

درمان موضعی با اسید تری کلرواستیک درمقایسه با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم در درمان لیشمانیوز جلدی حاد نوع مرطوب: یک کارآزمایی بالینی باز

دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۱، دکتر محمدرضا رئیس زاده^۲، دکتر فریا جعفری^۳

۱-استادیار، ۲-متخصص پوست؛ مرکز تحقیقات پوست و سالک، ۳-استادیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی؛ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه: برای درمان لیشمانیوز جلدی هنوز یک روش موضعی ساده و مؤثر مورد تأیید قرار نگرفته است.

هدف: مقایسه درمان موضعی با اسید تری کلرواستیک (TCA) در درمان ضایعات حاد سالک نوع مرطوب با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم.

روش اجرا: ۸۰ نفر بیمار مبتلا به سالک نوع مرطوب در گروه سنی ۷۵-۵ سال در این کارآزمایی بالینی باز شرکت کردند. ۷ بیمار در طی درمان از مطالعه خارج شدند. در ۳۸ بیمار، TCA ۵۰ درصد سه بار به فاصله ۲ هفته روی ضایعات مالیده شد. در گروه شاهد، ۳۵ بیمار تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم را به طور هفتگی تا بهبودی ضایعه و یا حداکثر به مدت ۶ هفته دریافت نمودند. پیگیری به مدت سه ماه پس از اتمام درمان به عمل آمد.

یافته‌ها: پس از چهار هفته، در گروه تحت درمان با TCA، ۲۰ بیمار (۵۲/۶ درصد) و در گروه تحت درمان با گلوکانتیم، ۱۷ بیمار (۴۸/۵ درصد) بهبودی کامل داشتند. پس از ۶ هفته در گروه اول (TCA)، ۶۸ درصد و در گروه دوم (گلوکانتیم) ۶۵/۷ درصد بیماران بهبودی کامل داشتند. در هیچ یک از دو گروه عارضه جانبی خاصی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: اثر بخشی TCA ۵۰ درصد به عنوان یک درمان موضعی به میزان تقریباً معادل با تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم، می تواند یک روش درمانی جدید در درمان این بیماری را معرفی نماید.

واژه‌های کلیدی: سالک، درمان، کارآزمایی بالینی

مقدمه

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک) یکی از بیماریهای بومی ایران است (۱) که علیرغم بهبودی خودبخود ضایعه، به دلیل طولانی بودن زمان بهبودی و برجای گذاشتن جوشگاه، یافتن درمان مناسبی برای آن ضروری است.

ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتیموان از سالها پیش به عنوان درمان سالک شناخته شده‌اند اما مقاومت انگل در مناطق مختلف نسبت به این دارو در حال افزایش است. علاوه بر این گلوکانتیم دارویی گران قیمت بوده، تزریق آن دردناک است و گاهی عوارض سیستمیک به همراه دارد. سایر روشهای فیزیکی (از جمله کرایوتراپی)، ایمونوتراپی و نیز

مؤلف مسئول: دکتر محمدعلی نیلفروش زاده - اصفهان، بیمارستان امین، مرکز تحقیقات پوست و سالک

داروهای موضعی متعددی برای درمان سالک پیشنهاد شده که نتایج متفاوتی را در برداشته است.

درمانهای فیزیکی، موفقیت زیادی در درمان لیشمانیوز جلدی داشته‌اند و اثربخشی استفاده از نیتروژن مایع در مطالعات متعدد گزارش شده است (۲،۳). مکانیسم اثر کرایوتراپی مشخص نیست ولی احتمالاً ایجاد نسوج نکروزه ناشی از آن، تغذیه انگل را مختل می‌نماید و باعث از بین رفتن انگل می‌شود. از سال ۱۹۷۰، اشعه لیزر به عنوان یک درمان فیزیکی موفق در این بیماری مطرح شده است. واکنش ترمولیز اختصاصی اشعه لیزر CO₂ باعث تبخیر نسج، پارگی ماکروفها و از بین رفتن انگل سالک می‌شود. علاوه بر آن به دلیل اثر بر نوسازی کلاژن، از لحاظ کاهش نسج جوشگاه و نیز زیبایی نتایج قابل قبولی به همراه داشته است (۴). اثر بخشی لیزر حتی بیش از روش درمانی سیستمیک گزارش شده است (۵).

