

## مقایسه‌ی اثربخشی کرایوتراپی همراه با کانتاریدین موضعی و کرایوتراپی همراه با دارونما در درمان زگیل معمولی: کارآزمایی بالینی - تصادفی دارای گروه شاهد

دکتر سیمین شمسی‌میمندی<sup>۱</sup>  
دکتر محمدباقر اصلی<sup>۱</sup>  
فرزاد آبرود<sup>۲</sup>

۱. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.  
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

**مقدمه و هدف:** زگیل، بیماری ویروسی شایع بافت‌های اپی‌تلیال، توسط ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شود. برای افزایش اثربخشی و کاهش عوارض درمان، روش‌های مختلف درمان را با هم استفاده می‌کنند که یکی از آن‌ها استفاده از کرایوتراپی به همراه کانتاریدین است. نظر به این که کانتاریدین درد و اسکار کمتری برجای می‌گذارد، بر آن شدیم تا در قالب یک کارآزمایی بالینی بین این روش درمانی و کرایوتراپی به همراه دارونما، از نظر تعداد جلسات درمان و میزان عوارض مقایسه‌ای انجام دهیم.

**روش اجرا:** در این کارآزمایی بالینی دوسو کور، ۱۱۰ بیمار مبتلا به زگیل معمولی، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. محلول کانتاریدین ۰.۷٪ (Canthacur) به‌عنوان دارو و محلول flexible collodion به‌عنوان دارونما در دو ظرف مشابه بعد از انجام کرایوتراپی به صورت موضعی به کار برده شدند. سپس بیماران از نظر میزان بهبودی، تعداد جلسات درمان، فراوانی عوارض و عود ضایعات، پی‌گیری شدند.

**یافته‌ها:** میزان بهبودی در هر دو گروه ۱۰۰٪ بود. در گروه کانتاریدین، میانگین تعداد جلسات درمان، ۳/۴ و در گروه شاهد ۴/۷ بود ( $P < 0.001$ ). بروز عارضه‌ی هیپرپیگمانتاسیون در گروه مطالعه بیشتر از گروه شاهد بود (۲۹/۱٪ در برابر ۱۰/۹٪ و  $P = 0.017$ ). بروز عارضه‌ی اسکار آتروفیک در گروه مورد مطالعه کمتر از گروه شاهد بود (۹/۱٪ در برابر ۲۹/۱٪). در مورد سایر عوارض و میزان عود پس از درمان، تفاوت معناداری در دو گروه یافت نشد.

**نتیجه‌گیری:** استفاده‌ی هم‌زمان از کانتاریدین و کرایوتراپی در کاهش تعداد جلسات درمان و عوارضی مثل اسکار آتروفیک مؤثر است ولی باعث افزایش عارضه‌ی هیپرپیگمانتاسیون می‌شود. همچنین در بروز عوارض دیگر و کاهش میزان عود بیماری بی‌تأثیر است.

**کلمات کلیدی:** زگیل معمولی، کرایوتراپی، کانتاریدین

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۰۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۰۱/۱۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۳، دوره‌ی ۵ (۱): ۱-۸

نویسنده‌ی مسئول:  
دکتر محمدباقر اصلی

کرمان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، گروه پوست.  
پست الکترونیک:

vaseli\_74@yahoo.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

### مقدمه

کرمان، ۱۵/۲۶٪ گزارش شده است.<sup>۴</sup> عمده‌ی زگیل‌ها در مدت یک تا دو سال خودبه‌خود دچار پسرفت می‌شوند<sup>۵</sup> اما ایجاد اختلال در عملکرد فرد، مشکلات زیبایی، نگرانی از ایجاد تغییرات بدخیمی، ایجاد عوارض اجتماعی - روانی و هم‌چنین سیر غیر قابل پیش‌بینی، درمان را ایجاب می‌کند.<sup>۶</sup> به علت نبود درمان ضدویروسی اختصاصی برای HPV، درمان‌های اصلی برای زگیل شامل تخریب ضایعه‌ی قابل‌مشاهده به روش فیزیکی یا شیمیایی و درمان‌های

