

Original Article

Comparison study of combination of cryotherapy & intralesional injection and multipuncture of bleomycin vs cryotherapy in resistant palmoplantar warts

Mehdi Amirnia¹, Mohammad Reza Ranjkesh¹, Mir Ahad Mousavi^{1*}

Sina Hospital, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: Mmousvai@yahoo.com

Received: 7 Sep 2019 Accepted: 18 Dec 2019 First Published online: 24 Feb 2021

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2021;42(6):677-683

Abstract

Background: Although many warts are treated with usual methods, resistant cases are common problems. Bleomycin is one of the drugs used for resistant cases. The aim of this study was to compare the effect of cryotherapy and intralesional bleomycin injection combination with cryotherapy in the treatment of resistant warts.

Methods: Sixty patients with resistant warts were selected and randomly divided into two groups of 30 A and B patients. In each group, cryotherapy was performed three sessions during 0, third and, sixth weeks in case of visible lesions. In group B, in addition to cryotherapy in week 0, and in the presence of visible lesions during week 3, injections of intra-lesions of bleomycin 1 mg/ml were administered. Treatment outcomes and possible complications were evaluated during the third and sixth weeks.

Results: The response to the treatment was defined as poor, moderate, and well by the physician, which was 16.7%, 53.3% and, 10% in group A after 3 weeks of treatment, respectively and was 16.7%, 50% and, 33.3% in group B, respectively. The response to the treatment after 6 weeks of treatment was 33.3%, 40%, and 26.7% in group A and was 6.7%, 40%, and 53.3% in group B, respectively.

Conclusion: Combined treatment of cryotherapy and intralesional bleomycin injection is more effective than cryotherapy in the treatment of resistant warts.

Keywords: Bleomycin, Cryotherapy, Resistant warts

How to cite this article: Amirnia M, Ranjkash M R, Mousavi M A. [Comparison study of combination of cryotherapy & intralesional injectioe and multipuncture of bleomycin vs cryotherapy in resistant palmoplantar warts]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020;42(6): 677-683. Persian.

مقاله پژوهشی

مقایسه اثر درمان ترکیبی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین با درمان کرایوتراپی در درمان زگیل‌های مقاوم کف دست و پا

مهدی امیرنیا^{*}، محمد رضارنجکش^{*}، میر احد موسوی^{*}بیمارستان سینا، گروه بیماری‌های پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^{*} نویسنده مسئول؛ ایمیل: Mmousvai@yahoo.comدریافت: ۱۳۹۸/۶/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۸/۹/۲۷ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۱۲/۶
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۶): ۶۷۷-۶۸۳

چکیده

زمینه: هر چند بسیاری از زگیل‌ها با درمان‌های معمول بهبود می‌یابند، ولی موارد مقاوم از معضلات شایع هستند. بلئومایسین از جمله داروهایی است که برای موارد مقاوم استفاده می‌شود. هدف از این پژوهش مقایسه اثر ترکیبی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین با کرایوتراپی در درمان زگیل مقاوم است.

روش کار: شصت بیمار با زگیل مقاوم به درمان انتخاب شده و به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفره A و B قرار داده شدند. در هر گروه سه جلسه کرایو طی هفته‌های ۰، ۳ و ۶ در صورت وجود ضایعات قابل مشاهده انجام شد. در گروه B علاوه بر کرایوتراپی در هفته صفر و در صورت وجود ضایعه قابل مشاهده طی هفته ۳ نیز تزریق داخل ضایعه بلئومایسین ۱mg/ml انجام شد. نتایج درمانی و عوارض احتمالی در هفته‌های ۳ و ۶ بررسی شد.

یافته‌ها: میزان پاسخ به درمان از نظر پزشک به صورت ضعیف، متوسط و خوب تعریف شد که این میزان بعد از سه هفته درمان در گروه A به ترتیب ۱۶/۷، ۵۳/۳ و ۱۰ درصد و در گروه B به ترتیب ۱۶/۷، ۵۰ و ۳۳/۳ درصد بود. میزان پاسخ بعد از ۶ هفته به درمان در گروه A به ترتیب ۳۳/۳، ۴۰ و ۲۶/۷ درصد و در گروه B نیز به ترتیب ۶/۷، ۴۰ و ۵۳/۳ درصد بدست آمد.

