الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

المقارنة بين الآزوت السائل و حمض الصفصاف 50% في علاج الثآليل الأخمصية

Cryotherapy versus salisylic acid 50%for the treatment of plantar warts

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الأمراض الجلدية والزهرية

برئاسة
أ.م.د منال محمد

إشراف
أ.م.د نضال حمادي

إعداد الدكتورة:
ديمة جرجس عربش

2014 - 2013

مخطط البحث

الموضوع	الصفحة
المقدمة والهدف من البحث	5
الباب الأول: الدراسة النظرية	6
لمحة تاريخية	7
العامل المسبب	8
أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية	9
طرق كشف الفيروسات الحليمومية الإنسانية	11
الوبائيات	12
الإمراضية	14
التظاهرات السريرية	17
أولاً: الأخماج الجلدية	17
ثانياً: الأخماج خارج جلدية	18
العلاقة بين الحليمومات والخباثة	19
الثآليل الأخمصية	21
التشريح المرضي النسيجي	22
التشخيص والتشخيص التفريقي	23
حمض الصفصاف	24
الآزوت السائل	26
طرق المعالجة الأخرى	32
الوقاية	43

الموضوع	الصفحة
الباب الثاني: الدراسة العملية	44
الطرائق	45
استمارة الموافقة على المشاركة في البحث	46
استمارة مريض ثؤلول أخمصي	48
الدراسة العملية والنتائج	50
الجزء الأول من الدراسة	52
توزع المرضى في مجموعات الدراسة	52
نسب الشفاء في مجموعات الدراسة	55
الجزء الثاني من الدراسة	61
المناقشة	62
المقارنة مع الدراسات العالمية	64
الخلاصة والتوصيات	66
المراجع	67

كلمة شكر

- أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذة الدكتورة منال محمد رئيسة قسم الأمراض الجلدية في جامعة دمشق.
- كما أتقدم بجزيل الشكر للأستاذ نضال حمادي لتفضله بالإشراف على هذا البحث ولتقديمه النصائح والملاحظات التي أغنت البحث وساعدت على إتمامه بأفضل شكل ممكن.
- كما أخص بالشكر جميع أعضاء الهيئة التدريسية في قسم الأمراض الجلدية.
- وأخيراً كل الشكر لزملائي وزميلاتي في مشفى الأمراض الجلدية الذين كان لهم دور في إتمام هذا البحث.

الدكتورة ديمة عربش

الإهداء

- السيد الرئيس بشار حافظ الأسد
- الجيش العربي السوري
- والدي العزيز
- والدتي العزيزة
- إخوتي الاعزاء
- أصدقائي وصديقاتي الأعزاء
- أساتذتي الأفاضل
- الذين ساعدوني بإتمام هذا البحث

المقدمة

Introduction

تعريف:

الثآليل: هي تكاثرات سليمة تصيب الجلد والأغشية المخاطية، تنجم عن الفيروسات الحليمومية الإنسانية (Human papillomavirus) بطيئة النمو.[1]

يحدث الخمج في الطبقة العلوية من الجلد، وغالباً ما تكون منطقة الدخول هي منطقة رض أو منطقة جلد متأذي، يسبب الفيروس نمواً سريعاً في الطبقة العلوية من الجلد مؤدياً إلى تشكل الثؤلول[3] .

قد تبقى تحت سريرية لفترة طويلة من الزمن وغالباً ما تتراجع دون أن تترك أثراً.[3]

للثآليل أشكال سريرة متعددة، تقسم بشكل واسع إلى ثآليل جلدية، وثآليل تناسلية، وثآليل فموية، وثآليل حنجرية[3,1].

وتعد الثآليل الأخمصية أحد الأشكال الشائعة واسعة السراية التي تصيب أخمص وإبهام القدم.

الهدف من البحث:

مقارنة بين فعالية الآزوت السائل وفعالية حمض الصفصاف بتركيز50% في علاج الثآليل الأخمصية

الباب الأول

الدراسة النظرية

Literature Review

1

لمحة تاريخية:[34]

عرفت الثآليل الجلدية منذ القديم لدى الإغريق والرومان القدماء، وقد أتى مصطلح ثؤلول بشكل أساسي من ال Anglo – Saxon لأنها مقاومة على العلاج، وكان يعتقد حتى القرن التاسع عشر ان الثآليل التناسلية هي شكل من الإفرنجي أو السيلان البني.

في العصر الروماني الهلنستي أطلق على الثآليل التناسلية مصطلح (ficus) ومصطلح (thumus)

أطلق المصطلح اليوناني (myrmecia) وهذا يعني تلة النملة anthill على الثؤلول الأخمصي العميق.

في عام 1891 سجل Joseph Payne الطبيعة المعدية للثآليل الشائعة عندما وصف تطور ثؤلول تحت ظفر الابهام بعد اسبوع من معالجة طفل 11 سنة.

اقترح السبب الفيروسي للثآليل عام 1907 عندما لاحظ Ciuffo أن التطعيم برشاحة من الثآليل خالية من الجراثيم والخلايا، أدى الى تشكل ظهارومات مكان التشريب.

عزل Strausse عام 1949 جزيئات شبيهة بالفيروس من آفات جلدية حليمومية.

وكان Bunting أول من شاهد الفيروسات الحليمومية الإنسانية بالمجهر الالكتروني ضمن نوى الخلايا المخموجة في الطبقة الحبيبية للبشرة.

كشف Southern EM عام1957 طريقة التهجين الDNA بالتشريب:

Southern bolt hybridization

حديثاً تم التعرف على أكثر من 80 نمطاً مختلفاً من الHPV وذلك بسبب التطور في تقنيات كثيرة ومنها تقنية تفاعل سلسلة البوليميراز PCR.

العامل المسبب:

تنتمي الفيروسات الحليمومية الانسانية إلى عائلة كبيرة تسمى papovaviridae [16] . والفيروسات الحليمومية الانسانية (HPVs) هي أحد أجناس الفيروسات الحليمومية، وتخمج الانسان فقط، تحتوي على DNA ثنائي الطاق، دائري، مفرط التحلزن، محاط بمحفظة بروتينية خارجية عشرينية الوجوه، ذات وزن جزيئي 35- 58 ألف دالتون، تتألف من 72 قسيمة محفظية (caposmeres)[15,3].

يقيس قطر الجسيم الفيروسي (virion) 55 نانومتر ، يحيط ب DNA الفيروس، ويبلغ الوزن الجزيئي له (5 x 610) دالتون [1] .

لا تملك الفيروسات الحليمومية غلافاً من الليبوبروتين، وهذا يزيد من ثبات الفيروس، ومقاومته للتبريد والتجفيف والمواد الكيماوية كالإيثانول، على الرغم من تعرض الأجسام الفيروسية للفورمالين والمنظفات الخفيفة أو الحرارة العالية قد يقلل من قدرتها الخمجية [3] .

يتألف DNA الفيروسات الحليمومية من حوالي 8000 زوجاً نيكلوتيدياً قاعدياً [3] .

تشفر مورثة الفيروسات الحليمومية 8- 9 بروتينات، قسمت وظيفياً الى مجموعتين :

باكرة (E) ومتأخرة (L) [3, 1] .

يتم تشفير بروتينات E أولاً ، ومعظمها يشارك في تضاعف ال DNA الفيروس وتنظيم عملية النسخ و التحويل وهي لا تتدخل ضمن الجزء الفيروسي الخامج [3, 1] .

كما أن مورثات بروتينات E لاتشفر بوليميراز أو تيميدين كيناز ال DNA ولذلك فإن الفيروسات الحليمومية لا تتثبط بالاسيكلوفير .

يتم تشفير بروتينات L في مرحلة تالية، وهي بروتينات بنيوية تشكل المحفظة الخارجية.

ويؤلف البروتينان L2 , L1 مركباً بروتينياً شديد المقاومة حتى للبروتيازات [3, 1] .

يوجد منطقة من مورثات الفيروسات الحليمومية لا تشفر أي نوع من البروتينات تسمى المنطقة المنظمة، تملك هذه المنطقة محرضات بداية الاستنساخ الفيروسي.

حالياً أصبح زرع (HPVs) ممكناً في مزارع خلايا بشروية طبيعية ، ولكن الكميات الناتجة عن الزرع قليلة، ويبقى اجراء الزرع بالزجاج اجراء غير سهل وغير روتيني في المخابر [15,2] .

أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية:

لقد تم تمييز أكثر من 80 نمط من (HPVs) بشكل كامل أو جزئي، ومع ذلك فإن العدد الحقيقي قد يتراوح بين 100 إلى 150 نمطاً [3].

ويتم تحديد نمط جديد لل (HPVs) إذا كان تماثل تتابع النيكلوتيدات لمورثات L1 أقل من 90% من اي نمط معروف [4].

تملك كل أنماط الفيروسات الحليمومية ولعاً بالخلايا البشروية المطبقة الشائكة للبشرة ويتم تمييزها عن بعضها بميلها لإصابة مواقع معينة [3].

وتصنف على هذا الاساس إلى ثلاث مجموعات [3]:

- أنماط جلدية (غير تناسلية): مثل النمط 1 ,2 , 4
- أنماط جلدية مخاطية: مثل النمط 6 , 11 , 16 , 18
- أنماط عادة تعزل في ثدن البشرة الثؤلولي مثل النمط 5, 8.

تبين أن الأنماط التي ترتبط مع بعضها بشدة بتتالي النيكلوتيدات في ال DNA تميل الى تحريض آفات متشابهة ، مثلاً النمطان 3 ، 10 مرتبطان مع بعضهما بشدة ويحرضان لتشكيل آفات مسطحة ، والنمطان 6, 11 يحرضان تشكيل ثآليل مخاطية تناسلية ، والنمطان 5, 8 يحرضان تشكيل الآفات في ثدن البشرة الثؤلولي [3] .

هناك تمييز آخر هام لل HPVs، حيث توجد أنماط تعرف بالأنماط عالية الخطورة، تبدي قدرة مسرطنة مثل النمطين 5 و8 في ثدن البشرة الثؤلولي، وأنماط منخفضة الخطورة مثل النمطين 6 و11 وتشاهد في أدواء عنق الرحم السليمة كاللقمومات والثآليل التناسلية ولكنها لا تشاهد في خباثات عنق الرحم (حيث تشاهد الأنماط 16,18) [3] .

الترافقات السريرية لأنماط الفيروسات الحليومية الإنسانية : [3]

تظهر في الجدول (1)

نمط الحمة	الآفات السريرية الأكثر شيوعاً	الآفات السريرية الأقل شيوعاً	القدرة المسرطنة الكاملة
1	ثآليل راحية/أخمصية عميقة	ثآليل شائعة	
2، 4، 27، 29	ثآليل شائعة	راحية، إخمصية، موزاييكية، فموية، تناسلية.	
3، 10، 28، 49	ثآليل مسطحة	ثآليل مسطحة في ثدن البشرة الثؤلولي	
7	ثاليل "اللحامين"		
13، 32	فرط تنسج بثروي فموي موضع (داء هيك)		
5، 8، 12، 14	ثدن بشرة ثؤلولي، ثآليل عند مثبطي المناعة	جلد طبيعي	أنماط 5، 8، 9 عزلت من SCC (السرطانة شائكة الخلايا)
15، 17، 19، 26، 36، 47، 50	ثدن بشرة ثؤلولي، ثآليل عند مثبطي المناعة		
6، 11	ثآليل تناسلية، لقمومات عنق الرحم	حطاط بوفناني، ثآليل شائعة، الداء الحليومي التنفسي	ورم بوشكه لوفنتشتاين، ونادراً أورام القضيب والفرج وعنق الرحم وأورام بولية تناسلية أخرى (منخفضة ا لخطورة)
16، 18، 31، 33-35	لقمومات عنق الرحم، ثآليل تناسلية، حطاط بوفناني	ثآليل شائعة	سرطانات، ونادراً SCC جلدية (عالية الخطورة)

جدول رقم (1)

طرق كشف الفيروسات الحليمومية الانسانية: [3,17].

تقسم وسائل الكشف الى قسمين:

أولا: طرق تكشف وجود ال HPVs غالباً دون القدرة على تحديد النمط ولا تفيد في تحديد الانذار أيضا ، وتتضمن:

1- الفحص النسيجي المباشر للطاخة وملاحظة التبدلات النسيجية وأهمها وجود الخلايا المتفجية او ما تدعى الخلايا المقعرة (koilocytotic).
2- الفحص بالمجهر الالكتروني.
3- الفحص بالمجهر الالكتروني المناعي.
4- الفحص المناعي الشعاعي.
5- اختبار تثبيت المتممة.
6- الترسيب المناعي والرحلان المناعي الكهربائي.
7- التقنية الكيميائية النسيجية المناعية (التالق المناعي – البروكسيداز المناعي).
8- المقايسة المناعية المشعة.
9- التراص الدموي.

ثانياً: طرق تكشف DNA الفيروس:

وهي طرق حساسة جداً، تستطيع كشف الفيروس حتى في مراحله الكامنة وتتضمن:

1- Southern blot hybridization: ذات حساسية ونوعية عالية ، تحسب كمية ال DNA الفيروس دون ان تكشف الانماط الاخرى غير المعروفة من ال DNA .
2- Dot blot hybridization and reverse blot hybridization: ولها نفس الحساسية.
3- In situ hybridization: ذات حساسية أقل ، لكنها تسمح بتحديد الخلايا الحاوية على DNA الفيروس .
4- Non-radioactive hybrid capture: الطريقة الاكثر امكانية وسهولة لكشف HPVsالتناسلية في الآفات المخاطية.
5- تفاعل سلسلة البوليميراز (polymerase chain reaction) PCR :
وهي الطريقة الأوسع انتشاراً والأكثر حساسية. تقوم بتضخيم منطقة محددة من ال DNA للفيروس مما يسمح بتحديد طيف واسع من ال HPVs، وهي لا تتطلب نسيجاً طازجاً وطبقت على قوالب نسج حاوية بارافين عمرها عدة عقود، ويمكن كشف منتجات هذه الطريقة بواسطة المقايسة المناعية الامتزازية الرابطة للأنزيم ELISA .

حالياً، الطريقة الحديثة والفعالة هي مشاركة تفاعل سلسلة البوليميراز مع التهجين في الموضع in situ hybridization، كما يمكن اتباع تفاعل سلسلة البوليميراز بتقنية تهجين اللطاخة ذو الطور العكوس reverse blot hybridization.

الوبائيات:

الوقوع والانتشار:

تقدر نسبة وقوع الثآليل الجلدية اللاتناسلية والتي تحدث بأغلب الحالات عند الأطفال والبالغين اليفعان ب 10%، ويزداد معدل الوقوع خلال سنوات المدرسة لتبلغ الذروة بأعمار 12- 16 سنة (متضمنة بشكل خاص الثآليل الأخمصية[6, 5] .

ازداد معدل مراجعات المرضى المصابين بالثآليل الشائعة والاخمصية كثيراً في العقود الأربعة الأخيرة في البلدان ذات الخدمات الطبية الجيدة، وليس هناك معلومات لإثبات ان كان ذلك يعكس زيادة حقيقية بالوقوع أو زيادة بطلب المعالجة. وبالمقابل سجل زيادة ثابتة بمقدار 7- 8 أضعاف في معدل وقوع الثآليل التناسلية، وعزي ذلك الى زيادة الحرية الجنسية[8, 7]

فترة الحضانة:

تتراوح فترة الحضانة بين عدة اسابيع الى أكثر من سنة، وذلك بالنسبة للثآليل الشائعة والأخمصية. وفي دراسة على مرضى ثآليل تناسلية منتقلة بالجنس تراوحت فترة الحضانة بين 3 أسابيع الى 8 أشهر (وسطيا 2,8 شهر)[9]

بعد الإدخال التجريبي للفيروس عادة ما يتظاهر الثؤلول سريرياً بعد 2-9 أشهر، وهي فترة طويلة نسبياً للخمج تحت السريري، وهذا الطور غير الظاهري يمثل مصدراً كامناً للخمج الفيروسي [10].

ويعتقد أن الخمج بال HPVs المكتسب حول الولادة قد لا يتظاهر سريرياً كثآليل تناسلية حتى عمر السنتين [12].

السراية:

ليس هناك معلومات موثقة على سراية ال HPVs في الثآليل الشائعة والأخمصية ولكنها أقل سراية منها في التناسلية، وتكون السراية أعلى ما يمكن في الثآليل التناسلية في مراحل المرض المبكرة، ويجب افتراض أن أي تماس جنسي لمريض مصاب بالثآليل التناسلية من المحتمل ان يكون معدياً[3] .

تكون سراية ال HPVs في الثآليل التناسلية عند الأمهات فيما يتعلق بإحداثها لحليمومات حنجرية عند الطفل منخفضة [13] .

