

Oral candidiasis as a risk factor for oral lichen planus exacerbation: a literature review

Radvilė Raubaitė¹, Arūnas Rimkevičius¹, Jūratė Žekonienė¹, Modesta Domeikaitė¹

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Odontology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. In 2005, the World Health Organization (WHO) recognized oral lichen planus (OLP) as a premalignant condition. The characteristics of exacerbation of OLP and contributing risk factors are understudied. Oral candidiasis (OC) is prevalent in oral lichen planus (OLP) lesions and may be contributing to the course of neoplastic OLP development.

Aim: to investigate the link between oral candidiasis and exacerbation of oral lichen planus lesions where *Candida* species were present.

Methods. Google Scholar, PubMed and ScienceDirect databases were used to search for articles from 2010. The literature sources were selected on the basis of the following criteria: 1) articles describing the association of oral lichen planus with oral candidiasis, 2) articles examining the impact of oral candidiasis on the malignancy of oral mucosal lesions, and 3) articles describing the pathophysiology and aetiology of both oral lichen planus and oral candidiasis. 18 articles were selected for the literature review, including scientific publications of experimental studies and literature reviews in relation to oral lichen planus and oral candidiasis, and their clinical manifestation, diagnostic procedures, treatment.

Results. After thorough literature analysis, findings of the relationship between oral candidiasis and the exacerbation of oral lichen planus lesions are presented in this literature review. Oral candidiasis can complicate the course of oral lichen planus and may increase the risk of malignant transformation of OLP lesions.

Conclusions. A correct and timely diagnosis of oral candidiasis in OLP lesions is crucial to prevent the potential malignant transformation of OLP lesions and to apply an effective treatment.

Keywords: oral Candidiasis, oral Lichen Planus, malignant lesions.

Burnos kandidozė kaip burnos ertmės plokščiosios kerpligės paūmėjimo rizikos veiksnys: literatūros apžvalga

Radvilė Raubaitė¹, Arūnas Rimkevičius¹, Jūratė Žekonienė¹, Modesta Domeikaitė¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Odontologijos institutas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. 2005 m. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) pripažino burnos gleivinės plokščiąją kerpligę (PK) kaip ikinavikinę ligą. PK paūmėjimo ypatumai ir prie to prisidedantys rizikos veiksniai yra nepakankamai ištirti. Burnos kandidozė (BK) yra dažnai nustatoma burnos gleivinės PK pažeidimuose ir galimai prisideda prie neoplastinių procesų burnos gleivinės PK pažeidimuose.

Tikslas: išsiaiškinti, ar yra sąsaja tarp burnos kandidozės ir burnos gleivinės PK pažeidimų paūmėjimo.

Metodika. Atlikta nuo 2010 m. publikuotų mokslinių straipsnių paieška Google Scholar, PubMed ir ScienceDirect duomenų bazėse. Literatūros šaltiniai buvo atrinkti remiantis šiais kriterijais: 1) straipsniai, kuriuose aprašoma plokščiosios kerpligės sąsaja su burnos kandidoze, 2) straipsniai, kuriuose nagrinėjama burnos kandidozės įtaka burnos gleivinės pažeidimų supiktybėjimui, 3) straipsniai, kuriuose aprašoma burnos plokščiosios kerpligės ir burnos kandidozės patofiziologija ir etiologija. Į literatūros apžvalgą įtraukti 18 straipsnių - eksperimentinių tyrimų ir literatūros apžvalgų publikacijos, susijusios su burnos PK ir burnos kandidoze, jų klinikiniu pasireiškimu, diagnostika bei gydymu.

Rezultatai. Atlikus išsamią literatūros analizę, šioje literatūros apžvalgoje pateikiami tyrimų apie burnos kandidozės ir burnos ertmės PK pažeidimų paūmėjimo ryšį rezultatai. Burnos kandidozė gali apsunkinti burnos gleivinės plokščiosios kerpligės eigą ir padidinti pažeidimų supiktybėjimo riziką.

Išvados. Tikslinga ir savalaikė burnos kandidozės diagnozė, esant burnos gleivinės PK pažeidimams, yra itin svarbi siekiant išvengti galimo burnos gleivinės PK pažeidimų supiktybėjimo bei siekiant paskirti efektyvų gydymą.

Raktažodžiai: burnos kandidozė, burnos ertmės plokščioji kerpligė, piktybiniai pažeidimai.

