

## اثر بخشی و ایمن بودن درمان Bath PUVA در درمان ویتیلیگو

دکتر فرشاد فرنقی (دانشیار)\*، دکتر حسن صیرفی (دانشیار)\*، دکتر امیر هوشنگ احسانی (متخصص پوست)\*، دکتر رضا محمودرباطی (دستیار)\*، دکتر پانته آ ابراهیم پور (پزشک عمومی)  
\* گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**مقدمه:** ویتیلیگو یک بیماری اختلال پیگمانتاسیون اکتسابی است که در نتیجه تخریب ملانوسیت‌ها رخ می‌دهد و از شیوع ۱٪ بین مردم جامعه برخوردار است. هدف از این مطالعه تعیین اثربخشی و ایمن بودن روش Bath PUVA در درمان بیماران مبتلا به ویتیلیگو می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روش مطالعه مداخله‌ای و به صورت آینده‌نگر انجام شد. ۳۸ بیمار مبتلا به ویتیلیگو که در طی سال ۱۳۸۰ منوط بر دارا بودن شرایط ورود و عدم وجود معیارهای خروج تعریف شده تحت درمان Bath PUVA قرار گرفتند. میزان پاسخ درمانی به صورت پیگمانتاسیون بعد از درمان تعریف می‌گردد که توسط پزشک تعیین شده است و به ۴ گروه برگشت بیش از ۷۵٪ (عالی)، ۵۰-۷۵ درصد (خوب)، ۲۵-۵۰ درصد (متوسط) و کمتر از ۲۵٪ (ضعیف) تقسیم می‌شود. در ضمن عوارض جانبی درمان نیز ثبت گردید.

**یافته‌ها:** از ۳۸ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۲۶ نفر پاسخ درمانی ضعیف، ۱۰ نفر پاسخ درمانی متوسط و ۲ نفر پاسخ درمانی خوب داشتند و هیچ موردی از پاسخ درمانی عالی دیده نشد و میانگین پاسخ درمانی بیماران ۲۳/۵٪ بود. در این مطالعه ارتباط معناداری بین سن، جنس و مدت زمان بیماری با میزان بهبودی مشاهده نشد ولی به نظر رابطه‌ای بین تعداد جلسات درمانی و همچنین محل درگیری با میزان بهبودی موجود است ( $P\_Value < 0/005$ ). در این مطالعه عوارض کوتاه مدت بعد از درمان عبارت بودند از سوختگی سطحی ۳ نفر (۷٪)، اریتم ۳ نفر (۷٪) و تاول ۱ مورد (۲/۵٪). با توجه به محدود بودن مدت مطالعه و پیگیری در مورد عوارض بلند مدت این روش درمانی نمی‌توان اظهار نظر کرد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** بهبودی با درمان Bath PUVA تنها با محل درگیری و تعداد جلسات فتوتراپی انجام شده و رابطه معناداری داشته است و رابطه معناداری بین سن و جنس، مدت بیماری با میزان بهبودی وجود ندارد. این امر درباره عوارض درمانی هم صحیح است و رابطه‌ای بین جنس، سن و تعداد جلسات با عوارض بدست نیامد.

