

## مقایسه اثر درمانی فلوروئوراسیل موضعی با کرایوتراپی در درمان زگیل های کف پا

دکتر ایرج صیادرضایی<sup>۱</sup>، دکتر مجید رستمی مقدم<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> متخصص پزشکی قانونی و مسمومیت-بیمارستان امام خمینی اردبیل

<sup>۲</sup> نویسنده مسئول: استاد یار پوست دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail:majidrostami@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** زگیل جزو مشکلات شایع پوستی به حساب می آید، که موارد درمان آن مشکل بوده و اغلب موارد پس از درمان عود ضایعات مشاهده می گردد. در این مطالعه اثر درمانی فلوروئوراسیل موضعی با کرایوتراپی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش کار:** مطالعه به روش کار آزمایشی بالینی روی ۵۰ بیمار مبتلا به زگیل متعدد کف پا انجام شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۲۵ نفر با فلوروئوراسیل موضعی درمان شدند و ۲۵ بیمار تحت درمان کرایوتراپی قرار گرفتند. بیماران پس از اتمام درمان بمدت ۶ ماه از نظر عوارض درمان، پاسخ به درمان و از نظر میزان عود مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته ها:** محدوده سنی بیماران در سنین ۱۶ تا ۳۰ سال بوده است و ۳۲ بیمار مرد و ۱۸ بیمار زن بودند و متوسط تعداد زگیل ها ۷ عدد بود. در بیماران درمان شده با کرایوتراپی طول درمان کوتاه بوده ولی در درمان با فلوروئوراسیل موضعی طول درمان بیشتری لازم بود. در بررسی نتایج درمان در گروه فلوروئوراسیل ۵۲٪ پاسخ خوب، ۳۶٪ پاسخ متوسط و ۱۲٪ بدون پاسخ بودند و در این گروه از نظر جنسی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $p=0.51$ ) و در گروه کرایوتراپی ۶۰٪ پاسخ خوب، ۲۸٪ پاسخ متوسط و ۱۲٪ بدون پاسخ بودند که همانند گروه قبل از نظر جنسی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $p=0.08$ ) و همچنین در جواب به درمان نیز تفاوت معنی داری در بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=0.09$ ). در آخر دوره ۶ ماه در گروه فلوروئوراسیل ۸٪ عود و در گروه کرایوتراپی ۱۸٪ عود مشاهده شد که از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند ( $P=0.27$ ). لذا تعداد موارد عود بعد از درمان با فلوروئوراسیل موضعی تفاوتی با بیماران درمان شده به روش کرایوتراپی نداشت. از طرفی ۱۰۰٪ کرایوتراپیها با درد همراه بوده ولی در درمان با فلوروئوراسیل هیچ مورد دردی مشاهده نشد که از نظر آماری معنی داری باشد ( $P<0.01$ ).

**نتیجه گیری:** درمان موضعی با فلوروئوراسیل در مقایسه با کرایوتراپی جهت درمان زگیل پا طول درمان بیشتری داشته ولی از نظر جواب به درمان، تفاوت جنسی و همچنین از نظر میزان عود تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نمی شود. و تنها تفاوت در بدون درد بودن روش فلوروئوراسیل موضعی می باشد.

**کلمات کلیدی:** زگیل کف پا، فلوروئوراسیل، کرایوتراپی

پذیرش: ۸۷/۶/۱۲

دریافت: ۸۶/۷/۴

### مقدمه

توسط متخصصین پوست و سایر پزشکان علاقمند به درمان بیماریهای پوستی مشاهده و درمان می شوند. تشخیص بیماری اغلب مستقیماً داده شده ولی درمان پیچیده، مشکل و اغلب طولانی می باشد [۲]. زگیلها در

زگیل بیماری نسبتاً شایع پوستی بوده در اثر ویروس پاپیلوما ایسانی ایجاد می شود [۱]. زگیل های کف پای نیز بیماری نسبتاً شایعی بوده که بطور فراوانی

و کرایوتراپی مدارک کافی در دست نمی باشد [۳]. کرایوتراپی جزو روش های معمول درمان زگیل است که با استفاده از سرما سبب انهدام بافت آلوده به زگیل می شود ولی اغلب با عوارضی از قبیل درد، تاول، اسکار، عفونت و عود پس از درمان همراه است [۹].

