



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين بالمقارنة مع الآزوت السائل في علاج الثآليل المتعددة

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية.

إعداد: د. ربا أسامه الجراح

إشراف: م. د. نعمات الصغير

دكتور مدرّس في كلية الطب البشري-جامعة دمشق

2022



كلمة شكر

إلى أساتذة قسم الجلدية الكرام.

إلى كل من علمنا حرفاً حتى نصل إلى ما نحن عليه.

شكر وامنتان للأستاذة الدكتورة نعمات الصغير المشرفة على هذا البحث.

الأستاذ الدكتور نضال حمادي رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

والشكر العميق للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة البحث ومناقشته.

إهداء إلى من جعل أيامي أجمل

أمي وأبي

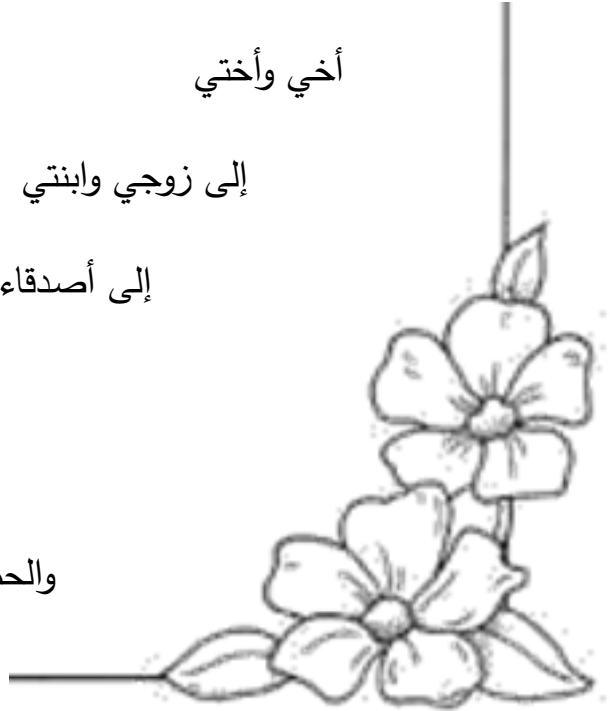
أخي وأختي

إلى زوجي وابنتي

إلى أصدقاء الدرب

شكراً لوجودكم ♥

والحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات



الفهرس

1	المخلص
2	الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث
5	الجزء الأول: أدبيات البحث
6	الفصل الأول: التآليل
6	1- بنية الفيروسات الحليمومية
8	2- دورة حياة الفيروس
10	3- الاستجابة المناعية للمضيف
11	4- الوبائيات
11	5- العدوى والنكس
12	6- المظاهر السريرية
13	6- 1. التآليل الشائعة
14	6- 2. التآليل الراحية الأخصية
15	7- التشخيص والتشخيص التفريقي
15	8- الإنذار
16	9- نسيجياً
17	9- 1. التآليل الشائعة
18	9- 2. التآليل الخيطية
18	9- 3. التآليل الراحية الأخصية
20	10- التدبير
25	10- 1. المعالجة القرية باستخدام الآزوت السائل
26	10- 2. الريتينويدات
28	الفصل الثاني: الإيزوترينوين
28	1. حركية الدواء: الامتصاص، الاستقلاب، والإطراح
31	2. التأثيرات الجانبية
32	3. آلية عمل الإيزوترينوين في علاج التآليل
33	Literature Review

35	الجزء الثاني: منهجية البحث
36	الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد
37	معايير الدخول
38	معايير الاستبعاد
38	طريقة إجراء البحث
39	متابعة المرضى
40	تقييم الاستجابة على العلاج
40	المحددات الأخلاقية
41	الموافقة المستنيرة
43	تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة
44	استمارة مرضى التآليل

45	الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية
	1- الدراسة الوصفية
45	1-1. توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج
46	1-2. توزيع عينة الدراسة حسب الجنس
46	1-3. توزيع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة
47	1-4. توزيع المرضى حسب الفئة العمرية على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة
48	1-5. توزيع المرضى حسب مكان وجود آفات في بداية الدراسة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة
49	1-6. توزيع المرضى حسب مكان توزيع الآفات في بداية الدراسة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة
50	1-7. توزيع المرضى حسب عدد الآفات في بداية الدراسة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة

2- الإحصاء التحليلي

- 51 2- 1. تقييم المرضى في المراجعة الأولى بعد شهر
- 52 2- 2. تقييم المرضى في المراجعة الثانية بعد شهرين
- 53 2- 3. تقييم المرضى في المراجعة الثالثة بعد ثلاثة شهور
- 54 2- 4. مقارنة الشفاء بين مجموعتي العلاج بعد ثلاث مراجعات من بدء العلاج
- 55 2- 5. مقارنة الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج
- 56 2- 6. تقييم المرضى في المراجعة الرابعة بعد ثلاثة شهور من إيقاف العلاج
- 57 2- 7. التأثيرات الجانبية
- 58 2- 8. مقارنة رضى المرضى بين مجموعتي العلاج
- 59 2- 9. دراسة العلاقة بين الشفاء والوزن في مجموعة الإيزوتريتينوين
- 60 2- 10. دراسة العلاقة بين الشفاء وتوزع الآفات في الزيارة الأولى لمجموعة الإيزوتريتينوين

61 الفصل الثالث: مناقشة النتائج

65 المقارنة مع الدراسات العالمية

74 صور بعض مرضى الدراسة

78 الخاتمة

78 الخلاصة والتوصيات

79 المراجع

89 Abstract

فهرس الجداول

12	جدول رقم (1): الأشكال السريرية للتآليل الجلدية والأنماط الفيروسية الأكثر تراكفاً معها.
22	جدول رقم (2): علاجات تآليل اليدين ومستوى التوصية بها.
46	جدول رقم (3) توزع المرضى حسب الجنس لمجموعتي العلاج.
47	جدول رقم (4): توزع المرضى حسب الفئة العمرية لمجموعتي العلاج.
48	جدول رقم (5): توزع المرضى حسب مكان وجود الآفات لمجموعتي العلاج.
49	جدول رقم (6): توزع المرضى حسب مكان توزع الآفات لمجموعتي العلاج.
50	جدول رقم (7): توزع المرضى حسب عدد الآفات لمجموعتي العلاج.
51	جدول رقم (8): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الأولى من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.
52	جدول رقم (9): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثانية من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.
53	جدول رقم (10): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثالثة من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.
54	جدول رقم (11): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج.
55	جدول رقم (12): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج.
56	جدول رقم (13): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الرابعة بعد ثلاث شهور من إيقاف العلاج بين مجموعتي العلاج.
58	جدول رقم (14): تقييم رضى المرضى عن العلاج بين مجموعتي العلاج.
59	جدول رقم (15): دراسة العلاقة بين الشفاء والوزن في مجموعة الإيزوترينوين
60	جدول رقم (16): العلاقة بين الشفاء وتوزع الآفات في الزيارة الأولى لمجموعة الإيزوترينوين.
65	جدول رقم (17): مقارنة مع دراسة Rodríguez
68	جدول رقم (18): مقارنة مع دراسة Dave
69	جدول رقم (19): مقارنة مع دراسة Nofal
70	جدول رقم (20): مقارنة مع دراسة Kaur
72	جدول رقم (21): مقارنة مع دراسة Olguin-García
73	جدول رقم (22): مقارنة مع دراسة Al-Hamamy

فهرس الأشكال

- 7 الشكل الترسيمي رقم (1): التحليل الوراثي للفيروس الحليمومي البشري.
- 9 الشكل الترسيمي رقم (2): دورة حياة الفيروس الحليمومي البشري.
- 28 الشكل الترسيمي رقم (3): الصيغة البنيوية للإيزوترينينوين.

فهرس الصور

- 13 صورة رقم (1): ثؤلول شائع على الإصبع.
- 13 صورة رقم (2): ثآليل شائعة منتشرة بسبب مص الإصبع.
- 13 صورة رقم (3): ثؤلول خيطي على الذقن.
- 14 صورة رقم (4): ثآليل أخصية.
- 14 صورة رقم (5): ثآليل أخصية موزايكية.
- 14 صورة رقم (6): ثآليل أخصية بعد كشط السطح مفرد النقرن.
- 16 صورة رقم (7): ثؤلول شائع، تكبير قوي للخلايا الملغقية.
- 16 صورة رقم (8): ثؤلول شائع، نوى إيجابية البيروكسيداز.
- 17 صورة رقم (9): ثؤلول شائع، فرط النقرن والتحلل.
- 17 صورة رقم (10): ثؤلول شائع، خطل تقرن بتناوب عمودي، الخلايا الملغقية
- 18 صورة رقم (11): ثؤلول شائع، عروة وعائية متوسعة في لب حليلة أدمية.
- 19 صورة رقم (12): شكل نموذجي للثؤلول الأخصي.
- 19 صورة رقم (13): ثؤلول أخصي: حبيبات الكيراتوهيالين المحبة للأيزين
- 19 صورة رقم (14): ثؤلول أخصي: مشتملات داخل نووية محبة للأيزين.
- 74 صور بعض مرضى الدراسة.

فهرس المخططات البيانية

- 27 المخطط البياني رقم (1): تحليل تلوي لنتائج الشفاء التام من التآليل.
- 39 المخطط رقم (2): متابعة المرضى.
- 45 المخطط رقم (3): توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج.
- 46 المخطط البياني رقم (4): توزيع عينة الدراسة حسب الجنس.
- 46 المخطط البياني رقم (5) توزع المرضى حسب الجنس لمجموعتي العلاج.
- 47 المخطط البياني رقم (6) توزيع المرضى حسب الفئة العمرية لمجموعتي العلاج
- 48 المخطط البياني رقم (7) توزيع المرضى حسب مكان وجود الآفات لمجموعتي العلاج.
- 49 المخطط البياني رقم (8) توزيع المرضى حسب مكان توزيع الآفات لمجموعتي العلاج.
- 50 المخطط البياني رقم (9): توزيع المرضى حسب عدد الآفات لمجموعتي العلاج.
- 51 المخطط البياني رقم (10) تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الأولى من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.
- 52 المخطط البياني رقم (11): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثانية من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج
- 53 المخطط البياني رقم (12): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثالثة من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.
- 54 المخطط البياني رقم (13): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج.
- 55 المخطط البياني رقم (14): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج.
- 56 المخطط البياني رقم (15): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الرابعة بعد ثلاث شهور من إيقاف العلاج بين مجموعتي العلاج.
- 57 المخطط البياني رقم (16): التأثيرات الجانبية التي ظهرت عند المرضى خلال العلاج.
- 58 المخطط البياني رقم (17): تقييم رضى المرضى عن العلاج بين مجموعتي العلاج.
- 59 المخطط البياني رقم (18): دراسة العلاقة بين الشفاء والوزن في مجموعة الإيزوتريتينوين.
- 60 المخطط البياني رقم (19): العلاقة بين الشفاء وتوزيع الآفات في الزيارة الأولى لمجموعة الإيزوتريتينوين.

جدول الاختصارات

HPV	Human Papilloma Virus
DNA	Deoxyribonucleic acid
PCR	Polymerase Chain Reaction
NISH	Nonisotopic In Situ Hybridization
ORF	Open Reading Frame
TLRs	Toll-Like Receptors
PDL	Pulsed-Dye Laser
DPCP	diphenylcyclopropenone
SADBE	squaric acid dibutyl ester
ALA-PDT	aminolaevulinic acid photodynamic therapy
FDA	Food and Drug Administration
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Hh	Hedgehog
EMA Guidelines	European Medicines Agency Guidelines

الملخص

المقدمة: التآليل مرض شائع يصيب جميع الأعمار، تعد التآليل المتعددة أقل احتمالاً للتراجع العفوي وأكثر صعوبة في العلاج خاصة مع غياب وجود علاج مثالي حتى الآن.

هدف البحث: تقييم فعالية جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين بالمقارنة مع الآزوت السائل في علاج التآليل المتعددة.

طرق البحث: تجربة سريرية عشوائية غير معمة شملت 40 مريضاً توزعوا كالتالي:

المجموعة الأولى: 20 مريضاً عولجوا بالإيزوتريتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (جرعة تراكمية = 900 ملغ)

المجموعة الثانية: 20 مريضاً عولجوا بالأزوت السائل جلسة كل أسبوعين لمدة 3 شهور (7 جلسات)

النتائج: كان هناك أفضلية للإيزوتريتينوين بعد مرور شهر واحد على العلاج فحقق مريضان في المجموعة الأولى شفاء كامل الآفات مقابل 0 مريض من المجموعة الثانية وكان هناك فارق إحصائي مهم بين المجموعتين، عند تقييم حدوث الشفاء في نهاية الشهر الثالث لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين المجموعتين فحقق 8 مرضى (40%) في المجموعة الأولى شفاءً تاماً مقابل 12 مريضاً (60%) من المجموعة الثانية.

كانت التأثيرات الجانبية أصغرية في كلا المجموعتين وشملت:

في المجموعة الأولى جفاف شفاه عند 100% من المرضى.

في المجموعة الثانية ألم في أثناء الجلسة عند 50% من المرضى، وفرط تصبغ تالٍ عند مريض واحد (5%).

تم تقييم النكس بعد ثلاثة شهور من إيقاف العلاج وحدث عند مريض واحد في المجموعة الأولى ولم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين المجموعتين.

الاستنتاج: يمكن عد الإيزوتريتينوين فعالاً في علاج التآليل المتعددة ولكنه أقل فعالية من الأزوت لذلك يمكن استخدامه خطأً ثانياً أو علاجاً مساعداً.

الكلمات المفتاحية: التآليل المتعددة، الإيزوتريتينوين، الأزوت السائل.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث

1. المقدمة Introduction:

تعد الثآليل من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً يكتسبها عديداً من الناس في مرحلة ما من حياتهم، وهي تشكل عبئاً حقيقياً على المرضى في تأثيرها على نوعية حياتهم، تعطيلهم عن القيام ببعض النشاطات وتشكل حرجاً اجتماعياً وإزعاجاً نفسياً. [1][2]

تتجم العدوى عن الإصابة بالفيروس الحليمومي البشري (HPV) Human Papilloma Virus الذي يصيب الجلد والمخاطيات ويتظاهر بأشكال سريرية عدة تتعلق بأنماط الفيروس والأماكن المصابة. [3] مع العلم أن الشفاء العفوي قد يحدث إلا أنه قد يستغرق مدةً طويلةً تصل حتى سنتين، مما يدفع المرضى لطلب العلاج، كما يفضل الأطباء علاجها لأنها مصدر عدوى للمخالطين الأصحاء. [4]

على الرغم من وجود عدة طرق للعلاج لا يوجد حتى الآن علاج مثالي لكل الحالات ويجب أن نسعى لاختيار العلاج المناسب الذي يحقق معدلات شفاء عالية، ويكون سهل الاستخدام، قليل التكلفة، متوفراً يسهل تقبل المرضى له ومطاوعتهم عليه، غير مؤلم ولا مندب ولا يسبب تأثيرات جانبية شديدة. [2]

لأنه من غير المقبول أن يؤدي علاجها إلى عقابيل أكثر منها كون الثآليل بطبيعتها مرضاً سليماً لا يخلف عند شفائه ندبات، خاصة مع عدم إثبات أن العلاجات الهجومية تعطي نتائج أفضل على المدى البعيد. [5]

الريتينوئيدات هي مركبات تشتق من فيتامين A، حصلت على موافقة الـ FDA للاستخدام عند الإنسان عام 1971 [6] واستخدمت لأول مرة في علاج الثآليل المعنّدة من قبل Gelmetti et al. عام 1987 كما

استخدمت من قبل Olsen et al. عام 1989 في علاج الثآليل التناسلية المعنّدة. [9][8][7]

أظهرت الريتينويدات استجابة علاجية جيدة ولكنها لا تستخدم في الممارسات السريرية استخداماً شائعاً لعلاج الثآليل، كما لا توجد دراسات كافية لتقييم فعالية الإيزوترتينوين الفموي في علاج الثآليل وتقييم تأثيراته الجانبية، ولم تحدّد الجرعة المثالية، مدة العلاج اللازمة، ومعدلات النكس. [7]

2. هدف البحث Objective:

المقارنة بين فعالية الإيزوتريتينوين (فموي) بجرعة 20 ملغ كل يومين (إعطاء يوم وإيقاف يوم) والآزوت السائل في علاج التآليل المتعددة.

الحصول على بدائل علاجية أخرى متوفرة فعالة ذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج التآليل المتعددة.

3. السؤال البحثي The Research Question:

هل يوجد فرق في الفعالية بين الإيزوتريتينوين (فموي) بجرعة 20 ملغ كل يومين (إعطاء يوم وإيقاف يوم) والآزوت السائل جلسة كل أسبوعين في علاج التآليل المتعددة.

4. الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

• فرضية العدم /البطلان Null Hypothesis:

لا يوجد فرق في الفعالية بين الإيزوتريتينوين والآزوت السائل في علاج التآليل المتعددة.

• الفرضية البديلة Alternative Hypothesis:

يوجد فرق في الفعالية بين الإيزوتريتينوين والآزوت السائل في علاج التآليل المتعددة.

5. أهمية البحث Importance Of This Research:

تستهدف هذه الدراسة التآليل المتعددة (شائعة أو أحمصية راحية) التي تكون نسبة الشفاء العفوي منها أقل عادةً وتكون أكثر تعقيداً على العلاجات التقليدية، إضافةً أن علاجها بالآزوت يصاحبه تحمل الألم الذي سيزيد بسبب العدد.

أظهرت الريتينويدات الفموية استجابة علاجية جيدة مقارنةً أو إضافةً إلى العلاجات التقليدية المستخدمة في التآليل، مع استجابة سريرية مهمة، ومدة شفاء طويلة، ونكس نادر. إضافةً إلى تجنب الألم والتندب التالي للآزوت السائل.

6. محدوديات البحث :Limitations of This Research

- تشخيص الثآليل وتقييم الشفاء سريريًا دون تأكيد نسيجي.
- اختلاف طريقتي الإعطاء بين كبسول جهازية وعلاج قروي موضعي منع إمكانية إجراء تسمية للطبيب والمريض على حد سواء.
- اختلاف طريقتي الإعطاء وتأثيرهما منع إمكانية المقارنة بين التأثيرات الجانبية للعلاجين.
- كما هو الحال في الممارسة اليومية، تم أخذ الكبسول من قبل المشاركين أنفسهم، مما يعتمد على تذكر المريض والتزامه مقارنة بالعلاجات المطبقة تحت رقابة المتخصصين الصحيين.
- على الرغم من حقيقة أن المعالجة القرية تسبب إيلامًا للمرضى وتلزمهم بالقدوم إلى المشفى كل أسبوعين لوحظ تقصيل المرضى للمعالجة القرية وكونهم أكثر رضى عند استخدامها من الإيزوتريتينوين.

الجزء الأول

أدبيات البحث

الفصل الأول: الثآليل

تعد الثآليل من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً، وهي وإن كانت منخفضة المراضة وفي أغلب الأحوال لا تؤدي إلى عقابيل مهمة أو مهددة للحياة، فإنها تشكل عبئاً حقيقياً على المرضى في تأثيرها على نوعية حياتهم، وما يتكبذونه من عناء وتكاليف مادية للعلاج، بالإضافة إلى سيرها المزمن الذي قد يصل إلى سنوات مع احتمال ألا يحدث الشفاء العفوي مطلقاً لدى المريض. [4]

إن تفضيل الأطباء والمرضى لعلاج الثآليل رغم احتمال شفائها عفوياً بعد مدة من الزمن مرده إلى أن فقد تحقق الشفاء عفوياً هو احتمال قائم، إضافة إلى إمكانية توسعها لتشمل مساحات واسعة، وما تسببه من حرج اجتماعي، ومصدر لعدوى المخالطين الأصحاء. [4] غير أنه ليس من المقبول أن يؤدي علاجها إلى عقابيل أكثر منها كون الثآليل بطبيعتها مرضاً سليماً لا يخلف عند شفائه ندبات، خاصة مع عدم إثبات أن العلاجات الهجومية تعطي نتائج أفضل على المدى البعيد. [5]

1- بنية الفيروسات الحليمومية:

تنتمي الفيروسات الحليمومية إلى عائلة papovavirus، وهي فيروسات غير مغلفة، ذات حمض نووي ريبي منزوع الأكسجين DNA ثنائي الطاق double-stranded، تقيس 55-60 نانومتر قطراً [10] [11] [12] وتتميز بنموها البطيء، وتكاثرها المجبر داخل النواة، أما افتقارها إلى الغلاف فيمنحها خواصاً مقاومة للجفاف، التجميد والمذيبات، ما يجعلها قابلةً للنجاة لمدة طويلة خارج خلايا النوي مع الاحتفاظ بقدرتها على الخمج والتكاثر. [4]

صنفت الفيروسات الحليمومية مجموعة مستقلة عام 2000 ليتم بعد ذلك تقسيمها إلى سلالات بناء على المجين (DNA hybridization). [10]

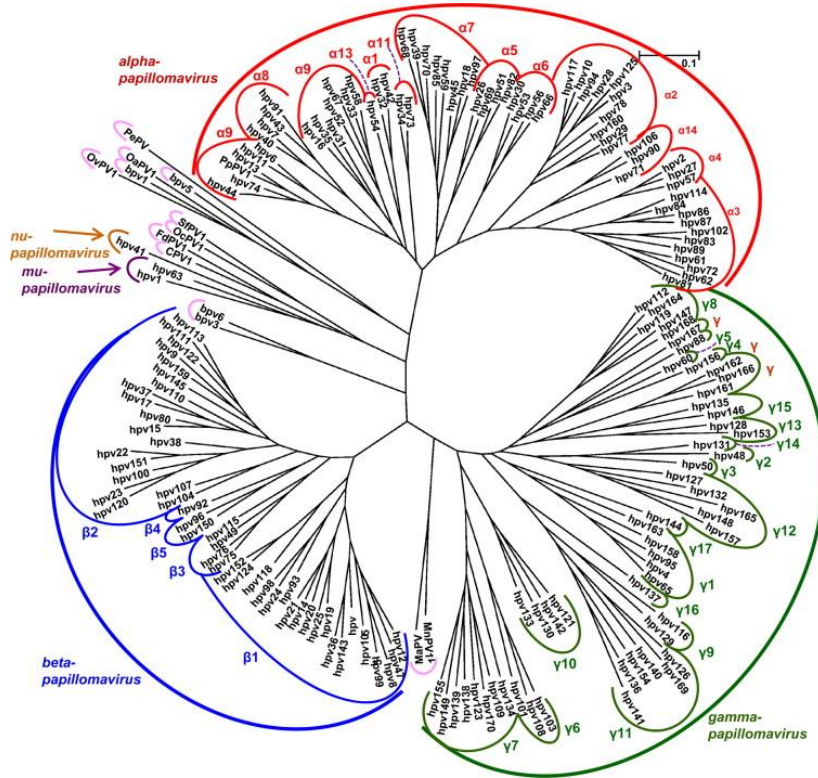
يعتمد تصنيف نمط جديد على البروتين البنيوي الكبير L1 وبشكل أكثر دقة إذا وجد الباحثون النمط الفيروسي مختلفاً بما يزيد عن 10% عن أي صيغة وراثية لأي نمط آخر سبق تصنيفه. [10]

ولا يزال عزل أنواع جديدة من الفيروس الحليمومي البشري وتصنيفه مستمراً، ويقبل اليوم بوجود 200 نمط منه. [6] [10] [12] [13] [14]

أدى وجود بعض التقارير التي تتهم الـ HPV بالتسبب بسرطانات الجلد غير الميلانينية إلى تزايد الاهتمام بأبحاث تنميط الفيروس [14]، وأدى التقدم في علم الأمراض الجزيئي إلى تحسين طرق الكشف عن الفيروس الحليمومي البشري وتصنيفه، بما في ذلك تفاعل البوليميراز المتسلسل في الموقع (PCR)، والتهجين غير النظائري في الموقع (NISH). وتوجد خمسة أجناس سُميت α ، β ، γ ، μ و ν . [10]

ويذكر وجود 66 نوعاً في جنس Alphapapillomavirus، و45 نوعاً في جنس Betapapillomavirus،

و54 نوعاً في جنس Gammapapillomavirus. [14]



الشكل الترسيمي رقم (1): التحليل الوراثي المعتمد على L1 ORF¹ sequences

لـ 170 نوع من الفيروس الحليمومي البشري. [14]

2- دورة حياة الفيروس:

لا تكتمل دورة حياة الفيروس الحليمومي البشري إلا على ظهارة متقرنة جيدة التمايز وهو ما

يجعل دراستها على المزارع الخلوية البسيطة أمراً متعذراً. [11]

يبدأ الخمج الفعال بوصول HPV إلى داخل الخلايا التكاثرية الموجودة في الطبقة القاعدية من الظهارة المتقرنة -ويمكن أن يظل كامناً لمدة تصل إلى 12 شهراً- [15][13]، وهو ما لا يتاح في الحالات الطبيعية لوجود الحاجز البشري المكوّن من الطبقات الخلوية المختلفة التي تعلو الطبقة القاعدية، ما يقترح أن حدوث تسحج أو أذية في الظهارة هو شرط لا بد منه. [16]