1. Įvadas

Burnos sveikatos būklė dažnai atspindi ir bendrą organizmo sveikatą. Atlikdami profilaktines apžiūras, odontologinės priežiūros specialistai dažnai gali būti pirmieji, susiduriantys su tam tikros sisteminės ligos manifestacija. Viena iš ligų, kuri dažnai pirmiausia paveikia burnos gleivinę, o tik vėliau kitas kūno sritis, yra plokščioji kerpligė (toliau - PK). Tai yra lėtinė, T limfocitų moduluojama uždegiminė liga, pažeidžianti daugiasluoksni plokščiąjį epitelį (1). Galimi šios ligos supiktybėjimai, todėl svarbu sekti šiuos pacientus (1). Plokščioji kerpligė burnoje gali pasireikšti kaip pavieniai ar daugybiniai pažeidimai, dažniausiai žandų, liežuvio ir dantenu gleivinėje. Yra šešios burnos plokščiosios kerpligės klinikinės formos, kurios gali pasireikšti atskirai arba kartu: retikulinė, papulinė, apnašinė (hiperkeratozinė), erozinė-opinė, atrofinė ir pūslinė. Erozinė-opinė, atrofinė ir pūslinė formos laikomos simptominėmis, nes šioms ligos formoms būdingi pažeidimai yra skausmingi, trikdo kramtymo funkciją, todėl tokius simptomus būtina slopinti (1). Net ir esant besimptomei ligos formai, pacientai gali skųstis burnos sausumu, šiurkštumu, tempimo, deginimo jausmu. Nepašalinus ligos eigai įtakos turinčių veiksnių, medikamentinis gydymas yra mažiau efektyvus, sunkiau gydoma ūmi ligos eiga, dažniau kartojasi paūmėjimo epizodai bei yra didesnė rizika traumuoti pažeidimus, o tai gali lemti pažeidimų supiktybėjimą.

Norint paskirti tinkamą gydymą, itin svarbu išmanyti patogenezę, klinikinį vaizdą bei teisingai diagnozuoti ligą. Dažnai susiduriama su sunkumais diagnozuojant PK, nes šiai ligai būdingi simptomai dažnai persidengia su kitų ligų simptomatika. PK diagnostiką apsunkina

skirtingų diagnostinių kriterijų taikymas bei potencialus kitų uždegiminių būklių koegzistavimas. Plokščiosios kerpligės manifestacija burnos ertmėje glaudžiai siejama su kandidoze. Burnos ertmės kandidozė – tai liga, kurią sukelia grybeliai - burnos ertmės saprofitai, kurie tampa patogeniniais, kai nusilpsta organizmo gynybinės galios ir barjerinė funkcija, taip pat esant disbakteriozei (2). Tikslus PK ar kandidozės išsivystymo bei tarpusvio sąveikos mechanizmas nėra visiškai aiškus. Literatūroje yra pateikiama nemažai tyrimų, kuriuose stebima tendencija, kad burnos kandidozė gali apsunkinti PK eigą ir padidinti pažeidimų supiktybėjimo riziką (3, 4, 5). Siekiant to išvengti, būtina pasirinkti tikslingus diagnostinius tyrimus ir taikyti efektyviausius gydymo metodus.

2. Metodika

Atlikta nuo 2010 m. publikuotų mokslinių straipsnių paieška Google Scholar, PubMed ir ScienceDirect duomenų bazėse. Literatūros šaltiniai buvo atrinkti remiantis šiais kriterijais: 1) straipsniai, kuriuose aprašoma plokščiosios kerpligės sąsaja su burnos kandidoze, 2) straipsniai, kuriuose nagrinėjama burnos kandidozės įtaka burnos gleivinės pažeidimų supiktybėjimui, 3) straipsniai, kuriuose aprašoma burnos plokščiosios kerpligės ir burnos kandidozės patofiziologija ir etiologija. Literatūros apžvalga buvo atliekama pasirenkant raktažodžius „burnos kandidozė“, „burnos ertmės plokščioji kerpligė“, „piktybiniai pažeidimai“, „pažeidimų supiktybėjimas“. Iš viso buvo atrinkta 18 straipsnių - eksperimentinių tyrimų ir literatūros apžvalgų publikacijos, susijusios su burnos PK ir burnos kandidoze, jų klinikiniu pasireiškimu, įtakos

pažeidimų supiktybėjimui, diagnostika bei gydymu.

