

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
PROF. DR. EMEL FETİL

# **LİKEN RUBER PLANUSTA DARBAND UV-B SAĞALTIMI ARAŞTIRMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
DR. ÖZLEM VAYVADA

**TEZ DANIŞMANI**  
PROF. DR. ALİ TAHSİN GÜNEŞ

İZMİR 2009

## TEŐEKKÖRLER

Dermatoloji uzmanlık eđitimim sırasında deđerli bilgi, tecrűbe ve deneyimleri ile eđitimime katkı sađlayan sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin Gűneő, Prof. Dr. Emel Fetil, Prof. Dr. őebnem Őzkan, Prof. Dr. Oktay Avcı, Prof. Dr. őebnem Aktan ve Doç. Dr. Turna İlknur'a, sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Sevgi Akarsu ve Uzm. Dr. Ergűn Kuőku'ya teőekkűrlerimi sunarım. Bu tezin gerçekteőtirilmesi ve tamamlanması aőamalarında bana yol gűsteren tez danıőman hocam sayın Prof. Dr. Ali Tahsin Gűneő ile her aőamasında beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Emel Fetil'e ayrıca teőekkűr ederim. Eđitim sűrecini paylaőtıđım tűm çalıőma arkadaşlarıma dostluk ve destekleri için teőekkűr ederim.

Dr. Özlem Vayvada

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	1
Summary.....	2
Giriş.....	3
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	29
Tartışma.....	33
Sonuç.....	38
Kaynaklar.....	39

## ÖZET

LRP'ta son yıllarda darband UV-B sağaltımı sık kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda lezyonların sadece papular karakterine bakılarak sağaltımın etkinliğine yönelik bir değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran LRP'lu olgular arasından seçilen 10 olguya darband UV-B sağaltımı uygulanmıştır. Darband UV-B haftada 3 kez olacak şekilde 12 hafta süreyle uygulanmıştır ve tüm hastalar sağaltımı tamamlamıştır. Sağaltımın etkinliği lezyonların papular karakteri, mor livid rengi, skuamın derecesi ve kaşıntının şiddeti parametrelerine göre değerlendirilmiştir.

Olguların değerlendirilmesi sağaltım öncesinde (0.hafta), 4. haftada, 8. haftada ve sağaltım sonunda (12.hafta) yapılmıştır. Olguların sağaltım öncesi ortalama değerleri, papular karakter açısından 3.33, mor livid renk açısından 3.30, skuamın derecesi açısından 2.50 ve kaşıntının şiddeti açısından 2.90 olarak saptanmıştır. Sağaltım sonunda ortalama değerleri, papular karakter açısından 0.60, mor livid renk açısından 0.60, skuamın derecesi açısından 0.20 ve kaşıntının şiddeti açısından 0.30 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada klinik gözlemlere dayanılarak LRP'ta darband UV-B sağaltımı ile dökülerde belirgin iyileşme sağlandığı saptanmıştır. Sağaltım öncesi ve sonrası elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi de sağaltımın istatistiksel olarak belirgin farklılık yarattığını ortaya koymuştur.

Sonuç olarak LRP'ta son yıllarda daha sık kullanılmaya başlanan darband UV-B sağaltımı etkin ve güvenilir bulunmuştur.

## SUMMARY

Narrowband UV-B treatment has been used for LRP in recent years. The effectiveness of the treatment had been also evaluated by the clearance of the papula of the lesions in the literature. This clinical research was planned for determining effectiveness of the narrowband UV-B treatment for LRP. Narrowband UV-B treatment was used for 10 patients with LRP who were admitted to Dokuz Eylül University Dermatology Department. The narrowband UV-B treatment was used for 3 times in a week and total treatment time was 12 weeks. All patients completed the treatment. The results of the treatment were evaluated by using the clearance of the papula, violaceous colour, scale of the lesions and pruritus.

The all patients were evaluated before the narrowband UV-B treatment for papula, violaceous colour, scale of the lesion and pruritus. The repeated examinations were done at 4th weeks, 8th weeks and at the end of the treatment (12th weeks). The mean values are 3.33 for papula, 3.30 for violaceous colour, 2.50 for scale of the lesions and 2.90 for pruritus before the treatment. The mean values are 0.60 for papula, 0.60 for violaceous colour , 0.20 for scale of the lesions and 0.30 for pruritus at the end of the treatment.

According to the clinical observations there was a great improvement in the lesions after narrowband UV-B treatment of the LRP. The statistically analysis of the values showed that there is statistically significant difference between before and after the narrowband UV-B treatment.

As a result narrowband UV-B treatment has been frequently used for LRP in recent years. This study also showed that narrowband UV-B treatment is very effective and safe method for LRP.

# GİRİŞ

## TANIM

Liken ruber planus (LRP) klinik ve histolojik olarak deriyi, mukozaları, tırnakları ve saçı etkileyen yaygın yangısal bir sayrılıktır. Kelime anlamı olarak "leichen" yunanca, "ağaç yosunu"; "planus" da latince, "yassı" anlamına gelmektedir. LRP ve LRP benzeri (likenoid) dermatozlar görünümü nedeniyle liken bitkisine benzetilmişlerdir. Bu oldukça eski morfolojik benzetmeye rağmen, aslında LRP ayrı bir renk ve morfoloji gösteren, tipik lokalizasyonlarda gelişen ve prototipik likenoid papulalarla karakterize bir antidedir. Mikroskopik özellikleri de belirgin morfolojik özelliklerine uygundur. İnflamasyonun mikroskopik paterni ve deri yanıtı bakımından diğer dermatozlara benzese de bazı ayrıntılarda farklılık gösterir. Likenoid reaksiyon terimi ise LRP'a benzeyen sayrılıkların patolojik karakteristiklerini sınırlandırmak için kullanılan histolojik bir tanımlamadır (1).

LRP'u karakterize eden deri bulgularını ve semptomları hatırlatmak için ipucu olarak 4P kullanılmaktadır; Purpureus (lal, güvez renk), polygonalis (çokgen), pruriticus (kaşıntılı), papula (kabartı) (1).

## EPİDEMİYOLOJİ

LRP'un kesin prevalansı ve insidansı bilinmemektedir, ancak yaşam boyu prevalansının genel popülasyonda %1'den az olduğuna inanılmaktadır. Dünya genelindeki değerler % 0,14 ile %0,80 arasında rapor edilmektedir. Irksal bir farklılık bulunmamıştır. Olguların 2/3'ü 30-60 yaş arasındadır (2). Kadın ve erkeklerin sayrılığa eşit oranda eğilimi olup kadınların hafif bir üstünlüğü mevcuttur (3). Kadınlar genellikle 50'li 60'lı yaşlarda etkilenirken, erkekler daha erken yaşta etkilenir. Sayrılık gençlerde ve çok yaşlılarda daha az görülür. LRP'un gelişimi mevsimsel ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir (2). Pediatrik popülasyonda LRP sıklığı %2.1'den %11.2'ye kadar değişmektedir (4-9). 100'den az olgu ailesel LRP olarak rapor edilmiştir. Ailesel form uzamış, ciddi ve eroziv, lineer yada ülseratif, gençleri yada çocukları etkileyen, atipik özellikte olma eğilimindedir (10). HLA-B7, -AW19, -B18 ve -CW8 gibi farklı HLA haplotipleri ailesel LRP'ta rapor edilmiştir. Ailesel olmayan LRP'ta HLA-A3, -A5, -A28, -B8, -B16 ve -Bw35 çok yaygındır (11). HLA-B8 oral LRP ile sık birlikte görülürken, HLA-BW35 kutan LRP ile güçlü bir birliktelik gösterir (1).

Ayrılma, ölüm gibi önemli yaşam olaylarında hastalar ve kontrol grubu arasında önemli farklılık saptanmıştır (12).

## **ETYOLOJİ ve PATOGENEZ**

LRP'un etyolojisi bilinmemektedir. Son yıllarda iki önemli bulgu ortaya çıkmıştır. LRP growth versus host sayrılığı (GVHS) ile dikkat çekici klinik, histolojik ve immunolojik benzerliklere sahiptir. Ek olarak LRP ve kronik hepatik sayrılıklar arasındaki ilişki de ortaya konmuştur. Bu durum büyük olasılıkla değişmiş hepatositlerin bazı bazal membran zon antigenlerini salgılaması veya taklit etmesine bağlıdır. Bu antigenler de buldukları bölgeye karşı sitotoksik T hücre cevabını uyarırlar. Bu durumun HLA B3 ve B5 ile ilişkisi de gösterilmiştir. Primer bilier siroz, kronik aktif hepatit, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) LRP ile ilişkilidir. Ek olarak bazen LRP altın tuzları, renkli film geliştiriciler gibi maddelerden kaynaklanabilir (3).

İmmunolojik mekanizmaların LRP gelişiminde aracılık ettikleri neredeyse kesin olarak kanıtlanmıştır. LRP'ta immunglobulinlerde tutarlı değişimler gösterilememesi nedeniyle immunpatogeneizde humoral immunité ikincil cevap gibi durmaktadır. Hücre aracılıklı immünite sayrılığın klinik olarak ortaya çıkmasını tetiklemede mayor rol oynamaktadır. LRP lezyonlarında hem CD4 hem CD8 T hücreleri bulunmaktadır. Sayrılığın progresyonu CD8 hücrelerin birikmesine yol açar. LRP infiltratlarında çoğunlukla CD8 ve CD45RO (hafıza) pozitif hücreler bulunur ve alfa-beta T hücre reseptörünü (THR) ve daha az olarak da gama-sigma reseptörünü bulundurlar. Bu ikinci hücre alttipe normal sağlıklı deride bulunmaz. Bu hücreler likenoid reaksiyonun çok karakteristik bir değişikliği olan apoptoz oluşmasından sorumlu tutulmaktadır. Apoptoza yol açan inflamatuvar süreç karışıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Epitelyal limfosit etkileşimi 3 evreye ayrılır; Antigen tanıma, limfosit aktivasyonu, keratinosit apoptozu (1).

## **Antigen tanıma**

LRP infiltrasyonlarında hem epitelde hem de hasarlı bazal keratinositlere komşu alanlarda bulunan T hücrelerinin çoğunluğu aktive CD8 sitotoksik limfositlerden oluşmaktadır. Oral LRP'tan elde edilen bulgular; liken ruber planus spesifik antigeni tanıyan CD8 T hücrelerin, keratinositlerde bulunan mayor histocompatibility complex (MHC) class 1 ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu

antigenin yapısı bilinmemektedir. Teorik olarak antigen bir autoreaktif peptid olabilir ve bu da LRP'ü autoimmun bir sayrılık olarak sınıflandırır. Alternatif olarak bu antigen, değişmiş bir protein, ilaç, kontakt allergen, viral yada infeksiyöz ajan yada tanımlanmamış immunogenik hedef gibi bir eksogen antigen olabilir (13).

CD4 T hücrelerinin LRP patogenezindeki rolü tam olarak tanımlanamamıştır. T hücreleri, langerhans hücreleri ve epidermal keratinositler gibi MHC class 2 veya spesifik sitokinlerle ilişkili antigen sunan hücreler aracılığıyla aktive olmaktadır. T helper limfositler sitokin salarak ve hücrel kooperasyonla CD8 hücreleri uyarırlar. Antigenik uyarının doğası bilinmemektedir. Kontakt duyarlaştırıcılar, örneğın metallere haptentler gibi rol oynar ve immunolojik cevaba neden olurlar. Örneğın oral likenoid reaksiyonlu hastalarda dental amalgamın bir komponenti olan inorganik cıvaya karşı artmış limfosit reaktivitesi bulunmaktadır. Cıva ile düşük düzeyde kronik karşılaşma (olasılıkla altın gibi diğere metallere de karşılaşma) limfositik reaksiyonu uyarabilir ve LRP'ü ortaya çıkarır. İnfeksiyonun LRP gelişimindeki rolü yıllarca tekrarlayıcı karşılaşmayla ilişkilidir. Kesin olmayan bir kanıtla sifiliz, herpes simplex virüs (HSV) 2, human immunodeficiency virüs (HIV), amebiasis, kronik mesane enfeksiyonu, HCV, Helicobacter pylori ve human papilloma virüs (HPV) gibi bazı mikroorganizmalarla LRP arasında moleküler bir bağ olabileceğidir (1).

### **Sitotoksik limfosit aktivasyonu**

Antigen tanımayı takiben CD8 T hücreleri aktive olur. TCR gama zincir gen ürünlerinin analiziyle, aktive sitotoksik limfositlerin lezyonlu dokuda klonal ekspansiyonla oligoklonal ve bazen de monoklonal proliferasyona yol açtıkları tespit edilmiştir (14). T helper (Th) 1, Th2 ve sitotoksik supresör hücreler, interferon gama (IFN gama), interlökin (IL) 2, IL4, IL10, tümör nekroz faktör (TNF) alfa, tümör büyüme faktörü (TGF) beta 1 gibi sitokin ve kemokinler salarak limfositleri etkileyerek onların biyolojik aktivitelerini düzenlerler. Aynı zamanda yakınlarındaki epitel üzerine de etkileri vardır. Th1 ve Th2'nin karışık ürünleri olan hem pro, hem de antiinflamatuar sitokinler aynı anda üretilirler. Limfositik aktivasyon ve down regülasyon arasındaki denge sayrılığın klinik davranışını belirler (15). Antigen tanıma safhasında Th hücreler tarafından üretilen IFN gama, keratinositleri limfotoksin alfa ve TNF alfa üretmek için ve MHC class II'yi artırmak için uyarır, böylece Th hücrelerle etkileşimi artırır. Dahası IFN gama bazal keratinositler, langerhans hücreleri ve diğere makrofaj-dendritik hücreleri uyararak interselüler adezyon molekülü-1 ve vasküler cell adezyon



molekülü-1'in ekspresyonunu artırır (16). Beta 2-integrin ile lökosit fonksiyon ilişkili antigen-1'ler limfositlerin yüzeyinde bulunurlar ve bunların ligandı olan interselüler adezyon molekülü-1 bu limfositlerle antigen sunan hücreler arasındaki etkileşimi artırır (17). LRP lezyonlarında artan laminin 5 ve kollogen tip 4 ve 7, limfositlerin yüzeyindeki beta-1 integrin için ligand görevi görür ve limfositlerle bazal membran arasındaki ilişkiyi artırır. İntegrin alfa 3 ligand olarak epiligrin/laminin 5 içerir, aktive skin-homing T hücrelerinde bulunur ve bu efektör hücreleri epidermadermal yüze ve bazal membrana lokalize eder (18). Bazal membran ve limfositler arasındaki bu yakın ilişki limfositler tarafından üretilen metalloproteinazları, ekstraselüler matriks proteinlerini ve integrinleri değiştirmek, apoptoz sürecini düzenlemek, bazal membran yıkımını sağlamak, redublikasyon ve subepidermal yarıklık formasyonunu sağlamak için yönlendirir. TNF alfa lezyonlu bölgedeki T limfositlerindeki matriks metalloproteinaz (MMP)-9 mRNA'sının ekspresyonunu artırır ve böylece bazal membran yıkımını artırır (19). Keratinositler TNF alfa, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GMKUF), IL1 beta, IL4, IL6 tarafından oluşturulan yanıtta da görev alır. Bu sitokinler aynı zamanda doku makrofajlarını ve periferik kan mononükleer hücrelerini aktive eder (20). Ayrıca hücre yüzey adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve migrasyon aktivitesini artırır. Keratinositlerin ürettiği sitokinler spesifik keratin genlerinin ekspresyonunu da artırır. Etkilenmiş epidermin interfolliküler epitelinin suprabazal ve bazal tabakalarında değişken olarak eksprese edilen keratin 17 genellikle adneksal yapıları sınırlar. Keratin 6 ve 16, bazal ve suprabazal tabakalarda saptanabilir. Keratin 4 ve 13, K1 ve K10'un artmış üretimi ile ilişkili olarak ortakeratozisli alanlardaki suprabazal kompartmanlarda azalmıştır (21).