يعتمد حدوث الإصابة بالHPVs على عدة عوامل تتضمن مكان الثآليل وكمية الفيروسات الموجودة، درجة وطبيعة التماس، الحالة المناعية العامة والخاصة للشخص المعرض[3] .

طرق الانتقال:

تنتقل الثآليل بالتماس المباشر واللا مباشر. ويؤهب وجود عيب بوظيفة الحاجز البشروي إلى اندخال الفيروس بشدة سواء بالرض أو التعطن أو كليهما وغالباً ما يكون وجود هذا العيب ضرورياً لحدوث الإصابة على الأقل بالجلد كامل التقرن[9] .

يشيع اكتساب الثآليل الأخمصية في حمامات السباحة، ويشيع اكتساب الثآليل الشائعة حول الأظافر وعلى الشفتين والجلد المحيط عند الذين يقضمون أظافرهم والجلد المحيط بها، وعند الأطفال الذين يمصون أصابعهم.[3]

هناك معدل وقوع عالي للثآليل باليدين عند المتعاملين باللحوم بسبب حدوث أذيات نتيجة التعرض المطول للرطوبة[3] .

الثآليل التناسلية معدية بشدة، سواء بالتماس الصميمي أو التماس غير المباشر عن طريق المفرزات والحاجات الحاوية على الفيروسات، بالإضافة لحدوث انتقال عرضي لا تناسلي[11] .

ويرجع السبب عند الأطفال غالباً إلى الاضطهاد الجنسي، وبحالات قليلة الى الانتقال اللاجنسي [3].

يفترض أن 70% من أخماج ال HPVs التناسلية قد تكون تحت سريرية تكشف بالفحص السريري والنسيجي الخلوي الكامل.

هناك طرق انتقال علاجية المنشأ مثلاً عن طريق التخثير الكهربائي، أو عن طريق الدخان الناتج عن أبخرة ليزر co2 عند استعماله في معالجة الثآليل، أو عن طريق غمس ماسحات قطنية لعدة مرضى بنفس وعاء الآزوت السائل، أو عن طريق منظار مهبلي معقم بكلور الهيكسيدين فقط في حال الثآليل التناسلية[14] .

عندما يصاب الشخص يحتمل أن تتشكل ثآليل جديدة في اماكن الإدخال على مدى عدة اسابيع إلى عدة أشهر وقد تكون كل آفة جديدة إما ناتجة عن التعرض البدئي أو عن الانتشار الفيروسي من ثآليل أخرى، وليس هناك دليل قاطع على الانتقال بالطريق الدموي.

الإمراضية: [3,1]

يكتسب الخمج بال HPVs كما ذكر عن طريق اندخال الفيروس ضمن البشرة الحية عبر وجود عيب ضمن الظهارة وهناك دليل حديث يقترح ان المستقبل الخلوي لل HPVs يمكن ان يكون انتغرين نمط B4،A6 وهو جزيء التصاق خلوي يتواجد على سطح الخلايا البشروية القاعدية.

ويعتقد ان نسخة وحيدة او عدة نسخ قليلة من المجين الفيروسي تبقى خارج منطقة الصبغيات كبلاسميد ضمن الخلايا البشروية القاعدية المخموجة. وعندما تنقسم هذه الخلايا يتضاعف المجين الفيروسي وينتقل ضمن الخلايا المنقسمة المهاجرة للأعلى أثناء عملية التمايز البشروي.

يوجد العديد من الأدلة على وجود DNA ال HPVs في جلد او مخاطيات سليمة سريرياً، وغير معروف غن كان ذلك يمثل حالات تحت سريرية ام فترة كمون حقيقة ويبقى السؤال هوعن احتمال بقاء ال DNA ضمن الظهارة بعد العلاج الناجح للأشخاص الأسوياء مناعيا.

يبقى تعبير النسخ الفيروسي منخفضاً حتى الوصول الى الطبقة المالبيكية العليا مباشرة تحت الطبقة الحبيبية، وهنا يبدأ تضاعف DNA الفيروسي وينتج مئات النسخ منه في كل خلية.

تتركب بروتينات القفيصة الفيروسية (L1, L2) وتتجمع ضمن الاجسام الفيروسية في نوى الخلايا على هذا المستوى، كما يندخل DNA الفيروس حديث التركيب ضمن الاجسام الفيروسية ضمن نوى الخلايا المتمايزة

تحرض البروتينات الفيروسية المنتجة (E1,E2) حدوث انخماص بالشبكة السيتوبلاسمية القرنية الليفية مما يسهل تحرر الأجسام الفيروسية من شبكة الهيكل الخلوي، وبالتالي تندخل لمكان آخر أو تتوسف إلى المحيط.

تختلف كثافة الجزيئات الفيروسية في ثؤلول معين حسب نمط الثؤلول السريري ونمط الفيروس وزمن الإصابة، حيث تميل الآفات الأحدث لأن تحوي أجسام فيروسية أكثر من الآفات الأقدم.

والثآليل الأخمصية الحاوية على HPV-1 تحوي عدداً كبيراً من الاجسام الفيروسية، في حين ان الثآليل التناسلية تحوي كمية اقل والثآليل الشائعة تحوي كمية معتدلة.

كما تختلف الآفات عن بعضها أيضاً بكمية DNA الفيروسي وينتج مئات النسخ منه كل خلية.

كما تختلف الآفات عن بعضها تبعا لحالة التمايز السريري للخلية البشروية المخموجة، يعتقد أن تضاعف ونسخ ال DNAالفيروسي، وإنتاج البروتينات المتأخرة ومستضدات الاجسام الفيروسية يتبع حالة تمايز الخلية البشروية المخموجة، حيث ان الأجسام الفيروسية لا تكتشف في المستويات السفلى للبشرة في الثآليل. ويعود النجاح الحديث في

زرع الفيروسات الحليمومية الانسانية بكميات قليلة إلى القدرة على تهيئة الوسط الملائم واللازم للتكاثر الفيزيولوجي.
والدليل الآخر على آن انتاج الاجسام الفيروسية يتبع حالة التمايز الخلوي هو انخفاض إنتاج الأجسام الفيروسية حالما تبدأ الحليمومات بالتطور نحو خلل التنسج، وغالباً ما تختفي بروتينات المحفظة نهائياً بالخباثات الصريحة رغم وجود DNA الفيروسي.
أجريت انظمة تجريبية على زرع الخلايا بالزجاج لدراسة تأثير الفيروسات الحليمومية على دورة الخلايا وقد أظهرت هذه التجارب أن الفيروسات الحليمومية تستطيع ان تغير من دورة التكاثر الخلوي وقد تفقد الخلايا التثبيط الخلوي وتتابع الانقسام وتبدي زيادة تركيب ال DNA وتزيد معدل الانقسام وتفقد الاعتماد على عامل النمو او تصبح لا مواتية، وأظهرت ثلاث مورثات فيروسية امتلاكها لبعض هذه الخصائص E5, E7,E6.
ولوحظ في الأنماط عالية الخطورة مثل النمطين 18 ,16 وجود ارتباط وثيق بين قدرتها على تحريض تناسخ خلوي وتحريض نموذج من التمايز العشوائي مشابه للسرطانة شائكة الخلايا داخل الزجاج، وبين ترافقها مع الخباثة، وذلك مقارنة مع الانماط منخفضة الخطورة مثل الانماط: 6 ,11.
إحدى الآليات التي تفسر القدرة المسرطنة للأنماط عالية الخطورة تعتمد على تشفير المورثات الباكرة، حيث أن بروتين الفيروس E6 يثبط البروتين المثبط للأورام P53, والبروتين E7 يثبط البروتين الكابح للورم الجذعي الشبكي
(retinoblastoma susceptibility pRb protein) الذي يعمل كمثبط للتكاثر الخلوي عبر منعه الخلايا الاستمرار بالانقسام.
وهناك دراسات عديدة تظهر أن E7,E6 يجب أن تملك اهدافاً متعددة ضمن الخلية.
ترمز مورثات E5 الفيروسية بروتينات يعتقد أنها تفعل مستقبلات عوامل نمو، ففي الفيروسات الحليمومية البقرية، والتي تحرض تشكل حليمومات ليفية وجد أن E5 تفعل بشكل خاص عامل النمو المشتق من الصفيحات .
يحتمل أن E5 في HPV نمط 16 تحرض مستقبل عامل النمو البشروي.
يبقى دور المناعة والاستعداد الوراثي للإصابة بالفيروسات الحليمومية غير مفهوم تماماً.
ويدل الانخفاض في تواتر الاصابة بالثآليل مع التقدم بالعمر أن المقاومة للخمج تتطور مع الوقت وأغلب هذه المقاومة قد يكون مناعياً.
في حيوانات التجربة، وجد ان المقاومة ترتبط مع وجود اضداد معدلة مضادة للقفيصة.
ويمكن نقل الوقاية بشكل منفعل بنقل المصل أو بنقل IgG من الحيوانات المقاومة للخمج.
ويمكن الكشف عن الاضداد المصلية للقفيصات الفيروسية عند بعض المرضى المصابين بالثآليل، او لديهم قصة سابقة للإصابة بها. وقد تساعد هذه الاضداد وعوامل مضيفة أخرى في الحد من انتشار الثآليل الى أماكن جديدة عند مرضى مصابين بالثآليل.

وقد يكون للمناعة الخلطية دور مسؤول عن مقاومة الخمج، ولكن أهميتها في تعديل مسير المرض أو منع النكس لم تحدد بعد.
أغلب الادلة تقترح ان المناعة الخلوية تلعب دوراً واضحاً في تراجع الثآليل، فالأشخاص المصابين باضطراب بالمناعة الخلوية CMI معرضون بشكل خاص للإصابة بالفيروسات الحليمومية كما وأن هؤلاء المصابين يعندون كثيراً على المعالجة كالمرضى المصابين بمرض عوز المناعة المكتسب.
أما بالحيوانات (الابقار) لم يغير تحريض مستويات عالية من الاضداد المعدلة من الحليمومات الفموية الموجودة أصلا والمحرضة بنفس الفيروس.
التبدلات النسيجية في الثآليل المتراجعة تتوافق مع تبدلات متواسطة بالخلايا،
وأبدت دراسة على ثآليل مسطحة شافية وجود رشاحة التهابية لمفية من خلايا تائية مساعدة ومثبطة، وخلايا لانغرهانس وبالعات ونخر خلوي بشكل سواتل.
ولوحظ في دراسة على ثآليل تناسلية شافية وجود رشاحة لمفية يسيطر عليها CD+8 .
لم يفهم تماماً بعد سبب العجز الواضح في الجهاز المناعي عند أشخاص أصحاء سليمين مناعياً مصابين بثآليل في أن يشفوا من الثآليل لعدة أشهر أو سنوات، ولكن يقترح وجود استجابة مناعية كامنة مكبوتة (مكبوحة)، اذ لوحظ ان خلايا لانغرهانس يقل عددها وكذلك يقل تعبير جزيء الالتصاق الخلوي الداخلي ICAM-1، وذلك بالبشرة المتكاثرة.
ولوحظ ايضا في الثآليل غير المتراجعة ندرة الخلايا اللمفية التائية ضمن المكون البشروي للثؤلول رغم وجودها في المكون الادمي.
وذكر حديثاً ترافق ثآليل معندة عند أطفال مع قلة لمفاويات CD+8.

التظاهرات السريرية:[3,1,17]

تصنف الثآليل اعتماداً على موقعها السريري أو شكلها، او من الممكن حسب الحالة المناعية للشخص المضيف، ويمكن أن تقسم الى أخماج جلدية و أخماج خارج جلدية (مخاطية)[1].

أولاً: الأخماج الجلدية:

1- **الثآليل الشائعة:** حطاطات مفرطة التقرن او عقيدات قاسية، وسفية شائكة، يمكن أن تتوضع على اي سطح جلدي، وتحدث غالباً على شكل حطاطات مفردة او مجتمعة على اليدين او الاصابع.
2- **الثآليل المسطحة:** هي حطاطات مرتفعة قليلاً مسطحة بلون الجلد، تقيس 2-4 ملم، قليلة الوسوف، أكثر ما تتوضع على الوجه واليدين عند الاطفال وعلى الساقين عند النساء.
3- **الثآليل الخيطية:** أكثر ما تظهر عند الذكور على الوجه والعنق، عادة بشكل مجموعات، وقد تصيب الفروة عند كلا الجنسين.
4- **الثآليل الراحية والأخمصية:** وهي حطاطات مفرطة التقرن، سميكة، تظهر على الراحتين وعلى اخمص القدمين وتكون مؤلمة بالضغط او قد تظهر على الاجزاء الجانبية من اليدين او القدمين، قد تكون على شكل تلة النمل إذ تمتلك جوانب منحدرة مع انخفاض مركزي[1].

تنتج الثآليل الموزاييكية من اتحاد الثآليل الأخمصية في حطاطات ولويحات كبيرة، تكون هذه الثآليل عادة معندة على العلاج في الاشخاص مضعفي المناعة [1]، ويظهر لدى بعض الاشخاص الاسوياء مناعياً ثآليل طافحة معندة على العلاج بالراحتين والأخمصين.

5- **ثآليل الجزارين:** حطاطات جلدية متعددة غالباً على ظهر اليدين، وعلى الراحتين، وعلى الاصابع وذلك لدى المتعاملين باللحوم والمتعرضين للرطوبة العالية لفترات من الزمن، سببها النمط 7 لل HPV وليس بنمط فيروس حليمومي حيواني[1] .
6- **ثدن البشرة الثؤلولي:** يمثل هذا الاضطراب استعداداً نوعياً للإصابة الجلدية بالHPVs وتكون 50%من حالاته ذات نمط وراثي جسدي مقهور وذكر حالات وراثة مرتبطة بالجنس.

تتظاهر الثآليل بالطفولة غالباً، وتكون منتشرة عادة وناكسة ومعندة على العلاج، وتأخذ شكل ثآليل مسطحة، او تكون مشابهة لآفات النخالية الوردية أو النخالية المبرقشة، وتحوي نمطين من الآفات: النمط الاول يحوي انماط ال HPVs نفسها الموجودة في الثآليل المسطحة عند الاشخاص العاديين مثل النمطين 3, 10 ويحوي النمط الثاني من الآفات أنماطاً متعددة من الHPVs ، وأي نمط من الآفات في هذا الاضطراب قد يكون ذا خطورة عالية للاستحالة الخبيثة، ولكن الخطورة أعظم ما تكون بالآفات المخموجة بالنمطين 5, 8 .

ثانياً: الأخماج المخاطية:[1]

1-**الثآليل التناسلية:** (اللقمومات المؤنفة، الثآليل الشرجية التناسلية): حطاطات أو عقيدات بشروية أو أدمية تتوضع على العجان والاعضاء التناسلية والطيات الاربية وعلى الشرج، يختلف حجمها، وقد تشكل كتلا كبيرة بارزة (تشبه القرنبيط)، خاصة بوجود الوسط الرطب للعجان، وقد تظهر على شكل ثآليل لاطئة متفرقة بقطر 1-3 ملم على جسم القضيب، او تظهر بشكل آفات مشابهة للثآليل الشائعة في هذه المنطقة، لكن هذا غير شائع، قد تنتشر للداخل فتصيب المهبل والاحليل والظهارة حول المستقيم.

2- **الحطاط البوفناني:** وحدة سريرية نسجية عزلت فيها الفيروسات الحليمومية الإنسانية، غالباً HPV16، حطاطات متعددة غالباً، تقيس 2-3ملم على الأعضاء التناسلية الخارجية للذكور والإناث.

تبدي نسيجياً لانموذجية خلوية تشبه داء بوفن أو السرطانة شائكة الخلايا ضمن الموقع قد يمثل طليعة لسرطان قضيب أو فرج لذلك تجب معالجته.

وكما في الثآليل التناسلية يصعب تحري الاجسام الفيروسية في هذه الآفات.

3- **الثآليل الفموية**: حطاطات صغيرة، طرية، وردية اللون أو بيضاء قد تتواجد على الغشاء المخاطي للشدقين او اللثة او الشفتين أو اللسان أو الحنك القاسي، وهي على شكلين:

<u>فرط التنسج الفموي البؤري (داء هيك):</u> focal epithelial hyperplasia هو عبارة عن الآفات المخاطية للبلعوم الفموي، وقد يكون هناك استعداد وراثي للإصابة به[23].

<u>الداء الحليمومي الفموي المزخرف:</u> oral florid papillomatosis وهو ناتج عن الاتصال الجنسي الفموي التناسلي، وقد يكون علامة باكرة للإصابة بعوز المناعة المكتسب (الايدز). قد تتواجد الثآليل بالإحليل أيضاً، وغالباً بالصماخ وقد تنتشر للمثانة[23].

