الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كليّة الطبّ البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية التطبيق الموضعي لمحلول سلفات الزنك (10%) في علاج الثآليل المسطحة

Efficacy of topical zinc sulphate solution (10%) in the treatment of plane warts

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد د.معالي عبود

برئاسة د.منال صلاح الدين محمد
رئيسة قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إشراف د.نضال حمادي
الأستاذ المساعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

كلمة شكر

يطيب لي أن أتقدم بجزيل الشكر والتقدير لكل من علمني حرفاً ... لكل أستاذ ومشرف ولكل زميل وزميلة في قسم الجلدية ... تعلمت منهم خلال السنوات الأربع الماضية ...

كل الشكر والاحترام إلى جميع أعضاء الهيئة التدريسية الكرام.

وأخص بالشكر **الدكتور نضال حمادي** لتفضله بالإشراف على هذا البحث و الدكتورة **منال صلاح الدّين محمد** رئيسة قسم الأمراض الجلدية و الزهرية.

والشكر العميق للأستاذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة ومناقشة البحث...

فهرس المحتويات	رقم الصفحة
أولاً: الدراسة النظرية	4
مقدمة	5
تعريف	6
لمحة تاريخية	7
الوبائية	8
العامل المسبب	9
دورة حياة الفيروس وتصنيفه	10
تصنيف الثآليل	12
العدوى وطرق الانتقال	17
فترة الحضانة	17
الاستجابة المناعية للمضيف	18
التشخيص	18
التغيرات النسيجية	19
التشخيص التفريقي	20
الاختلاطات	21
المعالجة	22
الوقاية	27
الزنك	28
آلية عمل محلول سلفات الزنك	29
استخدام سلفات الزنك في علاج بعض الأمراض الجلدية	30
ثانياً : الدراسة العملية	32
الملخص	33
طريقة ومواد الدراسة	34
النتائج	41
الدراسة الاحصائية الوصفية	41
نتائج مجموعات الدراسة	50
تحليل النتائج والمناقشة	55
المقارنة مع الدراسات العالمية	57
الخلاصة	59
التوصيات	60
المراجع	61

أولاً: الدراسة النظرية

مقدمة:

تعتبر الثآليل من الأمراض الجلدية واسعة الانتشار، سببها الفيروس الحليمومي البشري human papillomavirus (HPV) ، الذي ينتقل من خلال عيب ما في الظهارة الجلدية.

تتظاهر الثآليل بشكل حطاطات أو عقيدات، تكون وحيدة أو بشكل مجموعات، وتنشأ على أي سطح جلدي أو مخاطي.

تصنف الثآليل إلى عدة أنواع: شائعة، مسطحة، خيطية، أخمصية، تناسلية....

يستغرق حدوث الشفاء العفوي وقتاً طويلاً قد يصل لسنوات، وقد لايحدث هذا الشفاء عند بعض المرضى.

وبالرغم من وجود طرق مختلفة لمعالجة الثآليل، كالمعالجة القرية والعلاج بالمركبات الكيميائية والكي الكهربائي والليزر، وغيرها من الطرق الأخرى، إلا أنه لاتوجد معالجة واحدة مثالية لكل الحالات، حيث أن بعض المعالجات تستغرق وقتاً طويلاً، وبعضها قد تكون مخربة وتسبب تشكل ندبة، أو قد تكون ذات نسبة نكس عالية.

ونظراً لما سبق، بالإضافة لشيوع الثآليل وماتسببه من أذى نفسي واجتماعي للمريض، ولإمكانية انتشار العدوى بها، كان لابد من البحث عن علاج جديد يمكن أن يكون أفضل من المعالجات التقليدية، ويكون ذو فعالية جيدة وآثار جانبية قليلة، وبناءً على استخدام بعض الدراسات الحديثة لسلفات الزنك سواء بالطريق الفموي(1) أو الحقن الموضعي(2) كعلاج للثآليل، والتي كانت ذات نتيجة مشجعة، فقد اقترح اجراء معالجة تجريبية لتقييم فعالية وأمان التطبيق الموضعي لمحلول سلفات الزنك 10% كمعالجة للثآليل المسطحة، وسيتم مقارنة طريقة العلاج المذكورة آنفاً بالمعالجة بالدواء الغفل.

تعريف:

الثآليل هي تكاثر سليم للخلايا في الجلد والأغشية المخاطية، وقدرت نسبة انتشارها ب 2- 20% من أطفال المدارس.

سبب الثآليل هو الفيروس الحليمومي البشري HPV، ومصدر العدوى بها هو الأشخاص المصابين بإنتان سريري أو تحت سريري، وتنتقل الإصابة بشكل مباشر عن طريق التماس مع الشخص المصاب أو بشكل غير مباشر عبر السطوح الملوثة من خلال عيب ما في الظهارة الجلدية، كما تحدث العدوى الذاتية بالفيروس للجلد السليم المجاور وبخاصة في آفات الأصابع.

لا يتسبب هذا الفيروس بعلامات أو أعراض حادة، ولكنه يحرض على تكاثر موضع للخلايا الظهارية، وقد تبقى الآفات تحت سريرية لفترة طويلة، أو تظهر بشكل حطاطات أو عقيدات، تكون الآفات وحيدة أو بشكل مجموعات، وتنشأ على أي سطح جلدي أو مخاطي، وقد تستمرأشهرأوسنوات.

تعتمد معظم تقنيات معالجة الثآليل على التخريب الفيزيائي للخلايا المخموجة، كما يعتمد اختيار طريقة العلاج على موقع الثآليل، حجمها وعددها ونوعها، بالإضافة إلى عمر المريض ومدى تعاونه، وعلى حالته المناعية.

لمحة تاريخية:

تم تتبع سير الفيروس الحليمومي البشري HPV في اللقمومات المؤنفة Condyloma acuminate منذ 2000 سنة(3)، حيث عرفت الحضارة الرومانية هذا المرض وأشار الفلاسفة إلى كل من الثآليل الجلدية واللقمومات. قام Ciuffo منذ أكثر من 100 سنة بالنقل التجريبي للثآليل الجلدية (4). وعلى الرغم من الإدراك بكون الثآليل معدية، فإنه لم يتم تحديد طبيعة العامل المسبب حتا وقت متأخر، ففي عام 1919 حاول كل من Wile و Kingery (5)نقض الفرضية التي تقول بأن سبب الثآليل عامل جرثومي، وقام Jadassohn بتجارب باكرة عام 1894 أشار فيها إلى أهمية السبب المعدي، فقد حقن الخلايا الكيراتينية المأخوذة من الثآليل في جلد متطوعين أصحاء مما أدى إلى ظهور ثآليل لديهم. واستطاع كل من Wile و Kingery حل الخلايا الكيراتينية وإعادة العدوى لأنفسهم ولمساعديهم بوساطة رشاحة مستدقة ultrafiltrates، وأثبتا بشكل نهائي بأن سبب الثآليل هو فيروس. كما أن التقدم في التقنية والمجهر الالكتروني مكن العالم Strauss عام 1949 من رؤية العناصر الفيروسية للفيروس الحليمومي البشري(6).

الوبائية:

إن الخمج بالفيروس الحليمومي البشري المسبب للثآليل شائع جداً، ويحدث لدى معظم الناس إصابة بالثآليل خلال حياتهم، تحدث الثآليل الجلدية في أي عمر ويزداد الحدوث خلال سنوات المدرسة ليصل إلى ذروته عند سن اليفع(7) ثم تنخفض تدريجياً فيما بعد.

زادت نسبة إحالة الثآليل للعيادات الجلدية في البلدان المتطورة خلال الخمسين سنة الأخيرة، حيث قدرت نسبة الحدوث عند البالغين ب 700 حالة لكل 100000 وقدرت نسبة الحدوث بشكل عام عند كل الأعمار ب 150 لكل 100000.(8)

وفي دراسات مختلفة تم تقدير أن 2- 20 % من أطفال المدارس لديهم ثآليل. (9-10)

إن انخفاض نسبة حدوث الثآليل مع العمر، تعني حدوث مقاومة لتطوير الخمج مع الوقت، ومعظم هذه المقاومة مناعية، وبالرغم من مساهمة المناعة الخلطية في مقاومة اكتساب الخمج فإن المناعة الخلوية للمضيف تلعب دوراً مهماً في تراجع الثآليل، فالأفراد المصابون بخلل مناعي خلوي مستعدون للخمج بالفيروس الحليمومي البشري بشكل مستمر خلال حياتهم، وتكون إصابتهم مقاومة للعلاج، كما تشيع الثآليل لدى المرضى ناقلي الأعضاء الذين يتلقون معالجة مثبطة للمناعة، وهناك زيادة ملحوظة للإصابة بالثآليل لدى مرضى نقص المناعة المكتسبة.

يختلف عمر حدوث الإصابة بالثآليل غيرالجنسية عن الثآليل الجنسية، فالثآليل الجنسية تعتبر من الأمراض المنتقلة بالجنس، وهي غير شائعة عند الأطفال، ومع ذلك لوحظ ازدياد في نسبة حدوثها عند الأطفال. (11)

تعتبر الخلايا الكيراتينية هدف فيروس HPV، وتصاب به عبر السحجات الصغيرة وتتعزز الإصابة بالخمج عند تعطن الظهارة، تلاحظ العدوى الذاتية من الآفات للجلد المجاور السليم خاصة في ثآليل الأصابع والثآليل المسطحة.
الفيروس مقاوم للحرارة والتجفيف، حتى أن الأبخرة الصادرة عن تخريب الثآليل بالليزر قد يحوي فيروسات، وكل ماسبق يفسر لنا زيادة نسبة حدوث الثآليل (12).

العامل المسبب :

سبب الثآليل هو الفيروسات الحليمومية البشرية HPV التي تنتمي إلى عائلة PAPOVA VIRUS FAMILY (13) وهي فيروسات غير مغلفة ذات DNA مزدوج وتصيب البشر فقط.
تتألف المادة النووية (الجينوم) للفيروس من 8000 زوج نكليوتيدي، يقسم الجينوم لثلاث مناطق : المنطقة المنظمة وهي جزء من ال DNA لا تشفر بروتينات ولكنها تشترك في تعبيرية جينات الفيروس واستنساخDNA الفيروس، والمنطقة الباكرة E(Early) وهي ضرورية لاستنساخ DNA الفيروس ولاتدخل في الجزء الفيروسي الخامج، والمنطقة المتأخرة L(Late) تشفرالبروتينات البنيوية التي تشكل القشرة البروتينية الخارجية (القفيصة)shell or capsid للجزيء الفيروسي الخامج والتي تدعى virion ، يقيس الفيريون الكروي تقريباً 55 نانومتر قطراً.

يملك الفيروس معطف كروي يتألف من نوعين مرمزين من البروتينات الفيروسية: البروتين الهيكلي الكبير L1 والذي يشكل 95% من بروتين الفيروس، وال L2 وهو بروتين هيكلي صغير. أثناء تجميع الفيرونات ضمن الخلية يتبلمر ال L1 إلى جزيء

خماسي يدعى "الجسيم المعطفي" ويتبلمر 72 جسيم معطفي لتشكل المعطف بشكل عشريني الوجوه متناظر، ويقوم المعطف بإحاطة DNA الفيروس ليحميه من التدرك ويسمح له بالالتصاق بشكل فعال على الخلية الهدف. يرتبط الDNA المغلف مع هستونات خلوية ليشكل صبغي صغير. وعلى عكس ما سبق فإن البروتين الباكر E لا يتم ادخاله مع الفيرونات الخامجة.(14)

وبسبب أن جينات E لا تشفر DNA بوليميراز أو تيميدين كيناز فإن HPVs غير قابلة للتثبيط بالاسيكلوفير أو مضاهيات النكليوتيد المشابهة(15). وعلى العكس فإن هذه الفيروسات تستخدم أنزيمات وعوامل من الخلية المضيفة لاستنساخ جينوماتها.
وتعتمد تعبيرية الجينات المتأخرة L في الفيروس على تمايز خلايا المضيف، لذلك فإن توالد HPVs في نسيج الزرع(في الزجاج) صعب جداً حيث أنه من الصعب تقليد كل المتطلبات الضرورية لإتمام دورة حياة الفيروس(16-17).

دورة حياة الفيروس وتصنيفه: (14)

إن الفيروس نوعي جداً لنوع الكائنات الذي يصيبه. وتكتمل دورة الحياة بشكل تام فقط في الظهارة الوسفية.

