

مقایسه اثر تزریق بلئومایسین داخل ضایعه و کرایوتراپی بر زگیل‌های دست و پا

دکتر حسن عدالتخواه^۱، دکتر حجت سید خلیل الهی^۱، نیره امینی ثانی^۲، دکتر اطهر طاهر^۳

۱- استادیار پوست، ۲- مربی گروه بهداشت، ۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

زمینه و هدف: زگیل‌ها شایع‌ترین تظاهر بالینی ویروس‌های پاپیلومای انسانی در پوست و مخاط هستند و بیش‌تر در پوست دست، پا، صورت و دستگاه تناسلی یافت می‌شوند. تومورهای خوش خیم به رنگ پوست با اشکال بالینی متفاوت هستند و برای درمان آن‌ها هیچ روش درمانی اختصاصی وجود ندارد. در این مطالعه تأثیر درمانی تزریق بلئومایسین داخل ضایعه و کرایوتراپی روی زگیل‌های معمولی دست‌ها و پاها مقایسه شده است.

روش اجرا: در این کارآزمایی بالینی ۵۲ نفر وارد مطالعه شدند ولی فقط ۴۴ نفر دوره درمان را تکمیل کردند. زگیل‌ها به طور قرینه در دو دست یا در دو پا با تزریق بلئومایسین داخل ضایعه با غلظت ۰/۵ mg/ml یا کرایوتراپی با نیتروژن مایع توسط کرایوگان تحت درمان قرار گرفتند. درمان حداکثر در سه مرحله با فواصل ۱۵ روز تکرار شد. درمان توسط یک درماتولوژیست و ارزیابی میزان بهبودی توسط درماتولوژیست دیگر صورت گرفت. اطلاعات، توسط نرم‌افزار SPSS تحلیل و آنالیز شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۲۳ زن و ۲۱ مرد مورد مطالعه قرار گرفتند. ۲۵۳ زگیل به روش کرایوتراپی و ۲۲۶ زگیل با تزریق بلئومایسین داخل ضایعه درمان شد. بهبودی با روش کرایوتراپی در ۷۳/۱٪ موارد و با تزریق بلئومایسین در ۸۷/۶٪ موارد به دست آمد ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: میزان بهبودی زگیل در درمان با روش تزریق بلئومایسین داخل ضایعه از روش کرایوتراپی بالاتر بود. تزریق بلئومایسین داخل ضایعه در درمان زگیل‌های دست و پا یک درمان بدون عارضه و مؤثر است.

واژه‌های کلیدی: زگیل، بلئومایسین، کرایوتراپی، ویروس پاپیلومای انسانی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۴): ۳۱۸-۳۱۳

وصول مقاله: ۱۵/۴/۷ پذیرش: ۱۵/۶/۶

مقدمه

روی دست‌ها و اطراف ناخن‌ها به وجود می‌آیند(ولی در هر نقطه‌ای از پوست می‌توانند به وجود آیند) و اغلب به وسیله ویروس پاپیلومای انسانی نوع دو ایجاد می‌شوند. در زگیل‌های کف پای درد شایع است. ۳۰ تا ۵۰ درصد از زگیل‌های کف پای در طول ۶ ماه ممکن است خود به خود از بین بروند و ۶۵٪ زگیل‌های common در طول ۲ سال خود به خود از بین می‌روند. در این زگیل‌ها تغییرهای بدخیمی بسیار نادر است(۱).

در درمان زگیل از روش‌های مختلفی استفاده شده است. درمان با اسید سالیسیلیک موضعی در ۶۷٪ زگیل‌های

ویروس‌های پاپیلومای انسانی می‌توانند در پوست و مخاط انسان، بیماری ایجاد کنند. شیوع ضایعه‌های ایجاد شده در سنین ۱۶-۱۲ سال به بیش‌ترین حد خود می‌رسد. در بررسی ۱۰۰۰ کودک زیر ۱۶ سال در کلینیک درماتولوژی کمبریج انگلستان ۷۰٪ دارای زگیل‌های common و ۲۴٪ زگیل‌های کف پای بودند. در معاینه پزشکی مدارس، در همان جمعیت، ۶/۵٪ دانش‌آموزان زگیل کف پای داشتند و این میزان در مدارس مختلف بسیار متفاوت بود(۱). زگیل‌های common مخصوصاً

مؤلف مسوول: دکتر حسن عدالتخواه - اردبیل، بیمارستان امام خمینی، بخش پوست

پست الکترونیک: h_edallatkah@arums.ac.ir

در دو ناحیه از دست‌ها یا پاها، مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان بوعلی اردبیل که بالای ۱۲ سال سن داشتند صورت پذیرفت.