زگیل بیماری ویروسی شایع بافت‌های اپی‌تلیال است که توسط بیش از ۱۰۰ سروتیپ از ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شود.<sup>۱</sup> شیوع آن از حدود ۱۰٪ در کودکان و نوجوانان تا ۲۰٪ در کودکان سنین مدرسه متغیر است.<sup>۳</sup> در یک مطالعه، شیوع زگیل در بین دانش‌آموزان پسر مدارس راهنمایی و دبیرستان شهر

مبتنی بر تعدیل سیستم ایمنی است. اما هیچ‌کدام ۱۰۰٪ موفقیت‌آمیز نیستند و اجماعی بر درمان خط اول وجود ندارد و غالب درمان‌ها به علت عوارض برای بیمار قابل پذیرش نیستند<sup>۵،۷-۹</sup>. درمان مرسوم زگیل، کرایوتراپی با نیتروژن مایع است<sup>۱۰</sup>.

یکی از روش‌های مورد استفاده در درمان زگیل، مصرف موضعی کانتاریدین (cantharidin) می‌باشد. کانتاریدین منجر به آکانتولیز و تاول درون اپی‌درمی می‌شود که ضایعه‌ی ایجاد شده بدون برج‌گذاشتن نسج جوش‌گاه (اسکار) بهبود می‌یابد<sup>۱۱،۱۲</sup>. در درماتولوژی، کانتاریدین در پایه‌ی کلودیون به صورت موضعی، برای درمان مولوسکوم کانتاژیوزوم و زگیل از سال ۱۹۵۰ استفاده شده است<sup>۱۳،۱۴</sup>.

کانتاریدین در سال ۱۹۳۸ از نظر بی‌خطر بودن (safety) تأییدیه‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration [FDA]) را دریافت کرد. در سال ۱۹۹۷ به‌عنوان یک داروی Bulk substances list از سوی FDA معرفی شد و به علت سمیت آن، پیشنهاد شد که فقط در مطب و به صورت موضعی استفاده شود<sup>۱۱</sup>.

برای افزایش اثربخشی و کاهش عوارض، می‌توان روش‌های مختلف درمان را با هم استفاده کرد. نظر به این‌که کانتاریدین درد و اسکار کمتری برجای می‌گذارد، بر آن شدیدیم تا در قالب یک کارآزمایی بالینی تصادفی، اثربخشی کرایوتراپی با نیتروژن مایع همراه با کانتاریدین موضعی را با کرایوتراپی همراه با دارونما مقایسه کنیم.

## روش اجرا

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دارای گروه شاهد دوسوکور، از بین بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست بیمارستان افضل‌پور کرمان مبتلایان به زگیل معمولی (verruca vulgaris) جهت مطالعه انتخاب شدند. در هر بیمار یک ضایعه با قطر تقریبی ۶

میلی‌متر مورد بررسی قرار گرفت. از روی جدول اعداد تصادفی با کمک نرم‌افزار Mini tab 16، کمپانی Mini tab Inc، اعداد بین یک تا یک صدوده به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و هر گروه تحت درمان با یکی از دو مداخله‌ی مطالعه قرار گرفتند. بیماران مبتلا به زگیل نواحی صورت، تناسلی و اطراف ناخن، افراد زیر پنج سال، خانم‌های حامله و افراد مبتلا به نقایص ایمنی یا بیماری‌های تاولی از مطالعه خارج شدند. این طرح در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان مورد تأیید قرار گرفت و با کد ۹۱۱/۰۳/ک به ثبت رسید. برای بیماران یا والدین آن‌ها در مورد روش تحقیق و عوارض احتمالی درمان توضیحات کامل داده شد و سپس رضایت‌نامه‌ی آگاهانه‌ی کتبی از بیمار یا ولی وی گرفته شد. به بیماران اطمینان داده شد که هر زمان صلاح بدانند با مطلع کردن محقق می‌توانند از مطالعه خارج شوند و تحت درمان استاندارد معمول قرار گیرند.

