واکنش نشان می‌دهد و رنگ ایجاد می‌کند. شدت این محصول رنگی با غلظت TNF- α موجود در نمونه‌های اصلی، رابطه مستقیم دارد.

نتایج

توزیع فراوانی جنس در دو گروه مورد و شاهد کاملاً یکسان بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی جنس در دو گروه مورد و شاهد

جنس	مورد		شاهد		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۱۴	۴۶/۷	۱۴	۴۶/۷	۲۸	۴۶/۷
زن	۱۶	۵۲/۳	۱۶	۵۲/۳	۳۲	۵۲/۳
جمع	۳۰	۱۰۰	۳۰	۱۰۰	۶۰	۱۰۰

جدول شماره ۲ مقایسه میانگین سن در دو گروه مورد و شاهد را نشان می‌دهد. استفاده از آزمون T-student مشخص می‌کند که میانگین سنی در دو گروه مورد و شاهد تقریباً یکسان بود.

برای بررسی ارتباط سن و TNF- α ضریب همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن محاسبه شد و مقدار این ضریب $r = -0/1$ بود که طبق آزمون، ضریب همبستگی معنی‌داری نمی‌باشد.

حذف التهاب و آماس، نمونه‌گیری انجام شد. گروه شاهد، شامل ۳۰ نفر از افراد سالم بود که این افراد به هنگام نمونه‌گیری به هیچ‌گونه بیماری سیستمیک و یا بیماری دهان حتی ژنژیویت و پریودنتیت نیز مبتلا نبودند و از دارویی استفاده نمی‌کردند. این گروه از جهت سن و جنس نیز با گروه مورد یکسان (Match) گردیدند. در مرحله بعد ضمن معرفی افراد مورد مطالعه از بخش بیماری‌های دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی به آزمایشگاه ایمونوژنتیک دانشکده پزشکی، میزان ۵cc خون از هر یک از افراد گرفته شد؛ سپس مدت نیم ساعت فرصت داده شد تا لخته تشکیل شود؛ سپس تمام نمونه‌ها در RPM ۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه به منظور جداسازی سرم از لخته سانتریفوژ گردید. از سرم به دست آمده به عنوان نمونه استفاده شد؛ در ضمن جهت نگهداری سرم و حفظ ترکیبات آن در دراز مدت، نمونه‌ها در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد منجمد گردید.

ابزار کار در این بررسی کیت ELISA تومور نکروزیس فاکتور آلفای انسانی، تولید شرکت Biosource آمریکا می‌باشد. اساس کار این کیت به این ترتیب می‌باشد که یک آنتی‌بادی اختصاصی برای TNF- α انسانی روی چاهک‌های هر ردیف (از محتویات کیت) Coat شده است. نمونه‌ها، شامل استانداردهایی با رفتهای مشخص TNF- α (از محتویات کیت)، نمونه‌های کنترل و نمونه‌های سرم بیماران داخل این چاهک‌ها ریخته می‌شود. طی اولین انکوباسیون، TNF- α به آنتی‌بادی ثابت شده متصل می‌گردد؛ پس از شستشو، یک آنتی‌بادی اختصاصی متصل به بیوتین برای TNF- α افزوده می‌شود.

بحث و نتیجه گیری

هدف از این مطالعه بررسی نقش TNF- α در ضایعات لیکن پلان دهان بوده است. فرضیه مربوط به این مطالعه از موجود بودن منابع تولیدکننده TNF- α در ضایعات OLP، دخالت TNF- α در بیماریهای مشابه OLP و سایر اثرات TNF- α و نیز ماهیت OLP منشأ گرفته است. از آنجا که تاکنون شواهد آزمایشگاهی مستقیمی جهت حضور فعالیت بیولوژیک TNF- α در ضایعات OLP وجود نداشته است، سه تحقیق انجام شده قبلی، حضور TNF- α در سرم بیماران OLP را نشان داده است که ایراداتی از جمله وجود عوامل مخدوش کننده، حجم نمونه کم و نداشتن گروه شاهد را دارا می باشد (۷، ۱۰، ۱۱).

در بررسی Yamamoto و همکاران وی (۱۹۹۱) بر روی ۲۶ مورد OLP، TNF- α در ۹ مورد افزایش یافته بود؛ اما در تمام موارد میزان آن زیر ۱۰۰ pg/ml گزارش شد. در این بررسی از گروه شاهد (سالم) استفاده نشد تا مقایسه ای دقیق صورت گیرد. در مطالعه ما به منظور رفع این نقیصه از گروه شاهد استفاده گردید؛ وی در سال ۱۹۹۴ مجدداً این اندازه گیری را روی ۲۶ بیمار OLP در مقایسه با ۲۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انجام داد و در حدود یک سوم از بیماران مقادیر بیش از ۴۰ pg/ml را گزارش نموده اند.

