

علاج الحزاز المسطح بالميثوتريكسات

سيلوا إسخانيان، رنده شفيع*

قسم الأمراض الجلدية والزهريّة، كلية الطب، جامعة حلب

*طالبة دراسات عليا (ماجستير)

المُلخَص

الحزاز المسطح هو اضطراب جلدي حطاطي وسفي حاك شائع مجهول السبب، يؤثر في الجلد مع أو بدون إصابة للأغشية المخاطية، لا يمكن التنبؤ بسير المرض حيث يستمر عادة (1-2) سنة، من الممكن أن يملك سيراً مزمناً ناكساً لسنوات عديدة.

يهدف البحث لإجراء دراسة إحصائية وسريرية لمرضى الحزاز المسطح و تقييم فعالية وأمان الميثوتريكسات في المعالجة.

طريقة وأسلوب البحث: تضمنت الدراسة 20 مريضاً (18-66) سنة وضعوا على العلاج بالميثوتريكسات فقط بجرعة 15 ملغ أسبوعياً، فُحص المرضى بعد 3،6،9،12 أسابيع.

النتائج: شهد معظم المرضى تحسناً كبيراً في الآفات الجلدية مع استجابة متوسطة للآفات المخاطية. تم الحصول على استجابة كاملة عند مريضين فقط بعد 6 أسابيع لتصل إلى 16 مريضاً بعد ما لا يقل عن 12 أسبوعاً من العلاج أي نسبة 80%. لوحظت استجابة جزئية عند 20% من المرضى. عندما أوقف العلاج بعد الشفاء، شهد ثلاثة مرضى فقط نكساً للآفات. كانت التأثيرات الجانبية خفيفة عند معظم المرضى (تأثيرات هضمية، تعب).

أوقف مريض واحد فقط العلاج بسبب انخفاض تعداد الصفائح.

الخلاصة: إن الميثوتريكسات هو علاج فعال وآمن وسهل الاستخدام وغير مكلف للحزاز المسطح الجلدي وبديل جيد للستيروئيدات.

كلمات مفتاحية: الميثوتريكسات، الحزاز المسطح

ورد البحث للمجلة بتاريخ 2017/4/5

قبل للنشر بتاريخ 2017/5/9

Treatment of Non-Cutaneous Lesions of Lichen Planus with Methotrexate

Silva Ishkhanian, Randa Shafie*

Dept. of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, University of Aleppo, Aleppo.

*Postgraduate Student (M.Sc.)

Abstract

Background: Lichen planus LP is a common pruritic papulosquamous disorder of unknown origin affecting the skin and/or mucosa. The disease is unpredictable and typically persists for 1-2 years, but may follow achronic relapsing course over many years.

Objective: The objective of this research is to:

1- carry out a statistical and clinical study of lichen planus.

2-verify the efficacy and safety of the Methotrexate in the treatment of lichen planus

Patients and Methods: Twenty patients with LP enrolled in this study. All patients were treated with methotrexate 15mg/week only. Patients were examined after 3,6,9,12 weeks during the treatment.

Results: All patients experienced major improvement of their cutaneous lesions with moderate response on mucosal lesions. Complete response was obtained in 80% of patients, while partial response was observed in 20% of patients after 12 weeks of treatment. When treatment was discontinued, three patients experienced a relapse. Side effects were mild in most patients (gastrointestinal effects, fatigue, elevation of liver enzymes). Only one patient stopped treatment for thrombocytopenia.

Conclusion: Methotrexate is an effective, safe and inexpensive successful therapeutic option for lichen planus and a good alternative to steroids.

Keywords: lichen planus, methotrexate.

Received 5/4/2017

Accepted 9/5/2017

مقدمة: الحزاز المسطح هو مرض التهابي يصيب الجلد والشعر والأغشية المخاطية والأظافر، حيث يتظاهر الحزاز المسطح نموذجياً بحطاطات بنفسجية حاكة غالباً في مناطق الأطراف.

يملك الحزاز المسطح سيراً ناكساً وعند الشفاء يخلف تغيرات تصبغية ونادراً ما يخلف تندب.

نسيجياً: هناك رشاحة لمفاوية كثيفة شريطية الشكل، غالباً ما تشاهد أسفل بشرة مشوكة مع فرط تصنّع في الطبقة الحبيبية، تموت خلوي مبرمج، وتخرب خلايا الطبقة القاعدية من البشرة.

