

# مقایسه تأثیر تزریق بلئومایسین با نرمال سالین در درمان زگیلهای معمولی

Archive of SID

## مقاوم به درمان در کف و پشت دست

دکتر آمنه یزدانفر<sup>۱</sup>، دکتر کاوه کریمی راد<sup>۲</sup>، مهندس خسرو مانی کاشانی<sup>۳</sup>

۱- استادیار، ۲- دستیار؛ گروه پوست، ۳- عضو هیات علمی گروه پزشکی اجتماعی؛ دانشگاه علوم پزشکی همدان

مجدد با روش درمانی قبل تکرار شد. در صورت تکرار درمان، بیماران سه هفته بعد مجدداً معاینه شده و در نهایت پاسخ به درمان و نیز عوارض احتمالی آن تعیین و ثبت گردید.

**یافته‌ها:** میزان بهبودی در گروه بلئومایسین ۸۸/۹٪ و در گروه نرمال سالین ۵۶/۳٪ بود ( $P < ۰/۰۵$ )، آزمون Fisher's exact.

**نتیجه‌گیری:** استفاده از بلئومایسین تزریقی در داخل زگیل، یک روش مؤثر و کم خطر در درمان زگیلهای مقاوم به درمان در پشت و کف دست می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** زگیل معمولی، بلئومایسین، نرمال سالین، درمان.

فصلنامه بیماریهای پوست، پائیز ۱۳۸۲؛ ۲۵: ۱۳-۸

**مقدمه:** زگیل یکی از بیماریهای شایع پوستی می‌باشد، بطوریکه ۸ درصد مراجعین به متخصصین پوست را افراد مبتلا به زگیل تشکیل می‌دهند.

**هدف:** مقایسه تأثیر تزریق داخل ضایعه بلئومایسین با نرمال سالین، در درمان زگیلهای معمولی مقاوم به درمان در کف و پشت دست.

**روش اجرا:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور بر روی ۳۴ بیمار انجام گرفت. شرط ورود به مطالعه وجود زگیل معمولی مقاوم به درمان در نواحی کف و پشت دست بود. بیماران بصورت اتفاقی به دو گروه درمان با بلئومایسین (۱۸ نفر) و درمان با نرمال سالین (۱۶ نفر) تقسیم و سه هفته بعد از درمان معاینه شدند و در صورت عدم بهبودی، درمان

### مقدمه

سن متوسط تظاهر زگیل ۱۱ سالگی می‌باشد (۱). شایعترین نوع زگیل، زگیل معمولی (common wart) است که حدود ۴۰٪ کل زگیلها را به خود اختصاص می‌دهد (۱).

شایعترین محل ظهور زگیل معمولی دستها هستند (۴)، اما HPV می‌تواند در هر محل واجد اپی تلیوم اسکواموس مطبق، خواه کراتینیزه (پوست) یا غیر کراتینیزه (مخاط) ایجاد زگیل نماید (۳).

چون پاپیلوما ویروس ها فاقد پوشش لیپیدی می‌باشند، برخلاف ویروسهایی نظیر هرپس و ویروس نقص ایمنی انسانی، در مقابل حرارت، خشکی و صابون مقاومند و برای

زگیل یکی از بیماریهای شایع پوستی می‌باشد، بطوریکه ۸٪ مراجعین به متخصصین پوست را افراد مبتلا به زگیل تشکیل می‌دهند (۱). در مطالعه صورت گرفته توسط دکتر عباس زمانیان و همکاران، شیوع زگیل در مناطق روستایی شهرستان همدان در سال ۱۳۸۰ برابر ۵/۲ درصد بود (۲). عامل مسبب این بیماری پاپیلوما ویروس انسانی (HPV) Human Papilloma Virus می‌باشد که بیش از ۷۷ ژنوتیپ آن شناسایی شده است (۳).

مؤلف مسئول: دکتر کاوه کریمی راد - همدان، بیمارستان سینا، بخش پوست

مدت طولانی عفونت زائسی خود را در محیط حفظ می کنند (۱).

در گذشته زگیلهای روی دست یا پا به راحتی با روشهایی چون نیتروژن مایع (کرایوتراپی)، الکتروسیکسیون یا کورتاژ درمان می شدند. اما امروزه گونه های مقاوم نسبت به درمانهای رایج به طور وسیعی شایع شده اند (۵)؛ علاوه بر آن شیوع نقص ایمنی به علت درمانهای تضعیف کننده ایمنی یا بیماریهایی نظیر ایدز افزایش یافته است (۵). شکست در درمانهای رایج و معمول، پزشکان را مجبور به بررسی و انتخاب روشهای جایگزین شامل: انواع لیزر، ۵ فلوراووراسیل موضعی، اینترفرون و بلنومایسین به صورت تزریق داخل ضایعه یا چسبهای حاوی آن برای درمان زگیلهای مقاوم نموده است (۵).

