بررسی اثر سولفات بلئومایسین بر روی ضایعات کراتوتیک مخاط دهان

• دکتر اسماعیل یزدی
•• دکتر فرزانه آقاحسینی

چکیده

ضایعات کراتوتیک گسترده غیرقابل برداشت مخاط دهان نسبتاً شایع و متنوع می‌باشند درمان آنها مشکل‌زا و داروهای مختلفی با رژیم‌های خاص مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از سولفات بلئومایسین، در دو مطالعه مقدماتی بر روی تعداد محدودی از بیماران (مجموعاً ۹ بیمار) استفاده و گزارش شده است. در بررسی حاضر، تعداد بیشتری از بیماران با پیگیری طولانی‌تر، ۵۰ بیمار مبتلا به لیکن‌پلان و لوکوپلاکیا با پیگیری ۲۱ ماهه، تحت درمان موضعی با این دارو قرار گرفتند.

در تحلیل‌های آماری از روش Kaplan Meier و آنالیز Cox. Regression استفاده گردید.

نتایج حاصل از بررسی و نتیجه‌گیری ما، مؤید این مطلب است که دارو در خیلی از موارد خصوصاً لکوپلاکیا ضایعه را بر می‌دارد و یا حداقل در جهت جلوگیری از مزمن‌شدن و احتمالاً بروز تغییرات بدخیمی در آن می‌تواند بسیار موثر باشد.

بطوریکه در ۹ مورد لوکوپلاکیا فقط دو مورد عود ناقص داشتیم و تحلیل‌های آماری نشان دادند که چنانچه تا حدود ۱۱ ماه پس از اختتام درمان عود عارض نگردد شانس عود تقریباً منتفی است. در مورد لیکن پلان که شامل ۴۱ بیمار می‌شدند درصد بالایی بدون عود بودند و مواردیکه تا ۱۷ ماه پس از اختتام درمان عود نداشتند دیگر عودی نشان ندادند و در موارد عود حالات روانی جسمانی ناشی از پی‌آمد استرس‌های مختلف در بازگشت آنها بی‌تاثیر نبودند. نهایتاً اینکه مصرف سولفات بلئومایسین موضعی در درمان ضایعات کراتوتیک گسترده مخاط دهان در بررسی حاضر موفقیت‌آمیز و کاربرد کلینیکی آن قابل توصیه می‌باشد.

مقدمه

ضایعات سفیدچرمی شکل که به آسانی‌کنده نمی‌شوند دردهان شایع می‌باشند و در بعضی از انواع آنها بیمار از سوزش، درد، تورم، ناصافی و غیره شکایت دارد. برخی نیز ظاهراً بدون ناراحتی بوده و در معاینات معمولی تشخیص داده می‌شوند. از شایع‌ترین و مهمترین انواع این گروه ضایعات می‌توان لکوکراتوز، کراتوز Frictional، لوکوپلاکیا و لیکن‌پلان را نام برد.[۳] که از میان آنها، دو ضایعه اخیر بعلت زمینه‌دار بودن تغییرات دیسپلاستیک، (پره کانسر) بخصوص در نوع مزمن از اهمیت بیشتری برخوردار هستند.[۱۳،۸،۱]

لیکن‌پلان: بیماری پوستی مخاطی نسبتاً مشخص با اتیولوژی نامعین و نماهای هیستولوژی تا حدودی یکسان می‌باشد.[۴]

لیکن‌پلان اولین بار در سال ۱۸۶۹ توسط Erasmos and Wilson گزارش شده است.[۱۴] نمای کلاسیک لیکن‌پلان

• جراح دهان و فک و صورت، استاد پاتولوژی فک و دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
•• استادیار گروه بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]

بصورت پاپولهای سفیدروی مخاط گونه و لینگوال توسط Thiobiesre[۱۲] و Wiloon[۱۴] توصیف شده است.

