



Zorlu Oral Hastalıklarda Güncel Tedavi: Oral Liken Planus, Oral Lökoplaki

Current Treatment Options in Challenging Oral Diseases: Oral Lichen Planus, Oral Leukoplakia

Dilek Bayramgürler, Evren Odyakmaz Demirsoy

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Özet

Tanı ve tedavi açısından birçok dermatolog için zor bir alan olan oral mukoza hastalıklarından liken planus ve lökoplaki neden oldukları beyaz plaklar nedeniyle diğer hastalıklarla karşılaştırıldıklarında tanı koymanın daha kolay olduğu hastalıklardır. Hastalara verdikleri şikayetlerin yanı sıra her iki hastalığın da taşıdığı malign potansiyel bu hastalıkların takip ve tedavisine belirgin bir önem kazandırmaktadır. Burada oral liken planus ve lökoplakideki güncel tedavi seçenekleri derlenmiştir. (Türkderm 2012; 46 Özel Sayı 2: 110-8)

Anahtar Kelimeler: Oral liken planus, lökoplaki, tedavi

Summary

Oral lichen planus and leukoplakia, two diseases affecting oral mucosa where diagnosis and treatment is challenging for most dermatologists, are much easily diagnosed than other diseases as white plaques accompany. Besides complaints of the patients they cause, their malignancy potential make treatment and follow up of both diseases more important. Here, current treatment options in oral lichen planus and leukoplakia were reviewed. (Türkderm 2012; 46 Suppl 2: 110-8)

Key Words: Oral lichen planus, leukoplakia, treatment

Giriş

Oral mukoza hastalıkları tanı ve tedavi açısından birçok dermatolog için zor bir alandır. Bu hastalıklar içinde oral liken planus (OLP) ve lökoplaki tanı açısından diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında, özellikle beyaz mukozal lezyonların içinde klinik olarak ilk akla gelen ve ayırıcı tanı içine alınan tablolar olmalarına rağmen, genellikle tedavilerinde zorlanılan hastalıklardır. Genel olarak iki hastalığın tedavileriyle ilgili yapılan literatür taramasında çok sayıda ajan ve yöntemle karşılaşılsa da, büyük çoğunluğunun kanıt düzeyi yüksek olmadığını görmektedir.

OLP'DE Güncel Tedavi

Toplumun %1-2'sini etkileyen OLP, etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla beraber günümüzde T hücre aracılıklı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilen bir tablodur.

Genellikle kronik bir seyir izleyen OLP'nin; hastalığın deri tutulumunun aksine nadiren kendiliğinden düzelmesi, atrofik ve erozif tipler başta olmak üzere hafif bir yanmadan şiddetli bir ağrıya kadar değişen şiddette subjektif yakınmalara yol açabilmesi ve hipertrofik ile erozif tiplerinin skuamoz hücreli karsinom gelişim potansiyeli taşıması tedavi gerekliliğinin başlıca nedenleridir. Bunlara dayanarak tedavideki amaçlar semptomların azaltılması, lezyonsuz sürenin uzatılması ve malignitenin önlenmesidir¹⁻².

Etyolojik /Tetikleyici Faktörler ve İlişkili Tedavi Önerileri

OLP etyopatogenezinin sorumlu tutulan ajanlar arasında; antimalaryaller/non-steroid antiinflamatuarlar gibi sistemik ilaçlar, amalgam/metaller gibi dental materyaller, hepatit C enfeksiyonu, stres ve tütün bulunmaktadır^{3,4} ve tedavinin ilk aşamasını bu faktörlerin uzaklaştırılması oluşturmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilek Bayramgürler, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 262 303 74 04 E-posta: dbayramgurler@yahoo.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing.



Kortikosteroidler

Kortikosteroid (KS)'ler OLP'nin tedavisinde topikal, intralezyonel ya da sistemik olarak kullanılabilirler. Hücresel immüniteyi baskılayarak etki gösterirler⁴.

Topikal KS'ler hafif ve orta derecede OLP'nin tedavisinde kullanılan ana tedavi ajanlarıdır. Oral mukozada jel⁵, pomad, pat, gargara, pastil ya da inhaler formda kullanılabilirler³. Tedavideki en büyük zorluk, bu ajanların oral mukozada sürüldükleri alanda uzun süre duramamaları ve dolayısıyla yeterli emilememeleridir³. Emilimlerini artırmak amacıyla 'orobase' formları mevcuttur. Bunun dışında en iyi uygulama sonuçlarının jel formundaki preparatlarla elde edildiği kabul edilmektedir. Topikal KS'lerin genel olarak günde 3 kez yemeklerden sonra ve bir kez de yatmadan önce uygulanması önerilmektedir⁵.

Topikal KS'ler tedavide yaygın ve ilk seçenek ajanlar olarak kullanılmalarına rağmen literatürde konuyla ilgili randomize-kontrollü çalışma sayısı azdır. Topikal KS'lerin OLP tedavisinde kullanımına dair tek plasebo kontrollü, randomize-çift kör çalışma Voute ve ark. tarafından 1990'ların başında yayınlanmıştır. Bu çalışmada adheziv bant yardımıyla topikal fluosinonid kullanılan 20 OLP'li hastanın 3-17 ay süren takiplerinde; %20'sinde tam, %60'ında iyi-kısmi yanıt alındığı bildirilirken plasebo grubunda hiçbir hastada tam yanıt alınmadığı, iyi-kısmi olarak değerlendirilen yanıtların %30'da kaldığı bildirilmiştir⁶. Topikal klobetazol propionatın düşük (%0,025) ve yüksek (%0,05) konsantrasyonlarda kullanıldığı bir çalışmada ise 2 aylık tedavi sonunda elde edilen klinik düzelmelerin istatistiksel olarak birbirinden farklı olmadığı görülmüştür¹. Flutikazon sprey ile betametazon gargaranın⁷, adheziv prednizolon tablet ile triamsinolon patinin⁸ birbirleriyle karşılaştırıldığı diğer çalışmaların genel değerlendirilmesinde, bir ajanın herhangi birine üstün olduğunu gösterecek yeterli kanıt düzeyinin olmadığı sonucuna varılmıştır².

Tedaviye dirençli ya da yaygın lezyonu olanlarda, intralezyonel KS enjeksiyonları kullanılabilir⁵. Xia ve ark. bilateral tutulumu olan 45 ülseratif OLP hastasının, bir taraftaki lezyonlarına 1 ya da 2 intralezyonel KS uygulamasının ardından hastaların %84,4'ünde tam yanıt alındığını buna karşılık tedavisiz bırakılan taraflarda minimal değişiklik izlediklerini bildirmişlerdir⁹.

