الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين محلول ماءات البوتاسيوم 5% و العلاج القري في علاج الثآليل التناسلية عند الإناث

A comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in women

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (ماجستير)

في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد :

طالبة الدراسات العليا :ديانا حسان دهموش

إشراف

أ.م.د. أيهم بدران

رئاسة القسم

أ.م.د. منال محمد

العام الدراسي 2019م – 1440ه

الإهداء

إلى من علموني معنى الحب اللا مشروط الذين كانوا لي دائماً عوناً وسنداً وأملاً :والديَ الحبيبين أخوتي و زوجي العزيز

ضحلةٌ هي الكلمات وفقيرة بحقّ وكل عبارات المديح والثناء لا توفيكم حقكم

إلى الأساتذة الكرام في قسم الأمراض الجلدية بجامعة دمشق

وبشكل خاص إلى الأستاذ الدكتور أيهم بدران المشرف على هذا البحث

و رئيسة قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الأستاذة الدكتورة منال صلاح الدين محمد. و الأستاذة الدكتورة لينا حاج ابراهيم لتفضلهنَ بمراجعة ومناقشة هذا البحث

المحتويات

فهرس الجداول 5

فهرس الصور.....7

فهرس الأشكال التوضيحية.....7

فهرس المخططات البيانية.....7

مقدمة 10

لمحة تاريخية عن المرض.....11

السببيات والإمراضية.....11

بنية الفيروسات الحليمومية.....12

دورة حياة الفيروسات الحليمومية.....14

الاستجابة المناعية للمضيف.....16

السلوك الورمي للفيروسات الحليمومية..... 18

الوبائيات..... 19

فترة الحضانة.....20

العدوى والنكس..... 20

الإصابة تحت السريرية و الكامنة.....21

المظاهر السريرية.....22

التشريح المرضي.....28

التشخيص والتشخيص التفريقي..... 29

العلاج.....31

معالجة مخربة موضعية.....31

معالجة سمية موضعية.....35

معدلات مناعية موضعية.....37

معدلات مناعية جهازية.....39

المعالجة المناعية.....39
الأدوية المضادة للفيروسات.....39
الريتينوئيدات..... 40
لقاح ال HPV 40
القسم العملي للدراسة.....43
1-خلفية ومبررات الدراسة.....44
2-هدف الدراسة.....44
3-أهمية الدراسة.....20
طريقة و مواد الدراسة.....45
الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة.....53
نتائج مجموعات الدراسة.....67
الدراسة الإحصائية لمقارنة النتائج بين المجموعتين 71
المقارنة مع الدراسات العالمية.....83
مناقشة النتائج.....87
الخلاصة.....90
التوصيات 91
Abstract.....92
REFERENCES.....94

فهرس الجداول

الجدول رقم (1)توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج 53

الجدول رقم (2)البيانات الإحصائية للمجموعةالأولى لتوزع الآفات على المناطق التشريحية..... 55

الجدول رقم (3) البيانات الإحصائية للمجموعةالثانية لتوزع الآفات على المناطق التشريحية.... 60

الجدول رقم (4) توزع عينة الدراسة وفق عدد الآفات على مجموعتي العلاج 63

الجدول (5): نتائج اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة..... 69

الجدول رقم (6) التحسن السريري في مجموعة ال (KOH).....69

الجدول رقم (7) التحسن السريري في مجموعة (الآزوت السائل)..... 70

الجدول رقم (8) نسب التأثيرات الجانبية لمريضات مجموعة (KOH)..... 71

الجدول رقم (9) نسب التأثيرات الجانبية لمريضات مجموعة (الآزوت السائل)..... 71

الجدول رقم (10) نسب النكس لدى مجموعة ال (KOH)..... 72

الجدول رقم (11) نسب النكس لدى مجموعة الآزوت السائل 72

الجدول رقم (12) العلاقة بين الاستجابة العلاجية و نمط العلاج و دلالته الإحصائية في مجموعتي العلاج.....73

الجدول رقم (13) قيمة T TEST لمقارنة متوسط الفترة الزمنية للشفاء بين المجموعتين.....74

الجدول رقم (14) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الفترة الزمنية للشفاء بين المجموعتين..... 74

الجدول رقم (15) مقارنة العلاقة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين المجموعتين (أكثر من 10آفات).....76

الجدول رقم (16) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج (آفات>10).....76

الجدول رقم (17) المقارنة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج

(آفات≤10).....76

الجدول رقم (18) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج (آفات≤10)..... 77

الجدول رقم (19) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج و مدة ظهور الآفات في المجموعتين..... 77

الجدول(20) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة و الآفات التي حجمها 5 >ملم..... 79

الجدول رقم (21) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة و الآفات التي حجمها 5 ≤ملم..... 80

الجدول رقم(22) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات على الشفرين الكبيرين 81

الجدول رقم (23) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات على الشفرين الصغيرين..... 81

الجدول رقم (24) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في المجموعتين وتوضع الآفات على العانة 81

الجدول رقم(25) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في المجموعتين وتوضع الآفات حول الشرج 82

الجدول رقم(26) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في المجموعتين وتوضع الآفات على العجان..... 82

الجدول رقم (27) تقييم النكس لمن حققن الشفاء في مجموعتي الدراسة والدلالة الإحصائية للعلاقة بين نمط المعالجة والنكس..... 82

الجدول رقم (28) الدلالة الإحصائية بين نمط المعالجة و الآثار الجانبية في مجموعتي الدراسة... 83

فهرس الصور

الصورة رقم (1) لقمومات مؤنفة مصطبغة..... 23

الصورة رقم (2) لقمومات مؤنفة على الحشفة بشكل حطاطات بيضاء..... 24

الصورة رقم (3) لقمومات معنقة أو بشكل زهرة..... 24

الصورة رقم (4)لقمومات مسطحة عنقية..... 25

الصورة رقم (6) الداء الحطاطاني البوفناني..... ... 26

الصورة رقم (7) ورم بوشكه لوفنشتاين..... 27

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل رقم 1 الخريطة الجينية الخطية التي تمثل الجينوم الحلقي ذا السلسلة المضاعفة للفيروس HPV16 14

الشكل رقم 2 يوضح دورة حياة فيروس HPV 16

فهرس المخططات البيانية

المخطط البياني رقم (1) توزع المجموعة الأولى (KOH) وفق العمر..... 54

المخطط البياني رقم (2) توزع المجموعة الثانية (الآزوت السائل) وفق العمر..... 54

المخطط البياني رقم (3) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الكبيرين 56

المخطط البياني رقم (4) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الصغيرين 57

المخطط البياني رقم (5) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق عدد الآفات و توضعها على العانة..... 58

المخطط البياني رقم (6) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق عدد الآفات و توضعها حول الشرج 58

المخطط البياني رقم (7) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق عدد الآفات و توضعها على العجان 59
المخطط البياني رقم (8) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الكبيرين 61
المخطط البياني رقم (9) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الصغيرين 61
المخطط البياني رقم (10) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على العانة..... 62
المخطط البياني رقم (11) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها حول الشرج..... 62
المخطط البياني رقم (12) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على العجان.....63
المخطط البياني رقم (13) توزع مريضات مجموعة (KOH) حسب مدة ظهور الآفات 64
المخطط البياني رقم (14) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) حسب مدة ظهور الآفات 65
المخطط البياني رقم (15) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق الآفات بحجم > 5ملم 66
المخطط البياني رقم (16) توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق الآفات بحجم ≥5ملم 66
المخطط البياني رقم (17) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق الآفات بحجم 5 >ملم 67
المخطط البياني رقم (18) توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق الآفات بحجم 5≥ملم 68
المخطط البياني رقم (19) التأثيرات الجانبية لمجوعتي العلاج 71
المخطط البياني رقم (20) الفترة الزمنية التي تطلبها الشفاء بين مجموعتي العلاج.....75
المخطط البياني رقم (21) العلاقة بين الاستجابة للعلاج ومدة ظهور الآفات في مجموعتي العلاج.....78

القسم النظري

مقدمة

الثآليل التناسلية

Genital Warts

تعتبرالثآليل التناسلية والمعروفة أيضاً باللقموم المؤنف **condylomata acuminata** واحدة من أكثر الأمراض الفيروسية المنتقلة بالجنس التي تصيب مجموع السكان [1], تسببها أنواع من فيروس الورم الحليمي الإنساني **HPV**. تشخص لما يرنو على 500ألف إلى مليون حالة جديدة كل سنة في الولايات المتحدة لوحدها بنسبة 1% من مجموع السكان النشيطين جنسياً [2,3].

تقدر التكاليف السنوية المخصصة لهذا المرض بحوالي 6 مليارات دولار في الولايات المتحدة مما يجعله ثاني مرض منتقل بالجنس الأكثر كلفةً بعد الإصابة بفيروس عوز المناعة المكتسبة HIV [4] .

إنَ الثآليل التناسلية قد تكون مشوهة وتسبب عبء نفسي حقيقي للمرضى , وبغض النظر عن الطريقة العلاجية فإن معدل النكس مرتفع يصل لمعدل 25% إلى 65% ,و لم يثبت إلى الآن أن العلاج الجائر قد يعطي نتائج أفضل على المدى البعيد , ومنه يجب تجنب العلاجات التي قد تسبب تندبات[5] ومن هذا المنطلق , يجب إيجاد خيارعلاجي شاف, غير مكلف , متوافر ,سهل الاستعمال و أكثر تقبل له و مطاوعة عليه من قبل المرضى

في هذا السياق , سيقوم البحث بدراسة الفعالية العلاجية لمحلول ماءات البوتاسيوم بتركيز 5% و مقارنته مع الآزوت السائل من حيث النكس و آثارهما الجانبية .

لمحة تاريخية عن المرض:

كان يعتقد أن الثآليل التناسلية من التظاهرات الجلدية لمرض الزهري أو السيلان عبر التاريخ , حتى عام 1907, حيث برهن CIUFFO بشكل قاطع على الطبيعة المعدية للفيروس , من خلال حقن أجزاء من الثآليل في جلد غير مصاب سابقاً , و حرض بذلك الطفح في مواقع الحقن [6].

أظهرت التجارب والتحقيقات اللاحقة فيما بعد أن الثآليل التناسلية هي تكاثر خلوي سليم في جلد و مخاطية المنطقة التناسلية الشرجية كاستجابة للغزو الفيروسي , وسمحت التقنيات البيولوجية الجزيئية الحديثة بالتعرف الناجح على فيروس الورم الحليمي الإنساني كمصدر لجائحات الثآليل التناسلية .[7]

السببيات و الإمراضية:

تنجم كل أنواع الثآليل بما فيها الثآليل التناسلية عن الإصابة بفيروسات الورم الحليمي الإنسانية Human Papillomaviruses, نجح الباحثون في تنميط مجين بعض الفيروسات الحليمومية الإنسانية (Human papillomaviruses) HPV في نهايات سبعينات القرن العشرين وأثبتوا وجود عدة أنماط مورثية منها .[8] غير أنه لم يتم تصنيفها كمجموعة مستقلة حتى عام 2000 .[9]

تم تحديد البنية التفصيلية لأكثر من 150 نمط من فيروسات الورم الحليمي الإنساني **HPV** [8], يوجد 40 نمط منها قادر على إصابة المنطقة التناسلية الشرجية [1,10]

قسمت اعتماداً على إمكانية احداثها لعسر تنسج داخل الظهارة **intraepithelial dysplasias** إلى الأنماط التالية : ذات خطورة منخفضة, متوسطة و ذات خطورة عالية . إن الأنماط 6, 11 من فيروس الورم الحليمي الإنساني **HPV** نادراً ما تؤدي لتطور خباثة لذا تعتبر ذات خطورة منخفضة وهي مسؤولة عن 90% من حالات الثآليل التناسلية.[11,12]

بينما نادراً ما تنتج الثآليل التناسلية عن الأنماط 16-18 لكنها قد تكون سبباً في تطور سرطان كلَ من عنق الرحم , الفرج , القضيب , و الشرج ,لذا تعتبر ذات خطورة عالية [13,14], وجد الدليل على الخمج بهذه الأنماط في 70% من سرطانات عنق الرحم الشائكة SCC . و قد اعتبرت الأنماط 31, 33 ,45 , 51 , 52 , 56 , 58 و 59 ذات خطورة متوسطة حيث وجدت مترافقة غالباً مع تنشؤات **neoplasmS**لكن نادراً ما ارتبطت بإحداثها ل سرطانة عنق رحم SCC [15].

إن المرضى المصابين باللقموم المؤنف قد يصابون بنفس الوقت بسلالات متعددة من فيروس HPV , حيث أن طبيعة الخمج قد تلعب دور مؤكداً في سير تطور الخباثة , إلا أن لها تأثير قليل جداً في تشخيص و معالجة الثآليل التناسلية [16].

بنية الفيروسات الحليمومية:

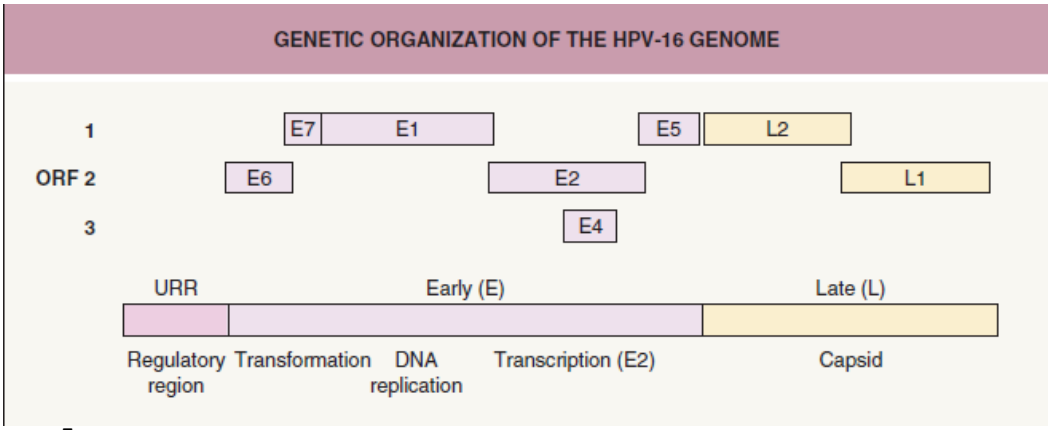
الفيروسات الحليمومية الإنسانية هي فيروسات غير مغلفة, ذات حمض نووي ريبي منزوع الأوكسجين DNA ثنائي الطاق –تقيس 55–60 نانومتر تنتمي إلى عائلة papovaviridae[8]. وتتميز بنموها البطيء , و تكاثرها المجبر داخل النواة , أما افتقارها إلى الغلاف فيمنحها خواص مقاومة للجفاف، التجميد

والمذيبات، ما يجعلها قابلةً للنجاة لفترة طويلة خارج خلايا الثّوي مع الاحتفاظ بقدرتها على الخمج والتكاثر[17] .

تمتلك الفيروسات الحليمومية قفيصةً (capsid) كرويّةً مكونةً من نوعين من البروتينات الفيروسيّة:
البروتين البنيوي الكبير L1 ، والبروتين البنيوي الصغير . L2 تتجمع البروتينات البنيوية الكبيرةL1 كتشكيلاتٍ خماسيةٍ خلال تصنيع الفيروس داخل خلايا الثّوي، وتسمّى القُسيمات القفيصية (capsomeres)، ويكتمل تكون القفيصة عند اجتماع 72 قسيمةٍ قفيصيةٍ معاً في بنيةٍ هندسيةٍ فريدةٍ. تحيط القفيصة بالمادّة الوراثيّة للفيروس لتحميها من التّفكك أو التّخرب، كما تتيح للفيروس الالتصاق بنجاحٍ بالخلايا الهدف .أما الحمض النوويّ الفيروسيّ المحميّ داخل القفيصة فيكون مرصعاً بالبروتينات البنيو ية الصّغيرة L2 والهستونات الخلويّة (cellular histones) ، ويلتف بهيئة صبغياتٍ دقيقةٍ (chromosome). من ناحيةٍ أخرى، لا تكون البروتينات الفيروسية الباكرة E مدموجةً مع الفيريون الخامج (virions) [18]
يتجمع البروتين البنيوي الكبير L1 في أوساط الزّرع الخلويّة على هيئة جزيئاتٍ شبيهةٍ بالفيروس VLPs، والتي سميت كذلك لأنها تبدو شبيهةً شكلياً بالفيروس الأصلي تحت عدسة المجهرالالكتروني [18] . يمكن الاستفادة من ال VLPsفي كشف الأجسام المضادّة المصليّة(antibodies) عند المرضى، وفي تصنيع اللّقاحات (vaccines) النّوعية للفيروس [19,20,

يتألف الحمض النووي للفيروسات الحليموميّة من ثلاثة نطاقاتٍ :النّطاق التنظيمي، النّطاق الباكر والنّطاق المتأخّر the upstream regulatory region (URR), the early region, and the late region . إنّ النّطاق التنظيمي يكون مسؤولاً عن تطور عمليّة النّسخ والتّضاعف بشكلٍ صحيحٍ، في حين يترجم النّطاق الباكر إلى البروتينات التي تظهر باكراً في حياة

الفيروس الحليمومي، ويترجم النّطاق المتأخر إلى البروتينات المكونة للقفيصة [8] .



الشكل رقم 1 الخريطة الجينية الخطية التي تمثل الجينوم الحلقي ذا السلسلة المضاعفة للفيروسHPV16 [5]

إنّ تصنيف نمطٍ جديدٍ من HPV يكون اعتماداً على البروتين البنيوي الكبير L1، وبشكلٍ أكثر دقّة، يكون اعتماداً على التّجانس المورثي للنّطاق المتأخر من الحمض النوويّ الفيروسي، حيث يعتبر الباحثون النّمط الفيروسي جديداً إذا كان مختلفاً بما يزيد على % 10 عن أيّ صيغةٍ وراثيةٍ لأي نمطٍ آخر سبق تصنيفه. [9,21]

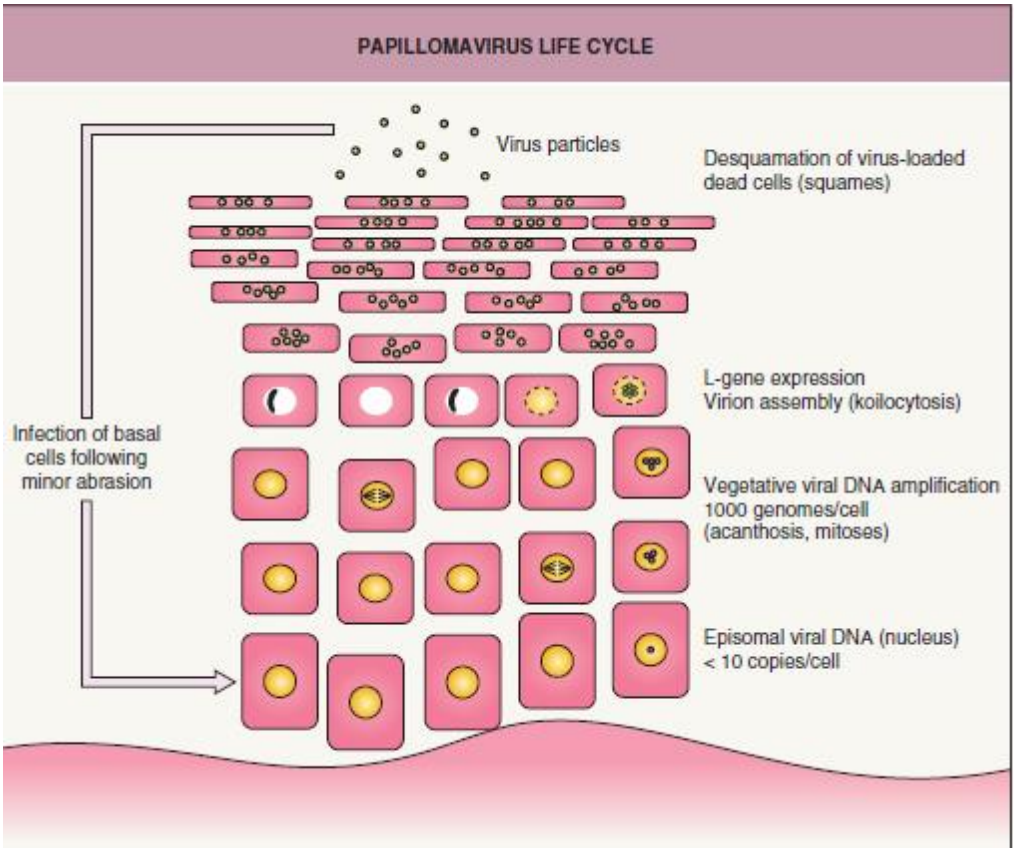
وبالتالي فإن الاختلافات في النمط الوراثي ل L1 يعتقد أنها مسؤولة عن الأنماط المختللفة من HPV. [22]

دورة حياة الفيروسات الحليمومية:

لا تكتمل دورة حياة HPV إلا على ظهارةٍ متقرنةٍ جيدة التّمايز وهو ما يجعل دراستها على المزارع الخلوية البسيطة أمراً متعذراً ، كما لم تحقق محاولات الزرع على الطعوم النسيجية المأخوذة من حيوانات التجارب نجاحاً كبيراً.[8]

يبدأ الخمج الفعّال بوصول HPV إلى داخل الخلايا التكاثر ية الموجودة في الطّبقة القاعديّة من الظّهارة المتقرّنة، وهو ما لا يتاح للفيروس بالحالة الطّبيعية نظراً لوجود الحاجز البشرويّ المكوّن من الطّبقات الخلويّة المختلفة التي تعلو الطّبقة القاعديّة، ما يقترح أنّ حدوث تسحجٍ أو أذيةٍ في الظّهارة هو شرطٌ لا بد منه لذلك .إنّ التفاصيل الدقيقة للمراحل الأولى للخمج لا تزال غير واضحة المعالم، بدءاً من المستقبلات التي تتوسط ارتباط الفيروس بالخلايا الظهارية وليس انتهاءً بتجرد الحمض النووي له من الغلاف والقفيصة وتأثيره على عملية التكاثر الخلوية(الشكل رقم 2) . مع ذلك يمكن القول أن لبروتيني القفيصة البنيويين الكبيرين L1 و L2 كما لكبريتات الهيباران (heparan sulfate) الموجودة في الغشاء القاعدي دوراً أساسياً في عملية الخمج. [23,24]

يتبدل شكل المادة الوراثية الفيروسية بعد وصول الفيروس إلى داخل الخلية، وتتوضع في نواتها على شكل ذاتي النسخ لتبدأ بإنتاج نسخٍ إضافيّةٍ من الحمض النووي الفيروسي DNA . تفتتح ترجمة جينوم الفيروس بالمورثات المسؤولة عن البروتينات الباكرة– E والتي يتم إنتاجها بمستوياتٍ منخفضةٍ في الطبقتين القاعدية والشائكة –خاصة E1 و E2 اللذين يتكفلان بتنظيم نسخ بقية المورثات، علماً أنّ جينوم HPV لا يُرمّز أيّاً من الخمائر اللازمة لعمليتي الترجمة أو النسخ، ما يعني اعتمادها المطلق في إنجازهما على الخمائر المشابهة الخاصّة بالخلية المضيفة .أمّا البروتينات E5 ، E6 و E7 فتتكفل بفتح الباب أمام دوراتٍ لا نهائيةٍ من نسخ الحمض النووي الفيروسي , وهو ما لا يحدث خلال دورات التكاثر الطبيعية للخلايا البشروية، ما يسمح لنا بتسميتها :بالبروتينات الورمية الفيروسية، ويكون دورها أكثر بروزًا بسياق الخمج بالفيروسات الحليمومية المخاطية عالية الخطورة. [8]



