

Review Paper

Vascular Endothelial Growth Factor Level in Patients With Oral Lichen Planus:  
A Systematic Review and Meta-Analysis



Mina Jazaeri<sup>1</sup>, Hamidreza Abdolsamadi<sup>1</sup>, Salman Khazaie<sup>2</sup>, \*Laleh Shahabi<sup>3</sup>

1. Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Dental Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2. Department of Epidemiology, School of Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
3. Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.



**Citation** Jazaeri M, Abdolsamadi H, Khazaie S, Shahabi L. [Vascular Endothelial Growth Factor Level in Patients With Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2022; 31(3):260-273. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1947.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1947.1>



**Received:** 05 Mar 2022  
**Accepted:** 19 Jun 2022  
**Available Online:** 01 Oct 2022

**Keywords:**

Oral lichen planus,  
Vascular endothelial  
growth factor,  
Meta-analysis,  
Oral diseases

**ABSTRACT**

**Background** According to the possible role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the incidence of oral lichen planus (OLP) lesions, it seems necessary to evaluate this factor in patients with OLP.

**Objective** The present study aims to investigate the level of VEGF in patients with OLP.

**Methods** In this systematic review and meta-analysis, the search was conducted in online databases, including PubMed, Web of Science, and Scopus. The data were analyzed in the Stata v. 14 software at a 95% confidence interval (CI) and using a random effect model. The standardized mean difference was used to measure the difference in VEGF level between the two groups of control and OLP. The data heterogeneity was quantified by the  $I^2$  index.

**Results** There was no significant difference between the two groups in terms of VEGF (SD=0.46, 95% CI: -2.13, -3.05, P=0.730) and the  $I^2$  index showed significant heterogeneity among the results of the studies ( $I^2=97.9\%$ ). Based on the results of the immunohistochemistry, there was a significant difference in the VEGF level between the two groups (SD=3.30, 95% CI: 6.25, -0.36); however, the difference between the two groups was not statistically significant via the ELISA method (P=0.530).

**Conclusion** The VEGF level in patients with OLP is higher compared to healthy people. Therefore, the serum factors which indicate VEGF should be considered an effective risk factor for OLP.

**\* Corresponding Author:**

Laleh Shahabi

**Address:** Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

**Tel:** +98 (917) 1064955

**E-Mail:** l.shahabi@yahoo.com

## Extended Abstract

## Introduction

Oral lichen planus (OLP) is a common chronic inflammatory disease that usually affects the skin and mucous membranes of middle-aged women [1, 2]. Since there is a predilection for malignant transformation of OLP lesions, early diagnosis is necessary [3-5]. Angiogenesis or the formation of new blood vessels normally occurs during human evolution and reproduction; however, uncontrolled angiogenesis is a process found in a variety of pathological conditions, including cancer. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors play a major role in angiogenesis and are often highly expressed in human cancers. Early clinical efforts to develop anti-angiogenic therapies have largely focused on inhibiting

VEGF and its receptors [6]. Considering that no study has been conducted on changes in VEGF in patients with OLP and the possible malignant transformation of OLP lesions, the present meta-analysis and systematic review aims to evaluate the level of VEGF in patients with OLP.

## Methods

In this systematic review and meta-analysis study, the search was conducted in online databases, including PubMed, Web of Science, and Scopus on studies published until 2021. The following search strategy was applied: (((((Oral lichen planus [Title / Abstract]) OR OLP [Title / Abstract]) OR Oral Lichenoid Lesion [Title / Abstract]))) AND ((((((Vessel endothelial growth factor [Title / Abstract]) OR VEGF [Title / Abstract])). The quality of the studies was assessed using the Newcastle-Ottawa scale [8]. The data were analyzed in the Stata v. 14 software at a 95% confidence interval (CI) using

