

مقایسه اثربخشی کرایوترابی و ژل آکنالن ۰/۱ درصد با کرایوترابی و پلاسیبو در درمان آکتینیک کراتوز

حمیده عظیمی: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: Hamide_azimi@yahoo.com

فریده گلروشان: گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
مهناز جابریان: دانشکده پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
شهلا تلقینی: گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۰/۱/۱۴ پذیرش: ۹۰/۵/۱۹

چکیده

زمینه و اهداف: آکتینیک کراتوزها ضایعاتی پیش بدخیم ناشی از اشعه ماوراء بنفش هستند که ریسک تبدیل به SCC را دارند. لذا تشخیص و درمان زود هنگام آنها اهمیت بسزایی دارد. در حال حاضر کرایوترابی شایع ترین روش درمانی می باشد، با این حال روش های تخریبی فقط روی ضایعات کلینیکی اثر کرده و در درمان ضایعات ساب کلینیکی کاربرد ندارند. از این رو بنظر می رسد ترکیب آن با درمانهای دارویی موضعی روش مناسب تری باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثربخشی کرایوترابی و ژل آکنالن ۰/۱٪ (یک رتینوئید موضعی) در مقایسه با کرایوترابی و دارونما در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوپه کور انجام گرفت که در آن ۱۱۲ بیمار با تشخیص بالینی حداقل ۵ ضایعه آکتینیک کراتوز در صورت یا اسکالپ وارد مطالعه گردیدند. بیماران بطور تصادفی وارد یکی از دو گروه درمانی کرایوترابی و آکنالن ۰/۱٪ یا کرایوترابی و دارونما به مدت ۱۰۰ روز شدند. تعداد ضایعات در روزهای صفر، ۴۰، ۷۰ و ۱۰۰ بررسی گردید.

یافته ها: یکصد بیمار با متوسط تعداد $3/66 \pm 7/54$ ضایعه برای گروه آکنالن ۰/۱٪ و $3/60 \pm 7/20$ برای گروه پلاسیبو در روز صفر، مطالعه را به پایان رساندند. در گروه آکنالن ۰/۱٪ متوسط تعداد ضایعه به $2/71 \pm 3/44$ (متوسط درصد کاهش: $3/8 \pm 54/79$ ٪) در روز ۱۰۰ و در گروه پلاسیبو به $2/97 \pm 3/68$ (متوسط درصد کاهش: $4/5 \pm 48/60$ ٪) کاهش یافت. این تغییرات از لحاظ آماری معنی دار نبودند ($P=0/62$). میزان عوارض جانبی بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: کرایوترابی و ژل آکنالن ۰/۱٪ در طی مدت ۱۰۰ روز نمی تواند بیشتر از کرایوترابی تنها در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز کمک کننده باشد.

کلید واژه ها: آکتینیک کراتوز، کرایوترابی، ژل آکنالن (آداپالن) ۰/۱٪.

مقدمه

آکتینیک کراتوزها، ضایعات ناشی از اثرات تجمعی اشعه ماوراء بنفش هستند که بصورت ماکول، پاپول یا پلاکهای کراتوتیک و زبر در مناطق در معرض آفتاب پوست شامل سر و گردن و اندام فوقانی (پشت دستها و ساعد) بروز می کنند (۱-۲).

در کل برای این ضایعات شیوعی معادل ۱۱-۲۵ درصد گزارش شده است. آکتینیک کراتوزها ضایعاتی پیش بدخیم بوده و ریسک تبدیل به SCC را دارند که این ریسک بطور متوسط در افراد با ایمنی نرمال حدود ۱۰ درصد (۱۶-۶ درصد) تخمین زده

شده است (۱). بنابراین تشخیص و درمان زودهنگام تمام ضایعات آکتینیک کراتوز اهمیت بسزایی دارد (۴). امروزه دو روش درمانی برای ضایعات آکتینیک کراتوز مطرح می باشد: یکی، روشهای تخریبی محدود به خود ضایعات است (lesion-directed) از جمله کرایوترابی، لیزر و کوتر که این روشها همگی فقط روی ضایعات بالینی اثر کرده و در درمان ضایعات ساب کلینیکی و پوست آسیب دیده از نور کاربرد ندارند.