حدود پنجاه درصد بیمارانی که لیکن‌پلان دهانی دارند مبتلا به ضایعات پوستی نیز می‌باشند. لیکن پلان به صورت شش فرم کلینیکی مختلف ظاهر می‌شود و اغلب در یک بیمار بیش از یک نوع ضایعه وجود دارد.[۳] تغییرات بدخیمی در انواع مزمن بخصوص اروزیوگزارش شده است و در حال حاضر به عنوان ضایعه پره کانسر مطرح می‌باشد.[۸و۱۳].

تاکنون درمانهای مختلفی از جمله استفاده از کورتیکوستروئیدها بصورت موضعی، تزریق داخل ضایعه‌ای و سیستمیک انجام گرفته است.[۳]

در سال ۱۹۹۲ Pacors, ML.[۹] و همکاران و در سال ۱۹۹۳ Zerarellidsc[۱۵] اثر سیکلوسپورین، Sus, A.[۱۱] و همکاران اثرلوامیزول و Simon و همکاران[۱۰] اثر Puva و Tradati[۱۳] و همکاران اثر Hzidebrand Fenretinicle و همکاران[۷] اثر Interferon Alfa-2b را بر روی لیکن‌پلان مورد بررسی قرار دارند.

لکوپلاکیا

در سال ۱۹۷۸ WHO تعریفی بدین مضمون برای لکوپلاکیا ارائه داد، پلاک سفید غیرقابل برداشت مخاط دهان که از نظر کلینیکی یا هیستوپاتولوژی آن را به بیماری دیگری نمی‌توان نسبت داد.

لکوپلاکیا بطور شایعی در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال با کمی تمایل نسبت به مردان دیده می‌شود. از نظر کلینیکی به سه فرم هموژن، وروکوو Speckleol تقسیم‌بندی می‌شود. از ضایعات مهم پره کانسر محسوب می‌شود.[۳و۵]

تغییرات دیسپلاسنیک در نوع هموژن در حداقل است، (Pindborg و همکاران) Waldron و Shafer ۳۲۵۶ نمونه را با تشخیص کلینیکی لکوپلاکیا مورد بررسی قرار دادند. دیسپلازی ملایم تا متوسط در ۱۲/۲ درصد نمونه‌ها و دیسپلازی شدید تا کارسینوم این سایتو در ۴/۵ درصد موارد وجود داشت.[۵]

عدم استفاده از تنباکو به هر صورت و استفاده از داروهای ضدقارچی، ویتامین A و ترکیبات آن بصورت موضعی و سیستمیک، استفاده از جراحی، لیزر دی اکسیدکربن، کرایوسرجری[۳] و فتودینامیک[۲] در درمان آن گزارش شده است که تاکنون نتیجه مطلوبی از آنها بدست نیامده است.

بلئومایسین

آنتی‌بیوتیکی سایتوتوکسیک می‌باشد که اولین بار برای درمان تئوپلاسم‌های بیضه و اسکروتوم مورد استفاده قرار گرفته است و در حال حاضر نیز برای کارسینوم اپیدرموئید سروگردن و مری بکار می‌رود. دارو دارای فعالیت ضدویروسی و ضدباکتری نیز می‌باشد.

اهمیت ویژه این دارو ظاهراً مکانیسم عمل انتخابی بلئومایسین برعلیه کارسینوم اپیدرموئید همراه باسمیت آن نسبت به ریه و پوست می‌باشد. شواهد نشان می‌دهند که آنزیمها در اکثر بافتها باستثناء ریه و پوست می‌توانند بلئومایسین را بسرعت غیرفعال سازند که به نظر می‌رسد از طریق دآمینه کردن یا واکنش پپتیداز صورت می‌پذیرد. بلئومایسین توانایی قطع زنجیر و قسمتهای مولکولهای DNA را داشته و به علت دارابودن عوامل آنتی‌بیوتیک موجب سمیت مغز استخوان می‌شود. جدی‌ترین واکنش زیان‌آور نسبت به بلئومایسین فیبروزریه است. دارو تحریک موضعی نداشته و می‌تواند با هر روشی داده شود.[۵و۶]

