

ترکیب جدید تریامسینولون و ۵- فلوروراسیل و Pulsed-dye laser در درمان کلویید و اسکارهای هایپر تروفیک

دکتر علی اصیلیان^۱، دکتر افشین داروغه^۲، دکتر فضل اله شریعت^۳

چکیده

مقدمه: کلوییدها و اسکارهای هایپر تروفیک ناشی از رشد خوش خیم کلاژن پوستی هستند که به طور معمول مشکلات زیادی را از نظر جسمی، روانی و زیبایی موجب می شوند.

روش ها: در این کارآزمایی بالینی یک سویه کور ۱۲ هفته ای، ۶۹ بیمار به صورت تصادفی به ۳ گروه مطالعاتی تقسیم شدند. در گروه ۱، تریامسینولون استوناید (Triamcinolone acetone یا TAC) ۱۰ میلی گرم به صورت هفتگی به مدت ۸ هفته داخل زخم تزریق شد. در گروه ۲، TAC به همراه 5-FU (5-Fluorouracil) که ۰/۱ میلی لیتر از TAC (۴۰ میلی گرم در میلی لیتر) به ۰/۹ میلی لیتر از 5-FU (۵۰ میلی گرم در میلی لیتر) اضافه شد. این ترکیب به صورت هفتگی به مدت ۸ هفته تزریق شد. در گروه ۳، علاوه بر تزریق هفتگی (5-FU + TAC) به مدت ۸ هفته، زخمها در هفته های اول، چهارم و هشتم مطالعه تحت تابش لیزر PDL (Pulsed-dye laser) ۵۵۸ نانومتر با شدت ۵ تا ۷/۵ ژول بر میلی متر مربع قرار گرفتند. زخمها از نظر اریتم (قرمزی)، خارش، انعطاف پذیری، ارتفاع، طول و وسعت ضایعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: ۶۰ بیمار، مطالعه را به صورت کامل به پایان رساندند. در معاینات پیگیری هفته ی ۸ و ۱۲، همه ی گروهها بهبودی قابل قبول را در حد اندازه گیری ها نشان دادند، اما در مقایسه بین گروهها، بهبودی ضایعات در گروههای 5-FU + TAC و 5-FU + TAC + PDL از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). در پایان مطالعه، در گروه 5-FU + TAC + PDL میزان اریتم به وضوح کمتر بود و میزان خارش کاهش بیشتری داشت و هر دو از لحاظ آماری معنی دار بود. بهبودی خوب تا عالی (بهبودی $< 50\%$) توسط بیماران به ترتیب زیر گزارش شد: در گروه یک ۲۰ درصد، در گروه دو ۵۵ درصد و در گروه سه ۷۵ درصد که از این نظر تفاوت معنی داری وجود داشت. پاسخ خوب تا عالی در ۱۵ درصد افراد در گروه ۱، ۴۰ درصد در گروه ۲، ۷۰ درصد در گروه ۳ گزارش شد و تفاوت بین آنها از نظر آماری معنی دار بود. در گروه TAC، آتروفی و تلاژنکنازی در ۳۷ درصد از بیماران دیده شد.

نتیجه گیری: میزان اثربخشی 5-FU + TAC با 5-FU + TAC + PDL قابل مقایسه بود، اما ترکیب PDL + 5-FU + TAC بیشتر مورد پذیرش بیماران بود و نتایج بهتری را ایجاد کرد. اثر آن بر میزان شفافیت زخم امیدبخش بود. به نظر می رسد که ترکیب PDL + 5-FU + TAC بهترین رویکرد برای درمان کلویید و اسکارهای هایپر تروفیک باشد.

واژگان کلیدی: کلویید، تریامسینولون، فلوروراسیل، Pulsed-dye laser، اسکارهای هایپر تروفیک

مقدمه

روانی (نگرانی هایی از نظر زیبایی) را تجربه می کنند (۲).

گر چه اساس شکل گیری کلویید و اسکار هایپر تروفیک به طور کامل مشخص نشده است. فرض بر این است که این ضایعات در اثر افزایش تولید کلاژن توسط فیبروبلاستها در مقایسه با فیبروبلاستهای

کلوییدها و اسکارهای هایپر تروفیک حاصل تکثیر خوش خیم بیش از اندازه ی کلاژن های پوستی هستند (۱). بیماران مبتلا به این ضایعات پوستی اغلب اختلالات فیزیکی (دفرمیتی، محدودیت حرکت، درد و خارش) و

* این مقاله حاصل پایان نامه ی دوره ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استاد، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دستیار، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده ی پزشکی و مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ گروه پوست، مرکز تحقیقات پوست و سلول های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: sdlrc@mui.ac.ir

نویسنده ی مسؤول: دکتر فضل اله شریعت

شده است (۱۳-۱۲). با در نظر گرفتن این مطالب در مطالعه‌ی حاضر پاسخ بالینی کلویید و اسکارهای هایپرتروفیک به درمان از طریق تزریق داخل ضایعه‌ای TAC (Triamcinolone acetonide) به تنهایی، ترکیب TAC با 5-FU یا TAC + 5-FU + PDL مقایسه شد.

روش‌ها

این مطالعه یک ارزیابی بالینی تصادفی ۱۲ هفته‌ای یک سویه کور با دو بازوی موازی بود. پیش‌نویس مطالعه بر اساس راهنمای اظهارنامه‌ی Helsinki ۱۹۷۵ نوشته شد و توسط ریاست بخش پوست بیمارستان الزهرا (س) و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید شد.

۶۹ بیمار ۷۰-۵ ساله که به مرکز مشاوره‌ی پوست و لیزر درمانی اسپادانا (اصفهان، ایران) مراجعه کرده بودند، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. موافقت کتبی برای تمامی مراحل مطالعه فراهم آورده شد. برای همه‌ی بیماران CBC (Cell blood count) و آزمایشات بررسی عملکرد کبدی و کلیوی قبل از درمان به عنوان پایه و در پایان مطالعه انجام شد. بیمارانی که به تازگی و در حدود ۶ ماه گذشته تحت درمان بودند، بیماران باردار یا آن‌هایی که قصد بارداری در آینده‌ی نزدیک داشتند، زنان شیرده، بیماران با بیماری کلیوی مزمن یا آن‌ان که هر گونه تغییر غیر عادی در CBC یا تست‌های کبدی داشتند از این مطالعه کنار گذاشته شدند.