الشكل رقم 2 يوضح دورة حياة فيروس HPV [5]

يتم التعبير عن البروتينات البنيوية مثل البروتينات L في الطبقات العليا الأكثر تمايزاً في البشرة، كما تكون نسخ المادة الوراثية الفيروسية فيها أكثر غزارةً، وهكذا تتكون الفيريونات الخامجة من تغليف الجينومات الفيروسية ببروتينات القفيصة L1 و L2 ، وهو ما يفسر إمكانية الكشف عن الفيروس بدءاً من الطبقة الحبيبية ونحو الأعلى .لا تميل HPV إلى حل الخلية البشروية، إنما تبقى مندمجة مع خلايا الطبقة المتقرنة وتطرح مع الوسوف، ويقوم البروتين E4 بتخليص الفيروس من الخلايا المتقرنة ليكون قادراً على بدء عدوى جديدة. [8]

الاستجابة المناعية للمضيف

من الشائع رؤية خمجٍ معندٍ بالفيروسات الحليمومية، ما يشير إلى قدرتها على تفادي رقابة جهازالمناعة، وذلك يعود إلى عدم وجود طور دموي (viremic phase) في دورة حياتها، والى التعبير المنخفض عن بروتيناتها على سطح

الخلايا الكيراتينية في الطبقتين القاعدية والشائكة من البشرة، حيث يفترض بخلايا لانغرهانس Langerhans cells والخلايا اللمفاوية المرتشحة أن تكتشف المستضدات الدخيلة على الجسم، في حين يتم إنتاج البروتينات الفيروسية بغزارةٍ ضمن الطبقات السطحية ذات التمايز النهائي من البشرة، وبالتالي يتم طرح الفيروسات الخامجة مع الوسوف البشروية .[8] وبالرغم من كل ذلك، تتراجع أكثر من ثلثي حالات الثآليل الجلدية بشكلٍ عفويٍ خلال سنتين. [17]

لوحظت معدلات انتشارٍ أعلى للثآليل عند المثبطين مناعياً، وتحديداً عندما يكون التثبيط على حساب المناعة الخلوية، فيما لم يبد الذين يعانون من التثبيط المناعي الخلطي زيادةً في أهبة الإصابة بالخمج ب HPV ، وبالتالي يسهل استنتاج أن المناعة الخلوية هي الفاعلة في مواجهة الفيروسات الحليمومية, إذ يزداد شفاء الثآليل عند تحريض الآليات المناعية الخلوية (عن طريق استخدام الإيميكيمود مثلاً), بينما يزداد احتمال التحول للخباثة عند المصابين بعوز في المناعة الخلوية [25]. يتكون الارتشاح الالتهابي الذي يوجد أثناء الشفاء العفوي للثؤلول من خلايا تائية إيجابية CD8 [26]

تكون الأجسام المضادة النوعية تجاه الفيروس HPV-16 عالي الخطورة إيجابيةً لدى ما يقارب نصف المرضى الذين عانوا خمجاً تناسلياً به سواء كان غير عرضيٍّ أو يبدي الحد الأدنى من التظاهرات الجلدية، ثم انخفضت بالتدريج بعد الشفاء على مدى أشهرٍ إلى سنةٍ .[27] وذلك رغم التعبيرالمنخفض عن البروتينات الفيروسية في طبقات البشرة السفلية ، ورغم استبعاد وجود طورٍ دمويٍ في دورة حياة الفيروس.[5,28,]

ولا يزال الباحثون لم يصلوا إلى قول فصل فيما إذا كانت هذه الأجسام المضادة تلعب دوراً في الحد من عودة الخمج بذات النمط الفيروسي سواء عبر التلقيح الذاتي أو كعدوى من الشريك الجنسي، كما لا يزال الكثير من البحث العلمي

اللازم يفصل بيننا وبين الفهم الكامل لنظرية الخمج الكامن للفيروسات HPVوعلاقته برد الفعل المناعي لدى المريض. [5,8]

السلوك الورمي للفيروسات الحليمومية

تمتلك بعض أنواع الفيروس الحليمومي الإنساني قدرات تنشؤية مختلفة ,على سبيل المثال : تم كشف الحمض النووي DNA للفيروسات الحلمومية ,HPV5 HPV8 في غالبية سرطانات الجلد شائكة الخلايا SCCs المترافقة مع ثدن البشرة الثؤلولي EV.[9]

وفي عام 1976 م اقترح zur Hausen وجد علاقة ما بين الخمج ب HPV وسرطان عنق الرحم (cervical cancer).[29] ، وهو ما تم إثباته لاحقا، وقاد إلى تصنيف الفيروسات الخامجة للمخاطيات إلى منخفضة الخطورة -low) risk) وعالية الخطورة (high–risk) ، حيث تعتبر الأخيرة السبب الرئيس لسرطان عنق الرحم وآفاته السليفة.[30]

إن الغالبية العظمى من سرطانات عنق الرحم تحوي DNA واحد من الأنماط التالية : HPV 16, 18, 31 ,33 , 45 [31], بينما تميل الأنماط HPV 6 , HPV 11 لإحداث آفات سليمة أو تنشؤات داخل البشرة منخفضة الدرجة . تتطلب عادةً آفات عنق الرحم المرتبطة بفيروس HPV عقوداً كي تتطور لسرطانة غازية, بالإضافة إلى الطفرات الوراثية لتكامل مراحل تطور التسرطن .[8]

بشكل أكثر تحديداً , إن الأنماط عالية الخطورة من فيروس HPV لها قدرة على دمج مادتها الوراثية مباشرة مع المادة الوراثية للخلايا المضيفة والذي سينتج عنه خلل تنظيم و تفعيل غير مضبوط لمورثات E6 ,E7 والذي سيعزز انتساخ بروتينات ورمية ONCOPROTEINS والتي بدورها ستثبط عمل الجينات الكابحة للأورام P53, Rb مؤدية لزيادة التكاثر الخلوي و خطر أكبر لتطور الخباثة. [32,33]

الوبائيات EPIDEMIOLOGY:

ارتفع معدل انتشار العدوى بفيروس الورم الحليمي الإنساني بشكل مطرَد في السنوات الخمس والثلاثين الأخيرة , مع ما يقارب العشرين مليون شخص يُعتقد أنهم مصابون في الولايات المتحدة. [1,34]

تعزى هذه الظاهرة في كثير من الأحيان إلى السن المبكرة للاتصال الجنسي بالإضافة إلى تعدد الشركاء الجنسيين , و إن معدل انتشار الخمج يقدر بما يرنو على 40% من الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 19-59 سنة. [35]

إن فيروس الورم الحليمي الإنساني معدي بشدة ,ينتقل بشكل رئيسي عن طريق الاتصال الجنسي التناسلي , الشرجي و الفموي . ونظراً إلى سرايته العالية،

فنحو ثلثي الأشخاص الذين أجروا اتصالات جنسية مع أشخاص مصابين

بثآليل تناسلية تطورت الإصابة لديهم.[36] كما تم الإبلاغ عن وجود حالات نادرة للانتقال العمودي والعدوى الذاتية . [22]

وجد أن الخمج ب HPV منتشر بشدة بين الرجال المثليين لما يرنو (75%), كما أن الرجال المختونين أقل عرضة لحمل و نقل الخمج. [5]

هناك عوامل خطر إضافية تشمل الجماع الغير محمي , استخدام موانع الحمل الفموية , قصة سابقة لأمراض منتقلة بالجنس , التدخين و التثبيط المناعي .[37,38]

فترة الحضانة :

تتراوح فترة الحضانة بين 8أسابيع إلى 8أشهر حتى التظاهر السريري , ووسطياً تبدأ الأعراض السريرية بعد حوالي 2 إلى 3 أشهر منذ لحظة الخمج. [39]

العدوى والنكس:

يصل الفيروس إلى الخلية الهدف(وهي الخلايا الكيراتينية في الطبقة القاعدية للبشرة)عبر الأذيات الواضحة بالجلد أو حتى عبر التسحجات المجهرية، ومن الشائع رؤية العدوى الذاتية للجلد المجاور [5]. ويحدث الخمج التناسلي ب HPV على الأغلب كنتيجةٍ للتماس الحميم، في حين قد يخمج الجلد في غير المنطقة التناسلية بعد التماس المباشر(جلد إلى جلد) أو بالانتقال غير المباشر عبر التعامل مع الأدوات الملوثة بالفيروس .كما أن الأبخرة المنتشرة عند العلاج بالليزر قد تكون محملةً بالفيروسات المعدية. [40]

أما في سياق تفسير كثرة حالات النّكس، وكون العلاج لم يقِ من انتقال العدوى مستقبلاً من المريض الذي تم علاجه فعلاً إلى أحد المحيطين به، فقد تبين أن اختبار تضخيم الحمض النّووي التّسلسلي PCRللجلد السليم المحيط بالثؤلول كان إيجابياً، والأكثر من ذلك أنه كان إيجابياً لدى بعض المتطوعين الأصحاء !علماً أن النكس يعد مشكلة أكثر شيوعاً وجديةً في حالات الثآليل التناسلية مقارنةً بالثآليل الجلدية,[5] حيث أن معظم الثآليل سوف تنكس خلال 3 أشهر من الخمج حتى بعد العلاج المناسب [41]

ليس من الشائع مشاهدة الثآليل التناسلية لدى الأطفال قبل سن البلوغ، وبالرغم من أن العدوى قد تكون حدثت خلال الولادة، أو من أيدي من يقدمون الرعاية للطفل، أو حتى عبر عدوى ذاتيةٍ من الثآليل الجلدية لدى الطفل، فلا بد من عدم إغفال احتمال تعرض الطفل للاعتداء الجنسي[42]

لوحظ تراجع انتشار الثآليل التناسلية لدى الشباب إناثاً وذكوراً في الدول التي عملت على نشر التلقيح للفيروسات الحليمومية التناسلية عالية الخطورة وعالية الانتشار(HPV(6,11,16,18)، مع ملاحظة أن الثآليل التناسلية كانت الخمج المنتقل بالجنس الأكثر شيوعاً في هذه الدول .[35,43]

تميل الإصابة بالثآليل الجلدية لتكون أكثر انتشاراً ، أكثر تعنيداً وأكثر ميلاً للتطور إلى تنشؤ داخل البشرة عند المرضى المثبطين مناعيا(مرضى الايدز ومرضى زرع الأعضاء). [44]

يعتقد الباحثون أن العدوى في الشكل الشبابي للورام الحليمي التنفسي الناكس (Recurrent respiratory papillomatosis) (RRP) تحدث عبر الاستنشاق خلال الولادة(عدوى عمودية)بحال وجود إصابةٍ تناسليةٍ [45] ، علماً أنه يعد الورم السليم الأكثر شيوعاً من أورام الحنجرة[35] ، ورغم أن ذلك قد يجعل الولادة القيصرية خياراً مطروحاً للحد من انتشار (RRP) فإن جدوى ذلك عملياً لا تزال محط تساؤلٍ وجدلٍ .كما يعتقد أن العدوى في الشكل المتأخر من RRP هي تناسليةٌ فموية .[5]

الإصابة تحت السريرية و الكامنة :

يستطيع فيروس الورم الحليمي الإنساني ان يبقى هاجعاً ضمن الخلايا الظهارية لفترات طويلة من الوقت وبالتالي يمكن أن يستمر الخمج الفيروسي خلال فترة حياة الفرد بدون ان يتظاهر بثآليل واضحة سريرياً , قدرت العديد من الدراسات معدل الخمج تحت السريري بما يقارب 40% من الإصابات تم إثباتها بوجود DNA الفيروس في الجلد الغير مصاب ظاهرياً. [46]

المظاهر السريرية :

تعتمد المظاهر السريريّة النّاشئة عن الخمج بالفيروسات الحليمومية HPV على نمط الفيروس، المكان التّشريحي المخموج، والحالة المناعيّة للثّوي .عادةً ما يتم

تصنيف أنماط HPV إلى مجموعتين منفصلتين :جلديّة ومخاطيّة، ومع ذلك فهذا التصنيف ليس مطلقاً، حيث يتم الكشف أحياناً عن المادّة الوراثيّة للأنماط الجلديّة في الآفات التناسليّة أو الفمويّة، وقد يحدث العكس في حالاتٍ أكثر ندرة [5].

لوحظت خصوصية في ميل الأنماط الفيروسية المختلفة لخمج مناطق تشريحيةٍ مختلفةٍ في الجسم . حيث يميل كل من HPV16و HPV11 إلى خمج المخاطيات التناسلية ومخاطية الحنجرة. ومع ذلك فالقاعدة العامة هي أن أيّ نمطٍ فيروسيٍ يمكن أن يصيب أي ظهارة متقرنةٍ ، وأنّ الفيروسات الحليمومية الإنسانية نوعية للغاية، بمعنى أنها لا تصيب إلا الإنسان.[47,48]

بشكل عام تتظاهر الثآليل التناسلية أو اللقموم المؤنف على الأعضاء التناسلية الخارجية والعجان وحول الشرج أو في المناطق المجاورة مثل الطية المغبنية وجبل العانة، قد تصل إلى المهبل والإحليل والقناة الشرجية ولكنها نادراً ما تتجاوز الخط المسنن. [5]

تتنوع الثآليل التناسلية بشكل كبير في أشكالها , قد تكون مسطحة , بشكل قبة أو معنقة أو بشكل زهرة [37].

قد تتظاهر بشكل معزول كحطاطة أو لويحة متقرنة مفردة أو تبدأ كحطاطات صغيرة تقيس أقطارها عدة مليمترات لحمية اللون أو بنية أو بيضاء[49] (وخاصة في المناطق الرطبة المتسحجة) ويغيب عنها الوسوف المتقرنة السميكة التي نراها في الثآليل الجلدية., قد تبقى بهذا الشكل خلال فترة الخمج أو تكبر وتصبح كبيرة الحجم بقطر عدة سنتيميترات, عريضة القاعدة أو معنقة أو كلويحات كبيرة [5] .الصور رقم (1-2-3)

غالباً يزداد نموها و حجمها خلال الحمل أو عند وجود إنتانات مرافقة أخرى.[5]

نادراً ما تكون الثآليل مؤلمة لكن تترافق غالباً مع شعور عدم ارتياح شديد ,حس حرق وحكة , وأكثر من ذلك إن الآفات الكبيرة قد تنزف و تتخرش بالتماس مع الثياب أو أثناء الاتصال الجنسي .



الصورة رقم (1) :لقمومات مؤنفة مصطبغة[5]



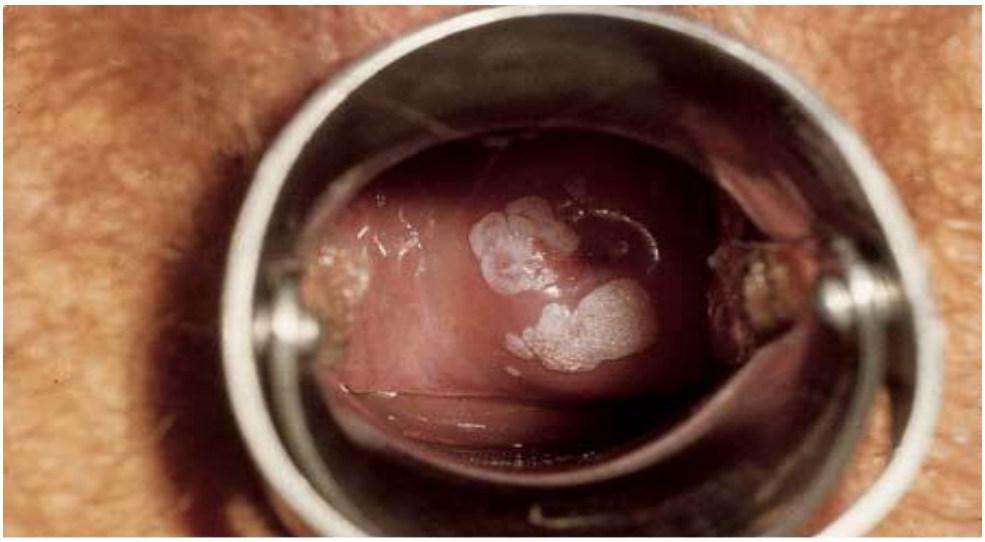
الصورة رقم (2) لقمومات مؤنفة على الحشفة بشكل حطاطات متثألة بيضاء[5]



الصورة رقم (3) لقمومات معنقة أو بشكل الزهرة[5]

اللقمومات المسطحة *Condylomata plana*: أو (الثآليل المسطحة العنقية) فيكون من الصعب تمييزها بالفحص الاعتيادي من دون استخدم التبييض بحمض الأسيتيك ومنظار عنق الرحم. تحدث الآفات عالية الدرجة داخل

الظهارية بالأنماط 16–18–31 ,أما الآفات منخفضة الدرجة فقد يكون فيها أنماط منخفضة أو عالية الخطر[5]. الصورة رقم (4)



الصورة رقم (4) لقمومات مسطحة عنقية

وأيضاَ من الحالات التي تعبّر عن الخمج بالأنماط الشّرجيّة التّناسليّة أو تعد كنتيجةٍ مترتبةٍ عليه: الدّاء الحطاطيّ البوفنانيّ Bowenoid papulosis), ورم بوشكه لوفنشتاين (Buschke–Löwenstein tumor), الورام الحليمومي المزهر الفموي (oral florid papillomatosis).

الدّاء الحطاطيّ البوفنانيّ Bowenoid papulosis: يتظاهر على شكل حطاطات متعددة بلون بني–أحمر أو لويحات متجمعة على الأعضاء التناسلية الخارجية والعجان وحول الشرج ويصيب عادةَ صغار البالغين وقد تشبه الآفات الثآليل التناسلية ولكنها تمثل نسيجياً آفة داخل ظهارية حرشفية عالية الدرجة أو SCCموضعة [50]. تسببه غالباً الأنماط عالية الخطورة من HPV وبشكل خاص النمط HPV 16. الصورة رقم (5)



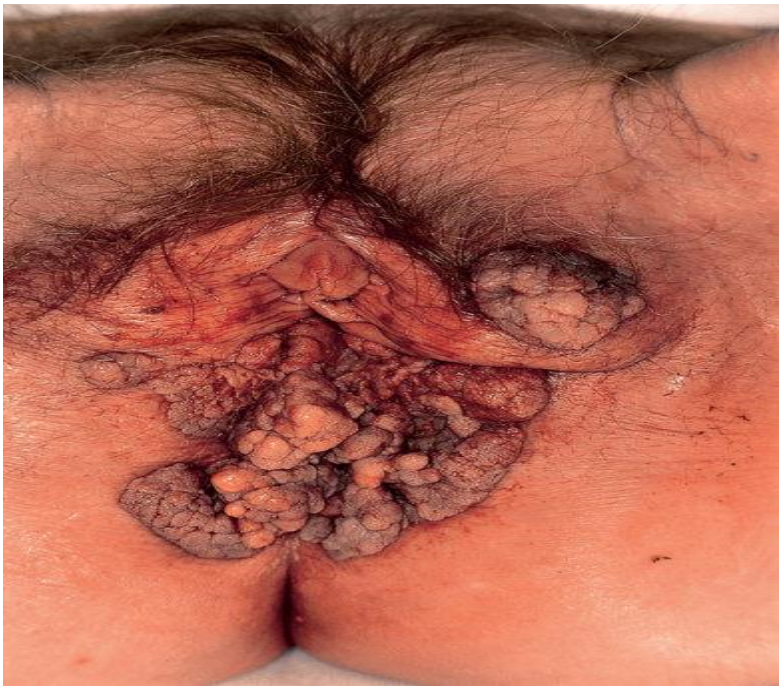
الصورة رقم (5) الداء الحطاطاني البوفيناني [5]

ورم بوشكة لوفنشتاين أو giant condylomata acuminate: ورم نادر، يصيب الأعضاء التناسلية الخارجية والشرج. تسببه الأنماط منخفضة الخطورة HPV(6-11) ،والتي تسبب عادة اللقمومات المؤنفة [5].

بحالات نادرة ممكن أن تتطور اللقمومات المؤنفة إلى أورام كبيرة متنبتة تشبه زهرة القرنبيط ,ترتشح إلى العمق داخل الأنسجة ,ويمكن أن تسبب خراجات ونواسير.

التشريح المرضي لهذا الورم سليم ومشابه للقمومات المؤنفة وقد يكون من الصعب تمييزه عنها خاصة في المراحل المبكرة [51,52]، ولكن قد يحدث تحول خبيث موضعي بشكل عفوي أو بعد التشعيع بأشعة X وتم الإبلاغ عن حالات أعطت نقائل للعقد اللمفية .[51]

الخزعة تعتبر ضرورية لتحديد امتداد الارتشاح. الاستئصال الجراحي الجذري شاف، ولكن النكس شائع. الصورة رقم (6)



الصورة رقم (6) ورم بوشكه لوفنشتاين

الورام الحليمومي المزهر الفموي(oral florid papillomatosis) : آفات متثأللة عديدة متجمعة ,تتواجد غالباً في جوف الفم و الجيوب الأنفية تسببها الأنماط HPV 6-12 . يُعتقد أن التدخين ,التشعيع بأشعة X والالتهاب المزمن يساعد على تطورها . يحتاج المرضى لإجراء فحوصات منتظمة و خزعات متكررة من أجل التشخيص و الكشف المبكر عن تحولها لكارسينوما ثؤلولية verrucous carcinoma.

حيث يعتبر كل من ورم بوشكة لوفينشتاين و الورام الحليمومي المزهر الفموي أورام مخربة للنسج تغزو موضعياً , يطلق عليها تسمية كارسينوما ثؤلولية "SEMI MALIGNANT" والتي نادراً ما تعطي نقائل .[5,51]

الورام الحليمومي التنفسي الناكس Recurrent respiratory papillomatosis:[5] مرض نادر ولكنه أشيع ورم سليم في الحنجرة

تحدث عند الأطفال بسبب الانتقال العمودي أوالاستنشاق أثناء الولادة عبر قناة تناسلية مخموجة , أما الشكل عند البالغين فيحدث غالباً بسبب الانتقال التناسلي الفموي , وهي حليمومات حنجرية شئزة سببها النمط 6-11.

الثلاثي العرضي: بحة صوت وصرير وزلة تنفسية , يتم تشخيصها على أنها ربو أو خناق أو تحسس أو التهاب قصبات مزمن أو عقيدات حبل صوتي. يجب إجراء تنظير حنجرة من أجل وضع التشخيص .

ويكون شكل الحليمومات بيضاء رمادية وتنشأ من المنطقة الانتقالية بين الظهارة الحرشفية والظهارة الهدبية في الحنجرة وما تحت لسان المزمار نادراَ ما تمتد إلى الرغامى البعيدة أو القصبات وبشكل أقل إلى الأسناخ القصبية. قد يحدث تحول إلى SCC عند المرضى ذوي السير المزمن ويساعد على ذلك التشعيع والتدخين والسموم الكيميائية والعلاج الكيماوي.

