

## بررسی اثر درمانی لیکوپن در بهبود ضایعات لیکن پلان دهانی روزیو: کارآزمایی بالینی مقدماتی

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۲۰ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۹/۰۹ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۹/۱۷ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۹/۱۸

فاطمه اربابی کلاتی<sup>۱\*</sup>

محمد مهدی فرهمند<sup>۳</sup>

۱- گروه بیماری‌های دهان، دانشکده

دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان،

زاهدان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان،

دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

۳- دندانپزشک، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان،

زاهدان، ایران.

**زمینه و هدف:** لیکن پلان یک بیماری التهابی پوست و مخاط است که ۴-۲۰٪ از جمعیت عمومی را مبتلا می‌کند، هرچند علت دقیق ابتلا به لیکن پلان مشخص نیست اما برخی از پژوهشگران رادیکال‌های آزاد و استرس‌های اکسیداتیو را در ایجاد آن دخیل می‌دانند. پژوهش کنونی با هدف بررسی اثر درمانی لیکوپن در بهبود ضایعات دهانی لیکن پلان انجام گرفته است.

**روش بررسی:** تعداد ۳۰ بیمار به‌طور تصادفی در دو گروه ۱۵ نفری مبتلا به لیکن پلان دهانی که بیماری آن‌ها توسط هیستوپاتولوژی تایید شده بود، از بهمن ۱۳۹۴ تا تیر ۱۳۹۵ وارد مطالعه شدند. گروه اول درمان کورتون موضعی را به‌همراه لیکوپن سیستمیک به‌میزان ۱۵ mg روزانه را به‌مدت یک ماه و گروه دوم کورتون موضعی به‌تنهایی دریافت کردند. درد ضایعات با روش Numeric rating scale و درجه ضایعات با معیار Thongprasom پیش و پس از درمان در دو گروه ثبت شد.

**یافته‌ها:** در گروه مطالعه و شاهد به‌ترتیب، درد پیش از درمان  $5/4 \pm 1/2$  و  $5/7 \pm 0/9$ ، درد پس از درمان  $3/0 \pm 1/8$  و  $2/2 \pm 1/5$  بود که اختلاف آماری معنادار نداشت ( $P=0/6$  و  $P=0/4$ ). درجه ضایعات لیکن پلان دهانی پیش از درمان  $4/1 \pm 1$  و  $4 \pm 0/8$  و درجه ضایعات پس از درمان  $1/7 \pm 1/2$  و  $1/8 \pm 1/5$  بود که هیچ‌کدام از موارد گفته‌شده بین دو گروه اختلاف آماری معنادار مشاهده نشد ( $P=0/8$  و  $P=0/7$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج پژوهش کنونی نشان داد استفاده از درمان سیستمیک لیکوپن در کنار کورتون موضعی در مقایسه درمان کورتیکواستروئید موضعی به‌تنهایی اثر چندانی در کاهش درد و تغییر درجه بیماری ندارد.

**کلمات کلیدی:** لیکن پلان، لیکوپن، درمان.

\*نویسنده مسئول: زاهدان، خیابان آزادگان شرقی،  
دانشکده دندانپزشکی  
تلفن: ۰۵۴-۳۳۴۱۴۰۰۵  
E-mail: arbabi@zaums.ac.ir

### مقدمه

ناراحتی بیمار می‌گردد و درمان قطعی برای آن وجود ندارد.

در حال حاضر درمان رایج لیکن پلان استفاده از کورتون است که در واقع درمان علامتی می‌باشد و سبب حذف کامل ضایعات نمی‌گردد و ضایعات بلافاصله یا کمی پس از قطع دارو عود می‌نماید. بنابراین بیمار مجبور است برای مدت طولانی از دارو استفاده نماید.<sup>۳</sup> استفاده از استروئیدها به فرم‌های دارویی مختلف از جمله Orabase تاکنون بهترین روش درمان لیکن پلان بوده است ولی استفاده از داروهای حاوی استروئید به‌دلیل عوارض جانبی استروئیدهای

لیکن پلان یک بیماری پوستی مخاطی مزمن با منشا سیستم ایمنی است که در ۵۰٪ موارد مخاط دهان را مبتلا می‌کند.<sup>۱</sup> ضایعات دهانی لیکن پلان می‌تواند به دو صورت سفید (خطوط کراتوتیک) و قرمز (نواحی آتروفیک، اروزیو و بولوز) باشد. لیکن پلان دهانی (Oral lichen planus, OLP) از چند جهت دارای اهمیت است: بیماری مزمنی است که فرد برای سال‌ها با آن دست به‌گریبان است، با ایجاد درد و سوزش سبب