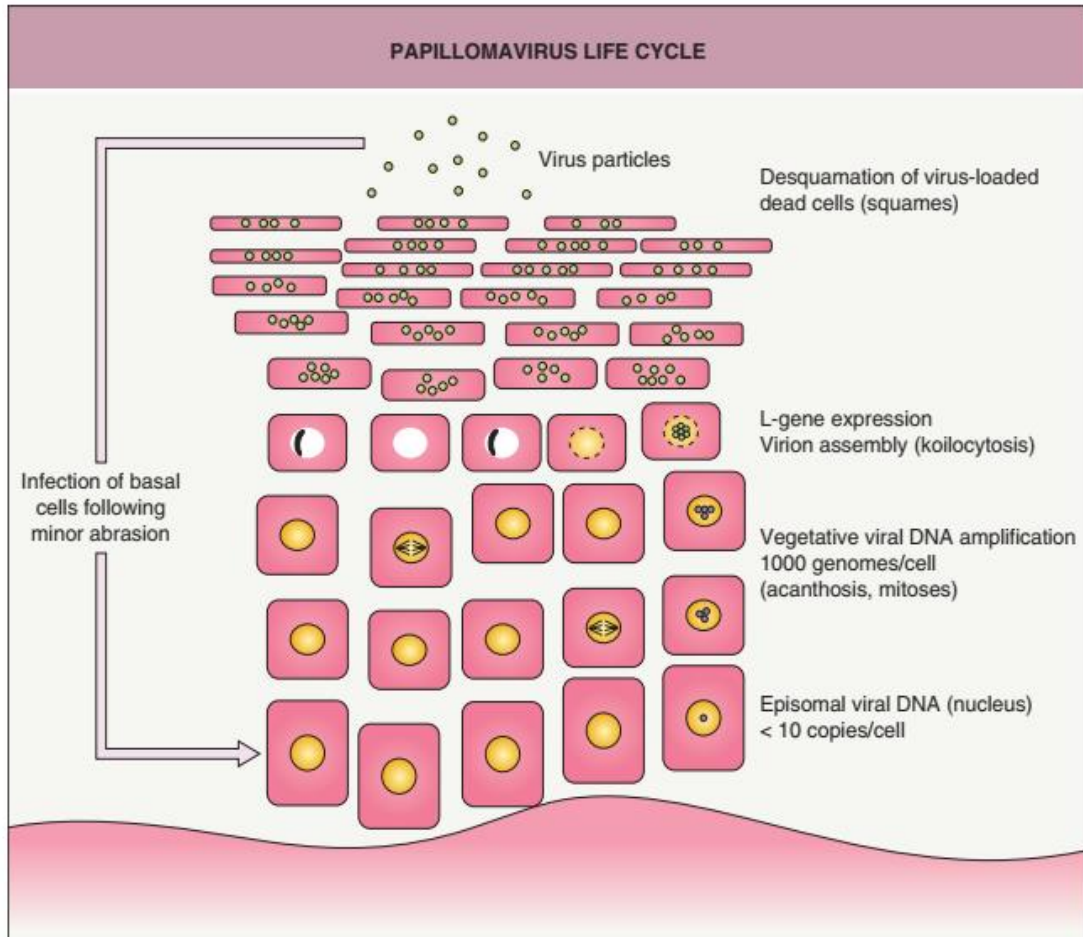
يؤدي بروتينيّ القفيصة البنيويين L1 وL2 تأثيراً أساسياً في الخمج ويحدث الالتصاق على سطح الخلية بالاعتماد على البروتين المعطفي الكبير L1 ويسهم بذلك سلفات الهيباران Sulfate وHeparan وبعد التصاق الفيروس يقوم البروتين L2 بتحريض الخمج عبر الالتصاق مع بروتين سطحي نوعي وتسهيل دخول الفيروس. [2][1]

يتبدل شكل المادة الوراثية للفيروس بعد وصوله لداخل الخلية، وتتوضع في نواتها توضعاً ذاتي النسخ لتبدأ بإنتاج نسخ من DNA الفيروس. تفتتح ترجمة جينوم الفيروس بالمورثات المسؤولة عن البروتينات الباكراة E -التي يتم إنتاجها بمستويات منخفضة في الطبقتين القاعدية والشائكة- خاصة E1 وE2 اللذان يتكفلان بتنظيم نسخ بقية المورثات، علماً أن جينوم HPV لا يرمز إلى أي من الخمائر اللازمة لعملتي الترجمة أو النسخ، ما يعني اعتمادها المطلق في إنجازهما على الخمائر المشابهة الخاصة بالخلية المضيفة. [11] تقوم بعض أشكال E4 بترميز بروتين قادر على تعطيل شبكة السيتوكراتين، فتنتج ظاهرة الخلايا الملغمية koilocytosis. [10]

أما البروتينات E5، E6، E7 فتتكفل بفتح دورات لا نهائية من نسخ الـDNA، وهو ما لا يحدث خلال دورات التكاثر الطبيعية للخلايا البشرية، ما يسمح لنا بتسميتها بالبروتينات الورمية الفيروسية، وتكون مساهمتها أكثر وضوحاً عند الخمج بالفيروسات الحليمومية المخاطية عالية الخطورة. [11]

يتم التعبير عن البروتينات البنيوية L في الطبقات العليا الأكثر تمايزاً في البشرة، الشكل الترسيمي رقم (2)، كما تكون نسخ المادة الوراثية الفيروسية فيها أكثر غزارةً، وهكذا تتكون الفيرونات الخاملة من تغليف الجينومات الفيروسية ببروتينات القفيصة L1 و L2، وهو ما يفسر إمكانية الكشف عن الفيروس بدءاً من الطبقة الحبيبية ونحو الأعلى.

لا تميل HPV إلى حل الخلية البشرية، إنما تبقى مندمجة مع خلايا الطبقة المتقرنة وتطرح مع الوسوف. يقوم البروتين E4 بتخليص الفيروس من الخلايا المتقرنة ليكون قادراً على بدء عدوى جديدة. [11]



الشكل الترسيمي رقم (2): دورة حياة الفيروس الحليمومي البشري

يوضح الرسم إنتاج الفيرونات في الثآليل الحميدة. [5]

3- الاستجابة المناعية للمضيف:

من الشائع رؤية خمج معدن بالفيروسات الحليمومية، ما يشير إلى قدرتها على تغادي الجهاز المناعي، ويمتلك الفيروس الحليمومي البشري خاصية مميزة تمنع جهاز المناعة من كشفه وبالتالي فقد تطوير استجابة مناعية ضده. ويعود ذلك إلى أنه لا يوجد طور دموي أي غياب مرحلة تقيرس الدم Viremic phase في دورة حياة الفيروس [1]، إضافة إلى ذلك يحدث نقص تقديم للمستضد لأن مستويات البروتينات الفيروسية التي يُعبّر عنها على سطح الخلايا الكيراتينية في الطبقتين القاعدية والشائكة منخفضة لذلك يكون احتمال التعرف عليها من قبل خلايا لانغرهانس واللمفاويات المرتشحة أقل، مما يثبط الاستجابة الالتهابية والمناعة.

علاوة على ذلك، تحفز بروتينات الفيروس الحليمومي البشري آليات محددة مضادة للالتهاب عن طريق تنشيط الخلايا التائية الكابتة. [13] بالمقابل تكون التعبيرية عالية للبروتينات الفيروسية في الطبقات السطحية ذات التمايز النهائي من البشرة وهي بذلك بعيدة عن سيطرة الجهاز المناعي [11].

يذكر أنّ لمستقبلات Toll-like receptors (TLRs) من المناعة المتأصلة أثراً مهماً في التعرف على الفيروسات وخاصةً TLR3 و TLR9. قد تقوم خلايا لانغرهانس والخلايا المتغصنة الشبيهة بلانغرهانس بفعالية مباشرة مضادة للفيروسات. يتم تسهيل ذلك عبر التعبير عن TLRs مثل TLR3، التي قد تؤدي بدورها إلى إطلاق الكيموكينات المحرّضة بالإنترفيرون IFN، كـ CXCL9. [10]

عادةً تخرب معظم الفيروسات الخلية المضيفة وتحفز إنتاج الخلايا التائية السامة للخلايا التي تدمر الخلايا المصابة، ولكن هذا ليس الحال مع الفيروس الحليمومي البشري إنما تطرح الفيروسات الخامجة مع الوسوف البشرية. [11]

قد يفسر هذا سبب إخفاق نجاح علاجات الثآليل عند جميع المرضى، وكون العلاج صعباً حتى عند الأفراد أسوياء المناعة [13]. وعلى الرغم من كل ذلك تتراجع أكثر من ثلثي الحالات تراجعاً عفوياً خلال سنتين، ما يدل على حدوث استجابة مناعية في نهاية المطاف. [4]

لوحظت معدلات انتشار أعلى للثآليل عند المثبتين مناعياً، وتحديدًا عندما يكون التثبيط على حساب المناعة الخلوية، فيما لم يبد الذين يعانون من التثبيط المناعي الخلوي زيادة في أهبة الإصابة بالخمج ب HPV وهو ما يرجّح أن المناعة الخلوية هي المسؤولة عن مواجهة الفيروسات الحليمومية بالدرجة الأولى. [1]

4- الوبائيات:

من الشائع جداً حدوث خمج بالفيروس الحليمومي البشري المسبب للثآليل، فمعظم الناس حول العالم سيصابون بها في مرحلة ما من حياتهم، وهي تمثل سادس أكثر الشكاوى الجلدية شيوعاً. [6]

تصيب الثآليل كل الأعمار وتكون أشيع عند الأطفال في المرحلة الابتدائية [18] [17] [6]، ثم تتخفض نسبة الإصابة به عند الأعمار الأكبر. [2] وتنتشر انتشاراً متساوياً تقريباً بين الذكور والإناث [3]

وليس من الشائع بعد الشفاء التام عودة الإصابة من جديد بنفس نمط HPV وهو ما يشير إلى احتمالية تطور مناعة نوعية ضده. [10]

5- العدوى والنكس:

تنتشر الثآليل بالتماس المباشر أو غير المباشر، تعد الخلايا القاعدية الكيراتينية الهدف الرئيسي للفيروس ويصل إليها عبر الأذيات الواضحة بالجلد أو حتى عبر التسحجات المجهرية، ويعد وجود خلل في الحاجز البشري أو وجود تعطن، الحلاقة، رض الجلد... عوامل مؤهبة لذلك. [6] ومن الشائع رؤية العدوى الذاتية للجلد المجاور، خاصة في الثآليل المسطحة، والثآليل على الأصابع. [5]

ويحدث الخمج التناسلي بـ HPV على الأغلب نتيجة للتماس الحميم، في حين قد يجمع الجلد في غير المنطقة التناسلية بعد التماس المباشر (جلد إلى جلد) أو بالانتقال غير المباشر عبر التعامل مع الأدوات الملوثة بالفيروس.

كما أن الأبخرة المنتشرة عند العلاج بالليزر قد تكون محملةً بالفيروسات المعدية وقد تسبب العدوى. [19]

بيّنت تجارب إجراء اختبار تضخيم الحمض الريبي التسلسلي الـ PCR على الجلد السليم المحيط بالثآليل إيجابيته، وحتى أنه كان إيجابياً عند بعض المرضى الأصحاء وهذا قد يفسر حالات كثرة النكس وانتقال العدوى من المريض الذي تم علاجه إلى أحد المحيطين به، علماً أن النكس يعد مشكلة أكثر شيوعاً وجديّة في الثآليل التناسلية مقارنة بالثآليل الجلدية. [5]

كشفت دراسة مسحات من جلد أطفال بأعمار بين شهر واحد وأربع سنوات انتشاراً واسعاً (50-70%) لإيجابية الحمض النووي للفيروسات الحليمومية، ما يقترح أن الجلد السليم ظاهرياً يتم استعماره باكراً في الحياة بأعداد وافرة من أنماط الفيروسات الحليمومية. [1]

6- المظاهر السريرية:

تعتمد المظاهر السريرية الناشئة عن الخمج بالفيروسات الحليمومية HPV على نمط الفيروس، المكان التشريحي المخبوج، والحالة المناعية للنَّوي. عادةً ما يتم تصنيف أنماط HPV إلى مجموعتين منفصلتين: جلدية ومخاطية، ومع ذلك فهذا التصنيف ليس مطلقاً، ويتم الكشف أحياناً عن المادة الوراثية للأنماط الجلدية في الآفات التناسلية أو الفموية، وقد يحدث العكس في حالات أكثر ندرة. [5]

لوحظت خصوصية في ميل الأنماط الفيروسية المختلفة لخمج مناطق تشريحية مختلفة في الجسم، ففي حين يفضل HPV1 خمج الجلد ذي الطبقة المتقرنة الثخينة في الراحيتين والأخصيين، يميل كل من HPV16 و HPV11 إلى خمج المخاطيات التناسلية ومخاطية الحنجرة ومع ذلك فالقاعدة العامة هي أن أي نمط فيروسي يمكن أن يصيب أي ظاهرة متقرنة، وأن الفيروسات الحليمومية الإنسانية نوعية للغاية، بمعنى أنها لا تصيب إلا الإنسان. [20][21]

تظهر الثآليل بأشكال مختلفة في مواقع مختلفة من الجسم وتشمل الثآليل الشائعة، الثآليل المسطحة، الثآليل الأخصية، الثآليل الفسيفسائية، الثآليل الخيطية، الثآليل المحيطة بالأظافر، الثآليل التناسلية (القوقات المؤنفة)، الثآليل الفموية، والأورام الحليمية التنفسية. [22]

جدول رقم (1): الأشكال السريرية للثآليل الجلدية والأنماط الفيروسية الأكثر ترافقاً معها. [5]

النمط السريري	الأنماط الفيروسية الأكثر شيوعاً	الأنماط الفيروسية الأقل شيوعاً
الثآليل الشائعة الراحية الأخصية والفسيفسائية	57-27-2-1	65-63-60-41-29-4
الثآليل المسطحة	10-3	29-28
ثآليل اللحامين	7	28-10-4-3-2-1
داء بوفن	16	-52-51-35-34-33-31-26 73-56
ثدن البشرة الثؤلولي	8-5-3	-36-19-17-15-14-12-9 50-49-47 وغيرها
السرطانة شائكة الخلايا على حساب ثدن البشرة الثؤلولي	8-5	47-20-17-14

6- 1. الثآليل الشائعة:

تتظاهر الثآليل الشائعة بشكل حطاطة مفردة أو حطاطاتٍ أو لويحاتٍ بلون الجلد أو تميل للرمادي أو البني، صورة رقم (1)، متبارزة مفردة الثقر ذات سطحٍ مقبب قاسي عادة، مرصعةً بنقاطٍ سوداء تمثل الثآلف ضمن الطبقة المتقرنة. [5] تعد أنماط الفيروس الحليمومي البشري 1 و2 و4 و27 و29 و57، جدول رقم (1)، الأهم في إمراضية الثآليل الشائعة [23]

وتصيب أي منطقة من الجسم، مع كونها أكثر ميلاً لإصابة الأصابع وظهر اليدين والمناطق المعرضة للرض تعرضاً متكرراً كالركبتين والمرفقين. [10] [5]

قد تشاهد الثآليل الشائعة بشكل خطي ينتج عن العدوى الذاتية Autoinoculation بسبب الخدش، صورة رقم (2)، كما قد تأخذ شكلاً خيطياً، صورة رقم (3)، خاصة حول العينين وعلى الوجه. [5]

وهي غير مؤلمة عادةً إلا أنها قد تصبح مؤلمة عند الضغط عليها، خاصةً عندما تتطور على الراحتين والأخمصين. [24][23]

التحولات الخبيثة فيها نادرة جداً لكنها سجلت لدى مثبتي المناعة على المناطق المعرضة للضياء. [2]



صورة رقم (1): ثؤلول شائع على الإصبع. [10]



صورة رقم (2): ثآليل شائعة منتشرة بسبب مص الإصبع. [4]



صورة رقم (3): ثؤلول خيطي على الذقن. [10]

6- 2. الثآليل الراحية الأخمصية:

تبدو الثآليل الراحية الأخمصية بشكل حطاطاتٍ سميكةٍ متبَتّةٍ نحو الداخل endophytic papules محاطة بحلقة من القرنين المتسمك، ذات مركز يحوي نقاطٍ سوداء تدل على الشعيرات الدموية المتخثرة، صورة رقم (4). [1]

من اسمها يتّضح أنها تتوضع على الراحتين والأخمصين، أضف إليه الحواف الجانبية لليدين والقدمين. تتميز الأخمصية منها بأنها تكون مؤلمة عادةً عند المشي، وإذا تجمعت بشكل لويحاتٍ كبيرةٍ، صورة رقم (5)، سُميت بالثآليل الفسيفسائية mosaic warts [26] [25] لا تستمر فوقها خطوط الجلد وعند كشطها تظهر نقاط نزفية، صورة رقم (6)، تعود للأوعية الشعرية المتخثرة مما يساعد بتمييزها عن الأشسان. [2]

لن يتم التحدث عن باقي الأشكال السريرية الناتجة عن خمج الفيروس الحليمومي البشري لغياب علاقتها مع موضوع البحث.



صورة رقم (4): ثآليل أخمصيّة، يعتبر التخثر ضمن الأوعية المشاهد في هاتين الآفتين تظاهرةً شائعةً. [10]



صورة رقم (5): ثآليل أخمصيّة موزايكيّة على قاعدة إبهام القدم، وهي مؤلمة بس النمو عميقاً نحو الداخل. [5]



صورة رقم (6): ثآليل أخمصيّة بعد كشط السطح مفرط النقرن، تمثّل النقاط السوداء النزف ضمن الطبقة المتقرّنة. [5]

7- التشخيص والتشخيص التفريقي:

يعتمد تشخيص الثآليل بالدرجة الأولى على التقييم السريري فهي تمتلك صفات سريرية نموذجية، ولكن أحياناً قد يحتاج الطبيب لإجراء خزعة جلدية لتأكيد التشخيص أو للكشف عن عسر تنسج dysplasia على حساب الإصابة الثلولية. [2][3]

قد يختلط تشخيص الثآليل الشائعة على اليدين بالوحمة البشوية، داء بوفن، التقران السفعي أو الأثقان. ويدخل في التشخيص التفريقي للثآليل الأخصية الأسنان والأثقان، وتساعد النقاط السوداء في تمييزها. [4] هذا وقد يدخل في التشخيص التفريقي للثآليل (بشكل عام): [3] المليساء السارية، التقران المثي، الحزاز المسطح، الكارسينوما شائكة الخلايا، الشوكوم القرني.

8- الإنذار:

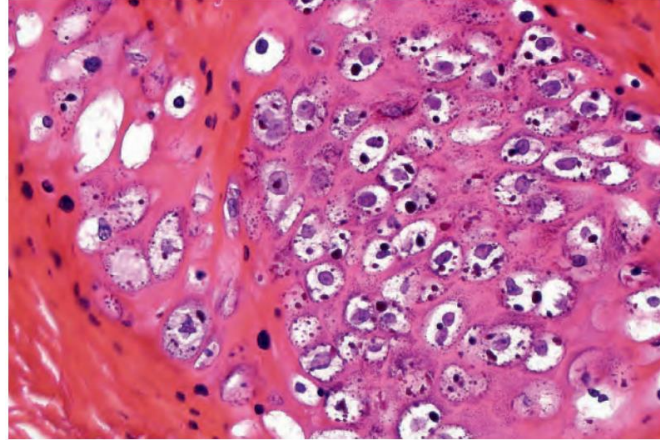
تأخذ الثآليل الجلدية عادةً منحىً سليماً، وتتراجع ثلثا الآفات تقريباً عفوياً خلال عدة سنوات، لذا يصعب تقدير فعالية العلاجات المستخدمة. [3][6] عادة لا تسبب الثآليل تدباً عندما تختفي عفوياً. ولكن تقريباً كل أشكال المعالجة الموضعية المتاحة قد تترك ندبات متوسطة إلى شديدة. والأهم أن العلاجات قد تسبب ألماً وعجزاً تجميلاً. ترافق بعض أنماط الفيروس الحليمومي البشري عالية الخطورة مع الخباثات، بما في ذلك الأنماط 3، 6، 11، 16، 18، 31 و 35. [3]

التحول الخبيث عادة يشاهد عند مرضى الثآليل التناسلية والمرضى المضعفين مناعياً. تمتلك الأنماط 5، 8، 20 و 47 قدرة مولدة للأورام oncogenic potential وتؤدي لشدن البشرة الثلولي epidermodysplasia verruciformis.

التحولات الخبيثة نادرة في الثآليل الشائعة ولكن قد يحدث تحول إلى كارسينوما ثلولية verrucous carcinoma، خاصةً على أخمص القدم. [3]

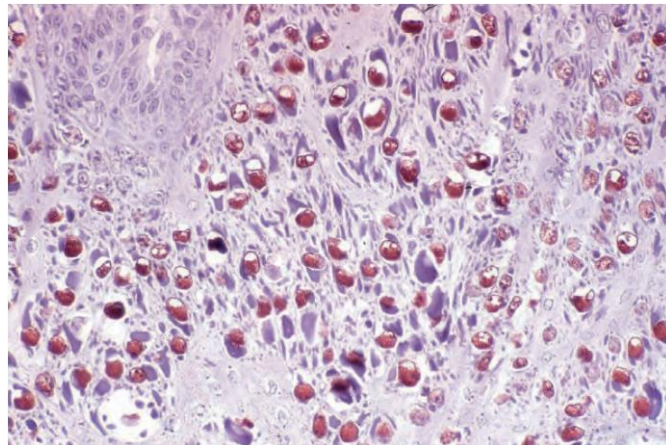
9- نسيجياً:

يعكس تنوع التبدلات النسيجية الناجمة عن الخمج — HPV التنوع الواسع في تظاهراتها السريرية والمناطق التشريحية المصابة. بالمجمل تبدي الثآليل شواكاً مع فرط تقرن، غير أن السمة الأبرز المشتركة بينها هي النّقي الهولي الذي يعزل النواة عن الغشاء الخلوي، وهو مصدر تسميتها بالخلايا الفجوية hollow cells أو الملّقية koilocytotic cells، صورة رقم (7)، تعد الخلايا الملّقية حجر الأساس في تمييز الآفات الناشئة عن الخمج بـ HPV عن الآفات الحليمومية اللاخمجية papillomas. [10][27]



صورة رقم (7): ثُلُول شائع، تكبير قوي للخلايا الملّقية تظهر متفجئة مع حبيبات كيراتوهيالين

متضخمة وغير منتظمة. [10]



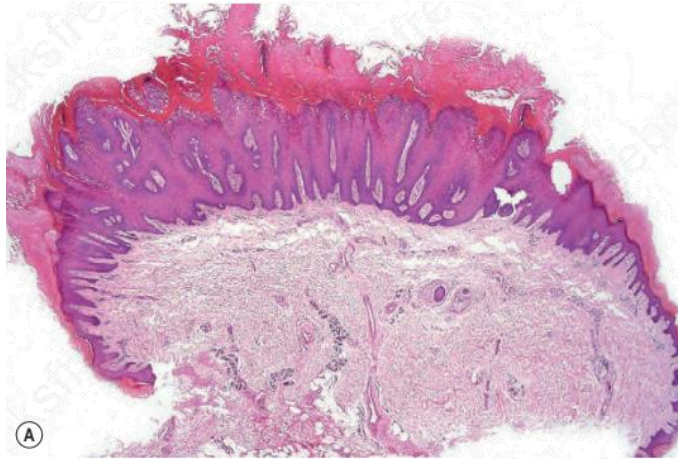
صورة رقم (8): ثُلُول شائع، نوى إيجابية البيروكسيداز الموسوم بالمستضد المصلي للفيروس

الحليمومي peroxidase-labeled antiserum to papilloma virus. [10]

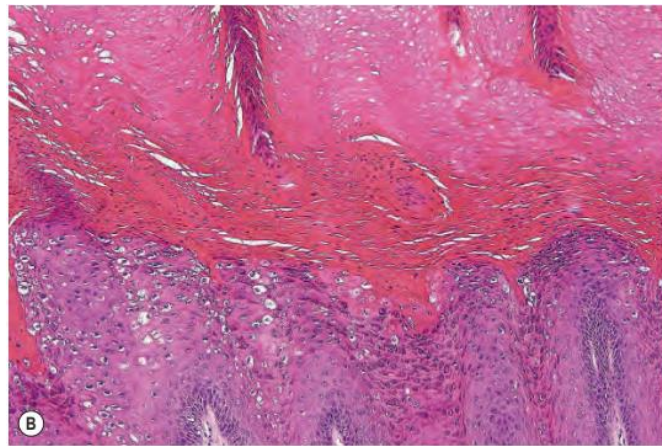
9- 1. الثآليل الشائعة (Common wart (Verruca vulgaris): [27] [10] [5] [3]

تشمل خصائصها النسيجية: شواكاً وتحلماً يعطيان مظهر أبراج الكنيسة، صورة رقم (9)، تطاول القنازع البشروية وميلها نحو مركز الآفة، خطل تقرن أعلى قمم النتوءات الحليمية يتناوب مع فرط تقرن سوي التقرن، صورة رقم (10). فرط تحبب ونشاهد في الطبقة الحبيبية الخلايا المصابة بالفيروس حاوية على حبيبات كيراتوهيالين خشنة وفجوات تحيط بنوى مجعدة الشكل wrinkled-appearing nuclei وتسمى الخلايا المرضية بالخلايا الملعقية Koilocytic.