التشريح المرضي :

إن السمة المميزة للخلايا المخموجة بفيروس الورم الحليمي الإنساني هي التّفجي الهيولي الذي يعزل النّواة عن الغشاء الخلوي، وهو مصدر تسميتها بالخلايا الفجويّة (hollow cells) أو الملعقيّة (koilocytotic cells). تعدّ الخلايا الملعقيّة حجر الأساس في تمييز الآفات النّاشئة عن الخمج ب HPV عن الآفات الحليموميّة اللاخمجيّة(papillomas) [53] . بشكل عام , تبدي البشرة شواك ملحوظ مع درجات مختلفة من التحلم , فرط و خطل تقرن بالإضافة إلى إصابة كامل الطبقة الحبيبية .[54]

تكون الاستطالات البشروية متطاولة باتجاه مركز الثؤلول , كما نرى زيادة توعية في الأدمة مع وجود شعريات دموية متخثرة . في الآفات الغير واضحة مورفولوجياً يمكن تأكيد التشخيص باستخدام المجهر الإلكتروني و تقنيات التلوينات الكيميائية المناعية.[55]هذه الطرق سوف تمكن من الإظهار المباشر للفيروسات ضمن الخلايا.

قد يكون استخدام MIB1 (ضد يستهدف بروتين التكاثر الخلوي Ki-67) مفيد في كشف وجود الخمج الفيروسي . [56]

التشخيص والتشخيص التفريقي

يمكن تشخيص الثآليل غالبا من خلال أخذ قصة سريرية بدقة و الفحص السريري الدقيق , لكن في الحالات تحت السريرية و الخفيفة يمكن استخدام محلول حمض الأستيك بتركيز (3%, 5%) ويسمى the acetowhite test يكون فعال في كشف و اظهار الثآليل . نادراً ما يتم اللجوء إلى الخزعة لوضع التشخيص الصحيح لكن يوصى بها في الآفات المشتبه بها كخباثة وتتضمن الآفات المتقرحة , التغير المفاجئ في المظهر أو المعندة على العلاج .[37]

يمكن التّمييز بين الأنماط عالية الخطورة والأنماط منخفضة الخطورة من الثّآليل المخاطيّة في العينات المأخوذة من المناطق المصابة باستعمال كواشفَ كيميائيّةٍ حيويّةٍ مثل Hybrid Capture® و Amplicor® والتي تكشف عن الحمض النّووي للفيروس وتملك حساسيةً ونوعيةً عاليتين، كما يمكن الاستفادة من تقنية تضخيم الحمض النّووي التّسلسليّ PCR في تشخيص طيفٍ واسعٍ من أنماط HPVالجلديّة والمخاطيّة [57,58]

رغم أنه يمكن الكشف عن الأضداد المتكوّنة تجاه HPV إلا أن استعمالها لا زال محدوداً في نطاق الأبحاث العلميّة والدّراسات الوبائيّة بسبب انخفاض

تراكيزها المصليّة وتفاوت الفاصل الزّمني بين بدء الخمج والانقلاب المصليّ، مما يحد كثيراً من فائدتها للتّشخيص.[17]

يتضمن التّشخيص التّفريقي للثآليل التناسلية [5]: اللقمومات المسطحة**Condylomata acuminata** للسفلس الثانوي , لذا يفضل اجراء الاختبارات المصلية للسفلس و (للأمراض الأخرى المنقولة بالجنس) لجميع المرضى الذين يعانون من الثآليل التناسلية وأيضاّ اختبار الساحة المظلمة للولبية الشاحبة . تدخل المليساء السارية **Mollusca contagiosa** بالتشخيص التفريقي ويمكن تمييزها من خلال التسرر الواضح في مركزها , لدى الرجال تدخل أيضا كتشخيص تفريقي مع لآلئ القضيب **Pearly Penile papules** المؤلفة عن صف أو عدة صفوف من حطاطات بيضاء بقطر 1 إلى 2ملم حول ثلم حشفة القضيب , وبشكل مشابه لها عند النساء يوجد الورام الحليمي الدهليزي **vestibular papillomatosis** وهي عبارة عن بروزات موحدة صغيرة إصبعية الشكل تتواجد في مقدمة و على الشفرين الصغيرين ز أيضاَ يدخل في التشخيص التفريقي كلٌ من الكيسات البشرانية**Epidermoid cysts** , الغدد الزهمية **Sebaceous glands** على القلفة و الشفرين الكبيرين و الكيسات الزهمية **steatocystomas.**

العلاج :

إن الشفاء التام من الثآليل التناسلية لا يتحقق عادة بالرغم من تنوع الأساليب العلاجية المتبعة.[59]

إنّ علاج الثآليل التناسلية يشكل تحدياً حقيقياً، حيث لم يثبت إلى الآن نجاعة أياً من الوسائل العلاجية في شفاء المريض بشكل تام، و لا يوجد حتى الوقت الراهن أي مستحضر علاجي يؤدي لإزالة الفيروس بشكل تام من الخلايا البشروية.[59,60]

لا يوجد دليل أن المعالجة تنقص معدل الانتقال إلى الشركاء الجنسيين الجدد. ويبقى خفض عدد الشركاء الجنسيين الدعامة الأساسية لخفض انتقال العدوى , كما أن استخدام الواقي الذكري مفيد و عزز من تراجع آفات القضيب المسطحة و تنشؤات العنق عسيرة التصنع CIN وكذلك الشفاء من الخمج بالفيروس لدى الأزواج المصابين بنفس النمط من الفيروس الحليمي الإنساني HPV. [61]

والخلاصة أنَّ العلاج مستهلك للوقت وغير مريح ومحصور فقط بالآفات المرئية والتنشؤات داخل الظهارية, بشكل عام يقوم علاج الثآليل التناسلية على تخريب الآفات و مضادات التكاثر و المعدلات المناعية .[62,63]

المعالجة المخربة الموضعية:

المعالجة القرية بالآزوت السائل:

في بداية القرن العشرين بدأ أطباء الجلد استخدام الآزوت السائل في معالجة بعض الأمراض الجلدية ,حيث أصبح الآزوت أكثر توافراً من عام 1940م , وكان يطبق على المرضى بماسحات قطنية ,عام 1960 م توفرت مسابر

معدنية لتطبيقه ,عام 1961م تم اختراع أداة مغلقة لبخ الآزوت السائل من قبل Cooper and Lee.[64]

يعد العلاج القري باستخدام الآزوت السائل (تبلغ درجة حرارته 196- درجة مئوية) واحداً من أكثر العلاجات استخداماً لعلاج الثآليل التناسلية، حيث يؤدي تطبيقه إلى إحداث الموت الخلوي.[65]

طريقة رخيصة وفعالة وآمنة بالحمل ولا تتطلب تخديراً .

هناك عدة طرق يتم تطبيق الآزوت السائل من خلالها إما مباشرة على الثآليل باستخدام حوامل القطن أوعبر جهاز رذاذ خاص أو بواسطة بروب قري (cryoprobe) مغلق النظام.

يتفاوت الألم التالي للعلاج القري بين المرضى، وقد يكون شديداً ويستمر لساعاتٍ أو حتى لأيامٍ في بعض الأحيان، ويمكن استعمال الأسبرين فموياً أو الستيروئيدات القوية موضعياً للتخفيف منه .[17]

كما يلاحظ توذم المنطقة المعالجة وما حولها خلال دقائق من العلاج، .وقد تتكون فقاعة وتكون نزفيةً أحياناً خلال ساعاتٍ ليومين من العلاج، ويمكن اعتبارها مؤشرًا على الشّفاء التّام للثّؤلول المعالج، غيرأنّها قد تشير بالمقابل إلى احتمالٍ أعلى للتندب .جميع هذه المظاهر تعتبر ارتكاساً ناجماً عن تجمد الخلايا المتقرنة والنسج الرخوة وتزول خلال أسبوعين طالما لم يزد زمن التطبيق المتواصل للآزوت السائل عن 30 ثانيةً لكل دورةٍ(تجمدٍ – ذوبان). كما أن نقص أو زوال الصّباغ التّالي لتطبيق الآزوت السّائل يعتبر مزعجاً بشدةٍ للمرضى من النّاحية الجماليّة خاصةً عند ذوي البشرة الدّاكنة, الجلسات المتكررة تؤدي إلى نسب شفاء 78–88% مع نكس يبلغ 20–40% من المرضى.[5]

محلول ماءات البوتاسيوم KOH :

مادةٌ كيميائيةٌ لا عضويةٌ لا لون لها ولا رائحةَ شديدةُ القلويةِ تنحل بالماء بشكلٍ كاملٍ لتشكل محلولاً قلوياً يخرب ويذيب البروتينات اللبيدية .أشيع طريقةٍ لتحضير هيدروكسيد البوتاسيوم يكون بإحداث تفاعلٍ بين كربونات البوتاسيوم وهيدروكسيد الكالسيوم، كما تبين المعادلة التالية:

$$Ca(OH)2 + K2CO3 \rightarrow CaCO3 + 2KOH$$

يستخدم هيروكسيد البوتاسيوم في تحضير لطاخة التحري المباشر للفطور من الكشاطة الجلدية، حيث يسهم في توضيح الخيوط الفطرية من خلال حل الخلايا المتقرنة المصابة بها .ومن هنا جاءت فكرة استعماله بتركيز أقل لعلاج بعض الآفات الجلدية الخمجية، أثبتت فعالية و أماناً و تحملاً جيداً في علاج العديد من الجلادات الفيروسية كالثآليل المسطحة , المليساء السارية [66,67] و يعود هذا التأثير الفعال في العلاج إلى قدرة الـKOH على حل الكيراتين و الاختراق عميقاً ضمن الجلد، بالإضافة إلى كون هذا العلاج جيد التحمل عادة و لا يسبب أي تأثير جانبي جهازي [68,69]

محلول حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid

يعتبر مادة كيميائية حارقة تؤدي إلى تخريب موضعي للنسيج و تآكل كل من الجلد و المخاطية ,عادة ما يتم تحضيره بشكل محاليل بتراكيز 70–90% تطبق حصراً بيد الطبيب المعالج , هو علاج فعال وغير مكلف يحقق معدلات شفاء عالية تقدر ب 70 إلى 80% .[70,71]

وفي دراسة قيمت فعالية TCA بتركيز 85% أجريت على مريضات بثآليل تناسلية خارجية ,حققن جميعهن شفاء بعد فترة علاج تراوحت بين 2 إلى 5أشهر و نكست 18% بعد فترة متابعة لمدة 12شهر.[72]

تنطوي آثاره الجانبية على ألم و حس حرق أثناء العلاج مع إمكانية حدوث تندب عند الاستخدام المفرط [73], إلا أن غياب السمية الجهازية له يسمح باستخدامه أثناء الحمل[5] .

الليزر:

علاج مكلف و أكثر تعقيداَ مقارنة مع الخيارات العلاجية الأخرى للثآليل التناسلية إلا أنه يستخدم في معظمه للحالات المعندة منها .[74] أظهرت العديد من الدراسات نتائج واعدة عند استعمال الليزر الصباغي النابض (pulsed dye laser) في علاج الثآليل الفيروسية ومنها التناسلية [75,76,77] ,وحققت معدلات شفاء عالية خاصة بالنسبة للمعندة منها [77] . ويعتبر علاج فعال و آمن يوصى باستخدامه كخيار علاجي بديل عن العلاجات الأخرى .

كما يستعمل ليزر ثاني أكسيد الكربون(carbon dioxide laser) لعلاج الثآليل التناسلية. فعال و آمن ويمكن استخدامه حتى لدى الأطفال والحوامل.[78] من آثاره الجانبية التي ذكرت :حكة , نقص تصبغ, نزف,عسر جماع و تندب.[79] مع ملاحظة أنه تم عزل الفيروس من الأبخرة المتصاعدة خلال الإجراء ما يعرض الطبيبَ للعدوى ومكانَ العلاج للتلوث، وهو ما يفرض ضرورة استعمال القناع الجراحي ونظام شفطٍ جيداً للأبخرة.[80]

الجراحة:

تعد واحدة من أقدم الطرق الموثقة لعلاج الثآليل التناسلية , وعلى الرغم من أنها تعتبر قديمة إلى حد ما إلا أنها لا تزال خيار علاجي مناسب للآفات الكبيرة

جداً والتي قد تسبب انسداد كمثال : الآفات التي تشمل صماخ الإحليل.[81] وتعد الخيار الأمثل لإزالة الآفات الورمية المشتبه بها ليتم فحصها نسيجياً من أجل نفي الخباثة .أما بالنسبة لتقنيات الجراحة الكهربائية **(Electrosurgery)** والتي تشمل إما تخثير حراري أو كهربائي تعتبر تقنية فعالة للغاية تؤدي لحرق و تدمير الثآليل , إجراء مؤلم بحاجة للتخدير الموضعي أو الناحي . لا توجد دراسات حديثة عن طرق الجراحة الكهربائية في علاج الثآليل التناسلية , بينما أظهرت الدراسات القديمة معدلات شفاء تتراوح بين 61–94% [79] , كما أبدت فعالية مماثلة أو أعلى قليلاً مقارنة بالعلاج القري [82,83], وعلى الرغم من فاعليتها إلا أنها تعتبر من علاجات الخط الثاني[84]. ولا ننسى أنه يمنع استعمالها عند مرضى لديهم ناظم ضربات قلب (pacemaker) أو أي أجهزة قلب مزروعة أخرى لاحتمال أن تؤدي لنتائج قاتلة أثناء العلاج.[85]

المعالجة السمية الموضعية:

البودوفيلين والبودوفيلوتوكسين :

يستخدم البودوفيلين **PODOPHYLLIN** منذ أربعينات القرن الماضي لعلاج اللقمومات المؤنفة , وهو خلاصة مادة سامة مستخرجة من نبات May Apple.

يمكن أن يحدث سمية جهازية عندما يطبق بكميات كبيرة وقد يسبب الموت وموت الجنين داخل الرحم وتشوه الجنين. لم يعد ينصح باستخدامه بسبب فعاليته المنخفضة وسميته. **[61]**

البودوفيلوتوكسين podophyllotoxin : هو المادة الفعالة الأساسية في البودوفيللين

يطبق على شكل سائل بتركيز 0.5% مرتين يومياً لمدة 3 أيام من كل أسبوع

بفعالية جيدة ومن دون امتصاص أو سمية جهازية, أظهرت عدة دراسات مضبوطة بشاهد (دواء غفل) معدلات الشفاء العالية للبودوفيلوتوكسين والتي تتراوح بين 45%إلى 77% .[86,87] تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً: الألم ,تآكل ,حس حرق ,التهاب و حكة في موضع التطبيق والتي يعتقد أنها ناتجة عن الاستخدام المفرط للدواء على المنطقة.[88]

لم يتم تقييمه بدقة بالنسبة لإمكانية إحداثه لتشوه جنيني ولا ينصح باستخدامه أثناء الحمل.[79]

5فلورويوراسيل :

واحد من أقدم العلاجات الكيميائية والتي استخدمت بشكل فعال في علاج الخباثات , وعلى الرغم من عدم الموافقة على استخدامه رسمياَ كعلاج للثآليل التناسلية إلا أنه أُستخدم لعلاج ثآليل صماخ الإحليل والإحليل أو للتنشؤات داخل الظهارية للأعضاء التناسلية الخارجية .[89,90]

يطبق مرتين اسبوعياً لهذه الحالات, ولكن يبقى استخدامه محدود في المنطقة التناسلية بسبب التأثيرات الجانبية الالتهابية. [5]

المعدلات المناعية الموضعية:

الإيميكويمود Imiquimod:

استخدم لعلاج الثآليل التناسلية منذ عام 1997م, ومنذ ذلك الحين استخدم لعلاج العديد من الأمراض الجلدية كالسرطانة قاعدية الخلايا BCC والتقران السفعي .[91]

يؤدي إلى تفعيل المناعة الخلوية من خلال ارتباطه مع مستقبل **toll-like receptor** وهذا يؤدي إلى إفراز السيتوكينات من الوحيدات و البالعات(INFa,IL-12,TNFa) إضافة إلى تفعيل الخلايا المتغصنة المقدمة للمستضدوالتي تحرض استجابة مناعية تعزز شفاء الثآليل [92,93], كما وجد أن المرضى المعالجين بالإيميكيمود قد أظهروا نقصان للحمل الفيروسي و نقص التعبير عن واسمات التكاثر الخلوي و زيادة التعبير عن الواسمات الكابحة للورم.[94]

يستخدم للعلاج الموضعي للقمومات المؤنفة والثآليل الجلدية المزمنة في سياق التثبيط المناعي , بشكل كريم تركيزه 5% حيث أدى إلى شفاء تام للثآليل التناسلية في 50% من المرضى وكانت نسبة النكس منخفضة أقل من 15%[95]. و أيضاً يستخدم كتحاميل لمنع نكس الثآليل الشرجيةبعد استئصالها جراحياً أو كعلاج بدئي بدلاً من الجراحة لتجنب التندب والتضيق ضمن القناة الشرجية.[96]

من تأثيراته الجانبية:ألم , تقرح, حكة و تخريش ونقص تصبغ في أحوال نادرة [97], قد يعاني المرضى أحياناً من آثار جانبية جهازية كصداع و تعب و آلام عضلية

حديثاً وافقت إدارة الغذاء والدواء FDA على استخدام إيميوكيمود كريم بتركيز 3,75% كعلاج موضعي للثآليل التناسلية [98] , تبدو التأثيرات الجانبية أُقل منها بالنسبة لإيميوكيمود بتركيز 5% وخلافاً له لا توجد أي آثار جانبية جهازية مرافقة للعلاج .[99]

الخلاصة النباتية Sinecatechins :

وافقت عليه إدارة الغذاء و الدواء (FDA) في الولايات المتحدة الأمريكية كعلاج للثآليل التناسلية في عام 2006م . يستخدم كرهيم بتركيز 15% والذي جعله أول علاج نباتي يأخذ موافقة طبية رسمياً .[100]

المكون الفعال هو خلاصة الشاي الأخضر الحاوية على **Sinecatechins** , الآلية الدقيقة لعمله تبقى غير واضحة لكن يعتقد أنه يعدل الاستجابة المناعية من خلال تثبيط عوامل النسخ AP1وK B -NK [101], كما ينقص التعبير عن أنزيم سيكلوأوكسجيناز cyclooxygenase-2 الذي له دور بتفعيل بروستاغلاندين E2 وما يليه من عسر التنسج الظهاري , و إن الارتكاسات الشديدة الناتجة عنه كاعتلال العقد اللمفاوية ,التهاب الفرج والمهبل , التهاب الحشفة و التقرح نادرة جداً لكن تم الإبلاغ عنها .[102]
في إحدى الدراسات السريرية تم تطبيق هذا المستحضر 3 مرات يومياً لأكثر من 16 أسبوع مما أدى إلى شفاء تام عند 55% من المرضى. [11]

***المعدلات المناعية الجهازية*:**

الإنترفيرون Interferon:

إن استخدام الانترفيرونات موضعياً أو ضمن الآفات أو جهازياً للثآليل التناسلية أبدى عدم فعاليتها، حيث إنَّ المعالجة الجهازية مكلفة وتسبب سميات مهمة وبالتالي فهي غير مستطبة للعلاج الروتيني, ومع ذلك قد يكون استخدامها مفيد كعلاج مساعد أو إنقاذي لدى بعض المرضى .[52]

المعالجة المناعية:

مستضدات النكاف أو المبيضات أو الشعروية : حقن ضمن الافة[103, 5]

تم وصفه كعلاج جيد عند أسوياء المناعة من الأطفال والبالغين لعلاج الثآليل المسطحة والشرجية التناسلية (موضعي أو حقن ضمن الآفة)

وتكون آلية العلاج هنا هي تحريض الاستجابة المناعية الخلوية ضد فيروس ال HPV.[104]

التأثيرات الجانبية تشمل: الحمى والآلام العضلية وتفاعلات مكان الحقن.

الأدوية المضادة للفيروسات:

السيدوفوفير Cidofovir :

هو مشابه نكليوتيدي للسيتوزين و هو مضاد فيروسي لديه فعالية واسعة الطيف ضد فيروسات الـ DNA .

جهازياً : على الرغم من استخدامه المحدود بسبب سميته الكلوية إلا أن استخدامه كان فعال في علاج **الآفات المرافقة للـ HPV مثل الثآليل الجلدية واسعة الانتشار**.

تطبيق موضعي أو حقن ضمن الآفة:

نجح استخدامه بشكل محدود بتركيز 1−3% (كريم أو مرهم أو جل) عند المرضى أسوياء أو مثبطي المناعة لعلاج الثآليل الجلدية واللقموم المؤنف والتنشؤات داخل ظهارية [105,106]

الرتينوئيدات Retinoids:

إن تأثير الريتينوئيدات على تمايز وتكاثر الخلايا الكيراتينية له دور في تثبيط تكاثر وتضاعف الفيروس.

فموياً:(acitretin, isotretinoin): لوحظ نقص حجم الثآليل التناسلية والجلدية المنتشرةلدى المثبطين و سويي المناعة.[107,108]

لقاح الـHPV:

منذ عدة عقود تم استخدام تقنية الحمض النووي المأشوب لإنتاج لقاحات وقائية مؤلفة من بروتين القفيصة الكبير L1 والذي يتجمع إلى وحدات تسمى الجزيئات الشبيهة بالفيروس VLPs.[18] والتي تكون شكلياً ومناعياً مشابهة للفيرونات حيث أنها تحمل النواشب المعدلة على سطوحها ولكنها لا تحوي دنا الفيروس

مما يزيد في أمان اللقاح. إن هذه التطعيمات الجهازية الحاوية على VLPs تحفز إنتاج أضداد نوعية , ذات كفاءة مناعية عالية و طويلة الأمد.[5,109]

أجريت العديد من التجارب لتقييم سلامة وفعالية اثنين من اللقاحات للوقاية من عدوى فيروس الورم الحليمي الإنساني لدى النساء الشابات :

للقاح رباعي HPV 6,11,16,18 VLPs واسمه التجاري (Gardasil®) و لقاح ثنائي HPV 16,18 VLPs : (Cervarix®), فكانت نسبة فعالية اللقاح الرباعي أكثر من 90% , وكانت نسبة الحماية من الثآليل التناسلية وعسر التصنع منخفض وعالي الدرجة 100% على الأقل لمدة 8 سنوات بعد التلقيح.[110,111,112,113]

كما أظهر اللقاح الرباعي فاعلية 90% في منع الثآاليل التناسلية المسببة بأنماط HPV 6- 11 و التنشؤات داخل الظهارية الشرجية AINs لدى الرجال .

و مؤخراً تم تطوير لقاح (Gardasil®9) [114]يحتوي على الأنماط 6–11 بالإضافة إلى الأنماط عالية الخطورة 16–18–31–33–45–52–58 والتي تعتبر مسؤولة عن 90% من سرطانات العنق.[115,116]

يفضل أن يكون التلقيح الشامل للأطفال والمراهقين الذين أعمارهم أقل من 12 سنة , أي (قبل بدء سن النشاط الجنسي) .

