

## اثر سرمادرمانی بر لنتیگو و خال سطحی صورت

دکتر زری جاویدی<sup>۱</sup>، دکتر مسعود ملکی\*<sup>۲</sup>، دکتر وحید مشایخی<sup>۳</sup>، دکتر امیر امیدوار برنا<sup>۴</sup>

۱- استاد گروه پوست، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۲- دانشیار گروه پوست، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۳- متخصص پوست.

### چکیده

**زمینه و هدف:** ضایعات رنگدانه‌ای و خال‌های سطحی پوست صورت مشکلات زیادی را از نظر زیبایی و درمانی ایجاد می‌کنند. این مطالعه به منظور تعیین اثر سرمادرمانی بر لنتیگو و خال سطحی صورت انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به لنتیگو و خال سطحی صورت با اندازه حداکثر ۲ میلی‌متر که به درمانگاه پوست بیمارستان امام‌رضا (ع) مراجعه نمودند؛ طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام شد. پس از عکسبرداری ضایعه توسط *USB microscope M2 (Scalar)* تیپ پوستی بیمار تعیین شد. سپس هر ضایعه با نیتروژن مایع به وسیله اپلیکاتور پنبه‌ای به مدت ۲ ثانیه درمان شد. درمان بیماران در طی سه بار مراجعه به فواصل یک ماه پیگیری و ارزیابی شد. نتایج درمان در چهار گروه تشدید پیگماتاسیون، بدون پاسخ، پاسخ نسبی و پاسخ کامل طبقه‌بندی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری *SPSS-11.5* و آزمون ناپارامتری ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** در مجموع ۲۹۸ ضایعه در ۹۶ بیمار زن و ۴ بیمار مرد مورد درمان قرار گرفت. متوسط سن بیماران  $30 \pm 11/7$  سال بود. براساس معیار فیتزپاتریک ۱۵ بیمار تیپ پوستی ۲، ۵۰ بیمار تیپ پوستی ۳ و ۳۵ بیمار تیپ پوستی ۴ داشتند. سه ماه پس از درمان بهبودی کامل در ۶ درصد، بهبودی نسبی در ۵۸ درصد، عدم پاسخ به درمان در ۳۱ درصد و افزایش رنگدانه در ۵ درصد از بیماران دیده شد. پاسخ درمانی در تیپ پوستی ۲ نسبت به تیپ‌های ۳ و ۴ از نظر بالینی بهتر ارزیابی گردید؛ ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین بین پاسخ به درمان و سن بیماران اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که سرمادرمانی با استفاده از نیتروژن مایع به عنوان یک روش ساده، ارزان و بی‌خطر در درمان ضایعات پیگمانته سطحی در ۶۴ درصد موارد با پاسخ کامل و یا نسبی همراه است.

**کلید واژه‌ها:** سرمادرمانی، لنتیگو، خال سطحی

\* نویسنده مسؤول: دکتر مسعود ملکی، پست الکترونیکی [malekim@mums.ac.ir](mailto:malekim@mums.ac.ir)

نشانی: مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، بخش پوست، تلفن و نمابر ۰۵۱۱-۸۵۲۵۰۰۸

وصول مقاله: ۹۰/۱۰/۱۲، اصلاح نهایی: ۹۱/۵/۲۴، پذیرش مقاله: ۹۱/۷/۲۳

### مقدمه

لنتیگو (lentigo) و خال ملانوسیتی به‌خصوص در نواحی آشکار بدن به دلیل تضاد با رنگ طبیعی پوست یکی از شایع‌ترین مشکلات مراجعین به متخصص پوست است. این ضایعات ناشی از تکثیر خطی یا گروهی ملانوسیت‌ها در لایه بازال است. سلول‌های رنگدانه‌ای پوست در لایه بازال اپیدرم قرار می‌گیرند و ساخت و توزیع رنگدانه در این سلول‌ها در اثر تماس با اشعه ماوراء بنفش آفتاب تسریع می‌یابد. ضایعات رنگدانه‌ای در پوست یا به علت افزایش تولید رنگدانه (با تعداد سلول طبیعی) و یا به علت افزایش تعداد و اختلال در توزیع سلول‌های رنگدانه‌ای ایجاد می‌شوند (۱). با این که افتراق این دو نوع ضایعه از یکدیگر با نمای بالینی ممکن نیست؛ ولی افتراق موارد تبییک آنها از دیگر ضایعات پیگمانته

پوست برای متخصصین پوست مشکل نیست. این مطالعه به منظور تعیین اثر سرمادرمانی بر لنتیگو و خال سطحی (junctional nevus) صورت انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به لنتیگو و خال سطحی صورت با اندازه حداکثر ۲ میلی‌متر که به درمانگاه پوست بیمارستان امام‌رضا (ع) مراجعه نمودند؛ طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۴ انجام شد. ضایعات پیگمانته سطحی با اندیکاسیون درمان توسط متخصص پوست تشخیص داده شد و بیماران به روش نمونه‌گیری آسان وارد مطالعه شدند.