يحدث الخمج وتحريض فرط التكاثر عندما يدخل الفيروس إلى خلية قاعدية منقسمة، وهذه الطبقة عادة لا يصل إليها الفيروس بسبب الحاجز الميكانيكي من طبقات الخلايا فوقها، أي أن الخمج يتطلب تسحج أو رض على البشرة لكشف الطبقة القاعدية. ويحدث الالتصاق بالاعتماد على البروتين المعطفي الكبير L1 ويسهم بذلك سلفات الهيباران على سطح الخلية. وبعد التصاق الفيروس يقوم البروتين L2 بتحريض الخمج عبر الالتصاق مع بروتين سطحي نوعي وتسهيل دخول الفيروس. وبعد الخمج يعمل DNAالفيروس كأساس للنسخ في الخلايا

القاعدية، ومع انقسام الخلايا القاعدية المخموجة يصبح لدينا مخزن طويل الأمد ل DNA الفيروس.

تم تصنيف الفيروس إلى أكثر من 200 نمط، ويتم تمييز الأنماط من خلال تسلسل ال DNA. ويعرف النمط المختلف بأنه نمط يختلف بنسبة 10% على الأقل عن كل الأنماط الأخرى الموجودة، وذلك من ناحية تسلسل الDNA لثلاث مورثات لل HPV ، أما الاختلاف بنسبة 2-10% فيعتبر تحت نمط، والاختلاف أقل من 2% يعتبر متغاير.

الشكل رقم (1) يمثل أنماط الفيروس الشائعة و الأقل شيوعاً المسببة للأشكال السريرية لأخماج الفيروس الحليمومي البشري(14)

	Frequently detected	Less frequently detected
Skin lesions		
• Common, palmar, plantar, myrmecial and mosaic warts	1, 2, 4	26, 27, 29, 41, 57, 60, 63, 65
• Flat warts	3, 10	28, 29
• Butcher's warts	7	1, 2, 3, 4, 10, 28
• Digital squamous cell carcinoma and Bowen's disease	16	34, 35
• Epidermodysplasia verruciformis (EV)	3, 5, 8	9, 12, 14, 15, 17, 19–25, 36–38, 46, 47, 49, 50, etc.
• EV – squamous cell carcinoma	5, 8	14, 17, 20, 47
Mucosal lesions		
• Condylomata acuminata	6, 11	40, 42–44, 54, 61, 70, 72, 81
• High-grade intraepithelial neoplasias (including cervical condylomata plana, bowenoid papulosis, erythroplasia of Queyrat) and invasive cancer	16	18, 26*, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53*, 56, 58, 59, 62, 66*, 68, 73, 82
• Buschke–Löwenstein tumor	6, 11	
• Recurrent respiratory papillomatosis, conjunctival papillomas	6, 11	
• Heck's disease (focal epithelial hyperplasia)	13, 32	

*Probably carcinogenic[42].

تصنيف الثآليل:

هناك تصنيف آخرللثآليل اعتماداً على الشكل السريري للآفات وتوضعها:

1-الثآليل الشائعة: الأنماط المسببة بشكل رئيسي هي HPV 2 بالإضافة إلى أنماط أخرى، تتظاهر الثآليل الشائعة بشكل حطاطة أو عقيدة ذات سطح قاس متقرن وتتفاوت بالحجم من أقل من 1 ملم وحتى أكبر من 1سم، وتتوضع عادة على ظهر اليدين والأصابع.

تختفي 65%من الثآليل الشائعة عفوياً خلال سنتين (18)، و95%خلال أربع سنوات(19)، أما التحولات الخبيثة فيها فهي نادرة جداً لكنها سجلت لدى المرضى مثبطي المناعة (20).

2-الثآليل المسطحة: الأنماط المسببة هي HPV 3-10 وهي ذات سطح منبسط أومرتفع قليلاً، لونها بلون الجلد أو مصطبغة قليلاً، ذات شكل مدور أو متعدد الزوايا، تختلف بالحجم من 1-5 ملم أوأكثر، تتوضع غالباً على الوجه وظهر اليدين يتراوح عددها من بضع آفات وحتى المئات أحياناً، قد تلتحم الثآليل المتجاورة أحياناً، ويعتبر التوضع الخطي في أماكن الخدش ظاهرة مميزة (كوبنر)، يسبق التراجع العفوي للثآليل المسطحة بالتهاب في الآفات حيث يحدث فيها تورم وحكة وحمامى (21).

الشكل رقم (1) : التوضع الخطي للثآليل المسطحة (كوبنر)

الشكل رقم (2) : ثآليل مسطحة بمنطقة الذقن وحول الفم

الشكل رقم (3): ثآليل مسطحة على ظهر اليد

3-الثآليل الخيطية : تحدث على الوجه والعنق، بشكل عنقودي غالباً وبتوزع غير منتظم وخصوصاً عند الذكور، كما تشاهد كمجموعات صغيرة على الفروة لدى كلا

الجنسين حيث تلتبس مع الوحمة البشروية، وقد تأخذ الثآليل المعزولة على الأطراف شكلاً خيطياً.

4-الثآليل الأخمصية : العامل المسبب هو الأنماط الفيروسية HPV 1-2-4-27-57 تظهر في البداية بشكل حطاطة صغيرة لماعة سرعان مايصبح سطحها خشن متقرن وتحاط بطوق من القرنين المتسمك، لاتستمر فوقها خطوط الجلد، وعند كشطها تظهر نقاط نزفية صغيرة مما يساعد بتمييزها عن الشثن (22).

5-الثآليل التناسلية: العامل المسبب HPV 6-11 غالباً ماتكون غير عرضية، وقد تسبب الانزعاج أو النزف. الآفات الكلاسيكية مؤنفة وتسمى الأورام الحليمية، وقد تأخذ شكلاً مسطحاً وأشكالاً أخرى(23).

- إن الحليمومات التنفسية، تتميز بآفات شئزة ضمن الطرق التنفسية، وبالتالي نادراً ما نراها كأطباء جلدية، وهي تحدث عند المراهقين وصغار البالغين وسببها ال HPV 6-11 ونسبتها 0.4-1.2 لكل 100 ألف شخص، وهي أشيع ورم سليم في الحنجرة، وثاني أشيع سبب لبحة الصوت عند الأطفال، وقد تحدث عند الأطفال بسبب الانتقال العمودي والاستنشاق أثناء الولادة، ويوجد خلاف على استطباب القيصرية عند الأمهات المصابات باللقمومات، أما الشكل عند البالغين فيحدث غالباً بسبب الانتقال التناسلي الفموي وليس بسبب تفعيل خمج كامن.(14)

- إن ثدن البشرة الثؤلولي الشكل، تم وصفه أول مرة عام 1922 من قبل ليواندوسكي ولوتز، وهو مرض مزمن ونادر جداً، ويتميز بالتأهب المميز للأخماج الجلدية بمجموعة معينة من الHPV ، ويتظاهر المرض في الطفولة بآفات عديدة الأشكال، وتسببه الأنماط HPV 5-8. ويورث بشكل جسدي صاغر في أغلب العائلات، وتم اكتشاف طفرتين قاطعتين – TMC6(EVER1) TMC8(EVER2) على أنهما سبب المرض، وهذه المورثات ترمز لبروتينات

عابرة للغشاء السيتوبلاسمي مع وظيفة غير معروفة ضمن الشبكة داخل السيتولاسمية. ويتظاهر المرض بآفات منتشرة، أحادية أو متجمعة، تشبه الثآليل المسطحة سريرياً، إضافة إلى لطخات ولويحات رقيقة ناقصة الصباغ وسفية تشبه النخالية المبرقشة. قد يكون لدى المريض عدة أنماط في الآفات المختلفة سريرياً، وحتى الآفة بحد ذاتها قد تحوي عدة أنماط. يحدث لدى المرضى تقران سفعي بعد عمر ال 30 ويتطور ببطء إلىSCC عند نصف المرضى تقريباً .

تتميز الأورام بقدرة انتقالات منخفضة، وتحدث على المناطق المعرضة للضياء كالجبهة والأذن واليدين، مما يتهم الأشعة فوق البنفسجية كمحرض سرطاني مساعد مهم. ولأن التمييز صعب عن الثآليل المسطحة فيجب البحث عن النمط5-8 HPV في حالات الشك لتأكيد التشخيص. يجب تنبيه المرضى إلى الوقاية من الشمس وضرورة فحص بقية أفراد العائلة.

قد يحدث لدى بعرض المرضى وبشكل فرادي اندفاع شبيه بثدن البشرة ثؤلولي الشكل، وذلك عند مثبطي المناعة وخاصة مرضى نقل الأعضاء والإيدز واللمفوما. وأظهرت دراسات أنه يمكن كشف النمطين 5-8 HPV عند الأشخاص السليمين، مما يدل على أن هؤلاء الأشخاص يلعبون دور الخازن للحالات الفردية من المرض.(14)

العدوى وطرق الانتقال:

لا تملك الفيروسات الحليمومية البشرية غلاف ليبوبروتيني(وجود الغلاف يعطي خاصية الحساسية للتعطل السريع بوساطة التجميد أو الحرارة أو التجفيف بالكحول) كما أنها مقاومة لمنظف nonoxynol-9 على الرغم من أن تعرض الفيريون للفورمالين أو المنظفات القوية أو الحرارة العالية مطولاً ينقص من قدرته على العدوى. وتبقى HPVs معدية لسنوات عندما تخزن في الغليسرول في درجة حرارة الغرفة.

تنتشر الثآليل بالتماس المباشر أو غير المباشر، ولحدوث العدوى يجب أن يكون الجزيء الفيروسي على تماس مع الخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية البشروية. ومن العوامل المؤهبة لذلك وجود خلل في وظيفة الحاجز الظهاري بسبب الرض أو التعطن أو كليهما. وهناك أيضا الانتقال علاجي المنشأ (24-25-26) والانتقال أثناء الولادة(27). كما تم كشف DNA ال HPV في الآفات الصدافية وفي سرطانات الجلد الناجمة عن العلاج بالبوفا ولو بنسب منخفضة.(14)

فترة الحضانة:

من الصعب التحقق من وقت اكتساب العدوى بالنسبة للثآليل، وتم تقدير فترة الحضانة بين عدة أسابيع إلى أكثر من سنة(28)، واستغرق الخمج التجريبي فترة 20 شهراً لإحداث الثآليل سريرياً(29). أشارت إحدى الدراسات إلى أن فترة الحضانة الفاصلة بين الاتصال الجنسي وظهور الثآليل الجنسية تراوحت بين 3 أسابيع وحتى 8 أشهر أي وسطياً 2.8 شهر(30). كما قدر أن الخمج المكتسب حول الولادة قد لايتظاهر حتى عمر السنتين(31).

الاستجابة المناعية للمضيف: (32)

من مراجعة دورة حياة الفيروس، يبدو ان التعرض القليل لجهاز المناعة يساعد الفيروس على منع جهاز المناعة من تطوير استجابة، حيث لا يوجد مرحلة فيريميا، وبالتالي تجنب للمناعة الجهازية. كما أن مستويات البروتينات الفيروسية التي يعبر عنها في الطبقة القاعدية والمالبيكية تكون منخفضة، حيث يكون احتمال التعرف عليها من قبل خلايا لانغرهانس واللمفاويات المرتشحة هو الأكبر، ويكون التعبير العالي موجود في الطبقات العليا.

ورغم ذلك كله، فإن ثلثي حالات الثآليل الجلدية تتراجع عفوياً خلال سنتين، مما يدل على حدوث استجابة مناعية في آخر المطاف، ومما يدل على ذلك أيضاً زيادة نسبة الخمج عند مرضى نقص المناعة الخلوية على عكس مرضى نقص المناعة الخلطية، مما يدل أن المناعة الخلوية هي المسؤولة عن السيطرة على الخمج.

يمكن كشف أضداد دموية عند النساء المصابات بالنمط HPV16 حتى ولو كان غير عرضي.

يعرف الخمج الكامن بأنه وجود الDNAبشكل مستمر، فيما يبدو أنه ظهارة سليمة سريرياً وخلوياً، ويصعب تمييزه عن الخمج المستمر مع نسخ قليل لل DNA الفيروسي .

التشخيص : (32)

إن الشكل السريري وقصة تطور آفات حطاطية تكبر ببطء كافية عادة لتشخيص الثآليل، ومن الطرق المتبعة للتشخيص:

1-الخزعة.