تمت الموافقة على Gardasil® و Gardasil®9 للاستخدام لدى الإناث و الذكور الذين تزيد أعمارهم عن 9 سنوات لمنع الثآليل التناسلية وكذلك التنشؤات عسيرة التصنع الشرجية والسرطان.

تعطى بنظام جرعتين الى 3 جرعات حسب العمر

حالياً يتم استخدام تقنيات الهندسة الوراثية من أجل تطوير لقاحات واسعة الطيف باستخدام جزيئات شبيه بالفيروس VLPs تعبر عن نواشب لبروتين القفيصة L2 (كمثال عليه HPV 16- L2) والذي يمكن أن يحفز مناعة متصالبة للعديد من فيروسات الورم الحليمي الإنساني الجلدية والمخاطية.[117,118]

القسم العملي

1. خلفية و مبررات الدراسة:

الثآليل التناسلية هي مرض منتقل عن طريق الجنس يطرح مشكلة اجتماعية و علاجية حقيقية فيما يتعلق بنوعية حياة المريض, حيث يعاني أكثر المرضى من مشكلات جنسية ونفسية بسبب وجود هذه الآفات, لذا اختيار العلاج الأمثل لكل مريض له أهمية كبيرة في إعطائهم النتائج الأفضل مع تجنيبهم للتأثيرات الجانبية و بالتالي و فإن المعالجة المثالية يجب أن تكون فعالة و جيدة التحمل و رخيصة الثمن.

2. هدف الدراسة:

دراسة فعالية و تحمل ماءات البوتاسيوم بتركيز 5% مقارنة مع الآزوت السائل، في علاج الثآليل التناسلية عند الإناث

3. أهمية الدراسة:

مقارنة بين الفعالية العلاجية لتطبيق محلول ماءات البوتاسيوم 5% و تطبيق الآزوت السائل في علاج الثآليل التناسلية و الآثار الجانبية الناتجة عن كل منهما . علماً أن محلول ماءات البوتاسيوم علاج متوافر و قليل التكلفة ويمكن تطبيقه بيد المريضة

طريقة و مواد الدراسة

مكان و زمان الدراسة :

أجريت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي في مدينة دمشق , على المريضات المراجعات في الفترة الممتدة بين عامي 2017-2018 .

نوع الدراسة :

دراسة سريرية تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة للمريضات المصابات بالثآليل التناسلية المراجعات لمشفى الأمراض الجلدية و الزهرية

معايير القبول :

- مريضات إناث لديهن ثآليل تناسلية مشخصة سريريا اللواتي أعمارهن أكبر من 18 سنة
- موافقة المريضات على الدخول بالدراسة بعد اطلاعهن على الموافقة المستنيرة

معايير الاستبعاد :

- استخدام علاجات موضعية مضادة للفيروس خلال الأسبوعين الماضيين .
- الحمل والإرضاع.
- وجود أمراض أخرى منتقله بالجنس لدى المريضة.
- السكري.
- التثبيط المناعي .

- قصة عدم تحمَل للبرد أو تأثيرات جانبية سابقة شديدة للعلاج بالآزوت السائل .
- إيجابية أي من التحاليل المخبرية التالية :

HIV-HCV-HBV-VDRL

2-3 حجم العينة و طريقة جمعها:

تم قبول جميع المريضات المراجعات للمشفى خلال فترة الدراسة و المحققات لمعايير القبول , وكانت العينة المقترحة لا تقل عن 50 مريضة علماً أنه تم حساب حجم العينة اعتماداً على الموقع التالي :

www.powerandsamplesize.com

وفق المعادلة:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B)\right)\left(\frac{z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}}{p_A-p_B}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(\frac{|p_A-p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A}+\frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha}\right)$$

وتم تقسيمهنَ عشوائياً إلى مجموعتين متساويتين :

المجموعة الأولى (KOH) : شملت 25 مريضة خضعن للمعالجة بمحلول ماءات البوتاسيوم بتركيز 5% (يطبق بيد المريضة مرة يومياً لمدة 8 أسابيع أو حتى شفاء الآفات).

المجموعة الثانية (الآزوت السائل): شملت 25 مريضة خضعن للمعالجة بالآزوت السائل (دورة واحدة لمدة 20 ثانية) تعاد كل أسبوعين لمدة 8 أسابيع أو حتى الشفاء .

تغيبت 6 مريضات إما لعدم تحملَهن للعلاج أو لصعوبة التواصل معهن وعدم متابعتهن للمشفى فكانت العينة المدروسة 44 مريضة.

طريقة الاعتيان:

تم فرز المريضات على المجموعتين السابقتين عشوائياً بعد أن أعطيت كل مريضة رقماً حسب وقت مراجعتها للمشفى ثم تم فرز المريضات ذوات الأرقام الفردية للمجموعة الأولى و المريضات ذوات الأرقام الزوجية للمجموعة الثانية .

الاعتبارات الأخلاقية:

تم أخذ موافقة مستنيرة من قبل المريضات بعد إعلامهنَ بكافة المعلومات الضرورية عن مرضهنَ، الطرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، الإجابة عن كافة تساؤلاتهنَ بوضوح، إعلامهنَ بإمكانية الخروج من الدراسة متى شئن، أنه لا يترتب عليهنَ أي تكاليف باستثناء تكلفة المادة الدوائية وأن معلومات المريضة الشخصية ستبقى سرية تماماً.

- **موافقة للمشاركة في البحث العلمي**
- **دراسة مقارنة بين فعالية محلول ماءات البوتاسيوم (٥%) والعلاج القري في علاج الثآليل التناسلية عند الإناث**
- اسم الباحثة: ديانا دهموش , مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.
- اسم المشرف على البحث: م. د أيهم بدران أخصائي بالأمراض الجلدية والزهرية
- تعتبر الثآليل التناسلية من الأمراض الشائعة و الناكسة، تتميز بظهور حطاطات ملساء ثؤلولية الشكل متعددة الأحجام ،غير عرضية عادة وقد تسبب انسداد ميكانيكي بالآفات كبيرة الحجم. تسببها أنماط متنوعة من الفيروس الحليمومي الإنساني قد تكون هذه الأنماط منخفضة أو عالية الخطورة للإصابة بسرطان عنق الرحم.
- توجد علاجات موضعية متنوعة متاحة لكنها لا تصل الى معدل استجابة ١٠٠%.
- يهدف هذا البحث الى علاج الآفات بمحلول ماءات البوتاسيوم (٥%) و وتقييم العلاج من حيث الفعالية ونسبة النكس والتأثيرات الجانبية، ومقارنته مع العلاج بالأزوت السائل. علما أن محلول ماءات البوتاسيوم يعتبر مادة قلوية قوية، أثبتت فعالية و أماناً و تحملاً جيداً في علاج العديد من الجلادات الفيروسية كالمليساء السارية، الثآليل المسطحة، و الثآليل التناسلية، و يعود هذا التأثير الفعال في العلاج إلى قدرة ماءات البوتاسوم على حل الكيراتين و الاختراق عميقاً ضمن الجلد، بالإضافة إلى كون هذا العلاج جيد التحمل عادة و لا يسبب أي تأثير جانبي جهازي, قد يسبب تأثيرات جانبية :حمامى , حس الحرق , تآكل , تبدل لوني .
- ويعتبر الآزوت السائل من العلاجات القرية يعمل على تخريب الخلايا، قد يسبب تأثيرات جانبية: حس الحرق، تشكل فقاعة نزفية، تبدل لون الجلد أو تندب.
- لاستكمال بحثنا سوف نجري فحص سريري جلدي كامل و أخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية ثم البدء بالعلاج.
- نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظا لدي أنا شخصيا بحيث لا يطلع عليه أحدا سواي، سيتم أخذ صورا فوتوغرافية قبل بدء العلاج ثم كل أسبوعين خلال فترة العلاج (شهرين) ثم كل شهر خلال فترة المتابعة التي تمتد (٣ أشهر) وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.
- إن مشاركتك بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب لك إحدى التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم المذكورة سابقاً.
- لديك كامل الحق بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق وسرعته في السيطرة على الأعراض والمرض . يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.
- لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. **وسوف** يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحا مفصلا للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استنادا إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة ديانا دهموش جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال به على الرقم الخليوي ٠٩٩٩١٥٧٣٧٦ .

وأنا أدرك تماما أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع **على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.**

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

طريقة إجراء البحث:

في **الزيارة الأولى** تم إطلاع المريضات على البحث، والتأكد من توفر شروط الدخول عند المريضة و غياب شروط الاستبعاد، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة منها تمّ توزيع المريضات عشوائياً في مجموعتين، **المجموعة الأولى** هي مجموعة المريضات المعالجات بـ5% KOH : حيث يطبق من قبل المريضة يومياً باستخدام ماسحة قطنية (تم إعطاء المريضات 20مل من محلول ماءات البوتاسيوم المائي بتركيز 5% مع ماسحات قطنية، مع ورقة عليها تعليمات الاستخدام).

المجموعة الثانية هي مجموعة المريضات المعالجات بالآزوت السائل من قبل الطبيبة الباحثة(لمدة 20 ثانية دورة واحدة أو حتى الحصول على حوية بيضاء محيطة بالآفة بقطر 1 ملم).

تقييم النتائج :

في نهاية الدراسة تم تقييم كل مجموعة و العلاج المطبق لها من حيث الفعالية و الآثار الجانبية و النكس , أُبلغت المريضات بضرورة الابتعاد عن الاتصال الجنسي خلال فترة المعالجة , , كما تم إجراء لطاخة عنق الرحم مع التنظير لكل مريضة لنفي وجود ثآليل داخلية وتم استبعادهن في حال كانت النتيجة إيجابية تجنباً لعنصر الإرباك استمرت المعالجة لمدة 8 أسابيع , وتمت متابعتهن خلالها كل أسبوعين لتقييم التحسن سريرياً إضافة لتقييم الآثار الجانبية.

الفعالية العلاجية : صنفت النتائج حسب نوع العلاج المطبق إلى :

المجموعة الأولى (KOH): شفاء أو عدم شفاء.

المجموعة الثانية (الآزوت السائل): شفاء أو عدم شفاء .

حيث الشفاء : هو الخلو الكامل من الثآليل.

عدم الشفاء : بقاء أي أفة بعد انتهاء فترة العلاج (بالعدد أو بالحجم).

الآثار الجانبية:

تم تسجيل الأعراض و العلامات التي شكت منها المريضة والناتجة عن تطبيق العلاج و التي شملت حس الألم والحرق, فرط ونقص التصبغ , التقرحات والتآكلات و الانتان الثانوي و التَندب.

تمت متابعة المريضات حتى ثلاثة أشهر بعد انتهاء المعالجة بمعدل زيارة كل شهر.

النكس: هو ظهور آفات جديدة بمواقع جديدة أو بمواقع معالجة سابقاَ اعتباراً من آخر جلسة معالجة .

استمارة المريضة :

الاسم الثلاثي : **العمر :**

مكان السكن : **المهنة :** **رقم الهاتف :**

تاريخ مراجعة المشفى : **رقم بطاقة المشفى :**

تاريخ بدء الإصابة :

السوابق الشخصية : **السوابق العائلية :**

توضع الآفات : الشفران الكبيران /الشفران الصغيران / العانة / حول الشرج/ العجان.

الفحص السريري:

عدد الآفات : A − ≥ 10ثآليل **B− > 10ثآليل**

حجم الآفات : A – ≥5ملم **B− > 5 ملم**

المجموعة العلاجية :

الزيارة والتقييم

	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة	الزيارة الخامسة	بعد شهر	بعد شهرين	بعد ثلاثة أشهر
التاريخ								
تقييم الاستجابة								
التأثيرات الجانبية								
ملاحظات								

6-2 جمع النتائج و تحليلها :

تم استخدام طرائق الإحصاء الوصفي للتعبير عن البيانات , حيث استخدمت الجداول العشوائية و التكرارية المناسبة , مع حساب النسب و المتوسطات التي تلخص المعطيات و تساعد على فهم أفضل . كما تم اللجوء إلى المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة .

وطبق اختبار كاي مربع Chi-squared و اختبار فيشر Fisher Exact Testواستخدامها للمقارنة بين نتائج المجموعات العلاجية , بعد الحصول على قيم P-Value وهي المعتمدة عالمياً لتقييم الدراسات , وتعتبر أي قيمة ل P-Value أكبر من 0,05 غير مهمة إحصائياً أي الفرق بين المتغيرات بمحض الصدفة و يمكن إهماله.

الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة

- ***توزع العينة على مجموعتي العلاج***

كان عدد المريضات اللواتي حقّقن معايير الدخول في الدراسة 50مريضة, توزعن بالتساوي على مجموعتي العلاج غيرأن فقد الاتصال بستة منهن أدى إلى استبعاد بياناتهن من الدراسة الإحصائية, وعليه فكما يظهر الجدول التالي ضمت المجموعة الأولى المعالجة بماءات البوتاسيوم 23مريضة , في حين ضمت المجموعة المعالجة بالآزوت السائل 21 مريضة

الجدول رقم (1) توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج

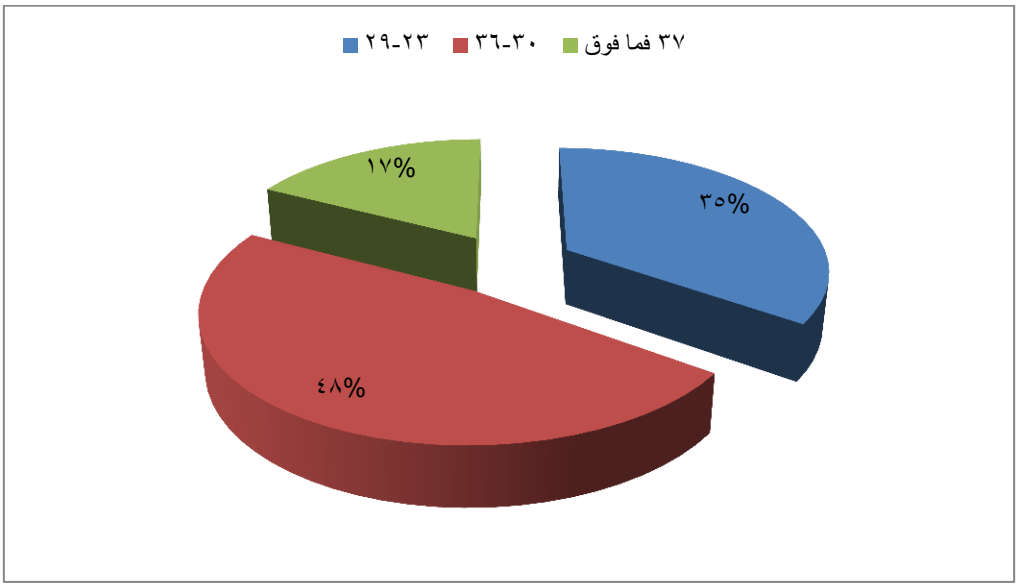
العلاج المختار	COUNT	N%
ماءات البوتاسيوم (KOH)	23	52.27%
الآزوت السائل	21	47.73%
TOTAL	44	100.0%

- ***توزع العينة حسب العمر***

بيانات المجموعة الأولى:

تراوحت أعمار المريضات بين 23 –41 عام و بلغ متوسط أعمارهنّ في المجموعة الأولى 32.48 عاماً توزعت على ثلاث فئات عمرية؛ (23–29 عاماً، 30–36 عاماً، و37 عاماً فما فوق).

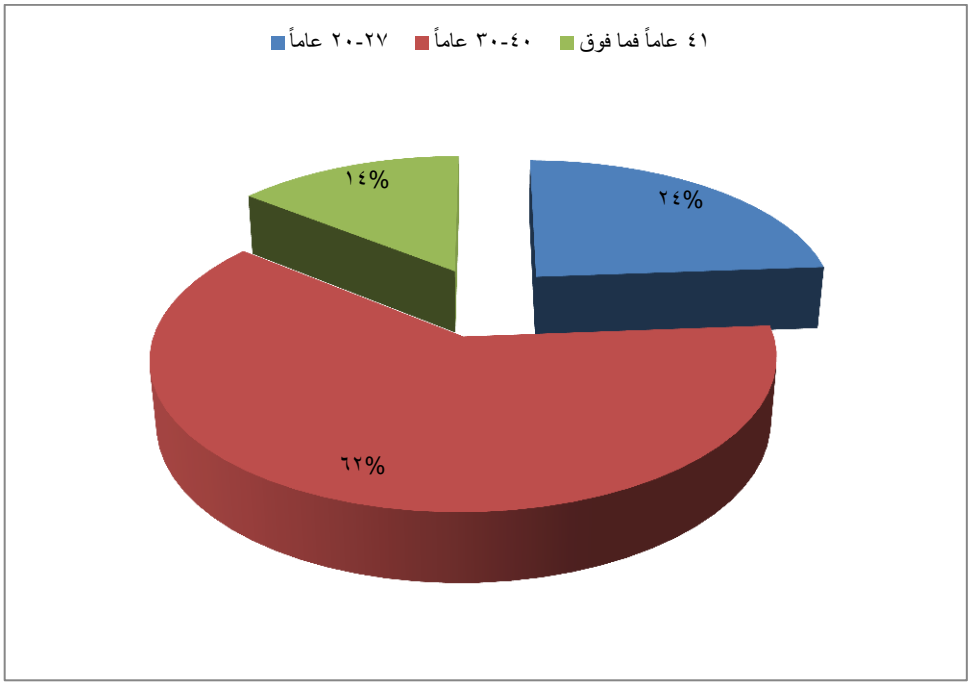
المخطط رقم (1): توزع مريضات المجموعة الأولى وفق العمر



بيانات المجموعة الثانية

تراوحت أعمار المريضات بين 20–55 عام و بلغ متوسط أعمارهنَ 34.14 عاماً ,توزعت على ثلاث فئات عمرية؛ (20–27 عاماً، 30–40 عاماً، 41 عاماً فما فوق). نلاحظ أن أكثر من نصف المريضات كنَ ضمن الفئة العمرية الثانية .

المخطط رقم (2):توزع مريضات المجموعة الثانية وفق العمر



- ***توضع الآفات***

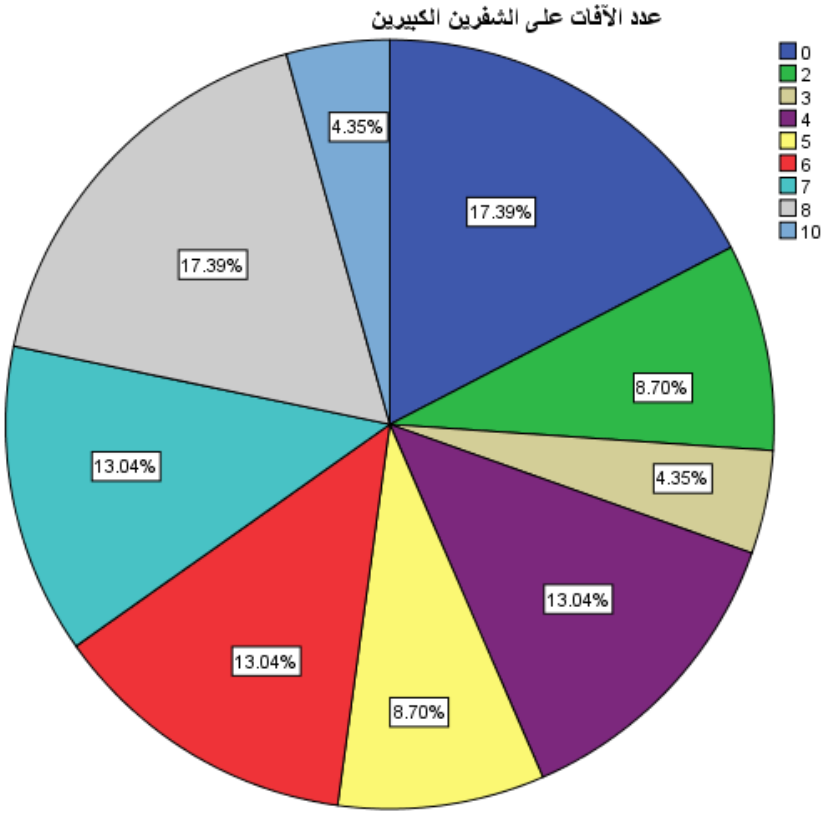
قسمنا الآفات حسب توضعها إلى المناطق التشريحية التالية :الشفران الكبيران , الشفران الصغيران ,العانة , حول الشرج , العجان وكانت غالبية الآفات تتوضع على الشفرين الكبيرين و الشفرين الصغيرين بينما توضعها أقل على منطقة العانة لدى معظم المريضات .

Descriptive Statistics		
	الحد الأدنى	الحد الأعلى
عددالآفات على الشفرين الكبيرين	0	10
عددالآفات على الشفرين الصغيرين	0	7
عددالآفات على العانة	0	3
عددالآفات حول الشرج	0	5
عددالآفات على العجان	0	2

الجدول رقم (2)البيانات الإحصائية للمجموعةالأولى لتوزع الآفات على المناطق التشريحية

المجموعة الأولى :ماءات البوتاسيوم (KOH)		
التوضع	عدد المريضات	N%
شفران كبيران فقط	3	13.04%
شفران كبيران وشفران صغيران	12	52%
شفران كبيران و عانة	1	4.3%
شفران صغيران و عجان	1	4.3%
عجان و حول الشرج	1	4.3%
شفران كبيران و شفران صغيران و عانة	2	8.7%
شفران كبيران و شفران صغيران و حول الشرج	1	4.3%
شفران صغيران و عجان و حول الشرج	2	8.7%
TOTAL	23	100%

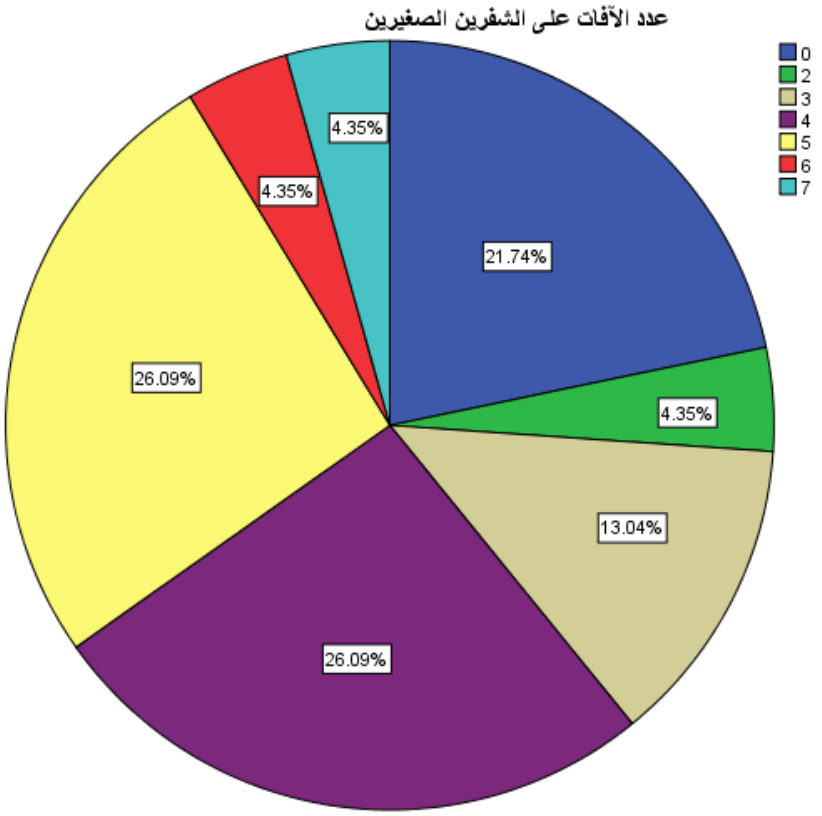
المخطط (3): توزع مريضات مجموعة (KoH) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الكبيرين



نلاحظ أنه كانت لدى 82,61% من المريضات ثآليل على الشفرين الكبيرين , حيث أن 8,70% من المريضات كانت لديهن ثؤلولين و 4,35% كان لديهن 10 ثآليل وهكذا .