دکتر Gibbs و همکاران با مرور سیستماتیک روشهای موضعی درمان زگیل نشان دادند که اثر مطالعات در مورد این روشها (به جز استفاده از کراتولیتیکها که اثربخشی این روش با مطالعات علمی دوسویه کور اثبات شده است) فاقد خصوصیات لازم برای قضاوت در مورد اثر درمانی روشهای رایج می باشند. این محققین در مورد مطالعات صورت گرفته در مورد بلنومایسین علاوه بر اشاره به تضاد فراوان در نتایج حاصل، به نحوه قضاوت در مورد اثر بخشی دارو بر اساس ارزیابی هر عدد زگیل درمان شده به عنوان واحد درمان به جای ارزیابی پاسخ بیمار مبتلا به زگیل نیز ایراد گرفتند (۶).

اولین گزارش در مورد استفاده از بلنومایسین در درمان زگیل در سال ۱۹۷۰ توسط محققین ژاپنی ارائه گردید (۷). از آن تاریخ تاکنون گزارشهای مختلفی در مورد استفاده از این دارو به چاپ رسیده است.

بلنومایسین یک آنتی بیوتیک پلی پپتیدی حاوی سولفور مشتق شده از استرپتومایسین ورتیسیلوس (*Streptomyces verticillus*) می باشد (۸). داروی مورد استفاده در مطب مخلوطی از بلنومایسین A2 و B2 است. این دارو باعث اختلال در ساخته شدن DNA می شود (۹).

شواهد کمتری به نفع مهار ساخته شدن RNA و پروتئین وجود دارد (۱۰). گرچه مکانیسم دقیق اثر دارو در درمان زگیل ناشناخته است (۹)، اما احتمال دارد مهار DNA منجر به میکروترومبوز عروق در محل تزریق موضعی بلنومایسین گردد (۱۰).

از لحاظ نظری، تزریق بلنومایسین به داخل زگیل باعث ایجاد غلظت بالایی از این دارو در محل تزریق می شود و سپس دارو به آهستگی اثر خود را از دست می دهد، بنابراین این تأثیرات سیتوتوکسیک کامل تنها در محل تزریق ظاهر می گردد (۱۱). این دارو با غلظت ۱ واحد در میلی لیتر به داخل زگیل یا دقیقاً زیر آن تزریق می شود و تزریق تا زمانی که زگیل سفید گردد ادامه می یابد (۴).

بلنومایسین به صورت محکمی به پوست متصل شده و میزان اندکی از آن از محل تزریق اولیه جدا می شود. در صورتی که دارو از محل تزریق جذب شود به سرعت توسط بلنومایسین - هیدروکسیلاز موجود در تمام بافتها (به جز پوست و ریه ها)، متابولیزه می شود (۷).

عوارض شایع ناشی از تزریق بلنومایسین به داخل زگیل شامل: درد در محل تزریق، تب، سلولیت، استفراغ، تغییر رنگ پوست و واکنشهای موضعی سیتوتوکسیک (۸) و سایر عوارض گزارش شده شامل پدیده رینود، دیستروفی ناخن و از دست دادن ناخن می باشد (۱۲). درد در حین تزریق بلنومایسین شایع (۷)، اما کمتر از درد کرایوتراپی است (۱۱).

برخلاف گزارشهای قبلی مبنی بر ضرورت ایجاد نکروز هموراژیک برای از بین رفتن زگیل، این عارضه برای ریشه کنی زگیل ضروری نیست (۵).

در مورد اثربخشی تزریق نرمال سالین در درمان زگیل معمولی، نتایج از فقدان هر گونه اثر درمانی (۱۰) تا بهبودی در ۷۳٪ موارد درمان شده با نرمال سالین (۶) متفاوت است. در مطالعات صورت گرفته گزارشی از عوارض احتمالی ناشی از تزریق نرمال سالین موجود نیست.

نتایج مطالعات انجام شده محققین را بر آن داشت تا

مطالعه اثنی دو سوکور و کاملاً تصادفی برای ارزیابی پاسخ بیماران به تزریق بلنومایسین و نرمال سالین به داخل ضایعه در درمان زگیلهای معمولی مقاوم به درمان در پشت و کف دست، انجام دهند.