Şiddetli ve yaygın hastalığı olup topikal tedavilere dirençli hastalarda sistemik KS'ler de kullanılabilir. Bu amaçla en sık prednizolon kullanılır. Kısa süreli yüksek dozda kullanım (30-60mg/gün, 2-3 hafta) en etkili olduğu düşünülen uygulama şeklidir³.

Kalsinörin İnhibitörleri

OLP'nin T hücre ilişkili bir hastalık olduğu göz önünde bulundurularak, T hücre yanıtlarını baskılayan siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri de tedavide kullanılabilirler¹⁰.

Siklosporin

Literatürde OLP tedavisinde siklosporinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar ve vaka sunumları mevcuttur. Bu çalışmalarda siklosporin gargara ya da adheziv bir baz içinde topikal olarak uygulanmıştır¹⁰. Conrotto ve ark. 2 ay boyunca 19 hastaya %0,025 klobetazol propiyonat, 20 hastaya %1,5 siklosporin uygulamışlar ve klobetazolle elde edilen düzelmelerin siklosporinden daha fazla, maliyetinin ise daha düşük olduğunu görmüşlerdir¹¹. Diğer taraftan bu çalışmada

siklosporinle elde edilen iyilik hali daha uzun sürmüş ve yan etki daha az olmuştur. Triamsinolon ve topikal siklosporinin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise siklosporinin triamsinolona bir üstünlüğü bulunamamıştır¹²⁻¹⁴. Bu nedenle OLP'de siklosporin kullanımı ile ilişkili ortak görüş özellikle maliyet göz önüne alınarak, siklosporinin diğer tedavilere dirençli hastalarda ikinci basamak tedavi yöntemi olması gerektiği şeklindedir. Topikal kullanımda sistemik emilim riski çok düşüktür;¹⁰ en sık görülen yan etki yanma-batma hissidir².

Takrolimus ve Pimekrolimus

Takrolimus, emilimi siklosporine göre daha iyi olan bir ajandır^{10,15}. Günde 4 kez 6 hafta boyunca uygulanan %0,1'lik takrolimus ile yine aynı şekilde kullanılan %0,1'lik triamsinolon asetonidin karşılaştırıldığı bir çalışmada, takrolimus ile daha hızlı klinik cevap alındığı fakat tedavi kesildikten sonra nüksün takrolimus grubunda daha hızlı olduğu izlenmiştir¹⁶. Başka bir çalışmada ise %0,1'lik takrolimus ile %0,05'lik klobetazol arasında tedavi yanıtları açısından fark görülmeyen bildirilmiştir¹⁷. Buna karşılık aynı konsantrasyondaki ajanların karşılaştırıldıkları benzer bir çalışmada, takrolimusun klobetazolden daha etkili olduğu bulunmuştur¹⁸.

Pimekrolimus takrolimustan farklı olarak sistemik immünsüpresyona neden olmayan bir kalsinörin inhibitörüdür. OLP tedavisinde pimekrolimus kremin plaseboya üstün bulunduğu yayınlar olmasına rağmen¹⁹⁻²¹ 2012 yılında yayınlanan sistemik bir derlemede pimekrolimusun OLP tedavisinde plasebodan daha etkin olduğunu söyleyebilecek yeterli kanıt düzeyi olmadığı belirtilmiştir².

Çalışmalarda topikal takrolimus ve pimekrolimusa bağlı en sık bildirilen yan etkiler yanma hissi olmuştur¹⁰. Ancak FDA'nın bu ajanlarla ilgili olarak uzun süreli kullanımda potansiyel kanser gelişimi açısından bir uyarısı olduğu unutulmamalı, bu nedenle devamlı/uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır¹⁰. Şu ana dek literatürde OLP tedavisinde topikal %0,1'lik takrolimus uygulamasının ardından dilde skuamöz hücreli karsinom geliştiğini bildiren 2 olgu sunumu da yayınlanmıştır²²⁻²³.

Retinoidler

Retinoidler hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkileyerek antihiperproliferatif ve immunmodulator etki göstermeleri nedeniyle OLP'nin tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Prekanseroz lezyonlarda malign dönüşümü azalttığı düşünülen bu ajanların, nadir de olsa malign dönüşüm görülebilecek OLP'de topikal ve sistemik yolla uygulanabilecek iyi bir seçenek olduğu düşünülmektedir²⁴. Bir çalışmada 10'ar hastaya günde 3 kez 4 ay boyunca kullanılan %0,1 isotretinoin jel plasebo ile karşılaştırılmış; isotretinoin grubundaki hastaların 4'ünde tam düzelmeye olduğu görülürken geri kalan 6'sında kısmi düzelmeye olduğu görülmüştür. Plasebo grubundaki 10 hastada klinik bir değişiklik saptanmamış ve 4. aydan sonra tedaviye isotretinoin ile devam edilmiştir. Dört aylık tedavinin ardından bu gruptaki hastaların 6'sında tam düzelmeye izlenmiştir²⁵. Başka bir plasebo kontrollü çalışmada ise 2 ay günde 2 kez kullanılan tazaroten jelin plaseboya üstün olduğu görülmüştür²⁶. Scardina ve ark. 3 ay günde 2 kez topikal izotretinoini düşük (%0,05) ve yüksek (%0,18) 2 farklı konsantrasyonda kullandıkları OLP hastalarında, yüksek konsantrasyondaki izotretinoinin düşük konsantrasyona göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yüksek konsantrasyon grubunda tedavi öncesi displazi tespit edilen hastaların hiçbirisinde tedavi sonrası

displaziye rastlanmadığı; diğer grupta ise bu parametrede bir değişiklik izlenmediği görülmüştür. Buna göre yazarlar retinoidlerin displastik değişiklikleri düzeltebileceğinin altını çizmişlerdir²⁴.

Topikal retinoik asit ile flusinolonun 1 ay günde 4 kez kullanımıyla elde edilen sonuçların karşılaştırıldığı bir çalışmada flusinolonun retinoik asitten daha etkili olduğu bulunmuştur²⁷.

