الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التّعليم العالي
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة

تقييم فعالية هيدروكسيد البوتاسيوم الموضعي بتركيز ٥% بالمقارنة مع حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠% في علاج الثآليل المسطحة

COMPARATIVE EVALUATION OF TOPICAL ٥% POTASSIUM HYDROXIDE AND ٢٠% TRICHLOROACETIC ACID IN THE TREATMENT OF PLANE WARTS

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي في دمشق

إعداد طالبة الدراسات العليا : د. ساره زيد حداد

بإشراف :
أ.م.د منال محمد

برئاسة:
أ.م.د أيهم بدران

العام الدراسي ٢٠١٩-٢٠٢٠

الإهداء

كلمة الشكر

فهرس المحتويات

الغلاف	١
الإهداء	٢
كلمة الشّكر	٣
فهرس المحتويات	٤
مقدّمة البحث	٦
الباب الأوّل: الدّراسة النّظريّة	٨
مقدّمة تعريفيّة	٩
لمحة تاريخيّة	٩
وبائيّاً	١٠
الإمراضيّة	١٣
النّظاهرات السّريريّة	٢١
التّشريح المرضي	٣٣
التّشخيص التّفريقي	٣٧
سير المرض والإنذار	٣٧
التّدبير	٣٨
حمض الخل ثلاثي الكلور	٥١
هيدروكسيد البوتاسيوم	٥٥
الباب الثّاني: الدّراسة العمليّة	٥٧
أولاً: أهمّيّة ومبرّرات البحث	٥٨
ثانياً: هدف البحث	٥٨
ثالثاً: الطّرق والمواد المستخدمة في البحث	٥٨
رابعاً: النّتائج	٦٧
خامساً: مناقشة النّتائج وتحليلها	١١٩
سادساً: المقارنة مع الدّراسات العالميّة	١٢٧

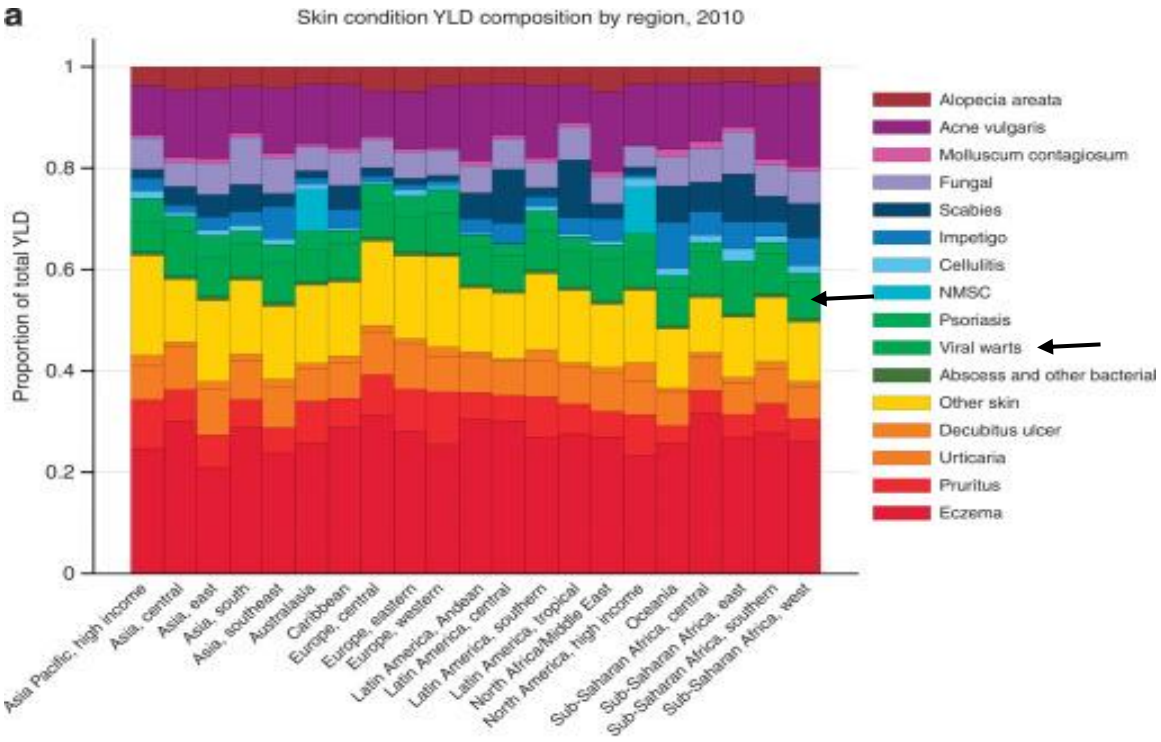
سابعاً: الاستنتاج	١٢٩
ثامناً: التّوصيات والاقتراحات	١٢٩
المراجع	١٣٠

مقدّمة البحث

Introduction

تعد الثّآليل الجلديّة من أكثر الأمراض الجلديّة شيوعاً حول العالم، بمعدّل انتشار حوالي ١٠% ، ويتراوح معدّل انتشارها عند الأطفال في عمر المدرسة بين ١٠-٢٠% [١] .

وفي دراسةٍ أجريت حول العبء العالمي للمرض Global Burden of Disease (GBD)، تمّ إدراج الثّآليل ضمن ١٦ مرض جلدي غير قاتل، وتبيّن أنّ هذه الأمراض الشّائعة منخفضة المراضة تشكِّل عبئاً مرضيّاً واسع النّطاق من حيث التّكاليف المادّيّة المباشرة وغير المباشرة لعلاجها (عبء اقتصادي) وتأثيرها على نوعيّة حياة الأشخاص أيضاً(سواء شعور عدم الرّاحة الّذي تسبّبه أو التّأثير النّفسي السّلبي)[٢] .الشّكل رقم (١)



الشّكل (١): السّنوات الضّائعة بسبب العجز (YLD) للأمراض الجلديّة السّتة عشر المدروسة، تشكّل الثّآليل نسبة هامّة بينها [٢] .

تأتي أهميّة دراستنا انطلاقاً من أنّ الثّآليل –بما فيها الثّآليل المسطّحة موضوع دراستنا– هي من الأمراض الشّائعة الّتي تشكّل عبئاً عالميّاً (GBD) يجب التّخفيف منه، وأنّ إيجاد خيار علاجي شافٍ، متوفّر، رخيص الثّمن وجيّد المطاوعة من قبل المريض هو من الصّعوبات الّتي لمسناها في ممارساتنا السّريريّة .

رغم أنّ الثّآليل قد تُشفى عفويّاً دون علاج خلال سنتين أو أكثر [٣]، إلّا أنّ الأطبّاء والمرضى يفضّلون عادةً علاج الثّآليل ومردّ ذلك إلى أنّ عدم تحقق الشّفاء العفوي هو احتمالٌ قائمٌ إضافةً إلى إمكانية انتشار الخمج للشّخص نفسه (التّلقيح الذّاتي)، أو للأشخاص المحيطين به، عدا عمّا تسببه الثّآليل من مشاكل عند المرضى من حيث الإحراج الاجتماعي أو الألم وغيرهما [٤] .

وبما أنّ الثّآليل بالعموم هي مرض سليم لا يخلّف عند شفائه العفوي ندبات أو اضطرابات تصبّغ دائمة أو غيرها من الآثار الجانبيّة غير المرغوبة، لذا فإنّه من غير المقبول أن يؤدّي علاجها إلى عقابيل تشكّل مشكلة أكبر من الثّآليل ذاتها، خاصّةً مع عدم وجود دليلٍ يثبت أنّ العلاجات الهجوميّة تعطي نتائج أفضل على المدى البعيد [٥].

وبالنّظر إلى الأطفال بعمر المدرسة نجدهم يشكّلون الفئة الأكثر إصابةً بالثّآليل الجلدية ، وهنا تتجلّى

ضرورة كون طرق العلاج المطبّقة غير مؤلمةٍ ومتحمَّلةً بشكلٍ جيّدٍ من قبل الأطفال لتفادي الرّض النّفسي لديهم [٤ ، ٥].

ومن هنا نجد أنّه بات من الضّروري إيجاد علاجٍ للثآليل فعّال، متوفّر، رخيص الثمن، غير مؤلم، جيد المطاوعة من قبل المريض وغير منذّب.

في هذا السّياق، وبناءً على وجود العديد من الدّراسات العالميّة السّابقة الّتي استخدمت محلول هيدروكسيد البوتاسيوم وحمض الخل ثلاثيّ الكلور في علاج الثآليل المسطّحة بتراكيزٍ تختلف حسب كلّ دراسةٍ، وبنتائجٍ متفاوتةٍ بين هذه الدّراسات، وانطلاقاً من أنّ هيدروكسيد البوتاسيوم وحمض الخل ثلاثيّ الكلور هما مواد مستخدمة سابقاً بحل العديد من المشاكل الجلديّة بأقلّ الاختلاطات، إضافة لكونهما مواد رخيصة متوفّرة وآمنة، لذا فإنّنا نبتغي في هذا البحث إجراء مقارنة بين محلول هيدروكسيد البوتاسيوم بتركيز ٥% ومحلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠ % في علاج الثآليل المسطّحة من حيث الفعاليّة والآثار الجانبيّة .

الباب الأوّل

الِّدراسة النّظريّة

Literature review

مقدّمة تعريفيّة INTRODUCTION :

الفيروسات الحليموميّة هي مجموعة كبيرة من فيروسات DNA واسعة الانتشار عند الإنسان والحيوانات، تُحدِث بشكلٍ شائعٍ حليمومات سليمة أو مايسمّى بالثآليل [٦].

الثّآليل الجلديّة والشّرجيّة التّناسليّة النّاكسة قد تكون مشوّهة ممّا يشكِّل عبئاً نفسيّاً هامّاً، وسبباً شائعاً لمراجعة المراكز الصحيّة. بعض أنماط الفيروسات الحليموميّة البشريّة (HPVs) تعدّ أنماطاً عالية الخطورة، على رأسها الأنماط $HPV_{16\text{-}18}$ الّتي تعدّ عاملاً أساسيّاً محدثاً لسرطانة عنق الرحم وآفاتها السّليفة، وغيرها من الخباثات في مواقع أخرى تناسليّةٍ شرجيّةٍ وفي السّبيل الهضمي التّنفسي العلوي، ونادراً سرطانة شائكة الخلايا SCC في الأصابع. وبالمقابل، فإنّ الخمج بأنماط الHPV الجلديّة الشّائعة 57,27,4,2,1... إلخ لا يحمل أيَّ قدرةٍ كامنةٍ محدثةٍ للخباثة [٦].

أمّا عند المرضى مثبطي المناعة فإنّ أخماج الHPV تميل إلى البقاء فتراتٍ أطول ممّا يؤدّي إلى ازدياد خطر تطوير تنشُّوءاتٍ شرجيّةٍ تناسليّة. إنّ معدّل الانتشار العالي لأخماج الHPV التّناسليّة في البالغين النّشيطين جنسيّاً يشكّل مصدر قلقٍ كبير، سيّما أنّه لايوجد معالجة مضادّة للفيروس فعّالة حتّى الآن [٥] .

تاريخياً، منذ أكثر من عقدين تمّ تطوير لقاحاتٍ وقائيّةٍ استناداً للجزيئات الشّبيهة بالفيروسات Virus-like particle (VLPs)،حمَت هذه اللّقاحات من انتقال أخماج الفيروسات الحليموميّة في النّماذج الحيوانيّة[٧-٩].

لاحقاً، أبدت الدّراسات على اللّقاحات البشريّة أنّها آمنةٌ وأظهرت فعاليةً شبه كاملة (>٩٠%) في الحماية من الأخماج المسبّبة بأنماط الفيروس التّناسليّة الّتي يستهدفها اللّقاح وتطوّر التشوّهات النّاجمة عن هذه الأنماط [١٠-١٢] .

لمحة تاريخيّة History :

منذ زمنٍ بعيد اقتُرِحت الطّبيعة الخمجيّة للثّآليل الّتي تصيب الإنسان [٦]. إنّ وصف Cottontail Rabbit Papillomavirus (CRPV) عام ١٩٣٣ و الجلاد الوراثي النّادر Epidermodysplasia Verruciformis (EV) عسر تنسّج البشرة الثؤلولي الشكل أظهر القدرة المولّدة للخباثة للفيروسات الحليموميّة [٥] .

بعد أن تمّ عزل أوّل جينوم للفيروس الحليمومي في أواخر السّبعينات فقد أصبح واضحاً تعدُّد الفيروسات الحليموميّة الإنسانيّة والحيوانيّة [١٣] . ثمّ على إثر ذلك تمّ تقسيمها إلى سلالاتٍ بناءً على المجين، كما تمّ

تصنيفها إلى مجموعاتٍ بناءً على خصائصها المورثيّة والإمراضيّة. هذا التّصنيف ساعد على وضع فرضيّاتٍ تتعلّق بتطوّر أنواعٍ جديدةٍ منHPV، حيث افتُرِضَ أنّ هذا التّطوّر ناجمٌ عن الطّفرات المورثيّة والانتخاب الطّبيعي، في حين لا يحدث إعادة تأشيب genetic recombination بين أنماط الHPV [٥] .

حتّى يومنا هذا، تمّ تحديد مورّثات أكثر من ١٥٠ نمط HPV وتمّ الحصول على تسلسلاتٍ جزئيّةٍ إضافيةٍ للحمض الرّيبي النّووي للفيروس ممّا يقترح وجود ما لايقلّ عن ٢٠٠ نمط جيني للفيروس[١٤].

كما تمّ تصنيف فيروسات HPV بناءً على المظاهر السّريريّة النّاجمة عن الخمج بها على سبيل المثال: أنماط جلديّة ومخاطيّة، أنماط تناسليّة عالية ومنخفضة الخطورة، وأنماط مرافقة لعسر تنسج البشرة ثؤلولي الشّكل[١٣] .

في عام ١٩٧٦م اقترح Zur Hauzen وجود علاقة بين الفيروسات الحليموميّة البشريّة وسرطان عنق الرّحم[١٥] ،لاحقاً أثبت ذلك من خلال العديد من الدّراسات الجزيئيّة. فبدراسة الفروق البيولوجيّة بين أنماط HPV المخاطيّة عالية الخطورة ومنخفضة الخطورة أُثبِتَ أنّ الخمج بالأنماط عالية الخطورة المولّدة للخباثة هي السّبب الرّئيسي لسرطان عنق الرّحم وآفاته السّليفة [١٦] .

وبائيّاً EPIDEMIOLOGY :

تنجم الثّآليل الجلديّة عن مجموعةٍ صغيرةٍ محدّدةٍ من أنماط HPV ، بنسبة انتشارٍ تصل إلى ٣٠% بين أطفال المدارس في المرحلة الابتدائيّة وتتراجع هذه النّسبة في الأعمار الأكبر [١٧-١٩] . المرضى الّذين يعيشون ضمن أسرٍ أكبر غالباً مايُخبرون عن مصابين آخرين ضمن المسكن نفسه، وهذا يدعم مفهوم الانتقال من شخصٍ لآخر. معظم الثّآليل تُشفى خلال سنة إلى سنتين عفوياً. وبعد الشّفاء فإنّ النُّكس بنفس نمط ال HPV غير شائع، ممّا يقترح تطوّر مناعةٍ نوعيّةٍ ضدّه [٥] .

تحدث أخماج HPV التّناسليّة غالباً بعد التّماس الحميم، بينما أخماج HPV الجلديّة خارج التّناسليّة فقد تحدث عبر تماسٍ مباشرٍ(جلد –جلد) أو بطريقةٍ غير مباشرةٍ عبر الأسطح والأدوات الملوّثة بالفيروس (أحواض السّباحة، النّوادي الرّياضيّة). يصل الفيروس إلى الخلايا الكيراتينيّة القاعديّة (الهدف البدئي للفيروس) عبر التّسحجات المجهريّة، هذا ويحفِّز وجود التعطُّن الجلدي حدوث الخمج. من الشّائع حدوث عدوى ذاتيّة للجلد المجاور خاصةً في الثّآليل المسطّحة وثآليل الأصابع [٥] .

تبيّن باستخدام اختبار PCR(Polymerase Chain Reaction) أنّ الجلد السّليم المحيط بالآفات الجلديّة المسبَّبة بفيروس HPV وحتّى جلد أشخاصٍ متطوعين لا إصابة سريريّة لديهم قد يحوي على DNA

فيروس HPV . وهذا مايساعدنا في تفسيرِ معدّل النُّكس العالي للثّآليل(على سبيل المثال ٢٠-٥٠% معدّل النّكس في اللّقمومات التّناسليّة) وكونِ العلاج قد لايحمي من انتقال العدوى مستقبلاً من المريض المعالج لغيره [٥] .

وجد Roden RB وزملاؤه أنّ الفيروسات الحليموميّة مقاومة للحرارة والتّجفيف وهذا يُعزى لغياب الغلاف الفيروسي، حتّى أنّ الأبخرة المتطايرة أثناء العلاج باللّيزر قد تحمل الفيريونات الخامجة infectious virions [٢٠] .

إصابة الأطفال قبل سن البلوغ بالثآليل التّناسليّة غير شائعة، وتشخيص الثّآليل التّناسليّة لديهم يثير مخاوفاً خاصةً. فبالرغم من أنّ العدوى لدى الطّفل قد تحدث خلال الوضع، أو نتيجة التّماس مع أفراد العائلة أو عدوى ذاتيّة من ثآليل جلديّة لدى الطفل نفسه، إلا أنّ احتماليّة كون الثّآليل التّناسليّة لدى الأطفال ناجمة عن تعرّضهم لاعتداءً جنسي يجب أن تبقى دائماً بعين الاعتبار [٢١] .

يعدّ خمج HPV التّناسلي الشّرجي أشيع خمج منتقل بالجنس STI في الولايات المتّحدة [٢٢-٢٥] . بمعدّل انتشار يقارب ٤٠% عند الأشخاص الّذين تتراوح أعمارهم بين ١٩-٥٩ سنة [٢٢] . بكلّ الأحوال، منذ تمّ إنتاج اللّقاح الرّباعي للHPV فقد انخفضت نسبة انتشار أنماط HPV6-11-16-18 في اللّطاخات المهبليّة العنقيّة للنّساء ذوات الأعمار بين ١٤-١٩ سنة من (١١,٥%) في الفترة ماقبل اللّقاح (٢٠٠٣-٢٠٠٦) إلى (٥%) في السّنوات (٢٠٠٧-٢٠١٠)[٢٣] . تشمل عوامل الخطر السّلوكيّة ممارسة الجنس في عمرٍ مبكّرة وتعدّد الشّركاء الجنسيين خلال الحياة [١٣] . يحمل الرّجال المختونون خطراً أقل لحمل ونقل الخمج ب HPV .أمّا عند الرّجال المثليين Men who have Sex with Men (MSM) نجد أنّ الثّآليل الشّرجيّة منتشرةٌ بشدّة (حيث تصل نسبتها إلى ٧٥% لديهم). يتجلّى تأثير خمج HPV التّناسلي على الصّحّة العامّة بعدد الزّيارات الكبير للعيادات بهدف علاج الثّآليل التّناسليّة (على سبيل المثال ٤٠٠,٠٠٠ زيارة في الولايات المتّحدة عام ٢٠١٣)، بالإضافة للتّواتر الكبير لعواقب الخمج كلطاخات عنق الرّحم Pap smears الغير طبيعيّة وتنشّؤات عنق الرّحم [٥] .

معظم أخماج الفيروسات الحليموميّة التّناسليّة تشفى عفوياً، عندئذٍ يصبح DNA الفيروس غير قابل للكشف عبر فحص PCR. يبلغ متوسّط مدّة الإصابة بأخماج HPV عالية الخطورة عند النّساء ٨ أشهر وقد يستمرّ الخمج لمدّة سنة عند ٣٠% من المريضات ، ولمدّة سنتين عند ٩% من المريضات [١٣] .

يعدّ الخمج المستمر بأنماط HPV عالية الخطورة عاملاً مطلوباً لتطوّر تنشّؤٍ داخل بشروي عنقي CIN وكارسينوما عنق الرّحم. حيث تمّ الكشف عن HPV_{16} في ٥٠% من سرطانات عنق الرّحم و CIN عالية الدّرجة. كما كُشِف عن $HPV_{16-18-31-33-45-52-58}$ في ٩٠% من سرطانات عنق الرحم [١٣] .

في حين لا يوجد حتّى يومنا دليل يثبت الانتشار الدّموي ل HPV ، فإنّ حوالي ٦٠% من مرضى الخمج التّناسلي الشّرجي يطوّرون أضدّاداً نوعيّةً للنّمط المصابين به بعياراتٍ منخفضةٍ خلال فترة الإصابة [٢٦] ، هذه الأضداد تميل للتّناقص ببطءٍ وقد تستمرّ لسنواتٍ بعد زوال الخمج بالفيروس.

التّثبيط المناعي لدى المرضى المخموجين ب HIV أو مرضى زرع الأعضاء يجعل خمج HPV لديهم أكثر تواتراً واستمراريّةً، ويرفع من قدرته على إحداث تنشّؤاتٍ داخل بشرويّةٍ، وفي هذا المجال يعدّ كلّاً من الحمل الفيروسي ل HIV ونفاذ اللّمفاويات التّائية CD_4+ عاملي خطورة غايةً في الأهميّة. ظهرت في دراساتٍ أجرت مسحاتٍ شرجيةً لدى شريحةٍ من الرّجال المثليين أنّ ٩٣% من HIV seropositive MSM كانو إيجابيين ل HPV DNA وتقل النّسبة ل ٦٠% عند HIV seronegative MSM [٢٧] . وضمن نفس المجال وجدت دراسات أخرى أنّ التّنشّؤ داخل البشروي الشّرجي Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) المرتبط بأخماج HPV والّذي يعتبر سليفة لسرطان الشّرج موجود لدى مايفوق ثلث المرضى المثليين المصابين بالإيدز، بينما يقلّ تواجده إلى ٢٠% عند المرضى المثليين سلبيي HIV . وبشكلٍ مشابهٍ فإنّ مرضى زرع الأعضاء لديهم خطورة متزايدة لتشكيل الثّآليل والخباثات التّناسليّة [٢٨] .

في دراسةٍ أجراها Antonsson وزملاؤه عام ٢٠٠٣ كُشِف HPV DNA في ٥٠-٧٠% من مسحاتٍ جلديّةٍ أجريت لأطفالٍ تراوحت أعمارهم بين شهرٍ واحدٍ ل٤ سنوات وهي نسبة انتشارٍ عاليةٍ [٢٩] ، وهذا يقترح استعمار باكر لجلد الإنسان الطّبيعي ظاهريّاً بأنماط متعدّدة من β HPV . كما كشف β HPV DNA في الآفات الصّدافيّة [٣٠] .

يتظاهر الورام الحليمي التّنفّسي النّاكس Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) بآفاتٍ خارجيّة التّنبّت في السّبل التّنفّسيّة، له شكلان شبابي ولدى البالغين، ينجم عن فيروس HPV_{6-11} [٢٢] . ويعد RRP ورم الحنجرة السّليم الأكثر شيوعاً. ويعتقد أنّ RRP بعمر الطفولة ينتقل بشكلٍ عمودي من الأمّ المصابة بالمنطقة التّناسلية للطّفل استنشاقاً أثناء الولادة [٣١] . وبالرّغم من التّوصيات بعلاج المرأة الحامل المصابة باللّقمومات لتخفيف الحمل الفيروسي لديها، فإنّه لا دليل كافٍ إلى الآن أنّ الولادة القيصريّة تحمي من الإصابة ب RRP لدى الطفل المولود لاحقاً. أمّا RRP لدى البالغين فيبدو أنّه ناجمٌ عن الممارسة الجنسيّة التّناسليّة الفمويّة [٥] .

الإمراضيّة PATHOGENESIS :

تطوّر الفيروسات الحليموميّة Papillomavirus Evolution :

تاريخيّاً، كانت الفيروسات الحليموميّة تُصنّف مع الفيروسات التّوراميّة Polyomaviruses لكن لاحقاً تمّت إعادة تصنيفها واعتبرت كعائلةٍ منفصلةٍ عام ٢٠٠٠ م [١٤] .

وضع المركز الوطني لمعلومات التّقانة الحيويّة the National Center for Biotechnology Information (NCBI) لائحةً ب ١٥٠ نمط من فيروسات HPV بالإضافة لنماذج عديدة غير مكتملة بعد لأنماطٍ أخرى للفيروس. وبالتعريف، يعدّ النّمط الفيروسي جديداً في حال اختلف تتالي ال DNA لجينات HPV الثّلاثة (E6, E7,L1) بنسبةٍ لا تقلّ عن ١٠% عن أيّ نمطٍ محدد سابقاً، والاختلاف بنسبة ٢-١٠% يحدّد كتحت نمط subtype ، أمّا الاختلاف بنسبة تقل عن ٢% فيحدد كتنوّع variant [١٤] .

وبناءً على ذلك تمّ تقسيم الفيروسات الحليموميّة إلى سلالاتٍ بناءً على المجين، كما تمّ تصنيفها إلى مجموعات بناءً على الخصائص المورثيّة، البيولوجيّة والإمراضيّة، على سبيل المثال الجنسين α & β من الفيروسات الحليموميّة يشملان معظم أنماط HPV المعروفة . فالجنس α يشمل أنماط HPV المخاطيّة والجلديّة، والجنس β يشمل الأنماط المرتبطة ب EV ، أمّا الأجناس μ ، ν ، γ فتشمل أنماطاً جلديّةً أخرى. هذا التّصنيف ساعد على وضع فرضيّاتٍ تتعلّق بتطوّر أنواعٍ جديدةٍ من HPV، حيث افترض أنّ هذا التّطوّر هو نتيجة الطّفرات في الجينات أو الانتخاب الطبيعي، وليس إعادة التّأشيب genetic recombination بين الأنماط [٥].

وفيما يلي نورد الجدول رقم (١) الذي يوضّح أنماط فيروسات HPV المكتشفة حتّى الآن والآفات السّريريّة المرافقة :

الجدول (١) : أنماط HPV المختلفة و الآفات السّريريّة المرافقة [٤]

HPV type	Genus	Associated clinical conditions/where HPV detected
1	μ	Deep plantar and palmar warts
2	α	Common warts, filiform warts, plantar warts, mosaic plantar warts
3	α	Plane warts
4	γ	Common warts, plantar warts
5	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
6	α	Ano-genital warts, laryngeal papillomas
7	α	Butchers' warts
8	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
9	β	Warts in EV and immunosuppressed, rarely SCC in EV and immunosuppressed
10	α	Plane warts
11	α	Ano-genital warts, laryngeal papillomas, verrucous carcinoma
12	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
13	α	Focal epithelial hyperplasia
14	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
15	β	Warts in EV and immunosuppressed, rarely SCC in EV and immunosuppressed
16	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical carcinoma
17	β	Warts in EV and immunosuppressed, rarely SCC in EV and immunosuppressed
18	α	Genital warts, AGIN, cervical carcinoma
19	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
20	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
21	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
22, 23	β	Warts in EV and immunosuppressed, rarely SCC in EV and immunosuppressed
24, 25	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
26	α	Cutaneous lesions in immunosuppressed, genital lesions including carcinoma
27	α	Common warts, ano-genital warts in children
28	α	Flat and common warts in normal and immunosuppressed
29	α	Cutaneous warts (rare)
30	α	Ano-genital lesions, laryngeal carcinoma
31	α	Ano-genital warts, CIN, cervical carcinoma
32	α	Focal epithelial hyperplasia, oral papillomas
33	α	CIN, VIN, cervical cancer
34	α	Oro-genital warts, AGIN
35	α	Ano-genital warts, CIN, cervical cancer
36	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
37, 38	β	Warts in EV and immunosuppressed, rarely SCC in EV and immunosuppressed
39	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical cancer
40	α	Ano-genital warts, skin and mucosal lesions in immunosuppressed, AGIN
41	ν	Plane warts, SCC skin
42, 43	α	Ano-genital warts
44	α	Oro-genital warts
45	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical cancer
46		Reclassified as HPV-20b
47	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
48	γ	Cutaneous warts (rare)
49	β	Cutaneous warts, warts in EV
50	γ	Cutaneous warts, warts in EV
51	α	Ano-genital warts, ano-genital intraepithelial neoplasia
52	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical cancer
53	α	Ano-genital warts, CIN, cervical cancer
54	α	Ano-genital warts, Buschke–Löwenstein tumour (rare)
55		Reclassified as subtype of HPV-44
56	α	Ano-genital warts, CIN, cervical cancer
57	α	Common warts, oro-genital warts in children, skin lesions in immunosuppressed, epidermoid cyst of sole
58	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical cancer
59	α	Oro-genital warts, AGIN, cervical cancer
60	γ	Plantar epidermoid cysts, pigmented plantar warts
61, 62	α	Low-risk ano-genital lesions
63	μ	Cutaneous warts (rare), multiple punctate keratoses of foot
64		Reclassified
65	γ	Common warts, plantar warts, pigmented plantar warts
66	α	Ano-genital warts, CIN, cervical cancer
67	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical carcinoma
68	α	Ano-genital warts, AGIN, cervical cancer
69	α	CIN
70	α	Ano-genital warts, AGIN, ano-genital cancers
71	α	Ano-genital warts
72	α	Ano-genital warts, cervical lesions
73	α	Ano-genital warts, AGIN, ano-genital cancers
74	α	Ano-genital warts
75–77	β	Cutaneous warts, warts in EV
78	α	Cutaneous warts
79		Reclassified
80	β	Warts in EV and immunosuppressed, rarely SCC in EV and immunosuppressed
81	α	Low-risk ano-genital lesions
82	α	CIN
83, 84	α	Low-risk ano-genital lesions
85 (candidate)	α	AGIN, ano-genital cancers
86, 87	α	Low-risk ano-genital lesions
88	γ	Cutaneous warts
89	α	Low-risk ano-genital lesions
90 (candidate)	α	Ano-genital warts
91 (candidate)	α	Cutaneous warts, ano-genital warts
92 (candidate)	β	Cutaneous dysplasia and SCC

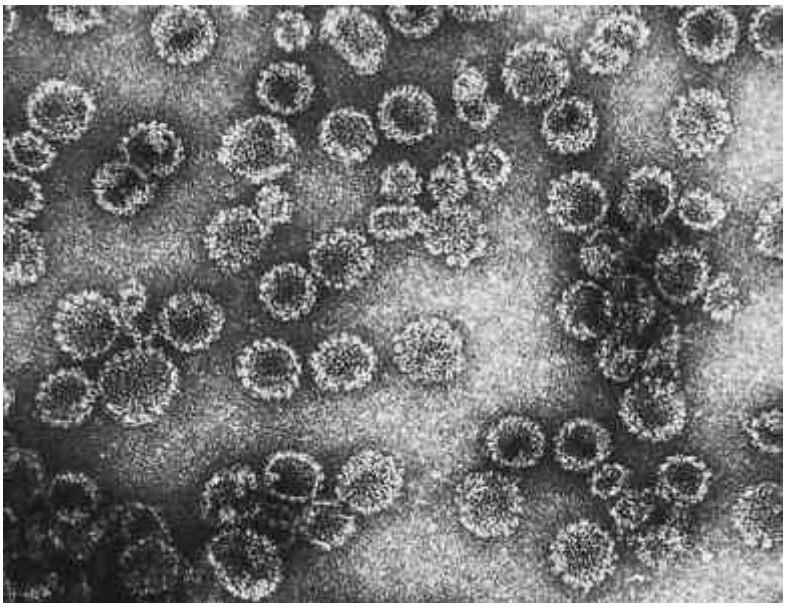
HPV type	Genus	Associated clinical conditions/where HPV detected
93	β	Warts in EV and immunosuppressed, SCC in EV and immunosuppressed
94	α	Cutaneous warts
95	γ	Common warts, plantar warts, pigmented plane warts
96 (candidate)	β	Cutaneous dysplasia and SCC in EV
97	α	Cervix
98	β	Skin, HNSCC
99	β	Skin. HNSCC
100	β	Skin
101	γ	Cervix, male genitalia
102	α	Genital skin/mucous membranes
103	γ	Cervix, male genitalia
104	β	Skin, HNSCC
105	β	Skin
106	α	Genital skin/mucous membranes
107	β	Actinic keratosis
108	γ	Low-grade CIN
109	γ	Skin & mucosa
110	β	Actinic keratoses
111	β	Actinic keratoses
112	γ	Genital warts
113	β	Skin, HNSCC
114	α	Skin & mucosa
115	β	Skin & mucosa
116	γ	Rectal swab
117	α	Cutaneous wart
118	β	
119	γ	Genitalia, skin, keratoacanthoma, mouth
120	β	Mouth, skin, genital area
121	γ	Mouth, male genitalia
122	β	
123	γ	
124	β	
125	β	Cutaneous wart
126	γ	Cutaneous wart
127	γ	Skin
128	γ	Cutaneous wart
129	γ	Cutaneous wart
130	γ	Cutaneous wart, actinic keratosis, genitalia, nose
131	γ	Cutaneous wart
132	γ	Cutaneous wart, skin
133	γ	Cutaneous wart, skin, genitalia
134	γ	Cutaneous wart
135	γ	Skin, mouth, nasal cavity, genitalia
136	γ	Mouth, skin
137	γ	Mouth
138	γ	Mouth
139	Unclassified	Mouth
140	γ	Mouth
141	γ	Mouth
142	γ	Oral & nasal cavity, skin
143	Unclassified	Mouth
144	γ	Mouth, genitalia
145	Unclassified	Mouth
146	Unclassified	Mouth
147	γ	Oral, nasal
148	γ	Cutaneous wart
149	γ	Cutaneous wart
150	β	Skin
151	β	Skin
152	β	
153	γ	Genital wart
154	γ	Cutaneous wart, skin
155	γ	Actinic keratosis
156	γ	Skin
158	β	Anal swab
159	β	
161	γ	Skin
162	γ	Skin
163	γ	Skin
164	γ	Skin
165	γ	Skin
166	γ	Skin
167	γ	Skin
168	γ	Skin
169	γ	Skin
170	γ	Skin
171	γ	Mouth
172	γ	Mouth
173	γ	Mouth
174	Unclassified	Skin SCC
175	γ	Genital wart
178	γ	Skin
179	Unclassified	Cutaneous wart
180	γ	Genital wart

بنية الفيروسات الحليموميّة Virology :

الفيروسات الحليموميّة فيروساتٌ غيرُ مغلّفةٍ، ذات DNA ثنائيّ الطّاق، يقيس قطرها ٥٥-٦٠ نانومتراً [١٣]،

تمتلك قفيصةً capsid كرويةً مكوّنةً من نوعين من البروتينات الفيروسيّة: البروتين البنيوي الكبير L1 و البروتين البنيوي الصّغير L2 . خلال تصنيع الفيروس ضمن خلايا الثّوي تتجمّع البروتينات البنيويّة الكبيرة L1 ضمن تشكيلاتٍ خماسيّةٍ تسمّى القُسيمات القفيصيّة capsomeres، ويكتمل تكوّن القفيصة باجتماع ٧٢ قسيمة قفيصيّة معاً في بنيةٍ هندسيةٍ فريدة. تحيط هذه القفيصة بالمادّة الوراثيّة للفيروس فتحميها من التّخرّب كما تتيح للفيروس الالتصاق بالخلايا الهدف. يرتبط الحمض الرّيبي النّووي الفيروسي بالبروتينات البنيويّة الصّغيرة L2 والهستونات الخلويّة ويلتف ليشكّل الصّبغيات chromosomes. بالمقابل فإنّ البروتينات الفيروسيّة الباكرة E لاتكون مدموجة مع الفيريرون الخامج [٨] .