## روش اجرا

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده شاهددار و بصورت دو سوکور صورت گرفت. جامعه آماری شامل کلیه افراد مبتلا به زگیل معمولی در کف و پشت دست، مراجعه کننده به درمانگاه یا بخش پوست بیمارستان سینای همدان در سال ۸۱-۱۳۸۰ بودند که حداقل یک دوره کامل از درمانهای رایج ضد زگیل (مانند جلسات متعدد کرایوتراپی، مصرف طولانی کراتولیتیک و...) دریافت کرده ولی پاسخ مناسبی به درمان نداشتند. با توجه به عوارض احتمالی بلنومایسین روی جنین در زنان باردار، تنها شرط عدم ورود به مطالعه حاملگی بود که خوشبختانه هیچیک از مراجعین در طی مطالعه واجد این شرط نبودند و از تورش احتمالی جلوگیری شد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول 
$$N = \frac{2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$
 و با در نظر گرفتن حداکثر خطای نوع اول برابر  $\alpha = 0.05$  و در نتیجه  $Z = 1.96$  (در آزمون یک طرفه) و حداکثر خطای نوع دوم برابر  $\beta = 0.25$  و در نتیجه  $Z = 1.96$  و با برآورد درصد بهبودی حاصل از تحقیقات مشابه برابر  $P_1 = 90\%$  در بلنومایسین تزریقی و  $P_2 = 20\%$  در نرمال سالین تزریقی، به طور تقریبی برابر حداقل ۱۶ نفر در هر گروه محاسبه گردید.

ویالهای بلنومایسین سولفات با نام تجاری Bleo-S [15mg(potency)]، تولید شده در کارخانجات Nippo Kayaku Co. LTD توکیو، ژاپن در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. برای تهیه ۱ واحد در میلی لیتر از بلنومایسین، به هر ویال ۱ واحد آب مقطر استریل و ۵ واحد لیدوکائین ۱٪ (۲/۵ میلی لیتر آب مقطر و ۱۲/۵ میلی لیتر لیدوکائین ۱ درصد برای هر ویال) اضافه گردید. سپس نرمال سالین و بلنومایسین در ظروف یک شکل

ریخته شده و با نام گذاری ظروف تحت عنوان الف و ب، به صورتی که برای بیمار و محقق نامشناختی باشد، مورد استفاده قرار گرفت.

ظروف تهیه شده در داخل یخچال و در دمای حدود ۴ درجه سلسیوس نگهداری می شد (بلنومایسین در این دما تا ۶ الی ۸ هفته پایدار باقی می ماند).

بیماران به طور تصادفی بر اساس فهرست اعداد اتفاقی توسط برنامه نرم افزاری EPI6، متناسب با ترتیب مراجعه به دو گروه تخصیص یافتند. بعد از توضیح به بیماران یا والدین در مورد طرح و عوارض احتمالی و نیز بعد از کسب موافقت کتبی، اطلاعات مربوط به بیمار در پرسشنامه ای وارد می گردید. برای تزریق ابتدا پوست بیمار توسط الکل سفید ۷۰ درجه ضد عفونی شده و سپس نوک سوزن به طوری که بریدگی نوک آن به سمت بالا باشد با زاویه ۲۵ تا ۳۵ درجه به داخل ضایعه وارد شده و دقت کامل به عمل آمد تا سوزن از سمت دیگر ضایعه خارج نشود. در زگیلهای با قطر کمتر از ۵ میلی متر از ۰/۱ میلی لیتر محلول و در زگیلهای بزرگتر از ۵ میلی متر از ۰/۲ میلی لیتر محلول استفاده شد. به بیماران توصیه می شد که در صورت بروز هر گونه مشکل یا عارضه سریعاً به پزشک مراجعه نمایند. بیماران ۳ هفته بعد از اولین جلسه درمان معاینه شده و از لحاظ پاسخ به درمان و عوارض احتمالی ناشی از درمان بررسی گردیدند. در صورتی که بیمار بهبود نیافته بود، با همان محلول جلسه اول مجدداً تحت درمان قرار گرفته و بعد از ۳ هفته مجدداً معاینه و ارزیابی از لحاظ بهبودی و عوارض احتمالی صورت می گرفت و نتایج در پرسشنامه وارد می شد.

اطلاعات جمع آوری شده، بعد از اتمام مطالعه و کامل شدن حجم نمونه مورد نیاز وارد رایانه گردید و مورد تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 9 قرار گرفت. از آزمون chi-square و در صورت لزوم Fisher's exact برای مقایسه داده های کیفی و از t-test برای مقایسه داده های کمی استفاده شد.