Trichloroacetic acid peeling یک روش درمانی مناسب برای درمان بسیاری از ضایعات پوستی از جمله ضایعات ناشی از آفتاب و پیری پوست است. TCA تا midreticular dermis نفوذ می‌کند و ضایعات اپیدرم و درم را تا سطح بالای ضمامم اپیدرم تخریب می‌نماید (۶،۷). TCA علاوه بر از بین بردن انگل و منابع غذایی در دسترس آن، با تحریک ساخته شدن کلاژن و بازسازی پوست باعث جلوگیری از ایجاد جوشگاه در محل ضایعه می‌شود و این دو اثر درمانی مفید قلمداد می‌گردند. این مطالعه جهت بررسی اثر درمان موضعی با TCA در درمان ضایعات سالک نوع مرطوب و مقایسه آن با اثر تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه طراحی شده است. در صورت مؤثر بودن این روش درمانی، با توجه به سهولت، در دسترس بودن و ارزان بودن آن شاید بتوان در مواردی آن را جایگزین درمان با گلوکانتیم نمود.

روش اجرا

این مطالعه، به صورت کارآزمایی بالینی باز بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه سالک مرکز تحقیقات پوست و سالک اصفهان با توزیع سنی بین ۲۰ تا ۷۵ سال که مشکوک به لیشمانیوز جلدی نوع مرطوب بوده و اسمیر مستقیم تهیه شده از ضایعه آنها از نظر لیشمانیا مثبت بود انجام شد. افراد موردنظر پس از توضیح کامل و در صورت تمایل وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که دارای هر یک از شرایط زیر بودند وارد مطالعه نشدند:

- ۱- اندازه ضایعه بزرگتر از ۳ سانتیمتر،
- ۲- تعداد ضایعه بیشتر از ۵ عدد،
- ۳- دوره بیماری طولانی‌تر از ۱۲ هفته،
- ۴- ضایعه بر روی پلک (به فاصله کمتر از ۲ سانتیمتر از لبه پلک) یا ضایعات موجود بر روی غضروف و مفاصل،
- ۵- خانم‌های حامله یا شیرده،
- ۶- ضایعات با گسترش اسپوروتریکونید،
- ۷- بیماری که قبلاً داروی موضعی یا سیستمیک برای درمان سالک دریافت کرده باشد،
- ۸- بیماری زمینه‌ای شدید (نظیر بیماری‌های کلیوی و قلبی).

بیمارانی که وارد مطالعه شدند با استفاده از جدول اعداد تصادفی، به دو گروه تقسیم شدند:

- الف) درمان با TCA با غلظت ۵۰٪ (وزن / حجم) (۸) سه بار به فاصله دو هفته. در این روش ابتدا محل زخم با الکل تمیز شده، سپس با استفاده از اپلیکاتور سر پنبه‌ای محلول TCA روی زخم و حاشیه ۳ میلیمتری اطراف آن مالیده شد. پس از سفید شدن ضایعه محل با آب شسته شده و روی آن وازلین مالیده شد (۹،۱۰).
- ب) تزریق داخل ضایعه گلوکانتیم هفته‌ای یکبار تا زمان بهبودی کامل زخم (از بین رفتن کامل سفتی و

ایپتلیزاسیون کامل ضایعه) و یا حداکثر شش هفته. در این روش سر سوزن وارد حاشیه ضایعه شده و تزریق گلوکانتیم تا سفید شدن ۲ تا ۳ میلیمتری اطراف ضایعه ادامه یافت. این عمل در محیط ضایعه انجام شد به طوری که کل ضایعه و ۲ تا ۳ میلیمتر اطراف آن سفید گردد.

بیماران تا شش هفته پس از شروع درمان پیگیری شدند و در بیمارانی که بهبودی کامل نداشتند نمونه برداری از ضایعات جهت اسمیر مستقیم و کشت انجام شد. همچنین وسعت ضایعه، قرمزی، سفتی، زخم و جوشگاه اندازه گیری و ثبت شد. تمام بیماران به مدت سه ماه پس از اتمام درمان پیگیری شدند و در موارد عود بررسی انگل شناسی به عمل آمد.

در صورت گسترش ضایعات و یا عدم تمایل بیمار به ادامه شرکت در مطالعه بیمار از مطالعه خارج شده و بر اساس تشخیص پزشک متخصص پوست تحت درمان مناسب دیگری قرار می گرفت.