2-تحديد جزيئات الفيروس بالمجهر الالكتروني.

3-الفحص النسيجي الكيميائي المناعي أو الفحص الخلوي الكيميائي المناعي باستخدام أضداد موجهة ضد بروتينات محفظة الفيروس الحليمومي البشري.

4-تهجين الDNAعلى خلاصة نسيجية أو في الزجاج، وهي طريقة عالية الحساسية وذات نوعية عالية خاصة بالتعرف على الفيروسات الجنسية المخاطية.

PCR-5 ل DNA الفيروس:عادة ماتكون محدودة الاستخدام للأبحاث والمخابر التشخيصية.

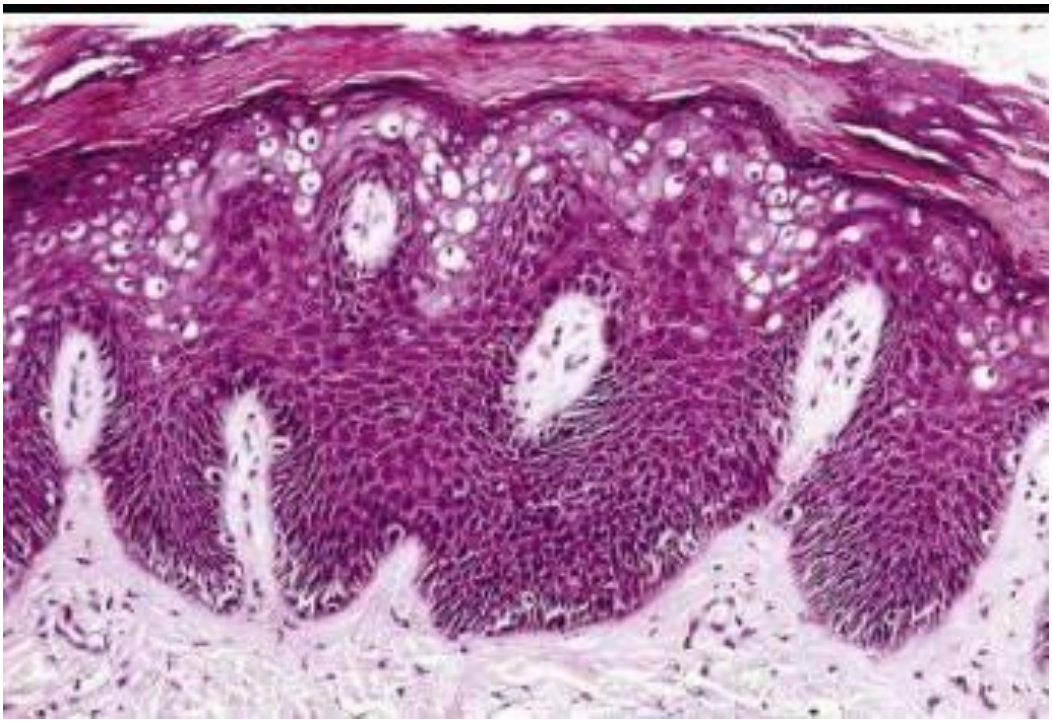
-يعزز تطبيق حمض الخل 3-5% على الثآليل التناسلية القدرة على رؤية هذه الآفات لكنه غير نوعي.

-إن تنميط HPV يمكن أن يحدد فيما إذا كان المريض مصاب بنوع فيروسي مرتبط مع الخباثات الجلدية.

التغيرات النسيجية: (33)

تتميز البشرة بوجود شواكacanthosis مع تبارزالحليمات الأدمية pappillomatosis وفرط تقرن hyperkeratosis وخطل تقرن parakeratosis بالإضافة لكون القنازع البشروية rete ridges تتجه نحو مركز الآفة، أما الأدمة فتكون الشعيرات الدموية فيها واضحة ومتوسعة، بالإضافة لتواجد الخلايا وحيدة النوى.

ومن الخلايا المميزة لآفات الHPV هي الخلايا المتقرنة الكبيرة ذات النواة الطرفية المرقطة والمحاطة بهالة حول نووية وتدعى بالkoilocyte.



الشكل رقم (4) : صورة نسيجية للثؤلول المسطح

التشخيص التفريقي(14)

الثآليل الشائعة قد تتشابه سريرياً مع كل من التقران الزهمي والتقران السفعي والقرن الجلدي والشوكوم القرني وتقران النهايات الثؤلولي الشكل والميلانوما اللاميلانينية وأحياناً مع السيرنغومات والزوائد الجلدية والزنمات والدخنيات.

قد يتشابه الحزاز المسطح مع الثآليل المسطحة وكلا الآفتين قد تحدث بشكل خطي وتساعد شبكة ويكهام في الحزاز المسطح على التمييز بينهما.

تكون الثآليل عند المرضى ناقصي المناعة وزارعي الأعضاء ومرضى الإيدز متعددة وتتوضع في أماكن غير معتادة ويجب تمييزها عن المليساء السارية وثدن البشرة الثؤلولي.

تتشابه الثآليل الأخمصية مع الأثفان الأخمصية، وتتميز الثآليل هنا بوجود نقط سوداء تمثل الشعيرات المتوسعة المتخثرة وكشط السطح المتقرن للثؤلول يؤدي إلى نزف من الشعيرات المتوضعة بشكل سطحي في الأدمة الحليمية.

التقران المسامي porokeratosis وال poroma أيضاً قد تقلد الثآليل الأخمصية.

الثآليل حول الظفر قد تلتبس مع داء BOWEN والميلانوما اللاميلانينية.

الثآليل التناسلية نادراً ماتلتبس مع اللقمومات المسطحة في السفلس، ومع الكيسات البشروية والتقران الوعائي، التنسج الأحمرلكيرات وداء باجيت.

وفي هذه الحالات المشتبهة نلجأ للتأكيد النسيجي للتشخيص.

الاختلاطات : (32)

على الرغم من أن معظم فيروسات الHPV تسبب آفات سليمة إلا أن بعض الدراسات سجلت وجود بعض الأنماط الجينية التي لها كمون خبيث. معظم سرطانات عنق الرحم تحوي أحد الأنماط الخمسة التالية لفيروس HPV: 16-18-31-33-45.

كما تم تحديد أنماط HPV 5-8 في السرطانة حرشفية الخلايا لدى مرضى ثدن البشرة الثؤلولي.

تشير الدراسات إلى أن فيروسات HPV ذات القدرة السرطانية لاتسبب السرطان بنفسها إنما تحرض الخلايا المخموجة على أن تحمل بعض التغيرات الجينية والتي بدورها وبالتعاضد مع الجين الورمي oncogene الفيروسي تؤدي إلى التحول لخباثة.

المرضى ناقصي المناعة وزارعي الكلية ومرضى الايدز لديهم خطورة عالية لتطوير إنتان مستمر بفيروس HPV وهذا الإنتان يمكن أن يتطور إلى عسر تصنع شديد قد يتحول لاحقاً لسرطان.

عند مرضى ال HIV أو مرضى زرع الأعضاء تصبح أخماج ال HPV أكثر انتشاراً وتستمر لفترة أطول، وغالباً ما تتطور إلى تنشؤات داخل ظهارية، وعلى الرغم من أن أدوية الإيدز تنقص المراضة الناجمة عن أخماج الايدز الانتهازية، إلا أنها لا تؤثر على معدل وقوع وتطور التنشؤات العنقية والشرجية المحدثة بال HPV .

إن اللقموم المؤنف العرطل أو ورم بوشكة لوفنشتاين، هو ورم scc موضعي غازي ذو خباثة ضعيفة، حيث تتواجد عادة في هذه الآفات فيروسات ذات خطورة منخفضة من نمط 6 و 11.

المعالجة: (14-32)

يعتمد تدبير الثآليل على درجة الأذى الاجتماعي النفسي والفيزيائي الذي تسببه للمريض وعلى مدى ومدة تطور الآفة، وعلى حالة المريض المناعية ومدى رغبته بالعلاج.

قد لاتحتاج الثآليل الشائعة عند الأطفال أي علاج باعتبار الشفاء العفوي شائع، إلا أنه قد تظهر آفات جديدة أو تنتقل العدوى إلى أشخاص آخرين لديهم الاستعداد.

لاتوجد حالياً معالجة نوعية مضادة لفيروس HPV، وتعتمد الطرق المتوفرة على تخريب أو إزالة الآفة أو تحريض سمية خلوية ضد الخلايا المصابة.

إن وجود طرائق عديدة للعلاج يعكس حقيقة عدم وجود علاج ناجح وحيد فعال في كل الحالات ، ورغم ذلك ومع كل أنواع المعالجة فإن النكس يحدث بشكل شائع ومتكرر.

يعتمد اختيار طريقة العلاج على عدد الثآليل، وموقعها وحجمها ونوعها، بالإضافة لعمر المريض ومدى تعاونه وعلى حالته المناعية، وبما أن الثآليل ذات طبيعة سليمة ومحددة ذاتياً فإن المعالجة يجب ألا تترك ندبة.

<u>من العلاجات المستخدمة للثآليل:</u>

1-المعالجة النفسية (الإيحاء): في دراسة قام بها SPANOSحيث قام بمقارنة مجموعة مؤلفة من 24 مريض تمت معالجتهم بالليزروهمياً مع 17مريض لم يتلقوا أي علاج على مدى 6 أسابيع، حيث كانت نسبة الشفاء في المجموعة الأولى 24/6 وفي المجموعة الثانية 17/2 مريض.(34)

وفي دراسة أجراها Tenzel حيث طبق العلاج بمعدن سحري على بعض الآفات عند المريض، والآفات الباقية كوَنت الشاهد، وتم متابعة المرضى على مدى 3 أشهر،

فكانت نسبة الشفاء عند المجموعة المعالجة 62/15 أي 24%، في حين كانت نسبة الشفاء لدى مجموعة الشاهد 62/4 أي 6%.(35)

أما بالنسبة للتنويم ففي دراسة Spanos قارن التنويم والاسترخاء مع الإيحاء فلم يلاحظ أية فروق ذات دلالة، وفي دراسة أجراها Tenzel لم يلاحظ فروقات هامة بين مجموعة تم علاجها بالتنويم العميق وبين مجموعة أخرى تم علاجها كغفل بضوء WOOD.

وبالخلاصة على الرغم من قلة الدراسات فإنه لم تثبت فعالية الإيحاء في علاج الثآليل إلا أنها تسرع الشفاء العفوي للثآليل.

2-حمض الصفصاف Salicylic acid: يساعد التأثير الحال للقرنين لحمض الصفصاف في إنقاص سماكة الثآليل وقد يحرض الاستجابة الالتهابية، تعتبر المستحضرات التي تحوي حمض الصفصاف بنسبة 12-26%مع حمض اللبن في أساس من الكولوديون الخيار العلاجي الأمثل للثآليل الأخمصية والشائعة. قد تكون هذه المستحضرات مخرشة للجلد ويمكن أن تسبب التهاب جلد تماسي.(36)

3- البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين: وهو مادة صمغية مشتقة من النبات يحتوي على مركبات سامة للخلايا، كما تعمل كمادة مضادة للانقسام، وهي فعالة على السطوح المخاطية أكثر من السطوح الجلدية بسبب ضعف اختراقها للطبقة المتقرنة ولذلك تستخدم في علاج الثآليل التناسلية.(37)

4- 5-فلوريوراسيل Fluoro urasil- 5: يفيد التطبيق اليومي لمحلول 5-fu بتركيز 5% تحت التغطية لمدة شهر في علاج مختلف أنواع الثآليل الجلدية.(38-39)

5-حمض الريتينوئيك Retinoic acid: ويعتبر فعالاً في الثآليل المسطحة بشكل خاص.(40)

6-الجراحة Surgery: يجب تجنب الاستئصال الجراحي بسبب إحداثه ندبة وإمكانية نكس الثآليل، ويعتبر التجريف معالجة فعالة للثآليل الخيطية.

يمكن مشاركة التجريف والكي أو التخثير الكهربائي لمعالجة الثآليل المعندة والناكسة مع احتمال حدوث خطر التندب.

