

Effect of Topical Betamethasone Valerate on Inflammation After Cryotherapy in Treatment of Skin Warts

Armaghan Kazeminejad¹,
Lotfollah Davoodi²,
Mohammadreza Rafati³,
Erfan Ghadirzadeh⁴,
Pooya Olliazade⁵,
Amirmasoud Taheri⁵,
Zohreh Hajheydari⁶

¹ Assistant Professor, Department of Dermatology, Boali Sina Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Medical Student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 14, 2022 ; Accepted June 12, 2023)

Abstract

Background and purpose: Cryotherapy, which causes inflammation, is one of the methods used in treatment of warts. Including a topical steroid in a regular wound care regimen slows the course of damage and promotes re-epithelialization. The purpose of this study was to assess the therapeutic efficacy of topical betamethasone valerate on inflammation after cryotherapy in patients with warts compared to placebo.

Materials and methods: Twenty people were included in a double blind clinical trial. Cryotherapy was used on both sides of the body to treat the lesions. Following cryotherapy, topical betamethasone was applied to the lesions on one side, while placebo ointment was applied to the lesions on the opposite side. The patient's symptoms were documented during four visits. To assess pain intensity, the visual pain scale (VAS) was used. Finally, treatment evaluation was scored during these four sessions. SPSS V16 was used to analyze the data.

Results: None of the samples at the end of the study had hypertrophic or atrophic scars and depigmentation, hyperpigmentation or hypopigmentation lesions. Mean erythema, pain, frequency of blistering and frequency of edema during 14 days of follow-up were not significantly different between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: During the 14-day follow-up period after therapy, topical betamethasone had no effect on the incidence of blisters and edema, as well as the average score of pain and erythema. As a result, this treatment modality cannot be used to relieve inflammation following cryotherapy in patients with warts.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20170818035762N3)

Keywords: topical betamethasone, warts, cryotherapy, skin

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 146-151 (Persian).

Corresponding Author: Zohreh Hajheydari - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: zhajheydari@yahoo.com)

اثر بتامتازون والرات بر التهاب بعد از کرایوتراپی در درمان زگیل پوستی

ارمغان کاظمی نژاد^۱لطف اله داودی^۲محمدرضا رافتی^۳عرفان قدیرزاده^۴پویا اولیازاده^۵امیرمسعود طاهری^۵زهره حاج حیدری^۶

چکیده

سابقه و هدف: از جمله راه‌های درمانی زگیل‌ها کرایوتراپی می‌باشد که از عوارض آن ایجاد التهاب می‌باشد. افزودن استروئید توپیکال به رژیم درمانی استاندارد مراقبت از زخم از پیشرفت آسیب جلوگیری کرده و ری اپیتلیالیزیشن را افزایش می‌دهد. این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی بتامتازون والرات موضعی برای کاهش التهاب بعد از کرایوتراپی در بیماران مبتلا به زگیل و مقایسه آن با دارونما، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دوسو کور، ۲۰ بیمار وارد مطالعه شدند. ضایعات در دو سمت بدن تحت کرایوتراپی قرار گرفت. سپس بتامتازون موضعی بر روی ضایعات یک سمت بعد از کرایوتراپی استفاده شد و پماد پلاسبو در ضایعات سمت مقابل استفاده شد. علائم بیمار در طی ۴ ویزیت ثبت شد. مقیاس دیداری درد (VAS) برای ارزیابی شدت درد استفاده شد. در نهایت به ارزیابی درمان طی این ۴ ویزیت امتیاز داده شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ آنالیز شدند. **یافته‌ها:** هیچ کدام از نمونه‌ها در پایان مطالعه اسکار هایپر تروفیک یا آتروفیک، ضایعه دیپگماتیشن، هایپرپیگماتیشن و هایپوپیگماتیشن نداشته‌اند. میانگین اریتم، درد، فراوانی بروز تاول و فراوانی بروز ادم در طول ۱۴ روز پیگیری بیماران دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت.

