

درمان‌های غیر استروئیدی لیکن پلان دهانی کدام هستند؟ مروری بر آخرین مقالات

دکتر پریسا پیروزمند^۱، دکتر مهدیه السادات موسوی^۲، دکتر خاطره اکبری^۳

۱- دستیار تخصصی بیماری‌های دهان، و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- استادیار بیماری‌های دهان، و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

خلاصه:

سابقه و هدف: لیکن پلان یک بیماری شایع التهابی پوستی- مخاطی است. درمان اصلی لیکن پلان دهانی استفاده موضعی از کورتیکواستروئیدها می‌باشند. با این حال استفاده طولانی از آن‌ها می‌تواند عوارضی داشته باشد و همچنین در مواردی عود و مقاومت به درمان دیده می‌شود. دو گروه دارویی آنتی‌اکسیدان‌ها (Anti-oxidants) و بیولوژیک‌ها (Biologics) به عنوان درمان جایگزین معرفی شده‌اند. در این مقاله مروری، کاربرد درمانی این دو دسته در لیکن پلان دهانی مورد بررسی قرار می‌گیرند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری پس از جستجوی الکترونیکی و بررسی عناوین و چکیده‌ها ۴۶ مقاله وارد مطالعه حاضر شد. **یافته‌ها:** دو دسته آنتی‌اکسیدان‌ها و بیولوژیک‌ها به طور روزافزون در کانون توجه هستند. رتینوئیدها از مدت‌ها پیش جهت درمان لیکن پلان عرضه شده‌اند. به طور کلی نتایج نشان دهنده اثر مناسب آن‌ها در درمان لیکن پلان دهانی بود. با این حال نیاز به مطالعات بیشتر وجود دارد. بیولوژیک‌ها اخیراً جهت درمان اختصاصی و هدفمند مورد توجه قرار گرفته‌اند و می‌توانند آلترناتیو مناسبی برای کورتیکواستروئیدها باشند. با این حال، هنوز دسته دارویی بیولوژیک در ابتدای راه خود قرار دارد و مطالعات بیشتری جهت بررسی عملکرد آن‌ها لازم است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد آنتی‌اکسیدان‌ها و بیولوژیک‌ها می‌توانند به عنوان درمان آلترناتیو مناسب در لیکن پلان دهانی بکار روند. **کلمات کلیدی:** لیکن پلان دهانی، آنتی‌اکسیدان‌ها، بیولوژیک‌ها

وصول مقاله: ۹۶/۱/۱۹ اصلاح نهایی: ۹۶/۲/۲۶ پذیرش مقاله: ۹۶/۲/۳۱

مقدمه:

لیکن پلان دهانی یک بیماری شایع، ایمونولوژیک، غیر عفونی، مزمن، التهابی و پوستی-مخاطی است. اتیولوژی دقیق آن هنوز به درستی شناخته نشده است اما علل مختلفی از جمله ژنتیک، عفونت‌های ویروسی، داروها، مواد دندانپزشکی و استرس ذکر شده است.^(۱-۴) واکنش خودایمنی از طریق دو مکانیسم التهابی غیر اختصاصی و وابسته به آنتی ژن با آپوپتوز سلول‌های بازال توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک، رخ می‌دهد.^(۲، ۵) OLP علائمی را از احساس سوزش ملایم تا درد شدید و ناتوان‌کننده ممکن است بروز دهد.^(۵-۷) لیکن پلان دهانی ۱-۲٪ جمعیت را مبتلا می‌کند. درمان‌های مختلف موضعی و

سیستمیک جهت کاهش علائم و بهبود OLP معرفی شده‌اند. درمان‌های موضعی عموماً موثرتر و پذیرفته شده تر بوده، و عوارض بسیار کمتری دارند و بنابر این در خط اول درمان قرار می‌گیرند.^(۸) در حال حاضر درمان استاندارد ارایه شده برای لیکن پلان دهانی استفاده از کورتیکواستروئیدهای موضعی می‌باشد.^(۱، ۹) اما حتی استفاده طولانی از کورتیکواستروئیدهای موضعی می‌تواند عوارضی همچون عفونت کاندیدای دهانی و نازک‌شدگی مخاط ایجاد کند. ضمناً بلع ناخواسته این دسته از داروها می‌تواند عوارض سیستمیکی مثل سرکوب آدرنال داشته باشد.^(۱۰، ۱۱) استفاده طولانی می‌تواند منجر به تاکی فیلاکسی و کاهش اثر گردد.^(۸) از عوارض دیگر می‌توان به تهوع، خشکی

