

## تأثیر بلنومایسین با روش تاتوینگ بر زگیل‌های مقاوم به درمان

دکتر فریبا ایرجی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا رئیس زاده<sup>۲</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** بلنومایسین داروی انتخابی برای درمان زگیل بوده و تأثیر آن از ۳۷ تا ۹۹ درصد گزارش شده است و با توجه به گزارش‌ها در مورد موفقیت بیشتر روش جدید مصرف دارو و به منظور تعیین تأثیر بلنومایسین با روش تاتوینگ بر زگیل‌های مقاوم به درمان، این تحقیق بر روی مراجعه‌کنندگان به بیمارستان‌های الزهرا و علی اصغر اصفهان طی سال‌های ۷۷-۱۳۷۶ انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** پژوهش حاضر روی ۶۶ بیمار مبتلا به انواع مختلف زگیل مقاوم به درمان صورت پذیرفت. پس از بی‌حسی موضعی، بلنومایسین با غلظت ۱ میلی‌گرم در سی‌سی بر سطح ضایعه چکانده و به روش MPT مابعد به داخل زگیل وارد شد. این درمان با فواصل یک ماهه و در صورت عدم بهبودی حداکثر تا ۴ بار تکرار گردید.

**یافته‌ها:** تعداد ۱۱ بیمار مراجعه ننموده و یا پی‌گیری کامل نداشتند و تحقیق بر روی ۵۵ نفر با ۱۵۸ زگیل انجام گرفت که ۷۰/۹ درصد بیماران درمان کامل، ۱۲/۷ درصد درمان نسبی و ۱۶/۴ درصد افراد عدم درمان داشتند. از زگیل‌های مورد مطالعه، ۸۳/۵ درصد به درمان پاسخ دادند که از ۹۱/۸ درصد (زگیل معمولی) تا ۵۰ درصد زگیل موزائیک بوده و ۲۱ درصد در جلسه اول و ۶۲ درصد بیماران در جلسات اول و دوم پاسخ درمان دادند در ۷/۵ درصد از زگیل‌های درمان شده، عود مشاهده گردید. عارضه از مصرف دارو وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از بلنومایسین به روش تاتوینگ را با توجه به نتایج درمان خوب و بدون عارضه برای درمان زگیل‌های مقاوم به درمان توصیه کرد. و نیز تحقیق برای بررسی موارد مقاوم به این دارو پیشنهاد می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** زگیل، بلنومایسین، تاتوینگ، آنتی بیوتیک

<sup>۱</sup> - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان - استادیار گروه پوست

<sup>۲</sup> - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان - رزیدنت گروه پوست

## مقدمه

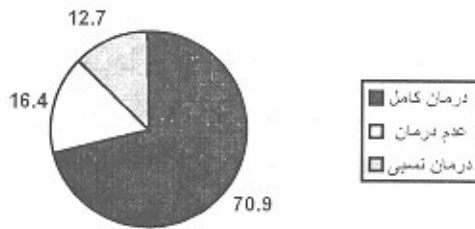
زگیل‌های کف پا (۱۱)، ۳۷ درصد در بیماران پیوند کلیه (۵) و ۵۹ تا ۹۲ درصد در بیماران غیر پیوندی (۵، ۱۲) بهترین پاسخ درمانی در زگیل‌های معمولی و زگیل‌های اطراف ناخن دیده شده، در صورتی که زگیل‌های کف پا کمتر پاسخ می‌دهند (۱۰). عوارضی که در تزریق داخل ضایعه بلنومایسین ممکن است ایجاد گردد عبارتند از: درد موضعی ۱ تا ۷ روز پس از درمان با شدت متوسط تا شدید (۱۱)، نکروز موضعی (۱۳) و ازواسپاسم و پدیده رینود (۹، ۱۳)، کپهر موضعی (۹) از بین رفتن ناخن‌ها و دیستروفی دائمی ناخن (در زگیل‌های اطراف ناخن) (۹). با توجه به عوارض مذکور و به منظور تعیین تأثیر تزریق بلنومایسین با روش تاتونینگ به داخل زگیل‌های مقاوم به درمان، این تحقیق بر روی مراجعه‌کنندگان به درمانگاه‌های پوست بیمارستان‌های الزهرا و علی اصغر اصفهان در سال‌های ۷۷-۱۳۷۶ صورت پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