برای بیماران و یا والدین وی توضیحات کامل در خصوص روش درمانی و بیان احتمال بروز عوارضی مانند پرننگ‌تر شدن،

در ویزیت دوم تغییری در تعداد بیماران دچار عارضه به وجود نیامد. عدم پاسخ در ۲۸ نفر، پاسخ نسبی در ۶۰ نفر و بهبودی کامل در ۷ نفر مشاهده گردید.

سه ماه پس از درمان (ویزیت آخر) بهبودی کامل در ۶ نفر، بدون تغییر بالینی در ۳۱ نفر، پاسخ نسبی در ۵۸ نفر و دچار عارضه افزایش رنگ در ۵ نفر تعیین شد. ارتباط آماری معنی داری بین سن بیماران و پاسخ ضایعات به درمان مشاهده نشد.

میزان پاسخ به درمان ضایعات و تغییرات آن در ویزیت‌های ماه اول، دوم و سوم به تفکیک تیپ پوستی در جدول یک آمده است.

جدول ۱: ارزیابی کلی پاسخ به سرمادرمانی متناسب با تیپ پوستی در بیماران با لنتیگو و خال سطحی مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان امام رضا (ع) طی سال‌های ۱۳۸۴-۸۵

تیپ پوستی	تعداد	Mean Rank
۲	۱۵	۵۳/۶۳
۳	۵۰	۵۰/۹۴
۴	۳۵	۴۸/۵۳
<b>ویزیت اول</b>		
۲	۱۵	۵۳/۶۳
۳	۵۰	۴۸/۹۸
۴	۳۵	۴۴/۶۳
<b>ویزیت دوم</b>		
۲	۱۵	۵۴/۵۷
۳	۵۰	۴۷/۸۰
۴	۳۵	۴۵/۳۷
<b>ویزیت سوم</b>		

## بحث

در این مطالعه درمان ضایعات پیگمانته سطحی در ۶۴ درصد موارد با پاسخ کامل و یا نسبی همراه بود. پاسخ به درمان در بیماران با تیپ پوستی ۲ از نظر آماری با سایر بیماران تفاوت آماری معنی داری نداشت؛ ولی از نظر بالینی بیشتر از بقیه بوده و ماندگاری بالاتری داشت. همچنین میزان پاسخ نسبی و کامل طی ماه‌های دوم و سوم پس از درمان به تدریج کمتر شد و در واقع رنگ ضایعات در تعدادی از بیماران به طور نسبی یا کامل طی ماه‌های بعدی عود نمود. به طوری که پاسخ نسبی از ۷۰ مورد به ۵۸ مورد و پاسخ کامل از ۹ مورد به ۶ مورد کاهش یافت. در پایان ماه سوم در مجموع ۶۴ نفر (بیش از ۵۰ درصد موارد) به درمان پاسخ نسبی یا کامل نشان دادند.

در مطالعه Ortonne و همکاران نیز ماندگاری نتایج سرمادرمانی برای ضایعات پیگمانته متغیر بود و عود نسبی یا کامل پیگمانتاسیون در ماه‌های اول پس از درمان (تا شش ماه) ذکر شد (۳).

در مطالعه حاضر عوارض در ۴ بیمار با تیپ پوستی ۳ و یک بیمار با تیپ پوستی ۴ مشاهده شد. در بیماران با تیپ پوستی ۲ میزان پاسخ از نظر بالینی بالاتر از بقیه تیپ‌های پوست بود که بیانگر پاسخ بهتر در تیپ‌های پوستی روشن است. به این یافته در مطالعات دیگر (۴-۸) اشاره شده است و در مطالعه حاضر موفق به اثبات آماری آن نشدیم.