يتجمّع البروتين البنيوي الكبير L1 في أوساط الزّرع الخلويّة على هيئة جزيئاتٍ شبيهةٍ بالفيروس VLPs ، والّتي سمّيت بهذا الاسم لأنها تبدو شبيهةً بالفيروس الأصلي تحت عدسة المجهر الإلكتروني [٨] كما في الشّكل رقم (٢).

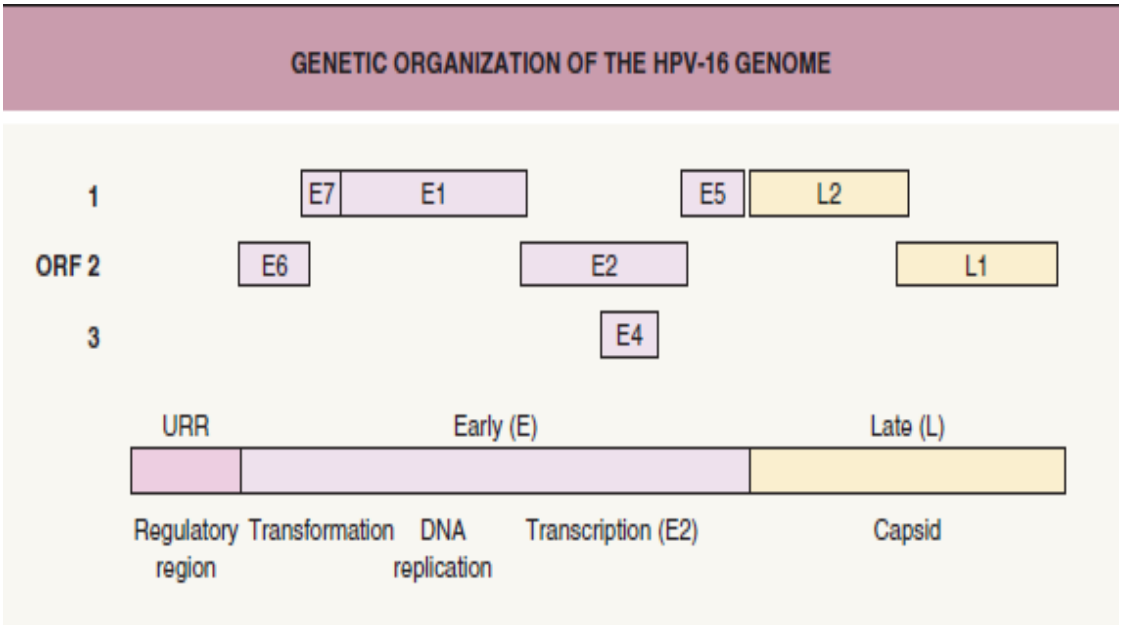


الشّكل (٢) : صورة مأخوذة بواسطة المجهر الإلكتروني توضّح الجزيئات شبيهة الفيروس (VLPs)

المنقّاة من فيروس HPV_{16} [٥] .

تمّت الاستفادة من VLPs في كشف الأجسام المضادّة المصليّة serum antibodies وفي تصنيع اللّقاحات النّوعيّة للفيروس [٣٢،٩] .

يبلغ طول مجين الفيروس 8 kilobases (kb) ويتألف من ثلاثة مجالات: المجال التّنظيمي upstream regulatory region (URR) ، المجال الباكر والمجال المتأخِّر. يبلغ طول المجال التّنظيمي 1kb ويفتقد للجزيئات الّتي تفتتح النّسخ ORFs، وبالتّالي لا تتم ترجمته إلى جزيئاتٍ بروتينيّةٍ، بينما يكون مسؤولاً عن سير عملية النّسخ والتّضاعف بشكلٍ صحيح. ويبلغ طول المجال الباكر 4kb ويمتلك ORFs فيترجم إلى البروتينات الّتي تظهر باكراً في دورة حياة الفيروس. بينما يبلغ طول المجال المتأخّر 3kb ويترجم إلى البروتينات المكوِّنة للقفيصة [١٣] . الشّكل رقم (٣).



الشّكل (٣) : الخريطة الجينيّة لمجين فيروس HPV_{16} [٥] .

دورة حياة الفيروس الحليمي Papillomavirus Life Cycle :

لا تكتمل دورة حياة الفيروس الحليمي إلّا ضمن ظهارةٍ شائكةٍ متمايزةٍ بشكلٍ تام. هذا ماجعل دراسته ضمن خلايا نسجٍ وحيدة الطّبقة ضمن أوساط الزّرع أمراً غيرَ محقّقٍ، حيث يتعذّر إنتاج الفيريونات والتّعبير عن الجينات المتأخّرة. فقط القليل من أنماط HPV نجحت في التّكاثر على طعومٍ جلديّةٍ مأخوذةٍ من حيوانات التّجارب، وأنتجت كميّةٍ محدودةٍ للغاية من الفيريونات الخامجة [١٣] .

يبدأ الخمج عندما يدخل الفيروس إلى الخلايا الظّهاريّة القاعديّة المتكاثرة، الشّكل رقم (٤). هذه الطّبقة من الخلايا لا تكون متاحةً بشكلٍ طبيعي للفيروس بفضل الحاجز الميكانيكي الّذي تمارسه طبقات الخلايا المتمايزة المتقرّنة. ومن هنا نجد أنّه لابدّ من حدوث سحجاتٍ أو رضوضٍ تصيب الظّهارة المتقرّنة تكشف خلايا الطّبقة القاعديّة للفيروس ليحدث إثرها الخمج. معلوماتنا الحاليّة عن المراحل الباكرة للخمج كدخول الفيروس وتعرّيه من غلافه لازالت قاصرة. فالمستقبلات الّتي تتواسط ارتباط الفيروس بالخلايا الظّهاريّة لم تحدّد بعد بشكلٍ مؤكّدٍ، لكن يبدو أنّ هذا الارتباط يعتمد على بروتينات L1 الكبرى المكوّنة للقُفيصة، وبالمقابل فإنّ كبريتات الهيباران المتواجدة على سطح الخليّة الثويّة و/أو الغشاء القاعدي ضروريّةٌ لحدوث الخمج في الزّجاج in vitro [34,33] .

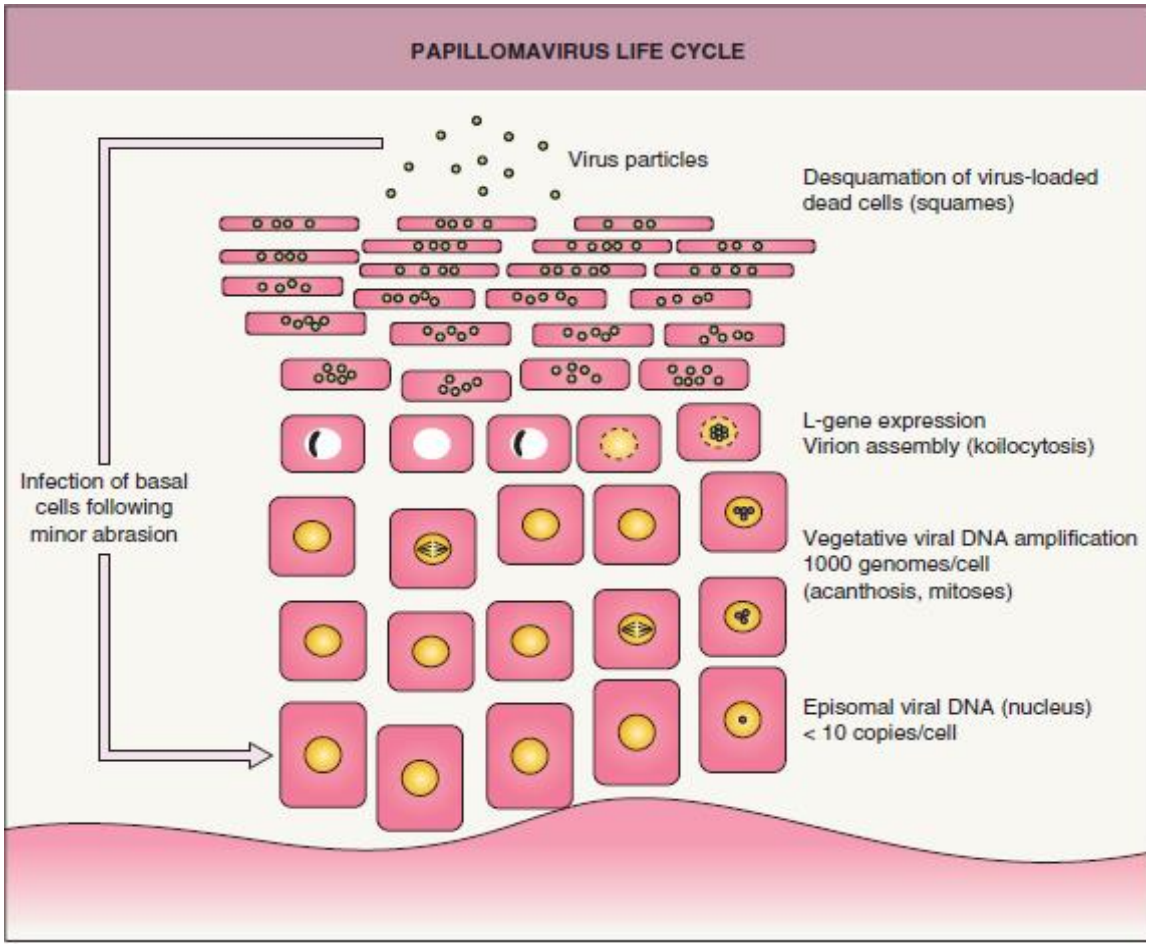
تنشطر النّهاية الأمينيّة لبروتين القُفيصة الصّغير L2 بواسط أنزيم يدعى Furin ، فينكشف بفضل ذلك cross-neutralization epitope على L2 وموقع ارتباط (موجود غالباً على L1) ممّا يسهّل دخول الفيروس عبر مستقبلاتٍ ثانويّةٍ على الخلايا الكيراتينيّة [35,34] . بعدها يتوضّع جينوم الفيروس بشكل DNA دائري مغلق ضمن نواة الخلايا القاعديّة المخموجة ليشكّل replicon ذاتيّ النّسخ فيبدأ إنتاج نسخٍ إضافيّةٍ من DNA الفيروس [٥] .

يرتبط التّعبير عن الجينوم الفيروسي ارتباطاً وثيقاً بحالة التّمايز للخلايا المخموجة. يتم انتساخ الجينات E بمستوياتٍ منخفضةٍ ضمن طبقة الخلايا القاعديّة والشّائكة. أوّل الجينات الّتي يتمّ التّعبير عنها بعد حدوث الخمج هي E2 & E1 ، وهي الجينات المسؤولة لاحقاً عن مراقبة انتساخ باقي الجينات المورثيّة وتضاعف الجينوم الفيروسي. لا ترمّز فيروسات HPV من الأنزيمات المطلوبة للانتساخ والتضاعف. ممّا يعني اعتماد الفيروس التّام على أنزيمات الخليّة المضيفة للقيام بهذه المهام. أمّا الدّور الكبير الّذي تلعبه بروتينات الفيروس E5,E6,E7 فيكمن في أنّ تكاثر الخلايا الظّهاريّة الّذي يكون متوقّفاً بالنّسبة للخلايا في الطّبقات فوق القاعديّة بالحالة الطّبيعيّة يستمرّ بدوراتٍ لانهائيّةٍ ممّا يضاعف عدد نسخ جينوم الفيروس لمستوياتٍ عاليةٍ جدّاً، الشّكل رقم (٤). ممّا يسمح بالقول أنّ البروتينات E6,E7 لأنماط HPV عالية الخطورة تعمل كبروتينات فيروسيّة مولّدة للخباثة [١٣] .

يُعبَّر عن الجينات المرمّزة لبروتينات الفيروس البنيويّة مثل البروتين L في الطّبقات السّطحيّة المتمايزة من الظّهارة. ويظهر ضمن الطّبقات الأكثر سطحيّةً مستوياتٌ عاليةٌ من E2 & E1 وتضاعفُ DNA الفيروس. تُغلَّف المادّة الوراثيّة للفيروس ببروتينات القُفيصة L2 & L1 لتشكّل الفيريونات الخامجة، فتُشاهد جزيئات الفيروس بدءاً من الطّبقة الحبيبيّة فما فوق. لا تميل الفيروسات المتجمّعة إلى حلّ الخلايا

المخموجة، بل عوضاً عن ذلك تبقى ضمن خلايا الطّبقة المتقرّنة وتُطرَح مع الوسوف من سطح الظّهارة، الشّكل رقم (٤).

وأخيراً يعمل البروتين E4 على تمزيق الشّبكة الخيطيّة داخل الخلويّة للخلايا الكيراتينيّة ممّا يسهّل تحّرر الفيروس من الخلايا المتقرّنة فيما بعد [١٣] .



الشّكل(٤) : دورة حياة الفيروس الحليمومي [٥]

الاستجابة المناعيّة للثّوي Host Immune Response :

من الشّائع وجود انتانات معنّدة بالفيروسات الحليموميّة، ممّا يقترح امتلاك هذه الفيروسات لآليّاتٍ متطوّرةٍ تساعدها في تفادي الرّقابة المناعيّة للثّوي. فبدايةً لا يوجد ضمن دورة حياة الفيروس طورٌ دمويٌّ viremic phase ، هذا يعني الهروب من الجواب المناعي الجهازي للثّوي. ومن جانبٍ آخر، يُعبَّر عن بروتينات الفيروس بمستوياتٍ منخفضةٍ في الطّبقات القاعديّة والشّائكة من البشرة حيث يُفتَرض أن تتعّرف إليها خلايا

لانغرهانس والخلايا اللّمفاويّة المرتشحة. أمّا الإنتاج الغزير للفيريونات الخامجة فهو محصورٌ ضمن الطّبقات العليا مكتملة التّمايز من البشرة والبعيدة عن جهاز المناعة ، ومن ثمّ طرح هذه الفيروسات بعيداً عن سطح البشرة عبر الوسوف [١٣] .

وبالرّغم من النّجاح النّسبي لهذه الفيروسات في الهروب من الجواب المناعي، نجد أنّ حوالي ثلثي الثّآليل الجلديّة تُشفى عفوياً خلال سنتين، والآفات في الأخماج متعدّدة البؤر غالباً ماتتراجع بشكلٍ متزامنٍ [٥] .

في حين يُلاحَظ ازدياد انتشار الثّآليل في المرضى الذّين لديهم تثبيط بالمناعة الخلويّة، نجد أنّه لا ازدياد في نسبة انتشار الثّآليل عند المرضى مثبطّي المناعة الخلطيّة، ممّا يقترح دوراً أساسيّاً فاعلاً للجواب المناعي الخلوي في مواجهة الفيروسات الحليموميّة [٥] . وبتفصيلٍ أكثر لدور المناعة الخلويّة في شفاء الثّآليل، أظهرت الدّراسة النّسيجيّة للثّآليل التّناسليّة في طور الشّفاء أنّ النّمط المسيطر من الخلايا التّائيّة المرتشحة هو CD_8^+ [٣٦] .

على الرّغم من الكميّات القليلة للبروتينات القُفيصيّة الفيروسيّة المعبَّر عنها في الطّبقات السّفليّة للبشرة، نجد أضّداداً مصليّةً نوعيّةً ل HPV_{16} عالي الخطورة كُشِفت لدى مايفوق نصف المريضات حاملات HPV_{16} سواء كُنَّ لا عرضيّات أو يبدين حدّاً أدنى من التّظاهرات الجلديّة للخمج [٣٧] . لايزال من غير المؤكّد فيما إذا كانت هذه الأضّداد تلعب دوراً في الحدّ من عودة الخمج بنفس النّمط الفيروسي سواء بالتّلقيح الذّاتي أو كعدوى من شريك جنسي مخموج [٥] .

أمّا عن دور المناعة الفطريّة للثّوي في مواجهة الفيروس، فقد تمّ مؤخّراً إبراز Toll-Like Receptors (TLRs) على أنّ لها دوراً هامّاً في هذا الخصوص ، فيبدو أنّ TLR_3 , TLR_9 , $INF\beta$, $INF\alpha$ تلعب دوراً هامّاً في الاستجابة المناعيّة الغريزيّة Innate Immune ضدّ الخمج بالفيروس [٣٨] .

يُعرَّف الخمج الكامن ب HPV على أنّه وجود مستمر ل DNA الفيروس ضمن ظهارة سليمة سريريّاً ونسيجيّاً. بكلّ الأحوال، يصعب التّمييز بين الكمون الحقيقي للفيروس وبين وجود خمجٍ مستمرٍ مع مستوياتٍ دُنيا من تضاعف الفيروس. ومازالت حتّى الآن آليات دخول الفيروس طورَ الكمون ومن ثمّ إعادة تفعيله مجهولة [١٣] .

قدرة الفيروسات الحليموميّة على إحداث الخباثة Oncogenic Potential of HPV :

تختلف القدرة المحدِثة للأورام بشكلٍ ملحوظٍ بين الأنماط الفيروسيّة المختلفة. فعلى سبيل المثال، الغالبيّة

العظمى من سرطانات عنق الرّحم إيجابيّةٌ لواحدٍ على الأقل من أنماط HPV التّالية: ١٦، ١٨، ٣١، ٣٣، ٤٥ [٣٩] . بالمقابل ترتبط الأنماط ٦، ١١ بشكلٍ شائعٍ بالآفات السّليمة والآفات داخل البشرة منخفضة الدّرجة low-grade intraepithelial lesions ، بينما من النّادر للغاية ارتباطها بتطوّر خباثاتٍ شرجيّةٍ تناسليّة. يتمّ الكشف عن الأنماط (٥، ٨) في أورام SCCs المرتبطة بثدن البشرة الثّؤلولي Epidermodysplasia Verruciformis (EV) [٥] .

لن نفصّل بالتّفاصيل الدّقيقة وراء القدرة التّنشّؤيّة لأنماط HPV كونها لاتخدم أهداف البحث.

التّظاهرات السّريريّة CLINICAL FEATURES :

تُصنَّفُ أنماط HPV عادةً إلى مجموعتين: جلديّة تصيب الجلد، ومخاطيّة تستهدف المخاطيّات. بكلّ الأحوال هذا التّقسيم ليس مطلقاً، فقد نجد DNA الأنماط الجلديّة في ثآليل فمويّةً تناسليّة، وبحالاتٍ نادرةٍ نجد بالمقابل أنماطاً مخاطيّةً في آفاتٍ جلديّةٍ. تعتمد المظاهر السّريريّة لهذه الفيروسات على: نمط الفيروس المسبّب، الموقع التّشريحي للإصابة والحالة المناعيّة للثّوي [٥] ، الجدول رقم (٢).

يوجد ميلاً لدى أنماط الفيروس المختلفة لخمج مناطقٍ تشريحيّةٍ مختلفةٍ من الجسم. على سبيل المثال: النّمط HPV_1 يميل لإصابة الرّاحتين والأخمصين، في حين يميل النّمطان $HPV_{6,11}$ لإصابة المخاطيّات التّناسليّة ومخاطيّة الحنجرة ، الجدول رقم(٢). ومع ذلك فإنّ ماسبق ليس مطلقاً ، فالقاعدة العامّة هي أنّ أيّ نمطٍ من أنماط HPV يمكن أن يصيب أيّ ظهارةٍ متقرّنةٍ، وأنّ هذه الفيروسات نوعيّةٌ للغاية، بمعنى أنّها لاتصيب إلّا الإنسان [41,40] .

الجدول (٢): التّظاهرات السّريريّة والأنماط الفيروسيّة المرتبطة بها [٥].

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

أولاً : الخمج الجلدي Cutaneous Infection :

تشمل الأنماط الجلديّة لفيروس HPV مجموعةً صغيرةً من الفيروسات الّتي تخمج الجلد فتؤدّي لظهور الثّآليل الشّائعة common warts (الاسم اللّاتيني:Verrucae Vulgares) ، الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة palmar and plantar warts (الاسم اللّاتيني: Verrucae Palmares et Plantares) ،الثّآليل الموزاييكيّة mosaic warts ، الثّآليل المسطّحةflat warts (الاسم اللّاتيني: Verrucae Planae) وثآليل اللّحامين butcher's warts ، الجدول رقم(٢). بشكلٍ عام، يعتمد تصنيف الثّآليل على النّاحية الشّكليّة والنّسجيّة والموقع التّشريحي للإصابة [٥] .

سنورد فيما يلي تذكير مبسّط بأنواع الثّآليل الجلديّة المختلفة :

الثّآليل الشّائعة : حطاطات أو لويحات مفرطة التّقرّن، خارجيّة التّنبّت، تأخذ شكل القبّة، غير عرضيّة، تسبّبها بشكل نموذجي الأنماط ١، ٢، ٤، ٢٧، ٥٧. تتوضّع بشكلٍ شائع على الأصابع والوجه الظّهري لليدين، الشّكل (٥) والشّكل (٦)، أو بالمواقع المعرّضة للرّض كالرّكبتين والمرفقين، لكنّها تصيب أيّ منطقةٍ من جلد الجسم. إصابة الطّيّة الظّفريّة القريبة و/أو المعالجة الكاشطة للآفات المتوضّعة على الطّيّة قد تؤدّي إلى تدمير مطرق الظّفر مؤدّيةً إلى حدوث حثلٍ ظفري، الشّكل (٧). العلامة المميّزة للثّآليل الشّائعة هي النّقاط السّوداء الّتي تمثّل النّزف ضمن الطّبقة المتقرّنة، الشّكل (٨). العدوى الذّاتيّة بسبب الخدش تؤدّي لظهور ثآليل تأخذ توزُّعاً خطّيّاً، الشّكل (٩). كما قد تأخذ الثّآليل شكلاً خيطيّاً رفيعاً خاصةً حول العينين وعلى الوجه، الشّكل (١٠) [٥] .





الشّكل (٥) : الثّآليل الشّائعة [٥] .



الشّكل (٦) : الثّآليل الشّائعة [٥] .



الشّكل (٧) : الحثل الظّفري النّاجم عن الثّآليل الشّائعة حول الظّفر [٥] .

الشّكل (٨) : النّقاط النّزفيّة السّوداء المميّزة للثّآليل الشّائعة [٤٢] .





الشّكل (٩) : الانتشار الخطّي للثّآليل الشّائعة [٤٣] .

الشّكل (١٠) : الثّآليل الخيطيّة [٥] .

الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة : حطاطات سميكة داخليّة التّنبّت تتوضّع على الرّاحتين والأخمصين والحواف الجانبيّة لليدين والقدمين، تميل حوافها بالتّدريج باتّجاه المركز المنخفض بشكلٍ يشبه كثيب النّمل anthill (من هنا جاء مصطلح *myrmecia* أي كثيب النّمل). تكون الثّآليل المتوضّعة على الأخمصين عادةً مؤلمةً بسبب الضّغط عليها أثناء المشي بسبب النّمو الدّاخلي العميق للآفات، الشّكل (١١). وإذا تجمّعت الثّآليل الأخمصيّة في لويحاتٍ كبيرةٍ سُمِّيَت بالثّآليل الموزاييكيّة، الشّكل (١٢). أمّا الثّآليل المزمنة الشّديدة المعنّدة على العلاج فتشاهد عادةً عند المرضى مثبّطي المناعة، وفي بعض الأحيان نجدها حتّى عند

مرضى ليس لديهم خلل بالوظيفة المناعيّة، الشّكل (١٣) [٥] . الثّآليل الاشتماليّة Inclusion warts هي عبارة عن كيسات تشاهد على الأخمص، تمّ عزل الأنماط الفيروسيّة $HPV_{4,60,63,65}$ منها[٤٤] .



الشّكل (١١) : الثّآليل الأخمصيّة داخليّة التّنبّت [٤٥].



الشّكل (١٢) : الثّآليل الموزاييكيّة [٤٠] .



الشّكل (١٣) : ثآليل أخمصيّة مزمنة شديدة عند مريض تشمّع كبد، النّمط المسبب HPV_{27} [٥] .

وجدت دراساتٌ أوروبيّةٌ أنّ النّمط الفيروسي HPV_1 والأنماط القريبة منه $HPV_{2,27,57}$ تسبب غالبيّة الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة وهي تحدث بشكلٍ أشيع عند المرضى المتراوحة أعمارهم بين ٦–١٠سنوات [٤٦،٤٧] .

الثّآليل المسطّحة : حطاطات قمّتها مسطّحة، قليلة الارتفاع، سطحها أملس نسبيّاً بلون زهري إلى بنّي أو بلون الجلد، لاعرضيّة، تتوضّع بشكلٍ شائعٍ على ظهر اليدين، السّاعدين والوجه، غالباً تأخذ توزّعاً خطّيّاً، الشّكل (١٤) والشّكل (١٥) . يسبّبها عادةً الأنماط ٣، ١٠ وبشكلٍ أقل الأنماط ٢٨ ، ٢٩ [٥] .



الشّكل (١٤): ثآليل مسطّحة على ظهر اليد [٥] .



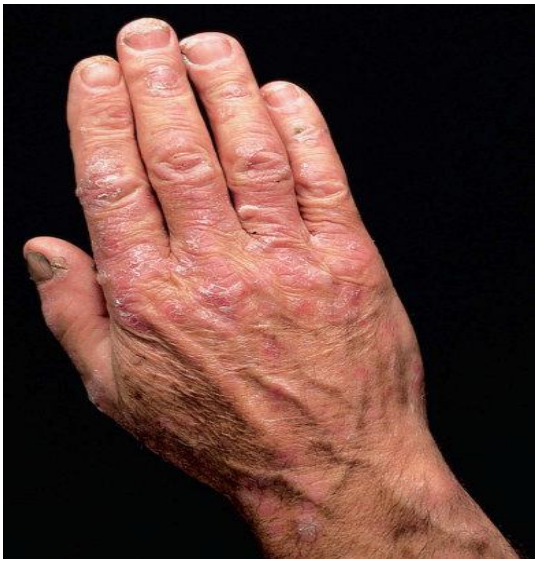
الشّكل (١٥): ثآليل مسطّحة على الوجه [٥] .

ثآليل اللّحامين : سمّيت بهذا الاسم لأنها تصيب العاملين بمهنٍ فيها تعاملٌ مباشرٌ مع اللّحوم (أو السّمك)، تتظاهر بشكل حطاطاتٍ ثؤلوليّةٍ واسعةٍ أو آفاتٍ قرنبيطيّة الشّكل cauliflower-like على الجوانب الظّهريّة والرّاحيّة للأصابع واليدين وفي محيط الأظافر. يسبّب هذا النّوع من الثّآليل الفيروسات HPV_7 (وليس الفيروسات الحليموميّة الحيوانيّة) [٥] .

ثدن البشرة الثّؤلولي الشّكل Epidermodysplasia verruciformis (EV) : وصِف هذا المرض الوراثي النّادر لأول مرّة عام ١٩٢٢ من قبل Lutz & Lewandowski . يتميّز بحساسيّة خاصّة تجاه الأخماج الجلديّة بأنماط HPV β ، والّتي لا تؤدّي لظهور آفاتٍ سريريّةٍ عند الأشخاص أسوياء المناعة [٤٨] . يتظاهر المرض عادةً في الطّفولة بآفاتٍ جلديّةٍ واسعة الانتشار عديدة الأشكال. تمّ وصف ٢٠ نمطٍ محددٍ من HPV عند المرضى (بشكلٍ أساسي الأنماط ٥، ٨) ، تمّ كشفها في سرطانات الجلد المرتبطة ب EV أيضاً. EV هو مرض وراثي جسدي متنحّي، ينجم عن طفراتٍ في الجينات TMC6 (EVER1) و TMC8 (EVER2)، المرمّزة لبروتيناتٍ غشائيّةٍ موجودةٍ على الشّبكة الهيوليّة الباطنة [٤٩] ، تشكّل هذه البروتينات معقّداً يتفاعل مع ناقل الزّنك ١ zinc transporter 1 (ZnT1) فيؤثّر بتوزّع الزّنك داخل الخليّة

ويؤدّي إلى تنظيم تثبيطي down-regulating لعوامل الانتساخ المرتبطة بالزّنك [٥٠] . ويعتقد أنّ تعطيل عمل هذا المعقّد ZnT1-TMC6/8 بواسطة البروتين E_5 لفيروسات HPV β يسهّل حدوث الخمج بهذا النّمط من الفيروسات الفقير ب E_5 ، والّتي تصبح ممرضةً فقط عند مرضى EV لامتلاكهم عيوباً في الجينات TMC6/8 [٥٠] .

سريريّاً، يتظاهر المرض بحطاطاتٍ منتشرةٍ تشبه الثّآليل المسطّحة، منفصلة أو متجمّعة، الشّكل (١٦) والشّكل(١٧)، أو على شكل بقعٍ وسفيّةٍ نقطيّةٍ زهريّةٍ أو ناقصة التّصبّغ، ولاحقاً تظهر موجودةٌ مميّزةٌ أخرى وهي لويحات تشبه النّخاليّة المبرقشة، الشّكل(١٨) [٥] .



الشّكل (١٦): ثدن البشرة الثّؤلولي، الآفات شبيهة الثّآليل المسطّحة [٥] .



الشّكل(١٧): ثدن البشرة الثّؤلولي، الآفات شبيهة الثّآليل المسطّحة [٤] .



الشّكل (١٨): ثدن البشرة الثّؤلولي، بقع ولويحات حماميّة معمّمة [٥] .