Sistemik retinoidlerin kullanıldığı az sayıda olgu sunumunda, 1980'li yıllarda, tedavide başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir²⁸⁻³⁰. Konuyla ilgili en geniş hasta serisi Camisa ve Allen'in 6 OLP'li hastada 2 ay boyunca 10-60mg/gün dozunda izotretinoin kullandıkları çalışmadır. Bu çalışmada, tedavi sonlandırıldığında %83 hastada minimal düzelme elde edildiği ve yan etkiler dolayısıyla uyumun zor olduğu sonucuna varılmıştır³¹. Bir başka seride de 2 ay boyunca her ayın iki haftası 75 mg/gün etretinat kullanımı sonrası hastaların tümünde düzelme elde edildiği, ancak 2 ay sonra tüm hastalarda nüks olduğu bildirilmiştir³².

Sonuç olarak; retinoidler OLP'nin tedavisinde steroidlere göre daha az etkili olup tedavi sonrası nüksleri de yüksek gibi duran ajanlardır³ ancak bu ajanların displastik değişiklikler üzerindeki etkileri bir avantaj olabilir. İlaçlara bağlı yan etkiler de göz önüne alındığında retinoidler OLP tedavisinde 2. basamak tedavi ajanları olarak kullanılabilirler³.

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil T lenfositlerin proliferasyonunu engelleyen ve antiinflamatuvar etki gösteren bir ajandır³. Liken planusta etkinliğinin bildirilmesinin ardından³³ mikofenolat mofetilin olgu sunumlarında OLP tedavisinde de etkin olduğu bildirilmiştir^{33,34}. Konuyla ilgili en geniş kapsamlı, retrospektif bir çalışmada klasik tedavilere dirençli 10 hastaya ortalama 3,7 yıl boyunca, 1,5-2,5 gr/gün aralığındaki değişen dozlarda kullanılan mikofenolat mofetil ile tüm hastalarda belirgin yanıt alınırken 6 hastada remisyon sağlandığı görülmüştür. Bu çalışmada baş ağrısı ve halsizlik en sık görülen yan etkiler olarak bildirilmiştir³⁵. Ancak bu ilacın diğer immunsupresif ajanlara kıyasla daha az oranda olmak üzere enfeksiyonlara ve neoplazilere yatkınlığı arttırabileceği akıldan çıkarılmamalıdır^{3,36}.

Metotreksat

Küçük vaka serilerinde dirençli ve agresiv OLP'li hastalarda 10-15 mg haftalık dozda kullanımı ile başarılı olduğu gösterilmiştir^{37,38}. Antiinflamatuvar ve immunmodulatuvar etkileri ile tedavide etkin olduğu düşünülen metotreksatın etkisinin 2-3 hafta içerisinde ortaya çıktığı izlenmiştir³⁸. Buna göre metotreksat iyi bilinen yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda tedavilere dirençli ve yaygın OLP tedavisinde bir seçenek olabilir.

Biyolojik Ajanlar

İnflamatuvar hastalıkların patogeneziindeki immunolojik basamakları hedef alarak antiinflamatuvar etki gösteren biyolojik ajanlar OLP'nin tedavisinde de ümit vaat etmektedir. Diğer tedavilere dirençli OLP olgularında; alefasept, efalizumab gibi direkt ya da indirekt olarak T hücrelerini hedef alan ajanlar, etanersept, adalimumab gibi TNF-alfa inhibitörleri ve hatta B hücrelerini hedef alan rituksimab ile başarılı sonuçlar alındığını bildiren olgu sunumları mevcuttur. Şu an için bu konudaki literatür bilgisi vaka sunumlarıyla sınırlıdır. Bu ajanların uzun dönem güvenilirlikleri, yan etkileri, maliyetleri göz önüne alınarak zarar oranları dikkate alınmalıdır³⁹.

Foto(kemo)terapi

Tedaviye dirençli 14 OLP'li hastaya oral mukozaya ulaşabilecek esnek bir aparatla uygulanan UVB ile 2 ayda hastaların 9'unda tam, 5'inde ise kısmi düzelme elde edildiği görülmüştür⁴⁰. UVB dışında PUVA, ekstrakorporeal fototerapi, 308 nm UVB excimer lazer ve fotodinamik tedavinin de başarılı olduğu bildirilmiştir⁴¹⁻⁴⁴. Diğer taraftan PUVA'nın karsinojenik olması, ekstrakorporeal fototerapi ve fotodinamik tedavinin pahalı olması bu tedavi yöntemlerinin OLP'de kullanımını kısıtlamaktadır⁴⁰.

Cerrahi Yöntemler

Kriyoterapi, Er:YAG ve karbondioksit lazer gibi cerrahi yaklaşımlar da tedavide denenmiş olmasına rağmen inflamatuvar bir tablo olan OLP'de cerrahi yöntemlerin ilk basamak tedavi önerileri arasında bulunmaması önerilmektedir⁴. Son yıllarda düşük yoğunluklu lazer sistemiyle ilgili çalışmalar yoğunlaşmış ve bir çalışmada bu tip lazerin gargara şeklinde kullanılan dexametazon kadar etkili olduğu gösterilmiştir^{45,46}.

Diğer Tedavi Ajanları

Azatioprin, dapson, düşük moleküler ağırlıklı heparin, talidomid, topikal aleo vera preparatları, intralezyonel BCG polisakkarid nükleik asid fraksiyonu, topikal zerdeçal da OLP tedavisinde başarılı bulunan ancak şu an için konuyla ilgili literatür bilgilerinin az olduğu tedavi ajanlarıdır⁴⁷⁻⁵³. Sonuç olarak, hiçbir tedavi ajanı OLP'de tam kür sağlayamamaktadır. Tedavideki ana amaç hastanın şikayetlerini azaltıp semptomsuz süreyi uzun tutabilmektir^{5,10,39-40}. **Şekil 1**'de OLP'deki tedavi seçenekleri algoritmik bir şema şeklinde verilmiştir.

Lökoplakide Güncel Tedavi

Klinik ve histopatolojik özellikleri ile başka bir tanı kategorisine uymayan, kazıma ile mukozadan uzaklaştırılmayan beyaz yama ya da plak lezyonlar olarak tanımlanan lökoplaki oral skuamöz hücreli karsinomun en sık görülen prekanseröz lezyonudur. Lezyonların %3-%17,5'inin malign dönüşüme uğradığı; diğer taraftan bakıldığında da oral skuamöz hücreli karsinom hastalarının %16-62'sinde tanı anında lökoplaki tespit edildiği bildirilmektedir⁵⁴. Bu nedenle lökoplakinin erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Hasta takibi ve tedavi planlamasında öncelikle hastaların risk grubunun belirlenmesi önemlidir. Buna göre lökoplaki olguları, düşük ve yüksek risk taşıyan olgular olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadırlar⁵⁴ (**Tablo 1**).