اسکار و بروز هاله قرمز رنگ در محل انجام عمل و ذکر احتمال اندک بروز عوارض با توجه به زمان تماس کم ماده سرمازا با پوست بیمار و نیز توضیح سایر روش‌های درمانی ارائه شد. سپس با موافقت بیماران و یا والدین آنان و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه کتبی مطالعه انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود ضایعه پیگمانته سطحی لنتیگو و خال جانکشنال؛ سالم بودن پوست محدوده درمان از نظر عفونت، التهاب و اسکار؛ اندازه ضایعه بالینی حداکثر تا ۲ میلی‌متر؛ امکان مراجعه مجدد بیمار سه بار پس‌پایی با فاصله یک ماه برای ویزیت مجدد بود.

متغیرهای مطالعه شامل سن، جنس، تعداد ضایعات، تیپ پوستی بیمار و میزان پاسخ به درمان (تغییر رنگ) بود.

پس از تعیین تیپ پوستی بر اساس جدول فیتز پاتریک (۲)، با قرار دادن USB microscope M2 (Scalar) ساخت کشور ژاپن روی ضایعه عکسبرداری با بزرگ‌نمایی در حد ۵۰ برابر انجام شد. سپس برای بیمار با استفاده از نیتروژن مایع توسط اپلیکاتور به مدت ۲ ثانیه سرمادرمانی و فقط در یک نوبت انجام شد. به طوری که برای هر بیمار جداگانه مقداری از نیتروژن مایع از محفظه اصلی در ظرف یکبار مصرف ریخته شد و با استفاده از اپلیکاتور بر روی ضایعه قرار داده شد. در ابتدای مطالعه و بعد از درمان طی سه بار مراجعه در هر ماه از ضایعات عکسبرداری شد. در عکسبرداری‌های قبل و بعد از درمان، تغییرات رنگ ضایعات از نظر بالینی ارزیابی و نتایج با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج درمان در چهار گروه تشدید پیگمانتاسیون یا بدتر شدن نمای ضایعه، عدم پاسخ یا کاهش رنگ کمتر از ۵۰ درصد در ضایعه، پاسخ نسبی به صورت کاهش رنگ ۵۰ درصد و بیشتر و پاسخ کامل به صورت محو کامل ضایعه طبقه‌بندی شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-11.5 و آزمون ناپارامتری ویلکاکسون تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مجموع ۲۹۸ ضایعه در ۹۶ بیمار زن و ۴ بیمار مرد مورد درمان قرار گرفتند. کمترین سن بیماران ۱۲ سال و بالاترین ۶۵ سال با میانگین سنی  $30 \pm 11/7$  سال بود. میانگین تعداد ضایعات در هر بیمار ۳ عدد و حداکثر تعداد ضایعات ۷ ضایعه بود.

بر اساس معیار فیتز پاتریک ۱۵ بیمار تیپ پوستی دو، ۵۰ بیمار تیپ پوستی ۳ و ۳۵ بیمار تیپ پوستی ۴ داشتند.

یک ماه پس از درمان (ویزیت اول) افزایش رنگ در ۵ بیمار، بدون پاسخ و تغییر بالینی در ۱۶ بیمار، پاسخ نسبی در ۷۰ نفر و بهبودی کامل در رنگ ضایعه در ۹ بیمار مشاهده شد.

براساس نتایج حاصله دستورالعملی تهیه نموده که روش های درمانی را براساس یافته های بالینی طبقه بندی و ارزش هر کدام از آنها را بیان می کند و با آنچه که United State Preventive Services Task Force (US PSTF) در خصوص مراقبت های بهداشتی اولیه بر آن تاکید دارد (۳)؛ مطابقت دارد.

سرمدارمانی برای درمان لنتیگوهای آفتابی روش موثری است و باعث کاهش قابل توجه در رنگ ضایعات اکثر بیماران در یک پیگیری شش ماهه می شود (۳). این روش درمانی کم هزینه و قابل دسترسی است و می توان با تکرار درمان نتیجه بهتری نسبت به یک بار درمان مشاهده نمود.

با توجه به نمای آسیب شناختی مشخص ضایعات پیگمانته، در صورت بررسی هیستوپاتولوژی قبل از درمان، با قاطعیت بیشتری می توان در خصوص نقش درمان برحسب نوع ضایعه اظهار نظر نمود. البته با توجه به مراجعه بیشتر بیماران به منظور درمان ضایعات صورت و آثار نامطلوب باقی مانده از انجام نمونه برداری، محققین با استقبال بیماران مواجه نمی شوند. به همین دلیل در هیچ یک از مطالعات انجام شده از بیماران، قبل از درمان آزمایش هیستوپاتولوژی به عمل نیامده است.