تنها یک ضایعه (ضایعات روی تنه یا در اندام فوقانی ارجح بودند) با طول حداقل ۱۰ میلی‌متر در هر بیمار درمان شد. بیماران به صورت تصادفی به ۳ گروه دسته‌بندی شدند. در گروه ۱ همه‌ی بیماران با تزریق ۱۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر TAC داخل ضایعه به صورت یک

طبیعی ایجاد می‌شوند (۳)، بنابراین سرکوب فعالیت غیر قابل مهار فیروبلاست‌ها در ضایعات کلویید و اسکارهای هایپروفیک ممکن است در رویکردهای درمانی به پاسخ غیر عادی ضایعات، ضروری باشد (۴). همچنین در کلویید و اسکار هایپرتروفیک افزایش بافت عروقی نیز روی می‌دهد (۵، ۲). TGF- β (Transforming growth factor-beta) در پاتوژنز کلوییدها نقش دارد (۶-۷). این مطلب نیز محتمل است که در تشکیل کلویید، ترکیب پاسخ غیر عادی فیروبلاست‌های اسکار پرولیفراتیو با TGF- β و سطوح بالای این سیتوکین از اهمیت بیشتری برخوردار باشد (۸). هیچ درمان جهانی پذیرفته شده‌ای وجود ندارد که منجر به درمان دائمی کلویید و ریشه‌کنی اسکار هایپرتروفیک شود، اما از روش‌های مختلف درمانی حمایت شده است. بیشتر این روش‌ها موفقیت‌های متنوع و ناپایدار در درمان دارند. یکی از استانداردهای درازمدت درمان کلویید و معمول‌ترین روش درمانی استفاده شده، تزریق داخل ضایعه‌ای استروئید است. کورتیکوستروئید، α_2 ماکروگلوبولین را مهار می‌کند حاصل آن مهار است. زمانی که این خط سیر مسدود شده است، کلاژناز به سختی انجام می‌شود و بنابراین شرایط تخریب کلاژن فراهم می‌شود (۱).

5-FU (5-Fluorouracil) یک آنالوگ پیریمیدین و آنتی‌متابولیکی است که در محیط‌های کشت بافتی به منظور جلوگیری از تکثیر فیروبلاست دیده شده است (۹-۱۰). همچنین این ماده یک اثر مهارکنندگی بر روی TGF- β در القای بیان ژن کلاژن نوع I در فیروبلاست‌های انسانی دارد (۱۱). اثر PDL (Pulsed-dye laser) به صورت تخریب انتخابی عروق کوچک در اسکار (۴) و مهار بیان TGF- β نیز شناخته

بار در هفته برای ۸ جلسه درمان شدند.

در گروه ۲ (5-FU + TAC)، ۰/۱ میلی‌لیتر از TAC ۴۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به ۰/۹ میلی‌لیتر 5-FU ۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر افزوده شد و این ترکیب به صورت هفتگی به مدت ۸ هفته تزریق شد.

در گروه ۳ (PDL + 5-FU + TAC) علاوه بر ۸ تزریق داخل زخمی هفتگی مشابه گروه ۲، ضایعات بیماران با PDL (Nlite system, Euphotonics Swasea, wales. UK) ۵۸۵ نانومتر نیز طی ۳ جلسه در هفته‌های اول، چهارم و هشتم تحت تابش قرار گرفتند. PDL با پالس دیوریشن ۲۵۰ میکروثانیه و تراکم انرژی ۵ تا ۷/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع با یک نقطه‌ی ۵ میلی‌متری و با یک گذر نقطه‌ها که ۱۰ تا ۲۰ درصد هم‌پوشانی داشتند بدون خنک کردن انجام شد.

تزریق محلول به جسم کلویید به وسیله‌ی سوزن به قطر ۳۰ و تا نمایان شدن بالینی یک رنگ پریدگی جزئی انجام شد. حداکثر حجم تزریق در هر سانتی‌متر مربع ۰/۵ میلی‌لیتر بود. مقدار دوز لازم بر اساس وسعت ضایعه تعدیل شد، اما از ۲ میلی‌لیتر در هر جلسه بیشتر نشد. تنها قسمت سخت کلویید به وسیله‌ی تزریقات متعدد با فواصل ۱ سانتی‌متر درمان شد. ارزیابی بر پایه‌ی رضایت بیماران، مشاهدات و اندازه‌گیری‌های یک مشاهده‌گر Blinded (یک دستیار پوست) و عکس‌های ثبت شده در ابتدا و در هفته‌های چهارم، هشتم و دوازدهم انجام شد. در هر ارزیابی، مشاهده‌گر، تصاویر را مقایسه کرد و طول، عرض، ارتفاع، میزان اریتم و انعطاف پذیری زخم را اندازه گرفت. همچنین مشاهده‌گر با بیماران مصاحبه کرد و پرسش‌هایی در ارتباط با علایم و عوارض جانبی پیش آمده در طول مطالعه را با آنان مطرح کرد.

طول، عرض و ارتفاع اسکارها در هر بیمار در شروع مطالعه علامت‌گذاری شد و نقشه‌ی آن با کاغذ (Translucent) برای اطمینان از پایداری محل زخم در معاینه‌ی اول رسم شد. از پرگار مدرج برای تعیین دقیق‌تر طول، عرض و ارتفاع ضایعات استفاده شد.

درصد مسطح‌شدگی زخم مشخص شد و به عنوان درصد کاهش ارتفاع بعد از درمان با ارتفاع پایه و اولیه مقایسه شد. (کاهش ارتفاع/ارتفاع پایه). همچنین درصدی مشابه برای کاهش طول و عرض تعریف شد. قرمزی ضایعه توسط مشاهده‌گر بر اساس یک مقیاس ۵ نمره‌ای درجه‌بندی شد. به عدم قرمزی نمره‌ی صفر، کمی قرمزی ۱، قرمزی متوسط ۲، قرمزی شدید ۳ و قرمزی خیلی شدید نمره‌ی ۴ تعلق گرفت. درصد روشنی ضایعه بر اساس مقایسه‌ی درصد کاهش قرمزی با قرمزی اولیه ضایعه تعریف شد.

انعطاف‌پذیری نیز به وسیله‌ی مشاهده‌گر و با یک مقیاس ۵ نمره‌ای (۰ = عدم سختی، ۱ = سختی کم، ۲ = سختی متوسط، ۳ = سختی زیاد و ۴ = سختی خیلی شدید) بررسی شد. درصد نرمی ضایعه بر اساس مقایسه‌ی درصد کاهش سختی با میزان سختی اولیه تعریف شد.