Tablo 1. Risk grubuna göre lökoplaki⁵⁴

Düşük riskli lökoplaki	Yüksek riskli lökoplaki
*Displazi yok	*Hafif displazi
*Hafif displazi	-yüksek riskli alanlarda (dil yan yüz, ağız tabanı) yerleşen olgular
-yüksek riskli alanlarda (dil yan yüz, ağız tabanı) yerleşmeyen olgular	- 2cm'den büyük lezyonlar
- 2cm'den küçük lezyonlar	- homojen olmayan klinik görünüm sergileyen lezyonlar
- homojen klinik görünüm sergileyen lezyonlar	*Orta-şiddetli displazi
	*Verrüköz lökoplaki

Günümüzde lökoplaki tedavisinde üzerinde tam olarak fikir birliğine varılmış bir tedavi rehberi bulunmamaktadır⁵⁴. Yüksek riskli lökoplaki olgularında öncelikli tedavi cerrahi iken, düşük riskli grupta tedaviye cerrahi dışı tedavi yöntemlerle başlanıp düzelme sağlanamazsa cerrahiye başvurulabilir (Şekil 2). Tedavi yanıtı ne olursa olsun hastaların uzun süreli takibi önemlidir.

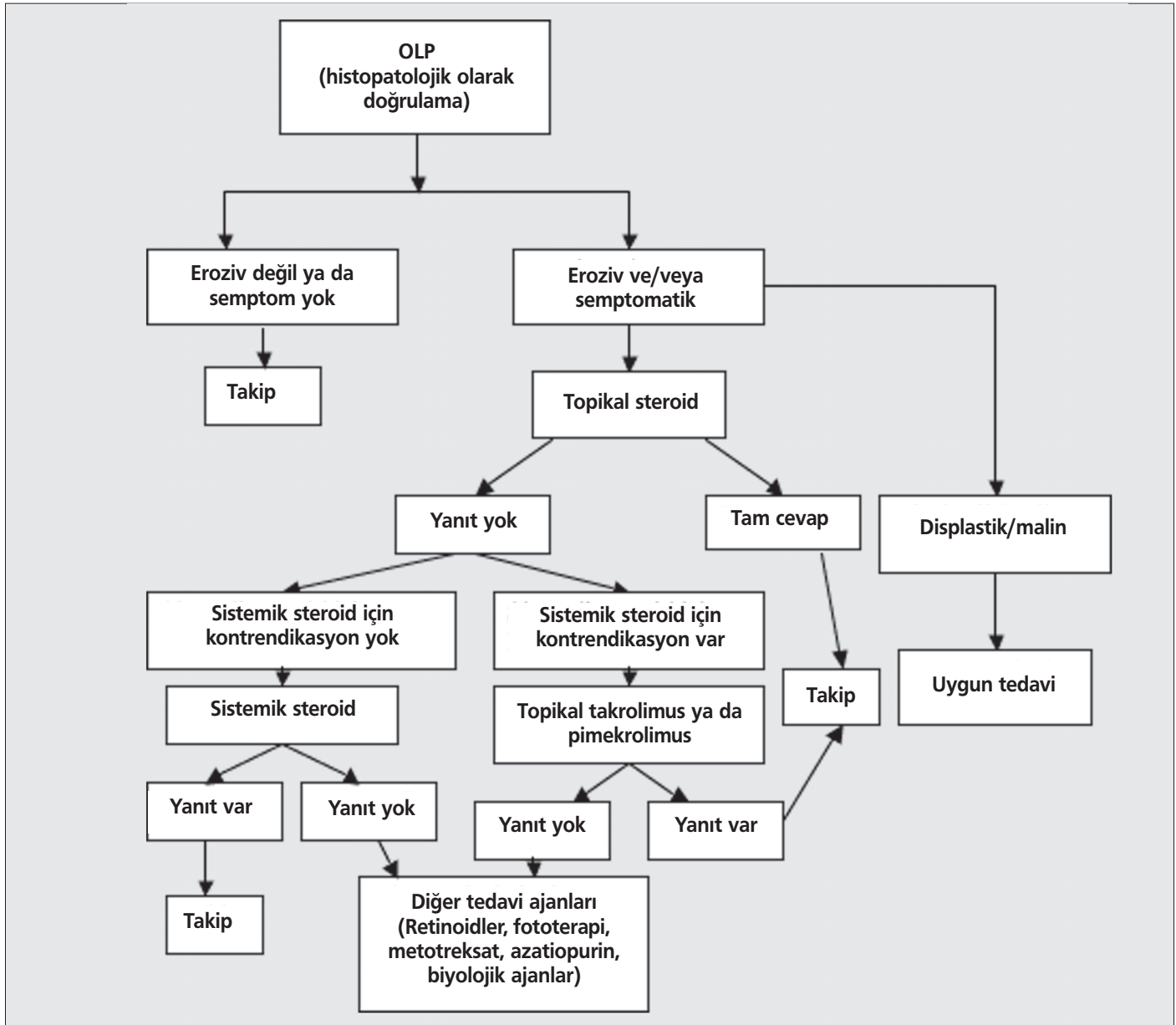
Etyolojik/Tetikleyici Faktörler -Tedavi İlişkisi

Sigara ve alkol, lökoplaki gelişiminden sorumlu en önemli faktörler olarak kabul edilmektedir⁵⁵. Sigaranın bırakılmasının lökoplaki olgu sayısını %36 civarında azalttığı tahmin edilmektedir⁵⁶. Bu nedenle tüm hastalara sigara ve alkolün bırakılması mutlak önerilmektedir⁵⁴. Fiziksel iritanlar, kronik travma, kötü oral hijyen, Candida albicans ve Human Papilloma Virus etyolojide suçlanan diğer faktörler arasında

sayılmaktadır⁵⁵. İlgili hastalarda bu faktörlerin eliminasyonu/tedavisi gözden kaçırılmamalıdır.