در سال ۱۹۸۴ Hammersberg و همکاران و Wong و همکاران در سال ۱۹۸۹ در طی دو Pilot Study مجموعاً ۹ بیمار مبتلا به لکوپلاکیا را با استفاده از بلئومایسین موضعی مورد درمان قرار داده و نتیجه مثبتی بدست آوردند.[۵و۶] در این مطالعه ما برآن شدیم که این دارو را در طیف گسترده‌تری از ضایعات، با تعداد بیشتری از بیماران و با پیگیری طولانی‌تر مورد بررسی قرار دهیم.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]

روش و بیماران

۶۵ بیمار مبتلا به ضایعات کراتوتیک به ویژه انواع ضایعات لیکن‌پلان و لکوپلاکیا انتخاب و پس از معاینات کلینیکی و ثبت مشخصات، بیوپسی گردیدند. پس از انجام نمونه‌برداری (بیوپسی)، آزمایش میکروسکوپی و تشخیص هیستولوژیکی ضایعه، قبل از شروع و بعد از اتمام دوره درمان با محلول سولفات بلئومایسین، عکسبرداری کلینیکی رنگی به عمل آمد.

متاسفانه ۱۵ بیمار پس از انجام بیوپسی و ثبت مشخصات جهت شروع وادامه درمان همکاری لازم را به عمل نیاوردند. و از گروه مطالعه کنار گذاشته شدند در نتیجه کار تحقیق بر روی ۵۰ بیمار به اجرا در آمد. طول درمان بای هر یک از بیماران شامل ۱۵ روز و روزی یک بار می‌شد. بدین ترتیب که محل ثابت از قبل تعیین و بیوپسی شده برای مدت ۱۵ روز متوالی هر روز یک بار با محلول سولفات بلئومایسین ۱٪ به طول ۵ دقیقه آغشته و پس از ۵ دقیقه مکث با آب شست‌وشو داده شدند. سپس بیماران از یک ماه پس از اختتام این دوره درمان ۱۵ روزه متوالی، تا ۲۱ ماه، تحت معاینات کلینیکی و پیگیری قرار می‌گرفتند.

در ارتباط با تحلیل‌های آماری از روش Kaplan Meier و آنالیز COX Regerssion استفاده گردید.

ضمناً در روش K.M. کلیه بیماران حتی آنهایی که فقط یک بار پس از اختتام دوره درمان (۱۵ روزه) مراجعه کرده بودند به محاسبه آورده شدند.

نتایج

از ۵۰ مورد تحت بررسی ۴۱ مورد لیکن پلان و ۹ مورد لوکوپلاکیا با طیف سنی ۱۶ تا ۸۴ بودند، ۴۱ مورد لیکن‌پلان شامل ۱۷ مورد مذکر و ۲۴ مورد مونث با طیف سنی ۲۰ تا ۸۴ و از نظر انواع کلینیکی شامل ۲ مورد پولوز، ۱ مورد ژنژیویت دسکواماتیو ۱ مورد اروزیو، ۱ مورد با دیسپلازی متوسط می‌شدند. ۳۶ مورد بقیه به شکل رتیکولروپلاک سفید بودند. از نظر توزیع آناتومیکی ۳۳ مورد در مخاط گونه (راست ۱۷ مورد و چپ ۱۶ مورد) ۲ مورد کف دهان، ۲ موردکرت آلوئل، ۲ مورد لثه و ۲ مورد روی زبان قرار داشتند. ۲ مورد از ۴۱ مورد لیکن‌پلان نسبت به دارو مقاومت نشان دادند بطوریکه یا برطرف نشدند و یا به سختی برطرف ولی خیلی زود مجدداً تشکیل شدند.