3. Rezultatai

3.1. Plokščiosios kerpligės paplitimas, formos ir charakteristika

Plokščiosios kerpligės paplitimas - nuo 0,5 iki 3 procentų bendrojoje populiacijoje (1). Mokslinės literatūros duomenimis, šią ligą galimai sukelia antigenui specifinis mechanizmas, aktyvuojantis citotoksines T ląsteles, ir nespecifiniai mechanizmai, tokie kaip putliųjų ląstelių degranuliacija ir matricos metaloproteinazės aktyvacija (6). Dažniausiai ši liga nustatoma burnos ertmėje, nors gali pasireikšti ir odoje, genitalijų gleivinėse, galvos skalpe ar ant nagų. Sergant plokščiąja kerplige, visiškai pasveiksta tik apie 2,5-17 proc. pacientų, o kitai daliai pacientų būdingi pastovūs ligos požymiai (1). Galimi šios ligos supiktybėjimai, todėl svarbu sekti šiuos pacientus (1). Plokščioji kerpligė burnoje gali pasireikšti kaip pavieniai ar daugybiniai pažeidimai, dažniausiai žandų, liežuvio ir dantų gleivinėje. Yra šešios burnos plokščiosios kerpligės klinikinės formos, kurios gali pasireikšti atskirai arba kartu: retikulinė, papulinė, apnašinė (hiperkeratozinė), erozinė-opinė, atrofinė ir pūslinė. Dažniausiai pasitaikanti (45-77 proc.) retikulinė PK forma pasižymi padidėjusiomis, tarpusavyje susiliejančiomis papulėmis, dar kitaip vadinamu Wickham'o tinklu.

Erozinė-opinė, atrofinė ir pūslinė formos laikomos simptominėmis, nes šioms ligos formoms būdingi pažeidimai yra skausmingi, trikdo kramtymo funkciją, todėl tokius simptomus būtina slopinti (1). Net ir esant besimptomėi ligos formai, pacientai gali skųstis

burnos sausumu, šurkštumu, tempimo, deginimo jausmu. Burnos plokščiąja kerplige sergantiems pacientams būtina laikytis geros higienos ir pašalinti veiksnius, galinčius turėti įtakos ligos eigai. Siekiant palengvinti ligos eigą, reikėtų mažinti stresą, atsisakyti žalingų įpročių, pašalinti kabančius plombų kraštus, nekokybiškus fiksuotus bei išimamus protezus ir kt. Nepašalinus ligos eigai įtakos turinčių veiksnių, medikamentinis gydymas yra mažiau efektyvus, sunkiau gydoma ūmi ligos eiga, dažniau kartojasi paūmėjimo epizodai bei yra didesnė rizika traumuoti pažeidimus, o tai gali lemti pažeidimų supiktybėjimą.

3.2. Sąsaja tarp burnos gleivinės PK ir burnos kandidozės

Įvairiuose literatūros šaltiniuose teigiama, kad yra tam tikras ryšys tarp plokščiosios kerpligės ir kandidozės išsivystymo burnos ertmėje (3, 5, 7). Gali kilti sunkumų diagnozuojant ir diferencijuojant šias ligas remiantis tik klinikišku tyrimu, ypač joms pasireiškus tuo pačiu metu. Abi ligos gali pasižymėti raudonos arba balkšvos spalvos atrofiniais ir eroziniais gleivinės pažeidimais (1 pav.).



1 paveikslas. *C. albicans* grybelio pažeista žando gleivinė; [Nuotrauka iš Dr. A. Rimkevičiaus asmeninio nuotraukų archyvo]

Burnos kandidozę sukelia *Candida albicans* (*C.albicans*) grybelis. *C. albicans* yra

dažniausiai pasitaikanti *Candida* grybelių rūšis burnos PK sergantiems pacientams (2 pav.). Nors kandidozė yra grybelinės infekcinės kilmės liga, o plokščioji kerpligė - neinfekcinės, uždegiminės, jų išsivystymui įtakos turi tam tikri bendri predispoziciniai veiksniai. Bendras organizmo imunitetas yra labai svarbus veiksnys šių ligų etiologijoje bei simptomų pasireiškimui. Imunodeficitas, cukrinis diabetas, sisteminis gydymas antimikrobiniais preparatais, prasta burnos higiena ir sisteminė arba vietinė steroidų terapija didina jautrumą *Candida* infekcijai (8).