یافته‌ها

تعداد ۷۳ نفر (۹۱/۲٪) از ۸۰ بیمار شرکت کننده در مطالعه، دوره درمانی را به پایان رساندند که ۳۵ نفر (۴۸٪) شامل ۱۶ زن و ۱۹ مرد در گروه تحت درمان با گلوکانتیم و ۳۸ نفر (۵۲٪) شامل ۱۷ زن و ۲۱ مرد در گروه تحت درمان با TCA بودند. ۷ نفر از بیماران از مطالعه حذف شدند که ۵ نفر به دلیل عدم مراجعه منظم، یک نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه درمان و ۱ مورد به دلیل اسپوروتریکوئید شدن ضایعه در حین درمان بود. متوسط سن بیماران ۲۵/۷ سال (با توزیع سنی بین ۵-۷۵ سال) و متوسط دوره بیماری قبل از شروع درمان ۴۰ روز (طیف بین ۹۰-۱۰ روز) بود. تعداد کل ضایعات در ۷۳ بیمار مورد مطالعه، ۹۳ عدد بود که ۴۸ ضایعه تحت درمان با TCA و ۴۵ ضایعه تحت درمان با گلوکانتیم به روش تزریق داخل

ضایعه قرار گرفت. شکل بالینی و محل ضایعات به تفکیک نوع درمان در جدول شماره ۱ آمده است.

ضایعات بر اساس پاسخ به درمان در سه گروه قرار گرفتند:

الف) بهبودی کامل: ضایعاتی که سفتی آنها به طور کامل از بین رفته و اپتلیزاسیون کامل صورت گرفته بود.
ب) بهبودی نسبی: ضایعاتی که سفتی آنها بین ۲۰ تا ۸۰ درصد کاهش یافته بود.

ج) عدم بهبودی: ضایعاتی که کاهش سفتی آنها کمتر از ۲۰ درصد بوده و یا ضایعه تشدید یافته بود.

پس از ۴ هفته، در گروه تحت درمان با گلوکانتیم در ۱۷ نفر (۴۸/۵٪) و در گروه تحت درمان با اسید تری کلرواستیک در ۲۰ نفر (۵۲/۶٪) بهبودی کامل مشاهده گردید. جدول شماره ۲ میزان بهبودی در دو گروه را ۶ هفته پس از شروع درمان و جدول شماره ۳ میزان بهبودی را به تفکیک نوع بالینی ضایعه نشان می دهد.

پس از انجام آزمون X^2 تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشته و میزان بهبودی نسبی و عدم بهبودی در هر دو گروه، تقریباً مشابه بوده است. توان این مطالعه برای نشان دادن ۲۰٪ اختلاف اثر بین دو گروه درمانی ۸۵٪ بوده است. پس از سه ماه پیگیری در گروه تحت درمان با گلوکانتیم در چهار ضایعه (۱۰/۵٪) و در گروه درمان شده با TCA، در پنج ضایعه (۱۴/۳٪) عود مشاهده گردید که به ترتیب با انجام یک جلسه تزریق گلوکانتیم در داخل ضایعه و یا استفاده موضعی از TCA، به میزان ۵۰ درصد بهبودی دیده شد.

در بررسی بیماران ۶ هفته پس از شروع درمان، در هر دو گروه تحت درمان با گلوکانتیم و TCA تعداد ۱۲ مورد بهبودی نسبی یا عدم بهبودی مشاهده گردید که به ترتیب تعداد ۱۰ (۸۳/۳٪) و ۱۱ (۹۱/۶٪) مورد از لحاظ انگل شناسی نیز مثبت بودند.

ضایعه به دلیل عدم رعایت بهداشت دچار عفونت ثانویه شد که به درمان موضعی سریعاً پاسخ داد. در هیچکدام از دو گروه تحت مطالعه عارضه جانبی دیگری دیده نشد.