محلول کانتاریدین در پایه‌ی flexible collodion با غلظت ۰/۷٪ (با نام تجاری Canthacur شرکت Paladin کانادا) به‌عنوان دارو و محلول flexible collodion به‌عنوان دارونما در ظروف شیشه‌ای کاملاً مشابه به کار برده شد. چون اضافه کردن کانتاریدین به flexible collodion رنگ و ویسکوزیته‌ی آن را تغییر نمی‌دهد، پزشک انجام‌دهنده‌ی مطالعه که خود نیز ارزیابی پاسخ به درمان را بررسی کرد از ماهیت محتویات شیشه‌ها اطلاعی نداشت. در گروه اول بعد از تکمیل فرم اولیه، کرایوتراپی با نیتروژن مایع با روش سواب پنبه‌ای، دو سیکل freeze-thaw تا ایجاد یک هاله‌ی سفید یک تا دو میلی‌متری در اطراف زگیل انجام شد و بعد از بازگشت رنگ ضایعه به حالت طبیعی، یکی از محلول‌ها را روی زگیل و یک میلی‌متر اطراف آن مالیده و بعد از خشک شدن، با یک چسب زخم بدون منفذ پوشانده شد. به بیمار آموزش داده شد که چسب باید تا ۲۴ ساعت روی ضایعه بماند، بعد آن را

بیمارستان افضل‌پور کرمان که مبتلا به زگیل معمولی بودند، براساس تمایل بیماران به شرکت در مطالعه و معیارهای ورود به مطالعه، در نهایت ۱۱۰ نفر انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و در هر بیمار یک ضایعه با اندازه‌ی تقریبی ۶ میلی‌متر بررسی شد. مشخصات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه در دو گروه اختلاف معناداری نداشت ( $P=0.844$  برای جنس و  $P=0.667$  برای سن) (جدول ۱). کم‌ترین سن ابتلا، ۵ و بیش‌ترین ۵۲ سال بود.

محل‌های شایع زگیل شامل دست (۴۳ نفر در گروه کانتاریدین و ۴۰ نفر در گروه دارونما)، پا (۷ نفر گروه کانتاریدین و ۱۰ نفر گروه دارونما) و سایر نقاط (در هر گروه ۵ نفر) بود. در گروه کانتاریدین، در ۱۴/۵٪ از موارد ضایعه‌ی زگیلی در دیگر اعضای خانواده وجود داشت که این میزان در گروه دارونما، ۱۸/۲٪ بود.

فراوانی عوارض در جدول شماره‌ی ۲ نمایش داده شده است. در گروه کرایوتراپی همراه با کانتاریدین، ۲۱ نفر (۳۸/۲٪) در طی جلسات درمان درد شدید نداشتند و بقیه (۶۱/۸٪) در طی جلسات درمان درد شدید را تجربه کردند. این رقم در گروه کرایوتراپی همراه با دارونما، ۲۱/۸٪ بدون درد و ۷۸/۲٪ درناک بوده است. ۲۸ نفر (۵۱/۹٪) از گروه کرایوتراپی همراه با کانتاریدین در طی جلسات درمان تاول زدند که این تعداد در گروه کرایوتراپی همراه با دارونما، ۱۸ نفر (۳۲/۷٪) بود.