تحقیق به روش کار آزمایی بالینی بر روی ۶۶ بیمار مبتلا به زگیل مقاوم به درمان صورت پذیرفت. زگیل‌هایی که علی‌رغم درمان‌های انجام شده بیش از شش ماه دوام داشته‌اند و یا زگیل‌هایی که از نظر بالینی شناخته شده بودند که به درمان‌های معمولی پاسخ ضعیف می‌دهند نظیر زگیل‌های اطراف ناخن و زگیل‌های کف پای از نوع موزایک، در این مطالعه قرار گرفتند. زنان حامله و شیرده و یا افراد مبتلا به پدیده رینود از مطالعه حذف گردیدند. روش درمان بدین صورت بود که در ابتدا محل زگیل با تزریق لیدوکائین ۱ درصد به صورت انفیلتراسیون موضعی در زیر ضایعه بی‌حس شده و بلنومایسین با غلظت ۱ mg/cc در آب مقطر استریل تهیه گردید. برای این کار ۳ cc آب مقطر

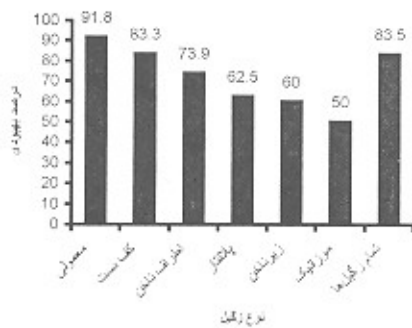
بلنومایسین آنتی بیوتیکی است با خواص سیتوتوکسیک و فعالیت آنتی باکتریایی، آنتی ویروسی و آنتی نوپلاستیک (۱). اثر آنتی نوپلاستیک آن به دلیل اتصال به DNA، RNA قطع رشته آن و حذف بازهای پورین و پیریمیدین است (۱). و همچنین باعث مهار سنتز DNA و RNA و پروتئین می‌گردد (۲). مکانیسم عمل دقیق آنها در زگیل معلوم نیست (۱). این دارو اثر ایمنوساپرسیو ندارد. در استفاده سیستمیک و مقدار کلی بالاتر از ۱۵۰ mg باعث بروز عوارض متعدد پوستی نظیر آلرژی، گلوستیت، زخم‌های دهانی، تب دارویی، پدیده رینود یا بدون اولسراسیون سیستمیک و تغییرات شبیه اسکروز سیستمیک در مردها و فیبروز پیشرونده ریوی می‌گردد (۳، ۴). با توجه به عوارض فوق درمان زگیل‌ها با تزریق سیستمیک بلنومایسین عاقلانه و صحیح نبوده و گزارشی هم از درمان سیستمیک با بلنومایسین در زگیل وجود ندارد. درمان زگیل‌ها با تزریق داخل ضایعه بلنومایسین از دهه ۱۹۷۰ آغاز گردید (۵) و درمان مؤثری برای زگیل‌های مقاوم به درمان است (۶، ۷) بنابراین، در درمان زگیل‌های مقاوم به درمان می‌توان تزریق داخل ضایعه بلنومایسین را در نظر گرفت. بلنومایسین به عنوان خط اول درمان برای زگیل‌های متعدد بسیار، به خصوص انواع موزایک (۸) مؤثر و غلظت‌های مختلف از دارو و روش‌های متفاوت و پروتکل‌های مختلف به کار رفته است که میزان موفقیت درمانی این روش‌ها متفاوت می‌باشد: ۷۵ تا ۹۵ درصد برای زگیل‌های دست و ۶۰ درصد برای زگیل‌های کف پا (۸)، ۴۷ تا (۹، ۱۰) ۹۹ درصد برای زگیل‌های اطراف ناخن (۹، ۱۰) و ۴۸ درصد برای

و نشان می‌دهد که از ۵۵ فرد مورد مطالعه، ۳۹ نفر (۷۰/۹ درصد) پاسخ به درمان داده‌اند.



نمودار ۱- توزیع ۵۵ بیمار مبتلا به زگیل مقاوم به درمان بر حسب وضعیت بهبودی با بلنومایسین به روش تاتوئینگ در مراجعہ کنندگان به بیمارستان‌های الزهرا و علی اصغر اصفهان طی سال‌های ۷۷-۱۳۷۶

از ۱۵۸ زگیل مقاوم به درمان مورد بررسی، ۱۳۲ زگیل (۸۳/۵ درصد) به درمان پاسخ دادند و بهبود یافتند و ۲۶ زگیل (۱۶/۵ درصد) بهبود نیافتند.