بیماران پس از ورود به مطالعه و امضای رضایت‌نامه کتبی توسط متخصص بیماری‌های دهان که نسبت به روند درمان بی‌اطلاع بود معاینه شدند. سن، تاریخچه پزشکی، علائم، نشانه‌ها، مدت زمان وجود بیماری، محل ضایعات و سابقه لیکن پلان پوستی پیش از شروع درمان و در جلسات پیگیری در فرم اطلاعاتی ثبت شد. پس از معاینه اولیه بیماران با استفاده از نحوه تصادفی‌سازی بلوکی به دو گروه تقسیم شدند. از بیماران گروه اول خواسته شد کورتون موضعی تریامسینولون ۱٪ را که به صورت خمیر دهانی بود (Teriagent 0.1% (mouth paste, Raha Pharmaceutical Co, Isfahan, Iran) چهار بار در روز (سه‌بار پیش از صرف غذا و یک بار پیش از خواب) استفاده نماید. به بیماران تاکید شد تا یک ساعت پس از استفاده از دارو از خوردن آشامیدن خودداری کنند، همچنین این گروه روزانه یک عدد قرص لیکوپین (Lycopene (15 mg/day), Vitabiotics Ltd, London, UK) مصرف می‌کردند. دریافت کورتون موضعی تا یک هفته و قرص لیکوپین تا یک ماه ادامه یافت. گروه دوم فقط کورتون موضعی را مشابه بیماران گروه اول استفاده کردند. همه بیماران هفته اول پس از شروع درمان جهت پیگیری مراجعه نمودند. جهت بررسی علائم از طبقه‌بندی Thongprasom استفاده شد (جدول ۱).<sup>۵</sup>

جهت بررسی نشانه‌ها (Symptom) از روش Numeric rating scale (NRS) استفاده شد به این ترتیب که از بیمار خواسته شد میزان درد و سوزش خود را از ۰ تا ۱۰ شماره‌گذاری کند، به این صورت که ۰ عدم وجود درد و ۱۰ شدیدترین دردی که بیمار تا به حال تجربه کرده است.<sup>۵</sup> به منظور بررسی پاسخ به درمان بیماران در ماه اول به صورت هفتگی معاینه می‌شدند. در اولین جلسه پیگیری در صورتی که ضایعه بهبود یافته بود (Score 0 or 1) درمان موضعی قطع می‌شد اما درمان لیکوپین در گروه اول تا یک ماه ادامه می‌یافت. در صورت عدم بهبودی ضایعه، درمان موضعی تا یک هفته دیگر ادامه پیدا کرد و در صورت عدم پاسخ به درمان موضعی پس از چهار هفته بیمار تحت درمان سیستمیک قرار می‌گرفت. از بیماران دریافت‌کننده لیکوپین خواسته شده بود بروز هرگونه عارضه جانبی را گزارش کنند. در این مطالعه معاینه اولیه و بررسی پاسخ به درمان توسط متخصص بیماری‌های دهان که از نحوه درمان ناآگاه بود صورت گرفت و تجویز دارو توسط دانشجوی دندانپزشکی که آموزش دیده بود انجام شد. داده‌ها در SPSS software, version 18 (IBM SPSS, Armonk,)

موضعی و سیستمیک از جمله پتانسیل ایجاد عفونت‌های قارچی، نازک شدن مخاط، احتمال جذب سیستمیک، تحریک سیستم گوارشی و افزایش احتمال خونریزی معده کاربرد آن‌ها را در استفاده مکرر با محدودیت مواجه ساخته است.<sup>۴</sup>

از طرفی نقش و اهمیت استرس‌های اکسیداتیو در پاتوژنز لیکن پلان پیشنهاد شده است. سطوح پایین‌تر کاروتینوئید سرم در بیماران لیکن پلان گزارش شده است. همچنین سطوح پایین‌تر لیکوپین در OLP اروزیو و آتروفیک گزارش شده است.<sup>۴</sup>

