

بررسی سیالیک اسید تام بزاق در بیماران مبتلا به لیکن پلان آروزیو دهانی

لیلا فرهاد ملاحاهی*، ماریه هنرمند**، علیرضا نخعی***، عالیه چرمه***

* دانشیار بیماری‌های دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

زاهدان، ایران

** دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

*** دندانپزشک

تاریخ ارائه مقاله: ۹۴/۷/۵ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۳۰

Evaluation of Salivary Total Sialic Acid in Patients with Oral Erosive Lichen Planus

Leila Farhad Mollashahi*, Marieh Honarmand**, Alireza Nakhaee**, Aalieh Charmeh***

* Associate Professor of Oral Medicine, Oral & Dental Disease Research Center, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

** Associate Professor, Dept of Clinical Biochemistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

*** Dentist

Received: 27 September 2015 ; Accepted: 20 January 2016

Introduction: Oral lichen planus is considered as an oral premalignant lesion. Moreover, cell surface glycoconjugates such as sialic acid play an important role during malignant transformation of cells. In this study, salivary total sialic acid level was compared in patients with oral erosive lichen planus and healthy persons.

Materials & Methods: Unstimulated saliva samples of 60 subjects (30 patients with oral lichen planus and 30 healthy) individuals who referred to the oral medicine department of dental school of Zahedan were collected. The level of salivary total sialic acid was measured by standard biochemical methods and the obtained data were analyzed by statistical spss-20 through *t*-test.

Results: The mean level of salivary total sialic acid was 85.63 ± 48.89 mg/ml in patient group and 60.02 ± 26.45 in control group. The difference was statistically significant ($P=0.002$).

Conclusion: The level of salivary total sialic acid was higher in patients with oral erosive lichen planus compared to the healthy group.

Key words: Oral lichen planus, saliva, total sialic acid.

Corresponding Author: honarmand@zaums.ac.ir, honarmand56@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2016; 40(2): 143-8.

چکیده

مقدمه: لیکن پلان دهانی به عنوان یکی از ضایعات پیش‌بدخیم حفره دهان محسوب می‌شود. از طرفی گلیکوکونژوگیت‌های سطح سلول از جمله سیالیک اسید در روند تغییر بدخیمی سلول‌ها نقش مهمی دارند. در این مطالعه، سطح سیالیک اسید تام بزاق در مبتلایان به لیکن پلان دهانی نوع آروزیو و افراد سالم مقایسه گردید.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق، بزاق غیرتحریکی ۶۰ بیمار مراجعه‌کننده (۳۰ فرد مبتلا به لیکن پلان و ۳۰ فرد سالم) به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی زاهدان جمع‌آوری شد. سطح سیالیک اسید تام بزاق بر پایه روش استاندارد بیوشیمیایی اندازه‌گیری شد و اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS با ویرایش ۲۰ و توسط آزمون *t*-test آنالیز شد.

یافته‌ها: میانگین سطح سیالیک اسید بزاق در افراد مبتلا به لیکن پلان 85.63 ± 48.89 و در افراد سالم 60.02 ± 26.45 میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=0.002$).

نتیجه‌گیری: سطح سیالیک اسید تام بزاق در افراد مبتلا به لیکن پلان دهانی نوع آروزیو از افراد سالم بالاتر بود.

کلمات کلیدی: لیکن پلان دهانی، بزاق، سیالیک اسید تام.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۵ / دوره ۴۰ / شماره ۲: ۱۴۳-۸.

مولف مسؤؤل، نشانی: زاهدان، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، تلفن: ۰۹۱۵۱۴۲۳۰۱۹