استنتاج: تجویز موضعی بتامتازون موضعی تاثیری در کاهش بروز تاول و ادم و میانگین نمره درد و اریتم در طول ۱۴ روز پیگیری پس از درمان نداشت. بنابراین از این روش درمانی نمی‌توان به عنوان درمان در جهت کاهش التهاب پس از کرایوتراپی در بیماران مبتلا به زگیل استفاده کرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT۲۰۱۷۰۸۱۳۵۷۶۲N۳

واژه های کلیدی: بتامتازون موضعی، زگیل، کرایوتراپی، پوست

مقدمه

زگیل‌ها تومورهای خوش خیم پوستی هستند که در اثر ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV) ایجاد می‌شود. عفونت سلول‌های اپیدرمال با HPV منجر به پرولیفراسیون سلولی و افزایش ضخامت پوست منطقه مبتلا می‌شود.

مؤلف مسئول: زهره حاج حیدری - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه پوست، بیمارستان بوعلی سینا، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. پزشک عمومی، دانشکده علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. استاد، گروه پوست، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۸/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۳/۲۲

بسیاری از این ضایعات به طور خودبه‌خودی بهبود می‌یابند، اما بخاطر ظاهر ناخوشایند ضایعه بسیاری از افراد تمایل به درمان دارند(۲،۱). درمان‌های متعددی برای وارت‌های پوستی وجود دارد(۵-۳). کرایوتراپی با نیتروژن مایع یک روش درمانی مطلوب برای بسیاری از بیماران با پاسخ درمانی خوب(۷۰-۵۰ درصد) در طی ۳ تا ۴ جلسه است(۶). درد در حین پروسیجر و در روزهای بعد از درمان، ادم چند دقیقه بعد از درمان تا ۲۴-۱۲ ساعت بعد از درمان، وزیکول و بول در طی چند دقیقه تا ۲۴ ساعت بعد از درمان و در نهایت ایجاد کراست بر سطح ضایعه یک هفته بعد از درمان با کرایوتراپی دیده می‌شود(۸،۷). التهاب بعد از کرایوتراپی می‌تواند باعث احساس نارضایتی در بیمار و گاهی عدم ادامه درمان در این بیماران شود(۳،۶). استروئیدها اثر درمانی شناخته شده‌ای بر کاهش التهاب دارند و از این ترکیبات به‌طور گسترده‌ای برای کاهش التهابات پوستی استفاده می‌شود. آن‌ها از تشکیل پروستانوئیدها که در پیشرفت آسیب نقش دارند جلوگیری می‌کنند(۹). اما استروئیدها علاوه بر اثر فوق‌بافت تاخیر در بهبود زخم نیز می‌گردند(۱۰). تا کنون مطالعات متعددی درباره اثر کورتون‌ها بر کاهش التهاب بعد از لیزرتراپی منتشر شده است(۱۰،۱۱). اما اثر آن بر کاهش التهاب ناشی از کرایوتراپی تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است، از این رو این مطالعه به بررسی کاهش التهاب بتامتازون والرات بعد از کرایوتراپی پرداخته است.

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی (IRCT20170818035762N3)، با کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1397.2721، که به صورت PILOT و با رویکرد EXPLORATORY انجام گرفت، کلیه بیماران مبتلا به وارت پوستی مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی بیمارستان بوعلی سینا ساری در فاصله سال‌های ۹۶ تا ۹۷ که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و فاقد معیارهای خروج از مطالعه

بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل، بیماران مبتلا به وارت پوستی که اندیکاسیون کرایوتراپی داشتند، بالای دو سال سن داشتند و حداکثر تا ۲۰ عدد زگیل داشتند، بوده است. معیارهای خروج شامل، اطفال زیر ۲ سال، زنان باردار و شیرده، افرادی که بیماری‌های سیستمیک دارند یا تحت درمان با داروهای سیستمیکی که اختلال در ترمیم زخم یا سرکوب ایمنی می‌دهند، بیمارانی که برای انجام کرایوتراپی کنترااندیکاسیون دارند، بیمارانی که داروهای موضعی (به جز امولینت) را طی یک ماه اخیر استفاده کرده‌اند، افرادی که به استروئیدهای موضعی حساسیت دارند و زگیل‌های منتشر و مقاوم به درمان داشتند، بوده است. اطلاعات فردی بیماران شامل سن، جنس و مدت زمان بیماری در چک لیست ثبت شد. بیماران در دو گروه از جهت محل، تعداد، سایز و مدت زمان ابتلا به ضایعات همسان‌سازی شدند. در مطالعه حاضر، بیماران به گونه‌ای انتخاب شدند که تعداد، اندازه، و نواحی ضایعات در دو طرف همسان باشد و از نظر آماری اختلاف معناداری بین این دو وجود نداشته باشد تا بتوان ثبت حس درد را به‌طور دقیق‌تری انجام داد. سپس ضایعات در دو سمت بدن تحت کرایوتراپی قرار گرفت. بتامتازون موضعی بر روی ضایعات یک سمت بعد از کرایوتراپی استفاده شد و سمت مقابل پماد پلاسبو در تیوب یک شکل و یک اندازه و یک رنگ که توسط داروساز آماده شده بود، توسط پرستار بعد از کرایوتراپی به صورت دو سو کور استفاده شد. علائم بیمار طی ۴۸ ساعت اول بعد از کرایوتراپی، یک هفته بعد، دو هفته بعد و در اتمام دوره ۱۴ روزه درمان ثبت شد. برای اندازه‌گیری درد، از مقیاس دیداری درد (VISUAL ANALOGUE SCALE: VAS) استفاده شد. از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. توزیع نرمال متغیرهای کمی با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف انجام شد. مقایسه متغیرها بین دو گروه مداخله و پلاسبو با استفاده از کای اسکور و تی تست مستقل یا من ویتنی انجام گرفت.

مطالعه دیگر که توسط Hindson و همکاران انجام شد، اثر کلوتازول پروپیونات را در کاهش التهاب بعد از کرایوتراپی در وارت و بازال سل کارسینوما بررسی کردند و مشاهده کردند که درد، التهاب، و اریتم بعد از یک بار استفاده از دارو به طور محسوسی کاهش یافت (۱۲).

جدول شماره ۱: میانگین و انحراف معیار اریتم و درد در طول ۱۴ روز پیگیری بیماران دو گروه مورد مطالعه

زمان	گروه	تعداد	میانگین (mm)	انحراف معیار	میانگین اختلاف (mm)	انحراف معیار	سطح معنی داری
اریتم	دارو	۲۰	۱/۴۵	۱/۶۳۸	۰/۳۰۰	۲/۳۳۰	۰/۴۵۵
	پلاسیبو	۲۰	۱/۷۵	۱/۴۱۰	۰/۱۵۰	۱/۰۴۰	۰/۵۷۹
درد	دارو	۲۰	۲/۵۵	۱/۳۹۵	۰/۴۰۰	۱/۶۰۳	۰/۳۷۸
	پلاسیبو	۲۰	۲/۹۵	۱/۲۳۴	۰/۳۰۰	۱/۰۳۱	۰/۲۰۷
روز چهاردهم	دارو	۲۰	۰/۰۵	۰/۲۲۴	۰/۰۰۰	۰/۳۳۴	۱
	پلاسیبو	۲۰	۰/۰۵	۰/۲۲۴	۰/۰۰۰	۰/۳۳۴	۱

جدول شماره ۲: فراوانی بروز تاول و ادم در طول ۱۴ روز پیگیری بیماران در دو گروه مورد مطالعه

گروه	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	سطح معنی داری
تاول	ندارد	۱۳ (۶۵/۰)	۱۲ (۶۰/۰)	۰/۷۴۴
	دارد	۷ (۳۵/۰)	۸ (۴۰/۰)	
	کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	
روز هشتم	ندارد	۱۷ (۸۵/۰)	۱۵ (۷۵/۰)	۰/۶۹۵
	دارد	۳ (۱۵/۰)	۵ (۲۵/۰)	
	کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	
روز چهاردهم	ندارد	۱۹ (۹۵/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	۱
	دارد	۱ (۵/۰)	۰ (۰/۰)	
	کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	
ادم	ندارد	۹ (۴۵/۰)	۷ (۳۵/۰)	۰/۵۱۹
	دارد	۱۱ (۵۵/۰)	۱۳ (۶۵/۰)	
	کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	
روز هشتم	ندارد	۱۷ (۸۵/۰)	۱۳ (۶۵/۰)	۰/۷۳۳
	دارد	۳ (۱۵/۰)	۷ (۳۵/۰)	
	کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	
روز چهاردهم	ندارد	۱۸ (۹۰/۰)	۱۹ (۹۵/۰)	۱
	دارد	۲ (۱۰/۰)	۱ (۵/۰)	
	کل	۲۰ (۱۰۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	

