

Liken Planusda Enoxaparinin Etkinliğinin Klinik ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

THE CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF THE EFFICACY OF ENOXAPARIN IN LICHEN PLANUS

Şirin YAŞAR*, A. Tülin MANSUR*, Fatih GÖKTAY*, Kürşat YILDIZ**, Selvinaz ÖZKARA***

* Uz.Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği,

** Doç.Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü,

*** Uz.Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İSTANBUL

Özet

Amaç: Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda düşük doz enoxaparinin liken planusda (LP) etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu etkiyi desteklemeyen yeni bir çalışma da bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı ise düşük dozda uygulanan enoxaparinin LP'daki etkinliğini klinik ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Liken planusu olan 15 hasta 10-12 hafta süreyle, haftada bir kez subkutan olarak uygulanan 3 mg enoxaparin ile tedavi edildi. Tüm olgular 12-18 ay süreyle izlendi. Tedavi öncesi ve sonrasında klinik değerlendirme kaşıntı, eritem ve infiltrasyon açısından yapılırken, lezyonlardan alınan örnekler histopatolojik olarak likenoid infiltrasyon ve hidropik dejenerasyon derecesi bakımından incelendi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki klinik ve histopatolojik skorlar arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca klinik ve histopatolojik düzelmeler arasındaki korelasyon da incelendi.

Bulgular: Ondört hasta (%93,3) enoxaparin tedavisiyle düzelme gösterdi. Tam cevap 9 hastada (%60) elde edilirken, 5 hastada (%33,3) kısmi iyileşme gözlemlendi. Bir hasta ise tedaviye cevap vermedi (% 6,7). Dokuz hastada deri lezyonlarına oral tutulum da eşlik ediyordu ve bu hastaların 4'ünde (%44) oral lezyonlar tedaviye tam cevap verdi. Likenoid infiltrasyon ve hidropik dejenerasyon 13 olgunun 8'inde (%61,6) belirgin şekilde azalırken, 4 olguda (%30,7) değişme göstermedi; 1 olguda ise infiltratta ve dejenerasyonda artma gözlemlendi (%7,7). Tedavi süresinin sonunda, klinik olarak cevap veren hastalar, histopatolojik kriterler açısından da önemli ölçüde düzelme gösterdiler. Ayrıca izlem sırasında yalnızca 2 hastada rekürrens gözlemlendi.

Kaşıntı, eritem ve infiltrasyon açısından tedavi öncesi ve sonrası toplam skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,002$, $p<0,05$). Likenoid infiltrasyon ve hidropik dejenerasyon açısından da tedavi öncesi ve sonrası skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (**sırasıyla**, $p=0,014$, $p<0,05$, $p=0,012$, $p<0,05$). Klinik iyileşme, hidropik dejenerasyondaki azalma ile korelasyon göstermesine karşın, klinik parametrelerdeki düzelme ile likenoid infiltrasyondaki azalma arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($p=0,035$, $p<0,05$; $p=0,349$, $p>0,05$ sırasıyla).

Sonuç: Enoxaparin LP'da etkili bir tedavi olarak gözükmektedir ve klinik düzelmenin yanı sıra likenoid infiltrasyon ve hidropik dejenerasyonda da azalma sağlamıştır. Özellikle jeneralize ve diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen inatçı LP olgularında, enoxaparin yeni ve etkili bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Enoxaparin, Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin, Liken Plan

T Klin Dermatoloji 2004, 14:136-141

Summary

Objective: Low dose enoxaparin treatment has been reported to be effective in treatment of lichen planus (LP), in recent years. However, there is also a report contrary to these results. In this study it is aimed to evaluate the efficacy of enoxaparin in LP, clinically and histopathologically.

Materials and Methods: Fifteen patients with LP were treated with 3 mg enoxaparin, subcutaneously once a week, for 10-12 weeks. All patients were followed up for a period of 12-18 months. Clinical evaluation included grading for pruritus, erythema and infiltration. In addition, in 13 patients, the degree of lichenoid infiltration and hydropic degeneration were examined histopathologically in biopsy specimens of lesional skin, before and after treatment. The changes of the scores in clinical and histopathological parameters, from baseline to the endpoint of the treatment and the correlation between clinical and histopathological improvement were evaluated statistically.

