

بررسی پاسخ عفونت‌های قارچی سر به درمان دو هفته‌ای ترینافین خوراکی

دکتر فاطمه افشاری*، دکتر حسن مقیم**، دکتر فروزان گنجی***

*استادیار گروه پوست - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (مؤلف مسئول)، **استادیار گروه انگل شناسی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

***متخصص پزشکی اجتماعی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۴/۴/۲۵ - تاریخ تأییدیه: ۸۴/۷/۱۲

چکیده:

زمینه و هدف:

روش بررسی:

%

)

(

یافته ها:

()

%

نتیجه گیری:

مقدمه:

(۲،۱). سن شایع آن ۱۴-۴ سال است (۴،۳). تقریباً همه گونه های میکروسپوروم و ترایکوفایتون می توانند باعث درماتوفیتوز سر شود.

تظاهرات کلینیکی درماتوفیتوز سر بسته به نوع تهاجم به مو، سطح مقاومت میزبان و درجه پاسخ التهابی

درماتوفیتوز شامل گروه وسیعی از عفونت های جلدی است که پوست و ضمام آن همچون ناخن و مو را گرفتار می کند (۱). درماتوفیت ها در سه گروه میکروسپوروم، ترایکوفایتون و اپیدرموفایتون قرار می گیرند. از خصوصیات اولیه عفونت قارچی پوست سر تهاجم به مو می باشد

وی متفاوت می‌باشند (۵،۱) به طوری که تظاهرات کلینیکی درماتوفیتوز سر ممکن است از تعدادی موهای خاکستری تیره رنگ شکسته با مقدار کمی پوسته که فقط در یک مشاهده دقیق یافت می‌شوند تا یک توده التهابی دردناک که بیشتر پوست سر را پوشانده است متفاوت باشند (۷-۵).

درمان درماتوفیتوز سر نیاز به یک داروی ضد قارچ سیستمیک دارد تا به غلاف مو نفوذ کند (۳). از جمله درمان های انتخابی برای عفونت های قارچی تربینافین خوراکی می‌باشد (۷). قرص های تربینافین با نام تجاری لامیزیل حاوی هیدروکلراید تربینافین معادل ۲۵۰ میلی گرم تربینافین می‌باشند که از فعالیت قارچ کشی وسیعی برخوردار است به طوری که علاوه بر درماتوفیت‌ها و بخصوص گونه‌های ترایکوفایتون بر علیه برخی مخمرها و حتی باکتری‌ها نیز مؤثر است (۷،۱۱-۹).

با شروع مصرف تربینافین در عرض ۲۴ ساعت دارو در لایه شاخی اپیدرم قابل تجسس می‌باشد و بعد از خاتمه دوره درمان خوراکی ناپدید شدن دارو از لایه شاخی به کندی صورت گرفته به طوری که باقیمانده دارو تا ۵۰ روز بعد از قطع درمان برای ادامه اثر قارچ کشی آن کافی است (۱۱). تنها ممنوعیت مطلق مصرف تربینافین ازدیاد حساسیت نسبت به آن می‌باشد. عوارض نامطلوب شایع نبوده که احتمالاً بخاطر کوتاه بودن طول دوره درمان می‌باشد در ۵ درصد بیماران ناراحتی دستگاه گوارشی همچون تهوع و درد شکم گزارش شده است و در ۲ درصد بیماران واکنش های پوستی خفیف و گذرا دیده می‌شود. در ۱ تا ۲۵ درصد بیماران که ۴ تا ۵ هفته تربینافین خوراکی دریافت کرده‌اند اختلالات چشایی بروز کرده که گذرا بوده است (۱۰).