### **Keratinosit apoptozu**

Aktive sitotoksik T hücrelerinin keratinosit apoptozunu tetiklemek için kullandıkları kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar aşağıdakileri içerir;

- 1- T hücresi keratinosit yüzeyinde TNF alfa-R1 reseptörüne bağlanan TNF alfa salgılar.
- 2- T hücre yüzey CD95L (fas ligand) keratinosit yüzeyindeki CD95 (fas)'e bağlanır.

3- T hücrelerinin salgıladığı granzyme B perforinle uyarılan membran porları aracılığıyla keratinosite girer. Keratinosit kaspaz kaskadını aktifleyen bütün bu mekanizmalar, keratinosit apoptozuyla sonuçlanır (13).

Yeni gelen limfositler farklı bir mekanizma ile apoptoza katkıda bulunabilirler. Bazal membranın kaybolmasıyla ortaya çıkan hücre yaşam sinyalleri normalde apoptozun başlamasını önler. Bu nedenle bazal membranın yıkılması apoptozu tetikler. Çinko içeren endoproteinazların bir ailesi olan MMPs konnektif doku matriks proteinlerini alçaltan ana medyatörlerdir. Bu enzimlerin aktiviteleri metalloproteinazların doku inhibitörleri (tissue inhibitörs of metalloproteinazlar-TIMPs) tarafından düzenlenir. Lezyon bölgesindeki T hücrelerinde periferik kanda bulunan T hücrelerine göre daha yüksek miktarda MMP-9 bulunduğu gösterilmiştir. Lezyon bölgesindeki T hücre MMP-9 aktivitesi TNF alfa ile uyarılırken, bir MMP-9 inhibitörü olan TIMP-1 tarafından uyarılmaz (13). Bu araştırmalar MMP-9 salgılayan T hücrelerinin epitelyal bazal membranı bozduğunu, hücre yaşam sinyallerinin keratinositlere gitmesini önlediğini ve apoptozu uyardığını göstermiştir. Diğer çeşitli, çevresel, davranışsal ve infeksiyöz faktörlerin LRP'un alevlenmeleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Yine de duygusal stres, sigara kullanımı, oral ve gastrointestinal kandidiyazis ile LRP gelişimi arasında bir ilişki kurulamamıştır (1).

## **KLİNİK BULGULAR**

### **Deri döküleri**

LRP'un klasik deri döküleri eritemli-viyole, yassı tepeli, çokgen papulalardır. Bazen merkezi küçük bir göbeklenme gösterebilir. Papulalar grup halindedir ve birleşme eğilimi gösterirler. Dökünün yüzeyinde ince, transparan ve yapışık bir skuam farkedilir. Wickham striaları denen ince beyazımsı çizgiler kıvrımlı ağlar şeklinde papulaların yüzeyinde bulunur. Bunlar karakteristik olarak kabul edilirler ve yağ, ksilen yada su uygulandıktan sonra büyüteç yada el dermatoskopu kullanılarak kolaylıkla görülebilirler. LRP'un fokal bir artışı Wickham strialarındaki morfolojik değişikliklere bakılarak hesaplanabilmesine rağmen, yüzey değişiklikleri stratum granulosumdaki keratohyalin içeren hücre tabakalarının lokalize kalınlaşmasının sonucu oluşur. LRP haftalar sonra morumsu papulalara dönüşen soluk eritemli makulalarla başlar. Bazen birkaç papulanın başlangıç olarak görülmesini takiben yayılarak çok kısa sürede birçok dökü gelişebilir. Yayılım vakaların yaklaşık 1/3'ünde görülür. Generalize sayrılıkta erüpsiyon başlangıçtan sıklıkla 1-4 ay sonra yayılır.

Başlangıç döküleri sıklıkla alt ekstremitelerde olmakla birlikte neredeyse her zaman ekstremitelerde görülür. Döküler genellikle ekstremitelerde simetrik ve bilateral olarak dağılır. LRP bilek, kol ve bacaklarda fleksural alanları tutma eğilimindedir. Sırt, gövde ve boyun etkilenebilir. Diğer etkilenen bölgeler arasında oral ve genital mukoza yer alır. Tipik olgularda yüz etkilenmez ve palmoplantar tutulum nadirdir. İnvers LRP kasıklar, aksilla ve memealtı bölgesini etkiler. Bazı hastalar tamamen asimptomatik olmasına rağmen, LRP kaşıntılı olma eğilimindedir. Kaşıntının derecesi genellikle tutulumun yaygınlığıyla ilişkilidir. Generalize olgularda daha yoğun kaşıntı görülür. Bunun istisnası çok lokalize olup, aşırı kaşıntılı olan hipertrofik LRP'tur. Oral tutulum erozyo ve ülserasyolar gelişmedikçe genellikle asimptomatiktir. Eroziv oral LRP genellikle aşırı ağrılıdır. Akut sayrılıkta, sayrılığın değişen evrelerinde kaşıma, yaralama yada travma köbner fenomenini uyarabilir. Döküler genellikle hiperpigmentasyonla iyileşir, bu durum deri rengi daha koyu olan hastalarda daha belirgindir. Dökülerin gerilemesinden sonra sık olmamakla birlikte hipopigmentasyon da gelişebilir. Çocukluk LRP'u klinik ve patolojik olarak erişkindekine benzese de saçlı deri ve tırnak tutulumu sık değildir. Nadir olduğu düşünülen mukoza tutulumu hastaların 1/3'ünde görülebilir. Hipertrofik varyantlar LRP'lu çocukların 1/4'ünde görülmektedir (1). 87 LRP'lu çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada klasik LRP %60.9 hastada, aktinik LRP %11.5 hastada, LRP hipertrofikus ve lineer LRP % 9.2 hastada görülmüştür. % 86.2 oranında sadece deri tutulumu, %1.1 oranında sadece mukoza tutulumu, %12.6 oranında hem deri hem de mukoza tutulumu saptanmıştır (22).

### **Klinik varyantlar**

Klinik görünümde birçok varyasyon tanımlanmıştır ve genellikle dökülerin konfigürasyonuna, morfolojik görünümüne yada tutulum bölgesine göre sınıflandırılmışlardır. Varyasyonlar sayrılığın bilinmeyen yada açıklanamayan özellikleriyle oluşturulmuştur. Prototipik papula konfigürasyonu, morfolojisi veya anatomik dağılımı bakımından değişebilir yada modifiye olabilir (1).

### Dökülerin konfigürasyonuna göre:

\*Annular liken ruber planus: Annular döküler olguların yaklaşık %10'unda bulunur. Demet şeklinde papulaların santral düzleşme ve periferik yayılımı ile halkalar oluşur. Bunlar siyah ırkta ve daha sık olarak penis ve skrotumda oluşma eğilimindedirler (2). Annular liken ruber planusun bir formu 2-3 cm boyuta ulaşabilir ve sıklıkla hiperpigmentasyonla sonuçlanır. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerde görülür. Aktinik liken ruber planus ise subtropikal bölgelerde, koyu renk derili genç erişkin ve çocuklarda görülen formdur ve sıklıkla annular tarzdadır (1). Topikal takrolimus sağaltımının bu tip için başarılı olduğu bildirilmiştir (23).

\*Lineer liken ruber planus: LRP'un papulaları travmaya ikincil lineer paternde gelişebilir (kübnerizasyon), yada daha az sıklıkla spontan olarak izole erupsiyon şeklinde sıklıkla ekstremitelerde, nadiren de yüzde gelişebilir. Bu lineer patern nevus unius lateralis ve liken striatusdan ayrılmalıdır. Zosteriform bir patern de tanımlanmıştır (24). Döküler Blaschko çizgilerini takip ettiğinde LRP bu şekilde çizgisel form alır. Tutulan bu alanlarda somatik mutasyon olduğu varsayılır. Bu lineer patern inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevus (ILVEN), liken striatus ve lineer psoriyazisten ayrılmalıdır. Papulaların görünümü, mukozal veya tırnak tutulumu gibi klinik ip uçları olmasına rağmen kesin tanıya ulaşmak için histolojik değerlendirme gereklidir. Bu form LRP'un çok nadir bir formu olup, gluteal bölgeden bacağın alt kısmına yada aksilladan el bileğine uzanan lineer grube papula çizgileriyle karakterizedir (3).

### Dökülerin dökütsel yapısına göre:

\*Hipertrofik liken ruber planus: Liken ruber planus verrukozus. Sıklıkla ekstremitelerde özellikle kural bölge ve interfalangeal eklemlerde görülür. En kaşıntılı tip olma eğilimindedir. Döküler kalın ve yüksek, morumsu veya kırmızı-kahverengi renkte, hiperkeratotiktir. Bazen verrüköz plaklar gelişebilir. Döküler belirgin follikular indürasyon ve tebeşir benzeri skuam gösterir. Bu tip genellikle sikatriks formasyonu ve hipo-hiperpigmentasyonla iyileşir. Sıklıkla kronik venöz yetmezlik mevcuttur (1). Oral tutulumu olan hipertrofik LRP'ta malign değişiklikler

tanımlanmıştır. Ayırıcı tanıda liken simpleks kronikus ve likenifiye ekzemalar biyopsiyle ekarte edilmelidir (3).

\*Nodular liken ruber planus: Bazen daha büyük dökümler nodular hale gelebilir, bundan dolayı prurigo nodularis ile karışabilir. Geçmişte bu form liken ruber planus obtusus olarak isimlendirilmiştir, ancak daha sonra bu terimden vazgeçilmiştir (3).

\*Atrofik liken ruber planus: Atrofik varyant nadirdir. Birkaç iyi sınırlı mavi beyaz papula veya plaklar ve merkezlerinde yüzeysel atrofi ile karakterize dökümler görülür (2). Bazen dökümler daha eritemli olabilir. Dökümlerin en uzun çapı birkaç mm olabilir ancak birleşip daha büyük plaklar da oluşturabilirler. Gövde ve alt ekstremitelerde çok yaygındır. Dökümler liken sklerosus et atrofikusa benzeyebilir. Yine de histolojik görünüşleri tanı koydurucudur (1).

\*Vezikulobulöz liken ruber planus: Bulöz liken ruber planus. Dökümlerde vezikula veya bulla gelişmesiyle karakterize nadir bir varyanttır. Bullalar, ekstremitelerde çoğunlukla LRP papulaları üzerinde, nadiren normal görünümüne deri üzerinde gelişir. Bunlar sayrılığın akut alevlenmesi sırasında aniden görülebilirler ve ılımlı konstitüsyonel semptomlarla ilişkilidirler. Oral LRP'ta gelişen bulla ağrılı erozyonlara yol açabilir. Histolojik olarak LRP'un tipik değişiklikleri subepidermal ayrışmayla birlikte görülür. Bu varyantın süresi klasik LRP'tan farklı değildir. Normal deride oluşan bulla liken ruber planus pemfigoides için daha karakteristiktir, direkt ve indirekt immunflorosanla bulöz LRP'tan ayrılmalıdır (1).

\*Erozif ve ulseratif liken ruber planus: Ulseratif LRP ayakta kronik, ağrılı bulla ve ulserasyonlarla seyreden nadir bir formdur. Sıklıkla sikatriks ile iyileşir. Bu form tırnaklarda, mukozalarda ve deride daha tipik görünümüne dökümlerle ilişkilidir. Ayak tırnaklarının kalıcı kaybı ve sikatriyel alopesi siktir. Ulseratif LRP'ta dökümlerde spinyoma gelişebileceğinden, ısrar eden ulserasyon malignite şüphesini arttırmalı ve biyopsi ile dışlanmalıdır. Konservatif sağaltım etkisiz olursa eksizyon ve deri grefti düşünülebilir (25). Erozif ve ulseratif lezyonlar şiddetli oral LRP'u olan olgularda büyük sıklıkla görülürler. Dökümler bukkal mukozaya, alveolar epitel ve sulkusları tutabilir ve posterior farinks ve laringeal alana yayılabilir. Nadir olduğu düşünülen erozif özofageyal sayrılık disfaji ve stenoza yol açabilir (1).

\*Folikular liken ruber planus: Tek başına yada kutan ve mukozal LRP formlarıyla birlikte görülebilir (26). Liken pilanopilaris bu tipi tanımlamada kullanılır; diğer ifadeler ise liken ruber planus follikularis, peripilaris ve aküminatustur. Tek tek keratotik follikular papulalar ve üzeri çıkıntılı plaklar görülebilir. Gövde ve proksimal ekstremitelelerin medial yüzleri sık tutulur. Follikular LRP saçlı deriyi etkileyebilir (2) ve sikatrisyel alopesi gelişimine neden olur. Saçlı derinin multifokal sikatrisyel alopesisi, aksilla ve pubik bölgenin sikatriksiz alopesisi Graham-Little-Piccardi-Lassueur yada Graham-Little-Feldman sindromu olarak tanımlanır. Bazen deride ve tırnaklarda daha tipik dökümler görülebilir. Follikular LRP'un diğer varyantları Brocq'un psödopeladik formu, mastoid bölgede oval psödötumoral plaklarla giden liken ruber planus follikularis tumidus, postmenopozal frontal fibrozlu alopesi ve akrosiringium ve ekrin kanalların epidermise girdiği yeri merkez alan likenoid reaksiyonla seyreden liken pilanoporitistir (27).

\*Pigmentli liken ruber planus: Güneş gören alanlar ve fleksural bölgelerde hiperpigmente, koyu-kahverengi makulalarla karakterizedir. Bu form Latin Amerikalılarda ve diğer koyu renk derili kişilerde olma eğilimindedir. Histolojik olarak atrofik bir epidermis, nadir limfositik likenoid infiltratlı bazal hücre tabakasındaki vakuoler değişim ve pigment inkontinansı görülür. Bu varyant eritema diskromikum perstans yada ashy dermatoz ile ciddi benzerlikler taşır ve etnik ve genetik faktörlerin ortaya çıkışını etkilediği sayrılıkta koyu renk derili kişilerde likenoid inflamasyonun fenotipik spektrumunda bu sayrılıklar bir arada görülebilirler (28). Bu sayrılıklar arasında benzer histopatolojik bulgular vardır. Yine de bazı araştırmacılar tarafından bu 3 sayrılık arasında klinik, histolojik ve immunopatolojik olarak bazı farklılıklar bulunduğu dikkat çekilmiştir. Eritema diskromikum perstans daha çok çevresel ajanlar tarafından güçlü bir şekilde etkilenebilir. İyileşme sekeli sıklıkla ince atrofik hiperpigmente deridir. LRP "invisible de gougerot" gibi inflamatuvar fazın en az olduğu olgularda, pigmentasyon uzun süreli olabilir ve önceki aktif sayrılığın birkaç belirtisinden biri bulunabilir (1).