7-المعالجة القرية Cryo therapy: باستخدام الفحم الثلجي أو الآزوت السائل حيث يتم إحداث أذية للجلد بالتبريد، من مساوئ هذه الطريقة الألم والتندب والتصبغ أونقص التصبغ.(41-42)

8-الليزرLASER: (43-44-45-46) يمكن استخدام ليزر co2 لعلاج مختلف أنواع الثآليل وخصوصاً الثآليل حول وتحت الظفر المعندة على العلاجات الأخرى، قد يسبب ألم وتندب واضطراب تصبغ، ويمكن استخدام أنواع ليزر أخرى مثل ER:YAG و ND:YAG.

9-الايميكيمود Imiquimode:.(47)

تم الموافقة على الايميكيمود للعلاج الموضعي للقمومات المؤنفة وهو يتفاعل مع المستقبلات الشبيهة بالجرس 7-8 مما يؤدي إلى تفعيل إفراز السيتوكينات من الوحيدات/البالعات (ومنها الانترفيرون ألفا والانترلوكين 12 والعامل المنخر للورم ألفا) إضافة إلى تفعيل الخلايا العديدة التغصنات المقدمة للمستضد. تم ترخيص استخدام كريم الايميكيمود 5% كمعزز مناعي موضعي لمعالجة الثآليل الشائعة والسرطانة قاعدية الخلايا السطحية والتقران السفعي. قد يسبب تهيج وانزعاج وأحياناً تسحج في مكان التطبيق.

10- السيميتيدينCimetidine: نتائج استخدام السيميتيدين الفموي لمعالجة الثآليل متفاوتة، وهو أكثر فعالية عند الأطفال بجرعة 30-40ملغ/كغ لمدة 3 أشهر.(48-49-50)

11-الحقن الموضعي لل Belomycin: وهو مركب سام للخلية، يتم حقنه ضمن الثؤلول حتى يحدث ابيضاض فيه وتتراوح الكمية المحقونة بين 0.2-1مل الحقن مؤلم ويحتاج تخدير موضعي.(51-52-53)

12-المعالجة المضادة للفيروس: المضاد الفيروسي Cidofovir يندمج مع DNA الخلايا المتكاثرة في طور الانقسام ويخربها، يمكن أن يطبق موضعياً أو يتم حقنه ضمن الآفات، قد يسبب الألم والتسحج.(54-55)

13-**المعالجة المناعية:** (14)

يوجد دليل متزايد لأهمية الدور الذي تلعبه المعالجة المناعية الجهازية في اختفاء الثآليل، مما أسهم في تطوير العديد من العلاجات الموضعية وداخل الآفات، ففي دراسة كبيرة أشرك 211 مريض لديهم ثآليل معندة، وتم إجراء تحسيس موضعي بالدي فينيل سيكلوبروبينون، وحدث شفاء تام في 88% من المرضى مع تأثيرات موضعية خفيفة مثل الحكة والتنفط والأكزيما، كما أدى ذلك إلى شفاء الثآليل البعيدة غير المعالجة.

إن الحقن ضمن الآفات سواء بمستضد النكاف أو المبيضات أو الشعروية تم وصفه كعلاج جيد عند أسوياء المناعة من الأطفال والبالغين، وتحدث تأثيرات جانبية مثل الحمى والآلام العضلية وتفاعلات مكان الحقن. وتكون آلية العلاج هنا هي تحريض الاستجابة المناعية الخلوية ضد فيروس ال HPV.

-العلاج و الحمل :

خلال الحمل قد يزداد حجم الثآليل التناسلية، ويمكن استخدام الوسائل المخربة مثل المعالجة الجراحية والمعالجة القرية وال TCA والليزر، مما يسهم بإنقاص خطر إصابة الوليد بالتحلم التنفسي الناكس. ورغم ذلك فإن وجود اللقمومات ليس استطباب للقيصرية.

الوقاية: (14-32)

بالنسبة للثآليل الجلدية لاتوجد مقاربات موثقة لمنع انتقال الإصابة، على الرغم من أن التعرض المباشرللآفات أو للأدوات الملوثة التي تحمل الفيروس تشكل مصادر محتملة للإصابة.

أما بالنسبة للثآليل التناسلية فإن الخطر مرتبط مع عدد الشركاء الجنسيين، ممايقتضي أن تخفيض عدد الشركاء يؤدي إلى تخفيض احتمال انتقال الإنتان، وإن خطر الإصابة أقل عند الذكور المختونين وشركائهم الجنسيين، وتوجد بعض الأدلة بأن الاستخدام المنتظم للواقي الذكري يؤمن حماية جزئية ضد اكتساب الفيروس، وإن تطبيق لطاخة عنق الرحم قد قلص كثيراً من حدوث سرطان عنق الرحم.

يمثل اللقاح الوقائي المقاربة الأحدث للوقاية من الإصابة بفيروس HPV، ويتألف من بروتينات فيروسية وجزيئات شبيهة بالفيروس، وعلى الرغم من مستوى الوقاية العالي الذي يقدمه، فإن اللقاح ليس له أي دور علاجي للإنتان المثبت، كما أنه يقدم وقاية ضد الأنماط الفيروسية الداخلة في تركيبه فقط.

فهناك اللقاح الرباعي (Gardasil) المؤلف من بروتينات الفيروسات HPV

6-11-16-18 له القدرة على تخفيض حدوث الثآليل الجنسية، وهناك اللقاح الثنائي Cevarix للأنماط 16 و 18 وذلك بشكل خاص للوقاية من حدوث سرطان عنق الرحم.

الزنك :

تشمل مصادر الزنك الأساسية اللحم والبيض والمحار والسمك والبقوليات، يتم امتصاصه في الأمعاء الدقيقة، ويطرح بشكل أساسي بالإفراز البنكرياسي والمعوي.

بالرغم من تخزين الزنك في العضلات والعظام والجلد، فلا يوجد تبادل حر مع الزنك المختزن، لذلك يجب تأمين الحاجة منه للاستقلاب من الوارد الغذائي.

يوجد في البلاسما تقريباً 50% من الزنك الكلي بشكل مرتبط مع الألبومين، بينما الباقي يرتبط ببروتينات المصل الأخرى.

يعتمد استتباب الزنك على امتصاص الزنك وعلى مستوياته داخل وخارج الخلايا. تثبط المستويات المرتفعة من الزنك امتصاص النحاس ربما عبر التثبيط التنافسي للناقل ثنائي التكافؤ، وبشكل معاكس قد يتداخل الوارد المفرط من الكالسيوم مع امتصاص الزنك كذلك بسبب التثبيط التنافسي.(56)

إن الزنك هو من العناصر الزهيدة الأساسية والضرورية لاتمام الوظائف الحيوية، فهو يشكل جزءاً متمماً للعديد من الأنزيمات والعوامل التميمة cofactors، بالاضافة لكونه عنصراً اساسياً في نمو الخلية، وهو هام بشكل خاص لتركيب البروتين والحمض النووي، كما أن مستويات الزنك الكافية ضرورية لشفاء الجروح ولعمل T-cell والعدلات والخلايا القاتلة الطبيعية NK، حيث أن له تأثيرات منبهة للجهاز المناعي وخصوصاً على الخلايا اللمفاوية التائية، ونقصه يسبب نقصاً بالخلايا اللمفاويةLymphopenia، كما يؤثر على وظيفة البالعات ، ووظيفة الخلايا المتغصنة ، ولهذه الأسباب يعتبر الزنك معدلاً مناعياً.(57-58-59)

آلية عمل محلول سلفات الزنك:

الاسم النظامي له كبريتات الزنك، وله أسماء أخرى مثل سلفات الزنك.

وهوعبارة عن مركب كيميائي صيغته ZnSo4 ، ويكون بشكل مسحوق بللوري أبيض كتلته المولية161.454 غ/مول، وكثافته3.74غ/سم^3 ، ونقطة انصهاره 680 $^{\circ}$س .

يوجد مركب كبريتات الزنك بشكل خال من الماء، كما يوجد مرتبطاً به بشكل أحادي وسباعي هيدرات. ينحل بشكل جيد في الماء، ولا ينحل في الإيتانول، وتتصف المحاليل المائية له بصفة حامضية ذات Ph=4.5

إن آلية عمل سلفات الزنك كعلاج للثآليل غير مفهومة بعد بشكل جيد، لكن يمكننا توقع هذه الآلية من خلال العديد من الوظائف التي تقوم بها هذه المادة والتي سنتطرق إليها فيما يلي:

لا ينتج الإنتان بفيروس HPV سيتوكينات التهابية لذلك فإن بعض الخيارات العلاجية تستهدف تعديل الاستجابة المناعية وتسهيل إنتاج السيتوكينات، قد تعزى فعالية سلفات الزنك في معالجة الثآليل لتأثير الزنك المعزز للمناعة عندما يستخدم جهازياً.(60)

تتميز شاردة الزنك بقدرة عالية على ترسيب البروتين في الخلية، كما يلعب مركب سلفات الزنك دوراً مخرباً للفيروس والنسيج المحيط عندما يستخدم موضعياً، حيث إن الزنك بتراكيز عالية يمتلك تأثيراً سامّاً للخلايا بشكل مباشر، كما أنه معروف بتحريضه للموت الخلوي المبرمج Apoptosis في الخلايا السرطانية الخبيثة ليؤدي بالنتيجة لحدوث النخر في الأنسجة التي تحتويها. (61)

لقد اتهم الأوكسيجين المتفاعل بدور كبير في الآلية الإمراضية للعديد من الأمراض الالتهابية والتكاثرية، ومن ضمنها الثآليل. في حين تملك مادة سلفات الزنك تأثيراً مضاداً للأكسدة، وبالتالي فإنها تحمي الجلد من التأثيرات الضارة للجذور الحرة وكنتيجة لذلك تملك سلفات الزنك فعلاً مضاداً للأورام . وبالإضافة إلى كل ما سبق فإن سلفات الزنك قد تسبب تثبيطاً لرد الفعل المناعي غير المرغوب به، حيث أنها تثبط التجمع العشوائي للخلايا الالتهابية(62).

ورغم ذلك تبقى آلية عمله غير مفهومة بشكل كامل.

استخدام سلفات الزنك في علاج بعض الأمراض الجلدية:

بالإضافة لاستخدام مركب سلفات الزنك في علاج الثآليل الجلدية، سواء بالإعطاء الفموي أو التطبيق الموضعي بشكل محلول(63) أو حقناً موضعياً ضمن الآفات(64)، فقد استخدم في معالجة عدد من الأمراض الجلدية.

الاستخدام الجهازي (الفموي): استخدم سلفات الزنك فموياً لعلاج التهاب جلد النهايات المعويAcrodermatites enterophathica بجرعة 2ملغ/كغ/اليوم حيث لوحظ شفاء كامل المظاهر السريرية المتعلقة بعوز الزنك خلال 1-2 أسبوع(65)، كما وجد حديثاً أن الإعطاء الفموي لسلفات الزنك فعال في معالجة الليشمانيا الجلدية (66) والحاصة البقعية(67)، ويمكن استخدامه كمعالجة داعمة للعد الشائع(68)، والتهاب ماحول الجريبات الشعرية لهوفمان(69)، وفي تهدئة الحكة اليوريميائية(70). الاستخدام الموضعي: استخدم مركب سلفات الزنك موضعياً في العديد من الأمراض، كاستخدامه بتركيز 2% حقناً موضعياً لعلاج الليشمانيا الجلدية الحادة بنسبة شفاء 83.8% بالمقارنة مع نسبة الشفاء عند الحقن الموضعي للميغلومين أنتموان

60%(71)، كما أظهر الحقن الموضعي لمحلول سلفات الزنك 2% في معالجة السرطانة قاعدية الخلايا لدى 11 مريض شفاءً لكل الآفات المعالجة(72)، واستخدم كمحلول بتركيز 15% لمعالجة النخالية المبرقشة حيث لوحظ الشفاء بعد 3 أسابيع من استخدامه(73)، بالإضافة لفعاليته في علاج الصداف بالمشاركة مع الستيروئيدات(74) و علاج التقرانات السفعية(75) و المليساء السارية(76) و الحلأ البسيط الناكس و الحمامى عديدة الأشكال(77).

ثانياً : الدراسة العملية

أولاً: الملخص:

خلفية الدراسة:

الثآليل المسطحة مشكلة شائعة مع معدل نكس عال .

تم تصميم هذه الرسالة لتقييم فعالية العلاج بمحلول سلفات الزنك 10% موضعياً، كونه منخفض الكلفة و متوافر، وسهل التطبيق بالنسبة للمريض، و ستتم مقارنة هذه الفعالية بفعالية العلاج بالدواء الغفل .