Results: Fourteen patients (93,3%) improved with enoxaparin treatment. Complete response was observed in 9 patients (60 %), 5 patients (33,3%) responded partially. One patient showed no response to therapy (6,7%). Oral lesions associated with skin lesions were found in 9 patients and in 4 of them (44%) LP resolved completely. Lichenoid infiltration and hydropic degeneration improved markedly in 8 patients (61,6%), but in 4 patients lesions showed no change histopathologically (30,7%). In 1 patient infiltration and degeneration were found to be increased (7,7%). By the endpoint of the treatment period, patients with clinical response showed considerable improvement in histopathological criteria. In addition we observed recurrences in only 2 patients in follow-up period.

Statistically significant difference was found between the pre-treatment and post-treatment scores of pruritus, erythema and infiltration ($p=0,002$, $p<0,05$). In addition, the degree of lichenoid infiltration and hydropic degeneration showed statistically significant difference at the end of therapy (**sırasıyla**, $p=0,014$, $p=0,012$, $p<0,05$, **respectively**). Although clinical improvement was found to be correlated with hydropic degeneration, there was no statistical significant correlation between clinical improvement and lichenoid infiltration ($p=0,035$, $p<0,05$; $p=0,349$, $p>0,05$ **respectively**).

Conclusion: A high rate of clinical improvement in LP is obtained by enoxaparin. Besides good clinical response, decrease of lichenoid infiltration and hydropic degeneration could be demonstrated in most of the biopsy specimens. Enoxaparin may be considered as a new and effective treatment for recalcitrant and generalized cases of LP.

Key Words: Enoxaparin, Low Molecular Weight Heparin, Lichen Planus

T Klin J Dermatol 2004, 14:136-141

Liken planus dermatologlara başvuran hastaların %0.1-1.2'sini oluşturur (1,2). Deri, mukoza ve tırnakları etkileyen hastalık viyolase, poligonal, yassı papüller ve plaklardan oluşur. Hastalığın patogeneziyle ilgili son görüşler immünolojik ve genetik faktörlere işaret etmektedir. Lezyonlar histopatolojik olarak dermoepidermal bileşkede T lenfositlerden oluşan, yoğun, bant şeklinde bir infiltrasyon gösterir. İnfiltratta yer alan T hücrelerinin, yüzeylerinde anormal şekilde HLA-DR ve ICAM-1 antijenlerini sergileyen keratinositlere tutunduğu ileri sürülmektedir (3).

Liken planus tedavisinde yerel ve sistemik steroidler, isotretinoin, antimalaryal ilaçlar, dapson, azatioprin, IFN alfa-2b, siklosporin, griseofulvin gibi çok çeşitli ilaçlar ve PUVA, vücut dışı fotokemoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır (1).

Düşük doz heparinin antikoagülan aktivitesi olmayıp, farelerde deneysel olarak oluşturulmuş T-lenfosit aracılı otoimmün hastalıkları ve allogreft reddini önlediği gösterilmiştir (4). Ayrıca, insanlarda bir tür düşük molekül ağırlıklı heparin olan enoxaparinin, düşük dozda kullanılmasının allerjik kontakt dermatitin ortaya çıkmasını engellediği gösterilmiştir (5). Son zamanlarda düşük molekül ağırlıklı heparinin LP tedavisinde olumlu sonuçlar verdiğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, bir başka yayında buna karşıt bir sonuç elde edilmiştir (6).

