

بررسی مقایسه ای پاسخ درمانی کلونید و اسکارهایپرتروفیک به تاتوی بلئومایسین و کرایوتراپی و تزریق تریامسینولون

**

*

چکیده:

کلونید و اسکارهایپرتروفیک بیماری هایی هستند ناشی از پاسخ غیر طبیعی پوست بدن به صدمات وارده که به علت تولید بیش از حد بافت های فیبروس متراکم در محل ضایعه ایجاد می شوند. از بین درمان های بسیار زیاد پیشنهاد شده برای این بیماری ها، کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون جزء متداول ترین این درمان ها است، اما هنوز موفقیت درمانی در این بیماری کامل نیست. هدف از انجام این پژوهش بررسی پاسخ درمانی کلونید و اسکارهایپرتروفیک به تاتوی بلئومایسین و مقایسه آن با درمان معمول کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون می باشد. بدین منظور ۴۵ نفر از بیماران مبتلا به کلونید و اسکارهایپرتروفیک مراجعه کننده به درمانگاه های پوست دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بر اساس ترتیب مراجعه به دو گروه A (۲۳ نفر) و گروه B (۲۲ نفر) تقسیم شدند. گروه A بوسیله تاتوی بلئومایسین و گروه B بوسیله کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون درمان شدند. درمان ها در چهار مرحله و با فواصل یک ماهه در هر دو گروه انجام شد و بیماران تا ۳ ماه پس از پایان درمان پیگیری شدند. قبل و پس از درمان اندازه (شامل ضخامت و وسعت ضایعات)، علائم کلینیکی، محل و تعداد ضایعات و دیگر اطلاعات مورد نیاز ثبت و در هر گروه مقایسه گردید. پاسخ درمانی که بر اساس کاهش اندازه ضایعات نسبت به ویزیت اول تعریف شده بود، در گروه A، $88/3 \pm 14$ درصد و در گروه B، $67/3 \pm 22/5$ درصد به دست آمد که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده می شود ($P=0/001$) ضمن آنکه ۶۹٪ بیماران گروه A در مقایسه با قبل از درمان بدون علامت شده بودند در حالی که تعداد کسانی که در گروه B بدون علامت شده بودند ۴۹ درصد بود. همچنین در گروه B هر چه اندازه ضایعه بزرگتر بود پاسخ درمانی ضعیف تری به دست می آمد ولی در گروه A اندازه ضایعات تقریباً اثری در پاسخ درمانی ایجاد نکرد. نتیجه آنکه تاتوی بلئومایسین پاسخ درمانی بالائی می تواند در این بیماری ها ایجاد کند خصوصاً آنکه در ضایعات با اندازه بزرگ نیز اثر درمانی آن حفظ می شود.

واژه های کلیدی: اسکارهایپرتروفیک، بلئومایسین، تیپ پوستی، تاتو، کلونید.

مقدمه:

بیش از حد بافت های فیبروس متراکم می باشند که بعد از بهبود ضایعه پوستی ایجاد می شوند اسکارهایپرتروفیک در همه نژادها می تواند اتفاق بیافتد ولی کلونید در

کلونید و اسکارهایپرتروفیک بیماری های نسبتاً شایعی هستند که معمولاً در پاسخ به صدماتی که منجر به تخریب پوست شده باشد اتفاق می افتد و ناشی از تولید

*استادیار گروه پوست - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

**دستیار بیماری های پوست-دانشگاه های علوم پزشکی اصفهان و شهرکرد: کلینیک تخصصی بیمارستان کاشانی-تلفن: ۰۳۸۱-۲۲۲۱۸۳۱ (مؤلف مسئول)

کلوئید باشد (۲).