افراد باردار، دارای سابقه حساسیت قبلی به دارو یا روش مورد استفاده، دریافت کنندگان روشهای درمانی تخریبی یا دارویی برای ضایعات طی ماه گذشته و ایزوتره‌تینوئین طی دو ماه گذشته کنار گذاشته می‌شدند.

داده‌های مربوط به هر یک از بیماران در پنج مرحله جمع‌آوری و در چک لیست تهیه شده درج گردید. در مرحله اول پس از آنکه بر اساس معاینه بالینی، تشخیص ضایعات آکتینیک کراتوز برای بیمار مسجل گردید، اطلاعات مربوط به اولین مراجعه در چک لیست ثبت شد.

در صورت قطعی نبودن تشخیص بالینی بیوپسی پوستی جهت مسجل شدن تشخیص انجام گردید. در این مطالعه بیماران از لحاظ سن، جنس، محل و تعداد ضایعات تطبیق داده شده (match) بودند.

ورود بیماران به یکی از گروههای درمانی بطور تصادفی و با استفاده از مراجعه به سایت www.randomizer.org انجام شد. ژل آکنالین (با نام ژنریک آداپالن) و دارونما (بصورت ژل حامل) از نظر ظاهری و رنگ در تیوپهای دارویی ۳۰ گرمی مشابه هم بودند که از این نظر هم بیماران و هم ارزیابی کننده (درماتولوژیست معالج) به نوع داروهای مصرفی کورسازی شده (blind) بودند.

در روز صفر مطالعه، برای تمام بیماران کرایوتراپی بصورت یکبار اسپری کردن نیتروژن مایع روی هر ضایعه بطوریکه یک حلقه ۲ میلی متری انجماد در اطراف ضایعه تشکیل شود انجام شد.

سپس بیماران ۱۰ روز پس از کرایوتراپی (روز ۱۰ مطالعه) پس از مراجعه و معاینه مجدد از نظر بررسی عوارض احتمالی با اختصاص کدی بطور تصادفی وارد یکی از دو گروه درمانی شده و تیوپ دارویی حاوی آکنالین یا پلاسبو بصورت ماهانه با مراجعه بیمار (تا پایان درمان یعنی سه ماه) تحویل بیمار می‌گردید.

در هر گروه استفاده دارو توسط خود بیمار بصورت دو بار در روز در کل منطقه دارای ضایعه تا پایان روز ۱۰۰ مطالعه (کل دوره مصرف دارو = ۹۰ روز) بود.

در هر گروه بیمار در روزهای ۰، ۴۰، ۷۰ و ۱۰۰ مطالعه، تحت معاینه توسط درماتولوژیست معالج قرار گرفته و نتایج شامل تعداد ضایعات موجود در چک لیست وی ثبت می‌گردید. فوتوگرافی دیجیتال سریال در صورت رضایت بیمار در روزهای ۰، ۷۰ و ۱۰۰ انجام شد. در این مطالعه پیامد اولیه (out come) بصورت تغییر در تعداد ضایعات بیان می‌شود:

بهبود: کاهش ≤ 75 درصد در تعداد ضایعات

بهبود نسبی: کاهش ۷۵-۳۰ درصد در تعداد ضایعات

عدم پاسخ: عدم کاهش و یا کاهش ≥ 30 درصد در تعداد ضایعات
بتر شدن: افزایش تعداد ضایعات.

ایجاد عوارض درمان در هر گروه از طریق معاینه بالینی و نیز با پرسش از بیمار در چک لیست وی ثبت می‌شد.

روش دیگر، روشهای درمان دارویی موضعی از جمله رتینوئیدها، ۵ فلورونوراسیل و ژل دیکلوفناک هستند که می‌توان آنها را در کل منطقه دارای ضایعه بکار برد (field-directed). مزیت روشهای دارویی این است که علاوه بر درمان خود ضایعات بالینی، موجب بهبودی ضایعات ساب کلینیکی و غیر قابل مشاهده نیز می‌شوند (۵، ۱۳).