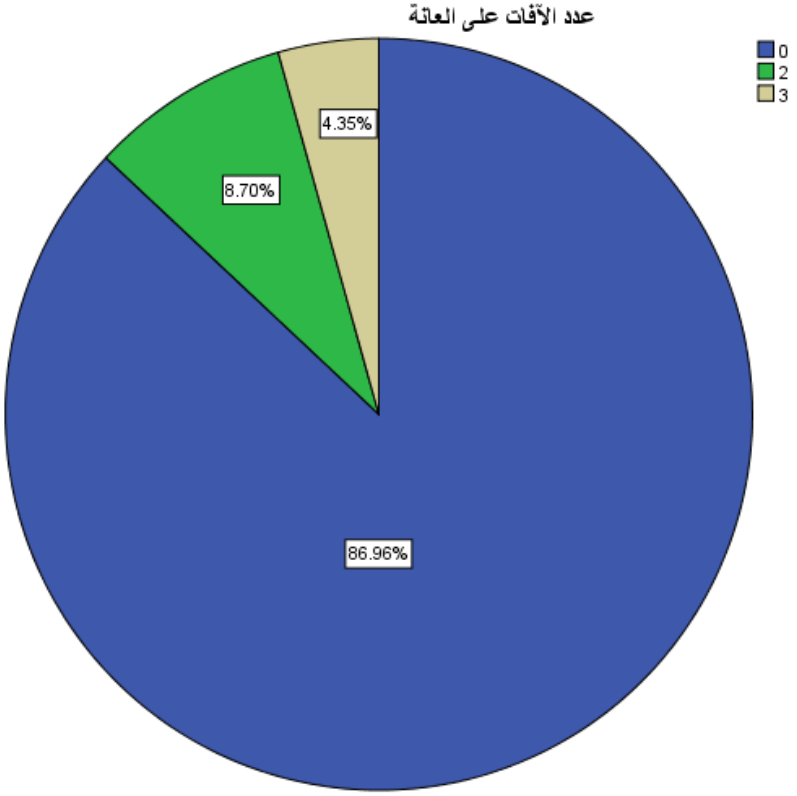
وكانت لدى 78,26% منهن ثآليل على الشفرين الصغيرين قسمنَ كما في المخطط التالي, عدد الثآليل في هذه المنطقة تراوحت بين صفر كحد أدنى و 7 ثآليل كحد أقصى لدى كل مريضة ,و أن النسبة الأكبر منهن كان لديهن 4-5 ثآليل بنسبة 26%.

المخطط (4): توزع مريضات مجموعة (KoH) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الصغيرين

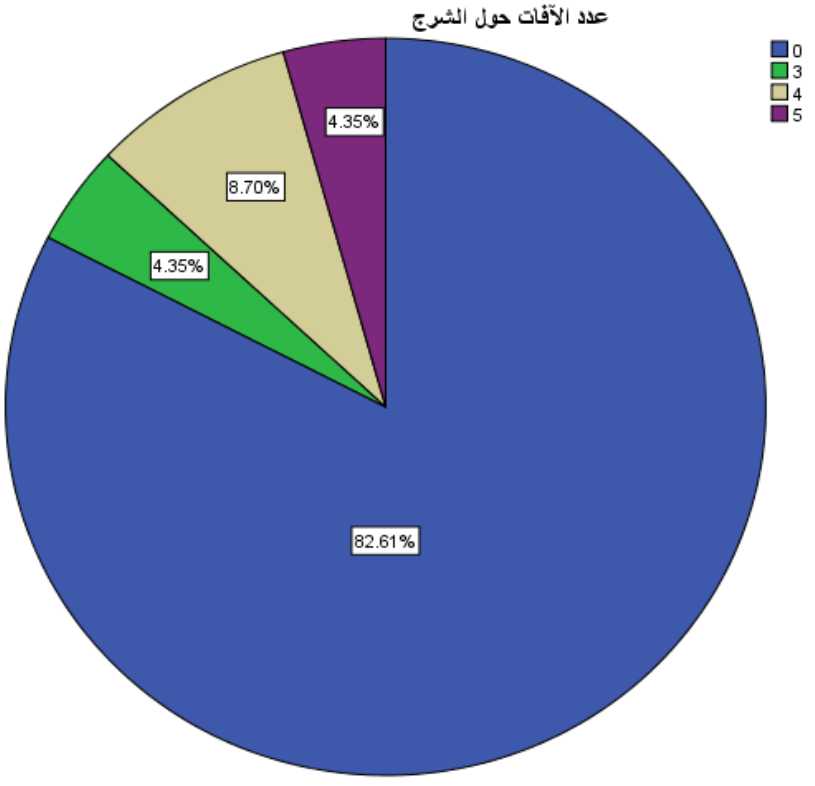


- كما نلاحظ أن غالبية المريضات لم يكن لديهن ثآليل في منطقة العانة و حول الشرج و العجان (86,96%-82,61%-84%) كما هو موضح في المخططات التالية:

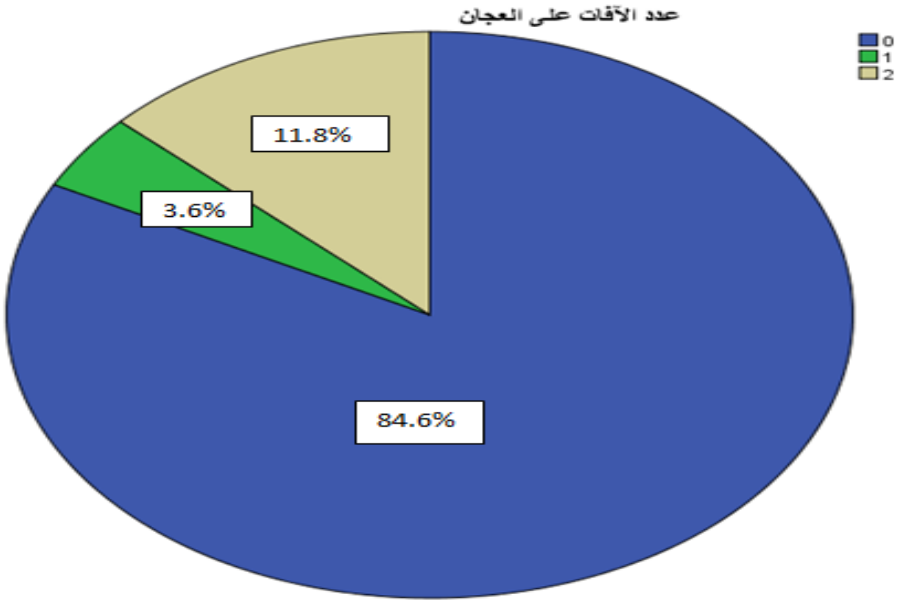
المخطط (5): توزع مريضات مجموعة (KoH) وفق عدد الآفات و توضعها على منطقة العانة



المخطط (6): توزع مريضات مجموعة (KoH) وفق عدد الآفات و توضعها حول الشرج



المخطط (7): توزع مريضات مجموعة (KoH) وفق عدد الآفات و توضعها على العجان



توزع الآفات على المناطق التشريحية للمجموعة الثانية :

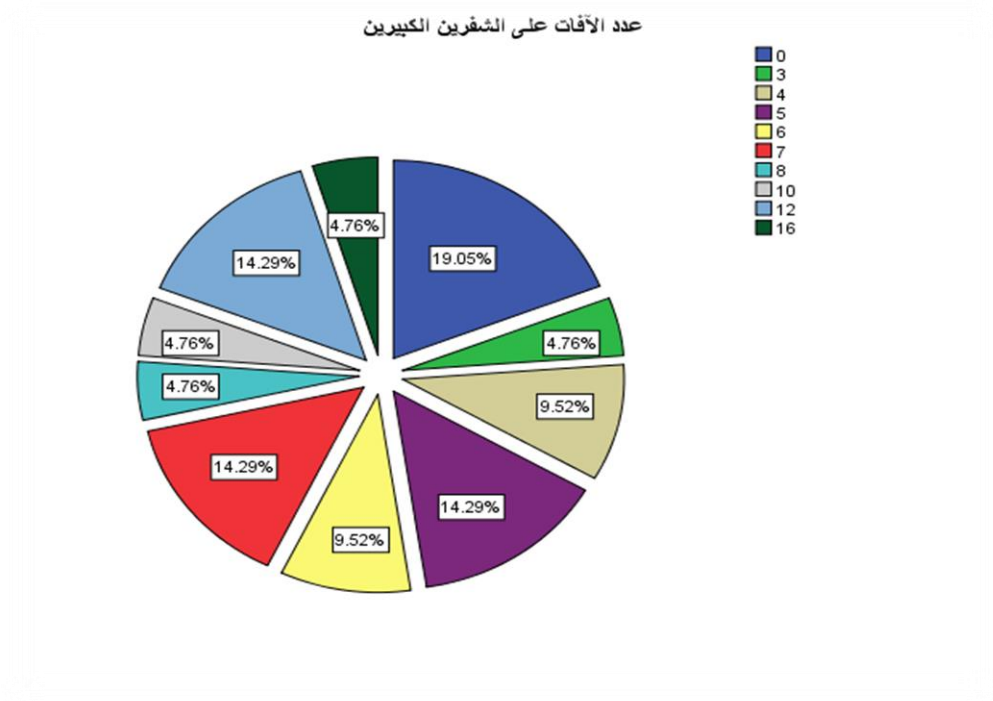
Descriptive Statistics		
	الحد الأدنى	الحد الأعلى
عدد الآفات على الشفرين الكبيرين	0	16
عدد الآفات على الشفرين الصغيرين	0	15
عدد الآفات على العانة	0	7
عدد الآفات حول الشرج	0	9
عدد الآفات على العجان	0	4

الجدول رقم (3) البيانات الإحصائية للمجموعة الثانية لتوزع الآفات على المناطق التشريحية

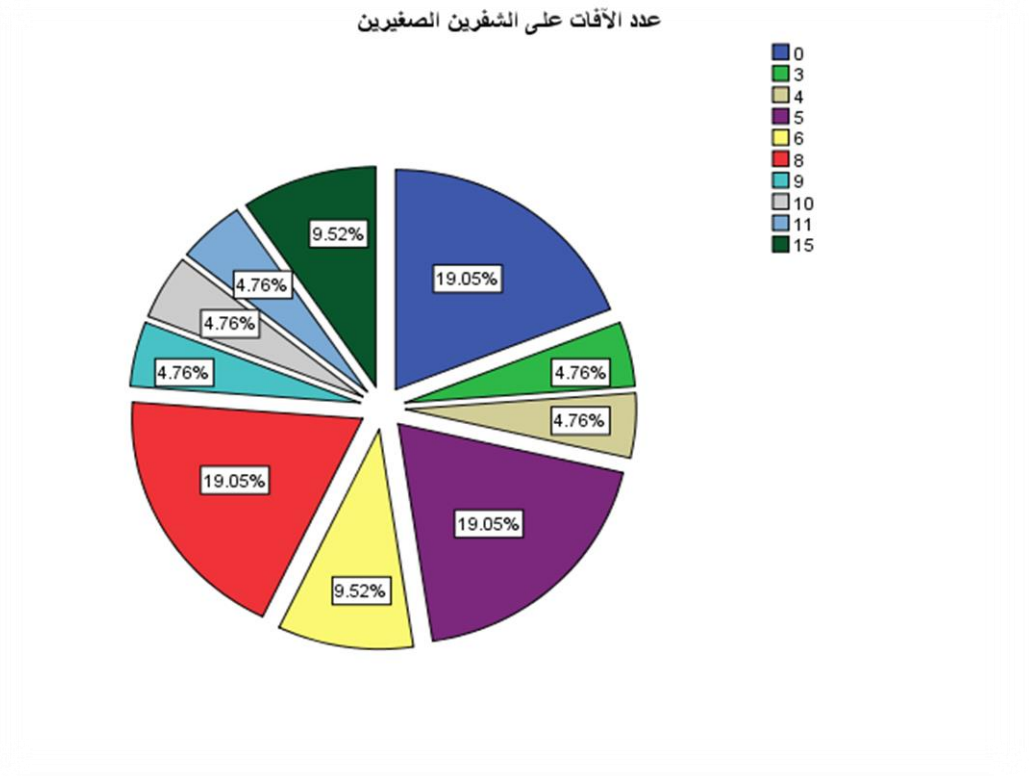
المجموعة الثانية : الآزوت السائل		
التوضع	عدد المريضات	N%
شفران كبيران فقط	3	14.3%
شفران صغيران فقط	2	9.5%
شفران كبيران وشفران صغيران	7	33%
شفران كبيران وشفران صغيران و عانة	1	4.8%
شفران كبيران وشفران صغيران و عجان	1	4.8%
شفران كبيران وشفران صغيران وعانة و عجان	1	4.8%
شفران صغيران وعانة و عجان وحول الشرج	1	4.8%
عجان و حول الشرج	1	4.8%
شفران كبيران و شفران صغيران و عانة وحول الشرج	1	4.8%
شفران كبيران و شفران صغيران وعجان و حول الشرج	1	4.8%
شفران كبيران و شفران صغيران و عانة وعجان وحول الشرج	1	4.8%
شفران صغيران وعانة و عجان و حول الشرج	1	4.8%
TOTAL	21	100%

كانت لدى غالبية مريضات مجموعة الآزوت السائل ثآليل على كل من الشفرين الكبيرين والصغيرين , وزعنَ وفق عدد الآفات لدى كل مريضة كما موضح في المخططات التالية:

المخطط (8): توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الكبيرين

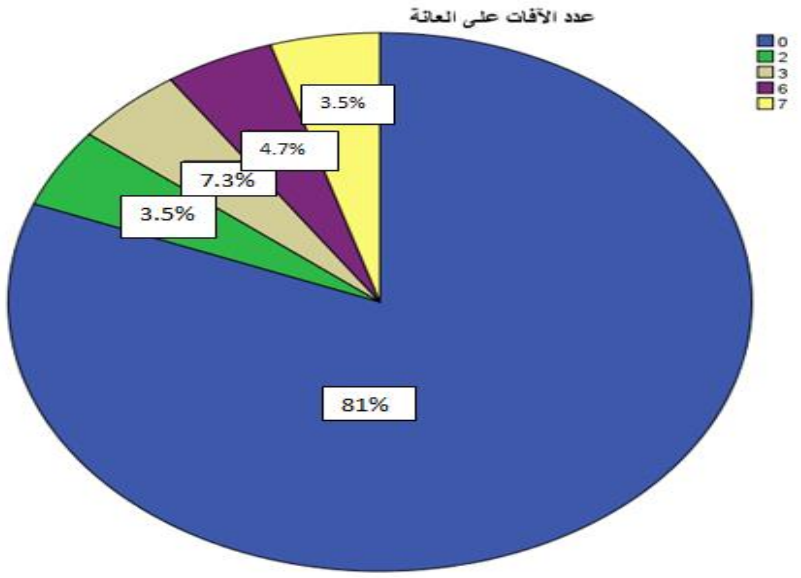


المخطط (9): توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على الشفرين الصغيرين

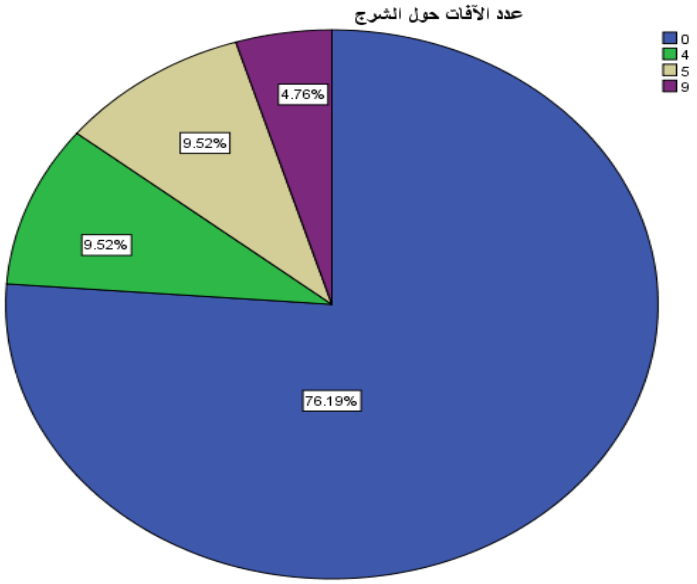


نجد أن 81% من مريضات المجموعة الثانية لم يكن لديهن ثآليل على منطقة العانة ,بينما 76% منهن لم يكن لديهن آفات حول الشرج والعجان كما هو موضح بالمخططات.

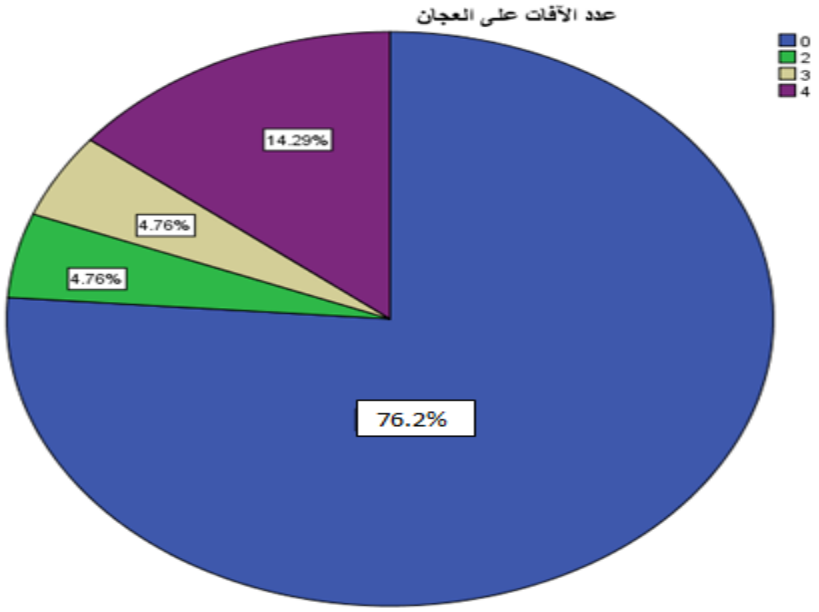
المخطط (10): توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على العانة



المخطط (11): توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها حول الشرج



المخطط (12): توزع مريضات مجموعة(الآزوت السائل) وفق عدد الآفات و توضعها على العجان



- ***<u>توزع العينة من حيث العدد الكلي للآفات</u>***

مجموعة ماءات البوتاسيوم (KOH): تراوح عدد الآفات الكلي بين 2-23 آفة مع متوسط حسابي 12,34 آفة

مجموعة (الآزوت السائل): تراوح عدد الآفات الكلي بين 5-45 آفة مع متوسط حسابي 16,2 آفة

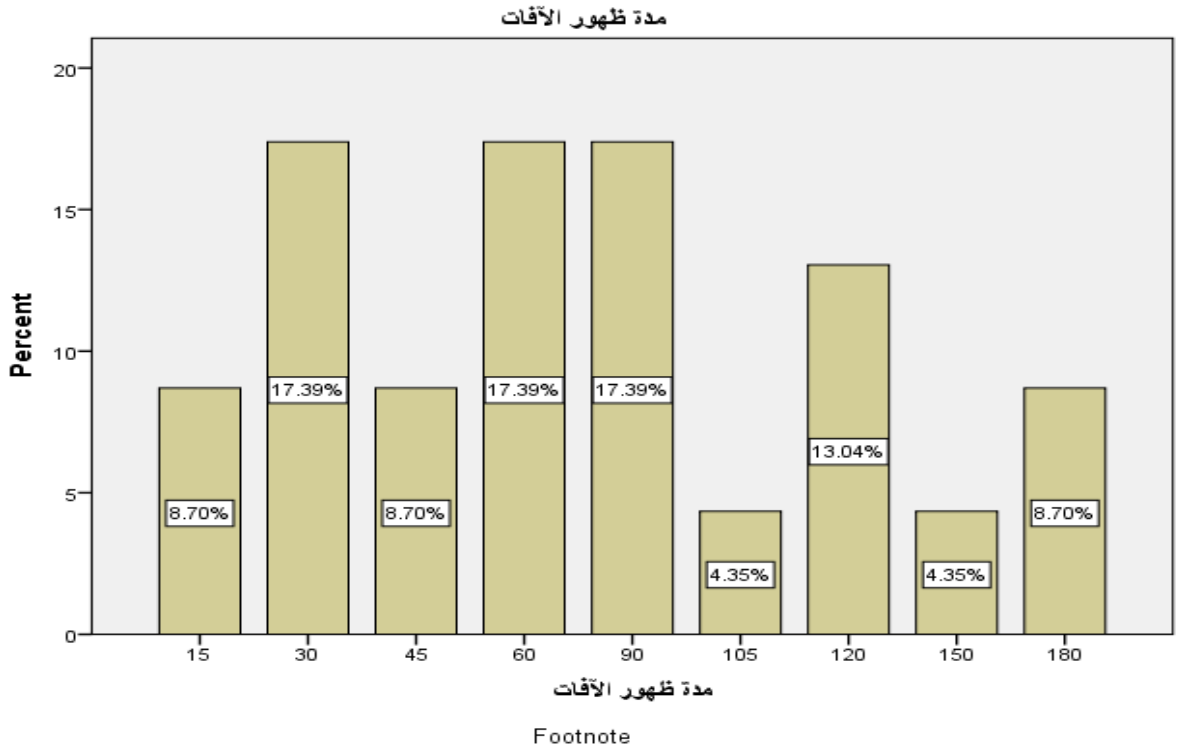
الجدول رقم (4) توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج

		KOH		الآزوت السائل	
		COUNT	N%	COUNT	N%
العدد	أقل من 10	13	56.5%	7	33.4%
	من 10-19	9	39.1%	8	38.1%
	من 20-29	1	4.4%	2	9.5%
	أكثر من 30	.....	.....	4	19%
	TOTAL	23	100.0%	21	100.0%

- ***<u>توزع العينة حسب مدة ظهور الآفات:</u>***

مجموعة ال (KOH) : تراوحت الفترة بين بدء الإصابة و بدء العلاج (15-180 يوم) مع متوسط حسابي 78,91 يوم