($P=0/42$)؛ ولی علامت منفی ضریب نشانگر مقدار کمتر TNF- α در سنین بالاتر می باشد. از سوی دیگر میانگین TNF- α در بین مرد و زن اختلاف معنی داری را نشان نداد (آزمون Mann - Whitney) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین سن در دو گروه مورد و شاهد

سن	مورد		شاهد		مقدار T	سطح معنی داری
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار		
	۴۸/۲۳	۱۳/۱	۴۸/۳	۱۲/۹۵	۲/۰۲	$P=0/98$

جدول شماره ۳- مقایسه میانگین TNF- α در دو گروه زن و مرد

TNF- α	مرد		زن		مقدار Z	سطح معنی داری
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار		
	۱۵/۶۴	۲۸/۸	۳۳/۸	۸۹/۵	۰/۷۵	$P=0/45$

در نهایت میانگین TNF- α در دو گروه مورد و شاهد، مورد مقایسه قرار گرفت. لازم به ذکر است که اعداد میانگین و انحراف معیار صرفاً برای استنباط آسان تر از مقدار TNF- α در دو گروه می باشد و مقایسه این صفت به صورت رتبه ای با کمک آزمون Mann Whitney در دو گروه صورت گرفته است.

میانگین TNF- α در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری را نشان داد ($P<0/005$). (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴- مقایسه میانگین TNF- α در دو گروه مورد و شاهد

سطح معنی داری	ملاک آزمون	شاهد			مورد			TNF- α
		انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	
$P<0/005$	$Z=2/88$	۱۶/۶	۷/۹	۳۰	۳۶/۵	۲۶/۲	*۲۹	

*در گروه مورد برای یک نفر مقدار TNF- α ۴۸۸ به دست آمد و به عنوان مشاهده ای دور از انتظار محسوب شد و در جدول مقایسه میانگین ها کنار گذاشته شد؛ این حال این مشاهده در آزمون Mann-Whitney به حساب آمد؛ چون در این آزمون، این عدد به صورت رتبه ای در نظر گرفته شده است.

جنس، اگر چه میانگین در زنان از مردان بیشتر بود (۳۳/۸ در مقابل ۱۵/۶۴) ولی آزمون آماری، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد؛ در نتیجه در این بررسی جنس نیز با میزان TNF- α ارتباط آماری معنی‌داری ندارد. اختلاف مقادیر TNF- α در گروه مورد، ممکن است به دوام و مرحله فعال ضایعه بستگی داشته باشد. در این مطالعه چون فقط لیکن پلان کراتوتیک مورد بررسی قرار گرفت و اکثراً ضایعات در معاینه روتین کشف شد، بنابراین اطلاع دقیقی در مورد زمان شروع ضایعه و قدمت آن حاصل نشد. در سایر بیماران نیز چون بیماری با شکایاتی مانند درد و سوزش و مشکلات حاد دیگر همراه نبود، نمی‌توان فقط به گزارش بیمار در خصوص قدمت ضایعه اعتماد نمود؛ چرا که ممکن است ضایعه از مدتها قبل وجود داشته و بیمار از این مسأله آگاهی نداشته است. در مورد مرحله فعال ضایعه نیز به همین دلایل با معاینه بالینی و گزارش بیمار، ارزیابی دقیقی به دست نمی‌آید.

در نهایت با تحقیقات بیشتر اگر TNF- α به عنوان واسطه کلیدی در OLP ثابت شود، جلوگیری از رهایی آن و استفاده از ممانعت‌کننده‌های آن در موارد درمانی مفید خواهد بود. تولید TNF- α در In-vitro با گروهی از عوامل شامل سرکوب‌کننده‌های ایمنی مانند سیکلوسپورین A و استروئیدها مثل دگزامتازون ممانعت می‌شود. این دو عامل هر دو با موفقیت نسبی در کنترل بالینی OLP به کار رفته است. یک روش جایگزین استفاده از Pentoxifylline (دارویی که TNF- α را تنظیم می‌کند) می‌باشد. این دارو جهت کاهش شدت GVHD مؤثر نشان داده شده و ممکن است استفاده از آن در OLP سودمند باشد.