در این مطالعه ۱۶ بیمار تحت درمان با نرمال سالین و ۱۸ بیمار تحت درمان با بلنومایسین تا پایان مطالعه با ما همراه بودند. توزیع سن و جنس دو گروه درمانی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. از نظر تعداد زگیل‌ها و مدت زمان ابتلا نیز اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه موجود نبود.

جدول شماره ۲ میزان بهبودی زگیل‌ها در دو گروه درمانی را نشان می‌دهد که در گروه بلنومایسین به صورت معنی‌داری بیشتر بود.

عوارض ناشی از درمان در این مطالعه تنها شامل

هیپریگمانتاسیون، نکروز و اسکار هیپرتروفیک بود. بیماران درمان شده با نرمال سالین تنها درد مورد از ۱۶ مورد (۱۲/۵٪) دچار عارضه شدند که عوارض حاصل از این روش درمان شامل یک مورد اسکار هیپرتروفیک و یک مورد هیپریگمانتاسیون بود. در گروه درمان شده با بلنومایسین، ۵ مورد از ۱۸ مورد (۲۷/۸٪) دچار عارضه شدند که عوارض حاصل از این روش شامل سه مورد هیپریگمانتاسیون و دو مورد نکروز موضعی بود که اختلاف معنی‌داری با گروه نرمال سالین نداشت (آزمون Fisher،  $P > 0.05$ ).

جدول شماره ۱- توزیع جنسی و سنی بر حسب نوع درمان در بیماران مبتلا به زگیل معمولی مقاوم به درمان در کف و پشت دست

نتایج آزمون	بلنومایسین	نرمال سالین	نوع درمان	
			شاخص مورد مقایسه	
N.S.*	(۵۰)۹	(۲۵)۴	زن	جنس
			تعداد (درصد)	
N.S.*	(۵۰)۹	(۷۵)۱۲	مرد	تعداد (درصد)
			سن (سال)	
N.S.*	$17/11 \pm 4/03$	$13/75 \pm 0/99$	میانگین + انحراف معیار	

\* N.S. = Non Significant (عدم اختلاف معنی‌دار)

جدول شماره ۲- فراوانی بهبودی بر حسب نوع درمان در بیماران مبتلا به زگیل معمولی مقاوم به درمان در کف و پشت دست

نتیجه آزمون *	جمع		عدم بهبودی		بهبودی		پاسخ به درمان
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
P < 0.05	۱۰۰	۱۶	۴۳/۸	۷	۵۶/۳	۹	نرمال سالین
	۱۰۰	۱۸	۱۱/۱	۲	۸۸/۹	۱۶	بلنومایسین
	۱۰۰	۳۴	۲۶/۵	۹	۷۳/۵	۲۵	جمع

\* Fisher's Exact (1- sided)

با توجه به فقدان اختلاف معنی‌دار در جنسیت و شاخصهای سنی در دو گروه درمان شده، این دو باعث مخدوش شدن نتایج بدست آمده نگردیده است.

در این مطالعه میزان بهبودی در گروه درمان شده با نرمال سالین ۵۶/۳ درصد و در گروه درمان شده با بلنومایسین ۸۸/۹ درصد بود که با توجه به  $P < 0/05$  در آزمون فیشر، نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین این دو روش درمان و تأثیر درمانی بیشتر بلنومایسین تزریقی در بهبودی زگیلهای مقاوم است.

در کتب مرجع میزان متوسط بهبودی با بلنومایسین بین ۶۵ تا ۹۰ درصد ذکر شده است (۱،۳،۴)، در حالی که در مطالعات دو سویه کور تصادفی انجام شده، نتایج بسیار متغیر تر بوده است: بطوریکه Rossi و همکاران میزان بهبودی با بلنومایسین را ۸۳ درصد و میزان بهبودی با نرمال سالین را ۳۳ درصد گزارش کرده و اعلام نمودند که تأثیر بلنومایسین در مقایسه با نرمال سالین، به طور قابل ملاحظه‌ای در درمان زگیل بیشتر است (۶).

Bunny و همکاران میزان بهبودی را با بلنومایسین ۵۸ درصد و با نرمال سالین ۱۰ درصد و در نتیجه بلنومایسین را مؤثرتر از نرمال سالین گزارش کرده و توصیه به مصرف آن در موارد زگیل مقاوم به درمان نمودند (۶).