بیمارانی که پایین‌تر از ۱۲ سال سن داشتند، حامله بودند یا قصد حاملگی داشتند و به سابقه بیماری‌های عروقی مانند فنومن رینود، سیستمیک اسکروزیس، لیودورتیکولار و Chillblain اشاره می‌کردند، از مطالعه حذف شدند.

بعد از اخذ رضایت کتبی آگاهانه مشخصه‌های فردی، اطلاعات مربوط به زگیل‌ها و محل آن‌ها و روش درمان ثبت شد. بیمارانی که در دو دست زگیل داشتند داخل ضایعه یک دست آنان بلئومایسین تزریق شد. برای تهیه محلول تزریقی، یک ویال بلئومایسین در ۵ cc نرمال سالین رقیق شد و محلول رقیق شده مجدداً با لیدوکائین ۲٪ رقیق‌تر شد، به محلول تهیه شده مجدداً ۲۵ سی سی لیدوکائین ۲٪ اضافه شد. به عبارتی ۱ سی سی از محلول قبلی با ۵ سی سی لیدوکائین ۲٪ داخل سرنگ کشیده شد تا رقت محلول به ۰/۵ mg/ml رسیده و با غلظت ۰/۵ mg/ml به داخل ضایعه‌ها تزریق شد. تزریق تا حدی ادامه یافت که ضایعه‌ها سفید شدند. برای این منظور برای زگیل‌های کوچک‌تر از ۰/۵ سانتی‌متر به میزان ۰/۱ ml و زگیل‌های ۰/۵ تا ۱ سانتی‌متر به میزان ۰/۲ ml و برای زگیل‌های بزرگ‌تر از ۱ سانتی‌متر به میزان ۰/۳-۰/۵ ml محلول تزریق شد. برای بیمارانی که در دو پا زگیل داشتند این کار در یکی از پاها صورت گرفت. در دست یا پای دیگر به وسیله کرایوگان به روی زگیل‌ها نیتروژن مایع پاشیده شد تا حدی که زگیل همراه یک هاله یک میلی‌متری سفید شدند.

اندازه زگیل‌ها، محل تزریق بلئومایسین و محل کرایوتراپی به صورت تصویری روی فرم مربوط درج شد. در صورت نیاز، درمان هر ۱۵ روز حداکثر ۳ بار تکرار شد. درمان ضایعه‌ها توسط یک نفر متخصص پوست صورت پذیرفت و ارزیابی درمان توسط دیگر متخصص پوست

دست و ۸۴٪ زگیل‌های کف پای مؤثر بود. هم‌چنین برای درمان از منوکلرواستیک اسید، تری کلرواستیک اسید، سیلور نیترات، رتینوئیک اسیدهای موضعی، جراحی، لیزر و دی‌نیتروکلروبنزن استفاده شده است. برای زگیل‌های مقاوم به درمان از اینترفرون آلفا و گاما استفاده شده است (۱). درمان با cidofovir (داروی ضد ویروس) بسیار مؤثر بوده است (۳). تلاش شده است روش‌های درمانی دیگری برای درمان زگیل‌ها به کار رود ولی درمان اختصاصی پیشنهاد نشده است، مضافاً این‌که در زمینه‌ی واکسیناسیون نیز تلاش‌هایی به عمل آمده است.