4- **الداء الحليمومي التنفسي (الحنجري):** ثآليل سليمة متعددة، غير غازية، قد تنتشر لظهارة البلعوم الفموي والقصبات والرئة، غالباً ما يصيب الولدان. النكس شائع رغم حدوث تراجع عفوي،[18,19] ويعتقد أن هذا الداء ناتج عن اكتساب الولدان للفيروسات من الامهات المصابات بحليمات او لقمومات مؤنفة داخل عنق الرحم أثناء الولادة الطبيعية، ويبقى توجب اجراء العملية القيصرية عند هؤلاء الامهات أمراً مختلف عليه[20,21,22].

5- **ثآليل عنق الرحم (اللقمومات اللانموذجية):** عادة ما تكون مسطحة او قليلة الارتفاع، ويتطلب إظهارها تنظير مهبلي وتطبيق حمض الخل الذي يجعلها تبدو كبقع بيضاء. نسيجياً قد تقلد خلل التنسج او السرطانة ضمن الموقع.

6- **توجد آفات مخاطية اخرى كالحليومات الملتحمية:** وعزل في عدة حالات منها الأنماط التناسلية من ال HPVs مما يقترح خمجاً داخل الرحم[24,25].
7-**الحليومات الانفية المقلوبة**: كشف نمط 11 ونمط 57 ضمن حليموم مقلوب بالجيب الفكي العلوي.[26,27] .

العلاقة بين الحمات الحليمومية والخباثة:[1]

أول ما لوحظت العلاقة بين الخمج بأنماط مختلفة من ال HPVs والخباثة عند مرضى ثدن البشرة الثؤلولي، حيث تتطور لديهم سرطانه شائكة الخلايا بالثآليل الموجودة في المناطق المعرضة للشمس، وخاصة الحاوية على النمطين 5, 8.

قد تحدث استحالة الثآليل بالداء الحليمومي التنفسي إلى سرطانة شائكة الخلايا بعد التشعيع بالأشعة السينية.
دراسة حديثة تؤكدان نسبة عالية من سرطانات عنق الرحم والسرطانات التناسلية سببها الأنماط عالية الخطورة من الHPVs.
المرضى المصابين بعوزمن المناعة الخلوية كمرضى زرع الكلية ومرضى الايدز ذو خطورة أعلى لبقاء الخمج بال HPVs لديهم وتطوره إلى خلل تنسج شديد, وبالتالي سرطان.
يعتقد ان النماط المسببة لسرطانات من الHPVs تحتاج لعوامل مساعدة اخرى لاستمرار الخمج وتحول الخلية إلى النمط الخبيث، مثل التدخين، العوامل الوراثية، اضطراب المناعة، تناول مانعات الحمل الفموية، الادمان على الكحول.

هناك بعض الأدلة على أن الHPV يمكن ان تتواجد في قسم من الأورام الجلدية اللاملانية، حتى بدون عوز مناعي واضح، لكن هذا يتطلب دراسات كثيرة لتحديد العلاقة الصحيحة بين ال HPV والاورام الجلدية.
في دراسة حديثة لدى مريض سوي مناعياً مصاب بالصداف ولديه قصة تعرض شديد للأشعة مع SCC متعددة على الأماكن المعرضة للشمس عزل 5 آفات من scc من أصل 9 وذلك من الأنماط 12 و17 وكذلك النمط 62 في خزعة من عنق الرحم، مما يدعم الترافق بين الصداف والخمج بالHPV والتعرض للأشعة في الاصابة ب SCC.

ذكرت بعض الترافقات بين الثآليل وآفات سرطانية وقبل سرطانية:
طلوان فموي مع سرطانة وأورام جلدية حول الظفر وخلل تنسج بالقرنية والملتحمة مع تنشؤ وذلك مع النمط 16.
سرطانة جيوب أنفية ومري وحنجرة مع أنماط11 و16.
سرطانة رئة مع داء حليمومي حنجري.
ذكر ترافق سرطانه ثؤلولية على القدم عند مرضى وهي خباثة مجهولة المنشأ مع HPV نمط 16 بالإضافة لكشف تبدلات في المورثاتC-ras, RB, p53 .
سرطانة قاعدية الخلايا عند مثبطي المناعة مع النمط 2.
شوكوم قرني مع النمطين 25,16
سرطانة قاعدية لعنق الرحم مع النمط 18 أكثر من النمط 16.

****

الثآليل الأخمصية [3,1,17]

Plantar warts

وسنفصل قليلاً في الثآليل الأخمصية لأنها موضوع دراستنا.

تعتبر الثآليل الأخمصية سارية بشكل خاص ويمكن أن تتم العدوى في الأماكن العامة التي يسير فيها الناس حفاة كالمسابح والمشالح والحمامات العامة.

تعد الثآليل الأخمصية شكلاً من الأورام الحليمومية الإنسانية يسببه النمط الأول من الفيروسات الحليمومية الإنسانية وقد تسببه بشكل أقل الانماط:2, 4, 57,27 [29].

وهي شكل من أشكال الثآليل الشائعة التي تصيب أخمص القدم وغالباً ما يكون لون الآفة بلون الجلد مع نقط سوداء على السطح، هذه النقاط السوداء ناجمة عن نزوف نمشية أو تخثر ضمن الاوعية الدموية الموجودة في ذرى الحليمات الأدمية، تنتقل هذه النزوف الى البشرة مؤدية إلى انتقال الكريات الحمر إلى الطبقة المتقرنة وهذه النزوف يسببها النمط الأول من الفيروس الحليمومي الإنساني غالباً [28]. الألم عرض شائع في الثآليل الأخمصية لكنه يختلف كثيراً بين الأفراد فقد يكون شديد ومحدد للقدرة وقد يكون غائب، وقد تكشف العديد من الثآليل أثناء الفحص الروتيني فقط.

وتتظاهر سريرياً بعدة أشكال:

قد يكون ثؤلول أخمصي وحيد يحيط به فرط تقرن ويشبه الثفن.

قد تأخذ اشكال مزيقة (موزاييكية) وهي عبارة عن ثآليل أخمصية متقاربة ومتجمعة على شكل لويحة، تتواجد بشكل خاص على الوجه الأخمصي للباخس، أكثر ما يسببها النمط 2 من ال HPV [30].

تضغط هذه الثآليل إلى داخل الجلد بسبب ثقل الجسم الواقع على هذه الأماكن وتمنعها أن تكون ناتئة إلى الخارج، تنتشر الثآليل المزيقة بسرعة، قد تكون مؤلمة ولكنها غالباً غير مؤلمة.

وقد يكون ثؤلول نابت ويكون هذا الشكل مؤلم يحيط به منطقة فرط تقرن.

قد تكون ثآليل عملاقة تظهر عادة في أخمص القدم عند العقب وهي كبيرة الحجم وتمتد نحو العمق، وتفرق عن السرطان شائك الخلايا والظهاروم الإسفيني.

التشريح المرضي النسيجي: [1,3]

إن المظهر النسيجي المميز للثآليل هو تفجي الخلايا ضمن طبقة الخلايا الظهارية، هذه الفجوات التي تنشأ ضمن الخلايا تعزل النوى عن الغشاء السيتوبلاسمي، تدعى هذه الخلايا بالخلايا المقعرة (koilocytotic) وهي ذات نوى محاطة بهالة قليلة التلون غالباً لا تحوي حبيبات الكيراتوهيالين، وهي مفيدة في تمييز الثآليل عن الانماط الأخرى من الاورام الحليمومية[1] ، قد تحوي الخلايا المخموجة حبيبات صغيرة حمضة وتجمعات كثيفة أسسة تتألف الحبيبات من بروتين (E1,E2) للفيروسات الحليمومية، ولا تمثل تراكماً لجزيئات فيروسية.

المظاهر العامة للتبدلات النسيجية متماثلة في أنواع الثآليل مع وجود اختلافات معينة حسب نمط الثؤلول حيث يوجد في معظم الحالات شواك بشروي وورام حليمي، بالإضافة إلى فرط تقرن وخطل تقرن.

<u>الثآليل الشائعة والأخمصية</u>: تتميز بفرط تنسج كل طبقات البشرة، فرط تقرن خاصة بالثآليل الأخمصية بالإضافة الى مناطق خطل تقرن، مع وجود شواك واضح وتسمك واضح بالطبقتين الشائكة والحبيبية، تكون الحليمات الأدمية متطاولة متجهة إلى الداخل نحو مركز الثؤلول، وتبدو الطبقة الحبيبية غير منتظمة.

<u>الثآليل المسطحة</u>: يكون فرط التقرن من النمط الرخو الصفيحي، يوجد شواك دون ورام حليمي، الخلايا المتفجية أكثر عدداً وبعضها ذو حجم كبير، لا يوجد خطل تقرن.

<u>الثآليل التناسلية</u>: هناك ورام حليمي مع شواك شديد وطبقة متقرنة خطلة غير متسمكة كثيراً، قد تتواجد الخلايا المتفجية بأعداد كبيرة ضمن الطبقة المالبيكية العليا لكنها تكون محدودة التوزع، تبدو الحليمات المتبارزة نحو الأسفل عريضة ومدورة ذات حواف سفلية واضحة تمتد ضمن النسيج الضام، قد يكون الورم الحليمي كبيراً لدرجة يشبه فيها فرط التصنع الظهاروي الكاذب،

وقد يوجد أشكال انقسامية للخلايا بأعداد كبيرة.

ثدن البشرة الثؤلولي: يبدي فرط تقرن سلوي مع كثير من الخلايا الرائقة الكبيرة ضمن الطبقة الشائكة والحبيبية.

التشخيص والتشخيص التفريقي:

عادة ما يكفي تشخيص الثآليل سريرياً ويكون سهلاً بمعظم الحالات، ولكن قد تتطلب الآفات اللانموذجية أو الآفات عسيرة التصنع إثباتا مخبرياً للخمج، ويوجد عدة طرق حالياً لكشف وجود الفيروس منها ما هو نوعي يفيد في تحديد نوع الفيروس وفي تحديد الإنذار ومنها ما هو غير نوعي لا يفيد في تحديد نمط الفيروس كما لا يفيد في تحديد الإنذار.

وقد تم ذكر هذه الطرق بنوعيها سابقاً.

التشخيص التفريقي للثآليل الأخمصية:

تفرق الثآليل الأخمصية عن الأثفان بوجود النزوف النقطية المسببة غالباً بالنمط 1 من الHPV كما أن الأثفان تحدث في مناطق الضغط ومناطق النواتئ العظمية.

وتفرق كذلك عن الأشسان وذلك بملاحظة خطوط الجلد المغطية لسطح الآفة حيث تكون هذه الخطوط حول الآفة في الثآليل بينما تكون مستمرة غير متقطعة عبر الطبقة السطحية للجلد في حالة الأثفان.

ويدخل في التشخيص التفريقي للثآليل الأخمصية أيضا فرط التقرن المنقط punctuate porokeratosis

سرطانة القدم الثؤلولية verrucous carcinoma.

وممكن عند الرياضيين أن تختلط بالعقب المنقط الأسود الناتج عن النزوف الرضية المستمرة أثناء ممارسة الرياضة.

المعالجة:[3,1,17]

لا ينصح بالمعالجة الروتينية للثآليل بشكل عام، ويجب أن يشرح للمريض أو الأهل في حال كون المصاب طفلاً قبل إعطاء أي معالجة إمكانية حدوث شفاء عفوي دون أثر، مع ضرورة اتخاذ احتياطات بسيطة للحد من انتشار الخمج .

أظهرت دراسات على أطفال أن الشفاء العفوي للثآليل يمكن أن يحدث في ثلثي الحالات خلال عدة أشهر.

أغلب العلاجات الحالية لا تستهدف القضاء على الفيروس بحد ذاته وإنما تهدف الى تدمير وإزالة الآفات المرئية أو قتل الخلايا المخموجة.

تتضمن استطبابات المعالجة: الألم، التداخل مع الوظيفة مثلا في الثآليل الأخمصية عندما تصبح محددة للحركة، الثآليل التي يزداد عددها بسرعة، الثآليل التي تشكل مشكلة تجميلية، خطورة التحول إلى خباثة. مع العلم ان معدلات الشفاء أعلى عند البالغين الأصحاء وبمدة خمج قصيرة.

يختلف نمط المعالجة حسب عمر المريض وشدة الثآليل والحالة المناعية للمريض ورغبة المريض في العلاج.

يوجد عدة طرق لعلاج الثآليل وهي:

حمض الصفصاف:

وسنفصل قليلاً في هذه الطريقة لأنها أحد العلاجات المستخدمة في دراستنا.

حمض الصفصاف هو عامل حال للتقرن وله تأثير مضاد للالتهاب خفيف لأنه يحرض استجابة التهابية.

يستخرج من نبات الصفصاف، وبالإضافة إلى أهميته من الناحية الجلدية يستعمل حمض الصفصاف في تركيب الأدوية الجهازية كالأسبرين.

يستعمل على نطاق واسع في معالجة العد الشائع والثآليل والصداف والتهاب الجلد الزهمي، وأخماج الفطور السطحية، والتهاب الأجربة الشعرية، والقشرة، كما يعد عاملاً مقشراً في اضطرابات الجلد التصبغية كالكلف.

غالباً تستعمل التراكيز الخفيفة من حمض الصفصاف 1-2% في تقشير الجلد الرقيق كالوجه بينما تستعمل التراكيز الأعلى للجلد الأكثر سماكة كجلد اليدين والاخمصين، وتختلف التراكيز حسب سماكة الآفات حيث تستعمل بتراكيز تتراوح بين 10 الى 40 % في معالجة الأثفان، القرن الجلدي، فرط التقرن الموضعي، والثآليل بأنواعها.

آلية العمل:

ينتج التأثير الحال لحمض الصفصاف لأنه يعمل على تثبيط الناقل الكبريتي للكولسترول والذي يؤدي إلى إنقاص تشكل سلفات الكولسترول ضمن الخلايا القرنية، ويعمل على إزالة الطبقة الخارجية من الجلد دون أن يؤثر على نوعية البشرة، حمض الصفصاف قابل للذوبان في الماء وهذا يمكنه من العبور لداخل الخلية ويؤدي بذلك إلى إنقاص الالتصاق الخلوي بين الخلايا، بالإضافة إلى أن هذا التأثير الذوباني يمكن أن يزيد من اختراق عوامل موضعية أخرى.

وكذلك يعد حمض الصفصاف مثبط تنافسي لحمض البانتوتينيك.

لحمض الصفصاف تأثير على الجراثيم والفطور فهو مثبط جرثومي وفطري خفيف

له تأثير حال للقرنين لذلك فهو يقلل من سماكة الثآليل ويحرض استجابة التهابية.

الأشكال الصيدلانية لحمض الصفصاف:

يتوفر حمض الصفصاف بعدة أشكال صيدلانية وبعدة تراكيز.

يوجد على شكل كريم أو محلول أو جيل أو شامبو أو صابون أو سائل رغوي، كما قد يوجد على شكل بلاستر أو ضماد.

ويكون مع عدة سواغات كالفازلين أوالكولوديون أو الكحول.

يمكن مشاركته مع حمض اللبن في علاج الثآليل حيث تعتبر المستحضرات لحاوية على حمض الصفصاف بتركيز 12-26% مع حمض اللبن في سواغ يجف بسرعة مثل الكولوديون أو الأكريلات خيار علاجي فعال في معالجة الثآليل الأخمصية والشائعة والاستخدام اليومي لها لمدة 3 أشهر يحقق نسبة شفاء 67% لثآليل اليدين و84% للثآليل الأخمصية البسيطة و45% للثآليل الأخمصية الموزاييكية، ولكن يترافق التطبيق أحياناً مع حس عدم ارتياح وقد يحدث الكولوديون التهاب أرجي بالتماس.

يوجد بتراكيز مختلفة تتراوح بين 1-40% حسب استطباب المعالجة، ويمكن أن يختار الطبيب التركيز المناسب للآفة.

التطبيق اليومي الجيد لحمض الصفصاف يعتبر عامل أساسي في حدوث الشفاء حيث يجب غسل وتجفيف الثؤلول أولا ثم تطبيق حمض الصفصاف على الثؤلول (مع وضع قليل من الفازلين حول الثؤلول لحماية الجلد السليم) ثم تغطيته بضمادة، وفي اليوم التالي وبعد رفع الضماد يجب إزالة الجلد المتقرن الميت بالحك الخفيف اللطيف بحجر الحمام مثلاً وذلك بعد غمس القدم بماء دافئ لعدة دقائق لتسهيل هذه العملية، ثم إعادة تطبيق حمض الصفصاف من جديد على الثؤلول.