Munkvad و همکاران میزان بهبودی با بلنومایسین حل شده در کلرور سدیم را ۱۸ درصد و بهبودی با نرمال سالین را ۴۲ درصد اعلام کردند (۱۱). Perez و همکاران میزان بهبودی با بلنومایسین را ۹۴ درصد و میزان بهبودی با نرمال سالین را ۷۳ درصد اعلام کردند (۶). در هر دوی این مطالعات محققین هیچ اختلاف معنی‌داری بین دو روش درمانی پیدا نکرده و اعلام نمودند که بلنومایسین برای درمان زگیل توصیه نمی‌گردد (۶،۱۱). Perez و همکاران

نرمال سالین را در درمان زگیل ارزان‌تر و مفیدتر یافتند (۶). در مطالعه دکتر انصارین و همکاران، زگیلهای مقاوم کف پا و دور ناخن تحت درمان با غلظت‌های مختلف بلنومایسین قرار گرفت که ۳۸ بیمار تحت درمان طی یک تا دو جلسه درمان بهبود یافتند (۱۳).

Munn و همکاران در روش استفاده از سوزن Monolet، میزان بهبودی با بلنومایسین را ۹۲ درصد ذکر کردند (۱۲). محققین هلندی میزان بهبودی با بلنومایسین با روش درماتوگرافی را ۷ مورد بهبودی کامل از ۱۱ بیمار مورد مطالعه ذکر کردند (۵). این دو مطالعه گروه شاهد و دارونما نداشتند.

در هیچکدام از مطالعات ذکر شده مقایسه‌ای بین عوارض دو روش درمانی انجام نشده و تنها به ذکر عوارض ناشی از بلنومایسین بدون ذکر فراوانی و شیوع آنها بسنده شده است.

در مطالعه ما عوارض در اثر تزریق بلنومایسین در ۲۷/۸ درصد موارد (شامل سه مورد هیپریگمانتاسیون و دو مورد نکروز موضعی) و عوارض در اثر تزریق نرمال سالین در ۱۲/۵ درصد موارد (شامل یک مورد هیپریگمانتاسیون و یک مورد اسکاره‌یتروفیک) مشاهده شد. با توجه به  $P > 0/05$  در آزمون فیشر دو طرفه، اختلاف بین عوارض این دو روش درمانی معنی‌دار نبود.

نتایج حاصل نشان دهنده مؤثرتر بودن بلنومایسین در درمان زگیل معمولی مقاوم به درمان در کف و پشت دست بوده است، در حالی که عوارض ناشی از این دو روش درمان تفاوت معنی‌دار آماری با یکدیگر ندارد. بنابراین بلنومایسین سولفات جهت تزریق داخل ضایعه در درمان زگیلهای مقاوم در ناحیه کف و پشت دست به عنوان یک درمان مؤثر و کم خطر توصیه می‌گردد.

- 1-Androphy EJ, Beunter K, Olbricht S. Human papilloma virus infection. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, et al(eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1100-22.
- ۲- زمانیان ع و همکاران. بررسی شیوع بیماریهای پوستی در مناطق روستایی شهرستان همدان ۱۳۸۰.
- 3-Sterling JC, Kurtz JB. Viral infection. In: Champion RH, Burton JL, Burn DA, et al (eds). Rook/Wilkinson /Ebling textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 1029-51.
- 4-Odom RB, James WD, Berger TG. Viral disease. In: Odom RB, James WD, Berger TG (eds). Andrews' disease of skin. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 473-525.
- 5-Van der velden EM, Ijsselmuiden OE, Drost BH, et al (eds). Dermatology with bleomycin as a new treatment for verrucae vulgaris. Int J Dermatol 1997; 36: 145-50.
- 6-Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, et al. Local treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev 2001; 2: 1781.
- 7-Goldfarb MT, Gupta AK, Gupta MA, et al. Office therapy for human papillomavirus infection in nongenital sites. Clin Dermatol 1991; 9: 287-96.
- 8-Allen AL, Fosko SW. Lymphangitis as a complication of intralesional bleomycin therapy. J Am Acad Dermatol 1998; 39: 295-97.
- 9-Shupack JL, Lai IW, Washenik K. Topical cytotoxic agents. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999: 2768-72.
- 10-Sollito RJ, Pizzano DM. Bleomycin sulfate in the treatment of mosaic plantar verrucae: a follow-up study. J Foot Ankle Surg 1996; 35: 169-72.
- 11-Chan S, Middleton RK. Bleomycin treatment of warts. DICP 1990; 24: 952-53.
- 12-Munn SE, Higgins E, Marshall M, et al. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. Br J Dermatol 1996; 135: 969-71.
- ۱۳- انصارین ح، چعباوی زاده ص. بررسی اثر درمانی تزریق داخل ضایعه بلنومایسین در ۳۸ مورد زگیل کف پا و دورناخن مقاوم به درمان. فصلنامه بیماریهای پوست ۱۳۷۶؛ ۱: ۹-۵.