در منابع مختلف طول درمان بسته به حساسیت عفونت از ۲ تا ۶ هفته و بطور متوسط ۴ هفته ذکر شده

است. با توجه به آنکه درمان هر چه سریع تر درماتوفیتوز سر در جهت جلوگیری از انتشار بیماری اهمیت بسزایی دارد و از آنجا که بسیاری از داروهای موجود برای درمان این بیماری نیاز به مصرف طولانی مدت دارند لذا اهمیت دسترسی به یک دوره درمان کوتاه مدت آشکار می‌شود. بخصوص آنکه به علت طولانی بودن دوره درمانی بعضی از داروها ضمن ایجاد عوارض نامطلوب برای بیمار امکان تکمیل دوره درمان توسط بیمار کاهش می‌یابد (۳،۷،۱۲). لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر درمان دو هفته‌ای تربینافین خوراکی (حداقل مدت پیشنهادی) بر درماتوفیت های پاتوژن سر صورت گرفت.

روش بررسی:

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۲۹ بیماری که اولین بار تشخیص درماتوفیتوز برایشان داده شده بود به صورت غیر احتمالی آسان انتخاب شدند.

در اولین ویزیت درماتوفیتوز سر به صورت بالینی توسط پزشک متخصص تشخیص داده شد و سپس اطلاعات مربوط به بیمار در مورد سن، جنس، محل سکونت و وزن همچنین علائم بالینی از قبیل پوسته، ریزش مو، پوستول و کریون ثبت شدند. آنگاه نمونه‌گیری از مو و پوسته‌های سر برای انجام آزمایش مستقیم بوسیله محلول پتاس ۱۰ درصد و همچنین کشت روی محیط سابورد کستروز آگار (ساخت شرکت مرک آلمان) از هر نمونه حداقل در دو محیط کشت انجام شد. پس از آن بر اساس وزن بیمار، کمتر از ۲۰ کیلوگرم مقدار ۶۲/۵ mg، بین ۲۰-۴۰ کیلوگرم مقدار ۱۲۵ mg و بیشتر از ۴۰ کیلوگرم مقدار ۲۵۰ mg روزانه به مدت دو هفته به بیمار قرص تربینافین خوراکی (Novartis سوئیس) تجویز شد.

بیماران ۷ مورد (۱/۲۴٪) فاقد هر گونه ضایعه قابل مشاهده، ۸ مورد (۶/۲۷٪) دارای پوسته، ۲ مورد (۹/۶٪) دارای ریزش مو و ۱۲ مورد (۴/۴۱٪) پوسته ریزی همراه با ریزش مو بودند و هیچ اثری از کریون و پوستول مشاهده نشد. در نوبت سوم مراجعه ۴ مورد (۷/۱۶٪) دارای پوسته ریزی بودند و در ۱۳ مورد (۹/۴۱٪) همچنان ریزش مو مشاهده شد و ۱۲ مورد فاقد هر گونه ضایعه بودند. با توجه به نتایج اسمیر مستقیم از ۲۹ بیمار مراجعه کننده در نوبت سوم در آزمایش مستقیم از نمونه بالینی فقط ۷ مورد اکتوتریکس یافت شد و بقیه موارد منفی بودند (جدول شماره ۱). در کشت نمونه های بدست آمده در نوبت اول ۲۰ مورد یا ۶۹ درصد آنها مربوط به گونه های تریکوفایتون و ۹ مورد ۳۱ درصد میکروسپوروم کانیس و ژیسٹوم بودند. در نوبت سوم ۲۰ مورد (۹/۶۹٪) بیماران بهبود یافته بودند که ۱۰۰ درصد آنها مربوط به گونه های تریکوفایتون بودند، در حالی که ۱۰۰ درصد انواع میکروسپوروم که شامل ۹ بیمار بودند، همچنان کشت مثبت داشتند. تفاوت نتیجه درمانی در دو گروه میکروسپوروم و تریکوفایتون از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0.05$).