التأثيرات الجانبية لاستعمال حمض الصفصاف موضعياً:

- يمكن أن يسبب حمض الصفصاف احمراراً وتخريشاً موضعياً وخاصة عند الأطفال
- يمكن أن يسبب حس حرقة وعدم ارتياح.
- يمكن أن يسبب تقشيراً أو حتى ائتكالاً.
- يمكن أن يحدث جفاف في البشرة.
- يمكن أن يحدث تحسس موضعي.

- يمكن أن تحدث السمية الجهازية وخاصة في الأمراض الكلوية والكبدية كما يمكن أن تحصل نتيجة التطبيق الواسع عند الولدان والاطفال، وينتج عن هذا سمية هضمية وعصبية وكلوية، يمكن تطبيق حمض الصفصاف موضعياً أثناء الحمل بتراكيز خفيفة وهو بتراكيزه الخفيفة آمن حسب الكلية الأميركية للتوليد وأمراض النساء ولكن يفضل تجنب التطبيق الواسع للتراكيز العالية.

المعالجة بالآزوت السائل: [1]

المعالجة بالتبريد هي طريقة علاجية تستخدم منذ سنين وهي منتشرة على نطاق واسع، وتستعمل للآفات السليمة وقبل السرطانية والسرطانية.

وتمتاز بأنه يمكن استعمالها على أغلب مناطق الجسم.

ويعد الآزوت السائل أكثرها استعمالا لأنه يمتاز بنقطة تجمد منخفضة -196 ونقطة التجمد المنخفضة هذه جعلته مفضل عن غيره في المعالجة القرية مثل أكسيد الآزوت وثاني اكسيد الكربون وهيدروكربونات الفلورينيتيد.

بعد العلاج بالآزوت قد يتشكل فقاعة أو جلبة في الآفات السليمة ويتشكل وذمة في الآفات الخبيثة.

يستلزم العلاج تجميد سريع وذوبان بطيء.

غالباً دورة تجميد - ذوبان واحدة في الآفات السليمة وأكثر من دورة للآفات الخبيثة.

فوائد استعمال الآزوت السائل:

- يستخدم الآزوت السائل في ظروف متنوعة وآفات مختلفة.
- يمكن تطبيقه على معظم مناطق الجسم.
- يعد أحد الطرق غير الجراحية لعلاج الأورام.
- يعد طريقة ذات نتائج تجميلية جيدة.
- يعد طريقة ذات تكلفة منخفضة.
- المريض المعالج بالآزوت هو مريض خارجي لا يحتاج استشفاء.

- المريض المعالج بالآزوت لا يحتاج لاستراحة في المنزل لأنه لا يعيق العمل أو ممارسة النشاطات اليومية غالباً
- هو إجراء آمن وبسيط.
- لا يحتاج إلى تخدير عام ولا يحتاج لإجراءات عمل جراحي قبل التطبيق.
- مناسب للمرضى الذين يرفضون الجراحة.
- مناسب أثناء الحمل.
- مناسب لجميع الأعمار.

مضادات استطباب استعمال الآزوت السائل:

- مريض لديه شرى البرد.
- عدم تحمل البرد أو مريض لديه غلوبولينيميا قرية باردة.
- الأورام التي حدودها غير واضحة والأورام التي تمتد عمقاً والأورام الغازية.

يجب الحذر عند تطبيق الآزوت السائل عند مريض ذات بشرة داكنة لأنه يمكن أن يسبب نقص تصبغ.

كما يجب الحذر عند تطبيق الآزوت على أماكن معينة مثل الأصابع، حواف الأظافر، زوايا الفم، الحافة القرمزية للشفة، الحاجبين، الحافة الحرة لجناح الأنف، مجرى السمع.

العوامل التي يعتمد عليها نجاح العلاج:

عندما يتجمد نسيج فإن السطح المتجمد والممتد إلى كرة الثلج يكون مرئي، لكن عمق التجمد يكون غير مرئي، لذلك فإن كمية التجمد ودرجة الحرارة يجب أن تصل الى قاعدة الآفة وتحيط بها وهذه تقرر من قبل الطبيب، وهذا ما يشار إليه بعمق التجمد، ويتضمن عمق التجمد عوامل قياس سريرية محددة وهي:

Observation المراقبة, palpitation الجس, freezing time زمن التجمد، thaw time زمن الذوبان ، lateral spread of freeze الامتداد الجانبي للتجمد، tissue temperature درجة حرارة النسيج.

وتتحقق درجة العمق المناسبة عندما تصل درجة حرارة النسيج إلى نقطة النهاية المطلوبة end point.

زمن التجمد: freezing time

يعد زمن التجمد عاملاً مهماً في نجاح المعالجة إذ أنه يختلف حسب نوع الآفة المعالجة، وزمن التجمد يشير إلى مدة التبريد، بما معناه هو الزمن الواجب مراعاته في عملية تطبيق الآزوت، فهو أقصر بالنسبة للآفات السليمة ويزيد بالنسبة للآفات الخبيثة، مثلاً 10 ثواني بتقنية البخاخ سوف تشفي 80% من التقرانات السفعية بينما يتطلب شفاء السرطانة قاعدية الخلايا بنفس التقنية 45 ثانية.

ويختلف زمن التجميد أيضاً حسب سماكة الآفة وكمية الآزوت الواصلة إليها وحسب طريقة الآزوت المستعملة.

مثلاً: عندما نستعمل تقنية المسبر يكون زمن التجميد ضعفين أو ثلاثة أضعاف تقنية البخاخ.

بعد التجميد يذوب النسيج عفوياً وزمن الذوبان يكون عادة اثنان إلى ثلاثة أضعاف أطول من زمن التجمد.

الامتداد الجانبي للتجمد: Lateral spread of freeze

وهذا يشير إلى تجمد النسيج خلف وتحت حدود الآفة.

فمثلاً في الآفات السليمة كالثآليل يجب أن يصل هذا الامتداد إلى 2-3 ملم حتى تكون المعالجة ناجحة بينما في الآفات الخبيثة كالسرطانة قاعدية الخلايا وشائكة الخلايا يجب أن يصل هذا الامتداد الى 3-5 ملم على الأقل حول الآفة.

دورة تجميد – ذوبان: Freeze – Thaw cycle

ويشير هذا إلى التجمد والذوبان الفعلي للآفة وعادة تكفي دورة تجمد – ذوبان واحدة في الآفات السليمة لكن نحتاج إلى دورتين أو أكثر للآفات الخبيثة.

طرائق تطبيق الآزوت:

يوجد عدة طرائق لتطبيق الآزوت ويعتمد اختيار الطريقة المناسبة حسب نوع الآفة وموقعها وشكلها وامتدادها وعلى اختيار الفاحص، وهذه الطرق:

1-Dipstick technique :

هي الطريقة الأقدم استعمالاً، وتتضمن تطبيق الآزوت السائل بواسطة قضيب ذات رأس قطني مغموس بالآزوت حتى درجة الإشباع على الآفة، تستعمل في الثآليل، وهي مناسبة للثآليل حول الأظافر.

2-Open spray technique :

وهي الطريقة الأكثر استعمالاً.

تتضمن على وحدة التبريد المحتوية على الآزوت السائل والتي تتصل ببخاخ يخرج منه الآزوت، وهذه الطريقة مناسبة لآفات كثيرة منها: التقران الزهمي والكيسات العدية واللقموم المؤنف والفيبروما الجلدية والتقرانات السفعية والسرطانة قاعدية الخلايا والسرطانة شائكة الخلايا، كماهي مناسبة لمعالجة الثآليل بأنواعها.

ونقوم فيها ببخ خفيف للآزوت بشكل مباشر على الآفة على بعد حوالي 1-2 سم وهذه الطريق مفيدة للآفات السطحية المتعددة غير المنتظمة والآفات التي تكون على سطح غير منبسط، البخ المتقطع للآزوت حوالي 60 ثانية مفيد للآفات الخبيثة ليسمح بتجميد أعمق.

3-Cryoprobe :

تعرف هذه الطريقة بالعلاج بالتماس contact therapy.

تتضمن وحدة تبريد وقضيب معدني مسطح يثبت على الآفة.

هذه الطريقة مفيدة في الآفات المدورة والآفات التي تكون على سطح منبسط، مثل البحيرات الدموية، الأورام الوعائية، الأورام الليفية، كيسات مخاطية، فرط تصنع زهمي، اللقموم المؤنف،

السرطانة قاعدية الخلايا وشائكة الخلايا، ويكون زمن التجميد بين 15 الى 20 ثانية للآفات السليمة ويمتد إلى بضع دقائق للآفات الخبيثة.

4- confined cone spray :

تختلف هذه التقنية عن تقنية البخاخ المفتوح بأن بخاخ الآزوت السائل يكون موضوع ضمن مخروط الذي يوضع على سطح الجلد وهذا يسمح بتطبيق مستمر للآزوت على النسيج الهدف، وتستخدم مخاريط بلاستيكية بقياسات مختلفة لتثبيت البخاخ بإحكام على الجلد لإعطاء نتائج أفضل.

ويكون زمن التبريد هو نفسه في تقنية البخاخ المفتوح.

استعمال الآزوت في معالجة الثآليل:

يمكن في حالة الثآليل أن نستعمل تقنية ال dipstick لكن تقنية ال open spray مستخدمة على نطاق أوسع .

زمن التجميد يختلف حسب نمط الثؤلول فهو يتراوح بين 10 ثواني في الثآليل المسطحة مثلاً إلى 20 ثانية في الثآليل الأخمصية (حسب سماكة الآفة).

دورة تجمد – ذوبان واحدة عادة تكفي مع مساحة تجمد حول الآفة 2-3 ملم.

قد تتطور فقاعة خلال عدة ساعات من تطبيق الآزوت تمتد هذه الفقاعة حول الثؤلول ويحدث فصل في الوصل البشروي الادمي، قد تستمر لمدة 3 أسابيع ثم يحدث الشفاء بدون ندبة غالباً، وعادة ما نحصل على نتائج تجميلية جيدة، ومن الممكن أن يحدث خمج موضعي نتيجة المعالجة لذلك ينصح باستخدام صاد حيوي موضعي بعد التطبيق لمدة قصيرة.

يمكن أن يطبق تخدير موضعي.

في حال نكس الآفة يمكن أن يعاد العلاج بنفس الطريقة.

التأثيرات الجانبية للعلاج بالآزوت السائل:

يمكن أن يترافق استعمال الآزوت السائل بعدد من المضاعفات قصيرة وطويلة الأمد

من المضاعفات القصيرة الأمد نذكر:

- ألم وحس حرقة ممكن أن يستمر لعدة أيام
- احمرار وتورم أو تخريش.
- تشكل نفاطة دموية ممكن أن تدوم 2-3 اسابيع.
- ممكن ان يحدث، خمج تالي وممكن أن يتشكل حبيبوم قيحي.

لذلك يوصى باستخدام مطهر موضعي على الآفة لعدة أيام بعد تطبيق الآزوت. ممكن في بعض الأحيان حدوث انتشار للآفة (كما في حال الثآليل).

- يمكن أن يحدث نقص تصبغ تالي أو فرط تصبغ تالي وذلك بسبب تأثر الخلايا الميلانينية بدرجات الحرارة المنخفضة وهذه التغيرات التصبغية غالباً ما تكون مؤقتة ولكنها في بعض الأحيان قد تصبح دائمة.

قد تحدث بعض الأحيان مضاعفات طويلة الأمد ومنها:

- تأذي العصب الذي قد يستمر عدة شهور قبل الشفاء.
- تصبغ تالي.
- ندبات ضخامية، وغالباً ما تحدث الندبات في فترة التجميد التي تزيد عن 30 ثانية.
- حثل ظفري
- ممكن أن يحدث حاصة عند استعمال الآزوت في علاج المناطق المشعرة.

العلاجات الأخرى المستعملة في علاج الثآليل:[3]

الغلوتار ألدهيد :Glutar Aldehyde

له خواص قاتلة للفيروسات وتعتبر مستحضراته الحاوية على تركيز 10% في سواغ إيثانول مائي أو هلامي مفيدة، يقسو الجلد ويصبح بلون بني مما يجعله غير مقبول على اليدين، يفيد في ثآليل القدمين ويجف دون أن يترك ترسبات سطحية على الجلد، قد يحدث أحياناً التهاب جلد أرجي بالتماس.

البودوفيللين: podophyllin

يطبق موضعياً كمحلول بتركيز 10 -25 % بالكحول أو البنزين فيسبب تنخر النسيج، ويجب أن يغسل بعد 1 -4 ساعات بشكل جيد، ويكرر أسبوعياً حتى ستة أسابيع، يفضل الإقلاع عن استخدامه في المعالجة بسبب سميته العالية ومن الممكن ان يكون مسرطناً وخاصة عند إشراكه بمعالجة بالأستروجين لذلك لا يوضع عادة ضمن بروتوكولات المعالجة، يحتوي على مركبات عديدة مضادة للانقسام وسامة للخلايا، وهو أكثر فعالية بالمخاطيات لذلك يقتصر استعماله على علاج اللقمومات التناسلية، وله تأثيرات جانبية عديدة في حال حدوث الامتصاص الجهازي منها الاسهال و الإقياء، اعتلال أعصاب محيطي، أذية كبد وكلية، ومن الممكن حدوث تثبيط نقي. وهو مضاد استطباب أثناء الحمل.

البودوفيللوتوكسين: podophyllotoxin

هو الجذر الفعال للبودوفيللين، يعتبر خط علاج آمن وفعال للثآليل التناسلية، يحقق تطبيق الدواء بتركيز 0,5% ضمن الإيثانول مرتان يومياً لثلاثة أيام بالأسبوع فعالية جيدة، وتكرر المعالجة 4 – 6 مرات حسب الضرورة، ويكون معدل الشفاء 60 – 70%، لا يستخدم بالحمل والإرضاع ولا يستخدم عند الأطفال، ولا يستخدم في إصابة الأعضاء التناسلية الداخلية.

يعمل كل من البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين كمضاد انقسام خلوي بتعطيله تشكل المغزل الذي تترتب عليه الصبغيات أثناء الانقسام.

الفورمالين: formalin

وهو قاتل للفيروسات يطبق كمغاطس أو كمادات بتركيز 2-3 % بالماء، تغمس المنطقة المعالجة 15 – 20 دقيقة يومياً مع حماية الجلد السليم بالبارافين الطري، وهو فعال في علاج الثآليل الأخمصية، يقسو الجلد المعالج ويجف فيسهل كشطه.

فلورويوراسيل الموضعي 5%: fluorouracil (5-FU) [31]

وهو مضاد ورمي يعمل كمضاد انقسام خلايا ومضاد استقلاب، إذ يتدخل في اصطناع ال DNAوال RNA بتأثيره على أنزيمات الاصطناع، يميل 5-FU إلى التأثير على الثؤلول حصراً أي أنه يؤثر على الثؤلول دون أن يؤثر على النسيج المحيط به، يطبق مرتين في اليوم ثم يغسل خلال ساعات من التطبيق، ويمكن متابعة العلاج فيه حتى 8 إلى 10 أسابيع.

قد تشارك مستحضراته مع مركبات أخرى كحمض الصفصاف والDMSO الدي ميثيل سلفوكسيد، قد يحدث تخريش موضعي، احمرار أو ائتكال، فرط تصبغ وانحلال أظافر إذا طبق قريباً منها.

فعال في الثآليل المسطحة والثآليل الأخمصية

يوجد حالياً بشكل حقن داخل الآفة تسمح بالتحرر البطيء للمركب داخل الثؤلول.

المواد الكاوية :Caustics

قد يستخدم في علاج الثآليل الشائعة حمض كلور الخل الأحادي والثنائي والثلاثي كما قد تستخدم نترات الفضة ومواد كيماوية اخرى بشكل فعال، ولكن قد تسبب تخريش وارتكاسات مؤلمة.

حمض الريتينوئيك: retinoic acid

من الممكن تطبيقه موضعياً في علاج الثآليل المسطحة، ويعطي نتائج أفضل بالتراكيز الأعلى من المعتاد، ولكن حدوث التخريش شائع.

المعالجة الديناميكية الضوئية: photodynamic therapy

استخدم أزرق الميثيلين وكانت النتائج مخيبة، واستخدمت الحمرة المتعادلة (neutral red) وأظهرت بعض الامل في علاج الثآليل الأخمصية، واستخدمت الطرق الاحدث مشتقات البورفيرين الجهازية أو حمض أمينوليفولونيك الموضعي أو الجهازي aminolavulinic acid, حيث يستقلب إلى بروتوبورفيرين ثم يفعل ضوئياً ليحدث تأثيراً مخرباً على الخلية. بلغت نسبة الشفاء في دراسة استخدمت هذا الحمض موضعياً لعلاج الثآليل الأخمصية 75%.