نمودار ۲- توزیع ۱۵۸ زگیل مقاوم به درمان بر حسب میزان بهبودی با بلنومایسین به روش تاتوئینگ در مراجعہ کنندگان به بیمارستان‌های الزهرا و علی اصغر اصفهان طی سال‌های ۷۷-۱۳۷۶

استریل داخل ویال حاوی ۱۵mg پودر بلنومایسین ریخته شد، بنابراین محلولی با غلظت ۵mg/cc بلنومایسین به دست آمده، از این محلول (حاوی ۱mg بلنومایسین) در سرنگ انسولین ۱cc کشیده و حجم آن با آب مقطر استریل به ۱cc رسانیده شد. این محلول بر روی سطح زگیل چکانده شده و با سوزن زدن‌های متعدد و سریع (Multiple Puncture Technique) با سوزن سرنگ انسولین مایع به داخل زگیل وارد شد (۴۰ بار سوزن زدن به ازای هر ۵mm<sup>2</sup> سطح زگیل) (۱۴).

این درمان با فواصل یک ماهه انجام می‌گیرد و در صورت عدم بهبودی حداکثر تا ۴ بار تکرار می‌گردد. حجم کلی مایع در هر نوبت تزریق از ۱cc تجاوز نکرد تا حداکثر میزان تزریق بلنومایسین در چهار نوبت از ۴mg بیشتر نشود (۱۴).

به بیماران توصیه شده که در صورت ایجاد عوارض مراجعه کنند، در غیر این صورت فواصل ویزیت یک ماهه خواهد بود. تمام بیماران به مدت ۶ ماه پس از اتمام درمان از نظر عود پی‌گیری شدند.

#### یافته‌ها

از ۶۶ بیمار مورد بررسی، ۱۱ نفر مراجعه ننموده و یا پی‌گیری کامل نداشتند که از مطالعه حذف شدند و از این رو، تحقیق روی ۵۵ نفر و به ۱۵۸ عدد زگیل انجام گرفت.

۴۸ نفر (۸۷/۳ درصد) در گروه سنی ۵ تا ۲۵ سال قرار داشتند. ۵۱ نفر (۹۲/۷ درصد) سابقه درمان قبلی (با کراتولیتیک‌های موضعی کرایو کوئر و...) و عدم پاسخ به آن را ذکر می‌کردند.

در نمودار (۱) توزیع بیماران مبتلا به زگیل مقاوم به درمان بر حسب وضعیت درمان‌ارایه گردیده

درصد) به درمان پاسخ داده‌اند که بهترین پاسخ در همین جلسه مربوط به زگیل معمولی بود. در تجمعی اولین و دومین جلسه، ۹۸ زگیل (۶۲ درصد) به درمان پاسخ داده‌اند. در ضمن، زگیل موزاییک و پلاتنار مقاوم‌ترین زگیل‌ها در برابر این روش درمانی می‌باشند (جدول ۱).

توزیع زگیل‌ها بر حسب میزان بهبودی و به تفکیک نوع زگیل بیانگر آن است که بهترین پاسخ را زگیل معمولی (۹۱/۸ درصد) و بعد زگیل‌های کف دست (۸۳/۳ درصد) دارند (نمودار ۲). وضعیت بهبودی بر حسب نوع زگیل مقاوم به درمان و به تفکیک تعداد جلسات درمان نشان می‌دهد که در اولین جلسه، ۳۳ زگیل (۲۰/۹

جدول شماره ۱- توزیع زگیل‌های مقاوم به درمان بر حسب میزان بهبودی با بلنومایسین با روش تاتوینینگ به تفکیک نوع زگیل و تعداد جلسات درمان بیمارستان‌های الزهرا و علی اصغر اصفهان طی