\*Aktinik liken ruber planus: Liken ruber planus subtropikus, liken ruber planus tropikus, summertime aktinik likenoid erüpsiyon, liken ruber planus aktinikus, liken ruber planus atrofikus annularis ve likenoid melonadermatozis olarak da

adlandırılmaktadır. Güneşin uyarıcı etkisinin olduğu bahar ve yaz aylarında orta doğu ülkelerinde daha sık görülür. Yüz, eller ve kolların güneş gören yerleri ve ense genellikle etkilenir. Papulaların sınırları iyi belirlenmiş yuvarlak ipliksi bir hattı vardır ve hiperpigmente kahverengi viole renktedirler. Tipik LRP döküleri ekstremitelerde görülür. Kaşıntı ve skuam çok azdır (1). Hastaların çoğu çocuk yada genç erişkinlerden oluşur. Yüzdeki lezyonlar melazmaya benzer (3).

#### Tutulum bölgesine göre:

\*Eruptif liken ruber planus: Eksantematik liken ruber planus. Tipik eruptif LRP'lu hastalardaki dökülerin büyük kısmı tek tek ve birbirinden ayrı yerleşmiştir. Ancak bazıları birleşebilir. Tipik yerleşim alanları el bileğinin iç yüzleri, ayakların arka kısımlarıdır. Sıklıkla diğer tutulan yerler boyun, ön kol, krural bölgeler, genital ve anal bölgelerdir. Gövde de tutulabilir, özellikle bu hastalarda sayrılık daha akut ve hızlı yayılma eğilimindedir. Bu hastalarda nadiren eritrodermi gelişebilir. Yüz hemen hemen hiç tutulmaz. Ancak doğru tanıya varmak için her zaman oral mukoza ve tırnak tutulumu kontrol edilmelidir. Sayrılık genellikle kendi kendini sınırlar, hastaların %75'i 1 yıl içinde, %90'ı 2 yıl içinde düzelir (3).

\*Yerleşik liken ruber planus: Bu hastalar sınırlı sayıda daha büyük, oldukça kalın ve infiltrate plaklara sahiptir. Nadiren dökülerin periferinde tipik papulalar gözlenir. En sık tutulan bölge krural bölgedir. Penis, sırtın alt kısmı ve boyun da sık tutulur. Tek tek yerleşimli döküler daha kronik olup, belirgin hiperpigmentasyon gösterir. Oral mukoza tutulumu sık değildir. Krural alanlardaki dökülerin varlığında, özellikle Asya popülasyonunda ayırıcı tanıda liken amiloidozus göz önünde bulundurulmalıdır (3).

\*Saç derisinin liken ruber planusu: Liken pilanopilaris ve follikular liken ruber planus saç derisini farklı klinik ve histolojik paternlerde etkileyebilir. Liken pilanopilaris; LRP'un saç derisi tutulumu sikatrisyel alopesi ile sonuçlanan follikular açıklıklar etrafında karakteristik eritemli infiltratlara yol açar. Saç derisi sayrılığı ile herhangi bir yerdeki LRP döküleri birlikte görülebilir. Kadınların daha sık etkilendiği görülmektedir. Saç derisinde ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken sayrılık lupus eritematozusdur. Follikular LRP; Bir saç follikülünün etrafında merkezi yerleşmiş çok sayıda kırmızı kahverengi hiperkeratotik papulalardan oluşur. Döküler birleşerek

büyük plaklar oluşturabilir. Liken ruber planus aküminatus terimi de kullanılabilir. Klasik LRP'la çok az klinik benzerlik bulunmaktadır. Tipik döküler saç derisinde, derinin başka yerlerinde veya mukozalarda bulunabilir. Histolojik özellikler benzerdir. Çakıl taşına benzer deri yüzeyi mevcuttur, adeta mutfak rendesine benzer. Sakral bölge, uylukların iç yüzleri, boyun ve ekstremitelerin fleksural yüzeyleri tutulur. Spinöz yada aküminat follikular döküler, deri yada mukozal LRP ve sikatriyel alopesi birlikteliği Lasseur-Graham-Little sindromu olarak bilinir. Ayırıcı tanıda pityriasis rubra pilaris, follicular psoriasis, liken trichotphyticus, liken syphiliticus ve liken scrophulosorum düşünülmelidir (3). "Pseudoplad of Brocq" farklı patolojik özellikleri olmayan, sikatriksli alopesi ve fibrozisle giden nadir bir klinik sendromdur. Genellikle LRP, lupus eritematozus, follikulitin püstüler sikatriksli formları, favus gözlenen fungal infeksiyonlar, skleroderma ve sarkoidoz gibi primer inflamatuvar dermatozun neden olduğu follikular fibrozis olarak kabul edilmektedir (1).

\*Mukozal liken ruber planus: LRP ağız, vagina, özofagus, konjunktiva, üretra, anüs, burun ve larinksin mukozal yüzeylerini etkileyebilir. Erişkin popülasyondaki prevalansı %1 olarak tahmin edilmektedir. Oral tutulum hastaların % 60-70'inde bulunmaktadır. %20-30'unda ise tek tutulum alanı olabilir (1). Oral LRP retikular, plak benzeri, atrofik, papular, erozif-ulseratif ve bulloz formları gibi farklı formları tanımlanmıştır (29). Retikular patern en sık görülen form olarak düşünülür ancak semptomatik ve kronik olmasının bir sonucu olarak erozif form klinikte daha çok görülmektedir. Erozif LRP yaşlılarda daha siktir ve ağrılı bir yanma hissine neden olur. Bukkal, gingival ve glossal mukozalar en sık etkilenen alanlardır. Damak, ağız tabanı, retromolar alanlar ve dudaklar etkilenebilir. Gingival tutulum, gingival stomatit ve desquamatif gingivitis şeklini alabilir ve tek tutulum alanı olabilir ve oral LRP'un %8-10'unu oluşturur. Oral likenoid reaksiyon, diş amalgamının birleştiğindeki bukkal mukozada görülebilir. Yama testleri civaya, altına ve diğer metallere sıklıkla pozitif reaksiyon gösterir (30,31). Oral LRP'lu hastalar uzamış sayrılık süreci, ağrı ve rahatsızlığa bağlı olarak depresyona yatkındırlar ve psikolojik yardım verilmelidir (1). HIV infeksiyonlu kişilerde bukkal mukozada bilateral retikular keratotik yada atrofik değişiklikler ve dilin dorsal yüzünde likenoid atrofik plaklar tanımlanmıştır. Erupsiyonlar genellikle zidovudin veya ketakanazol alımını takip eder. Histolojik olarak bazal keratinositlerin lifefaksiyon yıkımı ve likenoid limfositik infiltratlı epitelyal atrofi gözlenmiştir (1). Carrozzo ve arkadaşları, HCV infeksiyonunun erozif oral



LRP'ta (%58,8) erozif olmayan oral LRP'tan (%13,2) daha sık bulunduğunu bildirmişlerdir (32). LRP'lu erkek hastaların %25'sinin genital bölge tutulumu olur, glans penis çok sıklıkla etkilenir ve sıklıkla annular karakterli dökümler oluşur. Kadın genital bölge tutulumu lökoplaki yada eritroplaki plaklarını ve nadiren daha generalize deskuamatif vaginiti içerebilir. Vaginal adezyonlar ve labial aglutinasyonla sonuçlanabilir. Mukozal LRP anal lezyonlarında lökokeratoz, hiperkeratoz, fissür ve erozyolar görülür (1). Mukozal LRP'un vulvar ve gingival dokuların tutulumuyla karakterize özel bir formu tanımlanmıştır (33). Karakteristik özellikleri gingiva ve dilde eritem ve erozyolar, nadiren de retikular plaklardır. Vagina ve vulvanın deskuamasyon ve erozyoları yanma, dispareni ve vaginal akıntıya neden olur (1). Konjunktival LRP sikatrisyel konjunktivit olarak kendini gösterir. Histolojik olarak bazal membranın reduplikasyonu ile irregüler kalınlaşma görülür. Direkt immunfloresan oftalmik LRP'u sikatrisyel pemfigoidden ayırmada yardımcıdır (1).

\*Tırnakların liken ruber planusu: Yaklaşık % 10-15 hastada görülür (34). Sadece tırnak tutulumu nadirdir, çoğu olguda tırnak tutulumunu başka yerlerde dökümlerin oluşumu izler. LRP'un çocuklarda tırnak tutulumu sık değildir. Kalınlaşma, longitudinal çizgilenme ve tırnakta distal onikoşizis en sık bulgulardır. Tırnak kaybı (anonişi) da görülebilir. 20 tırnak distrofisi (trakiyonişi) izole tırnak bulgusu olarak görülebilir. Psoriyazis ve alopesi areata da bu farklı tırnak değişikliklerine neden olabilir. Tırnak kaybı ulseratif LRP'un tırnağı da içeren tutulumu nedeniyle olabilir. Pterigium yada eponişyumun ileri büyümesiyle tırnağın proksimal kısmının yapışması tırnak LRP'unun klasik bulgusudur. Rastgele yada progresif tırnak kaybıyla giden atrofik sikatrizan form Asyalılarda ve siyahılarda rapor edilmiştir (2).

\*İnvers liken ruber planus: İnvers patern tek başına nadir görülür. Kırmızı kahverengi papula ve nodullarla karakterizedir. Erupsiyon sıklıkla aksilla, meme altı ve kasıkta, daha az olarak da popliteal ve antekübital alanlarda görülür. Bazen köbnerize dökümler görülür (1).

\*Palmoplantar liken ruber planus: Akral, lokalize, nadir bir varyanttır ve sadece izole bir bulgu olarak görülürse tanıda zorluk yaratabilir. Çok kaşıntılı, eritemli, hiperkeratozlu yada hiperkeratozsuz skuamlı plaklar karakteristiktir. Dökümler sıklıkla internal plantar arkta görülür (35). Sarımsı kompakt keratotik papulalar yada

papulanodulular tırnakların lateral yüzlerinde ve el yüzeylerinde görülürler ve parmak uçlarını daha az etkilerler. Eritemli inflamatuvar halo ile çevrili nasırlar gibi görünürler. Döküler siğil, nasır, hiperkeratotik ekzema, tinea yada sekonder sifilizi taklit edebilir. Histolojik bulgular klasik LRP ile aynıdır (35). Palmoplantar LRP erozif ulseratif tip olarak da görülebilir (1). Sağaltıma oldukça dirençlidir (3).

#### Liken ruber planusun özel formları - likenoid ilaç erupsiyonları:

\*İlacın uyardığı liken ruber planus: Likenoid ilaç erupsiyonu (LİE), LRP'a benzeyen bir grup deri reaksiyonunu ifade eder (36). Belli kimyasalların inhalasyonu, teması veya oral olarak alınmasıyla ortaya çıkabilir (1). LİE'ü yerelleşik ve generalize papulalar, plaklar ve deskuamasyonla klasik LRP için tipik veya atipik olabilir. Postinflamatuvar hiperpigmentasyon ve alopesi ile kendini gösterir, klasik Wickham striaları görülmez. Erupsiyonlar klasik LRP'ta görülen fleksural yayılımın tersine genellikle gövde ve ekstremitelerde simetrik olarak görülür. Fotoyayılım paternine sıkça rastlanır ve genellikle birkaç ilaç tarafından uyarılır. Mukoza tutulumu daha seyrek ve sıklıkla spesifik ilaç ve kimyasallarla ilişkilidir (1). LİE'nun gelişiminde 1 aydan 1 yıla kadar değişen bir latent periyod vardır ve bu süre dozun çokluğuna, konak yanıtına, önceki maruz kalıma ve birlikte ilaç kullanımına bağlıdır. Çoğu 3-4 ayda kaybolur. Altına bağlı gelişen LİE'nda dökülerin kaybolması ilacın bırakılmasından 2 yıl sonrasına kadar sürebilir. Birçok sorumlu ilaç için erüpsiyonun ciddiyeti ve yayılımı klerens oranını etkiler. LİE bazen intermitant olarak tekrar edebilir (1). Likenoid kontakt ekzema, renkli film geliştiriciler, dental restorasyon materyalleri, civa, gümüş, altın gibi metaller ve aminoglikozidlerle temas sonucu oluşabilir (36). Oral LİE'ları, altın en sık metal duyarlandırıcı olmasına rağmen, civanın neden olduğu amalgamla ilişkili görülmüştür (1). İlacın uyardığı LRP'ta daha fazla ekzematizasyon, skuam ve hiperpigmentasyona eğilim vardır. Wickham striaları genellikle yoktur. Gövde ve ekstremitelerde simetrik erupsiyona neden olur ve oral mukoza tutulumu daha azdır (37,38). LİE oluşumunda suçlanan ilk ilaç arseniktir. LRP ise NSAİİ'lar, ACE inhibitörleri, antimalaryaller, beta blokerler, altın, lityum, metildopa, penisilamin ve sülfanilüre gibi birçok ilaç ile ilişkili bulunmuştur (39). 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada naproksen kullanımının özellikle eruptif form'u önemli derecede uyardığı gözlenmiştir (40).

LRP ve LİE'larını uyaran ajanlar:

-Yaygın uyaranlar: Penisilamin, spironolakton, furosemid, tiazid diüretikleri, antimalaryaller, beta blokerler, altın tuzları.

-Daha az yaygın olanlar: ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, sülfonilüre, NSAİİ'lar, ketakanazol, tetrasiklin, sülfasalazin, karbamazepin, lityum, antitüberkülozlar, metil dopa, ağır metaller.

-Kontakt yolla LRP'u uyaranlar: Diş restorasyon materyalleri, renkli film geliştiricileri, altın, nikel.

-Fotoyayılımla LİE'nu uyaranlar: 5 fluorourasil, karbamazepin, klorpromazin, etambutol, kinin, kinidin, tetrasiklin, tiazid, furasemid.

-Oral LRP ve LİE'larını uyaranlar: Allopurinol, ACE inhibitörleri, diş restorasyon materyalleri, altın tuzları, ketakanazol, NSAİİ'lar, penisilamin, sülfaniüre (1).

\*Liken ruber planus-lupus eritematozus binişme sindromu: Nadir bir varyanttır. Döküler LRP ve lupus eritematozus özelliklerini taşırlar. Mor kırmızıdan, mavi mora değişen renklere telengiektazili ve hipopigmentasyonlu atrofik plaklar ve çok az skuam ile karakterizedir. Geçici bullalar gelişebilir. LRP'un klasik döküleri görülmez. Fotosensitivite, kaşıntı ve follikular tıkaç da sık görülmez. Döküler herhangi bir yerde gelişebilir ancak ekstremitelerde çok yaygındır. Bu binişme sindromlu hastaların bazıları sistemik lupus eritematozusa ilerleyebilir. Laboratuvar değerlendirmede antinükleer antikörlerde zayıf bir pozitiflik ortaya çıkabilir. Bu varyant uzamış süre ve sağaltıma yanıtızlıkla karakterizedir. Histolojik olarak aynı biyopside LRP için tipik likenoid reaksiyon ve lupus eritematozus özellikleri görülür (41). Direkt immunflorasanda LRP'ta olduğu gibi dermoepidermal bileşkede yada intraepidermal olarak IgG, IgM ve C3 ile boyanmış sitoid cisimler vardır. IgM ve C3'ün, lupusda görülen fakat LRP'ta görülmeyen, lineerden granulara depolanması gözlenmiştir. Bazal membranda fibrinojenin kaba depolanması LRP'a özgüdür ve bazen bulunur (41).