Kriyoterapi

Literatürde 1960'ların sonlarından itibaren lökoplaki tedavisinde kriyoterapinin kullanılabileceğine dair yayınlar⁵⁷⁻⁵⁹ olmasına rağmen konuyla ilgili dikkate değer klinik çalışmalar son yıllara aittir⁶⁰⁻⁶². Yu ve ark. tarafından 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada; 47 hastanın 60 lezyonu pamuk uçlu aplikatör yardımıyla uygulanan kriyoterapi ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmada aplikatörler en az 5 saniye sıvı azotta tutulduktan sonra 20 saniye boyunca lezyonların üzerinde bekletilmiş ve her seansta 4 donma halkası oluşturulmuştur. Yazarlar ortalama 6,3 seans sonunda lezyonların tamamında tam düzelme elde ettiklerini, 17 aylık takip sonunda %8,3 oranında nüksle karşılaştıklarını ve nüks olgularının tamamının da yeni



Şekil 1. OLP'de algoritmik tedavi (Lavanya ve arkadaşlarından modifiye edilmiştir.)¹⁰

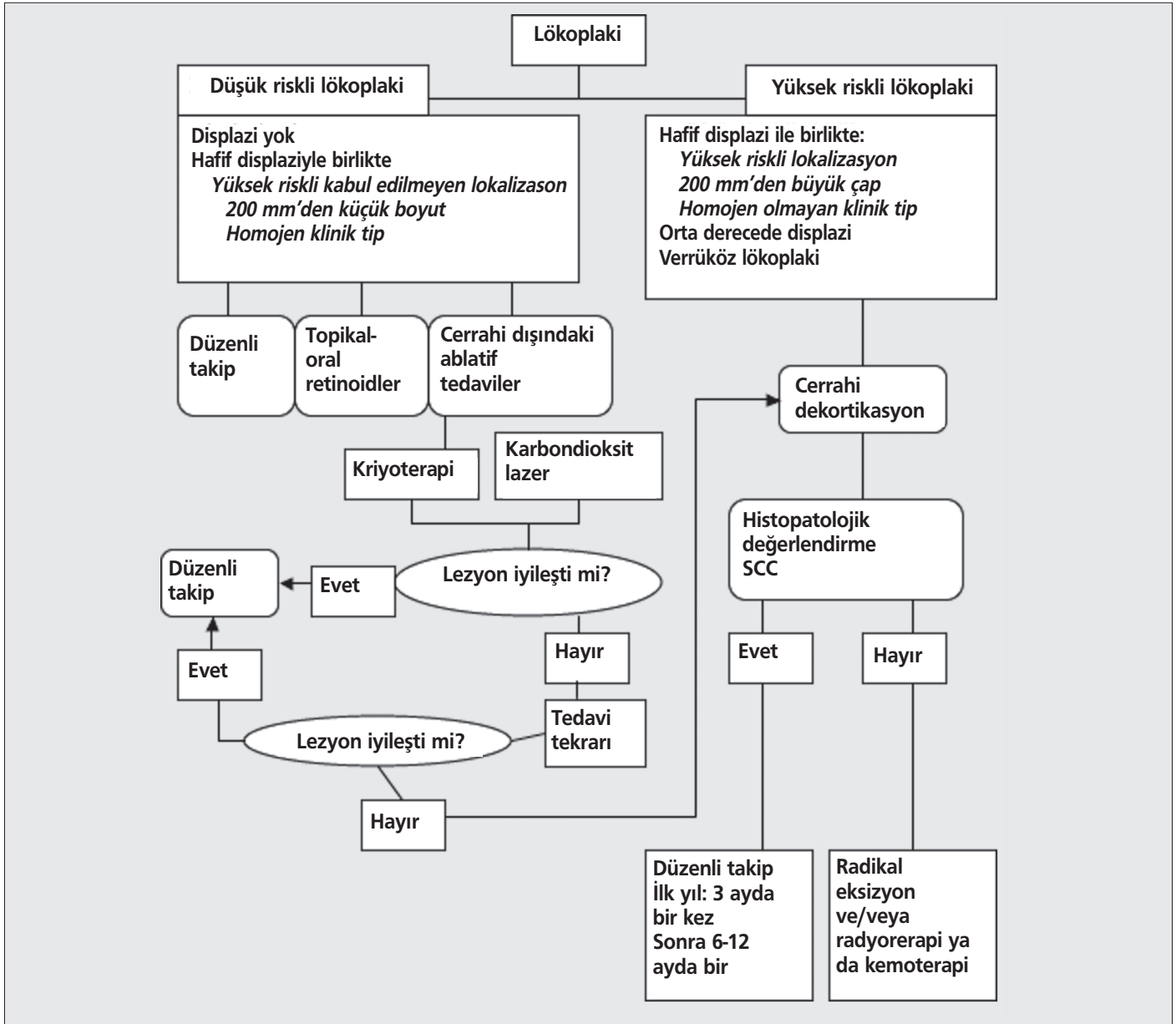
kriyoterapi seanslarıyla tam düzeldiğini bildirmişlerdir⁶⁰. Aynı grup tarafından 2012 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada ise lökoplaki tedavisinde kriyogun kriyoterapisi ile elde edilen sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada yazarlar ortalama 3,1 seans sonra tüm lezyonlarda tam düzelme elde etmişler; sonuçta kriyogun ile uygulanan kriyoterapinin tedavide daha hızlı yanıt alınmasını sağladığını göstermişlerdir⁶¹. Sonuç olarak kriyoterapi lökoplaki tedavisinde etkili, basit, kolay ulaşılabilir, ucuz ve invazif olmayan bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir^{60,61}.

Lazer

Lökoplaki tedavisinde, 1980'lerin ortalarından itibaren kullanılan lazer sistemleri arasında en sık tercih edilen tipler CO₂, Nd-YAG ve KTP lazerlerdir⁶³. İşlem sırasında kanama kontrolünün rahat sağlanabilmesi, çevre dokularda minimal hasar oluşturması dolayısıyla

skar riskinin minimal olması ve gerektiğinde tekrar uygulanabilmesi lazer uygulamalarının cerrahiye olan avantajları olarak gösterilmektedir. Bu yöntemin önemli dezavantajları ise işlem sırasında histopatolojik incelemenin yapılamaması ve sonrasında epitelizasyon süresinin uzun sürmesidir. Nadiren granülom oluşumu bildirildiği gibi pahalı ve zor ulaşılabilir yöntemler olmaları da lazer tedavisinin diğer dezavantajları arasındadır⁶³.

Van der Hem ve ark., lökoplaki tedavisinde CO₂ lazerle ilgili 25 yıllık tecrübelerini aktardıkları bir çalışmada, 200 hastanın 282 lezyonuna lazer uygulaması yapmışlar ve her hastayı ortalama 1 yıl takip etmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar hastalarının tamamında 1. ayda tam düzelme elde ettiklerini ve 1. yılın sonunda hastaların %89'unda nükle görülmeyi bildirmişlerdir⁶⁴. KTP lazer ile CO₂ lazerin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, KTP lazerin CO₂ lazere göre daha az nükle yol açtığı görülmüştür⁶⁵.