سال‌های ۱۳۷۶-۷۷

جمع	نیافته	یافته					وضعیت بهبود جلسات درمان نوع زگیل
		جمع	چهار	سه	دو	یک	
۹۸	۸ (۸/۲)	۹۰ (۹۱/۸)	۵ (۵/۱)	۱۵ (۱۵/۳)	۴۵ (۴۵/۹)	۲۵ (۲۵/۵)	معمولی
۲۳	۶ (۲۶/۱)	۱۷ (۷۳/۹)	۰ (۰)	۵ (۲۱/۷)	۷ (۳۰/۵)	۵ (۲۱/۷)	اطراف ناخن
۱۶	۶ (۳۷/۵)	۱۰ (۶۲/۵)	۰ (۰)	۴ (۲۵)	۵ (۳۱/۲)	۱ (۶/۳)	پلاتنار
۱۲	۲ (۱۶/۷)	۱۰ (۸۳/۳)	۰ (۰)	۳ (۲۵)	۶ (۵۰)	۱ (۸/۳)	کف دست
۵	۲ (۴۰)	۳ (۶۰)	۰ (۰)	۱ (۲۰)	۱ (۲۰)	۱ (۲۰)	زیر ناخن
۴	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)	۰ (۰)	۱ (۲۵)	۱ (۲۵)	۰ (۰)	موزاییک
۱۵۸	۲۶ (۱۶/۵)	۱۳۲ (۸۳/۵)	۵ (۳/۲)	۲۹ (۱۸/۳)	۶۵ (۴۱/۱)	۳۳ (۲۰/۹)	جمع

بعد پلاتنار بیشتر عود نمودند و در نهایت، از ۴ مورد زگیل موزاییک، ۳ مورد و از ۱۶ مورد پلاتنار ۸ مورد (۵۰ درصد) کماکان

از ۱۳۲ مورد درمان شده، در پی‌گیری‌های بعدی، ۱۰ مورد (۷/۶ درصد) عود زگیل وجود داشت. توزیع آن در جدول گردیده و نشان می‌دهد که کماکان نوع موزاییک و

از محققان مطرح می‌گردد وقتی که تعدادی از زگیل‌ها تحت درمان با بلنومایسین به روش تاتوئینگ قرار می‌گیرند، بدین طریق احتمال بهبودی زگیل‌های تانو نشده در یک فرد با زگیل‌های متعدد وجود دارد. به منظور جلوگیری از ایجاد اشکال در نحوه مطالعه و بررسی نتایج، هر زگیل به عنوان یک مورد (Case) در نظر گرفته شد و صرفاً زگیل درمان گردیده از نظر بهبودی و یا عدم بهبودی پی‌گیری و تا حد امکان سعی می‌شود که ضمن رعایت میزان ماکزیمم مصرف بلنومایسین در هر جلسه (۱cc از محلول ۱mg/cc) تمام زگیل‌ها در افراد با زگیل‌های متعدد تحت درمان قرار گیرند. درماتوگرافی با بلنومایسین یک روش جدید برای درمان زگیل است که به وسیله ماشین تاتوئینگ Van der Velden Derma\_injector انجام می‌گیرد. در یک مطالعه این وسیله در ۱۱ بیمار با زگیل‌های دست و پا مقاوم به درمان به کار رفته است، از ۱۱ بیمار، ۷ بیمار بهبودی کامل بدون عود طی دو سال پی‌گیری داشته‌اند و غلظت بلنومایسین به کار رفته از ۱mg/۰ تا ۱mg متغیر بود (۱۵). در مطالعه ما بیشترین میزان بهبودی در زگیل‌های معمولی (۹۱/۸ درصد) و کف دست (۸۳/۳ درصد) و کمترین آن در زگیل‌های زیر ناخن (۶۰ درصد) و کف پا (۶۲/۵ درصد) و موزاییک (۵۰ درصد) بود. در بیش از نیمی از موارد، بهبودی در یک یا دو جلسه درمان مشاهده گردید. میزان عود، ۷/۵ درصد بود. زگیل‌های عود کرده به صورت عمده به یک جلسه درمان پاسخ دادند. بیشترین میزان عود در زگیل‌های موزاییک و کف پا و کمترین آن در زگیل‌های معمولی مشاهده گردید. استفاده از بلنومایسین به صورت تزریق داخل ضایعه برای درمان زگیل منجر به جذب سیستمیک دارو و افزایش غلظت در پلاسما می‌شود (۷،۹،۱۶). بنابراین، زنان باردار

مقاوم به درمان بودند، ولی در ۱۲۲ مورد (۷۷/۲ درصد) درمان کامل وجود داشت.