تحوي الثّآليل وغيرها من الآفات الجلديّة لدى مرضى EV أنماطاً متعدّدةً من فيروسات HPV . تبدأ التّقرانات السّفعيّة بالظّهور عادةً بعد عمر الثّلاثين وتتحوّل ببطءٍ إلى SCCs غازية عند مايقارب نصف المرضى. تملك هذه الأورام قدرةً منخفضةً على إحداث النّقائل، وتتطوّر بشكلٍ أساسي على المناطق المعرّضة للشّمس مثل الجبهة، الأذنين واليدين، ممّا يقترح دور الأشعة فوق البنفسجيّة كعاملٍ هامٍ مساهمٍ في إحداث هذه الخباثات. لذا يجب تثقيف المرضى حول ضرورة التّقليل قدر الإمكان من التّعرض للشّمس، ولابدّ من تحرّي وجود آفاتٍ مشابهةٍ لدى باقي أفراد العائلة [٥٠] .

قد يكون من الصّعب التّمييز بين آفات EV والثّآليل المسطّحة من النّاحية النّسيجيّة فقط، لذا قد نلجأ للكشف عن DNA الفيروس من الآفات للتّمييز الدّقيق بينهما. قد تسبّب أنماط HPV β أيضاً طفحاً شبيهاً بEV عند مثبطي المناعة كمرضى زرع الأعضاء ومرضى الإيدز ومرضى اللّمفوما، علاوةً على ذلك، تمّ عزل DNA HPVβ من الجلد السّليم لأفرادٍ أصحّاء/ ممّا يقترح وجود دورٍ تلعبه جمهرة السّكّان كخازنٍ لمثل هذه الأنماط من الفيروسات الحليموميّة. هذا وتبرز يوماً بعد يومٍ أدلّةٌ عديدةٌ وبائيّةٌ وبيولوجيّةٌ تدعم فرضيّة أنّ أنماط HPVβ تلعب دوراً مساهماً في إطلاق تطوير SCCs لدى المرضى مثبطي المناعة [٥١] .

الثّآليل كإحدى الموجودات السّريريّة لبعض المتلازمات :

١- متلازمة WHIM [٥٢] : اضطراب نقص مناعة نادر، جسدي متنحّي، يتظاهر ب:

- W : **W**arts ثآليل جلديّة وتناسليّة.
- H : **H**ypogamma globulinemia .
- I : **I**nfections إنتانات بكتيريّة ناكسة .
- M : **M**yelokathexis يؤدّي إلى نقص عدلات neutropenia .

٢- متلازمة WILDS [٥٣] : متلازمة وصفت حديثاً يعاني المصابون بها من انتشارٍ كثيفٍ للثّآليل بمافيها اللّقمومات المؤنّفة، وآفات تشبه سريريّاً (وليس نسيجيّاً) ثدن البشرة الثّؤلولي، تبدي هذه الآفات أنماطاً مختلفةً من HPVα . ويبدي المرض التّظاهرات التّاليّة:

- W : **W**arts ثآليل .
- I : cellular **I**mmunodeficiency نقص مناعةٍ خلويّةٍ .

- primary **L**ymphedema : L وذمة لمفيّة .
- multifocal anogenital **d**ysplasia : D عسر تنسّج عديد البؤر شرجي تناسلي.

بالإضافة إلى الكثير من متلازمات نقص المناعة المرتبطة بأخماج HPV الشّديدة [٥٤] .

ثانياً : الخمج المخاطي Mucosal Infection :

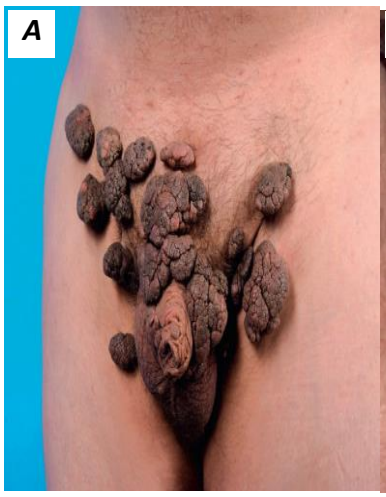
يميل مايفوق الأربعين نمطاً من الفيروسات الحليموميّة البشريّة إلى خمج المخاطيّة الشّرجيّة التّناسليّة ومخاطية السّبيل الهضمي التّنفسي العلوي. وتكون الأخماج تحت السّريريّة subclinical infections أكثر شيوعاً بكثير من الأخماج العرضيّة (الثّآليل المرئيّة)، قد يساعد تطبيق حمض الخل بتركيز ٥% في الكشف عن الآفات تحت السّريريّة حيث تكتسب لوناً أبيضاً [٥] .

سنورد فيما يلي تذكير مبسّط بأنواع الثّآليل المخاطيّة المختلفة :

اللّقمومات المؤنّفة Condylomata Acuminata أو الثّآليل الشّرجيّة التّناسليّة Anogenital Warts : تشاهد على الأعضاء التّناسليّة الخارجيّة، العجان، حول الشّرج والمناطق القريبة منها كالطّيّة الإربيّة وجبل العانة. قد تمتدّ الآفات لتصيب المهبل، الإحليل أو القناة الشّرجيّة (لكن نادراً ماتتجاوز الخط المسنّن). تتظاهر نموذجيّاً إمّا كحطاطةٍ معزولةٍ خارجيّة التّنبّت، ناعمة الملمس لاطئة، أو كثآليل مؤنّفة، وتكون بلون الجلد، بنيّة أوبيضاء(خاصّةً إذا تعطّنت عند توضّعها على مناطق رطبة) الشّكل(١٩). تفتقر اللّقمومات المؤنّفة للدّرع المكوّن من وسوفٍ متقرّنة والمشاهد في الثّآليل الجلديّة، تقيس من واحد إلى عدّة ميليمترات قطراً. تظهر اللّقمومات على شكل حليموماتٍ إمّا مسوّقة أو عريضة القاعدة تصل إلى عدّة سنتيمترات قطراً أو على شكل لويحاتٍ كبيرةٍ متموّجة الشّكل (٢٠) [٥] .







الشّكل(١٩): لقمومات مؤنّفة [٥].

الشّكل (٢٠) : لقمومات مؤنّفة (A) حليمومات مسوّقة. (B) لويحات مصطبغة متموجة [٥] .

اللّقمومات المنبسطة Condylomata Plana أو الثّآليل العنقية المسطّحة Flat Cervical Warts :

يسهل الكشف عنها باستخدام حمض الخل(aceto-whitening) أو بالتّكبير باستخدام ال colposcope. تنجم التّنشّؤات ضمن البشرة عالية الدّرجة عن الأنماط عالية الخطورة ، بشكلٍ أساسي HPV 16-18-31 ، بينما الآفات منخفضة الدّرجة فتحوي على حدٍّ سواء الأنماط منخفضة وكذلك عالية الخطورة من الفيروسات الحليموميّة [٥] .

الحطاطاني البوفيناني Bowenoid papulosis : يتظاهر كحطاطاتٍ بنيّةٍ محمرّةٍ متعددةٍ أو كلويحاتٍ متموّجةٍ على الأعضاء التّناسليّة الخارجيّة، العجان أو حول الشّرج الشّكل(٢١) والشّكل (٢٢). تصيب بشكلٍ أساسي صغار البالغين وقد يختلط سريريّاً بالثّآليل التّناسليّة، أمّا نسيجيّاً فهو فعليّاً آفةٌ شائكةٌ داخل البشرة عالية الدّرجة high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) أو SCC in situ [٥٥] .



الشّكل (٢١) : حطاطاني بوفيناني على الفرج . نسيجيّاً VIN [٥] .



الشّكل (٢٢) : حطاطاني بوفيناني على الشّرج . نسيجيّاً AIN [٥] .

أحمريّة كيرات Erythroplastic of Queyrat : هي كيانٌ مستقلٌ سريريّاً، يتظاهر بلويحةٍ حماميّةٍ مخمليّة الملمس، محدّدةٍ بشكلٍ جيدٍ، تتوضّع على الجلد الأجرد للقضيب، الفرج والمنطقة حول الشّرج، وكسابقتها نسيجيّاً هي [illegible] بغة، متآكلة، نازفة و/أو معنّدة على الع



الشّكل (٢٣) : أحمرية كيرات : لويحة مخملية جيّدة التّحدّد . نسيجيّاً PIN [٥] .

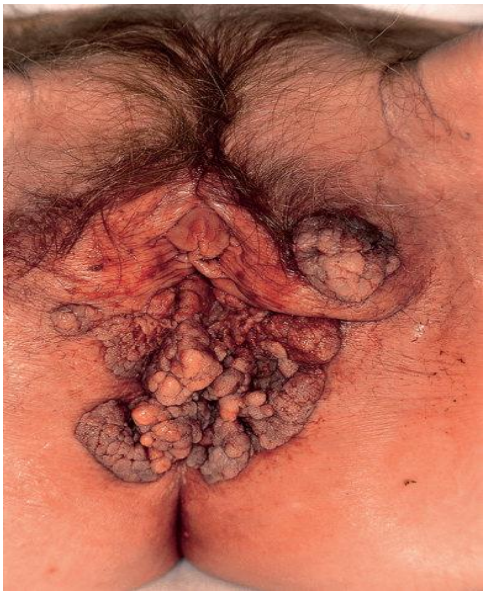
يحوي كل من الحطاطاني البوفيناني وأحمريّة كيرات أنماطاً عالية الخطورة من HPV ، بشكلٍ أساسي HPV_{16} ، وهذا يشكّل آفات سليفة لسرطانات الفرج والقضيب وحول الشّرج [٥] .

يشكّل كلّاً من ورم بوشكه لوفنشتاين Buschke–Löwenstein ، الورام الحليمومي المزهر الفموي Oral florid papillomatosis ، الورام الظّهاري النّقبي (في أخمص القدم) epithelioma cuniculatum of the sole مجموعةً من الكارسينومات الثّؤلوليّة جزئيّة الخباثة semimalignant والّتي تغزو الجلد موضعيّاً مشوّهةً إيّاه لكن نادراً ماتعطي نقائل بعيدة [٥٦] .

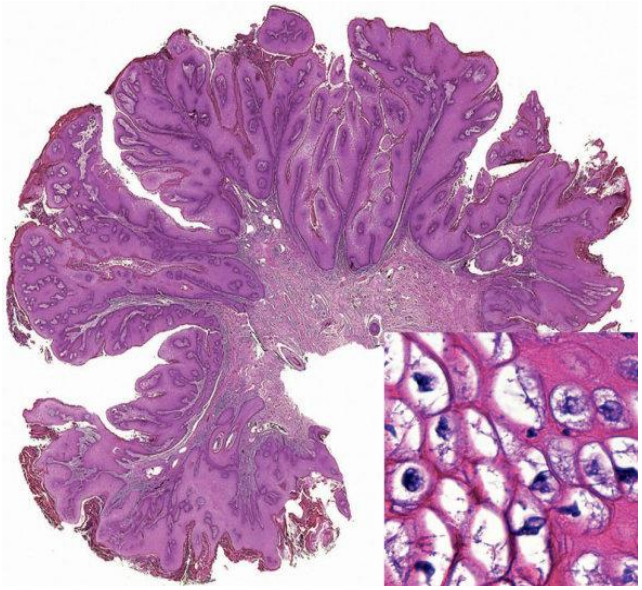
اللّقموم المؤنّف العملاق giant condylomata acuminate أو ورم Buschke–Löwenstein :

ورم نادر يصيب المنطقة الشّرجيّة المستقيميّة بالإضافة للأعضاء التّناسليّة الخارجيّة، يرتبط بالأنماط منخفضة الخطورة HPV_{11-6} والّتي تسبّب عادةً اللّقمومات المؤنّفة. في حالاتٍ نادرةٍ، تتطوّر لقموماتٌ تناسليّةٌ موجودةٌ سابقاً إلى كتلٍ ورميّةٍ كبيرةٍ خارجيّة التّنبّت تشبه زهرة القرنبيط cauliflower-like ترتشح عميقاً ضمن الأنسجة تحت الجلد وتشكّل خرّاجاتٍ ونواسير، الشّكل (٢٤). نسيجيّاً فإنّ هذا الورم يبدو حميداً بشكلٍ لافت ويشابه المظهر النّسيجي للّقمومات المؤنّفة، الشّكل (٢٥)، وعلى الرّغم من ذلك فإنّ التّحوّل

البؤري لخباثةٍ صريحةٍ قد يحدث سواء عفويّاً أو تالياً للتّشعيع بالأشعّة السّينيّة. من الضّروري إجراء تصوير عالي الدّقّة HR-CT وخزعاتٍ جلديّةٍ كبيرة لتحديد امتداد الارتشاح وبؤر ال SCC . الجراحة الاستصاليّة الجذريّة شافيةٌ لكنّ النّكس شائعاً وبالتّالي لهذا الورم معدّل مراضةٍ عالٍ [٥] .



الشّكل (٢٤): Buschke–Löwenstein [٥]



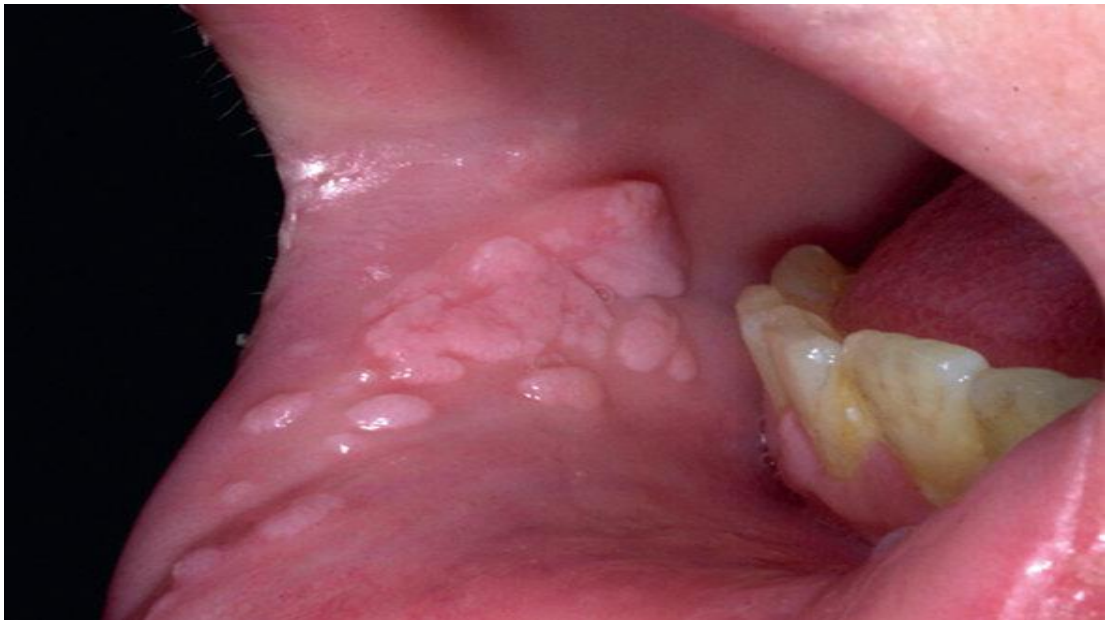
الشّكل (٢٥) : Buschke–Löwenstein نسيجيّاً [٥] .

الثّآليل الفمويّة Oral warts : حطاطات أو لويحات قليلة الارتفاع، صغيرة، ناعمة الملمس، زهريّة إلى بيضاء اللّون تظهر على المخاطيّة الشّفويّة، الشّدقيّة، اللّسان أو الحنك الصّلب، الشّكل(٢٦). ترتبط بالأنماط HPV_{6-11} وقد تكون ناجمة عن الاتصال الجنسي التّناسلي الفموي أو الإصبعي. في المرضى إيجابيي HIV تكون الثّآليل الفمويّة أكثر وروداً وقد تحوي على أنماط غير اعتياديّة لل HPV مثل الأنماط ٧،٧١،٧٢،٧٣ [٥] .

أمّا داء هيك Heck disease أو فرط التّنسّج البشروي البؤري focal epithelial hyperplasia فهو عبارة عن حطاطات متعدّدة محدّدة تشبه الثّآليل المسطّحة أو اللّقمومات تظهر على المخاطيّة الشّفويّة، الشّدقيّة أو اللّثوية. هذا الدّاء نادرٌ عند القوقازيين بينما يعدّ شائعاً نسبياً عند الأطفال ذوي الأصول المنحدرة من جنوب أمريكا وجنوب أفريقيا، يرتبط بشكلٍ خاص بالأنماط HPV_{13-32} [٥] .

تعدّ فيروسات HPV خاصّة النّمط ١٦ عامل مسبّب لحوالي ربع سرطانات الرّأس والعنق وغالبيّة السّرطانات الفمويّة البلعوميّة الّتي تتطوّر على قاعدة اللّسان ومسكن اللّوزتين. السّرطان الفموي البلعومي إيجابي HPV يتطوّر بغضّ النّظر عن وجود تعرّضٍ للتّبغ [٥٧] .وبالرّغم من أنّها ضعيفة التّمايز نسيجيّاً إلّا

أنّ هذه السّرطانات إيجابيّة ال HPV تبدو أفضل إنذاراً من السّرطانات الفمويّة البلعوميّة سلبية ال HPV والّتي يشكّل التّبغ والكحول عاملي الخطر الرّئيسيّين في إحداثها [٥٨] .



الشّكل (٢٦) : الثّآليل الفمويّة [٥] .

الورام الحليمومي المزهر الفموي Oral florid papillomatosis : آفات ثؤلوليّة متعدّدة ترتبط بأنماط HPV_{6-11} ، تتوضّع في الجوف الفموي أو الجيوب الأنفيّة. يُحرّض ظهور هذه الآفات عدّة عوامل كالتّدخين، الأشعّة السّينيّة والالتهاب المزمن. يحتاج المريض لفحوصٍ دوريّةٍ وخزعاتٍ متكررّةٍ للكشف الباكر عن التّطور إلى سرطاناتٍ ثؤلوليّةٍ، الشّكل(٢٧) [٥] .



الشّكل (٢٧) : الورام الحليمومي المزهر الفموي [٥٩] .

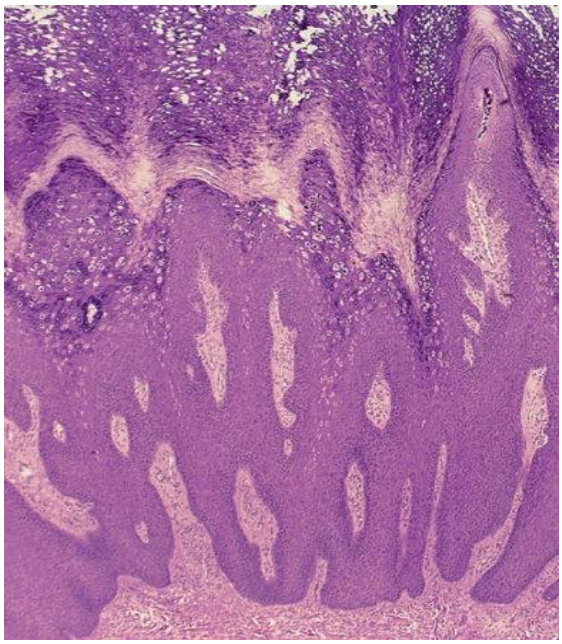
الورام الحليمومي التّنفسي النّاكس Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) : حليمومات حنجريّة خارجيّة التّنبّت، حميدة، يسبّبها HPV_{6-11} [٣١] . يتظاهر عند المرضى بثلاثي كلاسيكي: بحّة في الصّوت، صرير وضائقة تنفسيّة. وقد سُجِّل التّحوّل الخبيث لهذه الحليمومات إلى SCCs عند مرضى مع آفاتٍ قديمة، وهنا تلعب عوامل خارجيّة كالتّشعيع، التّدخين، السّموم الكيماويّة أو المعالجات الكيماويّة دوراً كعوامل مساهمة في إحداث التّسرطن [٥] .

التشريح المرضي PATHOLOGY :

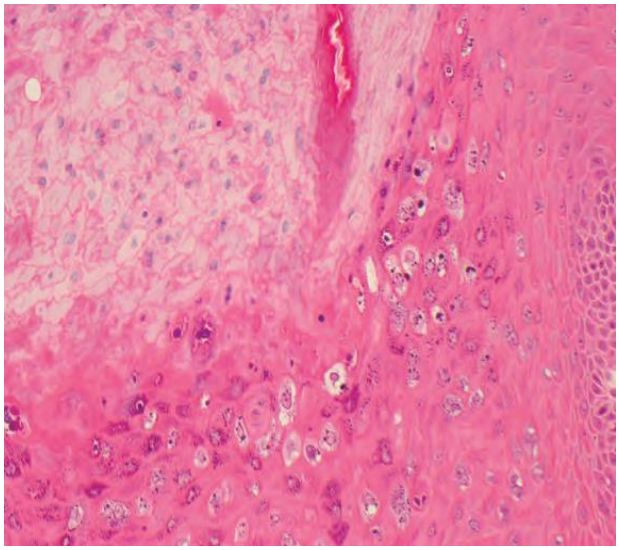
تتنوّع التّبدّلات النّسيجيّة النّاجمة عن أخماج HPV بشكلٍ يعكس التّنوّع الواسع في تظاهراتها السّريريّة والمناطق التّشريحيّة المصابة. بالمجمل تبدي الثّآليل شواكاً وفرط تقرّنٍ، إلّا أنّ السّمة الأساسية الأبرز نسيجيّاً والمشتركة بين مجمل أخماج HPV هي التّفجّي الهيولي الّذي يعزل النّواة عن الغشاء الخلوي، ومن هنا جاءت تسميتها بالخلايا الفجويّة hallow cells أو الملعقيّة koilocytotic cells . ويعدّ وجود الخلايا الملعقيّة مفيداً للتّمييز بين الثآليل وأنماط الحليمومات الأخرى اللاخمجيّة [٦٠] .

الثّآليل الشّائعة :

يشاهد تحلّمٌ صريحٌ يمنح الثّؤلول مظهراً يدعى "أبراج الكنيسة church spire" ، ويشمل هذا التحلّم فرط تصنّعٍ في كامل طبقات البشرة، بخاصّة الطّبقتين الشّائكة والحبيبيّة، مع فرط تقرّنٍ سوي يتخلّله أشرطةٌ عموديّةٌ من خطل التّقرّن تعلو قمم النّتوءات الحليميّة (تناوب عمودي بين التّقرّن السّوي وخطل التّقرّن) الشّكل (٢٨) والشّكل (٢٩) [60–61] .



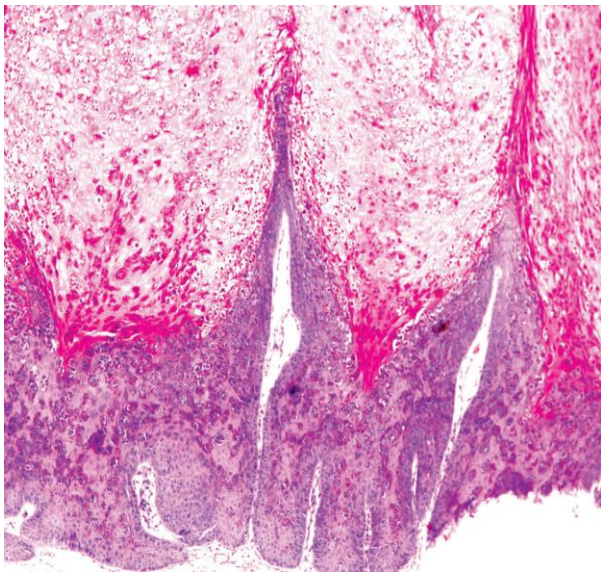
الشّكل (٢٨) : الثّآليل الشّائعة. المظاهر النّسيجيّة: تحلّم مميّز يشبه أبراج الكنيسة، فرط وخطل تقرّن، شواك، فرط تحبّب والخلايا الملعقيّة [٥] .



الشّكل (٢٩) : الثّآليل الشّائعة. المظاهر النّسيجيّة: بتكبير *٢٠٠ . فرط التحبّب والخلايا الملعقية [٤] .

الثّآليل الرّاحيّة والأخمصيّة :

تكون التّبدّلات الخلويّة أكثر وضوحاً في الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة، وتشمل الطّبقة القاعديّة والجزء السّفلي من الطّبقة الشّائكة [٦١] . بالمقابل تتميّز هذه الثّآليل بالنّمو باتّجاه الدّاخل Endophytic – بخلاف نمط النّمو نحو الخارج Exophytic في الثّآليل الشّائعة والتّناسليّة– وبالتّالي يكون التّحلّم أقلّ بوضوحٍ فيها، وكذلك خطل التقرّن، فيما تكون الطّبقة المتقرّنة شديدة السّماكة ، الشّكل(٣٠) [٦٠] .

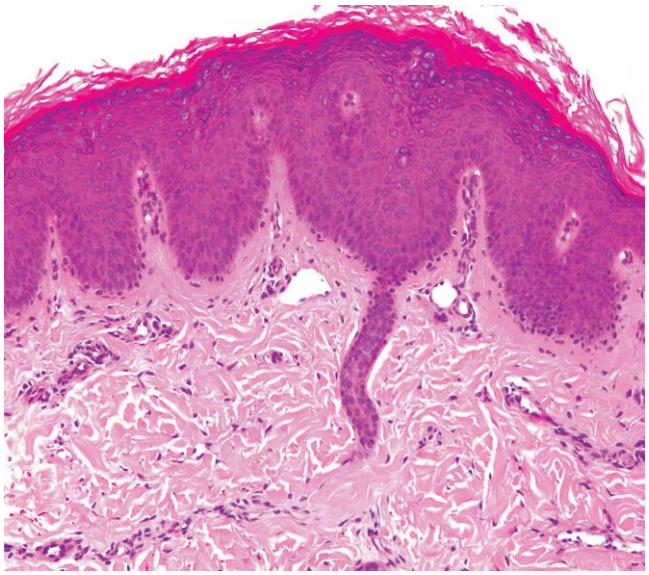


الشّكل (٣٠): الثّآليل الأخمصيّة. المظاهر النّسيجيّة: مشابهة للثّآليل الشّائعة باختلاف بأنها ذات نمو داخلي endophytic بالإضافة إلى الطّبقة المتقرّنة المتسمّكة بشدّة[٦٢] .

الثّآليل المسطّحة :

تتميّز بالمظاهر التّالية: تناوبٌ بين التّقرّن السّوي والخطِل، شواكٌ، تحلّمٌ بالحد الأدنى، تسمّك منتظمٌ في الطّبقة الحبيبيّة وتفجٍّ في خلايا الطّبقة الحبيبيّة والجزء العلوي من الطّبقة الشّائكة، الشّكل (٣١) [٦٠] .

يعدّ ظهور علاماتٍ التهابيّةٍ حول الثّآليل المسطّحة من المقدّمات الّتي تشير إلى بداية تراجعها العفوي، يتمثّل ذلك نسيجيّاً بخطل تقرّنٍ منتشرٍ، سفاجٍ spongiosis وانسلالٍ للخلايا وحيدة النّوى واللّمفاويّات إلى الطّبقات السّفليّة للبشرة. تشير الدّراسات المعتمدة على التّلوينات المناعيّة إلى أنّ التّراجع متواسطٌ بجزءٍ كبيرٍ منه بالمناعة الخلويّة الآجلة الموجّهة ضدّ الخلايا الكيراتينيّة الّتي تعبّر عن المستضدّات الثّؤلوليّة [٣٦].

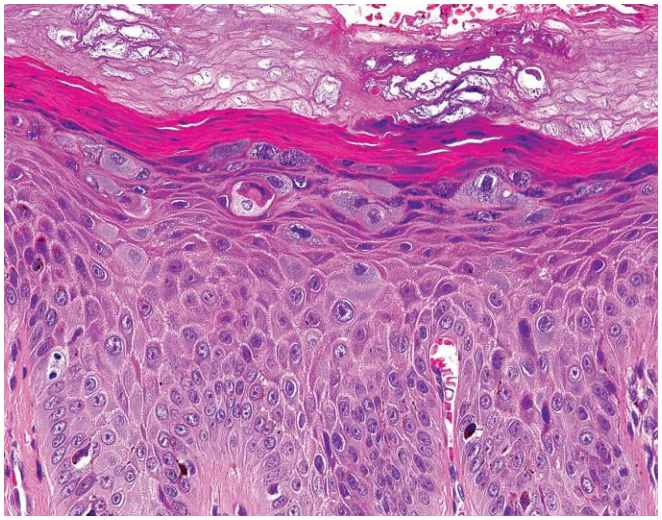


الشّكل (٣١) :الثّآليل المسطّحة. المظاهر النّسيجيّة: الشّواك والتّحلّم أصغريان، تسمّك الطّبقة الحبيبيّة وتفجٍّ في خلايا الطّبقة الحبيبيّة والجزء العلوي من الطّبقة الشّائكة [٦٢] .

ثدن البشرة الثّؤلولي :

يبدي أيضاً خطلَ تقرّنٍ، تقرّناً سويّاً وشواكاً، وهو مايشبه الثّآليل المسطّحة، غير أنّه يتميّز بوجود خلايا كبيرةٍ في الطّبقة الشّائكة المتسمّكة تُحاط أنويتها بهالاتٍ صافيةٍ، وتكون هيولاها شاحبةً زرقاء رماديّةً مرصّعةً بحبيبات الكيراتوهيالين متعدّدة الأحجام والأشكال، الشّكل (٣٢) [٦٠] .

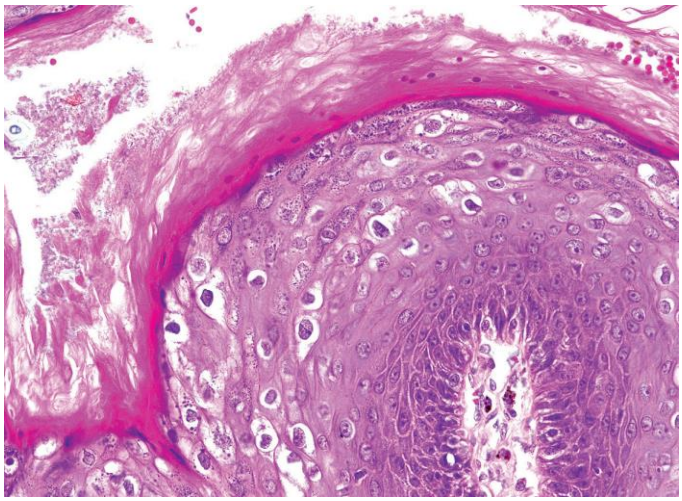
إنّ المظاهر النّسيجيّة لوحدها قد لاتكون كافيةً للتّمييز بين الثّآليل المسطّحة وثدن البشرة الثّؤلولي [٥] .



الشّكل (٣٢) : ثدن البشرة الثّؤلولي. المظاهر النّسيجيّة: خلايا كبيرة أعلى الطّبقة الشّائكة ذات هيولى زرقاء رماديّة مرصّعة بحبيبات الكيراتوهيالين [٦٢] .

الثّآليل الشّرجيّة التّناسليّة :

تتضمّن أهمّ المظاهر النّسيجيّة المشاهدة في اللّقمومات فرط تصنّع بشروي، خطل تقرّن، خلايا ملعقيّة بالإضافة إلى التّحلّم. التّحلّم هنا يكون مدوّراً بشكلٍ ألطف من التّحلّم المؤنّف المشاهد في الثّآليل الشّائعة. يملك الجزء العلوي من ظهارة السّطوح المخاطيّة بشكلٍ طبيعي درجةً معيّنةً من التّفجّي الهيولي، لذا فإنّ ظاهرة التّفجّي تكون نوعيّةً للّقمومات المؤنّفة فقط في حال شملت أيضاً الأجزاء الأعمق من الطّبقة الشّائكة، الشّكل (٣٣) [٦٠] . كما قد نجد مظاهر انقساميّة واضحة، وفي بعض الأحيان و مع وجود معالجة سابقة بالبودوفيللوتوكسين (الّذي يتداخل على تشكّل النّبيبات الدّقيقة في الخلايا الانقساميّة) ينجم مظهر انقساماتٍ شاذّةٍ قد يقود إلى التّشخيص الخاطئ لل SCC [٥] .



الشّكل (٣٣) :الثّآليل التناسليّة. المظاهر النّسيجيّة المميّزة : تحلّم مدوّر، تفجّي يصل لأجزاء الطبقة الشّائكة العميقة [٦٢] .