نتیجه‌گیری: درمان ترکیبی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین نسبت به کرایوتراپی روش موثرتری برای درمان زگیل مقاوم است.

کلید واژه‌ها: کرایوتراپی، بلئومایسین، زگیل

نحوه استناد به این مقاله: امیرنیا م، رنجکش م، موسوی م. ا. مقایسه اثر درمان ترکیبی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین با درمان کرایوتراپی در درمان زگیل‌های مقاوم کف دست و پا. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۶): ۶۷۷-۶۸۳

حق تالیف برای مولف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر گردیده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

ویروس پاپیلوما‌ی انسانی می‌تواند در پوست و مخاط انسان، بیماری ایجاد کند. شیوع ضایعه‌های ایجاد شده در سنین ۱۶-۱۲ سال به بیش‌ترین حد می‌رسد (۱). زگیل‌های رایج به‌خصوص روی دست‌ها و اطراف ناخن‌ها 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 (۱). در درمان زگیل از روش‌های مختلفی استفاده شده است که می‌توان به اسید سالیسیلیک موضعی، منوکلوآستیک اسید، تری کلروآستیک اسید، سیلور نیترات، رتینوئیک اسید موضعی، جراحی، لیزر و سیدوفایر اشاره کرد (۲و۳). دو روش درمانی دیگری که در درمان زگیل‌ها استفاده می‌شود، تزریق بلئومایسین داخل ضایعه و کرایوترابی با نیتروژن مایع است که در زمینه آثار درمانی این دو روش، مطالعات زیادی صورت گرفته است. میزان موفقیت روش کرایوترابی از ۷۸ درصد تا ۹۲ درصد در مطالعات مختلف متغیر است (۴و۵). اغلب مطالعات تزریق بلئومایسین داخل ضایعه را بدون عارضه یافتند (۸-۶). در مطالعه فوشت و همکاران نیتروژن مایع حداکثر در شش درمان به فاصله دو هفته استفاده شد و در ۴۹ درصد بیماران موثرتر بود (۹). در این مطالعه بیماران با زگیل‌های کف دست و پا که به درمان‌های رایج جواب مناسب ندادند و سه جلسه کرایو شده و پاسخ رضایت‌بخشی نداشتند، وارد مطالعه می‌شوند و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین با سرنگ انسولین و مولتی پانکچر به کرایوترابی اضافه شده و نتایج درمانی با گروهی که فقط کرایوترابی دریافت می‌کنند، مقایسه می‌شوند.

روش کار

در این کارآزمایی بالینی با کد اخلاق (IRCT۰۹۸۲۴۰۰۹۵۲۴۰۱۲۰۵۲۰۶N) تعداد ۶۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست مرکز آموزشی درمانی سینا تبریز و با در نظر گرفتن معیارهای ورود (عدم پاسخ زگیل‌های کف دست و پا به درمان‌های رایج کراتولیتیک و سه جلسه کرایوترابی، زگیل‌های طول کشیده بیش از یک سال) و خروج (فویا تزریق، سابقه رینود، سابقه بیماری‌های روماتولوژیک، آلرژی به بی‌حسی موضعی) وارد مطالعه شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. حجم نمونه بصورت تمام‌شماری بود. این مطالعه به مدت ۱۲ ماه از شروع اجرای طرح در اتاق عمل پوست مرکز آموزشی و درمانی سینا تبریز انجام شد. گروه اول (A) فقط تحت کرایوترابی و گروه دوم (B) علاوه بر کرایوترابی، تحت تزریق داخل ضایعه بلئومایسین ۱ mg/ml قرار گرفتند.

نکات کاربردی

این مقاله می‌تواند روش جدید درمان و ارت‌های مقاوم را در مراکز درمانی و اتاق عمل پوست بیمارستان‌ها معرفی نماید.