\*Liken ruber planus pemfigoides (LRPP): LRP döküleri üzerinde gergin kabarcıkların gelişmesi yada vezikularların de novo olarak etkilenmemiş ciltte oluşmasıyla karakterizedir. Yoğun likenoid inflamasyon ve bazal keratinositlerde artmış likefaksiyon dejenerasyonunun bir sonucu olarak uzun süren LRP dökülerinin üzerinde gelişen kabarcıklarla karakterize bulloz LRP'tan ayırmak önem taşır. Bu

varyantın etyolojisi açık değildir. Limfositler tarafından oluşturulan bazal keratinosit hasarının saklı antigenik determinantları ortaya çıkarabileceği ve bunun da autoantikor oluşumuna yol açacağı ve bulloz döküleri uyurabileceği tasarlanmıştır. Histolojik bulgular LRP'unkilere benzer. Direkt immunfloresanda dermoepidermal bileşkede IgG ve C3'ün lineer depolanması gözlenmiştir. Hastalardan alınan serumlar NaCl-split insan derisinin epidermal bölgesiyle reaksiyon vermiştir. Dolaşan IgG autoantikoru bazal membranda bulunan 180 kd pemfigoid antijeninin mayor nonkollogen ekstraselüler parçası (NC16A) ile reaksiyona girerler. İleri haritalamalar LRPP serumunun NC16A'nın 46-59 arası aminoasitleri ile etkileşime girdiğini ve bu protein segmentinin daha önce pemfigoid serumlarıyla reaksiyon vermediğini göstermiştir (42).

\*Graft versus host sayrılığının likenoid reaksiyonu: Kronik graft versus host sayrılığı (GVHS), transplanttan 100 gün sonra olan, klinik ve histolojik olarak LRP'tan ayırt edilemeyen likenoid erüpsiyon olarak görülebilir. Likenoid GVHS kalça, uyluk, ayak tabanı ve avuç içlerini tutar. Oral mukozada kserostomi ve oral ulserasyonlar nadiren görülebilir. CD3 (+) T limfositler, LRP'ta oral GVHS'nin likenoid reaksiyonundakinden daha fazla miktarda görülürken, histolojik olarak LRP ve oral GVHS'nin bulguları benzerdir (43). 2 antiteyi karşılaştıran bir çalışmada, doğal öldürücü hücrelerin, leu-8 (+) T hücrelerinin, CD-25 (+) limfositlerin miktarı ve CD4/CD8 oranı farklı bulunmamıştır. İki durumda da langerhans hücreleri sıklıkla artmıştır (1).

\*Likenoid keratozis: Likenoid keratoz ekstremitelelerin güneş gören yerlerinde kahverengi-kırmızı skuamlı makulopapulalar olarak görülür. Histolojik bulgularda LRP özelliklerine ek olarak fokal parakeratozis bulguları da görülür. Sıklıkla solar lentigo, seboreik keratoz ve aktinik keratozla birlikte bulunur (44).

## **İLİŞKİLİ BULGULAR**

LRP autoimmun kronik aktif hepatit, primer bilier siroz ve postviral kronik aktif hepatit gibi karaciğer sayrılıklarıyla artmış sıklıkta birlikte görülmektedir (45). Primer bilier sirozla ilişkisi LRP ekzaserbasyonlarına neden olan bir ilaç olan D penisilamin sağaltımı önemsenmeden araştırılmıştır (1). LRP gelişiminde infeksiyonun rolü yıllar içinde giderek artmıştır. LRP'un sifiliz, HSV2, HIV, amebiyazis ve kronik mesane

infeksiyonları ile ilişkisi rapor edilmiştir (2). Uyarılan LRP'ta HCV vurgulanmıştır (15). LRP'lu güney Avrupalı hastaların arasında %16-29 gibi değişen prevalansda HCV saptanmıştır (46,47). Diğer bir taraftan kuzey Avrupa ve Amerikadan gelen çalışmalar herhangi bir bağlantıyı desteklememektedir (48,49). Sayrılık duyarlılığını kontrol eden genetik faktörler ve belli coğrafik alanlardaki belli HCV genotipleri bu sonuçları önemli bir şekilde etkilemektedir (1). LRP'lu hastalarda HCV infeksiyon oranı Japonya ve İtalyada yüksek, İngiltere ve Almanyada düşük bulunmuştur. HCV infeksiyonundaki bölgesel farklılıklar Oral LRP hastalarındaki HCV infeksiyonunun prevalansını etkileyebilir (50). Son zamanlarda hepatit B aşılamasından sonra LRP benzeri erüpsiyonlar rapor edilmiştir (51). LRP'u diabetes mellitus, autoimmun sayrılıklar yada iç organ malignitelerine bağlayan hiçbir kanıt yoktur. LRP'un bir histolojik görünümü olan ciddi stomatit ve gingivitli olgular iç organ maligniteleriyle ilişkilidir ve paraneoplastik pemfiguslu olgulara benzeyebilirler. Bu durumda bulguların patolojik spektrumu ve hedef organ tutulumu geniştir ve likenoid ekzemadan frank akantolizisine kadar değişebilir, bu da paraneoplastik autoimmun multiorgan sendrom olarak ifade edilir (52).

### **LİKEN RUBER PLANUS VE MALİGN DÖNÜŞÜM**

Önceleri LRP'un kalıtsal olarak malignite potansiyeli barındırıp barındırmadığına dair büyük bir tartışma mevcutken (53), günümüzde malign dönüşüm riskinin oldukça az olduğuna inanılmaktadır. Eroziv yada atrofik tiplerde, sigara kullanımında, uzun süren sayrılıkta oral kanser gelişme olasılığı artmaktadır. Genel olarak oral LRP'lu hastaların %0,5-5'inde spinalyoma gelişebileceği kabul edilmektedir. Bu olguların çoğunluğu in situ karsinoma yada mikroinvaziv paterndedir. Malign dönüşümün en sık olduğu yer dildir. Takiben bukkal mukoza, gingiva ve dudaklar gelir. Klinik olarak indure, iyileşmeyen ulserasyonlar yada keratotik yüzeyle ekzofitik dökümler olguların çoğunda görülür. Kırmızı atrofik plaklar da görülebilir ve sıklıkla in situ spinalyoma ile koreledir. İlerlemiş olgularda nodal metastazlar ve nadiren de ölüm görülebilir (53). Sadece deri döküntüsü mevcut olan LRP'ta deri malignitesi gelişme riski çok azdır. Eğer spinalyoma gelişmişse hastanın öyküsünde arsenik veya x-ray maruziyeti araştırılmalıdır (1).

## LABORATUVAR BULGULARI

LRP'ta spesifik laboratuvar anormallikleri görülmemektedir. Beyaz küre ve limfositler düşebilir. Bu sitokin aktivasyonuna ve hücrelerin deri yada diğer doku komportmanlarına bölgesel hareketi ile ilişkili olabilir (1). Yama testleri oral yada deri tutulumlu LRP'lu hastalarda çoğunlukla pozitif sonuç verir (13). Hastaların yarısında civa ve altına karşı duyarlılık oluşur. Diğer yaygın duyarlandırııcılar arasında kromat, tatlandırıcılar, akrilat ve timerosal bulunmaktadır (30,31).

## PATOLOJİ

LRP'taki iki patolojik bulgu bazal epidermal keratinosit hasarı ve likenoid bölgede limfositik reaksiyondur. Epidermal değişiklikler hiperkeratoz, kama şekilli hipergranüloz alanları ve rete çizgilerinde uzamayı içermektedir. Multipl apoptotik hücreler yada kolloid hyalin (civatte) cisimcikleri dermoepidermal bileşkede görülmektedir. Eozinofilik kolloid cisimler papiller dermiste görülmektedir. Bunlar PAS pozitifdir ve 20 mikrometre çapındadır. Bant benzeri limfositik infiltrat papiller dermiste görülür ve epidermise birleşiktir. Çok fazla histiyosit ve birkaç plazma hücresi görülmektedir. Plazma hücreleri daha çok mukoza örneklerinde görülür. LİE'lerinde birkaç eozinofil görülebilir. Melanin pigmentasyonu değişen şekillerde görülebilir ve daha çok yaşlılarda, iyileşen lezyonlarda ve koyu renkli deride görülür. Epidermin küçük yarıklarla ayrılması (max-joseph yarık formasyonu) nadiren görülür (1). Direkt immunfloresan IgM ile nadiren de IgG ve IgA ile boyanan dermoepidermal bileşkede çok fazla sayıda apoptotik hücre gösterir. Fibrinojenin dermoepidermal bileşkede kaba birikimi LRP için karakteristiktir. İmmunositokimyasal çalışmalar infiltrattaki hücrelerin çoğunluğunun T limfositler ve aralara dağılmış B limfositlerden oluştuğunu gösterir. Özellikle erken aktif dökülerde histiositlerin, dendritik hücrelerin ve langerhans hücrelerinin artmış dansitesi de görülebilir (1). LİE'lerinde bol plazma hücreleri ve eozinofillerin varlığı, fokal keratoz ve hipogranüloz, stratum korneumda artmış sitoid cisimlerin varlığı görülmektedir. Bu bulgular LRP'ta gözlenmemektedir. Ayrıca LİE'lerinde limfositik infiltrasyon daha az yoğundur ve klasik LRP'ta olduğu gibi bant şeklinde değildir (1). LRP'lu hastalarda direkt immunfloresan çalışmaları sitoid cisimlerde ve dermoepidermal bileşkede depolanma göstermektedir. 72 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dermoepidermal bileşkede en yaygın depolanmanın fibrin (%100) olduğu, sitoid cisimlerde ise en yaygın depolanmanın Ig M (%93) olduğu saptanmıştır (54).

## **AYIRICI TANI**

### **Konfigürasyon ve dökütsel yapıya göre ayırıcı tanı**

-Klasik LRP: Psoriyazis, ilaç erüpsiyonu ve liken simpleks kronikus'dan ayırt edilmelidir.

-Annular LRP: Granuloma annulare ve tinea'dan ayırt edilmelidir.

-Lineer LRP: Nevus unius lateralis, liken striatus ve lineer epidermal nevus'dan ayırt edilmelidir.

-Hipertrofik LRP: Liken simpleks kronikus, prurigo nodularis, likenoid deri amiloidozu ve kaposi sarkomu'ndan ayırt edilmelidir.

-Atrofik LRP: Liken sklerosus'dan ayırt edilmelidir.

-Folikuler LRP: Liken nitidus ve liken spinulosus'dan ayırt edilmelidir.

-Childhood LRP: Liken nitidus, liken striatus, pitriazis likenoides ve childhoodun papular akrodermatiti'nden ayırt edilmelidir (1).

### **Bölgelere göre ayırıcı tanı**

-Tırnak tutulumu: Psoriyazis, onikomikoz ve alopesi areata'dan ayırt edilmelidir.

-Genital bölge tutulumu: Psoriyazis ve seboreik ekzema'dan ayırt edilmelidir.

-Avuç içi ve ayak tabanlarının tutulumu: Sekonder sifiliz'den ayırt edilmelidir.

-Liken planopilaris: Sikatrisyel alopesi, lupus eritematozus, inflamatuvar follikulit, alopesi areata, sikatrisyel pemfigoid ve keratosis follikularis spinulosa dekalvans'dan ayırt edilmelidir.

-Mukoza tutulumu: Paraneoplastik pemfigus, kandidiyazis, lupus eritematozus, lökokeratozis ve sekonder sifiliz'den ayırt edilmelidir (1).

## **KLİNİK GİDİŞ ve PROGNOZ**

LRP tipik olarak 1-2 yıl süren ancak bazen kronikleşip yıllarca relapslarla da gidebilen bir sayrılıktır. Süre lezyonların morfolojisine, tutulum bölgesine ve yaygınlığına göre değişmektedir. Generalize erüpsiyonlar hızlı bir seyir izlemeye eğilimlidir ve sınırlı deri tutulumundan daha hızlı spontan iyileşme gösterir. Liken planopilaris kronik ve sıklıkla progresif seyreder. Follikular inflamasyon ve yıkımdan sonra yeniden saç çıkma ihtimali çok düşüktür (26). Hipertrofik LRP tipik olarak uzamış ve remisyonuz bir seyre sahiptir (2). Spontan regresyon oral LRP için de nadir bir özelliktir. Oral LRP'un ortalama süresi 5 yıldır. Retikular varyant, spontan

olarak iyileşmeyen erozif tipe göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Sayrılığın süresi kısıdan uzuna doğru genellikle şu şekildedir. 1) generalize tutulum 2) deri tutulumu 3) deri ve mukoza tutulumu 4) mukoza tutulumu 5) hipertrofik LRP ve liken planopilaris. Relapslar %15-20 olguda görülebilir. Rekürrensler generalize tipte siktir ve genellikle kısa sürelidir (1). Persistan oral mukoza lezyonları uzun sürede %1'den az olguda spinyoma geliştirebilir (55).

## **SAĞALTIM**

LRP'a yaklaşım hem klinisyen hem de hasta için mücadele gerektiren ve cesaret kıran bir süreçtir. LRP minimal semptomlarla ilişkili olabilir veya belirgin rahatsızlık ve fonksiyon kaybına yol açabilir. Bu nedenle sağaltım seçenekleri yan etkileri ve faydaları açısından değerlendirilmeli ve sayrılığın yaygınlığına ve ciddiyetine göre ayarlanmalıdır. Alevlenmelere yol açan ilaçlardan kaçınılması, gerekmedikçe kullanılmaması, deri ve mukozalara travmanın en aza indirilmesi rutin olarak önerilmelidir (1). Oral (56-66) ve deri (67-80) tutulumunun sağaltımı için çok çeşitli ilaçlar önerilebilir. Bunların çoğu küçük hasta serilerinden yada anekdotlardan ibarettir.

### **Oral mukoza tutulumunun sağaltımı**

Oral LRP için iyi bir oral hijyen ve düzenli profesyonel diş bakımı gereklidir. Oral likenoid reaksiyonlu hastalara amalgam yada altın karışık materyallerle dental restorasyonlar sıklıkla faydalıdır. Metal yada diğer kontakt duyarlandırıcılarla temas halinde olan bukkal mukozadaki kronik döküler bu yeni yerine koymadan sonra hızla iyileşir (30,31), nadiren oral dökülere uzak alanlardaki döküler de metal restorasyonların çıkarılmasından sonra iyileşebilir. Gingival döküler daha az yanıt verir. Çıkarma ve yeniden restorasyona gitme kararı sıklıkla zordur ve genellikle sayrılığın şiddetine, kronikliğine, tutulumun metal/protez nedeniyle olduğunun yama testiyle kanıtlanmasına ve hastanın asabiyet düzeyine bağlıdır (1).

1) Topikal kortikosteroidler: Mukozal LRP'ta ilk tercihtir (58). Orabaz gibi mukozalara yapışan maddeler koruma sağlayabilir, kortikosteroidlerle doku temasını uzatabilir ve erozif dökülerden kaynaklanan rahatsızlığı azaltır. Adeziv bir jel yada bazda bulunan fluosinonid, orabaz formunda %0,1'lik fluosinolon asetonid ve % 0,05'lik klobetazol propionat iyi sonuçlar vermiştir. Günde 4-6 kez uygulanması önerilmektedir. Sağaltım oral kandidiyazis ile sık enfeksiyona bağlı komplike olabilir.