دو روش درمانی دیگری که در درمان زگیل‌ها استفاده می‌شود، تزریق بلئومایسین داخل ضایعه و کرایوتراپی به وسیله نیتروژن مایع است که در زمینه آثار درمانی این دو روش مطالعه‌های متعددی صورت گرفته است. در مطالعه Hayes ۷۸٪: مریض‌ها بعد از ۱ تا ۳ تزریق با فاصله سه هفته بهبودی یافتند. در این مطالعه دارو در غلظت ۰/۵ mg/ml کاملاً مؤثر بود (۴). در مطالعه Munn و همکاران وی تزریق بلئومایسین داخل ضایعه با غلظت ۱ mg/ml، در زگیل‌های کف دست و پا و اطراف ناخن در ۹۲٪ موارد موفق بود (۵). اغلب مطالعه‌ها تزریق بلئومایسین داخل ضایعه را بدون عارضه یافتند (۹-۵). در مطالعه Focht، نیتروژن مایع حداکثر در شش درمان به فاصله دو هفته به کار گرفته شد و در ۴۹٪ بیماران مؤثر بود (۱۰). Bacelieri در یک مطالعه Evidence based approach کرایوتراپی را به عنوان خط اول درمانی توصیه کرد (۱۱). بعضی از مطالعه‌ها کرایوتراپی و بلئومایسین را بی‌تأثیر عنوان کرده‌اند (۱۳ و ۱۲). لذا این مطالعه با هدف مقایسه اثر تزریق بلئومایسین داخل ضایعه و کرایوتراپی بر زگیل صورت گرفت.

روش اجرا

این کارآزمایی بالینی روی مبتلایان به زگیل، حداقل

صورت گرفت. ارزیابی و عوارض درمانی نیز در هر بار به ثبت رسید. بعد از اتمام ۳ مرحله از درمان پرونده مریض بسته شد. داده‌ها پس از کدگذاری وارد کامپیوتر و به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱ تجزیه و تحلیل شد. برای بررسی آثار درمانی دو روش کرایوتراپی و تزریق بلثومایسین داخل ضایعه در حذف زگیل‌ها، آزمون χ^2 square مورد استفاده قرار گرفت و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۵۲ بیمار وارد مطالعه شدند ولی فقط ۴۴ نفر دوره درمان را تکمیل کردند. ۲۳ نفر از آنان (۵۲/۳٪) مؤنث و ۲۱ نفر (۴۷/۷٪) مذکر بودند. در ۲۳ بیمار زن ۱۴۰ ضایعه زگیل با کرایوتراپی و ۱۱۱ ضایعه با بلثومایسین و در ۲۱ بیمار مرد، ۱۱۳ ضایعه با کرایو و ۱۱۵ زگیل با بلثومایسین درمان شد. در بیماران جوان‌تر از ۲۰ سال، ۱۳۰ زگیل با کرایوتراپی و ۱۲۱ زگیل با تزریق بلثومایسین درمان شدند. این میزان در بیماران مسن‌تر از ۲۰ سال به ترتیب ۱۲۳ و ۱۰۵ ضایعه بود.

۲۵۳ ضایعه (۱۷۱ ضایعه در دست و ۸۲ ضایعه در پا) با کرایو و ۲۲۶ ضایعه (۱۵۵ ضایعه در دست و ۷۱ ضایعه در پا) با بلثومایسین تزریقی تحت درمان قرار گرفت.

از ۲۵۳ ضایعه تحت درمان با کرایو (۷۲/۰۳٪) ۱۸۳ ضایعه و از ۲۲۶ ضایعه تحت درمان با بلثومایسین (۸۷/۶٪) ۱۹۸ ضایعه بهبود یافت. تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

میانگین و انحراف معیار دفعات درمان در کرایوتراپی ۲/۰۲۰۰/۸۷ و در تزریق با بلثوماسین ۱/۸۶۰۰/۸۲ بار بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت.