## مقدمه

نور با شناور کردن بیماران در آب حاوی پسرالان صورت می‌گیرد و به طور کلی در مقام مقایسه اثربخشی این روش‌ها با روش PUVA خوراکی یکسان است در حالی که استفاده خارجی از پسرالان دارای فوایدی از جمله، کاهش جذب سیستمیک پسرالان و در نتیجه کاهش اختلال عملکرد کبدی و کلیوی، نامحتمل بودن تداخل دارویی، جلوگیری از عوارض گوارشی و CNS که در استفاده خوراکی ۸-متوکسی پسرالان دیده می‌شود. برطرف شدن زود هنگام حساسیت به نور و ریسک بدخیمی کمتر قابل ذکر است. حساسیت به نور در این درمان بستگی به نوع و غلظت پسرالان، درجه حرارت، طول مدت حمام سپورالان و فاصله موجود بین خاتمه حمله پسرالان و مواجهه با UVA دارد (۸). اغلب از ۸-متوکسی پسرالان استفاده می‌شود که به صورت طیف وسیعی از غلظت‌ها از ۰/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم بر لیتر مورد مصرف می‌باشد و سپس تحت اشعه درمانی با UVA به طور معمول ۱۰/۳ تا ۱۱/۸  $\text{mw/cm}^2$  قرار می‌گیرند. بیش از ۲۰۰ جلسه درمان با PUVA به طور مشخصی با افزایش خطر کارسینوم سلول سنگفرشی و ملانوم همراه است لذا تلاش بر هر چه محدودتر کردن جلسات درمان با PUVA قرار دارد که هم اثربخشی آن به عنوان یک درمان انتخابی حفظ می‌شود و هم از خطر کانسره‌های پوستی کاسته شود (۹). در این مطالعه اثربخشی و ایمن بودن درمان Bath PUVA در بیمار ویتیلیگو مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه یک بررسی مداخله‌ای قدم اول می‌باشد که به صورت آینده‌نگر انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل تمام بیماران مبتلا به ویتیلیگو است که در طی سال ۱۳۸۰ در مرکز اشعه بیمارستانی رازی تحت درمان با Bath PUVA قرار گرفته‌اند منوط بر این که معیارهای ورودی را دارا بوده و فاقد معیارهای خروج نیز باشند.

**معیارهای ورود به طرح شامل موارد زیر می‌باشد:**

- ۱- ابتلا به بیماری ویتیلیگو در صورتی که بیش از ۲۰٪ سطح پوست را درگیر نموده باشد.

ویتیلیگو یک بیماری اختلال پیگمانتاسیون اکتسابی است که در نتیجه تخریب ملانوسیت‌ها رخ می‌دهد (۱) و از شیوع ۱٪ بین مردم جامعه برخوردار است (۲). تظاهر بیماری به صورت لکه‌های دیپگمانته پوستی می‌باشد که در طی دوره بیماری مقاطعی از گسترش آهسته و یا سریع بیماری و پس از آن بهبودی نسبی را به همراه دارد (۳،۱،۴). با توجه به شکل بالینی این بیماری و عدم آگاهی بیماران از واقعیت‌های موجود، اضطراب و افسردگی از جمله بیماری‌های شایع در افراد دچار ویتیلیگو می‌باشد و به این ترتیب اثر مخربی بر روی موقعیت شغلی و اجتماعی بیماران می‌گذارد (۵). تعداد زیادی روش درمانی جهت این بیماری تاکنون بکار گرفته شده است که برخی از آنها عبارت از کورتیکواستروئید موضعی، فتوتراپی، کلسیپوتریول، کلسیم به همراه مولتی‌ویتامین خوراکی و در نهایت برخی روش‌های جراحی می‌باشند. PUVA در حال حاضر به عنوان درمان انتخابی ویتیلیگوی ساب‌توتال مطرح است و به عنوان مؤثرترین و مشهورترین روش درمانی در دسترس جهت ویتیلیگو بکار می‌رود. گرچه طولانی بودن مدت درمان (معمولاً بیش از یکسال)، احتمال اندک ریپگمانتاسیون ۱۰۰٪، گوناگونی پاسخ‌ها بسته به محل ابتلای بدن و ممنوعیت فتوکوتراپی اطراف دهان در کودکان زیر ۱۲ سال همچنان به عنوان محدودیت‌های این روش مطرح هستند. محل ضایعات مهم‌ترین عامل مؤثر در تعیین میزان پاسخ به این روش درمانی است و بیشترین میزان ریپگمانتاسیون در صورت (به جز نواحی دور چشم و دور دهان) و در گردن دیده می‌شود و میزان متوسطی ریپگمانتاسیون در تنه، بازوها و ساق‌ها و کمترین میزان در دست‌ها و پاها می‌باشد، طبق مطالعات هیچگونه رابطه‌ای بین سن شروع بیماری، جنس، شدت یا مدت بیماری و میزان پاسخ درمانی وجود ندارد. عمده عوارض این روش درمانی شامل خارش مختصر یا متوسط (در ۳۰٪) و اریتم در ۲۴٪ موارد می‌باشد (۷). Bath PUVA یک روش جایگزین جهت استفاده از PUVA است که در آن به جای مصرف قرص یا کپسول‌های خوراکی پسرالان، حساسیت به