طريقة ومواد الدراسة:

تم إدراج 120 مريضاً لديهم ثآليل مسطحة، وتقسيمهم الى مجموعتين بطريقة عشوائية. المجموعة الاولى نجري فيها تطبيق الدواء الغفل، و هوعبارة عن محلول مائي له نفس صفات محلول سلفات الزنك من حيث اللون و القوام، أما المجموعة الثانية نجري فيها العلاج بمحلول سلفات الزنك 10%موضعياً.
وذلك عن طريق دراسة تجريبية علاجية أحادية التعمية عشوائية.

مبررات الدراسة:

اقتراح تطبيق محلول سلفات الزنك موضعياً كعلاج مناسب للثآليل المسطحة، من حيث الكلفة المنخفضة وسهولة الاستعمال وندرة الآثار الجانبية.

هدف الدراسة:

تقييم فعالية وسلامة محلول سلفات الزنك الموضعي بتركيز 10% لعلاج الثآليل المسطحة.

ثانياً : طريقة ومواد الدراسة:

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية – دمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمشفى ممن تتوفر فيهم الشروط المطلوبة لدخول الدراسة .

مدة الدراسة:

تمتد هذه الدراسة في الفترة الممتدة بين شهر آذار2014 – وحتى شهر تشرين الثاني 2014.

معايير القبول فى الدراسة :

A-معايير الدخول :

1. يتم إدراج جميع المرضى المراجعين لقسم الأمراض الجلدية والذين يعانون من الثآليل المسطحة بعد تشخيصها سريرياً.
2. الجنس : كلا الجنسين.
3. التأكد من قدرة المريض على تطبيق محلول سلفات لزنك لوحده في المنزل وفق التعليمات المعطاة إليه بناءً على متطلبات الدراسة.

4. أن يكون هناك وسيلة تواصل مع المريض (هاتف).
5. إيقاف كل أنواع العلاجات قبل 8 أسابيع من البدء ولا يعطى أي علاج آخر خلال فترة الدراسة.

B- معايير الاستبعاد:

تم استبعاد المرضى الذين لديهم مشاكل صحية مثل حالات التثبيط المناعي والمرضى الذين تلقوا علاج آخر خلال شهرين من تاريخ بدء الدراسة.

حجم العينات ومجموعات الدراسة:

بلغ حجم العينة 127 مريضاً عند البدء بالدراسة، تسرب من العينة 7 مرضى قبل إتمام الدراسة، و تم حذف بياناتهم الوبائية و نتائجهم العلاجية. تم فرز المرضى عشوائياً إلى مجموعتين بلغ حجم كل منهما 60 مريضاً أكملو مدة الدراسة.

A) المجموعة الأولى :

شملت 60 مريضاً ، تمت إعطاؤهم الدواء الغفل.

B) المجموعة الثانية :

شملت 60 مريضاً ، تمت معالجتهم بمحلول سلفات الزنك 10% .

حيث تم تحضير محلول سلفات الزنك 10% عن طريق حل 10غ من بللورات سلفات الزنك في 90 مل من الماء المقطر.

تم الشرح للمرضى أو لأولياء أمورهم عن كيفية تطبيق العلاج باستعمال الماسحة القطنية 3 مرات يومياً لمدة 4أسابيع.

في نهاية الاسبوع الثاني والرابع يعاد فحص كل المرضى لتقييم الاستجابة للعلاج وتسجيل حدوث أية آثار جانبية محتملة (حكة، حمامى، حس حرق.....) .

طريقة إجراء الدراسة :

A) فرز المرضى إلى مجموعتي الدراسة:

تم إعطاء كل مريض دخل في الدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى). ثم تم فرز المرضى رقم 1 إلى المجموعة الأولى، رقم 2 إلى المجموعة الثانية، ثم رقم 3 إلى المجموعة الأولى وهكذا .

B) استمارة المريض :

تم تسجيل البيانات التالية لكل مريض دخل الدراسة وهي :

اسم المريض

رقم المريض

العمر

الجنس

رقم الهاتف

مدة الشكاية

عدد الآفات

حجمها

C) الموافقة المستنيرة: تم شرح ما سنجريه بالتفصيل للمرضى الداخلين في دراستنا، وأخذ موافقتهم بواسطة توقيعهم على ورقة فيما يلي نموذج عنها

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي
-*-

التصنيف : .....
الموضوع : .....

الرقم : .....

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: دراسة فعالية التطبيق الموضعي لمحلول سلفات الزنك 10% في علاج الثآليل المسطحة.

وصف البحث: فحص مرضى الثآليل المسطحة المراجعين لمشفى الامراض الجلدية والزهرية فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث:تقييم فعالية محلول سلفات الزنك 10% في علاج الثآليل المسطحة خاصة المرضى ذوي الآفات المتعددة من خلال تشخيص كل حالات الثآليل المسطحة عند المرضى الذين راجعوا مشفى الامراض الجلدية والزهرية ،وتطبيق محلول سلفات الزنك موضعياً على الافات، وايجاد ادلة داعمة على ان تطبيق محلول سلفات الزنك 10% موضعيا يفيد في علاج الثآليل المسطحة.

شروط المشاركة في البحث:

1. المشاركة في البحث **طوعية** لا إكراه فيها.
2. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
3. لا يترتب على المشارك في البحث أي**تكاليف**.
4. سيتم فحص المشارك فحصا" سريريا"مع جمع المعلومات المتعلة باستمارة البحث.
5. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي **السر** والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة معالي عبود في مشفى الامراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../..... توقيع المشارك:
.....

يُملأ من قبل الباحث

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي
-*-

التصنيف : .....
الموضوع : .....
الرقم : .....

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

.....

D) المداخلات المطبقة على المرضى:

الاستجواب والفحص السريري

ملء استمارة المريض

معالجة المريض بإحدى الطريقتين

E) متابعة المرضى:

تم فحص المرضى على قاعدة نظامية كل أسبوعين لتقييم الاستجابة للعلاج .

F) كيفية تقييم نتائج الدراسة:

لقد تم تحديد الاستجابة للعلاج بالمعايير التالية :

عدد الآفات – قياسها (حجمها) وتبعاً لذلك تم تصنيف الاستجابة إلى استجابة ضعيفة أو جزئية أو جيدة.(63)

جدول رقم (1)

المعيار	الاستجابة الضعيفة	الاستجابة الجزئية	الاستجابة الجيدة
العدد	**تناقص < 25%**	**بين 25% و 50%**	**تناقص >50%**
القياس	**تناقص < 25%**	**بين 25% و 50%**	**تناقص >50%**

G) جمع النتائج وتحليلها :

لتحديد الدلالة الاحصائية لمجموعة المتغيرات المختلفة، تم استخدام طرائق الاحصاء الوصفي، مثل المتوسط و الانحراف المعياري، بالاضافة لتطبيق طرق الاحصاء التحليلي للمقارنة بين المجموعات العلاجية (اختبار كاي مربع واختبار أنوفا) للمعطيات الاسمية وذلك للحصول على قيمة P-value و إن أي قيمة لP-value أعلى من 0.05 يعتبر الفرق المشاهد لأجلها محض

صدفة أو بتعبير أدق غير مهم احصائياً ، والعكس بالعكس حيث أن أي قيمة ل P-value أقل من 0.05 لايعتبر الفرق المشاهد لأجلها محض صدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما، أي أنه مهم احصائياً .

H)معايير الاستجابة للعلاج:

تم تقييم الاستجابة للعلاج من خلال المعايير المذكورة في الجدول رقم (1)، حيث راقبنا تبدل عدد الآفات وقياسها.

وصنفت الاستجابة تبعاً لذلك إلى استجابة ضعيفة، جزئية، وجيدة .

ففي حال انخفض عدد الآفات بنسبة أقل من 25% وانخفض قياس الآفات بنسبة أقل من 25% كانت الاستجابة ضعيفة.

أما بحال انخفاض عدد الآفات بنسبة تساوي 25% وأقل أو تساوي 50% وأيضاً انخفض قياس الآفات بنسبة تساوي 25% وأقل أو تساوي 50% كانت الاستجابةجزئية.

وفي حال انخفض عدد الآفات بنسبة تزيد عن 50% وانخفض العدد بنسبة تزيد عن 50% كانت الاستجابة جيدة.

ثالثاً : النتائج:

أ-الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

شارك في الدراسة 120مريضاً، و تم تسجيل أرقام المرضى وطريقة علاجهم إضافة إلى العمر، الجنس، مدة الشكاية، عدد الآفات وحجمها، والاستجابة بعد أسبوعين و بعد 4 أسابيع من العلاج .

1. توصيف العينة :

سندرس صفات العينة المأخوذة من حيث توزعها على طريقة العلاج، توزع العينة تبعاً للجنس ، وكذلك توزع العينة وفق العمر ، الجنس وتأثيره على الاستجابة للعلاج، عدد الآفات وتأثيرها على الاستجابة للعلاج ، مدة الشكاية وتأثيرها على الاستجابة للعلاج، عمر المريض وتأثيره على الاستجابة للعلاج.

1.1. طريقة العلاج :

توزعت العينة وفق طريقة العلاج إلى مجموعتين متساويتين،60 مريض عولجوا بالدواء الغفل و60 مريض عولجوا بمحلول سلفات الزنك10%.

جدول رقم (2) : توزيع العينة على طريقة العلاج

طريقة العلاج	عدد	%
الدواء الغفل	60	50
سلفات الزنك	60	50
المجموع	120	100

من الجدول السابق نجد أن العينة متجانسة، بحيث تتساوى نسبة العلاج بالدواء الغفل مع نسبة العلاج بمحلول سلفات الزنك 10%.

2.1. الجنس :

شملت العينة 66 مريضاً من الذكور و54 مريضةً من الإناث حيث بلغت نسبة الذكور 55% بينما بلغت نسبة الإناث 45 %

جدول رقم (3): العينة وفق الجنس

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكر	66	55
انثى	54	45
المجموع	120	100

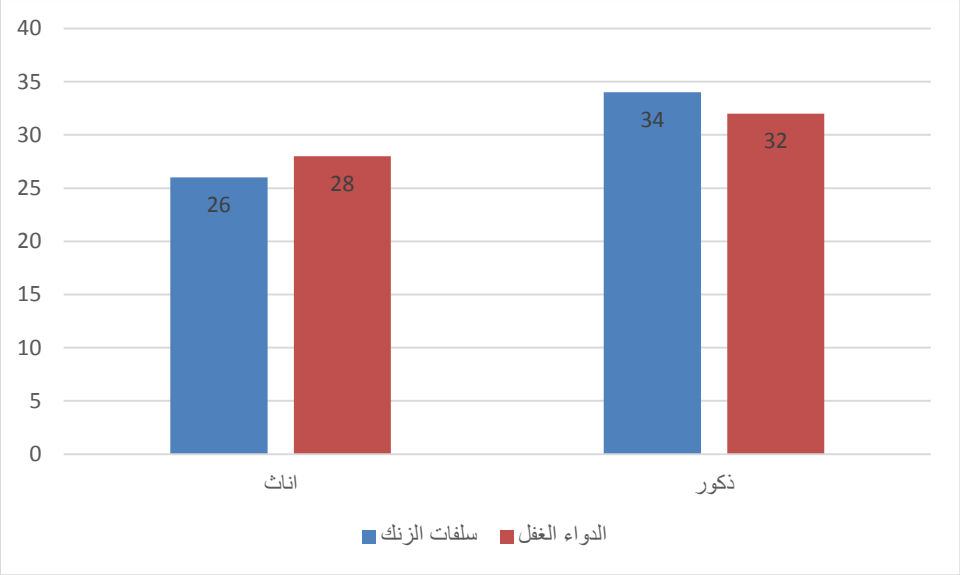
جدول رقم (4) التركيب الجنسي للعينة وفق طريقة العلاج

الجنس		العلاج		المجموع
		سلفات الزنك	الدواء الغفل	
ذكر	العدد	34	32	66
	النسبة	51.50%	48.50%	100.00%
انثى	العدد	26	28	54
	النسبة	48.10%	51.90%	100.00%
المجموع	العدد	60	60	120
	النسبة	0.5	0.5	100.00%

جدول رقم(5) اختبار كاي مربع

	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.067[a]	1	.795

من الجدول السابق لتوزع الجنس والعلاج نجد نتيجة اختبار كاي مربع حيث بلغت قيمة كاي لجودة التوافق 0.067، ونلاحظ أن قيمة sig أكبر من 0.05 أي قيمة كاي غير معنوية، اي أن العينة بشكل عام متجانسة من ناحية التركيب الجنسي.