در صورت استفاده از دستگاه ترموالکترونیک با سنجش سرمای حاصله در سطح پوست، می توان از سرد شدن بیش از حد پوست و ایجاد عوارض جلوگیری نمود. در زمان مطالعه چنین دستگاهی در سطح کشور در دسترس نبود.

با توجه به این که افزایش زمان درمان می تواند منجر به افزایش احتمال عوارض گردد؛ ما در این مطالعه با توجه به تعداد بیشتر بیماران با تیپ پوستی بالا، انجام درمان در یک نوبت و به مدت ۲ ثانیه را مدنظر قرار دادیم تا شانس ایجاد عوارض را کاهش دهیم که تا حدودی می توان درصد کمتر میزان پاسخ نسبت به مطالعات دیگر را به این امر نسبت داد. لذا می توان در مطالعات مشابه و برای بیماران با تیپ پوستی روشن درمان را با زمان بالاتر و دفعات بیشتر انجام داد.

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سرمدارمانی با استفاده از نیتروژن مایع به عنوان روشی ساده، ارزان و بی خطر در درمان ضایعات پیگمانته سطحی در ۶۴ درصد موارد با پاسخ کامل یا نسبی همراه است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر امیر امیدوار برنا برای اخذ تخصص پوست از دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود. بدین وسیله از همه دستیاران رشته پوست بیمارستان امام رضا (ع) که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند؛ صمیمانه قدردانی می نمایم.

با مطالعه تحقیقات گذشته، طراحی دقیق دوسوکور و کنترل شده با پلاسبو در خصوص اثرات روش های درمانی مختلف از جمله سرمدارمانی بر ضایعات پوستی بسیار اندک است. در مجموع می توان مطالعات انجام شده را به دو دسته تعیین اثر سرمدارمانی بر ضایعات پوستی (۷-۴) و یا مقایسه اثر سرمدارمانی با روش های دیگر یا مقایسه چند روش بر بهبود ضایعات پوستی (۹۰۸) تقسیم نمود. Rosenblam در سال ۱۹۸۵ اثرات سرمدارمانی را در بیماران مبتلا به لنتیگوهای متعدد بررسی و اثر آن را خوب ارزیابی نمود. البته به تیپ پوستی بیماران و روش ارزیابی تغییر رنگ ضایعات اشاره ای نشد و تغییر رنگ ابراز شده توسط بیماران، ملاک ارزیابی قرار گرفت (۴).

در مطالعه Leroy و همکاران سرمدارمانی برای درمان لنتیگوهای ناشی از نوردرمانی به کار برده شد و بیماران تا ۵ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند. استفاده از سرمدارمانی باعث بهبودی کامل ضایعات گردید و تا ۵ سال بعد نیز بازگشت ضایعه مشاهده نشد (۵).

مطالعه Hosaka و همکاران در ژاپن روی بیماران مبتلا به خال Ota و لنتیگو آفتابی، خال آبی و خال spilus انجام شد و در یک دوره ۱۵ ساله ۶۰۰ بیمار تحت درمان با نیتروژن مایع قرار گرفتند و نتیجه درمان بسیار مفید و موثر گزارش شد (۶).

در مطالعه Zouboulis و Almond-Roesler ۲۰ بیمار با لنتیگو آفتابی در پشت دست با اندازه بیش از ۳ میلی متر به مدت ۵ تا ۱۰ ثانیه مورد سرمدارمانی (منفی ۳۲ درجه سانتی گراد) قرار گرفتند. معیار پاسخ به درمان براساس رویت ضایعه در فواصل یک و شش ماه بود. با ارزیابی کروماتومتری یک ضایعه، کاهش ۸۰ درصد رنگدانه با زمان درمان به مدت ۵ ثانیه و کاهش ۱۰۰ درصد رنگدانه با زمان ۱۰ ثانیه درمان دیده شد. البته به تقسیم بندی تیپ های پوست بیماران اشاره ای نشده است (۷).

در مطالعه Stern و همکاران ۱۳ بیمار با ۹۹ ضایعه لنتیگو تحت اثر سرمدارمانی با نیتروژن مایع و مقایسه با لیزر دی اکسید کربن و لیزر آرگون در قرار گرفتند. اثر سرمدارمانی در کاهش رنگ ضایعات از هر کدام از لیزرهای آرگون و دی اکسید کربن بیشتر و بهتر ارزیابی شد. در آن مطالعه نیز به تقسیم بندی تیپ های پوست بیماران اشاره ای نشد (۸).