جدول شماره ۲- توزیع زگیل‌های مقاوم به درمان و درمان شده با بلنومایسین بر حسب عود بیماری و به تفکیک نوع زگیل در مراجعه کنندگان به بیمارستان‌های الزهرا و علی اصغر اصفهان طی سال‌های ۷۷-۱۳۷۶

نوع زگیل	عود	نداشته	داشته	جمع
موزاییک	۱	۱	۲	
پلاتنار	۸	۲	۱۰	
اطراف ناخن	۱۵	۲	۱۷	
کف دست	۹	۱	۱۰	
معمولی	۸۶	۴	۹۰	
زیر ناخن	۳	۰	۳	
جمع	۱۲۲	۱۰	۱۳۲	(۱۰۰)
	(۹۲/۴)	(۷/۶)		

### بحث

تحقیق نشان داد که بهبودی کامل و بدون عود در ۷۷/۲ درصد از کل زگیل‌های مقاوم به درمان وجود داشت. مطالعه‌های دیگر در این زمینه قابل مقایسه است، در یک تحقیق میزان موفقیت تزریق داخل ضایعه بلنومایسین با Monolet needle، ۹۲ درصد ذکر شده است (۵). روش تاتوئینگ به راحتی انجام پذیر و به خوبی قابل تحمل است و از طرف دیگر عوارض آن ناچیز می‌باشد. در مطالعه کنونی، گروه شاهد وجود ندارد ولی با توجه به این که بیماران سابقه عدم بهبود با درمان‌های قبلی را دارند، خود به عنوان گروه شاهد عمل می‌کنند. با توجه به این که تحریک ایمنی سلولی به دنبال مصرف بلنومایسین با روش تاتوئینگ توسط گروهی

مؤثر، مفید، مطمئن و بی خطر معرفی می گردد. شواهدی از سمیت سیستمیک با روش تاتونینگ با ماشین وجود نداشته (۱۵).  
 وشیرده از مطالعه حذف گردیدند. با توجه به میزان موفقیت درمانی، عوارض ناچیز و عود کم و نیز سهولت انجام و تحمل آن، این روش یک درمان

## References:

- 1- Griffiths WAD, Wilkson JD. Topical therapy, in champion RH, Burton JL, Ebling FJG, Textbook of dermatology London Blackwell Scientific publications 1988 3553.
- 2- Fitzpatrick TB, Dermatology in general medicine. NewYork Mc Graw Hill, Inc 1993 1800-1.
- 3- Hay RJ, Greaves MW. Systemic therapy. in Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology, London Blackwell Scientific publication 1998 3326.
- 4- Breathnach SM, Drug reactions, in Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology London Blackwell Scientific publications 1998 3474.
- 5- Munn SE, Higgins E, Marshal M, Clenet M.A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant wart. B. J. D 1996 April 135 969-71.
- 6- Androphy EJ, Beutner K, Olbriecht S. Human papilloma virus infection, in Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery, Philadelphia, W.B, Saunders company 1996 1111-12.
- 7- James MP, Coillier PU, Aherne W, Hondcastle A, Lovergove S. Histologic, pharmacologic, immunochemical effects of injection of bleomycin into viral warts. J. AM. Acad. Dermatol, 1993 Jun 28 (6) 933-7.
- 8- Sollito RJ, Pizzene DM. Bleomycin sulfate in the treatment of mosaic plantar verruca. J. Foot. Ankk. Surg. 1996 Mar-Apr. 35 (2) 169-72.
- 9- Highet AS, Kurtz J. Viral infections, in Champion RH, Burton JL, Ebling FJG Textbook of dermatology, London Blackwell Scientific publications 1998 1044.
- 10- Kirby P, K Moschella and Hurley dermatolog. W. B Sunders company 1992 827.
- 11- Habif TPA. Color guide to diagnosis and therapy, clinical dermatology C. V, Mosby company USA 1996, 333.
- 12- Sobh MA, Abd\_EL\_Razic MM, Razic RA, Ecil MM, Abd-EL-Hamid IA, Ghoneim MA. Intralesional injection of bleomycin sulfate into resistant warts in renal transplant recipients versus non-transplant warty patients. Acta-Derm-Vernal- Stochch 1991 71(1) 63-6.
- 13- Dewber RPR, Barran R, Berker D. Disorders of nails in Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology, London Blackwell Scientific publications 1998 3553.
- 14- Bunney MH, Nolan MW, Bunton PK. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin (a controlled clinical trial) B.J.D 1984 110, 197-207.
- 15- Van der Velden EM, Ijsselmuiden OE, Drost BHIM, Baruchin AM. Dermatology with bleomycin as a new treatment for verrucae vulgaris Int. J. Dermatol 1997 36, 145-50.
- 16- Warner DM, Flowers FP. Plasma level of bleomycin after intralesional injection J. AM. Acad-Dermal 1994 May 30, 812.