

مقایسه اثرات درمانی لیزر (PDL) با طول موج ۵۸۵ نانومتر با کرایوتراپی در درمان زگیل

سیمین شمس میمندی^۱

غلامرضا حسین پور^۲

اعظم دهقانی^۳

^۱استاد پوست، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
^۲دستیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
^۳کارشناس آمار، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

خلاصه

مقدمه: زگیل، پرولیفراسیون خوش خیم یا تومور پوستی مخاطی در اثر گونه‌های مختلف HPV است که می‌تواند در نواحی مختلف پوست و مخاط بیماری ایجاد کند. این بیماری بین کودکان و نوجوانان بسیار شایع است که برای درمان آن از روش‌های متفاوتی استفاده می‌شود. با توجه به عوارض ناشی از کرایوتراپی و همچنین میزان اثربخشی متغیر درمان با لیزر پالسی رنگی در مطالعات مختلف صورت‌گرفته تصمیم به انجام این مطالعه گرفته شد. هدف، مقایسه تأثیر و عوارض (PDL) pulsed dye laser با طول موج ۵۸۵ نانومتر و کرایوتراپی در درمان زگیل می‌باشد.

روش بررسی: در طی یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر شاهددار که در سال ۱۳۸۹ در بیمارستان افضل‌پور کرمان بر روی ۱۰۰ ضایعه زگیل در ۲۰ بیمار انجام شد، بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه درمان با لیزر رنگی پالسی PDL با طول موج ۵۸۵ نانومتر (۵۰ ضایعه در ۱۰ بیمار) و درمان توسط کرایوتراپی (۵۰ ضایعه در ۱۰ بیمار) تقسیم شدند و درمان هر سه هفته یکبار تا پنج نوبت تا پاک شدن زگیل تکرار شد. بیماران در هر نوبت معاینه از نظر پاسخ درمانی و احتمالاً پیدایش عوارض، بررسی می‌شدند. بیماران پس از کامل شدن دوره درمان، هر ۴ هفته یکبار تا دومه، از نظر پیدایش عوارض یا عود ضایعه تحت پیگیری قرار گرفتند.

یافته‌ها: میزان بهبود در روش کرایوتراپی ۹۶ درصد و در روش لیزردرمانی با لیزر رنگی پالسی ۸۲ درصد بود. در نتیجه می‌توان گفت که از نظر بهبود، روش کرایوتراپی بهتر از روش لیزردرمانی است ولی میزان بهبود در دو گروه از لحاظ آماری با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/056$).

نتیجه‌گیری: با توجه به کمتر بودن میزان عوارض ایجاد شده در گروه لیزردرمانی به نظر می‌رسد که می‌توان این روش را به‌عنوان اولین روش درمانی به‌کار برد. گرچه برای رسیدن به چنین تصمیمی نیاز به مطالعات گسترده‌تری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: زگیل، pulsed dye laser (PDL) با طول موج ۵۸۵ نانومتر، کرایوتراپی، درمان عوارض

نویسنده: مسئول: غلامرضا حسین پور، تلفن ۰۹۱۳۳۳۵۱۷۵۶
پست الکترونیک: ghopoortal@yahoo.com

مقدمه

زگیل، پرولیفراسیون خوش خیم یا تومور پوستی مخاطی می‌باشد که در اثر گونه‌های مختلف HPV به‌وجود می‌آید [۱] و می‌تواند ضایعات چندشکلی در نواحی مختلف پوست مانند کف دست و پا، انگشتان، صورت، تنه و مخاطها بخصوص مخاط تناسلی (از جمله سرویکس) دهان و حنجره ایجاد کند [۲]. زگیل از جمله بیماری‌های پوستی شایع می‌باشد به‌صورتی که در برخی مقالات تا ۸ درصد مراجعان به متخصص پوست را بیماران دارای زگیل دانسته‌اند [۳]. در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۷۶ در کرمان انجام شد، شیوع زگیل بین دانش‌آموزان مدارس راهنمایی و دبیرستان‌های

پسرانه ۱۵/۲۴ درصد بود [۴]. میزان شیوع زگیل در سنین کودکی معمولاً نسبت به سنین دیگر بالاتر و حداکثر شیوع سنی آن بین ۱۶-۱۲ سالگی است و بعد از ۲۰ سالگی معمولاً شیوع آن شدیداً کاهش می‌یابد.