در مطالعه حاضر نیز کاهش معنی دار در طول ۱۴ روز در هر دو گروه دیده شد اما تفاوتی میان گروه مداخله و کنترل وجود نداشت. به عبارت دیگر بتامتازون

شرکت افراد در مطالعه با رضایت کامل و آگاهانه صورت گرفت و رضایت نامه کتبی پر شد.

یافته‌ها و بحث

میانگین سن افراد مورد مطالعه برابر با $20/3 \pm 14/81$ سال بود. از بین ۲۰ بیماری که وارد مطالعه شدند، ۴ نفر (۲۰ درصد) مرد و ۱۶ نفر (۸۰ درصد) زن بودند. ۱۰ نفر از افراد در بدو ورود به مطالعه دارای درد بودند (۵۰ درصد) و میانگین مدت بیماری برابر با $10/05 \pm 7/04$ ماه (۱۳ نفر (۶۵ درصد) کم تر از یک سال و ۷ نفر (۳۵ درصد) بیش تر از یک سال) بود. میانگین تعداد ضایعه برابر با $5 \pm 3/4$ (۲) الی ۱۴ ضایعه به طوری که ۲ نفر (۱۰ درصد) بیش از ۱۰ ضایعه و ۱۸ نفر (۹۰ درصد) کم تر از ۱۰ عدد در مجموع اندام) بود و هیچ کدام از نمونه‌ها در پایان مطالعه اسکار هایپر تروفیک یا آتروفیک، ضایعه دیپگماتیشن، هایپرپیگماتیشن و هایپوپیگماتیشن نداشتند. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین اریتم، درد، تاول، و ادم در طول ۱۴ روز پیگیری بیماران دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P > 0/05$) (جدول شماره ۱ و ۲).

همان طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می گردد، میانگین اریتم و درد در طول ۱۴ روز پیگیری بیماران دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معناداری نداشت ($P > 0/05$).

همان طور که در جدول شماره ۲ مشاهده می شود، فراوانی بروز تاول در طول ۱۴ روز پیگیری بیماران در دو گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت ($P > 0/05$).

اثرات کورتیکواستروئیدهای موضعی به خصوص بتامتازون پس از کرایوتراپی در مطالعات قبلی به مقدار کمی بحث گردیده است اما مطالعه‌ای که توسط Humphreys و همکاران انجام شد نشان داد که کلوتازول پروپیونات و ایندومتاسین موضعی بعد از کرایوتراپی در پوست نرمال به طور محسوسی اریتم را کاهش می دهند اما در کاهش ادم موثر نیستند (۷). یک

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز موضعی بتامتازون موضعی تأثیری در کاهش بروز تاول و ادم و میانگین نمره درد و اریتم در طول ۱۴ روز پیگیری پس از درمان نداشت. بنابراین از این روش درمانی نمی‌توان به‌عنوان درمان درجهت کاهش التهاب پس از کرایوتراپی در بیماران مبتلا به زگیل استفاده کرد. از محدودیت‌های مطالعه بایستی به این نکات اشاره کرد که اگرچه به صورت ماکروسکوپی تظاهرات یک التهاب مانند ادم، تاول و درد تفاوتی بین دو گروه نداشته است، اما می‌توان با انجام مطالعه به بررسی میکروسکوپی بافت نیز پرداخت. مورد بعدی این که درد یک معیار سابیجکتیو می‌باشد و با توجه به تفاوت آستانه درد در هر فرد معیار مناسبی جهت بررسی نمی‌باشد. لذا پیشنهاد می‌شود با توجه به حجم نمونه کم مطالعه یک مطالعه با حجم نمونه بیش‌تر و با طراحی قوی‌تر به بررسی میکروسکوپی التهاب بعد از کرایوتراپی صورت گیرد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و همکاری پرسنل محترم درمانگاه‌های طبیبی و بوعلی قدردانی می‌گردد.