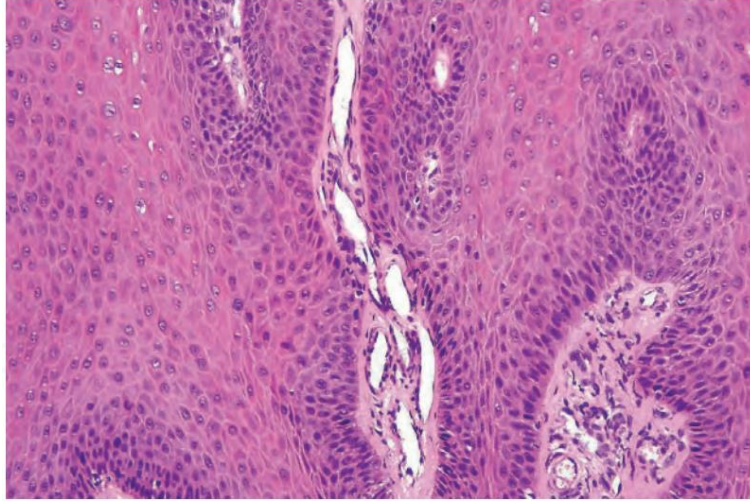
تشاهد شعيرات دموية ملتوية متبارزة داخل الحليمات الأدمية، صورة رقم (11)، قد تؤدي لنزوف ضمن الطبقة المتقرنة فيشاهد طبقات عمودية من خلايا نظيرة المتقرنة وكريات الدم الحمراء محتبسة في قمم التبارزات.



صورة رقم (9): ثؤلول شائع، فرط التقرن والتحلم. [10]



صورة رقم (10): ثؤلول شائع، خطل تقرن بتناوب عمودي، الخلايا الملعقية. [10]



صورة رقم (11): ثؤلول شائع، عروة وعائية متوسعة في لب حليلة أدمية. [10]

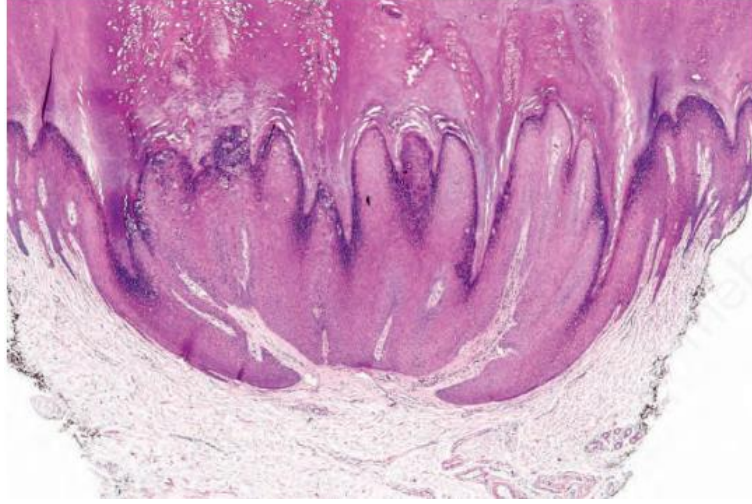
9- 2. الثآليل الخيطية Filiform: [3]

تبدو مشابهة للثآليل الشائعة مع تحلّم متبارز prominent papillomatosis.

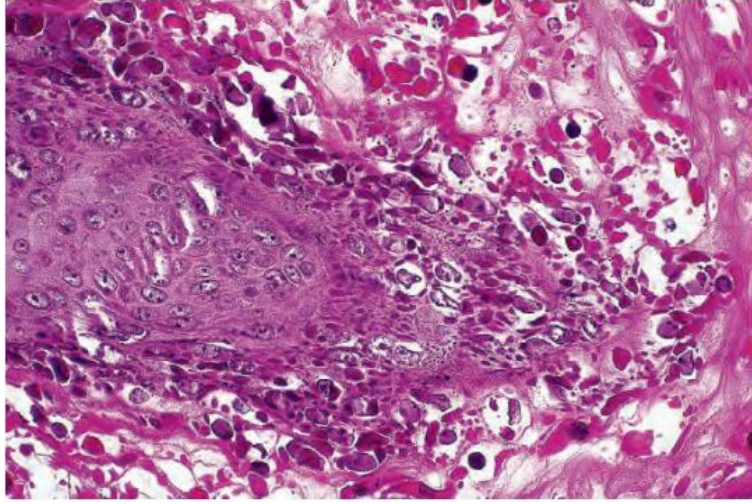
9- 3. الثآليل الراحية الأخمصية palmoplantar warts: [3] [10] [27]

تشابه الثآليل الشائعة عدا أن الآفة تتوضع عميقاً عن سطح الجلد، أي تنتبت نحو الداخل endophytic بشكل فنجان، صورة رقم (12)، وبالتالي يكون التحلّم أقل وضوحاً والتبدلات الخلوية أكثر وضوحاً فتظهر الخلايا الملعقية ضمن الطبقة الحبيبية أو تحتها مباشرة. تكون الخلايا عديدة الأضلاع، شكلها انكساري -refractile appearing، أيوزينية، صورة رقم (13)، مع مشتملات سيتوبلازمية مكونة من خيوط الكيراتين التي تشكل هيكلاً يشبه الحلقة ringlike. خلايا قاعدية نظيرة التقرن parakeratotic محملة بفريونات الفيروس مع مشتملات نووية أيوزينية، صورة رقم (14)، وقد تظهر في طبقات البشرة العلوية.

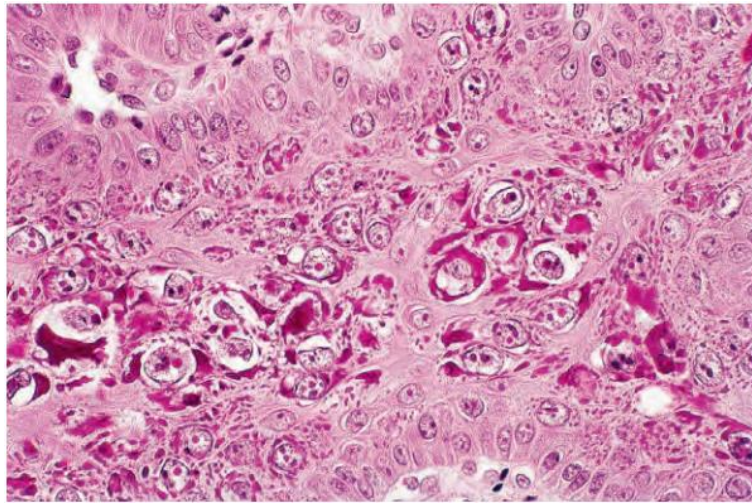
كما تزداد التوعية في الأدمة الحليمية مع نسبة قليلة من التخثر ضمنها.



صورة رقم (12): شكل نموذجي للثؤلول الأخمصي: انخفاض وسدادة من خطل تقرن. [10]



صورة رقم (13): ثؤلول أخمصي: حبيبات الكيراتوهيالين المحبة للأيوزين. [10]



صورة رقم (14): ثؤلول أخمصي: مشتملات داخل نووية محبة للأيوزين. [10]

-10- التدبير:

محددات عامة:

لا يوجد حتى الآن مضاد فيروسات نوعي للخمج بالفيروسات الحليمومية، أما الخيارات العلاجية التي ترد في المراجع العالمية فتستهدف التخلص من الآفات المرئية-السريية-بالتهريب أو بتحريض مناعة خلوية حيال الخلايا المخموجة دون التخلص من الخمج تماماً. [5]

يؤخذ بالحسبان دائماً أن الثآليل ليست كلها بحاجة علاج ومن استطبابت العلاج: الانتشار الواسع، الألم، تأثير وظيفي أو جمالي، خطر تحول لخباثة. [22]

نهدف عندما نعالج الثآليل إلى إزالة جميع الآفات، دون ألم أو تندب، تأثيرات جانبية أصغر، تحريض استجابة مناعية مدى الحياة [22] وأن يكون العلاج رخيصاً ومتوفراً بسهولة لجميع المرضى.

ومن الشائع اللجوء إلى مشاركة أكثر من خيار علاجي في آن معاً، علماً أن النكس أو فشل العلاج هما احتمالان قائمان مع أي من تلك الخيارات، وأن الدراسات التي اعتمدت على المقارنة مع الدواء الغفل Placebo أظهرت أن فعاليته تتراوح بين 30 - 20%. [4]

إن الطبعة الحميدة للثآليل إضافة إلى ميلها نحو الشفاء العفوي في كثير من الأحيان يدفعان الأطباء إلى تقادي الخيارات العلاجية المنذبة أو المؤلمة بشدة، كما أن غياب وجود دليل على تفوق نتائج المعالجة الهجومية على المدى البعيد يرجح الخيارات الأقل إزعاجاً للمرضى أو ترك فواصل زمنية كافية بين الجلسات للخيارات التي تعتمد على تطبيق العلاج بيد الطبيب. ويبقى خيار ترك العلاج وانتظار الشفاء العفوي قائماً أمام الحالات البسيطة وخاصة عند الأطفال. [5]

ويعتمد تقييم فعالية العلاج وتحقق الشفاء في الأغلب الأعم على استعادة تواصل خطوط البشرة بصورة طبيعية. [4]

هنالك الكثير من التفاصيل ذات الخصوصية بالنسبة للثآليل التناسلية التي لن تتم الإشارة لها هنا لفقد تناسبها مع موضوع البحث.

تشمل الخيارات العلاجية:

العلاجات الموضعية المخزّية للنسيج المصاب وحالات التقرن: حمض الصفصاف-الغلوتار ألدهيد- الفورمالين[4]، المواد الكاوية: حمض الخل أحادي الكلور أو ثلاثي الكلور، نترات الفضة، الفينول، حمض الغليكوليك، هيدروكسيد البوتاسيوم[4]، المعالجة القرية، الليزر: الصباغي النابض PDL وليزر ثنائي أوكسيد الكربون CO₂، التخريب بالحرارة الموضعية، الجراحة، المعالجة الحركية الضوئية، الأدوية السامة للخلايا ومضادات الانقسام بتطبيق موضعي أو حقن ضمن الآفة: البودوفيلين والبودوفيللوتوكسين-5 فلورويوراسيل - بليومايسين، معدلات المناعة الموضعية: الإيميكيمود ومشابهات فيتامين د، معدلات المناعة الجهازية: الإنترفيرونات، معاكسات مستقبلات الهستامين H₂، أكسيد الزنك أو كبريتات الزنك[4]، العلاج المناعي موضعياً أو حقناً ضمن الآفة: دي فينيل سيكلوبرينون DPCP، سكورايك دي بوتير أستر SADBE، مؤرجات كعصيات السل، مستضد خمائر المبيضات Candida [30][29]، الفطور الجلدية Trichophyton، وفيرس النكاف Mumps [30]، الأدوية المضادة للفيروسات: السيدوفوفير Cidofovir، الريتينويدات، اللقاحات، الضماد المحكم الكتيم والعلاج النفسي، العلاج بالوخز Falknor's needling [31]، العلاجات العشبية.

على الرغم من تعدد طرق العلاج لم يتم إثبات أن أيّاً من هذه العلاجات فعالة تماماً في القضاء على الثآليل -معدّلات الشفاء 60-70% خلال 3 شهور- [22] إضافة إلى احتياجها لأوقات العلاج الطويلة وارتباطها غالباً باستجابة غير مرضية، ومعدلات نكس عالية، وآثار جانبية، مثل التفاعلات الموضعية الشديدة، واضطرابات التصبغ المؤقتة أو الدائمة، والتندب. ولا يوجد حتى الآن علاج مثالي لكل الحالات.

تمثل الثآليل الشائعة مشكلة علاجية محبطة، لا سيما في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، لأنه على الرغم من العلاج فإنها تظهر زيادة تدريجية في حجمها وانتشارها، ولديها أيضاً إمكانية التحول الخبيث إلى كارسينوما شائكة الخلايا. [32][23]

الهدف من معظم العلاجات هو إزالة خلايا البشرية المصابة، ولكن أحياناً لا يكون الضرر الخلوي كافياً

لإنتاج السيتوكينات التي تدمر الفيروس الكامن في الخلايا المجاورة. [33][13]

لذا، في بعض الأحيان، تفشل العلاجات، وتشكل التآليل المعقدة والنعكس تحدياً للمهنيين من مختلف التخصصات، مما يدفعنا للبحث عن علاجات بديلة ومن الحكمة اختيار أقلها إيلاًماً وأقلها إحداثاً للتأثيرات الجانبية خاصة أن التآليل مرض سليم بطبيعته قد يصل للشفاء العفوي. [34][13]

جدول رقم (2): علاجات تآليل اليدين ومستوى التوصية بها. [34]

طريقة الاستخدام المقترحة للتآليل على اليدين	العلاج
Strength of recommendation A	
تطبيق موضعي بتركيز 15-26%، يومياً بعد إزالة طبقة الكيراتين السميك، مع ضماد كتيماً إن أمكن. متابعة لمدة 3-4 شهور.	حمض الساليسيك SA [35]
Strength of recommendation B	
تجميد الثؤلؤل لـ 15-30 ثا، إعادة كل 2-4 أسابيع، لـ 3 شهور على الأقل أو 6 جلسات	المعالجة القرية
Strength of recommendation C	
محلول 0.1-1 ملغ/مل يحقن أو يوخز في الثؤلؤل بعد التخدير الموضعي. 1-3 جلسات، يؤلم بعد العلاج.	بليومايسين [37]
بعد التحسيس البدئي، DPC أو SADBE بقوة مناسبة للمريض، تطبق من مرتين أسبوعياً إلى كل 3 أسابيع لمدة 3-6 شهور.	العلاج المناعي بالتماس
كريم 5% يطبق يومياً مع ضماد كتيماً لمدة 4-12 أسبوع.	5-Fluorouracil
PDL بعد التحضير 2 لـ 4 جلسات بقوة 7-10 جول/سم ²	الليزر

Strength of recommendation D	
الوخز بالإبر	أسبوعياً لـ 10 أسابيع.
Cantharidin	محلول 0.7% يطبق كل 3 أسابيع، لـ 4 مرات.
Cidofovir	كريم 1% لـ 5 أيام كل أسبوع تحت ضماد كتييم.
Formaldehyde	محلول 3-4%، تتقع به الثآليل الراحية 15-20 دقيقة يومياً. مع حماية الجلد غير المصاب بمطري، حتى 8 أسابيع.
Glutaraldehyde	محلول 10% يطبق يومياً بعد التقشير حتى 3 شهور.
المعالجة بالحرارة	تسخين الثؤلؤل حتى حرارة 40-44 درجة سليزيوس لمدة 30 دقيقة في 3 أيام متتالية.
Imiquimod	كريم 5% مرتين يومياً حتى 6 شهور.
Phenol	محلول 80% يطبق أسبوعياً حتى 6 أسابيع.
العلاج الضوئي الحركي [38]	ALA-PDT بعد التقشير أو التحضير بال SA حتى 3 جلسات.
البودوفيللين	بعد التقشير، بتركيز 25% في البارافين السائل، يطبق تحت ضماد كتييم. وينصح بعض الباحثون بتركيز أضعف 10-15% مع الاستخدام بحذر.
Pyruvic acid	محلول 70% يطبق يومياً حتى شهرين.
الريتينوئيدات الجهازية	أسيتريتين 0.5-1 ملغ/كغ يومياً حتى 3 شهور.
الجراحة	الكشط Curettage، الكي cautery، أو hyfrecation للثآليل الخيطية.
حمض الخل ثلاثي الكلور	محلول 50-80% يطبق أسبوعياً حتى 8 أسابيع.
مشابهات فيتامين د	Maxacalcitol ثلاث مرات يومياً 2-6 شهور مع أو دون لصاقات SA. Calcipotriol مرة يومياً 2-3 شهور.

Insufficient evidence	
قد تستخدم في الممارسات ولكنها بحاجة المزيد من الدراسات قبل أن تصبح من التوصيات.	Citric acid
	Dithranol
	Formic acid
	معاكسات مستقبلات H2
	العلاجات العشبية والمواد
	الطبيعية والتنويم المغناطيسي
	العلاج المناعي داخل الآفة
	الضماد الكتيم (شريط لاصق)
	نترات الفضة
	أكسيد الزنك
	كبريتات الزنك

سنفصل في المجموعتين اللتين تم استخدامهما في هذا البحث

10- 1. المعالجة القرية باستخدام الآزوت السائل Liquid Nitrogen:

يعد الآزوت السائل خياراً فعالاً، قليل التكلفة وآمناً خلال الحمل، غير أنه قد يصعب توفيره دائماً في جميع المراكز الصحية والعيادات، ويمكن اللجوء إليه لعلاج الثآليل الجلدية المعنّدة أو الناكسة، بما فيها الثآليل حول الظفر، ويعد الخط الأول في علاج الثآليل التناسلية، وهو يعطي نسب شفاءٍ سريريّ تعادل المحققة بالعلاج بمزيج حمض الصفصاف أو تفوقها. [34][39][40]

يخزّب الآزوت السائل الخلايا المصابة كما يحزّض رد فعل مناعياً تجاهها مما يسهم بدوره بالشفاء. [4] يتم تطبيق الآزوت السائل عبر جهاز رذاذٍ خاصٍ أو باستعمال حاملٍ قطنيّ (عودٍ قطنيّ) ، وتبدي الطريقتان فعاليةً متقاربة. [34][41]

ويتم تطبيقه بشكل رذاذٍ مستمرٍ أو منقطعٍ لمدة 5-30 ثانية حتى تتشكل حلقة تجمّد بيضاء تقيس 1 ملم عرضاً على الجلد السليم المحيط بالثؤلول، غير أنه كلما طال زمن التطبيق المتواصل عن 25 ثانية يزيد احتمال التندب التالي دون أن يضيف إلى الفعالية [42]، ويكرر العلاج بفواصل زمنيةٍ حوالي 3 أسابيع، ورغم أن الفواصل الزمنية الأقصر تحقق استجابةً أسرع لكنها تعرض المريض لألمٍ أكثر وضغطٍ نفسيٍّ أكبر، في حين تؤدي الفواصل الأطول إلى تقليل الفعالية. [34]

يتفاوت الألم التالي للعلاج القرّي بين المرضى، وقد يكون شديداً ويستمر لساعاتٍ أو حتى لأيامٍ في بعض الأحيان. [4] كما يلاحظ توذّم المنطقة المعالّجة وما حولها خلال دقائق من العلاج. في المناطق ذات الجلد الرخو مثل منطقة حول الحجاج يمكن أن تكون وذمة النسيج الرخوة كبيرة.

وقد تتكون فقاعة وتكون نزفيةً أحياناً خلال ساعاتٍ ليومين من العلاج، ويمكن عدها مؤشراً على الشفاء التّام للثؤلول المعالج، غير أنّها قد تشير بالمقابل إلى احتمالٍ أعلى للتندب. [34]

تعد جميع هذه المظاهر ارتكاساً ناجماً عن تجمّد الخلايا المتقرنة والنسيج الرخوة وتزول خلال أسبوعين طالما لم يزد زمن التطبيق المتواصل للأزوت السائل عن 30 ثانية لكل دورة (تجمّد-ذوبان)

بالمقابل قد يسبب التجميد المطول أذيةً للبنى تحت الجلد كالأربطة، مطرق الظفر، والأعصاب على جوانب الأصابع. [2] كما أن نقص الصّباغ التّالي لتطبيق الآزوت السائل أو زواله يعد مزعجاً بشدّةٍ للمرضى من الناحية الجماليّة خاصةً عند ذوي البشرة الداكنة. [5]

10- 2. الريتينويدات:

الريتينويدات هي مركبات مشتقة من فيتامين أ. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على

استخدام أول ريتينويد عند الإنسان في عام 1971. [6]

في البداية اكتشفت إيزوميترات حمض الريتينويك لأثرها في تمايز الخلايا والوقاية من التشنج الورمي

الظهاري عن طريق تثبيت استقرار الليفوزوم وتنظيم نمو الخلايا الظهارية. [44][43]

يمكن أن يعزى أثر الريتينويدات في علاج الثآليل لتأثيرها على تكاثر الخلايا المتقرنة وتمايزها، وقد

أشار الباحثون السريريون إلى نتائج إيجابية لاستعمال الريتينويدات الجهازية في الحد من انتشار

الثآليل الجلدية أو التناسلية لدى المرضى أسوياء ومثبطي المناعة، ولاستعمال الريتينويدات

الموضعية في علاج الثآليل المسطحة بنجاح. [49][48][47][46][45][43][22][21][7][6][4]

تم استخدام الريتينويدات بالطريق الفموي لأول مرة بواسطة Gelmetti et al في عام 1987 لعلاج أنواع مختلفة

من الثآليل. واستخدمت عام 1989 بواسطة Oslen et al. لعلاج الثآليل التناسلية المعقدة. [51][50][7]

تستجيب الثآليل المسطحة جيداً لجرعة إيزوتريتينوين 0.5 ملغ/كغ/اليوم على مدى شهرين، أو

لجرعة منخفضة من الأسيتريتين. [52][47][43][4]

أشارت عدة دراسات أن العلاج بالريتينويدات يبدو خياراً علاجياً أو مساعداً واعداً.

[54][53][52][47][46][45][43][23][22][7][6]

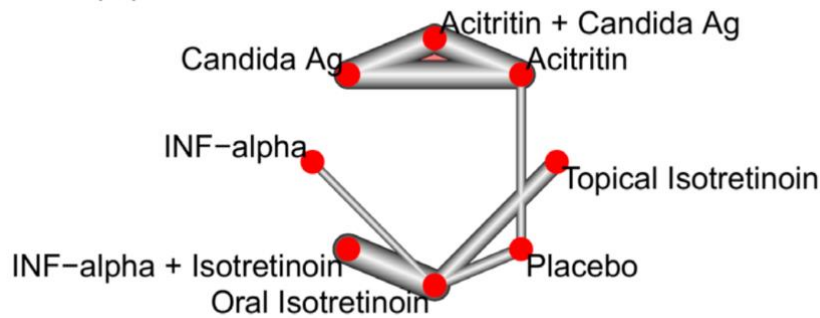
أثبتت الدراسات أن الإيزوتريتينوين يوفر إزالة أفضل للثآليل من الدواء الغفل (البلاسيبو) ولكنها

أيضاً ذكرت بالمقابل أن العلاج المشترك يتفوق على الإيزوتريتينوين كعلاج وحيد. [43]

ولكن الإيزوتريتينوين قليلاً ما يذكر في خطوط العلاج بسبب نقص الدراسات واعتمادها على عينات

صغيرة، ترك تحديد الجرعة المثالية، مدة العلاج اللازمة، ومعدلات النكس. [7]

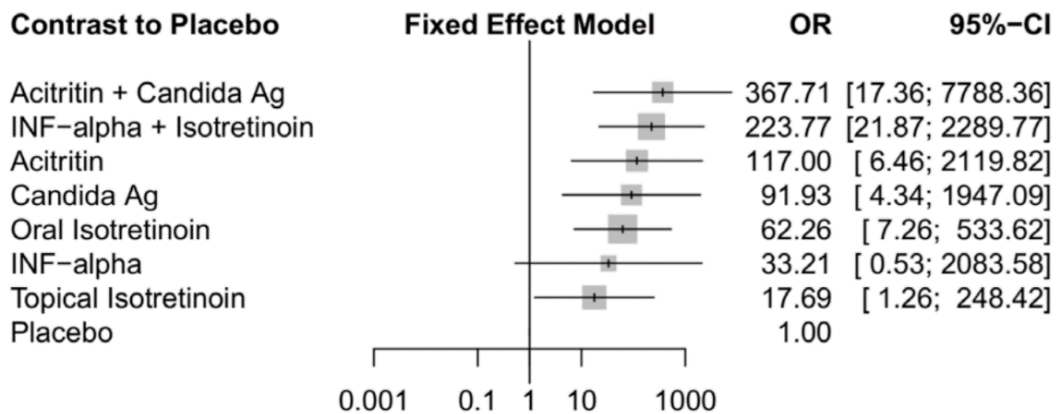
(A)



A مخطط الشبكة Network plot للشفاء التام يبين دليل مباشر بين العلاجات المقارنة، حيث حجم

الدائرة يعكس حجم العينة، وسماكة الخط تمثل حجم الدراسات.

(B)



B شبكة التحليل التلوي network meta-analysis للعلاجات المختلفة مقابل الدواء الغفل placebo.

(C)

Acitretin + Candida Ag										
1.64 (0.04 to 76.30)	INF-alpha + Isotretinoin									
3.14 (1.20 to 8.24)	1.91 (0.05 to 78.52)	Acitretin								
4.00 (1.50 to 10.66)	2.43 (0.05 to 113.02)	1.27 (0.49 to 3.34)	Candida Ag							
5.91 (0.14 to 246.93)	3.59 (1.48 to 8.76)	1.88 (0.05 to 69.23)	1.48 (0.04 to 61.73)	Oral Isotretinoin						
11.07 (0.06 to 1896.62)	6.74 (0.18 to 258.82)	3.52 (0.02 to 550.90)	2.77 (0.02 to 474.15)	1.87 (0.05 to 64.49)	INF-alpha					
20.79 (0.37 to 1178.55)	12.65 (2.14 to 74.82)	6.61 (0.13 to 333.67)	5.20 (0.09 to 294.64)	3.52 (0.76 to 16.39)	1.88 (0.04 to 88.91)	Topical Isotretinoin				
367.71 (17.36 to 7788.36)	223.77 (21.87 to 2289.77)	117.00 (6.46 to 2119.82)	91.93 (4.34 to 1947.09)	62.26 (7.26 to 533.62)	33.21 (0.53 to 2083.58)	17.69 (1.26 to 248.42)	Placebo			

Complete recovery

C يمثل الجدول مقارنات بين مختلف العلاجات في كل الدراسات، تضم الخلايا نسبة الأرجحية (OR)، حد

ثقة 95% للعلاج على اليسار مقابل العلاج على اليمين، القيم الغامقة ذات أهمية إحصائية.