در این مطالعه درمان با 5-FU که جزو متدهای متغیر برای درمان زگیل است مورد ارزیابی قرار گرفته است. 5-FU جزو داروهای پیریمیدینی بوده که با سنتز DNA تداخل می کند و در نتیجه از تکثیر ویروس جلوگیری می کند. در این مطالعه اثر درمانی 5-FU موضعی با کرایوتراپی مورد مقایسه قرار گرفت.

### روش کار

۵۰ بیمار مبتلا به زگیل متعدد کف پا که به روش کلینیکی تشخیص داده شده بودند انتخاب شدند. سن و جنس افراد، تعداد ضایعات و مدت زمان ابتلا به زگیل در پرونده بیماران ثبت گردید خانم های حامله و شیرده، افراد مبتلا به سندرم رینود و بیماریهای کلاژن واسکولر بیماران که قبلا تحت درمان زگیل بودند از مطالعه خارج شدند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند و قبل از درمان از تمام بیماران رضایت نامه کتبی اخذ گردید.

بیماران گروه اول با 5-FU موضعی ۴ ساعت دوبار در روز به مدت ۳ هفته درمان شدند. کرم 5-FU توسط خود بیمار بر طبق آموزش داده شده استعمال گردید. گروه دوم تحت درمان با کرایوتراپی قرار گرفتند که با استفاده از کرایواسپری به فاصله ۲-۱ cm از ضایعات بمدت ۳۰-۲۰ ثانیه بر حسب اندازه ضایعات تا حد تشکیل هاله سفید رنگ به اندازه ۱mm دور زگیل درمان شدند. تعداد جلسات کرایوتراپی ۲ جلسه به فاصله دو هفته انجام گردید. در هر ویزیت تمام ضایعات قابل مشاهده دو بار کرایوتراپی شدند.

پاسخ به درمان بر اساس تقسیم بندی زیر ارزیابی گردید. پاسخ خوب: تمام زگیل ها در طی دوره درمان ناپدید شدند. پاسخ متوسط: حدود ۵۰٪ زگیل ها ناپدید شدند.

واقع واکنش هیپرکراتوتیک نسبت به ویروس پاپیلومای انسانی می باشند و به دو گروه تناسلی و غیر تناسلی تقسیم بندی می شوند. زگیل های غیرتناسلی به انواع معمولی، مسطح، اطراف ناخن و کف پای بر اساس محل و شکل ظاهری تقسیم می شوند. در درمان زگیلها از روش های تخریب موضعی (اسید، کرایوتراپی و کورتاژ الکتریکی)، شیمی درمانی و ایمنی درمانی استفاده می شود که انتخاب بهترین روش بر اساس سن، هدف درمانی، عوارض و محل ضایعات متفاوت می باشد [۳].

روش های مختلفی برای درمان زگیل وجود دارد ولی تاکنون هیچکدام از آنها به عنوان درمان موفق به تنهایی ثابت نشده است. بهبودی کامل و عدم عود و تاثیر در تمامی بیماران در هیچکدام از روشهای درمانی به اثبات نرسیده که این مسئله سبب بکارگیری روشهای مختلف درمانی شده است [۴].

اهداف درمانی در این بیماری درمان ناراحتی های روحی و فیزیکی بیماران بوده و از طرف دیگر جلوگیری از گسترش بیماری ناشی از تماس و انتقال آن به سایر قسمت های بدن و یا سایر افراد می باشد. در بین روشهای فیزیکی و تخریبی برای زگیل های پوستی هیچ کدام بطور مشخص و یکسان موثر و ویروس کش نمیباشند. بعلاوه در اغلب موارد بی ضرر بودن و موثر بودن این روشها در مطالعات کار آزمایی بالینی بررسی و باثبات نرسیده و قطعی نشده است و لذا درمانهای موضعی و استفاده از دارونما بسیار توصیه شده است [۵]. عود پس از درمان در اغلب موارد دیده می شود [۶]. آموزش و خوددرمانی در میزان گسترش ویروس و برطرف کردن بیماری موثر میباشد [۷]. ۵-فلورواوراسیل موضعی یک متابولیت ضد بدخیمی می باشد و سبب مهار سنتز DNA و RNA میشود که در نهایت منجر به توقف رشد و تقسیم سلولی می گردد و این اثر موجب استفاده از آن در درمان ویروس پاپیلوما شد [۸]. با وجود اختلاف نظر و تنوع در روشها و کیفیت درمانهای موضعی، دلایل کافی در مورد موثر بودن مواد حاوی اسید سالیسیلیک و دی نیتروکلروبنزن وجود دارد ولی در مورد تاثیر 5-FU