Şekil 2. Lökoplaki tedavisinde algoritma⁵⁴

Lazer tedavisi ile ilgili yapılan genel değerlendirmeler sonucunda; başarı oranlarının %90 civarında, nüks oranlarının ise %7,7-38 arasında olduğu görülmüştür⁶³. Buna göre lazer, deneyimli ellerde lökoplaki tedavisinde iyi bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

Retinoidler

Hücrelerde büyüme, farklılaşma ve hücre kaybı arasındaki dengede önemli fonksiyonları olan retinoidler⁶⁶, topikal ya da sistemik olarak lökoplakide hem tedavide hem de profilakside kullanılabilir ajanlardır. Literatürde topikal retinoidlerin lökoplaki tedavisinde kullanımıyla ilgili sayıca az ve ön çalışma niteliğinde çalışmalar bulunmaktadır⁶⁶⁻⁷⁰. Bu çalışmalardan birinde günde 4 kez, 3,5 yıla kadar kullanılan %0,05 tretinoin jel ile %27 tam, %53 kısmi yanıt alındığı, ilacı bıraktıktan sonra ise nüks oranlarının %40 olduğu bildirilmiştir⁶⁷. İzotretinoin ve retinaldehitin topikal kullanımıyla ilgili diğer çalışmalara bakıldığında da başarı oranlarının %10 ile %27 arasında değiştiği görülmüş^{66,68,69} bir çalışmada %85'e varan başarıdan bahsedilmiştir⁷⁰. İlacın kesilmesinin ardından nüks oranları ise bir çalışmada %40⁶⁷ diğerinde %90⁶⁸ olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise mukoadheziv asitretin tabletlerin günde 2 kez topikal yoldan uygulanması ile 1 ayın sonunda %71 oranında düzelme elde edildiği plasebo grubundaki hastalarda ise düzelme elde edilmediği görülmüştür⁷¹.

Sonuç olarak, topikal retinoidlerin lökoplaki tedavisindeki başarı oranları ortalama %10-27 arasında değişmekle birlikte, ilacın bırakılmasının ardından nüks oranları yüksek olduğu için bu ilaçlar hastalığın baskılanmasında kullanıma uygundur şeklinde düşünülmektedir.

Sistemik izotretinoinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada; 1-2mg/gün dozundaki izotretinoin ile 5. ayın sonunda %67 klinik %54 patolojik düzelme elde edilirken bu oranlar plasebo grubunda %10'da kalmıştır⁷². Bir başka çalışmada ise indüksiyon fazı olarak adlandırılan 3 aylık yüksek doz (1,5 mg/kg) izotretinoin tedavisinin ardından 9 ay boyunca kullanılan düşük doz (0,5 mg/kg) izotretinoin tedavisiyle %92 düzelme elde edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada 2. fazda beta karoten kullanılan hastalarda düzelme oranı %45'de kalmıştır⁷³.

Sentetik bir retinoid türevi olan fenretinid değişik malignitelerin kemoprofilaksisinde kullanılan bir ajandır. Chiesa ve ark. tarafından yayınlanan 2 çalışmada lökoplaki tedavisinde cerrahiden sonra 1 yıl boyunca kullanılan fenretinidin ilacın kesilmesinden 7 ay sonrasında kadar nüksleri engelleyici bir etkisi olduğu gösterilmiştir^{74,75}. Proliferatif verrüköz lökoplaki tedavisinde ise sistemik retinoidlerin hastalığın doğal seyri etkilemediği sonucuna varılmıştır⁷⁶.

Sonuç olarak sistemik retinoidler yüksek dozlarda kullanıldığında lökoplaki tedavisinde etkili olmakla beraber, bu dozlarda ortaya çıkan toksisite bulguları kullanımlarını kısıtladığı için indüksiyon tedavisinin ardından idame dozuna geçilmesi toleransı artırır.

Antioksidanlar

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek beta karoten düzeylerinin düşük lökoplaki oranlarıyla ilişkili olduğu ve lökoplakisi olan erkek hastaların serum likopen ve beta karoten düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu bulunmuş⁷⁷ ve bu veriler lökoplaki tedavisinde antioksidanların kullanımı için bir gerekçe olarak değerlendirilmiştir. Bu ajanların sistemik toksisitesinin düşük olması retinoidlere olan üstünlükleri olarak düşünülmekte ve bu ajanları kemoprofilaksi için uygun adaylar haline getirmektedir⁷⁸.

Konuyla ilgili bir çalışmada 160 lökoplakisi olan hastanın 50'sine vitamin A, 55'ine beta karoten verilirken 55 hasta plasebo ile takip edilmiş ve 1.yılın sonunda yapılan değerlendirmede gruplarda sırasıyla %52, %33 ve %10 tam düzelme izlenmiştir. Ancak vitamin takviyesi bırakılınca vitamin A grubunun 2/3'ünde, beta karoten grubunun ise 1/2'sinde nüks izlenmiştir⁷⁹. Başka bir çalışmada ise beta karoten ve vitamin A kombinasyonunun hem tedavide hem de nüklerin engellenmesinde plasebo ve tek başına beta karotene göre daha etkili olduğu bulunmuştur⁸⁰. Benzer şekilde likopenin de lökoplaki tedavisinde plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir⁸¹. Bunlara karşılık bir başka çalışmada 5-7 yıl gibi uzun süreli beta karoten ve alfa tokoferol kullanımının sigara içmeye devam eden hastalarda mukozal lezyonlar üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir⁸².

Sonuçta, günümüzde lökoplaki tedavisinde antioksidan takviye ile ilgili olarak ümit verici sonuçlar bulunmaktadır ve bu ajanlar özellikle kemoprofilaksi için uygun ajanlar gibi durmaktadır.

Topikal Bleomisin

Küçük hasta gruplarını içeren az sayıda çalışmada topikal yoldan uygulanan bleomisin de lökoplaki tedavisinde etkili olduğu ve beraberinde displaziye de azalttığı gösterilmiştir⁸³⁻⁸⁴.