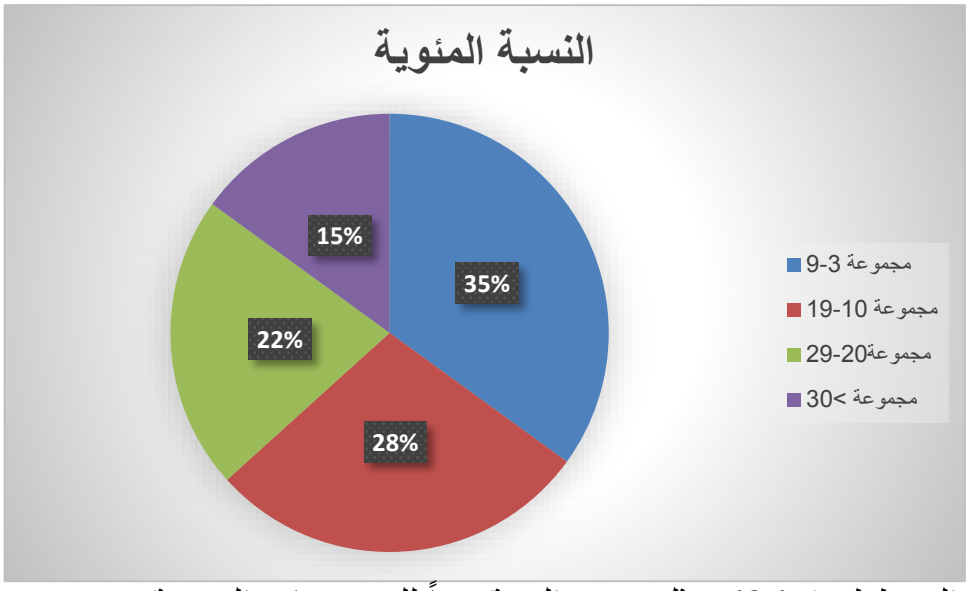
المخطط رقم (6)النسبة المئوية للتركيب الجنسي للعينة تبعاً لطريقة العلاج

3.1. العمر :

تراوحت اعمار المرضى بين3-40 سنة، وقد شكلت النسبة الاكبر من المرضى هي من تراوحت أعمارهم بين 3-9 سنوات، حيث بلغت النسبة 35%، أما النسبة الاقل والتي بلغت 15% كانت لمن كانت أعمارهم أكبر من 30 سنة .

جدول رقم (7): العينة وفق العمر

العمر بالسنوات	عدد المرضى	النسبة
9-3	42	35
19-10	34	28.3
29-20	26	21.7
اكبر من 30	18	15
المجموع	120	100



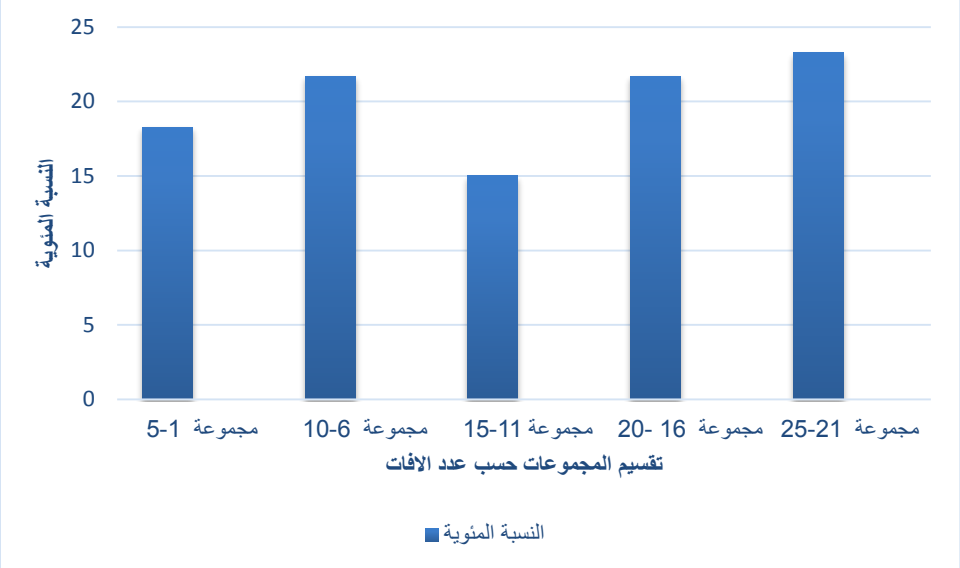
المخطط رقم(8) يمثل توزع العينة تبعاً للمجموعات العمرية

4.1. عدد الآفات :

تراوحت أعداد الآفات من 1-25 آفة، من العينة نلاحظ أعلى نسبة لعدد الآفات وبلغت 23.3% هي للمصابين ب21-25آفة. وأقل نسبة هي للمصابين ب 11-15 آفة وبلغت 15% .

جدول رقم(9): العينة وفق عدد الآفات

عدد الآفات	عددالمرضى	النسبة
1-5	22	18.3
6-10	26	21.7
11-15	18	15.0
16-20	26	21.7
21-25	28	23.3
المجموع	120	100.0



المخطط رقم (10) يمثل النسب المئوية للمجموعات المقسمة حسب عدد الآفات

جدول رقم (11): علاقة عدد الآفات بالاستجابة

العلاج				الاستجابة		
				ضعيفة	جزئية	جيدة
الدواء الغفل	عدد الآفات	5-1	العدد	8	4	0
			النسبة	66.7%	33.3%	.0%
		10-6	العدد	0	2	8
			النسبة	.0%	20.0%	80.0%
		15-11	العدد	0	6	4
			النسبة	.0%	60.0%	40.0%
		16-20	العدد	6	10	0
			النسبة	37.5%	62.5%	.0%
		25-21	العدد	2	6	2
			النسبة	%20.0	%60.0	%20.0
سلفات الزنك	عدد الآفات	5-1	العدد	0	4	6
			النسبة	.0%	40.0%	60.0%
		10-6	العدد	0	6	10
			النسبة	.0%	%37.5	%62.5
		15-11	العدد	0	4	4
			النسبة	.0%	50.0%	%50.0
		20-16	العدد	2	6	2
			النسبة	20.0%	60.0%	20.0%
		25-21	العدد	6	10	2
			النسبة	33.3%	55.5%	%11.1

جدول رقم (12)

Chi-Square Tests				
	العلاج	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
ماء	Pearson Chi-Square	17.636[a]	6	.007
	N of Valid Cases	24		
زنك	Pearson Chi-Square	6.124[b]	8	.633
	N of Valid Cases	23		

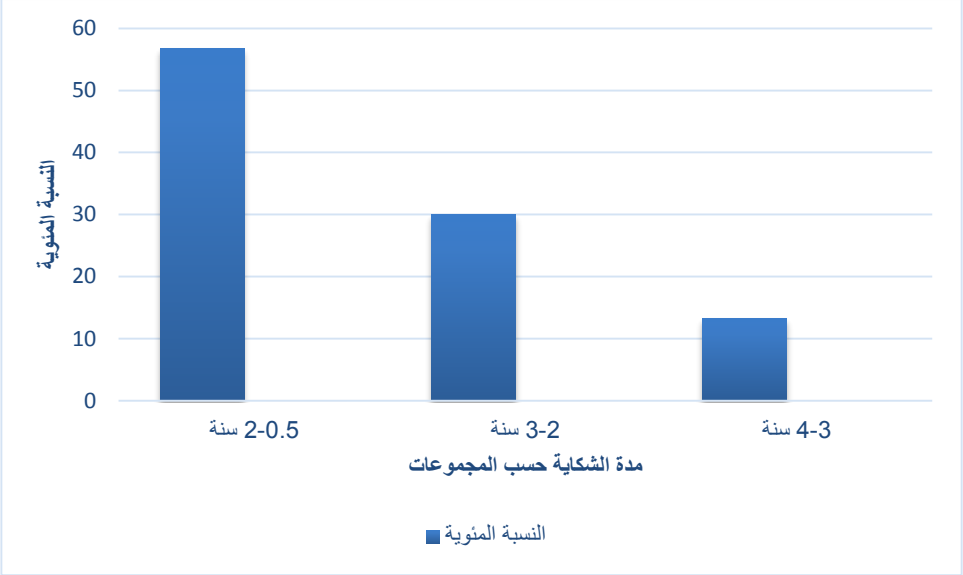
بلغت قيمة .Sig 633. .وهي اصغر من 0.05 أي لايوجد تأثير لتبدل عدد الآفات على الاستجابة للعلاج.

5.1. مدة الشكاية :

تراوحت مدة الشكاية بين ستة أشهر و4 سنوات، وكانت أعلى نسبة مرضى 56.7% لمدة شكوى بلغت 2-0.5 سنوات، وأقل نسبة13.3% هي لمدة3-4سنوات.

جدول رقم (13):العينة وفق مدة الشكاية

مدة الشكاية بالسنوات	عدد المرضى	النسبة
2- 0.5	68	56.7
2-3	36	30.0
3-4	16	13.3
المجموع	120	100.0



مخطط رقم (14) يمثل تقسيم العينة لمجموعات حسب مدة الشكاية و نسبها المئوية

6.1. الاستجابة:

صنفت الاستجابة وفق الجدول رقم (1) إلى ضعيفة وجزئية وجيدة، وفيما يلي توزع المرضى حسب نمط الاستجابة

جدول رقم (15): العينة وفق الاستجابة

الاستجابة	عدد المرضى	النسبة
ضعيفة	16	13.3
جزئية	54	45.0
جيدة	50	41.7
المجموع	120	100.0

من الجدول نجد أن النسبة الأكبر هي للاستجابة الجزئية حيث بلغت 45% بينما النسبة الأقل كانت للاستجابة الضعيفة وبلغت 13% .

7.1. أمان وفعالية الدواء :

تمت مراقبة التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم في دراستنا حيث تبين أن محلول سلفات الزنك يسبب آثارجانبية نادرة وتقريباً غير ملحوظة، لاحظنا في بعض المرضى حس حرق خفيف لدى تطبيق الدواء وحمامى خفيفة خاصة في الأسابيع الأخيرة من العلاج.

ب- نتائج مجموعات الدراسة:

1- العلاقة بين نوعية العلاج والاستجابة:

جدول رقم (16)

			الاستجابة				
			ضعيفة	جزئية	جيدة	المتوسط	الانحراف المعياري
العلاج	الدواء الغفل	العدد	14	28	18	2.07	.740
		النسبة	23.3%	46.7%	30.0%		
	سلفات الزنك	العدد	2	26	32	2.50	.572
		النسبة	3.3%	43.3%	53.3%		
المجموع		العدد	16	54	50		
		النسبة	13.3 %	45.0%	41.7%		

من الجدول السابق نلاحظ أن نسبة الاستجابة الجيدة في مجموعة العلاج بمحلول سلفات الزنك بلغت 53.3% بينما بلغت عند العلاج بالدواء الغفل 30.0%. وبالنسبة للمتوسط بلغ متوسط الاستجابة عند مجموعة العلاج بمحلول سلفات الزنك 2.50 فيما بلغ عند مجموعة العلاج بالدواء الغفل 2.07 ، والاستجابة الضعيفة بلغت 23.3% عند العلاج بالدواء الغفل و3.3% عند العلاج بمحلول سلفات الزنك.