در دو بیمار به دنبال تزریق گلوکانتیم، خارش موضعی و قرمزی خفیف مشاهده شد که به درمان با استروئید موضعی پاسخ داد. در گروه تحت درمان با TCA نیز یک

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی محل و شکل بالینی ضایعات لیشمانیوز حاد نوع مرطوب در دو گروه تحت درمان با اسیدتری کلرواستیک و گلوکانتیم

گروه تحت درمان با گلوکانتیم	گروه تحت درمان با اسید تری کلرواستیک	گروه درمانی	
		شکل و محل ضایعات	
۲۰ (۴۴/۴٪)	۲۴ (۵۰٪)	پاپول	شکل بالینی ضایعه
۱۱ (۲۴/۴٪)	۱۲ (۲۵٪)	ندول	
۸ (۱۷/۷٪)	۴ (۸/۳٪)	پلاک سفت کوچکتر از ۲ سانتیمتر	
۳ (۶/۶٪)	۵ (۱۱/۴٪)	پلاک سفت بین ۲-۳ سانتیمتر	
۳ (۶/۶٪)	۳ (۶/۲۵٪)	پلاک زخمی	محل ضایعه
۱۲ (۲۶/۶٪)	۵ (۱۰/۴٪)	صورت	
۲۳ (۵۱/۱٪)	۲۳ (۴۷/۹٪)	دست	
۴ (۸/۸٪)	۱۶ (۳۳/۳٪)	پا	
۶ (۱۳/۳٪)	۴ (۸/۳٪)	تنه	
۴۵	۴۸	جمع	

جدول شماره ۲ میزان بهبودی بیماران مبتلا به سالک حاد نوع مرطوب در دو گروه تحت درمان با گلوکانتیم داخل ضایعه و اسید تری کلرو استیک موضعی

گروه تحت درمان با اسید تری کلرواستیک	گروه تحت درمان با گلوکانتیم	گروه درمانی	
		میزان بهبودی پس از ۶ هفته	
۲۶ (۶۸٪)	۲۳ (۶۵/۷٪)	بهبودی کامل	بهبودی نسبی
۸ (۲۱٪)	۷ (۲۰٪)	بهبودی نسبی	
۴ (۱۰/۵٪)	۵ (۱۴/۲٪)	عدم بهبودی	
۳۸ (۱۰۰٪)	۳۵ (۱۰۰٪)	جمع	

جدول شماره ۳ میزان بهبودی ضایعات به تفکیک شکل بالینی و اندازه ضایعات لیشمانیوز جلدی حاد نوع مرطوب در دو گروه تحت درمان با اسیدتری کلرواستیک و گلوکانتیم

تعداد کل	عدم بهبودی (۶ هفته پس از شروع درمان)		بهبودی نسبی (۶ هفته پس از شروع درمان)		بهبودی کامل				شکل بالینی ضایعه	
					۶ هفته پس از شروع درمان		۴ هفته پس از شروع درمان			
	GLU	TCA	GLU	TCA	GLU	TCA	GLU	TCA		
۲۰	۲۴	۱ (/۵)	۱ (/۱/۴)	۲ (/۱۰)	۲ (/۸/۳)	—	۲۱ (/۸۷/۵)	۱۴ (/۷۰)	۱۸ (/۷۵)	پاپول (کوچکتر از ۱ سانتیمتر)
۱۱	۱۲	۱ (/۹/۱)	۱ (/۸/۳)	۲ (/۱۸/۲)	۲ (/۱۶/۲)	۸ (/۷۲/۷)	۹ (/۷۵)	۵ (/۴۵)	۷ (/۵۸/۳)	ندول (بین ۱-۲ سانتیمتر)
۸	۴	۱ (/۱۲/۵)	۰	۱ (/۱۲/۵)	۱ (/۲۵)	۶ (/۷۵)	۳ (/۷۵)	۳ (/۳۷/۵)	۲ (/۵۰)	بزرگتر از ۲ سانتیمتر
۳	۵	۱ (/۳۳/۳)	۲ (/۴۰)	۰	۱ (/۲۰)	۲ (/۶۶/۶)	۲ (/۴۰)	۱ (/۳۳/۳)	۱ (/۲۰)	۱-۲ سانتیمتر
۳	۳	۲ (/۶۶/۶)	۱ (/۳۳/۳)	۱ (/۳۳/۳)	۱ (/۳۳/۳)	۰	۱ (/۳۳/۳)	۰	۰	پلاک زخمی
۴۵	۴۸	۶ (/۱۳/۳)	۵ (/۱۰/۴)	۶ (/۱۳/۳)	۷ (/۱۴/۵۸)	۳۳ (/۷۳/۳)	۳۶ (/۷۵)	۲۳ (/۵۱/۱)	۲۸ (/۵۸/۳۳)	تعداد کل