لیکوپین کاروتینوئید محلول در چربی و قرمز رنگ است و در میوه‌هایی با رنگ قرمز به وفور یافت می‌شود و مطالعات متعددی نقش لیکوپین در سلامت عمومی را بررسی کرده است<sup>۶-۸</sup> اما مطالعات کمی نقش حفاظتی و درمانی آن در بیماری‌های دهان را بررسی کرده است. نشان داده شده است که لیکوپین در بهبود لکوپلاکیا موثر است و نقش حفاظتی در سرطان دهان دارد<sup>۹</sup> و میزان کمتر لیکوپین در OLP آتروفیک و اروزیو گزارش شده است.<sup>۴</sup> با توجه به عدم وجود مطالعات کافی در مورد تاثیر لیکوپین در ضایعات لیکن پلان مطالعه کنونی جهت بررسی اثر درمانی لیکوپین در بهبود ضایعات OLP اروزیو و آتروفیک انجام شده است.

## روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور است و به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان رسیده و در مرکز کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20160113133N8 ثبت شده است.

تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی که بیماری آن‌ها توسط هیستوپاتولوژی بر مبنای معیارهای سازمان بهداشت جهانی تایید شده بود و بین سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان ارجاع شده بودند با روش غیراحتمالی سهمیه‌ای وارد مطالعه شدند. در این مطالعه افراد مبتلا به بیماری سیستمیک شناخته شده، کسانی که دارو مصرف می‌کردند، خانم‌های باردار، افرادی که از تنباکو (تدخینی و غیرتدخینی) استفاده می‌کردند و افرادی که در یک ماه اخیر جهت درمان لیکن پلان دهانی دارو مصرف کرده بودند از مطالعه خارج شدند. همچنین ضایعات دیسپلاستیک و ضایعات مجاور ترمیم‌های آمالگام از مطالعه خارج شدند.<sup>۵</sup>

## بحث

نتایج پژوهش کنونی نشان داده استفاده از درمان سیستمیک لیکوپین در کنار درمان موضعی اثربخشی کورتون را در کاهش درد بیمار افزایش نداده است.

اگرچه مطالعاتی به بررسی اثر لیکوپین بر روی بیماری‌هایی مانند سرطان دهان یا لکوپلاکیا پرداخته است.<sup>۸</sup> اما تنها یک مطالعه اثر درمان لیکوپین بر روی لیکن پلان را بررسی کرده است. Saawarn و همکاران، تعداد ۱۵ بیمار را با لیکوپین ۸ mg/day و تعداد ۱۵ بیمار را با پلاسبو درمان نمود و مشاهده کرد که بیماران هر دو گروه بهبودی نشان داده‌اند اگرچه این بهبودی در گروه دریافت‌کننده لیکوپین به‌طور معناداری بیشتر بوده است، که با نتایج پژوهش کنونی متفاوت است که علت این تفاوت را می‌توان به این امر نسبت داد که در مطالعه کنونی لیکوپین در کنار درمان استاندارد کورتون موضعی استفاده شده است، اما در مطالعه Saawarn بیماران فقط لیکوپین یا پلاسبو دریافت می‌کرده‌اند. ضمن اینکه معیار آن‌ها جهت تعیین بهبودی با معیار مطالعه کنونی متفاوت است.<sup>۹</sup>

مطالعه دیگری که اثر درمانی لیکوپین بر روی لیکن پلان دهانی را بررسی کرده باشد یافت نشد اما Nagao و همکاران ریزمغذی‌هایی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی سرم افراد مبتلا به لیکن پلان دهانی را مورد بررسی قرار داد و نشان داد که سطح لیکوپین سرمی افراد مبتلا لیکن پلان دهانی آروزو و آتروفیک در مقایسه با گروه کنترل کمتر است که البته وی این مساله را به این امر نسبت داده است که بیماران مبتلا لیکن پلان دهانی آروزو و آتروفیک به‌علت درد و سوزش ضایعات قادر به مصرف غذاهایی مانند گوجه نمی‌باشند و در واقع نتیجه‌گیری کرده است، کمبود لیکوپین این افراد نتیجه بیماری است نه علت آن.<sup>۴</sup>