این روشها تهاجمی نبوده و اغلب قابل استعمال توسط خود بیمار می‌باشند، ریسک حساسیت (irritation)، درد، عفونت و اسکار در آنها اندک است (۶-۱۵) کرایوتراپی شایع ترین روش تخریبی در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز بوده (۲، ۷) و روشی ساده و کم هزینه می‌باشد (۹-۸).

میزان بهبودی ضایعات با کرایوتراپی بین ۷۵-۹۸ درصد ذکر شده است. با این حال مثل سایر روشهای محدود به ضایعه باعث بهبودی ضایعات ساب کلینیکی نمی‌شود (۱).

علاوه بر این نتیجه درمانی دراز مدت آن در آکتینیک کراتوز چندان مشخص نیست بطوریکه در برخی از مطالعات میزان پاسخ درمانی اولیه و نیز بهبودی پایدار در درمان با کرایوتراپی بطور قابل توجهی پایین تر از روشهای دارویی بوده است (۱۱-۱۰).

در گروهی از مطالعات رتینوئیدهای موضعی در بهبودی تظاهرات کلینیکی پوستهای آسیب دیده از نور از جمله آکتینیک کراتوز موثر بوده‌اند (۱۳-۱۲).

ژل آداپالن یک رتینوئید سنتتیک است که روی دسکوآماسیون غیرطبیعی و تمایز سلولی تأثیر دارد (۱۴، ۱۲) و در مطالعه‌ای ژل ۰/۱ درصد و ۰/۳ درصد آن باعث بهبودی معنی‌دار ضایعات آکتینیک کراتوز بوده است.

با این حال مطالعات اندکی در زمینه اثربخشی آن انجام شده و نیز نتایج چند مطالعه مختلف در مورد اثرات رتینوئیدها در درمان آکتینیک کراتوز باهم تناقض دارند (۱۳-۱۲، ۱۵).

لذا با توجه به شیوع نسبتاً بالای آکتینیک کراتوز، اهمیت درمان آن و اینکه در حال حاضر ژل آداپالن ۰/۱ درصد در داخل کشور تولید شده (با نام تجاری آکنالین) و از هزینه مناسبی برخوردار می‌باشد و نیز با توجه به اینکه تاکنون هیچ مطالعه‌ای در زمینه بررسی تأثیر آن در افزایش میزان اثربخشی کرایوتراپی انجام نشده است، این مطالعه جهت بررسی این موضوع با هدف جایگزین کردن درمان صرفاً تخریبی کرایوتراپی تنها با درمان ترکیبی کرایوتراپی و آداپالن انجام گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور از دیماه ۱۳۸۸ تا اسفند ماه ۱۳۸۹ انجام گرفت که در آن بیماران مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان سینا با تشخیص بالینی حداقل ۵ ضایعه آکتینیک کراتوز در صورت یا اسکالپ پس از تکمیل فرم رضایت نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند.

رسید. میانگین تعداد ضایعات در گروه تحت درمان با دارونما از $۳/۶۰ \pm ۷/۲۰$ در روز صفر به $۲/۲۲ \pm ۴/۴۶$ در روز ۴۰، $۲/۷۸ \pm ۳/۹۸$ در روز ۷۰ و $۲/۹۷ \pm ۳/۶۸$ در روز ۱۰۰ (پایان مطالعه) رسید. بررسی نتایج آزمون طرح اندازه گیری‌های مکرر (Repeated Measure ANOVA) نشان داد که تغییرات میانگین تعداد ضایعات آکتینیک کراتوز در دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=۰/۶۲$) (نمودار ۲).

متوسط درصد کاهش تعداد ضایعات در گروه درمانی آکنالان $۳/۸ \pm ۵۴/۷۹\%$ و در گروه درمانی دارونما $۴/۵ \pm ۴۸/۶۰\%$ بود که تفاوت درصد کاهش در این دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=۰/۳۰$).