المخطط البياني رقم (1): تحليل تلوي لنتائج الشفاء التام من الثآليل. [6]

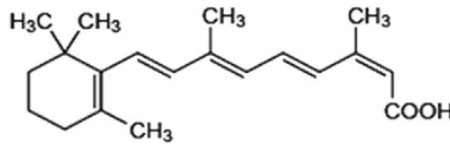
الفصل الثاني: الإيزوتريتينوين

يعد الإيزوتريتينوين الفموي (13-cis retinoic acid)، نظير ريتينول اصطناعياً من الجيل الأول من الريتينويدات تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لأول مرة في عام 1982 لعلاج حب الشباب الشديد. [43]

صيغته التجريبية Empirical Formula: $C_{20}H_{28}O_2$ [55]

وزنه الجزيئي Molecular Weight: 300.44 g/mol [55]

Structural formula



الشكل الترسيمي رقم (3): الصيغة البنوية للإيزوتريتينوين. [55]

1. حركية الدواء: الامتصاص، الاستقلاب، والإخراج:

يُمتصّ الإيزوتريتينوين من السبيل المعدي المعوي ويمكن زيادة الامتصاص عن طريق أخذه مع الطعام. يحدث الحد الأدنى من الامتصاص الجهازى بعد التطبيق الموضعي. يصل لتركيزه الأعظمي في البلازما Peak plasma concentrations بعد 1-4 ساعات من الأخذ الفموي. التوافر البيولوجي عن طريق الفم منخفض، ربما بسبب الاستقلاب في جدار الأمعاء والمرور الكبدي البدئي. يرتبط الإيزوتريتينوين بشدة ببروتينات البلازما. [55]

يتم استقلابه في الكبد إلى مستقلبه الرئيسي 4-أوكسو-إيزوتريتينوين 4-oxo-isotretinoin. كما يحصل بعض المماكة isomerization تحوله إلى تريتينوين. تشارك عدد من إنزيمات السيتوكروم P450 في استقلاب الإيزوتريتينوين، بما في ذلك CYP2C8 و CYP2C9 و CYP3A4 و CYP2B6. يخضع Isotretinoin و tretinoin ومستقلباتهما لإعادة تدوير معوية كبدية enterohepatic recycling. [56][57]

يبلغ نصف العمر النهائي للتخلص من الإيزوتريتينوين 10-20 ساعة، بينما قد يصل عمر المستقلب 4-أوكسو إلى 50 ساعة؛ تستغرق العودة إلى المستويات الفيزيولوجية للريتينيويديتات حوالي أسبوعين بعد إيقاف العلاج. تظهر كميات مساوية للجرعة في البراز، ظهوراً رئيسياً بشكل الدواء غير المتغير، بينما تطرح المستقلبات في البول. يعبر الإيزوتريتينوين المشيمة. من غير المعروف ما إذا كان الإيزوتريتينوين يطرح في حليب الثدي عند المرضع، إلا أن كونه محبباً للدمس يجعل ذلك مرجحاً. [55]

يُمنع استخدام الإيزوتريتينوين منعاً صارماً عند النساء في سن الإنجاب ما لم يتم استخدام شكل فعال من وسائل منع الحمل، بسبب خصائصه المسخية الشديدة Severe teratogenic properties. [58][55]

يرتبط الإيزوتريتينوين، مثله مثل جميع مستقلبات الريتينويد، بالمستقبلات النووية المعروفة بمستقبلات حمض الريتينويك (RAR و RXR) [59] [43]

عند تنشيطها، تنظم هذه المستقبلات نسخ الجينات، مما يؤدي إلى تغييرات في النشاط الخلوي تتراوح من تقدم الدورة الخلوية، وتمايز الخلايا الكيراتينية، والموت الخلوي المبرمج، إلى تعديل إنترلوكين 2 (IL-2)، والإنترفيرون غاما (γ -IFN)، ووظيفة الخلايا للمفاوية T و B [62] [61] [60] [43]

علاوة على ذلك، يمكن استخدام الإيزوتريتينوين لحل التقرن وتقليل هجرة العدلات، وهي سمة مفيدة في حالات مثل الصدفية والتهاب الغدد العرقية المقيح. يمكن استخدامه أيضاً لتعديل عوامل الإشارة، مثل عامل النمو البشري (EGF) والأدينوزين الحلقي أحادي الفوسفات (cAMP)، المسؤول عن تكاثر البشرة وتمايزها في التئمشات الجلدية. [63][43]

مع تزايد فهم تأثيرات الإيزوتريتينوين ومعرفة الآليات المرضية للأمراض الجلدية، يتزايد استخدام هذا الريتينويد بنجاح في العلاج الجهازى لطيف واسع من الاضطرابات الجلدية الحميدة والخبيثة بجرعات تتراوح من 0.1 إلى 8.2 ملغ / كغ / يوم. [43]

أثبتت الجرعات المنخفضة التي تصل إلى 0.1 ملغ / كغ / يوم نجاحها في شفاء آفات حب الشباب؛ ولكن، مع هذه الجرعات المنخفضة، عادة ما تكون مدة الهجوم بعد إيقاف العلاج أقصر. [55]

كما شوهدت نتائج مشجعة في أعداد صغيرة من المرضى لحالات التهابية، مثل الوردية rosacea، والتهاب الأجرية سلبى الغرام Gram-negative folliculitis، الحبيبيوم الحلقي granuloma annulare، التهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis suppurativa، وفرط تصنع الغدد الزهمية Sebaceous hyperplasia التي تستفيد على جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي من 0.3-1 ملغ / كغ / يوم. [55]

وتخالف ذلك بعض الدراسات التي وجدت أنه يسبب في بعض الأحيان لالتهاب الغدد العرقية المقيح.

[67][66][65][64]

وكذلك يستخدم الإيزوتريتينوئين لعلاج أمراض فرط التقرّن كالنخالية الحمراء الشعروية pityriasis rubra pilaris، داء داريير Darier's disease، والسماك ichthyosis. وهي تستجيب استجابة أفضل لجرعات أعلى تصل إلى 2-4 ملغ / كغ / يوم لتزول جميع الآفات، في حين لم يتم الإبلاغ عن دراسات متابعة طويلة الأمد لهؤلاء المرضى، إلا أنه من غير المحتمل حدوث هجوع مطوّل بعد سحب الإيزوتريتينوئين في اضطرابات التقرّن، كما هو الحال مع الأدوية الأخرى المستخدمة في هذه الحالات. [55][43]

2. التأثيرات الجانبية:

كشفت الدراسات أن التأثيرات الجانبية مرتبطة بالجرعة dose-dependent adverse effects، وقد ظهرت عند 30-40 ٪ من المرضى الذين خضعوا للدراسة وكانت في الغالب خفيفة، وتضمنت: التهاب الشفة، cheilitis، وجفاف الوجه facial xerosis، وجفاف الأغشية المخاطية mucocutaneous dryness، والحكة pruritus، والأكزيما eczema، والتهاب الملتحمة conjunctivitis، التحريش irritation، وارتفاع الشحوم الثلاثية والكوليسترول elevated triglycerides and cholesterol [43].

تشمل التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً الألم العضلي / آلام المفاصل myalgias/arthritis، والتعب fatigue، وفرط التعظم الهيكلي skeletal hyperostosis، وتساقط الشعر hair loss، وآلام المفاصل joint pain، وآلام في البطن abdominal pain، وتغير الحالة العقلية mental status change، جفاف الأنف rhinitis sicca، والشتر الخارجي ectropion [43].

كما ذكر ارتباطه بالضيق النفسي والعاطفي psychological and emotional distress وخاصة القلق anxiety والاكتئاب depression. وأبلغت ثلاث دراسات عن حالات تشمل الاكتئاب، وتغير الحالة العقلية، وأيضاً حالة واحدة من الأفكار الانتحارية suicidal ideation التي تسببت في إيقاف العلاج. [43][68][69][70][71]

وعلى العكس من ذلك ذكرت دراسة أن علاج العد الشائع بالإيزوتريتينوين يخفف أعراض الاكتئاب [72] وأثبتت مراجعة منهجية مع تحليل تلوي أنه لا توجد علاقة بين استخدام الإيزوتريتينوين وزيادة خطر الإصابة بالاكتئاب أو الانتحار أو الاضطرابات النفسية الأخرى. [73]

إضافة إلى ذلك، أبلغت عدة تقارير عن تفاعل دوائي حزازي lichenoid drug reaction أو التهاب جلد ريتينويدي retinoid dermatitis نجم عن الإيزوتريتينوين عند المرضى الذين عولجوا من الحزاز المسطح أو اللمفوما الجلدية ثائية الخلايا. [43][74][75][76]

يذكر أيضاً حدوث اندفاع حصبوي أو اندفاعات دوائية أكثر شدة مثل ستيفن جونسون. [77][78][79]

3. آلية عمل الإيزوترتينوين في علاج الثآليل

الآليات الدقيقة الكامنة وراء التأثيرات العلاجية للإيزوترتينوين الفموي على الثآليل ليست مفهومة فهماً واضحاً. [23]

ومن النظريات المذكورة:

- تؤثر الريتينويدات على نمو البشرة وتزيد من تمايز الخلايا الكيراتينية وتظهر بعض الدراسات أنها يمكن أن تثبط نسخ الحمض النووي وتجمع الفيروس الحليمومي البشري في الخلايا المصابة مباشرة أو غير مباشرة من خلال تعديل التمايز الظهاري نظراً لأن تكاثر الفيروس الحليمومي البشري مرتبط بحالة تمايز الخلايا الكيراتينية. [6][7][22][23][43][45][46][47]
- وُجد تناسب عكسي بين تراكيز الريتينويدات والفيروس في الخلايا المخرجة. [47]
- ما تم تأكيده جيداً أن التريتينوين (all-trans retinoic acid) يزيد من تكاثر الخلايا الكيراتينية القاعدية وكذلك عدد طبقات الخلايا التي تعبر عن علامات التمايز مثل إينفولوكرين، ولوريكرين، وفيلاجرين، وترانسجلوتاميناز البشرة.
- تُترجم هذه التغيرات الجلدية مجتمعة سريراً بشكل توسّف وتقرّح. [22]
- تساعد الريتينويدات الفموية في تخفيف فرط التقرن مما يساعد بدوره في تخفيف الألم أو الإعاقة وفي تسهيل استخدام العلاجات الأخرى. [4]
- تعد الريتينويدات مُعدّلات مناعية قوية قادرة على تحريض الموت الخلوي المبرمج [23]، ذكرت بعض الدراسات أنه قد يزيد الخلايا التائية القاتلة. [46][51][80][81][82][83][84][85]
- قد تسهم الريتينويدات عن طريق الفم في علاج فيروس الورم الحليمومي البشري نظراً لخصائصها المضادة لتكوّن الأوعية عن طريق تقليل إنتاج الخلايا الكيراتينية لعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF). لذلك، قد يكون للإيزوترتينوين إمكانات كبيرة في علاج الثآليل التي تعتمد على تكون الأوعية الدموية. [46][86]

- في الآونة الأخيرة، كشفت الدراسات نقص فيتامين أ (الريتينول) عند المرضى المصابين بالثآليل الجلدية المعقدة مقارنة بالشواهد الأصحاء. [45][87]
- يتدخل جزيء Hedgehog (Hh) في تمايز مختلف الأنسجة في أثناء التطور الجنيني ومن المعروف أنه يزيد من تكاثر الخلايا الظهارية عن طريق معارضة طور الراحة في الدورة الخلوية opposing cell cycle arrest. تقوم الأنماط المصلية الحميدة للفيروس الحليمومي البشري، وليس فقط عالية الخطورة، بنقل إشارة Hh. تحفز الريتينويدات القموية mRNA والتعبير البروتيني لـ Patched 1 (مستقبل ال Hh ligand) وتؤدي إلى تلقيم راجع سلبي لهذا السبيل. [46][88]

Literature Review

عند مراجعة الأدبيات تبين أن عدداً قليلاً من الدراسات أجريت على فعالية الإيزوتريتينوين القموي في الثآليل الشائعة بينما تم تقييمه تقييماً أفضل في الثآليل المسطحة والثآليل التناسلية وأبدى استجابة علاجية جيدة.

كذلك تعددت الدراسات على مرضى أسوياء المناعة ومرضى مضغفي المناعة، وثآليل معقدة وغير معقدة. وتبين أنه خيار علاجي جيد في كلا الحالتين.

حديثاً، أظهرت دراسة مراجعة منهجية مع تحليل تلوي a systematic review and meta-analysis أنه لا يوجد تفوق في الاستجابة السريرية أو النكس عند مقارنة جرعة عالية من الإيزوتريتينوين (1 ملغ/كغ/يوم) أو جرعة منخفضة (0.5 ملغ/كغ/يوم). [7]

أما مدة العلاج فكانت متباينة بين الدراسات وذكرت المراجعة المنهجية أن العلاج بجرعة منخفضة لمدة 3 شهور يعد خياراً منطقياً، أما العلاج لأقل من 8 أسابيع لا يعد كافياً للوصول للشفاء. [7]

وكذلك ذكرت أن النكس كان أشيع عند المرضى الذين أوقفوا العلاج باكراً لأنهم حققوا الشفاء خلال مدة قصيرة. [7]

ومن الدراسات التي أجريت على فعالية الإيزوتريتينوين في علاج الثآليل الشائعة:

❖ حالة سريرية [23] نشرتها Efstathia Pasmazi et al. عام 2020:

مريض قوقازي، 26 سنة، سوي المناعة، بدأت شكايته منذ 30 شهراً، على الطرفين العلويين. تم تأكيد تشخيص الثآليل الشائعة نسيجياً. العلاجات السابقة شملت: ليزر، معالجة قرية، حمض الخل ثلاثي الكلور موضعياً كانت الآفات تنكس وتزداد شدتها بعد إيقافها لفترة قصيرة. استخدمت Efstathia الإيزوتريتينوين علاجاً وحيداً بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم. بدأت الآفات تتناقص بالعدد والحجم في الأسبوع الثاني وتم الوصول للشفاء الكامل في الأسبوع السادس. واستمرت المتابعة لـ 23 شهر ولم يحدث نكس بعد إيقاف الإيزوتريتينوين.

❖ سلسلة حالات [46] أجراها Dave et al. نشرت عام 2019:

عولج 14 مريضاً (12 ثآليل شائعة، 1 مريض ثآليل تناسلية، 1 مريض ثآليل مسطحة) بالإيزوتريتينوين كعلاج مشارك بجرعة 0.1-0.2 ملغ/كغ/يوم لمدة 3 شهور وأظهرت الدراسة شفاء 100% من المرضى المعالجين دون حدوث نكس عند أي مريض بعد 12 شهراً من المتابعة.

❖ حالة سريرية [89] نشرها Mitchell Herold et al. عام 2019:

أكد فيها فعالية الإيزوتريتينوين في علاج الثآليل الشائعة عند مريض زرع أعضاء مثبط المناعة لديه ثآليل شائعة وتناسلية منذ 5 سنوات لم تستجب على 5 طرق علاج. وضع المريض على إيزوتريتينوين 20 ملغ يومياً مع علاج مناعي بالمبيضات 0.2 سم³ كل أسبوعين. وحدث لديه تحسن بعد 9 أسابيع.

❖ حالة سريرية [32] نشرها Alexandra Monastirli et al. عام 2004:

لمريض 31 سنة لديه ليفوما بائية الخلية منخفضة الدرجة كانت لديه ثآليل شائعة على اليدين ساءت بعد علاج المريض بالريتوكسيماب، فعولج المريض بالإيزوتريتينوين 1 ملغ/كغ/يوم، بدأت الاستجابة بعد 6 أسابيع فتناقص عدد الآفات وحجمها، ووصل المريض لشفاء تام بعد 10 أسابيع دون أن تنكس عند المتابعة لمدة 24 شهراً بعد إيقاف الإيزوتريتينوين.

الجزء الثاني:

منهجية البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد Methodology

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق.

مدة الدراسة:

امتدت هذه الدراسة على مدى عام 2020 - 2021.

تكاليف الدراسة:

لا يوجد.

تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة.

Experimental Prospective, non-blinded, Randomized Comparative Trial.

مجتمع الدراسة:

مراجعو مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق المصابون بالثآليل المتعددة الشائعة أو الزاحية

الأخصوية الذين تتوفر لديهم معايير القبول في الدراسة، ضمن المدة المحددة للدراسة (عام 2020-

2021).

طريقة الاختيار:

عينة عشوائية بسيطة من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية الذين يحققون معايير الدخول.

وذلك بتقسيم العينة إلى مجموعتين وترتيب المرضى حسب قدومهم:

✎ يوضع المرضى ذوي الترتيب الفردي ضمن المجموعة الأولى،

✎ والمرضى ذوي الترتيب الزوجي ضمن المجموعة الثانية.

حجم العينة:

تم جمع العينة مع الأخذ بالحسبان:

1. مدة الدراسة عام واحد
2. انتشار التآليل في دمشق
3. حد الثقة 95% Confidence limit
4. الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 وتساوي 1.96
5. هامش خطأ أخذ العينات 15% من الانتشار

Margin of sampling error 15% of the prevalence

تمّ مقابلة ما يزيد عن المئة مريض لم يحقق معايير الدخول إلا 45 مريضاً رفض مريضان الدخول بالدراسة ووزع 43 مريضاً على المجموعتين.

- المجموعة الأولى: 22 مريضاً يحملون أرقاماً فردية.
- المجموعة الثانية: 21 مريضاً يحملون أرقاماً زوجية

انقطع التواصل مع مريضين في المجموعة الأولى ولم يلتزم مريض من المجموعة الثانية بمواعيد الجلسات فتم إخراج بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على بيانات الأربعين مريضاً.

معايير الدخول Inclusion Criteria:

1. مرضى التآليل الشائعة أو الأخصية.
2. عمر المرضى أكثر من 18 سنة.
3. عدد الآفات أكثر من 10.
4. لم يتلق علاجاً سابقاً خلال ال 3 شهور السابقة.
5. موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.
6. اختبار حمل سلبي للسيدات.

معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

1. الحوامل والمرضعات والنساء بعمر الحمل غير الممنّعات.
2. وجود مرض جهازى.
3. وجود مرض نفسى (نفاس/ اكتئاب...)
4. وجود مضاد استطباب للريتينوئيدات الجهازية / حساسية على الإيزوتريتينوين/ تداخل دوائي / اضطراب وظائف كبد أو ارتفاع شحوم الدم.

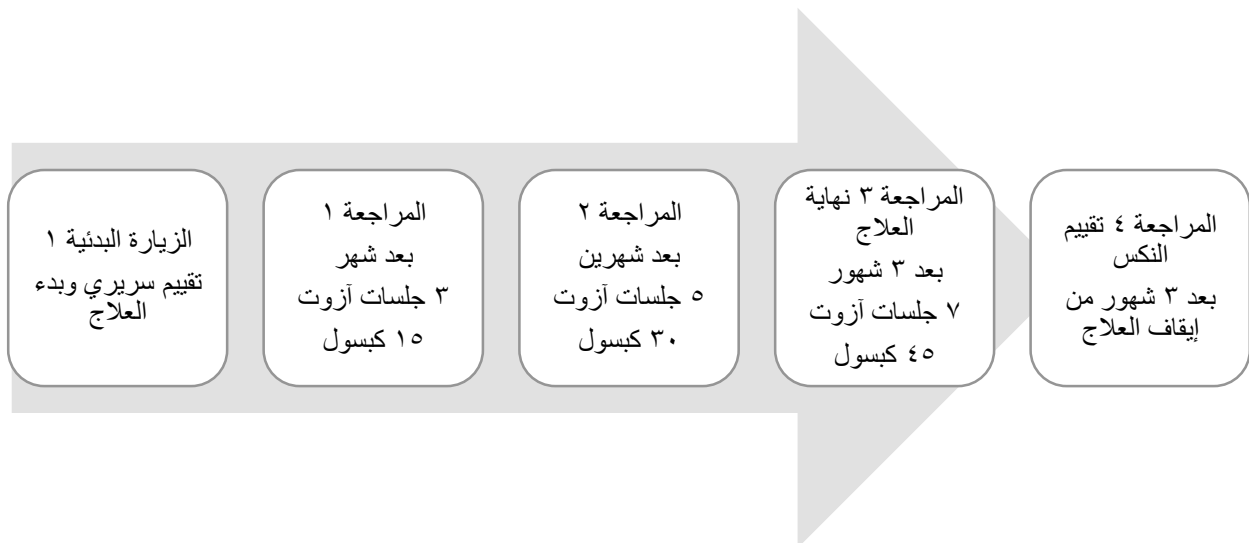
طريقة إجراء البحث:

- في الزيارة الأولى تم إطلاع المريض على الدراسة وأخذ الموافقة المستنيرة من مرضى كلا المجموعتين، وضع التشخيص سريرياً، ثم صوّرت الآفات، وتم تعبئة الاستمارة وإعلام المريض بمواعيد المراجعات.
- (1) المجموعة الأولى 20 مريضاً: بعد إجراء تحاليل تعداد دم، وظائف كبد، شحوم ثلاثية وكوليسترول، وضع المرضى على إيزوتريتينوين (الصنف التجاري Humatret) 20 ملغ كل يومين (إعطاء يوم وإيقاف يوم) لمدة 3 شهور (جرعة تراكمية 45 كبسول = 900 ملغ).
- أوصي المرضى باستخدام المطريّات، والوقاية من الشمس، وأخذ الدواء مع الوجبات.
- (2) المجموعة الثانية 20 مريضاً: عولجوا بإجراء جلسة رذاذ بالآزوت السائل لدورتين (حتى تتشكل حلقة تجمدٍ بيضاء تقيس 1 ملم عرضاً على الجلد السليم المحيط بالثؤلول) كل أسبوعين لمدة 3 شهور (7 جلسات) أو حتى حدوث الشفاء السريري.

متابعة المرضى:

تم تقييم المرضى عند الزيارة الأولى ومتابعتهم بمراجعات دورية بعد شهر وشهرين و3 شهور من بدء العلاج لتقييم التحسن وظهور التأثيرات الجانبية، وبعد 3 شهور من إيقاف العلاج لتقييم النكس. كان يتم مقابلة المريض وتعبئة استمارته التي تحوي المعلومات الشخصية والعامة، عدد وموقع الآفات والتأثيرات الجانبية التي اشتكى منها في كل مراجعة.

1. الزيارة البدئية (1): تشخيص التآليل سريرياً، عد الآفات، تسجيل معلومات المريض، البدء بالعلاج.
2. المراجعة (1): بعد شهر من بدء العلاج، عد الآفات وتقييم التحسن، تسجيل حدوث أي تأثير جانبي وتدبيره.
3. المراجعة (2): بعد شهرين من بدء العلاج، عد الآفات وتقييم التحسن، تسجيل حدوث أي تأثير جانبي وتدبيره.
4. المراجعة (3): بعد 3 شهور من بدء العلاج، نهاية العلاج. تحديد وصول المريض للشفاء أو غياب الشفاء.
5. المراجعة (4): بعد 3 شهور من إيقاف العلاج، تقييم حدوث نكس / أو لم يحدث، تقييم رضی المريض عن العلاج (سيء/مقبول/جيد/ممتاز).



المخطط رقم (2): متابعة المرضى

تقييم الاستجابة على العلاج:

تمّ تشخيص الشفاء سريريّاً (يتحقق الشفاء عند استعادة تواصل خطوط البشرة بصورةٍ طبيعِيّةٍ).

• الاستجابة للعلاج = شفاء جميع الآفات (عودة خطوط الجلد).

• فقد الاستجابة للعلاج = غير ذلك.

المحددات الأخلاقية:

أُخذت موافقة جميع المرضى قبل العلاج (الموافقة المستنيرة) وأُجيبَت تساؤلاتهم حول مرضهم، الطرق

العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، مع الحفاظ على سرية المعلومات الشخصية للمريض، سُمِحَ للمرضى

الخروج من الدراسة متى شاؤوا، ولم يترتب عليهم أية تكاليف باستثناء تكلفة المادة الدوائية.

بالنسبة للسيدات في المجموعة الأولى تم توضيح التأثيرات الماسخة للإيزوتريتينوين والتأكيد على

استخدام وسائل منع الحمل طيلة مدة العلاج وبعد إيقافه لمدة شهر.

وفيما يلي الموافقة المستنيرة التي استخدمت في هذه الدراسة:

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

فعالية جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين بالمقارنة مع الآزوت السائل في علاج الثآليل المتعددة.

The Efficacy of low dose Isotretinoin compared to Liquid Nitrogen in the treatment of Multiple Warts.

اسم الباحثة: د.رُبا الجراح. المكان: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق

اسم المشرف على البحث: م.د. نعمات الصغير: أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية.