2 paveikslas. Plokščiosios kerpligės ir burnos kandidozės pažeista žando gleivinė; (10)

Publikuota nemažai tyrimų, kuriais siekiama nustatyti, ar yra tiesioginis ryšys tarp kandidozės paplitimo ir plokščiąja kerplige sergančių pacientų. Baek K. ir kt. atliktame tyrime buvo pastebėta, jog kandidozė yra reikšmingai daugiau paplitusi tarp PK paveiktos populiacijos (8). Chiang CP ir kt. teigia, kad tokiai tendencijai turi įtakos PK gydymui skiriami vietiniai kortikosteroidai. Pasak jų, šie medikamentai skatina kandidozės išsivystymą, todėl juos vartojančių pacientų tarpe *C. albicans* grybelio kolonijos aptinkamos dažniau (9).

Kitų autorių teigimu, kandidozės paplitimui tarp PK sergančių pacientų neturi įtakos kortikosteroidų terapija, nes ši liga aptinkama ir

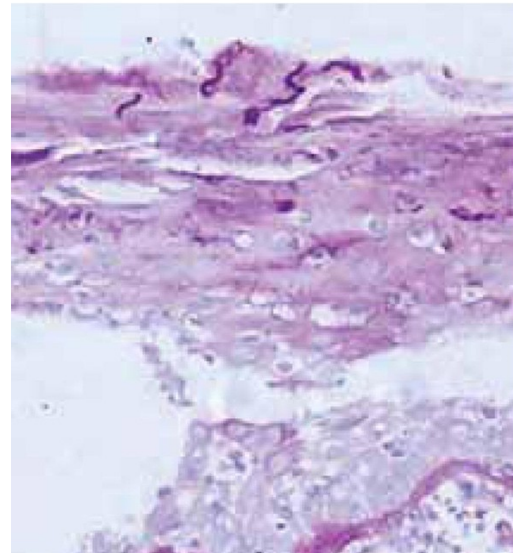
tada, kai PK paveiktiems žmonėms netaikomas gydymas šiais vaistais (10). Tiriant *C. albicans* grybelio kultūras paaiškėjo, kad ši infekcija būdinga nuo 37 proc. iki 50 proc. burnos PK sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo kortikosteroidų vartojimo (10). Minėto tyrimo išvadose konstatuojama, kad *C. albicans* grybelis, atsirandantis jau pažeistose gleivinėse, greičiausiai yra antrinės infekcijos požymis, o ne pirminis pažeidimų sukėlėjas. Hongal B.P ir kt. tyrimo metu nustatytas palyginti didesnis *C. albicans* hifų paplitimas PK biopsijose leidžia manyti, kad pacientai, sergantys plokščiąja kerplige turi didesnę riziką kandidozinės infekcijos išsivystymui (8). Kandidozės vystymuisi palankias sąlygas sudaro plokščiosios kerpligės indukuoti patologiniai procesai, pažeidžiantys burnos gleivinę dengiančio epitelio vientisumą (5). Vyrauja ir tokia nuomonė, kad kandidozė pasireiškia sveikų žmonių populiacijoje taip pat dažnai, kaip tarp sergančių PK. Mehdipour M ir kt. atliktame tyrime nepastebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas tarp sergamumo kandidoze šiose asmenų grupėse (3). Taip pat yra teorija, kad už PK atsiradimą ir vystymąsi gali būti atsakingas endogeninis *C. albicans* grybelis, tačiau detalesniam pagrindimui reikalingi mokslo tyrimai su didesne tiriamųjų imtimi (11).

3.3. Burnos gleivinės PK ir kandidozės pažeidimų diagnostikos svarba

Siekiant pritaikyti teisingą gydymo metodą įvairiems gleivinės pažeidimų atvejams, gydytojais-odontologais pirmiausia turėtų mokėti juos diferencijuoti ir diagnozuoti. Daugumoje tyrimų *C. albicans* kultūroms identifikuoti naudojami gleivinės tepinėliai arba seilių

mėginiai. Tarpusavyje lyginant gleivinės tepinėlius su histopatologiniais tyrimais iš PK pažeistų audinių biopsijų, didesnis tikslumas fiksuojamas atliekant pastaruosius tyrimus. Histopatologiniuose tyrimuose iš PK pažeistų audinių biopsijų kartais galima pastebėti *Candida* grybelinius hifus (3 pav.). Tuo tarpu, atliekant gleivinės tepinėlio tyrimą, gali būti neteisingai gaunama neigiama *C. albicans* kultūra.