با وجود آنکه کلوئید یکی از قدیمی ترین بیماری های شرح داده شده توسط انسان است (۱۷۰۰ سال قبل از میلاد) ولی درمان آن به دلیل مقاومت به درمان یا عود بالا همچنان یک معضل در پزشکی محسوب می شود (۹) وجود درمان های متعدد (۵) از جمله جراحی های مختلف، کرایوتراپی، کورتن داخل ضایعه، رادیوتراپی، ژل سیلیکون، پانسمان های فشاری و ماساژ، لیزر درمانی با انواع لیزرها، تزریق 5-FU بلئومایسین و انترفرون ها، استفاده از پمادهای ایمونو مدولاتور و درمان های ترکیبی به خوبی نشان دهنده آن است که هنوز درمان مطلوبی به دست نیامده است. بعضی از این درمان ها از جمله تزریق داخل ضایعه 5-FU، انترفرون و یا بلئومایسین در یکی دو سال اخیر استفاده شده اند و هنوز اثر درمانی آنها در مقایسه با روش های متداول مثل کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون سنجیده نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی پاسخ درمانی کلوئید و اسکارهایپرتروفیک به تاتوی بلئومایسین و مقایسه آن با درمان متداولی مثل کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون می باشد.

مواد و روشها:

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی Clinical trial شاهددار می باشد. در این پژوهش کلیه بیماران مبتلا به کلوئید و اسکارهایپرتروفیک که از اسفند ماه ۱۳۸۰ تا شهریور ماه ۱۳۸۱ به درمانگاه های پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه کردند بررسی و وارد مطالعه شدند. بیماران حامله و یا شیرده و کودکان زیر ۱۵ سال به دلیل عوارض احتمالی داروهای بلئومایسین و تریامسینولون از گروه های درمانی حذف شدند. در گروه مورد (گروه A) از روش درمانی

نژادهای خاصی خصوصاً در کسانی که پوست پیگمانته تری دارند به طور شایع تری دیده می شود (۹،۸). گرچه ایجاد کلوئید به صورت خود به خود نیز گزارش شده است ولی از علل شایع این دو بیماری می توان به سوختگی، جراحی و واکنش های سیون اشاره کرد. سن شیوع این بیماری ها بین سنین ۱۰ تا ۳۰ سالگی می باشد (۱). بزرگ شدن کلوئید در سنین بلوغ و حاملگی هم گزارش شده است (۲) که نشان دهنده اثرات هورمون ها در رشد و ادامه این بیماری ها است. کلوئید و اسکار هایپرتروفیک حیات بیمار را تهدید نمی کنند ولی با توجه به برجستگی، قوام و رنگ ضایعه (که ممکن است اریتماتوس، قهوه ای یا هایپریپگمانته باشد) می توانند مشکلاتی از نظر زیبایی برای بیمار ایجاد کنند و در صورتی که اندازه ضایعه بزرگ باشد و یا در نزدیک مفاصل قرار داشته باشد ممکن است سبب محدودیت حرکت در مفصل گرفتار شود. گاهی علت مراجعه بیمار به دلیل علائم ضایعه از قبیل درد، تندرینس، سوزش و خارش است که توسط مطالعات Immunohistochemical (ایمونوهستئوشیمیائی) نشان داده شده است که حضور اعصاب حاوی نوروپپتیدها در این اسکارها علت احتمالی آن است در حالی که در اسکارهای معمول این اعصاب وجود ندارند (۴).

با توجه به شکل بالینی ضایعه و شرح حال بیمار تشخیص کلی این دو بیماری از نظر بالینی آسان می باشد ولی افتراق کلوئید و اسکارهایپرتروفیک از یکدیگر گاهی بسیار مشکل است. به هر حال دست اندازی ضایعه به پوست سالم اطراف، شیوع بیشتر علائم، بروز دیر رس تر ضایعه بعد از صدمه به پوست، عدم تغییر در قوام سفت ضایعه بعد از گذشت زمان طولانی، مقاومت به درمان های جراحی و عود بالا و نیز برجستگی زیاد ضایعه و حتی پایه دار بودن آن همگی می توانند به نفع تشخیص

کاهش ضخامت (ارتفاع قابل اندازه گیری به میلیمتر) ضایعه نسبت به مراجعه اولیه (میزان Flat شدن ضایعه) بیان شده است.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS استفاده شده و از آزمون های آماری توصیفی و همچنین t-test و آزمون همبستگی اسپیرمن و کای اسکوئر کمک گرفته شده است.