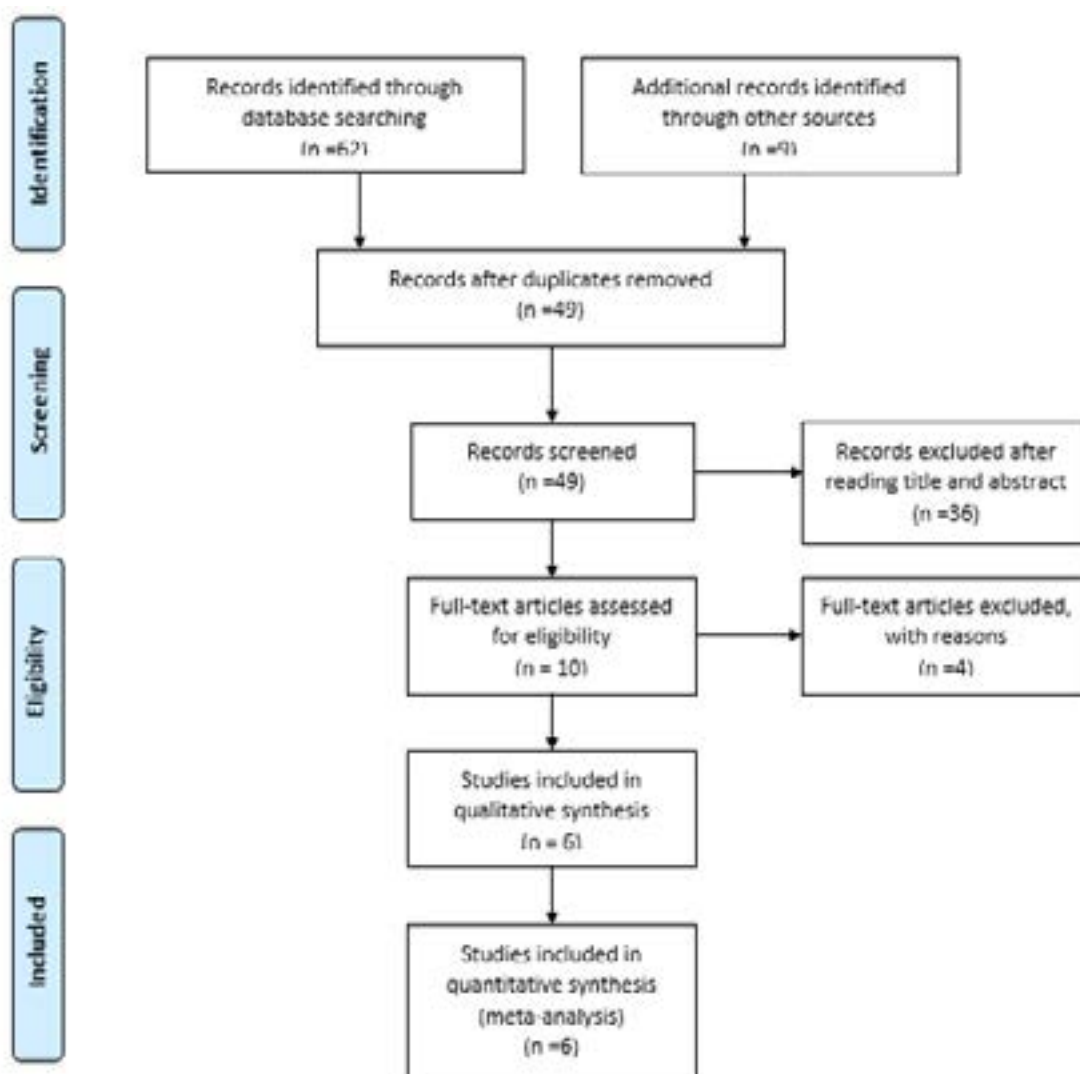


Figure 1. PRISMA diagram for selecting studies

**Table 1.** Included studies for meta-analysis

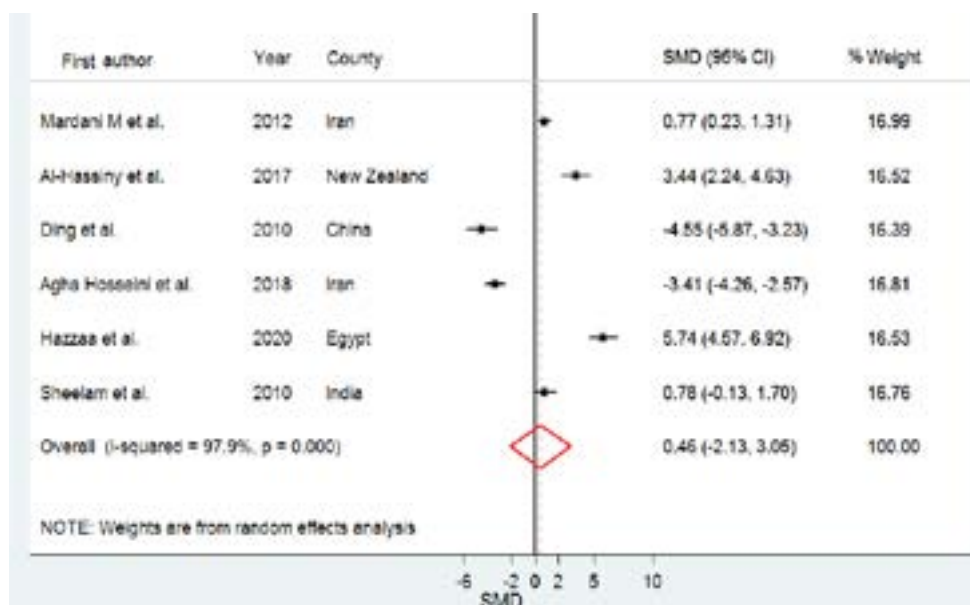
Authors	Ref.	Country	Sample Size	Method	Age of Samples	Mean VEGF				Quality	
						OLP		Control			
Mardani M et al. 2012	[18]	Iran	36 patients 23 controls	Serum/ ELISA	Patients Controls	38.8±6.7 38.7±4.9	112.97±63.2	66.21±56.2	High		
Al-Hassiny et al. 2017	[7]	New Zealand	15 patients 13 controls	Immunohistochemistry (c. tissue)	Patients Controls	65 61	60.57±3.53	47.83±3.9	High		
Ding et al. 2010	[19]	China	22 patients 12 controls	PCR	Patients Controls	20-73 20-62	0.44±0.06	1.74±0.48	High		
Agha Hosseini et al. 2018	[20]	Iran	27 patients 7 controls	Serum and saliva/ ELISA	Patients Controls	25-75 36-64	Serum	0.16±0.02	Serum	0.29±0.05	High
							Saliva ns	3.26±0.43	Saliva ns	1.94±0.2	
							Saliva s	1.6±0.13	Saliva ns	4.59±0.57	
Hazzaa et al. 2020	[21]	Egypt	20 patients 40 controls	Immunohistochemistry (c. tissue)	Patients Controls	52.2±4.55 51.5±4.5	10.72±2.4	1.96±0.81	High		
Sheelam et al. 2018	[22]	India	10 patients 10 controls	Immunohistochemistry	-	-	1.4±0.51	1	High		

a random effect model. The standardized mean difference was used to measure the difference in the VEGF level between the two groups of OLP and controls. Heterogeneity in the results of studies was evaluated using the Chi-square test ( $\chi^2$ ) [9]. The  $I^2$  index was used to quantify the heterogeneity [10]. Bias in the published studies was evaluated using the Begg and Egger tests [11,12]. Sensitivity analysis was car-

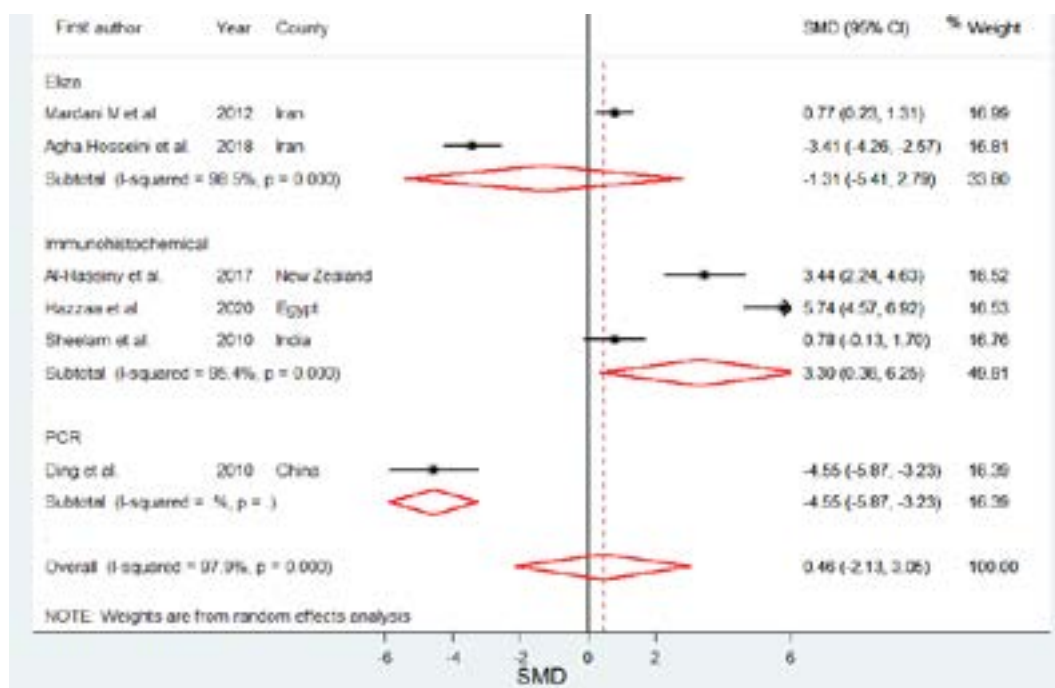
ried out to evaluate the effect of missing studies using the trim-and-fill method.

## Results

A total of 6 articles were selected for the present meta-analysis [7, 14-18] (Table 1). The sample size of patients with OLP, diagnosed based on clinical and histological ex-



**Figure 2.** Accumulation diagram of included studies assessing vascular endothelial growth factor in oral lichen planus patients compared to healthy individuals



Journal of  
Guilan University of Medical Sciences

**Figure 3.** Accumulation diagram of included studies assessing the vascular endothelial growth factor level in oral lichen planus patients compared to healthy individuals by the type of study method

aminations, ranged from 10 to 36. For the control group, i.e., healthy individuals without clinical presentation of OLP, the sample size ranged from 10 to 40. Among the articles, there were 2 studies conducted in Iran, and others were conducted in Egypt, China, India, and New Zealand. Two studies used the ELISA method, 3 studies used the immunohistochemistry method, and one study used the polymerase chain reaction (PCR) method to evaluate the VEGF level (Figure 1). There was no significant difference between the two groups of OLP and controls at the VEGF level (standardized mean difference=0.46, 95% CI: -2.13, -3.05) and the  $I^2$  index showed significant heterogeneity among the results of studies ( $I^2=97.9%$ ) (Figure 2). Based on the immunohistochemistry results, there was a significant difference in the VEGF level between the two groups (standardized mean difference=3.30, 95% CI: 6.25, -0.36), although the difference between these two groups was not statistically significant in the ELISA method ( $P=0.530$ ) (Figure 3).