2017 metais Pietų Korėjoje atliktame tyrime aprašytas praktinis PGR metodo taikymas tikslesnei kandidozės sukeliančio grybelio diagnostikai (8). Taikant šį tyrimo metodą, galima lengviau aptikti mažus kiekius grybelių, kuriuos yra sunku išauginti iš gleivinės tepinėlių. Diagnostikai galėtų būtų vertinga taikyti naujos kartos sekoskaitos tyrimus, kurie leistų susidaryti bendrą vaizdą apie grybelių kultūras (8). Siekiant teisingai diagnozuoti ligas, svarbu pasirinkti tikslingą tiriamąjį metodą. Naudinga pasirinkti tokius tyrimus, kurie sudarytų galimybę iširti grybelių kultūras ne tik gleivinės paviršiuje, bet ir giliau esančiuose pažeistuose audiniuose. Vis dėlto, klinikinėje praktikoje tokie tyrimo metodai kaip PGR, naujos kartos sekoskaitos tyrimai, yra retai taikomi, nes naudos ir išlaidų santykis nėra finansiškai pagrįstas.



3 paveikslas. Mikroskopinis *Candida spp.* hifais peraugusios plokščiosios kerpligės preparato, dažyto PAS metodu, vaizdas; (12)

Žinant apie galimą sąsają tarp PK ir kandidozės, yra itin svarbu gydyti diagnozuotą *C. albicans* infekciją PK sergantiems pacientams. Negydant šios infekcijos, paūmėja PK ligos eiga. Grybelinė disbiozė gali pakeisti seilių bakteriomą ir susilpninti šeimininko imuniteto gynybines savybes (13, 15, 16).

Be to, burnos kandidozė gali būti vienas iš rizikos veiksnių, turinčių įtakos PK pažeidimų supiktybėjimui (3, 4, 5, 14). Tiksliai burnos plokščiosios karcinomos išsivystymo sąsaja su *Candida* kolonijų pasireiškimu ant burnos gleivinės pažeidimų nėra aiškiai nustatyta. Tyrimų duomenimis, plokščioji karcinoma per trumpesnę laikotarpį (3 metus) pasireiškė tiems pacientams, kuriems prieš tai nustatytos *Candida* grybelių kolonijos (17). Nors tiksliai *Candida* infekcijos pataloginė reikšmė vis dar nežinoma, plačiai sutariama, kad yra ryšys tarp burnos *Candida* infekcijos ir epitelio displazijos (15). Pasak M.S. Alrashdan bei bendraautorių, manoma, kad pažeidimų malignizacijos mechanizmai gali prasidėti dėl *C. albicans* grybelių gaminamo karcinogeno N-

nitrozobenzilmetilamino. Kitų tyrėjų atliktame tyrime nurodoma, kad *C. albicans* aktyvina specifinių signalų perdavimą burnos PK keratinocituose, kurie padidina citokinų ekspresiją ir sulėtina keratinocitų apoptozę (16). Tai reiškia, kad *C. albicans* grybelis skatina uždegiminius procesus ir trukdo efektyviam PK paveiktų keratinocitų sunaikinimui (16). Tokie patologiniai mechanizmai turi įtakos piktybinių procesų progresavimui (16). Vengiant PK sukeltų burnos gleivinės pažeidimų supiktybėjimo, rekomenduotinas sisteminis priešgrybelinis 14 dienų kursas (9). Pastebėta, kad gydant kandidozinę infekciją, taip pat palengvėja burnos plokščiosios kerpligės simptomatika ir sumažinama pažeidimų supiktybėjimo rizika (9, 17, 18). Pacientus, kuriems yra būdingi PK sukelti gleivinių pažeidimai ir diagnozuota *C. albicans* infekcija, reikalinga stebėti kas 3-6 mėnesius (9). Jei PK sergantiems pacientams nėra nustatyta kandidozė, profilaktinis priešgrybelinis gydymas nėra indikuotinas (9). Marable ir kt. atlikto tyrimo metu pastebėta, kad profilaktiškai skirtas priešgrybelinis gydymas PK sergantiems pacientams neturėjo įtakos grybelinės infekcijos pasireiškimui (7).