مطالعات دیگری اثر مصرف سیستمیک رتینوئیدهای دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی را روی درمان لیکن پلان دهانی بررسی کرده‌اند که برخی از این مطالعات اثرات مثبت روی بهبودی داشته است و برخی دیگر موفقیت خاصی را نشان نداده است، اما در همه مطالعات گفته‌شده به‌دنبال مصرف سیستمیک دارو عوارض مختلفی بروز کرده است که فاکتور مهم محدودکننده مصرف این داروهاست اما در مطالعه کنونی هیچ عارضه جانبی گزارش نشده است.<sup>۱۰-۱۳</sup> اما

(NY, USA) وارد شد و جهت مقایسه گروه‌ها از Mann-Whitney U test استفاده شد. سطح معناداری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

تعداد ۳۰ بیمار در دو گروه ۱۵ نفره وارد به‌صورت پایلوت وارد مطالعه شدند، در گروه اول یک بیمار مرد و بقیه زن و در گروه دوم دو بیمار مرد و بقیه زن بودند. متوسط سنی بیماران در گروه اول (دریافت کورتون و لیکوپین)  $48/5 \pm 28/5$  سال و در گروه دوم (کورتون به‌تنهایی)  $46/3 \pm 57/7$  سال بود که از لحاظ آماری تفاوت معنادار با هم نداشتند ( $P = 0/5$ ). مدت زمان ابتلا به بیماری در گروه اول  $2/2 \pm 1/4$  سال و در گروه دوم  $2/07 \pm 1$  سال بود که از لحاظ آماری اختلاف معناداری نداشتند ( $P = 0/8$ ).

جدول ۲ درد و سوزش پیش و پس از درمان، Score بیماری پیش و پس از درمان را نشان می‌دهد، همان‌طور که مشاهده می‌شود دو گروه در هیچ‌کدام از موارد اختلاف آماری معناداری نداشتند.

جدول ۱: طبقه‌بندی Thongprasom لیکن پلان

Score	ضایعات
Score 5	ضایعات آروزو با اجزای سفید < ۱ cm
Score 4	ضایعات آروزو با اجزای سفید > ۱ cm
Score 3	ضایعات آتروفیک با اجزای سفید < ۱ cm
Score 2	ضایعات آتروفیک با اجزای سفید > ۱ cm
Score 1	فقط ضایعه سفید
Score 0	عدم وجود ضایعه (مخاط نرمال)

جدول ۲: درد و درجه ضایعات پیش و پس از درمان در دو گروه

متغیر	گروه	کورتون+ لیکوپین	کورتون	P
درد پیش از درمان	$5/4 \pm 1/2$	$5/7 \pm 0/9$	۰/۶	
درد پس از درمان	$3/01 \pm 1/8$	$3/2 \pm 1/5$	۰/۴	
درجه ضایعات پیش از درمان	$4/1 \pm 1$	$4 \pm 0/8$	۰/۷	
درجه ضایعات پس از درمان	$1/7 \pm 1/2$	$1/8 \pm 1/5$	۰/۸	

آزمون مورد استفاده: Mann-Whitney U test، با سطح معناداری  $P < 0/05$

که درمانی موقتی است و پس از قطع دارو بیماری طی مدت کوتاهی عود می‌کند. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد استفاده از لیکوپن در کنار درمان استاندارد اثری در میزان بهبودی و کاهش درد ندارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی اثر درمانی لیکوپن در بهبود ضایعات لیکن پلان دهانی آروزو" مصوب دانشگاه علوم پزشکی زاهدان در سال ۱۳۹۴ به کد ۷۲۵۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی زاهدان اجرا شده است.

این مطالعه با محدودیت‌هایی همراه بود از جمله حجم کم نمونه، دوره کوتاه درمان سیستمیک با لیکوپن و عدم استفاده از پلاسبو، بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی با رفع این نواقص انجام گردد. از آنجایی که کمبود لیکوپن در بیماران لیکن پلان دهانی آروزو و آتروفیک گزارش شده است، شاید به دنبال استفاده از لیکوپن، سطح سرمی این دارو افزایش یابد و در پیشگیری از عود ضایعات موثر باشد که البته این امر نیازمند بررسی‌های بیشتر است. در حال حاضر درمان لیکن پلان دهانی، کورتون‌های موضعی است