نتایج:

در این مطالعه که به مدت ۱۳ ماه از اسفند ماه ۱۳۸۰ تا اسفند ماه ۱۳۸۱ انجام شد در مجموع تعداد ۴۵ نفر بیمار مبتلا به کلئید و اسکارهایپرتروفیک مطالعه را به پایان رساندند.

گروه مورد شامل ۲۳ نفر و گروه شاهد شامل ۲۲ نفر می باشد. میانگین سنی گروه مورد ۲۸ سال و گروه شاهد ۲۶/۳ سال می باشد.

توزیع جنسی در گروه مورد شامل ۱۷ نفر (۷۴٪) زن و ۶ نفر (۲۶٪) مرد و در گروه شاهد ۱۴ نفر (۶۴٪) زن و ۸ نفر (۳۶٪) مرد می باشد.

در گروه مورد تعداد ۱۷ نفر (۷۳/۹٪) مبتلا به کلئید و ۶ نفر (۲۶/۱٪) مبتلا به اسکارهایپرتروفیک بودند و در گروه شاهد این ارقام به ترتیب شامل ۱۵ نفر (۶۸/۲٪) کلئید و ۷ نفر (۳۱/۸٪) اسکارهایپرتروفیک بود.

۳۰ نفر از کل بیماران دارای یک ضایعه و ۱۵ نفر دیگر دو یا چند ضایعه دارند که توزیع آن در گروه مورد شامل ۱۴ نفر با یک ضایعه و ۹ نفر با دو یا چند ضایعه و در گروه شاهد ۱۶ نفر با یک ضایعه و ۶ نفر دیگر بیش از یک ضایعه داشتند.

توزیع نسبی اندازه ضایعات در دو گروه بیماران در جدول شماره ۱ آمده است: توزیع تیپ های پوستی در گروه مورد شامل ۲۲ نفر (۹۵/۶٪) تیپ پوستی III و یک

تاتوی بلئومایسین استفاده گردید. نحوه انجام کار در این گروه بدین شکل بود که ابتدا ضایعه بیمار معاینه و پس از ثبت اندازه، قوام، علائم، رنگ و مدت زمان ایجاد ضایعه و فاکتورهای ایجاد کننده، ضایعه مورد نظر توسط تزریق لیدوکائین بی حس می گردید و سپس بلئومایسین با غلظت ۱/۵ mg/ml روی ضایعه چکانده شده و توسط نیدل انسولین ۱/۵ mm² Puncture/5 در ضایعه ایجاد می گردید (۶). این تزریقات کلاً در چهار مرحله به فاصله یک ماه انجام می گرفت و هر بار ضایعه بیمار توسط پژوهشگر بررسی و معاینه می گردید و تزریق بعدی انجام می گرفت.

در گروه شاهد (گروه B) از روش درمانی معمول کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون با غلظت ۴۰ mg/ml در چهار مرحله استفاده گردید (۵) فواصل تزریق در این درمان نیز یک ماهه بود و بیمار هر بار توسط پژوهشگر معاینه و کرایوتراپی به مدت ۳۰ ثانیه انجام و پس از آن تزریق داخل ضایعه تریامسینولون انجام می شد.

تقسیم بیماران به گروه های شاهد و مورد نیز بر اساس ترتیب مراجعه بیماران به درمانگاه پوست و به صورت یک در میان و اتفاقی بود.