## یافته‌ها

در این مطالعه ۳۸ بیمار تحت بررسی قرار گرفتند که حداقل سن آنها ۱۵ سال و حداکثر ۴۵ سال بود. میانگین سنی این بیماران ۲۳/۱۱ سال بود. ۱۸ بیمار (۴۷/۴٪) مؤنث و ۲۰ بیمار (۵۲/۶٪) مذکر بودند. با توجه به تعریف ذکر شده برای پاسخ درمانی ۲۶ بیمار پاسخ درمانی ضعیف، ۱۰ مورد پاسخ درمانی متوسط و دو مورد پاسخ درمانی خوب داشته اند و هیچ موردی از پاسخ درمانی عالی مشاهده نشد. بیشترین میزان پاسخ درمانی مشاهده شده در بین بیماران ۶۰٪ و کمترین آن ۱۰٪ بوده است. در حدود ۱۶ بیمار پاسخ درمانی با ۱۱ تا ۲۰ جلسه درمان شروع شد و در ۱۶ بیمار شروع پاسخ درمانی از جلسه ۲۱ تا ۳۰ بود و ۶ بیمار شروع پاسخ درمانی را در جلسه ۳۱ تا ۴۰ نشان دادند. سریعترین آغاز پاسخ درمانی در حدود جلسه ۱۲ و دیرترین آن در حدود جلسه ۴۰ بوده است که میانگین آن تقریباً جلسه ۲۵ است.

در این مطالعه بیماران به طور متوسط تحت ۴۰ جلسه درمان قرار گرفتند و در ارزیابی به عمل آمده بین تعداد جلسه نوردرمانی و میزان بهبودی رابطه معنی داری وجود دارد ( $P < 0.05$ ، آنالیز واریانس).

از ۳۸ بیمار مورد مطالعه ۳۶ مورد دچار درگیری اندام‌ها بودند که از بین آنها ۱۰ نفر به درمان پاسخ داده‌اند (۲۶/۳٪) و ۲۶ نفر پاسخ درمانی چندانی نداشتند (۶۸/۴٪)، ۱۸ بیمار دچار درگیری ناحیه پشت بودند که ۸ نفر از آنان تقریباً به طور کامل به درمان پاسخ دادند (۴۴/۴٪) و ۱۰ نفر (۵۵/۶٪) پاسخ درمانی چندانی نداشته‌اند. در حدود ۳۴ بیمار از ۳۸ مورد تحت بررسی درگیری تنه وجود داشت که حدود ۳۲ نفر (۹۴٪) به خوبی به درمان پاسخ دادند. در حدود ۷۹٪ بیماران شرکت کننده درگیری ناحیه سر و صورت داشته‌اند که از بین آنها تنها ۲۸٪ بهبودی نشان دادند ۱۰ مورد از بیماران دچار درگیری ناحیه گردن بودند که ۴ مورد (۴۰٪) آنان بهبودی نسبی داشته و ۶ مورد (۶۰٪) بهبودی نشان ندادند.

از ۳۸ بیمار شرکت کننده ۳۱ نفر (۸۱/۵٪) هیچگونه عارضه‌ای نشان ندادند ۳ نفر دچار سوختگی سطحی شده‌اند، ۳

۲- سن فرد مبتلا بیش از ۱۴ سال باشد.

۳- عدم وجود سابقه شخصی و فامیلی حساسیت به نور

۴- درمان بیماری تنها با روش Bath PUVa در این

مرکز صورت گیرد.