اکثر زگیل‌ها خودبه‌خود و بدون درمان مؤثر بهبود می‌یابند ولی بعضی اوقات به‌دلیل ایجاد درد یا اختلال عملکرد و زیبایی و در مواردی پیدایش بدخیمی نیاز به درمان دارند [۵]. اگرچه دوسوم زگیل‌های معمولی طی دو سال خودبه‌خود بهبود می‌یابند، به دلایل فوق نیاز به درمان احساس می‌شود. هرچند روش درمان

باید به گونه‌ای باشد که عملکرد و زیبایی برای بیمار حفظ شود و نیز اسکار ناشی از درمان نباید بدتر از خود زگیل باشد [۶].

تاکنون، روش‌های مختلف درمانی برای از بین بردن زگیل‌ها به کار رفته است ولی هیچ‌یک از درمان‌ها قطعی و صددرصد موفقیت‌آمیز نیست و نمی‌توان درمان خاصی را بر درمان دیگر ترجیح داد [۷ و ۸].

یکی از درمان‌های جدید زگیل استفاده از PDL با طول موج ۵۸۵ نانومتر است که با اثر بروی عروق دیلاته درم پای و از بین بردن عروق تغذیه‌کننده زگیل براساس مطالعات انجام شده تا ۹۵ درصد اثربخشی در درمان زگیل‌های روی تنه و ۷۲ درصد اثربخشی بروی زگیل‌های کف پای داشته است [۹].

با توجه به شیوع بالای زگیل در جامعه، عوارض خاص روانی-اجتماعی ناشی از آن، نیاز به انتخاب یک روش درمانی کم‌عارضه، وجود اختلاف زیاد در میزان اثربخشی PDL در مطالعات مختلف و مطالعات کمی که در کشورمان در زمینه اثربخشی این نوع لیزر بروی زگیل انجام شده است [۱۰]، این مطالعه صورت گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی آینده‌نگر شاهددار صورت گرفت. جامعه آماری مورد مطالعه از بیماران بالای ۲ سال مبتلا به زگیل مراجعه‌کننده به کلینیک پوست بیمارستان افضل‌پور کرمان در سال ۱۳۸۹ از بین افرادی که خواستار درمان بودند، ۲۰ بیمار با ۱۰۰ ضایعه انتخاب شدند. تشخیص بیماری توسط متخصص پوست و براساس تاریخچه بیماری و علائم کلینیکی صورت گرفت. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه درمان با لیزر و کرایوتراپی تقسیم شدند و در بدو پذیرش از ضایعات عکس گرفته شد سپس بیماران توسط یک درمانگر درمان شدند. در حین درمان و در هر جلسه تا پایان از ضایعات عکس تهیه شد و بعد از اتمام درمان به صورت blind مورد ارزیابی قرار گرفتند.

معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل افراد کوچک‌تر از ۲ سال، بارداری، شیردهی، وجود زخم یا بیماری فعال پوستی در محل درمان، اختلال انعقادی فعال، وجود اختلال در سیستم ایمنی، زگیل ناحیه ژنیتالیا و هرگونه درمان بروی زگیل در دوماه گذشته قبل از ورود به مطالعه بود. به بیماران در مورد تحقیقی بودن مطالعه توضیح داده شد و از بیماران یا والدین کودکان مبتلا ضمن پر کردن فرم مشخصات بیماری و مشخصات فردی، رضایتنامه کتبی گرفته شد.

در گروه تحت درمان با کرایوتراپی از نیتروژن مایع و اپلیکاتور پنبه‌ای استفاده شد و درمان به این صورت انجام شد که زگیل با

حاشیه یک میلی‌متر از پوست سالم اطراف آن به مدت ۳۰ ثانیه منجمد گردید و پس از ذوب کامل، این عمل مجدداً تکرار شد. در صورت عدم بهبود با کرایوتراپی هر سه هفته یکبار و تا حداکثر پنج نوبت تکرار شد.