جهت جمع آوری اطلاعات فرمی حاوی نکات مورد نیاز پژوهش شامل: سن، جنس، نوع ضایعه، تعداد، اندازه ضایعه، محل ضایعه، عوامل ایجاد کننده، تیپ پوستی بیمار، درمان های قبلی بیمار و علائم بیماری تهیه گردید که در بدو ورود بیمار تکمیل می گردد. در این فرم ترتیب و زمان پیگیری بیماران نیز در نظر گرفته شده بود. در ضمن در هر بار مراجعه میزان بهبودی، عوارض احتمالی درمان و علائم و شکایات بیمار بررسی و ثبت می گردید.

بهبودی یا پاسخ به درمان در این مطالعه بوسیله درصد

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی اندازه ضایعه در دو گروه

اندازه ضایعات	مورد		شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
>100 mm ²	۷ (نفر)	۳۰/۴	۶ (نفر)	۲۷
100-500 mm ²	۱۰ (نفر)	۴۳/۶	۱۳ (نفر)	۵۹
>500 mm ²	۶ (نفر)	۲۶	۳ (نفر)	۱۴
جمع	۲۳	۱۰۰	۲۲	۱۰۰

سنی بالای ۳۰ سال گرچه پاسخ درمانی در گروه مورد بیش از گروه شاهد بوده است ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نیست ($P=۰/۱۶$).

در هر دو روش درمانی محل ضایعه و تعداد ضایعات از نظر آماری تأثیری در میزان بهبودی نداشته است. همچنین میزان پاسخ به درمان در گروه مورد و شاهد همبستگی معنی داری با مدت زمان ایجاد ضایعه نداشته است (ضریب همبستگی در گروه مورد مساوی با ۰/۱۱- و در گروه شاهد ۰/۰۱- می باشد).

پاسخ درمانی بر اساس اندازه ضایعات از مواردی بود که مورد توجه واقع گردید در گروه مورد میزان بهبودی بر اساس اندازه ضایعات اختلاف آماری معنی داری را نشان نمی داد ($P=۰/۵۸$) ولی در گروه شاهد ضایعات با اندازه کوچکتر از 100 mm^2 به طور معنی داری ($P=۰/۰۷$) پاسخ درمانی بیشتری نسبت به ضایعات بزرگتر داشته اند. مقایسه دو گروه شاهد و مورد نشان می دهد که ضایعات کوچکتر از 100 mm^2 در هر دو گروه پاسخ درمانی بالای ۸۸ درصد داشته اند در حالی که در ضایعات بزرگتر، پاسخ درمانی در گروه مورد به طور معنی داری از گروه شاهد بیشتر بوده است ($P<۰/۰۳$).

علائم بیماران شامل درد، تندرینس، خارش و سوزش بود که شیوع آنها در بیماران گروه مورد قبل از درمان ۹۱ درصد و در گروه شاهد ۷۷ درصد بود پس از پایان درمان علائم، در گروه مورد با ۶۹ درصد کاهش به ۲۲ درصد رسید در حالی که شیوع علائم در گروه شاهد ۴۹ درصد کاهش یافت و در نهایت ۲۸ درصد بیماران این گروه علامت دار باقی ماندند.

شایع ترین عارضه ایجاد شده متعاقب درمان تاتوی بلئومایسین، هایپریگماتاسیون می باشد که در ۷۵ درصد بیماران گروه مورد مشاهده می شود این عارضه در هیچ کدام از بیماران گروه شاهد ایجاد نگردید. در

نفر (۴/۴٪) تیپ پوستی IV می باشد و در گروه شاهد تعداد ۱۸ نفر (۸۲٪) تیپ پوستی III و ۴ نفر (۱۸٪) تیپ های پوستی II یا IV داشتند. (لازم به تذکر است که پوست انسان بر اساس رنگ و پاسخ به نور به ۶ تیپ تقسیم می شود. پوست های I, II, پوست های روشن می باشد در برابر نور حساسند و به راحتی می سوزند ولی برنزه نمی شود (پوست های اروپایی) پوست هایی III و IV در برابر نور واکنش معمول دارند و بیشتر تمایل به برنزه شدن دارند (پوست های مدیترانه ای) تیپ های پوستی V, VI, نسبت به نور غیر حساسند و نمی سوزند و تقریباً همیشه برنزه می شوند. که اینها شامل پوست مردمان آمریکای لاتین و آفریقا می باشد).