در گروه کرایوتراپی همراه با کانتاریدین، ۷/۳٪ ضایعات با اسکار هیپرتروفیک و ۹/۱٪ ضایعات، با برجگذاشتن اسکار آتروفیک بهبود یافتند. در گروه

جدول ۱: فراوانی مطلق و نسبی جنسی و میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه برحسب گروه درمانی

کرایوتراپی+کانتاریدین	کرایوتراپی+دارونما	
۲۰ (۳۶/۴)	۲۱ (۳۸/۲)	زن
۳۵ (۶۳/۶)	۳۴ (۶۱/۸)	مرد
۲۰/۸	۲۱/۶	میانگین سن (سال)

برداشته و با آب و صابون ضایعه را شست‌وشو دهد. در صورت احساس سوزش زیاد و درد شدید در ۲۴ ساعت اول، چسب را باز کرده و ضایعه را با آب و صابون شست‌وشو دهد. اگر درد و ناراحتی تاول ایجادشده، زیاد باشد برای اسپیراسیون آن به بیمارستان مراجعه کند. در مراجعه‌ی بعدی، بعد از معاینه‌ی ضایعات و تکمیل پرسش‌نامه در مورد عوارض احتمالی، در صورت لزوم، درمان به همان صورت تکرار شد. اگر بیمار در سری قبلی درمان، تاول دردناک شدید داشته یا به علت سوزش مجبور شد چسب را زودتر از ۲۴ ساعت بردارد به بیمار آموزش داده شد تا زخم را بعد از ۴ تا ۶ ساعت باز کرده و با آب و صابون شست‌وشو دهد. جلسات درمان با فواصل دو هفته‌ای تکرار شد و در هر جلسه بعد از تکمیل پرسش‌نامه (شامل عوارض احتمالی و تعداد ضایعات بهبودیافته، از بین رفتن کامل ضایعه در مشاهده بالینی و برگشت آثار پوستی)، در صورت نیاز درمان تا از بین رفتن کامل ضایعه یا حداکثر شش جلسه‌ی درمانی تکرار شد. در هفته‌ی چهارم بعد از بهبود ضایعه، بیماران مجدداً ویزیت و از نظر عود ضایعه بررسی شدند.

داده‌ها با استفاده از نسخه‌ی ۱۸ نرم‌افزار داده‌ها (PASW® (IBM Corp., Armonk, NY, USA) تجزیه و تحلیل شدند. شاخص‌های توصیفی مرکزی و پراکنندگی محاسبه گردید. جهت مقایسه‌ی میزان بهبودی و عوارض در دو گروه از آزمون مربع کای و جهت مقایسه‌ی میانگین تعداد جلسات درمان در دو گروه از آزمون آماری  $t$  مستقل استفاده شد. براساس مطالعات قبلی انجام‌شده<sup>۱۵و۱۶</sup> و توان ۹۰٪ برای این مطالعه، حجم نمونه‌ی ۱۱۰ نفر به دست آمد و  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌دار آزمون در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

از میان بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه پوست

جدول ۲: توزیع فراوانی عوارض بیماری در دو گروه مورد مطالعه

	کرایوتراپی + کانتاریدین (%)	کرایوتراپی + دارونما (%)	P
هیپریگمانتاسیون	۱۶ (۲۹/۱)	۶ (۱۰/۹)	۰/۰۱۷
هیپوپیگمانتاسیون	۲۳ (۴۱/۸)	۲۵ (۴۵/۵)	۰/۷۰۱
درد شدید	۳۴ (۶۱/۸)	۴۳ (۷۸/۲)	۰/۰۶۱
تاؤل	۲۸ (۵۰/۹)	۱۸ (۳۲/۷)	۰/۰۵۳
اسکار آتروفیک	۵ (۹/۱)	۱۶ (۲۹/۱)	۰/۰۰۸
خارش	۷ (۱۲/۷)	۵ (۹/۱)	۰/۵۴۱
اسکار هایپرتروفیک	۴ (۷/۳)	۲ (۳/۶)	۰/۴۰۱

کرایوتراپی همراه با دارونما، ۳/۶٪ ضایعات با اسکار هیپرتروفیک و ۲۹/۱٪ ضایعات با اسکار اتروفیک بهبود یافتند.