Klorheksidin glukonat ağız yıkamaları ve topikal antikandidal ilaçlar sağaltım boyunca önerilir (1). Çiğnemedede ve yemede zorluk çeken hastalarda topikal anestezipler simptomatik fayda sağlar. Kortikosteroidlerin vaginal ve rektal supozituarları bu bölgelerdeki mukozal tutulum için faydalıdır (1). Kortikosteroidler intralezyonel enjeksiyon şeklinde de uygulanabilirler. Triamsinolon asetonid 40mg/ml yada daha seyreltilmiş dozlarda etkili ve güvenlidir (81).

2) Sistemik kortikosteroidler: Erozif oral ve vulvovaginal LRP'ta etki sağlar. Tek başına yada topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Günlük dozu 30-80 mg arasında değişir, 3-6 haftada doz azaltılarak devam edilir. Doz azaltımından sonra veya ilacı kesme durumunda relapslar sıktır. Özofagial tutulumda yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Oral kandidiyazis sık rastlanan bir komplikasyondur (1).

3) Retinoidler: Topikal retinoik asid (tretinoin jel) erozif ve plak benzeri oral dökülerde faydalı olmuştur. İrritasyon önemli bir yan etkisidir. İso tretinoin jel özellikle erozif olmayan oral dökülerde etkilidir. İyileşme 2 aydan sonra görülmüştür, ama rekürrensler sağaltımın kesilmesinden sonra sıktır (82). Topikal retinoidler sıklıkla topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılırlar. Klinik çalışmalarla kanıtlanmasa da, bu etkinliği artırıp yan etkileri azaltabilir (1). 75 mg/gün (0,6-0,1 mg/kg/gün) dozunda etretinat erozif oral LRP'ta kullanılmıştır ve hastaların çoğunluğunda önemli düzelme görülmüştür. Sağaltımın kesilmesinden sonra relapslar sıktır (59). 30 mg/gün dozunda 8 haftalık asitretin sağaltımıyla hastaların 2/3'ü belirgin iyileşme yada remisyon göstermiştir (60). Oral tretinoin yada isotretinoinin etkinliğine dair hiçbir sonuç verisi yoktur (1).

4) Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus: Topikal siklosporinin 100 mg/ml olacak şekilde 5 ml günde 3 kez uygulanması oral LRP için faydalı görülmüştür. Ağız yıkama veya elle bölgesel masaj yaparak uygulama yapılabilir. Topikal siklosporin gargaraları özellikle şiddetli erozif formda etkilidir (61). Ancak topikal kortikosteroid sağaltımı daha etkili görünmektedir. Topikal siklosporinin birkaç olguda etkisinin az görülmesi (62), fiyatının yüksek olması ve ticari preparat sayısının az olması kullanımını sınırlamaktadır. Takrolimus ve pimekrolimus gibi alternatif immunsupresif ajanların ulaşılabilirliği topikal siklosporinin yerini almıştır (83-85). Takrolimus T hücre aktivasyonunu suprese eden immunsupresif makrolid ailesinin bir üyesidir ve minimal yan etki ile ağrı ve yanmada hızlı iyileşme sağlar, erozif mukozal sayrılıkta etkilidir (63). Sistemik siklosporin 3-10 mg/kg/gün dozlarında ciddi ulseratif sayrılıkta kullanılabilir (1).

5) Diğerleri: Polyen grubu antifungal etkili bir ilaç olan griseofulvinin etkisi net değildir. Flukanozol, itrakanozol gibi daha yeni antifungaller kandida gelişimi varlığında özellikle sistemik kortikosteroidlerle birlikte oral LRP'ta faydalı olabilir (1). Hidroksiklorakin 200-400 mg/gün dozunda 6 ay boyunca kullanılmalıdır ancak dikkatli olunmalıdır çünkü antimalaryaller LRP'un olası uyarıcılarıdır (64). Talidomid diğer sağaltımlara dirençli olgulara saklanmalıdır. 50mg/gün dozunda başlanmalıdır ve 200 mg/gün dozuna yavaş yavaş çıkılmalıdır (65). Dapsone 100-200 mg/gün dozunda kullanılabilir. Deri tutulumu yada oral tutulumda hastaların 2/3'ünde faydalı olduğu kanıtlanmıştır (1). Ekstrakorporeal fotokemoterapi 3 hafta boyunca haftada 2 kez ve daha sonra sonuçlara göre azaltılarak kullanılır (66). Diğer deneysel sağaltımlar efilizumab (86), alefacept (87), düşük doz excimer 308-nm lazer (88) ve fotodinamik sağaltımı (89) içermektedir. Azotioprin, siklofosamid ve mikofenolat mofetil oral tutulumda faydalı bulunmuştur ancak randomize kontrollü çalışmalar eksiktir (1). (Tablo 1)

Oral mukoza tutulumunun sağaltımı	Topikal	Fiziksel	Sistemik
1. basamak	*Topikal steroidler (günlük 4-6 kez) *lidokain (prn) *lezyon içine steroid (5-40 mg/ml) *tretinoin veya isotretinoin jel (günde 2 kez) *takrolimus veya pimekrolimus (günde 1-4 kez)		*Sistemik steroidler (30-80 mg/gün) *etretinat (75 mg/gün) *asitretin (30 mg/gün). *isotretinoin (20-40 mg/gün)
2. basamak	*siklosporin ile ağız yıkama (günde 2-4 kez)	*ekstrakorporeal fotokemoterapi (a) *fotodinamik terapi (a)	*siklosporin (3-10 mg/kg/gün) *griseofulvin (200-400 mg/gün) *hidroksiklorakin (50-200 mg/gün) *talidomid *azotioprin, siklofosamid, mikofenolat mofetil

(a): deneysel.

**Tablo 1:** Oral mukoza tutulumunun sağaltımı (1)

## Deri tutulumunun sağaltımı

1) Topikal kortikosteroidler: Deri tutulumunun sağaltımında çok çeşitli topikal ve sistemik sağaltıma ulaşılabilir. Bu seçeneklerin genişliği sayrılığın değişken yanıtına, simptomatolojisine ve kronikliğine bağlıdır. Topikal kortikosteroidler sınırlı deri tutulumunda kullanılırlar. Oklüzyonlu veya oklüzionsuz potent topikal kortikosteroidler faydalıdır (1). İntralezyonel triamsinolon asetonid de 5-10 mg/ml dozlarında etkilidir. Hipertrofik LRP için 10-20 mg/ml gibi yüksek dozlarda intralezyonel kortikosteroid gerekebilir. Atrofi ve lokalize hipopigmentasyonun gözlenmesi açısından düzenli ve yakın takip önemlidir (1).

2) Sistemik kortikosteroidler: 30-80 mg/gün dozlarında 4-6 hafta kullanılıp, daha sonra 4-6 hafta da doz azaltılarak devam edildiğinde faydalı ve etkilidir. Diğer bir uygulama 3-5 hafta 5-10 mg/gün prednizon kullanımını içerir. Simptomlar sıklıkla yatışır. Yine de sağaltımın sonlanmasından sonra relaps görülme oranı bilinmemektedir. Liken planopilarisde potent topikal kortikosteroidlerle birlikte 30-40 mg/gün dozunda sistemik kortikosteroidlerin 3 ay kullanım faydalı olduğu grlmştr, yine de relapslar ilacı kestikten sonra oluşmuştur. Uzun süre sistemik yada intralezyonel kortikosteroid kullanımı çoğu olguda komplikasyonlar nedeniyle dikkat gerektirmektedir (1).

3) Retinoidler: Sistemik retinoidler antiinflamatuvar etkileri ile LRP sağaltımında kullanılırlar. Asitretinin 30 mg/gün 8 hafta kullanımı sonunda remisyon ve belirgin iyileşme elde edilmiştir (60). Sistemik tretinoinin 10-30 mg/gün kullanımıyla belirgin iyileşme ve hafif yan etkiler gözlenmiştir (67). Etretnatın 10-20 mg/gün 4-6 aylık kullanımı sonunda tam remisyon sağlamıştır. Hızlı yanıt 75 mg/gün etretinat dozunda not edilmiştir (68), fakat retinoidlerin yan etkileri doza bağımlıdır ve yüksek doz terapötik rejimlerin kullanımını sınırlamaktadır (1).

4) İmmüsupresif ajanlar: İnatçı LRP'ta sistemik siklosporin başarıyla kullanılmaktadır (71). Doz aralığı 3-10 mg/kg/gün arasında değişmektedir. Kaşıntı 1-2 haftadan sonra kaybolur. Kızarıklılığın kaybolması 4-6 haftayı bulur. Düşük dozlar (1-2,5 mg/kg/gün) remisyonun sağlanması için olasılıkla yeterlidir. Renal fonksiyon üzerine yan etkiler, hipertansiyon gelişimi ve diğer önemli yan etkiler, özellikle ilacı bıraktıktan sonra olan remisyonlar bu ilacın kullanımını ciddi olgularla sınırlar (72). Azotioprin inatçı, generalize LRP'ta ve LRPP'te faydalıdır (73). 1500 mg mikofenolat mofetilin günde 2 kez kullanımı ile de benzer sonuçlar grlmştr (74).

5) Diğer sağaltımlar: Antimalaryaller, özellikle 200-400 mg/gün dozunda hidroklorakinin aktinik LRP'ta kısmen faydalı olduğu rapor edilmiştir (75). IFN-alfa 2b iyileşmekte olan LRP sağaltımında kullanılmış ancak bu biyolojik yanıt düzenleyici sayrılığın gelişim yada ekzaserbasyon dönemlerinde de önerilmektedir (76). Diğer sağaltımlara yanıtız LRP'ta talidomid kullanılabilir (77). Generalize LRP'ta sistemik metranidazolun 500 mg günde 2 kez 1-2 ay kullanımı olguların çoğunda döküleri yok etmektedir (78). Pemfigoidde tetrasiklin veya doksisisiklinin nikotinamid ile kombine edilmesi faydalı olduğu gibi LRPP'te de faydalı olduğu görülmüştür (79). Düşük molekül ağırlıklı heparin düşük dozlarda limfoid antiproliferatif ve immunomodülatör etkilere sahiptir (80,90). Haftalık 3 mg dozda heparin enjeksiyonları kaşıntı ve sayrılığın aktivitesi üzerinde önemli düzelmeye neden olur. 4-6 heparin enjeksiyonu 4-10 haftada dökülerin tam regresyonunu uyarır (1). Ayaktaki ulseratif, diğer sağaltımlara dirençli LRP deri greftlemesine yanıt verebilir. Siklofosamid, metotreksat ve fenitoinin faydalı olduğu rapor edilmiştir ancak daha az toksik ilaçlara dirençli olan hastalara saklanmalıdır (1). Griseofulvin ve izoniazid de kullanılabilir. Antihistaminikler kaşıntı için önerilir ancak sıklıkla memnun edici değildirler (3). Yapılan bir çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparin (enoxaparin) haftada 1 kez 3 mg subkutan 6-10 enjeksiyon şeklinde (maksimum 13 inj.) uygulanmıştır. 18 hastadan 11'inde (%61) tam düzelme, 2'sinde (%11) belirgin düzelme gözlenmiştir. Özellikle generalize deri tutulumunda ve oral tutulumun retiküler formunda en iyi yanıt, saçlı deri tutulumunda ise zayıf yanıt alındığı gözlenmiştir (80). Başka bir çalışmada düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımıyla herhangi bir yan etki olmadan 24 hastanın 20'sinin (%83) deri ve oral tutulumunda hızlı bir düzelme gözlenmesi, DMAH kullanımının etkin ve güvenli olabileceğini göstermektedir (90).

6) Fotokemoterapi: Psoralen ve UV-A (PUVA) fotokemoterapisi generalize deri tutulumunda genellikle başarılıdır. Sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanımı yanıtı hızlandırır. 150 litre suya eklenen 50 mg trioksalen ile banyodan 10 dk sonra UV-A verilmesi ile de iyi sonuçlar alınmıştır (69). Rekürrens gözlenmiştir. Uzamış LRP'ta UV-A1 de faydalı olabilir (91). 145 LRP'lu hasta üzerinde yapılan en geniş PUVA sağaltımı çalışmasında PUVA ile sağaltılan hastaların 1-4 yıllık izleminde 6 hastada generalize rekürrens (%4,1), 32 hastada lokal rekürrens (%22) gözlenmiştir (92).

7) Fototerapi: Generalize deri tutulumunun sağaltımında darband UV-B de faydalıdır (70,93), (70). Yapılan bir çalışmada PUVA ve darband UV-B sağaltımları karşılaştırıldığında, başlangıçta PUVA sağaltımı daha iyi bir klinik yanıtı sebep

olmasına rağmen, uzun dönem takipte hem PUVA hem de darband UV-B'nin etkinlikleri arasında önemli istatistiksel bir fark saptanmamıştır (94). Darband UV-B ile yapılan çalışmalarda % 55 hastada (70), % 80 hastada (93), ve % 100 hastada (95) tam iyileşme şeklinde yanıtlar alınmıştır. 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 7 hastaya genişband UV-B, 43 hastaya darband UV-B uygulanmıştır. Ortalama 10.9 hafta sonra hastaların % 70'inde tam yanıt elde edilmiştir. UV-B'nin deri tutulumu ile giden LRP'ta güvenli ve etkili bir sağaltım yöntemi olduğu belirtilmiştir. Dökülerin tümünün silinmesi ve kaşıntının tam geçmesi tam yanıt, % 50 üzeri dökü geçmesi ve hafif kaşıntı olması kısmi yanıt, % 50 altı dökü geçmesi ve kaşıntının devam etmesi yanıtızsız şeklinde değerlendirilmiştir (96). 23 LRP'lu çocuk olgu üzerinde yapılan bir çalışmada eruptif tip LRP'u olan 3 hastada UV-B sağaltımı kullanılmış, etkin ve güvenli bulunduğu bildirilmiştir. Haftada 3 kez olmak üzere 4-6 hafta uygulanan sağaltım sonucunda 1 hastada 4 hafta sonrasında tam yanıt, 2 hastada da 6 hafta sonrasında tam yanıt alındığı ve dökülerin postinflamatuvar hiperpigmentasyon bırakarak gerilediği belirtilmiştir (97). UV-B'nin LRP'u tam olarak nasıl etkilediği hala bilinmemektedir ancak UV-B'nin antigen sunumunu inhibe ettiği, immunsupresif sitokinlerin salınımını uyardığı ve supresör subtip limfositlerin üretimini uyardığı iyi bilinmektedir (98). (Tablo 2).

Deri tutulumunun sağaltımı	Topikal	Fiziksel	Sistemik
1. basamak	*topikal steroidler (1-2/gün) *intralezyonel steroid (5-20 mg/ml) *takrolimus / pimekrolimus	*PUVA	*sistemik steroidler (30-80 mg/gün) *etretinat (10-75 mg/gün) *asitretin (30 mg/gün) *isotretinoin (20-40 mg/gün)
2. basamak			*siklosporin (3-10 mg/kg/gün) *dapson (200 mg/gün) *hidroksiklorakin (200-400 mg/gün) *azotioprin, mikofenolat mofetil (1500 mg bid)
Özel formlar için			*doksisisiklin, tetrasiklin ve nikotinamid (LRPP) *interferon alfa 2b (generalize tutulum) *metranidazol (generalize tutulum) *siklofosfamid (refrakter LRP) *metotreksat (refrakter LRP)

**Tablo 2:** Deri tutulumunun sağaltımı (1)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma darband UV-B'nin LRP üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amacıyla Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma için polikliniğe başvuran hastalar arasından seçilmiş %5 ve üzeri deri tutulumu olan 10 "lichen ruber planus" lu olgu dahil edilmiştir. Hastalara haftada üç kez olmak üzere darband UV-B sağaltımı uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların LRP dışında önemli bir dermatolojik ve sistemik sayırlığı bulunmamaktadır. Ayrıca hastaların son 15 gün içinde LRP'a yönelik sistemik ve topikal sağaltım görmemiş olmalarına dikkat edilmiştir.