E-mail: honarmand@zaums.ac.ir, honarmand56@yahoo.com

مقدمه

سرطان سلول سنگفرشی، شایع ترین تومور بدخیم حفره دهان است.^(۱،۲) کشیدن سیگار، مصرف الکل، تنباکوی غیرتدخینی و عفونت پاپیلوما ویروس مهمترین عوامل خطر این بیماری محسوب می‌شوند. ضایعات پیش‌بدخیم متعددی شامل لکوپلاکیا، اریتروپلاکیا، لیکن‌پلان و فیروز تحت مخاطی می‌توانند مقدمه ایجاد سرطان دهان باشند.^(۳) طبق مطالعه Mishra و همکاران^(۴) میزان تغییرات بدخیمی در این ضایعات براساس ماهیت ضایعه از صفر تا ۲۰ درصد متفاوت است. تشخیص دیرهنگام، پاسخ ضعیف تومور به شیمی درمانی و رادیوتراپی، فقدان بیومارکرهای قابل اعتماد جهت تشخیص زودهنگام و ارزیابی بعد از درمان از مشکلات مطرح در سرطان دهان می‌باشند. لذا با توجه به اینکه تشخیص زودهنگام، کلید درمان است کوشش در جهت بهره‌مندی از تست‌های بیوشیمیایی حساس و قابل اعتماد در تشخیص زودهنگام بیماری بسیار قابل توجه است. ریزش مداوم اجزای سطحی سلول‌های سرطانی در مایعات بدن می‌تواند به عنوان یک مارکر تومورال در بدخیمی‌های مختلف استفاده شود. با توجه به تماس مستقیم بزاق با ضایعات دهان و افزایش ریزش گلیکوکونژوگیت‌ها از سلول‌های تومورال به داخل بزاق، ارزیابی آن در سرطان دهان می‌تواند فواید بزرگی داشته باشد.^(۳) افزایش تومورمارکرهای گلیکوپروتئینی مختلف از جمله سیالیک اسید بزاق به عنوان یک مارکر تشخیصی سرطان دهان گزارش شده است.^(۵) سیالیک اسیدها، ترکیبات قندی انتهایی زنجیره اولیگوساکارید گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها هستند که به عنوان ترکیبات مهم غشاء سلول‌ها نقش مهمی در ایجاد رفتارهای نئوپلاستیک ایفا می‌نمایند.^(۵،۶) نقش این

ماکرومولکول‌ها در شناسایی و تاثیر سلول‌ها بر یکدیگر و ایجاد چسبندگی سلولی که در ظهور تغییرات بدخیمی اهمیت دارد، بسیار قابل توجه است. گلیکوزیلاسیون (Glycosylation) غیرعادی منجمله سیالیلاسیون (Sialylation) در غشاء سلول‌ها، حوادث مهمی در ایجاد تغییرات بدخیمی محسوب می‌شوند. به عبارت دیگر افزایش سیالی ترانسفراز منجر به افزایش مقدار سیالیک اسید روی سطح سلول‌های تومورال و افزایش غلظت پلاسمایی آن می‌گردد.^(۷)

در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی در خصوص ارزیابی سطح سرمی و بزاقی سیالیک اسید در مبتلایان به ضایعات پیش‌بدخیم و سرطان دهان انجام شده است. براساس نتایج حاصل از این مطالعات، سطح سرمی و بزاقی سیالیک اسید از گروه نرمال تا گروه پیش‌بدخیم و سرطان دهان افزایش تدریجی و معنی‌داری را نشان داده است.^(۱۴-۳)

با توجه به انجام مطالعات محدود در خصوص بررسی این تومور مارکر در بزاق مبتلایان و تفاوت در تعداد و نوع ضایعات پیش‌بدخیم مورد بررسی در مطالعات مختلف، مطالعه مورد نظر با هدف بررسی سطح این تومور مارکر در مبتلایان به لیکن‌پلان دهانی انجام شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به لیکن‌پلان دهانی نوع اروزیو و ۳۰ داوطلب سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همسان سازی شده بودند، از بین همراهان بیماران و مراجعین به بخش بیماری‌های دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی زاهدان به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. تمام افراد شرکت‌کننده در جریان مطالعه قرار گرفته و از آنها جهت شرکت در مطالعه رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. معاینه

استفاده از N-استیل نورامینیک اسید (Sigma, St. Louis, MO, USA) به عنوان استاندارد آماده شد. داده‌های به دست آمده توسط نرم افزار SPSS با ویرایش ۲۰ در دو گروه محاسبه و برای توصیف داده‌ها از جداول فراوانی و آمار توصیفی شامل میانگین و شاخص‌های پراکندگی استفاده شد. در نهایت برای مقایسه سطح اسیدسیالیک تام بزاق در دو گروه با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون t -test استفاده شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۶۰ نفر از مراجعه کنندگان به بخش بیمارهای دهان و فک و صورت دانشکده دندان پزشکی زاهدان (در دو گروه ۳۰ نفر بیمار و کنترل)، با هدف تعیین سطح سیالیک اسید تام بزاق در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی انجام گرفت. میانگین سنی افراد شرکت کننده در حدود $35/35 \pm 6/63$ سال بود و ۵۵ درصد (۳۳ نفر) افراد را زنان تشکیل داده بودند. بین دو گروه از نظر سن ($P=0/114$) و جنس ($P=0/445$) اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار سن و توزیع فراوانی جنس در دو گروه تحت مطالعه