۵- عدم ابتلا به بیماری‌های پورفیری و لوپوس و تست

ANA منفی

معیارهای خروج از طرح شامل موارد زیر است:

۱- وجود بیماری پوستی دیگر همزمان با ویتیلیگو

۲- استفاده از داروها یا درمان‌های دیگر یا درمان

بیماری در مرکزی دیگر

۳- عدم تکمیل نخستین دوره ۱۵ جلسه‌ای درمان با

Bath PUVa

۴- وجود سابقه فامیلی یا شخصی حساسیت به نور

بیماران دارای شرایط ذکر شده تحت درمان Bath PUVa

با اضافه کردن ۱۵ CC از محلول در ۱۵۰ لیتر آب ولرم و به

دست آمدن رقت ۱ در ۱۰۰۰ از محلول متوکسالن قرار گرفتند.

به نحوی که در حدود ۱۵ دقیقه از گردن به پایین در داخل وان

حاوی این محلول قرار گرفته و سپس بدون خشک کردن بدن

بلافاصله در مقابل اشعه UVA حدود ۰/۷ ژول بر سانتی‌متر

مربع قرار گرفتند و هر دو جلسه حدود ۴۰٪ بر میزان انرژی

تابشی افزوده می‌گردید.

بیماران به طور منظم هفته‌ای سه جلسه تحت درمان قرار

گرفتند که براساس میزان پاسخدهی یا ایجاد عوارض و نیز

تحمل و مداومت بیمار فتوتراپی ادامه پیدا کرد. در بیماران

تحت مطالعه حداقل جلسات درمان ۱۸ و حداکثر ۶۴ جلسه

بود. میزان پاسخ درمانی در این مطالعه به میزان ریگماتاسیون

بعد از درمان اطلاق می‌گردید که با معاینه بالینی توسط پزشک

تعیین شده است و به ۴ گروه: برگشت بیش از ۷۵٪ (عالی)،

بین ۷۵-۵۰ درصد (خوب)، بین ۵۰-۲۵ درصد (متوسط) و

برگشت کمتر از ۲۵٪ (ضعیف) تقسیم می‌گردد.

اطلاعات به دست آمده کدبندی شد و پس از وارد کردن

با نرم‌افزار SPSS تحت آنالیز آماری قرار گرفت و آزمون

ANOVA و Chi-Square برای مقایسه متغیرهای کیفی و از

آزمون T-Test جهت ارزیابی متغیرهای کمی استفاده گردید.

## بحث

ویتیلیگو یک بیماری اختلال پیگمانتاسیون اکتسابی است که در نتیجه تخریب ملانوسیت‌ها رخ می‌دهد (۱) و با توجه به شکل بالینی این بیماری و عدم آگاهی بیماران از روند و ماهیت بیماری باعث بروز اختلالات روانشناختی از جمله اضطراب و افسردگی در افراد مبتلا شده (۳) و در نتیجه اثرات زیانباری بر کارکرد اجتماعی افراد می‌گذارد. بر این اساس روش‌های درمانی متعددی برای این بیماری پیشنهاد شده است. PUVA در حال حاضر به عنوان درمان انتخابی ویتیلیگوی ساب‌توتال مطرح است و به عنوان مؤثرترین و مشهورترین درمان در دسترس جهت ویتیلیگو به کار می‌رود. Bath PUVA روشی جایگزین برای PUVA است که در آن به جای مصرف خوراکی پسورالن، اثرات درمانی با شناور کردن بیماران در آب حاوی پسورالن صورت می‌گیرد و با توجه به عدم مصرف خوراکی پسورالن و کاهش جذب سیستمیک آن احتمال بروز عوارض نظیر اختلالات گوارشی در روش Bath PUVA کمتر خواهد بود. با توجه به تمامی موارد ذکر شده و با توجه به اثربخشی قابل قبول PUVA در درمان ویتیلیگو در این مطالعه میزان اثربخشی و ایمنی روش Bath PUVA مورد ارزیابی قرار گرفت (۶،۷،۸).