درصد بهبودی در گروه کانتاریدین، ۳/۶٪ در جلسه‌ی دوم، ۵۴/۵٪ در جلسه‌ی سوم، ۳۲/۷٪ در جلسه‌ی چهارم و ۹/۱٪ در جلسه‌ی پنجم بود. این میزان در گروه شاهد، ۳/۶٪ در جلسه‌ی دوم، ۱۰/۹٪ در جلسه‌ی سوم، ۲۵/۵٪ در جلسه‌ی چهارم، ۳۰/۹٪ در جلسه‌ی پنجم و ۲۹/۱٪ در جلسه‌ی ششم بود. میانگین تعداد جلسات درمان در گروه مطالعه ۳/۴ و در گروه شاهد ۴/۷ بود. ( $P < 0.001$ ). در گروه کرایوتراپی همراه با کانتاریدین، میزان عود ضایعات در انتهای هفته‌ی چهارم بعد از بهبودی، ۳۲/۷٪ و در گروه کرایوتراپی همراه با دارونما، ۳۶/۴٪ بود.

### بحث

در درمان زگیل روش‌های مختلفی به کار رفته است که شامل درمان‌های مبتنی بر تخریب شیمیایی (سالیسیلیک اسید، ۵ - فلورواوراسیل، گلوئوتالدئید، پودوفیلین و اسید فرمیک)، تخریب فیزیکی (کرایوتراپی، الکتروسرجری، لیزر و...) و درمان‌هایی براساس تعدیل سیستم ایمنی (ایمی‌کویمود موضعی، ایمونوتراپی، اینترفرون‌ها، رتینوئیدها، سایمیتیدین و

... می‌باشند ولی هیچ‌یک از این روش‌ها به‌طور قطعی موفقیت‌آمیز نیستند<sup>۱۷، ۱۸</sup>.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در هر دو روش درمانی میزان بهبودی ۱۰۰٪ بوده است. در یک کارآزمایی بالینی دارای شاهد که توسط شمسی میمندی و همکاران روی ۱۰۰ ضایعه‌ی زگیل در ۲۰ بیمار انجام شد، میزان بهبود در روش کرایوتراپی ۹۶٪ بود<sup>۱۹</sup>. در متاآنالیز Kwok و همکاران، میزان شفابخشی کرایوتراپی ۴۹٪ (۶۹٪-۰٪) عنوان شد<sup>۱۵</sup>. در مطالعه‌ی که توسط Flygare در سال ۲۰۰۸ منتشر شد میزان بهبودی ضایعات در گروه کرایوتراپی همراه با کانتاریدین موضعی ۱٪، ۷۳/۶٪ و در گروه کرایوتراپی همراه با دارونما، ۵۲/۶٪ بوده است<sup>۲۰</sup>.

در این مطالعه، اضافه کردن کانتاریدین به درمان کرایوتراپی به‌طور معناداری بر کاهش تعداد جلسات مؤثر بوده است که در مطالعه‌ی Flygare نیز همین نتیجه به‌دست آمد. میانگین تعداد جلسات درمان در مطالعه‌ی حاضر در گروه مورد مطالعه ۳/۴ بوده که در مطالعه‌ی Flygare، ۴۳ روز (۳ جلسه) بود. در این مطالعه، در گروه دارونما میانگین تعداد جلسات درمان ۴/۷ و در مطالعه‌ی Flygare، ۶۶ روز (۴/۷ جلسه) بود<sup>۲۰</sup>. در مطالعه‌ی علی‌زادگان و پاشاپور در مورد کرایوتراپی، میانگین جلسات درمان ۳ جلسه بود<sup>۲۱</sup>.