## Discussion

The results of the reviewed studies showed that the VEGF level in patients with OLP was higher compared to the control group. In all types of OLP, an increase in VEGF was seen compared to healthy individuals. More increase occurred in patients with atrophic/erosive OLP than in patients with other forms of OLP (19,20). Since the level of VEGF in patients with OLP is higher than in healthy people, the serum factors

which indicate VEGF should be considered an effective risk factor for OLP.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

The present study was approved by the Research Ethics Committee of [Hamadan University of Medical Sciences](#) (Ethics Code: IR.UMSHA.REC.1400.544).

### Funding

This study was extracted from a research project. It was funded by the Dental Research Center of [Hamadan University of Medical Sciences](#).

### Authors' contributions

Study concept and design: Hamidreza Abdolsamadi, Mina Jazaeri; Data acquisition, analysis, or interpretation: Salman Khazaei, Laleh Shahabi; Preparing the initial draft: Laleh Shahabi, Mina Jazaeri; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Mina Jazaeri, Laleh Shahabi; Statistical analysis: Salman Khazaei; Funding acquisition: Hamidreza Abdolsamadi; Supervision: Mina Jazaeri, Laleh Shahabi.

### **Conflicts of interest**

The authors declare no conflict of interest.

### **Acknowledgements**

The authors would like to thank the Vice-Chancellor for Research and Technology and the Dental Research Center of [Hamadan University of Medical Sciences](#) for their support.

مقاله مروری

میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی: یک مطالعه مروری نظام مند و متآنالیز

مینا جزایری<sup>۱</sup>، حمیدرضا عبدالصمدی<sup>۱</sup>، سلمان خزایی<sup>۲</sup>، لاله شهابی<sup>۳</sup>

۱. گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳. دستیار تخصصی گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

Use your device to scan and read the article online



**Citation** Jazaeri M, Abdolsamadi H, Khazaie S, Shahabi L. [Vascular Endothelial Growth Factor Level in Patients With Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis (Persian)]. *Journal of Guilan University of Medical Sciences*. 2022; 31(3):260-273. <https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1947.1>

<https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1947.1>

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴ اسفند ۱۴۰۰  
تاریخ پذیرش: ۲۹ خرداد ۱۴۰۱  
تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۱

**زمینه:** نظر به نقش احتمالی فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بروز ضایعات لیکن پلان دهانی، بررسی آن در این بیماران ضروری به نظر می‌رسید.

**هدف:** مطالعه حاضر، تعیین میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مروری نظام‌مند و متآنالیز پایگاه داده‌های الکترونیک وب‌آوساینس، پایمد و اسکوپوس استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار استاتا ۱۴ در سطح اطمینان ۹۵ درصد و مدل اثر تصادفی بررسی شد. برای اندازه‌گیری اختلاف میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در ۲ گروه سالم و مبتلا به لیکن پلان دهانی از تفاوت میانگین استاندارد شده استفاده شد. ناهمگنی داده‌ها با استفاده از شاخص I<sup>2</sup> بررسی شد.

**یافته‌ها:** میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق ۲ گروه اختلاف معناداری نداشت (تفاوت میانگین استاندارد شده: ۰/۴۶، فاصله اطمینان ۹۵ درصد، -۳/۰۵ -۲/۱۳ -۰/۷۳۰، P=۰/۷۳۰) و شاخص I<sup>2</sup> نشان‌دهنده ناهمگونی در نتیجه مطالعات بود (۹۷/۹ درصد I<sup>2</sup>). براساس روش تشخیصی ایمونوهیستوشیمیایی میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق، اختلاف معناداری بین ۲ گروه داشت (تفاوت میانگین استاندارد شده: ۳/۳۰، فاصله اطمینان ۹۵ درصد، -۰/۳۶ -۶/۲۵) ولی براساس روش الایزا اختلاف معنادار نبود (P=۰/۵۳۰).

**نتیجه‌گیری:** براساس نتایج مطالعه حاضر، میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران لیکن پلان دهانی بیشتر از گروه سالم بود. بنابراین فاکتورهای سرمی که بیانگر میزان رشد عروق اندوتلیال هستند، می‌توانند به‌عنوان یک عامل مؤثر در بروز لیکن پلان دهانی در نظر گرفته شود.

کلیدواژه‌ها:

لیکن پلان دهانی، فاکتور رشد اندوتلیال، متآنالیز، بیماری‌های دهان

\* نویسنده مسئول:

لاله شهابی

نشانی: همدان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دستیار تخصصی بخش بیماری‌های دهان.

تلفن: ۱۰۶۴۹۵۵ (۹۱۷) ۹۸+

رایانامه: l.shahabi@yahoo.com

## مقدمه

## روش‌ها

در این مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز پایگاه داده‌های الکترونیک معتبر بین‌المللی شامل وب‌آساینس، پابمد و اسکوپوس تا پایان سال ۲۰۲۱ با استفاده از استراتژی جست‌وجوی زیر بررسی شد:

(((((Oral lichen planus [Title/Abstract]) OR OLP [Title/Abstract]) OR Oral Lichenoid Lesion [Title/Abstract]))) AND ((((((Vessel endothelial growth factor [Title/Abstract]) OR VEGF [Title/Abstract]))

برای دستیابی به منابع بیشتر، لیست منابع مقالات انتخاب‌شده برای ورود به متاآنالیز به‌منظور یافتن مطالعات بیشتر بررسی شد. همچنین با نویسندگان مقالات انتخاب‌شده به‌منظور دستیابی به مقالات احتمالی منتشر نشده مکاتبه شد.

معیارهای ورود: همه مطالعاتی که میزان سطح فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران مبتلا به انواع مختلف لیکن پلان دهانی را بررسی کرده بودند وارد مطالعه شدند. مطالعات انجام‌شده بدون محدودیت زبان و زمان انتشار بررسی شدند. در این مطالعه کلیه مطالعات واجد شرایط، بدون محدودیت سنی و جنسی و نژادی بررسی شد.

معیارهای خروج: مطالعات کیفی، مطالعات گزارش موردی و گزارش موارد، نامه به سردبیر و مطالعات مروری نظام‌مند، بررسی نشد.

