

مقایسه اثر فلوکونازول و گریزئوفولوین بر کچلی سر

دکتر لادن دستغیب^۱، دکتر مریم عزیززاده^۲، پیمان جعفری^۳

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست، ۳- دانشجوی دکترای آمار زیستی؛ دانشگاه علوم پزشکی شیراز

یافته‌ها: دامنه سنی بیماران بین ۱۶-۱ سال و ۳۲ نفر از بیماران پسر بودند. آزمایشات قارچ شناسی نشان داد که تریکوفیتون و روکوزوم در ۱۶ مورد، تریکوفیتون ویولاسوم هم در ۱۶ مورد و میکروسپورم کانیس در ۸ بیمار عامل بیماری بوده است. پس از ۸ هفته، در گروه درمان شده با گریزئوفولوین در ۱۶ نفر و در گروه تحت درمان با فلوکونازول در ۱۵ نفر پاسخ درمانی کامل دیده شد که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود.

نتیجه‌گیری: گریزئوفولوین همچنان خط اول درمان کچلی سر است و فلوکونازول به عنوان یک داروی جایگزین می‌تواند مورد نظر باشد.

واژه‌های کلیدی: فلوکونازول، گریزئوفولوین، کچلی سر، درمان

فصلنامه بیماری‌های پوست، زمستان ۱۳۸۳؛ ۳۰: ۹۲-۸۱

مقدمه: کچلی سر یک عفونت قارچی نسبتاً شایع در کودکان است. برای سال‌های زیادی گریزئوفولوین، درمان خط اول این بیماری بوده است، هر چند از داروهای ضدقارچ خوراکی دیگری نیز در موارد متعدد استفاده شده است.

هدف: مقایسه تأثیر درمانی فلوکونازول با گریزئوفولوین بر کچلی سر

روش اجرا: روش اجرا به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به کچلی سر با استفاده از تشخیص بالینی و آزمایشگاهی قارچ‌شناسی بوده است. در این طرح به ۱۹ بیمار به مدت ۴ هفته فلوکونازول و به ۲۱ بیمار به مدت ۶ هفته گریزئوفولوین داده شد. بررسی بالینی و آزمایشات قارچ‌شناسی در شروع درمان و ۸ هفته پس از شروع درمان صورت گرفت.

مقدمه

کچلی سر، عفونت ناشی از قارچ‌های درماتوفیت است که فولیکول‌های مو و پوست اطراف آن را درگیر می‌کند. این بیماری یک عفونت شایع دوران کودکی است و شیوع آن در حال افزایش است (۱، ۲).

گریزئوفولوین به مدت ۳۰ سال درمان انتخابی کچلی سر بوده است (۳). اثر مهارری روی رشد قارچ و ناتوانی کشتن قارچ و گاهی نبود تحمل در مصرف این دارو به

طور مشخصی باعث افزایش شیوع شکست درمان و عود بیماری می‌شود (۴، ۳). این مشکل باعث شده که بررسی و ارزیابی روی دیگر مواد ضدقارچ موجود صورت گیرد.

مطالعات اخیر فارماکو کینتیک این احتمال را مطرح کرده است که فلوکونازول می‌تواند یک درمان مؤثر در درمان کچلی سر باشد (۶، ۵). چند مطالعه نشان داده است که فلوکونازول در کچلی سر کودکان درمان مؤثری است (۹-۶). بر همین اساس، هدف این مطالعه تعیین اثر فلوکونازول در کچلی سر بود.

مؤلف مسوول: دکتر لادن دستغیب - شیراز، بیمارستان شهید فقیهی

در مورد بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند به نفر اول به شکل تصادفی و سپس یک در میان یکی از دو داروی گریزئوفولوین یا فلوکونازول داده شد. گریزئوفولوین با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۶ هفته و فلوکونازول ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۴ هفته تجویز شد. بیماران در ابتدای شروع درمان و همچنین در پایان ۸ هفته درمان توسط متخصص پوست - که از نوع داروی دریافتی بی اطلاع بود- بر اساس ۵ معیار بالینی شامل ریزش مو، خارش، قرمزی، وجود دلمه و پوسته، مورد ارزیابی قرار گرفتند. به ۴ حالت زیر امتیاز داده شد: نبود موارد = ۰، خفیف = ۱، متوسط = ۲، شدید = ۳.