شدت خارش توسط بیماران بر اساس یک مقیاس ۵ نمره‌ای (۰ = عدم خارش، ۱ = خارش کم، ۲ = خارش متوسط، ۳ = خارش شدید و ۴ = خارش خیلی شدید) درجه‌بندی شد. درصد کاهش خارش بر اساس مقایسه‌ی درصد کاهش خارش با میزان خارش اولیه تعریف شد.

در هفته‌های چهارم، هشتم و دوازدهم مطالعه، میزان بهبودی کلی توسط خود بیماران بر اساس یک مقیاس ۵ نمره‌ای تعیین شد. در این مقیاس بهبودی

بین صفر تا ۲۵ درصد به عنوان عدم بهبودی و بهبودی ضعیف، ۲۶ تا ۵۰ درصد بهبودی متوسط، ۵۱ تا ۷۵ درصد بهبودی خوب و ۷۶ تا ۱۰۰ درصد بهبودی عالی درجه بندی شد.

در هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم مطالعه میزان بهبودی کلی توسط مشاهده گر نیز بر اساس مقایسه تصاویر استاندارد گرفته شده در فواصل زمانی ۴ هفته ای مانند ارزیابی شخصی بیماران طبقه بندی شد.

آنالیز آماری داده ها به وسیله نرم افزار SPSS نسخه ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. آزمون Paired-t در هر گروه تحت مطالعه برای مقایسه میانگین های هر ویزیت پیگیری با حالت پایه انجام شد. به منظور مقایسه ی بین ۳ گروه تحت مطالعه در حالت پایه و هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم از آنالیز One way ANOVA همراه با آزمون های post-hoc و χ^2 استفاده شد.

یافته ها

۶۰ نفر از ۶۹ بیمار که در این مطالعه ثبت نام شدند، دوره ی ۱۲ هفته ای درمان را کامل کردند. ۶۰ درصد بیماران زن بودند. سن متوسط بیماران و متوسط طول عمر ضایعه به ترتیب ۲۴/۷ سال و ۳۳/۹ ماه بود.

ضایعات در ۳۸/۵ درصد موارد در صورت و گردن، ۳۵ درصد در تنه، ۲۱/۷ درصد در اندام فوقانی و ۵ درصد در اندام تحتانی قرار داشتند. در ابتدا و پیش از شروع درمان هیچ تفاوت آماری معنی داری در سن، طول عمر ضایعه، طول، عرض، ارتفاع، قرمزی، خارش و انعطاف پذیری ضایعات در سه گروه مورد مطالعه وجود نداشت (جدول ۱).

در مقایسه با حالت پایه یک کاهش معنی دار آماری از

نظر طول، عرض و ارتفاع در هر ۳ گروه مطالعاتی در هفته های چهارم، هشتم و دوازدهم دیده شد ($P < ۰/۵$). تنها ۲ استثناء وجود داشت که هر دو در گروه TAC بودند و اولی کاهش ارتفاع در هفته ی چهارم و دومی کاهش طول در هفته ی هشتم بود. بر اساس مقایسه ی بین ۳ گروه در هفته ی چهارم و دوازدهم از نظر آماری درصد کاهش طول زخم در گروه های TAC + 5-FU + TAC و PDL + 5-FU + TAC بیشتر از گروه TAC بود. ($P < ۰/۵$)

درصد کاهش عرض ضایعه در گروه TAC + 5-FU در هفته چهارم از نظر آماری بیشتر از ۲ گروه دیگر بود ($P < ۰/۵$). در مقابل در هفته ۸ و ۱۲ مطالعه بالاترین درصد کاهش عرض ضایعه بیشتر در ۲ گروه TAC + 5-FU + TAC و PDL + 5-FU + TAC دیده شد که با گروه TAC مقایسه شد ($P \leq ۰/۰۰۱$). میانگین کمتر ارتفاع ضایعات در هفته ۸ و ۱۲ در گروه های TAC + 5-FU + TAC و PDL + 5-FU + TAC دیده شد ($P < ۰/۵$) (شکل ۱). درصدهای مسطح شدن ضایعه در هفته های ۴، ۸ و ۱۲ از نظر آماری در گروه های TAC + 5-FU + TAC و PDL + 5-FU + TAC در مقایسه با گروه TAC بالاتر بودند. در پایان مطالعه، ضایعات به طور متوسط به ترتیب ۵۰، ۷۷ و ۷۹ درصد در گروه ۱، ۲ و ۳ مسطح شد.

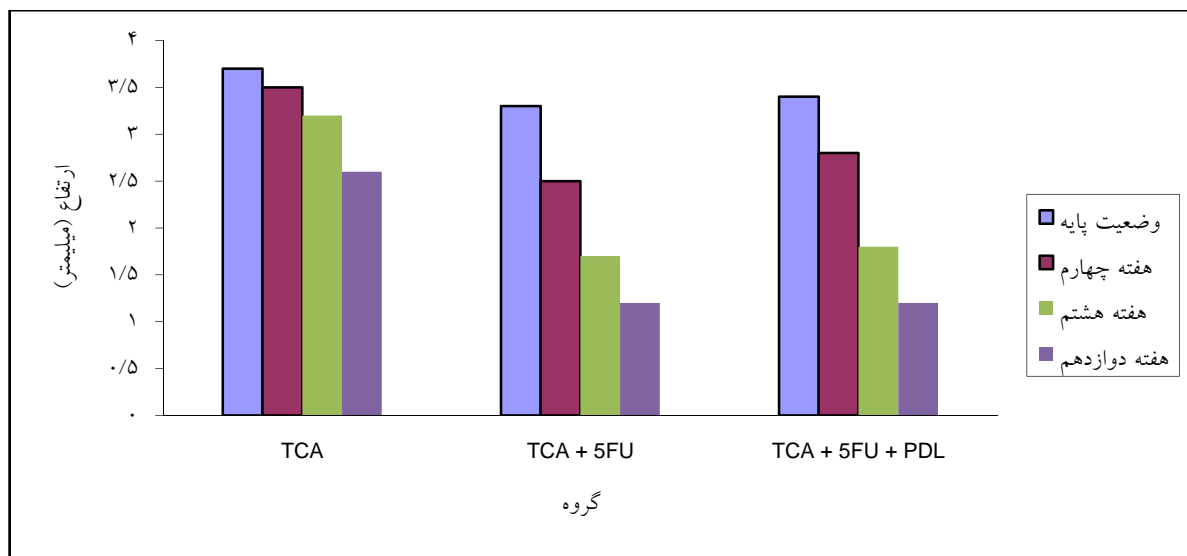
کاهش درجه ی قرمزی در همه ی گروه ها در طول معاینات پیگیری از نظر آماری معنی دار بود ($P < ۰/۵$). در مقایسه ی بین ۳ گروه در هفته ی هشتم، کاهش میزان قرمزی در گروه TAC به وضوح بیشتر از دو گروه دیگر بود. در پایان مطالعه این میزان در گروه PDL + 5-FU + TAC نسبت به ۲ گروه دیگر کمتر بود ($P < ۰/۵$) (شکل ۲).