به منظور پیگیری پاسخ به درمان نمونه گیری اول در ویزیت اول قبل از درمان و نمونه گیری دوم و سوم در هفته های دوم و دهم پس از مراجعه اولیه انجام شد و در هر نوبت علاوه بر نمونه گیری از ضایعات موجود برای انجام آزمایشات ذکر شده، ثبت علائم بالینی قابل مشاهده نیز صورت گرفت. داده ها در نرم افزار SPSS بصورت فراوانی نسبی و مطلق، توصیف و با استفاده از آزمون دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها:

از ۲۹ بیمار مبتلا به درماتوفیتوز سر ۲۳ نفر (۳/۷۹٪) مذکر و ۶ نفر (۵/۳۴٪) مؤنث بودند. ۱۰ نفر از بیماران ساکن شهر و ۱۹ نفر در روستا زندگی می کردند. ۱۳ نفر (۹/۴۴٪) بیماران در گروه سنی ۵ تا ۹ سال، ۹ نفر (۳/۳۱٪) در گروه سنی ۱۰ تا ۱۴ سال و ۷ نفر (۱/۲۴٪) زیر ۵ سال بودند. از نظر معاینه بالینی در نوبت اول مراجعه (قبل از درمان) ۱۲ مورد (۲/۴۱٪) دارای پوسته، ۱۱ مورد (۹/۳۷٪) پوسته ریزی همراه با ریزش مو، ۱ نفر (۴/۳٪) پوسته با ریزش مو و پوستول، ۳ نفر (۳/۱۰٪) پوسته با ریزش مو و کریون و ۲ نفر (۹/۶٪) پوسته همراه با پوستول داشتند. در نوبت دوم مراجعه

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی آزمایشات مستقیم در نوبت های مراجعه بیماران

آزمایش مستقیم	نوبت اول		نوبت دوم		نوبت سوم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
منفی	۵	۱۷/۳	۱۵	۵۱/۸	۲۲	۷۶
اندوتریکس	۱۷	۵۸/۶	۵	۱۷/۳	۰	۰
اکتوتریکس	۴	۱۳/۸	۸	۲۷/۵	۷	۲۴
فاووس	۲	۶/۹	۱	۳/۴	۰	۰
اندواکتوتریکس	۱	۳/۴	۰	۰	۰	۰
کل	۲۹	۱۰۰	۲۹	۱۰۰	۲۹	۱۰۰

بحث:

با توجه به اینکه کمک به کاهش طول درمان در عفونت های قارچی اهمیت زیادی دارد این مطالعه به منظور دستیابی به حداقل زمان درمان داروی تربینافین انجام شد. در مطالعه ما بیشترین شیوع درماتوفیتوز سر در سنین بین ۵ تا ۹ سال و سپس ۱۰ تا ۱۴ سال بوده است. از آنجایی که بچه‌ها در سنین بالای ۴ سال تماس بیشتری با بچه‌های بیرون منزل دارند بنابراین شانس ابتلا به درماتوفیتوز سر در اثر تماس با همبازی های مبتلا افزایش می‌یابد بنابراین تماس در مدارس احتمالاً مهمترین عامل در پخش سریع عفونت می‌باشد.

برتری واضح در شیوع درماتوفیتوز سر در میان پسران نسبت به دختران می‌تواند به علت عدم رعایت نسبی بهداشت فردی، همچنین استفاده اشتراکی از وسایلی نظیر شانه، برس، کلاه و غیره در پسران باشد و همچنین می‌تواند تائید کننده این نظریه باشد که کوتاه بودن نسبی موی پسران موجب می‌شود تا منطقه بیشتری از لایه شاخی پوست جهت کلونیزاسیون در دسترس قارچ قرار گیرد. مذکر بودن تمام بیماران مبتلا به گونه‌های میکروسپوروم در این مطالعه به همراه شیوع بیشتر در سنین بین ۵ تا ۱۴ سال می‌تواند به علت تماس بیشتر پسران در این سنین با حیوانات باشد.

در بررسی سیر بهبودی بیماری بخصوص بیماران مبتلا به گونه‌های تریکوفایتون به این نکته برمی‌خوریم که با وجود گذشت دو هفته از شروع درمان و به عبارت دیگر به محض اتمام درمان هنوز در بعضی از بیماران بهبودی بالینی و آزمایشگاهی بصورت کامل صورت نگرفته است ولی در معاینه نوبت سوم بیماران مبتلا به گونه‌های تریکوفایتون بهبودی کامل آزمایشگاهی صورت گرفته است که این امر احتمالاً به خاطر حضور طولانی مدت داروی تربینافین در مو و لایه شاخی پوست پس از اتمام درمان می‌باشد (۱۱).