الطرق الجراحية: surgical methods

لا يلجأ عادة إلى الاستئصال الجراحي بسبب عدم إمكانية تجنب حدوث تندب، كما أن نكس الثآليل ضمن الندب شائع رغم تحقيق نسبة شفاء عالية، يلجأ للاستئصال الجراحي في حال الثآليل التناسلية الكبيرة المعندة على المعالجات الموضعية تحت تخدير موضعي وأحياناً عام.

قد يستخدم التجريف أو التخثير الكهربائي للثآليل الخيطية كما يستخدم للثآليل المعندة أو المؤلمة، لكنه يحمل أيضاً خطر التندب، وقد تستخدم تقنية القطع الكليل في معالجة الثآليل الأخمصية.

المعالجة القرية: cryotherapy

يسبب التبريد تشكل بلورات جليدية ضمن وبين الخلايا ويحدث ركودة وعائية تؤدي إلى نقص أكسجة النسج وحدوث نخر فيها.

يستخدم الآزوت السائل بشكل شائع، إما بالمس بالمسبار أو بحامل قطني أو بالبخاخ، وبالعلاج القياسي يستمر التطبيق حتى تتشكل حافة من نسيج متجمد (ترى كلون أبيض) بعرض حوالي 2ملم بالجلد الطبيعي حول الثؤلول، وهذا يحرض استجابة مناعية.

في حال الثآليل الأخمصية: غالباً ما تكفي دورة تجميد-ذوبان واحدة ولكن ممكن إجراء دورة ثانية في حال كان الثؤلول سميكاً كما يجب أن تزال الطبقة القرنية السميكة مما يحسن من معدل الشفاء.

تكرار المعالجة كل 3 أسابيع تحقق معدل شفاء 30-70 % بعد 3 أشهر في حال ثآليل اليدين، المعالجات الأكثر تواتراً تحدث استجابة أفضل لكن تزيد من حدوث الألم، والمعالجة بفواصل طويلة هي أقل فعالية.

في حال عدم حدوث الشفاء من الممكن إطالة زمن التجميد حتى 30 ثانية.

يمكن استخدام الثلج الفحمي بشكل مشابه، لكن درجة حرارته (-98,5) أعلى من الآزوت السائل (-198,8) لذلك فإن زمن التجميد يكون ثلاثة أضعاف زمن تجميد الآزوت، يحفظ في أسطوانات متصلة بمخرج غاز، ويمكن ان يخلط الثلج بالأسيتون ليشكل مزيج يمكن تطبيقه بحامل قطني.

من مساوئ التبريد: حدوث الألم الذي قد يستمر لعدة ساعات أو حتى أيام ومن الممكن حدوث تورم المنطقة المعالجة والجلد المحيط، ومن الممكن حدوث تنفط خلال 1-2 يوم من العلاج ويلي عادة التبريد الزائد وغالباً ما يتم شفاؤه خلال 2- 3 أسابيع، التندب غير شائع في التبريد الأقصر من 30 ثانية، وتعد الركبتان والمرفقان عند الأطفال أماكن معرضة للتندب بشكل خاص.

قد يحدث تأذي بالنسج الأعمق كالأوتار والأعصاب ولحمة الظفر لذا يجب تجنب التبريد الزائد فوق منطقة أعصاب أو على جوانب الاصابع.

الليزر : laser

يستخدم ليزر co2 في علاج الثآليل بمختلف أنواعها الجلدية والمخاطية، وهي فعالة في إزالة الثآليل المعندة كالثآليل حول وتحت الظفر المعندة والمنتشرة، وبما أنه طريقة مخربة يسبب ألماً واضحاً وتندباً وقد يسبب عجزاً وظيفياً مؤقتاً.

حقق الليزر الصباغي النابض درجات متفاوتة من الشفاء في علاج الثآليل لكن مع معدل تندب أقل، وفي دراسة تم استخدام الليزر الصباغي النابض طويل النبضة لعلاج الثآليل ووجد أنه علاج سريع، تأثيراته الجانبية قليلة ولكن معدل الشفاء قليل.

مخثر الأشعة تحت الحمراء: infrared coagulator

وهو جهاز يستخدم الأشعة تحت الحمراء الغير مرئية وهي جزء من الطيف الكهرومغنطيسي هذه الأشعة تؤدي إلى ارتفاع حرارة النسيج وبالتالي إلى تخريبه وهو كباقي الطرق المخربة يستعمل في علاج الثآليل، وقد حقق نسبة شفاء 70% في أحد الدراسات.

الحرارة الموضعية:

أو التسخين الحراري: استخدام ماء حرارته F113 من نصف الى 4/3 الساعة ثلاث مرات بالأسبوع حوالي 16 مرة تم إثبات هذه الطريقة في بعض الأحيان

ممكن ان يعطي استعمال ال Nd:YAG ليزر تأثيراً مشابهاً في رفع درجة الحرارة.

السيميتيدين: cimetidine

يعمل عن طريق آليات معدلة للمناعة كتأثير جانبي للجرعات العالية المستخدمة في علاج الثآليل والتي تراوحت بين 25 – 40 ملغ/كغ ولمدة 4-6 أشهر، وأظهرت بعض الدراسات أنه ليس أكثر فعالية بكثير من مجموعة الشواهد في معالجة الثآليل الشائعة، وقد وجد أن إشراك السيميتيدين مع ليفاميزول يبدي فعالية أكبر وتراجعاً أسرع في علاج الثآليل المعندة عند الأطفال من السيميتيدين لوحده وذلك في دراسة Prasad وآخرين.

الريتينوئيدات: Retinoids

تعمل عن طريق المستقبلات النووية التي تشكل عوامل نسخ ضمن الخلية.

أدى إعطاء الإتريتينات فموياً إلى تحسن الثآليل مفرطة التقرن والمنتشرة عند مرضى مثبطي المناعة، ولكن حدث نكس عند خفض جرعة الدواء أو ايقافه.

أحياناً يمكن أن يبدي أشخاص أصحاء استجابة مماثلة عند علاج ثآليل مفرطة التقرن اثناء العلاج بالإيتريتينات لكن الفائدة مؤقتة، تنفع في تقليل الألم والعجز الوظيفي الناتج عن الثآليل، أو تسهل استخدام معالجات أخرى.

حقن البليومايسن داخل الآفة: intralesional bleomycin

دواء سام خلوياً، يثبط تركيب DNA الفيروس، يؤدي حقنه إلى حدوث نخر دموي للثؤلول بسبب تحرر العامل المنخر للورم INF-a موضعياً.

تختلف بروتوكولات العلاج ولكن عادة ما يحقن البليومايسين بتركيز0,25-1ملغ/مل

(مع العلم ان كل 1ملغ يحوي 1500-2000 وحدة) حتى 3مرات للوصول إلى جرعة عظمى 4ملغ، أو 2000وحدة /مل مرتين حتى الوصول إلى جرعة عظمى 2000وحدة، وقد تستخدم جرعات أقل، ويكون الحقن داخل الثؤلول نفسه.

استخدام هذه الطريقة لم يترافق مع سمية جهازية، لكن عادة الحقن مؤلم جداً لذلك يترافق مع تخدير موضعي وخاصة على الأماكن الحساسة مثل الأصابع والاخمصين

وقد يؤدي إلى فقدان ظفر أو عسر تكون ظفر في حال حقن المنطقة ما حول الظفر، قد يحدث تفاعلات أرجية، ظاهرة رينو موضعة نزف ووذمة، تخريش موضع.

المعالجة النفسية أو المعالجة بالإيحاء:

العديد من الدراسات أظهرت أن الثآليل يمكن أن تشفى بشكل فعال بالإيحاء، أو حتى بالتنويم المغناطيسي العميق، وقد أظهر الأطفال معدلات شفاء أعلى من البالغين.

المعالجة المضادة للفيروسات: Antiviral therapy

إن تعدد المعالجات المستخدمة في علاج الثآليل عائدة لعدم وجود طريقة نوعية مثالية لاستئصال الثآليل. أظهرت الدراسات الحديثة أن ال Cidovovir السيدوفوفير (وهو مماثل نيكلوتيدي بيوريني للسيتوزين) فعال بشكل كبير DNA ضد الفيروسات الحليمومية الإنسانية السلبية التيميدين كيناز, ويطبق موضعياً بشكل هلامة 1% او حقناً ضمن الآفة (2,5 ملغ/مل) حيث شفيت الثآليل الأخمصية والتناسلية والحنجرية المعالجة شفاء تاماً.

وفي دراسة حديثة حقق تطبيق سيدوفوفير موضعياً على ثآليل تناسلية نسبة شفاء 47% وكان فعالاً 100% في منع تفاقم المرض، كما طبق السيدوفوفير موضعياً عند مريضة مصابة

بالإيدز تعاني من لويحة متثألة كبيرة على أخمص القدم عزل فيها HPV-66 وحقق شفاء سريع وكامل للثآليل.

التلقيح العلاجي: therapeutic vaccination [32]

لقاحات الHPV الحالية فعالة بدرجة كبيرة في الوقاية من حدوث الخمج والتطور الورمي ولكن هذه اللقاحات وقائية ولا تفيد في إزالة خمج موجود مسبقاً، لذلك تم التوجه نحو الحصول على لقاحات علاجية تحرض استجابة مناعية متواسطة بالخلايا تتمكن من علاج الخمج الحادث والخباثات، ولا يوجد حالياً لقاح للاستخدام البشري.

E6 ,E7 هي المورثات الهدف الأساسية في اللقاح العلاجي وذلك لدورهم في دورة الخلايا الانقسامية وتأثيرهم على الأنسجة القبل ورمية والورمية، بالإضافة إلى تحريض خلايا T نمط اول ونمط لمفاوي سام (CTL (cytotoxic lymphocyte قادرة على قتل الخلايا المخموجة وعلى الخلايا الخبيثة.

تم تطوير عدة آليات في اللقاح العلاجي كالحموض النووية، الببتيدات، اللقاحات المعتمدة على الخلايا، اللقاحات المعتمدة على البروتينات، بالإضافة الى المشاركة بين عدة آليات.

المعالجة المناعية الموضعة: topical immunotherapy

تتضمن المعالجة المناعية الموضعة كلا المحرضات المناعية والمثبطات المناعية الطريقة الأبسط في المعالجة المناعية الموضعة هي التطبيق الموضعي لجزيئات غير عضوية محددة التي لها القدرة على إحداث فرط تحسس بالتماس مع تحريض استجابة مناعية ثانوية موضعة، أو التطبيق الموضعي لمعدلات موضعية مثل الايميكيمود ولقاح السلين.

الايميكيمود imiquimod :

هو مركب محرض للمناعة من ال imidazoquinolines يعمل بواسطة إفراز سيتوكينات من وحيدات الخلايا و البالعات (انترفيرون الفا , انترلوكين -12, العامل المنخر الورمي الفا,interlukin-12 , tumor necrosis factor-alpha, interferon-alpha) مؤدياً الى مناعة خلوية مسيطرة من قبل TH1, هذه المناعة تستخدم في معالجة الخمج الفيروسي، كما ان الايميكيمود يفعل خلايا لانغرهانس ويدعم فرط الحساسية الأرجي بالتماس. وقد أثبت هذا

المستحضر فعالية علاجية في حال الثآليل التناسلية ويجرى الآن تقييم فعاليته في حال الثآليل اللاتناسلية (في دراسة اجريت على 24 مريض ثآليل أخمصية تم حدوث شفاء تام ل 9 مرضى).

وأحيانا يتم مشاركته مع مستحضرات اخرى مثل حمض الصفصاف.

يطبق الايميكيمود كريم imiquimod 5% في حال الثآليل التناسلية 3مرات في الاسبوع لمدة قد تصل الى 16 اسبوع ويغسل صباحاً ويمكن ان تمتد الفترة الى أكثر من ذلك، وسجل معدل شفاء 65% مع نسبة نكس 20%.

ممكن ان يحدث تأثيرات جانبية موضعية كاحمرار وتوسف في منطقة التطبيق مع حدوث تورم، حس حرقة وحكة، احيانا صعوبة في التبول.

لقاح السل :BCG

قد يؤدي هلام السل الموضعي الى شفاء الثآليل، لكنه يفيد في الاشخاص الذين يقطنون في مناطق وبائية يحدث فيها مناعة لعصية السل Tuberculin.

المحسسات الموضعية :contact sensitization

استخدمت محسسات عديدة منذ عدة عقود لعالج بعض الامراض الجلدية ومنها الثآليل، ويجب ان تكون المحسسات الفعالة المستخدمة في العلاج آمنة، وغير متواجدة بالوسط المحيط بالإنسان، وألا تحرض تحسساً متصالباً مع مواد اخرى.

ومن ضمن المحسسات المستخدمة سابقاً: النيكل والفورمالين، وذلك عند الاشخاص المتحسسين عفوياً لهذه المواد لكنها تبقى مؤرجات لا يعتمد عليها بمعظم الأشخاص، بالإضافة لتواجدها ايضا بشكل شائع في الوسط المحيط.

وفي عام 1973 نشر Greenberg و Lesis تقريراً عن أول استخدام للدي نترو كلوربنزين DNCB كمؤرج مناعي بالتماس في علاج الثآليل المعندة وتحقيق الشفاء بمعدل 91%. ثم أثبتت نتائج استخدام هذا الدواء الفعال بتقارير متتالية حيث حققت دراسة Weisner-Mentzel ودراسة Eikson معدل شفاء 80%، ثم تتالت التقارير عن دراسات مشابهة وتراوحت معدلات الشفاء 69 -87 %.

وفي عام 1983 نشر Hpple وزملاؤه دراسة عن معالجة مرضى حاصة بقعية بمادة الدي فينيل سيكلوبيرونDCP وبدا عندها ان هذه المادة ستشكل علاجاً موضعياً مناعياً واعداً لعلاج الثآليل المعندة أيضاً.

في عام 1984 ذكر ولاول مرة تقرير عن معالجة ناجحة لمرضى ثآليل أخمصية معندة باستخدام DCP ومنذ ذلك الوقت نشرت تقارير أخرى مشابهة في أوروبا وامريكا، وفي بريطانيا تم استخدام ال DCP في علاج الحاصات البقعية ولكنه لم يتم ذكر أي تقرير عن استخدامه لعلاج الثآليل في ذلك الوقت، وحديثاً فقط ذكر استخدام هذه المادة في علاج الثآليل.

تم استخدام محسس مناعي آخر هو استر دي بوتيل حمض السكواريك squaric acid dibutyl ester بنفس الطريقة.

المعالجة المناعية بمستضد المبيضات: candida antigen injection

استخدم مستضد المبيضات لعلاج الثآليل المعندة خاصة عن طريق تحريض الجهاز المناعي، حقن ضمن الادمة بتراكيز 0,01 أو 0,001 مع تحقيق معدلات شفاء تراوحت بين 56 -85 % وذلك بعد 2 – 8 اسابيع وهي معالجة آمنة وفعالة.

الكانتاريدين :Cantharidin [33]

هو مادة تستخلص من الخنفساء الخضراء المنقطة، تؤدي الى تنفط وتخريب موضعي للبشرة، استخدم منذ الخمسينيات وهو فعال في علاج الثآليل.

يطلى الثؤلول بالدواء فتتشكل نفاطة تحته يقوم الطبيب بنزعها بعد أسبوع او أكثر دون حدوث أي تندب.

هو دواء فعال لم تسجل له حالات تندب أو سمية جهازية ولكن لم يوافق عليه من قبل ال FDA حتى الآن في علاج الثآليل لعدم كفاية الأبحاث المجراة حوله.

الانترفيرون: interferon [35]

يستخدم الإنترفيرون في علاج الثآليل وخاصة التناسلية، وذلك لخواصه المعدلة للمناعة والمضادة للانقسام والمضادة للفيروسات.

غالباً ما يطبق حقن ضمن الآفات، وهذا أعطى أفضل النتائج، ومن الممكن تطبيقه حقناً تحت الجلد أو حقن عضلي.

في دراسة أجريت على 12 مريض لديهم ثآليل أخمصية وشائعة تم حقن INF-a ضمن الثؤلول، تم شفاء 11 مريض شفاء تام، وفي دراسة اخرى اجريت على 53 مريض لديهم ثآليل راحية وأخمصية تم حقن IFN-a2 ضمن الثؤلول، تم شفاء 79% من المرضى شفاء تام.