در مطالعه‌ی John و همکاران، ۴۰ بیمار با ۷۶ ضایعه‌ی زگیل انگشتی، اطراف و زیر ناخن با محلول ۰/۷٪ کانتاریدین با مقدار مساوی از استون و flexible collodion به‌صورت موضعی درمان شدند. از تعداد ۶۱ زگیل انگشتی ۵۷ مورد بعد از سه تا چهار جلسه‌ی درمانی بهبودی بالینی داشتند (۹۳٪) که این میزان برای ۱۵ ضایعه‌ی اطراف و زیر ناخن ۸۰٪ بوده است<sup>۲۲</sup>. در سال ۲۰۰۶، Michelle و همکاران در مروری درمان‌های زگیل، میزان شفابخشی درمان موضعی با کانتاریدین در درمان زگیل‌های معمولی، کف پای و اطراف ناخن را ۸۰٪ ذکر کردند. مقاله‌ی

بیشتر شده است اما این افزایش از نظر آماری معنادار نبوده است ( $P=0.053$  و  $32.7\%$  در برابر  $50.9\%$ ).

در مطالعه‌ی صیادزاده و همکاران، بروز درد و تاول از عوارض عمده‌ی درمان‌شدگان به روش کرایوتراپی بود ( $100\%$  و  $96\%$ ) و هیچ‌کدام از بیماران در طول درمان دچار عارضه‌ی اسکار نشدند. در مطالعه‌ی شمسی‌میمندی و همکاران، در گروه کرایوتراپی،  $20\%$  هیپوپیگمانتاسیون،  $88\%$  درد و  $38\%$  تاول هموراژیک داشتند.

در مطالعه‌ی عزیزجلالی و همکاران،  $0.8\%$  بیماران (۲ نفر) تاول و  $3.75\%$  بیماران (۳ نفر) هیپوپیگمانتاسیون را تجربه کردند.

در مطالعه‌ی حاضر میزان هیپوپیگمانتاسیون در گروه درمان توأم و گروه شاهد به ترتیب  $41.8\%$  و  $45.5\%$  بوده است ( $P=0.0701$ ) که حاکی از آن است که در مقایسه با سایر مطالعات درصد بالاتری از بیماران دچار این عارضه‌ی ماندگار شدند.

عدم تکمیل دوره‌ی درمان و هم‌چنین عدم مراجعه جهت پی‌گیری نتیجه‌ی درمان، از محدودیت‌های این تحقیق بود که با اضافه کردن  $10\%$  به حجم نمونه این محدودیت برطرف شد.

با توجه به کاهش تعداد جلسات درمان، اضافه کردن کانتاریدین موضعی به کرایوتراپی، درمان توأم مفیدی است. ولی به دلیل افزایش عارضه‌ی هیپوپیگمانتاسیون، به نظر می‌رسد این درمان در بیماران با پوست تیره و در نواحی در معرض نور خورشید درمان مناسبی نیست و نیاز به انجام مطالعات بیشتر دارد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر را از تمامی پرسنل و بیمارانی که به‌نحوی در انجام کارهای پژوهش سهیم بودند، اعلام می‌دارند.

### References

1. Kiyofumi E. [HPV associated cutaneous lesions]. Uirusu 2008; 58: 173-82. [Japanese]

مورد اشاره، کرایوتراپی با سواب پنبه‌ای،  $47\%$  و با تفنگ اسپری‌کننده را  $44\%$  گزارش کرد<sup>۱۶</sup>.

در مطالعه‌ای که توسط ولی‌خانی و همکاران انجام شد، در درمان با کانتاریدین میزان هیپوپیگمانتاسیون  $33.3\%$  و میزان اسکار  $3.3\%$  گزارش شد<sup>۱۸</sup>. در مطالعه‌ی حاضر عارضه‌ی هیپوپیگمانتاسیون در گروه مورد مطالعه نسبت به گروه شاهد فراوانی بیشتری داشت ( $29.1\%$  در برابر  $10.9\%$  و  $P=0.017$ )، که می‌تواند به دلیل نوع تیپ پوستی بیماران مورد مطالعه (تیپ پوستی ۳ و ۴) و این‌که عمده‌ی ضایعات در نواحی در معرض نور خورشید بودند ( $76.4\%$  در ناحیه‌ی پشت دست)، باشد.