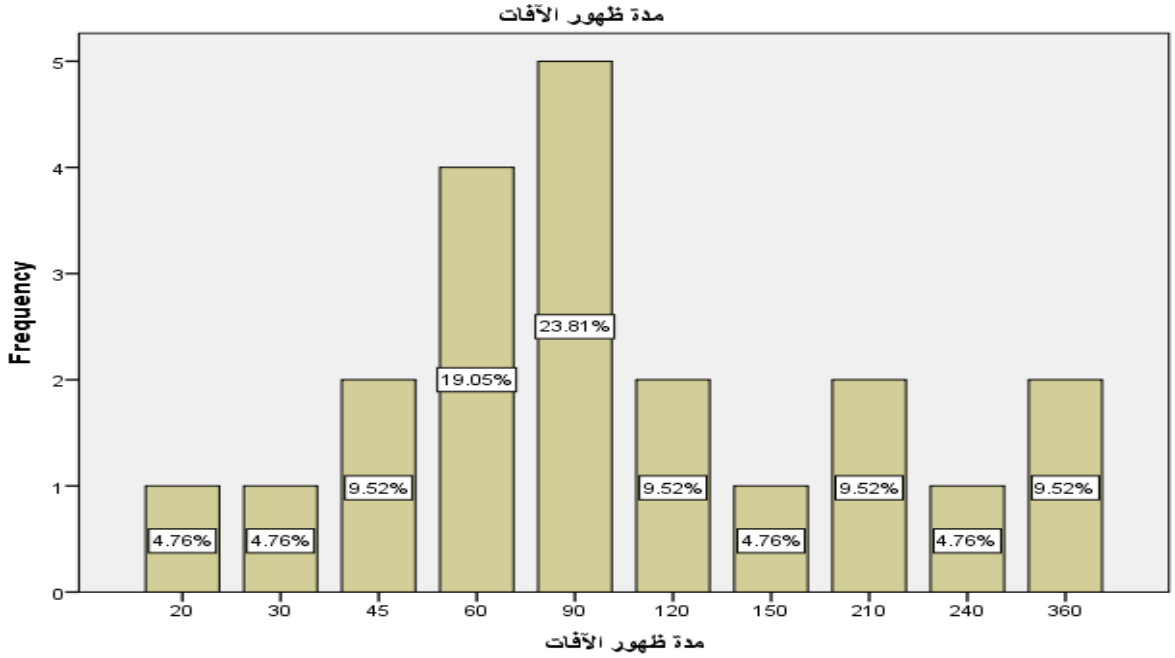
المخطط (13):توزع مريضات مجموعة (KOH) حسب مدة ظهور الآفات



مجموعة (الآزوت السائل): تراوحت الفترة بين بدء الإصابة و بدء العلاج بين 20 -360 يوم مع متوسط حسابي 118 يوم

كانت الفترة لدى غالبية المريضات في مجموعة الآزوت السائل 90 يوم (3 أشهر) كما هو موضح في المخطط التالي

المخطط (14):توزع مريضات مجموعة (الآزوت السائل) حسب مدة ظهور الآفات



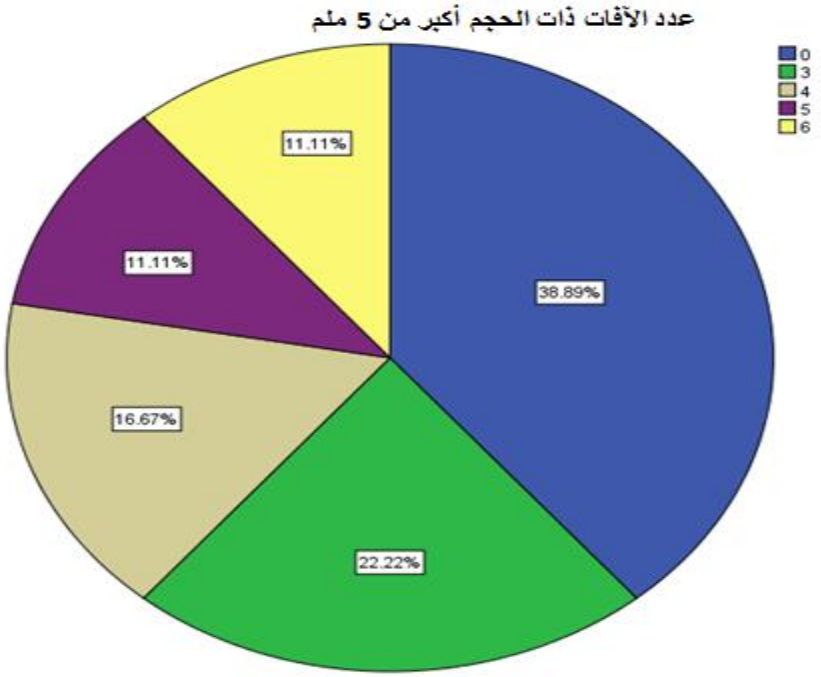
- ***<u>توزع العينة من حيث حجم الآفات:</u>***

اعتمدنا في تصنيف حجم الثآليل حسب تقدير الطبيب إلى مجموعتين : حجم بمتوسط قطر الآفة أكبر من 5 ملم و حجم بمتوسط قطر الآفة أقل أو يساوي 5 ملم

المجموعة الأولى (KOH): تراوح عدد الآفات ذات الحجم أكبر من 5ملم بين (0–6)آفات لدى كل مريضة ، وتراوح عدد الآفات ذات الحجم أقل أو يساوي 5ملم بين (1–20) آفة.

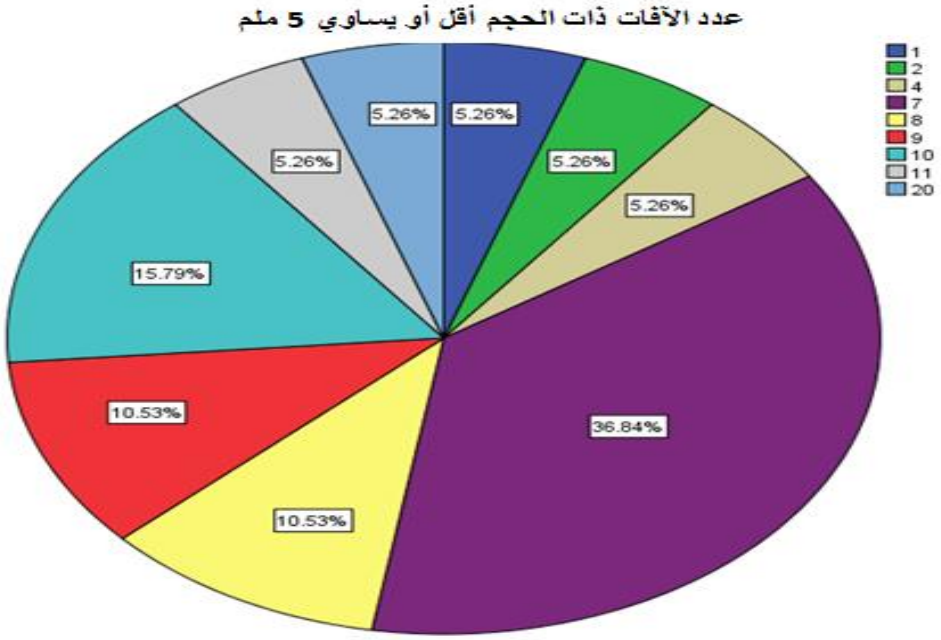
حيث أن 61,1%من المريضات كانت لديهن ثآليل أكبر من 5ملم .

المخطط (15):توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق الآفات بحجم>5ملم



بينما كانت لدى جميع المريضات 100% ثآليل بحجم أصغر من 5ملم موزعة, وكانت لدى النسبة الأكبر(36,84%) منهن 7 ثآليل بحجم 5≥ملم

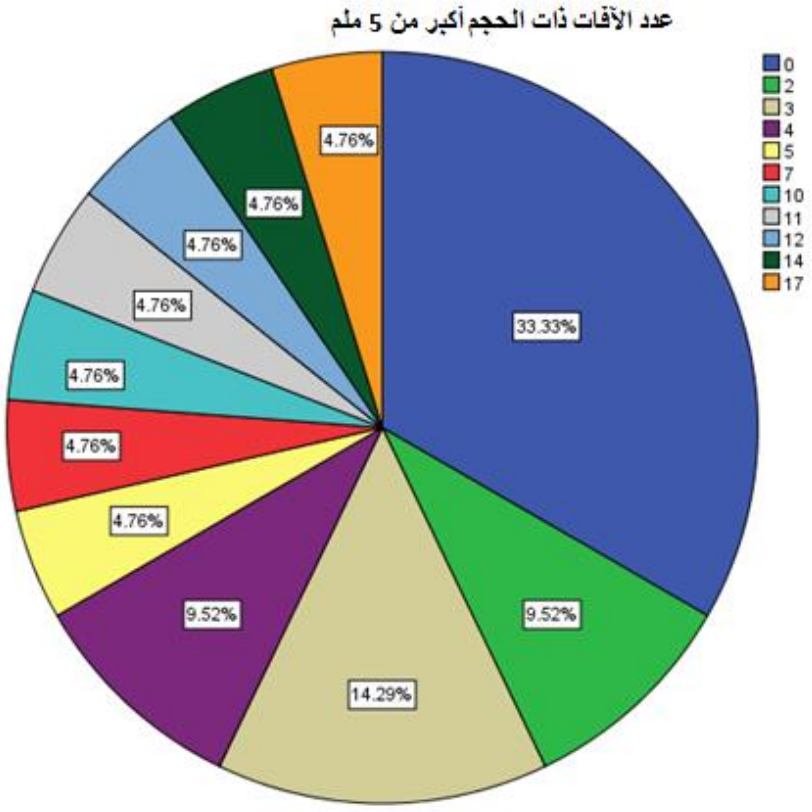
المخطط (16):توزع مريضات مجموعة (KOH) وفق الآفات بحجم≥5ملم



المجموعة الثانية(الآزوت السائل): تراوح عدد الآفات ذات الحجم أكبر من 5ملم بين 0–17 آفات ، وتراوح عدد الآفات ذات الحجم أقل أو يساوي 5ملم بين 0–35 آفة لدى كل مريضة .

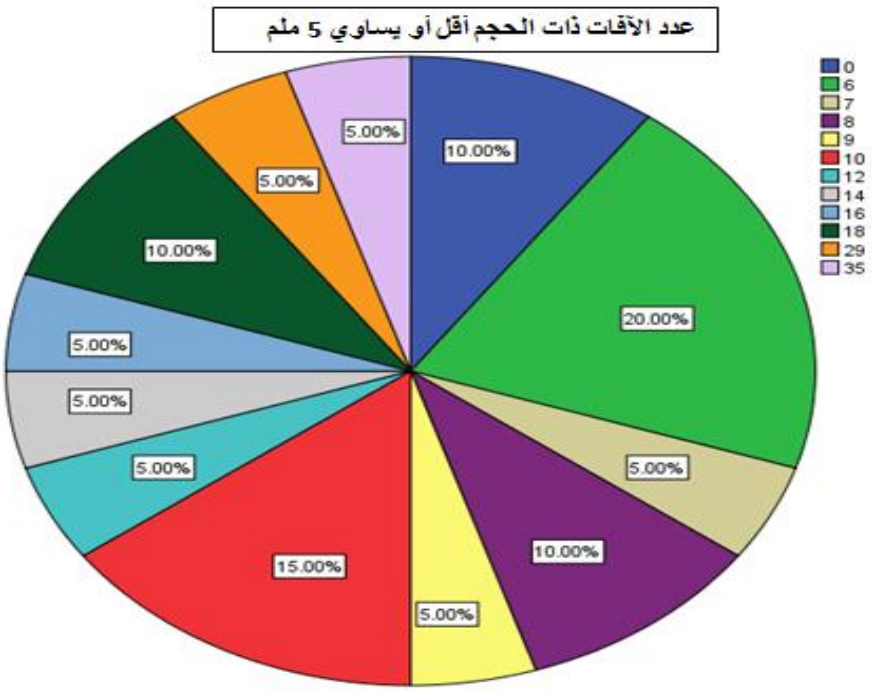
حيث كانت لدى قرابة ثلثي المريضات آفات بحجم <5ملم ,و إنَ14,2% كانت لديهن 3 ثآليل أكبر من 5ملم .

المخطط (17):توزع مريضات مجموعة (الأزوت السائل) وفق الآفات بحجم<5ملم



بينما كانت لدى 90% من المريضات آفات بحجم ≥5ملم موزعة كما في المخطط

المخطط (18):توزع مريضات مجموعة (الآزوت السائل) وفق الآفات بحجم≤5ملم



تقييم صلاحية العينة للدراسة:

لم يكن هناك فروق إحصائية بين المجموعتين من حيث العمر و عدد الاندفاعات وتوضع الآفات و بالتالي كانت مجموعتي الدراسة متشابهتين إحصائيا, حيث تم إجراء اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة وذلك من حيث العمر و عدد الآفات ومدة الإصابة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود تجانس بين المجموعتين (Equality of Variances) حيث P>0.05، ذلك أن فرضية العدم لذلك الاختبار تفترض أن العينتين متجانستين.

الجدول (5): نتائج اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة

Test of Homogeneity of Variances		
العمر		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	القيمة الإختبارية Levene Statistic
يوجد تجانس بين المجموعتين	0.21	1.09
عدد الآفات		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	مجموع المربعات بين المجموعاتSum of Squares
يوجد تجانس بين المجموعتين	0.18	40.88
مدة الإصابة		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	القيمة الإختبارية Levene Statistic
يوجد تجانس بين المجموعتين	0,13	13,2

نتائج مجموعات الدراسة :

- **الشفاء في المجموعات العلاجية :**

المجموعة الأولى (مجموعة Koh)

بلغ عدد المريضات في المجموعة الأولى (KOH) اللواتي أظهرن شفاء لجميع الآفات بنهاية المعالجة 18 مريضة من أصل 23 بنسبة 78,26%

الجدول(6)التحسن السريري في مجموعة (KOH)

الاستجابةللمعالجة			
		التعداد	النسبة المئوية
Valid	عدم شفاء	5	21.73
	يوجد شفاء	18	78,26
	Total	23	100

المجموعة الثانية (مجموعة الآزوت السائل)

شفيت من المجموعة الثانية (الآزوت السائل) 20 مريضة من أصل 21 مريضة 95,23%

الجدول(7)التحسن السريري في مجموعة (الآزوت السائل)

الاستجابة للمعالجة			
		التعداد	النسبة المئوية
Valid	عدم شفاء	1	4,76
	يوجد شفاء	20	95,23
	Total	21	100

- ***التأثيرات الجانبية:***

تمت دراسة التأثيرات الجانبية في كلتي مجموعتي العلاج و لوحظ أن جميع مريضات مجموعة الآزوت عانين من الألم و حس الحرق 21مريضة (100%), بينما عانت من هذا الأثر 20من أصل 23 مريضة من المجموعة الأولىKOHبنسبة (87%) أثناء أو بعيد تطبيق العلاج . لكن نقص التصبغ الحاصل في مجموعة الآزوت 12مريضة من أصل 21 (57%) كان أكثر منه في مجموعة الـKOH(4.3%). أما التقرحات و التآكلات فقد وجدت في المجموعة الأولى 15مريضة أكثر من المجموعة الثانية 9 مريضات (65% مقابل 42%) . حدث الخمج الثانوي لدى مريضتين في مجموعة ال KOH مقابل مريضة واحدة فقط في مجموعة الأزوت السائل. بينما التندب فقد أبدت 4 مريضات في مجموعة الآزوت السائل هذا الأثر ولم يلاحظ في مجموعة ال KOH.

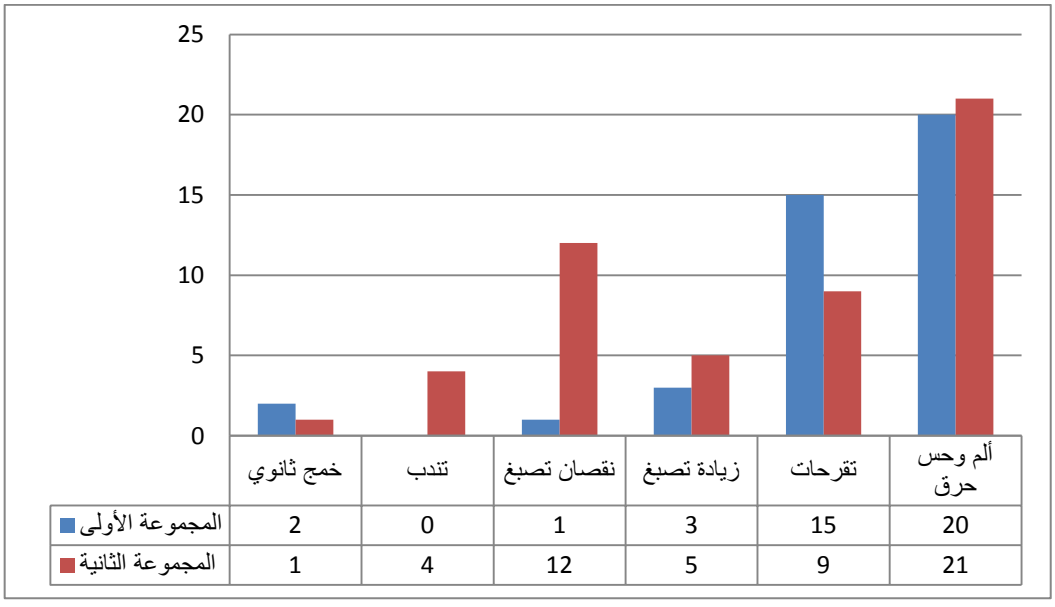
الجدول(8) نسب التأثيرات الجانبية لدى مريضات مجموعة (KOH)

		ألم و حس حرق	تقرحات وتآكلات	زيادة تصبغ	نقصان تصبغ	تندب	خمج ثانوي
المجموعة الأولى	COUNT	20	15	3	1	0	2
		86%	65%	13%	4.3%	0%	8.7%

الجدول(9) نسب التأثيرات الجانبية لدى مريضات مجموعة (الآزوت السائل)

		ألم و حس حرق	تقرحات وتآكلات	زيادة تصبغ	نقصان تصبغ	تندب	خمج ثانوي
المجموعة الثانية	COUNT	21	9	5	12	4	1
		100%	42%	23%	57%	19%	4.8%

المخطط (19)التأثيرات الجانبية لكل من مجموعتي العلاج



- ***النكس:***

تابعنا المريضات لمدة ثلاثة أشهر بعد انتهاء العلاج , وكانت هذه المرحلة هي الأصعب من حيث انقطاع المريضات عن المتابعة وعدم القدرة على التواصل معهن .

- ***توزع المجموعة الأولى حسب النكس***

بالنسبة لمجموعة KOH حدث نكس عند 3 مريضات من أصل 18 مريضة شفيت من الثآليل (أي بنسبة 16% من المريضات الشافيات)

الجدول(10) :نسب النكس لدى مريضات مجموعة (KOH)

النكس			
		التعداد	النسبة المئوية
Valid	لا يوجد نكس	15	84
	يوجد نكس	3	16
	Total	18	100

- ***توزع المجموعة الثانية حسب النكس***

حدث نكس لدى 4 مريضات في مجموعة الآزوت السائل من أصل 20 شفينَ من المرض أي بنسبة 20%

الجدول(11)نسب النكس لدى مريضات مجموعة الآزوت السائل

النكس			
		التعداد	النسبة المئوية
Valid	لا يوجد نكس	16	80.0
	يوجد نكس	4	20.0
	Total	20	100.0

- **دراسة الارتباط بين نمط المعالجة وبين الاستجابة للمعالجة**

تم إجراء اختبار فيشر (Fisher's Exact Test) لتبين وجود علاقة بين نمط المعالجة والاستجابة فبينت نتائج –الاختبار عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث أن 0.05> (P(0,188. على الرغم من أن نسبة الشفاء في مجموعة الآزوت 95,23% مقارنة بمجموعة (Koh) 78,26% لكن لم يكن هناك فارق احصائي هام بين فعالية العلاجين

الجدول (12) العلاقة بين الاستجابة العلاجية و نمط العلاج ودلالته الإحصائية في مجموعتي الدراسة

الاستجابة للمعالجة * المجموعةCrosstabulation				
			المجموعة	
			المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
الاستجابة للمعالجة	عدم شفاء	Count	5	1
		% within الاستجابة للمعالجة	21.73%	4.76%
	يوجد شفاء	Count	18	20
		% within الاستجابة للمعالجة	78.26%	95.23%

		اختبار Fisher			
	الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
		.101	1	2.687	Pearson Chi-Square
	غير دال	.188			Fisher's Exact Test

- **مقارنة المجموعتين من حيث الفترة الزمنية التي تطلبها الشفاء التام**

تم إجراء اختبار T Test للعينات المستقلة (Independent Samples T Test) لمقارنة متوسط الفترة الزمنية التي تطلبها الشفاء التام بين مجموعتي

العلاج فبينت النتائج عدم وجود فرق دال إحصائياًحيث P>0.05 **على الرغم من أن المجموعة الأولى أبدت متوسط فترة شفاء أقل من المجموعة الثانية** (44.32 يوم/6,2أسبوع / للمجموعة الأولى مقارنةً مع 50.50 يوم / 7,2أسبوع / للمجموعة الثانية)

الجدول (13) قيمة T TEST لمقارنة متوسط الفترة الزمنية للشفاء بين مجموعتي العلاج

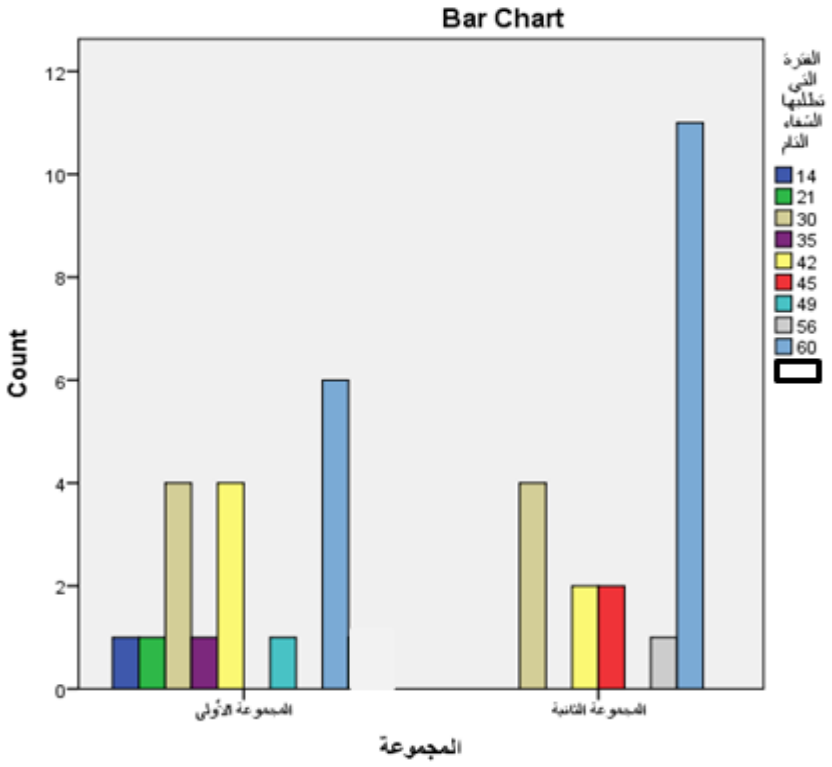
	Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means					
	قيمة T الاختبارية	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية	فرق المتوسطات	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
الفترة التي تطلبها الشفاءالتام	-1.335	37	.190	غير دال	-6.184	-15.572	3.204

وتم إجراء اختبار كاي مربع لتبين وجود علاقة محتملة بين نمط المعالجة وبين الفترة لتي تطلبها الشفاء التام في المجموعتين فبينت النتائج عدم وجود علاقة دالة إحصائياً حيث P(0.341)>0.05.