Sağaltıma başlamadan önce hastaların rutin biyokimya, hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, ürogram, hepatit belirteçleri ve antinükleer antikor (ANA) tetkikleri yapılmıştır. Olguların fotosensitif bir ilaç kullanmıyor olmalarına dikkat edilmiştir. Olguların tümünde klinik olarak tanı konduktan sonra alınan deri biyopsileri ile tanı histopatolojik olarak da doğrulanmıştır.

Hastaların sağaltım öncesi ve süresince klinik olarak değerlendirilmelerinde dökülerin papular karakteri, mor livid rengi, skuamın derecesi ve kaşıntının şiddeti parametreleri kullanılmıştır (99-101). Parametreler 0-4 arasında sayısal olarak değerlendirilmiştir.

Buna göre:

0: Dökülerin papular karakterinin, mor livid renginin ve skuamının olmaması. Hasta tarafından kaşıntının olmadığı ifade edilmesi

1: Dökülerin papular karakterinin, mor livid renginin ve skuamının hafif derecede olması. Hasta tarafından kaşıntının hafif olduğunun ifade edilmesi

2: Dökülerin papular karakterinin, mor livid renginin ve skuamının orta derecede olması. Hasta tarafından kaşıntının orta şiddette olduğunun ifade edilmesi

3: Dökülerin papular karakterinin, mor livid renginin ve skuamının şiddetli derecede olması. Hasta tarafından kaşıntının şiddetli olduğunun ifade edilmesi

4: Dökülerin papular karakterinin, mor livid renginin ve skuamının çok şiddetli olması. Hasta tarafından kaşıntının çok şiddetli olduğunun ifade edilmesi.

Bu çalışmada dökülerin papular karakteri, mor livid rengi ve skuamın derecelendirilmesi kişisel gözlemlere dayanılarak yapılmıştır. Subjektif değerlendirmede kişiler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmaya ve veri farklılıklarını azaltmaya yönelik olarak saptanan değerler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dermatoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışan iki hekim tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek elde edilen sonuçların ortalaması alınarak bulunmuştur. Kaşıntının derecelendirilmesi ise hasta tarafından ifade edildiği şekilde yazılmıştır.

Çalışma başlangıcında tüm hastalar uygulanacak sağaltım konusunda bilgilendirilmiş, olası yan etkiler açısından uyarılarak yazılı onayları alınmıştır.

Sağaltım süresince tüm olgularda aylık değerlendirme ölçümleri tekrarlanmıştır.

Tüm olgulara %4 üre içeren emulsiyon sağaltımı, oral mukoza tutulumu olan hastalara triamsinalon asetonid sağaltımı başlanmıştır.

Olguların tümüne Medizintechik UV 7001K marka ışınlama kabini içinde darband UV-B haftada 3 seans uygulanmıştır. Başlangıç dozunu belirlemek için her hastada minimal eritem dozu (MED) belirlenmiştir. MED 2 cm çaplı 6 alana deri tipine göre başlanıp, gittikçe artan dozlarda darband UV-B verilerek hesaplanmıştır. Deri tipi ise bronzlaşma anamnezi ve fiziksel olarak deri pigmentasyonuna bakılarak belirlenmiştir. MED; deri tipi 1 ve 2 için 50, 100, 200, 300, 400, 500 mJ/cm<sup>2</sup>, deri tipi 3 ve 4 için 150, 200, 300, 500, 700, 900 mJ/cm<sup>2</sup> dozlarda darband UV-B uygulanarak belirlenmiştir. 24 saat sonra keskin sınırlı eritem oluşturan ilk doz MED'dur (102,103). Sağaltım dozunun belirlenmesinde kullanılan eritemin değerlendirmesi aşağıda belirtildiği şekilde yapılmıştır;

0: eritem yok

1: hafif ancak fark edilebilir eritem

2: hafif kırmızı eritem

3: ödem olmaksızın sınırları belirgin kırmızı renkli eritem

4: alev rengi canlı kırmızı eritem, ödem ve duyarlılık (104).

Başlangıç dozu MED'nun %70'i olarak belirlenmiştir. Doz artırımları haftalık takiplerde eritem yoksa %40, hafif eritem varsa %20 oranında yapılmıştır. Daha belirgin eritem oluşmuşsa doz artırılmamıştır. Hafif yanık oluşursa doz yarıya düşürülmüş, ciddi yanık oluşursa doz atlanmıştır (105). Olguların her UV-B uygulaması öncesinde nevoselluler nevusları kapatılmıştır. Hastaların kullandıkları %4 üre içeren emulsiyon sağaltımını seans sonrası kullanmalarına dikkat edilmiştir. Doz artırılırken hastalar eritem, ödem, yanık açısından dikkatlice izlenmiştir. Yan etki nedeniyle sağaltımdan çıkarılan olgu olmamıştır. Olgularda yeterli düzelme sağlandığında idame sağaltıma geçilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 10 olgunun 8'i kadın, 2'si erkek hastadır. Olguların yaşları erkeklerde 32 ve 59 olup ortalama 45.5, kadınlarda 20-73 yaşları arasında olup ortalama 51.6'dır. Hastalık süreleri erkeklerde 1,5 ay ile 9 ay olup, kadınlarda 1-22 ay arasında değişmektedir. 5 olgunun deri tipi 2, 5 olgunun ise deri tipi 3'tür. Tüm olguların eruptif tip LRP'u mevcuttur. (Tablo 1).

Hasta	Protokol	İsim	Yaş	Cinsiyet	Hastalık süresi	Klinik form
1	1130204	Z.T.	49	K	7 Ay	Eruptif
2	1134239	B.E.	31	E	9 Ay	Eruptif
3	1168578	H.B.	73	K	10 Ay	Eruptif
4	1109907	M.S.	20	K	12 Ay	Eruptif
5	1221091	M.Ç.	32	K	7 Ay	Eruptif
6	1178239	A.K.	58	K	22 Ay	Eruptif
7	71099	N.Ş.	58	K	5 Ay	Eruptif
8	140041	M.Ç.	59	E	1,5 Ay	Eruptif
9	340291	M.G.	71	K	2,5 Ay	Eruptif
10	521379	F.K.	52	K	1 Ay	Eruptif

Tablo 1: Hastaların dökümü

Sağaltım başlangıcında ve sağaltım süresince hastalar her 4 haftada 1 değerlendirilmiştir. Değerlendirilmelerinde dökülerin papular karakteri, mor livid rengi, skuamın derecesi ve kaşıntının şiddeti parametreleri kullanılmıştır. Parametreler 0-4 arasında sayısal olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 2).

Hasta	Sağaltım başlangıcı				4 hafta sonrası				8 hafta sonrası				12 hafta sonrası			
	P	R	S	K	P	R	S	K	P	R	S	K	P	R	S	K
1	4	4	3	4	3	2	3	3	2	2	2	2	1	1	0	0
2	3	3	3	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	0
3	4	4	3	3	3	3	2	1	2	2	1	0	1	1	0	0
4	3	3	2	3	3	2	2	3	2	2	2	2	1	1	1	2
5	4	4	4	4	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
6	3	3	2	3	3	3	1	3	2	2	1	2	1	1	0	1
7	3	3	2	1	3	3	1	0	2	2	1	0	1	1	0	0
8	3	3	2	4	2	2	1	3	1	1	0	1	0	0	0	0
9	3	3	2	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
10	3	3	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Tablo 2: Hastaların izlemi ( P: Papular karakter, R: Mor livid renk, S: Skuamın derecesi, K: Kaşıntının şiddeti)



Papular karakter açısından değerlendirildiğinde:

- 0. haftada elde edilen veri ortalama 3.33
- 4. haftada elde edilen veri ortalama 2.50
- 8. haftada elde edilen veri ortalama 1.60
- 12. haftada elde edilen veri ortalama 0.60 olarak saptanmıştır.

Mor livid renk açısından değerlendirildiğinde:

- 0. haftada elde edilen veri ortalama 3.30
- 4. haftada elde edilen veri ortalama 2.30
- 8. haftada elde edilen veri ortalama 1.60
- 12. haftada elde edilen veri ortalama 0.60 olarak saptanmıştır.

Skuam açısından değerlendirildiğinde:

- 0. haftada elde edilen veri ortalama 2.50
- 4. haftada elde edilen veri ortalama 1.50
- 8. haftada elde edilen veri ortalama 0.90
- 12. haftada elde edilen veri ortalama 0.20 olarak saptanmıştır.

Kaşıntı açısından değerlendirildiğinde:

- 0. haftada elde edilen veri ortalama 2.90
- 4. haftada elde edilen veri ortalama 1.70
- 8. haftada elde edilen veri ortalama 0.80
- 12. haftada elde edilen veri ortalama 0.30 olarak saptanmıştır.

Bu sonuçlar göz önüne alındığında papular karakter açısından hastaların 4'ünde (% 40) tam yanıt, mor livid renk açısından bakıldığında hastaların 4'ünde (% 40) tam yanıt, skuam açısından hastaların 8'inde (% 80) tam yanıt ve kaşıntının şiddeti açısından bakıldığında ise 8'inde (% 80) tam yanıt alındığı gözlenmiştir. Sağaltım sırasında sadece 1 hastaya (8 nolu) sağaltımın başlangıcından 6. haftaya kadar olan sürede yoğun kaşıntı yakınması nedeniyle levosetirizin tb (1x1) sağaltımı verilmiştir.

Darband UV-B uygulamasının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin sağaltım başlangıcı ve 12. hafta sonunda elde edilen değerleri istatistiksel olarak da değerlendirildi. Değerlendirme Sigmastat-Plot 50 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Papular karakter, mor livid renk, skuamın derecesi ve kaşıntının şiddeti değerlendirilerek elde edilen parametrik olmayan veriler Mann-Whitney Rank Sum

testi yardımıyla karşılaştırıldı. Tüm parametreler için sağaltım başlangıcı ve sonu arasında istatistiksel olarak olumlu ( $p < 0.001$ ) yönde anlamlı fark saptandı.

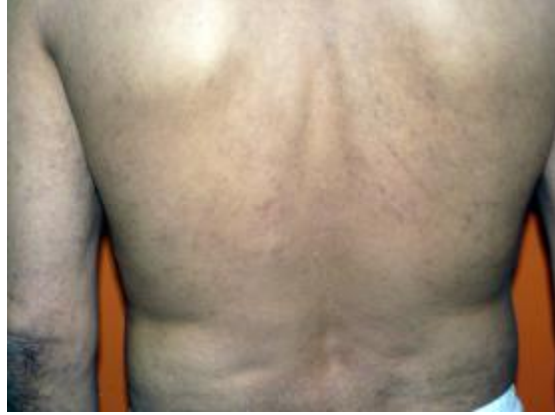
Sağaltım sırasında hastaların hiçbirinde akut bir yan etki gözlenmedi.

Hastaların MED 100-300 mJ/cm<sup>2</sup> arasında olup ortalama 240 mJ/cm<sup>2</sup>'dir. 12 hafta sonunda alınan kümülatif doz 13.14-34.50 J/cm<sup>2</sup> arasında olup, ortalama 24.78 J/cm<sup>2</sup>'dir.

**Resim 1**



Sağıaltım öncesi



Sağıaltım sonrası

**Resim 2**



Sağıaltım öncesi



Sağıaltım sonrası

**Resim 3**



Sağıaltım öncesi



Sağıaltım sonrası

## TARTIŞMA

Liken ruber planus, nadir görülen, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir sayrılık olup bazen minimal semptomlarla bazen de belirgin rahatsızlık ve fonksiyon kaybıyla görülebilir. Bu nedenle günümüzde uygulanan sağaltım seçenekleri yan etkileri ve faydaları açısından değerlendirilmelidir. Sayrılığın yaygınlığına ve ciddiyetine göre uygun sağaltım seçilmelidir. Alevlenmelere yol açan ilaçlardan kaçınılması, gerekmedikçe kullanılmaması, deri ve mukozalara travmanın en aza indirilmesi önem taşımaktadır. Bu çalışmada sağaltım uygulanan olguların hepsi provakan faktörler açısından incelenmiş ve saptanan faktörler ortadan kaldırılarak olgular çalışmaya alınmıştır.

LRP'ta en çok kullanılan sağaltım yöntemi pek çok istenmeyen yan etkisi olan topikal ve sistemik kortikosteroidlerdir. Topikal ve sistemik kortikosteroid sağaltımları sonrasında yeterli yanıt elde edilebilmesine rağmen en önemli sorun ilacın yan etkileri kadar, ilacın kesilmesi sonrasında gözlenen relapslardır. Diğer seçenekler arasında azotioprin, dapson, siklosporin, asitretin, gliseofulvin, metotreksat, siklofosamid, hidroksiklorakin, takrolimus ve interferon alfa yer almaktadır. Bunların hiçbirisi tam olarak sürekli etkili değildir ve doz düşülmeye başlanıldığında başarısız olurlar. Asitretin sağaltımı ile yapılan literatürdeki bir randomize çalışmada 8 hafta boyunca 30 mg/gün doz ile yapılan sağaltım ile 28 hastanın 18'inde iyi etki olduğu bildirilmiş ise de papular karakter devam etmektedir (106).

LRP'ta topikal ve sistemik ilaç sağaltımları yanında fotokemoterapi ve fototerapi uygulamaları da kullanılmaktadır. Fototerapi, iyonize olmayan elektromanyetik radyasyonun sağaltım amaçlı kullanımüdür. Finsen'in 1890 yılında karbon ark lambadan yayılan UV ışığının lupus vulgaris sağaltımında etkin olduğunu göstermesiyle fototerapi gündeme gelmiştir. İlk kez 1923 yılında Alderson kuvars kaplı civa buhar lambaları ile psoriyazisli olgularda remisyon elde ettiğini bildirmiştir. Daha sonraları floresan UV lambalarının geliştirilmesi ile daha kullanışlı bir UV kaynağına kavuşulmuştur (102). Yapılan çalışmalar sonucunda 311-312 nm dalga boyunda dar bir aralıkta ışık yayan Philips TL-01 cihazı geliştirilmiştir (107). Daha sonraları darband UV-B ekzema atopikum, vitiligo, polimorf ışık erupsiyonu, erken evre kutan T hücreli limfoma ve son yıllarda da LRP gibi çeşitli dermatozlarda kullanılmaya başlanmıştır.