در مطالعه رضیعی و همکاران در تهران، بهبودی با روش سرمدارمانی در درمان لنتیگوی سولار به طور قابل توجهی بیشتر از تری کلرواستیک اسید ارزیابی شد (۹).

آکادمی بیماری های رنگدانه ای آمریکا (PDA Pigmentary disorder Academy) (۳) تمامی روش های درمانی را برای ضایعات رنگدانه ای ناشی از آفتاب مطالعه کرده است و

## References

1. Newton Bisho JA. Lentigos, Melanocytic Naevi and Melanoma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology. Vol 3. Chap 54. 9<sup>th</sup>. Oxford: Wiley-Blackwell. 2010; pp: 54.3-54.4.
2. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988 Jun;124(6):869-71.
3. Ortonne JP, Pandya AG, Lui H, Haxsel D. Treatment of solar lentigines. J Am Acad Dermatol. 2006 May;54(5 Suppl 2):S262-71.
4. Rosenblum GA. Cryotherapy of lentiginous mosaicism. Cutis. 1985 Jun;35(6):543-4.
5. Leroy D, Domp martin A, Dubreuil A, Louvet S. Cryotherapy of PUVA lentigines. Br J Dermatol. 1996 Dec;135(6):988-90.
6. Hosaka Y, Onizuka T, Ichinose M, Yoshimoto S, Okubo F, Hori S, Keyama A. Treatment of nevus Ota by liquid nitrogen cryotherapy. Plast Reconstr Surg. 1995 Apr;95(4):703-11.
7. Almond-Roesler B, Zouboulis CC. Successful treatment of solar lentigines by brief gentle cryosurgery using a Kryomed device. Br J Dermatol. 2000 Jul;143(1):216-8.
8. Stern RS, Dover JS, Levin JA, Arndt KA. Laser therapy versus cryotherapy of lentigines: a comparative trial. J Am Acad Dermatol. 1994 Jun;30(6):985-7.
9. Raziee M, Balighi K, Shabanzadeh-Dehkordi H, Rabati RM. [Comparison of efficacy of cryotherapy versus trichloroacetic acid in the treatment of solar lentigo on hands]. Iran J Dermatol. 2006;9(4): 308-12. [Article in Perisan]

## Original Paper

# Therapeutic effect of cryotherapy in facial lentigo and junctional nevus

Javidi Z (MD)<sup>1</sup>, Maleki M (MD)<sup>\*2</sup>, Mashayekhi V (MD)<sup>2</sup>, OmidvarBorna A (MD)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Professor, Department of Dermatology, Imam Reza Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. <sup>2</sup>Associate Professor, Department of Dermatology, Imam Reza Hospital, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. <sup>3</sup>Dermatologist.

---

## Abstract

**Background and Objective:** Superficial pigmented lesions are the most common complaint in dermatology. This study was done to assess the therapeutic effect of cryotherapy in facial lentigo and junctional nevus.

**Materials and Methods:** In this descriptive study, 100 cases of flat-pigmented lesions with diameters up to 2 mm and after taking a photograph with USB microscope M2 (Scalar) treated with one freeze thaw cycle with liquid nitrogen through an applicator for 2 second in Imam Reza hospital, Mashhad, Iran during 2004-05. The patients were visited 3 times again through 3 successive months. According to the decrease in color of the lesion, patients were divided into 4 groups: sever pigmentation, no response, partial (>50% color loss) and complete response (<50% color loss). Data were analyzed using SPSS-11.5 and Wilcoxon test.

**Results:** 96% of our patients were female and 4% were male. Mean age was 30±11.7 years. Based on Fitzpatrick criteria fifteen patients had type 2, fifty had type 3 and 35 had type 4 skin color. After the period of 3 months follow up, 6% of the patients completely healed, 58% had partial response, 31% with no response and 5% develop hyperpigmentation. Response in patients with type 2 Fitzpatrick skin color was clinically better than type 3 and 4 but this difference was not significant.

**Conclusion:** Cryotherapy is considered as a simple, cost effective and safe therapeutic regiment in treating of 64% facial pigmental lesions.

**Keywords:** Cryotherapy, Lentigo, Junctional nevus, Face

---

\* Corresponding Author: Maleki M (MD), E-mail: malekim@mums.ac.ir

Received 2 January 2012

Revised 14 August 2012

Accepted 14 October 2012