سن و جنس افراد و مدت زمان ابتلا، تعداد، اندازه و قطر بزرگترین ضایعه و مدت زمان ابتلا به زگیل‌های کف دست و پا در پرسشنامه‌ای برای هر بیمار ثبت شد. همچنین برای بررسی دقیق‌تر، از زگیل‌ها قبل از شروع درمان عکسبرداری شد و همه این مراحل بعد از اتمام دوره‌های درمان نیز در مورد هر بیمار دوباره انجام شد. بیماران با زگیل‌های کف دست و پا که به درمان‌های دیگر پاسخ ندادند و بیشتر از ۱ سال به طول کشیده و بعد از سه جلسه کرایوترابی هنوز بهبودی نیافته‌اند، با لحاظ کردن شرایط ورود و خروج، وارد مطالعه شدند. در گروه A به درمان کرایوترابی با ازت مایع با استفاده از کرایو اسپری نیتروژن مایع به فاصله ۱-۲ سانتی‌متر از ضایعات به مدت ۳۰-۲۰ ثانیه بر حسب اندازه ضایعات تا حد تشکیل هاله سفید رنگ دور زگیل به اندازه ۱ میلی‌متر و هر ۳ هفته یک‌بار ادامه دادیم و در گروه B بعد از انجام کرایوترابی با شرایط شبیه گروه A، تزریق داخل زگیل با محلول بلئومایسین ۱ mg/ml با سرنگ انسولین و مولتی پانکچر انجام شد. حداکثر تزریق داخل ضایعه ۱ میلی‌لیتر و حداکثر تزریق برای یک فرد در هر جلسه ۲ میلی‌لیتر بود و اگر تعداد ضایعات زیاد بود چند عدد با بزرگترین اندازه انتخاب و علامت‌گذاری شده و تزریق انجام می‌شد. در هر دو گروه بعد از ۳ هفته، نتایج بررسی و در صورت عدم رفع شدن زگیل‌ها درمان تکرار شد. سه هفته بعد دوباره پیگیری شدند و در صورت عدم رفع شدن زگیل فقط درمان کرایوترابی ادامه یافت و تزریق بلئومایسین حداکثر ۲ جلسه انجام شد. پیگیری‌ها در هفته‌های ۳ و ۶ از نظر جواب به درمان و عوارض احتمالی و عود انجام شد و کرایوترابی در صورت لزوم ادامه یافت. در هر دو گروه پاسخ به درمان بر اساس تقسیم‌بندی زیر ارزیابی شدند:

- پاسخ خوب، تمام زگیل‌ها طی دوره درمان ناپدید شدند.
- پاسخ متوسط، حدود ۵۰ درصد زگیل‌ها ناپدید شدند یا به نصف اندازه اولیه کاهش یافتند.
- پاسخ ضعیف، هیچکدام یا تعداد کمی از زگیل‌ها از بین رفته یا کاهش اندازه پیدا کرده باشند.
- در هر دو گروه پاسخ به درمان از نظر بیماران بر اساس تقسیم‌بندی زیر ارزیابی شدند:
- پاسخ خوب، تمام زگیل‌ها طی دوره درمان ناپدید شدند.
- پاسخ متوسط و ضعیف، براساس نظر شخصی بیماران

بیماران در هر دو گروه از نظر پاسخ به درمان و عوارض درمان و نیز میزان عود طی دوره مدت درمان و تا سه ماه بعد از آن پیگیری

۲۴۳ زگیل مقاوم با درمان ترکیبی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه بلتومایسین درمان شدند. بعد از جلسه اول درمان (۳ هفته بعد از درمان) تعداد زگیل های درمان یافته در گروه A ۳۵ عدد (۱۵ درصد) و در گروه B ۷۶ عدد (۳۱/۳ درصد) بود ($P=0/001$). همچنین بعد از جلسه دوم درمان (۶ هفته بعد از درمان) تعداد زگیل های درمان یافته در گروه A ۹۳ عدد (۳۹/۷ درصد) و در گروه B ۱۲۹ عدد (۵۳/۱ درصد) بود ($P=0/002$). برخی اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. میزان پاسخ به درمان از نظر پزشک معالج و بیماران در هر زمانی و به نظر پزشک و بیماران میزان موفقیت درمان در صورت استفاده از روش درمان ترکیبی کرایوتراپی و تزریق داخل ضایعه بلتومایسین به طور معنی داری بهتر از روش کرایوتراپی تنها است ($P<0/05$). میزان بروز درد ۲۲ بیمار (۷۳/۳ درصد) در گروه A در مقابل ۲۷ بیمار (۹۰ درصد) در گروه B، ($P=0/09$)، تاول ۲ بیمار (۶/۷ درصد) در گروه A مقابل ۳ بیمار (۱۰ درصد) در گروه B ($P=0/5$) و پیگماتاسیون ۲ بیمار (۶/۷ درصد) در گروه A مقابل ۲ بیمار (۶/۷ درصد) در گروه B، ($P=0/69$) بعد از سه هفته تفاوت آماری معنی داری میان دو گروه نداشت. همچنین میزان بروز درد ۲۰ بیمار (۶۶/۷ درصد) در گروه A مقابل ۲۵ بیمار (۸۳/۳ درصد) در گروه B، ($P=0/13$)، تاول ۴ بیمار (۱۳/۳ درصد) در گروه A مقابل ۲ بیمار (۶/۷ درصد) در گروه B، ($P=0/33$) و پیگماتاسیون ۲ بیمار (۶/۷ درصد) در گروه A مقابل ۳ بیمار (۱۰ درصد) در گروه B، ($P=0/5$) در هفته ششم تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه نداشت. میزان عود بیماران بعد از ۳ ماه در گروه A، ۸/۶ درصد (۸ از ۹۳ زگیل) و در گروه B، ۲/۳ درصد (۳ از ۱۲۹ زگیل) بود که به طور معنی داری در بیمارانی که با ترکیب کرایوتراپی و تزریق بلتومایسین درمان شده بودند، کمتر بود ($P=0/036$).