التّشخيص التّفريقي DIFFERENTIAL DIAGNOSIS:

عادةً مايكون تشخيص الثّآليل بنوعيها الجلديّة والمخاطيّة سهلاً طالما كانت تمتلك الصّفات السّريريّة النّموذجيّة. لكن في بعض الأحيان قد نحتاج لإجراء خزعةٍ جلديّةٍ لتأكيد التّشخيص أو الكشف عن آفاتٍ عسيرة التّصنّع dysplastic ضمن الآفات. تفيد الدّراسة الكيميائيّة المناعيّة النّسيجيّة في الكشف عن الأضدّاد الموجّهة ضّد بروتينات القفيصة الفيروسيّة وبالتّالي الكشف عن الفيريونات الخامجة في الثّآليل الأخمصيّة الرّاحيّة حيث تكون هذه الاختبارات عالية الحساسيّة فيها على العكس من الثّآليل التّناسليّة أو عسيرة التّصنّع حيث تكون حساسيّتها محدودة. يتوافر حالياً كواشف كيميائيّة حيويّة متعدّدة منها Hybrid Capture®, Amplicor® قادرة على التّمييز بين أنماط HPV المخاطيّة عالية ومنخفضة الخطورة في العيّنات المأخوذة من المناطق المصابة وذات حساسيّة ونوعيّة عاليتين، كما يمكن الاستفادة من تقنيّة PCR في تشخيص طيفٍ واسعٍ من أنماط HPV الجلديّة والتّناسليّة [63-64] . ورغم أنّه يمكن الكشف عن الأضّداد الموجّهة ضد HPV إلّا أنّ انخفاض تراكيزها المصليّة وتفاوت الفاصل الزّمني بين الخمج والانقلاب المصلي يحدّ كثيراً من فائدتها بالتّشخيص ويجعل استخدامها محدوداً في نطاق الأبحاث والدّراسات الوبائيّة [٥] .

وفيما يلي نورد أهمّ التّشاخيص التّفريقيّة للثآليل المسطّحة (موضوع دراستنا) : تقران النّهايات ثؤلولي الشّكل، ثدن البشرة الثّؤلولي، حطاطات غوترن المشاهدة في التهاب الجلد والعضل (تتميّز بالميل للتّوضّع على البراجم)، الحزاز الدّقيق، الحزاز المسطّح (يتشابه مع الثّآليل المسطّحة بالميل للتّوضّع الخطّي، ويتميز عنها بوجود شبكة ويكهام) [٥] .

سير المرض والإنذار Disease course and prognosis :

قد يحدث الشّفاء العفوي للثّآليل في أيّ وقتٍ بدءاً من أشهرٍ قليلةٍ وحتى عدّة سنواتٍ من بداية ظهور الآفات، ومن المستحيل توقّعُ إنذارٍ موثوقٍ لكلّ مريض. التّراجع العفوي عادةً أسرع عند الأطفال بينما قد تبقى الثّآليل لسنواتٍ عدّة عند البالغين [٤] . فعند الأطفال في سنّ المدرسة الابتدائيّة يحدث شفاء الثّآليل عند مايقارب نصف المرضى خلال سنة [٦٥] ، وعند ٦٥% خلال سنتين [3] ، و٩٥% خلال ٤ سنوات [٦٦] .

تتراجع الثّآليل الشّائعة بشكلٍ غير عرضي تدريجيّاً خلال عدّة أسابيع، عادةً دون تغيّر لوني تالي (اسوداد blackening) [٦٧] . أمّا تراجع الثّآليل المسطّحة فيُسبَقُ عادةً بحدوث التهابٍ في الآفات [68-69] مسبّباً حكّة، احمرار وتورم، حتّى أنّ مثل هذه المظاهر تجعل من الثّآليل الصّغيرة غير الملاحظة سابقاً واضحةً عندئذٍ. تظهر أحياناً هالاتٌ ناقصة التّصبّغ حول الآفات. يكتمل التّراجع العفوي للثّآليل المسطّحة خلال شهرٍ تقريباً، ويبدو أنّه نوعيٌّ لنمط الHPV ، ويشمل كامل الثّآليل المسطّحة بمواقع الجسم المختلفة، بينما لا يشمل أنماط الثّآليل الأخرى إن وجدت بشكلٍ متزامنٍ عند نفس المريض [٤] .

التّحوّل الخبيث في الثّآليل نادرٌ للغاية، لكن سُجِّلَت بعض الحالات عند المثبّطين مناعيّاً [٧٠] .

التّحوّل الخبيث في الثّآليل حول الظّفر نادرٌ أيضاً، لكن سُجِّلَت حالات عند المثبّطين مناعيّاً وتتظاهر بلويحةٍ مفرطة التّقرّن بوفينانيّة، أو عند أشخاصٍ لديهم ثآليل تناسليّةٍ [٧١-٧٣] وهنا يكون النّمط المسبّب هو HPV $_{16}$ أو غيره من الأنماط عالية الخطورة [٧٤] .

التّدبير Management :

اعتبارات عامّة General Considerations [٥-٧٥-٧٦] :

ليست كلّ الثّآليل بحاجةٍ للمعالجة، فبعض الثّآليل تسبّب القليل من الإزعاج ثمّ تشفى عفويّاً لوحدها، خاصّةً عند الأطفال. وهنا نجد أنّ المرضى بحاجة للحثّ على المثابرة في استخدام العلاجات البسيطة اليوميّة طويلة الأمد، وترك العلاجات المكلفة الأكثر عدوانيّةً كالجراحة أو المعالجة القريّة للحالات المعنّدة لما لها من مخاطرٍ وسلبيّاتٍ محتملة، وذلك بالنّظر أيضاً للطّبيعة الحميدة للثّآليل ولكونها آفاتٍ محدّدةً لذاتها كما ذكرنا قبل قليل، ولايوجد دليلٌ على أنّ العلاجات الهجوميّة أكثر فعاليّةً في تدبير الثّآليل على المدى البعيد، كما يُقتَرَح هنا ترك فواصلٍ زمنيّةٍ كافيةٍ بين الجلسات. الإزالة اللّطيفة لطبقات البشرة المتقرّنة عبر البرد المنتظم للآفات بمبردٍ خشنٍ يجعلها أقلّ ألماً وانزعاجاً.

يوجد بعض التّعليمات البسيطة يمكن للمريض اتّباعها للحدّ من انتشار الخمج. فبالنّسبة للثّآليل الأخمصيّة فيجب أن تُغطَّى بواسطة لاصقٍ مناسبٍ، ويُفضَّل ارتداء الصّنادل في المسابح أو الحمّامات المشتركة لمنع انتشار العدوى. أمّا بالنّسبة للثّآليل حول الظّفر والثّآليل حول الفم والّتي تُعزى عادةً إلى عادة قضم الأظافر والجلد حول الظّفر، فمن البديهي ضرورة إيقاف هذه العادة لجعل العلاج ذا جدوى، ويمكن استخدام رباطٍ لاصقٍ بعد تطبيق الدّواء لمنع قضم الأظافر من قبل المريض. وبشكلٍ عام يُنصَح باتّباع إجراءات النّظافة المنزليّة الاعتياديّة كتنظيف الحمّامات بعد الاستخدام وعدم الاشتراك بالمناديل كوسيلة حمايةٍ إضافيّةٍ.

حتّى يومنا هذا لايوجد معالجةٌ نوعيّةٌ مضادّةٌ للفيروسات الحليموميّة البشريّة، ومعظم العلاجات المطروحة للثّآليل تعمل على تخريب البشرة المخموجة، أو تُعدِّل نمو البشرة أو تحرّض الاستجابة المناعيّة للمريض سواء باستخدام أدويةٍ موضعيّةٍ أو جهازيّةٍ. المشاركة بين أكثر من خيارٍ علاجي مستخدمةٌ أحياناً.

أيّاً كانت طريقة العلاج فإنّه يوجد نسبةٌ لايمكن إهمالها من فشل العلاج أو النّكس. الدّليل السّريري الأفضل لتحديد الشّفاء هو استعادة بنية البشرة الطّبيعيّة مكان الآفة، بما في ذلك عودة تواصل خطوط الجلد بصورةٍ طبيعيّةٍ.

من الجدير بالذّكر أنّه بالنّظر إلى الدّراسات الّتي تقارن فعاليّة العلاجات المختلفة مع الدّواء الغفل placebo لوحظ بشكلٍ عام استجابة بنسبة ٢٠-٣٠% لدى المرضى المعالجين بالدّواء الغفل وهي نسبةٌ ليست بقليلة.

سنقسم خطوط العلاج إلى :

<u>علاجات الخط الأوّل</u> (العلاجات الموضعيّة المطبّقة من قبل المريض في المنزل) :

١- حمض الصّفصاف Salicylic Acid :

يفيد تأثيره الحالّ للقرنين في تقليل سماكة الثّؤلول، كما يمكن أن يحرّض استجابةً التهابيّةً تجاه الفيروس. يدخل حمض الصّفصاف ضمن مزيجٍ مكوّنٍ من: حمض الصّفصاف بتركيز ١٢-٢٦% مع حمض اللّبن Lactic Acid ضمن سواغٍ سريع الجفاف مثل الكولوديون Collodion أو acrylate base بنسب (١:١:٤) S.A. / L.A. / Collodion . ويُصنَّف هذا المزيج كخيارٍ علاجيٍّ أوّلٍ للثّآليل الشّائعة والأخمصيّة [٤] .

أظهرت إحدى الدّراسات الّتي قارنت فعاليّة الاستخدام اليومي لطلاء حمض الصّفصاف لمدّة ٣ أشهرٍ بطرق العلاج الأخرى المستخدمة في علاج الثّآليل بمافيها المعالجة القريّة، أظهرت معدّل شفاءٍ ٦٧% في ثآليل اليدين، ٨٤% في الثّآليل الأخمصيّة البسيطة و ٤٥% في الثّآليل الأخمصيّة الموزاييكيّة [٧٧] .

لاحقاً وبمراجعةٍ ل ١٦ دراسةٍ قارنت فعاليّة حمض الصّفصاف بالدّواء الغفل تأكدّنا أكثر من حقيقة كونه علاجاً فعّالاً للثّآليل، حيث حقّق نسبة شفاءٍ وسطيّةٍ ٤٩% بالمقارنة مع نسبة شفاء ٢٣% للمرضى المعالجين بالّدواء الغفل [٧٨] .

إزالة الكيراتين و رواسب الدّواء المتبقّيّة من التّطبيق السّابق بلطفٍ باستخدام حجرٍ حفّافٍ أو مبردٍ للقدمين يُعَدُّ مفيداً وخاصّةً في حالة الثّآليل الأخمصيّة مفرطة التّقرّن، إلّا أنّ عمليّة الكشط هذه إذا كانت جائرةً قد

تؤدّي إلى العدوى الذّاتيّة للجلد القريب من الآفة، لذا يجب أن تتمّ بشكلٍ حذرٍ ولطيف. على كلّ الأحوال، يُعتَقد أنّ عمليّة الكشط هذه تُحسِّن من الاستجابة المناعيّة [٧٩] .

من الجيّد أن يُطبَّق حمض الصّفصاف بأداةٍ دقيقةٍ كأعواد تخلية الأسنان الخشبيّة، لحماية الجلد السّليم وتخفيف الإنزعاج الموضعي لاحقاً. بعد تطبيق الدّواء تظهر بقايا بلونٍ أبيضٍ على الثّؤلول. تُعزَّزُ عمليّة اختراق الدّواء لطبقات الكيراتين الثّخينة كما في الأخمص عند استخدام ضمادٍ لاصقٍ كتيم، حيث يعمل الضّماد هنا على زيادة رطوبة الطّبقة المتقرّنة وبالتّالي زيادة نفوذيّة الدّواء. ومن هنا نجد أنّ الضّماد يحسِّن معدّلَ الاستجابة للعلاج بمستحضرات حمض الصّفصاف [٨٠] .

الضّماد اللّاصق الحاوي على حمض الصّفصاف بتركيز ٤٠% مفيدٌ في علاج الثّآليل الأخمصيّة. يطبَّق يوميّاً ويُقَصّ بشكلٍ يتلاءم مع شكل الثّؤلول. وبالمقارنة بين مرهم حمض الصّفصاف ٤٠% مع المعالجة القريّة وُجِدَ أنّ له فعاليّة توازيها [٨١]، أو أقلّ قليلاً [٨٢]، لكنّه أكثر فعاليّةً من الدّواء الغفل.

يجب استخدام مستحضرات حمض الصّفصاف بشكلٍ منتظمٍ لمدّةٍ لاتقلّ عن ٣ أشهر، وعادةً مانحتاج مدّةً أطول لإتمام الشّفاء [٤] .

إنّ استخدام حمض الصّفصاف على القدمين عند مرضى اعتلال الأعصاب أو اضطراب الدّوران الدّموي كمرضى السّكري يجب أن يكون حذراً لوجود خطر تطوّر تقرّحٍ تالٍ قد لايشفى. وتجدر الإشارة أيضاً أنّه لايجوز استخدام المستحضرات الحاوية على حمض الصّفصاف بتراكيزه العالية على ثآليل الوجه، أمّا الكريمات الحاوية على تراكيزٍ منخفضةٍ أقلّ تخريشاً فقد تكون مفيدةً وخاصّةً في حال الثّآليل المسطّحة [٤] .

٢- الغلوتار ألدهيد Glutaraldehyde :

له خواصٌّ قاتلةٌ للفيروسات، لذا يستخدم في علاج الثّآليل. مستحضراته تحوي على الغلوتار ألدهيد بتركيز ١٠% في سواغ إيثانول مائي [٧٧] أو على شكل هلام. الجلد المعالج به يصبح قاسياً ويتلوّن باللّون البنّي ممآ يجعله غير مقبولٍ على اليدين، لكنّ حقيقة أنّ الغلوتار ألدهيد يجفّ بسرعةٍ على الجلد دون ترك ترسّبات تجعل منه خياراً جيّداً في علاج ثآليل القدمين [٤] .

حقّق محلول غلوتار ألدهيد المائي بتركيز ٢٠% نسبة شفاءٍ ٧٢% لأنواع الثّآليل المختلفة في دراسةٍ أجريت على ٢٥ مريض [٨٣] .

يحدث أحياناً التهاب جلد تماسي أرجي لاستخدام الغلوتار ألدهيد، أمّا النّخر الجلدي فهو اختلاطٌ نادرٌ ويشاهد عادةً عند استخدام محاليله المائيّة عالية التركيز [٤] .

٣- الفورمالين Formalin :

يستخدم على شكل ضماداتٍ مشبعةٍ أو مغاطس من الفورمالين المائي بتركيز ٢-٣%، قد يكون فعّالاً في علاج الثّآليل الأخمصيّة [٨٤] مع معدّل شفاءٍ ٨٠% عند الأطفال، لكنّ تطبيقه يتطلّب الكثير من الوقت بالإضافة إلى صعوبة التّحكّم بتطبيقه على الثّآليل فقط ممّا يعرّض الجلد المحيط لالتهاب الجلد التّماسي التّخريشي. تتضمّن طريقة التّطبيق نقع المنطقة المصابة بالمحلول لمدّة ١٥-٢٠ د يوميّاً مع تطبيق شمع البارافين كحاجز حمايةٍ للجلد المحيط. وبالرّغم من سهولة استخدام الفورم ألدهيد على شكل جل ٠,٧٥% مقارنةً بالمغاطس إلّا أنّه لاتوجد دراسات محكّمة حول ذلك بعد. يعدّ الفورمالين قاتلاً فيروسيّاً ، ويجعل الجلد قاسياً وجافّاً ممّا يسهّل أيضاً تقشُّر الطّبقات المصابة والتّخلّص منها [٤] .

٤- الشّريط اللّاصق المحكم Occlusion (Duct tape) :

تبيّن بعض الدّراسات أن تطبيق شريطٍ لاصقٍ كتيمٍ بشكلٍ مستمر على الثّآليل الشّائعة لمدّة شهرين كحدٍّ أقصى حقّق نتائج أفضل بالمقارنة مع المعالجة القريّة عند الأطفال [٨٥] ، إلّا أنّه في التّجارب الّتي قارنته مع الدّواء الغفل placebo لم تثبت أبداً فعاليّته سواء عند الأطفال أو البالغين! [86-87].

يستخدم عادةً مشاركاً للعلاجات الموضعيّة ممّا يسهم في تعزيز فعاليّتها [٤] .

٥- ٥-فلوروبوراسيل الموضعي Topical 5-Fluorouracil:

يستخدم على شكل كريم بتركيز ٥% ويطبّق بحذرٍ تحت غطاءٍ كتيمٍ مرّةً يوميّاً لمدّة شهر مُبديّاً فعاليّةً أعلى مقارنةً مع الدّواء الغفل placebo [٨٨]، لكن في حال تّم تطبيقه حول الظّفر قد ينجم انحلال الصّفيحة الظّفريّة Onycholysis. يعدّ 5-FU بتركيز ٥% بشكليه: كمرهم لوحده [٨٩] أو ككريم تحت غطاءٍ كتيم [٩٠] فعّالان في علاج الثّآليل مع وجود آثارٍ جانبيّةٍ مرافقة كفرط التّصبّغ والحمامى والتّآكلات. درست العديد من الأبحاث المشاركةَ بين 5-FU ٥% وحمض الصّفصاف ١٠%، وصلت نسبة الشّفاء إلى ٦٣% من الثّآليل المعالجة، بالمقارنة مع نسبة شفاء ٢٣% لتطبيق حمض الصّفصاف لوحده [٩١] . وبالمقابل فإنّ مشاركته مع المعالجة القريّة أدّت إلى نتائجٍ مشابهةٍ للعلاج القري لوحده [٩٢] .

حقن 5-FU بتركيز ٤٠ملغ/مل ضمن الآفة مرّة أسبوعيّاً ل ٤ أسابيع حقّق أيضاً شفاء فيما يزيد عن ٦٠% من الثّآليل [٩٣] .

مشابه بيريميدين يُثبِّط استقلاب البيريميدين وبالتّالي يُثبِّط اصطناع ال DNA [٩٤] .

٦- الكاويات Caustics :

- **حمض الخل أحادي الكلور Monochloroacetic acid** [٩٥] فعّال لكن له آثارٌ جانبيّةٌ كالتّخريش والسّميّة الجهازيّة [٩٦] .
- **حمض الخل ثلاثي الكلور trichloroacetic acid** [٩٧] موضوع البحث سنفصّل به لاحقاً.
- **نترات الفضّة silver nitrate** أظهرت الدّراسات أنّه علاجٌ فعّالٌ للثّآليل مع آثارٍ جانبيّةٍ أصغريّة تقتصر على تغيّر لون الجلد إلى البنّي ويعود الجلد لطبيعته بعد أسبوعٍ من إيقاف العلاج [98-99] .
- **الكانثاريدين cantharidin** في دراسةٍ أجريت عام ٢٠٠٩ على مرضى الثّآليل المسطّحة الوجهيّة تمّ تطبيق محلول الكانثاريدين ٠,٧% لمدّة ٤-٦ ساعات بفواصل ٣ أسابيع بين التّطبيقين المتتاليين، تحقّق بعد ١٦ أسبوع شفاء جميع الآفات وبالتّالي فهو علاجٌ آمنٌ وفعّالٌ يمكن تطبيقه على الثّآليل المسطّحة الوجهيّة مع آثارٍ جانبيّةٍ خفيفة محتملة من قبل المرضى [١٠٠] .
- **الفينول Phenol** ٨٠% في علاج الثّآليل الشّائعة [١٠١] .
- **حمض الفورميك formic acid** في علاج الثّآليل الشّائعة [١٠٢] .

وغيرها من المواد الكيميائيّة عالية التّخريش يمكن استخدامها مع نتائج جيّدة لكن قد تسبّب آلاماً.
المقشّرات أيضاً قد تفيد وخاصّةً في علاج الثّآليل المسطّحة، **كحمض البيروفيك Pyruvic Acid** [١٠٣] و**حمض الغليكوليك Glycolic Acid** بتركيز ١٥% [١٠٤] .

٧- Retinoic Acid :

يستخدم في علاج الثّآليل المسطّحة، وللحصول على النّتائج الأفضل يستخدم بتراكيز أعلى من تلك المتّبعة في علاج العد وبالتّالي التّخريش هنا شائع [٤] . في دراسةٍ أجريت على الأطفال ممّن لديهم ثآليل مسطّحة ، عولج المرضى بكريم Tretinoin ٠,٠٥%، بلغت نسبة الشّفاء ٨٥% مقارنةً بنسبة شفاءٍ ٣٢% للشّاهد [١٠٥] . قد يكون هذا فعّالاً أيضاً عند مثبطي المناعة [١٠٦] .

٨- مضاهئات فيتامين د Vitamin D analogues :

Maxacalcitol لوحده [١٠٧] أو بالمشاركة مع حمض الصّفصاف [١٠٨] فعّالٌ في علاج الثّآليل الشّائعة.

<u>علاجات الخط الثّاني</u> (العلاجات المطبّقة من قبل الطّبيب المعالج أو المكلفة أو الّتي تستغرق وقتاً أطول) :

١- المعالجة القريّة Cryotherapy :

بأنواعها الثّلاث: liquid nitrogin, Dimethyl ether spray, carbon dioxide snow النّتروجين السّائل. ينتج عن النّتروجين السّائل التّجميد الأقوى ويستخدم بشكلٍ شائعٍ في الممارسة الطّبيّة، يطبّق عبر ماسحة قطنٍ أو بالإرذاذ، كلا الطّريقتين تبديان نفس الفعاليّة [١٠٩] .

قُبيل التّطبيق يجب كشط أي طبقة كيراتينيّة سميكة خاصّةً في الثّآليل الأخمصيّة [١١٠] ، ويُجفَّف سطح الآفة قبل البدء بالتّجميد. نموذجيّاً يستمرّ التّطبيق حتّى تتشكّل حلقة تجمّدٍ بلونٍ أبيض حوالي ١ملم في الجلد السّليم المحيط بالثّؤلول، يستغرق التّجميد عادةً حوالي ٥-٣٠ ثانية تبعاً لحجم وموقع الآفة. يُجرى البخ بشكلٍ مستمر أو نبضي بزمن نبضةٍ يتراوح بين ٥-٢٠ ثانية بناءً على حجم وثخانة الثّؤلول. أمّا التّجميد الأطول(أي فوق ٢٥ ثا من التّجميد المستمر) فيحمل خطراً أكبر للتّندّب وأذيّةً محتملةً للنّسج العميقة ولا يحسّن معدّل زوال الآفات [١١١] . وبنفس الوقت فإنّ التّجميد الخفيف الّذي يستمر لظهور الهالة البيضاء ١مل حول الآفة ثمّ إيقاف التّبريد فهو يبدو أقلّ فعاليّةً في إحداث الشّفاء [١١٢] . دورة التّبريد الثّانية بعد الذّوبان تحسّن معدلات الشّفاء في الثّآليل الأخمصيّة، بالرّغم من أنّ هذه الفائدة غير ملحوظةٍ بالنّسبة لثآليل اليدين [١١٣] .بالإضافة إلى إحداث الأذية الخلويّة، وُجِد أنّ المعالجة القريّة تؤدّي إلى الشّفاء بآليّة تحريض جوابٍ مناعي لدى المضيف أيضاً [١١٤] .

معدّل الاستجابة للعلاج القريّ يُقارب أو أفضل قليلاً من الاستجابة للعلاج بحمض الصّفصاف [81-82] .

المعالجة القريّة لثآليل اليدين مرّةً كلّ ٣ أسابيع ل ٣ أشهرٍ تبدي معدّل شفاءٍ بين ٣٠-٧٠% [77-115] . الفواصل الأقصر بين جلسات التّجميد تحسّن من الاستجابة وإن كانت أكثر إيلاماً للمريض، بينما الفواصل الأطول فهي أقلّ فعاليّةً [٤] .

في الحالات المعنّدة، أو عندما تكون الثّآليل عميقةً ومؤلمةً كماهو حال الثّآليل المتوضّعة على البوارز العظميّة للقدمين، نلجأ إلى التّجميد المطوّل ٣٠ ثا أو أكثر لعدّة دوراتٍ (تجميد- ذوبان- تجميد) لتحقيق تخريبٍ أكبر، وإن كانت هذه الطّريقة تؤدّي إلى ألمٍ وتشكّل فقاعاتٍ، وهنا قد نحتاج إلى تخدير المريض سواء الموضعي أو العام لتخفيف ألم المريض أثناء التّطبيق [١١٦] .

استخدام ماسحاتٍ قطنيّةٍ لتطبيق النّتروجين السّائل لدى أكثر من مريض يحمل خطر حدوث عدوى متصالبة cross-infection [٤] .

فيما يلي سنورد أهمّ الآثار الجانبيّة للمعالجة القريّة :

- **الألم** : العرض الجانبي الأشيع. تتراوح شدّته بشكلٍ كبيرٍ ومفاجئٍ بين المرضى، وفي بعض الحالات وخاصّةً عندما يكون التّجميد مطوّلاً يكون الألم شديداً ويستمرّ لعدّة ساعاتٍ أو حتّى لعدّة أيّام. وهنا قد يفيد الأسبرين أو السّتيروئيد الموضعي القوي في تخفيف الألم [٤] .
- **التّورّم** : يبدأ تورّم الآفة والجلد حولها خلال دقائقٍ من بدء التّطبيق، ويكون التّورّم كبيراً إذا كانت المنطقة المعالجة ذات نسجٍ رخوةٍ كما يحدث في الآفات حول الحجاج [٤] .
- **التّنفّط** : تتطوّر فقاعات أحياناً نزفيّة خلال يومٍ أو يومين من التّجميد. تتراجع خلال ٢-٣ أسابيع . بعض المرضى مثل مرضى Cryoglobulinemia ، فقر دم فانكوني، داء رينو، والمرضى ذوي التّروية المحيطيّة الضّعيفة، تتشكّل فقاعاتٌ شديدةٌ لديهم [٤] .
- **التّندّب** : قليل الحدوث في حال استمرّ التّجميد لأقل من ٣٠ ثا [٤] .
- **أذية النّسج العميقة** : قليلة الورود. كأذية الأوتار [١١٧] أو مطرق الظّفر، وهنا يجب الانتباه ألّا يكون التّجميد جائراً فوق الأعصاب كما في جانبي الأصابع [٤] .
- **زوال التّصبّغ** : خاصّةً عند ذوي البشرة الدّاكنة ويشكّل مشكلةً جماليّةً هامّة [٤] .

٢- اللّيزر Laser :

يستخدم اللّيزر الصّباغي النّبضي PDL في علاج الثّآليل بمعدّل شفاءٍ يتراوح بين ٣٢-٧٥% [118-120] ، يبدو أنّه ذو فعاليّةٍ قريبةٍ من العلاجات التّقليديّة كالمعالجة القريّة [١٢١] .

كما يمكن استخدام أنواعاً أخرى من اللّيزرات في علاج الثّآليل مثل (Nd : YAG)،(Er : YAG)[122-123]

أمّا ليزر CO2 المستخدم بشكلٍ واسعٍ لعلاج مختلف أنواع الثّآليل الجلديّة والمخاطيّة فهو يحمل الخطر الأكبر لإحداث التّندّب التّالي [١٢٤] ، يمكن الاستعانة به للتّخلّص من الثّآليل صعبة العلاج كالثّآليل حول وتحت الظّفر والمعنّدة على العلاجات الأخرى. يحقّق ليزر CO2 نسبة شفاءٍ بين ٥٥-٧٠% في الثّآليل الجلديّة بعد سنةٍ من العلاج [125-126] . ويعتبر جيّد التّحمّل من المريض لكن قد يسبّب ألماً تالياً، ندبةً ضخاميّةً وتعطّل وظيفة المنطقة المعالجة بشكلٍ مؤقّت [127,124] . تمّ عزل الفيروس في الأبخرة المتصاعدة أثناء العلاج به [١٢٨] لذا يُنصَح باستخدام قناعٍ واقٍ ونظام تنقيةٍ للهواء أثناء الجلسة [٤] .

أدّت المعالجة بالليزر لاستطباباتٍ أخرى غير الثّآليل عند بعض المرضى إلى ظهور ثآليل وجهيّة منتشرة [129-130] .

٣- التّسخين Hyperthermia :

أبدى التّسخين الموضعي لدرجة حرارة ٤٤°س لمدّة ٣٠ ثا ٢–٣ مرّات أسبوعيّاً معدّل شفاءٍ ٥٤% بالمقارنة مع الدّواء الغفل ١٢% [١٣١] ، كما استخدم التّخثير بالأشعّة تحت الحمراء لعلاج الثّآليل بمعدّل شفاءٍ ٧٠% [١٣٢] بشكلٍ مقاربٍ لنتائج المعالجة القريّة .

٤– الجراحة Surgery :

الجراحة عادةً غير مستحبّة حيث التّندّب التّالي لامفرّ منه ونكس الثّآليل على النّدبة واردٌ. على كلّ حالٍ، يعتبر الكشط Curettage فعّالاً في علاج الثّآليل الخيطيّة. مشاركة الكشط مع التّخثير تستخدم في علاج الثّآليل المعنّدة والمؤلمة مع احتمال حدوث التّندّب [٤] .

٥– المعالجة الدّيناميكيّة الضّوئيّة Photodynamic therapy :

يُقبَط حمض الأمينوليفولينيك aminolaevulinic acid سواء الموضعي أو الجهازي من قبل الخلايا المنقسمة ويُستَقلب ضمنها إلى البروتوبورفيرين protoporphyrin الفعّال ضيائيّاً فينجم تأثيراً مدمّراً لهذه الخلايا. أبدت الدّراسات معدّل شفاءٍ بين ٧٥–٩٠% في ثآليل اليدين والقدمين [١٣٣] ، والثّآليل المسطّحة [١٣٤] وحتّى الثّآليل حول الظّفر [١٣٥] .

كما تمّت مشاركة المعالجة الضّوئية ب Methyl aminolevulinate بالتّناوب مع ليزر PDL كخيارٍ علاجي للثّآليل المعنّدة النّاكسة مع معدّل شفاءٍ ٥٣% [١٣٦] .

قد نحتاج لتكرار المعالجة ٢–٣ مرّات لكنّ الألم حدّ من استخدام هذه المعالجات [١٣٧] .

<u>علاجات الخط الثّالث</u> (العلاجات المستخدمة في الحالات الشّديدة المعنّدة، أو العلاجات الأقل إسناداً بالدّليل والمستخدمة في حال فشلت علاجات الخط الأوّل والثّاني) :

١– البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين Podophyllin and podophyllotoxin :

كلّاً منهما يعمل كمضادّ انقسامٍ (عن طريق تعطيل مغازل الانقسام). يستخدمان بشكلٍ رئيسي في علاج الثّآليل الشّرجيّة التّناسليّة لكن أيضاً يملكان فعاليّةً في علاج الثّآليل الجلديّة بالرغم من ضعف نفوذيتهما عبر الجلد المتقرّن [٤] . لذا يفضّل استخدامها في حال الثّآليل الجلديّة تحت ضمادٍ كتيم [١٣٨] ، أو بالمشاركة مع موادٍ أخرى تزيد نفوذيّتها، حيث تمّ استخدام تركيبة تضمّ البودوفيللوتوكسين ٥%، حمض الصّفصاف ٣٠%

والكانثاريدين ١% في علاج الثّآليل الأخمصيّة حيث يتمّ التّطبيق مرّةً كلّ أسبوعين و ل ١٠ أسابيع كحدٍّ أقصى [139-140-141] بمعدّل شفاءٍ عالٍ ٨٠-٩٥% يفوق ذلك المشاهد في العلاج القري .

يطبّق البودوفيللين بيد الطّبيب كمحلول بتركيز ٢٠-٢٥%، رخيص الثّمن لكنّ فعاليته المتوسّطة وسميّته الجهازيّة جعلت من غير المنصوح استخدامه. وتشمل السّمّيّة الجهازيّة للبودوفيللين (وخاصّةً بالتّراكيز العالية وبالتّطبيق على مساحاتٍ واسعة من الجلد): الموت، موت الجنين داخل الرّحم، تشوّهات جنينيّة، اختلاطات عصبيّة متعدّدة [١٤٢] .

أمّا بالنّسبة للبودوفيللوتوكسين فيطبّق بيد المريض في المنزل إمّا كمحلول ٠,٥% بمعدّل شفاءٍ ٤٥-٨٣% أو ككريم ٠,١٥% بمعدّل شفاءٍ ٤٣-٧٠%، يطبّق مرّتين يوميّاً ل ٣ أيّامٍ من كلّ أسبوع تتبع براحةٍ ٤ أيّام. يعدّ المحلول مناسباً لعلاج آفات القضيب بينما الكريم مفضّل في آفات الفرج والشّرج [١٤٢] .

أكثر من نصف المرضى المعالجين بالبودوفيللوتوكسين يعانون من آثارٍ جانبيّةٍ كحسّ الحرقة، المضض، الحمامى والتّآكلات [١٤٢] . لكنّه لايمتصُّ جهازيّاً وبالتّالي ليس له سمّيّة جهازيّة [٥] .