در گروه تحت درمان با PDL از دستگاه لیزر NLITE ساخت USA با طول موج ۵۸۵ نانومتر و spot size ۵ تا ۷ میلی‌متر و پالس ممتد و ثابت ۱/۵ میلی‌ثانیه و انرژی ۹ تا ۹/۵ ژول و همپوشانی ۵۰ درصد استفاده شد. هر ضایعه با دو پالس لیزر درمان شد و بیمار پس از درمان ترخیص گردید. در موارد عدم بهبود کامل ضایعه همین درمان هر سه هفته یکبار و تا حداکثر پنج نوبت تکرار شد. در هر دو گروه بعد از اتمام هر نوبت درمان بیمار داروی خاصی استفاده نشد ولی جهت کاهش درد یا سوزش، مصرف استامینوفن توصیه گردید. معیار اثربخشی و درمان، بهبود کامل ضایعه بود.

عوارض درمان شامل پیدایش پورپورا، هیپو و هیپرپیگمانتاسیون، اولسر تاول هموراژیک، اسکار آتروفیک یا هیپرتروفیک و وجود درد در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه پس از از بین رفتن کامل ضایعه، بیمار تا دوماه هر ۴ هفته یکبار از نظر پیدایش عوارض یا عود ضایعه پیگیری شد. تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و مقایسه اثربخشی درمان در دو گروه به کمک آزمون T و مقایسه عوارض توسط آزمون فی دو یا فیشر صورت گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ ضایعه (۲۰ بیمار) مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۰ ضایعه (۱۰ نفر) با روش کرایوتراپی (۴۰ درصد مرد، ۶۰ درصد زن) و ۵۰ ضایعه (۱۰ نفر) با روش لیزر درمانی (۳۰ درصد مرد، ۷۰ درصد زن) درمان شدند.

جدول ۱: توزیع فراوانی برحسب سن در دو گروه مورد مطالعه

جمع	لیزر درمانی	کرایوتراپی	
۱۳	۷ (۵۳/۸)	۶ (۴۶/۲)	زن
۷	۳ (۴۲/۹)	۴ (۵۷/۱)	مرد
۲۰	۱۰ (۵۰)	۱۰ (۵۰)	جمع

مقادیر به صورت درصد فراوانی نشان داده شده است.

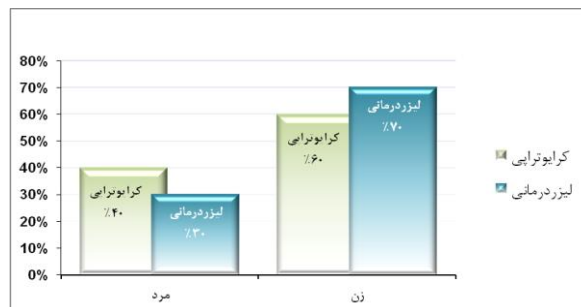
میانگین تعداد جلسات در گروه کرایوتراپی ۲/۸ و در گروه لیزردرمانی ۳/۴ بود. دو گروه مورد مطالعه از نظر تعداد جلسات درمانی با هم تفاوت معنی داری داشتند. ($P = 0/02$) افراد از نظر عوارض بیماری مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه کرایوتراپی ۱۰ درصد (ضایعه) هیپوپیگمانتاسیون، ۲۰ درصد (۱۰ ضایعه) هیپوپیگمانتاسیون، ۸۸ درصد (۴۴ ضایعه) درد (براساس VAS)، ۳۸ درصد (۱۹ ضایعه) تاول هموراژیک و در گروه لیزردرمانی ۱۰۰ درصد (۵۰ ضایعه) درد (براساس VAS)، ۱۲ درصد (۶ ضایعه) پورپورا و ۲ درصد (۱ ضایعه) اسکار آتروفیک خفیف داشتند. همچنین هیپوپیگمانتاسیون، هیپوپیگمانتاسیون، درد، پورپورا، تاول هموراژیک و اسکار آتروفیک در گروه لیزر نسبت به گروه کرایوتراپی با هم تفاوت معنی داری داشتند.