شدند. بعد از جمع آوری داده ها و ثبت اطلاعات در چک لیست های مرتبط، تمام اطلاعات حاصله تجزیه و تحلیل شدند. معیارهای ورود به مطالعه:

- بیماران با زگیل کف دست و پا که به درمان های رایج کراتولیتیک و سه جلسه کرایوتراپی جواب نداده اند و بیشتر از ۲ سال طول کشیده باشند.
- سن بیماران بین ۱۸ سال تا ۵۰ سال باشد.
- تمایل به شرکت در مطالعه

معیارهای خروج از مطالعه:

- بیمارانی که ترس از تزریق داشته باشند.
- بیماران با سابقه رینود و بیماری های روماتولوژیک.
- بیماران با سابقه آلرژی به بی حسی کننده های موضعی

از تمامی بیماران مورد مطالعه قبل از شروع مطالعه رضایت آگاهانه کتبی جهت شرکت در مطالعه گرفته شد. هیچ هزینه اضافی بر بیماران تحمیل نشده و تمامی آزمایشات مورد نیاز از طریق طرح تحقیقاتی مصوب تامین شد. در هیچ جایی نام و نشانی از بیماران ذکر نشده و امانتداری در این مورد رعایت شده است. تمام داده های مطالعه با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ تحلیل شدند. جهت بررسی های آماری از روش های آماری توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین \pm انحراف معیار) استفاده شد. برای مقایسه یافته ها از آزمون آماری کای مجذور (χ^2) و تست T-student و sample's t test Independent استفاده گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار با زگیل های مقاوم به درمان بررسی شدند. بیماران به دو گروه مساوی تقسیم شدند. در گروه A ۳۰ بیمار و ۲۳۴ زگیل با روش کرایوتراپی و در گروه B ۳۰ بیمار و

جدول شماره ۱: داده های دموگرافیک بیماران

P	کرایوتراپی + تزریق بلتومایسین (B)	کرایوتراپی (A)	جنس
۰/۵	مرد: ۱۳ بیمار (۴۳/۳ درصد) زن: ۱۷ بیمار (۵۶/۷ درصد)	مرد: ۱۲ بیمار (۴۰ درصد) زن: ۱۸ بیمار (۶۰ درصد)	
۰/۵۸	۶۷/۴ \pm ۹/۲۲	۶۹/۵ \pm ۶۳/۲۳	سن (سال)
۰/۹	دیپلم و کمتر: ۴۰ درصد فوق دیپلم: ۲۶/۷ درصد لیسانس: ۲۰ درصد فوق لیسانس و بالاتر: ۱۳/۳ درصد	دیپلم و کمتر: ۴۳ درصد فوق دیپلم: ۲۳/۳ درصد لیسانس: ۲۳/۳ درصد فوق لیسانس و بالاتر: ۱۰ درصد	تحصیلات
۰/۵۲	دست: ۱۶۸ عدد پا: ۷۵ عدد	دست: ۱۶۱ عدد پا: ۷۳ عدد	محل زگیل ها
۰/۴۲	بیش از یکسال: ۸۵ بیمار (۴۷/۲ درصد) بیش از دو سال: ۱۰۵ بیمار (۴۳/۲ درصد) بیش از سه سال: ۵۳ بیمار (۲۱/۸ درصد)	بیش از یکسال: ۹۵ بیمار (۴۰/۶ درصد) بیش از دو سال: ۹۵ بیمار (۴۰/۶ درصد) بیش از سه سال: ۴۴ بیمار (۱۸/۸ درصد)	مدت زمان ابتلا
۰/۷۲	هفته صفر: ۷/۲۵ \pm ۴/۹۲ (۱-۱۹)	هفته صفر: ۸/۰۳ \pm ۴/۴۳ (۱-۲۰)	اندازه زگیل (mm)
۰/۳۱	بعد از هفته سوم: ۳/۳۷ \pm ۰/۲۲	بعد از هفته سوم: ۴/۰۵ \pm ۳/۳۳	
۰/۰۱۳	بعد از هفته ششم: ۱/۱۲ \pm ۰/۱	بعد از هفته ششم: ۱/۶۳ \pm ۰/۱۲	