Bu çalışmada enoxaparinin LP üzerindeki klinik ve histopatolojik etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Onbeş LP'lı hasta üzerinde açık, prospektif bir çalışma yürütüldü. Çalışmaya alınmama kriterleri gebelik, emzirme, alkolizm, doğumsal ve edinsel hemostatik sorunlar, kontrol altında olmayan hipertansiyon nedeniyle kanama riski, ciddi böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, aktif peptik ülser, trombositopeni öyküsü, çalışma sırasında antiinflamatuvar ve oral antikoagülan kullanımını gerektiren durumlar olarak belirlendi. Hastaların hiçbirinde LP-benzeri reaksiyon oluşturduğu bilinen bir ilaç kullanımı yoktu. Hastalarda, çalışma başlangıcından en az 4 hafta önce, LP için uygula-

nan yerel veya sistemik tedavilerin bırakılmış olması koşulu arandı. Çalışma öncesinde tüm hastalardan yazılı onay alındı.

Hastaların 12'si kadın, 3'ü erkekti ve ortalama yaşları $35,93 \pm 15,22$ olarak bulundu. Liken planus hastaların 11'inde jeneralize, 2'sinde hipertrofik, 2'sinde liken planus pemfigoides tipindeydi. Hastaların hiçbirinde saçlı deri ve diğer vücut kıllarının tutulumu söz konusu değildi. Dokuz hastada yanak mukozasında çift taraflı ağsı tutulum mevcuttu. Olguların birinde ağız lezyonlarına vulva tutulumu eşlik ediyordu. Dört hastada tırnaklarda pterijium, noktasal çöküntüler ve lökonışı vardı. İki hastada (9. ve 10. hastalar) vitiligo mevcuttu. Hastalarda liken planusun süresi 1 ay-17 yıl arasında değişiyordu. Tüm hastalarda tedaviden önce ve tedavi boyunca her hafta veya 15 günde bir, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve pıhtılaşma ile ilgili testler yapıldı. Tüm hastalarda HBV ve HCV serolojisi çalışıldı ve sadece 1 hasta antiHCV pozitifliği gösterdi (13. hasta).

Enoxaparin (Clexan) her hafta 3 mg dozda subkutan olarak injekte edildi. Hastalar her hafta muayene edildiler ve lezyonların klinik görünümündeki değişimler ile subjektif yakınmalar kaydedildi.

Kaşıntı, eritem ve infiltrasyon derecesi **0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli** şeklinde, hep aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. Her parametrenin tedavi öncesi ve sonrasındaki skorları arasındaki fark hesaplandı. Klinik olarak "iyileşme oranı %" bu formulasyona göre hesaplandı (tedavi öncesi total skor-tedavi sonrası total skor/tedavi öncesi total skorX 100). Sonuca göre iyileşme başarılı, orta derecede düzelme ve başarısız olarak kabul edildi (sırasıyla %100, % 50-90, < % 50).

Histopatolojik incelemede ise LP lezyonlarında tedaviden önce kompakt ortokeratoz, kama şeklinde hipergranüloz, düzensiz akantoz, bazal hücre hasarı, nekrotik keratinositler (Civatte cisimleri), dermal pigment inkontinensi, dermiste band şeklinde lenfositik infiltrat görüldü. Tedavinin sonunda tüm histopatolojik bulgular yeniden değerlendirildi, ancak özellikle likenoid infiltrasyondaki ve hidropik dejenerasyondaki düzelme üze-

Tablo 1. Liken planuslu hastalardaki klinik bilgi ve bulgular

HASTA NO	YAŞ-CİNS YIL	DERİ	ORAL	DOZ HAFTA	HASTALIK SÜRESİ AY	Tİ	Oİ	İY	NÜKS	İZLEM AY
1	51/E	JEN	+	12	7	-	+	-	-	12
2	18/K	JEN		12	5	+	-	-	-	16
3	32/K	JLPP	+	10	1	+	-	-	-	18
4	26/K	JEN	+	12	2	+	-	-	-	15
5	30/K	JEN		12	8	+	-	-	-	16
6	50/K	HİP	+	12	7	-	+	-	-	13
7	22/E	JEN	+	12	1	+	-	-	-	12
8	24/K	JEN	+	12	2	+	-	-	-	12
9	48/K	JEN	+	12	10 yıl	-	-	+	-	12
10	32/E	JEN		12	12	+	-	-	-	15
11	45/K	JEN		11	12	+	-	-	+	18
12	50/K	JEN+HİP		11	17 yıl	-	+	-	-	15
13	17/K	JEN	+	11	2	-	+	-	-	12
14	69/K	JEN		11	12	-	+	-	+	18
15	25/K	JLPP	+	12	1	+	-	-	-	18