بعض الطرق المستعملة في علاج الثآليل

Treatment	Wart Type	Comments
Destructive methods		
Cryotherapy	All	Dyschromia, pain
Electrosurgery	Resistant	Scar, recurrence
Surgery	Resistant	Scar, recurrence
Carbon dioxide laser	Resistant	Scar, recurrence
Pulsed dye laser	Resistant	Not readily available
Caustic acids		
Monochloroacetic, dichloroacetic, and trichloroacetic acid	Common	Irritation, blisters, scar
Cantharidin	Small, common	Irritation, blisters, hyperpigmentation, fairy ring warts
Chemotherapeutic agents		
Podophyllotoxin*	External genital	Erythema, erosions, ulcers, pain
Imiquimod*	External genital	Erythema, burning, erosion
Bleomycin (intralesional)*	Common	Pain, nail loss, nail dystrophy, Raynaud's phenomenon
5-Fluorouracil (topical)*	Flat	Irritation
Miscellaneous		
Interferon*	Anogenital	Inject intralesional or intramuscular
Contact hypersensitivity	Resistant	Squaric acid
Tretinoin (topical)*	Flat	Irritation
Glutaraldehyde	Plantar	Brown discoloration, allergy
Cimetidine (oral)*	Resistant	Best in children
Salicylic acid	Common, plantar	Available over the counter
Retinoids*	Immunosuppression	Relapse when drug is discontinued
Formalin*	Plantar	Contact sensitivity

*Avoid during pregnancy.

جدول رقم 2

الوقاية:

تعد الطريقة الأكثر فعالية في الوقاية من حدوث الثآليل الأخمصية هي تجنب التماس مع السطوح المحتمل أن تكون المخموجة كغرف تبديل الملابس في الأماكن العامة وأرضية الحمامات،

عدم المشي بأقدام عارية في الأماكن المحتمل وجود تواجد الفيروس فيها كأرضيات المسابح، كما ينصح بتغطية الأقدام برباط عازل أثناء السباحة.

تجنب مشاركة الأحذية والجوارب والمناشف للأشخاص المصابين.

العناية المستمرة بنظافة الأقدام.

الفحص الدوري لوجود علامات تأذي في القدم كالجروح والنفاطات والكدمات، وفي حال كان المريض سكري يوصى بالفحص الذاتي للقدم يومياً.

تجنب التماس مع أشخاص مصابين بالثآليل، كما يجب تجنب التماس مع الثآليل في حال وجودها في أجزاء أخرى من الجسم.

ارتداء المريض لجوارب مطاطية مبطنة التي ممكن أن تساهم أيضاً في معالجة الثآليل بتخفيف الضغط والألم حول الثؤلول.

الباب الثاني

الدراسة العملية

Practical Study

2

الطرائق

THE METHODS

تم اجراء الدراسة على المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، خلال فترة الدراسة التي تمتد بين عامي 2013 و2014 والذين لديهم ثآليل أخمصية وممن تتراوح أعمارهم بين 11 سنة و54 سنة.

تم إدخال المرضى الذين لديهم ثآليل أخمصية وحتى لو كانت معالجة سابقاً.

تم إدخال المرضى الذين لديهم ثآليل أخمصية على الطرفين معاً.

تم إدخال المرضى الذين لديهم نمطي الثآليل: موزاييكي ولا موزاييكي.

النمط الموزاييكي (الذي يبدو على شكل مجموعة من الثآليل الأخمصية المتقاربة جداً والتي تتواجد خاصة على الوجه الأخمصي للباخس)

النمط اللاموزاييكي (الذي يبدو على شكل ثؤلول أخمصي وحيد يحيط به فرط تقرن ويشبه الثفن)

تم قبول المرضى بناء على التشخيص السريري للآفة.

تم استبعاد الفئات التالية:

الحوامل والمرضعات، المرضى السكريين، المرضى مضعفي المناعة كالذين يتناولون ستيروئيدات، المرضى الذين لديهم اعتلالات عصبية، المرضى الذين يشكون من أمراض وعائية، المرضى الذين لديهم اعتلالات دموية مجهولة السبب، المرضى الذين لديهم داء الغلوبولينات القرية الباردة، المرضى الذين يجرون تحال دموي باستمرار.

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية للدخول في الدراسة:

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: المقارنة بين الآزوت السائل وحمض الصفصاف 50% في معالجة الثآليل الأخمصية.

وصف البحث: تطبيق طريقتي العلاج على المرضى المصابين بالثآليل الأخمصية المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية بعد تقسيمهم إلى مجموعتين توضع مجموعة على إحدى طريقتي العلاج بينما توضع المجموعة الاخرى على طريقة العلاج الأخرى، ثم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة، ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث: مقارنة الفعالية العلاجية للآزوت السائل أي المعالجة بالتبريد مع حمض الصفصاف 50% في الثآليل الأخمصية.

شروط المشاركة في البحث:

1- المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

2- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر المريض عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.

3- لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.

4- سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث

5- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأت /قرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة،

وتلقيت إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة ديمة عربش في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../.....

توقيع المشارك.....

يملأ من قبل الباحث:

أقر بأنني شرحت للمشارك / لأهله هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في...../...../.....

توقيع الباحث.....

تم اختيار المرضى لإدخالهم في الدراسة بطريقة عشوائية.

كما تم تقسيمهم إلى مجموعتين بصورة عشوائية أيضاً لوضعهم على طريقتي العلاج

تم إعطاؤهم معلومات عن طريقتي العلاج.

تم تسجيل المعلومات في استمارة خاصة بكل مريض.

تتضمن الاستمارة المعلومات الآتية:

استمارة مريض ثؤلول أخمصي

اسم المريض، عمره، جنسه، الوضع العائلي، المهنة، العادات.

السوابق المرضية والجراحية والدوائية

السوابق العائلية وخاصة وجود فرد آخر مصاب بالثآليل على تماس مع المريض (وجود مصدر عدوى)

سوابق وجود إصابة سابقة بالثآليل الأخمصية

مدة الشكاية

نمط الثؤلول: موزاييكي، لاموزاييكي

فيما إذا كان يملك ثؤلول على الطرف الآخر (حيث يكون مصدر عدوى ذاتي)

فيما إذا تم تطبيق علاجات سابقة

عدد الجلسات

المتابعة

تم تقسيم المرضى بصورة عشوائية الى مجموعتين:

المجموعة الاولى: وضعت على العلاج بالآزوت السائل.

يطبق العلاج في المشفى من قبل الطبيب المختص

استخدمت تقنية البخاخ في علاج الثآليل وذلك ببخ الآزوت على موقع الثؤلول لمدة قد تصل الى 20 ثانية، غالباً دورة تجميد- ذوبان واحدة

إعلام المريض أنه من الممكن أن تتشكل نفاطة خلال عدة ساعات من العلاج تتراجع عفوياً

يفضل إعطاء مضاد التهاب موضعي بعد الجلسة

يكون الفاصل بين الجلسة والتي تليها 2-3 أسابيع

يكون إجمالي مدة العلاج 6 جلسات يراجع المريض خلالها المشفى كل اسبوعين لثلاثة أسابيع لتقييم التحسن.

المجموعة الثانية: وضعت على العلاج بحمض الصفصاف 50%

يطبق المريض العلاج بنفسه على موقع الثؤلول مع الانتباه الى ضرورة وضع القليل من الفازلين حول مكان التطبيق.

يطبق العلاج بشكل يومي.

يكون اجمالي مدة العلاج 8 أسابيع يراجع خلالها المريض كل أسبوعين لثلاثة أسابيع لتقييم التحسن.

يتم تقييم التحسن والشفاء بغياب الآفات الشئزة والمرتفعة عن سطح الجلد وذلك من خلال تراجع حجم الثؤلول ثم اختفاؤه نهائياً بالجس وزوال فرط التقرن وعودة خطوط الجلد.

التقييم النهائي للآفات بعد اسبوعين من آخر مراجعة.

الدراسة العملية والنتائج

بلغ حجم العينة الاجمالي 200 حالة (170 مريض بينهم 30 مريض لديهم ثآليل أخمصية على الطرفين معا بحيث اعتبروا 60 حالة)، ممن تراوحت اعمارهم بين 11 سنوات و54 سنة، وممن تراوحت مدة الشكاية لديهم بين عدة ايام وعدة أسابيع، وممن كان عندهم الثآليل على الطرفين معا.

- **توزع الحالات الذين دخلوا الدراسة حسب نمط الثؤلول الى:**

1. حالات لديهم النمط الموزاييكي بلغ عددهم 61 حالة.
2. حالات لديهم النمط اللاموزاييكي بلغ عددهم 139 حالة.

- **كما توزعت الحالات التي دخلت الدراسة حسب الفئة العمرية الى:**

1. حالات ممن تراوحت أعمارهم بين ال 11 سنة و20سنة :82 حالة
2. حالات ممن تراوحت أعمارهم بين ال 21 سنة وال 39 سنة: 81 حالة
3. حالات ممن تراوحت أعمارهم بين ال 40 سنة وال 54 سنة:37 حالة

الخصائص العامة للحالات الداخلة في كلا مجموعتي الدراسة:

الميزات العامة لمجموعتي الدراسة	المجموعة المعالجة بالازوت السائل	النسبة المئوية	المجموعة المعالجة بحمض الصفصاف	النسبة المئوية
متوسط العمر	23,5 سنة		21 سنة	
الجنس: اناث	52	%61	48	%56,5
ذكور	33	%39	37	%43,5
متوسط مدة الشكاية	3اسابيع		4اسابيع	
مؤلمة	27	%27	33	%33
محدة للنشاط اليومي	13	%13	9	%9
الاصابة لاول مرة	73	%73	76	%76

جدول 2.1 الخصائص العامة للحالات الداخلة في كلا المجموعتين

بحساب قيم p المتعلقة بالخصائص العامة للحالات الداخلة في كلا مجموعتي الدراسة كانت قيم p كالتالي :

الجنس: p= 0.57

وجود الالم: P =0.35

محددة للنشاط اليومي: P= 0.36

الإصابة لأول مرة: P=0.62

متوسط العمر: p=0.43

نجد أن قيم p ذات دلالة إحصائية غير هامة وهذا يعني أنه لا يوجد اختلاف بين المجموعة المعالجة بالآزوت السائل والمجموعة المعالجة بحمض الصفصاف 50% من حيث متوسط العمر، الجنس، مدة الشكاية، وجود الألم، الاصابة أول مرة وفيما ازا كانت محددة للنشاط اليومي. أي أن مجموعتي الدراسة هما مجموعتين قابلتين للمقارنة ولا يوجد اختلاف حقيقي بينهما.

- **تم تقسيم المرضى عن طريق دراسة عشوائية مفتوحة الى مجموعتين:**

المجموعة الاولى: وضعت على العلاج بالآزوت السائل

- بلغ عدد الحالات الذين عولجوا بالآزوت السائل 100 حالة
- تم توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في هذه المجموعة إلى:

1. الحالات الذين لديهم النمط الموزاييكي: بلغ عددهم 28 حالة.
2. الحالات الذين لديهم النمط اللاموزاييكي: بلغ عددهم 72 حالة.

المجموعة الثانية: وضعت على العلاج بحمض الصفصاف بتركيز 50%

- بلغ عدد الحالات الذين عولجوا بحمض الصفصاف 50% 100 حالة ايضا.
- تم توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في هذه المجموعة إلى:

1. الحالات الذين لديهم النمط الموزاييكي: بلغ عددهم 33 حالة.
2. الحالات الذين لديهم النمط اللاموزاييكي: بلغ عددهم 67 حالة.

تم اجراء الدراسة الاحصائية بما يتناسب مع العينات الكبيرة وذلك باستخدام كاي مربع، علما أنه إذا كانت كاي مربع المراقبة أكبر من المتوقعة فيوجد اختلاف حقيقي بين التكرارات اما إذا كانت كاي مربع المراقبة أصغر من المتوقعة فالفرق غير حقيقي وخاضع للصدفة، وكذلك اعتبرت قيمة p الاصغر من 0.05 ذات قيمة احصائية هامة اما إذا كانت قيمة p أكبر من 0.05 فهي ذات دلالة احصائية غير هامة.

الجزء الاول من الدراسة:

توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في العينة الاجمالية وفي كل من مجموعتي العلاج:

- **توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في العينة الاجمالية:**

نمط الثؤلول	عدد الحالات	النسبة المئوية
موزاييكي	٦١	%٣٠.٥٠
لاموزاييكي	١٣٩	%٦٩.٥٠

جدول 2.2 توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في العينة الاجمالية

- **توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في المجموعة المعالجة بالآزوت السائل:**

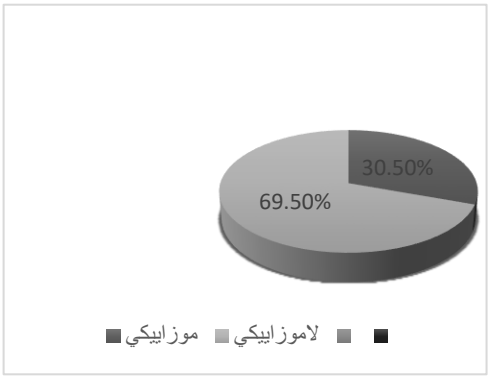
نمط الثؤلول	عدد الحالات	النسبة المئوية
موزاييكي	28	%28
لاموزاييكي	72	%72

جدول 2.3 توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في مجموعة الازوت السائل

- **توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في المجموعة المعالجة بحمض الصفصاف 50%**

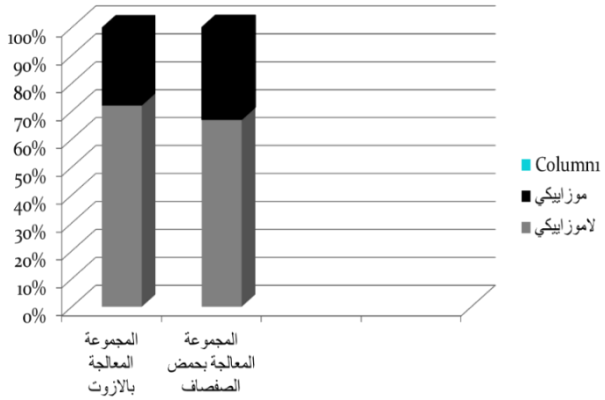
نمط الثؤلول	عدد الحالات	النسبة المئوية
موزاييكي	33	%33
لاموزاييكي	67	%67

جدول 2.4 توزع الحالات حسب نمط الثؤلول في مجموعة حمض الصفصاف



توزع الحالات حسب نمط الثؤلول

في العينة الاجمالية



توزع الحالات حسب نمط الثؤلول

في كل من مجموعتي العلاج

توزع الحالات حسب الفئة العمرية في العينة الاجمالية وفي كل من مجموعتي الدراسة:

- **توزع الحالات حسب الفئة العمرية في العينة الاجمالية:**

20-11 سنة	النسبة المئوية	34-21 سنة	النسبة المئوية	54-35 سنة	النسبة المئوية
82	41%	81	40.5%	37	18.5%

جدول 2.5 توزع الحالات حسب الفئة العمرية في العينة الاجمالية

- **توزع الحالات حسب الفئة العمرية في مجموعة الازوت السائل:**

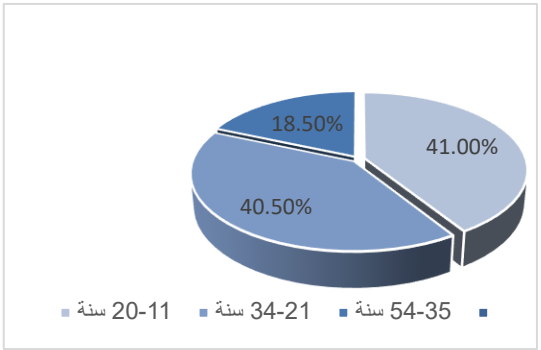
20 – 11 سنة	34 -21 سنة	54 -35 سنة
36	43	21

جدول 2.6 توزع الحالات حسب الفئة العمرية في مجموعة الازوت السائل

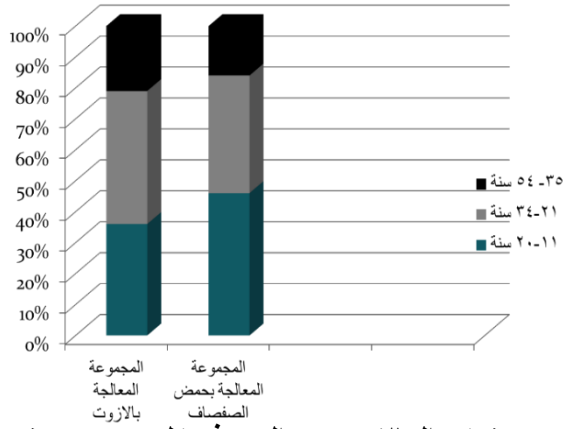
- **توزع الحالات حسب الفئة العمرية في مجموعة الصفصاف 50%:**

20 – 11 سنة	34 - 21 سنة	54 – 35 سنة
46	38	16

جدول 2.7 توزع الحالات حسب الفئة العمرية في مجموعة الصفصاف



توزع الحالات حسب العمر في العينة الاجمالية



توزع الحالات حسب العمر في كل من مجموعتي العلاج

التأثيرات الجانبية:

تعرض المرضى في كلا مجموعتي العلاج إلى بعض التأثيرات الجانبية الناتجة عن استخدام كل من الآزوت السائل وحمض الصفصاف 50%.