## References

- Gorsky M, Raviv M. Efficacy of etretinate (Tigason) in symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73(1):52-5.
- Eisen D. The therapy of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993;4(2):141-58.
- Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(1):86-122.
- Nagao T, Warnakulasuriya S, Ikeda N, Fukano H, Yamamoto S, Yano M, et al. Serum antioxidant micronutrient levels in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2001;30(5):264-7.
- Aghahosseini F, Arbabi-Kalati F, Fashtami LA, Djavid GE, Fateh M, Beitollahi JM. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus. *Lasers Surg Med* 2006;38(1):33-8.
- Levy J, Sharoni Y. The functions of tomato lycopene and its role in human health. *HerbalGram* 2004;62:49-56.
- Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996;336(1):1-9.
- Gupta S, Jawanda MK, Arora V, Mehta N, Yadav V. Role of lycopene in preventing oral diseases as a nonsurgical aid of treatment. *Int J Prev Med* 2015;6:70.
- Saawarn N, Shashikanth MC, Saawarn S, Jirge V, Chaitanya NC, Pinakapani R. Lycopene in the management of oral lichen planus: a placebo-controlled study. *Indian J Dent Res* 2011;22(5):639-43.
- 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.
- Ferguson MM, Simpson NB, Hammersley N. The treatment of erosive lichen planus with a retinoid: etretinate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58(3):283-7.
- Camisa C, Allen CM. Treatment of oral erosive lichen planus with systemic isotretinoin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(4):393-6.
- Kunz M, Urosevic-Maiwald M, Goldinger SM, Frauchiger AL, Dreier J, Belloni B, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus: results of a prospective pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(2):293-8.

## Evaluation of the efficacy of lycopene in the management of oral lichen planus: a pilot randomized clinical trial

Fateme Arbabi-Kalati M.D.<sup>1,2\*</sup>  
Mohammad-Mahdi Farahmand  
D.D.S.<sup>3</sup>

1- Department of Oral Medicine,  
Faculty of Dentistry, Zahedan Uni-  
versity of Medical Sciences,  
Zahedan, Iran.

2- Oral and Dental Disease Re-  
search Center, Zahedan University  
of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

3- Dentist, Zahedan University of  
Medical Sciences, Zahedan, Iran.

\* Corresponding author: Faculty of Den-  
tistry, East Azadegan St., Zahedan, Iran.  
Tel: +98 54 33414005  
E-mail: arbabi@zaums.ac.ir

### Abstract

Received: 11 Aug. 2017 Revised: 30 Nov. 2017 Accepted: 08 Dec. 2017 Available online: 09 Dec. 2017

**Background:** Lichen planus is an inflammatory mucocutaneous disease which involves 0.2–4% of the population and has an unknown etiology. There is no definite treatment for the disease and current treatment modalities are palliative in nature. Although the exact cause of lichen planus is not clear, some scientists believe that free radicals and oxidative stress might have a role in causing this condition. The current study was conducted to assess the therapeutic effect of lycopene in treating erosive and atrophic oral lichen planus.

**Methods:** Thirty patients whose disease was confirmed by a pathologist were included in the clinical trial from January to July 2016 in the Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences. The patients were randomly divided into two groups. The first group was treated with topical corticosteroid and 15 mg of systemic lycopene daily for a month and the second group received only topical corticosteroids. We recommended that the patients use the drugs (topical corticosteroids) four times a day, avoiding taking food for one hour after applying the drugs. Pain severity was recorded by numeric rating scale before and after the treatment and disease score was recorded by Thongprasom scale before and after treatment. Data were analyzed with SPSS 18. Mann-Whitney U test was used to compare the groups.

**Results:** In the case and control groups, pain scores before treatment were  $5.4 \pm 1.2$  and  $5.7 \pm 0.9$ , with  $3.01 \pm 1.8$  and  $3.2 \pm 1.5$  after treatment, respectively. There was no significant difference between the two groups ( $P = 0.6$ ,  $P = 0.4$ ). Disease scores before treatment were  $4.1 \pm 1$  and  $4 \pm 0.8$ , with  $1.7 \pm 1.2$  and  $1.8 \pm 1.5$  after treatment, respectively. There was no significant difference between the groups ( $P = 0.7$ ,  $P = 0.8$ ).

**Conclusion:** In this study the use of systemic lycopene did not increase the effect of topical corticosteroid; in addition, the results showed that the systemic use of 15 mg of lycopene in addition to topical corticosteroid treatment had no significant effect on patients' pain and disease scores in comparison to topical corticosteroids.

**Keywords:** lichen planus, lycopene, treatment.