

حمام متوکسالن در درمان اگزمای کف دست و پا:

یک مطالعه دو سویه کور با شاهد دارونما

دکتر فریبا ایرجی^۱، دکتر هایده اعظم پور^۲، دکتر فرحناز فاطمی^۱

۱ - استادیار، ۲ - دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان

مقدمه: اگزمای کف دست و پا بیماری شایعی است که حدود ۲٪ مردم را مبتلا می‌کند. درمان‌های بکار رفته در اگزمای دست و پا متنوع بوده و هر کدام از روش‌ها عوارض جانبی ناخواسته موضعی و سیستمیک می‌تواند داشته باشد.

هدف: در صدد بر آمدیم که روش حمام متوکسالن را در درمان اگزمای کف دست و پا بررسی نماییم.

بیماران و روش‌ها: روش مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی شاهد دارو دو سویه کور بوده که بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به اگزمای کف دست و پا که به درمانگاه‌های آموزشی پوست دانشگاه اصفهان در طی سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۸ مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول حمام متوکسی پسورالن و گروه دوم حمام دارونما دریافت کردند. بیماران

دست یا پا و یا هر دو را به مدت ۱۵ دقیقه در آب گرم حاوی ۸ متوکسی پسورالن ۰/۰۰۱٪ و یا حمام دارونما گذاشته و بعد پوست را در معرض اشعه خورشید به مدت ۳۰ دقیقه قرار دادند. این عمل ۴ بار در هفته تا ۲۵ جلسه تکرار گردید.

یافته‌ها: ۸۶/۷٪ بیماران تحت درمان با حمام متوکسالن پاسخ خوب یا عالی و ۶/۷٪ بیماران تحت درمان با دارونما پاسخ خوب داشتند. بین پاسخ به درمان در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی دار وجود داشت (Pvalue=0). واکنش‌های فتوتوکسیک مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: حمام متوکسالن روش کم‌خطر، کم‌هزینه، قابل اجرا و راحت در منزل در درمان بیماران مبتلا به اگزمای کف دست و پا است.

واژه‌های کلیدی: اگزمای کف دست و پا، حمام متوکسالن، ۸ متوکسی پسورالن.

مقدمه

اگزمای دست و پا یا درماتیت دست و پا اشاره به مواردی از گرفتاری دست و پا دارد که در آن درماتیت محدود به دست و پا بوده و مناطق دیگر بدن بطور جزئی گرفتار باشند. این بیماری مشکل بالینی شایعی می‌باشد. در اغلب مطالعات اگزمای دست در خانم‌ها دو برابر شایعتر از مردان بوده است. گفته شده که ۲٪ مردم اگزمای

فعال دست دارند ولی تنها ۲۵٪ آنها برای درمان به پزشک مراجعه می‌کنند. اگزمای دست در یک مطالعه در اروپا ۳۰٪ موارد اگزما را تشکیل داده است (۱).

علت این بیماری اغلب ناشناخته است. عوامل داخلی و خارجی در ایجاد آن و جواب به درمان آن مؤثر می‌باشند. چندین فرم مشخص بالینی از بیماری وجود دارد. یک علت واحد گاهی از اوقات می‌تواند چندین فرم بالینی را ایجاد کند. بنابراین درماتیت دست و پا یک بیماری منفرد نبوده بلکه تجمعی از اختلالات گوناگون

مؤلف مسئول: دکتر فریبا ایرجی - اصفهان، خیابان کاره، کوچه شهید عباس بکائی، پلاک ۳۵۷، کدپستی ۸۱۹۳۶

است. بسیاری از این اختلالات همپوشانی داشته و ممکن است در مسیر خود به نوع دیگری تبدیل شوند. آگزمای دست و پا در افراد با سابقه آتوپی شایعتر است (۱). درماتیت آتوپیک، درماتیت سکه‌ای، پمفلیکس و درماتیت هیپرکراتوتیک کف دست همگی در طبقه‌بندی درماتیت‌های دست و پا قرار می‌گیرند. در تشخیص افتراقی درماتیت دست و پا پسوریازیس و درماتوفیتوز مطرح می‌شوند. بندرت بولوز پمفیگوئید و عفونت تبخالی با پمفلیکس اشتباه می‌شوند.