از نظر میزان بهبودی بالای ۷۵ درصد، آکنالان در ۱۱ (۲۲ درصد) مورد و دارونما در ۹ (۱۸ درصد) مورد منجر به بهبودی گردیدند که تفاوت در دو گروه درمانی از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=۰/۸۱$) (نمودار ۳).

از ۵۰ بیمار گروه درمانی آکنالان که کارآزمایی را به پایان رساندند در ۱ (۲ درصد) مورد افزایش تعداد ضایعات (بدتر شدن بیماری) دیده شد که این مورد در گروه درمانی دارونما ۳ (۶ درصد) مورد بود که تفاوت در دو گروه از این لحاظ معنی‌دار نمی‌باشد ($P=۰/۶۱$).

از نظر میزان عوارض جانبی مشاهده شده ۹ (۱۸ درصد) نفر در گروه تحت درمان با آکنالان و ۶ (۱۲ درصد) نفر در گروه تحت درمان با دارونما دارای حداقل یک عارضه بودند که شایع‌ترین عارضه جانبی خارش بود. در گروه آکنالان ۲ (۴ درصد) مورد هیپوپیگمانتاسیون، ۴ (۸ درصد) مورد خارش خفیف تا متوسط و ۳ (۶ درصد) مورد تحریک پوستی بصورت سوزش و اریتم خفیف مشاهده گردید. در گروه دارونما ۳ (۶ درصد) مورد هیپوپیگمانتاسیون و ۲ (۴ درصد) مورد خارش خفیف مشاهده گردید. مقایسه میزان عوارض جانبی مشاهده شده در دو گروه نشان داد که اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=۰/۵۷$). علاوه بر این هیچ موردی از عوارض ایجاد شده منجر به خروج از مطالعه نگردید.

پیامد ثانویه در این مطالعه به صورت عدم بروز ضایعات جدید بیان می‌شود.

داده‌های بدست آمده از مطالعه بوسیله روش‌های آماری توصیفی (فراوانی، درصد و میانگین \pm انحراف معیار)، آزمون مقایسه تفاوت دو میانگین، آزمون رابطه مجذور کای و آزمون طرح اندازه گیری‌های مکرر (Repeated Measure ANOVA) و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نرمال بودن توزیع داده‌ها بوسیله آزمون کلموگروف-اسمیرنوف مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح معنی‌داری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

طی این کارآزمایی تعداد ۱۱۲ نفر بیمار وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۱۰۰ نفر (۵۰ نفر در گروه آکنالان و ۵۰ نفر در گروه دارونما) کارآزمایی را به پایان رساندند. از ۱۲ بیماری (۱۰ درصد) که کارآزمایی را به پایان نرساندند ۵ نفر از گروه آکنالان و ۶ نفر از گروه دارونما بدلیل عدم مراجعه و ۱ نفر از گروه دارونما بدلیل بدتر شدن ضایعات و در نتیجه نیازمند به شروع درمان تهاجمی‌تر بودند (نمودار ۱).