لاتزال الآلية للحزاز المسطح غير مفهومة بشكل كامل، إلا أن المرض مرتبط بعدة عوامل، تتضمن الإنتانات الفيروسية، الأمراض المناعية، الأدوية، اللقاحات، والمواد السنية التعويضية

عينة المرضى وطريقة البحث:

هدف البحث: 1- إجراء دراسة إحصائية و سريرية لمرضى الحزاز المسطح. 2- تقييم فعالية وأمان الميثوتريكسات في المعالجة.

عينة المرضى: تضمنت الدراسة 20 مريضاً من مرضى الحزاز المسطح الجلدي مع أو بدون إصابة مخاطية من المراجعين للعيادة الخارجية للأمراض الجلدية والزهرية في مشفى حلب الجامعي في الفترة من تشرين الأول 2015 إلى تشرين الأول 2016 اعتماداً على الموجودات السريرية والنسجية.

معايير اختيار المرضى:

1- العمر < 15 سنة.

2- مدة المرض أكثر من شهر.

3- المساحة < 20% من سطح الجلد

معايير استبعاد المرضى:

النساء الحوامل أو المرضعات، مرض كبدي مزمن، فشل كلوي، الداء السكري، تطبيق أية معالجة موضعية آخر أسبوعين أو أي معالجة جهازية لمدة شهر سابق للدراسة والمرضى غير المطاوعين. وجود اضطراب في التحاليل المخبرية:

$WBC < 4000/mm^3$, $Hb < 10g/dl$, $plt < 150,000/mm^3$,
, ALT and AST $> 35IU/L$

إيجابية التهابات الكبد الفيروسية HBV، HCV.

طريقة البحث ومادته: تم إجراء استقصاءات أساسية مثل التعداد الدموي العام، وظائف الكبد، وظائف الكلية، اختبار السللين، صورة شعاعية بسيطة للصدر وسكر صيامي.

تم إجراء مسح مصلي لالتهابات الكبد الفيروسية عند 21 مريض، مريض واحد فقط أظهر ايجابية HCV تم استبعاده.

تم إعطاء الميثوتريكسات بجرعة 15ملغ أسبوعياً بالطريق الفموي مقسمة لثلاثة أجزاء تؤخذ في يوم واحد حتى حصول الشفاء التام ولمدة أقصاها 12 أسبوع، بمشاركة جرعة يومية من حمض الفوليك 1 ملغ (باستثناء اليوم الذي يؤخذ فيه الميثوتريكسات واليوم الذي يليه)، مع إيقاف العلاج في حال حصول أي تأثيرات جانبية هامة ومتابعة المرضى ستة أشهر بعد إيقاف العلاج. وحددت الاستجابة كالاتي:

الاستجابة الكاملة: عند اختفاء 100% الآفات الجلدية وزوال الحكة. الاستجابة الجزئية: عندما 50% أو أكثر من الآفات الجلدية زالت وتناقصت الحكة.

عدم الاستجابة: عند زوال أقل من 50% من الآفات. على ألا يعتبر فرط التصبغ التالي للآفات ضمن التقييم، وتقييم الاستجابة المخاطية وإصابة الأظافر بشكل منفصل.

تم فحص المرضى سريريًا من حيث زوال الآفات واختفاء الحكمة ومخبرياً خلال الأسابيع 3،6،9،12 طالما أنهم يخضعون للعلاج.

النتائج:

الصفات العامة لعينة الدراسة: من أصل (20) مريضاً خضعوا للدراسة بلغ عدد الذكور (5) مريضاً بنسبة 25%، و عدد الإناث (15) مريضة بنسبة 75%، و كانت أعمارهم بين (18-66) سنة وكان متوسط عمر المرضى 42.3 سنة.

توضع الآفات:

تم تسجيل توزع الحزاز المسطح الجلدي في أماكن متعددة من الجسم وكان في معظمها يتشارك في عدة مواقع تشريحية ومنها ما هو معمم.

الجدول رقم(1) يبين توزع المرضى حسب توضع الآفات

النسبة المئوية	عدد المرضى	توضع الإصابة
80%	16	الطرفين العلويين
70%	14	الطرفين السفليين
30%	6	المعمم
35%	7	الجزع
35%	7	الأغشية المخاطية
10%	2	الفروة
15%	3	الأظافر

توزع المرضى حسب الفترة الزمنية للمرض:

كانت أقل فترة زمنية للمرض هي شهرين وأكثرها (5) سنوات، وبلغ المتوسط (2,7) سنوات تقريباً.