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های دموگرافیک و مشخصات پایه بیماران تحت مطالعه

مقدار P	گروه ۳ (PDL + 5-FU + TAC)	گروه ۲ (TAC + 5-FU)	گروه ۱ (TAC)	متغیر
۰/۸۱۲	۹/۱۱ (۴۵/۵۵)	۸/۱۲ (۴۰/۶۰)	۷/۱۳ (۳۶/۶۶)	جنس (زن/مرد)*
۰/۸۱۶	۲۵/۵ ± ۱۳	۲۵/۳ ± ۱۱/۹	۲۳/۴ ± ۸	سن (سال)**
۰/۹۱۰	۱۱/۸ ± ۶	۱۲/۲ ± ۷/۳	۱۲/۸ ± ۷/۴	مدت (ماه)**
۰/۹۶۲	۳۳/۱ ± ۳۷/۶	۳۶/۶ ± ۵۰/۲۷	۳۴/۱ ± ۲۶/۷	طول (میلی‌متر)**
۰/۶۳۳	۱۰ ± ۶/۴	۱۲/۷ ± ۱۱/۸	۱۲/۷ ± ۱۱/۳	عرض (میلی‌متر)**
۰/۸۲۰	۳/۴ ± ۲/۸	۳/۳ ± ۱/۶	۳/۷ ± ۱/۹	ارتفاع ضایعه (میلی‌متر)**
۰/۵۷۴	۳/۲ ± ۱/۱	۳/۳ ± ۰/۷	۳ ± ۱	مقیاس اریتم**
۰/۳۸۶	۲/۸ ± ۰/۸	۲/۵ ± ۱	۲/۴ ± ۱	مقیاس انعطاف‌پذیری پوست**
۰/۸۳۸	۲/۶ ± ۱/۵	۲/۴ ± ۱/۸	۲/۸ ± ۱/۳	مقیاس خارش**

*: تعداد (درصد)

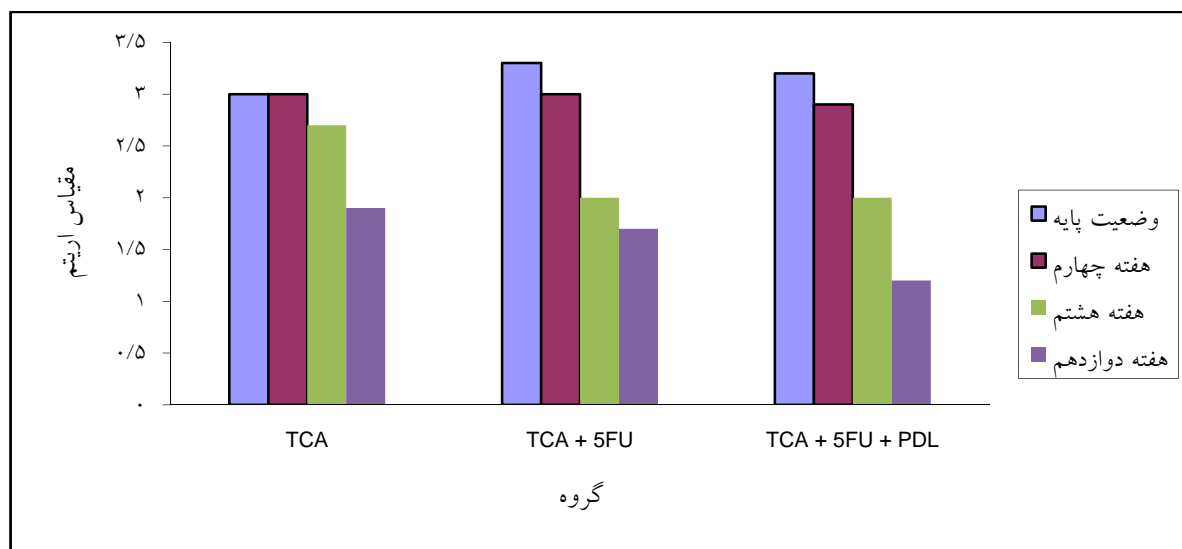
**: انحراف معیار ± میانگین



شکل ۱. میانگین ارتفاع ضایعات در طی ۱۲ هفته پیگیری بیماران در طول مطالعه

گروه‌ها، درجات انعطاف‌پذیری و درصد نرمی ضایعات به طرز معنی‌داری با هم تفاوت نداشتند. شدت خارش به طور قابل ملاحظه‌ای در همه‌ی گروه‌های مورد مطالعه و در همه‌ی معاینات پیگیری نسبت به حالت پایه کاهش یافت. در هفته‌ی دوازدهم کاهش آماری معنی‌داری در میزان خارش در گروه TAC در مقایسه با گروه PDL + 5-FU + TAC

درصد بیشتر روشن شدن رنگ ضایعه در هفته‌ی ۸ و ۱۲ در گروه TAC + 5-FU و TAC + 5-FU + PDL یافت شد که در مقایسه با گروه TAC معنی‌دار بودند ($P < 0/5$). در ضایعات مورد بررسی در مقایسه با حالت پایه در هر ۳ گروه نرمی قابل ملاحظه‌ای در هفته‌های ۸ و ۱۲ مشاهده شد ($P < 0/5$). اگر چه در مقایسه‌ی بین



شکل ۲. میزان کاهش مقیاس اریتم در طی ۱۲ هفته پیگیری بیماران در طول مطالعه

در طول مطالعه هیچ مسأله‌ی غیر عادی در داده‌های آزمایشگاهی دیده نشد. اغلب تزریق‌ها دردناک بودند. در گروه TAC، ۳۷ درصد بیماران درجاتی از آتروفی پوست و تلانژکتازی را گزارش کردند. در گروه TAC + 5-FU + PDL منطقه‌ی درمان شده با PDL دچار پورپورا شدند که بین ۷ تا ۱۰ روز به طول انجامید. در پایان مطالعه هیچ عارضه‌ی بافتی و تغییری در پیگمانتاسیون پوست در گروه‌های TAC + 5-FU یا TAC + 5-FU + PDL مشاهده نشد. همچنین زخم‌ها و خراشیدگی‌ها مشاهده نشد.