UV ışığı derideki biyolojik moleküller tarafından absorbe edildiğinde bir dizi fotokimyasal reaksiyona neden olmaktadır. Deride, kromoforlar (DNA'daki primidin nükleotidleri ve ürokonik asit gibi) tarafından absorbe edilen UV-B, DNA'ya primidin bazlarının eklenmesine ve siklobütül primidin dimerleri gibi fotoürünlerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu fotoürünler hücrelerde EGF reseptör fotofosforilasyonu ve NF-KB transkripsiyon faktör aktivasyonuna ve sonrasında sitokin ve melanin sentezi, hasarlanmış DNA tamiri ve PG sentezi gibi biyokimyasal süreçlere neden olmaktadır. Biyokimyasal değişiklikler hücrelerde apoptoz, mitoz, diferansiyasyon ve transformasyona yol açarlar. Sonuç olarak deride akut dönemde eritem, ödem, melanogenez, hiperplazi ve vazodilatasyon; kronik dönemde ise keratozis solaris, spinalyoma, fotoyaşlanma, lentiginosis ortaya çıkar. UV-B; epidermal hücrelerde hızlanmış DNA sentezini azaltmakta, p53 geninin regülasyonunda rol oynayarak hücre siklusundaki kısalmayı geri çevirmektedir. UV-B'nin sitotoksik olduğu ve keratinositler üzerine hasar verici etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pirimidin dimer formasyonu, kontakt allergi ve geçikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarını baskılayarak sistemik immün supresyona neden olmaktadır. Bunlara ek olarak UV-B, IL-10, alfa melanosit uyarıcı hormon (IL-1 ve TNF alfa'yı inhibe eden) ve PGE2 gibi antiinflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır ve ICAM-1 ekspresyonunda azalmaya neden olur. Ayrıca epidermal langerhans hücre sayısında azalmaya, antigen sunucu hücrelerin uyarıcı kapasitelerinde azalmaya neden olarak kutan immün yanıtı da etkilemektedir (102,108,109,110). LRP'ta UV-B'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak UV-B'nin antigen sunumunu inhibe ettiği, immunsupresif sitokinlerin salınımını uyardığı ve supresör subtip limfositlerin üretimini uyardığı iyi bilinmektedir (98).

Literatürde LRP'un sağaltımı için PUVA uygulaması ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Ortonne ve arkadaşları 7 hastanın 6'sında oral PUVA uygulaması ile klinik ve histopatolojik düzelme olduğunu göstermişlerdir (111). Gonzalez ve arkadaşları benzer şekilde 10 hastada yaptığı çalışmada hastaların % 50'sinde düzelme, kalan hastaların % 30'unda % 50'den fazla düzelme bildirmiştir. Ancak 2 hastada (%20) yeniden alevlenme bildirmiştir (112). Karvonen ve Hannuksela 75 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada banyo PUVA ile % 65 hastada iyileşme olduğunu fakat 2-5 yıl içinde % 25 oranında relaps olduğunu bildirmişlerdir (113). Helander ve arkadaşları oral PUVA, banyo PUVA ve PUVA almayan olmak üzere üç grup hastayı karşılaştırmış ve banyo PUVA'da % 76, oral PUVA'da %50 cevap oranı bildirmiştir.

Geç dönemde ise (10-15 ay) PUVA almayan gruptaki iyileşme oranı PUVA alan gruptan daha yüksek (%55 ve %23) bulunmuştur (114). Literatürde en geniş PUVA çalışması olan Nartwutsch'un 145 hastalık serisinde 1-4 yıllık takipte % 4.1 generalize, %22 bölgesel rekürrens bildirilmiştir (115). Enterasan olarak Kuramoto ve Nanda PUVA sağaltımı ile LRP'un uyarıldığını bildirmişlerdir (116,117). LRP'ta PUVA yanında darband UV-B sağaltımının kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma da literatürde yer almaktadır. Wackernagel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada LRP sağaltımında PUVA ve darband UV-B karşılaştırılmış ve başlangıçta PUVA sağaltımı daha iyi bir klinik yanıtı sebep olmasına rağmen, uzun dönem takipte hem PUVA hem de darband UV-B'nin etkinlikleri arasında önemli istatistiksel bir fark saptanmamıştır (94). Bunun yanında PUVA ile ilişkili bilinen yan etkiler arasında psoralene bağlı oluşan gastrointestinal sistem rahatsızlıkları (bulantı, kusma), katarakt oluşma riski, yaş, gebelik, laktasyon gibi durumların kullanımını sınırlaması ve melanom dışı deri kanserlerinde darband UV-B sağaltımından daha fazla risk taşıması nedeniyle LRP'ta UVB kullanılması gündeme gelmiştir (103). UV-B sağaltımının bağ dokusu sayrılığı ve fotosensitivitesi olanlara, deri tumoru öyküsü olanlara, hamilelere ve emzirenlere, radyasyon öyküsü olanlara, epilepsisi olanlara, kalp yetmezliği olanlara ve 12 yaş altı çocuklara mutlak kontrendikasyon olmamakla birlikte uygulanmaması daha uygun görülmektedir (102). UV-B ile sağaltımda başlangıç dozunun belirlenmesi için deri tipi tayini ve MED testinin yapılması gerekmektedir. Deri tipi tayini yanma ve bronzlaşma hikayesine göre yapılmaktadır. Tespit edilen deri tipine uygun olarak MED testi yapılmakta ve uygun olan dozda sağaltıma başlanmaktadır (102). Bu işlem hastaya en uygun, en etkili başlangıç dozunun tespitine olanak vermektedir. Sağaltıma belirlenen MED'nun %50-70'i oranında başlanabilir ve sağaltım haftada 3-5 gün olacak şekilde devam ettirilir. Darband UV-B sağaltımında eritem yanıtına göre doz artışları % 10-20-40 oranında yapılabilen, eritem ve ödem oluşumunda eritem ve ödemin şiddetine göre doz artışı yapılmamakta veya doz yarıya düşülebilmektedir. Sağaltım döküler iyileşene kadar sürdürülmeli ve sonrasında idameye geçilmelidir (102,103). Literatürde LRP'ta darband UV-B kullanımıyla ilgili birkaç bildiri mevcuttur. Pavlotsky ve arkadaşlarının 50 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 7 hastaya genişband UV-B, 43 hastaya darband UV-B uygulanmıştır. Ortalama 10.9 hafta sonra hastaların % 70'inde tam yanıt elde edilmiştir (96). Taneja ve Taylor darband UV-B ile başarıyla sağaltılan 5 hasta tanımlamışlardır (95). Sarıcaoğlu ve arkadaşları darband UV-B sağaltımı ile 10

hastadan 8'inde yanıt aldıklarını bildirmişlerdir (93). Habib ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 20 hastadan 11'inde (%55) sağaltıma tam yanıt alındığı bildirilmiştir (70). Yashar ve arkadaşları da 4 hastadan 3'ünde orta ve önemli yanıtlar aldıklarını bildirmişlerdir (118).

Bu çalışmada LRP'ta son yıllarda sağaltım seçeneği olarak kullanılmakta olan darband UV-B'nin etkinliği araştırılmıştır. Literatüre bakıldığında LRP'ta darband UV-B'nin kullanımı ile ilgili bir önceki paragrafta özetlendiği üzere kısıtlı sayıda yayın mevcuttur. Bu yayınlarda varılan sonuç genel olarak bakıldığında LRP'ta darband UV-B'nin etkin olduğu şeklindedir fakat bu çalışmaların tümünde hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde objektif kriterlerden çok klinik sonuçlara göre yorum yapılmıştır. Bu klinik değerlendirmeler de sayrılığın ana bulgusu olan papular karakterin silinmesi esas alınmıştır. Bu çalışmalar da dökülerin rengi, skuamı, kaşıntının şiddeti gibi sayrılığın diğer bulguları değerlendirilmemiş ve yöntemin bu bulgular üzerindeki etkileri belirlenmemiştir. Çalışmada öncelikle sonuçların daha objektif olarak değerlendirilebilmesi için literatürde LRP'ta uygulanan diğer sağaltım yöntemlerinin etkinliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmış kriterler çalışmamızdaki darband UV-B ile yapılan sağaltıma uyarlanmıştır (99,100,101). Bu amaçla çalışmada hastaların sağaltım öncesi ve süresince klinik olarak değerlendirilmelerinde dökülerin papular karakteri, mor livid rengi, skuamın derecesi ve kaşıntının şiddeti parametreleri kullanılarak sağaltıma yanıt açısından skorlanmıştır. Bu değerlendirme yöntemi sayesinde çok değişkenli ve sayısal sonuca dayalı veri elde edilmesi mümkün olmuştur. Bu çalışmada dökülerin papular karakteri, mor livid rengi ve skuamın derecelendirilmesi kişisel gözlemlere dayanılarak yapılmıştır. Subjektif değerlendirmede kişiler arasındaki farklılıkları ortadan kaldırmaya ve veri farklılıklarını azaltmaya yönelik olarak saptanan değerler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışan iki hekim tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek elde edilen sonuçların ortalaması alınarak bulunmuştur. Kaşıntının derecelendirilmesi ise hasta tarafından ifade edildiği şekilde yazılmıştır.

Elde edilen sonuçlara bakıldığında sağaltım öncesi değerlendirmede papular karakter açısından elde edilen veri ortalama 3.33 iken, sağaltımın 4. haftasında bu sayı 2.50, 8. haftasında 1.60, sağaltım sonu olan 12. haftada ise 0.60 olmuştur. Tüm hastalar sağaltımdan fayda görmüştür. Hastaların 4'ünde (% 40) papular karakter tam olarak silinmiştir. Kalan 6 (%60) hastada da papular karakter de belirgin gerileme olduğu bu hastaların tümünde dört üzerinden yapılan değerlendirmede sağaltımın

başlangıcında papular karakter skorları 3-4 iken sağaltım sonunda skorlarının 1 olarak saptandığı görölmüştür. Sonuç olarak darband UV-B'nin LRP'ta papular karakterin düzelmesi açısından oldukça etkili olduğu belirlenmiştir.

Sağaltım değerlendirmesinde kullanılan diğer kriter olan mor livid renk açısından bakıldığında başlangıçta yapılan skorlamada hastaların ortalama skoru 3.30 iken tedavinin 4. haftasında bu değer 2.30, 8. haftasında 1.60 ve sağaltım sonu olan 12. haftada 0.60 olmuştur. Hastaların tümünde renk açısından düzelme sağlanırken, %40'ında tam sağaltım elde edilmiştir.

Skuam açısından yapılan değerlendirme de hastaların başlangıç ortalama skorları 2.50 iken 4. haftada 1.50, 8. haftada 0.90 ve sağaltım sonunda 0.20 olmuştur. Hastaların tümünde skuam açısından düzelme sağlanırken, % 80'inde tam sağaltım elde edilmiştir.

Hasta tarafından puan verilen diğer bir parametre olan kaşıntı açısından yapılan değerlendirmede ise hastaların başlangıç ortalama skorları 2.90 iken 4. haftada 1.70, 8. haftada 0.80 ve sağaltım sonunda 0.30 olmuştur. Hastaların tümünde kaşıntı açısından düzelme sağlanırken, %80'inde tam sağaltım elde edilmiştir.

Son yıllarda LRP sağaltımında tercih edilebilen darband UV-B fototerapisi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Yayınlarda sayrılığın iyileşme kriteri olarak dökülerin papular karakteri göz önüne alınmıştır. Bizim çalışmamızda LRP'ta darband UV-B sağaltımının etkinliği dökülerin papular karakteri, mor livid rengi, skuamın derecesi ve kaşıntının şiddeti parametreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu parametreler 0-4 arasında puanlandırılmıştır. Hastaların sağaltım öncesi ve 12 haftalık sağaltım süresince değerlendirilmeleri sonucunda belirtilen parametrelerde belirgin düzelme gözlenmiştir ve herhangi bir yan etki olmamıştır. Sonuç olarak LRP sağaltımında darband UV-B fototerapisinin etkin ve güvenilir bir sağaltım seçeneği olarak tercih edilebileceği söylenebilir.



## SONUÇ

Bu çalışmaya % 5 üzeri vücut tutulumu olan eksantematik tip LRP'lu 10 hasta alınmıştır. Hastalara darband UV-B fototerapisi uygulanarak bazı parametrelere göre darband UV-B'nin LRP'ta etkinliğine bakılmıştır.

Dökülerin papular karakteri açısından elde edilen veri başlangıçta ortalama 3.33 iken, 4. haftada bu sayı 2.50, 8. haftada 1.60, 12. haftada ise 0.60 olmuştur. Tüm hastalar sağaltımdan fayda görmüştür. Hastaların 4'ünde (% 40) papular karakter tam olarak silinmiştir. Kalan 6 (%60) hastada da papular karakter de belirgin gerileme olmuştur. Mor livid renk açısından bakıldığında başlangıçta ortalama skor 3.30 iken, 4. haftada 2.30, 8. haftada 1.60 ve 12. haftada 0.60 olmuştur. Hastaların tümünde renk açısından düzelme sağlanırken, %40'ında tam sağaltım elde edilmiştir. Skuam açısından yapılan değerlendirme de başlangıç ortalama skoru 2.50 iken, 4. haftada 1.50, 8. haftada 0.90 ve 12. haftada 0.20 olmuştur. Hastaların tümünde skuam açısından düzelme sağlanırken, % 80'inde tam sağaltım elde edilmiştir. Kaşıntı açısından yapılan değerlendirmede ise başlangıç ortalama skoru 2.90 iken, 4. haftada 1.70, 8. haftada 0.80 ve 12.haftada 0.30 olmuştur. Hastaların tümünde kaşıntı açısından düzelme sağlanırken, %80'inde tam sağaltım elde edilmiştir.

Sonuç olarak bakıldığında darband UV-B fototerapisinin LRP'ta etkin bir sağaltım seçeneği olduğu görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. PITTELKOW M.R., DAOUD M.S. Lichen planus. In: WOLFF K., AUSTEN K.F., GOLDSMITH L.A., KATZ S.I. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition: New York, McGraw-Hill, 2008: 244-255.
2. BOYD A.S., NELDER K.H. Lichen planus. J Am Acad Dermatol. 1991; 25(4): 593-619.
3. BRAUN FALCO O., PLEWIG G., WOLFF H.H., BURGDORF W.H.C. Lichen planus. In: Dermatology. Springer- New York 2000: 623-629.
4. KUMAR V., GARG B.R., BARUAH M.C. Childhood lichen planus. J Dermatol. 1993; 20(3): 175-177.
5. KANWAR A.J., HANDA S., GHOSH S. Lichen planus in childhood: a report of 17 patients. Pediatr Dermatol. 1991; 8: 288-291.
6. SHARMA R., MAHESHWARI V. Childhood lichen planus: a report of 50 cases. Pediatr Dermatol. 1999; 16: 345-348.
7. HANDA S., SAHOO B. Childhood lichen planus: a study of 87 cases. Int J Dermatol. 2002; 41: 423-427.
8. MILLIGAN A., GRAHAM-BROWN R.A.C. Lichen planus in children – a review of six cases. Clin Exp Dermatol 1990; 15: 340-342.
9. COTTONI F., ENA P., TEDDE G. Lichen planus in children: a case report. Pediatr Dermatol 1993; 10: 132-135.
10. MAHOOD J.M. Familial lichen planus. Arch Dermatol. 1983; 119(4): 292-294.
11. LA NASA G., COTTONI F., MULARGIA M. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. Br J Dermatol. 1995; 132(6): 897-900.
12. MANOLACHE L., SECELEANU-PETRESCU D., BENEVA V. Lichen planus patients and stressful events. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008; 22(4): 437-441.
13. SUGERMAN P.B., SAVAGE N.W., ZHOU X., WALSH L.J. Oral lichen planus. Clin Dermatol. 2000; 18(5): 533-539.
14. SCHILLER P.I., FLAIG M.J., PUCHTA U., KIND P. Detection of clonal T cells in lichen planus. Arch Dermatol Res. 2000; 292(11): 568-569.
15. SIMARK-MATTSSON C., BERGENHOLTZ G., JONTELL M., EKLUND C. Distribution of interleukin-2,-4,-10, tumor necrosis factor-alpha and

- transforming growth factor-beta mRNA in oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 1999; 44(6): 499-507.
16. WALTON L.J., THORNHILL M.H., FARTHING P.M. VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1994; 23(6): 262-268.
  17. EVERSOLE L.R., DAM J., FICARRA G., HWANG C.Y. Leukocyte adhesion molecules in oral lichen planus: A T cell-mediated immunopathologic process. *Oral Microbiol Immunol.* 1994; 9(6): 376-383.
  18. WAYNER E.A., GIL S.G., MURPHY G.F., WILKE M.S. Epiligrin, a component of epithelial basement membranes, is an adhesive ligand for alpha 3, beta 1 positive T lymphocytes. *J Cell Biol.* 1993; 121(5): 1141-1152.
  19. ZHOU X.J., SUGERMAN P.B., SAVAGE N.W. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol.* 2001; 28(2): 72-82.
  20. YAMAMOTO T., NAKANE T., OSAKI T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in oral lichen planus: The role of cytokines released from keratinocytes. *J Clin Immunol.* 2000; 20(4): 294-305.
  21. BLOOR B.K., SEDDON S.V., MORGAN P.R. Gene expression of differentiation-specific keratins (K4, K13, K1, and K10) in oral nondysplastic keratoses and lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29(8): 376-384.
  22. HANDA S., SAHOO B. Childhood lichen planus: a study of 87 cases. *Int J Dermatol.* 2002; 41(7): 423-427.
  23. MORALES-CALLAGHAN A.J.R., MARTINEZ G., ARAGONESES H. Annular atrophic lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52(5): 906-908.
  24. LUTZ M.E., PERNICIARO C., LIM K.K. Zosteriform lichen planus without evidence of herpes simplex virus or varicella-zoster virus by polymerase chain reaction. Report of two cases. *Acta Derm Venereol.* 1997; 77(6): 491-492.
  25. PATRONE P., STINCO G., LA PIA E. Surgery and cyclosporine in the treatment of erosive lichen planus of the feet. *Eur J Dermatol.* 1998; 8(4):243-244.
  26. MEHREGAN D.A., VAN HALE H.M., MULLER S.A. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(6 Pt 1): 935-942.