در این مطالعه، درمان توأم میزان ایجاد اسکار (هیپرتروفیک و آتروفیک) را کاهش داد ( $16.4\%$  در برابر  $32.7\%$ ) که بروز اسکار آتروفیک با نوع درمان رابطه‌ی معناداری داشت ( $9.1\%$  در برابر  $29.1\%$  و  $P=0.008$ ).

در مطالعه‌ی اعلمی‌هرندی، میزان هیپوپیگمانتاسیون  $17\%$  گزارش شده بود<sup>۲۳</sup>.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که اضافه کردن کانتاریدین موضعی به کرایوتراپی تأثیری بر کاهش میزان عود بیماری ندارد ( $32.7\%$  در گروه مطالعه در مقابل  $36.4\%$  در گروه شاهد و  $P=0.686$ ).

در مطالعه‌ی صیادزاده و همکاران، میزان عود در روش درمان با کرایوتراپی  $18\%$  بوده است<sup>۲۴</sup>. در مطالعه‌ی لایق و همکاران، میزان عود درمان در روش کرایوتراپی  $47\%$  بوده است<sup>۲۵</sup>. در مطالعه‌ی عزیزجلالی و همکاران، میزان عود ضایعه پس از درمان در گروه کرایوتراپی  $18.9\%$  بود<sup>۲۶</sup>.

اگرچه درد یکی از عوارض شایع کرایوتراپی است اما استفاده از کانتاریدین موضعی بعد از کرایوتراپی میزان بروز درد را افزایش نمی‌دهد ( $P=0.061$ ). با این‌که ایجاد تاول با استفاده‌ی موضعی کانتاریدین بعد از کرایوتراپی

2. Wolschloger T, Welper C, Kohl PK. Warts and their modern therapy-plantar warts. *Taghliche Praxis* 2003; 44:767-76.
3. Mumas IN, Surrions G, Spandidas DA. Human papillomavirus infection in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2009; 168:267-73.
4. Zandi S, Rezayian H. [Prevalence of warts in boys high school students in the city of Kerman]. Thesis, School of Medicine, University of Kerman. 1376; 22-24. [Persian].
5. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1575-80.
6. Urman CO, Gottlieb AB. New viral vaccines for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 361-70.
7. Bagheri Kashani MH. [The efficacy of formic acid in the topical treatment of common warts. Thesis. School of Medicine, Kerman University]. 1384; 38-40 [In Persian].
8. Han TY, Lee JH, Lee CK, et al. Long pulsed Nd:YAG laser treatment of warts report on a series of 369 cases. *J Korean Med Science* 2009; 24:889-93.
9. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL, et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 275-80.
10. Sharma VK, Khandpur S. Guidline for cryotherapy. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2009; 57 (supple 2): S90-S100.
11. Moed L, Shwayder TA, Chang MW. Cantharidin revisited: a blistering defense of an ancient medicine *Arch Dermatol* 2001; 137: 1357-60.
12. Bertaux B, Prost C, Heslan M, Dubertret L. Cantharide acantholysis: endogenous protease activation leading to desmosomal plaque dissolution. *Br J Dermatol* 1988; 118: 157-65.
13. Funt T. Cantharidin treatment of molluscum contagiosum. *Arch Dermatol* 1961; 83: 186-87.
14. Epstein W, Kligman A. Treatment of warts with cantharidin. *Arch Dermatol* 1958; 77: 508-11.
15. Kwok CS, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011; 165:233-46.
16. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res* 2006; 4: 273-93.
17. Lee AN, Mallory SB. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant wart. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 595-9.
18. Valikhani M, Zaker AR, Zaker M. [Treatment of common warts of hands with 5-FU%5 ointment comparison with cryotherapy]. *Iran J Dermatol* 1381; 5: 16-9. [Persian]
19. Shamsi Meymandi S, Hossein Pour G, Dehghani A. [Comparison of the effects of treatments of laser PDL (585nm wavelength) with cryotherapy in the treatment of warts]. *Laser in Medicine* 1391; 9: 19-24. [In Persian]
20. Flygare RA. A clinical trial examining the efficacy of treatment of cutaneous verruca vulgaris in adult patient with combined liquid nitrogen cryotherapy and topical cantharidin Vs. liquid nitrogen and placebo: PhD (dissertation), Touro University International: 2008; pp 15-6.
21. Alizadgan MH, Pashapour F. [Assessment of the Results of cryosurgery on warts]. *Urmia Medical Journal* 1384; 16: 221-5. [In Persian]
22. Epstein JH, Epstein WL. Cantharidin treatment of digital and periungual warts. California