والرات موضعی تأثیری در بهبود سریع‌تر التهاب در بیماران تحت کرایوتراپی نداشت. علت این اختلاف ناشی از تفاوت در نوع مطالعه می‌باشد، چرا که در مطالعه حاضر افراد در دو گروه مداخله و پلاسبو تقسیم شدند و ضایعات آن‌ها در طول ۱۴ روز مقایسه شد که در مطالعه مذکور گروه پلاسبو وجود نداشته است.

مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۵ در آمریکا توسط Wilken و همکاران نشان داد که استفاده از کلوتازول باعث توقف جدا شدگی پوست و ایجاد تاول می‌شود، این در حالی است که در مطالعه حاضر مشخص شد که تجویز موضعی بتامتازون در مقایسه با پلاسبو تفاوتی در بروز تاول نداشته است (۱۳).

در مطالعه‌ای که توسط Dwyer و همکاران با هدف بررسی تأثیر کلوتازول در درمان علائم پس از کرایوتراپی انجام دادند، زگیل‌ها با استفاده از روش استاندارد شده با نیتروژن مایع تحت درمان قرار گرفتند و Clobetasol propionate و دارونما در شرایط دو سو کور مالیده شد. نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین ضایعات تحت درمان با کورتیکواستروئید و موارد تحت درمان با دارونما وجود ندارد (۱۴). یافته‌های مطالعه مذکور مشابه با مطالعه حاضر می‌باشد.

References

1. Bruggink SC, de Koning MN, Gussekloo J, Egberts PF, Ter Schegget J, Feltkamp MC, et al. Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics. *J Clin Virol* 2012; 55(3): 250-255.
2. Galea JT, León SR, Peinado J, Calvo G, Zamora J, Sánchez H, et al. HPV knowledge, burden and genital wart location among heterosexually identified versus homosexually identified men who have sex with men in Lima, Peru: cross-sectional results from a cohort study. *BMJ Open* 2017; 7(10): e017338.
3. Welch JL, Edison KE. Treatment options for the common wart. *Mo Med* 2007; 104(6): 502-505.
4. Bertolotti A, Milpied B, Fouéré S, Cabié A, Dupin N, Derancourt C. Methodologic gaps and risk of bias in randomized controlled trials of local anogenital wart treatments. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(5): 1197-1198.
5. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res* 2006; 4(4): 273-293.
6. Gibbs S, Harvey I, Sterling JC, Stark R. Local treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3): CD001781.

7. Humphreys F, Spiro J. The effects of topical indomethacin and clobetasol propionate on post-cryotherapy inflammation. *Br J Dermatol* 1995; 132(5): 762-765.
8. Bleakley CM, Davison GW. Cryotherapy and inflammation: evidence beyond the cardinal signs. *Physical Therapy Reviews* 2010; 15(6): 430-435.
9. Texada MJ, Malita A, Rewitz K. Autophagy regulates steroid production by mediating cholesterol trafficking in endocrine cells. *Autophagy* 2019; 15(8): 1478-1480.
10. Ou KL, Wen CC, Lan CY, Chen YA, Wang CH, Wang YW. The Optimal Application of Medium Potency Topical Corticosteroids in Preventing Laser-Induced Inflammatory Responses-An Animal Study. *Life (Basel)* 2021; 11(4): 350.
11. Blome-Eberwein SA, Boorse D, Pagella P, Gogal C, Sobotor M. Does Topical Steroid after Fractional CO2 Laser Treatment of Scars Make a Clinical Difference? *Journal of Burn Care & Research* 2018; 39(suppl_1): S42-S43.
12. Hindson T, Spiro J, Scott LV. Clobetasol propionate ointment reduces inflammation after cryotherapy. *Br J Dermatol* 1985; 112(5): 599-602.
13. Wilken R, Li CS, Sharon VR, Kim K, Patel FB, Maverakis E. Topical clobetasol for the treatment of toxic epidermal necrolysis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16(1): 374.
14. Dwyer CM, Cuddihy A, Chapman RS, Gillen G. Failure of clobetasol propionate to relieve symptoms after cryotherapy of hand warts. *Journal of Dermatological Treatment* 1994; 5(1): 11-19.