HİP:Hipertrofik , JEN:Jeneralize , JLPP: Jeneralize liken planus pemphigoides , Tİ: Tam iyileşme, Oİ: Orta derecede iyileşme, İY : iyileşme yok

rinde duruldu ve enoxaparinin etkinliğinde bu iki kriterdeki skor farkları temel alındı. Likenoid infiltrasyon ve hidropik dejenerasyondaki farklılıklar, **0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede, 3=şiddetli** olarak değerlendirildi. Ayrıca klinik iyileşme ile likenoid infiltrasyon ve hidropik dejenerasyondaki azalma arasındaki korelasyon araştırıldı.

Tablo 1’de hastalarla ilgili demografik ve klinik verilerle tedavi sonuçları izlenmektedir. İstatistiksel değerlendirmeler nonparametrik Wilcoxon test ve Spearman’s test yöntemleri kullanılarak yapılmıştır.

Sonuçlar

1. Enoxaparin alan 15 hastanın 9’unda (%60) tam, 5’inde (%33,3) orta derecede cevap elde edildi; 1 hasta (%6,7) enoxaparine cevap vermedi. Yanak mukozasında çift taraflı ağsı tutulum gösteren 9 hastanın 4’ü (%44) tedaviye cevap verdi. Tedavi sonunda tedavi öncesine göre kaşıntı, eritem ve infiltrasyon skorlarındaki farklılıklara göre iyileşme oranları Tablo 2’de gösterilmektedir. Elde edilen klinik sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p= 0,002, p<0,05**).

2. Onüç olgudan tedavi öncesi ve sonrasında deri biyopsisi alındı ve bu olguların 8’inde (%61,6) tedavi sonrasında hem likenoid infiltrasyonda, hem de hidropik dejenerasyonda azalma saptandı. Bu parametrelerde, tedavi öncesi ve sonrasındaki fark-

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası skorlara göre iyileşme oranları

Tedavi Sonuçları	Hasta sayısı (İyileşme oranı%)
Tam iyileşme	9 (% 60,0)
Orta derecede iyileşme	5 (% 33,30)
İyileşme yok	1 (% 6,7)

lılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**sıra-sıyla p= 0,014, p= 0,012, p<0,05**). Resim 1-2’de tam iyileşme gösteren bir olgudaki (5.hasta) tedavi öncesi ve sonrasındaki histopatolojik bulgular izlenmektedir.

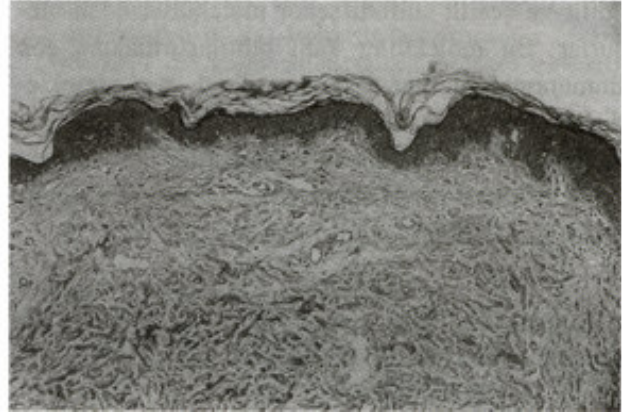
3. Klinikteki iyileşme ile hidropik dejenerasyondaki azalma arasında iyi düzeyde anlamlı bir korelasyon bulunmasına karşın, likenoid infiltrasyondaki azalma ile zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon saptandı (**sıra-sıyla p= 0,035, p=0,349, p<0,05**), (Şekil 1).