نتیجه آزمون	سالم	بیمار
سن	$34/3 \pm 7/3$	$36/43 \pm 5/3$
جنس		
زن	۱۸ (۶۰٪)	۱۵ (۵۰٪)
مرد	۱۲ (۴۰٪)	۱۵ (۵۰٪)

میزان اندازه گیری سطح سیالیک اسید تام بزاق در دو گروه مورد بررسی در جدول ۲ آورده شده است. همانطور

مخاط دهان آنها بوسیله آینه یک بار مصرف زیر نور یونیت انجام شد و تشخیص ضایعات براساس معیارهای بالینی و تأیید هیستوپاتولوژیک صورت گرفت. افراد مبتلا به بیماری‌های سیستمیک و سایر بیماری‌های حفره دهان، مصرف کنندگان انواع دارو، محصولات تنباکو و الکل و خانم‌های باردار از مطالعه حذف شدند.

بعد از انتخاب افراد، بزاق غیرتحریکی توسط دانشجو جمع‌آوری شد. بدین ترتیب که از داوطلبان خواسته شد تا برای حذف دبری‌های غذایی، دهانشان را با آب مقطر شسته و بعد از ۵ دقیقه بزاق را به داخل لوله استریل (گاما کاتر) تخلیه نمایند. همه نمونه‌ها بین ساعت ۹ تا ۱۱ صبح جمع‌آوری شدند. هنگام جمع‌آوری نمونه، فرد در حالت نشسته، در حالی که کمی به جلو خم شده بود، بزاق خود را در مدت ۱۰ دقیقه و در هر دقیقه ۲-۱ بار در لوله آزمایش تخلیه می‌کرد. بعد از جمع‌آوری ۵ میلی‌لیتر بزاق، لوله‌های استریل کدگذاری و در ظرف یخ قرار داده شد تا در اسرع وقت به آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان فرستاده شود.

اسید سیالیک تام بزاق با استفاده از روش Skoza et al اندازه گیری شد.^(۱۵) بدین صورت که نمونه به مدت یک ساعت در درجه حرارت ۸۰ سانتی‌گراد تحت تاثیر اسید سولفوریک نرمال قرار گرفت. سپس به نمونه معرف پریدات (۲۵mm) پریدیک اسید در اسید سولفوریک ۱۲۵ نرمال) اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. واکنش با اضافه کردن آرسینیت سدیم متوقف شد و تیوباربیتوریک اسید به محلول اضافه گردید و به مدت ۷/۵ دقیقه در درجه حرارت جوش قرار داده شد. پس از سرد شدن، جذب نوری توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر (Biowave2 ساخت کشور انگلستان) در طول موج ۵۳۲nm اندازه گیری شد و منحنی استاندارد با

سیگنال‌های ناشی از سلول‌های التهابی و زمینه‌ای به علت تحریک مزمن همراه با استرس اکسیداتیو ناشی از تجمع محصولات اکسیداتیو و نیتراتیو، علت آسیب DNA و ایجاد تغییرات نئوپلاستیک بیان گردیده است.^(۲۱ و ۲۰)

با توجه به اینکه تشخیص زود هنگام، کلید درمان سرطان دهان است، کوشش در جهت بهره مندی از تست‌های بیوشیمیایی حساس و قابل اعتماد در تشخیص زود هنگام بیماری بسیار قابل توجه است.^(۷) از طرفی گلیکوکونژوگیت‌ها از جمله سیالیک اسیدها به عنوان ترکیبات مهم غشاء سلول‌ها نقش مهمی در ایجاد رفتارهای نئوپلاستیک ایفا می‌نمایند.^(۶) تغییر در گلیکوپروتئین‌ها در مراحل اولیه سرطان‌زایی شروع می‌شود.^(۸) نقش این ماکرومولکول‌ها در شناسایی و تأثیر سلول‌ها بر یکدیگر و ایجاد چسبندگی سلولی که در ظهور تغییرات بدخیمی اهمیت دارد، بسیار قابل توجه است. گلیکوزیلاسیون غیرعادی من جمله سیالیلاسیون در غشاء سلول‌ها حوادث مهمی در ایجاد تغییرات بدخیمی محسوب می‌شوند.^(۷) افزایش سیالیلاسیون به سلول‌های بدخیم در جهت مخفی کردن محل‌های ایمونوژنیک از جمله جایگاه‌های گیرنده IgM کمک می‌کند تا جایی که کشته شدن سلول‌های سرطانی با واسطه کمپلمان و لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها دچار نقص می‌گردد.^(۸) افزایش مقدار سیالیک اسید روی سطح سلول‌های تومورال و ترشح آن به وسیله بعضی از این سلول‌ها، غلظت آنها را در خون یا بزاق افزایش می‌دهد.^(۲۲ و ۲۱)