درمان اصلی اجتناب از محرک‌ها، درمان با نرم‌کننده‌ها و کورتیکواستروئیدهای موضعی، آنتی هیستامین‌ها و گاهی آنتی‌بیوتیک‌ها است. در موارد مقاوم ممکن است نیاز به فوتوتراپی، سیکلوسپورین و یا ایموران باشد (۲). در مورد پمفلیکس استراحت، استفاده از حمام‌های بارو یا پتاسیم (پرمنگنات) کورتیکواستروئیدهای قوی و آنتی‌بیوتیک بطور موفقیت‌آمیزی مؤثر بوده است (۲). در یک مطالعه دی سدیم کروموجلیکات خوراکی در بیماران پمفلیکس مؤثر بوده است (۲). در درمان درماتیت هیپرکراتوتیک کف دست سیکلوسپورین و اترینیت مفید بوده‌اند. فوتوکموتراپی موضعی و سیستمیک نیز برای درماتیت‌های دست و پا بکار رفته‌اند. با این وجود هر یک از این داروها دارای عوارض سیستمیک قابل توجهی هستند که استفاده درازمدت از آنها را مشکل می‌سازد. از سوی دیگر این داروها از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه نیستند. از آنجا که آگزمای دست و پا در فرد مبتلا باعث مشکلات کاری، اجتماعی و روحی می‌شود، نیازمند درمان مؤثر و در عین حال کم‌خطر می‌باشد. از این جهت تصمیم بر این گرفتیم تا بیماران مبتلا به آگزمای دست و پا را با حمام متوکسالن که روشی کم‌خطر، مؤثر، راحت و ارزان قیمت می‌باشد درمان نماییم.

بیماران و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سویه کور در گروه مورد و شاهد انجام شد. جمعیت مورد مطالعه از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های پوست وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از اسفند ۱۳۷۶ تا مرداد

۱۳۷۸ که آگزمای کف دست و پا از نوع هیپرکراتوتیک یا دیس‌هیدروتیک حداقل به مدت ۳ ماه داشتند، انتخاب شدند. بیماران در طی یک ماه گذشته هیچگونه درمانی دریافت نکرده بودند. چون این آگزماها در گروه سنی مختلف دیده می‌شود و درمان با حمام متوکسالن معمولاً عوارض سیستمیک ندارد، در انتخاب بیماران محدوده سنی خاصی در نظر گرفته نشد. جهت احتیاط زنان حامله حذف گردیدند. مطالعه به صورت داوطلبانه با گرفتن رضایتنامه انجام شد. تشخیص آگزما و نوع آن توسط مطالعه‌گر انجام گرفت. در موارد مشکل جهت تأیید تشخیص نمونه‌برداری انجام شد. عفونت قارچی توسط آزمایش و کشت رد شد. بیمار در طی درمان از داروی موضعی یا سیستمیک دیگری استفاده نمی‌کرد. برای هر بیمار پرسشنامه مخصوص توسط مطالعه‌گر تکمیل شده و نحوه انجام درمان هم به صورت حضوری و هم به صورت برگه‌های نوشته شده به بیماران تفهیم می‌شد. در جلسه اول دارو (که به صورت محلولی الکلی از متوکسالن با غلظت ۱/۰٪ بود) و دارونما (که محلول آب معمولی و الکلی ۷۰ درجه بود) توسط مطالعه‌گر به بیماران تحویل داده می‌شد. مدت مطالعه به صورت ۶ هفته و هر هفته چهار بار به صورت یک روز در میان (تا حداکثر ۲۵ جلسه) بود. در هر جلسه ۲ سی‌سی از محلول ۱/۰٪ لازم بود. بنابراین محلول موردنیاز برای هر بیمار ۵۰ سی‌سی بود. برای آنکه مطالعه‌گر و بیمار از محتوی محلول بی‌خبر باشند، دارو و دارونما توسط شخص دیگری در شیشه‌های یکسان ریخته شده و کدبندی شده بود. تعداد بیماران در هر گروه مورد و شاهد ۳۰ نفر بود.