میانگین نسبی بهبودی در گروه مورد که با تاتوی بلئومایسین درمان شده اند $۳/۸۸$ (SD=۱۴) می باشد و در گروه شاهد $۳/۶۷$ (SD=۲۲/۵) است آزمون t نشان دهنده آن است که پاسخ درمانی در گروه مورد به طور معنی داری از گروه شاهد بیشتر است ($P=۰/۰۰۱$).

در گروه سنی زیر ۳۰ سال میزان پاسخ به درمان با روش درمانی تاتوی بلئومایسین به طور معنی داری از روش درمانی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون بیشتر بوده است ($P<۰/۰۰۱$) ولی در گروه

پاسخ درمانی به این نوع درمان بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد گزارش گردیده است و شانس عود ضایعه را حدود ۹ تا ۵۰ درصد برآورد کرده اند (۳). همانگونه که پیداست پاسخ درمانی بیماران ما نیز در همین طیف می گنجد.

این مطالعه همچنین نشان می دهد که پاسخ درمانی ضایعات کوچک به درمان های A و B تقریباً قابل مقایسه و در حدود ۹۰ درصد می باشد ولی هر چه قدر اندازه ضایعات بزرگتر باشد پاسخ درمانی به کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون کمتر می شود این در حالی است که همچنان به تاتوی بلنومایسین پاسخ درمانی بالا است. چنانکه بعضی مؤلفین با تقسیم کلونید به انواع minor و major تزریق داخل ضایعه کورتیکواستروئید را خط اول درمان کلونید minor می دانند ولی برای ضایعات بزرگتر، به دلیل مقاومت به این درمان و عوارض آن (هر چقدر ضایعه بزرگتر باشد میزان داروی مورد نیاز افزایش می یابد). روش های دیگری غیر از تزریق کورتیکواستروئید پیشنهاد می کنند (۷).

علیرغم گزارش Espana و همکاران مبنی بر از بین رفتن تمام علائم بیماران (که در همه بیماران آنها وجود داشت) پس از اولین تاتوی بلنومایسین (۶)، ۲۲ درصد بیماران ما پس از چهار دوره درمان بلنومایسین همچنان علامت دار بودند.

شایع ترین عارضه در بیماران گروه مورد هایپرپیگمانتاسیون بود که در ۷۵ درصد بیماران مشاهده گردید گرچه در مطالعات دیگر نیز شایع ترین عارضه بلنومایسین را هایپرپیگمانتاسیون گزارش کرده اند ولی شیوع آن در بیماران ما بسیار بیشتر بود که یک علت آن می تواند شیوع بالای تیپ های پوستی III, IV در بیماران ما باشد (۸). با این حال به نظر می رسد این هایپرپیگمانتاسیون که احتمالاً از نوع بعد از التهاب است با مرور زمان از شدت آن کاسته شود (۹).

صورتی که بیشترین عارضه درمانی ایجاد شده در گروه شاهد تلاژکتازی و هایپوپیگمانتاسیون بود که به ترتیب در ۲۰ درصد و ۱۸ درصد این بیماران رخ داد. لازم به ذکر است که این عوارض در بیماران گروه مورد مشاهده نشد.

بحث:

در این مطالعه که بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به کلونید و اسکارهایپر تروفیک انجام گرفت. ۶۸ درصد بیماران را زنان و ۳۲ درصد دیگر را مردان تشکیل می دادند که این توزیع جنسی بر خلاف گزارش های بسیاری از مقالات است که توزیع جنسی کلونید و اسکارهایپر تروفیک را برابر می دانند (۹،۸،۲).

توزیع سنی بیماران شامل، ۶۶ درصد ۱۵ تا ۳۰ ساله و ۳۴ درصد بالاتر از ۳۰ سال بود که با سن شیوع گزارش شده در دیگر گروه های مورد مطالعه هماهنگی دارد.