رادیكال‌های آزاد و همچنین سایتوکاين‌ها از سلول‌های کراتینوسیت آسیب دیده بازی می‌کند.^(۸)

رتینوئیدها

در ۱۹۷۳ درمان لیکن پلان ژنرالیزه و دهانی با رتینوئیدهای سنتتیک گزارش شد.^(۱۹) این دسته از گروه Polyisopreniod و از مشتقات رتینول (ویتامین A) می‌باشد. این دسته دارویی به صورت موضعی و سیستمیک در درمان لیکن پلان دهانی جایگزین کورتیکواستروئیدها شده‌اند. رتینوئیدهای موضعی و سیستمیک در ابتدا جهت درمان ضایعات پوستی کراتوتیک استفاده شدند.^(۲۰) زیرا وجود بزاق منجر به پاکسازی دارو از محیط دهان شده و آن را بی اثر می‌سازد. امروزه دارو همراه با paste چسبنده بکار میرود.^(۱۱)

رتینوئیدها به چهار نسل تقسیم می‌شوند:

(۱) Retinol, Retinal, Alitertinoin و (۲) Isotretinoin, Etretinate و (۳) Acitretin, Bexarotene و (۴) Tazarotene, Adapalene و Seletinoid G

رسپتورهای اختصاصی نوکلئار با اتصال به لیگاند رتینوئید خود موجب تنظیم ژن‌های مربوط می‌شود. از این طریق رتینوئیدها می‌توانند بر تمایز و تکثیر سلول‌های اپیتلیالی اثر بگذارند. همچنین می‌توانند با تاثیر بر سلول‌های T در واکنش‌های ایمنولوژیک شرکت کرده و لذا با این خاصیت می‌توانند درمانی مؤثر در بیماری‌های پوستی مخاطی همچون پسوریازیس باشند.^(۱۱)

در مطالعه Camisa بر روی ۶ بیمار مبتلا به OLP اروزو که با isotretinoin خوراکی درمان شده بودند، بهبودی در ۵ بیمار (۸۳٪) در پایان درمان مشاهده شد. طی ۲ ماه از قطع isotretinoin در ۴ بیمار عود مشاهده شد. او پیشنهاد کرد که استفاده از isotretinoin خوراکی به دلیل توکسیسیتی و اثربخشی کوتاه مدت، برتری نسبت به سایر روش‌های درمانی رایج ندارد.^(۱۹) مطالعه دیگری در سال ۱۹۸۶، توسط Regezi و همکاران انجام شد که در رابطه با تغییرات هیستولوژیک مرتبط با استفاده موضعی از isotretinoin در بیماران لیکن پلان بود. مطالعه بر روی ۲۰ بیمار انجام شد که از این میان ۶

دهان و احساس مزه بد اشاره کرد.^(۵) گذشته از این، اثربخشی این داروها مورد سوال بوده و در برخی بیماران بهبود علائم دیده نمی‌شود.^(۱۱) در یک مطالعه مروری سیستماتیک

Cochrane توسط Thongprasom و همکاران در سال ۲۰۱۱، مستندات برای پشتیبانی از یک درمان مشخص ناکافی اعلام شد.^(۱۲) دسته دیگر، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی به خصوص مهارکننده‌های Calcineurin می‌باشند. مطالعه مروری سیستماتیک اشاره شده، اثربخشی قابل توجه این دسته از داروها را نیز در درمان لیکن پلان دهانی نشان نداد.^(۱۲) از عوارض استفاده موضعی آن‌ها می‌توان به احساس سوزش دهان و نیز گزارش موارد نادری از بدخیمی دهان اشاره کرد.^(۵، ۸) روی هم رفته، مطالعات هنوز نتوانسته‌اند یک روش درمانی موثر را برای لیکن پلان دهانی ارائه دهند.

درمان‌های مختلفی به عنوان جایگزین مطرح شده‌اند. از جمله می‌توان به لیزرتراپی، تتراسایکلین، هیالورونیک اسید، آلتو ورا، فوتوتراپی، داروهای گیاهی و روی (Zinc) اشاره کرد.^(۳، ۱۳-۱۸) در این میان، دو گروه عمده به عنوان جایگزین مناسب درمان دارویی لیکن پلان دهانی معرفی شده‌اند: آنتی‌اکسیدان‌ها و بیولوژیک‌ها در این مقاله مروری سعی می‌شود که به تفصیل به کاربرد درمانی این دو دسته در لیکن پلان دهانی بپردازیم.