4. Hastaların tümü enoxaparinini iyi tolere ettiler ve hiçbirinde klinik veya laboratuvar yan etki gözlenmedi.

5. Rekürrens 2 hastada, tedaviden yaklaşık 1 yıl sonra gözlendi (hasta 11, 14). Ancak rekürrensteki klinik tablo ilk duruma göre daha hafif olup, lezyonlar daha az sayıda idi.



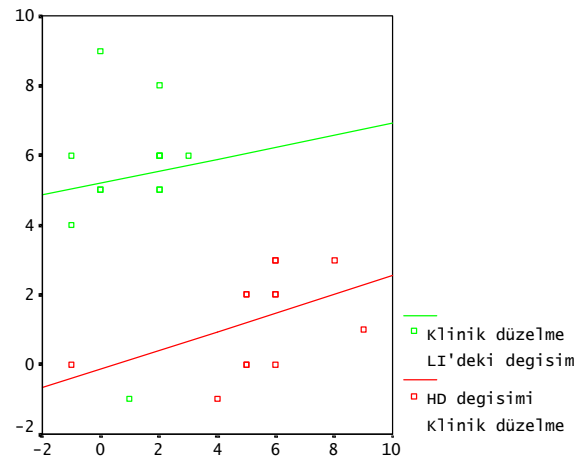
Resim 1. Tedavi öncesinde yapılan histopatolojik incelemede epidermiste belirgin ortokeratoz, hipergranüloz, düzensiz akantoz, bazal tabakada hidropik dejenerasyon, kolloid cisimcikler, dermiste ise yoğun bant tarzında lenfositik infiltrasyon izlenmektedir. (hematoksilen eozin boyası : orijinal büyültme x100).



Resim 2. 12 hafta süren enoxaparin tedavisi sonunda epidermis ve dermis normal görünümde olup lenfositik infiltrasyon azalmış ve bazal tabakadaki dejenerasyon düzelmiştir. (hematoksilen eozin boyası : orijinal büyültme x 100).

Tartışma

İnflamatuvar mukokütanöz bir dermatoz olan LP'un etyolojisi bilinmemektedir. Bu konuda yapılan birçok çalışma immünolojik bir temele işaret etmektedir. Lezyon bölgesinde dermisteki hücrelerin büyük çoğunluğunu CD4+ lenfositler oluşturur. T lenfositlerin damarları aşarak hücre dışı matrikse girdiği ve hedef dokulara doğru göç ettiği ileri sürülmektedir. Bütün bu olayların T lenfositlerin yüzeylerinde endoglikosidaz (heparanaz) sergilemeleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aktifleşmiş T lenfositler heparan sülfat yan zincirlerini yıkan bir enzim olan heparanaz üretirler. Bu protein lenfositlerin subendoteliyal bazal laminaya geçişine olanak tanır. T hücrelerinden heparanaz salınımı, antijenle uyarılmaya erken bir cevap gibi gözükmektedir. Düşük doz heparin verilmesinin fareler ve sıçanlarda T lenfositten heparanaz salınımını engellediği, böylece geç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında T hücre göçünü ve T hücre aracılı immüniteyi baskıladığı gösterilmiştir (5). Yapılan çalışmalarda ilacın düşük dozlarda heparanaz enzimi inhibisyonu ile etkili olduğu, ancak yüksek dozlarda (40mg/gün ve üstü) antikoagülan etki gösterdiği saptanmıştır (7, 10). Enoxaparine bağlı deri nekrozu ve idiyosenkrazi son derece nadirdir. Çalışmamızda ilacın 3 mg/hafta gibi düşük bir dozda verilmesinin oldukça emniyetli olduğu gözlenmiştir. Bu uygulamayla bir hastaya verilen en



Şekil 1. Klinik iyileşme ile likenoid infiltrasyondaki azalma ve hidropik dejenerasyondaki azalmanın korelasyonu.