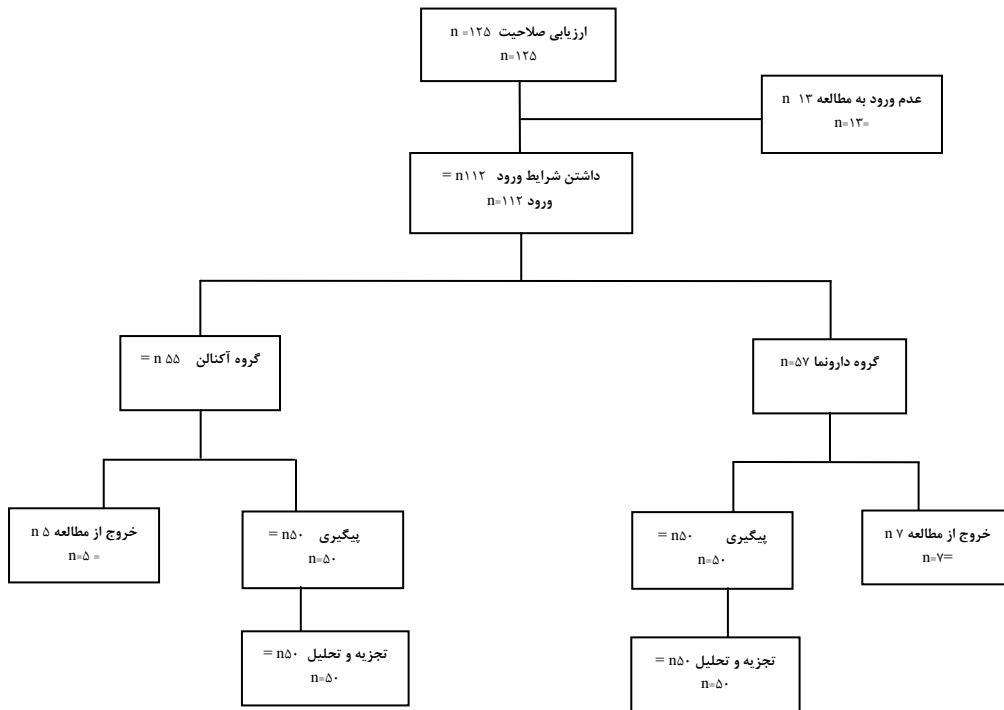
محدوده سنی افراد از ۴۶ تا ۸۶ سال با میانگین $۶۷/۱۶ \pm ۱۰/۷۸$ برای گروه آکنالان و $۶۸/۸۶ \pm ۹/۶۹$ سال برای گروه دارونما بود ($P=۰/۴۰$). از لحاظ جنسیتی اکثر بیماران مرد بودند، بطوریکه در گروه آکنالان از مجموع ۵۰ بیمار، ۴۵ نفر مرد (۹۰ درصد) و ۵ نفر زن (۱۰ درصد) و در گروه دارونما از مجموع ۵۰ بیمار، ۴۳ نفر مرد (۸۶ درصد) و ۷ نفر زن (۱۴ درصد) بودند ($P=۰/۷۶$).

در شروع کارآزمایی بیماران دو گروه از نظر سنی، جنسی، تعداد ضایعات و محل ضایعات متعادل بودند (جدول ۱).

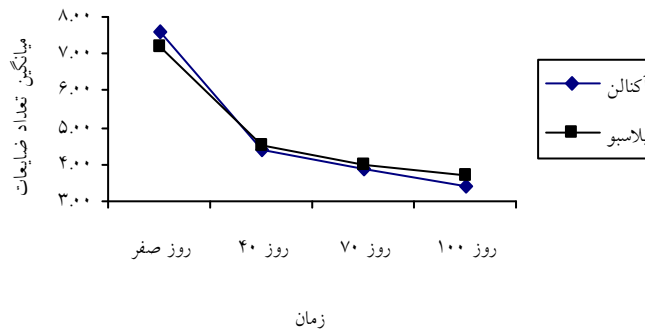
در این مطالعه میانگین تعداد ضایعات در هر گروه در روزهای صفر، ۴۰، ۷۰ و ۱۰۰ و همچنین میزان کاهش تعداد ضایعات از روز صفر تا روز ۱۰۰ بین دو گروه درمانی با یکدیگر مقایسه گردید. میانگین تعداد ضایعات در گروه تحت درمان با آکنالان از $۳/۶۶ \pm ۷/۵۴$ در روز صفر به $۲/۵۳ \pm ۴/۳۸$ در روز ۴۰، $۲/۵۴ \pm ۳/۸۸$ در روز ۷۰ و $۲/۷۱ \pm ۳/۴۴$ در روز ۱۰۰ (پایان مطالعه)

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و تعداد ضایعات آکتینیک کراتوز در دو گروه درمانی در شروع کارآزمایی