میزان بهبودی ضایعه‌های دست در درمان با کرایوتراپی ۶۹٪ و در درمان با تزریق بلثومایسین ۸۳/۹٪ بود

بهبودی در ضایعه‌های پاهای پاهای به روش کرایوتراپی در ۷۹/۳٪ و در درمان با تزریق بلثومایسین در ۹۵/۸٪ دیده شد ($P < 0/003$). اختلاف بهبودی با روش کرایوتراپی بین ضایعه‌های دست و پا معنی‌دار نبود ولی این اختلاف در تزریق بلثومایسین معنی‌دار بود ($P < 0/02$). میزان بهبودی ضایعه‌های زنان به کمک کرایوتراپی ۷۷/۱٪ و در تزریق با بلثومایسین ۸۸/۳٪ بود ($P < 0/02$). در مردان بهبودی با روش کرایوتراپی ۶۶/۴٪ و در درمان با تزریق بلثومایسین ۸۷٪ بود ($P < 0/0001$). اختلاف مشاهده شده در میزان بهبودی ضایعه‌های خانم‌ها و آقایان با هیچ کدام از دو روش کرایو و بلثومایسین از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بهبودی ضایعه‌ها در بیماران کم‌تر از ۲۰ سال به روش کرایوتراپی ۸۱/۵٪ و در بیماران بالای ۲۰ سال ۶۴/۲٪ بود ($P < 0/002$). در تزریق بلثومایسین درصد بهبودی در ضایعه‌های بیماران زیر ۲۰ سال ۹۴/۲٪ و بالای ۲۰ سال ۸۰٪ بود ($P < 0/001$).

از بین ۴۴ بیمار مورد مطالعه، فقط در ۲ ضایعه در محل تزریق و در ۲ ضایعه دیگر در محل کرایوتراپی پیگمانتاسیون به وجود آمد. در یک ضایعه در محل تزریق و در دو ضایعه در محل کرایو تاول هموراژیک دیده شد.

بحث

در مطالعه حاضر تأثیر تزریق بلثومایسین داخل ضایعه و کرایوتراپی روی زگیل‌های معمولی دست و پا مورد بررسی قرار گرفت. در مورد آثار درمانی تزریق بلثومایسین داخل ضایعه، کریمی راد و همکاران وی در همدان تأثیر تزریق بلثومایسین داخل ضایعه را با نرمال سالین در زگیل‌های مقاوم کف دست و پشت دست مورد مطالعه قرار دادند. در این مطالعه تزریق بلثومایسین در ۸۸/۹٪ موارد مؤثر بود در حالی که نرمال سالین در ۵۶/۳٪ موارد

puncture استفاده و بلثومایسین را در غلظت ۱ U/ml داخل زگیل‌ها تزریق کرده بود، با این روش ۹۲٪ زگیل‌ها از بین رفتند و بعد از ۶ ماه پی‌گیری عودی وجود نداشت (۷).

Pollock و همکاران وی در مطالعه خود بعد از بی‌حسی زگیل‌ها، اول با لیزر pulsed dye درمان کردند و به دنبال آن داخل ضایعه‌ها بلثومایسین تزریق کردند، ۸۹٪ زگیل‌ها کاملاً بهبودی یافتند (۸).

Bunney و همکارانش، در یک مطالعه دو سوکور تأثیر تزریق بلثومایسین داخل ضایعه‌ای (۱ U/ml) و تزریق نرمال سالین را به عنوان پلاسبو مقایسه کردند که ۸۷/۵٪ زگیل‌ها بعد از یک تا سه تزریق بلثومایسین بهبودی یافتند. در این مطالعه ۷۵٪ زگیل‌های دست و ۶۶٪ زگیل‌های کف پای (موزائیک) بهبودی یافتند بدون آن که عوارضی دیده شود (۹).

در مطالعه حاضر نیز معلوم شد که آثار درمان تزریقی بلثومایسین در حذف زگیل‌ها ۸۷/۶٪ است که این یافته با بسیاری از مطالعه‌های قبلی عنوان شده در فوق هم خوانی دارد.

Gibbs و همکاران وی، ۵۲ مطالعه مختلف از مراکز ثبت مختلف و مدلاین و EMBASE را بررسی کردند که نتایج به دست آمده نشان داد در ۱۷ مطالعه که با دارونما مقایسه شده بودند دارونما به طور متوسط در ۳۰٪ موارد (دامنه ۰-۷۳٪) در یک دوره درمانی متوسط ۱۰ هفته‌ای (۲۴-۴ هفته) مؤثر بود، هم چنین مدارکی که دال بر تأثیر تزریق بلثومایسین داخل ضایعه در درمان زگیل‌ها باشد پیدا نکردند (۱۳ و ۱۲). لذا نتایج این بررسی با مطالعه فوق مغایرت دارد.