۳۹ مورد باقیمانده از یک تا ۲۱ ماه پس از اختتام دوره درمان تحت پیگیری ماهیانه قرار گرفتند که نتایج به قرار زیر مشاهده گردید:

۳ مورد مراجعه‌ای نکردند (پس از اختتام دوره ۱۵ روزه درمان)

۷ مورد در ماه اول عود داشتند.

۳ مورد در ماه اول تا $\frac{1}{3}$ فروکش کردند ولی در ماه دوم عودکامل نشان دادند.

۲ مورد در ماه اول تا $\frac{1}{2}$ فروکش کردند که تا ماه چهارم پیگیری همچنان باقیمانده و بعد از آن بیماران مراجعه نکردند.

۲ مورد در ماه دوم عودکامل داشتند.

۱ مورد در ماه چهارم عود کامل داشت.

۲ مورد در ماه هفتم عود کامل داشتند.

۶ مورد آخرین گروه تا پیگیری یکماهه عودی نداشتند.

۱۳ مورد در پیگیری ۳ تا ۱۸ ماهه عودی نداشتند و به تفکیک به قرار زیر بودند.

۱ مورد	۳ ماهه	۱ مورد	۱۴ ماهه
۱ مورد	۵ ماهه	۲ مورد	۱۵ ماهه
۱ مورد	۷ ماهه	۱ مورد	۱۶ ماهه
۲ مورد	۸ ماهه	۱ مورد	۱۷ ماهه
۲ مورد	۱۲ ماهه	۱ مورد	۱۸ ماهه

و اما ۹ مورد لوکوپلاکیا شامل ۷ مورد مذکر و ۲ مورد مونث با طیف سنی ۱۶ تا ۸۰ سال، واز نظر توزیع آناتومیکی ۶ ورد روی کرت آلوئل، ۲ مورد روی مخاط گونه و یک مورد روی لثه چسبیده قرار داشت.

از نظر عادات دو مورد سیگار می‌کشیدند.

از نظر میکروسکپی دو مورد همراه با دیسپلازی متوسط گزارش شدند.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]

در پیگیری یک تا ۲۱ ماهه، دومورد تا ۱۵۴ و ۲۱ ماه عود نداشتند یک مورد در پایان پیگیری ماه ۱۱ ، $\frac{1}{4}$ ضایعه بازگشت، یک مورد در ماه ۹ عود نشان داد. دومورد تا ماه دوم پیگیری عود نداشتند. یک مورد فقط تا یکماه بعد از اتمام درمان مراجعه کرد که عودی نداشت. دو مورد هم بعد از اختتام درمان مراجعه نکردند.

نتایج آماری

در تحلیل‌های آماری با روش COX ، هیچ یک از متغیرهای مورد نظر (جنس، نوع ضایعه، محل، مدت، سابقه‌دارو، دخانیات و ...) برای ماندن در معادله معنی‌دار نبودند. لذا در ادامه به روش Step Wise (گام به گام) به ترتیب متغیرهایی که کمترین همبستگی را نشان دادند از معادله حذف و در نهایت متغیر «دارو» به تنهایی رابطه معنی‌دار با طول مدت عود را نشان داد که ضریب آن در مصرف دارو و مثبت و سطح معنی‌دار آن ۳۹٪ =P گردید.

با روش Kaplan Meier ، جدول (۱) اطلاعات خام و تابع بقاء را تا زمان عود برحسب ماه، برای مجموع بیماران مورد مطالعه، نشان می‌دهد.

نمودار (۱) تابع بقاء و فاصله اطمینان اثر دارو و تا زمان عود را نمایان ساخته است. همانطور که ملاحظه می‌شود در این نمودار، برآورد تابع بقاء با حدود اطمینان ۹۵٪ برای زمانهای مختلف عود به روش Kaplan Meier در مورد لکوپلاکیا، لیکن‌پلن بطور جداگانه و هر دو بطور مشترک نمایان شده است.