مواد و روش‌ها: سرچ الکترونیکی مقالات در "پاب مد" با کلید واژه‌های oral lichen planus, treatment, therapy, biologics, antioxidants, retinoids, alefacept, efalizumab, basiliximab, TNF- α inhibitors, etanercept, infliximab, adalimumab, BCG-PSN, rituximab انجام شد و ۹۵ مقاله یافت شد. با مطالعه عناوین و چکیده‌ها، ۴۶ مقاله که بر پایه درمان بوسيله آنتی‌اکسیدان‌ها و بیولوژیک‌ها بودند، وارد مطالعه مروری حاضر شدند. این جستجو بدون محدودیت زبان و زمان بوده است.

یافته‌ها:

آنتی‌اکسیدان‌ها (Anti-oxidants): استرس اکسیداتیو احتمالاً نقش مهمی در پاتوژنز لیکن پلان دهانی از طریق آزادسازی

سر درد و کنژکتیویت گزارش شد. در کل داروی *tertinoin* در دوز پائین در بیماران OLP مقاوم به سایر درمان‌ها، می‌تواند ارزشمند باشد^(۲۳)

Buajeeb و همکاران اثربخشی دو نوع داروی *Retinoic acid* موضعی ۰/۰۵ درصد و *Fluocinolone acetonide* ۰/۱ درصد را در درمان لیکن پلان آترونیك و اروزو در ۳۳ بیمار مقایسه کردند. ۱۸ نفر از بیماران که تحت درمان ۴ هفته ای با *Fluocinolone acetonide* موضعی بودند، بهبودی قابل توجهی داشتند. ۱۵ نفر از آن‌ها که اسید *retinoic* موضعی استفاده می‌کردند، بهبودی کمی نشان دادند. لذا آن‌ها فلوسینولون استوناید ۰/۱ درصد را در درمان بیماران OLP آتروفیک و اروزو، موثرتر دانستند.^(۲۴) در سال ۲۰۰۲ Petruzzi به بررسی اثر *tazarotene* ۰/۱ درصد در بیماران OLP در مقایسه با پلاسبو پرداخت. او کاهش چشمگیری در ضایعات بیمارانی که با *tazarotene* درمان شده بودند مشاهده کرد. البته عوارض جانبی گذرای چون احساس سوزش و اختلالات حسی چشایی گزارش شد. با توجه به مطالعه آن‌ها *tazarotene* موضعی در درمان OLP هایپرکراتونیک ۱۰٪ تأثیرگذار بود به طوری که در همه ضایعات پسرفت یا بهبودی مشاهده شد. آن‌ها سودمندی دارو را به دلیل اثر تنظیمی آن بر روی رشد و تمایز و التهاب کراتینوسیت‌ها، دانستند.^(۲۵)

در سال ۲۰۰۶، Scardina مطالعه ای بر روی مقایسه تأثیر غلظت‌های ۰/۰۵ و ۰/۱۸ درصد *isotretinoin* در درمان OLP انجام داد. این مطالعه بر روی ۷۰ بیمار و با پیگیری ۱۰ ساله انجام گردید. بهبودی ضایعات OLP در نوع اروزو و آتروفیک ۴۵٪ بود. در هیچ کدام از موارد OLP رتیکولر، بهبودی حاصل نشد. نشان داده شد که غلظت‌های ۰/۱۸ درصد *isotretinoin* تأثیر بهتری در درمان بیماران OLP نسبت به غلظت ۰/۰۵ درصد داشت. عوارض جانبی گذرا به صورت افزایش حساسیت به غذاهای داغ، درد و سوزش گزارش شد.^(۲۶)

نفر به صورت تصادفی بعد از درمان، تحت بیوپسی مخاط باکال قرار گرفتند تا نتایج دارو از نظر هیستوپاتولوژی بررسی گردد. افراد در این مطالعه *isotretinoin* ۰/۱ درصد را به صورت ۲ بار در روز به مدت ۲ ماه استفاده می‌کردند. هیچ عوارض جانبی برای آن گزارش نشد. از نظر هیستوپاتولوژی، خصوصیات نرمال بافت اپی تلیوم مربوط به کاهش کراتینیزاسیون و سالم بودن غشاء پایه و کاهش در تعداد سلول‌های لانگرهانس مشاهده شد.^(۲۰) در سال ۱۹۹۱، Baudet Pommel و همکاران مطالعه ای بر روی تفاوت ضایعات لیکن پلان درمان شده با داروی *tretinoin* و *etretinate* از نظر ایمونوپاتولوژیک انجام دادند. هیچ تفاوت هیستولوژیکی در بین بیمارانی که *tretinoin* موضعی یا *etretinate* سیستمیک دریافت می‌کردند، مشاهده نشد. از نظر توزیع و فنوتیپ سلول‌های التهابی CD8+، CD20+ و ماکروفاژها تفاوت قابل ملاحظه ای در دو گروه یافت نشد. عوارض جانبی خاصی نیز گزارش نشده است.^(۲۱) در ۸ بیمار مبتلا به OLP و لکوپلاکیا که با کاربرد موضعی ۲ بار در روز *Fenretinide* (4HPR) درمان شده بودند، بهبودی بیشتر از ۷۵٪ در ۶ بیمار و بهبودی کامل در ۲ بیمار مشاهده شد. در تمام بیماران هیچ عارضه جانبی سیستمیک و موضعی مشاهده نشد. لذا Tradati و همکاران، *Fenretinide* را درمانی مناسب جهت جایگزین درمان‌های رایج برای OLP معرفی کردند.^(۲۲)