Focht آثار درمانی کرایوتراپی را روی زگیل‌ها مورد مطالعه قرارداد، در این مطالعه نیتروژن مایع حداکثر در شش درمان به فاصله دو هفته به کار گرفته شد که به دنبال

تأثیر داشت. در این مطالعه عوارض، در ۲ روش درمانی، تفاوت معنی‌داری نداشت و نکروز و هیپریگماتاسیون از عوارض درمانی ذکر شده است (۱۴). در مطالعه انصارین، زگیل‌های مقاوم کف پا و دور ناخن با غلظت‌های مختلف بلثومایسین تحت درمان قرار گرفت. در این مطالعه ۳۸ بیمار با زگیل‌های مقاوم دور ناخن و کف دست و پا وارد مطالعه شدند و غلظت‌های ۱ mg/ml و ۰/۵ mg/ml با هم مقایسه شد. به طور کلی بعد از درمان فقط در ۲ مورد بعد از یک سال عود دیده شد (۱۵).

Hayes در مطالعه‌ای روی ۲۶ بیمار مبتلا به زگیل‌های مقاوم به روش‌های درمان معمولی، از تزریق بلثومایسین داخل ضایعه‌ای با غلظت ۰/۲۵ U/ml و ۰/۵ U/ml و ۱ U/ml استفاده کرد. ۷۸٪ بیماران بعد از یک تا سه درمان با فاصله سه هفته بهبودی یافتند. درمان با غلظت ۰/۵ به همان اندازه ۱ مؤثر بود ولی با غلظت ۰/۲۵ به حد کافی تأثیر نداشت (۴).

در مطالعه Munn و همکاران وی، تزریق داخل ضایعه‌ای بلثومایسین (۱ mg/ml) در زگیل‌های مقاوم به درمان کف دست و پا و زگیل‌های اطراف ناخن در ۹۲٪ موارد موفقیت درمانی داشت. در این مطالعه تزریق به وسیله سوزن monolet صورت گرفته بود و ضایعه‌ها قبل از تزریق به کمک topical EMLA بی‌حس شده بودند (۵).

Amer و همکارانش، تأثیر تزریق بلثومایسین داخل ضایعه‌ای ۱ U/ml (رقیق شده در نرمال سالین) را با تزریق نرمال سالین در همان مریض مقایسه کردند که ۶۷/۸٪ زگیل‌ها بعد از یک یا دو تزریق بلثومایسین بهبودی کامل یافتند. ۱۷/۵٪ زگیل‌ها بهبودی ناقص داشتند. میزان بهبودی در زگیل‌های کف پا ۴۷/۶٪ موارد و در زگیل‌های اطراف ناخن در ۷۱/۴٪ موارد بود (۶).

Shelley در مطالعه خود، برای تزریق بلثومایسین از سوزن Bifurcated vaccination به روش Multiple

کرایوتراپی را به اندازه پلاسبو مطرح کرده‌اند و این یافته با نتایج این مطالعه مغایر است (۱۳ و ۱۲). در مطالعه حاضر نیز بلئومایسین ۸۷/۶٪ زگیل‌ها و کرایوتراپی ۷۲/۳٪ زگیل‌ها را درمان کرده و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

تمام مطالعه‌های فوق درمان با بلئومایسین را یک درمان بدون عارضه بیان کرده‌اند در مطالعه حاضر نیز به دنبال نکره‌های ضایعه‌ها، اسکاری به جا نگذاشت و عوارض دیگری نیز به وجود نیامورد.

مطالعه حاضر نشان داد هر دو روش کرایوتراپی و تزریق بلئومایسین داخل ضایعه به میزان قابل توجهی در درمان زگیل‌های دست و پا مؤثرند و هم چنین تزریق بلئومایسین داخل ضایعه مؤثرتر از نیتروژن مایع است. مطالعه‌های فوق و مطالعه حاضر نشان دادند که بلئومایسین در درمان بدون عارضه بوده است، البته برای عوارض طولانی مدت آن به مطالعه‌های پیش‌تری نیاز است.

در این مطالعه عود و عوارض طولانی مدت بلئومایسین مورد بررسی قرار نگرفت لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه‌هایی در این رابطه صورت گیرد.