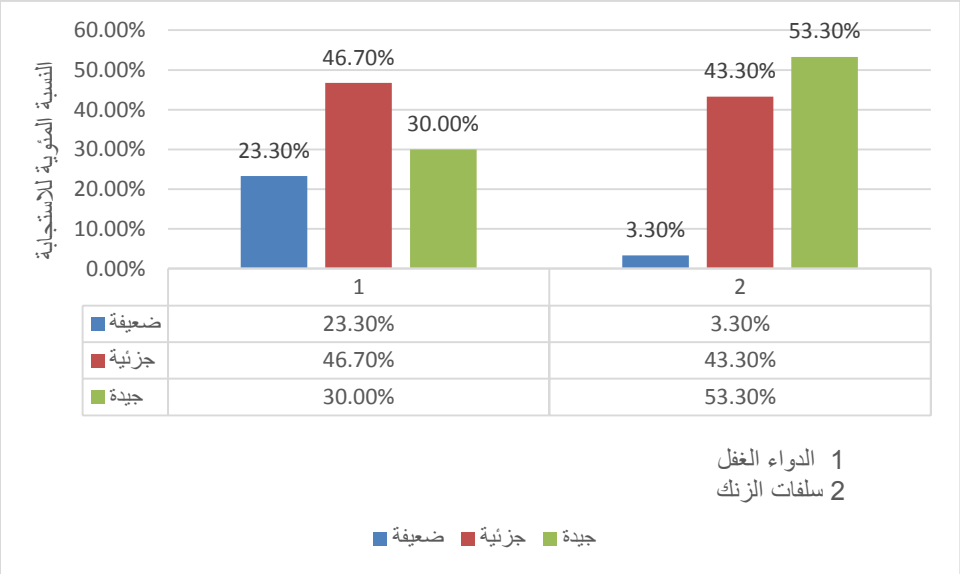
جدول رقم (17)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.817	1	2.817	6.440	.014
Within Groups	25.367	58	.437		
Total	28.183	59			

اختبار انوفا يوضح أنه **يوجد فروق ذات دلالة احصائية بين الاستجابة للعلاج عند استخدام نوعي العلاج المختلفين .**

من الجدول السابق نلاحظ ان قيمة .Sig بلغت 014.وهي اصغر من 0.05 اي هناك فروق ذات دلالة احصائية لنوعية العلاج بالدواء الغفل أو محلول سلفات الزنك على الاستجابة للعلاج، وهذه الفروق من الجدول السابق لصالح محلول سلفات الزنك، أي أن الاستجابة كانت أفضل لدى العلاج بمحلول سلفات الزنك 10%.

مخطط رقم (18) و يمثل النسبة المئوية للاستجابة تبعاً لطريقة العلاج



2- العلاقة بين نوعية العلاج والجنس والاستجابة:

جدول رقم (19)

العلاج	الجنس	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري
الدواء الغفل	ذكر	2.19	32	.834
	انثى	1.93	28	.616
	المجموع	2.07	60	.740
سلفات الزنك	ذكر	2.53	34	.624
	انثى	2.46	26	.519
	المجموع	2.50	60	.572

من الجدول السابق نلاحظ أن الاستجابة عند الذكور و الإناث للمعالجة بمحلول سلفات الزنك كانت متقاربة و لايوجد فروق هامة احصائياً، وكانت أفضل من الاستجابة للعلاج بالدواء الغفل.

3- العلاقة بين نوعية العلاج والعمر والاستجابة :

جدول رقم (20)

العلاج	عمر	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري
الدواء الغفل	3-9	2.30	12	.516
	10-19	2.09	22	.701
	20-29	2.00	20	.943
	اكبر من30	1.67	6	.577
	المجموع	2.07	60	.740
سلفات الزنك	3-9	2.33	20	.699
	10-19	2.57	14	.535
	20-29	2.43	14	.535
	اكبر من30	2.60	12	.516
	المجموع	2.50	60	.572

في جميع الأعمار كان متوسط الاستجابة للعلاج بمحلول سلفات الزنك أعلى من متوسط الاستجابة للعلاج بالدواء الغفل.

4. العلاقة بين نوعية العلاج وعدد الآفات والاستجابة:

جدول رقم (21)

العلاج	افات	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري
الدواء الغفل	1-5	2.70	10	.447
	6-10	2.40	10	.548
	11-15	2.33	12	.816
	16-20	1.75	16	.463
	21-25	1.33	12	.516
	المجموع	2.07	60	.740
سلفات الزنك	1-5	2.78	10	.548
	6-10	2.57	14	.535
	11-15	2.50	8	.577
	16-20	2.63	16	.518
	21-25	2.17	12	.753
	المجموع	2.50	60	.572

من الجدول نلاحظ أن متوسط الاستجابة عند العلاج بمحلول سلفات الزنك بالنسبة لمختلف عدد الآفات كان أعلى من متوسط الاستجابة عند العلاج بالدواء الغفل.

5-العلاقة بين نوعية العلاج ومدة الشكوى والاستجابة:

جدول رقم (22)

العلاج	مدة الشكوى	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري
الدواء الغفل	0.5-2	1.89	38	.809
	2-3	2.43	14	.535
	3-4	2.25	8	.500
	المجموع	2.07	60	.740
سلفات الزنك	0.5-2	2.47	30	.640
	2-3	2.55	22	.522
	3-4	2.50	8	.577
	المجموع	2.50	60	.572

من الجدول نلاحظ أن متوسط الاستجابة للعلاج بمحلول سلفات الزنك كان أعلى من متوسط الاستجابة للعلاج بالدواء الغفل بغض النظر عن مدة الشكوى، و كانت أعلى نسبة استجابة عند مدة شكوى تتراوح بين 2-3 سنوات، مما يعني أنه لا علاقة لمدة الشكوى باستجابة المرضى للعلاج .

رابعاً :تحليل النتائج والمناقشة

بتحليل عينة الدراسة، بلغت نسبة الذكور 55% بينما بلغت نسبة الاناث 45%.

أما بالنسبة للعمر، فقد تراوحت أعمار المرضى بين 3-40 عاماً، وكانت أعلى نسبة إصابة قد سجلت لدى من كانت أعمارهم 3-9 أعوام، حيث بلغت نسبتهم 35% بينما النسبة الأقل من الإصابات سجلت لدى المرضى بعمر أكبر من 30 عاماً.

تراوح عدد الآفات لدى المرضى من 1-25 آفة، وكانت أعلى نسبة إصابة لدى المرضى المصابين ب21-25 آفة حيث بلغت 23.3%، أما أقل نسبة إصابة فكانت لدى المرضى المصابين ب 11-15آفة وبلغت 15%، أي أن النسبة الأكبر من المرضى كان لديهم عدد آفات كبير.

أما بالنسبة لمدة الشكاية فقد تراوحت بين0.5-4 سنوات، و سجلت أعلى نسبة إصابة لدى من تراوحت مدة الشكاية لديهم بين 0.5-2 سنوات وبلغت 56.7%، أما أقل نسبة إصابة سجلت لدى من تراوحت مدة الشكاية لديهم بين 3-4 سنوات .

أما بالنسبة للاستجابة فكانت النسبة الاعلى هي للاستجابة الجزئية وبلغت 45% أما النسبة الأقل فكانت للاستجابة الضعيفة وبلغت 15%.

مناقشة النتائج العلاجية:

لدى مقارنة النتائج نجد أن الاستجابة للعلاج كانت أفضل في مجموعة المرضى الذين تم علاجهم بمحلول سلفات الزنك من حيث نوعية الاستجابة (ضعيفة –جزئية – جيدة) حيث أن نسبة الاستجابة الجيدة في مجموعة العلاج بمحلول سلفات الزنك بلغت 53.3% بينما بلغت عند العلاج بالدواء الغفل 30%، أما الاستجابة الجزئية فبلغت 46.6% عند العلاج بالدواء الغفل و43.3%عند العلاج بمحلول سلفات الزنك، والاستجابة الضعيفة بلغت 26.7% عند العلاج بالدواء الغفل و3.3% عند العلاج بمحلول سلفات الزنك. ومن خلال اختبار أنوفا توضح أن الاختلاف في النتائج العلاجية بين محلول سلفات الزنك والدواء الغفل كان لصالح محلول سلفات الزنك ، أي أن الاستجابة للعلاج كانت أفضل عند العلاج بمحلول سلفات الزنك.

كذلك تبين أن متوسط الاستجابة عند العلاج بمحلول سلفات الزنك في جميع الأعمار كان أعلى من متوسط الاستجابة عند العلاج بالدواء الغفل.

وجدنا أيضاً أن متوسط الاستجابة عند العلاج بمحلول سلفات الزنك بالنسبة لمختلف عدد الآفات المدروس كان أعلى من متوسط الاستجابة عند العلاج بالدواء الغفل .

أخيراً وجدنا أن متوسط الاستجابة عند العلاج بمحلول سلفات الزنك كان أعلى من متوسط الاستجابة عند العلاج بالدواء الغفل بغض النظر عن مدة الشكوى، وأيضاً بغض النظر عن جنس المريض.

أي أن الاستجابة كانت أفضل عند استعمال محلول سلفات الزنك منها عند استخدام الدواء الغفل، في علاج الثآليل المسطحة، بغض النظر عن العمر والجنس وعدد الآفات ومدة الشكاية.

خامساً: المقارنة مع الدراسات العالمية :

بالنسبة للدراسات العالمية هناك دراسة مشابهة لدراستنا بعنوان " محلول سلفات الزنك 5% لعلاج الثآليل المسطحة " التي أجراها (Adil A Noaimi ، Alaa A.Kborsbeed ، Khalifa E. Sharquie) (63)في العراق في قسم الأمراض الجلدية والزهرية التابع لمشفى بغداد التعليمي، والتي استمرت منذ شهر كانون الأول عام 2002 حتى شهر تشرين الأول عام 2003. شملت هذه الدراسة 40 مريضاً، 16 مريض لم يكملو الدراسة، بقي 24 مريض، 12 ذكور و12 إناث، تراوحت أعمارهم بين 4-27 سنة، مدة الشكاية تراوحت بين 1-48 شهر، عدد الآفات تراوح بين 10-56 آفة، حيث تم تطبيق محلول سلفات الزنك 5% بنفس الطريقة المتبعة في دراستنا أي لمدة 4 أسابيع.

وفي هذه الدراسة تمت مقارنة محلول سلفات الزنك مع الدواء الغفل(الماء المقطر)، حيث وصل معدل الاستجابة عند استعمال محلول سلفات الزنك (42.8%)، بينما بلغ معدل الاستجابة لدى استعمال الدواء الغفل 10% .

وفي الخلاصة أظهرت هذه الدراسة أن محلول سلفات الزنك 5% هو علاج فعال وآمن وغير مكلف، وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، بالإضافة إلى التوصية بإجراء دراسات لاحقة تستعمل تراكيز أعلى من محلول سلفات الزنك .

الجدول رقم (23) مقارنة نتائج الدراسة مع الدراسة المرجعية

	دراستنا	دراسة Khalifa E. Sharquie
حجم العينة	120	24
تسبة الذكور	%54	%50
نسبة الاناث	%46	%50
تركيز سلفات الزنك	%10	%5
الدواء الغفل	ماء مقطر	ماء مقطر
مدة المتابعة	4 أسابيع	4 أسابيع
الاستجابة	%53.3	%42.8

سادساً: الخلاصة :

أعلى نسبة إصابة سجلت لدى من كانت أعمارهم 3-9سنوات، بينما النسبة الأقل من الإصابات سجلت لدى المرضى بعمر أكبر من 30عاماً (وهذا يتوافق مع كون الثآليل المسطحة عند الأطفال أشيع منها عند البالغين)

وكانت أعلى نسبة إصابة لدى المرضى المصابين ب 21-25 آفة.

سجلت أعلى نسبة إصابة لدى من تراوحت مدة الشكاية لديهم بين 0.5-2 سنة.

و لدى مقارنة النتائج، وجدنا أن الاستجابة للعلاج كانت أفضل في مجموعة المرضى الذين تم علاجهم بمحلول سلفات الزنك **بغض النظر عن العمر والجنس وعدد الآفات ومدة الشكاية.**

أي أن محلول سلفات الزنك 10%هو علاج فعال و آمن و قليل التكلفة، مما يجعله علاجاً يمكن الاعتماد عليه في علاج الثآليل المسطحة.

سابعاً: التوصيات :

1- تعتبر الثآليل من الأسباب الشائعة لمراجعة المرضى للعيادة الجلدية لذلك يجب على الطبيب أن يكون ملماً بكافة جوانب المرض وطرائق العلاج .
2- اختيار الطريقة العلاجية بعناية بما يناسب كل مريض .
3- وضع خيار العلاج بمحلول سلفات الزنك 10% وذلك لكونه علاجاً فعال، منخفض الكلفة، آمن وسهل التطبيق من قبل المريض ولا يتطلب مراجعة المشفى بشكل متكرر.
4- أهمية إجراء دراسات لاحقة على أعداد أكبر من المرضى لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.
5- أهمية إجراء دراسات لاحقة على تراكيز أعلى من محلول سلفات الزنك حيث أنها قد تكون أكثر فعالية.
6- إجراء دراسات لاحقة حول بدائل علاجية في محاولة لتسهيل علاج الثآليل المسطحة من حيث التقليل من مراجعة المستشفى، وإيجاد علاج منزلي يطبق من قبل المريض.