در سال ۱۹۹۶، Ott و همکاران بر روی اثرات درمانی *Tretinoin* بر روی ۱۸ بیمار با لیکن پلان پوستی مخاطی تحقیق کردند. تقریباً همه بیماران نتایج درمانی خیلی خوبی داشتند. به طوری که ۱۳ نفر (۷۳٪) بهبودی کامل داشتند، ۴ نفر (۲۲٪) هم بهبودی قابل توجهی نشان دادند. ضایعات پوستی هم مانند ضایعات دهانی OLP، بهبودی مطلوبی را با این دارو نشان دادند. فقط در یک مورد که بیمار تخریب کامل ناخن داشت، درمان با شکست مواجه شد. ۱۲ نفر هیچ عارضه جانبی را گزارش نکردند. در سایرین عوارضی چون *cheilitis*

بیولوژیک‌ها:

معرفی و موفقیت بیولوژیک‌ها به عنوان یک رویکرد نوین در درمان بیماری‌های مقاوم به درمان و شدید منجر به کاربرد آن‌ها در بسیاری از بیماری‌های التهابی- ایمنی درگیرکننده مخاط دهان از جمله لیکن پلان مقاوم به سایر درمان‌ها شده است. بیولوژیک‌ها شامل آنتی بادی‌های مونوکلونال، سیتوکاین‌های نوترکیب و پروتئین‌های متصل‌شونده به رسپتورها می‌باشند. کنتراندیکاسیون‌های کلی برای بیولوژیک‌ها سابقه بدخیمی، بارداری و شیردهی و نارسایی قلبی بارز می‌باشد.^(۳۱) از نظر عملکرد این گروه به دو دسته موثر بر سیتوکاین‌ها و سلول‌های T تقسیم می‌شوند. از گروه موثر بر سلول‌های T alefacept, efalizumab, basiliximab, مهارکننده‌های TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab), قطعه پلی‌ساکاریدی نوکلئیک اسید باسین (BCG-PSN) -Guerin calmette و rituximab در درمان لیکن پلان بکار رفته‌اند.^(۳۲)

Alefacept اولین بیولوژیکی بود برای درمان پسوریازیس بکار رفت.^(۳۳) این دارو نسبتاً عارضه‌ای ندارد. یک پروتئین فیوژن LFA-3/IgG1 که به طور اختصاصی به سلول‌های T memory با CD2 متصل می‌شود. وقتی بخش LFA-3 داروی Alefacept به CD2 سلول‌های T متصل می‌شود مانع برهمکنش LFA-3 روی APC با سلول‌های T می‌شود و فعال‌سازی سلول را متوقف می‌کند. در این میان بخش IgG1 دارو با رسپتور FcR III ماکروفاژ و سلول‌های Natural killer باند و سبب القاء آپوپتوز سلول‌های T memory می‌شود.^(۳۴) از آن جایی که لیکن پلان نیز یک اختلال با واسطه T-cell شناخته شده، Alefacept می‌تواند درمانی موثر در ضایعات وسیع باشد. Fivenson از Alefacept در درمان ۲ بیمار مبتلا به ضایعات پوستی و دهانی LP طولانی و مقاوم به سایر درمان‌های موضعی و سیستمیک استفاده کرد. با رژیم ۱۲ هفته‌ای (۱۵mg/wk) هر دو بیمار بهبود قابل توجهی را در طی یک ماه در ضایعات نشان دادند و بعد از ۲۰ هفته هیچ یک از بیماران ضایعه پوستی