جدول ۳: توزیع فراوانی برحسب عوارض بیماری در دو گروه مورد مطالعه

P.v	مقدار آزمون فی دو یا فیشر	لیزر درمانی	کرایوتراپی		
*0/02	5/26	0	(100)5	مثبت	هیپوپیگمانتاسیون
		(52/6)50	(47/4)45	منفی	
*0/001	11/11	0	(100)10	مثبت	هیپوپیگمانتاسیون
		(55/6)50	(44/4)40	منفی	
*0/013	6/38	(53/2)50	(46/8)44	مثبت	درد
		0	(100)6	منفی	
*0/013	6/38	(100)6	0	مثبت	پورپورا
		(46/8)44	(53/2)50	منفی	
		0	0	مثبت	اولسر
		(50)50	(50)50	منفی	
*0/00	23/45	0	(100)19	مثبت	تاول هموراژیک
		(61/7)50	(38/3)31	منفی	
		0	0	مثبت	اسکار
		(50)50	(50)50	منفی	
0/5	1/01	(100)1	0	مثبت	اسکار آتروفیک
		(49/5)49	(50/5)50	منفی	

مقادیر به صورت درصد فراوانی نشان داده شده است.

از نظر محل زگیل در گروه کرایوتراپی ۱۸ درصد (۹ ضایعه) در صورت، ۷۸ درصد (۳۹ ضایعه) در دست و ۴ درصد (۲ ضایعه) در پا زگیل داشتند و در گروه لیزردرمانی ۲۶ درصد (۳ ضایعه) در صورت، ۵۸ درصد (۲۹ ضایعه) در دست و ۱۶ درصد (۸ ضایعه) در پا زگیل داشتند.



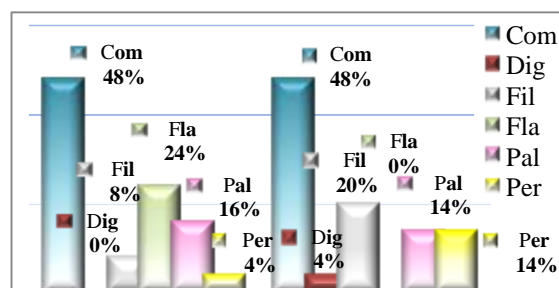
نمودار ۱: توزیع درصد فراوانی برحسب جنس در دو گروه مورد مطالعه

از نظر نوع زگیل در گروه کرایوتراپی ۴۸ درصد (۲۴ ضایعه) زگیل Common، ۸ درصد (۴ ضایعه) زگیل Filiform، ۱۲ درصد (۷ ضایعه) زگیل Flat، ۱۶ درصد (۸ ضایعه) زگیل Palmoplantar و ۴ درصد (۲ ضایعه) زگیل Periungual داشتند و در گروه لیزردرمانی ۴۸ درصد (۲۴ ضایعه) زگیل Common، ۴ درصد (۲ ضایعه) زگیل Digitate، ۲۰ درصد (۱۰ ضایعه) زگیل Filiform، ۱۴ درصد (۷ ضایعه) زگیل Palmoplantar و ۱۴ درصد (۷ ضایعه) زگیل Periungual داشتند. میانگین سنی در گروه کرایوتراپی ۲۱/۶ و در گروه لیزردرمانی ۲۱/۵ بود.

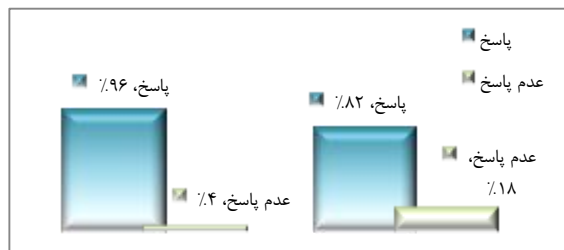
جدول ۲: توزیع فراوانی برحسب نوع زگیل در دو گروه مورد مطالعه

لیزردرمانی	کرایوتراپی	
(48)24	(48)24	Common
(4)2	0	Digitate
(20)10	(8)4	Filiform
0	(24)12	Flat
(14)7	(16)8	Palmoplantar
(14)7	(4)2	Periungual

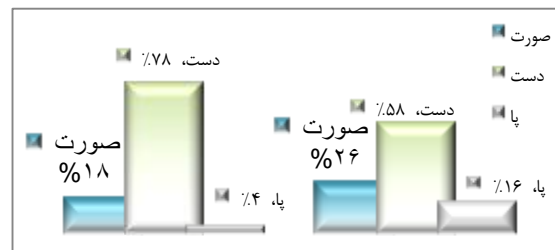
مقادیر به صورت درصد فراوانی نشان داده شده است.