بحث

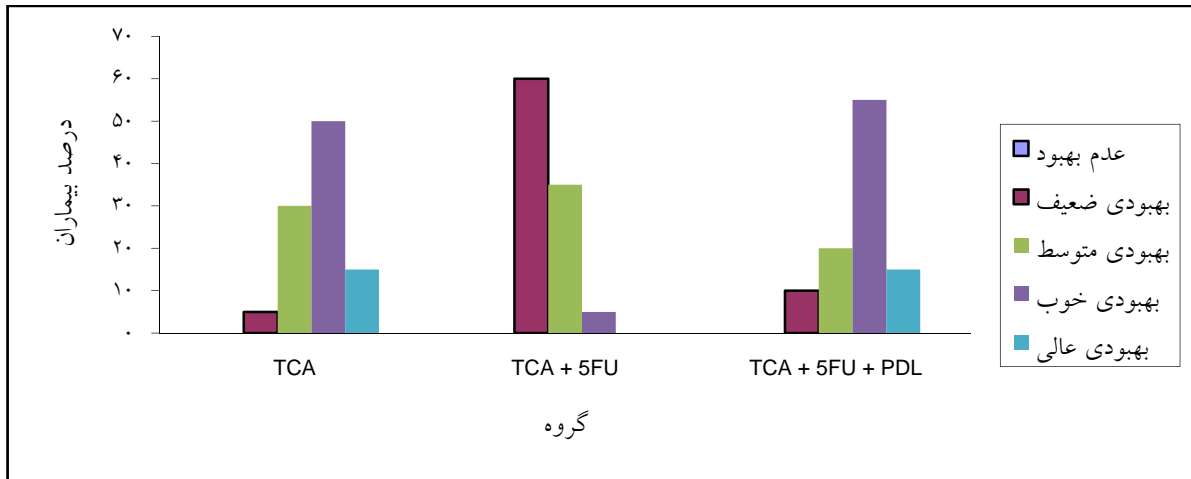
تأثیر تزریق کورتیکواستروئیدها در درمان کلوییدها و اسکارهای هایپرتروفیک تأیید شده است و متداول‌ترین کورتیکواستروئید مورد استفاده TAC است. دوز دارو و طول دوره‌ی درمان به صورت دلخواه از ۱۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر و با طول دوره‌ی درمان از ۴ تا ۶ هفته یا برای چندین ماه و یا تا زمان مسطح شدن اسکار متفاوت است.

وجود داشت. در معاینه‌ی هم‌زمان درصد کاهش خارش در گروه ۳ به وضوح بیشتر از گروه TAC بود ($P < 0.05$).

در پایان مطالعه ارزیابی شخصی بیماران در گروه TAC + 5-FU + PDL بیشترین و در گروه TAC کمترین مقدار بهبودی را نشان داد (شکل‌های ۳ و ۴). تفاوت‌های این ۲ گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

در معاینه‌ی هم‌زمان، بهبودی خوب تا عالی توسط ۲۰ درصد بیماران در گروه TAC، ۵۵ درصد در گروه TAC + 5-FU و ۷۵ درصد در گروه TAC + 5-FU + PDL گزارش گردید ($P < 0.05$).

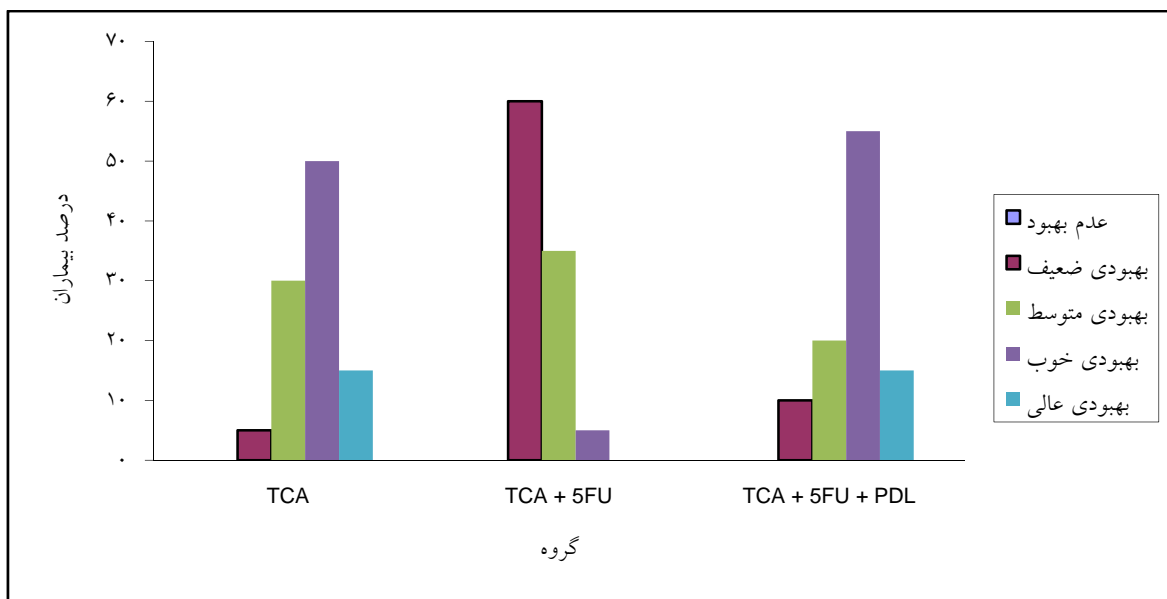
در آخرین معاینه بیشترین و کمترین بهبودی توسط مشاهده‌گر به ترتیب در گروه‌های TAC + 5-FU + PDL و TAC مشاهده شد (شکل ۵) ($P < 0.05$). در معاینه‌ی هم‌زمان پاسخ خوب تا عالی مشاهده‌گر به ترتیب در گروه TAC ۱۵ درصد، در گروه TAC + 5-FU ۴۰ درصد و در گروه TAC + 5-FU + PDL ۷۰ درصد بود که به صورت معنی‌داری متفاوت بود ($P < 0.05$).