Fotodinamik Tedavi

Yakın tarihli bir çalışmada, 1996-2003 yılları arasında 1-5 kür fotodinamik tedavi almış ve ortalama 7,3 yıl takip edilmiş 147 lökoplaki hastasının %81'inde tam yanıt alındığı bildirilmiştir. Takip edilen süreç içerisinde hastaların %11'inde nüks izlendiği görülmüş ve sonuçta fotodinamik tedavinin lökoplaki tedavisinde en sık kullanılan yöntemler olan cerrahi ve lazer tedavilerine eş değer başarı sağlayan, skar riski minimal bir başka seçenek olduğu yorumu yapılmıştır⁸⁵.

Siklooksijenaz İnhibitörleri

Son yıllarda karsinogenezin çeşitli aşamalarında siklooksijenaz (COX) aktivitesinin rol oynadığı, bu nedenle de COX inhibitörlerinin kanser kemoprofilaksisinde rol oynayacağı düşünülmektedir. Buna dayanarak lökoplaki hastalarında bir COX₂ inhibitörü olan ketorolak gargara tedavisi denenmiş ancak klinik sonuçların plasebodan farklı olmadığı görülmüştür⁸⁶.

Sonuç olarak; günümüz itibarı ile lökoplaki tedavisinde, üzerinde tam olarak fikir birliğine varılmış bir tedavi rehberi yoktur⁸⁴. Yüksek riskli lökoplaki olgularında öncelikli tedavi cerrahi iken, düşük riskli grupta başlangıçta cerrahi dışı tedavi yöntemleriyle başlanıp düzelme sağlanamazsa cerrahiye başvurulabilir.

Kaynaklar

1. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, et al: Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. J Oral Pathol Med 2009;38:227-33.
2. Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K: Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. Br J Dermatol 2012;166:938-47. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10821.x.
3. Crincoli V, Diisceglie MB, Scivetti M, et al: Oral lichen planus: update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2011;33:11-20.

4. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB: Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49:89-106.
5. Edwards PC, Kelsch R: Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002;68:494-9.
6. Voute AB, Schulten EA, Langendijk PN, Kostense PJ, van der Waal I: Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:181-5.
7. Hegarty AM, Hodgson TA, Lewsey JD, Porter SR: Fluticasone propionate spray and betamethasone sodium phosphate mouthrinse: a randomized crossover study for the treatment of symptomatic oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:271-9.
8. Ghabanchi J, Fattahi MJ, Mardani M, Tadbir AA, Paydar AA: Polymorphism of tumor protein p53 codon 72 showed no association with oral lichen planus in Shiraz, Iran. *J Craniofac Surg* 2009;20:2168-70.
9. Xia J, Li C, Hong Y, Yang L, Huang Y, Cheng B: Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2006;35:327-31.
10. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K: Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15:127-32.
11. Conrotto D, Carbone M, Carozzo M, et al: Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154:139-45.
12. Sieg P, Von Domarus H, Von Zitzewitz V, Iven H, Farber L: Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. *Br J Dermatol* 1995;132:790-4.
13. Thongprasom K, Chaimusig M, Korkij W, et al: A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:142-6.
14. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, et al: A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:47-55.
15. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N: Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *J Oral Pathol Med* 2010;39:201-5.
16. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA: A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 2006;86:227-9.
17. Radfar L, Wild RC, Suresh L: A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:187-93.
18. Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, et al: Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2008;35:244-9.
19. McCaughey C, Machan M, Bennett R, Zone JJ, Hull CM: Pimecrolimus 1% cream for oral erosive lichen planus: a 6-week randomized, double-blind, vehicle-controlled study with a 6-week open-label extension to assess efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1061-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03923.x.
20. Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP: Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. *Arch Dermatol* 2007;143:472-6.
21. Volz T, Caroli U, Ludtke H, et al: Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus—a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *Br J Dermatol*. 2008;159:936-41. Epub 2008 Jul 21.
22. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Brocker EB: The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006;6:7.
23. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M: Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:e19-25.
24. Scardina GA, Messina P, Carini F, Maresi E: A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35:67-71.
25. Piattelli A, Carini F, Iezzi G, et al: Oral lichen planus treated with 13-cis-retinoic acid (isotretinoin): effects on the apoptotic process. *Clin Oral Investig* 2007;11:283-8.
26. Petrucci M, De Benedittis M, Grassi R, et al: Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis* 2002;8:291-5.
27. Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C: Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinonide acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:21-5.
28. Woo TY: Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. *Cutis* 1985;35:385-6, 390-1, 393.
29. Maidhof R: [Systemic treatment of oral lichen planus with an aromatic retinoid (Ro 10-9359)]. *Z Hautkr* 1979;54:873-16.
30. Schell H, Hornstein OP, Deinlein E, Bauer G: Epithelial cell proliferation of oral lichen planus in patients treated with an aromatic retinoid. *Acta Derm Venereol* 1983;63:66-8.
31. Camisa C, Allen CM: Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:393-6.
32. Gorsky M, Raviv M: Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:52-5.
33. Frieling U, Bonsmann G, Schwarz T, Luger TA, Beissert S: Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1063-6.
34. Dalmau J, Puig L, Roe E, et al: Successful treatment of oral erosive lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:259-60.
35. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF: Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *Br J Dermatol* 2012;167:36-43. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10882.x.
36. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO: Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1186-91.
37. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA: Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:511-5.
38. Nylander Lundqvist E, Wahlin YB, Hofer PA: Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive lichen ruber. *Acta Derm Venereol* 2002;82:63-4.
39. Zhang J, Zhou G, Du GF, Xu XY, Zhou HM: Biologics, an alternative therapeutic approach for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2011;40:521-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01029.x.
40. Kassem R, Yarom N, Scope A, et al: Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:761-6.
41. Jansen CT, Lehtinen R, Happonen RP, Lehtinen A, Soderlund K: Mouth PUVA: new treatment for recalcitrant oral lichen planus. *Photodermatol* 1987;4:165-6.
42. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, et al: Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:553-6.
43. Kollner K, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U: Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser—early preliminary results in eight patients. *Lasers Surg Med* 2003;33:158-60.
44. Sobaniec S, Bernaczyk P, Pietruski J, et al: Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. *Lasers Med Sci* 2012. [Epub ahead of print]
45. Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaei-Dizgah I: Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1265-9. doi: 10.1016/j.ijom.2012.06.001. Epub 2012 Jul 9.
46. Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O: A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed Laser Surg* 2011;29:421-5. Epub 2011 Jan 8.
47. Femiano F, Scully C: Oral lichen planus: clinical and histological evaluation in an open trial using a low molecular weight heparinoid (sulodexide). *Int J Dermatol* 2006;45:986-9.