يعدّ كلّاً من البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين مضاد استطباب أثناء الحمل. ويجب استخدام وسائل منع الحمل أثناء العلاج بأيٍّ منهما عند النّساء في سنّ النّشاط التّناسلي [١٤٢] . كما أنّه غير مرخّصٍ للاستخدام عند الأطفال [٤] .

٢- الإيميكويمود Imiquimod :

يستخدم بشكل كريم بتركيز ٥%، يعمل كمعدّل مناعي موضعي، مرخّصٌ لاستخدامه في علاج الثّآليل التّناسليّة، السّرطانة قاعديّة الخلايا السّطحيّة والتّقران السّفعي [٤] . وُجِد أيضاً أنّ الثّآليل الجلديّة تستجيب للعلاج به [١٤٣]، وبسبب النّفوذيّة الضّعيفة للإيميكويمود عبر السّطح المتقرّن يصبح ضروريّاً تطبيق الكريم مرّتين يوميّاً لمدّةٍ طويلةٍ تصل ل ٢٤ أسبوع، أو مشاركته مع حمض الصّفصاف لتحقيق نتائج أفضل [١٤٤]. يبدو أنّ استخدام ضمادٍ كتيمٍ أثناء العلاج به لا يزيد من معدّلات الشّفاء [١٤٥] .

يستخدم أيضاً كعلاجٍ فعّالٍ في تدبير ثآليل اللّحّامين، ثآليل الوجه الخيطيّة والثّآليل المسطّحة [146-147-148].

كما يعدّ فعّالاً في علاج الثّآليل حتّى المعنّدة منها عند مثبطي المناعة [148-149] .

يسبّب العلاج به تخريشاً وعدم ارتياحٍ وبشكلٍ أقل تآكلاتٍ مكان التّطبيق وبشكلٍ أندر بقعاً ناقصة التّصبّغ تشبه البهاق [١٥٠] .

٣- المعالجة المناعيّة الموضعيّة Topical immunotherapy :

كان Dinitrochlorobenzene المحسّس الأوّل المستخدم في علاج الثّآليل الجلديّة لكنّه لم يعد مستخدماً بسبب قدرته الكامنة على إحداث الكارسينوما carcinogenesis [٤] .

أمّا في أيّامنا الحاضرة فالمحسّس المستخدم بشكلٍ شائعٍ هو Diphenylcyclopropenone (diphencyprone , DPC) [١٥١] . تتراوح معدّلات الشّفاء بين ٤٤-٨٨% [152- 154] مع تفوّقٍ واضحٍ على المعالجة القريّة [١٥٥] . كما يمكن استخدامه بنجاحٍ لدى مثبطي المناعة [١٥٦] . الأثر الجانبي المتمثّل بالحكّة محتملٌ عموماً من قبل المرضى، لكنّ بعض المرضى يطوّرون أكزيما في أماكن بعيدة عن مكان التّطبيق أو شرى معمّم [١٥٧] .

كما ظهر مركّب squaric acid dibutylester كخيارٍ علاجيٍّ بنفس فعاليّة الدّواء السّابق وتحمّلٍ أكبر من قبل المرضى [١٥٨] .

كما يستخدم أحياناً bacilli Calmette–Guerin (BCG) موضعيّاً أو حقناً ضمن الآفة في علاج الثّآليل [١٥٩] .

٤- المعالجة المناعيّة حقناً ضمن الآفة Intralesional immunotherapy :

أجريت العديد من الدّراسات على استخدام مستضدّات المبيضّات Candida حقناً ضمن الآفات لإحداث ارتكاس فرط تحسّسٍ موضعي يُعتَقَد أنّه يسرّع شفاء الثّآليل في الحالات المعنّدة على العلاج [١٦٠] . وبشكلٍ مشابهٍ استُخدِمَت مستضدّات النّكاف والسّل واللّقاح الثلاثي MMR بنسب نجاحٍ تراوحت بين ٤٧-٨٧% [161-162] .

٥- الإنترفيرون Interferon :

تمّت تجربتها في علاج الثّآليل التّناسليّة خاصّةً، سواء موضعيّاً أو حقناً ضمن الآفة أو جهازيّاً دون نتائج مرضية. وبالنّظر لتكلفتها العالية وسميّتها الجهازيّة وغيرها من الآثار الجانبيّة فإنّه لاينصح به كعلاجٍ روتينيٍّ للثّآليل ويقتصر استخدامها كعلاجٍ مساعدٍ وكخيارٍ أخيرٍ عند مرضى محدّدين [١٦٣]. استخدامه لازال قيد الدّراسة .

٦- مضادّات مستقبلات H2 H2 receptor antagonists :

تضاربت نتائج الدّراسات حول فعاليّة السّيميتدين الفموي cimetidine في علاج الثّآليل [٤] . ففي بعض الدّراسات أدّى استخدام السّيميتدين بجرعاتٍ عاليةٍ ٣٠-٤٠ مغ/كغ/يوم لمدّة ٣-٤ أشهر إلى تحسّنٍ أو زوالٍ تامٍ للثّآليل عند ثلثي المرضى بدون نكس [164-165] ، بالمقابل فإنّه في الدّراسات الّتي قارنته بالدّواء الغفل لم يبدي فعاليّةً تذكر [166-167] . لذا قام الباحثان (Kathy&Patrick) عام٢٠٠٧ بإجراء Systematic searches شملت ٢١ دراسة حول فعالية مضادّات مستقبلات H2 في علاج الثآليل وتوصّلا إلى أنّ استخدامها لم يحقّق تحسّناً هامّاً في معدّلات الشّفاء خاصّةً لدى مقارنتها مع الدواء الغفل أو المعالجات الموضعيّة التقليديّة المعروفة . ومن هنا نجد أنّ المعطيات الحاليّة لاتدعم استخدام مضادّات مستقبلات H2 في علاج الثّآليل [١٦٨].

٧- الزّنك Zinc :

يبدي الزّنك الفموي تأثيراً طفيفاً على الجهاز المناعي. حقّقت كبريتات الزّنك الفمويّة بجرعة ١٠ملغ/كغ/يوم معدّل شفاء ٧٨-٨٧% في علاج الثّآليل، لكنّ آثارَه الجانبيّة شائعةٌ وتؤدّي أحياناً إلى إيقاف العلاج [169-170] . أمّا محلول كبريتات الزّنك الموضعي بتركيز ١٠% والمطبّق ٣ مرّات يوميّاً ل ٤ أسابيع فحقّق معدّل شفاءٍ يصل إلى ٨٦% في علاج الثّآليل المسطّحة [171] . كما يمكن أيضاً استخدام أوكسيد الزّنك الموضعي بتركيز ٢٠% في علاج الثّآليل [١٧٢] .

٨- الرّيتنوئيدات الفمويّة Oral retinoids :

تساعد الرّيتنوئيدات الفمويّة في تراجع الثّآليل من خلال دورها في تنظيم تكاثر الخلايا البشرويّة، وإن كان الخمج قد يبقى كامناً مسبّباً نكساً لاحقاً [٤] . أبدى كلٌّ من Acitretin و isotretinoin فعاليّةً في حالات الثّآليل الشّديدة مفرطة التّقرن عند المرضى مثبطي المناعة [173-174] . وكذلك عند المرضى أسوياء المناعة تفيد الرّيتنوئيدات الفمويّة في علاج الثّآليل مفرطة التّقرّن [175-176] . حيث تساهم الرّيتنوئيدات في تلطيف الألم وتسهّل استخدام المعالجات الأخرى [٤] .

تستجيب الثّآليل المسطّحة على وجه الخصوص بشكلٍ أفضل للعلاج بالرّيتنوئيدات. حيث حقّق ال isotretinoin بجرعة ٠,٥ ملغ/كغ/اليوم لمدّة شهرين نسب شفاءٍ عاليةٍ [177-178] ، وكذلك الجرعات المنخفضة من الأسيتريتين أعطت نتائج جيّدة في علاجها [٤] .

٩- حقن البليومايسن ضمن الآفة Intralesional bleomycin : [179]

مضاد انقسام يملك فعاليّةً ضدّ الجراثيم والفيروسات والأورام. يرتبط بالحمض الرّيبي النّووي ثنائي الطّاق DNA مسبّباً نزع أسس البيورين والبيريميدين وتفكُّك طاقي ال DNA وبالتّالي تثبيط اصطناع ال DNA [94]. استخدم منذ ثلاثة عقودٍ حقناً ضمن الثّآليل المعنّدة [١٨٠] . تُقدَّر جرعات البليومايسن بالوحدة أو بالميليغرام. حيث أنّ ١ ملغ يحوي ١٥٠٠–٢٠٠٠ وحدة. تختلف البروتوكولات العلاجيّة، لكن نموذجيّاً تستخدم كبريتات البليومايسين بتركيز ٠,٢٥–١ ملغ/مل حقناً حتّى ٣ جلساتٍ بحيث لاتتجاوز الجرعة الكلّيّة ٤ ملغ [١٨١] ، أو بتركيز ١٠٠٠ وحدة/مل حتّى جلستين بحيث لا تتجاوز الجرعة الكلّيّة ٢٠٠٠ وحدة [١٨٢]. كما أنّ الحقن بتراكيزٍ منخفضةٍ بين ١٠٠–٥٠٠ وحدة/مل يبدو فعّالاً [183–184] . يتمّ الحقن ضمن الثّآليل حتّى تبيضّ الآفة وتتراوح الكمّيّة المحقونة ضمن الثّؤلول بين ٠,٢–١ مل. الحقن به مؤلمٌ للغاية ويتطلّب تخديراً موضعيّاً مسبقاً، خاصّةً في الأماكن الحسّاسة كالأصابع والأخمصين [١٨٥] . تتشكّل بعد الحقن ب ٢–٣ أسابيع خشارةٌ نزفيّةٌ، تسقط الخشارة لاحقاً أو تتمّ إزالتها إن لم تسقط عفويّاً . ويبدو أنّ حقن البليومايسين بهذه الطّريقة لايحمل خطر حدوث سمّيّةٍ جهازيّة [٤] .

أظهرت الدّراسات أنّ حقن البليومايسن ضمن الثّآليل المعنّدة والنّاكسة حقّق معدلات شفاءٍ تتراوح بين ٢٠–١٠٠% [186,184,183] . مع تفوّقٍ أحياناً على المعالجة القريّة [187–188] . وكذلك الدّراسات الّتي قارنته بالدّواء الغفل أكّدت أثره الفعّال في علاج الثّآليل [181–189] . وبالتّأكيد فإنّ لحقن البليومايسين اختلاطاتٍ موضعيّةٍ هامّة تتضمن: تساقط الأظافر [١٩٠] ، أو حثل الأظافر [١٩١] بعد الحقن حول الظّفر، ظاهرة رينو تالية للحقن على الأصابع ، التّصبّغ الموضعي [١٩٢] والشّرى [١٩٠] . أمّا فرط التّصبّغ السّوطي Flagellate hyperpigmentation المشاهد عادةً بالإدخال الجهازي للبليومايسين، فقد سُجِّلَ في حالاتٍ قليلةٍ بعد الحقن الموضعي للبليومايسين [١٩٣] . ممّا يدلّ على إمكانيّة حدوث الامتصاص الجهازي للبليومايسين بعد الحقن الموضعي لذا يعدّ مضادّ استطبابٍ أثناء الحمل [١٨٣] .

١٠– السّيدوفوفير Cidofovir :

مشابه نيكليوزيدي يندمج بال DNA ممّا يؤدّي إلى تخريب الخلايا المنقسمة. مرخّصٌ لاستخدامه في علاج التهاب الشّبكيّة المسبّب بفيروس CMV (CMV retinitis) . استخدم أيضاً في علاج الثّآليل الشّديدة جدّاً حقناً ضمن الوريد (٣–٥ ملغ/كغ جرعة وحيدة تعاد كل ١–٢ أسبوع) [١٩٤] ، أو حقناً موضعيّاً ضمن الآفات بعد تمديده من تركيز ٣٧٥ ملغ/مل إلى تركيز خفيف ١٥ ملغ/مل ويعاد الحقن مرّة شهريّاً [١٩٥] ، أو على شكل كريم ١% [١٩٦] .

يمكن استخدامه عند مرضى التّثبيط المناعي [197–198–199] .

الآثار الجانبيّة تشاهد بشكلٍ رئيسي بالإعطاء الجهازي(الوريدي) وتشمل: سمّيّة كلويّة، حماض استقلابي، تثبيط نقي العظم [٤] . التّطبيق الموضعي على السّطوح المخاطيّة قد يؤدّي إلى تآكلاتٍ وألمٍ، أمّا تطبيقه على الجلد فهو جيّد التّحمّل من قبل المرضى [١٩٦] .

١١- طرق العلاج النّفسيّة Psychological methods :

الكثير من الأساطير وحتّى بعض الدّراسات الّتي ادّعت أنّه يمكن علاج الثّآليل بالإيحاء أو السّحر لم تأخذ بالحسبان إمكانيّة الشّفاء العفوي للثّآليل [٢٠٠] .

حقّق التّنويم المغناطيسي شفاءً للثّآليل لدى ٩ أطفالٍ من أصل ١٠ ممّن حقّقوا عمقاً مقبولاً من التّنويم المغناطيسي، حيث عُولِجَ جانباً واحداً من الجسم(الجانب الأشدّ إصابةً بالثّآليل) وتُرِكَ الجانب الآخر من الجسم كشاهد [٤] . يُبدي الأطفال معدّلات استجابةٍ أعلى من البالغين. هناك دراسة أظهرت شفاء ٣ أطفال مثبطي المناعة من ثآليل معنّدة ناكسة لديهم عن طريق التّنويم المغناطيسي [٢٠١] .

وكتلخيصٍ لما سبق ذكره من علاجات، نورد المخطّط التّالي كدليلٍ في علاج الثّآليل الجلديّة [٤] :

Treatment ladder

First line

- Salicylic acid
- Glutaraldehyde
- Formalin
- Occlusion
- Topical 5-fluorouracil
- Caustics
- Retinoic acid
- Vitamin D analogues

Second line

- Cryotherapy
- Laser
- Hyperthermia
- Surgery
- Photodynamic therapy

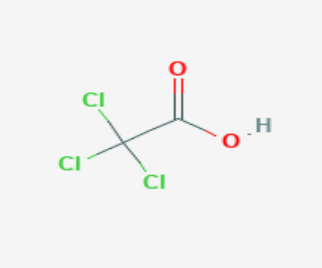
Third line

- Podophyllin and podophyllotoxin
- Imiquimod
- Topical immunotherapy
- Intralesional immunotherapy
- Interferon
- H2 receptor antagonists
- Zinc
- Oral retinoids
- Intralesional bleomycin
- Cidofovir
- Psychological methods

حمض الخل ثلاثي الكلور

Trichloroacetic Acid

TCA



مضاهئٌ لحمض الخل acetic acid بعد استبدال ذرات الهيدروجين الثّلاث في مجموعة الميثيل ب ٣ ذرات كلور [٢٠٢] .

درجة الحموضة pK a = ٠,٢٦ [202]

المظهر : يوجد في الطّبيعة بشكل كريستالاتٍ ميوعةٍ رطبةٍ، ينحلّ بالماء المقطّر بسهولةٍ ليعطي محلولاً مائيّاً. معيار الطّريقة الصّيدلانيّة لتحضير محلول TCA للاستخدامات الجلديّة هو الوزن إلى الحجم (W/V)، المحلول النّاجم شفّافٌ عديمُ اللّون دون رواسبٍ أوجسيماتٍ متبقّيّةٍ [202] .

كما تنحلّ بكلٍّ من ethanol , diethyl ether ، وهي ثابتةٌ تحت الظّروف الطّبيعيّة، غير حسّاسةٍ للضّوء، إلّا أنّها تترطّب بسهولةٍ برطوبة الهواء، لذا وجب حفظها في وعاءٍ مغلقٍ ليحدّ من امتصاصها للماء، عندما تُمزَج تدوم دون أن تفسد لمدّة سنتين على الأقل .

الصّيغة الكيميائيّة : C2HCl3O2 .

الوزن الجزيئي : ١٦٣,٣٨ غ/مول .

الرّائحة : واخزة لاذعة مميّزة .

درجة الغليان : ١٩٥,٥° س .

الكثافة : ١,٦ غ/سم^{٣} .

نقطة الذّوبان : ٥٧,٥° س [204-203] .

اعتبر ال TCA المعيار الذّهبي the gold standard في التّقشير الكيميائي لعقودٍ عدّة [٢٠٢] .

يرتبط عمق التّقشير عموماً بعدّة عواملٍ تتضمّن: نوع المقشّرات الكيميائيّة المستخدمة وتركيزها، طريقة التّطبيق، نمط الجلد المعالج وثخانته [٢٠٢] . فبالنّسبة لل TCA تزداد نفوذيّته ضمن طبقات الجلد بزيادة التّركيز فنجد أنّه:

- بتركيز ١٠% يحدث **تقشيراً سطحيّاً جدّاً (exfoliation)** : اختراق للطّبقة المتقرّنة فقط .

- بتركيز ١٠-٣٠% يحدث **تقشيراً سطحيّاً (epidermal)** : اختراق كامل طبقات البشرة، أي يصل إلى الطّبقة القاعديّة .
- بتركيز ٣٥-٥٠% يحدث **تقشيراً متوسّط العمق (papillary dermal)** : اختراق كامل طبقات البشرة + كل/أو جزء من الأدمة الحليميّة .
- بتركيز أعلى من ٥٠% يحدث **تقشيراً عميقاً (reticular dermal)** : اختراق كامل طبقات البشرة و الأدمة الحليميّة والشّبكيّة . وهو غير مستحَب بسبب احتماليّة التّندّب العالية [٢٠٥] .

نسيجيّاً : يؤدّي تطبيق TCA إلى تخثير سطحي في بروتينات البشرة والأدمة الحليميّة العليا، يتبع بإعادة ترميمٍ للبشرة والأدمة، من خلال ترسّب كولاجينٍ جديدٍ وإعادة ترتيب النّسيج المرن. لايسبّب TCA سمّيّة جهازيّة حتّى عند استخدامه بتراكيزٍ عاليةٍ على الجلد [٢٠٢] .

يعود الأثر المخرّب ل TCA إلى حموضته في محاليله المائيّة. حيث تتعدّل حموضته بسرعةٍ أثناء اختراقه لطبقات الجلد المختلفة محدثاً تخثّراً في بروتينات الجلد. يعدّ TCA رخيص الثّمن ولا يؤدّي إلى ارتكاساتٍ أرجيّةٍ أو سمّيّةٍ جهازيّةٍ [٢٠٢] .

خلال وقتٍ قصيرٍ بعد التّطبيق يطوّر الجلد الحمامى والتّجمّد الأبيض white frost ممّا يشير إلى تخثّر بروتينات البشرة. يُحدِثُ ال TCA تقشيراً يسهل للغاية التّنبّؤ به حيث يرتبط عمق الاختراق بشدّة تجمّد الجلد skin frost [٢٠٢] .

درجات التّجمّد أو الانفصال frosting :

- **الدّرجة الأولى:** خفيف حيث تتطوّر حمامى فقط مع أو بدون لون أبيض خفيف غير منتظم بقعي، يشير الى تقشير سطحي للطّبقة المتقرنة، ونجده في التّقشير السّطحي.
- **الدّرجة الثانية:** لون أبيض مع القليل من الخلفيّة الحماميّة، يشير الى تقشير كامل سماكة البشرة، نجده في التّقشير المتوسّط .
- **الدرجة الثالثة:** لون أبيض متماسك صلب، يشير الى تقشيرٍ يصل لمستوى الأدمة، نجده في التقشير العميق [206] .

لا حاجة لتعديل ال TCA حيث أنّ التّمديد بالماء ينقص من التّركيز والتّأثير [٢٠٢] .

يزول ال frosting في غضون ١٠-٣٠ دقيقة ويُستبدَل بحمامى تستمر ليومٍ أو يومين ثمّ تزول. يجب إخبار المريض بالتّغيّرات الجلديّة المتوقّعة بعد التّطبيق بمافيها الحمامى، الوذمة الخفيفة، فرط التّصبّغ العابر وبشكلٍ أقل ورواداً الحكّة والإحساس بالمضض [٢٠٢] .

تصنيفه بالحمل **C** ، هذا التّصنيف حديث، ولكن كل المراجع ذكرت أنّه يستخدم بأمانٍ في علاج اللّقمومات المؤنّفة عند الحامل [٥] .

استخداماته في مجال طب الجلد :

فيما يلي نورد بعض الاستخدامات الجلديّة لمحلول TCA بتراكيزٍ مختلفة :

١- يستخدم محلول TCA (٣٠-٥٠%) كمرقئ، ويمكن استخدامه بالمشاركة مع التّجريف السّطحي في علاج بعض الآفات ، كالتّقران المثّي والتّقران السّفعي [٢٠٧] .

٢- يستخدم محلول TCA مفرط الإشباع لوحده في علاج العديد من الآفات الجلديّة السّليمة وحتّى عسيرة التّصنّع [٢٠٧] .

٣- يستخدم بتركيز (٢٠-٣٠%) في علاج المليساء السّارية، وقد يكون مفضّلاً في الآفات المتوضّعة على الوجه بعمر الطّفولة [٢٠٨] .

٤- يستخدم في علاج الصّفرومات الجفنيّة xanthelasma بتركيز ٩٠%، يطبّق بحذرٍ ودقّة لئلّا تصل المادّة إلى كرة العين [٢٠٩] . وبعض الباحثين طبّقوه بتركيز ٩٥% في علاج الصّفرومات الجفنيّة مع نتائجٍ علاجيّةٍ جيّدة [٢١٠] .

٥- يستخدم في إزالة الوشم عن طريق إحداث حرقٍ كيميائي [٢١١] .

٦- يستخدم في التّقشير الكيميائي لعلاج مشاكل الجلد التّجميليّة. حيث يستخدم محلول TCA بتركيز ١٥-٢٥% محدثاً تقشيراً سطحيّاً لإعادة شباب البشرة وعلاج اضطرابات التّصبّغ وأذيّات الجلد السّفعيّة الخفيفة. ويستخدم بتركيز ٣٥-٥٠% بالتّقشير المتوسّط لعلاج الأذيّات السّفعيّة المتوسّطة والكلف وغيرها من اضطرابات التّصبّغ. كما يستخدم لتحسين قوام الجلد وعلاج التّجاعيد بتراكيزه المحدثة لتقشيرٍ متوسّطٍ أو عميق [٢٠٢] .

٧- يستخدم في علاج ندب العد بتراكيزٍ عاليةٍ ١٠٠% حتّى عند المرضى ذوي الجلد الدّاكن [٢١٢] . قام الباحث فراس النّعيمي ورفاقه بمراجعةٍ لعدّة دراساتٍ أجريت على مدار ١٠ سنواتٍ و بحثت نتائج

العلاجات المتنوّعة لندب العد بمافيها ال TCA ، فوجدوا أنّ ال TCA علاجاً فعّالاً حيث حقّق نسبة تحسّنٍ ٧٠% عند غالبيّة المرضى المعالجين به، وهي نسبةٌ جيّدة بالمقارنة مع باقي العلاجات المدروسة [٢١٣] .

٨- يستخدم بتركيز ١٠٠% في جراحة الظّفر النّاشب بمعدّل شفاءٍ مشابهٍ لذلك المشاهد باستخدام الفينول [٢١٤] .

٩- يستخدم بتراكيزٍ بين ٦٠-٩٠% في علاج الثّآليل التّناسليّة. يطبّق مرّة أسبوعيّاً بمعدّل شفاءٍ ٧٠-٨١% بعد ٦ جلسات، مقارنةً بمعدّل شفاء ٧٩-٨٨% باستخدام الجراحة القريّة (النّسب متقاربة للغاية)، مع معدّل نكسٍ متقاربٍ أيضاً (حوالي ثلث المرضى)، إلّا أنّ التّندّب التّالي والتّقرّح أعلى في المرضى المعالجين بالآزوت السّائل [٢١٥] . ولا ننسى هنا أنّه من علاجات الخط الأوّل في تدبير الثّآليل التّناسليّة عند المرأة الحامل بسبب غياب السّمّيّة الجهازيّة [٢١٦] .

١٠- يعدّ من علاجات الخط الأوّل في تدبير الثّآليل حول الشّرج [٢١٧] .

كيفيّة تحضير حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز معيّن :

هناك أربع طرقٍ لتحضير محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز معيّن، لتحضير محلول بتركيز ٥٠% مثلاً نتّبع إحدى الطّرق التّالية :

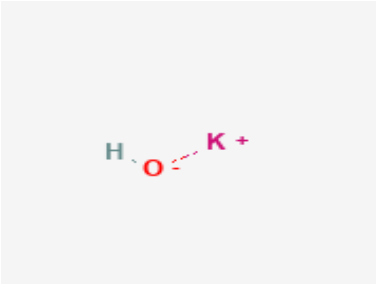
- **الطّريقة الأولى:** نضيف ٥٠غ من كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور ثمّ نضيف الماء المقطّر حتّى يصبح الحجم الكلّي ١٠٠ مل، وهذه تدعى طريقة وزن إلى حجم سائل (Weight-to-volume solution) .
- **الطّريقة الثّانية :** نضيف ٥٠ غ من كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور إلى ٥٠ غ من الماء المقطّر، وهذه تدعى طريقة وزن إلى وزن سائل (Weight-to-weight solution) .
- **الطّريقة الثّالثة :** نحل ٥٠ غ من كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور في ١٠٠ مل من الماء المقطّر، وهذه تدعى طريقة وزن+ حجم سائل (Weight-plus-volume solution) .
- **الطّريقة الرّابعة :** نمدّد محلول حمض الخل ثلاثي الكلور المشبع ١٠٠% (وليس كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور) بحجمٍ مماثلٍ من الماء المقطّر لنحصل على تركيز ٥٠% ، وهذه تدعى طريقة التّمديد (dilution) [٢١٨] .

استخدمنا في هذه الدّراسة طريقة التّحضير الرّابعة أي طريقة التّمديد .

هيدروكسيد البوتاسيوم

Potassium Hydroxide

KOH



خصائصه:

الصّيغة الكيميائيّة : KOH .

المرادفات : ماءات البوتاسيوم / البوتاس الكاوي / Caustic Potash .

الوزن الجزيئي : ٥٦,١٠٦ غ/مول .

المظهر : يوجد في الطّبيعة بشكل كريستالات معيّنيّة متكسّرة، قضبان، كريّات أو كتل ميوعة بلون أبيض أو عديمة اللون .

الرّائحة : لا رائحة له .

نقطة الغليان : ١٣٢٧° س .

نقطة الانصهار : ٣٨٠° س .

الكثافة : ٢,٠٤ غ/ سم^{٣} .

درجة الحموضة PH : ١٣,٥ (قلوي قوي) .

الحلوليّة : ينحلّ بشكلٍ كاملٍ بالماء، كما ينحلّ بال ethanol و methanol و glycerol . المحلول النّاجم مائي شفّاف صافي، غير قابل للاحتراق، يؤدّي إلى تآكل المعادن وكذلك الأنسجة .

طبّياً : يستخدم في التّحرّي المباشر عن الخيوط الفطريّة في العيّنات المأخوذة من الشّعر أو الجلد أو الأظافر، حيث يذيب KOH البروتينات اللّيبيديّة فيقوم بحلّ الخلايا المتقرّنة المصابة ممّا يسهم في توضيح الخيوط الفطريّة [٢١٩].

من هنا جاءت فكرة استعماله في علاج بعض الآفات الجلديّة الخمجيّة كالثّآليل والمليساء السّارية [٢٢٠] . أي أنّ الآليّة الّتي يحقّق بها الشّفاء هي حلّ وتخريب الخلايا المخموجة موضعيّاً دون أن يكون لفعاليّته علاقة مباشرة ببنية الفيروس الخامج أوخصائصه الحيويّة [221–222] .

حيث أبدى محلول KOH بتركيز ٥% فعاليّةً مشابهةً للمعالجة القريّة في علاج الثّآليل التّناسليّة عند الرّجال مع اختلاطاتٍ أقلّ من المشاهدة عند تطبيق الآزوت السّائل [٢٢٣] . كما نتج عن تطبيقه بتركيز ٥% مرّتين يوميّاً فعاليّة مشابهة للمعالجة بليزر CO2 في علاج الثّآليل التّناسليّة عند النّساء [٢٢٤] .

يستخدم محلول KOH بتركيز ٥% و ١٠% في علاج الثّآليل المسطّحة معطياً نتائج علاجيّة جيّدة بمعدّل شفاء حوالي ٨٠%، مع آثارٍ جانبيّةٍ أصغريّةٍ تشمل الحكّة، الحمامى، حس الحرقة واضطراب تصبّغٍ عابر [225] .

كما يستخدم بالمشاركة مع معالجاتٍ أخرى في علاج الثّآليل النّاكسة. حيث أبدت دراسةٌ قارنت فعاليّة ليزر ND-YAG لوحده أو بالمشاركة مع تطبيق محلول KOH ١٠% فعاليّةً جيّدة في علاج الثّآليل النّاكسة لكلتا المجموعتين، مع أفضليّة لمجموعة المشاركة من حيث تقليل عدد الجلسات المطلوبة لتحقيق الشّفاء [٢٢٦] .

طريقة التّحضير :

يوجد عدّة طرقٍ لتحضيره نذكر منها الطّريقة الّتي اتّبعناها في هذا البحث :

غلي محلول من كربونات البوتاسيوم مع هيدروكسيد الكالسيوم (الكلس الحي)، حيث يحدث تفاعل استبدالٍ ينتج عنه ترسّب كربونات الكالسيوم تاركاً هيدروكسيد البوتاسيوم في المحلول.

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

بترشيح كربونات الكالسيوم المترسّبة وغلي المحلول مرّةً أخرى نحصل على محلول البوتاس الكاوي [227] .

الباب الثّاني

الدِّراسة العمليّة

Practical study

أوّلاً – أهميّة ومبرّرات البحث :

تعدّ الثّآليل بأنواعها – بما فيها الثّآليل المسطّحة موضوع بحثنا– من أكثر الأمراض الجلديّة شيوعاً، وهي وإن كانت منخفضةَ المراضة وسليمةً في طبيعتها وفي أغلب الأحوال لاتؤدّي إلى عقابيل هامّة أو مهدّدة للحياة، إلّا أنّها تشكّل عبئاً حقيقيّاً من حيث التّكاليف المادّيّة للعلاج (عبء اقتصادي) وتأثيرها على نوعيّة حياة الأشخاص أيضاً (سواء شعور الألم أو الإنزعاج النّفسي أو الإحراج الاجتماعي الّذي تسبّبه للمرضى).

أضف إلى ذلك أنّه وبالرّغم من إمكانيّة حدوث الشّفاء العفوي للثّآليل أحياناً إلا أنّه لايمكن التنبّؤ به، ممّا يجعل من علاج الثّآليل خياراً مفضّلاً لدى المريض والطّبيب. وعند البحث عن العلاج المناسب للثّآليل لابدّ من النّظر إلى الطّبيعة السّليمة للمرض، لذا من غير المرغوب أن يؤدّي العلاج المطبّق إلى عقابيل جماليّة أو وظيفيّة هامّة كالتّندّب، الألم، التّنفّط، اضطرابات التّصبغ، أذية الأوتار والأعصاب .

ولمّا كان الأطفال هم الفئة الأكثر إصابةً بالثّآليل المسطّحة فحريٌّ بنا كباحثين التّوجّه لإيجاد علاجٍ أقلّ إيلاماً وأكثر تحمّلاً من قبل الأطفال، وبنفس الوقت من الضّروري أن يكون العلاج عالي الفعاليّة جيّد التّوافر رخيص الثّمن سهل التّطبيق وغير مندّب .

يعدّ كلّاً من حمض الخل ثلاثي الكلور وهيدروكسيد البوتاسيوم موادّ رخيصة متوفّرة آمنة استخدمها العديد من المعالجين سابقاً في تدبير الثّآليل المسطّحة بتراكيز عديدة فأبدت نتائج جيّدة في العديد من الدّراسات مع ظهور بعض الآثار الجانبيّة. نبتغي في هذا البحث معرفة مدى فعاليّة هاتين المادّتين بتراكيز أصغر من تلك المدروسة عالميّاً بهدف التّخفيف من الآثار الجانبيّة للعلاج . حيث اخترنا في هذا البحث هيدروكسيد البوتاسيوم بتركيز ٥% وحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠% وقمنا بالمقارنة بينهما من حيث الفعاليّة والآثار الجانبيّة .