جدول شماره ۲: میزان پاسخ به درمان از نظر پزشک معالج و بیماران در هفته سوم

نوع درمان	از نظر بیمار	از نظر پزشک
کرایوترابی	ضعیف: ۱۴ بیمار (۴۶٪) متوسط: ۱۳ بیمار (۴۳٪) خوب: ۳ بیمار (۱۰٪)	ضعیف: ۱۱ بیمار (۱۶٪) متوسط: ۱۶ بیمار (۵۳٪) خوب: ۳ بیمار (۱۰٪)
کرایوترابی+بلئومایسین	ضعیف: ۶ بیمار (۲۰٪) متوسط: ۱۴ بیمار (۴۶٪) خوب: ۱۰ بیمار (۳۳٪)	ضعیف: ۵ بیمار (۱۶٪) متوسط: ۱۵ بیمار (۵۰٪) خوب: ۱۰ بیمار (۳۳٪)
P-Value	۰/۰۳	۰/۰۴۹

جدول شماره ۳: میزان پاسخ به درمان از نظر پزشک معالج و بیماران در هفته ششم

نوع درمان	از نظر بیمار	از نظر پزشک
کرایوترابی	ضعیف: ۱۱ بیمار (۳۶٪) متوسط: ۱۱ بیمار (۳۶٪) خوب: ۸ بیمار (۲۶٪)	ضعیف: ۱۰ بیمار (۳۳٪) متوسط: ۱۲ بیمار (۴۰٪) خوب: ۸ بیمار (۲۶٪)
کرایوترابی+بلئومایسین	ضعیف: ۳ بیمار (۱۰٪) متوسط: ۱۱ بیمار (۳۶٪) خوب: ۱۶ بیمار (۵۳٪)	ضعیف: ۲ بیمار (۶٪) متوسط: ۱۲ بیمار (۴۰٪) خوب: ۱۶ بیمار (۵۳٪)
P-Value	۰/۰۲	۰/۰۱

بحث

زگیل یا در حقیقت تومور ناشی از ویروس پاپیلوماوی انسانی (Human Papilloma Virus – HPV) ضایعه ای چند شکلی است که می تواند نواحی مختلف پوست و مخاط را درگیر کند (۳۱) شیوع زگیل معمولی در کودکی بین ۱۶-۱۲ سالگی است و معمولاً بعد از سن ۲۰ سالگی شیوع کاهش شدیدی پیدا می کند. زگیل های ویروسی به طور مساوی در هر دو جنس دیده می شود (۳۲) به طور تقریبی ۲۳ درصد زگیل ها در طول دو ماه فروکش می کنند. ۳۰ درصد آنها در طی سه ماه و ۶۵-۷۸ درصد در طی دو سال فروکش می کنند (۲). همچنین افرادی که سابقه آلودگی با زگیل ها را دارند احتمال درگیری با زگیل های تازه را بیشتر از افرادی که تا به حال هیچ آلودگی با زگیل ها نداشته اند، دارند (۳۳). گرچه زگیل های معمولی طی دو سال خود به خود بهبود می یابند، ولی به دلایل ذکر شده از بین بردن زگیل یکی از متداولترین اقدامات است اما روش درمانی باید طوری باشد که تا حد امکان ترکیب طبیعی پوست سالم باقی بماند. تا به حال روش های درمانی متعددی جهت درمان زگیل ها استفاده شده ، اما مقاومت به بسیاری از آنها مشاهده شده است. زگیل یکی از شایعترین شکایات های بیماران در درمانگاه های درماتولوژی است و درمان آن برای پزشکان عمومی و درماتولوژیست ها یک مشکل شایع بالینی است. برای زگیل روش های درمانی متفاوتی وجود دارد که شامل تخریب فیزیکی (کرایوترابی، تخریب به کمک لیزر (۱) و برداشتن زگیل از طریق جراحی)، تخریب شیمیایی (کراتولیتیک ها مانند اسید سالیسیلیک، گلو تار آلدئید، پودوفیلین، کنتاریدین و بلئومایسین)، ایمونوترابی و سایتمدین خوراکی می شود (۱۹). کرایو روشی است که به طور موثر و سریع با انجماد ضایعات سطحی پوست با نیتروژن مایع در دما منفی ۱۹۶ درجه سانتی گراد جهت درمان زگیل ها و ضایعات خوش خیم دیگر کاربرد دارد. استفاده