مجموع این چهار معیار، امتیاز هر ارزیابی بالینی را مشخص می کرد.

قبل از شروع درمان، آزمایش های شمارش کامل خون و تست عملکرد کبد، برای بیمارانی انجام شد که به نظر پژوهشگر و بر اساس تاریخچه بیمار، لازم به نظر می رسید. آزمایش های قارچ شناسی قبل از شروع درمان و در پایان ۸ هفته، توسط قارچ شناسی باتجربه انجام شد که از نتایج بالینی و نوع داروی دریافتی بی اطلاع بود. این آزمایش ها شامل اسمیر با پتاسیم هیدروکسید ۱۰٪ و مشاهده میکروسکوپی اسپور قارچ ها و کشت قارچ در محیط های سابورا دکستروز آگار و مایکوبیوتیک آگار بود.

نتایج درمانی به صورت زیر درجه بندی شد:

- ۱- درمان قطعی: کشت قارچ، منفی و کاهش ۵۰٪ یا بیشتر در امتیازات بالینی
 - ۲- درمان قارچ شناسی: کشت قارچ، منفی و کمتر از ۵۰٪ کاهش در امتیازات بالینی
 - ۳- شکست درمان: کشت قارچ، مثبت
- اطلاعات جمع آوری شده، بعد از اتمام مطالعه و کامل

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی یک سوکور بود. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به کچلی سر بودند که در فاصله بین دی ماه ۱۳۸۱ تا مردادماه ۱۳۸۲ به درمانگاه های پوست بیمارستان شهید فقیهی شیراز مراجعه کردند.

قبل از شروع کارآزمایی، درصد بهبودی حاصل از فلوکونازول در تحقیقات حدود ۹۰٪ بود ($P_1=90\%$)، چون اطلاعی از اثر گریزئوفولوین در منطقه مورد مطالعه در دسترس نبود، درصد بهبودی با گریزئوفولوین ۵۰٪ ($P_2=50\%$) در نظر گرفته شد. با توجه به این نسبت ها و در نظر گرفتن حداکثر خطای نوع اول برابر $a=0/05$ و حداکثر خطای نوع دوم $B=0/1$ بر اساس فرمول
$$N = \frac{(Z_{1-a} + Z_{1-B})^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$
 حجم نمونه ۴۲ مورد برآورد شد.

بیماران مورد مطالعه، از نظر بالینی، مبتلا به کچلی سر غیرالتهابی بودند. موارد زیر از مطالعه خارج شدند:

- ۱- سابقه حساسیت به ایمیدازول
- ۲- مصرف داروی ضدقارچ خوراکی به مدت ۸ هفته یا مصرف ضدقارچ موضعی به مدت ۴ هفته قبل از شروع مطالعه
- ۳- سابقه نقص ایمنی مادرزادی یا اکتسابی یا بیماری هایی که روی عملکرد کلیه و کبد اثر گذاشته باشند
- ۴- مصرف همزمان داروهای دیگر
- ۵- بیماری های سیستمیک.

قبل از شروع درمان از والدین بیمار رضایت نامه اخذ و از آنها خواسته شد که داروی گریزئوفولوین را بعد از مصرف غذای چرب به کودک بیمار بدهند در صورت ناتوانی کودک در بلع کپسول فلوکونازول، توصیه شد که محتویات کپسول همراه با آب به کودک خورانده شود. در طول مدت مطالعه مصرف شامپوی ضد قارچ و داروهای موضعی منع شد.

فلوکونازول و ۳ نفر از گروه گریزنوفولویین نیز به طور کامل درمان شدند ($P > 0.05$).

بحث

کچلی سر، شایع‌ترین درماتوفیتوز دوران کودکی است که توسط گروه زیادی از قارچ‌ها با تظاهرات بالینی مختلف ایجاد می‌شود (۱۰). در این مطالعه متوسط سن ابتلا ۸/۲۱ سال بود. ابتلا در پسران به طور مشخصی بیشتر بود. این مسئله می‌تواند نشان‌دهنده مستعدتر بودن پسران باشد یا این که کوتاه بودن موهای آنها موجب کشف بیشتر بیماری می‌شود (۱۱). اکثر بیماران در روستاهای اطراف شیراز زندگی می‌کردند.