الجدول رقم(2) توزع المرضى حسب الفترة الزمنية للمرض

النسبة المئوية	عدد المرضى	الفترة الزمنية للمرض
45%	9	أقل أو يساوي سنة واحدة
55%	11	أكثر من سنة واحدة

-توزع المرضى حسب المعالجات السابقة: تنوعت المعالجات المتبعة من قبل المرضى مع نكس الآفات أو عدم استجابتها. وكانت المعالجات في بعض الأحيان متشاركة مع بعضها في نفس الوقت. استخدم 13 مريضاً أي نسبة 65% الستيروئيدات الموضعية سواء كان ذلك بالتطبيق الموضعي مع أو بدون غطاء كتييم أو بالحقن الموضعي ، وتمت معالجة 6 مرضى بالستيروئيدات الجهازية بنسبة 30% وتمت معالجة 6 مرضى بالميترونيدازول والريتينويدات الجهازية وبالعلاج الضوئي مقسمة بالتساوي أي ما يشكل نسبة 10% لكل منها، في حين ذكر 4 مرضى عدم استخدامهم أي علاج أي نسبة 20%.

نتائج الدراسة العلاجية:

- **تقييم العلاج:** اعتماداً على تصنيف نسبة الاستجابة فقد تمت ملاحظة استجابة جزئية بعد حوالي 3 أسابيع من المعالجة عند 4 مرضى بنسبة (20%) واستجابة ضعيفة عند باقي المرضى بنسبة (80%) حيث كان التحسن أقل من 50% من مساحة الآفات، وباستمرار المعالجة كانت الآفات الجلدية والحكة تتناقص تدريجياً حيث لوحظ في الزيارة الثانية تقدم واضح في تحسن الآفات الجلدية والحكة فحقق اثنان من المرضى استجابة كاملة بنسبة (10%) و 13 مريض استجابة جزئية بنسبة (65%) و 5 مرضى استجابة ضعيفة بنسبة (25%)، مع التنويه لخروج مريض واحد من الدراسة بسبب حدوث نقص صفيحات بعد إجراء التحاليل الدورية وذلك في الأسبوع الخامس.

أما في الزيارة الثالثة بعد 9 أسابيع من المعالجة كانت الاستجابة الكاملة عند 8 مرضى بنسبة 44.4% وظهرت الاستجابة الجزئية لدى 6 مرضى أي بنسبة 33.3%، بينما كان التحسن بنسبة أقل من 50% من الآفات عند 4 مرضى أي نسبة 22.2%.

أما بعد ثلاثة أشهر من العلاج أي في نهاية فترة المعالجة بعد بقاء 10 مرضى وشفاء عشرة آخرين فإن الاستجابة الكاملة كانت لدى 6 مرضى أي نسبة 60% وحصلت استجابة جزئية لدى باقي المرضى بنسبة 40% وفي نهاية الدراسة يكون توزع استجابة المرضى عموماً بعد نهاية المعالجة كالتالي: 16 مريض حقق استجابة تامة أي بنسبة 80% وأظهر 4 مرضى استجابة جزئية بنسبة 20%.

مع التنويه إلى النتائج السابقة تضمنت الإصابة الجلدية فقط دون الإصابة المخاطية الظرفية بسبب وجود تفاوت هام بالنتائج العلاجية. ويتطبيق برنامج SPSS لحساب قيمة لدراسة p وجود أهمية إحصائية لنتائج العلاج كانت $p < 0.05$ بالتالي لها أهمية إحصائية.

الجدول رقم (3) نتائج المعالجة بالميثوتريكسات

استجابة كاملة		استجابة جزئية		استجابة ضعيفة		التحسن في الآفات
نسبة مئوية	عدد المرضى	نسبة مئوية	عدد المرضى	نسبة مئوية	عدد المرضى	
—	—	20%	4	80%	16	بعد 3 أسابيع
10%	2	65%	13	25%	5	بعد 6 أسابيع
44.4%	8	33.3%	6	22.2	4	بعد 9 أسابيع
60%	6	40%	4	—	—	بعد 12 أسبوع

—**التأثيرات الجانبية:** كانت التأثيرات الجانبية للمعالجة بالميثوتريكسات خفيفة وقابلة للتحمل من قبل معظم المرضى، ظهر أغلبها خلال الأسابيع الأولى للمعالجة.