LI: Likenoid infiltrasyon, HD: Hidropik dejenerasyon

yüksek total doz 36 mg olmuştur. Hastalarımızın hiç birinde lokal ya da sistemik bir yan etkiye rastlanmamış olup, ilaç iyi tolere edilmiştir

Lider ve ark. düşük doz heparinin in vitro ve in vivo olarak, T lenfosit yüzeyinde heparanaz sergilenmesini engellediğini ortaya koymuşlardır (7). Diğer yönden, heparindeki immünomodülatuar moleküllerin, tümör nekroz faktörü alfa üretimini engelleyen sülfatlı disakkaridler olduğu düşünülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparin preparatları standart heparinin fraksiyonuyla elde

edilir ve çeşitli sülfatlı şeker moleküllerinden oluşurlar. Bu moleküller kanı pıhtılaştırmaktan çok immünomodülatuar faktörler olarak etki etmektedirler. Son zamanlarda küçük miktarda (3 mg subkutan olarak) enoxaparinin allerjik kontakt dermatitli hastalarda standart yama testi reaksiyonlarını baskıladığı gösterilmiştir (4).

Yakında yapılmış bazı çalışmalar enoxaparinin düşük dozlarda LP tedavisinde de olumlu etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. İlk olarak Hodak ve ark. LP'da düşük doz, düşük molekül ağırlıklı heparinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar 10 hastanın 9'unda klinik cevap sağlamışlardır. Stefanidou ve ark. enoxaparinin %61 oranında tam cevap ve %11 oranında belirgin düzelmeye LP'da etkili olduğunu bildirmişlerdir (5). Pacheo ve Kerdel enoxaparinin 7 hastanın 5'inde düzelmeye sağladığını ileri sürmüşlerdir (9). Forsea ve ark. kütanöz LP olgularının %63'ünün, oral LP olgularının ise %38'inin enoxaparin ile başarılı şekilde tedavi olduğunu göstermişlerdir (10). Ancak, yeni bir yayın bu sonuçlarla çelişmektedir; Rai ve ark. enoxaparinin LP'da etkisiz olduğunu bildirmişlerdir (6).

Çalışmamızda enoxaparin LP'un hem deri, hem de mukoza lezyonlarında oldukça etkili bulundu. Ancak, ağız lezyonlarındaki cevap oranı deri lezyonlarına oranla düşüktü. Bu gözlem LP'da mukoza tutulumunun daha kronik seyirli ve tedaviye dirençli olduğunu gösteren yayınlarla uyumludur. Tedaviye en yüksek cevap oranı ise jeneralize tutulum gösteren hastalarda sağlandı. İki olguda mevcut olan büllöz lezyonlar da enoxaparine oldukça iyi cevap verdi. Genel olarak tüm tedavilere dirençli olduğu bilinen hipertrofik tipte LP'ü olan 2 olguda sadece orta derecede düzelmeye gözlemlendi. Anti-HCV pozitifliği gösteren jeneralize LP'lı olguda hem deri hem de oral mukoza lezyonları orta derecede düzeldi.

Kronik lezyonları (10-17 yıl) olan hastalar tedaviyle orta derecede düzelmeye gösterirken, daha yeni lezyonlar daha iyi cevap verdiler.

Rekürrens açısından takipte yalnızca 2 hastada yeni lezyon çıkışı gözlemlendi (%13). Bu hastaların ilk klinik tablosunda lezyonlar oldukça yaygın-

dı (jeneralize LP) ve yeni lezyonlar daha lokalize seyretti. Özellikle jeneralize LP hastalarının %95'inde iyileşme 2 yıldan sonra görülür ve rekürrens %15-20 oranındadır (11). Bizim olgularımızda ise iyileşme 12 hafta gibi kısa bir sürede elde edilmesine rağmen, klasik bilgilere göre nüks oranında bir azalma sağlanamadı.