آن ۴۹٪ مریض‌ها بهبودی یافتند (۱۰).

Ansorena درمان زگیل‌ها با کرایوتراپی را بسیار موفق ارزیابی کرد. سه جلسه درمان، در یک دوره متوسط درمانی ۴۲ روزه به بهبودی تمام زگیل‌ها منجر شد (۱۶).

Hutchinson کرایوتراپی به وسیله کرایوگان را در ۵۸٪ زگیل‌ها و وسیله Cotton wool را به میزان ۵۰٪ مؤثر یافت (۱۷). Ahmed نیز برای درمان زگیل‌ها کرایوتراپی به روش کرایوگان را بسیار با صرفه‌تر و اقتصادی‌تر و مؤثرتر از روش Cotton Wool ارزیابی کرد (۱۸).

Bacelieri در یک Evidence-based approach برای درمان زگیل‌ها کرایوتراپی را به عنوان خط اول درمانی در درمان زگیل‌های مسطح و معمولی پیشنهاد کرده است (۱۱).

در مطالعه حاضر کرایوتراپی در حذف زگیل‌های دست و پا در ۷۲/۳٪ موارد مؤثر بود و نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه‌های فوق یکسان و حتی اثر درمانی آن نسبت به بعضی از مطالعه‌های فوق بالاتر بود.

در حالی که در مطالعه Gibbs و همکاران وی در یک بررسی Evidence base روی ۵۲ مطالعه تأثیرهای

References

- 1-Lowy DR, Androphy EJ. Warts. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al (editors). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill 1999: 1484-95.
- 2-Bunney MH, Nolan MV, Williams DA. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. Br J Dermatol 1976; 94: 667-69.
- 3-van Cutsen E, Snoeck R, van Ranst M, et al. Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharyngo-esophagus by local injections of (s)-1-(3)hydroxy-2-phosphonylmethoxy propyl cytosine. J Med Virol 1995; 45: 230-35.
- 4-Hayes M, O'Keefe E. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 1002-06.
- 5-Munn SE, Higgins E, Marshall M, Clement M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. Br J Dermatol 1996; 135: 969-71.
- 6-Amer M, Ciab N, Ramadan A, et al. Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulfate in 143 resistant warts. J Am Acad Dermatol 1998; 18: 1313-16.

- 7-Shelley WB, Shelley ED. Intralesional bleomycin sulphate therapy for warts. A novel bifurcated needle puncture technique. *Arch Dermatol* 1991; 127: 234-36.
- 8-Pollock B, Sheehan-Dare R. Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for treatment of resistant hand warts. *Lasers Surg Med* 2003; 30: 135-40.
- 9-Bunney MH, Nolan MW, Buxton PK, et al. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: a controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 1984; 111: 197-207.
- 10-Focht DR 3rd, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 971-74.
- 11-Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician* 2005; 72: 647-52.
- 12-Gibbs S, Harvey IM, Sterling JC, Startk R. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001781.
- 13-Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Startk R. Local treatment for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001781.
- ۱۴- کریمی راد ک، یزدانفر آ، مانی کاشانی خ. مقایسه تأثیر تزریق بلئومایسین با نرمال سالین در درمان زگیل‌های معمولی مقاوم به درمان در کف و پشت دست. فصلنامه بیماری‌های پوست. ۱۳۸۳؛ ۷: ۱۳-۸.
- ۱۵- انصارین ح، چعباوی زاده ص. بررسی اثر درمانی تزریق داخل ضایعه بلئومایسین در ۳۸ مورد زگیل کف پا و دور ناخن مقاوم به درمان. فصلنامه بیماری‌های پوست. ۱۳۷۶؛ ۱: ۹-۵.
- 16-Ansorena R, Zubiri L, Merino R, et al. Use of cryotherapy in the Rochapea Health Centre. *An Sist Sanit Navar* 1998; 21: 217-21.
- 17-Hutchinson PE, Bleiker TO. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryospray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1110.
- 18-Ahmed I, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryospray vs. cotton wool bud: reply from authors. *Br J Dermatol* 2002; 146: 341.