فرم جمع‌آوری داده‌ها برای استخراج داده‌ها به‌صورت الکترونیک در نرم افزار استاتا نسخه ۱۴ طراحی و استفاده شد که شامل نام نویسنده اول، سال انتشار، کشور، نوع مطالعه، حجم مطالعه، مشخصات کلی شرکت‌کنندگان، نوع بیماری لیکن پلان، میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در گروه بیماران و گروه کنترل بود. در صورت فقدان داده‌های موردنیاز با نویسنده مسئول مقالات تماس گرفته می‌شد. ۲ محقق به‌صورت مجزا داده‌ها را استخراج کردند و در صورت مغایرت داده‌های حاصل با بررسی دقیق مقاله توسط محققین، نتیجه نهایی حاصل می‌شد. کیفیت روش اجرای مطالعات براساس راهنمای بیانیه نیوکاسل و اتاوا [۸] بررسی شد. در این راهنما معیارهایی برای بررسی انتخاب افراد تحت مطالعه، مقایسه آن‌ها و همچنین مواجهه و پیامد در نظر گرفته شده است که حداکثر ۹ ستاره به هر مطالعه تخصیص داده می‌شود. مطالعه دارای ۷ ستاره و بیشتر به‌عنوان مطالعات با کیفیت بالا و مطالعات با ۶ ستاره و کمتر به‌عنوان مطالعات با کیفیت پایین تقسیم‌بندی می‌شوند.

لیکن پلان یک وضعیت التهابی مزمن شایع است که معمولاً زنان میان‌سال را درگیر می‌کند و می‌تواند بر پوست و غشای مخاطی تأثیر گذارد [۲، ۱]. بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی در خطر بالای ابتلا به سرطان سلول سنگفرشی هستند. بنابراین تشخیص زودهنگام و دقیق برای جلوگیری از آسیب بیشتر به مخاط دهان ضروری است. بیوپسی به دنبال بررسی هیستوپاتولوژیک استاندارد طلایی برای تشخیص ضایعات مخاطی دهان از جمله لیکن پلان دهانی است [۵-۳]. محرک‌های بالقوه متعددی مثل استعداد ژنتیکی، میکروارگانیزم‌ها، آلرژی (غذا، دارو، لوازم آرایشی، فلزات و غیره)، ترومای مکانیکی، استرس، مشکلات عصبی و بی‌خوابی، بیماری‌های سیستمیک (دیابت شیرین، تیروئید و بیماری‌های پوستی)، شغل و سبک زندگی، تروماهای مخاطی (ساییدگی شدید/کاهش ابعاد عمودی/ دندان‌های تیز) و وضعیت تغذیه در پاتوژنز لیکن پلان دهانی دخیل هستند [۴].

رگ‌زایی یا تشکیل رگ‌های خونی جدید، غالباً در طول تکامل و تولیدمثل انسان رخ می‌دهد؛ هرچند رگ‌زایی غیرقابل کنترل فرایندی است که در موقعیت پاتولوژیک متعدد، از جمله سرطان یافت می‌شود. همچنین رگ‌زایی تومور می‌تواند در گسترش سرطان بسیار مؤثر باشد. فرایند پیچیده رگ‌زایی تومور شامل سیگنال‌های متعدد و منظمی است که طی آن مولکول سیگنال‌دهنده پروآنژیوژنیک، فاکتور رشد اندوتلیال عروق و گیرنده آن نقش اصلی در رگ‌زایی داشته و اغلب در سرطان‌های انسان به‌شدت بیان می‌شوند و تلاش‌های بالینی اولیه برای توسعه درمان‌های ضد رگ‌زایی تا حد زیادی بر مهار سیگنال فاکتور رشد اندوتلیال عروق و رسپتور آن متمرکز شده است [۶]. فاکتور رشد اندوتلیال عروق عامل اصلی رگ‌زایی است که دارای خاصیت میتوژن و اثر ضد آپوپتوتیک بر سلول‌های اندوتلیال است. در بیماری لیکن پلان دهانی فاکتورهای پیش‌رگ‌زایی در قسمت‌های عمقی تر بافت همبند و فاکتورهای رگ‌زایی مثل فاکتور رشد اندوتلیال عروق و رسپتور آن در تمامی بافت‌ها بالاست، درحالی‌که فاکتورهای ضد رگ‌زایی که در بافت‌های ملتهب بالاست در بیماران لیکن پلانی پایین‌تر است [۷].

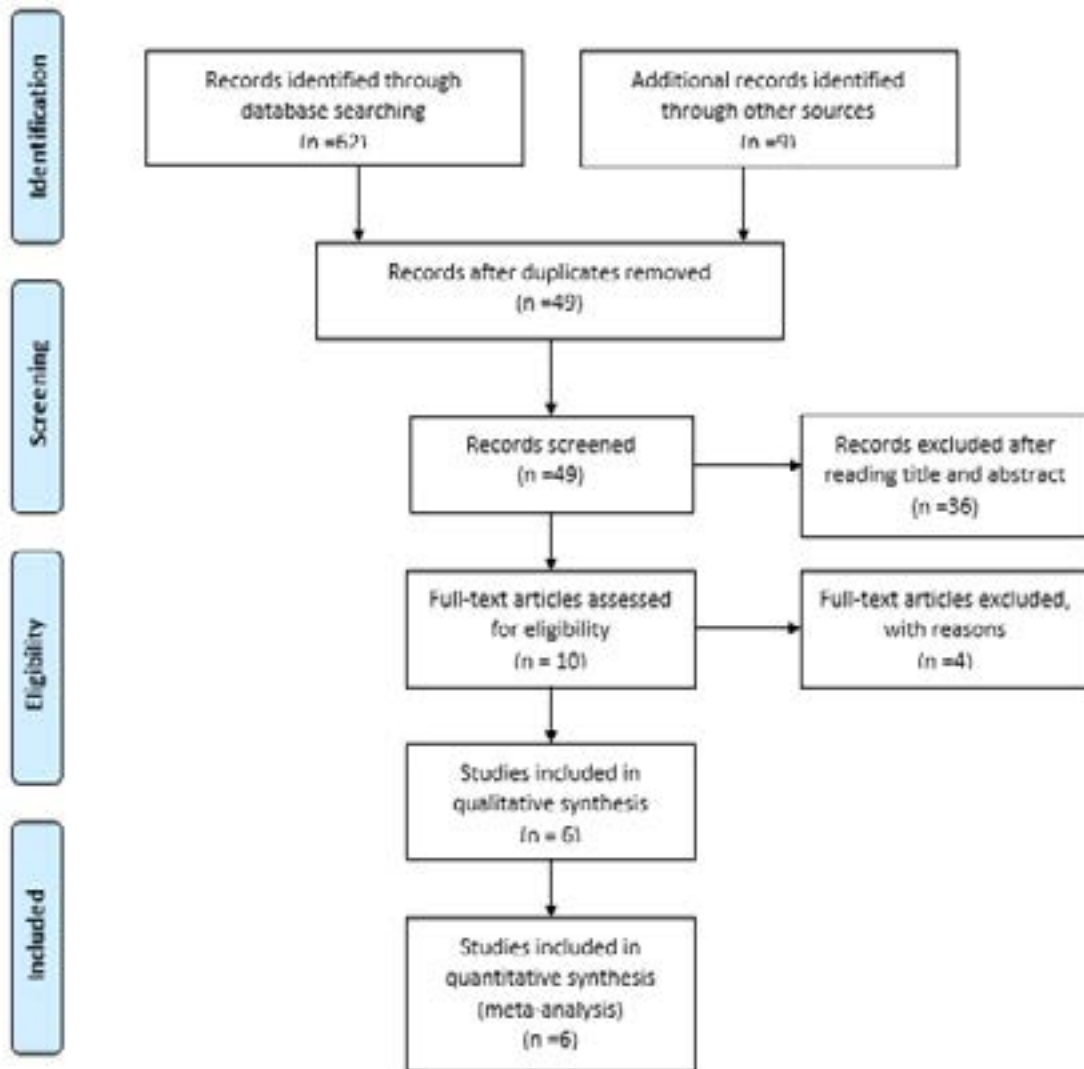
با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای منسجم در مورد تغییرات فاکتور رشد اندوتلیال عروق در ۲ گروه بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی و افراد سالم انجام نشده است، به نظر می‌رسد که انجام یک مطالعه متاآنالیز به‌منظور دستیابی به برآیند کلی نتایج مطالعات قبلی یک ضرورت باشد. بنابراین در این مطالعه متاآنالیز با توجه به احتمال بدخیمی بیماری لیکن پلان دهانی با مروری بر مقالاتی که در گذشته انجام شده میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق در ۲ گروه کنترل (افراد سالم) و گروه مبتلا به بیماری لیکن پلان دهانی مقایسه شده است.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