Klinik iyileşmenin yanısıra, tedavi sonrasında yapılan histopatolojik incelemelerde hidropik dejenerasyon ve likenoid infiltrasyonda azalma saptandı. Klinik iyileşme ile hidropik dejenerasyondaki düzelme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görüldü. Klinik skorlardaki azalma ile likenoid infiltrasyondaki azalma arasında ise zayıf bir korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Enoxaparinin etki mekanizması düşünüldüğünde bu durum, bizim açımızdan beklenen bir tablo değildi. Belki de kontrol biyopsilerinin tedavinin tamamlanmasından hemen sonra yapılmış olması, daha geç zamanlarda ortaya çıkabilecek olan likenoid infiltrasyondaki azalmayı yeterince saptayamamış olabilir. Bu görüş ancak, izlem sırasında daha geç bir evrede alınacak biyopsi örneklerindeki infiltrasyonun azalması ile doğrulanabilir.

Enoxaparin tedavisinin bir dezavantajı, ilacın subkutan olarak verilmesi ve hastanın tedaviyi evde, kendi başına uygulamasının zorluğu olabilir. Hastanın tedavi amacıyla her hafta kliniğe başvurması için iyi bir hasta-hekim ilişkisi gereklidir. Bununla birlikte, hastalarımızın hepsi tedaviye düzenli olarak geldiler ve hastalıklarının önemsenmediğinin farkında olmaları olumlu bir psikolojik etki yarattı. Bu etki de iyileşmede katkıda bulunmuş olabilir. Tedavideki diğer bir zorluk da ilacın maliyetidir, ancak diğer tedavilere yanıt alamamış ya da yaygın tutulumlu LP hastaları bu faktörü göz ardı edebilirler.

Sonuç olarak, çalışmamız dirençli ve yaygın deri tutulumlu LP hastalarında enoxaparin uygulanmasının etkili ve güvenli, yeni bir tedavi seçeneği olabileceğine işaret etmektedir. Yine de bu tedavinin etkinliğiyle ilgili kontrollü ve daha geniş hasta topluluklarını içeren çalışmalara gereksinim vardır. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda daha uzun süreli veya daha farklı dozlarda

enoxaparin kullanımına yanıt alınıp alınmayacağı sorusu ancak bu yöndeki çalışmalarla açıklığa kavuşabilir.

KAYNAKLAR

1. Fox JB, Captain MC, Odom RB. Papulosquamous diseases: a review. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 597-605.
2. Boyd AS, Nelder KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:593-617.
3. Daout MS, Pittelkow MR. Lichen planus. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, WolffK, Freedber IM, Austen KF. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1999: 561-77.
4. Ingber A, Trattner A, Cohen IR, et al. Low doses of low molecular weight heparin in vivo inhibits the elicitation of contact hypersensitivity. *Acta Derma Venereol* 1994; 74: 454-6.
5. Stefanidou MP, Ioannidou DJ, Panayiotides JG, Tosca AD. Low molecular weight heparin;a novel alternative therapeutic approach for lichen planus. *Br J Dermatol* 1999; 141:1040-5.
6. Rai R, Kaur I, Kumar B. Low-dose low-molecular weight heparin in lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:141-3.
7. Lider O, Mekori YA, Miller T, Vlodavsky I, Baharav E, et al. Inhibition of T lymphocyte heparanase by heparin prevent T cell migration and T cell mediated immunity. *Eur J Immunol* 1990; 20:493-5.
8. Hodak E, Yosipovitch G, David M, Ingber A et al. Low-dose low-molecular-weight heparin (enoxaparin) is beneficial in lichen planus: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:564-8.
9. Pacheo H, Kerdel F. Successful treatment of lichen planus with low-molecular- weight heparin: a case series of seven patients. *J Dermatol Treat* 2001; 12: 123-6.
10. DG Forsea, M Nica, O Jinga et al. Therapy with enoxaparine in lichen planus. 1st Clinic of Dermatology, Colentina hospital, Bucharest, 10th Congress EADV Munich 2001.
11. Braun Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology-Lichen planus* 2nd ed. Springer-New York: 2000: 623-9.

Geliş Tarihi: 24.02.2004

Yazışma Adresi: Dr.Şirin YAŞAR

Eski Toptaşı Cad.

Beyaz Saray Apt. No:131/3

Üsküdar İSTANBUL

drsirin@hotmail.com