در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به زگیل متعدد کف پا به روش کرایوتراپی و 5-FU موضعی درمان شده و سپس مورد مقایسه قرار گرفتند. مطالعات اولیه کاربرد موثر 5-FU را برای درمان زگیل نشان دادند. گنکالوس<sup>۱</sup> در یک مطالعه میزان پاسخ اولیه بعد از درمان با 5-FU موضعی را ۵۰٪ گزارش کرده است [۱۰].

گیبس<sup>۲</sup> و همکاران در مطالعه بر روی ۲۰ بیمار با استفاده از چسب حاوی 5-FU و مقایسه آن با چسب های بدون دارو در طی ۱۲ هفته به میزان بهبودی ۹۵٪ دست یافتند. که متوسط طول درمان ۹ هفته بوده است. همچنین پس از ۶ ماه در ۳ بیمار ۱۵٪ عود بیماری مشاهده شد [۱۱]. هوستز<sup>۳</sup> و همکارانش میزان بهبودی بعد از ۴ هفته درمان 5-FU را ۶۰٪ گزارش کردند [۱۲].

چاتوپادیا<sup>۴</sup> ۳۰٪ پاسخ خوب، ۵۰٪ پاسخ متوسط برای درمان موضعی با 5-FU را گزارش داد. در این مطالعه در گروه درمان شده به روش کرایوتراپی ۳۰٪ عود مشاهده گردید. در گروه درمان شده به روش 5-FU عودی مشاهده نگردید [۱۴، ۱۳].

در این مطالعه ۵۲٪ بیماران پاسخ خوب، ۳۶٪ پاسخ متوسط و ۱۲٪ بیماران پاسخ ضعیف داشتند. و در گروه درمان شده به روش کرایوتراپی ۶۰٪ پاسخ خوب ۲۸٪ پاسخ متوسط و ۱۲٪ پاسخ ضعیف داشتند. در گروه درمان شده با 5-FU ۸٪ و در گروه درمان شده به روش کرایوتراپی در ۱۸٪ بیماران عود بعد از درمان مشاهده گردید. که با نتایج سایر مطالعات مشابه میباشد و موثر بودن هر دو روش را در درمان زگیلها نشان می دهد و همانند سایر مطالعات در پاسخ به درمان و میزان عود تفاوتی مشاهده نمی شود.

در یک مطالعه دوسوکور و با کنترل دارونما به مقایسه تاثیر کرایوتراپی به تنهایی و کرایوتراپی همراه با 5-FU موضعی پرداختند و نتیجه گیری کرده اند که

پاسخ ضعیف: هیچکدام یا تعداد کمی از زگیل ها از بین رفتند. بیماران پس از اتمام درمان بمدت ۶ ماه از نظر عوارض درمان، پاسخ به درمان و از نظر میزان عود مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی اطلاعات به نرم افزار SPSS منتقل و با Chi-Square و Fisher test و آنالیز گردید و p Value اندازه گیری شد.

## یافته ها

از تعداد ۵۰ بیمار مطالعه شده ۳۲ نفر مذکر و ۱۸ نفر مونث بودند بیشتر بیماران از نظر سنی بین ۳۰-۱۶ سال بودند. متوسط تعداد زگیل کف پا ۷ عدد بود. اثر درمانی در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت در اتمام درمان در گروه درمان شده با 5-FU، ۵۲٪ بیماران پاسخ خوب، ۳۶٪ پاسخ متوسط و ۱۲٪ بیماران بدون پاسخ درمانی بودند. در گروه درمان شده به روش کرایوتراپی ۶۰٪ بیماران پاسخ خوب ۲۸٪ پاسخ متوسط و ۱۲٪ پاسخ ضعیف داشتند (جدول یک).