یافته‌ها

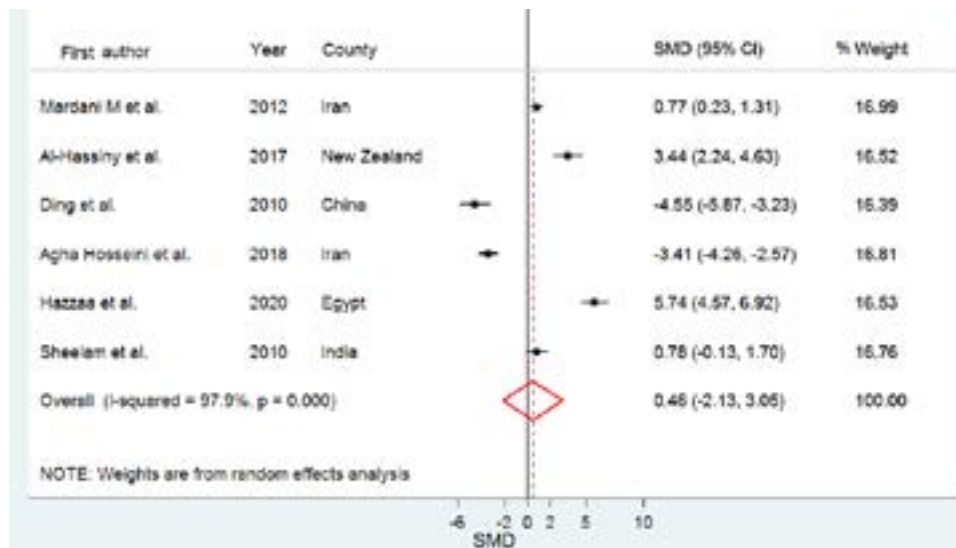
پس از جست‌وجوی اولیه در پایگاه داده‌های الکترونیکی، ۶۲ مقاله به دست آمد که ۱۷ مقاله از پایگاه پابمد، ۲۲ مقاله از پایگاه ایکوپوس و ۲۳ مقاله از وب‌آو ساینس تا انتهای سال ۲۰۲۱ به دست آمد. ۹ مقاله نیز از بررسی لیست منابع مقالات انتخاب شده و جست‌وجو در موتور جست‌وجوگر گوگل اسکالر به دست آمد. در مجموع ۲۲ مقاله تکراری با استفاده از نرم‌افزار EndNote شناسایی و حذف شدند و ۳۶ مقاله به دلیل عدم ارتباط با اهداف مطالعه پس از بررسی عناوین و چکیده آن‌ها حذف شدند. از آنجایی که دسترسی به متن کامل ۳ مقاله از ۱۳ مقاله باقی‌مانده میسر نبود، ۱۰ مقاله برای مطالعه متن کامل مقالات انتخاب شدند که از این تعداد ۴ مقاله به علت نقص در روش اجرا و داده‌ها حذف شدند [۱۷-۱۴] و سرانجام ۶ مقاله انتخاب و وارد متاآنالیز شدند (تصویر شماره ۱) [۲۲-۱۸، ۷].

از نرم‌افزار استاتا نسخه ۱۴ در سطح اطمینان ۹۵ درصد و با استفاده از مدل اثر تصادفی برای جمع‌آوری کردن نتایج مطالعات استفاده شد. برای اندازه‌گیری اختلاف میانگین ۲ گروه از تفاوت میانگین استاندارد شده، استفاده شد. تمامی نتایج در سطح اطمینان ۹۵ درصد برآورد و گزارش شد. ناهمگنی در نتایج مطالعه با استفاده از آزمون کای‌دو ( $\chi^2$ ) [۹] و کمیت ناهمگنی با استفاده از شاخص  $I^2$  [۱۰] بررسی شد. سوگیری در انتشار مطالعات با استفاده از آزمون‌های آماری بگ [۱۱] و ایگر [۱۲] بررسی شد. برای تحلیل حساسیت اثر مطالعات از دست‌رفته حین جست‌وجو روی نتایج نهایی از آزمون تریم و فیل استفاده شد [۱۳].



تصویر ۱. دیاگرام نتایج استراتژی جست‌وجو



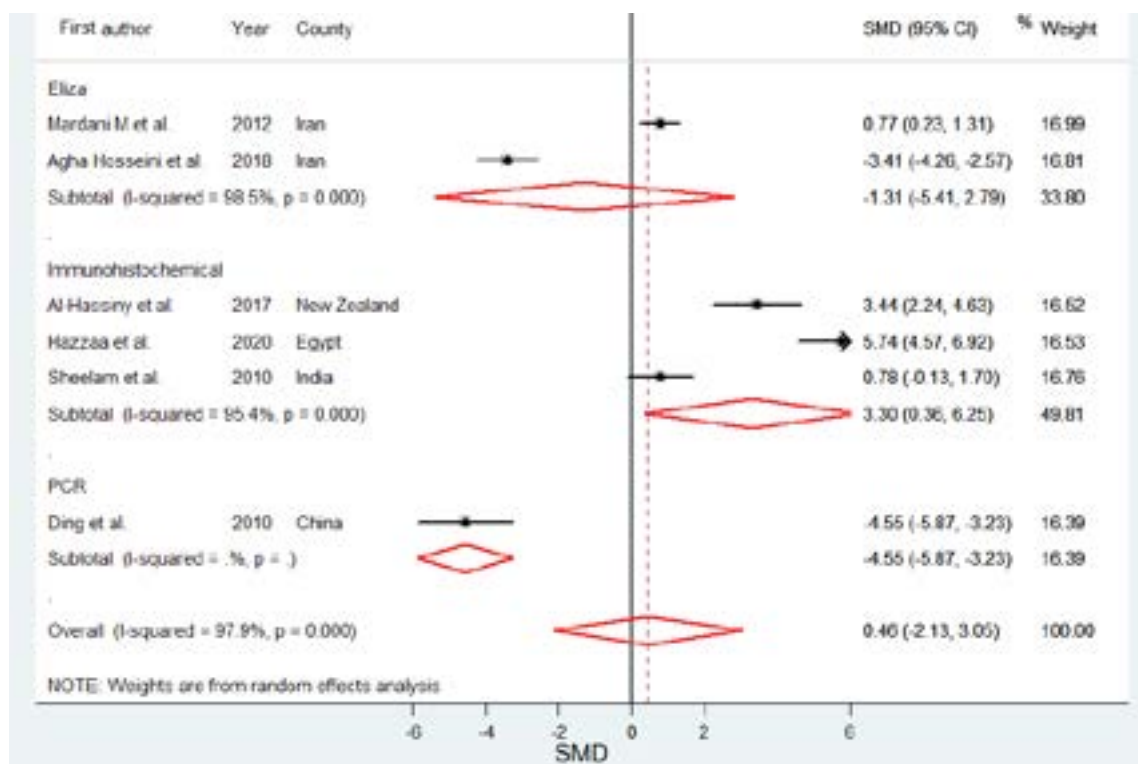


مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۲. نمودار انباشت ارتباط میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران لیکن پلان در مقایسه با افراد سالم