بحث

درمان ضایعات کراتوتیک منتشر مخاط دهان، با توجه به اینکه بالقوه مزمن، پیشرونده، گسترده و گاهی پیش سرطانی می‌باشند، غالباً مشکل و مسئله‌زا هستند. کوششهای زیادی برای درمان کامل غیرجراحی این ضایعات در سطح جهانی صورت گرفته است معذالک تا امروز هیچکدام به نتایج مطلوب نرسیده‌اند و حتی در بعضی حالات شکست در درمان، موجب افزایش اضطراب و تشویش بیمار از صعب‌العلاج بودن بیماری و نهایتاً به صورت سیکل معیوب منتهی به تشدید بیماری از نظر وسعت و علائم گردیده است.

گزارشات محدود و معدودی در ارتباط با استفاده از سولفات بلئومایسین در درمان ضایعات مذکور در لیتراتور دندانپزشکی وجود دارد.

در بررسی حاضر، استفاده از سولفات بلئومایسین در وسعت و تعداد بیماران بیشتری به عمل آمده است و طبق نتایج بدست آمده، دارو در خیلی از موارد ضایعه را برمی‌دارد و یا در جهت جلوگیری از مزمن شدن و احتمالاً بروز تغییرات بدخیمی در آن می‌تواند بسیار موثر باشد. عدم عود لوکوپلاکیا تا ۲۱ ماه، از نتایج این بررسی، می‌تواند طلیعه روشن و با ارزشی در جهت درمان، این ضایعه پره کانسر شناخته شده باشد.

همینطور در مورد لیکن‌پلان، روش درمان مورد مطالعه، در درصد بالایی از بیماران مبتلا موثر و نتیجه مثبت می‌باشد. به احتمال زیاد در موارد عود، درگیری و یا استمرار عوامل روانی می‌توانند موثر باشند. فی‌المثل از دست دادن یکی از نزدیکان در تصادف اتومبیل، حاملگی ناخواسته، از دست دادن شغل و بروز دشواری در تامین هزینه‌های زندگی و ... از نمونه‌هائی هستند که ما با آن روبرو شدیم.

در ارتباط با تحلیل‌های آماری، همانطور که در ستون Surviral جدول (۱) مشاهده می‌گردد، چنانچه تا حدود ۱۱ ماه عود عارض نگردد شانس عود بیماری تقریباً منتفی می‌باشد و همچنین ستونهای دیگر جدول مذکور، SE و فاصله اطمینان ۹۵٪ را برای تابع بقاء نشان می‌دهند. به عنوان مثال درصد بقاء برای ماه چهارم ۵۷٪ با خطای معیار ۰/۰۸ و فاصله اطمینان ۰/۴۰ تا ۰/۷۱ است. ضمناً تابع بقاء و فاصله اطمینان ۹۵٪ آن در نمودار (۱) نیز برای هر یک از ضایعات به طور جداگانه و مشترک آورده شده است که موید نکات فوق‌الذکر می‌باشد.