ثانياً– هدف البحث :

نهدف في هذا البحث إلى المقارنة بين محلول هيدروكسيد البوتاسيوم بتركيز ٥% وحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠% في علاج الثّآليل المسطّحة من حيث الفعاليّة العلاجيّة والآثار الجانبيّة .

ثالثاً– الطّرق والمواد المستخدمة في البحث :

١– مكان إجراء البحث :

مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة – كلية الطب – جامعة دمشق.

٢- مدّة البحث :

امتدت الدّراسة على مدى عامٍ كاملٍ بين عامي٢٠١٨-٢٠١٩.

٣- تصميم البحث :

دراسة تجريبية مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معمّاة

Experimental prospective randomized comparative open labeled study

٤- معايير القبول :

المرضى المراجعين من كلا الجنسين مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة، والّذين لديهم ثآليل مسطّحة بالفحص السّريري، وتتحقّق فيهم الشّروط التالية:

- ثآليل مسطّحة متعدّدة عددها يتراوح بين ٣-٥٠.
- كلا الجنسين بعمر فوق ٤ سنوات.
- الموافقة المستنيرة.

٥- معايير الاستبعاد :

تمّ استبعاد المرضى ممّن لديهم أيٌّ ممايلي :

- تطبيق أيّ نوعٍ من علاجات الثّآليل خلال الشّهر السّابق للمراجعة.
- الحوامل والمرضعات.
- فرط تحسّس لهيدروكسيد البوتاسيوم أوTCA.
- مرضى السّكري والمثبّطين مناعياً.
- عدم القدرة على المتابعة والمراجعة.
- استبعاد ثدن البشرة الثؤلولي .

٦- حجم العيّنة المدروسة :

لتحقيق أهداف الدّراسة تمّ اختيار عينة عشوائية من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة – جامعة دمشق بشكوى الثّآليل المسطّحة، وتمّ تحديد حجم العينة بحسب القانون التّالي الّذي يستخدم للمقارنة بين مجموعتين [228] :

$$n = p(1-p)\left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} - z_{1-\beta}}{P - P_0}\right) = p(1-p)\left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} - z_{1-\beta}}{SE}\right)$$

حيث:

Z: القيمة الجدوليّة المستخرجة من جداول التّوزيع الطّبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدّراسة الحاليّة تمّ تقدير مستوى الثّقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدّراسات الطّبيّة.

P: وهي نسبة انتشار المرض في المجتمع المدروس، ويتم تقديرها بالقيمة (0.5) الّتي تعطي أكبر حجم ممكن للعيّنة.

α: الخطأ من النّوع الأول، وقيمته تساوي 0.05.

β: الخطأ من النّوع الثّاني، وتساوي قيمته (1−α).

SE: أكبر خطأ يسمح به عند تقدير نسبة حدوث الظّاهرة وتمّ تقدير قيمته في الدّراسة الحاليّة 5% كون أن مستوى الثّقة في الدّراسة الحاليّة 95%.

$$\left.\begin{array}{l} P = 0.5 \\ 1-P = 0.5 \end{array}\right\} \Rightarrow P.(1-P) = 0.25$$

$$SE = 0.05$$

$$1-\frac{\alpha}{2} = 0.975 \Rightarrow Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1.96$$

$$1-\beta = 0.05 \Rightarrow Z_{1-\beta} = 1.645$$

ممّا سبق نجد المعطيات التّالية:

وبعد الحساب بالاعتماد على الصّيغة السّابقة نجد أن قيمة 18.025 = $n_A=n_B$.

وبعد التّقريب لأوّل عددٍ صحيحٍ يصبح حجم كلّ مجموعة ١٩ مريض، أدخلنا ٤٠ مريضاً في الدّراسة ٢٠ مريض في كل ذراع . وهناك حالةٌ واحدةٌ انسحبت من الدّراسة في ذراع KOH .

٧- طريقة الاعتيان :

تمّ أخذ العينة بطريقةٍ عشوائيةٍ، حيث تمّ ترتيب المرضى حسب قدومهم بحيث وضع المرضى ذوي الرّقم الفرديّ ضمن المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الرقم الزّوجيّ ضمن المجموعة الثّانية.

٨- الاعتبارات الأخلاقيّة :

تمّ أخذ موافقة المرضى المستنيرة الخطّيّة على الدّخول في الدّراسة بعد إعلامهم بكافّة المعلومات الضروريّة عن مرضهم، الطّرق العلاجيّة الممكنة والتّأثيرات الجانبيّة المتوقّعة، والإجابة عن كافّة تساؤلاتهم بوضوح، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدّراسة متى شاؤوا، وأنّه لن يترتّب عليهم أيّ تكاليفٍ، وأنّ معلومات المريض الشّخصيّة ستبقى سرّيّة تماماً.

استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الّذي عنوانه :

تقييم فعاليّة هيدروكسيد البوتاسيوم الموضعي بتركيز ٥% بالمقارنة مع حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠% في علاج الثّآليل المسطّحة.

Comparative Evaluation of Topical 5% Potassium Hydroxide and 20% Trichloroacetic Acid in the Treatment of Plane Warts

اسم الباحث : د.ساره زيد حداد ، مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث : أ.د. منال محمد أخصّائيّة أمراض جلديّة وزهريّة.

الهدف من البحث : مقارنة حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠% بهيدروكسيد البوتاسيوم بتركيز ٥% في علاج الثّآليل المسطّحة من حيث الفعاليّة والآثار الجانبيّة.

الثّآليل قد تتراجع عفوياً وقد لا تتراجع وتحتاج لعلاج ، لذلك تفضّل العلاجات المتقطّعة غير غالية الثّمن والّتي لاتترك تندّباً ولا تكون مؤلمة للمريض.

تعالج الثآليل المسطّحة بعدّة طرقٍ على رأسها المعالجة القريّة بالآزوت السّائل وهي علاجٌ فعّالٌ لكنّه يترك عادة نفاطاتٍ واضطراب تصبغ ٍغير مقبولةٍ جمالياً خاصّةً عند توضّع الآفات على الوجه، ويوجد علاجات أخرى موضعيّة وجهازيّة لكنّها في أغلبها غالية الثّمن وفاعليّتها محدودة (كاللّيزر والتّخثير والعلاجات السّامة للخلايا والمعدّلة للمناعة)

الآثار الجانبيّة الّتي قد تحدث بعد تطبيق العلاجين المدروسين : حمامى ، حكّة أو حرقة ، فرط تصبغ.

للحصول على المعلومات اللّازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريرياً كاملاً لتأكيد التّشخيص وتحديد (عدد وقطر وتوضّع الآفات) سيجرى في المشفى وستؤخذ صوراً للآفات قبل بدء العلاج وفي جلسات الأسابيع ٤-٨-١٢.

نودّ الحصول على إذنٍ في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والّذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصيّاً بحيث لا يتطّلع عليه أحد سواي، وستحفظ الصّور على حاسوبي الشّخصي ضمن ملفٍ يحمل رقمك التّسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطّلع أحدٌ من الأشخاص المشاركين في الدّراسة معلوماتك الشّخصيّة أو صورك وسوف تتمّ مشاركة المعلومات الإجماليّة فقط من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتّوقّف عن المشاركة في أيّ وقتٍ ولأيّ سببٍ كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتّب عليك أيّة أعباءٍ كما لن تخسر أيّاً من الفوائد المستحقّة. ولن يؤثّر التّوقّف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكلٍ من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرةٍ جرّاء مشاركتك بالبحث إلا أنّ مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فعاليّة العلاج المطبّق وهل له آثار جانبيّة.

لضمان سريّة معلوماتك الشّخصيّة سيتم حفظها في حاسوبٍ محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكّن أحدٌ من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرّئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقةٍ مسؤولةٍ فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيّتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة النّاتجة عن هذه الدّراسة، كما لن يتمّ استخدام اسمك أو أيّة معلوماتٍ خاصّةٍ أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أيّة أسئلة ؟ هل هناك أيّ شيءٍ لم تفهمه حول الدّراسة ؟

موافقة الباحث:

لقد قدّمت شرحاً مفصّلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدّراسة، أساليبها، ونتائجها السّلبيّة. وقد قمت بالإجابة عن كافّة الأسئلة بطريقةٍ واضحةٍ وصحيحةٍ إلى حدٍّ علمي.

اسم الباحث:..... التّوقيع.....:

التّاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدّراسة وأعلم أنّ الباحثة الدّكتورة ساره حداد جاهزةٌ للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرّقم الخليوي ٠٩٣٦٣٠٦٢٥٩. وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدّراسة وقت ما أشاء حتّى بعد التّوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثّر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخةٍ من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التّوقيع.....:

التّاريخ:...../...../.....م

٩- طريقة إجراء البحث :

تمّ بدايةً إثبات التّشخيص سريرياً بالاعتماد على شكل الآفات وغياب خطوط الجلد فوقها، ثمّ تمّ تحديد موضع وعدد وقطر الثآليل باستخدام مسطرةٍ مرقّمةٍ، وفي حال الثّآليل المتعدّدة اعتمدنا متوسط قطر جميع الثّآليل لتقييم الاستجابة .

تمّ اطلاع المريض على الدّراسة والتّأكّد من توفر شروط الدّراسة لديه وغياب شروط الاستبعاد وتصوير الآفات بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض وملء الاستبيان المرفق .

ثمّ تمّ إدخال المريض عشوائياً بأحد مجموعتي الدّراسة حسب قدومه حيث تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين:

<u>المجموعة (A)</u> : ٢٠ مريض

عولجوا بتطبيق محلول هيدروكسيد البوتاسيوم ٥% على الآفات مرّةً أسبوعياً بيد الطّبيب.

<u>المجموعة (B)</u> : ٢٠ مريض

عولجوا بتطبيق محلول حمض الخل ثلاثي كلور ٢٠% على الآفات مرّةً اسبوعياً بيد الطّبيب.

طريقة التّطبيق : في كلا المجموعتين يتمّ تطبيق المحلول بواسطة عود أسنان مغطّى بطبقةٍ رقيقةٍ من القطن مع التّأكيد على حماية الجلد السّليم المحيط بالفازلين وأن يكون العود بوضعيّةٍ عموديّةٍ على سطح الجلد، ثمّ يراقَب المريض لمدّة ١٥ دقيقة لرصد أيّ أثرٍ جانبي .

* يوصف واقي شمسي فيزيائي للمرضى الّذين يطبّقون العلاج على المناطق المعرّضة للشّمس .

مدّة العلاج : يكرّر التّطبيق الأسبوعي لمدّة ١٢ اسبوع، أو لحين زوال جميع الآفات ولو بوقتٍ أبكر.

متابعة المرضى : تفحص كلا المجموعتين بفواصل ٤-٨-١٢ أسبوع لتقييم الاستجابة والآثار الجانبيّة.

تقييم الاستجابة بعد العلاج:

التّراجع السّريري للثّآليل سيحدّد من قبل الباحث والمريض (تقييم ذاتي وموضوعي).

الاستجابة الموضوعيّة : استناداً إلى تصوّر الفاحص للنسبة المئويّة الإجماليّة لتراجع الثّآليل:

١- استجابة كاملة : تراجع ١٠٠% من الثّآليل.

٢- استجابة جزئيّة : تراجع أكثر من ٥٠% من الثّآليل (٥١-٩٩,٩%) من حيث القطر والعدد.

٣- استجابة خفيفة : تراجع أقل من ٥٠% من الثآليل (١-٥٠%) من حيث القطر والعدد.

٤- لا استجابة : عدم تراجع (٠%).

رضا المريض : أي تصوّر المريض لتحسّن آفاته .

١- ممتاز.

٢- جيّد.

٣- مرضٍ.

٤-ضعيف.

تحرّي الآثار الجانبيّة :

١- حمامى.

٢- حكّة أو حرقة.

٣- فرط تصبغ.

١٠- الأساليب الإحصائيّة المستخدمة:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V25) وجرى التّحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائيّة التّالية:

- الجداول التّكراريّة (Frequency Tables): وهي جداول تبيّن التّكرار والنّسب المئويّة لكلّ فئةٍ من فئات المتغيّر المدروس (كالجنس – العمر).
- المخطّطات البيانيّة (Charts): وهي مخطّطات القرص (Pie Charts) ومخطّطات الأعمدة (Bar charts).
- المتوسّط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) وتمّ حسابها للمتغيّرات الكمّيّة (الرّقميّة) كالعمر.
- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيّرين من النّوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة تكرارات الجنس (ذكر – أنثى) أو مقارنة تكرارات الجنس حسب العلاج المطبّق.
- اختبار ت ستيودنت (T-Test): لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي متغيّرين من النّوع الكمّي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة متوسّط قطر الآفات حسب العلاج المطبّق أو مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل تطبيق العلاج وبعد تطبيق العلاج بالأسبوع الرّابع أو الأسبوع الثّامن أو الأسبوع الثّاني عشر.
- دلالة قيمة P-value:
  - إذا كانت قيمة P-value أصغر من (.05) هذا يدلّ على وجود فروقٍ ذات دلالة إحصائيّة.
  - أمّا إذا كانت قيمة P-value أكبر من (.05) هذا يدلّ على عدم وجود فروقٍ ذات دلالة إحصائيّة.

استمارة المريض :

الرّقم التّسلسلي :.....

الاسم الثّلاثي: .....

الجنس:.....

العمر: .....

العمل :.....

العنوان: .....

رقم الهاتف: .....

رقم بطاقة المشفى : .....

تاريخ المراجعة :...../...../.....

السّوابق الشّخصيّة :.....

السّوابق التّحسسيّة :.....

السّوابق العائليّة :.....

عمر الاندفاعات :.....

تطبيق أيّ علاجٍ سابقٍ للمرض: .....

الفحص السّريري:

- عدد الآفات :.....
- قطر الآفات :.....
- مكان الآفات :.....

العلاج المطبّق :

- A : KOH
- B : TCA

الجلسة	الاستجابة الموضوعيّة		رضا المريض				الآثار الجانبيّة		
	العدد	متوسّط القطر (ملم)	ممتاز	جيد	مرضي	ضعيف	حمامى	حكّة/ حرقة	فرط تصبغ
٤									
٨									
١٢									

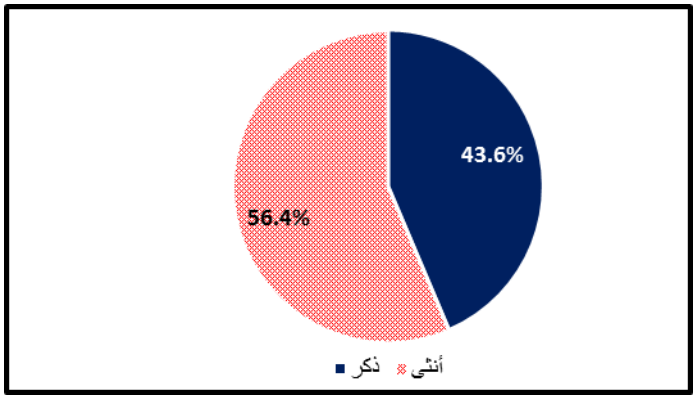
رابعاً: النّتائج :

١. توزّع العيّنة حسب جنس المريض:

الجدول رقم (١) توزّع عيّنة الدّراسة حسب جنس المريض .

الجنس	Frequency	Percent
ذكر	17	43.6%
أنثى	22	56.4%
Total	39	100.0%

بلغت نسبة المرضى الذّكور في العيّنة (43.6%) مقابل (56.4%) من المرضى إناث .



الشّكل رقم (١) النّسبة المئويّة لمتغيّر الجنس

كما تمّت دراسة التّوزّع الجنسي لأفراد العيّنة حسب العلاج المستخدم:

الجدول رقم (٢) توزّع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج

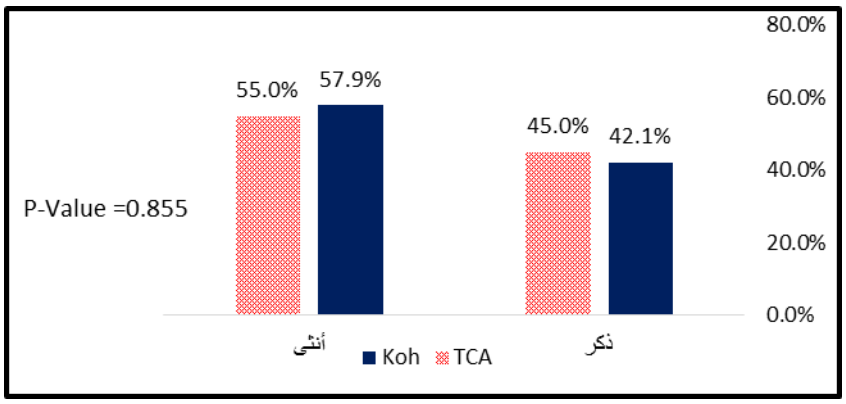
الجنس		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
ذكر	Count	8	9	17	0.033	1	0.855
	Percent	42.1%	45.0%	43.6%			
أنثى	Count	11	11	22			
	Percent	57.9%	55.0%	56.4%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

توزّعت عيّنة الدّراسة على الذّكور والإناث بنسبٍ مختلفةٍ حسب العلاج المطبّق، فبلغت نسبة الذّكور الّذين تمّت معالجتهم باستخدام Koh (42.1%)، والذّكور الّذين تمّت معالجتهم باستخدام TCA بلغت نسبتهم (45%)، أمّا الإناث اللّاتي تمّت معالجتهن باستخدام Koh فبلغت نسبتهن (57.9%) واللّاتي تمّت معالجتهن باستخدام TCA بلغت نسبتهن (55%).

وبمقارنة تكرارات فئات متغير الجنس حسب العلاج المطبق باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.855) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بين تكرارات الذّكور وتكرارات الاناث في عينة الدّراسة**

حسب العلاج المطبق، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية التّركيب الجنسي حسب العلاج المستخدم،

وهذا ما يبيّنه الشّكل التّالي:



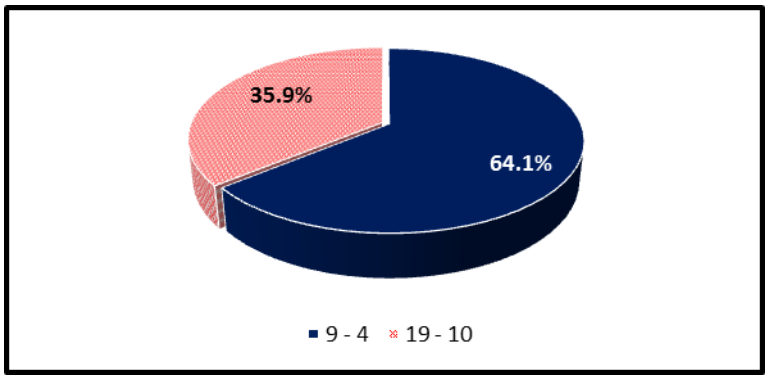
الشّكل رقم (٢) توزّع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج

٢. توزّع العيّنة حسب عمر المريض:

الجدول رقم (٣) توزّع عيّنة الدّراسة حسب عمر المريض

الفئات العمرية	Frequency	Percent
9 – 4	25	64.1%
19 – 10	14	35.9%
Total	39	100.0%

تكوّنت عيّنة الدّراسة من فئاتٍ عمريّةٍ مختلفةٍ تراوحت من ٤ سنوات إلى ١٩ سنة، فبلغت نسبة المرضى الّذين تتراوح أعمارهم من ٤ إلى ٩ سنوات (64.1%)، أمّا المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ١٠ إلى ١٩ سنة فبلغت نسبتهم (35.9%).



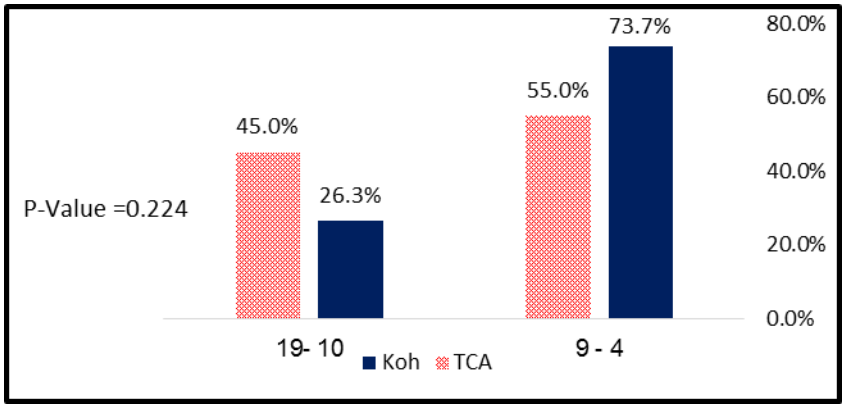
الشّكل رقم (٣) النّسبة المئويّة لمتغيّر الفئات العمريّة

كما تمّت دراسة التوزّع العمري لأفراد العيّنة حسب العلاج المطبّق:

الجدول رقم (٤) توزّع المرضى حسب الفئة العمريّة على مجموعتي العلاج

P–Value	df	Chi–Square	Total	العلاج المطبق		الفئات العمرية	
				TCA	Koh		
0.224	1	1.478	25	11	14	Count	**9 – 4**
			64.1%	55.0%	73.7%	Percent	
			14	9	5	Count	**19 –10**
			35.9%	45.0%	26.3%	Percent	
			39	20	19	Count	**Total**
			100.0%	100.0%	100.0%	Percent	

بلغت نسبة أفراد العيّنة الّذين تراوحت أعمارهم بين ٤ إلى ٩ سنوات وتمّت معالجتهم باستخدام Koh (73.7%)، أمّا الذين تمّت معالجتهم باستخدام TCA من نفس الفئة العمريّة فبلغت نسبتهم (55%)، وأفراد العيّنة الّذين تراوحت أعمارهم بين ١٠ إلى ١٩ سنة وتمّت معالجتهم باستخدام Koh فبلغت نسبتهن (26.3%) أمّا الذين تمت معالجتهم باستخدام TCA من نفس الفئة العمرية فبلغت نسبتهم (45%). وبمقارنة تكرارات الفئات العمرية حسب العلاج المطبّق باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.224) أكبر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05) وبالتّالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بين تكرارات الفئات العمريّة في عينة الدّراسة حسب العلاج المطبّق، وهذا يدل على تجانس العيّنة من ناحية التّركيب العمري حسب العلاج المطبّق**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



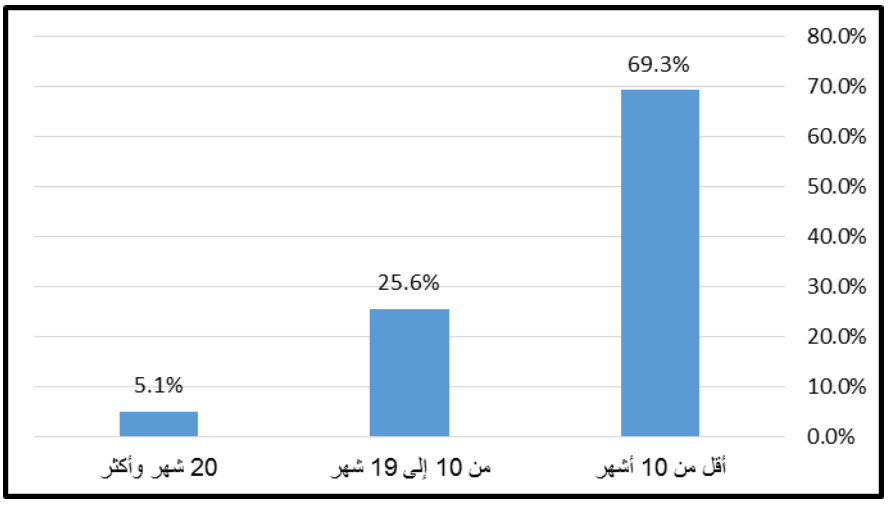
الشّكل رقم (٤) توزّع المرضى حسب الفئة العمريّة على مجموعتي العلاج

٣. توزّع العيّنة حسب عمر الاندفاعات:

الجدول رقم (٥) توزّع عيّنة الدّراسة حسب عمر الاندفاعات

عمر الاندفاعات	Frequency	Percent
أقل من ١٠ أشهر	27	69.3%
من ١٠ إلى ١٩ شهر	10	25.6%
٢٠ شهر وأكثر	2	5.1%
Total	39	100.0%

تراوح عمر الاندفاعات من (١) شهر إلى (٢٤) شهر بمتوسط (7.32) وانحراف معياري (5.759) شهر، أفراد العيّنة الّذين عمر الاندفاعات عندهم أقل من ١٠ أشهر بلغت نسبتهم (69.3%)، أمّا أفراد العيّنة الّذين يتراوح عمر الاندفاعات عندهم من ١٠ أشهر إلى ١٩ شهر فبلغت نسبتهم (25.6%)، وأفراد العيّنة الّذين عمر الاندفاعات عندهم ٢٠ شهر وأكثر بلغت نسبتهم (5.1%).



الشّكل رقم (٥) النّسبة المئويّة لمتغيّر عمر الاندفاعات

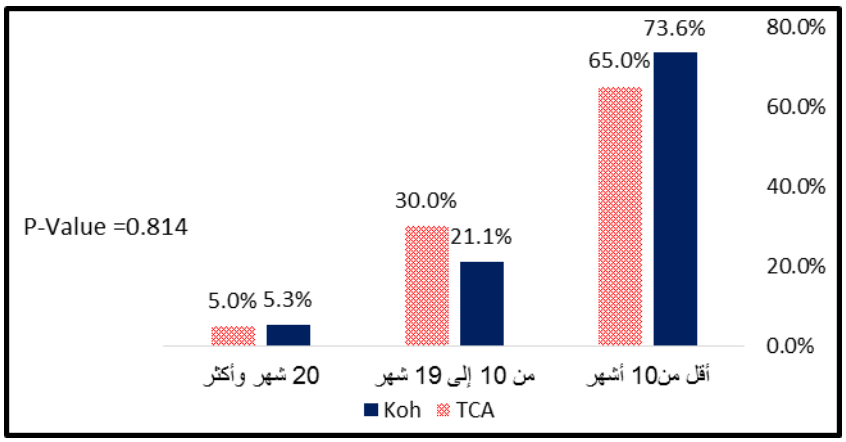
كما تمّت دراسة توزّع عمر الاندفاعات لأفراد العيّنة حسب العلاج المطبق:

الجدول رقم (٦) توزّع المرضى حسب عمر الاندفاعات على مجموعتي العلاج

عمر الاندفاعات		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
أقل من ١٠ أشهر	Count	14	13	27	0.412	2	0.814
	Percent	73.6%	65.0%	69.3%			
من ١٠ إلى ١٩ شهر	Count	4	6	10			
	Percent	21.1%	30.0%	25.6%			
٢٠ شهر وأكثر	Count	1	1	2			
	Percent	5.3%	5.0%	5.1%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بلغت نسبة أفراد العيّنة الّذين عمر الاندفاعات عندهم أقل من ١٠ أشهر وتمّت معالجتهم باستخدام Koh (73.6%)، أمّا الّذين تمّت معالجتهم باستخدام TCA بلغت نسبتهم (65%)، أما أفراد العينة الّذين عمر الاندفاعات عندهم يتراوح بين ١٠ أشهر إلى ١٩ شهر وتمت معالجتهم باستخدام Koh فبلغت نسبتهم (21.1%) أما الّذين تمّت معالجتهم باستخدام TCA بلغت نسبتهم (30%)، والّذين عمر الاندفاعات عندهم من ٢٠ شهر وأكثر وتمّت معالجتهم باستخدام Koh فبلغت نسبتهم (5.3%) أمّا الذين تمّت معالجتهم باستخدام TCA بلغت نسبتهم (5%).

وبمقارنة تكرارات فئات متغير عمر الاندفاعات حسب العلاج المطبق باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.814) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عمر الاندفاعات في عينة الدراسة حسب العلاج المطبق، وهذا يدل على تجانس العيّنة من ناحية عمر الاندفاع حسب العلاج المطبّق**، وهذا ما يبينه الشّكل التالي:



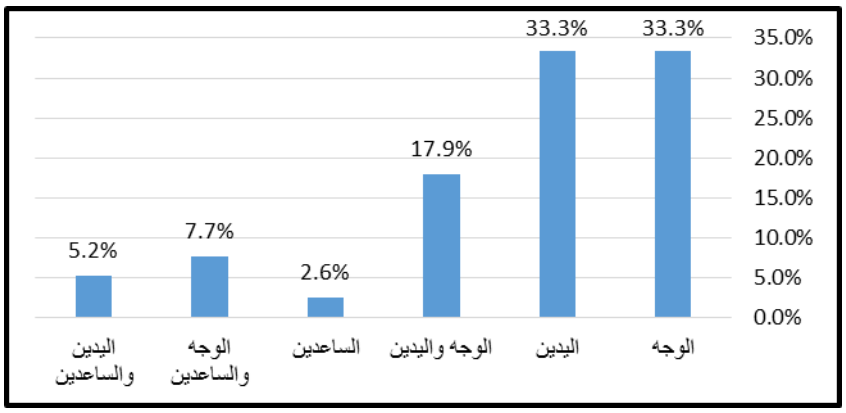
الشّكل رقم (٦) توزّع المرضى حسب عمر الاندفاعات على مجموعتي العلاج

٤. توزّع العيّنة حسب مكان الآفات:

الجدول رقم (٧) توزّع عيّنة الدّراسة حسب مكان الآفات

مكان الآفات	Frequency	Percent
الوجه	13	33.3%
اليدين	13	33.3%
الوجه واليدين	7	17.9%
الساعدين	1	2.6%
الوجه والساعدين	3	7.7%
اليدين والساعدين	2	5.2%
المجموع	39	100.0%

توضّعت الآفات لدى المرضى على الوجه أو اليدين أو كلاهما أو الساعدين، والنّسبة الأكبر كانت لآفات الوجه (33.3%) واليدين (33.3%) ونسبة الآفات في الوجه واليدين معاً (17.9%)، أما نسبة الآفات في الساعدين فبلغت (2.6%)، ونسبة الآفات في الوجه والساعدين معاً (7.7%) ونسبة الآفات في اليدين والساعدين معاً (5.2%).