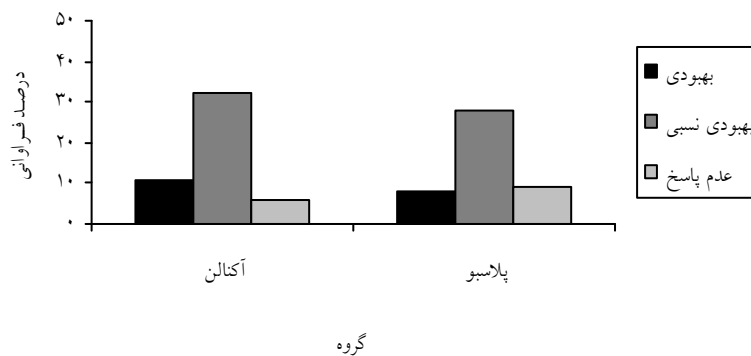
گروه کرایوتراپی و دارونما	گروه کرایوتراپی و آکنالان	
۷/۴۳	۵/۴۵	جنسیت (مرد/زن)
$۶۸/۸۶ \pm ۹/۶۹$	$۶۷/۱۶ \pm ۱۰/۷۸$	سن (mean \pm SD)
$۷/۲۰ \pm ۳/۶۰$	$۷/۵۴ \pm ۳/۶۶$	متوسط تعداد ضایعات
$۵/۳۹ \pm ۱/۵۳$	$۵/۳۳ \pm ۱/۵۶$	توزیع ضایعات
$۸/۶۶ \pm ۳/۵۴$	$۸/۸۷ \pm ۳/۳۸$	صورت اسکالپ



نمودار ۱: فلوچارت مطالعه



نمودار ۲: تغییرات میانگین تعداد ضایعات آکتینیک کراتوز در دو گروه درمانی در روزهای صفر، ۴۰، ۷۰ و ۱۰۰



نمودار ۳: میزان پاسخ به درمان در دو گروه درمانی

بهبودی: کاهش $\leq 75\%$ درصد در تعداد ضایعات
 بهبود نسبی: کاهش $30-75\%$ درصد در تعداد ضایعات
 عدم پاسخ: عدم کاهش و یا کاهش $\geq 30\%$ درصد در تعداد ضایعات

بحث

اساس درمان ضایعات آکتینیک کراتوز از بین بردن سلول‌های اپیدرمی آسیب یافته قبل از تبدیل آنها به SCC می‌باشد (۷). با توجه به شیوع بالای این ضایعات پیش بدخیم و اهمیت درمان زود هنگام آنها مطالعات و روشهای درمانی مختلفی انجام گردیده است. گروهی از این درمان‌ها روش‌های تخریبی محدود به خود ضایعات هستند از جمله کرایوتراپی (بعنوان شایع‌ترین روش درمانی) که در از بین بردن ضایعات ساب‌کلینیکی کاربرد ندارند. در مطالعه‌ای بیشتر از ۹۰ درصد بیماران که فقط با کرایوتراپی درمان شده بودند در پیگیری ۶ ماهه دارای ضایعه بودند که این میزان در بیماران دریافت‌کننده درمان ترکیبی به مقدار قابل توجهی کاهش داشته است (۱۰) و در مطالعه دیگری میزان پاسخ درمانی اولیه و نیز بهبودی پایدار در درمان با کرایوتراپی بطور قابل توجهی پایین‌تر از روشهای دارویی بوده است (۱۱). گروه دیگری از درمان‌ها روش‌های دارویی موضعی هستند که در کل منطقه دارای ضایعه بکار رفته و از این رو علاوه بر تأثیر در درمان ضایعات موجود کلینیکی در از بین بردن ضایعات ساب‌کلینیکی نیز می‌توانند مؤثر باشند (۱). از جمله این داروها رتینوئیدهای موضعی هستند که در تعداد اندکی از مطالعات بررسی شده‌اند. مکانیسم اثر این داروها در برخی مطالعات بصورت اثر روی دسکوآمسیون غیر طبیعی، تمایز سلولی و خاصیت ضد التهابی (۱۲،۱۴) و در گروهی از مطالعات بصورت اثرات آنتی‌اکسیدان (۱) ذکر شده است. با این حال شواهد مبنی بر تأثیر رتینوئیدها در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز متناقض می‌باشد (۱).