شیوع بالای عفونت با تریکوفیتون و روکوزوم و تریکوفیتون و یولاسنوم در بیماران مورد مطالعه نسبت به بسیاری از مناطق دنیا که عفونت تریکوفیتون تونسورنس شیوع بیشتری دارد، متفاوت است (۳، ۱۰).

همچنین در دو مطالعه دیگر در ایران نیز تریکوفیتون و روکوزوم شایع‌ترین عامل در درماتوفیتوز بوده است (۱۲، ۱۳).

این که چرا شیوع یک قارچ حیوان دوست مثل تریکوفیتون و روکوزوم، هم ردیف قارچ‌های انسان دوست بالا بود می‌تواند به این دلیل باشد که اکثر بیماران مورد مطالعه از طبقه پایین اجتماعی - اقتصادی و ساکن روستا بودند و با حیوانات تماس نزدیک داشتند به طوری که در اکثر اوقات محل زندگی حیوانات و انسان‌ها در یک منزل بود.

در این مطالعه تأثیر درمان با گریزنوفولویین و فلوکونازول روی عفونت ناشی از تریکوفیتون‌ها در پایان ۸ هفته از شروع درمان مشابه بود. در مورد بیماران مبتلا به میکروسپورم کانیس تعداد بیماران مورد تحقیق کم بود و در هر گروه درمانی فقط ۴ بیمار مبتلا به میکروسپورم

شدن، حجم نمونه مورد نیاز وارد رایانه شد و با استفاده از نسخه ۱۱/۵ نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه داده‌ها از آزمون‌های Mann-Whitney، t، استفاده شد. اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد. $p \text{ value} < 0.05$

یافته‌ها

در ابتدای تحقیق ۴۵ بیمار وارد مطالعه شدند که ۵ نفر از آنان به علت عدم مراجعه برای پی‌گیری از مطالعه خارج شدند و تحقیق با ۴۰ نفر (۸ دختر و ۳۲ پسر) با میانگین سنی ۸/۲۱ سال (حداقل یک و حداکثر ۱۶ سال) و متوسط وزن ۲۲/۷ کیلوگرم (حداقل ۱۰/۵ و حداکثر ۴۵ کیلوگرم) به پایان رسید.

۲۱ بیمار (۱۷ پسر و ۴ دختر) دارای میانگین سنی ۸/۷ سال و متوسط وزن ۲۳/۶ کیلوگرم در گروه دریافت‌کننده گریزنوفولویین و ۱۹ بیمار (۱۵ پسر و ۴ دختر) با متوسط ۷/۷ سال و میانگین وزن ۲۱/۶ کیلوگرم در گروه دریافت‌کننده فلوکونازول قرار گرفتند.

عوامل ایجادکننده بیماری در گروه دریافت‌کننده فلوکونازول، ۱۵ مورد، تریکوفیتون (۵ مورد و روکوزوم و ۱۰ مورد و یولاسنوم) و ۴ مورد میکروسپوروم کانیس و در گروه دریافت‌کننده گریزنوفولویین ۱۷ مورد تریکوفیتون (۱۱ مورد و روکوزوم و ۶ مورد و یولاسنوم) و ۴ مورد میکروسپوروم کانیس بود ($P > 0.05$).

۱۶ نفر از گروه گریزنوفولویین و ۱۵ نفر از گروه فلوکونازول پاسخ کامل درمانی داشتند ($P > 0.05$). از مبتلایان به تریکوفیتون در گروه فلوکونازول ۱۴ نفر (۱۰ مورد و یولاسنوم و ۴ مورد و روکوزوم) و در گروه گریزنوفولویین ۱۳ نفر (۵ مورد و یولاسنوم و ۸ مورد و روکوزوم) به طور کامل درمان شدند ($P > 0.05$). از مبتلایان به میکروسپوروم کانیس یک نفر از گروه

خاصی ایجاد نکردند فقط در یک مورد از گروه گریزئوفولوین تهوع ایجاد شد که مشکلی در ادامه درمان ایجاد نکرد.