بیمار در بین ساعات ۱۱ صبح تا ۲ بعد از ظهر ۲۰۰۰ سی‌سی محلول را در ۲ لیتر آب حل کرده و دست و پا مبتلا را به مدت ۱۵ دقیقه در محلول فرو می‌برد. سپس اندام را پس از خشک شدن در معرض نور خورشید به مدت نیم‌ساعت قرار می‌داد. اینکار برای سه هفته و هر هفته چهار بار به صورت یک روز در میان ادامه یافت (۱۲ جلسه). در نوبت دوم هر بیمار ارزیابی مجدد شده و در صورت پاسخ به درمان عالی و خوب، بیماران به مدت سه هفته دیگر با همان روش به درمان ادامه دادند. این بیماران پس از شش

استفاده از آزمون ANOVA رابطه بین سن و پاسخ به درمان معنی دار نبود ($Pvalue=0.43$).

میزان عود بیماری در افراد تحت درمان با حمام متوکسالن در فواصل ۲، ۶ و ۱۲ ماه پس از درمان به ترتیب ۲۳٪، ۴۲/۳٪ و ۵۷/۷٪ بوده است. در گروهی که حمام متوکسالن دریافت نمودند، ۲۸ نفر آگزمای هیپرکراتوتیک و ۲ نفر آگزمای دیس هیدروتیک داشتند. جدول شماره ۲ میزان پاسخ به درمان با حمام متوکسالن در دو نوع آگزمای فوق را نشان می‌دهد. برای تعیین ارتباط پاسخ به درمان و نوع آگزمای آزمون Chi-Square انجام شد که بین پاسخ به درمان و نوع آگزمای رابطه معنی داری وجود ندارد ($Pvalue=0.7$).

هیپرپیگماتاسیون خفیف در ۱۰ نفر از بیماران درمان شده با حمام متوکسالن مشاهده گردید اما هیچ کدام از بیماران دچار واکنش‌های فتوتوکسیک نشدند.

بحث

پسورالن‌هایی که به صورت موضعی بکار رفته‌اند شامل 8-Methoxypsoralen (8-MOP)، Tri-Methyl-Psoralen (TMP) یا Trioxsalen می‌باشند. پسورالن موضعی با استفاده از سیستم حمل‌کننده متفاوتی مثل کرم یا لوسیون آب یا روغن امولسیفیه بکار می‌رود. سیستم حمل آبی ترجیح داده می‌شود زیرا حساسیت به نور و شانس افزایش پیگمان را کاهش می‌دهد (۳). رژیم‌های متفاوتی بدین منظور بکار رفته است.

۱ - روش Schempp و همکاران: در این روش محلول‌های الکلی ۱۵٪ از 8-MOP با افزودن آب به غلظت ۰/۰۰۰۱٪ (1 mg/L) رسانده شده و ۱۵ دقیقه پس از مصرف محلول، دست‌ها یا پاها را در معرض اشعه UVA قرار می‌دهند. بیماران چهار بار در هفته از این روش استفاده کرده و بعد از ۲۵ جلسه درمان قطع می‌شود (۴).

۲ - رژیم Coleman و همکاران: از 8-MOP با غلظت ۲/۵ mg/L به صورت حمام (Soak) استفاده می‌شود. ۵۰٪ از محلول 8-MOP با غلظت ۱٪ به ۲ لیتر آب

هفته ارزیابی مجدد شده و برای تعیین میزان عود در فواصل ۲، ۶ و ۱۲ ماه پیگیری شدند. در صورتی که پس از سه هفته اول درمان پاسخ درمانی ضعیف یا بد بود، درمان قطع شده، بیمار تحت درمان‌های رایج قرار گرفته و از مطالعه حذف می‌گردید.

در موقع مراجعه جهت ارزیابی بالینی شدت ضایعات سه متغیر در نظر گرفته شد:

- ۱ - وسعت گرفتاری کف دست و پا بصورت زیر ۵۰٪ سطح کف دست و پا و یا بالای ۵۰٪ سطح کف دست و پا؛
- ۲ - قرمزی بصورت خفیف، متوسط یا شدید؛
- ۳ - پوسته ریزی بصورت خفیف، متوسط یا شدید.