متغیر بود. از مجموع مقالات، ۲ مقاله مربوط به ایران و ۱ مقاله مربوط به مصر و ۱ مقاله از چین و ۱ مقاله از هند و ۱ مقاله از نیوزلند بود. برای ارزیابی فاکتور رشد اندوتلیال عروق، در ۲ مطالعه از روش الایزا و در ۳ مطالعه از روش ایمنوهیستوشیمی و در ۱ مقاله از روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز برای تشخیص

جدول شماره ۱ اطلاعات شش مطالعه وارد شده به مرحله متآنالیز را نشان می‌دهد. حجم نمونه مطالعات مورد مطالعه از ۱۰ تا ۳۶ در گروه بیماران شناخته شده مبتلا به لیکن پلان دهانی براساس نمای بالینی و بافت‌شناسی و از ۱۰ تا ۴۰ در گروه کنترل، افراد سالم فاقد نمای بالینی پیشنهادکننده لیکن پلان دهانی،



مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

تصویر ۳. نمودار انباشت ارتباط میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران لیکن پلان دهانی در مقایسه با افراد سالم به تفکیک نوع روش آزمایشگاهی

جدول ۱. مشخصات مطالعات بررسی شده در مورد میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق در متآنالیز حاضر

ردیف	نویسنده اول	سال	کشور	حجم نمونه	روش اجرا	سن	میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق	کیفیت مطالعه
۱	مردانی و همکاران [۱۸]	۲۰۱۲	ایران	۲۳ آزمایش کنترل	سرم / الایزا	۲۸/۸±۶/۷ ۲۸/۷±۲/۹	۶۳/۲±۱۱/۷/۸۷ ۵۶/۲±۶/۲/۲۱	بلا کنترل
۲	آل حسینی و همکاران [۱۹]	۲۰۱۷	نیوزلند	۱۵ آزمایش کنترل	ایمونوهیستوشیمی (رنگت همید)	۶۵ ۶۱	۲/۵۳±۶/۰/۵/۷ ۲/۸±۳/۳/۸/۳	بلا ۲/۸±۳/۳/۸/۳
۳	دینگ و همکاران [۲۰]	۲۰۱۰	چین	۲۲ آزمایش کنترل	واکنش زنجیره ای پلیمرز	۲۳-۲۰ ۶۲-۲۰	۰/۶±۰/۳/۳ ۰/۲۸±۱/۸/۳	بلا ۰/۲۸±۱/۸/۳
۴	اقاسینی و همکاران [۲۱]	۲۰۱۸	ایران	۲۷ آزمایش	سرم و بزاق / الایزا	۷۵-۲۵	۰/۱۳±۱/۶ ۰/۳±۷/۸/۳	بلا بزاق تحریکی بزاق تحریکی
۵	هزار و همکاران [۲۲]	۲۰۲۰	مصر	۲۰ آزمایش کنترل	ایمونوهیستوشیمی (رنگت همید)	۲/۵۵±۵/۲/۲ ۲/۵±۵/۱/۵	۲/۳±۱۰/۸/۳ ۰/۸۱±۱/۷/۶	بلا ۰/۸۱±۱/۷/۶
۶	شیلام و همکاران [۲۳]	۲۰۱۸	هند	۱۰ آزمایش کنترل	ایمونوهیستوشیمی	-	۰/۵۱±۱/۷/۶	بلا ۱

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

استفاده شده بود.

در ارتباط با کیفیت مطالعات، تمامی مطالعات وارد شده به متآنالیز براساس مقیاس نیوکاسل اوتاوا کیفیت بالایی داشتند.

ارتباط مقایسه میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران لیکن پلان دهانی در مقایسه با افراد سالم در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است. جدول انباشت نشان می‌دهد که اختلاف معناداری بین ۲ گروه از نظر میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق وجود ندارد (تفاوت میانگین استاندارد شده: ۰/۴۶، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: -۳/۰۵، -۲/۱۳) و نتیجه شاخص  $I^2$  نشان‌دهنده ناهمگونی قابل توجه در نتیجه مطالعات است ( $P=۰/۹۷۷۹$  درصد=۱<sup>۲</sup>).

ارتباط مقایسه میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران لیکن پلان در مقایسه با افراد سالم براساس نوع روش آزمایشگاهی به کاررفته برای تشخیص در تصویر شماره ۳ نشان داده شده است. نتایج نشان داد اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر میانگین فاکتور رشد اندوتلیال عروق براساس روش تشخیصی ایمونوهیستوشیمیایی وجود دارد (تفاوت میانگین استاندارد شده: ۳/۳۰، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: -۰/۳۶، ۶/۲۵، ۰/۲۸،  $P=۰/۰۲۸$ )، ولی اختلاف این ۲ گروه براساس روش تشخیصی الایزا از نظر آماری معنادار نبود ( $P=۰/۵۳۰$ ).

نتایج آزمون تریم و فیل برای تحلیل حساسیت اندازه اثر مطالعات ازدست‌رفته حین جست‌وجو، نشان داد حداقل یک مطالعه وارد تحلیل نهایی نشده است و با در نظر گرفتن آن مطالعه، اندازه اثر نهایی (تفاوت میانگین استاندارد شده: ۰/۶۲، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: -۹/۲۶، ۰/۰۴) خواهد بود.

## بحث و نتیجه‌گیری

لیکن پلان بیماری پوستی مخاطی شایعی بوده که احتمال بروز بدخیمی در آن وجود دارد و بیشتر در افراد میان‌سال، با شیوع بیشتر در زنان رخ می‌دهد [۲۳، ۲۴]. اتیولوژی این عارضه همچنان ناشناخته باقی مانده و عوامل متعددی برای آن برشمرده شده‌اند، اما همچنان اتفاق نظری برای هیچ‌کدام از این عوامل وجود ندارد [۱۸، ۲۵، ۲۶]. بنابراین این مطالعه با هدف بررسی اثرات فاکتور رشد بیش از حد عروق اندوتلیال به‌عنوان یکی از عوامل اتیولوژیک این بیماری در قالب یک مرور نظام‌مند و متآنالیز انجام شد. به‌طور کلی یافته‌های این مطالعه نشان داد فاکتور رشد عروق اندوتلیال در بیمارانی که لیکن پلان دهانی داشتند در مطالعاتی که از روش تشخیصی ایمونوهیستوشیمیایی استفاده کرده بودند بیشتر از گروه کنترل سالم و بدون این ضایعات دهانی بود.