از این روش در مناطقی که پوست ضخیم است مانند کف دست و پا و نیز در مناطق محصور مانند اطراف ناخن ها ممکن است موجب بروز درد شدید شود. این ضایعات بهتر است با روش دیگری درمان شوند (۱۱). درمان زگیل ها با تزریق داخل ضایعه بلئومایسین از دهه ۱۹۷۰ آغاز شده است و درمان موثری برای زگیل های مقاوم به درمان است. بنابراین در درمان زگیل های مقاوم به درمان، می توان تزریق داخل ضایعه بلئومایسین را به کار برد. بلئومایسین به عنوان خط اول درمان برای زگیل های متعدد بسیار موثر است (۲۶). نتایج حاصل از مطالعه بالا نشان داد که میزان بهبودی کامل بیماران در صورت استفاده ترکیبی از کرایوترابی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین بعد از ۳ هفته (یک جلسه درمان) ۳۳/۳ درصد و بعد از شش هفته (دو جلسه درمان) ۵۳/۳ درصد و در صورت استفاده از کرایوترابی بعد از سه هفته (یک جلسه) ۱۰ درصد و بعد از شش هفته (دو جلسه) ۲۶/۷ درصد بود. موفقیت کلی درمان زگیل های مقاوم به درمان با تزریق داخل ضایعه بلئومایسین به روش تاتوئینگ در مطالعه دکتر ایرجی و همکاران (۱۶) بعد از یک جلسه درمان ۲۵ درصد بعد از دو جلسه درمان ۴۹/۲ درصد، بعد از سه جلسه درمان ۲۱/۹ درصد و به طور کلی ۸۳/۵ درصد گزارش شد. همچنین دکتر عدالت خواه و همکاران (۲۲) نیز نشان دادند که در صورت تکمیل دوره درمان میزان موفقیت بهبودی با روش کرایوترابی در ۷۳/۱ درصد و با تزریق بلئومایسین در ۸۷/۶ درصد موارد است ($P < 0.001$). میانگین دفعات درمان در کرایوترابی ۲/۰۲ و در تزریق با بلئومایسین ۱/۸۶ بار بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت (۱۰). نتایج مطالعه النقار و همکاران (۱۷) نیز نشان داد که در صورت تزریق بلئومایسین میزان بهبودی کامل بعد از جلسه اول صفر، بعد از جلسه دوم ۱۶/۷ درصد و بعد از جلسه سوم ۴۴ درصد بوده و در صورت اسپری بلئومایسین با روش

(۱۹) نیز در گروه درمان شده با بلئومایسین در ۲۷/۸ درصد موارد عارضه ایجاد شد که سه مورد هیپریگمانتاسیون و دو مورد نکروز موضعی بود. در مطالعه ما میزان عود بیماران بعد از ۳ ماه در گروه A، ۸/۶ درصد (۸ از ۹۳ زگیل) و در گروه B، ۲/۳ درصد (۳ از ۱۲۹ زگیل) بود که به طور معنی داری در بیمارانی که با ترکیب کرایوترابی و تزریق بلئومایسین درمان شده بودند، کمتر بود. در حالی که این موضوع در مطالعات دیگر بررسی نشده بود.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان ترکیبی کرایوترابی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین نسبت به کرایوترابی روش موثرتری برای درمان زگیل مقاوم است. با این حال مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر و مدت زمان بررسی طولانی تر در این زمینه توصیه می‌شود.