- الثآليل مرض فيروسي جلدي شائع، على الرغم من وجود شفاء عفوي أحياناً لكنه قد يستغرق وقتاً طويلاً وقد لا يحدث هذا الشفاء العفوي عند بعض المرضى.
- يوجد عدة طرق علاجية لمعالجة الثآليل وسيتم استخدام الإيزوتريتينوين في هذه الدراسة لما له من تأثير مهم على الجهاز المناعي وقد تم استخدامه لعلاج عدة اضطرابات جلدية وهو آمن وغير مؤلم.
- سيتم توزيع المرضى على مجموعتين عشوائياً في هذا البحث وستتلقى إحداها كبسول الإيزوتريتينوين والأخرى ستعالج بالأزوت السائل.
- إن مشاركة المريض بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب له أي من التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم المذكورة.
- لاستكمال البحث سوف يتم إجراء فحص سريري جلدي كامل وأخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية ثم البدء بالعلاج. سوف يجرى إتلاف البيانات كلها فور انتهاء المدة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصية المريض في البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمه أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.
- نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لديّ أنا شخصياً فلا يطلع عليه أحدٌ سواي.

- لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك بالمشفى. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء المشاركة بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق في السيطرة على الأعراض والمرض.
- هل لديك أية أسئلة؟ هل هنالك أي شيء تعتذر عليك فهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحثة:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشارك في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن أسئلته كلها بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث: التوقيع: التاريخ: / / م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. استناداً إلى ذلك وبملاء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة ربا الجراح جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0999736810، وأنا أدرك أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة وقتما أشاء ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك: التوقيع: التاريخ: / / م

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة

Data Processing and analyzing

في الاستمارة المرفقة جمعت بيانات المرضى الشخصية وعدد الثآليل بين بداية المعالجة ونهايتها، تقييم المجموعتين في الفعالية العلاجية ظهور والتأثيرات الجانبية، وفي رضى المريض عن العلاج (سيء - وسط - جيد - ممتاز)، وتقييم النكس بعد 3 شهور من إيقاف العلاج في المجموعتين.

بعد الانتهاء من جمع المعطيات أدخلت في برنامج SPSS v.25 تم التحقق من صلاحية العينة المدروسة لإجراء الاختبارات الإحصائية عليها.

واستخدمت طرائق الإحصاء الوصفي لتنظيم بيانات عينة الدراسة في: العمر - الجنس - عدد الثآليل في جداول عشوائية وتكرارية ومخططات بيانية.

استخدمت الاختبارات الاحصائية المناسبة لاختبار الفرضية البحثية تم الاعتماد على اختبار Chi-squared (χ^2) و Mann-Whitney U في دراسة الفروق بين المتغيرات الاسمية مع اعتماد قيمة P المتعارف عليها في الدراسات، حيث:

▪ إذا كانت $P\text{-value} < 0.05$ فهذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

▪ أما إذا كانت $P\text{-value} > 0.05$ فهذا يدل على أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

وفيما يلي الاستمارة التي استخدمت لجمع البيانات في هذه الدراسة:

استمارة مرضى الثآليل

الاسم:	الرقم التسلسلي:	تاريخ الدخول في الدراسة: / /
الجنس:	العمر: سنة	الوزن: كغ
☐ بنية تأتبية	☐ مرض جلدي مرافق فعال	☐ حامل/مرضع ☐ اضطراب نفسي
السوابق المرضية والدوائية والتحسسية:		
متى تم استخدام آخر علاج للثآليل:		

الزيارة البدئية (1): التقييم المبدئي والخيار العلاجي / /

توزع الثآليل:	العلاج المختار: ☐ إيزوترينوين ☐ آزوت سائل
عدد الثآليل:	ملاحظات:

المراجعة الأولى - بعد شهر من بدء العلاج / /

تبدل توزع الثآليل:	تبدل عدد الثآليل:
تأثيرات جانبية: ☐ ألم ☐ تشكل فقاعة ☐ نقص تصبغ ☐ فرط تصبغ ☐ صداع ☐ جفاف مخاطيات ☐ أكزيما ☐ غير ذلك:	
تدبير التأثيرات الجانبية:	

المراجعة الثانية - بعد شهرين من بدء العلاج / /

تبدل توزع الثآليل:	تبدل عدد الثآليل:
تأثيرات جانبية: ☐ ألم ☐ تشكل فقاعة ☐ نقص تصبغ ☐ فرط تصبغ ☐ صداع ☐ جفاف مخاطيات ☐ أكزيما ☐ غير ذلك:	
تدبير التأثيرات الجانبية:	

المراجعة الثالثة - نهاية العلاج: بعد 3 شهور من بدء العلاج / /

تبدل توزع الثآليل:	تبدل عدد الثآليل:
تأثيرات جانبية: ☐ ألم ☐ تشكل فقاعة ☐ نقص تصبغ ☐ فرط تصبغ ☐ صداع ☐ جفاف مخاطيات ☐ أكزيما ☐ غير ذلك:	
تدبير التأثيرات الجانبية:	
الوصول للشفاء: ☐ استجابة ☐ عدم استجابة	

المراجعة الرابعة - بعد 3 شهور من إيقاف العلاج / /

نكس الثآليل: ☐ نكس ☐ لا نكس	مكان النكس: ☐ المناطق المعالجة سابقاً ☐ مناطق جديدة
تأثيرات جانبية متبقية من العلاج السابق:	تدبير التأثيرات الجانبية:
رضى المريض عن العلاج: ☐ سيء ☐ وسط ☐ جيد ☐ ممتاز	

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

1- الدراسة الوصفية:

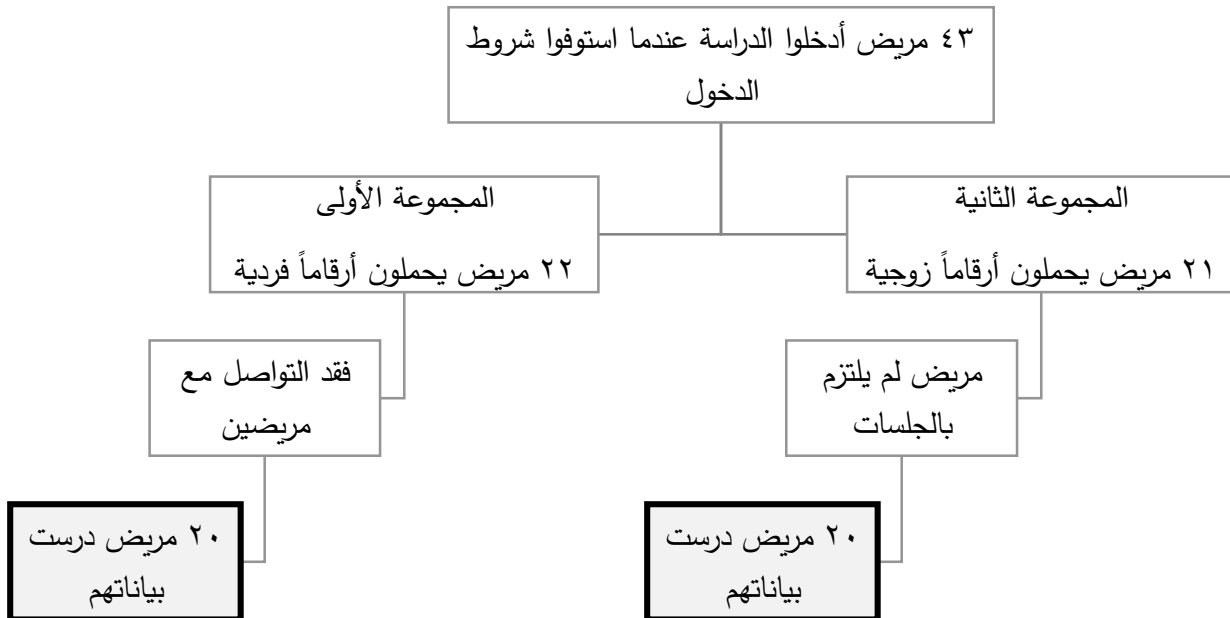
1- 1. توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج:

تمّ مقابلة ما يزيد عن المئة مريض لم يحقق معايير الدخول إلا 45 مريضاً رفض مريضان الدخول بالدراسة ووزع 43 مريضاً على المجموعتين.

• المجموعة الأولى: 22 مريضاً يحملون أرقاماً فردية.

• المجموعة الثانية: 21 مريضاً يحملون أرقاماً زوجية.

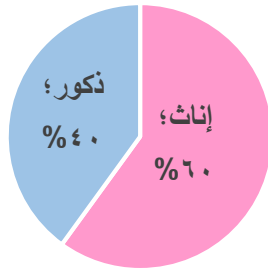
انقطع التواصل مع مريضين في المجموعة الأولى ولم يلتزم مريض من المجموعة الثانية بمواعيد الجلسات فتم إخراج بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على بيانات الأربعين مريضاً.



المخطط رقم (3): توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج.

1- 2. توزيع عينة الدراسة حسب الجنس:

شملت الدراسة 24 مريضة أنثى و16 مريضاً ذكراً.



المخطط البياني رقم (4): توزيع عينة الدراسة حسب الجنس.

1- 3. توزيع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة:

لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات الإناث

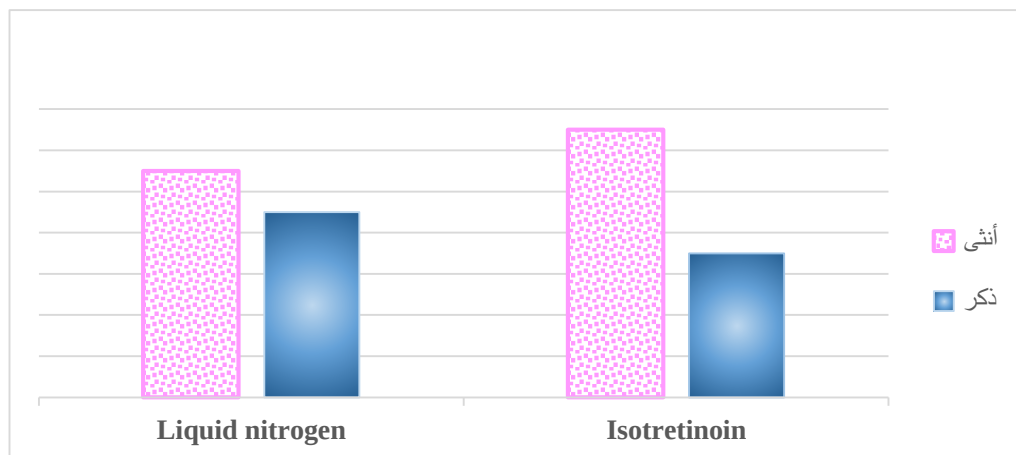
والذكور في المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value} = 0.519$ وهي أكبر من قيمة الدلالة

المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة

المدروسة في الجنس عند مستوى دلالة معيارية $\alpha = 0.05$.

جدول رقم (3) توزيع المرضى حسب الجنس لمجموعتي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				الجنس
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
60%	24	55%	11	65%	13	إناث
40%	16	45%	9	35%	7	ذكور
100%	40	100%	20	100%	20	Total



المخطط البياني رقم (5) توزيع المرضى حسب الجنس لمجموعتي العلاج.

1-4. توزيع المرضى حسب الفئة العمرية على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة:

لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات الفئة

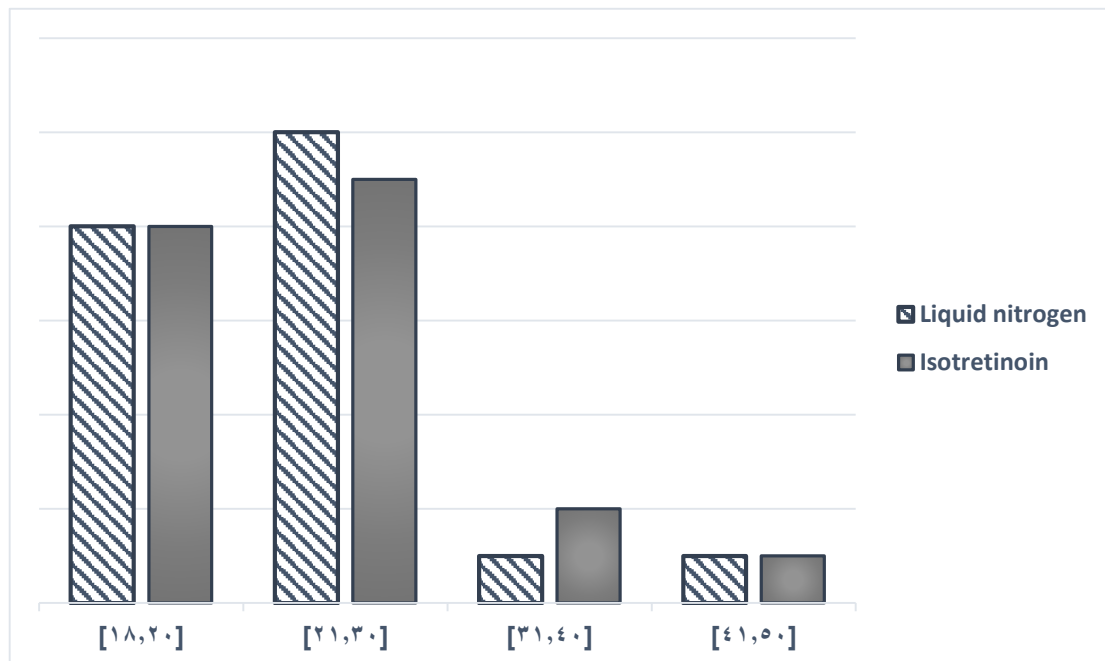
العمرية للمجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{ value}=0.943$ وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية

$\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة من

حيث الفئة العمرية.

جدول رقم (4): توزيع المرضى حسب الفئة العمرية لمجموعي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				الفئة العمرية
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
40%	16	40%	8	40%	8	[20–18]
47.5%	19	50%	10	45%	9	[30–21]
7.5%	3	5%	1	10%	2	[40–31]
5%	2	5%	1	5%	1	[50–41]
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



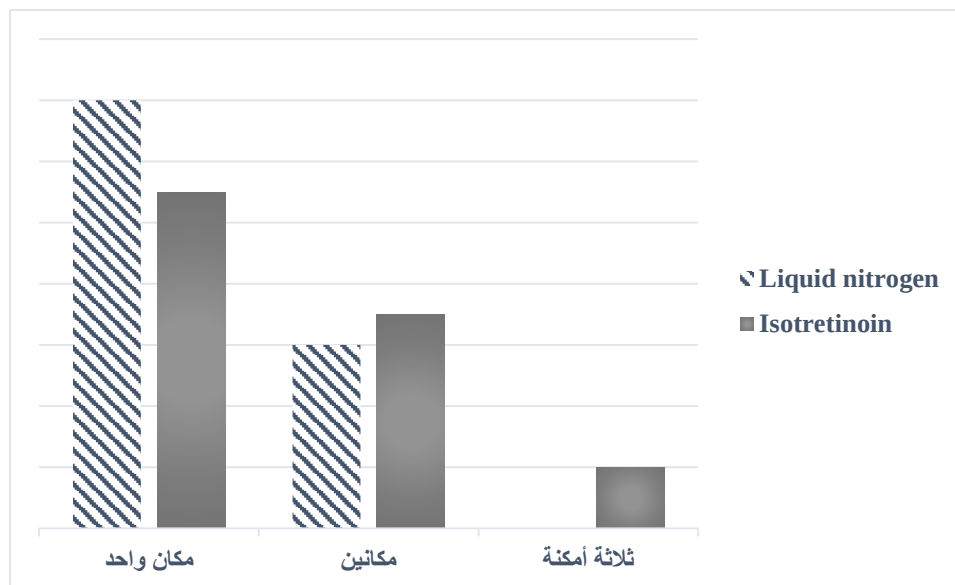
المخطط البياني رقم (6) توزيع المرضى حسب الفئة العمرية لمجموعي العلاج

1- 5. توزيع المرضى حسب مكان وجود آفات في بداية الدراسة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة:

لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات مكان وجود الآفات للمجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.296$ وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة من حيث مكان وجود الآفات.

جدول رقم (5): توزيع المرضى حسب مكان وجود الآفات لمجموعي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				مكان وجود الآفات
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
62.5%	25	70%	14	55%	11	في مكان واحد
32.5%	13	30%	6	35%	7	في مكانين
5%	2	0%	0	10%	2	في ثلاثة أماكن
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



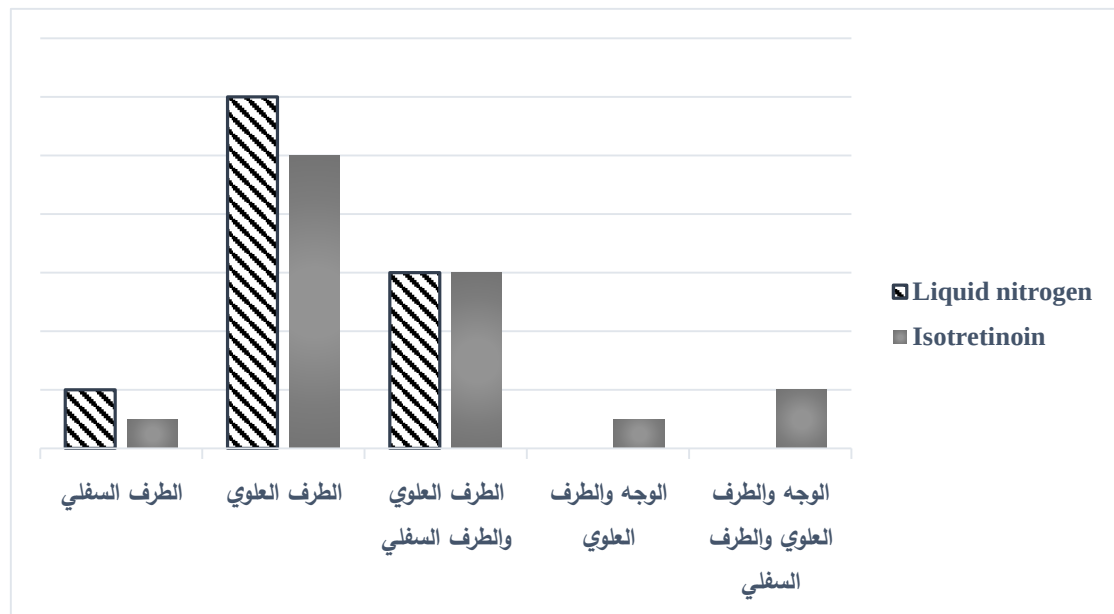
المخطط البياني رقم (7) توزيع المرضى حسب مكان وجود الآفات لمجموعي العلاج.

1-6. توزيع المرضى حسب مكان توزيع الآفات في بداية الدراسة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة:

لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات مكان توزيع الآفات للمجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.476$ وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة من حيث مكان توزيع الآفات.

جدول رقم (6): توزيع المرضى حسب مكان توزيع الآفات لمجموعي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				توزع الآفات
		الازوت		الإيزوتريتينوثيين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
55%	22	60%	12	50%	10	الطرف العلوي
7.5%	3	10%	2	5%	1	الطرف السفلي
2.5%	1	0%	0	5%	1	الوجه والطرف العلوي
30%	12	30%	6	30%	6	الطرف العلوي والطرف السفلي
5%	2	0%	0	10%	2	الوجه والطرف العلوي والطرف السفلي
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



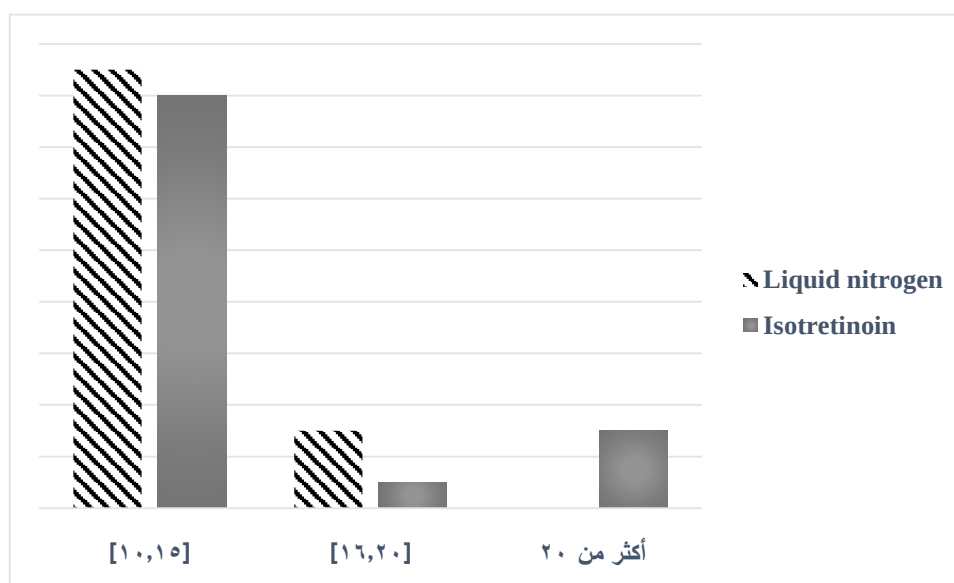
المخطط البياني رقم (8) توزيع المرضى حسب مكان توزيع الآفات لمجموعي العلاج.

1-7. توزيع المرضى حسب عدد الآفات في بداية الدراسة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة:

لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات عدد الآفات للمجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value} = 0.133$ وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة في عدد الآفات.

جدول رقم (7): توزيع المرضى حسب عدد الآفات لمجموعي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				عدد الآفات
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
82.5%	33	85%	17	80%	16	[15–10]
10%	4	15%	3	5%	1	[20–16]
7.5%	3	0%	0	15%	3	أكثر من 20
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



المخطط البياني رقم (9): توزيع المرضى حسب عدد الآفات لمجموعي العلاج.

2- الإحصاء التحليلي:

2- 1. تقييم المرضى في المراجعة الأولى بعد شهر:

لدراسة تبدل عدد الآفات في المراجعة الأولى بين مجموعتي العلاج تم حساب إحصاءة Mann-Whitney U، فكانت قيمتها 150.5 والدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.043$ ، وهي أقل من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي فإنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في المراجعة الأولى بين مجموعتي العلاج في تبدل عدد الآفات.

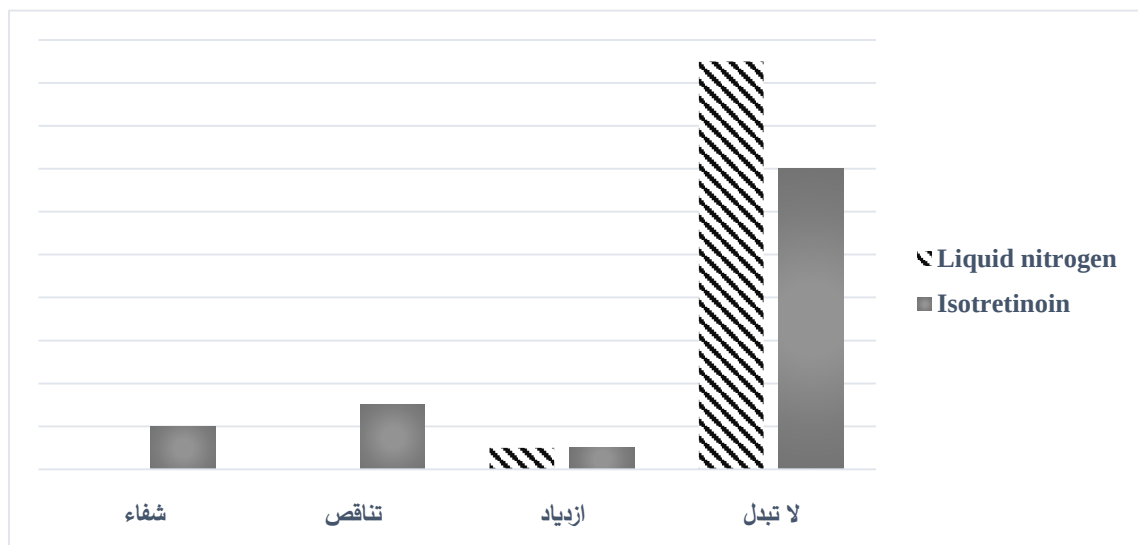
جدول رقم (8): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الأولى من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				عدد الآفات
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
82.5%	33	95%	19	70%	14	لا تبدل
5%	2	5%	1	5%	1	زيادة
7.5%	3	0%	0	15%	3	نقصان
5%	2	0%	0	10%	2	شفاء
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع

وبملاحظة الجدول (8) نجد أن نسبة الشفاء ونسبة التحسن (نقصان العدد) لمجموعة المرضى التي تم علاجها

بـ Isotretinoin بلغت 10% و 15% على التوالي وهي أكثر من مثلتها في مجموعة المرضى التي تم

علاجها بـ Liquid nitrogen حيث بلغت النسبة في كل من الشفاء والتحسن 0%



المخطط البياني رقم (10) تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الأولى من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.