در انجام این پژوهش، ۶ مطالعه موردشاهدی که تأثیر رشد بیش از حد عروق اندوتلیال (رگ‌زایی) بر بروز ضایعات لیکن پلان دهانی را بررسی کرده بودند با استفاده از روش مدل اثرات تصادفی با یکدیگر ادغام شدند. برآورد حاصل از این مطالعات

نشان داد فاکتور رشد بیش از حد عروق اندوتلیال در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی به‌طور متوسط ۰/۴۶ بیشتر از گروه کنترل با محیط دهان سالم بود. در توجیه این یافته می‌توان به نتایج حاصل از مطالعه مریم مردانی در سال ۲۰۱۲ اشاره کرد [۱۸]. در این مطالعه فاکتور رشد عروق اندوتلیال عروق با استفاده از روش الایزا در ۲ گروه بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی و گروه کنترل سالم مقایسه شد. براساس این مطالعه میانگین مقدار فاکتور رشد اندوتلیال عروق در بیماران لیکن پلان دهانی به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل سالم بود. اگرچه بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق به‌عنوان کلید تنظیم رگ‌زایی عمل می‌کند، اما تحت تأثیر فاکتورهای التهابی مختلفی از جمله اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۸ ممکن است دچار بیان بیش از حد شده و در نتیجه این امر در محیط دهان هیپوکسی رخ دهد و باعث بروز ضایعات لیکن پلان و در نهایت بدخیمی در محیط دهان یا بافت درگیر شود. به عبارت بهتر هرگاه محیط دهان تحت شرایط هیپوکسیک قرار بگیرد، میزان رگ‌زایی و فاکتور رشد اندوتلیال عروق افزایش می‌یابد و این امر بیماران را در معرض بروز لیکن پلان دهانی قرار می‌دهد [۲۷، ۲۸].

نتایج حاصل از پژوهش دیگری که رودوس و همکاران انجام دادند، نشان داد میزان یکسری از سایتوکین‌های پیش‌رگ‌زایی مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا، به‌طور قابل‌توجهی در بافت دهان و مایعات دهان بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی افزایش یافته بود. این عوامل می‌توانند بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروق را در سطح غیرطبیعی یعنی بیش از آن حدی که برای کنترل میزان رگ‌زایی نیاز است، افزایش دهند و با افزایش مقدار فاکتور رشد اندوتلیال عروق، زمینه را برای بروز لیکن پلان دهانی فراهم کنند [۲۹].

ظاهر بالینی لیکن پلان دهانی، به ۶ شکل مختلف از جمله الگوهای رتیکولار، پلاک مانند، آتروفیک، پاپولار، آروزو و بولوز طبقه‌بندی می‌شود که با توجه به نتایج مطالعات مختلف، در تمامی انواع لیکن پلان دهانی افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروق نسبت به افراد سالم دیده می‌شود که این افزایش در لیکن پلان آتروفیک و آروزو نسبت به بقیه اشکال لیکن پلان دهانی بیشتر است. بنابراین به‌عنوان فاکتوری برای ارزیابی احتمال بروز لیکن پلان دهانی و بدخیمی در نظر گرفته شود [۲۹، ۳۰].

نتایج بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی قبلی که با هدف تعیین تأثیر آنتی‌ژن‌های درگیر در فرایند رشد بیش از حد عروق اندوتلیال انجام شده‌اند، نشان داده است پدیده رگ‌زایی در فرایند تبدیل لیکن پلان دهانی به ضایعات سرطانی نقش دارند. این مطالعات به‌ویژه نشان‌دهنده این بوده‌اند که رشد بیش از حد عروق اندوتلیال با بروز ضایعات لیکن پلان آروزو دهانی همراه هستند [۱۸، ۳۱].

### حامی مالی

این مقاله از طرح تحقیق به شماره ثبت ۱۴۰۰۱۰۲۱۸۵۶۸ استخراج شده است.

### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: حمیدرضا عبدالصمدی، مینا جزایری؛ کسب، تحلیل و تفسیر داده‌ها: سلمان خزایی، لاله شهابی؛ تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: لاله شهابی، مینا جزایری؛ بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم: مینا جزایری، لاله شهابی؛ تحلیل آماری: سلمان خزایی؛ جذب منابع مالی: حمیدرضا عبدالصمدی؛ نظارت بر مطالعه: مینا جزایری، لاله شهابی.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه و مرکز تحقیقات دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان به جهت حمایت از هزینه‌های مربوطه تشکر و قدردانی می‌کنند.

اثبات نقش فرایند رشد بیش‌ازحد عروق اندوتلیال بر بروز ضایعات لیکن پلان دهانی از این جهت اهمیت دارد که در حال حاضر روش‌های درمانی جدیدی مبتنی بر استفاده از داروهای ضد رگ‌زایی کشف شده‌اند که تشخیص زودرس فرایند رگ‌زایی در مراحل اولیه امکان اثربخشی این داروها و جلوگیری از پیشرفت لیکن پلان دهانی به سمت ضایعات بدخیم و سرطانی را افزایش می‌دهد. حتی بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که درمان ضد رگ‌زایی می‌تواند شدت لیکن پلان دهانی را کاهش دهد و پیشرفت التهابات مزمن در بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون را از طریق مهار فاکتور رشد اندوتلیال عروقی به تأخیر بیندازد [۳۲]. [۱۴].

در انجام این پژوهش چندین محدودیت وجود داشت: اول اینکه نظر به اینکه تعداد مقالات وارد شده کمتر از ۱۰ مورد بود، امکان استفاده از متا‌رگرسیون برای اندازه‌گیری منبع ناهمگونی بین نتایج از محققین سلب شد. دوم اینکه روش‌های مختلفی برای سنجش فاکتور رشد عروق اندوتلیال وجود دارد (الایزا، ایمنو‌هیستوشیمی و واکنش زنجیره ایی پلیمرز) که حساسیت و ویژگی این روش‌ها با یکدیگر متفاوت است. سوم اینکه در برخی از انواع لیکن پلان دهانی مانند لیکن پلان آروزو افزایش فاکتور رشد اندوتلیال بیشتر است. در حالی که در این مطالعه انواع مختلف لیکن پلان دهانی تفکیک نشده است. با توجه به اینکه تعداد مقالات وارد شده در این مطالعه کم بود ما مجبور شدیم که همه این روش‌ها و همه انواع لیکن پلان را با یکدیگر ترکیب کنیم. بنابراین توصیه می‌شود در پژوهش‌های آتی، مطالعات مختلف به تفکیک روش تشخیص و نوع لیکن پلان دهانی با یکدیگر ترکیب شوند. با وجود این محدودیت‌ها، این متا‌آنالیز ارتباط بین بالا بودن فاکتور رشد اندوتلیال عروق با بروز ضایعات لیکن پلان دهانی را ارزیابی کرد و نشان داد میانگین رگ‌زایی در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی از گروه کنترل سالم بالاتر است.