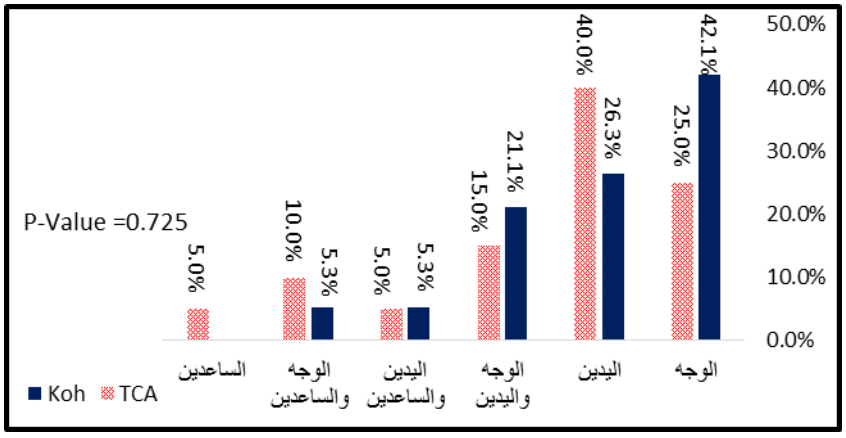
الشّكل رقم (٧) النّسبة المئويّة لمتغيّر مكان الآفات

كما تمّت دراسة توزّع مكان الآفات لأفراد العيّنة حسب العلاج المطبق:

الجدول رقم (٨) توزّع المرضى حسب مكان الاندفاعات على مجموعتي العلاج

مكان الآفات		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
الوجه	Count	8	5	13	2.837	5	0.725
	Percent	42.1%	25.0%	33.3%			
اليدين	Count	5	8	13			
	Percent	26.3%	40.0%	33.3%			
الوجه واليدين	Count	4	3	7			
	Percent	21.1%	15.0%	17.9%			
اليدين والساعدين	Count	1	1	2			
	Percent	5.3%	5.0%	5.2%			
الوجه والساعدين	Count	1	2	3			
	Percent	5.3%	10.0%	7.7%			
الساعدين	Count	0	1	1			
	Percent	0.0%	5.0%	2.6%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

توزّعَ مكانُ الآفات لدى أفراد العيّنة بنسبٍ مختلفةٍ حسب العلاج المستخدم، فبلغت نسبة المرضى الّذين مكان الآفات لديهم في الوجه وتعالجوا باستخدام Koh (42.1%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (25.0%)، ونسبة المرضى الّذين مكان الآفات لديهم في اليدين وتعالجوا باستخدام Koh (26.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (40%)، ونسبة المرضى الذين مكان الآفات لديهم في الوجه واليدين معاً وتعالجوا باستخدام Koh (21.1%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (15%)، ونسبة المرضى الذين مكان الآفات لديهم في اليدين والساعدين معاً وتعالجوا باستخدام Koh (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (5%)، ونسبة المرضى الّذين مكان الآفات لديهم في الوجه والساعدين معاً وتعالجوا باستخدام Koh (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (10%)، ونسبة المرضى الذين مكان الآفات لديهم في الساعدين وتعالجوا باستخدام TCA (5%). وبمقارنة تكرارات مكان الآفات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المستخدم نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.725 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بين تكرارات مكان الآفات في عيّنة الدّراسة حسب العلاج المطبّق، وهذا يدل على تجانس العيّنة من ناحية مكان الآفات حسب العلاج المطبّق**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل (٨) توزّع المرضى حسب مكان الاندفاعات على مجموعتي العلاج

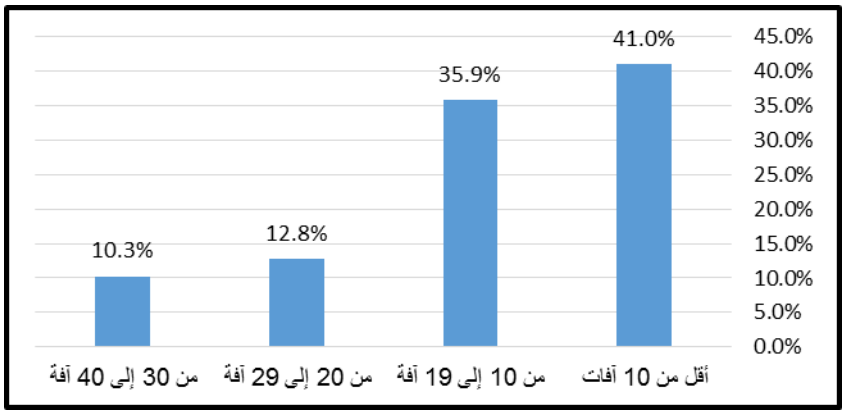
٥. توزّع العيّنة حسب عدد الآفات:

الجدول رقم (٩) توزّع عيّنة الدّراسة حسب عدد الآفات

عدد الآفات	Frequency	Percent
أقل من ١٠ آفات	16	41.0%
من ١٠ إلى ١٩ آفة	14	35.9%
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	5	12.8%

من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	4	10.3%
المجموع	39	100.0%

تراوحت أعداد الآفات بين 3 إلى 40 آفة، والنسبة الأكبر من المرضى لديهم عدد آفات أقل من ١٠ بنسبة (41%)، وفي المرتبة الثّانية المرضى الذين لديهم عدد آفات من ١٠ إلى ١٩ آفة بنسبة (35.9%)، يليها في المرتبة الثّالثة المرضى الذين لديهم عدد آفات من ٢٠ إلى ٢٩ آفة بنسبة (12.8%)، أما المرضى الّذين لديهم عدد آفات من ٣٠ إلى ٤٠ آفة فبلغت نسبتهم (10.3%).



الشّكل رقم (٩) النّسبة المئويّة لمتغيّر عدد الآفات

كما تمّت دراسة توزّع عدد الآفات لدى أفراد العيّنة حسب العلاج المطبّق

الجدول رقم (١٠) توزّع المرضى حسب عدد الاندفاعات على مجموعتي العلاج

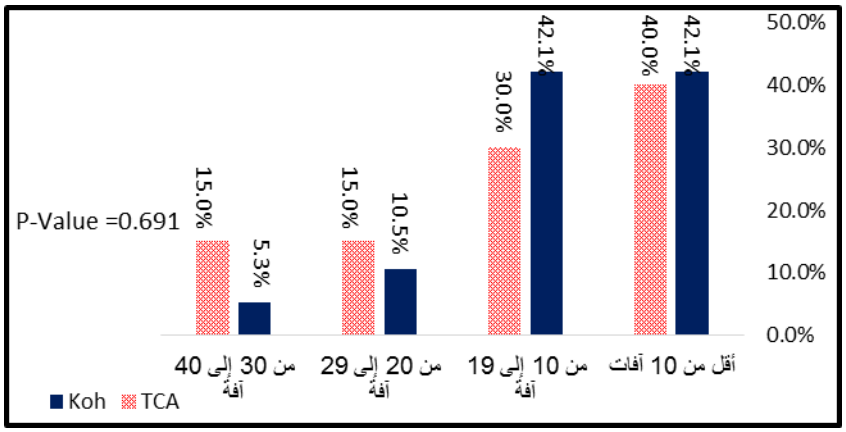
عدد الآفات		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
أقل من ١٠ آفات	Count	8	8	16	1.461	3	0.691
	Percent	42.1%	40.0%	41.0%			
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	8	6	14			
	Percent	42.1%	30.0%	35.9%			
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	2	3	5			
	Percent	10.5%	15.0%	12.8%			
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	1	3	4			
	Percent	5.3%	15.0%	10.3%			
Total	Count	19	20	39			

			100.0%	100.0%	100.0%	Percent	

توزّعَ عددُ الآفات بنسبٍ مختلفةٍ لدى أفراد العيّنة حسب العلاج المطبّق، فبلغت نسبة المرضى الذين لديهم أقل من ١٠ آفات وتعالجوا باستخدام Koh (42.1%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (40%)، فيما بلغت نسبة المرضى الذين لديهم من ١٠ آفات إلى ١٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh (42.1%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (30%)، ونسبة المرضى الذين لديهم من ٢٠ إلى ٢٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (10.5%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (15%)، ونسبة المرضى الذين لديهم من ٣٠ إلى ٤٠ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (15%).

وبمقارنة تكرارات عدد الآفات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.691) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عدد الآفات في عينة الدراسة حسب العلاج المطبق، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية عدد الآفات حسب العلاج المطبق**

وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (١٠) توزّع المرضى حسب عدد الاندفاعات على مجموعتي العلاج

٦. توزّع العيّنة حسب متوسّط قطر الآفات :

الجدول رقم (١١) أصغر وأكبر قيمة لمتوسّط قطر الآفات والمتوسّط الحسابي والانحراف المعياري حسب العلاج المطبّق

العلاج المطبق	Mean	N	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Koh	4.19	19	.926	3.0	6.2

7.5	3.0	1.149	20	4.40	**TCA**
7.5	3.0	1.038	39	4.30	**Total**

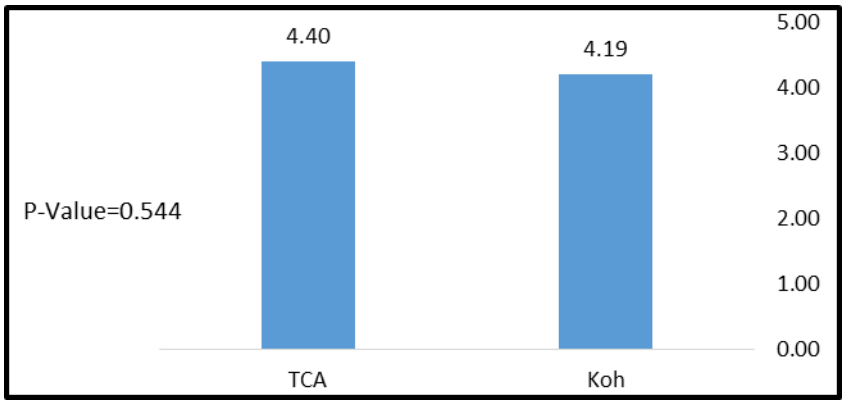
تراوح متوسّط قطر الآفات من (3) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسط (4.30) ملم وانحراف معياري (1.038) ملم، أما أفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام Koh فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (3) ملم إلى (6.2) ملم بمتوسط (4.19) ملم وانحراف معياري (0.926) ملم، وأفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام TCA فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (3) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسط (4.40) ملم وانحراف معياري (1.149) ملم.

كما تمّت مقارنة توزّع متوسّط قطر الآفات لدى أفراد العيّنة حسب العلاج المطبّق:

الجدول رقم (١٢) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات حسب العلاج المستخدم ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مستقلّتين

متوسط قطر الآفات	العلاج المطبق	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P–Value
	Koh	19	4.19	0.926	−0.612	37	0.544
	TCA	20	4.40	1.149			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.544) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات حسب العلاج المطبق، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية متوسط قطر الآفات**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (١١) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات وفقاً للعلاج المطبّق

٧. السّوابق الشّخصيّة والتّحسّسيّة والعلاجيّة:

لم نجد لدى المرضى المشمولين بالدّراسة أي سوابقٍ شخصيّةٍ أو تحسّسيّةٍ أو علاجيّةٍ.

٨. تقييم المرضى سريريّاً في الأسابيع (٤-٨-١٢) من حيث الاستجابة والآثار الجانبيّة بين مجموعتي العلاج :

١,٨. جلسة الأسبوع الرابع:

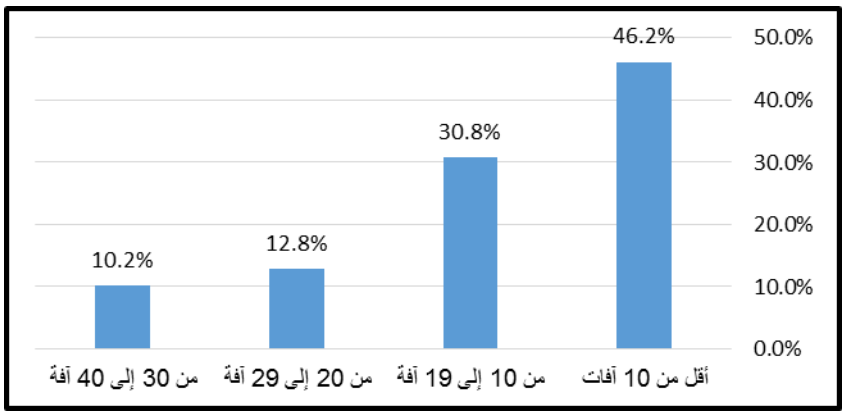
١,١,٨. الاستجابة الموضوعيّة:

١,١,١,٨. عدد الآفات:

الجدول رقم (١٣) العدد والنّسبة المئويّة لأفراد العيّنة حسب عدد الآفات

عدد الآفات	Frequency	Percent
أقل من ١٠ آفات	18	46.2%
من ١٠ إلى ١٩ آفة	12	30.8%
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	5	12.8%
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	4	10.2%
المجموع	39	100.0%

في جلسة الأسبوع الرابع بلغت نسبة المرضى الّذين لديهم عدد آفات أقل من ١٠ (46.2%)، وفي المرتبة الثانية المرضى الذين لديهم عدد آفات من ١٠ إلى ١٩ آفة بنسبة (30.8%)، يليها في المرتبة الثالثة المرضى الذين لديهم عدد آفات من ٢٠ إلى ٢٩ آفة بنسبة (12.8%)، أما المرضى الذين لديهم عدد آفات من ٣٠ إلى ٤٠ آفة فبلغت نسبتهم (10.2%).



الشّكل رقم (١٢) النّسبة المئويّة لعدد الآفات

وبمقارنة عدد الآفات لدى أفراد العيّنة حسب العلاج المطبّق، حصلنا على الجدول التالي:

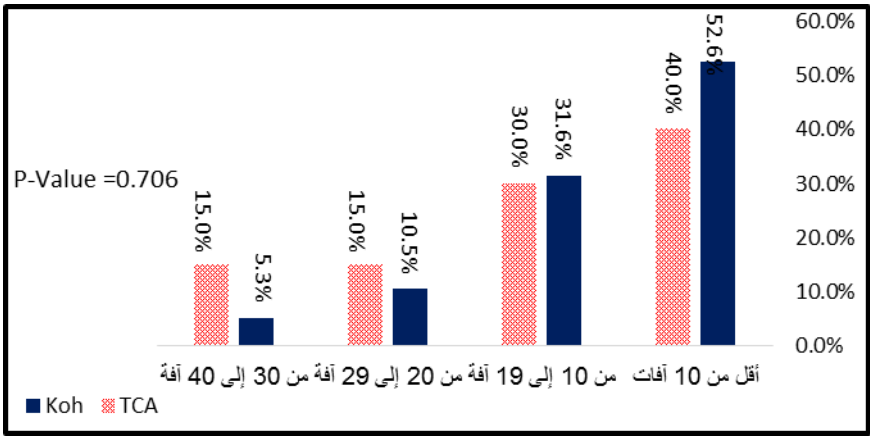
الجدول رقم (١٤) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات وفقاً للعلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الرّابع

عدد الآفات		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
أقل من ١٠ آفات	Count	10	8	18	1.398	3	0.706
	Percent	52.6%	40.0%	46.2%			
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	6	6	12			
	Percent	31.6%	30.0%	30.8%			
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	2	3	5			
	Percent	10.5%	15.0%	12.8%			
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	1	3	4			
	Percent	5.3%	15.0%	10.2%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

في جلسة الأسبوع الرابع توزّع عدد الآفات بنسبٍ مختلفةٍ حسب العلاج المطبق، فبلغت نسبة المرضى الذين لديهم أقل من ١٠ آفات وتعالجوا باستخدام Koh (52.6%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (40%)، فيما بلغت نسبة المرضى الذين لديهم من ١٠ آفات إلى ١٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh (31.6%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (30%)، ونسبة المرضى الذين لديهم من ٢٠ إلى ٢٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (10.5%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (15%)، ونسبة المرضى الذين لديهم من ٣٠ إلى ٤٠ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (15%).

وبمقارنة تكرارات عدد الآفات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.706) أكبر من مستوى الدلالة

الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عدد الآفات في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الرابع**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



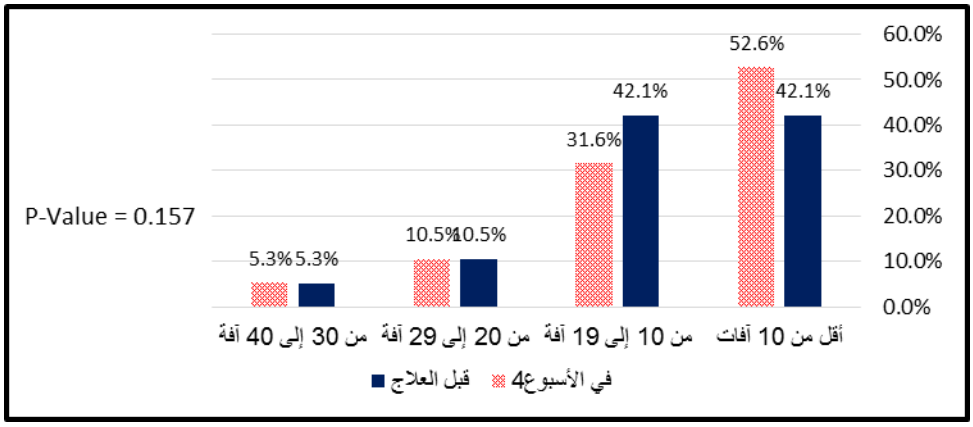
الشّكل رقم (١٣) النّسبة المئويّة لعدد الآفات حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الرّابع

مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع في مجموعة KOH:

الجدول رقم (١٥) العدد والنسبة المئوية لعدد الآفات في مجموعة KOH ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع

عدد الآفات		قبل العلاج	في الأسبوع ٤	Chi-Square	P-Value
أقل من ١٠ آفات	Count	8	10	1.414	0.157
	Percent	42.1%	52.6%		
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	8	6		
	Percent	42.1%	31.6%		
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	2	2		
	Percent	10.5%	10.5%		
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	1	1		
	Percent	5.3%	5.3%		
Total	Count	19	19		
	Percent	100.0%	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (Chi-Square) قد بلغت (P-Value =0.157) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرابع**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



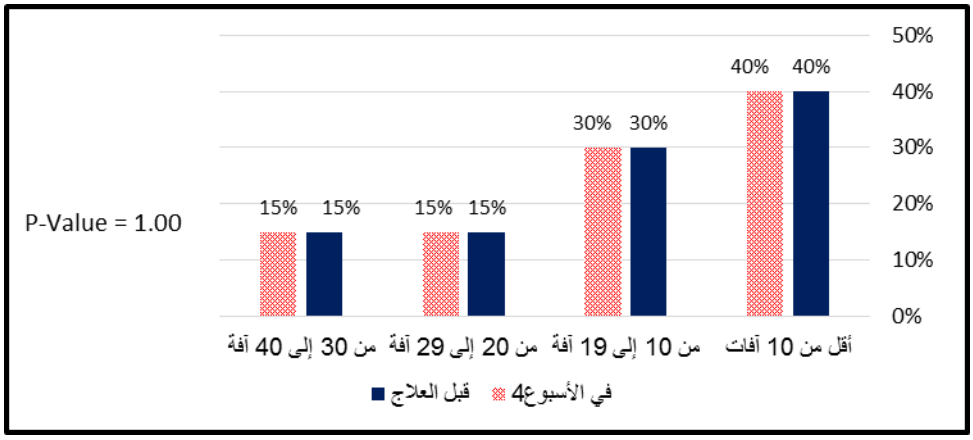
الشّكل رقم (١٤) يبيّن عدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع

مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع في مجموعة TCA:

الجدول رقم (١٦) العدد والنسبة المئوية لعدد الآفات في مجموعة TCA ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع

عدد الآفات		قبل العلاج	في الأسبوع٤	Chi-Square	P-Value
أقل من ١٠ آفات	Count	8	8	0.00	1.00
	Percent	40.0%	40.0%		
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	6	6		
	Percent	30.0%	30.0%		
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	3	3		
	Percent	15.0%	15.0%		
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	3	3		
	Percent	15.0%	15.0%		
Total	Count	20	20		
	Percent	100.0%	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (Chi-Square) قد بلغت (P-Value =1.00) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرابع**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (١٦) يبيّن عدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع

٢,١,١,٨. متوسّط قطر الآفات:

الجدول رقم (١٧) أصغر وأكبر قيمة لمتوسّط قطر الآفات والمتوسّط الحسابي والانحراف المعياري حسب العلاج المطبّق

Maximum	Minimum	Std. Deviation	N	Mean	العلاج المطبق
6.2	1.2	1.282	19	3.82	**Koh**
7.5	0.0	1.621	20	4.07	**TCA**
7.5	0.0	1.452	39	3.94	**Total**

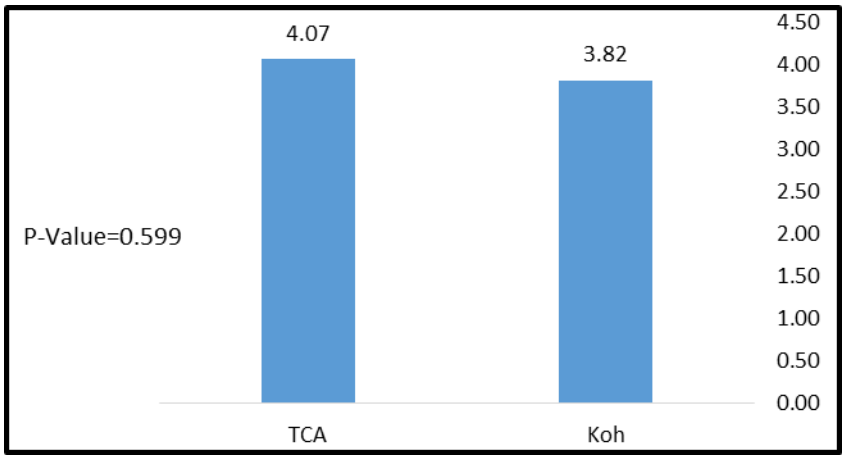
تراوح متوسط قطر الآفات في الأسبوع الرابع من (0) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسط (3.94) ملم وانحراف معياري (1.452) ملم، أما أفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام Koh فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (1.2) ملم إلى (6.2) ملم بمتوسط (3.82) ملم وانحراف معياري(١,٢٨٢) ملم ، وبالنسبة لمرضى TCA فقد تراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (0) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسط (4.07) ملم وانحراف معياري (1.621) ملم.

كما تمّت مقارنة متوسط قطر الآفات في جلسة الأسبوع الرابع حسب العلاج المطبق:

الجدول رقم (١٨) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات حسب العلاج المستخدم ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مستقلّتين

P–Value	Df	T	Std. Deviation	Mean	N	العلاج المطبق	متوسط قطر الآفات
0.599	37	−0.531	1.282	3.82	19	Koh	
			1.621	4.07	20	TCA	

من الجدول السّابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.599) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسّط قطر الآفات حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الرابع**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (١٦) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في الأسبوع الرّابع وفقاً للعلاج المطبّق

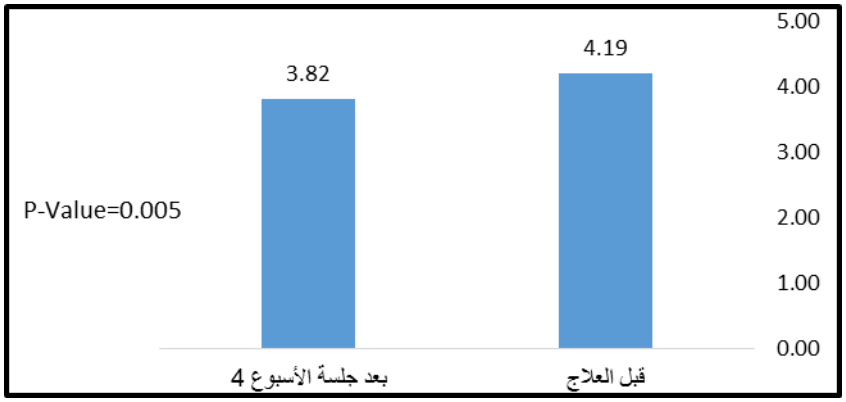
مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع في مجموعة KOH:

الجدول رقم (١٩) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرابّع ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مرتبطتين

P–Value	Df	t	Std. Deviation	Mean	N	Koh	متوسط قطر الآفات
0.005	18	3.156	0.926	4.19	19	قبل العلاج	
			1.282	3.82	19	بعد جلسة الأسبوع ٤	

من الجدول السّابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.005) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية**

بين متوسط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرابع حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (0.37) ملم، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



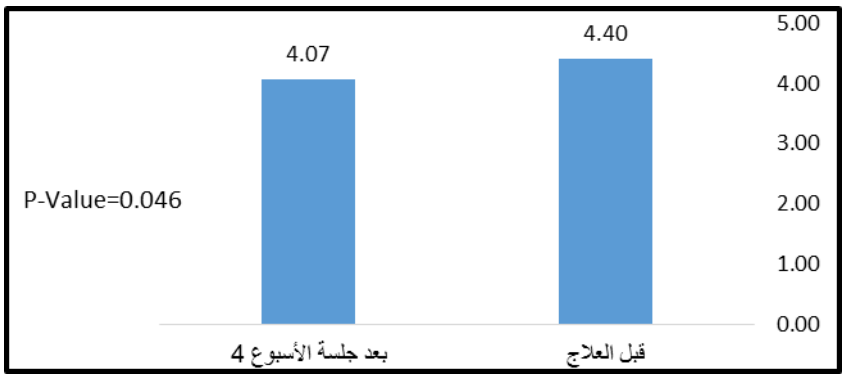
الشّكل رقم (١٧) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع

مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع في مجموعة TCA:

الجدول رقم (٢٠) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مرتبطتين

متوسط قطر الآفات	TCA	N	Mean	Std. Deviation	t	Df	P–Value
	قبل العلاج	20	4.40	1.149	2.132	19	0.046
	بعد جلسة الأسبوع ٤	20	4.07	1.621			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.046) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرابع حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (0.33) ملم**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (١٨) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع.

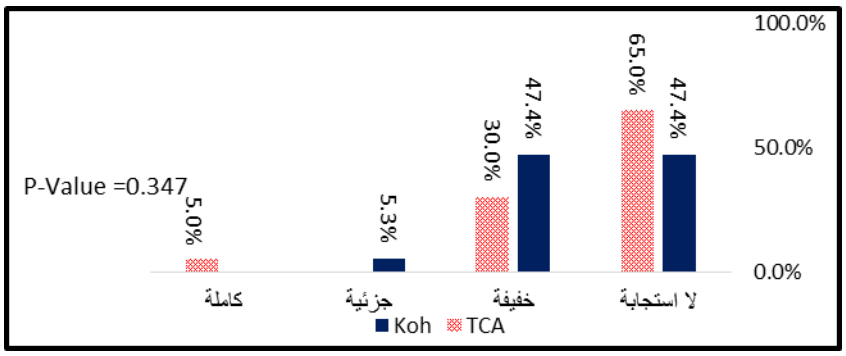
استناداً إلى تصوّر الفاحص للنّسبة المئويّة الإجماليّة لتراجع التآليل في نهاية جلسة الأسبوع الرّابع بالنسبة لبداية العلاج، تمّت مقارنة الاستجابة الموضوعية لكلا طريقتي العلاج كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٢١) العدد والنّسبة المئويّة للاستجابة الموضوعيّة وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الاستجابة الموضوعيّة وفقاً للعلاج المطبّق

الاستجابة الموضوعية		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Koh	TCA				
لا استجابة	Count	9	13	22	3.304	3	0.347
	Percent	47.4%	65.0%	56.4%			
خفيفة	Count	9	6	15			
	Percent	47.4%	30.0%	38.5%			
جزئية	Count	1	0	1			
	Percent	5.3%	0.0%	2.6%			
كاملة	Count	0	1	1			
	Percent	0.0%	5.0%	2.6%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بمقارنة تكرارات فئات الاستجابة الموضوعية في جلسة الأسبوع الرابع باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.347) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية**

بين تكرارات فئات الاستجابة الموضوعية في عينة الدراسة حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الرابع، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (١٩) النّسبة المئويّة لفئات الاستجابة الموضوعيّة حسب العلاج المطبّق

٢,١,٨. رضا المريض :

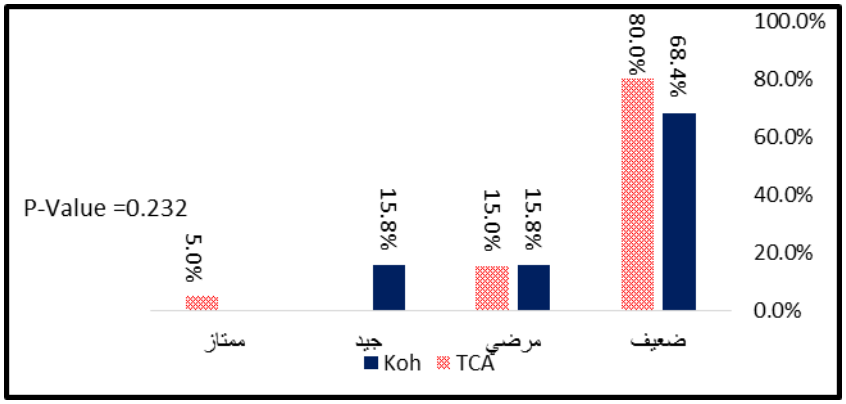
الجدول رقم (٢٢) العدد والنّسبة المئويّة لفئات رضا المريض وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات فئات رضا المريض وفقاً للعلاج المطبّق

رضا المريض		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Koh	TCA				
ضعيف	Count	13	16	29	4.288	3	0.232
	Percent	68.4%	80.0%	74.4%			
مرضي	Count	3	3	6			
	Percent	15.8%	15.0%	15.4%			
جيد	Count	3	0	3			
	Percent	15.8%	0.0%	7.7%			
ممتاز	Count	0	1	1			
	Percent	0.0%	5.0%	2.6%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

في جلسة الأسبوع الرابع كان رضا أغلب المرضى عن تحسنهم ضعيفاً لكلا العلاجين المطبقين، حيث بلغت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في مجموعة Koh (68.4%) أما في مجموعة TCA (80%)، فيما بلغت نسبة المرضى الذين كان راضين عن العلاج في مجموعة Koh (15.8%)

أما في مجموعة TCA (15%)، وباقي مرضى مجموعة Koh كان رضاهم جيد عن العلاج، أما باقي مرضى مجموعة TCA كان رضاهم عن العلاج ممتازاً .

وبمقارنة تكرارات فئات رضا المريض باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.232) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات رضا المريض في عينة الدراسة حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الرابع**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٢٠) النّسبة المئويّة لفئات رضا المريض حسب العلاج المطبّق

٣,١,٨. الآثار الجانبيّة:

الجدول رقم (٢٣) العدد والنّسبة المئويّة للآثار الجانبيّة وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الآثار الجانبية وفقاً للعلاج المطبّق

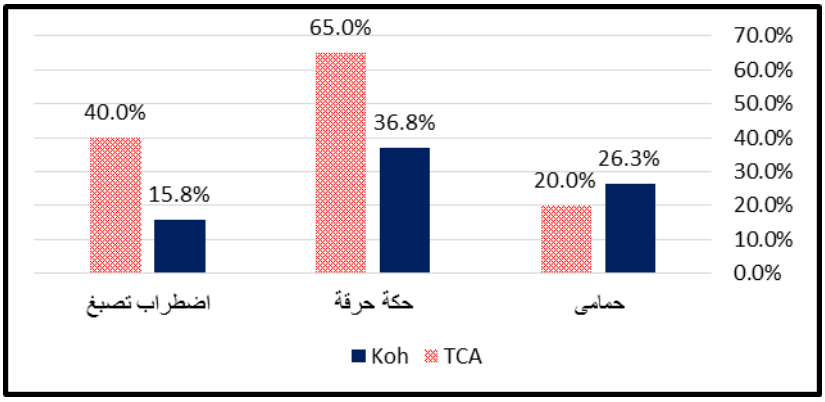
الآثار الجانبية		العلاج المطبق		Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA			
حمامى	Count	5	4	0.219	1	0.640
	Percent	26.3%	20.0%			
حكة حرقة	Count	7	13	3.092	1	0.079
	Percent	36.8%	65.0%			
فرط تصبغ	Count	3	8	3.903	1	0.048
	Percent	15.8%	40.0%			

من الجدول السابق نجد:

١. حمامى: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم حمامى وتعالجوا باستخدام Koh (26.3%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (20%)، وبمقارنة تكرارات الحمامى باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.640) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحمامى في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الرابع.**

٢. حكةّ/حرقة: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم حكة أو حرقة وتعالجوا باستخدام Koh (36.8%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (65%)، وبمقارنة تكرارات الحكة أو حرقة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.079) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحكة أو الحرقة في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الرابع.**

٣. فرط تصبغ: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم فرط تصبغ وتعالجوا باستخدام Koh (15.8%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (40%)، وبمقارنة تكرارات فرط التصبغ باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.048) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فرط التصبغ في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الرابع.**



الشّكل رقم (٢١) النّسبة المئويّة لفئات الآثار الجانبيّة حسب العلاج المطبّق

٢,٨. جلسة الأسبوع الثّامن:

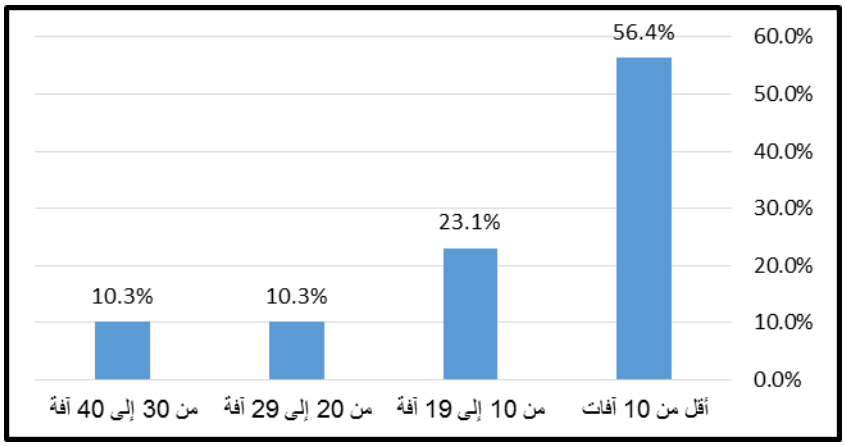
١,٢,٨. الاستجابة الموضوعيّة:

١,١,٢,٨. عدد الآفات:

الجدول رقم (٢٤) العدد والنّسبة المئويّة لأفراد العيّنة حسب عدد الآفات في جلسة الأسبوع الثّامن

عدد الآفات	Frequency	Percent
أقل من ١٠ آفات	22	56.4%
من ١٠ إلى ١٩ آفة	9	23.1%
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	4	10.3%
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	4	10.3%
المجموع	39	100.0%

في جلسة الأسبوع الثامن بلغت نسبة المرضى الذين لديهم عدد آفات أقل من ١٠ (56.4%)، وفي المرتبة الثانية المرضى الذين لديهم عدد آفات من ١٠ إلى ١٩ آفة بنسبة (23.1%)، يليها في المرتبة الثالثة المرضى الذين لديهم عدد آفات من ٢٠ إلى ٢٩ آفة بنسبة (١٠,٣%) والمرضى الذين لديهم عدد آفات من ٣٠ إلى ٤٠ آفة فبلغت نسبتهم (10.3%).