4. Išvados

Tikslinga ir savalaikė burnos kandidozės diagnozė, esant burnos gleivinės PK pažeidimams, yra itin svarbi dėl galimos sąsajos tarp šios grybelinės infekcijos ir burnos gleivinės PK pažeidimų supiktybėjimo. Pabrėžtina, jog yra itin svarbu gydyti kandidozę, kai ji pasireiškia kartu su plokščiąja kerplige. Tokiu būdu ne tik palengvinama ūmi PK eiga, bet ir sumažinama šios ligos pažeistų gleivinės sričių supiktybėjimo rizika. Reikalingi tolimesni

tyrimai siekiant identifikuoti burnos kandidozės poveikį PK sergantiems pacientams, tinkamiausius diagnostinius metodus ir gydymo strategiją.

Literatūros šaltiniai

1. Romanova S, Kontautienė S, Makštienė. Burnos ertmės plokščioji kerpligė: klinika, diagnostika ir gydymas. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. Kaunas: Vitae Litera 2012; 16(4): 232-239
2. Vencevičiūtė J, Ralienė I. Burnos ertmės kandidozė. Stominfo. Kaunas : Vitae Litera 2012; 3: 26-30.
3. Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Hekmatfar S, Adibpour M, Bahramian A, Khorshidi R. Prevalence of Candida species in erosive oral lichen planus. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects 2010; 4(1): 14-16.
4. Roy, S. K., Astekar, M., Sapra, G., Chitlangia, R. K., & Raj, N. Evaluation of candidal species among individuals with oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP 2019; 23(2): 302.
5. Hongal, B. P., Kulkarni, V. V., Deshmukh, R. S., Joshi, P. S., Karande, P. P., & Shroff, A. S. (2015). Prevalence of fungal hyphae in potentially malignant lesions and conditions-does its occurrence play a role in epithelial dysplasia?. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP 2015; 19(1): 10–17.
6. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. Indian J Dermatol 2015; 60(3): 222-229.

7. Marable DR, Bowers LM, Stout TL, Stewart CM, Berg KM, Sankar V, DeRossi SS, Thoppay JR, Brennan MT. Oral candidiasis following steroid therapy for oral lichen Planus. *Oral Diseases* 2016; 22: 140–147.
8. Baek K, Choi Y. The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus? *Molecular Oral Microbiology* 2017; 33(1): 22–28.
9. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association* 2018; 117(9): 756-765.
10. Terai H, Ueno T, Suwa Y, Omori M, Yamamoto K, Kasuya S. Candida is a protractive factor of chronic oral ulcers among usual outpatients, *Japanese Dental Science Review* 2018; 54(2): 52-58.
11. He H, Xia X, Yang H, Peng Q, Zheng J. A pilot study: a possible implication of Candida as an etiologically endogenous pathogen for oral lichen planus. *BMC Oral Health* 2020; 72.
12. Werneck JT, Costa Tde O, Stibich CA, Leite CA, Dias EP, Silva Junior A. Oral lichen planus: study of 21 cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2015; 90(3): 321-326.
13. Li Y, Wang K, Zhang B, Tu Q, Yao Y, Cui B, Ren B, He J, Shen X, Van Nostrand JD, Zhou J, Shi W, Xiao L, Lu C, Zhou X. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. *Int J Oral Sci* 2019; 11(2): 13.
14. Alrashdan M. S, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Archives of Dermatological Research* 2016; 308(8): 539–551.
15. Lijun Hu, Chun He, Chen Zhao, Xuejie Chen, Hong Hua, Zhimin Yan. Characterization of oral candidiasis and the Candida species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microbial Pathogenesis* 2019; 134:103575.
16. Liu J, Geng F, Sun H, Wang X, Zhang H, Yang Q, Zhang J. Candida albicans induces TLR2/MyD88/NF-κB signaling and inflammation in oral lichen planus-derived keratinocytes. *J Infect Dev Ctries* 2018; 12(9): 780-786.
17. Bindakhil, M, Akintoye, S, Corby, P, et al. Influence of topical corticosteroids on malignant transformation of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2022; 51: 188– 193.
18. Li, Y., Wang, K., Zhang, B. et al. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. *Int J Oral Sci* 2019; 11(13).