جدول ۱. پاسخ درمانی در انتهای درمان بیماران

پاسخ درمانی	گروه اول n = 25	گروه دوم n = 25
خوب	۵۲٪	۶۰٪
متوسط	۳۶٪	۲۸٪
ضعیف	۱۲٪	۱۲٪

گروه درمان شده با 5-FU = گروه اول

گروه درمان شده با کرایوتراپی = گروه دوم

در پی گیری بیماران درصد عود در درمان با 5-FU، ۸٪ و در بیماران درمان شده به روش کرایوتراپی ۱۸٪ بود. در بیماران درمان شده به روش کرایوتراپی ۱۰۰٪ بیماران درد داشتند در صورتیکه در گروه درمان شده به روش 5-FU موضعی هیچکدام درد نداشتند (جدول ۲).

جدول ۲. عوارض پس از درمان

عوارض	گروه اول	گروه دوم
درد	—	۱۰۰٪
تاؤل	—	۹۶٪
اسکار	—	—

## بحث

<sup>1</sup> Goncalves

<sup>2</sup> Gibbs

<sup>3</sup> Husthouse

<sup>4</sup> Chattopadhyay

افزودن 5-FU تأثیری در بهبودی نداشته و فقط سبب بروز بیشتر تاول و درد شده است [۱۵].

در بررسی دیگری نشان داده شد که درمان به روش 5-FU در جلوگیری از عود زگیل ارزشمند است. بروز درد و تاول از عوارض عمده درمان شدگان به روش کرایوتراپی بود (۱۰۰٪ و ۹۶٪) در صورتیکه در گروه درمان شده به روش 5-FU موضعی مشاهده نگردید. لذا دردناک بودن و بروز تاولها در کرایوتراپی و بدون عارضه بودن روش 5-FU در اغلب مطالعات مشابه نتایج مطالعه ما بوده است [۱۶].

### نتیجه گیری

بر اساس این مطالعه کرایوتراپی جهت درمان زگیلهای کف پا نتیجه سریعی در مراحل اولیه دارد ولی درمان موضعی با فلورویوراسیل طول درمان بیشتری داشته اما از نظر جواب به درمان، تفاوت جنسی و همچنین از نظر میزان عود تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نمی شود و تنها تفاوت در بودن یا نبودن درد در این دو روش درمانی است.

### References

- 1- Anderson I, Shirreffs E. The treatment of plantar wart. *Br J Dermatol* 1963; 75: 29-32.
- 2- Lichon V, Khachemoune A. Plantar warts: a focus on treatment modalities. *Dermatol Nurse*. 2007 Aug; 19(4):372-5.
- 3- Stulberg DL, Hutchinson AG. Molluscum contagiosum and warts. *Am Fam Physician*. 2003 Mar; 15; 67(6):1233-40.
- 4- Baceliri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician*. 2005 Aug; 15; 72(4):647-52.
- 5- Micali G, Dalloqlio F, Nasca MR, Teeschi A. Management of cutaneous warts: an evidence-based approach. *Am J Clin Dermatol*. 2004; 5(5):311-7.
- 6- Brentjens MH, Yeung-Yue KA, Lee PC, Tyring SK. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin*. 2002 Apr; 20(2):315-31.
- 7- Watkins P. Identifying and treating plantar warts. *Nurse Stand*. 2006 Jun 28-Jul; 4; 20(42):50-4
- 8- Salk RS, Gragon KL, Chang TG. Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: a prospective, randomized, and controlled clinical study. *J Drugs Dermatol*. 2006 May; 5(5):418-24.
- 9- Irwin M. Freedberg. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 2003
- 10- Goncalves jc. 5-fluorouracil in treatment of Common wart of hands. *Br J Dermatol*. 1975 May; 44(3):22
- 11- Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts. *BMJ*. 2002 Aug 31; 325(7362); 461.
- 12- Husthouse MW. A Controlled trial on the use of topical 5-FU on viral wart. *Br J Dermatol* 1975 May; 68(4):15-16.
- 13- Chattopadhyay SP. Fluorouracil as a topical agent in the treatment of wart. *Indian J Dermatol*. 2000 Aug; 45:121.
- 14- Chattopadhyay sp. Evaluation of 5-Fu in treatment of warts. *Indian Dermatol*. 1991 Jun; 57:51
- 15- Luk NM, Tong WY, Tong NL, Chan SW, Wong JK, Hon KL, Lo KK. Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: a single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Dermatol*. 2006 May; 31(3):394-7.
- 16- Akieda Concalves JC. 5-Fluororacil in the treatment of plantar wart. *BR J Dermatol* 1975; 92: 89-91.