در برخی مطالعات از جمله موارد مربوط به آداپالن و ایزوتره-تینوئین این داروها را مؤثر دانسته‌اند. بطوریکه در مورد آداپالن ۰/۱ و ۰/۳ درصد میزان پاسخ به درمان بترتیب ۶۲ و ۶۶ درصد و در مورد ایزوتره‌تینوئین ۶۶ درصد بوده که در هر دو مطالعه این میزان از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (۱۳،۱۴). در مقابل در گروهی از مقالات استفاده از این داروها فقط برای پیشگیری از بروز ضایعات و یا بعنوان درمان کمکی در کنار سایر درمان‌ها پیشنهاد گردیده است (۳) و در گروهی دیگر این داروها اثرات کلینیکی یا پروفیلاکتیک نداشته‌اند (۱۵).

در مطالعه حاضر اثر ژل آکنالان ۰/۱ درصد بعنوان یک رتینوئید در دسترس و با قیمت مناسب در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز در کنار کرایوتراپی بررسی گردید. در این مطالعه اکثر بیماران (۸۸ درصد) مرد بودند که با توجه به اینکه عامل اصلی بروز ضایعات آکتینیک کراتوز نور آفتاب می‌باشد و مردان بیشتر از زنان در مشاغل خارج از خانه (out door) مشغول به کار هستند قابل توجهی می‌باشد. مطالعه ما نشان داد که اثربخشی ژل آکنالان ۰/۱ درصد نسبت به دارونما در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز تفاوت معنی‌داری ندارد. علاوه بر این از نظر بهبودی بالای ۷۵ درصد (بهبودی قابل توجه) نیز این دو باهم تفاوتی نداشتند. با توجه به نمودار کاهش میانگین ضایعات در دو گروه می‌توان

مشاهده کرد که قسمت اعظم کاهش تعداد ضایعات مربوط به تغییر میانگین بین روزهای صفر و ۴۰ (اولین ویزیت بعد از شروع درمان‌ها) می‌باشد و بطور واضح بیشتر از تغییر میانگین بین روزهای ۴۰ و ۷۰ و روزهای ۷۰ و ۱۰۰ است. لذا پاسخ به درمان مشاهده شده در این مطالعه بطور عمده مربوط به کرایوتراپی و در واقع تخریب اولیه ضایعات می‌باشد و ادامه درمان با آکنالان پس از کرایوتراپی تأثیر معنی‌داری در افزایش پاسخ درمانی نداشته است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت حداقل نمی‌توان ژل آکنالان را بصورت مونوتراپی برای درمان ضایعات آکتینیک کراتوز پیشنهاد کرد و علاوه بر این بعنوان درمان کمکی در کنار انجام کرایوتراپی تفاوت چندانی با پاسخ درمانی مشاهده شده در کرایوتراپی تنها ندارد. این نتیجه سازگار با مطالب مذکور در مقالات Brnera و همکاران (۳) و نیز Humphreys و همکاران (۱۵) و متناقض با یافته Kang و همکاران (۱۴) در مورد آداپالن ۰/۱ و ۰/۳ درصد می‌باشد. با این حال برای اظهار نظر در مورد اثرات پروفیلاکتیک آکنالان در بروز ضایعات آکتینیک کراتوز و همچنین بررسی تأثیر آن در کاهش عود ضایعات نیاز به مطالعات و ارزیابی‌های طولانی‌تر می‌باشد و در اکثر مقالات جهت بررسی اثرات درمانها در پیشگیری از عود ضایعات مدت پیگیری حداقل ۶ ماهه پیشنهاد شده است (۱۳،۱۴). بنابراین با توجه به محدودیت زمانی موجود در مطالعه ما (۳ ماه) نمی‌توان در مورد اینکه گروه تحت درمان با آکنالان عود کمتری نسبت به گروه دارونما داشته‌اند و یا اینکه در گروه تحت درمان با آکنالان (به علت احتمال اثرات پروفیلاکتیک آن) ضایعات جدید کمتری نسبت به گروه دارونما ایجاد خواهد شد اظهار نظر کرد. این مورد، نیاز به حجم نمونه بالاتر و پیگیری طولانی‌تر بیماران دارد. همیشه اثر درمانی یک دارو در کنار عوارض جانبی‌اش سنجیده می‌شود. مطالعه ما نشان داد که اولاً دو گروه از نظر بروز عوارض جانبی تفاوت معنی‌داری نداشتند و از طرفی عوارضی چون هیپوپیگمانتاسیون مربوط به کرایوتراپی و غیر مربوط به آکنالان می‌باشد و همچنین عوارض بوجود آمده بدنبال مصرف آکنالان همگی خفیف و موقتی بودند که از این حیث آکنالان صرف نظر از تأثیر یا عدم تأثیر درمانی‌اش دارویی سالم (safe) با حداقل عوارض جانبی محسوب می‌شود. پیگیری کوتاه مدت بیماران از محدودیت‌های این مطالعه بود و بنظر می‌رسد پیگیری ۳ ماهه برای ارزیابی تأثیر دارو در کاهش میزان عود و بررسی اثرات پروفیلاکتیک آن کافی نمی‌باشد.