48. Beck HI, Brandrup F: Treatment of erosive lichen planus with dapsons. *Acta Derm Venereol* 1986;66:366-7.
49. Xiong C, Li Q, Lin M, et al: The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:551-8.
50. Reddy RL, Reddy RS, Ramesh T, et al: Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus. *Quintessence Int* 2012;43:793-800.
51. Verma KK, Mittal R, Manchanda Y: Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2001;81:378-9.
52. Wu Y, Zhou G, Zeng H, et al: A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:188-95.
53. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S Jr: High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:752-60.
54. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagan-Sebastian JV, Sanmartin-Jimenez O, Guillen-Barona C: [Oral leukoplakia: clinical, histopathologic, and molecular features and therapeutic approach]. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:669-84.
55. Laskaris G, Laskaris M, Theodoridou M: Oral hairy leukoplakia in a child with AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:570-1.
56. Amagasa T, Masuo K, Fujii E, Michi K, Saito K: [Clinical and histopathologic study of oral leukoplakia—relationship between clinical type and histopathologic structure (author's transl)]. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1979;46:30-42.
57. Goode RL, Spooner TR: Office cryotherapy for oral leukoplakia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:968-73.
58. Sako K, Marchetta FC, Hayes RL: Cryotherapy of intraoral leukoplakia. *Am J Surg* 1972;124:482-4.
59. Emmings FG, Koepf SW, Gage AA: Cryotherapy for benign lesions of the oral cavity. *J Oral Surg* 1967;25:320-6.
60. Yu CH, Chen HM, Chang CC, et al: Cotton-swab cryotherapy for oral leukoplakia. *Head Neck* 2009;31:983-8.
61. Lin HP, Chen HM, Cheng SJ, Yu CH, Chiang CP: Cryogun cryotherapy for oral leukoplakia. *Head Neck* 2012;34:1306-11. doi: 10.1002/hed.21912.
62. Kawczyk-Krupka A, Waskowska J, Raczowska-Siostrzonek A, et al A: Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2012;9:148-55. doi: 10.1016/j.pdpdt.2011.12.007.
63. Ishii J, Fujita K, Komori T: Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2003;39:759-69.
64. van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL: The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 2005;41:31-7.
65. Lim B, Smith A, Chandu A: Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:597-601.
66. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C: bcl-2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study. *Oral Oncol* 1999;35:314-20.
67. Epstein JB, Gorsky M: Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. *Cancer* 1999;86:921-7.
68. Shah JP, Strong EW, DeCosse JJ, Itri L, Sellers P: Effect of retinoids on oral leukoplakia. *Am J Surg* 1983;146:466-70.
69. Tete S, Pappalardo S, Rubini C, et al: The role of apoptosis and bcl-2 protein in topical treatment of oral leukoplakia with isotretinoin. *Minerva Stomatol* 1999;48:411-8.
70. Scardina GA, Carini F, Maresi E, Valenza V, Messina P: Evaluation of the clinical and histological effectiveness of isotretinoin in the therapy of oral leukoplakia: ten years of experience: is management still up to date and effective? *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28:115-9.
71. Gaeta GM, Gombos F, Femiano F, et al: Acitretin and treatment of the oral leukoplakias. A model to have an active molecules release. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:473-8.
72. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al: 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 1986;315:1501-5.
73. Lippman SM, Lee JJ, Martin JW, et al: Fenretinide activity in retinoid-resistant oral leukoplakia. *Clin Cancer Res*. 2006;12:3109-14.
74. Chiesa F, Tradati N, Marazza M, et al: Prevention of local relapses and new localisations of oral leukoplakias with the synthetic retinoid fenretinide (4-HPR). Preliminary results. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B:97-102.
75. Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, et al: Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. *Int J Cancer* 2005;115:625-9.
76. Poveda-Roda R, Bagan JV, Jimenez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Gavaldá-Esteve C: Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e3-9.
77. Nagao T, Ikeda N, Warnakulasuriya S, et al: Serum antioxidant micronutrients and the risk of oral leukoplakia among Japanese. *Oral Oncol* 2000;36:466-70.
78. Garewal H: Chemoprevention of oral cancer: beta-carotene and vitamin E in leukoplakia. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:101-7.
79. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, et al: Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol*. 1997;33:231-6.
80. Stich HF, Rosin MP, Hornby AP, et al: Remission of oral leukoplakias and micronuclei in tobacco/betel quid chewers treated with beta-carotene and with beta-carotene plus vitamin A. *Int J Cancer* 1988;42:195-9.
81. Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, Keluskar V: Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2004;40:591-6.
82. Liede KE, Alfthan G, Hietanen JH, et al: Beta-carotene concentration in buccal mucosal cells with and without dysplastic oral leukoplakia after long-term beta-carotene supplementation in male smokers. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:872-6.
83. Epstein JB, Gorsky M, Wong FL, Millner A: Topical bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia. *Cancer* 1998;83:629-34.
84. Hammersley N, Ferguson MM, Rennie JS: Topical bleomycin in the treatment of oral leukoplakia: a pilot study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23:251-8.
85. Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, et al: Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia. *Lasers Surg Med*. 2011;43:192-9. doi: 10.1002/lsm.21036.
86. Mulshine JL, Atkinson JC, Greer RO, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the cyclooxygenase inhibitor ketorolac as an oral rinse in oropharyngeal leukoplakia. *Clin Cancer Res* 2004;10:1565-73.

Hatırlama soruları

1. Aşağıdakilerden hangisi oral liken planus tedavisinde ilk basamak tedavi ajanıdır?

- Topikal pimekrolimus
- Topikal retinoidler
- Topikal steroidler
- Kriyoterapi
- Oral siklosporin

Cevap: c

2. Aşağıdaki oral liken planus (OLP)ta kullanılan tedavi seçenekleri ile ilgili ifadelerden hangileri doğrudur?

- Topikal olarak uygulanan siklosporin, topikal steroidlerden daha etkilidir.
- Uzun süreli pimekrolimus ve takrolimus kullanılması gerektiği durumlarda malignite gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır.
- Topikal retinoidler, tedavide topikal steroidler kadar etkilidir.
- Kriyoterapi ya da CO₂ lazer gibi destrüktif yöntemler kullanılabilir.
 - I ve IV
 - II ve III
 - II ve IV
 - I ve II
 - III ve IV

Cevap: c

3. Aşağıdaki tedavi seçeneklerinden hangisi, düşük riskli lökoplaki olgularında cerrahi öncesi denenebilecek öncelikli ilaç ya da yöntemler arasında yer almaz?

- Retinoidler
- CO₂ lazer
- Kriyoterapi
- Topikal 5-FU
- Topikal bleomisin

Cevap: d