برای ارزیابی بالینی پاسخ به درمان طبقه‌بندی زیر بکار رفت: الف) پاسخ عالی: بهبودی کامل؛ ب) پاسخ خوب: کاهش سطح ضایعه اولیه به میزان بیشتر از ۵۰٪ سطح اولیه همراه با قرمزی و پوسته‌ریزی خفیف؛ ج) پاسخ ضعیف: کاهش سطح ضایعه اولیه به میزان کمتر از ۵۰٪ سطح اولیه همراه با قرمزی و پوسته‌ریزی متوسط؛ د) پاسخ بد: کاهش ضایعه اولیه به میزان کمتر از ۵۰٪ سطح اولیه همراه با قرمزی و پوسته‌ریزی شدید.

یافته‌ها

کمترین سن بیماران مراجعه‌کننده ۷ سال و بیشترین سن بیماران مراجعه‌کننده ۶۸ سال بود. بیشترین میزان مراجعه‌کننده در گروه دریافت‌کننده دارو در رده سنی ۲۰ تا ۲۹ سال و ۳۰ تا ۳۹ سال و در گروه دریافت‌کننده دارونما در رده سنی ۱۰ تا ۱۹ سال بود.

میزان پاسخ به درمان با حمام متوکسالن و حمام دارونما در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. با استفاده از آزمون Chi-Square بین پاسخ به درمان در دو گروه اختلاف معنی دار وجود دارد ($Pvalue=0$).

بیشترین میزان پاسخ خوب و عالی به درمان حمام متوکسالن در گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال و ۳۰ تا ۳۹ سال به میزان ۲۶/۹٪ و در درمان با دارونما در گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال و ۳۰ تا ۳۹ سال به میزان ۵۰٪ بود. بیشترین میزان پاسخ بد و ضعیف به درمان حمام متوکسالن و دارونما در گروه سنی ۱۰ تا ۱۹ سال به ترتیب ۵۰٪ و ۳۳/۷٪ بود. با

اضافه شده، بیماران دست و پای مبتلا را به مدت ۳۰ دقیقه در آن فرو کرده و سپس به حال خود می‌گذارند تا خشک شود. در مرحله بعد پوست مبتلا در معرض اشعه UVA دو تا سه بار در هفته قرار می‌گیرد (۵). عوارض ناشی از این درمان کم می‌باشد. استفاده از حمام متوکسالن باعث سیستم حمل یکنواختی شده و جذب سیستمیک بسیار کمتری صورت می‌گیرد (۶). مکانیسم اثر متوکسالن ناشناخته است. پسورالن با DNA ترکیب شده و بعد از تماس UVA فعال شده به صورت کووالانت به باز پیریمیدین متصل می‌شود. مطالعات نشان داده است که آسیب DNA میتوز را مهار می‌کند و تکثیر سلول‌های اپیدرمال را کاهشی می‌دهد. مهار تولید سیتوکین‌ها و اثرات تنظیم‌کنندگی ایمنی این روش ممکن است در اثر درمانی آن نقش داشته باشد. این روش تعداد T-helper را کاهش می‌دهد و ممکن است عمل ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را تغییر دهد (۶).

هدف کلی این مطالعه بررسی اثرات درمانی حمام متوکسالن در بیماران مبتلا به اگزمای کف دست و پا و مقایسه اثرات آن با دارونما بود. با توجه به نتایج بدست آمده ۸۶/۷٪ بیماران تحت درمان با حمام متوکسالن بهبود خوب و عالی و ۱۳/۳٪ بهبودی ضعیف داشتند. در بیماران تحت درمان با دارونما ۶/۷٪ بیماران پاسخ خوب و ۹۳/۳٪ پاسخ به درمان ضعیف و بد داشتند. این نتایج با مطالعات قبلی که پاسخ به درمان حمام متوکسالن را خوب یا عالی در ۸۶٪ تا ۹۳٪ بیماران مبتلا به اگزمای کف دست و پا گزارش کرده‌اند، مطابقت دارد (۴). با آزمون آماری Chi-Square مشخص گردید که بین پاسخ به درمان بیماران با حمام متوکسالن و دارونما تفاوت معنی‌داری وجود دارد ولی بین نوع اگزما و پاسخ به درمان رابطه

معنی‌داری وجود ندارد. در مطالعات قبلی پاسخ خوب و عالی به درمان در ۸۶٪ بیماران مبتلا به اگزمای دیس‌هیدروتیک و ۹۳٪ بیماران مبتلا به اگزمای هیپرکراتوتیک مشاهده گردید ولی اشاره‌ای به این که این تفاوت معنی‌دار بوده است نشده است (۴).