نتیجه‌گیری

بطور خلاصه مطالعه ما نشان داد که استفاده از درمان ترکیبی کرایوتراپی و ژل آکنالان ۰/۱٪ (بعنوان یک درمان field directed) در کوتاه مدت تفاوت معنی‌داری با کرایوتراپی بعنوان مونوتراپی در درمان ضایعات آکتینیک کراتوز ندارد.

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر استنتاج شده از داده های پایان نامه مصوب دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد. ضمناً از اساتید و دستیاران بخش پوست و کارکنان اتاق عمل پوست بیمارستان سینای تبریز و از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر مرتضی قوجازاده که ما را

در انجام این مطالعه یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را داریم. این مطالعه با حمایت مالی شرکت داروسازی ابوریحان (تهیه کننده مواد دارویی مطالعه) انجام گرفت که مراتب تقدیر و تشکر خود را اعلام می‌داریم.

References

1. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: A European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; **18**(60): 651-659.
2. Lang PG. Management of actinic keratoses. *COMP THER* 2003; **29**(2): 108-114.
3. Barrera MV, Herrera E. Topical chemotherapy for actinic keratosis and nonmelanoma skin cancer: current options and future perspectives. *Actas Dermosifiliogr* 2007; **98**: 556-562
4. Sotiriou E, Apalla Z, Maliamani F, Zaparas N, Panagiotidou D, Ioannides D. Intraindividual, right-left comparison of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. 5% imiquimod cream for actinic keratoses on the upper extremities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**(9): 1061-1065.
5. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2006; **5**(2): 156-159.
6. Fariba I, Ali A, Hossein SA, Atefeh S, Atarzadeh Behbahan SA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; **72**(5): 346-349.
7. Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Drugs Dermatol* 2008; **7**(7): 669-673.
8. Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004; **69**(10): 2365-2372.
9. Wetmore SJ. Cryosurgery for common skin lesions. Treatment in family physicians' offices. *Can Fam Physician* 1999; **45**: 964-974.
10. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol Ch, Levy Sh. Effect of a 1-week treatment with 0.5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery. A randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 813-816.
11. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007 Dec; **157**: 34-40.
12. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Kortin HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging* 2006; **1**(4): 327-348.
13. Alirezai M, Dupuy P, Amblard P, Kalis B, Souteyrand P, Frappaz A, et al. Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 447-451.
14. Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, Metz RD, Hamilton TA. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentiginos: a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; **49**(1): 83-90.
15. Humphreys TR, Werth V, Dzubow L, Kligman A. Treatment of photodamaged skin with trichloroacetic acid and topical tretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1996; **34**(4): 638-644.