نمودار ۲: مقایسه توزیع درصد فراوانی برحسب نوع زگیل در گروه کرایوتراپی و لیزردرمانی



نمودار ۴: توزیع درصد فراوانی برحسب میزان بهبود در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۳: فراوانی برحسب محل زگیل در دو گروه مورد مطالعه

بحث

در درمان زگیل روش‌های مختلفی به کار رفته است که شامل درمان‌های براساس تخریب فیزیکی (کرایوتراپی، جراحی و لیزر)، تخریب شیمیایی (سالیسیلیک اسید، گوتارالدئید پودوفیلین و اسید فرمیک) و درمان‌هایی براساس تعدیل سیستم ایمنی (اینترفرون‌ها، رتینوئیدها و ایمونوتراپی) است. ولی هیچ‌یک از این روش‌ها به طور قطعی و صددرصد موفقیت‌آمیز نیست [۱۱ و ۱۲] و اجماعی بر درمان خط اول وجود ندارد [۱۳] و غالب درمان‌ها به علت عوارضی مانند پیدایش اسکار خونریزی و عفونت برای بیمار قابل پذیرش نیست [۱۴].

درمان مرسوم زگیل کرایوتراپی است که از طریق تخریب بافت و با پایین آوردن دمای آن با استفاده از نیتروژن مایع (با دمای C 8/195-) اثرهای درمانی خود را اعمال می‌کند. تعداد دفعات freeze-taw و تکرار درمان بسته به شکل ضایعه متغیر است [۱۵]. در بیشتر مطالعات از کرایوتراپی به عنوان درمان مقایسه‌ای با روش‌های دیگر استفاده می‌شود [۱۶].

یکی دیگر از روش‌های مورد استفاده در درمان زگیل PDL (باطول موج ۵۸۵ نانومتر) است که اثرهای درمانی آن ممکن است به علت تولید گرمای شدید در عروق درم و آسیب کراتینوسیت‌های مجاور آن باشد. مکانیسم آن براساس وجود عروق دیلاته و پر خون در عروق در پایه بیشتر زگیل‌ها و مکانیسم انتخابی فتوترمولیز است که باعث هدف قرار گرفتن هموگلوبین توسط این نوع لیزر می‌گردد [۱۰ و ۱۴]. از دیدگاه بافت‌شناسی، زگیل‌ها عروق خونی فراوان و دیلاته‌ای در درم دارند و براساس نظریه فتوترمولیز انتخابی که طول موج خاصی از نور می‌تواند به طور انتخابی توسط کروموفور خاصی بیشتر جذب شود در اینجا هموگلوبین موجود در عروق زگیل به عنوان کروموفور اصلی، هدف امواج لیزر قرار می‌گیرد و منجر به ترومبوز عروق و نکروز کراتینوسیت‌ها می‌شود [۱۰ و ۱۴].

۱۴ درصد (۷ ضایعه) در گروه کرایوتراپی و ۱۰ درصد (۵ ضایعه) در گروه لیزر درمانی سابقه فامیلی داشتند.

پس از پایان مطالعه، میزان بهبود با روش کرایوتراپی ۹۶ درصد (از ۵۰ ضایعه ۴۸ ضایعه به درمان پاسخ مثبت دادند) و با روش لیزر درمانی ۸۲ درصد (از ۵۰ ضایعه ۴۱ ضایعه به درمان پاسخ دادند) بود. در یافته‌های ما و بررسی میزان عوارض ایجاد شده بجز درد که با اقداماتی مانند استفاده از بی‌حس‌کننده‌های موضعی یا سرد کردن موضعی قبل از انجام لیزر و یا مسکن‌های ساده پس از درمان با لیزر می‌توان آن را کنترل کرد، عارضه جانبی زیادی که در درمان با PDL دیده شد پورپورا بود که با توجه به مکانیسم اثر آن پیدایش پورپورا قابل انتظار است ولی برای کاهش میزان آن خنک کردن پوست قبل از انجام لیزر توصیه می‌شود. در مجموع می‌توان گفت که از نظر بهبود، روش کرایوتراپی بهتر از روش لیزر درمانی است. با توجه به اینکه میزان بهبود در دو گروه از لحاظ آماری با هم تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/056$) استفاده از لیزر پالسی رنگی را می‌توان به عنوان یک روش درمانی مؤثر و کم‌عارضه بخصوص در صورت و مناطقی که از هیپوپیگمانتاسیون یا دپیگمانتاسیون ناشی از درمان با کرایوتراپی نگرانی وجود دارد، به کار برد.