شکل ۳. میزان رضایت‌مندی بیماران در پایان مطالعه



شکل ۴. اسکار سوختگی در یک بیمار تحت درمان در گروه TAC + 5-FU + PDL قبل و بعد از درمان



شکل ۵. ارزیابی فرد مشاهده‌گر در پایان مطالعه

اثر بخشی در کلوییدها و اسکارهای هایپرتروفیک لازم و ضروری است (۲۰).

ترکیب کورتیکواستروئید استفاده شده در TAC + 5-FU در غلظتی معادل ۴ میلی گرم در میلی لیتر از تریامسینولون نتیجه خواهد داد، که انتظار نمی رود در بهبود درمان بیماران مؤثر باشد، که بیشتر به منظور مهار پتانسیل القایی 5-FU برای التهاب استفاده شد (۲۱).

نتایج مطالعه‌ی ما در گروه TAC + 5-FU با آن چه که در مطالعات پیشین گزارش شد، قابل مقایسه است (۱۷، ۱۴). Reddy و Nanda گزارش کردند که ۸۰ درصد بیماران آن‌ها بیش از ۵۰ درصد بهبودی داشتند. از طرف دیگر میزان بهبودی کمتر در مطالعه‌ی ما، ممکن است به دلیل دوره‌ی پیگیری کوتاه باشد (۱۴).

در مقایسه با گروه TAC به نظر می‌رسد که ترکیب TAC + 5-FU مؤثرتر است و پاسخ سریع‌تر با عوارض جانبی کمتر را فراهم می‌آورد. نتایج ما هم ردیف مطالعه‌ی Apikian و Goodman بود. آن‌ها دریافتند که تزریق داخل ضایعه‌ای 5-FU ترکیب با دوز کم کورتیکواستروئید راه حل ممکن برای درمان اسکارهای کلوییدی با عوارض جانبی کمتر در مقایسه با تزریق تنهای کورتیکواستروئیدهای قوی داخل ضایعه است (۲۱). نتایج قابل مقایسه‌ی دیگری نیز به وسیله‌ی محققان دیگر گزارش شده است (۲۰-۱۹، ۴).

همان طور که Reddy و Nanda گفتند در پایان مطالعه‌ی ما نیز هیچ عارضه‌ی جانبی سیستمیک جدی در گروه‌های ۲ و ۳ وجود نداشت. کاربرد سیستمیک 5-FU می‌تواند کم خونی، لکوپنی و ترمبوسیتوپنی را سبب شود. اگر چه دوز تزریقی 5-FU در هر جلسه تزریق از ۹۰ میلی گرم تجاوز نکرد، اما استفاده از

اگر چه تزریق TAC داخل ضایعه اثر بخشی بالینی بین ۵۰ تا ۱۰۰ درصد را نشان داده است (۱۴)، اما نتیجه‌ی آن نامعلوم بوده است و با عوارض جانبی متعدد از جمله آتروفی، تلائذکتازی و تغییرات پیگمانتاسیون همراه بوده است که برای اکثر بیماران قابل پذیرش نیست (۱۶-۱۵).

در این مطالعه، هر چند همه‌ی شاخص‌ها در گروه TAC بهبود یافتند، ولی ارزیابی شخصی بیماران و ارزیابی مشاهده‌گر به ترتیب فقط ۲۰ درصد و ۱۵ درصد بودند. این ارتباط بین بهبودی‌های پایین ممکن است مربوط به طول مدت کوتاه پیگیری‌ها (۱۲ هفته) باشد. میزان عوارض جانبی در این گروه مشابه مطالعه‌ی Fitzpatrick و Manuskiatti بود که میزان عوارض جانبی آن ۴۰ درصد بود (۴). Fitzpatrick نخستین فردی بود که حاصل تجربه‌ی ۹ ساله‌ی خود را از بیش از ۵۰۰۰ تزریق بر روی بیش از ۱۰۰۰ بیمار گزارش کرد (۱۷). او دریافت که با ترکیب ۱ میلی گرم در میلی لیتر TAC با 5-FU (به وسیله‌ی اضافه کردن ۰/۱ میلی لیتر از TAC ۱۰ میلی گرم در میلی لیتر به ۰/۹ میلی لیتر از 5-FU ۵۰ میلی گرم در میلی لیتر) میزان اثر بخشی دارو بهبود می‌یابد و تزریق کمتر دردناک می‌شود.

بیماران به طور متوسط ۵ تا ۱۰ بار برای تزریق مراجعه کردند. سیر برگشت فیروبلاست‌ها وابسته به طول مدت مواجهه با دارو و دوز دارو است (۱۸). همچنین نشان داده شد که انتشار داخل ضایعه‌ای 5-FU در کلوییدها و اسکارهای هایپرتروفیک به صورت هفتگی یا دو هفته یک بار اثر بخش است (۱۹، ۱۷، ۴). تمامی نشریات علمی در ارتباط با نقش کورتیکواستروئیدها در درمان کلویید پیشنهاد می‌کنند که دوز ۱۰ تا ۴۰ میلی گرم در میلی لیتر TAC برای

زمانی ۸ هفته‌ای درمان شده بود تفاوت چندانی با نواحی شاهد نداشت (۲۶).

به تازگی مطالعه‌ی کنترلی دیگری با استفاده از PDL نشان داد که اگر چه خارش بیماران بهبود یافت اما کاهش قرمزی یا ضخامت اسکار نامشخص بود (۲۷).

این مشاهدات با داده‌های Chan و همکاران، که نشان دادند که اگر چه اکثر بیماران آثار بهبودی را گزارش کردند، اما ارزیابی عینی (Objective) تغییرات معنی‌دار قابل ملاحظه‌ای را نسبت به تغییرات لمس شده در نواحی شاهد نشان نداد سازگار است (۵).

Nouri و همکاران در درمان اسکارهای جراحی نقش PDL (10-mm spot size & a Fluence of 305 J/cm) را آزمودند. آن‌ها پیشنهاد کردند که محل اسکار می‌تواند بر پاسخ به درمان مؤثر باشد، به طوری که اسکارهای صورت، شانه و بازو نسبت به اسکارهای دیواره‌ی قدامی قفسه‌ی سینه پاسخ بهتری به درمان می‌دهند (۲۸).

Reiken و همکاران یک اثر مهاری در اسکار هایپرتروفیک موجود در موش‌ها را در ارتباط با کاربرد میزان جریان لیزر به تناسب Fluence از PDL b to 1 J/cm گزارش کردند (۲۲).