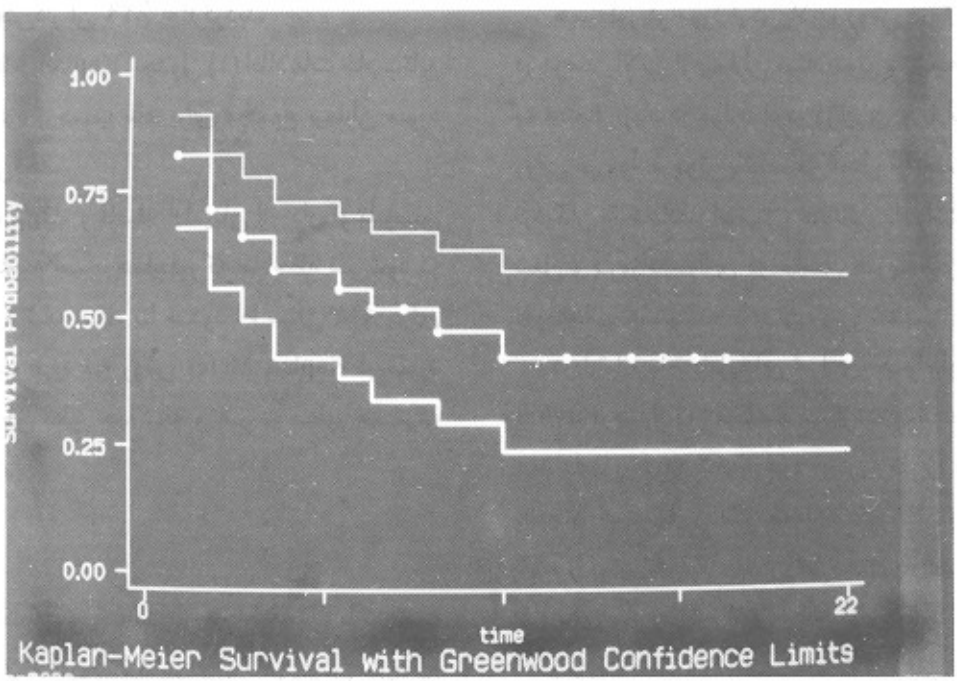
[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]

جدول ۱ـ برآورد تابع بقاء با حدود اطمینان ۹۵٪ را برای زمانهای مختلف عود به روش کاپلان ـ مایر را نشان می‌دهد.

```
. kapmeier time died, by (type)

. ltable time died
```

Interval		Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf.	Int.]
1	2	45	8	0	0.8222	0.0570	0.6758	0.9060
2	3	37	5	7	0.6995	0.0701	0.5384	0.8136
3	4	25	2	3	0.6488	0.0757	0.4722	0.7668
4	5	20	2	2	0.5726	0.0814	0.3990	0.7130
6	7	16	1	1	0.5357	0.0841	0.3599	0.6829
7	8	14	1	0	0.4974	0.0863	0.3209	0.6511
8	9	13	0	1	0.4974	0.0863	0.3209	0.6511
9	10	12	1	2	0.4522	0.0896	0.2741	0.6147
11	12	9	1	0	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
13	14	8	0	2	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
15	16	6	0	1	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
16	17	5	0	2	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
17	18	3	0	1	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
18	19	2	0	1	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739
22	23	1	0	1	0.4019	0.0926	0.2240	0.5739



نمودار ۱ ـ منحنی فوقانی نشان دهنده: حد بالای فاصله اطمینان ۹۵٪

منحنی میانی نشان دهنده: برآورد تابع بقاء

منحنی تحتانی نشان دهنده: حد پایین فاصله اطمینان ۹۵٪ می‌باشد.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]

در نهایت و با توجه به نتایج تحلیل‌های آماری فوق و اینکه در ۹ بیمار مبتلا به لوکوپلاکیا فقط دو مورد عود داشته‌ایم که در یکی $\frac{1}{4}$ ضایعه بازگشت نشان داد و دیگری در ماه ۱۱ عود داشت و نیز در بیماران مبتلا به لیکن‌پلان مواردیکه تا ۱۷ ماه پس از درمان عود نداشتند دیگر عودی نشان ندادند و یا مواردیکه قبل از ۱۷ ماه عود داشتند به نظر می‌رسد که غالباً عوامل روانی جسمانی ناشی از پی‌آمد استرس‌های مختلف دربازگشت آنهایی تاثیر نبودند. ما معتقدیم درمان با سولفات بلئومایسین به روش مطالعه شده موفقیت‌آمیز بوده و کاربرد کلینیکی آن قابل توصیه می‌باشد.