كان الغثيان والتعب العام أشيع التأثيرات الجانبية وحصلوا عند أقل من ثلث المرضى وبدرجة خفيفة بدون الحاجة لأي علاج. بمتابعة التحاليل المخبرية فقد رصد حدوث اضطراب في وظائف الكبد أيضا بدرجة خفيفة (ارتفاع أقل من ضعف) عند مريضين. لم تتابع مريضة واحدة العلاج بسبب حدوث انخفاض صفائح في الأسبوع الخامس للعلاج. حدثت إقياءات متوسطة إلى شديدة عند مريضة واحدة وتم تلافي الحالة بالتحويل للطريق العضلي والالتزام بحمض الفوليك والمعالجة العرضية للإقياء. وبشكل عام ظهرت التأثيرات الجانبية عند 6مرضى أي مايشكل نسبة 30%. والجدول التالي رقم (4) يظهر التأثيرات الجانبية للمعالجة بالميتوثريكسات خلال 12 أسبوع:

الجدول رقم(4) التأثيرات الجانبية للمعالجة بالميتوثريكسات

التأثيرات الجانبية	عدد المرضى	النسبة المئوية
الغثيان	6	30%
تعب عام	4	20%
الاسهال	3	15%
الإقياء	2	10%
ألم رأس ودوار	2	10%
اضطراب وظائف الكبد	2	10%
انخفاض تعداد الصفائح	1	5%
حساسية ضيائية	1	5%

-دراسة النكس: بمتابعة المرضى لمدة ستة أشهر بعد إيقاف العلاج حدث النكس لدى مريض واحد بعد إيقاف العلاج مباشرة وآخرين بعد شهرين ونصف من شفاء المرض وشكل المرضى الناكسين نسبة 18.75%، وبدراسة المرضى الناكسين وجد الشكل السريري المعمم من الحزاز المسطح عند أول مريض مع

وجود قصة عائلية (قرباية من الدرجة الأولى) أما المريض الثاني فقد ذكر تناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية في الفترة التالية للعلاج التي يمكن أن تعتبر عامل خارجي محرض وبدراسة المريض الثالث الذي ذكر قصة معالجات سابقة موضعية وجهازية مع نكس متكرر لمدة ثلاثة سنوات.

إذا من الملاحظ أن سبب النكس قد يكون مرتبط بمحرض خارجي أو مدة المرض الطويلة والتعنيدي على علاجات سابقة وقصة نكس متكرر أو القصة العائلية.

-دراسة الحالات التي لم تشف: بدراسة المرضى المستجيبين جزئياً للعلاج فقد كان مريضان يندرجان تحت النمط الضخامي ومريض تحت النمط الجريبي الشعري والحالة الأخيرة من النمط المعمم مع وجود إصابة فروة وقصة عائلية إيجابية وبدراسة الحالات الأربع من حيث العمر، الجنس ومدة المرض لم نلاحظ تحدها في جنس أو فئة عمرية أو مدة مرض معينة. بناء عليه ممكن ربط الاستجابة بالشكل السريري للحزاز المسطح حيث أظهر النمط الطفحي والمعمم استجابة أكثر من 90%.

الجدول رقم (5): دراسة الحالات التي لم تشف

المريض	العمر	مدة المرض	الجنس	النمط السريري	قصة عائلية
1	38 عام	8 أشهر	أنثى	جريبي شعري	-
2	43 عام	4 شهور	أنثى	معمم+جريبي شعري	+
3	47 عام	5 سنوات	ذكر	ضخامي	-
4	62 عام	1.4 سنة	أنثى	ضخامي	+

مناقشة نتائج الدراسة الإحصائية والسريرية ومقارنتها مع دراسات أخرى: لقد خلصت هذه الدراسة إلى العديد من النتائج العملية الهامة والتي تم مقارنتها مع ثلاث دراسات بصورة أساسية:

دراسة تركية قام بها Turan [6] وآخرون شملت 11 مريضاً من المصابين بالحزاز المسطح المعمم وبجرعة علاجية 15-20ملغ أسبوعياً.

دراسة إيرانية قام بها Malekzad [4] وآخرون شملت 18 مريضاً من مرضى الحزاز المسطح وبجرعة علاجية 7,5-10ملغ أسبوعياً.