27. KOSSARD S., LEE M.S., WILKINSON B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: A frontal variant of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(1): 59-66.
28. VEGA M.E., WAXTEIN L., ARENAS R., HOJYO T. Ashy dermatosis versus lichen planus pigmentosus: A controversial matter. *Int J Dermatol.* 1992; 31(2): 87-88.
29. SILVERMAN S., BAHL S. Oral lichen planus update: Clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent.* 1997; 10(6): 259-263.
30. ROGERS R.S., BRUCE A.J. Lichenoid contact stomatitis: is inorganic mercury the culprit?. *Arch Dermatol.* 2004; 140(12): 1524-1525.
31. SCALF L.A., FOWLER J.F., MORGAN K.W., LOONEY S.W. Dental metal allergy in patients with oral, cutaneous, and genital lichenoid reactions. *Am J Contact Dermatol.* 2001; 12(3): 146-150.
32. CARROZZO M., GANDOLFO S., CARBONE M. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25(10): 527-533.
33. EISEN D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol.* 1994; 130(11): 1379-1382.
34. TOSTI A., PELUSO A.M., FANTI P.A., PIRACCINI B.M. Nail lichen planus: clinical and pathologic study of twenty-four patients. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(5 Pt 1): 724-730.
35. SÁNCHEZ-PÉREZ J., RIOS BUCETA L., FRAGA J., GARCÍA-DÍEZ A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: Prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol.* 2000; 142(2): 310-314.
36. ELLGEHAUSEN P., ELSNER P., BURG G. Drug-induced lichen planus. *Clin Dermatol.* 1998; 16(3): 325-332.
37. BOYD A.S., NELDNER K.H. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25(4): 593-619.
38. HALEVY S., SHAI A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29(2 Pt 1): 249-255.
39. ELLGEHAUSEN P., ELSNER P., BURG G. Drug-induced lichen planus. *Clin Dermatol.* 1998; 16(3): 325-332.

40. GÜNEŞ A.T., FETİL E., İLKNUR T., BİRGİN B., ÖZKAN S. Naproxen-induced lichen planus: report of 55 cases. *Int J Dermatol.* 2006; 45(6): 709-712.
41. ROMERO R.W., NESBITT L.T., REED R.J. Unusual variant of lupus erythematosus or lichen planus. Clinical, histopathologic, and immunofluorescence studies. *Arch Dermatol.* 1977; 113(6): 741-748.
42. ZILLIKENS D., CAUX F., MASCARO J.M., WESSELMANN U. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol.* 1999; 113(1): 117-121.
43. MATTSSON T., SUNDQVIST K.G., HEIMDAHL A., DAHLLOF G. A comparative immunological analysis of the oral mucosa in chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Arch Oral Biol.* 1992; 37(7): 539-547.
44. GLAUN R.S., DUTTA B., HELM K.F. A proposed new classification system for lichenified keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(5 Pt 1): 772-774.
45. PALEKAR N.A., HARRISON S.A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C. *South Med J.* 2005; 98(10): 1019-1023.
46. MIGNOGNA M.D., LO MUZIO L., FAVIA G. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol.* 1998; 37(8):575-578.
47. IMHOF M., POPAL H., LEE J.H., ZEUZEM S. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology.* 1997; 195(1): 1-5.
48. VAN DER MEIJ E.H., VAN DER WAAL I. Hepatitis C virus infection and oral lichen planus: a report from the Netherlands. *J Oral Pathol Med.* 2000; 29(6): 255-258.
49. INGAFU M., PORTER S.R., SCULLY C., TEO C.G. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27(1): 65-66.
50. NAGAO Y., SATA M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19(10): 1101-1113.
51. USMAN A., KIMYAI-ASADI A., STILLER M.J., ALAM M. Lichenoid eruption following hepatitis B vaccination: first North American case report. *Pediatr Dermatol.* 2001; 18(2): 123-126.

52. NGUYEN V.T., NDOYE A., BASSLER K.D., SHULTZ L.D. Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001; 137(2): 193-206.
53. MIGNOGNA M.D., LO MUZIO L., LO RUSSO L., FEDELE S. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001; 37(3): 262-267.
54. KULTHANAN K., JIAMTON S., VAROTHAI S., PINKAEW S. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol.* 2007; 46(12): 1237-1241.
55. EISEN D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(2): 207-214.
56. MCCREARY C.E., MCCARTAN B.E. Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 37(5): 338-343.
57. POPOVSKY J.L., CAMISA C. New and emerging therapies for diseases of the oral cavity. *Dermatol Clin.* 2000; 18(1): 113-125.
58. LOZADA-NUR F., MIRANDA C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 1997; 16(4): 295-300.
59. GORSKY M., RAVIN M. Efficacy of etretinate (Tegison) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73(1): 52-55.
60. LAURBERG G., GEIGER J.M., HJORTH N., HOLM P. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24(3): 434-437.
61. EISEN D., ELLIS C.N., DUELL E.A., GRIFFITHS C.E. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med.* 1990; 323(5): 290-294.
62. JUNGELL P., MALMSTROM M. Cyclosporin A mouthwash in the treatment of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(1): 60-62.
63. ROZYCKI T.W., ROGERS R.S., PITTELKOW M.R., MCEVOY M.T. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46(1): 27-34.
64. EISEN D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: an open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28(4): 609-612.

65. CAMISA C., POPOVSKY J.L. Effective treatment of oral lichen planus with thalidomide. *Arch Dermatol.* 2000; 136(12): 1442-1443.
66. BÉCHEREL P.A., BUSSEL A., CHOSIDOW O., RABIAN C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet.* 1998; 351(9105): 805.
67. OTT F., BOLLAG W., GEIGER J.M. Efficacy of oral low-dose tretinoin (all-trans-retinoic acid) in lichen planus. *Dermatology.* 1996; 192(4): 334-336.
68. HERSLE K., MOBACKEN H., SLOBERG K., THILANDER H. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate). *Br J Dermatol.* 1982; 106(1): 77-80.
69. KARVONEN J., HANNUKSELA M. Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1985; 120: 53-55.
70. HABIB F., STOEBNER P.E., PICOT E., PEYRON J.L. Narrow band UVB phototherapy in the treatment of widespread lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2005; 132(1): 17-20.
71. PIGATTO P.D., CHIAPPINO G., BIGARDI A., MOZZANICA N. Cyclosporin A for the treatment of severe lichen planus. *Br J Dermatol.* 1990; 122(1): 121-123.
72. LIM K.K., SU W.P., SCHROETER A.L., SABERS C.J. Cyclosporine in the treatment of dermatologic disease: an update. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71(12): 1182-1191.
73. VERMA K.K., SIRKA C.S., KHAITAN B.K. Generalized severe lichen planus treated with azathioprine. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79(6): 493.
74. FRIELING U., BONSMANN G., SCHWARZ T., LUGER T.A. Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(6): 1063-1066.
75. KUMAR B., KAUR I., BHATTACHARYA M. Dapsone in lichen planus [letter]. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74(4): 334.
76. HILDEBRAND A., KOLDE G., LUGER T.A., SCHWARZ T. Successful treatment of generalized lichen planus with recombinant interferon alfa-2b. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33(5 Pt 2): 880-883.
77. DEREURE O., BASSET-SEGUIN N., GUILHOU J.J. Erosive lichen planus: dramatic response to thalidomide. *Arch Dermatol.* 1996; 132(11): 1392-1393.

78. BUYUK A.Y., KAVALA M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43(2 Pt 1): 260-262.
79. FIVENSON D.P., KIMBROUGH T.L. Lichen planus pemphigoides: combination therapy with tetracycline and nicotinamide. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 36(4): 638-640.
80. STEFANIDOU M.P., IOANNIDOU D.J., PANAYIOTIDES J.G., TOSCA A.D. Low molecular weight heparin: a novel alternative therapeutic approach for lichen planus. *Br J Dermatol.* 1999; 141(6): 1002-1003.
81. XIA J., LI C., HONG Y., YANG L. Short term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35(6): 327-331.
82. SCARDINA G.A., 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.
83. BYRD J.A., DAVIS M.D., BRUCE A.J., DRAGE L.A. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol.* 2004; 140(12): 1508-1512.
84. LONSDALE-ECCLES A.A., VELANGI S. Topical pimecrolimus in the treatment of genital lichen planus: a prospective case series. *Br J Dermatol.* 2005; 153(2): 390-394.
85. LAEIJENDECKER R., TANK B., DEKKER S.K., NEUMANN H.A. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86(3): 227-229.
86. CHENG A., MANN C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol.* 2006; 142(6): 680-682.
87. FIVENSON D.P., MATHES B. Treatment of generalized lichen planus with alefacept. *Arch Dermatol.* 2006; 142(2): 151-152.
88. TREHAN M., TAYLOR C.R. Low dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 2004; 140(4): 415-420.
89. AGHAHOSSEINI F., ARBABI-KALATI F., FASHTAMI L.A., DJAVID G.E. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus. *Lasers Surg Med.* 2006; 38(1): 33-38.



90. AKDENİZ S., HARMAN M., ATMACA S., YALDIZ M. The management of lichen planus with low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *Int J Clin Pract.* 2005; 59(11): 1268-1271.
91. MANSURA A., ALKALAY R., SLODOWNIK D., INGBER A. Ultraviolet A-1 as a treatment for ulcerative lichen planus of the feet. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2006; 22(3): 164-165.
92. NARWUTSCH M., NARWUTSCH M. Recurrence and morphologic resistance phenomena of PUVA-treated lichen ruber planus cutaneous. *Dermatol Monatsschr.* 1989; 175(3): 148-154.
93. SARICAOĞLU H., KARADOĞAN S.K., BAŞKAN E.B., TUNALI S. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003; 19(5): 265-267.
94. WACKERNAGEL A., LEGAT F.J., HOFER A., QUEHENBERGER F. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23(1): 15-19.
95. TANEJA A., TAYLOR C.R. Narrow-band UVB for lichen planus treatment. *Int J Dermatol.* 2002; 41(5): 282-283.
96. PAVLOTSKY F., NATHANSOHN N., KRIGER G., SHPIRO D. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24(2): 83-86.
97. NANDA A., AL-AJMI H.S., AL-SABAH H., AL-HASAWI F. Childhood Lichen Planus: A Report of 23 Cases. *Pediatric Dermatology.* 2001; 18(1): 1-4.
98. SCHWARZ T. Photoimmunosuppression. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002; 18(3): 141-145.
99. SINGAPORE LICHEN PLANUS STUDY GROUP. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. *J Dermatol Treat.* 2004; 15: 141-145.
100. BAYRAMGÜRLER D., APAYDIN R., BİLEN N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *J Dermatol Treat.* 2002; 13:129-132.
101. BOULOC A. KH 1060 for the Treatment of Lichen Planus: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Vehicle-Controlled Study. *Arch Dermatol.* 2000; 136 (10): 1272.
102. NEE T.S. Phototherapy. *Clin in Dermatol.* 1997; 15: 753-767.

103. KRUTMANN J. Therapeutic photomedicine: phototherapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K., et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 5th edn. New York: McGraw-Hill, 1999: 2870-2879.
104. KRISTENSEN S., KRISTENSEN O. Topical salicylic acid interferes with UVB therapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1991; 71: 37-40.
105. GREEN C., FERGUSON J., LAKSHMIPATHI T., JOHNSON B.E. 311 nm UVB phototherapy – an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1988; 119: 691-696.
106. CRIBIER B., FRANCES C., CHOSIDOW O. Treatment of lichen planus. An evidence-based medicine analysis of efficacy. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 1521-1530.
107. BANDOW G.D., KOO J.Y.M. Narrow-band ultraviolet B radiation: a review of the current literature. *Int J Dermatol.* 2004; 43: 555-561.
108. EL-GHORR A.A., NORVAL M. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobio.* 1997; 38: 99-106.
109. KOCHEVAR I.E., TAYLOR C.R. Photophysics, photochemistry and photobiology. In: FITZPATRICK T.B. et al. (Eds): *Dermatology in General Medicine.* 5th New York: McGraw-Hill 1999: 1267-1274.
110. KRUTMANN J., MORITA A., ELMETS A. Mechanisms of photo(chemo)therapy. In: Krutmann J, Honigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR, eds. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods.* Berlin: Springer, 2001: 56-59.
111. ORTONNE J.P., THIVOLET J. Oral Photochemotherapy in the treatment of lichen planus. Clinical results, histological and ultrastructural observations. *Br J Dermatol.* 1978; 99: 77-88.
112. GONZALES E., MOMTAZ T.K. Bilateral comparison of generalized lichen planus treated with psoralens and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 10: 958-961.
113. KARVONEN J., HANNUKSELA M. Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1985; 120: 53-55.
114. HELANDER I., JANSEN C.T. Long-term efficacy of PUVA treatment in lichen planus: Comparison of oral and external methoxsalen regimens. *Photodermatol.* 1987; 4: 265-268.

- 115.NARWUTSCH M. Recurrence and morphologic resistance phenomena of PUVA treated lichen ruber planus cutaneous. *Dermatol Monatsschr.* 1989; 175: 148-154.
- 116.KURAMOTO N., KISHIMOTO S. PUVA induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 509-512.
- 117.NANDA S., GROVER C. PUVA induced lichen planus. *J Dermatol.* 2003; 30: 151-153.
- 118.YASHAR S., GIELCZYK R., SCHERSCHUN L. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003; 19: 164-168.