به این ترتیب مشخص شد که فلوکونازول یک داروی جایگزین مناسب برای گریزئوفولوین است به خصوص در مواردی که عامل کچلی سر تریکوفیتون باشد. این دارو توسط بیماران بسیار خوب تحمل شد، اما قیمت فلوکونازول نسبت به گریزئوفولوین با مقادیر و طول مدتی که در این مطالعه استفاده شد ۲ برابر است. هم چنین با توجه به در دسترس بودن گریزئوفولوین نسبت به فلوکونازول در کشور، به نظر می‌رسد که همچنان انتخاب اول دارویی در درمان کچلی سر، گریزئوفولوین باشد.

تقدیرنامه

با تشکر از سرکار خانم بدیعی و جناب آقای رونده کارشناسان محترم قارچ‌شناسی بیمارستان شهید دکتر فقیهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند.

منابع

- 1- Elewski BE. Cutaneous mycoses in children. *Br J Dermatol* 1996; 134: Suppl 46: 7-11.
- 2- Elewski BE. Tinea capitis: a current perspective. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1-20.
- 3- Gupta A, Sauder D, Shear N. Antifungal agents: an overview. Part 1. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 677-98.
- 4- Degreef H, Dedoncker P. Current therapy of dermatophytosis. *J Am Acad Dermatol*

کانیس وجود داشت که در گروه گریزئوفولوین ۱ نفر از ۴ نفر و در گروه فلوکونازول ۲ نفر از ۴ نفر دچار شکست درمان شدند.

مطالعات متعددی مؤثر بودن داروی فلوکونازول را در درمان کچلی نشان داد (۸-۶)، ولی فقط در یک مطالعه اثر فلوکونازول با گریزئوفولوین مقایسه شده است (۷) که در آن مطالعه مؤثر و ایمن بودن گریزئوفولوین، تربینافین، ایتراکونازول و فلوکونازول در درمان کچلی سر ناشی از تریکوفیتون‌ها نشان داده شده است. در مطالعه یاد شده، گریزئوفولوین با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۶ هفته مشابه اثر درمانی فلوکونازول ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۳-۲ هفته داشته است. مطالعه حاضر نیز به نتیجه مشابهی دست یافت.

ضمناً در یکی از بیماران گروه گریزئوفولوین که مبتلا به تریکوفیتون و روکوزوم بود، در پایان ۸ هفته بهبودی قارچ‌شناسی حاصل شده بود که با اضافه کردن ۲ هفته دیگر به طول درمان، درمان قطعی حاصل شد. هیچ کدام از داروها در طول درمان عوارض جانبی

1994; 31 Suppl: 25-30.

- 5- Yeats R, Laufen H, Zimmermann T, Scharpf F. Accumulation of fluconazole in scalp hair. *J Clin Pharmacol* 1998; 35: 135-43.
- 6- Solomon B, Collins R, Sharma R, et al. Fluconazole for the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 274-75.
- 7- Gupta AK, Adam P, Dlova N, et al. Therapeutic options for the treatment of

- tinea capitis caused by trichophyton species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafin, itraconazole, and fluconazole. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 433-8.
- 8-Gupta AK, Adam P, Hofstader SL, et al. Intermittent short-duration therapy with fluconazole is effective in the treatment of tinea capitis. *Br J Dermatol* 1999; 141: 304-6.
- 9-Gupta AK, Dlova N, Taborda P, et al. Once weekly fluconazole is effective in the treatment of tinea capitis. A prospective, multicentric study. *Br J Dermatol* 2000; 142: 965-68.
- 10-Williams J, Honig P, McGinley K, Leyden J. Semiquantitative study of tinea capitis and the asymptomatic carrier state in inner-city school children. *Pediatrics* 1995; 96: 265-67.
- 11-Fuller LC, Child FC, Midley G, et al. Scalp ringworm in south-east London and a analysis of a cohort of patients from a pediatric dermatology department. *Br J Dermatol* 2003; 148: 985-88.
- 12-Chadeganipour M, Shadzi S, Dehghan P, Movehed M. Prevalence and etiology of dermatophytoses in Isfahan, Iran. *Mycoses* 1997; 40: 7-8: 321-24.
- 13-Omidynia E, Farshchian M, Sadjjadi M, et al. A study of dermatophytoses in Hamadan the governmentship of west Iran. *Mycopathologia* 1996; 133: 9-13.