TCA: Trichloroacetic acid گروه تحت درمان با

GLU: Glucantime گروه تحت درمان با

مطالعه حاضر اولین گزارش در مورد استفاده از TCA در درمان سالک نوع مرطوب می باشد. یک مکانیسم احتمالی اثربخشی TCA، نفوذ آن در درم و محل ارتشاح ماکروفاژهای حاوی انگل و در نتیجه اثرات احتمالی آن در از بین بردن انگل یا منابع تغذیه ای آن می باشد. تأثیر TCA در تحریک ساخته شدن کلاژن و بازسازی پوست و جلوگیری از ایجاد جوشگاه یا کاهش اندازه آن، علت دیگری در تأیید استفاده از TCA موضعی در درمان سالک است. اگر چه در دو گروه تحت درمان با TCA و تزریق داخل ضایعه ای گلوکانتیم تفاوت آماری معنی داری در میزان بهبودی کامل و بهبودی نسبی وجود نداشت ولی نتایج این مطالعه دارای اهمیت خاصی است، زیرا درمان با TCA به سبب موضعی بودن، سهولت انجام و دارا بودن حداقل عوارض در مقایسه با تزریق گلوکانتیم داخل

بحث

سالک یک بیماری خود به خود بهبود یابنده است که برحسب نوع آن، ۹۰ درصد بیماران در عرض ۶ ماه تا یکسال بهبودی می یابند ولی جوشگاهی که بیماری در محل ضایعه به جای می گذارد به ویژه در نواحی باز بدن ممکن است برای بیمار ناراحت کننده باشد. ضایعه ممکن است در حدود ۱۰ درصد بیماران به نوع لوپونید یا مزمن تبدیل شود که خود مشکلاتی را به همراه خواهد داشت. اضافه شدن عفونت ثانویه به زخم سالک می تواند سبب نکروز و افزایش اندازه جوشگاه شود.

از TCA در درمان برخی ضایعات پوستی از جمله ضایعات پیگمانته ناشی از آفتاب، جوشگاه آکنه، بازسازی جوان سازی صورت به شکل موضعی استفاده شده است (۷، ۱۱، ۱۲).

بعدی این مطالعه، بررسی اثر TCA در درمان سالک مزمن می‌باشد که در صورت اثربخشی، جایگاه و اهمیت این درمان موضعی را خواهد افزود.

منابع

- 1-Azmoudeh M. Report on leishmaniasis, Islamic republic of Iran. Ministry of health, treatment & medical education.
- 2-Chrang S, Lin MB, Wen JEN, et al. Cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1986; 25:511.
- ۳-اصیلیان ع. لیشمانیوز جلدی و روش‌های درمانی و پیشگیری آن. ۱۳۷۱: ۷۳-۷۲.
- 4-Babajor KB, Babajor OG, Korepour VL. Treatment of cutaneous leishmaniasis, using CO₂ laser. *Bulletin of WHO* 69: 103-06.
- 5-Rodriguer ME. Treatment of cutaneous leishmaniasis with CO₂ laser radiation. *Rev Cubana Med Trop* 1990; 42: 197-202.
- 6-Rubin MG. Trichloroacetic acid and other non-phenol peels. *Clin Plast Surg* 1992; 19: 525-36.
- 7-Glogau RG, Matrasso SL. Chemical peels. trichloroacetic acid and phenol. *Dermatol Clin* 1995; 13: 263-76.
- 8-Bridestin JB, Dolezal JF. Standardizing chemical peel solution formulations to avoid mishaps, great fluctuation in actual concentrations of trichloroacetic acid. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 813-16.
- 9-Peikert JM, Krywonis NA, Rost EB, et al. The efficacy of various degreasing agents used in trichloroacetic acid peels. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 724-28.
- 10-Peikert JM, Kaye VN, Aacharg CB. A reevaluation of the effect of occlusion on the trichloroacetic acid peel. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 660-65.
- 11-Resnik SS, Lewis LA, Cohen BH. Trichloroacetic acid peeling. *Cutis* 1976; 17: 127-29.
- 12-LeRoy L. Facial rejuvenation: Use of a teaching model in care planning. *Dermatol Nurs* 1998; 10: 269-72.