جدول ۴: جدول توزیع فراوانی برحسب میزان بهبود در دو گروه مورد مطالعه

P.v	جمع	لیزر درمانی	کرایوتراپی	
۰/۰۵۶	۸۹	۴۱ (۸۲ درصد)	۴۸ (۹۶ درصد)	پاسخ
	۱۱	۹ (۱۸ درصد)	۲ (۴ درصد)	عدم پاسخ
	۱۰۰	۵۰	۵۰	جمع

مقادیر به صورت درصد فراوانی نشان داده شده است.

در صورت درگیری اندام‌های مختلف ۶۰ درصد می‌باشد. عوارض جانبی درد اندک و اسکار خفیف در ۲ درصد بیماران گزارش گردید و نتیجه‌گیری شد که PDL درمان مؤثر و مطمئنی برای ضایعات زگیل مقاوم در کودکان است که عوارض جانبی و میزان عود اندکی داشته است [۲۰].

در مطالعه دکتر میرشمس شهشهانی بر روی درمان زگیل مشخص شد که PDL برای زگیل معمولی درمان مؤثری است و اختلاف واضحی بین اثربخشی و عوارض جانبی لیزر ۵۸۵ نانومتر و ۵۹۵ نانومتر وجود ندارد [۱۰].

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که ۹۶ درصد در گروه کرایوتراپی (۴۸ ضایعه) و ۸۲ درصد در گروه لیزر درمانی (۴۱ ضایعه) به درمان پاسخ مثبت نشان دادند و ضایعات آن‌ها به‌طور کامل برطرف گردید ولی میزان بهبود در دو گروه از نظر آماری باهم تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/056$) ولی با توجه به کمتر بودن میزان عوارض ایجاد شده در گروه لیزر درمانی به نظر می‌رسد که می‌توان این روش را به‌عنوان اولین روش درمانی و یا روش درمانی مؤثر و کم‌عارضه بخصوص در صورت و مناطقی که از هیپوپیگمانتاسیون یا دپیگمانتاسیون ناشی از درمان با کرایوتراپی نگرانی وجود دارد، به‌کاربرد.

در یک مطالعه prospective بر روی ۱۲۰ زگیل که جهت بررسی میزان اثربخشی و safety درمان با PDL صورت گرفت، میزان کلیرانس ۴۹/۷ درصد (به ترتیب ۶۷/۶ درصد برای زگیل صاف، ۵۱/۱ درصد برای زگیل اطراف ناخن، ۴۷/۶ درصد برای زگیل کف پای و ۴۴/۳ درصد برای زگیل‌های معمولی به دست آمد و میزان اثربخشی بر روی زگیل‌های کودکان، زگیل‌های مقاوم به درمان‌های دیگر و زگیل‌های قدیمی نسبت به زگیل‌های منفرد و بهتر بوده است و این محققان بهترین fluence جهت مؤثرترین کلیرانس را ۹-۹/۲۵ j/cm2 پیشنهاد کرده‌اند [۱۷]. در یک مطالعه دیگر که به صورت case series انجام شده است، توسط PDL با ۴/۸ j/cm2 از ۳۳ بیمار با ۹۷ ضایعه ۷۰/۱ درصد ضایعات بهبود یافتند [۱۸].

در مطالعه‌ای دیگر karasuis و همکاران به این نتیجه رسیدند که براساس مقالات و پژوهش‌های انجام شده از ژانویه ۱۹۹۵ تا دسامبر ۲۰۰۶ PDL را می‌توان به‌عنوان یک گزینه درمانی جایگزین در بیماری‌های ویرال (زگیل و مولوسکوم کنتاجیوزوم) به‌کار برد [۱۹].