بر خلاف این، مطالعات بالینی گذشته تفاوت مشخصی را در نتیجه‌ی درمان با تغییرات کوچک در میزان جریان استفاده شده بر روی پاسخ به درمان با کاربرد PDL candela، در اسکارها (۶-75 J/cm) بیان نکردند (۲۳، ۲۵). به طور مشابه Manuskiatti و Fitzpatrick هیچ نشانه‌ی آماری معنی‌داری وابسته به Fluence در بهبودی بالینی کلویید و اسکارهای هایپرتروفیک پس از درمان با PDL را ذکر نکردند. هر چند که یک گرایش به سمت پاسخ‌دهی بهتر با کاربرد Fluence کمتر مشاهده شد (۴).

دوزهای بالاتر بدون عارضه‌ی جانبی هماتولوژیک گزارش شده است (۱۹، ۱۷).

اثربخشی PDL در درمان کلوییدها و اسکارهای هایپرتروفیک بحث برانگیز است. PDL به جهت اثر تخریبی انتخابی که بر بافت عروقی ریز اسکار دارد در نظر گرفته شده است (۲۲). Dierickx و همکاران از PDL ۵۸۵ نانومتر (6-735 J/cm, 5-mm spat size) برای درمان اسکارهای هایپرتروفیک با میانگین تعداد جلسات درمانی ۱/۸ جلسه برای درمان استفاده کردند و متوسط میزان بهبودی برابر با ۷۷ درصد توسط پزشکان معالج تشخیص داده شد (۲۳).

در برخی از بیماران که اسکارهای آن‌ها به تزریق TAC + 5-FU پاسخ دادند، PDL توسط Fitzpatrick به منظور حذف اریتم‌های باقی مانده به درمان اضافه شد (۱۷).

Alster و Williams ۱۶ بیمار را به روش استرنوتومی اسکار با کاربرد PDL درمان کردند و درجات قابل توجهی از بهبودی در رنگ و ضخامت پوست را مشاهده کردند (۲۴).

میانگین بهبودی برابر با ۸۱ درصد در اسکارهای واقع در نواحی به غیر از صورت بعد از ۱/۲ جلسه درمان با PDL توسط Goldman و Fitzpatrick گزارش شد (۲۵). چنین نتایج مثبتی توسط Manuskiatti و همکاران تایید شده است (۲). افزون بر این، آن‌ها درصد بالاتری از مسطح شدن اسکار را با بیش از ۲ بار درمان ثبت کردند. از سوی دیگر، Wittenberg و همکاران در مطالعه‌ای به منظور بررسی اثربخشی PDL ۵۸۵ نانومتر در درمان اسکارهای هایپرتروفیک، نشان دادند که بهبودی بالینی در بخش‌هایی از اسکار که با ۴ تابش PDL با فواصل

نتیجه باید گفته شود که این نخستین کارآزمایی بالینی تصادفی شده بود که ترکیب TAC + 5-FU + PDL را با TAC تنها و ترکیب TAC + 5-FU در درمان کلویید و اسکارهای هایپرتروفیک مقایسه کرد و از هر ۲ ارزیابی Subjective و Objective برای اندازه‌گیری میزان اثربخشی این شرایط استفاده شد.

اگر چه همه‌ی گروه‌های درمانی در مطالعه‌ی ما یک بهبودی قابل قبول نزدیک به اندازه‌گیری‌ها را نشان دادند، اما این مسأله در گروه PDL + 5-FU + TAC مشخص‌تر بود. همچنین این ترکیب برای بیماران بیشتر قابل پذیرش بود. اثرات آن بر روی کاهش خارش و روشن شدن ضایعات امیدوار کننده بود. به نظر می‌رسد که ترکیب TAC + 5-FU + PDL بهترین رویکرد درمانی به کلویید و اسکارهای هایپرتروفیک باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله نویسندگان از همکاران مرکز مشاوره‌ی پوست و لیزر درمانی اسپادانا برای همکاری در این تحقیق تشکر می‌نمایند. این پژوهش در سال تحصیلی ۱۳۸۵ با همکاری مرکز تحقیقاتی پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

نسخه‌ی انگلیسی این مقاله پیشتر در دوره‌ی ۳۲، شماره‌ی ۷ مجله‌ی Dermatologic surgery به چاپ رسیده است.

References

1. Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther* 2004; 17(2): 212-8.
2. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE, Goldman MP. Energy density and numbers of treatment affect response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars to the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(4): 557-65.
3. Tuan TL, Nichter LS. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol Med Today* 1998; 4(1): 19-24.
4. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars: comparison among intralesional corticosteroid, 5-

به تازگی در یک مقاله‌ی مروری پیشنهاد شد که Fluence استفاده شده در درمان اسکار هایپرتروفیک باید بین ۴/۵ تا ۷/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع و وابسته به اندازه‌ی خال تنظیم شود (5-10 mm with higher fluence) (۵).

با وجود این، نویسندگان، بیماران ما را با ۷/۵ ژول بر سانتی‌متر مربع و اندازه‌ی نقطه‌ی ۵ میلی‌متر برای ۳ جلسه درمان کردند و حدود ۷۰ تا ۷۵ درصد بیماران بیش از ۵۰ درصد بهبودی را نشان دادند. به نظر می‌رسد که تفاوت در نتایج می‌تواند به سبب چندین عامل باشد. برخی از آن‌ها شامل محل اسکار، مدت، تنظیمات مختلف لیزر، نوع پوست، مدت زمان دوره‌ی پیگیری و ارزیابی Subjective و Objective است.

دوره‌ی پیگیری ما فقط ۱۲ هفته بود. همان طور که Fitzpatrick و Manuskiatti اشاره کردند بهبودی مداوم، ۱۰ تا ۱۲ هفته پس از پایان مطالعه ادامه یافت (۴). شاید درمان‌های متعدد و مداوم با لیزر و مدت زمان پیگیری طولانی‌تر برای دستیابی به پاسخ‌های بالینی بهتر ضروری باشد.