اولا: التأثيرات الجانبية والاختلاطات الناتجة عن استخدام الازوت السائل:

- ألم وحس حرقة وممكن أن يستمر الألم لعدة أيام.
- احمرار وتورم.
- تشكل نفاطة.
- تخريش.
- تصبغ تالي.
- خمج لذلك يوصى باستخدام مطهر موضعي لعدة أيام بعد تطبيق الازوت على الافة.
- ممكن في بعض الاحيان حدوث انتشار الافة بعد العلاج.

ثانيا: التأثيرات الناتجة عن استخدام حمض الصفصاف 50%:

- حس حرقة وعدم ارتياح
- احمرار وتخريش (الاطفال أكثر عرضة للتخريش)
- تقشير
- جفاف
- تحسس موضعيٍ

التأثيرات الجانبية والاختلاطات التي حدثت خلال فترة العلاج:

- **المجموعة التي وضعت على العلاج بالآزوت السائل:**

حس ألم وحرقة	احمرار وتورم	تخريش	تصبغ تالي	خمج تالي	تشكل نفاطة
68	14	13	9	3	14

- **جدول 2.8 توزع حالات التأثيرات الجانبية في مجموعة الازوت**

- **المجموعة التي وضعت على العلاج بحمض الصفصاف:**

حس حرقة	احمرار	تخريش او تقشير	جفاف	تحسس
43	16	59	11	4

جدول 2.9 توزع حالات التأثيرات الجانبية في مجموعة حمض الصفصاف

نسب الشفاء في مجموعات الدراسة:

- تم تقييم الشفاء بعد مدة العلاج الاجمالية التي امتدت الى 6 جلسات كحد اقصى.
- تم تقييم الشفاء وذلك باختفاء الثؤلول نهائيا وغياب السطح الشئز بالجس وزوال فرط التقرن.
- توزعت نسب الشفاء في مجموعات الدراسة كمايلي:

اولا: في مجموعة الازوت السائل:

- عدد الحالات الذين تم شفاؤهم في المجموعة التي وضعت على العلاج بالآزوت السائل :42 حالة

عدد الحالات الاجمالي	شفاء	لاشفاء	النسبة المئوية
100	42	58	%42

جدول 2.10 توزع حالات الشفاء في مجموعة الآزوت

ثانيا: في المجموعة المعالجة بحمض الصفصاف 50%:

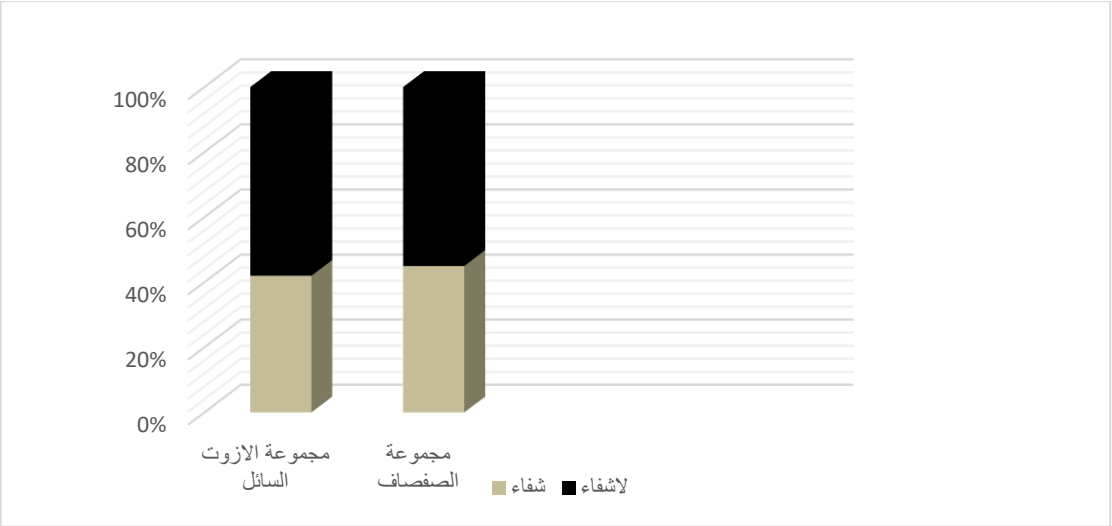
- عدد الحالات الذين تم شفاؤهم في المجموعة التي وضعت على العلاج بحمض الصفصاف 50%: 45 حالة

عدد الحالات الاجمالي	شفاء	لاشفاء	النسبة المئوية
100	45	55	%45

جدول 2.11 توزع حالات الشفاء في مجموعة حمض الصفصاف

تم اجراء الدراسة الاحصائية وذلك باستخدام كاي مربع وتم حساب قيم p.

P value=0.77 وهي ذات دلالة احصائية غير هامة.



توزع نسب الشفاء في كل من مجموعتي العلاج

أولا: نسب الشفاء السريري موزعة بالنسبة لنمط الثؤلول:

- **نسب الشفاء موزعة بالنسبة لنمط الثؤلول في المجموعة المعالجة بالآزوت السائل:**

نمط الثؤلول	العدد الكلي لنمط الثؤلول	الشفاء	النسة المئوية
موزاييكي	28	12	%42.85
لاموزاييكي	72	30	%41.66

جدول 2.12 توزع حالات الشفاء بالنسبة لنمط الثؤلول في مجموعة الآزوت

- **نسب الشفاء موزعة بالنسبة لنمط الثؤلول في المجموعة المعالجة بالصفصاف50%:**

نمط الثؤلول	العدد الكلي لنمط الثؤلول	الشفاء	النسبة المؤية
موزاييكي	33	11	%33.33
لاموزاييكي	67	34	%50.71

جدول 2.13 توزع حالات الشفاء بالنسبة لنمط الثؤلول في مجموعة حمض الصفصاف

وكانت قيم pكالتالي:

- في النمط الموزاييكي:

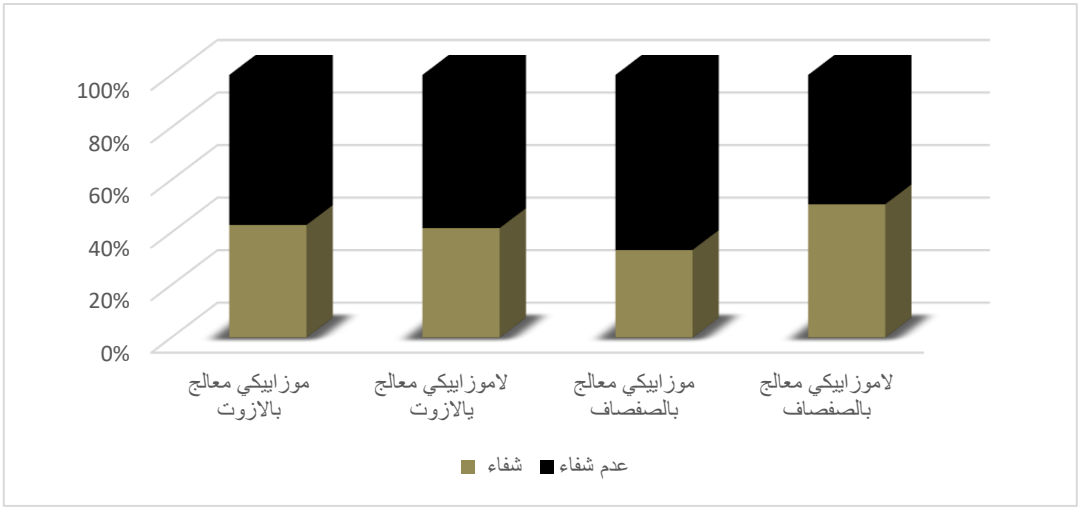
P value	موز اييكي معالج بالازوت	موز اييكي معالج بالصفصاف
0.44	0.42	0.33

جدول 2.14 قيم p في النمط الموزاييكي

- في النمط اللاموزاييكي:

P value	لاموز اييكي معالج بالازوت	لاموز اييكي معالج بالصفصاف
0.28	0.41	0.50

جدول 2.15 قيم p في النمط اللا موزاييكي



توزع نسب الشفاء بالنسبة لنمطي الثؤلول في كلا مجموعتي العلاج

ثانيا: نسب الشفاء السريري موزعة بالنسبة للفئة العمرية:

- **توزعت حالات الشفاء بالنسبة للفئة العمرية في مجموعة الازوت السائل كمايلي:**

النسبة المئوية	54 – 35 سنة	النسبة المئوية	34 – 21 سنة	النسبة المئوية	20 -11 سنة
%34	7	%42	18	%47	17

جدول 2.16 توزع حالات الشفاء حسب الفئة العمرية في مجموعة الآزوت

- **توزعت حالات الشفاء بالنسبة للفئة العمرية في مجموعة حمض الصفصاف كمايلي:**

النسبة المئوية	54- 35 سنة	النسبة المئوية	34- 21 سنة	النسبة المئوية	20- 11 سنة
%44	7	%45	17	%46	21

جدول 2.17 توزع حالات الشفاء حسب الفئة العمرية في مجموعة حمض الصفصاف

ولدى حساب قيم p كانت كالتالي:

- **في فئة ال 11- 20 سنة:**

P value	الصفصاف50%	الازوت
0.9	21out46	17 out 36

جدول 2.18 قيمة p من 11-20

- **في فئة ال21- 34 سنة:**

P value	الصفصاف50%	الازوت
0.2	17out 38	18out43

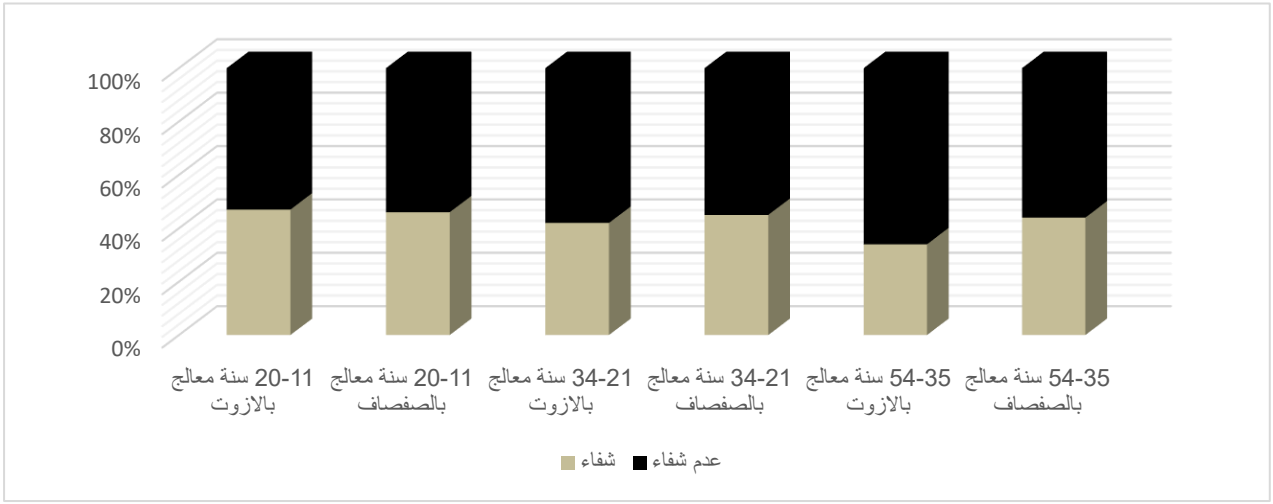
جدول 2.19 قيمة p من 21-34

- **في فئة ال35 -54 سنة:**

P value	الصفصاف50%	الازوت
0.6	7out 16	7out 21

جدول 2.20 قيمة p من 35-54

نجد أن قيم p ذات دلالة احصائية غير هامة مما يدل على انه لا يوجد فرق في الاستجابة للعلاج بين حمض الصفصاف وبين الازوت السائل في المجموعات العمرية.



من أصل 200 حالة كان هناك 60 حالة هم عبارة عن 30مريض، كل من هؤلاء المرضى لديه ثآليل أخمصية على كلا الطرفين الأيمن والأيسر، حيث اعتبر الثؤلول الموجود على أحد الطرفين حالة وضعت على العلاج بالآزوت السائل بينما وضع الثؤلول الموجود على الطرف الآخر على العلاج بحمض الصفصاف 50%.

توزعت الحالات في هؤلاء المرضى على الشكل التالي:

- 25 حالة شفاء توزعت كما يلي:

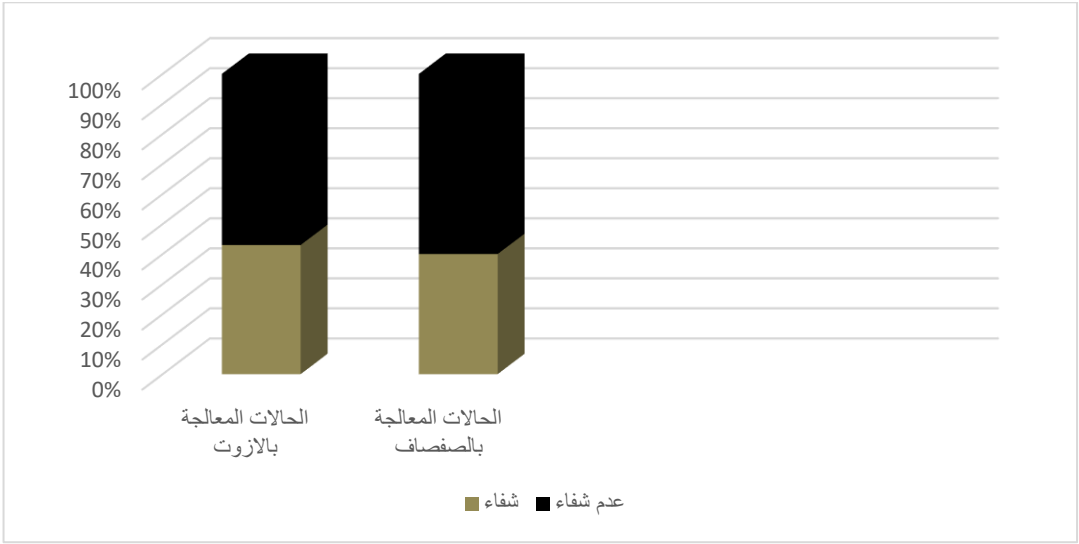
1. 18 حالة شفاء هم عبارة عن 9 مرضى تم عندهم شفاء الثآليل الأخمصية الموجودة في كلا الطرفين، الثآليل المعالجة بالآزوت السائل والموجودة على أحد الطرفين والثآليل المعالجة بحمض الصفصاف والموجودة على الطرف الاخر.
2. 4 حالات شفاء هم عبارة عن 4 مرضى تم شفاء الثآليل الأخمصية المعالجة بالآزوت السائل الموجودة على أحد الطرفين ولم تشفى الثآليل المعالجة بحمض الصفصاف والموجودة على الطرف الآخر.
3. 3حالات شفاء هم عبارة عن 3 مرضى تم شفاء الثآليل الأخمصية المعالجة بحمض الصفصاف والموجودة على أحد الطرفين ولم تشفى الثآليل المعالجة بالآزوت السائل والموجودة على الطرف الآخر.

- 35 حالة عدم شفاء.

العدد الكلي	الحالات المعالجة بالآزوت	الحالات المعالجة بالصفصاف
60	30	30
عدد حالات الشفاء	الحالات المعالجة بالآزوت	الحالات المعالجة بالصفصاف
25	13 =4+9	12 =3+9
النسبة المئوية للشفاء	النسبة المئوية للشفاء في مجموعة الآزوت	النسبة المئوية للشفاء في مجموعة الصفصاف
%41,7	%43	%40

جدول 2.21 توزع حالات الشفاء

- وبحساب قيمة p كان الناتج=0,79
- نجد أن قيمتها ذات دلالة احصائية غير هامة وهذا يدل على أنه لا يوجد فارق احصائي بين طريقتي العلاج حتى في المريض نفسه. أي انه لا يوجد اختلاف في الاستجابة لطريقتي العلاج في المريض نفسه.