در مجموع در این مطالعه افراد شرکت کننده عبارت بودند از افراد بزرگتر از ۱۴ سال که دارای هیچ نوع بیماری سیستمیک دیگری نبوده و جهت درمان بیماری نیز داروی دیگری مصرف نکرده بودند. شرط لازم دیگر انجام حداقل ۱۵ جلسه فتوتراپی بوده و در صورت عدم مشاهده پاسخ تا ۳۰ جلسه تمام درمان اعلام شده است.

در این مطالعه سقف تعداد جلسات درمانی ۷۰ جلسه تعیین گردیده بود که بیماران از ۱۸ جلسه تا ۶۴ جلسه تحت درمان قرار گرفتند.

میزان بهبودی در این مطالعه از ۱۰٪ سطح درگیری تا ۶۰٪ و به طور میانگین ۲۳/۷۶٪ بوده است. نکته مهم دیگر زمان شروع پاسخ‌گویی به درمان بوده است به طوریکه ۲ بیمار در جلسه ۱۰، ۸ مورد از جلسه ۲۰ و ۲۱ بیمار از جلسه ۳۰ به

نفر دچار اریتم شده‌اند و ۱ نفر دچار تاول گردیده است. هیچ موردی از خشکی و زخم پوست دیده نشد.

متوسط توزیع سنی در هر یک از گروه‌های پاسخ درمانی در جدول زیر آمده است.

میانگین سنی	تعداد	
۲۱/۳۸	۲۶	ضعیف
۲۷	۱۰	متوسط
۲۶	۲	خوب
۲۳/۱۱	۳۸	مجموع

با ارزیابی به عمل آمده رابطه معنی‌داری بین سن و پاسخ درمانی وجود ندارد (P Value = ۱۱) آنالیز واریانس) از طرفی میانگین سنی در گروه دارای عوارض جانبی برابر ۲۲/۸۴ و در گروه بدون عارضه جانبی ۲۴/۲۹ سال بود. و در ارزیابی انجام شده رابطه معناداری میان سن و عوارض درمان وجود ندارد (P= ۰/۶۵ و t-test).

رابطه میان جنس و پاسخ درمانی در جدول زیر خلاصه شده است.

	ضعیف	متوسط	خوب	مجموع
مذکر	۱۲	۶	۲	۲۰
مؤنث	۱۴	۴	—	۱۸
مجموع	۲۶	۱۰	۲	۳۸

با وجود اینکه به نظر می‌رسد تعداد بیماران مرد دارای پاسخ درمانی بهتر بیشتر باشد با این حال این رابطه معنی‌دار به نظر نمی‌رسد (Chi-Square P ≥ ۰/۰۰۵).

از ۷ بیمار دچار عارضه ۴ بیمار مرد و ۳ بیمار زن بودند که پس از انجام تست Chi-Square با توجه به P ≥ ۰/۰۰۵ به نظر می‌رسد رابطه معنی‌داری بین جنس و عوارض موجود نمی‌باشد.

درمان نیز صادق است و رابطه‌ای بین جنس، سن و تعداد جلسات فتوتراپی با عوارض بدست نیامد.

این روش با توجه به عدم نیاز به مصرف خوراکی متوکسی پسرالین در بیماران دچار مشکلات گوارشی و کودکان با توجه به عوارض چشمی و اثربخشی نسبتاً خوب در تنه و پشت می‌توان به عنوان روش درمانی جالبی به عنوان روش درمانی کمکی مطرح باشد.

در ارزیابی متون پزشکی تاکنون مطالعه‌ای مشابه در مورد اثربخشی روش Bath PUVA در درمان ویتیلیگو انجام نشده است ولیکن در یک مورد گزارش پاسخ درمانی خوب در یک بچه با Bath PUVA مشاهده گردید (۱۰). هرچند اثربخشی این شیوه درمانی در سایر بیماری‌های پوستی از جمله پسوریازیس، آگزمای دست و آگزمای اتوپیک مورد بررسی قرار گرفته و اثربخش بودن آن در این مطالعات مشاهده شده است (۱۱،۱۲،۱۳). براین اساس با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان درمان Bath PUVA را به عنوان یکی از انتخاب‌های درمانی در مبتلایان به ویتیلیگو مطرح نمود هرچند به نظر می‌رسد انجام مطالعات گسترده‌تر و طولانی مدت‌تر به منظور پایش جامع‌تر اثرات درمانی و میزان عوارض جانبی به ویژه عوارض درازمدت نتایج کامل‌تری ارایه دهد.