میانگین نسبی بهبودی در روش درمانی تاتوی بلنومایسین $14 \pm 88/3$ درصد می باشد به طوری که ۱۱ نفر (۴۷٪) پاسخ درمانی کامل داشته اند و ۷ نفر (۳۰٪) پاسخ درمانی بالای ۸۰ درصد و ۵ نفر (۱۸٪) پاسخ درمانی بین ۸۰-۶۰ درصد داشته اند. این در حالی است که در مطالعه ای که توسط Espana و همکارانش در سال ۲۰۰۱ با همین روش انجام شده $53/8$ درصد بیماران پاسخ درمانی کامل و $38/4$ درصد پاسخ درمانی بالای ۹۰ درصد و $7/8$ درصد بیماران پاسخ درمانی کمتر از ۹۰ درصد داشته اند (۶). شاید از عللی که بتوان پاسخ درمانی کمتر بیماران ما را توجیه کند تیپ پوستی تیره تر بیماران ما باشد (۹،۸).

در درمان کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه تریامسینولون که در گروه شاهد انجام شد میانگین نسبی بهبودی $22/5 \pm 67/3$ درصد می باشد. در مطالعه دیگر

لیزر درمانی، ایمونومدولاتورهای موضعی، انترفرونها و سیلیکون ژل، تاتوی بلئومایسین می تواند درمان مناسبی برای ضایعات کلوتید و اسکارهایپرتروفیک خصوصاً در نواحی پوشیده بدن باشد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از تمامی کسانی که ما را در این طرح یاری نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

ضمن آنکه عارضه های ایجاد شده در گروه شاهد خصوصاً تلاترکتازی، هایپویگماتاسیون و آتروفی معمولاً جزء عوارض پایدار محسوب می شوند.

از نتیجه کلی این مطالعه و معدود مطالعات دیگر در زمینه بلئومایسین به نظر می رسد با توجه به دسترسی نسبتاً آسان به دارو در کشور ما، جذب بسیار ناچیز دارو به جریان خون بیمار (۶) و پاسخ خوب ضایعات کلوتید و اسکارهایپرتروفیک حتی با سطح بیشتر از 100 mm^2 و هزینه درمانی پایین نسبت به درمان هائی از قبیل جراحی،

Reference:

- 1-Berman B.; Bielely HC. Keloids. J Am Acad Dermatol, 33: 117-23, 1995.
- 2- Berman B.; Flores F. The treatment of hypertrophic scars and keloids. Eur J Dermatol, 8: 591-6, 1998.
- 3-Berman B. Keloid and Hypertrophic scar. Emedicine, 30: 18-127, 2001.
- 4- Burton JL.; Lovell CR. Disorders of Connective tissue. In: Ghampion RH.; Burton JL.; Burns DA.; Breathach SM. Textbook of dermatology: From Oxford Blackwell Science. Oxford: UK, 6th ed. 2056-58, 1998.
- 5- Chaudhary A. Keloids and Hypertrophic scars: a therapeutic enigma, Bombay Hospital Journal, 23: 221, 2003.
- 6- Espana A.; Solano T.; Guintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloid and Hypertrophic scars by multiple needle punctures. Dermatologic Surgery, 27(1): 23-27, 2001.
- 7- Mustoe AT.; Cooter DR.; Gold HM.; Hobbs FD.; et al. International clinical recommendation on scar management, plastic & reconstructive surgery, 110: 560-71, 2002.
- 8- onald G.; Wheeland A. Keloids and hypertrophic scars. In: Arndt KA.; Leboit PE.; Robinson JK.; Wintrovb BU. Cutaneous Medicine and sutgery chapter: From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 1st ed. 900-908, 1996.
- 9- Shaffer JJ.; Tayler SC.; Cool BF. Keloidal scars: A review with a critical look at therapeutic. Options J AM Acad Dermatol, 46: 63-7, 2002.