در سال ۲۰۰۷، Piattelli و همکاران در مطالعه دوسوکور بر روی داروی isotretinoin (13-Cis retinoic acid) ۰/۱ درصد در ۲۰ بیمار را بررسی کردند. در مجموع ۱۰ نفر پاسخ کامل و ۱۰ نفر پاسخ پارسیل به داروی isotretinoin نشان دادند. هیچ عوارض جانبی خاصی مشاهده نشد. به نظر می‌رسد مکانیسم اثر دارو به دلیل افزایش بروز ki-67 و bcl-2 و کاهش apoptotic bodies بود.^(۲۷)

در سال ۲۰۱۵، Kunz اثربخشی و بی خطر بودن alitrentinoin خوراکی را در لیکن پلان دهانی شدید و مقاوم به درمان را با دوز ۳۰mg در روز بر روی ۱۰ بیمار به مدت ۲۴ هفته بررسی کرد. در ۴۰٪ بیماران، کاهش بیش از ۵۰٪ در شدت بیماری دیده شد. برای بیماران درمان به خوبی قابل تحمل بود. عوارض جانبی درمان خفیف و شامل دردهای اسکلتی عضلانی، خشکی پوستی مخاطی، سردرد، دیس لیپیدی و هورمون افزایش یافته محرک تیروئیدی بود. او نشان داد که Alitretinoin منجر به کاهش شدت بیماری در OLP مقاوم به درمان‌های استاندارد می‌شود.^(۲۸) دلیرثانی و همکاران در مطالعه‌ای اثر دهان‌شویه ترکیبی تریامسینولون و ویتامین A و دهان‌شویه تریامسینولون را مقایسه کردند. کاهش درد و احساس سوزش در هر دو گروه یکسان بود ولی کاهش اندازه ضایعات در کاربرد دهان‌شویه ترکیبی بیشتر بود.^(۲۹) در مطالعه‌ای دیگر مقایسه‌ای بین درمان موضعی استروئیدی و غیر استروئیدی در درمان لیکن پلان دهانی انجام شد. مقایسه تریامسینولون، تاکرولیموس و رتینوئید موضعی و داپسون خوراکی نشان داد که هر چهار گروه می‌تواند در بهبود علائم موثر باشند.^(۱۰) در یکی از معدود مطالعات مربوط به کاربرد موضعی سایر آنتی‌اکسیدان‌ها، اثر آنتوسیانین‌ها را بر لیکن پلان دهانی بررسی شد. منطق استفاده از این دسته، احتمال تاثیر مکانیسم استرس اکسیداتیو بر پاتوژنز لیکن پلان می‌باشد. در این مطالعه، آنتوسیانین بدست آمده از پوست انگور تاثیر یکسان و یا حتی بهتری از استروئیدها در بهبود لیکن پلان نشان داد.^(۳۰)

دسته شامل *etanercept*، *adalimumab* و *infliximab* می‌باشد.^(۳۳) *Etanercept* یک پروتئین گیرنده $TNF-\alpha$ محلول نوترکیب انسانی است. *Yarom* یک مورد درمان OLP آروزیو و اولسراتیو همراه با درد و مشکلات در آشامیدن و خوردن را با تزریق زیر پوستی 25 mg Etanercept ۲ بار در هفته گزارش کردند. بهبود بارز علایم بعد از ۲ هفته از شروع درمان و بهبود بالینی بعد از ۴ هفته را با کراتینیزاسیون تدریجی مخاط آروزیو گزارش کرد. تنها عارضه گزارش شده تندرینس خفیف تا متوسط در محل تزریق بود.^(۴۰)

Infliximab یک آنتی بادی مونوکلونال کایمیریک است که اختصاصاً به $TNF-\alpha$ متصل شده و فعالیت آن را خنثی می‌کند. *Adalimumab* نیز یک آنتی بادی مونوکلونال $IgG1$ ضد $TNF-\alpha$ است و $TNF-\alpha$ متصل به غشا و محلول را خنثی می‌کند و منجر به لیز آن دسته از سلول‌هایی می‌شود که $TNF-\alpha$ متصل به غشا را بروز می‌دهند.^(۴۱) *Chao* گزارش موردی از موفقیت درمان LP پوستی مخاطی با *Adalimumab* را اعلام کرد.^(۴۲) از عوارض دارویی این دسته می‌توان به واکنش‌های لیکنوییدی، سر درد، عفونت، خطر ایجاد بدخیمی، ری اکتیویشن عفونت ویروسی هپاتیت B اشاره کرد.^(۳۸، ۳۲)