الجزء الثاني: دراسة الحالات الناكسة:

تم دراسة حالات النكس في كلا مجموعتي الدراسة وذلك بعد 3 أشهر من الشفاء التام

- النكس هو عودة ظهور الافة من جديد بعد الشفاء التام في نفس المكان الذي ظهرت فيه أول مرة. مع ضرورة الانتباه إلى حالات عدم التحسن والشفاء اصلا واستبعادها.
- تم اجراء الدراسة الاحصائية وذلك باستخدام كاي مربع أيضاً وتم حساب قيم p.

المجموعة المعالجة بالآزوت السائل:

- عدد الحالات الشافية 42 حالة نكس منها 7 حالات.

العدد الكلي	الحالات الشافية	الحالات الناكسة	النسبة المئوية للنكس
100	42	7	%16.66

جدول 2.22 حالات النكس في الآزوت السائل

المجموعة المعالجة بالصفصاف 50%

- عدد الحالات الشافية 45 حالة نكس منها 9 حالات.

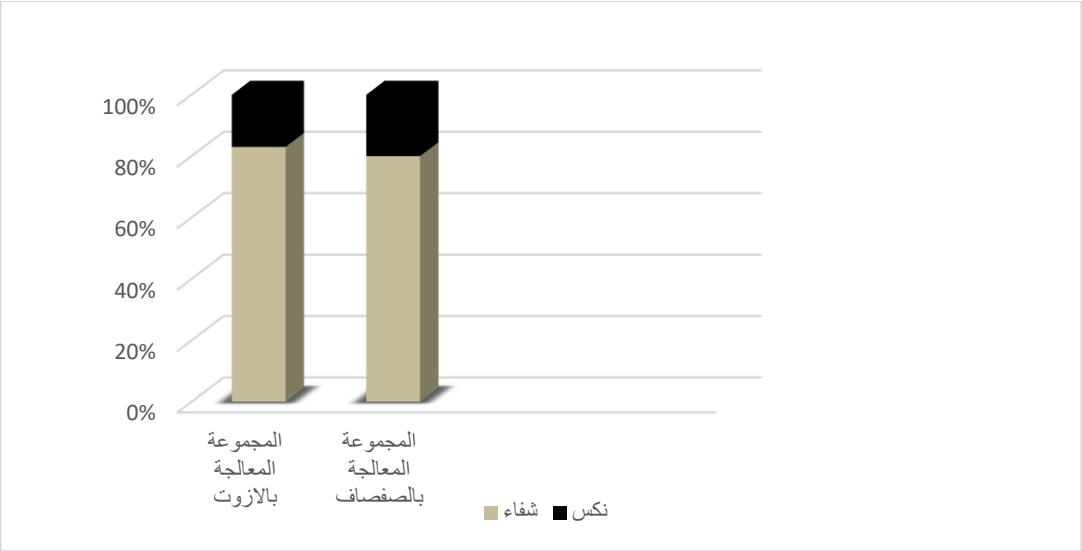
العدد الكلي	الحالات الشافية	الحالات الناكسة	النسبة المئوية للنكس
100	45	9	%20

جدول 2.23 حالات النكس في حمض الصفصاف

وبحساب قيمة p (p=0.68) نجد أنها ذات دلالة احصائية غير هامة وهذا يدل أن نسبة النكس متقاربة بين طريقتي العلاج.

النكس في العلاج بالازوت	النكس في العلاج بالصفصاف	قيمةp
0,166	0,20	0,68

جدول 2.24 قيم p



توزع نسبة النكس في مجموعتي العلاج

المناقشة:

- بلغ عدد الحالات المدروسة 200 حالة قسموا بطريقة عشوائية الى:

1. 100 حالة وضعوا على العلاج بالآزوت السائل
2. 100 حالة وضعوا على العلاج بحمض الصفصاف 50%

- لم يكن هناك فارق في الاستجابة للعلاج بين المجموعتين حيث بلغت نسبة الشفاء في المجموعة الموضوعة على الازوت السائل 42% ونسبة الشفاء في المجموعة المعالجة بحمض الصفصاف 45%.
- وكانت قيم pذات دلالة احصائية غير هامة حيث بلغت قيمة p 0.77
- بالنسبة لنمط الثؤلول فقد توزعت الحالات في مجموعتي الدراسة إلى:

1. 61 حالة لديهم النمط الموزاييكي
2. 139 حالة لديهم النمط اللاموزاييكي

- لم يكن هناك فارق في الاستجابة للعلاج بين نمطي الثآليل في مجموعتي العلاج حيث بلغت نسبة الشفاء للنمط الموزاييكي في مجموعة الآزوت السائل 42,85 % وبلغت نسبة الشفاء للنمط الموزاييكي في مجموعة الصفصاف 33,33% وكانت قيم pذات دلالة احصائية غير هامة حيث بلغت قيمة 0.44p
- وبلغت نسبة الشفاء للنمط اللاموزاييكي في مجموعة الآزوت السائل41,66 % وبلغت نسبة الشفاء للنمط اللاموزاييكي في مجموعة الصفصاف 50,71%.
- وكانت قيمة pذات دلالة احصائية غير هامة حيث 0.28=p

- بالنسبة للفئة العمرية فقد توزعت الحالات في مجموعتي الدراسة الى:

1. 82 حالة بين ال11 وال 20 سنة
2. 81 حالة بين ال21 وال34 سنة
3. 37 حالة بين ال35 وال54 سنة

- لم يكن هناك فارق في الاستجابة للعلاج بين طريقتي العلاج في كل من الفئات العمرية حيث بلغت نسبة الشفاء في الفئة العمرية 11-20 سنة في مجموعة الازوت السائل ومجموعة حمض الصفصاف: 47%,46%على التوالي، وكانت قيمة p ذات دلالة احصائية غير هامة حيث p´= 0,9

- وبلغت نسبة الشفاء في الفئة العمرية 21-34 سنة في مجموعة الآزوت السائل ومجموعة حمض الصفصاف: 42%,45%على التوالي، وكانت pذات دلالة احصائية غير هامة حيث p= 0,2

- وبلغت نسبة الشفاء في الفئة العمرية 35-54 سنة: 34%,44%على التوالي، وكانت p ذات دلالة احصائية غير هامة حيث p=0,9

بالنسبة لنكس الثآليل في كلا طريقتي العلاج

- لم يكن هناك أيضاً فارق في نسبة النكس بين مجموعتي العلاج حيث بلغت نسبة النكس في عدد الحالات الشافية في مجموعة الازوت السائل 16.66% وبلغت نسبة النكس في عدد الحالات الشافية في مجموعة الصفصاف 20% وكانت قيمة p ذات دلالة احصائية غير هامة حيث p =0.68.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

اولا: دراسة أجراها Sarah Cokayne , Catherine Hewitt وزملاؤهما من أجل مقارنة الفعالية العلاجية للآزوت السائل مع حمض الصفصاف 50% في علاج الثآليل الأخمصية وقد أجريت الدراسة في المملكة المتحدة وايرلندا واسكوتلاندة بين عامي 2006 و2010 والتي نشرت في كانون الثاني عام 2011 وهي دراسة مشابهة لدراستنا من حيث النتائج

- تم في هذه الدراسة تقسيم المرضى الذين بلغ عددهم 229 الى مجموعتين وضعت احداها على العلاج بالآزوت السائل لمدة اقصاها 12 اسبوع والاخرى وضعت على العلاج بحمض الصفصاف50%.
- وقد وجد في هذه الدراسة بعد ضبط باقي المتغيرات أنه لا فارق في الاستجابة العلاجية بين الازوت السائل وحمض الصفصاف50% حيث كانت نسبة الشفاء في مجموعة الازوت السائل 34% ونسبة الشفاء في مجموعة الصفصاف 31%. كما وجدوا أنه لا فرق واضح في المدة العلاجية بين الطريقتين.
- لم يكن هناك علاقة احصائية واضحة بين مدة الشكاية وبين الاستجابة للعلاج في كلا طريقتي العلاج.

الخصائص	الدراسة العالمية آزوت / صفصاف	دراستنا آزوت /صفصاف
عدد الحالات	229	200
متوسط العمر	24,3 / 23,2 سنة	23,5 /21 سنة
الجنس: إناث	73/ 86	48 / 52
ذكور	50 / 31	37 / 33
مؤلمة	71/ 68	33 / 27
محددة للنشاط اليومي	28 / 18	9 / 13
نمط الثؤلول: موزاييكي	22/ 29	33 / 28
لاموزاييكي	99 / 79	67/ 72
مدة العلاج	12 اسبوع/شهرين	6جلسات/شهرين
نسب الشفاء	31% / 34%	45% / 42%
مدة الدراسة	3سنوات	سنة
مكان الدراسة	بريطانيا	دمشق

جدول 2.25

ثانيا: دراسة أجراها Sjored c.Bruggink و زملاؤه من أجل مقارنة الفعالية العلاجية للآزوت السائل مع حمض الصفصاف50% في معالجة الثآليل الجلدية، وقد اجريت الدراسة في نيثر لاند ونشرت في تشرين الاول عام 2010.

- في هذه الدراسة تم علاج المرضى الذين لديهم ثآليل جلدية أو ثآليل أخمصية.

وجد في هذه الدراسة أنه لا يوجد فارق احصائي في الاستجابة لطريقتي العلاج بالنسبة للثآليل الأخمصية بعد 13 اسبوع من العلاج

ثالثا: دراسة أجراها Stamuli Eugenaوزملاؤه لمقارنة الفعالية العلاجية والتكلفة بين الآزوت السائل وحمض الصفصاف50% في علاج الثآليل الأخمصية وقد اجريت الدراسة في بريطانيا ونشرت في شباط عام2012

- وجد في هذه الدراسة أن العلاج بالآزوت السائل هو أكثر تكلفة من العلاج بحمض الصفصاف، كما أنه لا يوجد اختلاف في الاستجابة للعلاج بين الآزوت وبين حمض الصفصاف50%.

الخلاصة

- لا يوجد دليل على وجود فارق في الفعالية العلاجية بين الآزوت السائل الذي يطبق في المشفى من قبل لطبيب المختص وبين حمض الصفصاف بنسبة 50% مع الفازلين والذي يطبقه المريض بنفسه يوميا في التأثير على الثآليل الأخمصية بنوعيها.
- ولا يوجد فارق في نسبة النكس بين الحالات التي تم شفاؤها بالآزوت السائل وبين الحالات التي تم شفاؤها بحمض الصفصاف 50% بعد 3 أشهر من الشفاء التام.

التوصيات:

بما أنه لم يكن هناك فارق إحصائي في الفعالية العلاجية بين الآزوت السائل وحمض الصفصاف لذلك يوصى باستخدام حمض الصفصاف في حال كان الثؤلول محدداً لنشاط المريض اليومي أو في حال وجود ما يمنع المريض من القدوم إلى المشفى لتلقي العلاج، ولكن يوصى باستخدام الآزوت السائل في حال عدم قدرة المريض على تطبيق حمض الصفصاف بشكل مناسب، أو في حال وجود تحسس على الدواء.

المراجع

References

3

References:

1. Jean L Bolognia, Joseph L Jorizzo,Ronald P Rapini, Dermatology second edition

2. Bedell MA, Hudson JB,Colob TR el. Amplification of human papillomavirusgenomes in vitro is dependent on epithelial diffentiation!virol 1991,5:2254-60

3. Tony Burns, Stephen Breathnach ,Neil Cox,Christopher Griffith, Rook,s ,Textook of dermatology, seventh edition.

4.van Tachezy Human papillomaviruses: a neverend_ing story? In: Lacey C,ed Papillomavirus Reviews: Current Research on papillomavirus Leeds: Leeds University Press,1996:1-19

5.Kilkenny M, Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community. AustJ Dermato 1996; 37: 80_6

6. Van Casse JT, Miller FR. Incidence of verruca plantaris (plantar warts) in a school population. Arch 279_84. Arch Pediatre

7.Kjaer 5K,LyngeE. Incidence, prevalence and time trends of genital HPV infection determined by examination and cytology.

8. Bender ML,New concepts of condyloma acuninata in children. Arch Dermato 1986,120 9-75.

9. Bunney MHViral Warts: Their biology and treatment Oxford: Oxford University Press, 1982.

10.Goldschmidt H, Kligman AM, Experimental inoculation of humans Witheclodermotropic viruses. /investdermatol 1985,31:175-82

11Oriel JD. Natural history of genital warts.] Dis 1971; 47: 1_13.

12 Oriel JD. Anogenial papillomavirus infection in children ,BMJ 1988,296:1484_5.

13.Shah K, Kahima H, Polk BF et al Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile onset respiratory papillomatosis .Obstet Gynecol 1986;

14.Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR ri al. in the infectious papilloma virus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electroco-agulation: detection and protection. Am Dermatol

15. Meyers C, Frattini MG, Hudson JB,Laimins LA. Biosynthesis Of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. Science1992,257:971-3

16. de Villiers EM, Fauquet C,Broker TR, Bernard HU, Hausen H (2004), classification of papillomavirus , virology 324: 17-27

17.James E. Fitzpatrick, Joseph G.Morelli ,Whitney A. High ,Dermatology secrets third addition 2012
18. Pou AM, Rimel FL,Jordan]Λ el ***el.*** *Adult respiratory papillomatosis Human papillomavirus type and viral predictors infection as predictor of infection. Ann* ***1995,104:****758-62*
19. Gaylis B, Hyden RE. Recurrent respiratory papillomatosis progressio to invasion and malignancy.Am ! otolaryngal 1991.
20. Steinberg WC, Topp WC ,Schneider et nl. Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission. 1983
21. Mounts P, Shah KV. Respitarypapillomatosis chronological relation to genital tract ,progMed Virol 1984.
22. Bennett RS, Powell KR Humanpapillomavirus, association between laryngeal and genital warts. Infect 1987; 229-32
23. Scully C, Cox MF, Prime rtt. Papillomavirus, the current status in relation to oral disease. Oral med 1988;65
24.Lass JH, Grove AS, Papale JJ, Detection of human papillomavirus DNAsequences in a conjunctival papilloma ,Am 1983; 96
*25. Naghashfar Z, McDonnell PJ, McDonnell JM ft Genital tract papillo_*
mavirus type ή in recurrent conjunctiva] papilloma. Arch,1986.
26. Pater A, Gardner H, el ,isolation and characterisation of a
variant of human papillomavirus type 11 from a nasal invertin papilloma. Med virol 1988
27. de Villiers E_M,Hirch Behman A, Von Kenbel Dobritz C, Twonewly identified human papillomavirus types and(HPV40 and HPV57) iso_ lated from mucosal lesions. Virology 1989.
28.Berman A. Domnitz JM, Winkleman RK.Plantar warts recently turned black_ Arch Dermatol 1987
29. Rasmussen KA.Verruca plantaris symptomatology , epidemiology.
Ada *Derm Venereal 195S; 38: 1-146*
30. Laffite F,Chavion JP, Bonaf el at. Under heel foot war!.dermatologic
1985 .
31.Salk RS ,Grogan KA, ChangTJ Drug dermatol 2006.
32.Aleyo Ghabeda, Romana J.R.Yanez, Renate Lamprecht,AnnE. Meyers,EdwardP. Rybicki, Inga I. Hitzeroth (2017).
33.Habif TP,et al(2011) Herpes simplex of viral infections .In skin diseases:Diagnosis and treatment 3rd ed.
34.Journal of Royal society of Medicine Volume85 January 1992
35. Aksakal AA et al. Successful treatment of verruca plantaris with a single sublesional injection of interferon-a2 ,Dermatol 2009,jan,34:16
36..Williams HC, Pottier A, Strachan D. The descriptive epidemiology of warts in British schoolchildren. Br J Dermatol 1993;128:504-11.

37.Kilkenny M, Merlin K, Young R, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. Br J Dermatol 1998;138:84

38.Massing AM. Natural history of warts. Arch Dermatol1963;87:30610.

39.Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev2006;3:CD001781.

40.Thomas KS, Keogh-Brown MR, Chalmers JR, Fordham RJ, Holland RC, Armstrong SJ, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of salicylic acid and cryotherapy for cutaneous warts: an economic decision model. Health Technol Assess2006;10:iii, ix-87.

41.Schofield J, Grindlay D, Williams HC. Skin conditions in the UK: a health care needs assessment. Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, 2009.

42.Bruggink SC, Gussekloo J, Zaaijer K, Assendelft WJJ, Berger MY, Koes BW, et al. Warts: cryotherapy, salicylic acid or expectantly awaiting? A randomised controlled trial. J Invest Dermatol2008;128:8.

43. Bunney M, Nolan M, Williams D. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. Br J Dermatol1976;94:667-79.

44.Steele K, Irwin W. Liquid nitrogen and salicylic/lactic acid paint in the treatment of cutaneous warts in general practice. J R Coll Gen Pract1988;38:256.