از سیالیک اسید تام سرمی به عنوان یک تومور مارکر در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان‌های کولورکتال، پروستات و سینه استفاده شده است.^(۲۲) در مطالعات مختلف افزایش سطح سرمی و بزاقی سیالیک اسید در

که مشاهده می‌شود میانگین سطح سیالیک اسید تام در گروه بیمار به طور معنی‌داری بیشتر از گروه سالم بوده و این مقدار به ترتیب برابر $۸۵/۶۳ \pm ۴۸/۸۹$ mg/ml و $۶۰/۰۲ \pm ۲۶/۴۵$ mg/ml اندازه گیری شد ($P=۰/۰۰۲$).

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار سطح سیالیک اسید تام بزاق در دو گروه تحت مطالعه (mg/ml)

سطح سیالیک اسید تام	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار	نتیجه آزمون
گروه سالم	۱۲	۱۳۵	۶۰/۰۲	۲۶/۴۵	$P=۰/۰۰۲$
بیمار	۳/۶۵	۱۹۱	۸۵/۶۳	۴۸/۸۹	$t=۲/۵۲$

بحث

در این مطالعه سطح سیالیک اسید تام بزاقی در مبتلایان به لیکن‌پلان دهانی در مقایسه با افراد سالم بررسی گردیده است. براساس نتایج حاصل از این مطالعه، سطح این بیومارکر بزاقی به طور معنی‌داری در مبتلایان به لیکن‌پلان دهانی نسبت به افراد سالم بیشتر بوده است.

لیکن‌پلان دهانی بیماری التهابی مزمن مخاط دهان است که توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک ضایعه پیش‌بدخیم طبقه بندی شده است.^(۱۶) میزان تغییر شکل بدخیمی ضایعات لیکن‌پلان دهانی در مطالعات مختلف از ۹-۰ درصد گزارش گردیده است.^(۱۷) تغییر شکل بدخیمی، اغلب در انواع اروزو، آتروفیک و پلاک مانند رخ می‌دهد، اگرچه این احتمال در مورد انواع دیگر نیز وجود دارد.^(۱۸ و ۱۹) مکانیسم دقیق ایجاد بدخیمی در ضایعات لیکن‌پلان دهانی مشخص نشده است. اما به هم ریختگی کنترل رشد سلول‌های اپی تلیال بدنبال

به عنوان یک مایع تشخیصی برای ارزیابی اولیه سرطان، به دلیل جمع‌آوری و نگهداری آسان‌تر، خطر کمتر انتقال عفونت‌های HIV و هیپاتیت و مقرون به صرفه تر بودن منطقی به نظر می‌رسد.^(۸)

در مطالعه حاضر، بررسی هیستوپاتولوژیک ۳۰ نمونه لیکن‌پلان اروزیو تنها در ۴ نمونه دیسپلازی خفیف را نشان داد و لذا امکان بررسی ارتباط سطح سیالیک اسید بزاق و شروع روند بدخیمی میسر نگردید که این یکی از نقاط ضعف مطالعه حاضر محسوب می‌شود. پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر در مبتلایان به لیکن‌پلان دهان انجام گیرد و ارتباط سطح سیالیک اسید بزاقی و شروع روند بدخیمی بررسی گردد.

نتیجه گیری

سطح سیالیک اسید تام بزاق در افراد مبتلا به لیکن‌پلان دهان نوع اروزیو از افراد سالم بالاتر بود.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به دلیل حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تشکر می‌گردد. این مقاله حاصل پایان نامه دندانپزشکی عمومی با شماره ثبت ۶۳۱۷ و مصوبه شورای پژوهشی دانشکده دندانپزشکی زاهدان می‌باشد.

مبتلایان به سرطان دهان و ضایعات پیش‌بدخیم گزارش گردیده است.^(۱۲و۹و۳)

در تمامی این مطالعات سطح سرمی و بزاقی سیالیک اسید در مبتلایان به ضایعات پیش‌بدخیم و سرطان دهان از گروه کنترل بیشتر بوده است که از این نظر با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد، اگرچه مطالعه حاضر فقط در بزاق مبتلایان به لیکن‌پلان دهانی انجام گرفته است.