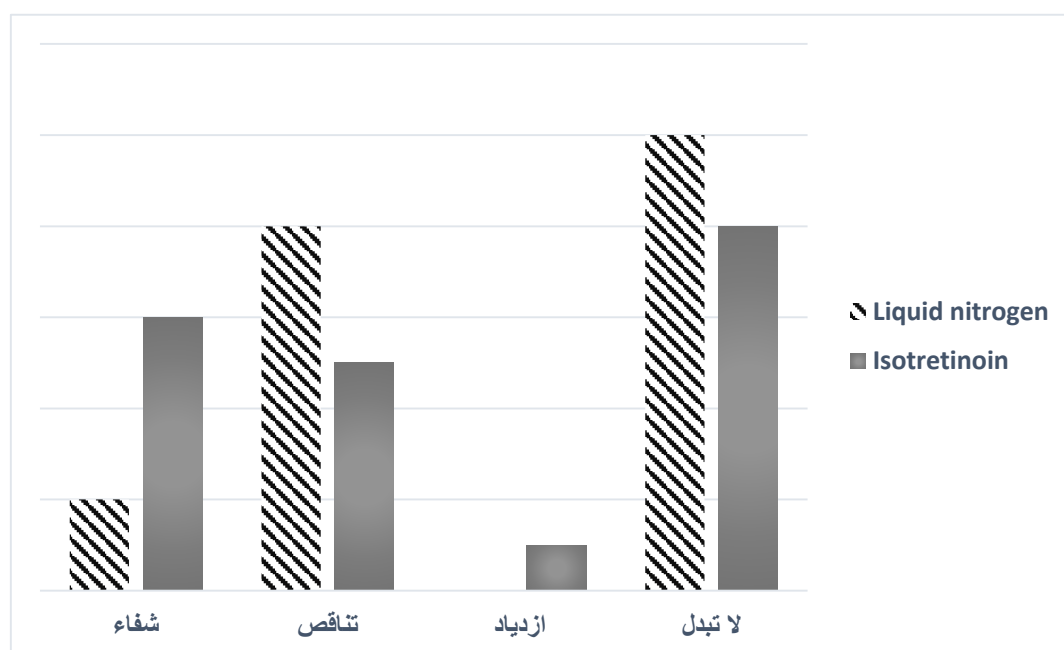
2- 2. تقييم المرضى في المراجعة الثانية بعد شهرين:

ولدراسة تبدل عدد الآفات في المراجعة الثانية بين مجموعتي العلاج تمّ حساب إحصاءة Mann-Whitney U، فكانت قيمتها 158 والدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.222$ ، وهي أكبر من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي فإنّه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في المراجعة الثانية بين مجموعتي العلاج في تبدل عدد الآفات.

جدول رقم (9): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثانية من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي

العلاج

المجموع		العلاج المختار				عدد الآفات
		الازوت		الإيزوترتينوئين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
45%	18	50%	10	40%	8	لا تبدل
2.5%	1	0%	0	5%	1	ازدياد
32.5%	13	40%	8	25%	5	نقصان
20%	8	10%	2	30%	6	شفاء
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



المخطط البياني رقم (11): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثانية من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي

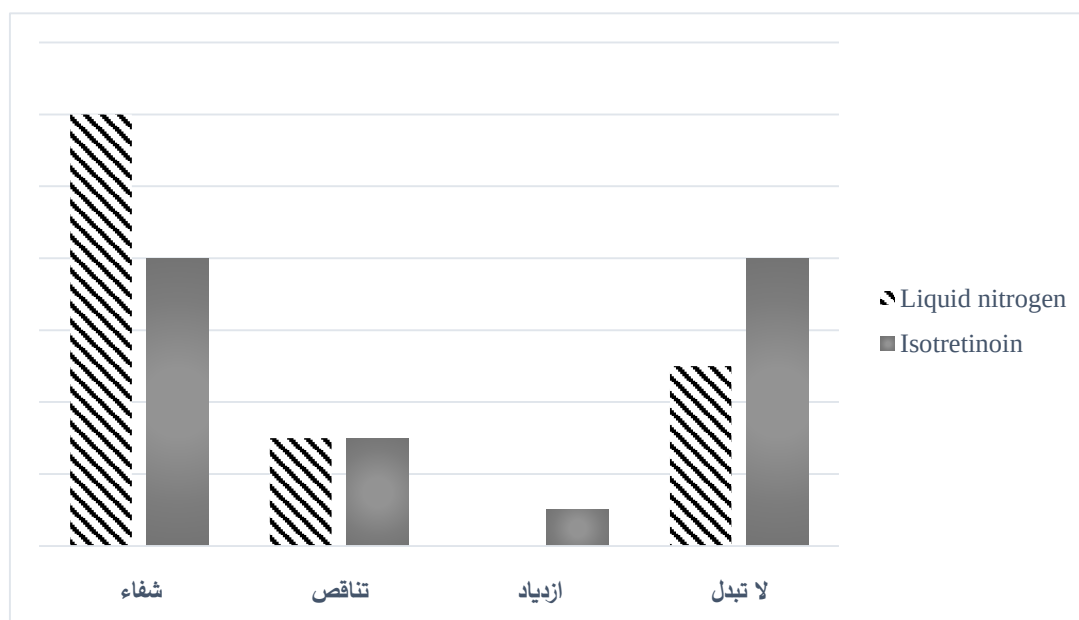
العلاج

2-3. تقييم المرضى في المراجعة الثالثة بعد ثلاثة شهور:

ولدراسة تبدل عدد الآفات في المراجعة الثالثة بين مجموعتي العلاج تم حساب إحصاءة Mann-Whitney U، فكانت قيمتها 159.5 والدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.231$ ، وهي أكبر من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي فإنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في المراجعة الثالثة بين مجموعتي العلاج في تبدل عدد الآفات.

جدول رقم (10): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثالثة من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				عدد الآفات
		الازوت		الإيزوتريتينونئين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
32.5%	13	25%	5	40%	8	لا تبدل
2.5%	1	0%	0	5%	1	ازدياد
15%	6	15%	3	15%	3	نقصان
50%	20	60%	12	40%	8	شفاء
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



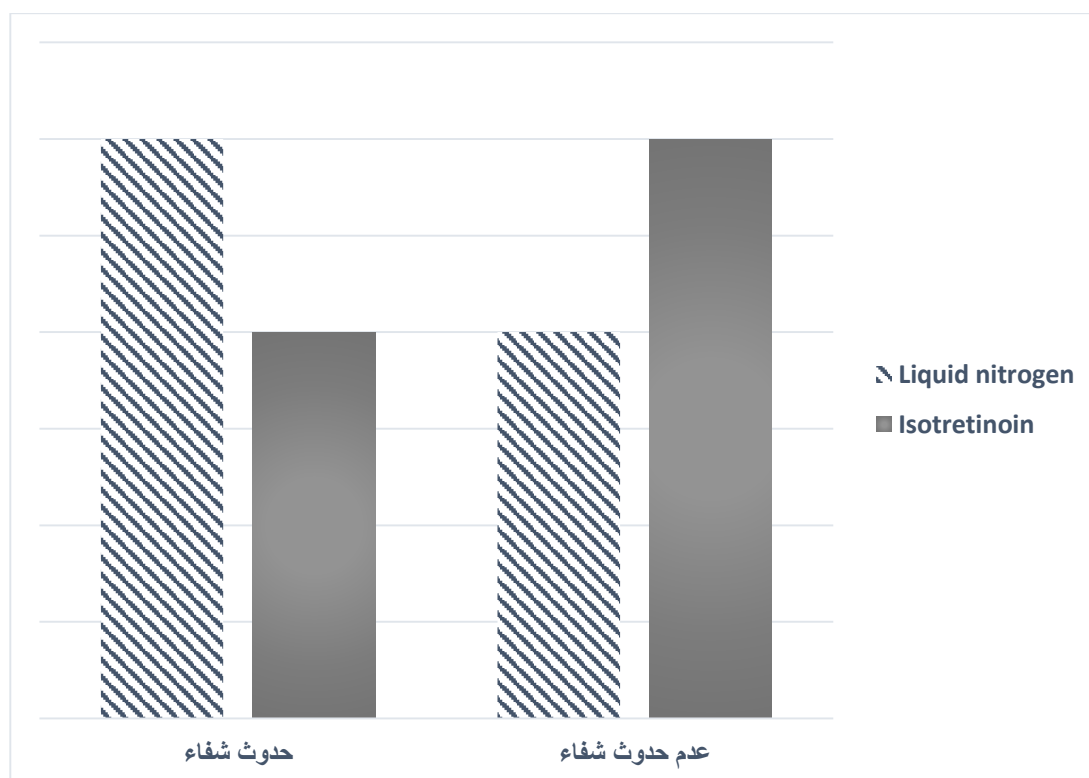
المخطط البياني رقم (12): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الثالثة من حيث تبدل عدد الآفات بين مجموعتي العلاج.

2-4. مقارنة الشفاء بين مجموعتي العلاج بعد ثلاث مراجعات من بدء العلاج:

لدراسة وجود علاقة بين تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج تم إجراء الاختبار ال إحصائي Chi-Square، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.206$ ، وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج من حيث تحقق الشفاء.

جدول رقم (11): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				الشفاء
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
50%	20	40%	8	60%	12	عدم حدوث شفاء
50%	20	60%	12	40%	8	حدوث شفاء
100%	40	100%	20	100%	20	Total



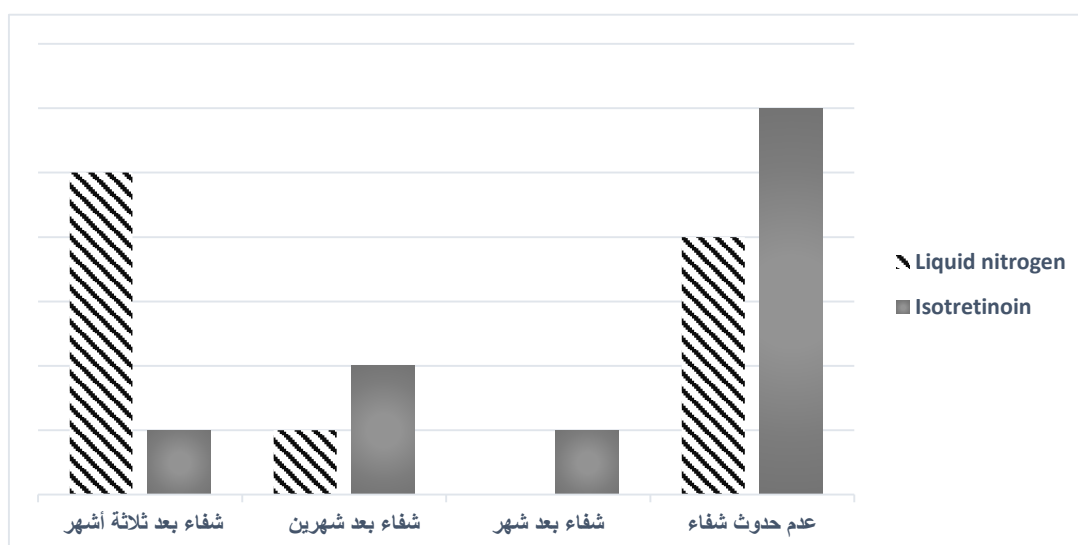
المخطط البياني رقم (13): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج.

2- 5. مقارنة الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج:

لدراسة وجود علاقة بين تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال مدة العلاج تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.032$ ، وهي أصغر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة في تحقق الشفاء خلال مدة العلاج. وكان التفوق لصالح الإيزوتريتينوين بعد شهر واحد من العلاج حيث حقق مريضان شفاء تام مقابل 0 مريض من مجموعة الآزوت، بينما كان الفارق هام إحصائياً لصالح الآزوت في الشهر الثالث حيث حقق 10 مريض شفاء تام خلاله مقابل مريضان من مجموعة الإيزوتريتينوين.

جدول رقم (12): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج.

المجموع		العلاج المختار				حدوث الشفاء
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
50%	20	40%	8	60%	12	عدم حدوث شفاء
5%	2	0%	0	10%	2	شفاء بعد شهر
15%	6	10%	2	20%	4	شفاء بعد شهرين
30%	12	50%	10	10%	2	شفاء بعد ثلاثة أشهر
100%	40	100%	20	100%	20	Total



المخطط البياني رقم (14): مقارنة تحقق الشفاء بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج.

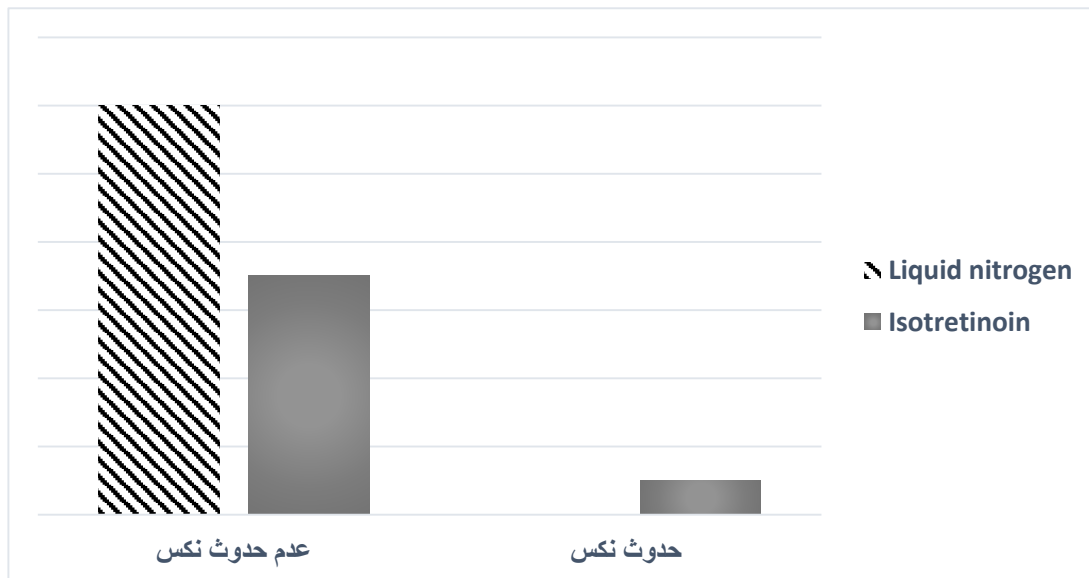
2-6. تقييم المرضى في المراجعة الرابعة بعد ثلاثة شهور من إيقاف العلاج:

بعد تحقق الشفاء وإيقاف العلاج بـ 3 شهور سجلت حالة نكس واحدة فقط في مجموعة الإيزوتريتينوين. لاختبار حدوث نكس بعد الشفاء لمجموعتي العلاج تمّ حساب إحصاءة Mann-Whitney U، فكانت قيمتها 42 والدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.221$ ، وهي أكبر من القيمة المعيارية 0.05، وبالتالي فإنّه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في المراجعة الرابعة بين مجموعتي العلاج في احتمالية حصول نكس بعد الشفاء خلال الشهور الثلاثة التالية من إيقاف العلاج.

جدول رقم (13): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الرابعة بعد ثلاث شهور من إيقاف العلاج بين

مجموعتي العلاج.

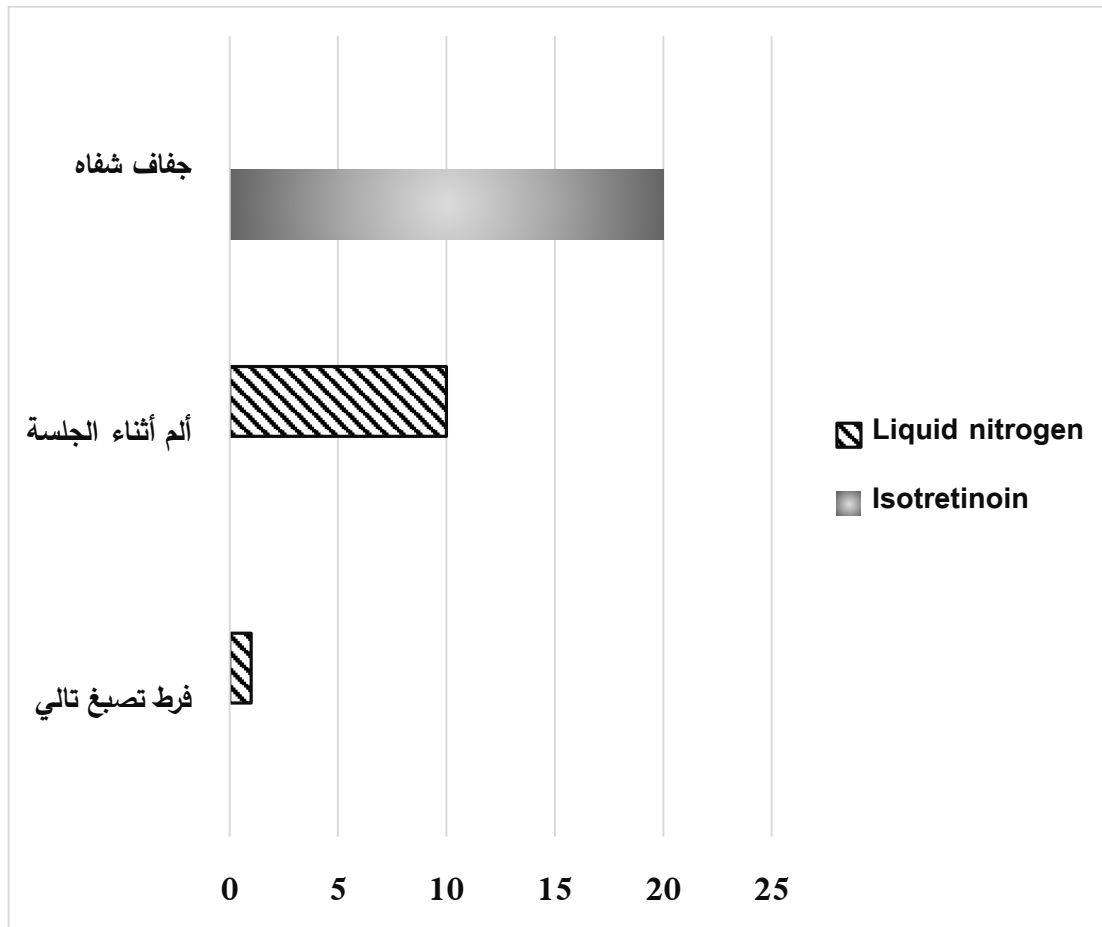
المجموع		العلاج المختار				النكس بعد الشفاء
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	% of Total	Count	% of Total	Count	
5%	1	0%	0	5%	1	حدوث نكس
95%	19	60%	12	35%	7	عدم حدوث نكس
100%	20	60%	12	40%	8	المجموع



المخطط البياني رقم (15): تقييم المرضى سريرياً في المراجعة الرابعة بعد ثلاث شهور من إيقاف العلاج

بين مجموعتي العلاج.

2-7. التأثيرات الجانبية:



المخطط البياني رقم (16): التأثيرات الجانبية التي ظهرت عند المرضى خلال العلاج.

أجريت تحاليل مخبرية (تعداد دم وصيغة، خمائر كبد، كولسترول وشحوم ثلاثية) لمرضى المجموعة الأولى

في بداية الدراسة، وبعد شهر واحد من البدء بالعلاج وكانت ضمن المجال المرجعي عند جميع المرضى.

ذكر 100% من المرضى في مجموعة الإيزوترتينوين حدوث جفاف شفاة لديهم.

ذكر 10 مرضى (50%) من مجموعة الآزوت حدوث ألم أثناء الجلسة.

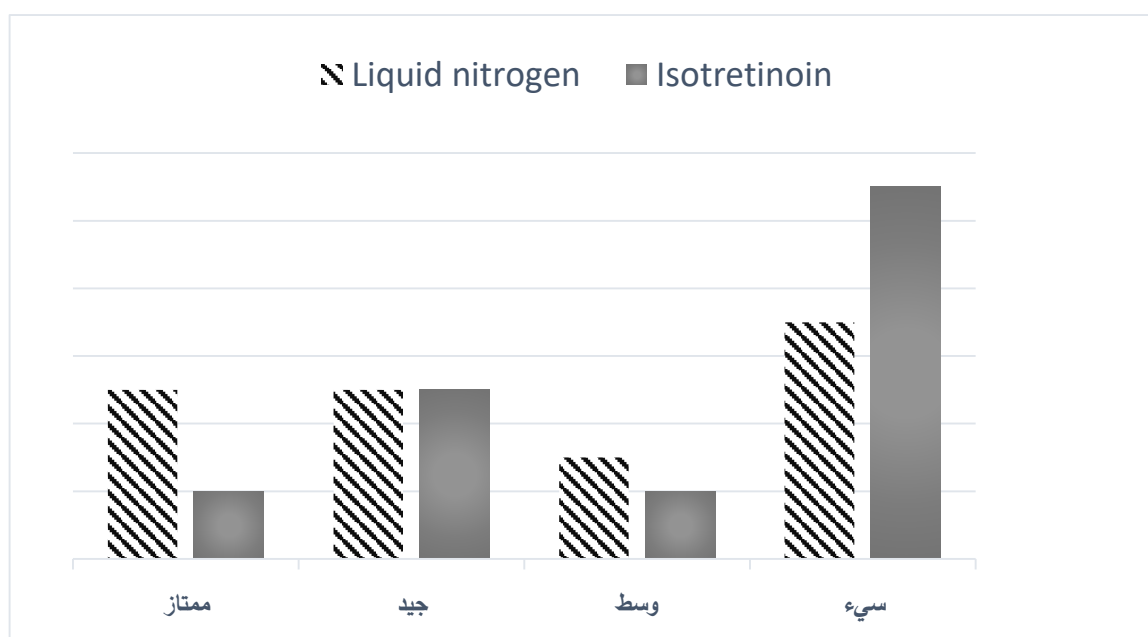
حدث فرط تصبغ تالي عند مريض واحد (5%) من مجموعة الآزوت (النمط اللوني iv).

2- 8. تقييم رضى المرضى بين مجموعتي العلاج:

طلب من المرضى تقييم رضاهم عن العلاج ونتيجته وتأثيراته الجانبية وسهولة متابعته ووزعت على 4 درجات، ولاختبار وجود علاقة بين رضى المريض عن العلاج بين مجموعتي العلاج تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.498$ ، وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة بما يتعلق برضى المريض عن العلاج.

جدول رقم (14): تقييم رضى المرضى عن العلاج بين مجموعتي العلاج.

المجموع		العلاج المختار				تقييم رضى المريض
		الازوت		الإيزوتريتينوين		
% of Total	Count	%	Count	%	Count	
45%	18	35%	7	55%	11	سيء
12.5%	5	15%	3	10%	2	وسط
25%	10	25%	5	25%	5	جيد
17.5%	7	25%	5	10%	2	ممتاز
100%	40	100%	20	100%	20	المجموع



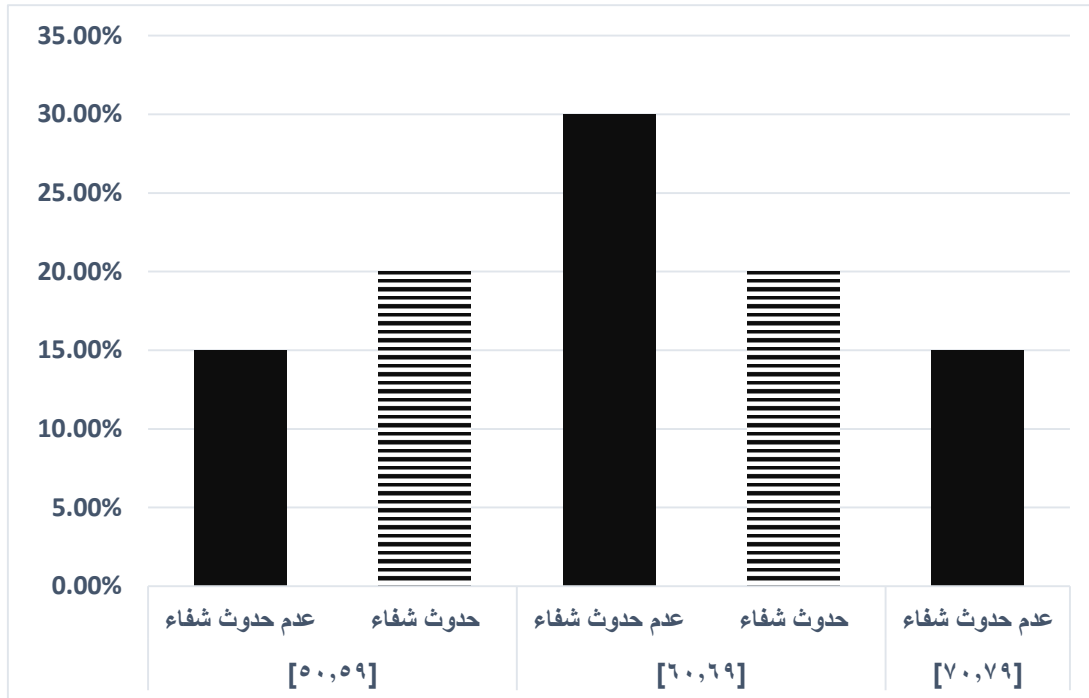
المخطط البياني رقم (17): تقييم رضى المرضى عن العلاج بين مجموعتي العلاج.