قدردانی

از مسئول محترم و همچنین همکاران گرامی بخش اتاق عمل پوست بیمارستان سینا تبریز که امکان انجام پژوهش حاضر را فراهم کردند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

منافع متقابل

مولفین هیچگونه منافع متقابلی از انتشار مقاله حاضر ندارند.

منابع مالی

تمام هزینه انجام پژوهش حاضر توسط محققین تامین شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز استان آذربایجان شرقی به شماره مرجع IRCT ۰۹۸۴۴۰۰۵۲۴۰۱۲۰۵۷۲ و کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1397.817 تایید شده است.

مشارکت مولفان

م ۱ در انتخاب موضوع، طراحی پروتکل و اجرا، م ۲ در اجرا و تدوین مقاله و م ۳ در تحلیل نتایج نقش داشتند.

میکرونی‌دیلینگ میزان موفقیت به ترتیب ۱۰، ۵۱/۹ و ۶۱/۵ درصد است. در حالی که بطور کلی در مطالعه ما میزان موفقیت بعد از ۳ هفته درمان در گروه تحت درمان با کرایوترابی با و بدون تزریق بلئومایسین به ترتیب در ۹۳/۳ و ۶۴ درصد بیماران نتیجه دلخواه بدست آمد. همچنین این میزان موفقیت بعد از ۶ هفته درمان در گروه تحت درمان با کرایوترابی با و بدون تزریق بلئومایسین به ترتیب در ۱۰۰ و ۸۰ درصد بیماران نتیجه دلخواه بدست آمد. براساس نتایج مطالعه عزیز جلالی که در آن زگیل‌های مقاوم سه نوبت با تزریق بلئومایسین درمان شدند، میزان بهبودی کامل ۷۳ و بهبودی نسبی ۲۴ درصد بود (۱۷). در حالی که در مطالعه ما تعداد زگیل‌های بهبود یافته در صورت استفاده ترکیبی از کرایوترابی و تزریق داخل ضایعه بلئومایسین به طور معنی داری از درمان کرایوترابی در هفته سوم و ششم بعد از درمان بیشتر بود ($P < 0.05$). در مطالعه یزدانفر و همکاران (۱۹) تعداد زگیل‌های درمان شده بعد از ۶ هفته در صورت تزریق بلئومایسین ۸۷/۹ درصد و در صورت تزریق نرمال سالین ۵۶/۳ درصد بود و این تفاوت معنی دار است. در مطالعه دار و همکاران (۲۰) تعداد زگیل‌های درمان شده بعد از ۸ هفته از درمان، در صورت تزریق بلئومایسین ۹۷ درصد و در صورت کرایوترابی ۸۲ درصد بود ($P < 0.05$). در مطالعه ما اندازه زگیل‌ها بعد از درمان ترکیبی با بلئومایسین و کرایوترابی به طور معنی داری کاهش بیشتری نسبت به درمان کرایوترابی داشت. در مطالعه النقر و همکاران (۱۷) درد در درمان زگیل پلاتنار با تزریق داخل ضایعه بلئومایسین A (۱۰۰ درصد) بیشتر از اسپری موضعی بلئومایسین B) با کمک میکرونی‌دیلینگ (۲۰ درصد) بود. ولی اریتم ۴۶/۷ درصد A و ۵۳/۳ درصد B) و ایندوراسیون و ادم (۲۰ درصد A و ۱۶/۷ درصد B) تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشت. در مطالعه عدالت خواه و همکاران (۱۰) از بین ۴۴ بیمار فقط در ۲ ضایعه در محل تزریق و در ۲ ضایعه دیگر در محل کرایوترابی پیگمانتاسیون به وجود آمد. در یک ضایعه در محل تزریق و در دو ضایعه در محل کرایوترابی هموراژیک دیده شد (۱۰). در حالی که در مطالعه ما عوارض ایجاد شده در صورت استفاده از بلئومایسین و کرایوترابی شامل درد (۸۳/۳ درصد) تاول (۶/۷ درصد) و پیگمانتاسیون (۶/۷ درصد) و در کرایوترابی تنها، درد (۶۶/۷ درصد)، تاول (۱۳/۳ درصد) و پیگمانتاسیون (۶/۷ درصد) بود. در مطالعه یزدان پناه و همکاران

References

1. Abo Elela B.M, Elshahid A.R, Mosbeh A. Intralesional vs intralesional purified protein derivatives in treatment of Warts. The Gulf Journal of Dermatology and Venerology. 2011;18(2):21-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03611.x
2. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. Br J Dermatol. 2001 Jan;144(1):4-11. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04066.x. PMID: 11167676.