در واقع میزان ۴۰ Pg/ml در گروه شاهد عوامل مخدوش‌کننده مطالعه مانند بیماری‌های سیستمیک، وضعیت پرپودنتالی و وجود آماس حذف نگردیده‌اند. در بررسی Sugeran و همکاران وی (۱۹۹۶) در مورد ۱۱ بیمار OLP، سطح سرمی TNF- α در دو بیمار یکی متبلا به OLP آروزیو و دیگری رتیکولار افزایش یافته بود؛ ولی در ۹ بیمار دیگر چنین افزایشی گزارش نگردیده است. در این بررسی نیز اولاً "حجم نمونه کم بود و ثانیاً" گروه کنترل ملاک مقایسه نبوده است؛ همچنین لیکن پلان آروزیو که بالقوه عامل آماسی را به همراه دارد، مورد بررسی قرار گرفته است.

به جهت کمبود و مبهم بودن اطلاعات و ایراداتی که به تحقیقات قبلی وارد است، تلاش بر این بوده تا مطالعه‌های دقیقتر از نوع مورد-شاهدی با حذف عوامل مخدوش‌کننده احتمالی و حجم نمونه بیشتر طراحی گردد.

در بررسی حاضر غلظت TNF- α در گروه شاهد بین ۷۲-۰ Pg/ml با میانگین ۱۷/۹ pg/ml و در گروه مورد بین ۱۳۲-۰ pg/ml با میانگین ۲۶/۲ pg/ml اندازه‌گیری شده است و مقایسه این دو میانگین با $P < 0/005$ ، اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد؛ به علاوه، ارتباط سن و جنس نیز در دو گروه با TNF- α سنجیده شد که تا کنون مورد ارزیابی قرار نگرفته بود.

نتایج نشان داد که در سنین بالاتر TNF- α مقدار کمتری داشته است؛ اما در مجموع ضریب همبستگی محاسبه‌شده، معنی‌دار نمی‌باشد ($P = 0/42$) و می‌توان نتیجه گرفت که سن با TNF- α ارتباط آماری معنی‌داری ندارد. از طرفی در بررسی ارتباط بین میانگین TNF- α و

جمع‌آوری شده است. این اطلاعات می‌تواند ارزیابی مجدد ارتباط OLP با سایر اختلالات را بهبود بخشد و ممکن است به نحو امیدوارکننده‌ای به کارایی درمانی بیشتر و درمانهای ویژه رهنمون گردد.

تشکر و قدردانی

این بررسی در قالب طرح تحقیقاتی با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران انجام شده است که بدین وسیله مراتب تشکر و قدردانی اعلام می‌گردد.

راهکار خاص استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد TNF- α در از بین بردن GVHD مؤثر نشان داده شده است. استفاده از آنها جهت درمان OLP تاکنون بررسی نشده است؛ اما ممکن است مفید باشد.

گیرنده TNF- α می‌تواند از سطح سلول جدا شود و گیرنده محلول که در اتصال به TNF- α با گیرنده متصل به سلول رقابت می‌کند، جایگزین گردد. اتصال گیرنده‌های محلول به TNF- α آثار بیولوژیک آن را متوقف می‌کند؛ بنابراین اگر گیرنده محلول به طور موضعی به کار رود، ممکن است آثار TNF- α را داخل ضایعه محدود کند. به طور خلاصه، شواهدی دال بر نقش TNF- α در OLP

منابع:

1. Wood, NK, Goaz PW. Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions. 5th ed. New York: Mosby; 1997:106-110, 77
2. Naylor GD. Treating erosive lichen planus with griseofulvin: a report of four cases. J Quintessence Int 1990 Dec; 21(12): 943-7.
3. Jungell P. Oral lichen planus: A review. J Int Oral Maxillofac Surg 1991 Jun; 20(3): 129-35.
4. Strauss RA, Fattore L, Soltani K. The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989 Oct; 68(4): 406-10.
5. Gorsky M, Raviv M, Moskona D. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996 Dec; 82(6): 644-9
6. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg M. Burket's Oral Medicine, Diagnosis and Treatment. 9th ed. Philadelphia: Lippincott; 1994: 39-40, 99-109.
7. Sugerma PB, Savage NW, Seymour GJ, Walsh LJ. Is there a role for tumor necrosis factor- α TNF- α in oral lichen planus? J Oral Pathol Med 1996 Sep; 25(2): 219-24.
8. Walton LJ, Thornhill MH, Farthing PM. VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 1994 Jul; 23(6) 262-8.
9. Regezi JA, Daniels TE. Increased submucosal factors XIII a-positive dendrocytes in oral lichen planus. 1994 Mar; 23(3): 114-8.
10. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Serum cytokines, interleukin- 2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule- 1 in oral disorders. J Oral Surg Med Oral Pathol. 1994 Dec; 78(6): 727-35.
11. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta, E, Hirota J, Osaki T. Serum cytokine levels in patients with oral mucous membrane disorders. J Oral Pathol Med 1991 Jul; 20(6): 275-9.