دراسة باكستانية قام بها SaimaIlyas [5] وآخرون شملت 55مريضاً قيمت فعالية الميثوتريكسات بجرعة 15ملغ أسبوعياً.

توزع المرضى حسب الجنس: كانت إصابة الاناث ثلاثة أضعاف إصابة الذكور بمعدل 3:1. وهذه النسبة تتوافق مع الدراسات الوبائية الحديثة حول أرجحية إصابة الاناث، وكانت مماثلة تقريباً لدراسة Turan حيث كان معدل إصابة الاناث للذكور 66:1. أما في دراسة SaimaIlyas كانت هناك أرجحية للإناث أيضاً ولكن بنسبة أقل بمعدل 4:1. وفي دراسة Malekzad كانت هناك أيضاً أرجحية للإناث بمعدل 25:1.

يمكن أن نعزو النسبة العالية لإصابة الإناث في الدراسة الحالية للاهتمام بالناحية الشكلية والتأثر بالظروف المحيطة بصورة أكبر من الذكور حيث وردت عدة تقارير حول دور الشدة كعامل محرض.

توزع المرضى حسب الفئات العمرية: تراوحت أعمار المرضى الذين خضعوا للدراسة بين عمر (18) سنة وعمر (66) سنة، وبلغ المتوسط من العمر 34.2 سنة. من خلال الدراسة الحالية يلاحظ أن الحزاز المسطح الجلدي يزداد مع التقدم بالعمر ليبلغ ذروته بين العقدين الرابع والسادس.

في دراسة SaimaIlyas كان متوسط العمر (51.1) سنة. وفي دراسة Turan كان متوسط العمر 44.2 وهي مماثلة تقريباً لدراستنا.

توزع المرضى حسب الترافق مع الإصابة المخاطية: اتضح لنا من الدراسة الحالية وجود إصابة مخاطية مرافقة عند سبع مرضى أي مايشكل نسبة 35%

كان 6 منهم من النمط الشبكي ومريض واحد من النمط اللويحي وهذا الانتشار أقل بالمقارنة مع دراسة SaimaIlyas حيث كانت نسبة الإصابة المخاطية 56.4%، أما في دراستي Turan و Malekzad فقد بلغت نسبة الإصابة المخاطية على الترتيب 18% و 38.8%. وفي دراسة مصرية Anber [7] وآخرون وصلت نسبة الإصابة المخاطية حتى 65%.

نلاحظ تقارب بين نسبة الإصابة المخاطية في الدراسة الحالية والدراسات الإيرانية والباكستانية ومخالفتها لتلك المصرية، يمكن أن نعزو هذا الاختلاف للعامل الجغرافي وإلى اختلاف نسبة انتشار HCV (التي ترتفع بشكل هام في مصر خاصة) وإلى اختلاف حجم عينة المرضى والعوامل البيئية المحرصة.

توزع المرضى حسب الفترة الزمنية للمرض: في الدراسة الحالية كانت أقل فترة زمنية للمرض هي شهرين وأكثرها (5) سنوات، وبلغ المتوسط (2.7) سنة تقريباً. تشير الدراسات إلى أن التراجع العفوي شوهد في الحزاز المسطح الجلدي عند 60% من المرضى بعد 1-2 سنة من الإصابة، وفي دراسات أخرى لوحظ التراجع في 50% من الحالات بعد 9 أشهر و 85% من الحالات بعد 18 شهر، عدا عن ذلك فهناك حالات استمرت لسنوات عدة. لذلك غالباً ما تتراوح الفترة الزمنية للحزاز المسطح الجلدي 1-2 سنة. في دراسة Malekzad كان أقل فترة للمرض 1 شهر وأكثرها 48 شهر كان المتوسط لعمر المرض 2.2 سنة، ونجد التقارب في الدراستين. في دراسة Turan كان أقل فترة زمنية 1شهر وأكثرها 24 شهراً وكان المتوسط للفترة الزمنية للمرض 6.3 شهراً لمرضى الحزاز الجلدي المعمم.

مناقشة نتائج الدراسة العلاجية ومقارنتها مع دراسات أخرى:

نتائج العلاج: في نهاية المعالجة حقق 16 مريض أي ما يشكل 80% من المرضى استجابة تامة و 4آخرين أي ما يشكل 20% استجابة جزئية تمت

دراسة الحالات غير الشافية بصورة تامة حيث شملت الأنماط الضخامية و الجريبية الشعرية.