اثر داروی تربینافین با توجه به شدت عفونت کاملاً در بررسی‌های بالینی مشهود است چرا که بیمارانی که با شدت عفونت زیاد و ضایعات بیشتری مراجعه نمودند در معاینه نوبت دوم بهبودی کمتری نسبت به بیمارانی داشتند که فقط با یک علامت پوسته مراجعه نمودند. با توجه به اینکه بیماران مبتلا به درماتوفیتوز سر با گونه‌های تریکوفایتون به درمان دو هفته‌ای تربینافین خوراکی پاسخ مناسبی داشته‌اند ولی روی بیماران مبتلا به گونه‌های میکروسپوروم مؤثر نبوده است، می‌توان نتیجه گرفت که درمان دو هفته‌ای تربینافین خوراکی در بهبود بیماران مبتلا به درماتوفیتوز سر ایجاد شده توسط گونه‌های تریکوفایتون مؤثر است. ولی در مورد گونه‌های میکروسپوروم احتمالاً بطول مدت درمان بیشتری نیاز است.

طی مطالعه‌ای که Krafchik و همکاران در کودکان مبتلا به درماتوفیتوز سر در درمان دو هفته‌ای تربینافین خوراکی انجام دادند، تمامی موارد عفونت تریکوفایتون که ۸۶ درصد کل بیماران بودند بهبودی یافتند (۱۳) همچنین این نتایج با نتایج تحقیق Hamm و همکاران نیز مطابقت دارد (۱۴).

در مطالعه David و همکاران زمان ۴-۲ هفته برای درمان با تربینافین در مقایسه با درمان ۸-۶ هفته‌ای با گریزوفولونین برای درمان توصیه شده است. در این مطالعه درماتوفیتوز سر ناشی از گونه‌های تریکوفایتون با درمان ۲ هفته‌ای تربینافین خوراکی بهبود یافتند (۱۵). در مطالعه Boni نیز مشخص شد درمان دو هفته‌ای با تربینافین در درمان بعضی از گونه‌های تریکوفایتون مؤثر بوده است (۱۶).

بنابراین جهت درمان بیماران مبتلا به درماتوفیتوز سر با تربینافین خوراکی از آنجا که تظاهرات بالینی بیماری بسته به نوع گونه، سطح مقاومت و درجه پاسخ التهابی میزبان متفاوت است. لذا پیشنهاد می‌شود برای

مؤثر است ولی برای میکروسپوروم ها طول مدت درمان باید افزایش یابد زیرا رژیم درمانی ۲ هفته برای میکروسپوروم ها مؤثر نیست.

شناسایی گونه عامل ایجاد کننده حداقل از آزمایش مستقیم استفاده نموده و یا با شناخت کافی از شیوع عامل ایجاد کننده در آن منطقه نسبت به درمان ۲ هفته‌ای گونه‌های ترایکوفایتون و احتمالاً زمان بیشتر در گونه‌های میکروسپوروم اقدام نمود.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از زحمات آقای رامین اسماعیلی، معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و کارکنان دفتر مجله سپاسگزاری می‌گردد.

نتیجه گیری:

تربینافین خوراکی به مدت ۲ هفته جهت درمان بیماران مبتلا به درماتوفیتوز سر در گونه‌های ترایکوفایتون

منابع:

۱. Ghannoum M, Isham N, Hajjeh R, Cano M, Al-Hasawi F, Yearick D, et al. Tinea capitis in Cleveland: survey of elementary school students. *J Am Acad Dermatol*. ۲۰۰۳ Feb; ۴۸(۲): ۱۸۹-۹۳.
۲. Friedlander SF. The evolving role of itraconazole, fluconazole and terbinafine in the treatment of tinea capitis. *Pediatr Infect Dis J*. ۱۹۹۹ Feb; ۱۸(۲): ۲۰۵-۱۰.
۳. Lipozencic J, Skerlev M, Orofino-Costa R, Zaitz VC, Horvath A, Chouela E, et al. A randomized, double blind, parallel group, duration-finding study of oral terbinafine and open-label, high-dose griseofulvin in children with tinea capitis due to *Microsporum* species. *Br J Dermatol*. ۲۰۰۲ May; ۱۴۶(۵): ۸۱۶-۲۳.
۴. Fuller LC, Smith CH, Cerio R, Marsden RA, Midgley G, Beard AL, et al. A randomized comparison of ۴ weeks of terbinafine vs. ۸ weeks of griseofulvin for the treatment of tinea capitis. *Br J Dermatol*. ۲۰۰۱ Feb; ۱۴۴(۲): ۳۲۱-۷.
۵. Gupta AK, Adam P, Dlova N, Lynde CW, Hofstader S, Morar N, et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by *Trichophyton* species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole and fluconazole. *Pediatr Dermatol*. ۲۰۰۱ Sep-Oct; ۱۸(۵): ۴۳۳-۸.
۶. Caceres-Rios H, Rueda M, Ballona R, Bustamante B. Comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of tinea capitis. *J Am Acad Dermatol*. ۲۰۰۰ Jan; ۴۲(۱ Pt ۱): ۸۰-۴.
۷. Bennett ML, Fleischer AB, Loveless JW, Feldman SR. Oral griseofulvin remains the treatment of choice for tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol*. ۲۰۰۰ Jul-Aug; ۱۷(۴): ۳۰۴-۹.
۸. Suhonen RE, Dawber RPR, Ellis DH. Etiology and laboratory diagnosis. In: Shonen RE, Dawber RPR, Ellis DH. *Fungal infections of the skin, hair and nails*. London: Martin Dunitz Ltd. ۱۹۹۹; p: ۱-۳۲.

۹. Dollery C. Terbinafine. In: Dollery C, Boobis A, Rawlins M. Therapeutic drugs. ۲th ed. London: Churchill Livingstone. ۱۹۹۹; p: ۴۱-۴.
۱۰. Hardman SG, Limbird LE. Terbinafine. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological biases of therapeutics, ۹th ed. New York: McGraw Hill. ۱۹۹۶; p: ۱۱۷۷-۸۷.
۱۱. Arky R. Terbinafine. In: Arky R. Physician's desk reference. ۵th ed. Philadelphia: Medical Economics Company. ۱۹۹۹; p: ۲۰۳۸-۹.
۱۲. Suhonen RE, Dawbber RPR, Ellis DH. Therapy for skin, hair and nail fungal infections. In: Suhonen RE, Dawber RPR, Ellis DH. Fungal infections of the skin, hair and nails: London: Martin Dunitx Ltd. ۱۹۹۹; p: ۱۱۵-۲۲.
۱۳. Krafchik B, Pelletier J. An open study of tinea capitis in ۵۰ children treated with a ۲-week course of oral terbinafine. J Am Acad Dermatol. ۱۹۹۹ Jul; ۴۱(۱): ۶۰-۳.
۱۴. Hamm H, Schwinn A, Brautigam M, Weidinger G. Short duration treatment with terbinafine for tinea capitis caused by Trichophyton or Microsporum species. Br J Dermatol. ۱۹۹۹ Mar; ۱۴۰(۳): ۴۸۰-۲.
۱۵. Fleece D, Gaughan JP, Aronoff SC. Griseofulvin versus terbinafine in the treatment of tinea capitis: a meta-analysis of randomized, clinical trials. Pediatrics. ۲۰۰۴ Nov; ۱۱۴(۵): ۱۳۱۲-۵.
۱۶. Elewski BE. Treatment of tinea capitis: beyond griseofulvin. J Am Acad Dermatol. ۱۹۹۹ Jun; ۴۰(۶ Pt ۲): S۲۷-۳۰.