درمان پاسخ داده‌اند. با این حال بهبودی مناسب (بالاتر از ۵۰٪) تنها در ۲ بیمار و آن هم پس از ۶۰ جلسه رخ داده و بهبودی بیش از ۱۵٪ در بیماران به طور متوسط بیش از ۳۰ جلسه احتیاج به تابش اشعه داشته است. با توجه به رابطه معنی‌دار آماری بین تعداد جلسات تابش اشعه و درصد بهبودی ( $p < 0/005$ ) توصیه می‌شود در صورت ایجاد پاسخ درمانی قابل ملاحظه قبل از جلسه ۳۰ این روش درمانی تا جلسه ۷۰ ادامه یابد.

در این مطالعه بیشترین پاسخ درمانی در تنه و سپس در پشت مشاهده شده است و اندام‌ها با پاسخ درمانی ۲۲٪ از پیش‌آگهی درمانی مناسبی برخوردار نبودند.

عوارض مشاهده شده در مطالعه ما به صورت سه مورد اریتم، سه مورد سوختگی و یک مورد تاول بوده است که با توجه به عدم پیگیری طولانی مدت نمی‌توان در مورد عوارض دراز مدت نظر داد. با این حال عوارض مشاهده شده در این تحقیق تقریباً با مطالعات دیگر همخوانی دارد (۸٪ در برابر ۷/۵٪) (۹).

در مجموع در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین مدت، وسعت، سن و جنس با درصد بهبودی مشاهده نگردید و به نظر می‌رسد بهبودی تنها در ارتباط با محل درگیری و تعداد جلسات فتوتراپی انجام شده باشد. این امر در مورد عوارض

## منابع

1. Arndt, LeBoit, Robinson, Wintroub. Cutaneous Medicine and Surgery 1996; 2. P: 1210-1216.
2. Rook, Wilkinson, Ebling, Textbook of Dermatology; 1998; Vol. 2, Sixth edition, P: 1802-1805.
3. David B. Mosher, Thomas B, Fitz Patrick, Jean-Poul Ortome, Yashiak Hori, Hypomelanoses and hypermelanoses, Fitz Patrick's Dermatology in general Medicine; Fifth Edition 1999; P: 949-962.
4. Richard B. Odom, William D, James, Timothy G, Berger; Andreu's Diseases of skin ; ninth edition, 2000; P: 1065-1068.
5. Grimes PE; Vitiligo. An overview of therapeutic approaches; Dermatoclinical, 1993; 2, P: 325-338.
6. Adrian Tanew; Correlation between 8-MOP bath-water concentration and photosensitivity in bath-PUVA treatment; American. Journal of Dermatol, 2001 April; 44: 638-642.
7. Sedef Sahin; PUVA treatment of vitiligo; International Journal of Dermatology, 1999 July; 38(7): 542-545.
8. Frenk E; Treatment of vitilig; Hautarzt, 1986; 37: 1-5.
9. Robert S, Stern; Actinic degeneration and pigmenting change in association with psoralen and UVA treatment; Am J Dermatol, 2003 Jan; 48(1): 61-67.
10. Mai DW, Omohundro C, et al; Childhood vitiligo successfully treated with bath PUVA; Pediatric Dermatology 1998; 15(1): 53-55.
11. Zemtsov A; Treatment of palmoplantar eczema with bath PUVA; J Am Acad Dermatol 1998 Mar; 38(3): 505-506.
12. Fairliec, Baldwin L. Bath PUVA: an effective treatment for psoriasis; Dermatol Nurs 1998 Aug; 10(4): 285-289.
13. DeKort WJ, Van Weelden H; Bath PUVA therapy in atopic eczema; J Eur Acad Dermatol General 2000 May; 14 (3): 172-174.