Dadhich^(۸) و Vajaria^(۹) در دو مطالعه جداگانه سطح بزاقی TSA را در مبتلایان به ضایعات پیش‌بدخیم بررسی نمودند که نتایج مطالعه حاضر کاملاً با این مطالعات همسو است. Joshi^(۱۲) و Sawney^(۱۳) نیز سطح سرمی TSA را در مبتلایان به ضایعات پیش‌بدخیم و سرطان دهان بررسی کردند. اگرچه نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر همسو است. اما این محققین این بیومارکر را در سرم مبتلایان ارزیابی نموده اند.

تاکنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی TSA بزاقی، صرفاً در مبتلایان به لیکن‌پلان دهانی انجام نشده است. در مطالعه حاضر بزاق مبتلایان مورد بررسی قرار گرفته است. بزاق حاصل تراوش سرم از عروق خونی تغذیه‌کننده غدد بزاقی است و تغییرات سرمی ناشی از بیماری‌ها در بزاق انعکاس می‌یابد. بنابراین استفاده از بزاق

منابع

- Sharma P, Saxena S, Aggarwal P. Trends in the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in western up: An institutional study. *Indian J Dent Res* 2010; 21(3): 316-9.
- Zini A, Czerninski R, Sgan-cohen HD. Oral cancer over four decades: Epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(4): 299-305.
- Vajaria BN, Patel KR, Begum R, Shah F, Patel J, Shukla S, et al. Evaluation of serum and salivary total sialic acid and α -L-fucosidase in patients with oral precancerous conditions and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115(6): 764-71.
- Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71(3): 161-5.
- Xing R, Chen R, Wang Z, Zhang Y. Serum Sialic Acid levels in patients with oral and maxillofacial malignancy. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49(8): 843-7.

6. Kurtul N, Cil MY, Pacaci SD. Serum total sialic acid levels in smokers and users of smokeless tobacco in form of oral powder (Maras's powder). *J Biomed Sci* 2005; 12(3): 559-63.
7. Trivedi DJ, Hallikeri K, Udupa R. Salivary sialic acid as marker of oral cancer. *Int J Sci Inn Tech* 2012; 1(1): 48-50.
8. Dadhich M, Prabhu V, Pai VR, D'Souza J, Harish S, Jose M. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Indian J Cancer* 2014; 51(3): 214-8.
9. Vajaria BN, Patel KR, Patel JB, Shah FD, Patel PS. Salivary glyco-sialylation changes monitors' oral carcinogenesis. *Glycoconj J* 2014; 31(9): 649-59.
10. Rasool M, Khan SR, Malik A, Khan KM, Zahid S, Manar A, et al. Comparative studies of salivary and blood sialic acid, lipid peroxidation and antioxidative status in oral squamous cell carcinoma. *Pak J Med Sci* 2014; 30(3): 466-71.
11. Dhkar N, Astekar M, Jain M, Saawarn S, Saawarn N. Total sialic acid, total protein and total sugar levels in serum and saliva of oral squamous cell carcinoma patients: A case control study. *Dent Res J (Isfahan)* 2013; 10(3): 343-7.
12. Joshi M, Patil R. Estimation and comparative study of serum total sialic acid levels as tumor markers in oral cancer and precancer. *J Cancer Res Ther* 2010; 6(3): 263-6.
13. Sawhney H, Kumar CA. Correlation of serum biomarkers (TSA & LSA) and epithelial dysplasia in early diagnosis of oral precancer and oral cancer. *Cancer Biomark* 2011; 10(1): 43-9.
14. Sanjay PR, Hallikeri K, Shivashankara AR. Evaluation of salivary sialic acid, total protein and total sugar in oral cancer: a preliminary report. *Indian J Dent Res* 2008; 19(4): 288-910.
15. Skoza L, Mohos S. Stable thiobarbituric acid chromophore with dimethyl sulphoxide. Application to sialic acid assay in analytical de-o-acetylation. *Biochem J* 1976; 159(3): 457-62.
16. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49(2): 89-106.
17. Casparis S, Borm J M, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: Retrospective analysis of clinicopathological data from 2002–2011. *Oral Maxillofac Surg* 2015; 19(2): 149-56.
18. Editorial. Why should I follow up my patients with oral lichen planus and lichenoid reactions? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(4): 291-3.
19. Drogoszewska B, Chomik P, Polcyn A, Michcik A. Clinical diagnosis of oral erosive lichen planus by direct oral microscopy. *Postep Derm Alergol* 2014; 31(4): 222-8.
20. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(1): 15-21.
21. Chaiyarit P, Ma N, Hiraku Y. Nitrate and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Sci* 2005; 96(9): 553-9.
22. Kurtul N, Gokpinar E. Salivary lipid peroxidation and total sialic acid levels in smokers and smokeless tobacco users as maras powder. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 619293.