BCG-PSN قطعه نوکلئیک اسید پلی ساکارییدی باسیل *Calmette-Guerin (BCG-PSN)* است. که می‌تواند از طریق تنظیم تمایز لنفوسیت‌های $CD4+$ و $CD8+$ و حفظ نرمال نسبت آن‌ها و القا ترشح $IFN-\gamma$ سلول‌های Th1 پاسخ ایمنی وابسته به سلول را تنظیم کند. در مطالعه‌ای اثر تزریق موضعی تریامسینولون و BCG-PSN بر لیکن پلان آروزیو بررسی و BCG-PSN به اندازه تریامسینولون موثر بر بهبود ضایعات نشان داده شد و می‌توانست جایگزین مناسبی در درمان ضایعات OLP مقاوم به درمان باشد.^(۴۳) *Rituximab* یک آنتی بادی مونوکلونال ضد $CD20$ روی سطح لنفوسیت‌های B می‌باشد که در ابتدا جهت درمان لنفوم سلول

مخاطی جدیدی را بروز نداد. عارضه جانبی در ارتباط با مصرف آن توسط بیماران گزارش نشد.^(۳۴) در مطالعه چند موردی *Chang* پاسخ درمانی کم در لیکن پلان آروزیو وجود داشت.^(۳۵) گزارشاتی از عوارضی چون سرگیجه، لرز و تهوع در این مورد وجود دارد، اما وقوع واکنش ناخواسته جدی ناشایع است.^(۳۲)

Efalizumab داروی دیگری در گروه بیولوژیک‌هاست، که جهت درمان پسوریازیس مورد تایید قرار گرفت و یک آنتی بادی $IgG1$ مونوکلونال انسانی است که به $CD11a$ از $LFA-1$ متصل می‌شود. $LFA1$ یک مولکول چسبندگی است که بوسیله اکثر لوکوسیت‌ها بیان می‌شود و نقش مهمی در اکتیواسیون و ری اکتیواسیون T cell دارد. *Efalizumab* با مهار $CD11a$ با کاهش فعال‌سازی لنفوسیت‌های T می‌تواند منجر به بهبودی OLP شود. *Cheng* از *Efalizumab* در درمان یک بیمار مبتلا به OLP پوستی مخاطی استفاده کرد و بهبود بالینی تا ۱۰ هفته بعد از درمان در ضایعات مشاهده کرد.^(۳۶) *Bohm* نیز بهبودی کامل یک مورد لیکن پلان پوستی را ۱۲ هفته بعد از درمان نشان داد. از عوارض جانبی ذکر شده در مطالعه آنان ناراحتی‌های شکمی و سرگیجه در ابتدای درمان اشاره شده که در ادامه درمان برطرف شدند.^(۳۷) در یک مطالعه پایلوت نیز سودمندی *Efalizumab* زیر پوستی برای درمان OLP آروزیو نشان داده شده است. در یکی از بیماران لوپوس تحت حاد القا شده توسط دارو مشاهده شد.^(۳۸) در خصوص عوارض احتمالی بایستی به خطر وقوع *multifocal leukoencephalopathy* پیشرونده اشاره کرد.^(۳۲)

TNF-\alpha inhibitors در ضایعات التهابی افزایش سطح $TNF-\alpha$ مشاهده شده است. $TNF-\alpha$ با فعال‌سازی $NFKappaB$ ، تنظیم مولکول‌های چسبندگی و القا ILها در فرایند التهابی شرکت کرده و باعث افزایش لکوسیت‌ها می‌شود.^(۳۳) $TNF-\alpha$ نقش ویژه‌ای در OLP داشته و مهار رها سازی آن می‌تواند درمانی موثر در OLP باشد.^(۳۹) این

دسته دیگر بیولوژیک‌ها هستند که به شکل نوترکیب و به طور روزافزون در درمان بیماری‌های وابسته به سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها اختصاصی تر عمل کرده و می‌توانند آلترناتیو مناسبی برای کورتیکواستروئیدها و سایر درمان‌های رایج باشند که بخش وسیع تری از سیستم ایمنی را درگیر می‌سازند.^(۳۱) این گروه به شکل هدفمند با اثر بر روی مسیرهایی خاصی از سیستم ایمنی سبب بهبود بیماری‌های وابسته به سیستم ایمنی می‌شوند.^(۳۸) با وجود تمامی مطالب فوق، هنوز دسته دارویی بیولوژیک در ابتدای راه خود قرار دارد و مطالعات بیشتری جهت بررسی عملکرد، عوارض و تداخلات آن‌ها لازم است. با توجه به تعداد معدود مطالعات، قضاوت در خصوص عملکرد آن‌ها زودهنگام است. گذشته از این، ملاحظات مختلفی در جهت بکارگیری آن‌ها باید اتخاذ شود.^(۴۶)

نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد که آنتی‌اکسیدان‌ها و بیولوژیک‌ها می‌توانند به عنوان راهکاری جایگزین و مناسب در موارد ناکارآمدی، عود مکرر، مقاومت به درمان و یا بروز عوارض موضعی و سیستمیک شدید در ارتباط با درمان‌های رایج مثل کورتیکواستروئیدها در درمان ضایعات لیکن پلان دهانی بکار روند. مطالعات بیشتری در آینده، جهت بررسی دقیق عملکرد آن‌ها لازم است.

B، آرتريت روماتويد مقاوم به درمان مورد استفاده قرار گرفته است.^(۴۴) Parmentier یک مورد درمان موفقیت آمیز لیکن پلان پوستی مخاطی همراه با سوزش شدید و دیسفاژی را گزارش کرد.^(۴۵) ری اکشن‌های اینفیوژن شایع ترین عارضه جانبی آن می‌باشد که در اکثر موارد خفیف است.^(۴۴) Basiliximab یک آنتی بادی IgG1 مونوکلونال کایمیریک ضد اینترلوکین ۲ می‌باشد که به رسپتور اینترلوکین روی سلول‌های T متصل شده و مانع برهم‌کنش اینترلوکین و سلول می‌شود. مطالعه موردی در ارتباط با بهبودی علائم لیکن پلان آروزیو شدید گزارش شده است ولی هنوز مطالعات در خصوص کارایی و عوارض احتمالی ناکافی می‌باشند.^(۳۲)

بحث:

درمان استاندارد لیکن پلان دهانی در حال حاضر همچنان استفاده موضعی از کورتیکواستروئیدها می‌باشد. با این حال، به دلایلی که پیش از این نیز ذکر شد، از جمله ناکارآمدی و مقاومت به درمان در بهبود ضایعات، عود مکرر و عوارض جانبی موضعی و سیستمیک نیاز به ارایه درمان جایگزین مناسب تر احساس می‌شد. جهت جایگزینی مناسب، آنتی‌اکسیدان‌ها و بیولوژیک‌ها بیش از سایرین در کانون توجه هستند. در ارتباط با آنتی‌اکسیدان‌ها مطالعات مختلفی اثربخشی آن‌ها را مورد ارزیابی قرار داده‌اند و بسیاری نشان دهنده اثر مناسب اغلب آن‌ها در درمان لیکن پلان دهانی است. با این حال نیاز به مطالعات با حجم نمونه کافی جهت بررسی مقایسه اثر درمانی، عوارض و میزان عود ضایعات در درمان با آن‌ها و با سایر داروها به خصوص کورتیکواستروئیدها احساس می‌شود.^(۱۱)

References:

1. Boorghani M, Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Vatankhah M, Mehdipour M. Oral lichen planus: clinical features, etiology, treatment and management; a review of literature. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010;4(1):3-9.
2. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol* 2015;60(3):222-9.
3. Azizi A, Alaei A. Comparison of serum zinc in lichen planus patients and healthy subjects. *Journal of Research in Dental sciences* 2014;12(4):182-5.(persian)
4. Azizi A, Alavizadeh P, Sadri D, Lesan S. Evaluation of serum levels of vitamin B12 in patients with lichen planus. *Journal of Isfahan Dental School* 2013;8(7):616-21.(persian)
5. Radwan-Oczko M. Topical application of drugs used in treatment of oral lichen planus lesions. *Adv Clin Exp Med* 2013;22(6):893-8.
6. Agha-Hosseini F, Moosavi MS, Hajifaraj Tabrizi M. Comparison of Oral Lichen Planus and Systemic Lupus Erythematosus in Interleukins Level. *Arch Iran Med* 2015;18(10):703-12.
7. Azizi A, Molaei N, Lavaf S, Semsar Y. Oral lichen planus and dental amalgam restorations. *J Res Dent Sci* 2012;9(3):170-4.(persian)
8. Bagan J, Compilato D, Paderni C, Campisi G, Panzarella V, Picciotti M, et al. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review. *Curr Pharm Des* 2012;18(34):5470-80.
9. Azizi A, Dadrass OG, Jafari M, Ghadim NM, Lawaf S, Sadri D. Efficacy of 0.1% triamcinolone with nanoliposomal carrier formulation in orabase for oral lichen planus patients: A clinical trial. *European J Integrative Medicine* 2016;8(3):275-80.
10. Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol* 2017;131(1):69-76.
11. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, Campus G, Lauritano D, Serpico R. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology* 2013;226(1):61-7.
12. Thongprasom K, Carrozzo M, Furness S, Lodi G. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD001168.
13. Walchner M, Messer G, Salomon N, Plewig G, Rocken M. Topical tetracycline treatment of erosive oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1999;135(1):92-3.
14. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):299-303.
15. Shetty RR, Burde KN, Guttal KS. The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus. *J Clin Diagn Res* 2016;10(1):ZC46-50.
16. Reddy RL, Reddy RS, Ramesh T, Singh TR, Swapna LA, Laxmi NV. Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus. *Quintessence Int* 2012;43(9):793-800.
17. Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Bahramian A, Yazdani J, Pournalibaba F, Sadr K. Comparison of the Effect of Mouthwashes with and without Zinc and Fluocinolone on the Healing Process of Erosive Oral Lichen Planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010;4(1):25-8.
18. Elshenawy HM, Eldin AM, Abdelmonem MA. Clinical Assessment of the Efficiency of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3(4):717-21.
19. Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(4):393-6.
20. Regezi JA, Ellis CN, Stewart JC, Giustina TA. Histologic changes associated with the topical use of isotretinoin on oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61(5):479-84.
21. Baudet-Pommel M, Janin-Mercier A, Souteyrand P. Sequential immunopathologic study of oral lichen planus treated with tretinoin and etretinate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(2):197-202.
22. Tradati N, Chiesa F, Rossi N, Grigolato R, Formelli F, Costa A, et al. Successful topical treatment of oral lichen planus and leukoplakias with fenretinide (4-HPR). *Cancer Lett* 1994;76(2-3):109-11.
23. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Efficacy of oral low-dose tretinoin (all-trans-retinoic acid) in lichen planus. *Dermatology* 1996;192(4):334-6.
24. Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(1): 21-5.
25. Petruzzi M, De Benedittis M, Grassi R, Cassano N, Vena G, Serpico R. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis* 2002;8(6):291-5.
26. 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. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35(1):67-71.
27. Piattelli A, Carinci F, Iezzi G, Perrotti V, Goteri G, Fioroni M, et al. Oral lichen planus treated with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin): effects on the apoptotic process. *Clin Oral Investig* 2007;11(3):283-8

28. Kunz M, Urosevic-Maiwald M, Goldinger SM, Frauchiger AL, Dreier J, Belloni B, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus--results of a prospective pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(2):293-8.
29. Dalirsani Z, Taghavi Zenouz A, Mehdipour M, Alavi F, Javadzadeh Y. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin a mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2010;4(1):21-4.
30. Rivarola de Gutierrez E, Di Fabio A, Salomon S, Lanfranchi H. Topical treatment of oral lichen planus with anthocyanins. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(5):e459-66.
31. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: ulcerative disorders. *Oral Dis* 2013;19(1):37-45.
32. Zhang J, Zhou G, Du GF, Xu XY, Zhou HM. Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2011;40(7):521-4.
33. O'Neill ID. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med* 2008;37(10):575-81.
34. Fivenson DP, Mathes B. Treatment of generalized lichen planus with alefacept. *Arch Dermatol* 2006;142(2):151-2.
35. Chang AL, Badger J, Rehmus W, Kimball AB. Alefacept for erosive lichen planus: a case series. *J Drugs Dermatol* 2008;7(4):379-83.
36. Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol* 2006;142(6):680-2.
37. Bohm M, Luger TA. Lichen planus responding to efalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5 Suppl):S92-3.
38. Georgakopoulou EA, Andreadis D, Arvanitidis E, Loumou P. Biologic agents and oral diseases -- an update on clinical applications. *Acta Dermatovenerol Croat* 2013;21(1):24-34.
39. Sugermann PB, Savage NW, Seymour GJ, Walsh LJ. Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med* 1996;25(5):219-24.
40. Yarom N. Etanercept for the management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2007;8(2):121.
41. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007;123(2):129-38.
42. Chao TJ. Adalimumab in the management of cutaneous and oral lichen planus. *Cutis* 2009;84(6):325-8.
43. Xiong C, Li Q, Lin M, Li X, Meng W, Wu Y, et al. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38(7):551-8.
44. Carr DR, Heffernan MP. Off-label uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20(4):277-87.
45. Parmentier L, Bron BA, Prins C, Samson J, Masouye I, Borradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement: successful treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2008;144(11):1427-30.
46. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: principles of use and practical considerations. *Oral Dis* 2012;18(6):525-36.