References :

1-Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br JDermatol* 2002; 146(3): 423–31.

2- Sharquie K, Al-Nuaimy A. Treatment of Viral Warts by Intralesional Injection of Zinc Sulphate, *Annal of Saudi Medicine* 2002; Vol22,26-28.

3-Oriel JD. Natural history of genital warts.*Br J Ven Dis* 1971; 47:1–13.

4-Ciuffo G. Infesto positivo con filtrato di verruca volgare. *Giorn Ital Mal*
Venereol 1907; 48:12-17.

5-Wile UJ, Kingery LB. The etiology of common warts.*JAMA* 1919; 73:970–3.

6-Voog E. Genital viral infections: Studies on human papillomavirus and Epstein–Barr virus. *Acta Dermato-venereol* 1996; 198 (suppl): 9–55.

7-Barr A, Coles RB. Plantar warts. A statistical survey.*Trans St Johns Hosp*
Dermatol Soc 1966; 52: 226–38.

8-Health Protection Agency.A complex picture. HIV and other sexually
transmitted infections in the United Kingdom: 2006. Available from: http://www.hpa.org.uk.

9-Williams HC, Pottier A, Strachan D.The descriptive epidemiology of warts in
British schoolchildren.*Br J Dermatol* 1993; 128: 504–11.

10-Kyriakis K, Pagana G, Michailides C et al. Lifetime prevalence fluctuations of
common and plane viral warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 260–2.
11-Armstrong DK, Handley JM. Anogenital warts in prepubertal children:
pathogenesis, HPV typing and management. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 78–81.
12-Roden RB, Lowy DR, Schiller JT: Papillomavirus is resistant to desiccation. *JInfect Dis* 1997; 176:1076-1079.
13-Howley PM. Papillomavirinae: The viruses and their replication. In: Fields BN,Knipe DM, Howley PM, eds. Fundamental Virology. Philadelphia: Lippincott-
Raven, 1996:947–78.
14- Bolognia, Jean L., Julie V. Schaffer and Karynne O. Duncan. Dermatology Essentials. Vol. 2. 2014. 2 vols. 642-649.
15-Wolf K, et al. Fitapatrick's Dermatology in General Medicine, 7thedn. USA:
MC graw Hill, 2008 :1915.117
16-Bedell MA, Hudson JB, Golub TR et al. Amplifi cation of human
papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol* 1991; 65: 2254–60.
17-Meyers C, Frattini MG, Hudson JB et al. Biosynthesis of human papillomavirus
from a continuous cell line upon epithelial differentiation.*Science* 1992; 257: 971–3.
18-Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts.A two-year study.*ArchDermatol* 1963; 87: 306–10.
19-Berman A, Winkelmann RK. Involuting common warts. Clinical and
histopathologic findings*. J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 356–62

20-Noel JC, Detremmerie O, Peny MO et al. Transformation of common warts into squamous cell carcinoma on sun-exposed areas in an immunosuppressed patient. *Dermatology* 1994; 189: 308–11.
21-Iwatsuki K, Tagami H, Takigawa M et al. Plane warts under spontaneous regression. Immunopathologic study on cellular constituents leading to the inflamatory reaction.*Arch Dermatol* 1996; 122: 655–9.
22-Bae JM, Kang H, Kim HO et al. Differential diagnosis of plantar wart fromcorn, callus and healed wart with the aid of dermoscopy. *Br J Dermatol* 2009;160: 220–2.
23- Oriel JD.Natural history of genital warts.*Br J VenerDis* 1991; 47: 1–13.
24-Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in fomites
on objects used for the management of patients with genital human
papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1990; 74: 950–4.
25-Strauss S, Sastry P, Sonnex C et al. Contamination of environmental surfaces
by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 135–8.
26-Jones SK, Darville JM. Transmission of virus particles by cryotherapy and
multi-use caustic pencils: a problem to dermatologists? *Br J Dermatol* 1993; 121: 481–6.
27-Rock B, Naghashfar Z, Barnett N et al. Genital tract papillomavirus infection in
children. Arch Dermatol 2000; 122: 1129–32
28-Bunney MH. Viral Warts: Their Biology and Treatment. Oxford: Oxford University Press; 1992.
29-Goldschmidt H, Kligman AM. Experimental inoculation of humans with
ectodermotropic viruses.*J Invest Dermatol* 1958; 31: 175–82.

30-Oriel JD.Natural history of genital warts.*Br J Vener Dis* 1971; 47: 1–13.
31-Oriel JD.Anogenital papillomavirus infection in children.*BMJ* (Clin Res Ed) 1988; 296: 1484–5.
32- Sterling, J.C. "Virus Infections." Tony Burns, et al. Rook's Textbook of Dermatology. 8th. Vol. 2. 2010. 4 vols.
33- Grayson, Wayne. "Infectious diseases of the skin." MacKee' PATHOLOGY OF TH SKIN. Vol. 1. 2012. 2 vols.
34-Spanos NP,Stenstrom RJ,Johnstan JC.Hyponois,Placebo and Suggestion the treatment of warts.*Psychosom Med* 1988;50:245-60.
35-Tenzel JH, Taylor RL.An evaluation of hypnosis and suggestion as treatment for warts. *Psychosomatics* 1969;10:252-7.
36-Gibbs S, Harvey I, Sterling J *et al.* Local treatments for cutaneous warts:systematic review. *BMJ* 2009; 325: 461
37-Bonnez W, Elswick RK Jr, Bailey-Farchione A *et al.* Effi cacy and safety of 0.5% podofi lox solution in the treatment and suppression of anogenital warts.*Am J Med* 2008; 96: 420–5.
38-Zschocke I, Hartmann A, Schlobe A *et al.* Wirksamkeit und Nutzen eines 5-FU-/Salicylsäurehaltigen Präparates in der Therapie vulgärer und plantarerWarzen—systematische Literaturübersicht und Metaanalyse.*J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 187–93.
39-Yazdanfar A, Farshchian M, Fereydoonnejad M. Treatment of common warts with an intralesional mixture of 5-fl uorouracil, lidocaine, and epinephrine: aprospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Dermatol Surg*2008; 34: 656–9.
40-Kubeyinje EP. Evaluation of the effi cacy and safety of 0.05% tretinoin cream in the treatment of plane warts in Arab children.*J Dermatol Treat* 2002; 7: 21–2.

41-Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H *et al.* Value of a second freeze–thaw cycle incryotherapy of common warts. *Br J Dermatol* 2000; 131: 883–6.
42-Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE.Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks.*Br J Dermatol* 2002; 132: 433–6.
43-Serour F, Somekh E. Successful treatment of recalcitrant warts in pediatric patients with carbon dioxide laser. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13: 219–23.
44-Park HS, Choi WS. Pulsed dye laser treatment for viral warts: a study of 120patients. *J Dermatol* 2008; 35: 491–8.
45-Wollina U, Konrad H, Karamfi lov T. Treatment of common warts and actinickeratoses by Er : YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 2001; 3: 63–6.
46-Li Y, Yang K. Treatment of recalcitrant-pigmented fl at warts using frequencydoubled Q-switched Nd–YAG laser.*Lasers Surg Med* 2008; 29: 244–7.
47-Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rubben A *et al.* Topical 5% imiquimod longterm treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities.*Dermatology* 2002; 205: 139–45
48-Gooptu C, Higgins CR, James MP. Treatment of viral warts with cimetidine:an open-label study. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 183–5.
49-Rogers CJ, Gibney MD, Siegfried EC *et al.* Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults: is it any better than placebo? *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:123–7.
50-Orlow SJ, Paller A. Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *JAm Acad Dermatol* 2003; 28: 794–6.
51-Bunney MH, Nolan MW, Buxton PK *et al.* The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: a controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2000; 111:197–207.
52-Amer M, Diab N, Ramadan A*et al.* Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulfate in 143 resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 2000;18: 1313–6.

53-James MP, Collier PM, Aherne W *et al.* Histologic, pharmacologic, and immunocytochemical effects of injection of bleomycin into viral warts.*J Am Acad Dermatol* 1999; 28: 933–7.
54-Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S *et al.* Effi cacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIVinfected persons. *Sex Transm Dis* 2006; 28: 343–6.
55-Orlando G, Fasolo MM, Beretta R *et al.* Intralesional or topical cidofovir(HPMPC, VISTIDE) for the treatment of recurrent genital warts in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2000; 13: 1978–80
56 - R.P.E. Sarkany and S.M. Breathnach. "Metabolic and Nutritional Disorders." Tony Burns, et al. Rook's Textbook of Dermatology. 8th. Vol. 3. 2010. 4 vols.
57-Prasad AS. Zinc disorders. In: Stong (ed). Dermatology, Immunology and
Allergy. St Louis: Mosbey. 1998: pp. 759-65.
58-Fraker PJ. Zinc deficiency and immune function. *Arch Dermatol* 2000; 123: 1699–701..
59-Kitamura H, Morikawa H, Kamon H, Iguchi M, Hojyo S, Fukada T, et al.
Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat Immunol* 2006;7;971-7
60-Fraker PJ. Interrelationship between zinc and immune function.Fed Proc 1999; 45: 1475.
61-Parton AM, Sommerville RG. The treatment of plantar verrucae by triggering cell-mediated immunity.*Br J Pod Med* 1994; 131: 883-6
62-M. Naseri, S. Shahbaz, F. Handjani, A. Ghariheh. Serum zinc levels in patients with multiple warts. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2009; 19:4-8
63-Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. *Saudi Med J*. 2007 Sep;28(9):1418-21.

64- فعالية وأمان الحقن الموضعي بسلفات الزنك في معالجة الثآليل الشائعة- بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية –د.أمل محبك بإشراف د.أنور دندشلي -2012
65-Black MM, Gawkroger DJ, Seymour CA, Weismann K. Metabolic and
nutritional disorders. In: Textbook of Dermatology (Champion RH, Burton JL,
Burns DA, Breathnach SM, eds), 6th edn. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1998; 59: 2577–673.
66-Sharquie KE, Najim RA, Farjou IB, Al-Timimi DJ. Oral Zinc Sulphate in the
treatment of acute cutaneous leishmaniasis cutaneous. *Clin Exp Dermatol* 2007;26(1):21-26.
67-Lutz G, Kreysel HW. Selective changes in lymphocytic differentiation
antigens in the peripheral blood of patients with alopeciaareata treated with oral zinc. *Z Hautkr* 1990; 65: 132–4, 137–8.
68- Pohit J, Saha K C, Pal B. Effect of zinc administration in acne vulgaris. *Indian J. Pharmac 1998* :*(20) 152-8*
69-Bern B, Venge P, Ohman S. Perifolliculitis capitis abscendens et suffodiens
(Hoffman). Complete healing associated with oral zinc therapy. *Arch Dermatol* 1995; 121: 1028–30.
70-Sanada S, Kuze M, Yoshida O. Beneficial effect of zinc supplementation on
pruritus in haemodialysis histamine levels*. Hinyokika Kiyo* 1997; 33: 1955–60.
71- Iraji F, Vali A, Asilian A, Shahtalebi M, Momeni A. Comparison of intralesionally injected zinc sulfate with meglumine antimoniate in the treatment
of acute autaneous leishmaniasis. *Dermatology* 2004;209:46-49.

72- Sharquie KE, Al-Nuaimy A, Al-Shimary F. New intralesional therapy for basal cell carcinoma by 2% zinc sulphate solution. *Saudi Med J* 2005; 26 (2): 359-61.
73- Sharquie KE, Al-Dori W, Al-Nuaimy A. Treatment of versicolor with topical zinc sulfate solution. *Iraqi J. Comm*. *Med*. *JAN*. 2008 21 (1): 64-6
74- Al-Hamdi KH, Al-Waiz M, Al-Kinani L. Treatment of psoriaisis with zinc sulphate cream 2.5% in comparison with clobetasol propionate.*The Internet Journal of Dermatology*2007; 6(1).
75--دراسة فعالية محلول سلفات الزنك 25%موضعياً في علاج التقرانات السفعية بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية-د.ديمة نعمة بإشراف د.لينا الحاج إبراهيم 2014
76- P. Lio, "Unconventional treatments for warts and molluscum," *Dermatology Times*, 2015.
77-Brody I. Topical treatment of recurrent herpes simplex and postherpetic
erythema multiforme with low concentration of zinc sulfate solution.*Br J Dermatol* 1999; 104: 191-4.