با مقایسه‌ی گروه‌های TAC + 5-FU و TAC ترکیب TAC + 5-FU + PDL مؤثرتر بود و پاسخ سریع‌تری را با عوارض جانبی کمتر ایجاد کرد. این نتایج در دوره‌ی درمانی کوتاه مدت اشاره به این مطلب دارد که این ترکیب ممکن است یک اثر هم‌افزایی بر روی کلویید و اسکارهای هایپرتروفیک داشته باشد. در

- fluorouracil, and 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser treatments. *Arch Dermatol* 2002; 138(9): 1149-55.
5. Chan HH, Wong DS, Ho WS, Lam LK, Wei W. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in Chinese persons. *Dermatol Surg* 2004; 30(7): 987-94.
 6. Lee TY, Chin GS, Kim WJ, Chau D, Gittes GK, Longaker MT. Expression of transforming growth factor beta 1, 2, and 3 proteins in keloids. *Ann Plast Surg* 1999; 43(2): 179-84.
 7. Polo M, Smith PD, Kim YJ, Wang X, Ko F, Robson MC. Effect of TGF-beta2 on proliferative scar fibroblast cell kinetics. *Ann Plast Surg* 1999; 43(2): 185-90.
 8. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A, Stefanaki K, Argyrakos T, Petridis A, et al. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3 Pt 1): 474-9.
 9. Ghoshal K, Jacob ST. An alternative molecular mechanism of action of 5-fluorouracil, a potent anticancer drug. *Biochem Pharmacol* 1997; 53(11): 1569-75.
 10. Blumenkranz MS, Claflin A, Hajek AS. Selection of therapeutic agents for intraocular proliferative disease. Cell culture evaluation. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4): 598-604.
 11. Wendling J, Marchand A, Mauviel A, Verrecchia F. 5-fluorouracil blocks transforming growth factor-beta-induced alpha 2 type I collagen gene (COL1A2) expression in human fibroblasts via c-Jun NH2-terminal kinase/activator protein-1 activation. *Mol Pharmacol* 2003; 64(3): 707-13.
 12. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, Wang FS, Huang HC, Lin CZ, et al. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36(1): 38-42.
 13. Kuo YR, Jeng SF, Wang FS, Chen TH, Huang HC, Chang PR, et al. Flashlamp pulsed dye laser (PDL) suppression of keloid proliferation through down-regulation of TGF-beta1 expression and extracellular matrix expression. *Lasers Surg Med* 2004; 34(2): 104-8.
 14. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg* 2004; 30(1): 54-6.
 15. Ketchum LD, Cohen IK, Masters FW. Hypertrophic scars and keloids. A collective review. *Plast Reconstr Surg* 1974; 53(2): 140-54.
 16. Friedman SJ, Butler DF, Pittelkow MR. Perilesional linear atrophy and hypopigmentation after intralesional corticosteroid therapy. Report of two cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19(3): 537-41.
 17. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg* 1999; 25(3): 224-32.
 18. Uppal RS, Khan U, Kakar S, Talas G, Chapman P, McGrouther AD. The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108(5): 1218-24.
 19. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002; 204(2): 130-2.
 20. Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(2 Suppl Understanding): S63-S97.
 21. Apikian M, Goodman G. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Australas J Dermatol* 2004; 45(2): 140-3.
 22. Reiken SR, Wolfort SF, Berthiaume F, Compton C, Tompkins RG, Yarmush ML. Control of hypertrophic scar growth using selective photothermolysis. *Lasers Surg Med* 1997; 21(1): 7-12.
 23. Dierickx C, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95(1): 84-90.
 24. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet* 1995; 345(8959): 1198-200.
 25. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg* 1995; 21(8): 685-7.
 26. Wittenberg GP, Fabian BG, Bogomilsky JL, Schultz LR, Rudner EJ, Chaffins ML, et al. Prospective, single-blind, randomized, controlled study to assess the efficacy of the 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser and silicone gel sheeting in hypertrophic scar treatment. *Arch Dermatol* 1999; 135(9): 1049-55.
 27. Allison KP, Kiernan MN, Waters RA, Clement RM. Pulsed dye laser treatment of burn scars. Alleviation or irritation? *Burns* 2003; 29(3): 207-13.
 28. Nouri K, Jimenez GP, Harrison-Balestra C, Elgart GW. 585-nm pulsed dye laser in the treatment of surgical scars starting on the suture removal day. *Dermatol Surg* 2003; 29(1): 65-73.

New Combination of Triamcinolone, 5-Fluorouracil, and Pulsed-Dye Laser for the Treatment of Keloid and Hypertrophic Scars

Ali Asilian MD¹, Afshin Darougheh MD², Fazlolah Shariat MD³

Abstract

Background: Keloids and hypertrophic scars are benign growths of dermal collagen that usually cause major physical, psychological and cosmetic problems.

Methods: In this 12-week single-blinded clinical trial, 69 patients were randomly assigned into three study groups. In Group 1, intralesional triamcinolone acetonide (TAC, 10 mg/mL) was injected at one-week intervals for a total of 8 weeks. In Group 2, 0.1 mL of 40 mg/mL TAC was added to 0.9 mL of 5-Fluorouracil (5FU, 50mg/mL). This combination was injected weekly for 8 weeks. In Group 3, in addition to weekly TAC and 5FU injections for 8 weeks, lesions were irradiated by 585-nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser (PDL, 5–7.5 J/cm²) at the 1st, 4th, and 8th weeks. Lesions were assessed for erythema, pruritus, pliability, height, length and width.

Findings: Sixty patients completed the study. At the 8- and 12-week follow-up visits, all groups showed improvements in nearly all of the outcome measures; but in comparison between groups, the improvements were statistically more significant in the TAC-5FU and TAC-5FU-PDL groups ($P < 0.05$ for all outcome measures). At the end of the study, the erythema score was significantly lower, and itch reduction was statistically higher in the TAC-5FU-PDL group ($P = 0.05$ for both). The percent of the patients who reported good to excellent improvements (50% improvement) were as follows: 20% in Group 1, 55% in Group 2, and 75% in Group 3 ($P = 0.05$). Good to excellent responses in each group that were reported by a blinded observer were as follows: 15% in Group 1, 40% in Group 2, and 70% in Group 3 ($P = 0.05$). Atrophy and telangiectasia were seen in 37% of patients in TAC group.

Conclusion: Overall efficacy of TAC-5FU was comparable with TAC-5FU-PDL; but the TAC-5FU-PDL combination was better tolerated by the patients and produced better results. Its reducing effect on the erythema of the lesions was also promising. The TAC-5FU-PDL combination seems to be the best approach for treatment of keloid and hypertrophic scars.

Keywords: Keloid, Hypertrophic scars, Triamcinolone, 5-Fluorouracil, Pulsed-dye laser

* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Professor, Skin Diseases and Cutaneous Leishmaniasis Research Center And Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Resident, Skin Diseases and Cutaneous Leishmaniasis Research Center And Department of Dermatology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Department of Dermatology, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Fazlolah Shariati MD, Email: sdrc@mui.ac.ir