قدردانی و تشکر

بدینوسیله از همکاریهای بسیار ارزنده و صمیمانه استاد ارجمند جناب آقای دکتر محمد و سرکار خانم بنفشه گلستان در ارتباط با تحلیل‌های آماری تشکر نموده و سپاسگزاریم.

Summary

The effect of bleomycin sulfate on non oral removable keratotic lesions.

Keratotic lesions are relatively common lesions of oral mucosa and their treatment remains a difficult management problem. Two pilot studies have been conducted and repeated in the litrature on treatment of leakoplakia by topical application of bleomycin.

The purpose of this study was determine the effect of bleomycin sulfate solution on various keratotic lesions including leukoplakia and lichen planus in larger number of patients and longer period of time of follow up.

50 patients were enrolled in this study, each for 2 weeks of daily topical application of 0.5% solution of bleomycin after biopsy specimens taken before treatment. Patients were followed for evaluation approximally 21 months - kaplan meier and cox regressions were used for statistical analysis.

The results indicated decrease thichness and in many of cases erosion in total area. Majority of patients had no recurrence more over after 17 months. All patients tolerated the treatment well. Topical application of bleomycin solution plays a signficant role in total reduction or at least Prevention of dysplastic changes of keratotic lesions of oral mucosa and warrants furthur investigation.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]

REFERENCES

1. Bricket, S.L. (1994): *Semin - Dermatol - Oral Lichen Planus, a* Review Jan, 13(2): 87-90.
2. Biel, M.A. (1994): Laryngoscope. Photodynamic Therapy and the Treatment of Neoplastic Diseases of the Larynx Apr; 104(4): 399-403.
3. Lynch, M.A. (1994): *Burket's Oral Medicine Diagnosis and Treatment.* 9th ed chap. 3 Lippincoll:
4. Scully, C. and Kom, M. Lichen Planus. (1985): Review and Update on Pathogenesis. Setember 4. *Journal of Oral Patholgy.* 14: 431-458.
5. Wong, F. [et. al] (1989): Treatment of Oral Leukoplakia with Opical *Bleomycin. Cancer* 64: 361.
6. Hammersley, Ferguson and Rennie J.S. (1985): Topical Bleomycin in the Treatment of Oral Leukoplakia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 23: 251-258.
7. Hilerbrand, A. [et. al]. (1995): Success Treatment of Generalized Lichen Planus with Recombinant Interferon Alfa-2b. *Am. Acad - Dermatol.* 33 (5pt 2): 880-3.
8. Ikeda, N. [et. al], (1995): Annual Screening for Oral Cancer and Precancer by Invitation to 60 year old Residents of a City in Japan - *Community - Dent - Health* sep; 12(30): 133-7.
9. Pacor, M.L. [et. al] (1994): Minerva - the Efficacy of Cyclosporin for Topical use in Oral Lichen *Planus - Stomatol* Apr; 43(4): 129-32.
10. Simon, M. J. [et. al] (1994): the Expression Pattern of Adhesion Mulecules in Puva Treated *Lichen Plannus*. Mar; 43(3): 161-5.
11. Sun, A. [et. al] (1994): Immunomodulation by Levamisol in Patients with Oral Lichen Planus - Oral Pathol - Med. Apr; 23(4): 127-7.
12. Thibierge, G. (1885): Des Lesions de La Muquese Buccale Dans Le Lichen Plan. *Ann. de. Dermatol.* 2: 65.
13. Tradati, N. [et. al] (1994): Suuccessful Topical Treatment of Oral Lichen Planus and Leukoplakias - *Cancer - Lett* Jan; 30; 76(2-3): 109-11.
14. Wilson, E. (1969): ON Lichen Planus. Cuton. Med. Dis. *Skin.* 3. 117.
15. Zerarelli, D.J. (1993): *The Treatment of Oral Lichen - Planus* Ann - Dent Winter; 52(2): 3-8.

[Downloaded from jdm.tums.ac.ir on 2026-11-02]