میزان عود پس از قطع درمان در افرادی که پاسخ به درمان خوب و عالی داشتند، در فواصل ۲، ۶ و ۱۲ ماه بررسی گردید که به ترتیب ۲۳٪، ۴۲/۳٪ و ۵۷/۷٪ بود. در مطالعات قبلی میزان عود در عرض ۶ ماه بعد از قطع درمان ۵۰٪ گزارش شده که با مطالعه ما مطابقت دارد. بیشترین میزان عود ۱۲ ماه بعد از قطع درمان بود. این موضوع نشان می‌دهد که این دارو علاج‌کننده قطعی بیماری نبوده و اثرات درمانی آن با افزایش فاصله زمانی از قطع دارو کاهش می‌یابد. با استفاده از آزمون ANOVA رابطه بین سن بیماران و جواب به درمان بررسی گردید که معنی‌دار نبود. در منابع اشاره‌ای به رابطه سن و پاسخ به درمان نشده است. در این مطالعه در ۱۰ نفر از بیماران درمان شده با متوکسالن هیپرپیگمانتاسیون خفیف مشاهده شد ولی واکنش فوتوتوکسیک در هیچ‌کدام از بیماران مشاهده نگردید.

بنابراین حمام متوکسالن روش مؤثری در درمان اگزمای کف دست و پا مقاوم به درمان‌های معمول می‌باشد. از آنجا که این روش درمانی آثار جانبی سیستمیک ندارد و عوارض موضعی خفیف می‌باشند، بیماران را می‌توان با اطمینان با این روش درمانی مداوا کرد. از آنجا که میزان عود پس از یکسال نسبتاً بالاست، باید تلاش نمود داروئی یافت که باعث علاج قطعی بیماری شود. از این روش درمانی می‌توان در درمان درماتوزهای دیگر کف دست و پا مثل پسوریازیس هم استفاده کرد.

جدول ۱ - میزان پاسخ به درمان با حمام متوکسالن و حمام دارونما

جمع	پاسخ بد	پاسخ ضعیف	پاسخ خوب	پاسخ عالی	پاسخ درمانی
					گروه درمانی
%۱۰۰	%۰	%۱۳/۳	%۷۰	%۱۶/۷	حمام متوکسالن
%۱۰۰	%۵۳/۳	%۲۰	%۶/۷	%۰	حمام دارونما

جدول ۲ - میزان پاسخ به درمان با حمام متوکسالن در دو نوع آگزمای هیپرکراتوتیک و ویس هیدروتیک

مجموع	پاسخ بد	پاسخ ضعیف	پاسخ خوب	پاسخ عالی	پاسخ به درمان
					نوع آگزما
۲۸	۰	۳	۲۱	۳	آگزمای هیپرکراتوتیک
۲	—	۱	—	۱	آگزمای ویس هیدروتیک
۳۰	۰	۴	۲۱	۵	جمع

منابع

- 1 - Burton JL, Hoilden CA. Eczema, lichenification and prurigo. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Textbook of dermatology. Oxford : Blackwell Science, 1998: 649-57.
- 2 - Mckenna KE. Hand and foot dermatitis. In: Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996: 188-94.
- 3 - British photodermatology group: Guidelines for PUVA. Br J Dermatol 1994; 130: 246-55.
- 4 - Schempp CM, Muller H, Czech W, Schopf E. Treatment of chronic palmoplantar eczema with local bath-PUVA therapy. J Am Acad Dermatol 1997; 36:733-37.
- 5 - Coleman WR, Lowe NJ, David M, Halder RM. Palmoplantar psoriasis: Experience with 8-methoxypsoralen soaks plus UVA. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 1078-82.
- 6 - Helm TN, Dijkstra JWE. Topical (bathwater) PUVA therapy. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 1035.