بالمقابل حققت دراسة Turan نتيجة الشفاء التام لكل الحالات باستثناء حالة خرجت في الأسبوع الرابع بسبب التأثيرات الجانبية لوحظ التحسن للآفات الجلدية المخاطية والحكة منذ الشهر الأول للعلاج وكانت المدة الوسطية للعلاج 9.6 أسبوعاً.

أما بالنسبة لنتائج المعالجة في دراسة Malekzad فقد حقق 75% من المرضى استجابة ممتازة (شفاء >75% من الآفات) لم يلاحظ أي ترافق هام بين الاستجابة مع العمر، الجنس أو المدة بشكل مماثل للدراسة الحالية.

بالنسبة لدراسة SaimaIlyas التي شملت الإصابة الجلدية المخاطية فقد لوحظ وجود نقص هام في عدد الآفات الجلدية 88% بالمقارنة مع الاستجابة المخاطية التي كانت قليلة أو معدومة.

أظهرت هذه الدراسة أيضاً أن الأنواع الأقل شيوعاً الضخامي، الجريبي الشعري والمصطبغ أبدت مقاومة للعلاج بالميثوتريكسات حيث حققت المجموعة ذات الإصابة الجلدية المعزولة نسبة شفاء 60%.

بالجمع بين المعطيات السابقة يمكن أن نعلل اختلاف نسب الشفاء باختلاف الأشكال السريرية، الجرعة، مدة المعالجة. حيث أبدت الأشكال الطفحية والمعمنة استجابة أفضل.

النكس: بمتابعة المرضى لمدة ستة أشهر بعد إيقاف العلاج حدث النكس لدى ثلاثة مرضى فقط أي نسبة 15%. أحدهما بعد إيقاف العلاج بشكل مباشر والآخر بعد شهرين ونصف من شفاء المرض.

وقد تمت دراسة الحالات الناكسة والتي لم تشفى في الباب السابق.

بالمقارنة مع دراسات Saima Ilyas, Turan حصل النكس بنسب 11%، 7.3% على الترتيب بمتابعة المرضى لمدة سنة أشهر بالمقابل لم تسجل أي حالة نكس في دراسة Malekzad .

ومن خلال دراسة كل من التأثيرات الجانبية والنكس وجدنا أن التأثيرات الجانبية محتملة عند 95% من المرضى وأن النكس كانت نسبته 18.75% خلال سنة أشهر، نستنتج أمان المعالجة بالميثوتريكسات.

من جهة أخرى فإن إجراء مقارنة نتيجة العلاج والتأثيرات الجانبية معاً في هذه الدراسة نجده في الجدول التالي رقم (6):

الجدول (6) مقارنة نتيجة العلاج والتأثيرات الجانبية معاً في هذه الدراسة

تأثيرات جانبية هامة		تقييم العلاج				الميثوتريكسات
النسبة المئوية	عدد الحالات	الاستجابة الجزئية		الاستجابة الكاملة		
		النسبة المئوية	عدد الحالات	النسبة المئوية	عدد الحالات	
5%	1	20%	4	80%	16	

References:

- 1) A B Dodge, Y. (2006) **The Oxford Dictionary of Statistical Term, OUP. ISBN 0-19-920613-9.**
- 2) Freedman, D.A (2005) **Statistical Models: Theory and Practice, Cambridge University Press. ISBN 0387945466.**
- 3) Pittelkow MR, Daoud MS. **Lichen 7th ed. McGraw-Hill, New York; 2008: 244-48.**
- 4) Farhad Malekzad, MD Mohammad Saedi, MD Azin Ayatollahi, **Low dose Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus, Iran. Iran J Dermatol 2011; 14: 131-135**
- 5) Saima Ilyas*, Sara Inayat**, Khawar Khurshid†, Faria Asad†, Zahida Rani† **Efficacy and Safety of Methotrexate**

- in Lichen planus**, *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2016;26 (1):41-47
- 6) Turan H, Baskan EB, Tunali S, Yazici S, Saricaoglu H. **Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus**. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:164-6
- 7) Anbar TE, Barakat M, Ghannam SF. **A clinical and epidemiological study of lichen planus among Egyptians of al-Minyaprovence**. *Dermatol Online J*. 2005;11:4.