2- 9. دراسة العلاقة بين الشفاء والوزن في مجموعة الإيزوتريتينوين:

تراوحت أوزان المرضى في المجموعة الأولى بين 50-80 كغ، ولدراسة وجود علاقة بين وزن المرضى الذين تمّ علاجهم بالإيزوتريتينوين وبين تحقق شفائهم قُسم المرضى حسب الوزن إلى ثلاث فئات، وتمّ إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.240$ ، وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنّه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين وزن المريض وتحقق شفائه في مجموعة الإيزوتريتينوين.

جدول رقم (15): دراسة العلاقة بين الشفاء والوزن في مجموعة الإيزوتريتينوين.

المجموع		مجموعة المرضى التي تم علاجها بالإيزوتريتينوين				الوزن
		عدم حدوث شفاء		حدوث شفاء		
% of Total	Count	% of Total	Count	% of Total	Count	
35%	7	15%	3	20%	4	[59-50]
50%	10	30%	6	20%	4	[69-60]
15%	3	15%	3	0%	0	[79-70]
100%	20	60%	12	40%	8	المجموع



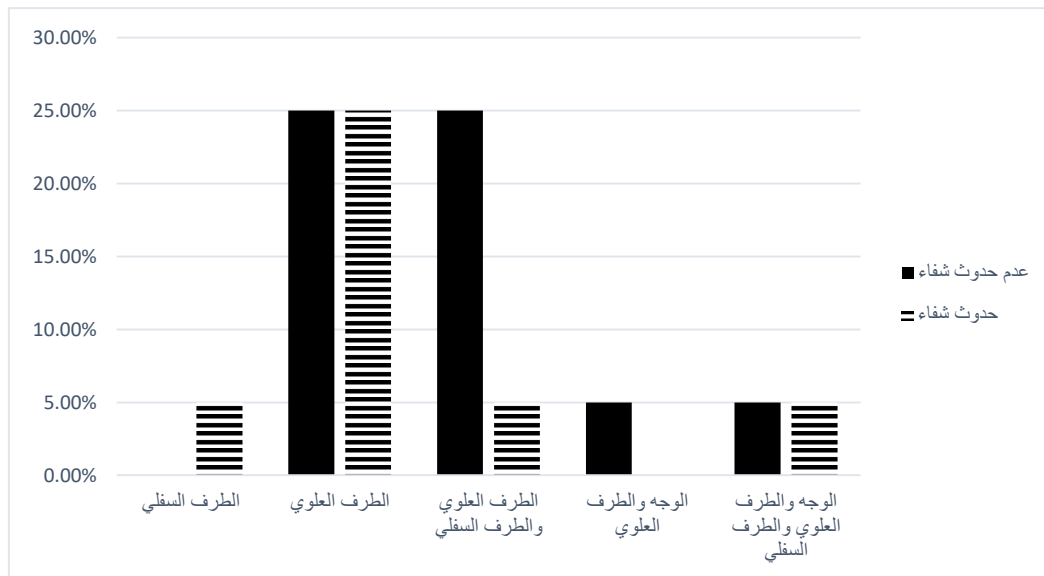
المخطط البياني رقم (18): دراسة العلاقة بين الشفاء والوزن في مجموعة الإيزوتريتينوين.

2-10. دراسة العلاقة بين الشفاء وتوزع الآفات في الزيارة الأولى لمجموعة الإيزوترتينوين:

لدراسة وجود علاقة بين توزع الآفات في الزيارة الأولى للمرضى الذين تم علاجهم بالإيزوترتينوين وبين تحقق شفائهم تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value}=0.402$ ، وهي أكبر من قيمة الدلالة المعيارية $\alpha = 0.05$ ، مما يعني أنه لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين توزع الآفات في الزيارة الأولى للمرضى الذين تم علاجهم بالإيزوترتينوين وبين تحقق الشفاء.

جدول رقم (16): العلاقة بين الشفاء وتوزع الآفات في الزيارة الأولى لمجموعة الإيزوترتينوين.

المجموع		مجموعة المرضى التي تم علاجها بالإيزوترتينوئين				توزع الآفات
		عدم حدوث شفاء		حدوث شفاء		
% of Total	Count	% of Total	Count	% of Total	Count	
50%	10	25%	5	25%	5	الطرف العلوي
5%	1	0%	0	5%	1	الطرف السفلي
5%	1	5%	1	0%	0	الوجه والطرف العلوي
30%	6	25%	5	5%	1	الطرفين العلوي والسفلي
10%	2	5%	1	5%	1	الوجه والطرف العلوي والطرف السفلي
100%	20	60%	12	40%	8	المجموع



المخطط البياني رقم (19): العلاقة بين الشفاء وتوزع الآفات في الزيارة الأولى لمجموعة الإيزوترتينوين.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج

تمت هذه الدراسة على 40 مريضاً (24 أنثى و16 ذكراً، أعمارهم بين العقدين الثاني والخامس) موزعين في مجموعتين:

- ضمت المجموعة الأولى 20 مريضاً عولجوا بالإيزوتريتينوين الفموي 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (جرعة تراكمية 45 كبسول = 900 ملغ).
- وضمت المجموعة الثانية 20 مريضاً عولجوا بالآزوت السائل جلسة كل أسبوعين لمدة 3 شهور (7 جلسات).

درست صلاحية المجموعتين للمقارنة في العمر والجنس وتوزع الآفات على المناطق التشريحية، عدد الأماكن المصابة، وعدد الآفات ولم يكن هناك فارق إحصائي مهم بينهما وبالتالي كانت المجموعتان صالحتين للدراسة. عند تقييم المرضى:

في الشهر الأول:

تفوق الإيزوتريتينوين على الأزوت في تحقيق الشفاء وتناقص عدد الآفات بفارق إحصائي مهم، شفي مريضان في مجموعة الإيزوتريتينوين مقابل 0 مريض في مجموعة الأزوت.

في الشهر الثاني:

لم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين المجموعتين في تناقص عدد الآفات وتحقيق الشفاء. حقق الشفاء 6 مرضى في مجموعة الإيزوتريتينوين مقابل مريضين في مجموعة الأزوت.

في الشهر الثالث:

✓ حقق 8 مرضى من مجموعة الإيزوتريتينوين (40%) الشفاء في نهاية الدراسة.

✓ وحقق 12 مريضاً من مجموعة الأزوت (60%) الشفاء في نهاية الدراسة.

ولم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين المجموعتين.

لوحظ تفوق الإيزوتريتينوين على الآزوت في سرعة الوصول للشفاء وهذا ما أشارت إليه عدة دراسات. في دراسة أجراها Reyna-Rodríguez et al. استخدم فيها الإيزوتريتينوين علاجاً مساعداً للأزوت السائل في علاج التآليل التناسلية وسجل شفاء 8 مرضى في الأسبوع الثاني و 7 مرضى في الأسبوع الرابع. [45] في الحالة السريرية التي نشرتها Pasmazi et al. سجلت تراجع الآفات منذ نهاية الأسبوع الثاني، وشفاء كامل الآفات في نهاية الأسبوع السادس. [23]

وجد فارق إحصائي مهم في تحقق الشفاء خلال مدة العلاج. وكان الشهر الثالث أكثر شهر تحقق فيه الشفاء وهذا يدل أن الأوقات القصيرة ليست كافية لعلاج التآليل، كما ذكرت الدراسة المنهجية. [7] اقترح عدة باحثين أن 6 أسابيع ليست كافية لعلاج التآليل بالإيزوتريتينوين لوحده والفترات الأطول تحسّن الاستجابة العلاجية له. [90]

نظراً لأن الدراسة تحاول تقييم فعالية الإيزوتريتينوين حاولنا دراسة العوامل المؤثرة على الاستجابة في المجموعة الأولى فقط: فلم يكن هناك علاقة بين تحقق الشفاء ووزن المرضى ولا توزع الآفات على المناطق التشريحية في الزيارة الأولى في دراستنا وهي علاقة لم تدرس في دراسات سابقة.

في دراستنا تراوحت أوزان المرضى في المجموعة الأولى بين 50-80 كغ وهذا يكافئ أن الجرعة المستخدمة كانت [0.125-0.2] ملغ/كغ/يوم وهي جرعة منخفضة مقارنة بالجرعات المذكورة للإيزوتريتينوين في علاج التآليل التي تتراوح عادةً بين 0.5-1 ملغ/كغ/يوم. [52][23][22] ويبدو أنها لم تكن كافية لإحداث الشفاء إلا بعد 40% من المرضى، بينما وصلت نسب الشفاء في الدراسات التي تستخدم جرعة 0.5-1 ملغ/كغ/يوم إلى 67.7-83.9%. [7]

أما في دراسة ديف [46] فقد وصل 100% من المرضى للشفاء بجرعة [0.1-0.2] وهي مساوية للجرعة المستخدمة في دراستنا ويرجح أن السبب أن الإيزوتريتينوين لم يكن العلاج الوحيد المستخدم. ولكن ذكر ديف أن شفاء الآفات حدث حدوثاً دراماتيكياً عند إدخال الإيزوتريتينوين علاجاً مساعداً.

بينما استخدم د. أحمد نوفل [91] جرعة 0.3 ملغ/كغ/يوم يومياً لمدة 3 شهور علاجاً وحيداً في علاج الثآليل المسطحة وسجل نسبة شفاء 44.4% وهي نسبة قريبة من دراستنا، وأوصى بزيادة الجرعة إلى 0.5 ملغ/كغ/يوم لنتائج أفضل.

تتفاوت نسب الشفاء بالآزوت السائل بين الدراسات بين 0 ل 69% بمعدل وسطي 49%، وتذكر الدراسات استجابة أفضل للثآليل على اليدين من الثآليل الأخمصية. [34]

ولكون مدة تطبيق الأزوت تعتمد على حجم الثؤلول ومكانه (5-30) ثانية فقد اعتمدنا نقطة نهاية الرذاذ تشكل حلقة تجمد بيضاء تقيس 1 ملم عرضاً على الجلد السليم المحيط بالثؤلول وإجراء دورتين. إن نسبة الشفاء المحققة في دراستنا في مجموعة الأزوت تعد جيدة ولكنها أخذت وقتاً طويلاً وتحقق الشفاء عند أغلب المرضى في الشهر الثالث. ونسوغ ذلك بأن معالجتنا لم تكن هجومية لتخفيف الألم، تشكل النفاطات واحتمال التندب.

دراسة النكس:

نكست الآفات عند مريض واحد فقط في مجموعة الإيزوتريتينوين بعد 3 شهور من إيقاف العلاج ولم يكن هناك أهمية إحصائية في نسب النكس بين المجموعتين.

بلغت نسبة النكس في دراسة مرجعية عن استخدام الإيزوتريتينوين في علاج الثآليل الجلدية المخاطية 12.3% بعد تحقق الشفاء الكامل. [7]

نرجح أن الاستمرار بالإيزوتريتينوين لمدة 3 شهور حتى عند تحقق الشفاء قلل نسب النكس في دراستنا.

دراسة رضى المرضى:

لا يوجد فارق إحصائي مهم بين المجموعتين.

التأثيرات الجانبية:

تتوافق التأثيرات الجانبية التي سجلت في دراستنا مع التأثيرات العلاجية المعروفة لكلا الطريقتين التي تذكر عادةً. [22][23][45][46][52]

ذكر 100% من المرضى في مجموعة الإيزوتريتينوين حدوث جفاف شفاه لديهم -على الرغم من الجرعة المنخفضة نسبياً- ولكنه لم يكن شديداً، لم يؤدِّ لإيقاف العلاج وأمكن السيطرة عليه باستخدام المطريات.

كانت تحاليل جميع المرضى بعد شهر واحد من العلاج ضمن المجال المرجعي ولم يتم إجراء المزيد من التحاليل بعدها. حيث اعتمدنا EMA Guidelines² [78] التي توصي بإجراء ملف شحوم وتحليل أنزيمات كبد قبل بدء العلاج، وبعد شهر من تثبيت الجرعة، وإذا كانت ضمن الطبيعي مراقبة كل 3 شهور.

توصي معظم الدراسات مؤخراً بتخفيف المراقبة المخبرية مع إعطاء الإيزوتريتينوين عندما لا يوجد عوامل خطر إضافية لدى المرضى لتقليل التكلفة. [92]

يعد جفاف الأغشية المخاطية من التأثيرات الجانبية التي تحدث عند جميع المرضى تقريباً الذين يتلقون الإيزوتريتينوين، ولكنها نادراً ما تؤدي إلى إيقاف الدواء. ومخبرياً يذكر ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية في الدم بشكل شائع. [52][53]

إن غياب حدوث الكثير من التأثيرات الجانبية في دراستنا يعزى على الأرجح للجرعة المنخفضة التي استخدمت في دراستنا وتذكر الدراسات أن التأثيرات الجانبية مرتبطة بالجرعة. [43]

ذكر 10 مرضى (50%) من مجموعة الآزوت حدوث ألم أثناء الجلسة ولم يكن شديداً لم يوقف بسببه العلاج ولم يحتج المرضى لأي تسكين.

حدث فرط تصبغ تالٍ عند مريض واحد (5%) من مجموعة الآزوت (النمط اللوني iv).

لم يطرأ أي من المرضى فقاعة مصلية أو نزفية بعد الجلسات.

وكذلك نسوّج كون التأثيرات الجانبية أقل من المذكورة عادةً مع الآزوت بأن جلساتنا لم تكن هجومية وإنما كان يكتفى بابيضاض 1 ملم حول الآفة.

المقارنة مع الدراسات العالمية

دراسة قام بها Reyna-Rodríguez et al. في المكسيك نشرت في 2021 بعنوان:
Cryotherapy plus low-dose oral isotretinoin vs cryotherapy only for the treatment of
anogenital warts: a randomized clinical trial. [45]

جدول رقم (17): مقارنة مع دراسة Rodríguez

دراسة	دراسة Reyna-Rodríguez	عدد المرضى
شملت 40 مريض لديهم ثآليل متعددة شائعة و/أو أخصية	شملت 46 مريض لديهم ثآليل تناسلية	
التشخيص سريريا	تأكيد التشخيص نسيجياً عن طريق الخزعة 2 mm punch biopsy بالإضافة إلى تمييز الفيروس	تأكيد التشخيص
المجموعة A: وضع 20 مريض على الإيزوتريتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (45 كبسول)	المجموعة A: وضع 23 مريض على الإيزوتريتينوين 20 ملغ يومياً مع الطعام بالإضافة لجلسة معالجة قرية بالآزوت بفاصل أسبوعين لمدة 6 أسابيع (45 كبسول + 3 جلسات)	بروتوكول العلاج
المجموعة B: 20 مريض عولجوا بمعالجة قرية بالآزوت بفاصل أسبوعين لمدة 3 شهور (7 جلسات)	المجموعة B: عولج 23 مريض بمعالجة قرية بالآزوت بفاصل أسبوعين لمدة 6 أسابيع (3 جلسات)	
تم تقييم الاستجابة بعد 3 شهور	تم تقييم الاستجابة بعد 6 أسابيع	تقييم الشفاء
حدث شفاء عند 8 مرضى (40%) في المجموعة A وعند 12 مريض (60%) في المجموعة B. دون فارق إحصائي هام.	حدث شفاء عند 15 من 23 مريض في كلا المجموعتين بنسبة 65.2 %	
حدث الشفاء أسرع في المجموعة A حقق 2 مريض في المجموعة A شفاء في نهاية الشهر 1 مقابل 0 من المجموعة B حقق 4 مرضى في المجموعة A شفاء في نهاية الشهر 2 مقابل 2 من المجموعة B في نهاية الدراسة حقق 8 مرضى في المجموعة A شفاء في نهاية الشهر 3 مقابل 12 من المجموعة B	حدث الشفاء أسرع في المجموعة A حيث وجد عند دراسة الشفاء بالأسابيع: في المجموعة A: حقق 8 مرضى شفاء بالأسبوع 2 وحقق 7 شفاء بالأسبوع 4 في المجموعة B: حقق 3 مرضى شفاء بالأسبوع 2 وحقق 12 مريض شفاء بالأسبوع 4	سرعة الاستجابة

دراسة Reyna-Rodríguez	دراستنا
تم تقييم النكس بعد إيقاف العلاج ب 4 شهور	تم تقييم النكس بعد إيقاف العلاج ب 3 شهور
في المجموعة A حدث نكس عند 7 مرضى بعد 4 شهور من تسجيل الشفاء بنسبة 46.6%	في المجموعة A حدث نكس عند مريض واحد بعد 3 شهور من تسجيل الشفاء
في المجموعة B حدث نكس عند 11 مريض بعد 4 شهور من تسجيل الشفاء بنسبة 73.33%	لم يحدث نكس عند أي مريض من المجموعة B
اشتكى 47.8% من المرضى في المجموعة A من ألم أثناء الجلسة مقابل 30.4% من المرضى في المجموعة B	اشتكى 100% من المرضى في المجموعة A من جفاف الشفاء
26.1% من المرضى في المجموعة A حدث لديهم فقاعة بعد الجلسة مقابل 13% من المرضى في المجموعة B	أجريت تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وبعد شهر واحد من البدء بالعلاج وكانت ضمن الطبيعي
كل المرضى في كلا المجموعتين حدث لديهم فرط تصبغ تالي	اشتكى 50% من المرضى في المجموعة B من ألم أثناء الجلسة
حدث ارتفاع في خمائر الكبد (أقل من ضعفي الحد الطبيعي) عند مريض واحد في كل مجموعة	حدث فرط تصبغ تالي عند مريض واحد (5%) من مجموعة الأزوت (النمط اللوني iv).
56.5% من المرضى في المجموعة A اشتكى من جفاف جلد	

كما اعتمدت الدراسة في نتائجها على:

معيار Dermatology Life Quality Index:

في المجموعة A تحسّن من 8 درجات في بداية الدراسة إلى 0 في نهايتها وفارق إحصائي مهم بين بداية ونهاية الدراسة، وفي المجموعة B تحسّن من 7 في بداية الدراسة إلى 0 في نهايتها وفارق إحصائي مهم بين بداية ونهاية الدراسة.

لا فارق إحصائي مهم بالمقارنة بين المجموعتين

معيار Columbia Suicide Severity Rating Scale للمجموعة A

معيار C-SSRS في المجموعة A أظهر أنه لا يوجد زيادة بخطر الانتحار عند المرضى الموضوعين على إيزوتريتينوين.

حالة سريرية نشرتها Pasmatz et al. في اليونان عام 2020 بعنوان:

Extensive and recalcitrant common warts in an immunocompetent patient: rapid and complete remission after oral isotretinoin monotherapy. [23]

لمريض 26 سنة سوي مناعياً لديه ثآليل شائعة على الطرفين العلويين، اعتبرت الثآليل معندة لأنها منذ 30 شهراً ونكست لعدة مرات بعد إيقاف العلاجات السابقة (ليزر، معالجة قرية، حمض الخل ثلاثي الكلور موضعياً).

تم تأكيد التشخيص نسيجياً، ووضع المريض على إيزوترتينوين 1 مغ/كغ يومياً كعلاج وحيد.

سُجِّل تناقص في عدد وحجم الآفات في نهاية الأسبوع الثاني وشفاء كامل الآفات بعد 6 أسابيع، وتم متابعة المريض لـ 23 شهر دون نكس الآفات.

شملت التأثيرات الجانبية المسجلة جفاف الشفاه والغشاء المخاطي الأنفي دون تغير في التحاليل المخبرية.

أما في دراستنا:

RCT شملت 40 مريض لديهم ثآليل متعددة (أكثر من 10) شائعة و/أو أخصصية وسنقارن بالمجموعة الأولى:

كانت الجرعة اليومية تكافئ 0.125-0.2 مغ/كغ/يوم، وضع 20 مريض على الإيزوترتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (45 كبسول، الجرعة التراكمية = 900 ملغ) كعلاج وحيد.

حقق مريضان شفاء تام في نهاية الشهر الأول، حقق 4 مرضى شفاء تام في نهاية الشهر الثاني، في نهاية

الدراسة حقق 8 مرضى (40%) الشفاء التام في نهاية الشهر الثالث، وحدث نكس عند مريض واحد بعد 3

شهور من تسجيل الشفاء.

اشتكى 100% من المرضى من جفاف شفاه، وأجريت تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وبعد شهر واحد من

البدء بالعلاج وكانت ضمن الطبيعي.

سلسلة حالات أجراها Dave et al. في الهند نشرت عام 2019 بعنوان:

Low dose isotretinoin as an adjuvant therapy for treatment of different clinical variants of warts: A case series. [46]

جدول رقم (18): مقارنة مع دراسة Dave

دراسة Dave	دراسة	نوع الدراسة
سلسلة حالات شملت 14 مريض أسوياء المناعة	RCT شملت 40 مريض سنقارن بالمجموعة الأولى	نوع الدراسة
ثآليل معندة لم تستجب على العلاجات السابقة أو نكست عند إيقاف العلاج (12 مريض ثآليل شائعة - 1 ثآليل مسطحة - 1 ثؤلول تناسلي)	الثآليل متعددة (أكثر من 10) شائعة و/أو أخصية	نوع الثآليل
جرعة منخفضة من الإيزوترتينوين 0.1-0.2 ملغ/كغ/يوم بروتوكول العلاج كان بإعطاء كبسول إيزوترتينوين 20 ملغ للبالغين و 10 ملغ للأطفال كل يومين لمدة 3 شهور	كانت الجرعة اليومية تكافئ 0.125-0.2 ملغ/كغ/يوم وضع 20 مريض على الإيزوترتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (45 كبسول، الجرعة التراكمية = 900 ملغ)	بروتوكول العلاج
لم يكن العلاج الوحيد حيث سمح للمرضى الاستمرار بطرق العلاج السابقة	علاج وحيد	
أظهر جميع المرضى شفاء كامل الآفات	حدث شفاء عند 8 مرضى (40%)	الاستجابة
لم يسجل نكس بعد 12 شهر من المتابعة	حدث نكس عند مريض واحد بعد 3 شهور من تسجيل الشفاء	تقييم النكس
لا تأثيرات جانبية تذكر عدا جفاف الشفاه الذي كان قابل للتدبير	اشتكى 100% من المرضى من جفاف شفاه أجريت تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وبعد شهر واحد من البدء بالعلاج وكانت ضمن الطبيعي	التأثيرات الجانبية

دراسة قام بها Nofal et al. في مصر عام 2020 بعنوان:

Low dose oral isotretinoin for the treatment of warts: A controversial issue. [91]

جدول رقم (19): مقارنة مع دراسة Nofal

دراسة Nofal	دراسة
عدد المرضى	36 مريضاً
نوع الثآليل	ثآليل مسطحة متعددة
بروتوكول العلاج	جرعة منخفضة من الإيزوترتينوين 0.3 ملغ/كغ/يوم واستمر العلاج لـ 3 شهور، كعلاج وحيد
الاستجابة	حقق 16 مريض (44.4%) شفاء كامل
تقييم النكس	لم يدرس النكس
التأثيرات الجانبية	لم تذكر في المقالة

دراسة قام بها Kaur et al. في الهند نشرت عام 2017 بعنوان:

Evaluation of the efficacy and safety of oral isotretinoin versus topical isotretinoin in the treatment of plane warts: a randomized open trial. [22]

جدول رقم (20): مقارنة مع دراسة Kaur

دراسة Kaur	دراسة	
عدد المرضى	40 مريض	40 مريض
نوع الثآليل	ثآليل مسطحة	الثآليل متعددة (أكثر من 10) شائعة و/أو أخصية
بروتوكول العلاج	وضع المرضى في المجموعة الأولى على إيزوترتينوين 0.5 ملغ/كغ/يومياً مع الطعام لمدة 3 شهور ووضع المرضى في المجموعة الثانية على إيزوترتينوين هلام Gel بتركيز 0.05% مرة واحدة يومياً مساءً لمدة 3 شهور	المجموعة A: وضع 20 مريض على الإيزوترتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (45 كبسول) المجموعة B: 20 مريض عولجوا معالجة قرية بالآزوت بفواصل أسبوعين لمدة 3 شهور (7 جلسات)
الاستجابة	في المجموعة الأولى انسحب مريض لسبب مجهول وانسحب 3 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية وتابع الدراسة 16 مريض استجابوا جميعاً للعلاج حيث حقق 11 مريض (69%) شفاء كامل الآفات وحقق 5 (31%) شفاء جزئي أي تراجع أكثر من 50% من الآفات في المجموعة الثانية انسحب مريضين لسبب مجهول وانسحب 5 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية وتابع الدراسة 13 مريض، حقق 5 مرضى منهم (38%) شفاء كامل الآفات و6 مرضى (46%) شفاء جزئي أي تراجع أكثر من 50% من الآفات وكان الفارق هام إحصائياً	حدث شفاء عند 8 مرضى (40%) في المجموعة A وعند 12 مريض (60%) في المجموعة B دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين في تحقق الشفاء في نهاية العلاج.