الجدول (14) الدلالة الإحصائية للفترة الزمنية للشفاء بين مجموعتي العلاج

Chi-Square Tests				
	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	10.118	9	.341	غير دال

المخطط (20)الفترة الزمنية التي تطلبها الشفاء بين المجموعتين



- **دراسة الارتباط بين الاستجابة للمعالجة في مجموعتي الدراسة و عدد الآفات :**

كان عدد المريضات بآفات (أكثر من عشرة ثآليل) في المجموعة الأولى 9 مريضات شفيت منهن 8 مريضات بنسبة 88,9 % ,بينما شفيت 12 من أصل 13 مريضة بنسبة 92,3% في المجموعة الثانية

بينما بلغ عدد المريضات بآفات (أقل أو يساوي عشرة تآليل) في المجموعة الأولى 14 مريضة شفيت منهن 10 مريضات بنسبة 71,4 % , بينما شفيت جميع المريضات في المجموعة الثانية واللواتي بلغ عددهن 8 مريضات بنسبة 100 %

وتم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين عدد الآفات، بعد توزيعها على فئتين (أكبر من 10 آفات وأصغر أو يساوي 10 آفات)، وبين الاستجابة

للمعالجة (شفاء/عدم شفاء) فبينت النتائج عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية هامة . فكانت قيمة الدلالة الإحصائية للمجموعة المعالجة بماءات البوتاسيوم (KOH) (0.094 - 0.322)=P-Value , وهي أكبر من القيمة المعيارية (α=0.05) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية للمجموعة المعالجة بالآزوت السائل

P-Value = 0.421 − 0.468

الجدول (15)مقارنة العلاقة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج(آفات>10)

حالة تواجد أكثر من 10 آفات			
المجموعة		الاستجابة للمعالجة	
		عدم شفاء	يوجد شفاء
المجموعة الأولى	Count	1	8
	% within تواجد أكثر من 10 آفات	11.1%	88.9%
المجموعة الثانية	Count	1	12
	% within تواجد أكثر من 10 آفات	7.7%	92.3%

الجدول (16) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج (آفات>10)

Chi-Square Tests					
المجموعة		قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
المجموعة الأولى	Pearson Chi-Square	.982	1	.322	غير دال
المجموعة الثانية	Pearson Chi-Square	.646	1	.421	غير دال

الجدول (17)مقارنة العلاقة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج(آفات≤10)

حالة تواجد أقل أو يساوي 10 آفات			
المجموعة		الاستجابة للمعالجة	
		عدم شفاء	يوجد شفاء
المجموعة الأولى	Count	4	10
	% within تواجد أقل أو = 10 آفات	%28.6	%71.4
المجموعة الثانية	Count	0	8
	% within تواجد أُقل أو = 10 آفات	%0	%100

الجدول (18)الدلالة الإحصائية للمقارنة العلاقة بين الاستجابة للعلاج و عدد الآفات بين مجموعتي العلاج(آفات≤10)

Chi-Square Tests					
المجموعة		قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
المجموعة الأولى	Pearson Chi-Square	2.793	1	0.094	غير دال
المجموعة الثانية	Pearson Chi-Square	0.525	1	0.468	غير دال

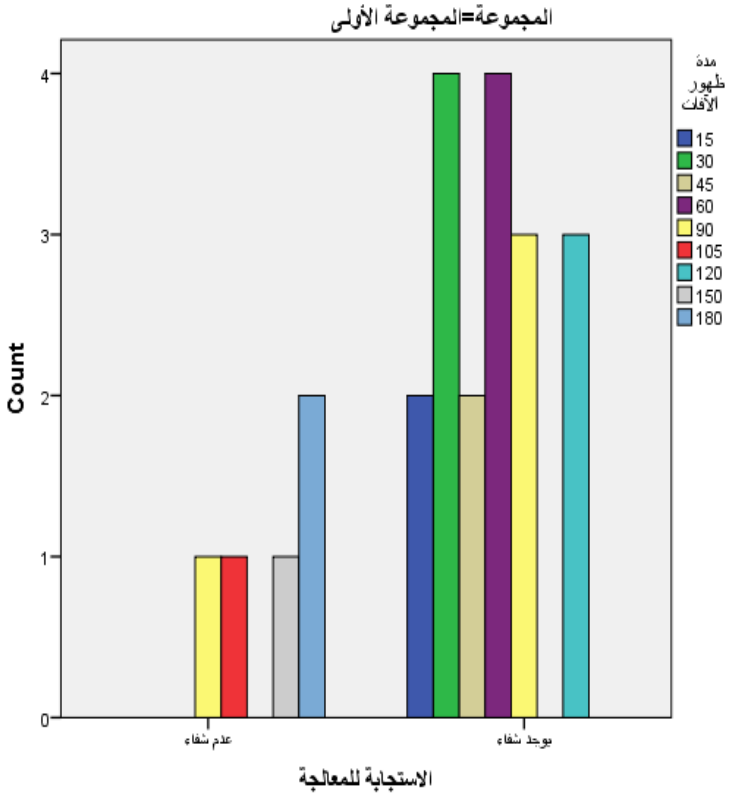
- **دراسة الارتباط بين الاستجابة للمعالجة وبين مدة ظهور الآفات قبل العلاج في مجموعتي الدراسة:**

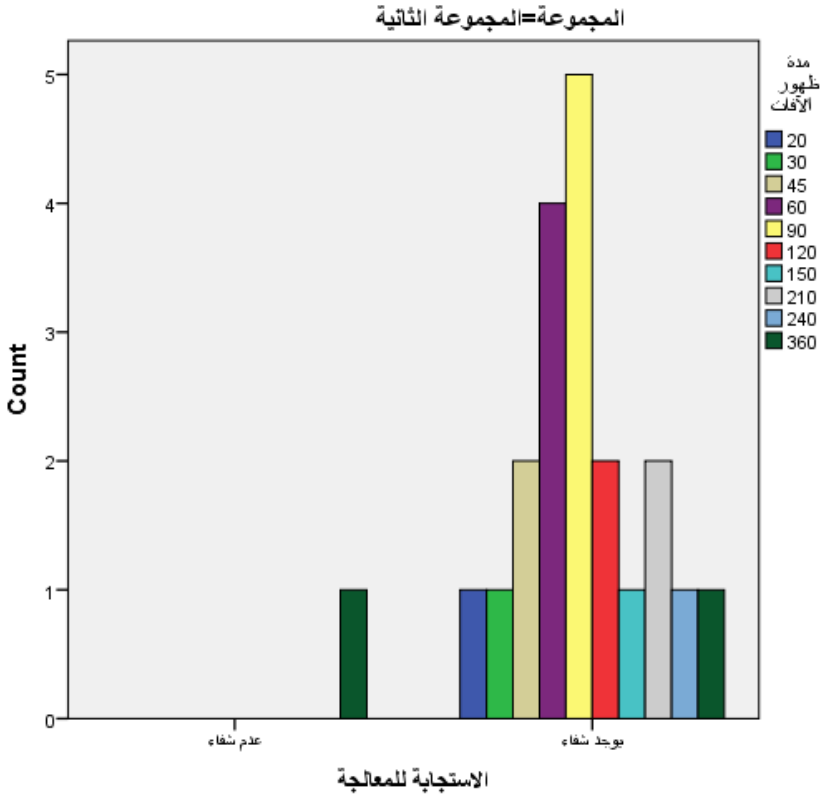
تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Sqaure) لتبين وجود علاقة بين الاستجابة للمعالجة وبين مدة ظهور الآفات وفق المجموعة فبينت نتائج الاختبار وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في المجموعة الأولى حيث**P- Value= 0.017**وهي أصغر من القيمة المعيارية (α=0.05) و وجود دلالة إحصائية في المجموعة الثانية حيث P-Value=0.035 وهي أصغر من القيمة المعيارية(α=0.05). أي يمكن القول أن حالات الشفاء في المجموعة الأولى كانت أعلى من غيرها بشكل دال إحصائياً عندما كانت مدة ظهور الآفات أقل من6 أشهر خاصة للتي مدة ظهورها شهر أو شهرين بينما في المجموعة الثانية أبدت جميع الآفات التي أعمارها أقل من سنة شفاء وبشكل ملحوظ للتي مدة ظهورها شهرين أو ثلاثة كما يبين مخطط الأعمدة.

الجدول(19)الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج و مدة ظهور الآفات في مجموعتي الدراسة

Chi-Square Tests					
المجموعة		قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
المجموعة الأولى	Pearson Chi-Square	18.592	8	.017	داال
المجموعة الثانية	Pearson Chi-Square	19 .975	9	.035	دال

المخطط (21) العلاقة بين الاستجابة للعلاج ومدة ظهور الآفات في مجموعتي الدراسة





- ***نسبة الاستجابة حسب حجم الآفات* في مجموعتي الدراسة :**

دراسة الارتباط بين الآفات ذات الحجم أكبر من 5ملم وبين الاستجابة للمعالجة

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Sqaure) لتبين وجود علاقة بين عدد الآفات ذات الحجم أكبر من 5ملم وبين الاستجابة للمعالجة في كل مجموعة فبينت نتائج الاختبار عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في المجموعة الأولى حيث P-Value= 0.068 وهي أكبر من القيمة المعيارية(α=0.05) وكانت الدلالة الإحصائية في المجموعة الثانية P-Value= 0.21 وهي أكبر من القيمة المعيارية(α=0.05) أي **لا يوجد دليل** إحصائيا **على وجود ارتباط بين** حجم الآفات والاستجابة للعلاج . وهذا يعني أن الاستجابة للمعالجة لم تختلف عندما زاد عدد الآفات الأكبر من 5ملم في كل مجموعة

الجدول(20) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة و الآفات التي حجمها 5 ≤ملم

Chi-Square Tests					
المجموعة		قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
المجموعة الأولى	Pearson Chi-Square	8.743	4	.068	غير دال
المجموعة الثانية	Pearson Chi-Square	11.000	9	0.21	غير دال

- **دراسة الارتباط بين الآفات ذات الحجم أقل أو تساوي 5ملم وبين الاستجابة للمعالجة في كل مجموعة**

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Sqaure) لتبين وجود علاقة بين بين عدد الآفات ذات الحجم أقل أو تساوي 5ملم وبين الاستجابة للمعالجة في كل مجموعة فبينت نتائج الاختبار عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث .P>0.05

الجدول(21) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة والآفات التي حجمها 5 ≥ملم

Chi-Square Tests					
المجموعة		قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
المجموعة الأولى	Pearson Chi-Square	10.159	8	0.254	غير دال
المجموعة الثانية	Pearson Chi-Square	9.474	11	0.578	غير دال

- **دراسة الارتباط بين الاستجابة للمعالجة وبين الموقع التشريحي للآفات في المجموعتين معاً**

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Sqaure) لتبين وجود علاقة بين الاستجابة للمعالجة و الآفات المتوضعة على كل من الشفرين الكبيرين والشفرين الصغيرين والعانة وحول الشرج والعجان فبينت نتائج الاختبار عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P>0.05.

الجدول(22) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات على الشفرين الكبيرين

الشفران الكبيران	Chi-Square Tests			
الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
غير دال	.345	10	11.167	Pearson Chi-Square

الجداول(23) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات على الشفرين الصغيرين

الشفران الصغيران	Chi-Square Tests			
الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
غير دال	.118	11	16.680	Pearson Chi-Square

الجداول(24) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات على العانة

العانة	Chi-Square Tests			
الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
غير دال	.552	11	3.036	Pearson Chi-Square

الجداول(25) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات حول الشرج

حول الشرج	Chi-Square Tests			
الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
غير دال	.070	4	8.681	Pearson Chi-Square

الجداول(26) الدلالة الإحصائية للمقارنة بين الاستجابة للعلاج في مجموعتي الدراسة وتوضع الآفات على العجان

العجان	Chi-Square Tests			
الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
غير دال	.110	4	7.548	Pearson Chi-Square

- **دراسة الارتباط بين نمط المعالجة والنكس :**

أبدت المجموعة الأولى معدل نكس أقل مقارنة بالمجموعة الثانية (16% مقابل 20%). حيث تم إجراء اختبار كاي مربع لتبين وجود علاقة بين نمط المعالجة وحالات النكس فبينت نتائج الاختبار P=0,587 وهي أكبر من القيمة المعيارية(α=0.05)وبالتالي عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية هامة .

الجدول (27) تقييم النكس لمن حققن الشفاء في مجموعتي الدراسة والدلالة الإحصائية للعلاقة بين نمط المعالجة والنكس

المجموعة * النكس Crosstabulation					
			النكس		Total
			لا يوجد نكس	يوجد نكس	
المجموعة	المجموعة الأولى	Count	15	3	18
		% within المجموعة	84.0%	16.0%	100.0 %
	المجموعة الثانية	Count	16	4	20
		% within المجموعة	80%	20%	100.0 %

Chi-Square Tests				
الدلالة الإحصائية	P Value	درجات الحرية	قيمة كاي مربع	
غير دال	.587	1	.296	Pearson Chi-Square

- ***دراسةالارتباط بين نمط المعالجة و التأثيرات الجانبية في مجموعتي الدراسة :***

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Square) لتبين وجود ارتباط بين نمط المعالجة والأعراض الجانبية فبينت النتيجة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P<0.05. حيث أن نقصان التصبغ والتقرحات والتندب كان مختلفاً بين المجموعتين بشكل دال إحصائياً.

الجدول (28) تقييم الآثار الجانبية في مجموعتي الدراسة والدلالة الإحصائية للعلاقة بين نمط المعالجة الآثار الجانبية

			الأثر الجانبي					
			ألم وحس حرق	تقرحات	زيادة تصبغ	نقصان تصبغ	تندب	خمج ثانوي
المجموعة	المجموعة الأولى	Count	20	15	3	1	0	2
		% within المجموعة	86 %	65 %	13 %	4.3%	0.0%	8.7%
	المجموعة الثانية	Count	21	9	5	12	4	1
		% within المجموعة	100 %	42 %	23 %	57 %	19 %	4.8%

Chi-Square Tests				
	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	14.733	6	.012	دال

- **المقارنة مع الدراسات العالمية :**

تمت مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسات عالمية أجريت حول الموضوع نفسه دراسة **ASADI N et al** في جامعة **shiraz** للعلوم الطبية في ايران عام 2016 بعنوان:[119]

A Comparative Study of Potassium Hydroxide versus Co2 Laser Vaporization in the treatment of female Genital Warts

حيث أكدت الدراسة على فعالية محلول ماءات البوتاسيوم 5% في علاج الثآليل التناسلية لدى الإناث ولم يكن يحمل أي مضاعفات خطيرة ويمكن استخدامه كعلاج جديد للثآليل التناسلية .

قامت Asadi و زملاؤها بدراسة مقارنة بين فعالية محلول KOH 5% و ليزر co2في معالجة الثآليل التناسلية لدى الإناث ,كانت عينة الدراسة مؤلفة من 63 مريضة تراوحت أعمارهن بين 15– 50سنة. متوسط الأعمار (28.6) عاماً, كانت غالبية الثآليل متوضعة على الشفرين الكبيرين وأقل توضعاً على العانة وهذا يتشابه مع دراستنا , تم تطبيق محلول ال KOH 5% على الثآليل الموجودة بالجانب الأيمن مرتين يومياً وطبقوا ليزر CO2 على الجانب الأيسر لنفس المريضة جلسة كل 3أسابيع حتى زوال الآفات أولمدة 9 أسابيع وتم مراقبة المرضى في الأسابيع (3–6–9) لتقييم الشفاء و الآثار الجانبية

بنهاية الدراسة كانت نسبة الشفاء لدى مجموعة ال KOH 88,9 % بينما كانت في دراستنا 78,26% قد يعود ذلك لكبر حجم العينة المدروسة , بينما متوسط فترة العلاج كانت 3أسابيع مقارنة مع دراستنا 6,2أسبوع

تمت متابعة المرضى في دراسة ASADI لمدة 6 أشهر منذ آخر جلسة علاجية وكان معدل النكس 11,1% و هو أقل من معدل النكس في دراستنا 16%.

أما بالنسبة للآثار الجانبية و بالرغم من كبر حجم العينة فقد كان حس الحرق والتقرحات (11%,14%) فقط في مجموعة ال koH أقل بكثير مقارنة بدراستنا (86%, 65%) ,قد يعود ذلك لنوعية الأدوية ذاتها أو سوء استخدام المريضات للعلاج المطبق .

الدراسة الثانية فهي دراسة **Camargo et al** في مشفى **ساو باولو** الجامعي في البرازيل عام 2014 بعنوان :[120]

A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men

حيث قام Camargo و زملاؤه بدراسة مقارنة بين فعالية محلول ماءات البوتاسيوم بتركيز 5% و الآزوت السائل في علاج الثآليل التناسلية عند الرجال ، كانت عينة الدراسة مؤلفة من 48 مريضاً ذكراً بعمر بين(18-74) سنة، قسموا إلى مجموعة مؤلفة من 24 مريضاً عولجوا بالـKOH 5%بنسبة شفاء 54.2%، و مجموعة مؤلفة من 24 مريضاً عولجوا بالآزوت بنسبة شفاء 50%.

تمت متابعة المرضى لمدة شهر بعد انتهاء الفترة العلاجية ومدتها 3 أشهر أو حتى زوال الآفات , لم يحدث أي نكس في مجموعة ال KOH ,بينما كان معدل النكس في مجموعة الآزوت السائل (8,3%) و هو أقل من معدل النكس في دراستنا (20%) ,قد يعود ذلك لقصر فترة المتابعة في دراسة Camargo

بالنسبة للآثار الجانبية، فقد كانت التآكلات و التقرحات في مجموعة الـKOH أكثر مقارنة بمجموعة الآزوت (50%, 37%) ومشابهة لدراستنا (65%,42%) , بالنسبة لحس الألم والحرق كان أقل في مجموعة ال KOH مقارنة بالآزوت السائل في دراستنا و في دراسته حيث كان حس الألم والحرق موجود 100% في مجموعة الآزوت السائل وهي تتشابه مع نتيجة دراستنا و كذلك بالنسبة لنقص التصبغ كان أعلى في مجموعة الأزوت السائل منه في مجموعة ال KOH

لم تهتم الدراسات العالمية بدراسة ارتباط متغير الحجم أو العدد و مكان توضع الآفات مع الاستجابة العلاجية .

إن أغلب الدراسات العالمية متوافقة مبدئيا مع دراستنا من حيث فعالية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم 5% في علاج الثآليل التناسلية و بأنه جيد التحمل كما أنه رخيص و غير مكلف ويمكن استخدامه من قبل المريض , قد يعود سبب التباين بين دراستنا و بين الدراسات العالمية بما يتعلق بنسبة النكس و الآثار الجانبية إلى الفروقات المجتمعية و الثقافية أو العرقية، و نوعية الأدوية المطبقة

محليا ،أو سوء استخدام المرضى للأدوية , و اختلاف التوصيف بين باحث و آخر, وقد يعود لنمط فيروس الورم الحليمي الإنساني المنتشر في بلادنا

مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية من حيث الفعالية

نسب الشفاء	دراستنا	Asadi	Camargo
KOH 5%	%78	%88,9	%54.2
الآزوت السائل	%95	---------	%50

مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية من حيث معدل النكس

نسب النكس	دراستنا	Asadi	Camargo
KOH 5%	%16	%11,1	%0
الآزوت السائل	%20	---------	%8.3

مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية من حيث الآثار الجانبية

الآثار الجانبية	دراستنا		Asadi	Camargo	
	KOH	LN	KOH	KOH	LN
نقص التصبغ	4,3 %	%57	.....	%16.7	%45.8
التآكلات	%65	%42	%14	%50	%37.5
الألم وحس الحرق	%87	100 %	%11	%16.7	%100
زيادة التصبغ	%13	%23	%3,17	----	-----

مناقشة النتائج :

بلغ إجمالي عدد المريضات اللواتي أكملن هذه الدراسة 44 مريضة من مراجعات العيادات الخارجية في مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي بدمشق و اللواتي شخص لديهن ثآليل تناسلية, توزعن على مجموعتي العلاج بحيث ضمت المجموعة المعالجة بماءات البوتاسيوم (KOH) 23مريضة ، في حين ضمت المجموعة المعالجة بالآزوت السائل 21مريضة.

بلغ متوسط أعمار جميع المريضات 33 عاماً , و كانت الفئة العمرية الأكثر عدداً في المجموعة الأولى (KOH) تتراوح أعمارهن ما بين 30 إلى36عام (48%) , والفئة العمرية التي تليها ما بين 23إلى 29 عاماً(35%) و الفئة من 37 عام وأكثر الأقل عدداً(17%) , بينما في مجموعة (الآزوت السائل) كانت الفئة العمرية الأكثر عدداً ما بين 30 إلى 40 عاماً (62%) , تليها الفئة العمرية 20 إلى 27 عاماً (24%) , و كانت الفئة من 41عام و أكثر الأقل عدداً (14%).

من حيث توزع الثآليل سريرياً كانت النسبة الأعلى من الإصابة في المجموعتين من نصيب الشفرين الكبيرين و الشفرين الصغيرين بمعدل (82%– 78% على التوالي) للمجموعة المعالجة بماءات البوتاسيوم , و (81%) للمجموعة المعالجة بالآزوت السائل أما نسبة الإصابة التي تشمل العانة , العجان و غير ذلك فكانت منخفضة. لم تظهر الاختبارات الإحصائية أن لتوزع الآفات وفق موقعها التشريحي تأثيراً على فعالية الدواء في أي من المجموعتين العلاجيتين.

بالنسبة لعمر الثآليل أي الفترة التي انقضت منذ بدء ظهورها وحتى بدء العلاج فكانت في المجموعة الاولى (KOH) بين 15 إلى 180يوماً بمتوسط عمر

الثآليل 78,91يوماً , بينما تراوحت في المجموعة الثانية (الآزوت السائل) بين 20 إلى 360يوماً بمتوسط حسابي 118يوماً. **وأظهرت الاختبارات الإحصائية ارتباطا بين عمر الثآليل والاستجابة على العلاج في المجموعتين العلاجيتين،** حيث كانت معدلات الشفاء أعلى بوضوح عند المريضات اللواتي عانين من الأصابة لمدة أقل من ستة أشهر في مجموعة ال (KOH) خاصة التي مدة ظهورها شهر أو شهرين ,و في المجموعة الثانية كان معدل الشفاء أعلى لجميع الآفات التي أعمارها أقل من سنة وبشكل ملحوظ للتي أعمارها شهرين و ثلاثة أشهر .يمكن أن يعزى ذلك أن العدوى التي استمرت لفترة طويلة قد تشير لخلل في الاستجابة المناعية لدى المريضات حالت بينها وبين الشفاء العفوي , كذلك ربما حتى تتحقق الاستجابة يتطلب ذلك فترة أطول لتطبيق الدواء -أياً كان - ليتم منحه فرصة كافية لتحقيق الشفاء , تقتضي أكثر من المدة الزمنية المتاحة لتطبيق العلاج في هذه الدراسة .