3. Leman JA, Benton EC. Verrucas. Guidelines for management. *Am J Clin Dermatol*. 2000 May-Jun;1(3):143-9. doi: 10.2165/00128071-200001030-00001. PMID: 11702295.
4. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol*. 2003 May-Jun;20(3):268-71. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20318.x. PMID: 12787281.
5. Majewski S, Jablonska S. Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors. *Int J Dermatol*. 1998 Feb;37(2):81-95. doi: 10.1046/j.1365-4362.1998.00435.x. PMID: 9542660.
6. Hutchinson PE, Bleiker TO. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol*. 2002 Jun;146(6):1110; author reply 1110. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.47327.x. PMID: 12072095.
7. Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. *BMJ*. 2002 Aug 31;325(7362):461. PMID: 12202325; PMCID: PMC119440.
8. Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001781. doi: 10.1002/14651858.CD001781. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD001781. PMID: 11406008.
9. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician*. 2005 Aug 15;72(4):647-52. PMID: 16127954.
10. Adalatkhah H, Khalilollahi H, Amini N, Sadeghi-Bazargani H. Compared therapeutic efficacy between intralesional bleomycin and cryotherapy for common warts: a randomized clinical trial. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):4. doi: 10.1186/1471-5945-8-3
11. Shin YS, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. A comparative study of pulsed dye laser versus long pulsed Nd:YAG laser treatment in recalcitrant viral warts. *J Dermatolog Treat*. 2017 Aug;28(5):411-6. doi: 10.1080/09546634.2016.1255303. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27791434.
12. Soni P, Khandelwal K, Aara N, Ghiya BC, Mehta RD, Bumb RA. Efficacy of Intralesional Bleomycin in Palmo-plantar and Periungual Warts. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011 Sep;4(3):188-91. doi: 10.4103/0974-2077.91250. PMID: 22279384; PMCID: PMC3263129.
13. Pasquali P, Freitas-Martinez A, Gonzalez S, Spugnini EP, Baldi A. Successful treatment of plantar warts with intralesional bleomycin and electroporation: pilot prospective study. *Dermatol Pract Concept*. 2017 Jul 31;7(3):21-6. doi: 10.5826/dpc.0703a04. PMID: 29085716; PMCID: PMC5661162.
14. Dobson JS, Harland CC. Pulsed dye laser and intralesional bleomycin for the treatment of recalcitrant cutaneous warts. *Lasers Surg Med*. 2014 Feb;46(2):112-6. doi: 10.1002/lsm.22199. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24258968.
15. Alizadegan MH, Pashapur F. Evaluation of the results of cryosurgery on wart treatment. *Urmia Medical Journal*, 2005;16(4):221-5. doi: 10.1002/lsm.22199
16. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res*. 2006 Dec;4(4):273-93. doi: 10.3121/cm.4.4.273. PMID: 17210977; PMCID: PMC1764803.
17. Al-Naggar MR, Al-Adl AS, Rabie AR, Abdelkhalik MR, Elsaie ML. Intralesional bleomycin injection vs microneedling-assisted topical bleomycin spraying in treatment of plantar warts. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Feb;18(1):124-8. doi: 10.1111/jocd.12537. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29687566.
18. Jalali A, Ghaffarpour MA, Rezaei Gh. Investigating the therapeutic effect of intra-luminal injection of bleomycin on resistant warts. *Journal of Iran University of Medical Sciences*. 2008;15(60):141-6. doi: 10.17795/jssc18875
19. Yazdanfar A, Karimirad K, Mani Kashani K. A comparative study on the efficacy of intralesional injections of Bleomycin and Normal Saline in treatment of recalcitrant common warts on palm and dorsum of hand. *Iranian Journal of Dermatology*. 2003;7(1):8-13.
20. Dhar SB, Rashid MM, Islam A, Bhuiyan M. Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: a randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009 May-Jun;75(3):262-7. doi: 10.4103/0378-6323.48428. PMID: 19439878.