در یک مطالعه دیگر ۶۶ درصد ضایعات زگیلی درمان شده با PDL به‌طور کامل پاسخ داده‌اند [۱۴].

در مطالعه Sethuraman G و همکاران مشخص شد که میزان موفقیت PDL در درمان زگیل‌های صورت، پرینه و پری‌آنال ۱۰۰ درصد، دست‌ها ۹۳ درصد، زگیل‌های کف پا ۶۹ درصد، در صورت درگیری صورت و دست‌ها باهم ۶۷ درصد و

References

1. Sterling JC, Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Virus Infections. Rooks Textbook of Dermatology. 7 th ed. Oxford: Blackwell; 2004: 37-60.
2. Mumas IN, Surrions G, Spandidas DA. Human papillomavirus infection in children and adolescents. European journal of pediatrics 2009; 168(3): 267-73.
3. Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. BMJ 2002; 325: 461.
4. Zandi S, Rezaeian H. Survey prevalence in different types of Warts in students of Boys' Graduate and High schools in Kerman County. Thesis for general medicine diploma. Winter 1997.
5. Sterling JC, Kurtz JB. Viral infections. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Sciences Publications 1998: 1031-51.
6. Leman JA, Benton EC. Verrucae Guidelines for management. Am J Clin Dermatol 2000; 1(3): 143-9.
7. Gibbs S, Harvey I, Sterling J, Stark R. Local treatments for cutaneous warts: systematic review. BMJ 2002; 325(7362): 461.
8. Bunney MH, Nolan MW, Williams DA. An assessment of methods of treating

- viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. *Br J Dermatol* 1976; 94: 667-9.
9. Kauvar ANB, McDaniel DH, Geronemus RG. Pulsed dye laser treatment of wart. *Arch Fam Med* 1995; 4: 1035-40.
 10. Mirshams M, Esmaili N, Mehrian P, Ehsani A, Toosi P. Comparative effectiveness of 585 and 595nm PDL in the treatment of wart. *Iranian journal of dermatology*. Spring 2007; 1(39): 2-8.
 11. Lee AN, Mallory SB. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant wart. *Journal of american academy of dermatology* 1999; 41: 595-9.
 12. BagheriKashani M. Efficacy of Topical acid formic in Treatment of Verruca Vulgaris, Thesis for certificate of dermatology. Medicine School. Kerman University, Summer 2005.
 13. Han TY, Lee JH, Lee CK, Ahn JY, Soe SY, Hong CK. Long pulsed Nd:Yag laser treatment of warts report on a series of 369 cases. *Journal of korean medical science* 2009; 24(2): 889-93.
 14. Robson KJ, Cunnningham NM, Kruzan KL. Pulsed dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts, a prospective randomized trial. *Journal of american academy of dermatology* 2000; (43): 275-80.
 15. Sharma VK, Khandpur S. Guideline for cryotherapy. *IADVL Indian journal of dermatology, venerology and leprosy* 2009; 57(1,2): S90-S100.
 16. Banihashemi M, Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Family S. Efficacy of 80% phenol solution in comparison with cryotherapy in the treatment of common warts of hands. *Syngapore medical journal* 2008; 49(12): 1035-7.
 17. Passeron T, Sebbar K, Mantadux F, Fortas E, Lacour JP, Ortone JP. 598 Pulsed-Dye laser for viral warts, a single blind randomized comperative study versus plasebo, *Annale dermatologie et de venerologie* 2007; 134(2): 135-9.
 18. Jain A, Storwick GS. Effectiveness 585 nm flashlamp Pulsed tunable dye laser (PTDL) for treatment of plantar verruca. *Laser in surgery and medicine* 1997; 21(5): 500-5.
 19. Karasuis S, Rooss S, Hammes S, Rulin C. Pulsed-Dye laser, what,s new in now vascular lesions, *journal of european academy of dermatology and venerology* 2007; 21(7): 887-90.
 20. Sethuraman G, Richards KA, Hiremagalore RN, Wagner A. Effectiveness of Pulsed Dye Laser in the Treatment of Recalcitrant Warts in Children. *Dermatol Surg* 2009. PMID: 19912275 [PubMed - as supplied by publisher].