نتایج این مطالعه مرور نظام‌مند و متا‌آنالیز نشان داد میانگین رشد رگ‌زایی در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی بیشتر از گروه کنترل سالم بود. بنابراین سنجش فاکتورها و شاخص‌های سرمی که بیانگر میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروق هستند می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور مؤثر برای تشخیص بروز لیکن پلان دهانی در نظر گرفته شود.

### ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1400.544 تصویب شد.

## References

- [1] Pakfetrat A, Dalirsani Z, Nematy M, Esmaily H, Pishbin A, Sheikhveysi M. Association between dietary patterns and oral lichen planus. *Journal of Biochemical Technology*. 2019; 2:176-83. [Link]
- [2] Ramesh S, Nazeer SS, Thomas S, Vivek V, Jayasree RS. Optical diagnosis of oral lichen planus: A clinical study on the use of autofluorescence spectroscopy combined with multivariate analysis. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2021; 248:119240. [DOI:10.1016/j.saa.2020.119240] [PMID]
- [3] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO collaborating centre for oral cancer. *Oral Diseases*. 2021; 27(8):1862-80. [DOI:10.1111/odi.13704] [PMID]
- [4] Daye M, Temiz SA, Isik B. The relationship between lichen planus and metabolic syndrome. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021; 20(8):2635-9. [DOI:10.1111/jocd.13905] [PMID]
- [5] Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy: Moving beyond vascular endothelial growth factor. *The Oncologist*. 2015; 20(6):660-73. [DOI:10.1634/theoncologist.2014-0465] [PMID] [PMCID]
- [6] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018; 59(2):455-67. [PMID]
- [7] Al-Hassiny A, Friedlander L, Parachuru V, Seo B, Hussaini H, Rich A. Upregulation of angiogenesis in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018; 47(2):173-8. [DOI:10.1111/jop.12665] [PMID]
- [8] Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2016. [Updated 2022 October]. Available at: [Link]
- [9] Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: Cochrane Book Series*. Hoboken: Wiley; 2008. [DOI:10.1002/9780470712184]
- [10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003; 327(7414):557-60. [DOI:10.1136/bmj.327.7414.557] [PMID] [PMCID]
- [11] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994; 50(4):1088-101. [DOI:10.2307/2533446] [PMID]
- [12] Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315(7109):629-34. [DOI:10.1136/bmj.315.7109.629] [PMID] [PMCID]
- [13] Duval S, Tweedie R. A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis. *Journal of the American Statistical Association*. 2000; 95(449):89-98. [DOI:10.2307/2669529]
- [14] Scardina GA, Ruggieri A, Maresi E, Messina P. Angiogenesis in oral lichen planus: An in vivo and immunohistological evaluation. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2011; 59(6):457-62. [DOI:10.1007/s00005-011-0150-1] [PMID]
- [15] Xu XH, Liu Y, Feng L, Yang YS, Liu SG, Guo W, et al. Interleukin6 released by oral lichen planus myofibroblasts promotes angiogenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021; 21(4):291. [DOI:10.3892/etm.2021.9722] [PMID] [PMCID]
- [16] Mahmoud MM, Afifi MM. Anti-angiogenic therapy (bevacizumab) in the management of oral lichen planus. *European Journal of Oral Sciences*. 2016; 124(2):119-26. [DOI:10.1111/eos.12251] [PMID]
- [17] Metwaly H, Ebrahim MA-M, Saku T. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in oral lichen planus: An immunohistochemical study for the correlation between vascular and inflammatory reactions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2014; 26(3):390-6. [DOI:10.1016/j.ajoms.2013.09.009]
- [18] Mardani M, Ghabanchi J, Fattahi MJ, Tadbir AA. Serum level of vascular endothelial growth factor in patients with different clinical subtypes of oral lichen planus. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2012; 37(4):233-7. [PMID] [PMCID]
- [19] Ding M, Xu J, Fan Y. Altered expression of mRNA for HIF-1 $\alpha$  and its target genes RTP801 and VEGF in patients with oral lichen planus. *Oral Diseases*. 2010; 16(3):299-304. [DOI:10.1111/j.1601-0825.2009.01645.x] [PMID]
- [20] Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mohebbian M, Sarookani M. Vascular endothelial growth factor in serum and saliva of oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma patients. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2018; 25(1):27-33. [Link]
- [21] Hazzaa HH, El Shiekh MA, Abdelgawad N, Gouda OM, Kamal NM. Correlation of VEGF and MMP-2 levels in oral lichen planus: An in vivo immunohistochemical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2020; 10(4):747-52. [DOI:10.1016/j.jobcr.2020.10.009] [PMID] [PMCID]
- [22] Sheelam S, Reddy SP, Kulkarni PG, Nandan S, Keerthi M, Raj GS. Role of cell proliferation and vascularity in malignant transformation of potentially malignant disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2018; 22(2):281. [DOI:10.4103/jomfp.JOMFP\_182\_17] [PMID] [PMCID]
- [23] González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral Diseases*. 2021; 27(8):1908-18. [DOI:10.1111/odi.13741] [PMID]
- [24] Tsushima F, Sakurai J, Uesugi A, Oikawa Y, Ohsako T, Mochizuki Y, et al. Malignant transformation of oral lichen planus: A retrospective study of 565 Japanese patients. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1):1-9. [DOI:10.1186/s12903-021-01652-7] [PMID] [PMCID]
- [25] Sugerman PB, Sabage N. Oral lichen planus: Causes, diagnosis and management. *Australian Dental Journal*. 2002; 47(4):290-7. [DOI:10.1111/j.1834-7819.2002.tb00540.x] [PMID]

- [26] Sugerma P, Savage N, Walsh L, Zhao Z, Zhou X, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2002; 13(4):350-65. [DOI:10.1177/15441130201300405] [PMID]
- [27] Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciołkiewicz M. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: Relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2007; 55(3):179-85. [DOI:10.1007/s00005-007-0017-7] [PMID] [PMCID]
- [28] Ciołkiewicz M, Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA. Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients. *Clinical Rheumatology*. 2010; 29(2):175-80. [DOI:10.1007/s10067-009-1308-7] [PMID]
- [29] Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Bowles W, Ho V, Ondrey F. A comparison of the pro-inflammatory, NF-κB-dependent cytokines: TNF-α, IL-1-α, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. *Clinical Immunology*. 2005; 114(3):278-83. [DOI:10.1016/j.clim.2004.12.003] [PMID]
- [30] Gururaj N, Hasinidevi P, Janani V, Divynadaniel T. Diagnosis and management of oral lichen planus - Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2021; 25(3):383-93. [DOI:10.4103/jomfp.jomfp\_386\_21] [PMID] [PMCID]
- [31] Farhadi S, Ghorbanpour M, Pourabed F, Lotfi A. Vascular endothelial growth factor expression in oral lichen planus: A comparative study. *Journal of Research in Dental and Maxillofacial Sciences*. 2018; 3(1):1-5. [DOI:10.29252/jrdms.3.1.1]
- [32] Shiva A, Zamanian A, Arab S, Boloki M. Immunohistochemical study of p53 expression in patients with erosive and non-erosive oral lichen planus. *Journal of Dentistry Shiraz University of Medical Sciences*. 2018; 19(2):118-23. [PMID] [PMCID]