دراسة Kaur	دراستنا
أظهرت الدراسة ميل للشفاء أسرع في المجموعة الأولى حيث وصل 3 مرضى للشفاء الكامل في الأسبوع 8 بينما لم يسجل أي حالة شفاء في المجموعة الثانية قبل الأسبوع 10	حدث الشفاء أسرع في المجموعة A حقق 2 مريض في المجموعة A شفاء في نهاية الشهر 1 مقابل 0 من المجموعة B حقق 4 مرضى في المجموعة A شفاء في نهاية الشهر 2 مقابل 2 من المجموعة B في نهاية الدراسة حقق 8 مرضى في المجموعة A شفاء في نهاية الشهر 3 مقابل 12 من المجموعة B
في المجموعة الأولى حدث نكس عند 4 مرضى من ال 11 مريض الذين حققوا شفاء كامل للآفات بعد 4 شهور من إيقاف العلاج بنسبة 36% في المجموعة الثانية حدث نكس عند 2 مرضى من ال 5 مرضى الذين حققوا شفاء كامل للآفات بعد 4 شهور من إيقاف العلاج بنسبة 40% وكان الفارق غير هام إحصائياً	في المجموعة A حدث نكس عند مريض واحد بعد 3 شهور من تسجيل الشفاء لم يحدث نكس عند أي مريض من المجموعة B دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين في حدوث النكس.
شملت التأثيرات الجانبية المذكورة بالدراسة: جفاف شفاة في المجموعة الأولى كان مدبراً عند أغلب المرضى وأوقف العلاج مريضان بسبب شدته حمامي وحس حرق في المجموعة الثانية أوقف 5 مرضى العلاج بسبب شدتها	اشتكى 100% من المرضى في المجموعة A من جفاف الشفاة أجريت تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وبعد شهر واحد من البدء بالعلاج وكانت ضمن الطبيعي اشتكى 50% من المرضى في المجموعة B من ألم أثناء الجلسة حدث فرط تصبغ تالي عند مريض واحد (5%) من مجموعة الآزوت (النمط اللوني iv).

دراسة قامت بها Olguin-García et al. في المكسيك نشرت عام 2014 بعنوان:

A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. [47]

جدول رقم (21): مقارنة مع دراسة Olguin-García

دراسة	دراسة Olguin-García	عدد المرضى
دراسة	دراسة Olguin-García	عدد المرضى
شملت 40 مريض	أجريت الدراسة على 31 مريض	
الثآليل متعددة (أكثر من 10) شائعة و/أو أخصية	ثآليل مسطحة معقدة: استمرت لأكثر من 3 سنوات ولم تستجب لـ 3 طرق علاج على الأقل وذكر أن هذه ينقص احتمال التراجع العفوي للآفات.	نوع الثآليل
المجموعة A: وضع 20 مريض على الإيزوترتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (45 كبسول) المجموعة B: 20 مريض عولجوا معالجة قرية بالآزوت بفاصل أسبوعين لمدة 3 شهور (7 جلسات)	شملت المجموعة الأولى 16 مريضاً وضعوا على 30 ملغ إيزوترتينوين يومياً (كبسول 20 ملغ + كبسول 10 ملغ) لمدة 12 أسبوع شملت المجموعة الثانية 15 مريضاً وضعوا على كبسول مشابه يومياً من الدواء الغفل (غير فعالة صيدلياً) لمدة 12 أسبوع	بروتوكول العلاج
حدث شفاء عند 8 مريض (40%) في المجموعة A وعند 12 مريض (60%) في المجموعة B دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين في تحقق الشفاء في نهاية العلاج.	عند نهاية الدراسة حقق 14 مريض من المجموعة الأولى (87.5%) شفاء تام بينما لم يحقق أي مريض من المجموعة الثانية شفاء وكان الفارق بين المجموعتين هام إحصائياً	الاستجابة
في المجموعة A حدث نكس عند مريض واحد بعد 3 شهور من تسجيل الشفاء لم يحدث نكس عند أي مريض من المجموعة B	لم يتم متابعة المرضى لتقييم النكس بعد إيقاف العلاج.	تقييم النكس
اشتكى 100% من المرضى في المجموعة A من جفاف الشفاه أجريت تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وبعد شهر واحد من البدء بالعلاج وكانت ضمن الطبيعي اشتكى 50% من المرضى في المجموعة B من ألم أثناء الجلسة حدث فرط تصبغ نالي عند مريض واحد (5%) من مجموعة الأزوت (النمط اللوني iv).	تم إجراء تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وباليوم 28 واليوم 84 لكل المرضى وكانت كل القيم ضمن المجال المرجعي دون فروق هامة إحصائياً	التأثيرات الجانبية

دراسة] قام بها Al-Hamamy et al. في العراق نشرت عام 2012 بعنوان:

Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin. [52]

جدول رقم (22): مقارنة مع دراسة Al-Hamamy

دراسة	دراسة Al-Hamamy	دراستنا
عدد المرضى	أجريت الدراسة على 31 مريض، أكمل الدراسة 26 منهم	شملت 40 مريض سنقارن مع المجموعة الأولى
نوع الثآليل	ثآليل مسطحة على الوجه معدة	الثآليل متعددة (أكثر من 10) شائعة و/أو أخصية
بروتوكول العلاج	وضع المرضى على إيزوتريتينوين بجرعة 0.5 ملغ/كغ/يوم لمدة شهرين تكافئ جرعة تراكمية 30 ملغ/كغ	كانت الجرعة اليومية تكافئ 0.125-0.2 ملغ/كغ/يوم وضع 20 مريض على الإيزوتريتينوين 20 ملغ كل يومين لمدة 3 شهور (45 كبسول، الجرعة التراكمية = 900 ملغ)
الاستجابة	وصل 19 مريض (73.07%) للشفاء التام في نهاية الشهرين، ولم يبدَ باقي المرضى ال 7 استجابة	حدث شفاء تام عند 8 مرضى (40%)
تقييم النكس	15 مريض (78.94%) من 19 مريض الذين حققوا الشفاء الكامل لم تنكس عندهم الآفات بعد 4 شهور من المتابعة	حدث نكس عند مريض واحد بعد 3 شهور من تسجيل الشفاء
التأثيرات الجانبية	كل التأثيرات الجانبية كانت أصغرية لم تستوجب إيقاف العلاج اشتكى 100% من المرضى من جفاف الشفاه و76.92% من جفاف الجلد و7.69% من الرعاف و30.76% من جفاف الأنف و3.84% من الصداع كل التحاليل المخبرية خلال العلاج كانت ضمن المجال المرجعي	اشتكى 100% من المرضى من جفاف الشفاه أجريت تحاليل مخبرية في بداية الدراسة وبعد شهر واحد من البدء بالعلاج وكانت ضمن الطبيعي.

صور بعض مرضى الدراسة:

1. مريضة في المجموعة الأولى



قبل العلاج:



بعد العلاج:

لم يحدث استجابة

2. مريضة في المجموعة الأولى

بعد بدء العلاج بشهر: ازداد عدد الآفات ولم يحدث عندها شفاء في نهاية العلاج



3. مريض في المجموعة الأولى

تناقصت الآفات دون الوصول للشفاء



4. مريضة في المجموعة الأولى

قبل العلاج



بعد العلاج بشهر واحد تحقق الشفاء



5. مريض في المجموعة الأولى

قبل العلاج



بعد إيقاف العلاج ب 3 شهور

نكست الآفات بعد تحقق الشفاء



6. مريض في المجموعة الثانية

قبل العلاج



بعد العلاج ب 3 شهور تحقق الشفاء



7. مريض في المجموعة الثانية بعد العلاج لم يحدث عنده استجابة وحدث فرط تصبغ تالي



الخاتمة:

حاولت هذه الدراسة طرح الإيزوتريتينوين خياراً علاجياً عند مواجهة عدد كبير من الثآليل لمحاولة تجنب الوسائل الأخرى وما تسببه من ألم أو تندب.

في تقييم أي علاج للثآليل يؤخذ بالحسبان احتمال التراجع العفوي، ولكن تشير بعض الدراسات أن الثآليل التي وجدت لمدة طويلة، عددها كبير، عند البالغين أقل احتمالاً للشفاء العفوي وأكثر تعقيداً.

للإيزوتريتينوين فعالية مذكورة في عدة دراسات في علاج الثآليل المسطحة والتناسلية، ولكن لم يدرس بقدر كاف في علاج الثآليل الشائعة.

بلغت نسب الشفاء بالإيزوتريتينوين في دراستنا: 10% في نهاية الشهر الأول، 30% في نهاية الشهر الثاني، 40% في نهاية الشهر الثالث، مقابل 0%، 10%، 60% بنفس الترتيب في مجموعة الآزوت. دون فارق إحصائي مهم في تحقق الشفاء في نهاية العلاج بين المجموعتين.

حدث نكس بعد تحقق الشفاء عند مريض واحد في مجموعة الإيزوتريتينوين بعد 3 شهور من إيقاف العلاج، ولم ينكس أي مريض في مجموعة الآزوت.

كانت التأثيرات الجانبية خفيفة ومحتملة في كلا المجموعتين.

الخلاصة والتوصيات:

▲ يمكن استخدام الإيزوتريتينوين في علاج الثآليل الشائعة علاجاً مشاركاً لتسريع الوصول للشفاء أو علاجاً وحيداً عند فشل أو صعوبة استخدام الخطوط الأولى فهو يعطي نتائج شفاء جيدة تقارب نسب الشفاء المحققة بالآزوت السائل ومعدل نكس قليل.

▲ يجدر القيام بمزيد من الدراسات لتقييم فعالية الإيزوتريتينوين بالثآليل الشائعة باستخدام جرعات أكبر من التي استخدمت في هذه الدراسة، مثل 0.5 ملغ/كغ/يوم لتحقيق شفاء أفضل دون زيادة شدة التأثيرات الجانبية على المريض.

References**المراجع**

1. Roumieh Y. Comparative Therapeutic Study for the Efficacy of Topical Potassium Hydroxide Solution (3%) Vs Topical Retinoic Acide (0.05%) in Treatment of Plane Warts. Master dissertation, Damascus University, Damascus. (2019).
2. Hasan L. Study of the efficacy of combination of glycolic acid 15% with salicylic acid 2% in the treatment of facial flat warts. Master dissertation, Damascus University, Damascus. (2020).
3. Al Aboud AM, Nigam PK. Wart. [Updated 2022 April 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
4. Sterling JC. Viral infections. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D (Eds). Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. UK: WILEY Blackwell; 2016. p.25.43–25.63.
5. Kirnbauer R, Lenz P. Human Papillomaviruses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al. (Eds). Dermatology. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p.1383–99.
6. Salman S, Shehata M, Ibrahim A, Awad M, Sarsik S, et al. Efficacy of retinoids alone or in combination with other remedies in the management of warts: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2):e14793.
7. Yang T-H, Lee T-T, Huang Y-C. Oral isotretinoin for treating mucocutaneous human papillomavirus infections: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Nov-Dec 2019;85(6):569–577.
8. Gelmetti C, Cerri D, Schiuma AA, Menni S. Treatment of extensive warts with etretinate: A clinical trial in 20 children. *Pediatr Dermatol* 1987;4:254–8.
9. Olsen EA, Kelly FF, Vollmer RT, Buddin DA, Weck PK. Comparative study of systemic interferon alfa-n1 and isotretinoin in the treatment of resistant condylomata acuminata. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1023–30.

10. Grayson W, Calonje E. Infectious diseases of the skin. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings S (Eds). McKee's Pathology of the Skin. 5th ed. USA: Elsevier; 2020. p.1108–306.
11. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviridae. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. Fields virology. 6th ed. USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 2299–2354
12. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010 May 25;401(1):70–9.
13. García-Oreja S, Álvaro-Afonso F-J, García-Álvarez Y, García-Morales E, Sanz-Corbalán I, et al. Topical treatment for plantar warts: A systematic review. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14621.
14. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. Virology. 2013 Oct;445(1–2):2–10.
15. Vlahovic TC, Khan MT. The human papillomavirus and its role in plantar warts: A comprehensive review of diagnosis and management. Clin Podiatr Med Surg..53–33:337;2016.
16. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. Proc Natl Acad Sci. 2009;106(48):20458–63.
17. Van Haalen FM, Bruggink SC, Gussekloo J, Assendelft WJJ, Eekhof JAH. Warts in primary schoolchildren: prevalence and relation with environmental factors. Br J Dermatol. 2009;161(1):148–52.
18. de Koning MNC, ter Schegget J, Eekhof JAH, Kamp M, Kleter B, Gussekloo J, et al. Evaluation of a novel broad-spectrum PCR-multiplex genotyping assay for identification of cutaneous wart-associated human papillomavirus types. J Clin Microbiol. 2010;48(5):1706–11.
19. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. J Infect Dis. 1997;176(4):1076–9.

20. Kirnbauer EJA& R. Human papilloma Virus infections. In: LOWELL A. GOLDSMITH, STEPHEN I. KATZ, BARBARA A. GILCHREST, AMY S. PALLER, DAVID J. LEFFELL, WOLFF K, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. United States: McGraw–Hill Companies; 2012. p. 2421–34.
21. von Knebel DM. Papillomaviruses in human disease: Part I. Pathogenesis and epidemiology of human papillomavirus infections. Eur J Med. 1992;1(7):415.
22. Kaur GJ, Brar BK, Kumar S, Brar SK, Singh B. Evaluation of the efficacy and safety of oral isotretinoin versus topical isotretinoin in the treatment of plane warts: a randomized open trial. Int J Dermatol. 2017;56(12):1352–1358.
23. Pasmatzis E, Badavanis G, Kapranos N, Apostolidou A, Monastirli A, et al. Extensive and recalcitrant common warts in an immunocompetent patient: rapid and complete remission after oral isotretinoin monotherapy. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2020 Mar;29(1):35–37.
24. Leto MGP, Santos GF, Jr, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. An Bras Dermatol. 2011;86:306–17
25. de Koning MNC, ter Schegget J, Eekhof JAH, Kamp M, Kleter B, Gussekloo J, et al. Evaluation of a novel broad–spectrum PCR–multiplex genotyping assay for identification of cutaneous wart–associated human papillomavirus types. J Clin Microbiol. 2010;48(5):1706–11.
26. Rübber A, Kalka K, Spelten B, Grußendorf–Conen E–I. Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57–induced common warts. Arch Dermatol Res. 1997;289(6):337–40.
27. Xu X, Yun SJ, Erickson L, Chen L. Diseases Caused by Viruses. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI (Eds). Lever's Histopathology of the Skin. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2015. p.1280–330.
28. Coleman N, Birley HD, Renton AM, Hanna NF, Ryait BK, et al. Immunological events in regressing genital warts. Am J Clin Pathol. 1994 Dec;102(6):768–74.

29. Nofal A, Khedr A, Fathy M. Combined oral isotretinoin and Candida antigen versus either agent alone in the treatment of plane warts. *J Dermatolog Treat.* 2020 Apr 22:1–6.
30. Johnson SM, Roberson PK, Horn TD. Intralesional Injection of Mumps or Candida Skin Test Antigens A Novel Immunotherapy for Warts. *Arch Dermatol.* 2001;137(4):451–455.
31. Kumari P, Yadav D, Vijay A, Jain SK, Kumar M, et al. Falknor's needling method as a potential immunotherapy in palmo–plantar warts. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* Jan–Feb 2019;85(1):129.
32. Monastirli A, Matsouka P, Pasmatz E, Melachrinou M, Georgiou S, et al. Complete remission of recalcitrant viral warts under oral isotretinoin in a patient with low–grade B–cell lymphoma. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(4):358–60.
33. Longhurst B, Bristow I. The treatment of verrucae pedis using Falknor's needling method: A review of 46 cases. *J Clin Med.* 2013;2:13–21.
34. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield–Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014 Oct;171(4):696–712.
35. Thomas KS, Keogh–Brown MR, Chalmers JR, Fordham RJ, Holland RC, et al. Effectiveness and cost–effectiveness of salicylic acid and cryotherapy for cutaneous warts. An economic decision model. *Health Technol Assess.* 2006 Aug;10(25):iii, ix–87.
36. 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 Aug;165(2):233–46.
37. 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.
38. Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5–aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double–blind trial. *Lancet.* 2000 Mar 18;355(9208):963–6.

39. 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(2):233–46.
40. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):696–712.
41. Ahmed I, Agarwal S, Ilchyshyn A, Charles-Holmes S, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):1006–9.
42. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Modern treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. *Br J Dermatol.* 1992;127(3):262–5.
43. Chu S, Michelle L, Ekelem C, Sung C T, Rojek N, et al. Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. *Arch Dermatol Res.* 2021 Aug;313(6):391–430.
44. Bollag W. Prophylaxis of chemically induced benign and malignant epithelial tumors by vitamin A acid (retinoic acid). *Eur J Cancer.* 1972 Dec;8(6):689–93.
45. Reyna-Rodríguez IL, Chavez-Alvarez S, Garza-Rodríguez V, Franco-Marquez R, Gonzalez-Martinez G, et al. Cryotherapy plus low-dose oral isotretinoin vs cryotherapy only for the treatment of anogenital warts: a randomized clinical trial. *Arch Dermatol Res.* 2021 Dec;313(10):815–827.
46. Dave DD, Abdelmaksoud A. Low dose isotretinoin as an adjuvant therapy for treatment of different clinical variants of warts: A case series. *Dermatologic Therapy.* 2019;32(2):e12836.
47. Olguin-García MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. *J Dermatolog Treat.* 2015;2 (6):78–82.

48. Stellmach V, Leask A, Fuchs E. Retinoid-mediated transcriptional regulation of keratin genes in human epidermal and squamous cell carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:45–82.
49. Pasmatzis E, Kapranos N, Monastirli A, Melachrinou M, Georgiou, et al. Large Benign Condyloma Acuminatum: Successful Treatment with Isotretinoin and Interferon Alpha. *Acta Derm Venereol*. 2012 May;92(3):249–50.
50. Yildirim M, Inaloz HS, Baysal V, Baysal V, Candir O. A case of condyloma acuminatum treated successfully with low-dose isotretinoin and interferon. *Int J Clin Pract*. 2004;58:889–891.
51. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Bozi E, Mortakis A. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomised placebo controlled trial. *Sex Transm Infect*. 2004 Jun;80(3):216–8.
52. Al-Hamamy HR, Salman HA, Abdulsattar NA. Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin. *ISRN Dermatol*. 2012;2012.
53. Oren-Shabtai M, Snast I, Lapidot M, Sherman S, Noyman Y, et al. Topical and Systemic Retinoids for the Treatment of Genital Warts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2021;237(3):389–395.
54. Forbat E, Ali F R, Al-Niaimi F. Dermatological indications for the use of isotretinoin beyond acne. *J Dermatolog Treat*. 2018 Nov;29(7):698–705.
55. Khalil NY, Darwish IA, Al-Qahtani AA. Isotretinoin. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2020;45:119–157.
56. Colburn WA, Vane FM, Shorter HJ. Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite following a single oral dose to man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24(5):689–94.
57. Brazzell RK, Colburn WA. Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. A comparative review. *J Am Acad Dermatol*. 1982 Apr;6(4 Pt 2 Suppl):643–51..
58. Ward A, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders. *Drugs*. 1984 Jul;28(1):6–37.

59. Huen AO, Kim EJ. The role of systemic retinoids in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 2015 Oct;33(4):715–29.
60. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond–Roesler B, Geilen CC. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs*. 1997 Mar;53(3):358–88.
61. Boer J, van Gemert MJ. Long–term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jan;40(1):73–6.
62. Vollberg TM Sr, Nervi C, George MD, Fujimoto W, Krust A, et al. Retinoic acid receptors as regulators of human epidermal keratinocyte differentiation. *Mol Endocrinol*. 1992 May;6(5):667–76.
63. Akyol M, Ozçelik S. Non–acne dermatologic indications for systemic isotretinoin. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(3):175–84.
64. Soria A, Canoui–Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients’ outcome assessment. *Dermatology*. 2009;218(2):134–5.
65. Dicken CH, Powell ST, Spear KL. Evaluation of isotretinoin treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 1984 Sep;11(3):500–2.
66. Norris JF, Cunliffe WJ. Failure of treatment of familial widespread hidradenitis suppurativa with isotretinoin. *Clin Exp Dermatol*. 1986 Nov;11(6):579–83.
67. Jorgensen AR, Thomsen SF, Ring HC. Isotretinoin and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jun;44(4):e155–e156.
68. Lamberg L. Acne drug depression warnings highlight need for expert care. *JAMA*. 1998 Apr 8;279(14):1057.
69. Bagatin E, Parada MO, Miot HA, Hassun KM, Michalany N, et al. A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol*. 2010 Feb;49(2):207–14.
70. Kessler JF, Jones SE, Levine N, Lynch PJ, Booth AR, et al. Isotretinoin and cutaneous helper T cell lymphoma (mycosis fungoides). *Arch Dermatol*. 1987 Feb;123(2):201–4.

71. Ornelas J, Sivamani R, Awasthi S. A report of two patients with darier disease and hidradenitis suppurativa. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul;33(4):e265–6.
72. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1068–76.
73. Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol*. 2000 Oct;136(10):1231–6.
74. Wantzin GL, Thomsen K. A new cutaneous side effect of isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Oct;13(4):665.
75. Thomsen K, Hammar H, Molin L, Volden G. Retinoids plus PUVA (RePUVA) and PUVA in mycosis fungoides, plaque stage. A report from the Scandinavian Mycosis Fungoides Group. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(6):536–8.
76. Boyd AS, King LE. Lichenoid drug reaction from isotretinoin therapy. *Cutis*. 2001 Oct;68(4):301–3.
77. Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 26;19(11):6463.
78. Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2229–2240.
79. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, et al. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018 Jan;178(1):76–85.
80. Stellmach V, Leask A, Fuchs E. Retinoid-mediated transcriptional regulation of keratin genes in human epidermal and squamous cell carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991 Jun 1;88(11):4582–6.

81. Mucida D, Park Y, Kim G, Turvskaya O, Scott I, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007 Jul 13;317(5835):256–60.
82. Jason J, Archibald LK, Nwanyanwu OC, Sowell AL, Buchanan I, et al. Vitamin A levels and immunity in humans. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 May;9(3):616–21.
83. Bartsch D, Boye B, Baust C, Hausen HZ, Schwarz E. Retinoic acid-mediated repression of human papillomavirus 18 transcription and different ligand regulation of the retinoic acid receptor beta gene in non-tumorigenic and tumorigenic HeLa hybrid cells. *EMBO J*. 1992 Jun;11(6):2283–91.
84. Faluhelyi Z, Rodler I, Csejtei A, Tying SK, Ember IA, et al. All-trans retinoic acid (ATRA) suppresses transcription of human papillomavirus type 16 (HPV16) in a dose-dependent manner. *Anticancer Res*. Mar–Apr 2004;24(2B):807–9.
85. Reppucci AD, DiLorenzo TP, Abramson AL, Steinberg BM. In vitro modulation of human laryngeal papilloma cell differentiation by retinoic acid. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991 Oct;105(4):528–32.
86. El Sayed F, Dhaybi R, Ammouy A, Chababi M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Efficacy of isotretinoin? *Head Face Med*. 2006 Oct 4;2:32.
87. El-Esawy F, Mustafa AI, El-Shimi O. Serum retinol-binding protein: a novel biomarker for recalcitrant cutaneous warts. *Int J Dermatol*. 2019 Dec;58(12):1435–1438.
88. Busch AM, Galimberti F, Nehls KE, Roengvoraphoj M, David S, et al. All-trans-retinoic acid antagonizes the Hedgehog pathway by inducing patched. *Cancer Biol Ther*. 2014 Apr;15(4):463–72.
89. Herold M, Nielson C, Longo M I. Isotretinoin and candida immunotherapy for recalcitrant warts in solid organ transplant recipients. *Dermatol Ther*. 2019 Mar;32(2):e12803.
90. Tsambaos D, Georgiou S, Monastirli A, Sakkis T, Sagriotis A, Goerz G. Treatment of condylomata acuminata with oral isotretinoin. *J Urol*. 1997;158:1810–2.

91. Nofal A, Fawzy MM. Low-dose oral isotretinoin for the treatment of warts: A controversial issue. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e13673.
92. giieri JS, Shin DB, Wan S, Margolis DJ, Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):72–79.

Abstract:

Introduction: Warts are common and affects all ages. Multiple warts are less likely to regress spontaneously and more difficult to treat, especially with no perfect treatment yet.

Objective: Evaluation of the efficacy of low-dose isotretinoin compared to liquid nitrogen in the treatment of multiple warts.

Research methods: A randomized, unblinded clinical trial involving 40 patients distributed as follows:

Group 1: 20 patients treated with isotretinoin 20 mg every other day for 3 months (cumulative dose = 900 mg)

Group 2: 20 patients treated with liquid nitrogen, one session every two weeks for 3 months (7 sessions).

Results: There was an advantage of isotretinoin after one month of treatment, as two patients in the first group achieved complete clearance of the lesions compared to 0 patients in the second group, and there was a statistically significant difference between the two groups. However, When assessing the incidence of recovery at the end of treatment, there was no statistically significant difference between the two groups Where 8 patients (40%) in the first group achieved a complete recovery compared to 12 patients (60%) in the second group.

Side effects were minimal in both groups and included:

In the first group, dry lips in 100% of patients

In the second group, pain during the session in 50% of patients, and hyperpigmentation in one patient (5%).

Relapse was evaluated three months after stopping treatment and occurred in one patient in the first group, and there was no statistically significant difference between the two groups.

Conclusions: Isotretinoin can be considered effective in treating multiple warts, but it is less effective than nitrogen, so it can be used as a second-line or adjunctive treatment.

Key words: multiple warts, isotretinoin, liquid nitrogen.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology



The Efficacy of Low Dose Isotretinoin Compared to Liquid Nitrogen in the Treatment of Multiple Warts

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the
degree of Master in Dermatology and Venereology

Prepared by: Dr. Ruba Ousama Aljarrah

Supervised by: Dr. Nemat Alssagheer PHD. MD

Teacher Doctor at Faculty of Medicine– Damascus University

2022