تباين عدد الآفات بين المريضات في المجموعتين، كان عدد الثآليل التناسلية يتراوح ما بين 2- 45 ثؤلول عند كل مريضة (بلغ متوسط عدد الثآليل **14,27**ثؤلول) . كان متوسط عدد الثآليل لدى المجموعة المعالجة بماءات البوتاسيوم (KOH) 12,34 ثؤلول بينما كان لدى المجموعة المعالجة بالآزوت السائل 16,8 ثؤلول . تم تقسيم المريضات وفق عدد الآفات لفئتين (أكبر من 10 ثآليل – أقل أو يساوي 10 ثآليل) و دراسة علاقتها مع الاستجابة للعلاج . ولم تظهر الاختبارات الإحصائية أن لعدد الآفات تأثيراً على فعالية الدواء في أي من المجموعتين العلاجيتين.

و بالنسبة لحجم الآفات , لم يوجد أي فارق احصائي هام بين حجم الآفات و استجابتها للمعالجة سواء كانت بحجم أكبر أو أصغر من 5ملم . حيث كانت لدى 61% من مريضات المجموعة الأولى (KOH) ثآليل بحجم أكبر من 5ملم بينما كان لدى جميعهن ثآليل بحجم أقل أو يساوي 5ملم (100%) , في المقابل كانت لدى 66% من مريضات المجموعة الثانية (الآزوت السائل) ثآليل بحجم أكبر من 5ملم بينما كانت لدى 90% منهن ثآليل أصغر أو تساوي 5 ملم .

تم تقييم الفعالية العلاجية بالاعتماد على تحقق الشفاء – زوال جميع الآفات – و تحقق الشفاء لدى 18 من أصل 23 مريضة (78,26%) في المجموعة الأولى (KOH) مقابل 20 من أصل 21 مريضة بنسبة (95,23). ولم يوجد فارق

إحصائي بين الخيارين العلاجيين من حيث الفعالية. كان وسطي زمن المعالجة حتى حدوث الشفاء 6.2 أسابيع في المجموعة الأولى(KOH) مقارنة بالمجموعة الثانية (الآزوت السائل) حيث كان وسطي زمن المعالجة حتى حدوث الشفاء 7أسابيع علاجية . ولم يوجد أي فارق احصائي هام بين الخيارين العلاجيين من حيث الفترة التي تطلبها الشفاء التام.

تمت متابعة المريضات بمعدل زيارة كل أسبوعين لمتابعة التحسن السريري و مراقبة تطور الآثار الجانبية , الفروق ذات الأهمية الإحصائية ظهرت بين المجموعتين فيما يتعلق بالآثار الجانبية. حيث إن جميع مريضات مجموعة الآزوت عانين من الألم و حس الحرق 21مريضة (100%) بينما عانت 20 مريضة من المجموعة الأولىKOH بنسبة (87%) أثناء أو بعيد تطبيق العلاج دون فرق احصائي هام, لكن اختلفت هذه الشكاية بين مريضات مجموعة ال (KOH) حيث كان من الصعب التمييز لديهن بين احساس الألم و الحرق ولكن رجحت غالبيتهن بأنه حس حرق ولسع يستمر لثواني قليلة بعد تطبيق العلاج . لكن نقص التصبغ الحاصل في مجموعة الآزوت 12مريضة من أصل 21 (57%) كان أكثر منه في مجموعة الـKOH (4.3%) ، و كان الفرق هاماً إحصائياً. أما التقرحات و التآكلات فقد وجدت في المجموعة الأولى(KOH) 15مريضة أكثر من المجموعة الثانية 9 مريضات (65% مقابل 42%) ، و يفسر هذا الشيء بالخصائص المميزة للKOH و هذا الأثر كان متوقعاً منذ البداية كما أن الألم و نقص التصبغ كانا متوقعي الحدوث في مجموعة الآزوت منذ البداية. كذلك التندب ظهر لدى 4 مريضات في مجموعة الآزوت السائل بنسبة (19%) بينما زيادة التصبغ والخمج الثانوي لم تكن ذات دلالة احصائية.

تم إجراء فحص سريري لتقييم النكس عند المريضات اللواتي تحقق لديهن الشفاء بعد العلاج لمدة 8 أسابيع، وذلك في الزيارات (بعد شهر–شهرين – ثلاثة أشهر) من تسجيل الشفاء، فكانت معدلات النكس في في مجموعة ماءات البوتاسيوم (KOH)تعادل % 16 مقابل % 20 في مجموعة(الآزوت السائل)

, ولم توجد فروق ذات دلالة إحصائية في احتمالات النكس بعد الشفاء خلال الأشهر الثلاثة التالية لإيقاف الدواء بين مجموعتي العلاج.

الخلاصة :

يمكن استخدام محلول ماءات البوتاسيوم بتركيز 5% في علاج الثآليل التناسلية عند الإناث وإن كلتا طريقتي العلاج المتبعتين في الدراسة تعتبران طريقة علاجية فعالة في ضبط العدوى ، حيث بلغت نسبة الشفاء الكامل لمجموعة هيدروكسيد البوتاسيوم 78,26% ونسبة الشفاء الكامل لمجموعة الآزوت السائل 95,23% دون فروق احصائية هامة .يعتبر خيار علاجي فعال أكثر قبول ومطاوعة من قبل المريضات (حيث يمكن تطبيقه بيد المريضة) , ونتوقع فعالية أعلى لمحلول ماءات البوتاسيوم في الآفات التي أعمارها أقل من ستة أشهر . كما نتوقع حدوث بعض الآثار الجانبية كالتقرحات والتآكلات و حس حرق في مكان التطبيق.

التوصيات :

- نوصي اقتراح محلول ماءات البوتاسيوم(KOH) بتركيز5% كخيار علاجي فعال و آمن و رخيص الثمن و سهل الاستعمال (يمكن تطبيقه من قبل المريض نفسه) في علاج الثآليل التناسلية عند الإناث بعمر 18 سنة فما فوق
- إجراء دراسات أوسع (عمرية وجنسية) للحصول على نتائج أكثر موثوقية و تعزيز نتائج دراستنا
- إجراء دراسات مستقبلية مقارنة بين تراكيز مختلفة من محلول ماءات البوتاسيوم
- إجراء دراسات مستقبلية لتقييم فعالية و أمان محلول ماءات البوتاسيوم على حيوانات حوامل قبل استخدامه على نساء حوامل مصابات بالثآليل التناسلية
- إجراء دراسات مقارنة إضافية لمحلول ماءات البوتاسيوم مع علاجات اخرى لهذا المرض
- ضرورة التوعية الجنسية للمرضى و تثقيفهم حول طرق العدوى و الوقاية من الأمراض المنتقلة بالجنس وعدم التهاون بهذه الأمراض و اهمال علاجها.
- العمل على زيادة مطاوعة المرضى والتزامهم بالمعالجات الطبية و توجيههم للدواء المناسب لحالة المريض مع مراعاة وصف علاجات فعالة غير مكلفة والاكثر قبولاً و قابلية للتطبيق

Abstract

Background: Genital warts are the most common viral sexually transmitted disease affecting 1% of the population. A n open-label controlled trial was performed to compare topical 5% potassium hydroxide (KOH) solution with Cryotheraby in the treatment of female genital warts

Methods and materials:

The study includes 50 patients(females over 18 years), with diagnosed genital warts, and treated either by liquid nitrogenwas applied by the physician in all patients every two weeks , or 5% potassium hydroxide solution was applied by the patients themselves after they were instructed to use the medication,once a day using a toothpick with cotton wrap on the tip until the lesions heel or for two months.

The patients were visited at 2, 4,6 and 8 weeks after initiation of the treatment and followed up for 3 months after the last visit.

Results: Out of fifty patients, forty four completed the study and were analyzed. Eighteen out of twenty three
KOH treated-patients (78%) showed complete response. On the other hand, twenty out of twenty one liquid nitrogen-treated patients
(95%) presented complete clearing of the lesion. There was not any difference in response to both
modalities of treatment. Complications of KOH solution and cryotherapy were pain and burning sensation occurred as a side effect in 87% and 100%respectively, ulceration and erosion occurred in 65 % patients who treated with KOH and in 42% of cryotherapy patients and hypopigmentation occurred in 4,3% and 57% patients respectively($p< 0,05$) , but serious adverse events were not observed. The patients under KOH treatment displayed
a recurrence rate of 16 % (3 cases), while patients with Cryotherapy demonstrated a recurrence rate of 20% (4 cases) ($P> 0,05$).
Conclusion: Topical 5% KOH solution was as effective as Cryotherapy in the treatment of female genital warts. There was not any serious complication in the application of KOH solution. This could be used as a new treatment for genital warts.

References

1. Fleischer AB Jr,Parrish CA,Glenn R, et al. Condylomata acuminata (genitalwarts): patient demographics and treating physicians. *SexTransm Dis.* 2001;28(11):643–647.

2. Cates W, Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis.* 1999;26(4Suppl):S2–S7.

3. Batista CS ,Atallah AN, Saconato H, et al. 5-FU for genital warts in nonimmunocompromised individuals. *Cochrane Database SystRev.* 2010(4):CD006562.

4. Division of STD Prevention. Prevention of genital HPV infection and sequelae: report of an External Consultants' Meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1999.

5. Kirnbauer R, Lenz P. Human Papillomaviruses. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. dermatology. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p. 1383–99.

6. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis.* 2009;9:119.

7. Moore RA,Edwards JE, Hopwood j, et al. Imiquimod for the treatment of genital warts: a quantitative systematic review. *BMC Infect Dis.* 2001;1:3.

8. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviridae. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. Fields virology. 6th ed. USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 2299–2354.

9. Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers E-M. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010;401(1):70–9.

10. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am AcadDermatol.* 2000;43(1 Pt 2):S18–S26

11. Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, et al. Polyphenon E: A new treatment for external anogenital warts. Br J Dermatol.2010;162:176-84.

12. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infect Dis. 2013;13:39.

13. Rozmus-Warcholinska W, Loch T, Czuba B, et al. Genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy- a case report and analysis of treatment options. Ginekol Pol. 2007;78:888-91

14. Hebner CM, Laimins LA. *Human papilloma* viruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol. 2006;16:83-97.

15. Lombard I,A Vincent- Salomon,P Validire, et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2613–2619

16. Brown DR,JM Schroeder, JT Bryan, et al. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3316–3322.

17. JC. S. Virus infections. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., & Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. John Wiley & Sons; 2016. p. 25.43-25.63.

18. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:12180–4.

19. Kirnbauer R. Papillomavirus-like particles for serology and vaccine development. Intervirology. 1996;39(1–2):54–61.

20. Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. JNCI Monogr. 2003;2003(31):111–6.

21. De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17–27.

22. Scheinfeld N, Lehman DS. An evidence-based review of medical and surgical treatments of genital warts. *Dermatol Online J.* 2006;12(3):5.

23. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, et al . Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. J Virol. 2003;77(24):13125–35.

24. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, et al : The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. Proc Natl Acad Sci. 2009;106(48):20458–63.

25. Ladoyanni E, North J, Tan CY. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopaenia associated with recalcitrant viral warts and sequamous maliqnancy . Acta Derm Venereol 2007;87: 76-7.

26. Coleman N , Birley HD, Renton AM, et al . Immunological events in regressing genital warts . Am J Clin Pathol 1994; 102 : 768 – 74.

27. Nonnenmacher B, Hubbert NL, Kirnbauer R, et al. Serologic response to human papillomavirus type 16 (HPV-16) virus-like particles in HPV-16 DNA-positive invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia grade III patients and controls from Colombia and Spain. J Infect Dis. 1995;172(1):19–24.

28. Kirnbauer R, Hubbert NL, Wheeler CM,et al . A virus-like particle enzyme-linked immunosorbent assay detects serum antibodies in a majority of women infected with human papillomavirus type 16. JNCI J Natl Cancer Inst. 1994;86(7):494–9.

29. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res. 1976;36(2 pt 2):794.

30. Hausen H zur. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000;92(9):690–8.

31. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.

32. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102(5A):3–8.

33. Koliopoulos G,Arbyn M, Martin- Hirsch p, et al. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol.* 2007;104(1):232–246.

34. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.*1988;10:122–163.

35. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the

National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2006. J Infect Dis 2011;204:566–73.

36. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirusinfection. J Am Osteopath Assoc. 2006 Mar; 106(3 Suppl 1):S2-8.

37. Mougin C, Dalstein V, Pretet JL, et al. [Epidemiology of cervical papillomavirus infections. Recent knowledge]. *Presse Med.* 2001;30(20):1017–1023

38. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(3):231–240.

39. Winer RL,Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157(3):218–226

40. Roden RBS, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. J Infect Dis. 1997;176(4):1076–9.

41. Ho GY, Bierman R ,Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423–8.

42. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children: clinical and virologic evaluation for sexual abuse. Arch Dermatol. 1990;126(12):1575–80.

43. Markowitz LE, Liu G, Hariri S, et al . Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. Pediatrics. 2016;peds-2015.

44. Chin-Hong P V, Palefsky JM. Human papilloma virus anogenital disease in HIV-infected individuals. Dermatol Ther. 2005;18(1):67–76.

45. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H ,et al . Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Obstet Gynecol. 2003;101(4):645–52.

46. Baken LA, Koutsky LA,Kuypers J, et al. Genital human papillomavirus infection among male and female sex partners: prevalence and typespecific concordance. *J Infect Dis.* 1995;171(2):429–432.

47. Kirnbauer EJA& R. Human papilloma Virus infections. In: LOWELL A. GOLDSMITH, STEPHEN I. KATZ, BARBARA A. GILCHREST, AMY S. PALLER, DAVID J. LEFFELL, WOLFF K, editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. United States: McGraw-Hill Companies; 2012. p. 2421–34.

48. von Knebel DM. Papillomaviruses in human disease: Part I. Pathogenesis and epidemiology of human papillomavirus infections. Eur J Med. 1992;1(7):415.

49. Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. Am J Med 1997; 102:16-20.

50. Schwartz RA, Janniger CK. Bowenoid papulosis. J Am Acad Dermatol 1991;24:261–4.

51. Handisurya A, Rieger A, Horvath Z, et al. Rapid progression of an anal Buschke-Lowenstein tumor into a metastasizing squamous cell carcinoma in an HIV-infected patient. Sex Transm Infect 2009;85:261–3.

52. Geusau A, Heinz-Peer G, Volc-Platzer B, et al. Regression of deeply infiltrating giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) following long-term intralesional interferon alfa therapy. Arch Dermatol 2000;136:707–10.

53. XU X, YUN SJ, ERICKSON L, Chen L. Diseases Caused by Viruses. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF.,RubinAI,editors.Lever'sHistopathology of the Skin. 11th ed. Lippincott Wi l l iams & Wi lkins, a Wolters Kluwer business; 2015. p. 1280–330.

54. Lever WF, Elder DE. Lever's histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.

55. McDougall JK, Beckmann AM, Kiviat NB. Methods for diagnosing papillomavirus infection. *Ciba Found Symp.*1986;120:86–103.

56. Pirog EC, Chen YT, Isacson C. MIB-1 immunostaining is a beneficial adjunct test for accurate diagnosis of vulvar condyloma acuminatum. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(10):1393–1399.

57. Iftner A, Klug SJ, Garbe C, et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. Cancer Res. 2003;63(21):7515–9.

58. Boxman ILA, Berkhout RJM, Mulder LHC, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. J Invest Dermatol. 1997;108(5).

59. Schöfer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies.Br J Dermatol. 2007 Dec; 157Suppl 2:52-5.

60. Ferenczy A, Mitao M, Nagai N, et al. Latent papillomavirus and recurring genital warts. N Engl J Med. 1985; 313:784-8

61. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. Int J Cancer 2003;107:811–16.

62. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:263–70

63. CDC Centers for Disease Control and Prevention. 2015STDTreatmentGuidelines.www.cdc.gov/std/tg2015/Warts.htm.

64. Cooper IS, Lee AS. Cryostatic congelation ; a system for producing a limited, controlled region of cooling and freezing of biologic tissues . J Nerv Ment Dis . 1961 sep .133:259-63.

65. RaminFathi, Maria M T. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. Clinics in Dermatology. 2014; 32:299-306.

66. Romiti R, Ribeiro AP, Grinblat BM,et al . Treatment of molluscum contagiosum with potassium hydroxide: a clinical approach in 35 children. Pediatr Dermatol. 1999;16(3):228–31.

67. Romiti R, Ribeiro AP, Romiti N. Evaluation of the effectiveness of 5% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. Pediatr Dermatol. 2000;17(6):495.

68. Seo SH, Chin HW, Jeong DW,et al .An open, randomized, comparative clinical and histological study of imiquimod 5% cream versus 10% potassium hydroxide solution in the treatment of molluscumcontagiosum. Ann Dermatol. 2010 May; 22(2):156-62.

69. Yaghoobi R, Jalal Lotfi S, Pazyr N, Kazerouni A. Comparison of efficacy of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of male genital wart: a randomized clinical trial. G ItalDermatolVenereol. 2014 Feb; 149(1):149-50.

70. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis.* 1993;20(6):344–345.

71. Godley MJ ,Bradbeer CS, Gellan M, et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med.* 1987;63(6):390–392.

72. Taner ZM, Taskiran C, Onan AM, et al. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. *J Reprod Med.* 2007;52(6):521–525.

73. Kodner CM, Nasraty S. Management of genital warts. *Am Fam Physician.* 2004;70(12):2335–2342.

74. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* Recomm Rep 2010; 59(RR-12): 1-110.

75. Kopera D. Verrucae vulgares: Flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment in 134 patients. Int J Dermatol 2003;42:905– 908.

76. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. Centers of disease control and prevention. MMWR Recomm Rep 2002;51:1–78.

77. Kauvar ANB, McDaniel DH, Geronemus RG. Pulsed dye laser treatment of warts. Arch Fam Med 1995;4:1035–1040.

78. Collet-Villette AM, Gaudy-Marqueste C, Grob JJ, et al. Carbon dioxide laser therapy for anogenital warts in children. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 829-832

79. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K ,et al. External genital warts: Diagnosis, treatment, and prevention. Clin Infect Dis 2002;35:210–224.

80. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, et al. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(1):41–49.

81. Duus BR,Philipsen T, Christensen JD, et al. Refractory condylomata acuminata: a controlled clinical trial of carbon dioxide laser versus conventional surgical treatment. *Genitourin Med.* 1985;61(1):59–61.

82. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. Genitourin Med. 1990;66:16-9.

83. Simmons PD, Langlet F, Thin RN. Cryotherapy versus electrocautery in the treatment of genital warts. Br J Vener Dis. 1981;57:273-4.

84. Berman B, Stacy F. Anogential warts in Treatment of Skin Disease ed Lebwohl M, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. Mosby London 2002.

85. Scoular A. Choosing equipment for treating genital warts in genitourinary medicine clinics. *Genitourin Med.* 1991;67(5):413–419.

86. Lacey CJ,Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect.* 2003;79(4):270–275

87. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, et al. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol.* 1991;77(5):735–739.

88. Beutner KR,Wiley DJ, Douglas JM, et al. Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis.* 1999;28(Suppl 1):S37–S56

89. Dyment PG. Human papillomavirus infection. *Adolesc Med.* 1996;7(1):119–130.

90. Wein AJ, Benson GS. Treatment of urethral condyloma acuminatum with 5-fluorouracil cream. *Urology.* 1977;9(4):413–415.

91. Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs.* 1999;58(2):375–390.

92. Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol.* 2003;149(Suppl 66):5–8.

93. Sauder DN,Skinner RB ,Fox TL, et al. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis.* 2003;30(2):124–128.

94. Arany I,Tyring SK, Stanley AM, et al. Enhancement of the innate and cellular immune response in patients with genital warts treated with topical imiquimod cream 5%. *Antiviral Res.* 1999;43(1):55–63.

95. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, et al. HPV Study Group. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. Arch Dermatol1998;134:25–30.

96. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, et al. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. Br J Dermatol 2002;147:757–9.

97. Brown T ,Zirvi M,Cotsarelis G,et al .Vitiligo –like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts . J Am Acad Dermatol 2005;52:715-6.

98. FDA Approves Zyclara. http://www.drugs.com/new drugs/fdaapproves- zyclara-imiquimod-cream-3-75-actinic-keratoses- 2082.html. Accessed on April 14, 2011

99. New Data Demonstrate Zyclara™ Imiquimod 3.75% Superior to Placebo for Treatment of External Genital Warts (EGW). http://www.gracewaypharma.com/news/0094-new datademonstrate-zyclara%E2%84%A2-imiquimod-3,75 superiorplacebo- treatment-external-genital-wa. Accessed on April 14,2011

100. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS. Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol.*2009;200(3):233; e1–7.

101. Ahn W-S, Y.J., Huh S-W, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:383–390.

102. Sutherland BA, Rahman RM, Appleton I. Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus on ischemiainduced neurodegeneration. *J Nutr Biochem.* 2006;17(5):291–306

103. Imran Majid ,Saher Imran . Immunotheraoy with Intralesional Candida Albicans Antigen in Resistant or Recurrent Warts . Indian J Dermatol.2013 ;58(5):360-365.

104. Horn TD, Johnson SM, Helm RM, et al . Intralesional immunotherapy of warts with mumps, *Candida*, and *Trichophyton* skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. Arch Dermatol 2005;141:589–94.

105. Snoeck R, ,Bossens M, Parent D, et al. Phase II double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of cidofovir topical gel for the treatment of patients with human papillomavirus infection. Clin Infect Dis 2001;33:597–602.

106. Field S, Irvine AD, Kirby B. The treatment of viral warts with topical cidofovir 1%: our experience of seven paediatric patients. Br J Dermatol 2009;160:223–4.

107. Choi YL, Lee KJ, Kim WS, et al. Treatment of extensive and recalcitrant viral warts with acitretin. Int J Dermatol 2006;45:480–2.

108. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, et al. Oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant condylomata acuminata of the cervix: a randomized placebo controlled trial. Sex Transm Infect 2004;80:216–18.

109. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particle based vaccines: cervical cancer and beyond. Expert Opin Biol Ther 2001;1:571–81.

110. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009;374:301–14.

111. Ault KA. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in

situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1861–8.

112. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. HPV Vaccine Study group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet 2006;367:1247–55.

113. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 2006;95:1459–66.

114. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372:711–23.

115. Howley PM, Lowy DR. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields virology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2299–354.

116. Read THR, Hocking JS, Chen MY, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect 2011;87:544–7.

117. Pastrana DV, Gambhira R, Buck CB, et al. Crossneutralization of cutaneous and mucosal papillomavirus types with anti-sera to the amino terminus of L2. Virology 2005;337:365–72.

118. Schellenbacher C, Roden R, Kirnbauer R. Chimeric L1-L2 virus-like particles as potential broad-spectrum human papillomavirus vaccines. J Virol 2009;83:10085–95

119. Asadi N ,Hemmati E, Namazi G, et al . A Comparative Study of Potassium Hydroxide versus CO_2 Laser Vaporization in the Treatment of Female Genital Warts : A Controlled Clinical Trial . 2016; 4(3): 274- 282.

120. Camargo CL Belda Junior W,Fagundes LJ,et al . A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. An Bras Dermatol. 2014 Mar-Apr; 89(2):236-40.