- Medicine 1960; 93: 11-2.
23. Alami Harandi P. [Determination the efficacy of cryotherapy in patients referred to the Baqiyatallah Dermatology Clinic for wart from October 1373 until October 1378]. Kowsar Medical Journal 1381; 7: 145-53. [Persian]
  24. Sayyadzadeh I, Rostami Moghaddam M. [Therapeutic efficacy of topical fluorouracil and cryotherapy in the treatment of plantar warts. J Ardabil University of Medical Sciences 1387; 8: 270-3. [Persian]
  25. Layegh P, Pezeshkpoor F, Imamgholi Tabar Malik Shah P, Shakeri MT. [Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital wart]. Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 1386; 10: 133-8. [Persian]
  26. Aziz Jalali MH, Ghafarpour GH, Mousavifard B. [CO<sub>2</sub> Laser Therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts: A randomized controlled trial]. J Isfahan Med School, Special Issue (Skin Diseases and Leishmaniasis) 2012; 29: 3016-22. [Persian]

## Efficacy of cryotherapy combined with topical cantharidin application versus cryotherapy and placebo in the treatment of verruca vulgaris: A randomized, controlled clinical trial

Simin Shamsi Meymandi, MD<sup>1</sup>  
 Mohammad Bagher Vaseli, MD<sup>1</sup>  
 Farzad Abroud<sup>2</sup>

1. Department of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Student Research Committee, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

**Background and Aim:** Common wart is a viral infection of epithelial tissues caused by human papiloma virus (HPV). In order to increase the efficacy and concurrent reduction of complications, different types of combination therapies have been recommended. One of them is the combination of cryotherapy with cantharidin. As cantharidin causes little pain and leaves small scars, we decided to design and conduct a randomized, controlled trial to investigate the efficacy of combined cryotherapy and topical cantharidin versus cryotherapy and a topical placebo. The mean number of the treatment sessions and complications of treatments were also compared between the two groups.

**Methods:** This study was a randomized, controlled double blind clinical trial in which 110 patients with verruca vulgaris were randomly allocated into two groups. After cryotherapy in both groups, topical lotion of cantharidin 0.7% (Canthacur) and flexible collodion as placebo were applied topically in the intervention and control groups, respectively. Patients were followed for healing rates, complications and recurrence of the lesions.

**Results:** The healing rates of lesions in both groups were 100%. The mean number of treatment sessions in the intervention and control groups were 3.4 and 4.7, respectively ( $P < 0.001$ ). The incidence of hyperpigmentation in the intervention and control group were 29.1% and 10.9%, respectively ( $P = 0.017$ ). Atrophic scars in the case group were less common than the control group (9.1% versus 29.1%). Within 4 weeks of follow up after completion of the treatment protocol, the frequency of other complications and recurrence of the lesions showed no statistically significant difference between the two groups.

**Conclusions:** Combination of cryotherapy and cantharidin reduced the number of treatment sessions and atrophic scars, but increased the hyperpigmentation. Also, this combination therapy was ineffective in reducing other complications and the recurrence rate of the lesions.

**Keywords:** verruca vulgaris, cryotherapy, cantharidin

Received: Feb 24, 2014 Accepted: Mar 30, 2014

Dermatology and Cosmetic 2014; 5 (1): 1-8

**Corresponding Author:**

Mohammad Bagher Vaseli, MD

Department of Dermatology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Email: vaseli\_74@yahoo.com

**Conflict of interest:** None to declare