الشّكل رقم (٢٢) النّسبة المئويّة لعدد الآفات في جلسة الأسبوع الثّامن

كما تمّت مقارنة عدد الآفات حسب العلاج المطبّق، فحصلنا على الجدول التّالي:

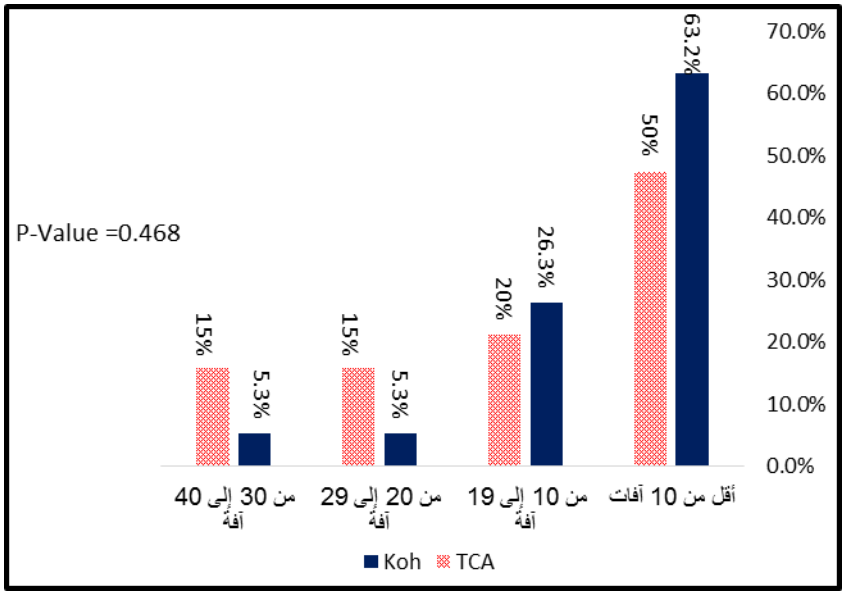
الجدول رقم (٢٥) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات وفقاً للعلاج المطبّق

عدد الآفات		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
أقل من ١٠ آفات	Count	12	10	22	2.54	3	0.468
	Percent	63.2%	50%	55.3%			
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	5	4	9			
	Percent	26.3%	20%	23.7%			

من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	1	3	4			
	Percent	5.3%	15%	10.5%			
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	1	3	4			
	Percent	5.3%	15%	10.5%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

في جلسة الأسبوع الثامن توزع عدد الآفات بنسبٍ مختلفةٍ حسب العلاج المطبق، فبلغت نسبة المرضى الذين لديهم أقل من ١٠ آفات وتعالجوا باستخدام Koh (63.2%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (50%)، فيما بلغت نسبة المرضى الذين لديهم من ١٠ آفات إلى ١٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh (26.3%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (20%)، ونسبة المرضى الذين لديهم من ٢٠ إلى ٢٩ آفة وتعالجوا باستخدام KOH (٥,٣%) ونسبة الذين تعالجوا ب TCA (١٥%) والذين لديهم من ٣٠ إلى ٤٠ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (15%).

وبمقارنة تكرارات عدد الآفات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.468) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عدد الآفات في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثامن**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٢٣) النّسبة المئويّة لعدد الآفات حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّامن

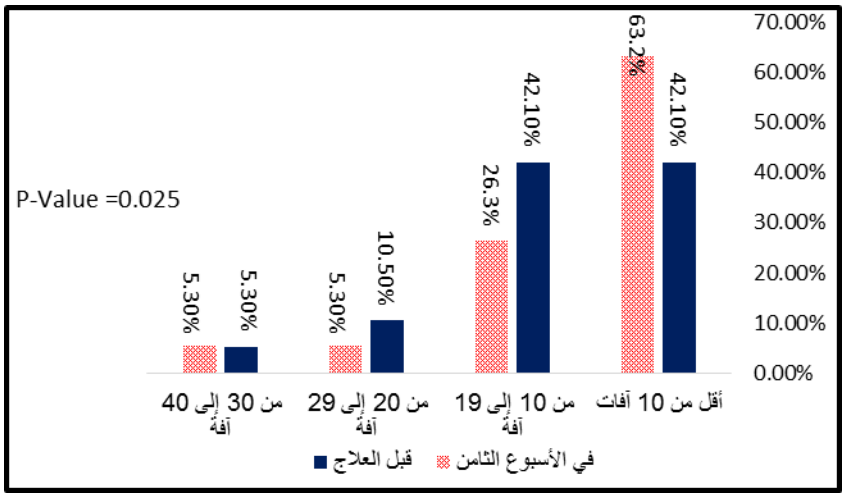
مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن في مجموعة KOH:

الجدول رقم (٢٦) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة KOH ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن

عدد الآفات		قبل العلاج	في الأسبوع الثامن	Chi-Square	P-Value
أقل من ١٠ آفات	Count	8	12	−2.236	0.025
	Percent	42.10%	63.2%		
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	8	5		
	Percent	42.10%	26.3%		
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	2	1		
	Percent	10.50%	5.3%		
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	1	1		
	Percent	5.30%	5.3%		
Total	Count	19	19		
	Percent	100.00%	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (Chi-Square) قد بلغت (P−Value =0.025) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثامن،**

وهذا ما يبينه الشكل التالي:



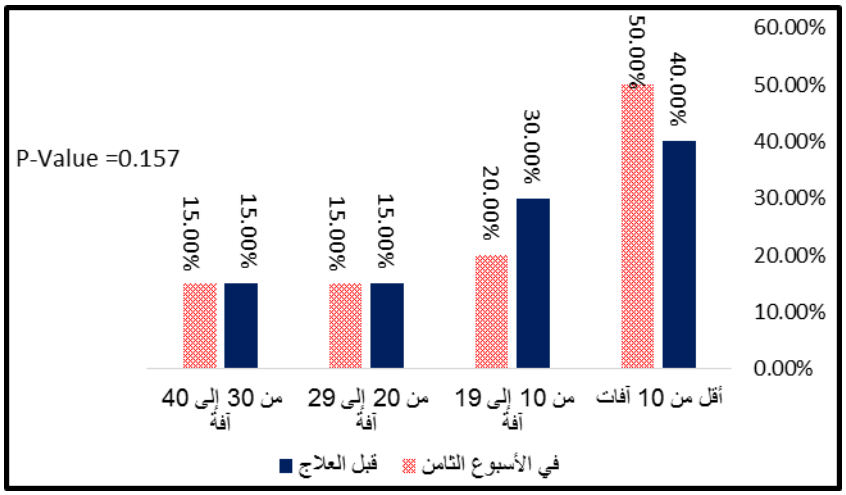
الشّكل رقم (٢٤) النّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن

مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن في مجموعة TCA:

الجدول رقم (٢٧) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة TCA ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن

عدد الآفات		قبل العلاج	في الأسبوع الثامن	Chi-Square	P-Value
أقل من ١٠ آفات	Count	8	10	-1.414	0.157
	Percent	40.00%	50.00%		
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	6	4		
	Percent	30.00%	20.00%		
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	3	3		
	Percent	15.00%	15.00%		
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	3	3		
	Percent	15.00%	15.00%		
Total	Count	20	20		
	Percent	100.0%	100.0%		

من الجدول نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (Chi-Square) قد بلغت (P-Value =0.157) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثامن**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٢٥) النّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن

٢,١,٢,٨ متوسّط قطر الآفات:

الجدول رقم (٢٨) أصغر وأكبر قيمة لمتوسّط قطر الآفات والمتوسّط الحسابي والانحراف المعياري حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثّامن

Maximum	Minimum	Std. Deviation	N	Mean	العلاج المطبق
6.0	0.0	1.695	19	2.89	**Koh**
7.5	0.0	1.942	20	3.33	**TCA**
7.5	0.0	1.815	39	3.12	**Total**

تراوح متوسط قطر الآفات في الأسبوع الثامن من (0) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسط (3.12) ملم وانحراف معياري (1.815) ملم، أما أفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام Koh فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (0) ملم إلى (6) ملم بمتوسط (2.89) ملم وانحراف معياري (1.695) ملم، وأفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام TCA فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (0) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسط (3.33) ملم وانحراف معياري (1.942) ملم.

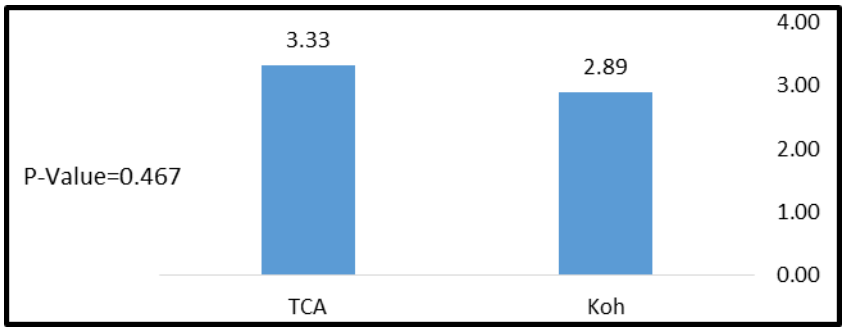
كما تمت مقارنة متوسط قطر الآفات في جلسة الأسبوع الثامن حسب العلاج المطبق:

الجدول رقم (٢٩) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات حسب العلاج المستخدم ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مستقلّتين في جلسة الأسبوع الثّامن

P-Value	df	t	Std. Deviation	Mean	N	العلاج المطبق	متوسط قطر الآفات
0.467	37	-0.736	1.695	2.89	19	**Koh**	

			1.942	3.33	20	**TCA**	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.467) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الثامن**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



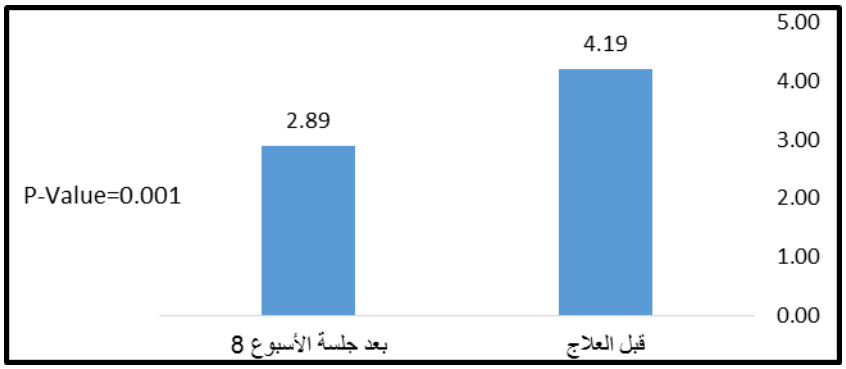
الشّكل رقم (٢٦) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في الأسبوع الثّامن وفقاً للعلاج المطبّق

مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن في مجموعة KOH:

الجدول رقم (٣٠) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مرتبطتين

P–Value	Df	t	Std. Deviation	Mean	N	Koh	متوسط قطر الآفات
0.001	18	6.114	0.926	4.19	19	**قبل العلاج**	
			1.695	2.89	19	**بعد جلسة الأسبوع ٨**	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثامن حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (1.3) ملم** . وهذا ما يبينه الشكل التالي:



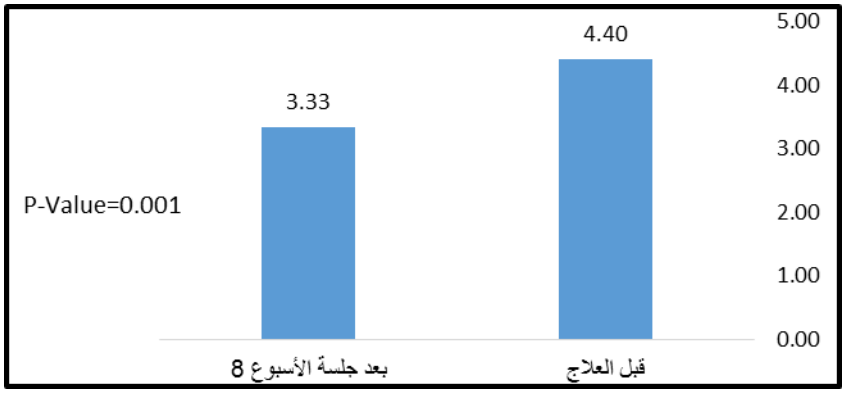
الشّكل رقم (٢٧) المتوسط الحسابي لمتوسط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثامن

مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن في مجموعة TCA:

الجدول رقم (٣١) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مرتبطتين

متوسط قطر الآفات	TCA	N	Mean	Std. Deviation	t	Df	P–Value
	قبل العلاج	20	4.40	1.149	2.132	19	0.046
	بعد جلسة الأسبوع ٨	20	3.33	1.942			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.046) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثامن حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (1.07) ملم** . وهذا ما يبينه الشكل التالي:



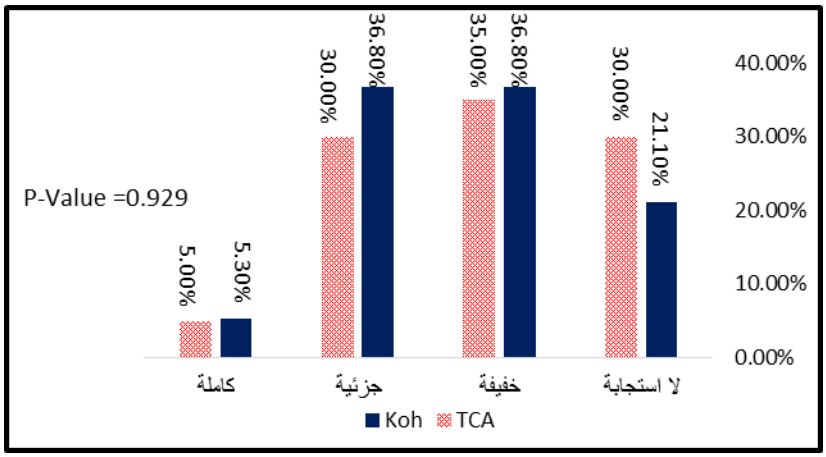
الشّكل رقم (٢٨) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن

في نهاية جلسة الأسبوع الثامن تمت مقارنة الاستجابة الموضوعية لكلا طريقتي العلاج كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٣٢) العدد والنّسبة المئويّة للاستجابة الموضوعيّة وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الاستجابة الموضوعيّة وفقاً للعلاج المطبّق

الاستجابة الموضوعية		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
لا استجابة	Count	4	6	10	0.452	3	0.929
	Percent	21.1%	30.0%	25.6%			
خفيفة	Count	7	7	14			
	Percent	36.8%	35.0%	35.9%			
جزئية	Count	7	6	13			
	Percent	36.8%	30.0%	33.3%			
كاملة	Count	1	1	2			
	Percent	5.3%	5.0%	5.1%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بمقارنة تكرارات فئات الاستجابة الموضوعية في جلسة الأسبوع الثامن باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.929) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α =0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات الاستجابة الموضوعية في عينة الدراسة حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الثامن**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٢٩) النّسبة المئويّة لفئات الاستجابة الموضوعيّة حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّامن

٢,٢,٨. رضا المريض :

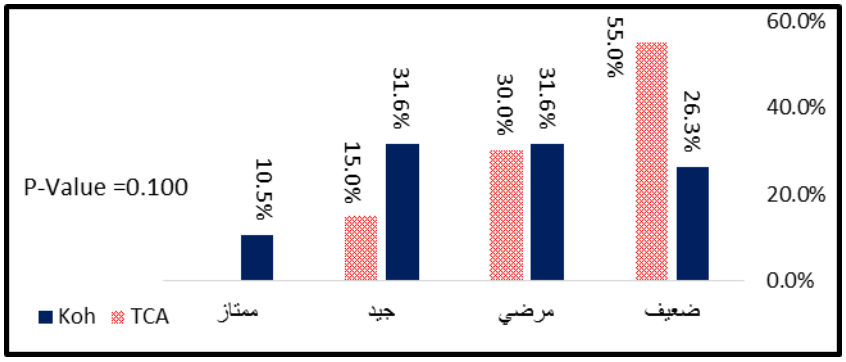
الجدول رقم (٣٣) العدد والنّسبة المئويّة لفئات رضا المريض وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات فئات رضا المريض وفقاً للعلاج المطبّق

رضا المريض		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		Koh	TCA				
ضعيف	Count	5	11	16	6.25	3	0.100
	Percent	26.3%	55%	41.0%			
مرضي	Count	6	6	12			
	Percent	31.6%	30%	30.8%			
جيد	Count	6	3	9			
	Percent	31.6%	15%	23.1%			
ممتاز	Count	2	0	2			
	Percent	10.5%	0.0%	5.1%			
Total	Count	19	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

في جلسة الأسبوع الثامن بلغت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في مجموعة Koh (26.3%) أما في مجموعة TCA (55%)، فيما بلغت نسبة المرضى الراضين عن العلاج في مجموعة Koh (31.6%) أما في مجموعة TCA (30%)، وبلغت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن

العلاج جيداً في مجموعة Koh (31.6%) أما في مجموعة TCA (15%)، و(10.5%) من مرضى المجموعة Koh كانت كان رضاهم عن العلاج ممتازاً.

وبمقارنة تكرارات فئات رضا المريض باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.100) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات رضا المريض في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثامن**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٣٠) النّسبة المئويّة لفئات رضا المريض حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّامن

٣,٢,٨. الآثار الجانبيّة:

الجدول رقم (٣٤) العدد والنّسبة المئويّة للآثار الجانبيّة وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الآثار الجانبيّة وفقاً للعلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّامن

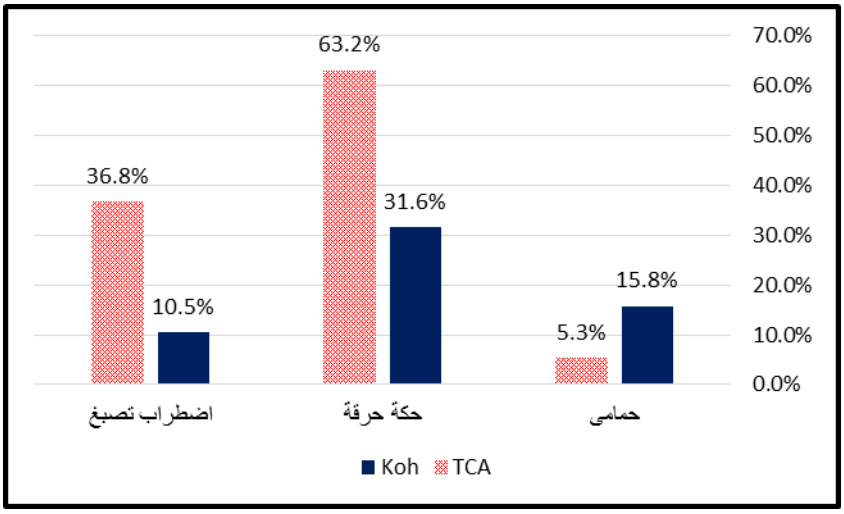
الآثار الجانبية		العلاج المطبق		Chi-Square	df	P-Value
		Koh	TCA			
حمامى	Count	3	1	0.219	1	0.290
	Percent	15.8%	5.3%			
حكة/حرقة	Count	6	12	3.8	1	0.051
	Percent	31.6%	63.2%			
فرط تصبغ	Count	2	7	4.077	1	0.043
	Percent	10.5%	36.8%			

من الجدول السابق نجد:

١. حمامى: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم حمامى وتعالجوا باستخدام Koh (15.8%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (5.3%)، وبمقارنة تكرارات الحمامى باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.290) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحمامى في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثامن.**

٢. حكّة/حرقة: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم حكة أو حرقة وتعالجوا باستخدام Koh (31.6%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (63.2%)، وبمقارنة تكرارات الحكة أو حرقة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.051) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحكة أو الحرقة في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثامن.**

٣. فرط تصبغ: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم فرط تصبغ وتعالجوا باستخدام Koh (10.5%) ونسبة الذين تعالجوا TCA(36.8%)، وبمقارنة تكرارات فرط التصبغ باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.043) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فرط التصبغ في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثامن.**



الشّكل رقم (٣١) النّسبة المئويّة لفئات الآثار الجانبيّة حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّامن

٣,٨. جلسة الأسبوع الثّاني عشر:

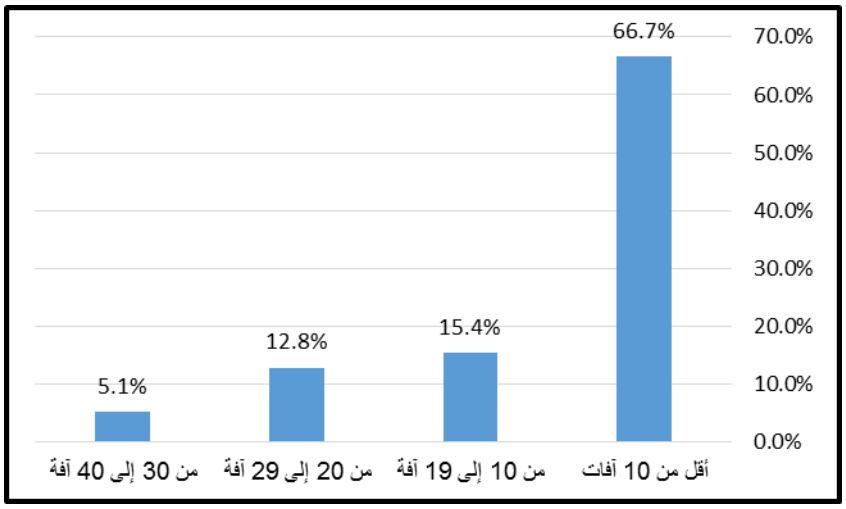
١,٣,٨. الاستجابة الموضوعيّة:

١,١,٣,٨. عدد الآفات:

الجدول رقم (٣٥) العدد والنّسبة المئويّة لأفراد العيّنة حسب عدد الآفات في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

عدد الآفات	Frequency	Percent
أقل من ١٠ آفات	26	66.7%
من ١٠ إلى ١٩ آفة	6	15.4%
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	5	12.8%
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	2	5.1%
المجموع	39	100.0%

في جلسة الأسبوع الثاني عشر بلغت نسبة المرضى الذين لديهم عدد آفات أقل من ١٠ (66.7%)، وفي المرتبة الثانية المرضى الذين لديهم عدد آفات من ١٠ إلى ١٩ آفة بنسبة (15.4%)، يليها في المرتبة الثالثة المرضى الذين لديهم عدد آفات من ٢٠ إلى ٢٩ آفة بنسبة (12.8%)، والمرضى الذين لديهم عدد آفات من ٣٠ إلى ٤٠ آفة فبلغت نسبتهم (5.1%).



الشّكل رقم (٣٢) النّسبة المئويّة لعدد الآفات في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

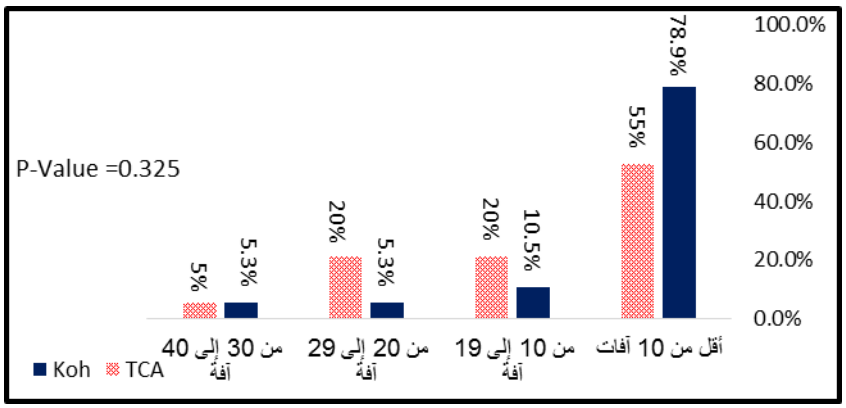
كما تمّت مقارنة عدد الآفات حسب العلاج المطبّق، فحصلنا على الجدول التّالي:

الجدول رقم (٣٦) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات وفقاً للعلاج المطبّق

P-Value	Df	Chi-Square	Total	العلاج المطبق		عدد الآفات	
				TCA	Koh		
0.325	3	3.467	26	11	15	Count	أقل من ١٠ آفات
			66.7%	55.0%	78.9%	Percent	
			6	4	2	Count	من ١٠ إلى ١٩ آفة
			15.4%	20.0%	10.5%	Percent	
			5	4	1	Count	من ٢٠ إلى ٢٩ آفة
			12.8%	20.0%	5.3%	Percent	
			2	1	1	Count	من ٣٠ إلى ٤٠ آفة
			5.1%	5.0%	5.3%	Percent	
			39	20	19	Count	Total
			100.0%	100.0%	100.0%	Percent	

في جلسة الأسبوع الثاني عشر توزع عدد الآفات بنسبٍ مختلفةٍ حسب العلاج المطبق، فبلغت نسبة المرضى الذين لديهم أقل من ١٠ آفات وتعالجوا باستخدام Koh (78.9%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (55%)، فيما بلغت نسبة المرضى الذين لديهم من ١٠ آفات إلى ١٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh (10.5%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (20%)، ونسبة المرضى الذين لديهم من ٢٠ إلى ٢٩ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (20%)، والذين لديهم من ٣٠ إلى ٤٠ آفة وتعالجوا باستخدام Koh فبلغت (5.3%) أما نسبة الذين تعالجوا TCA (5%).

وبمقارنة تكرارات عدد الآفات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.325) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات عدد الآفات في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثاني عشر**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



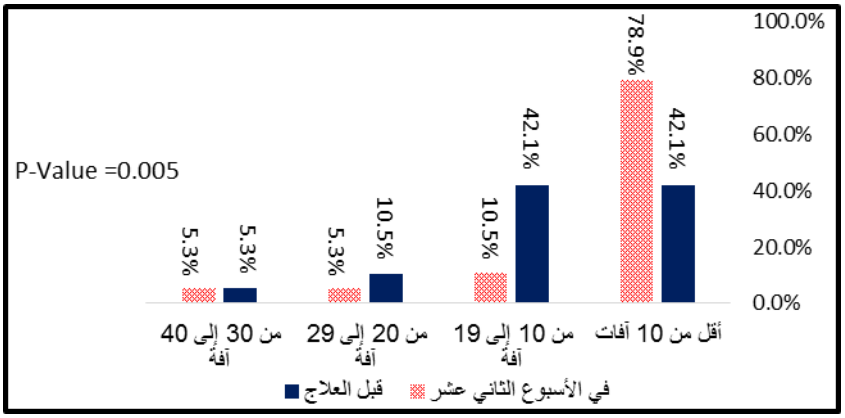
الشّكل رقم (٣٣) النّسبة المئويّة لعدد الآفات حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر في مجموعة KOH:

الجدول رقم (٣٧) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة KOH ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر

عدد الآفات		قبل العلاج	في الأسبوع الثاني عشر	Chi-Square	P-Value
أقل من ١٠ آفات	Count	8	15	−2.828	0.005
	Percent	42.10%	78.9%		
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	8	2		
	Percent	42.10%	10.5%		
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	2	1		
	Percent	10.50%	5.3%		
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	1	1		
	Percent	5.30%	5.3%		
Total	Count	19	19		
	Percent	100.00%	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (Chi-Square) قد بلغت (P-Value =0.005) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثاني عشر**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



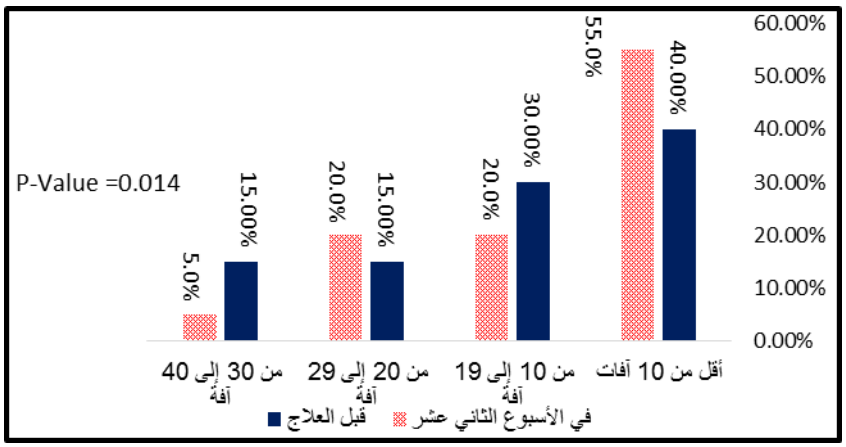
الشّكل رقم (٣٤) النّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر

مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر في مجموعة TCA:

الجدول رقم (٣٨) العدد والنّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة TCA ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات عدد الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر

عدد الآفات		قبل العلاج	في الأسبوع الثاني عشر	Chi-Square	P-Value
أقل من ١٠ آفات	Count	8	11	−2.449	0.014
	Percent	40.00%	55.0%		
من ١٠ إلى ١٩ آفة	Count	6	4		
	Percent	30.00%	20.0%		
من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	Count	3	4		
	Percent	15.00%	20.0%		
من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	Count	3	1		
	Percent	15.00%	5.0%		
Total	Count	20	20		
	Percent	100.00%	100.0%		

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (Chi-Square) قد بلغت (P-Value =0.014) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثاني عشر**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٣٥) النّسبة المئويّة لعدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر

٢,١,٣,٨. متوسّط قطر الآفات:

الجدول رقم (٣٩) أصغر وأكبر قيمة لمتوسّط قطر الآفات والمتوسّط الحسابي والانحراف المعياري حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

Maximum	Minimum	Std. Deviation	N	Mean	العلاج المطبق
6.0	0.0	1.780	19	1.87	Koh
6.0	0.0	1.982	20	2.58	TCA
6.0	0.0	1.884	39	2.29	Total

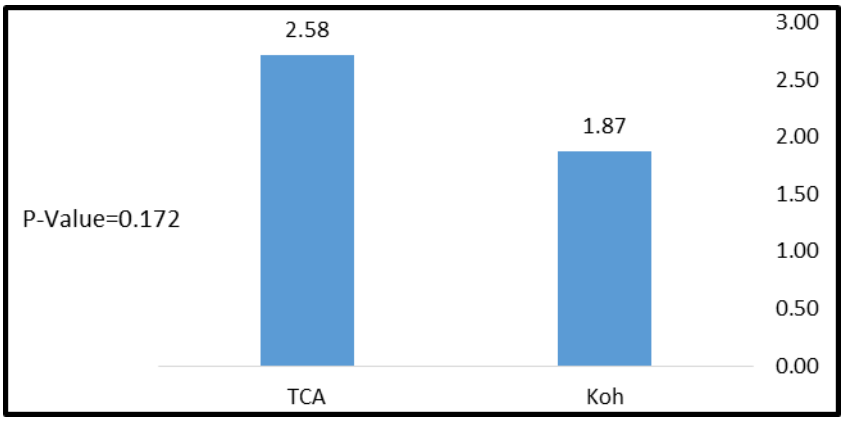
تراوح متوسط قطر الآفات في الأسبوع الثاني عشر من (0) ملم إلى (6) ملم بمتوسط (2.290) ملم وانحراف معياري (1.884) ملم، أما أفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام Koh فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (0) ملم إلى (6) ملم بمتوسط (1.87) ملم وانحراف معياري (1.780) ملم، وأفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام TCA فتراوح متوسط قطر الآفات عندهم من (0) ملم إلى (6) ملم بمتوسط (٢,٥٨) ملم وانحراف معياري (١,٩٨٢) ملم.

كما تمت مقارنة متوسط قطر الآفات في جلسة الأسبوع الثاني عشر حسب العلاج المطبق:

الجدول رقم (٤٠) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات حسب العلاج المستخدم ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مستقلّتين في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

P-Value	Df	t	Std. Deviation	Mean	N	العلاج المطبق	
0.172	37	-1.395	1.780	1.87	19	Koh	متوسط قطر الآفات
			1.982	2.58	19	TCA	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.172) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الثاني عشر**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



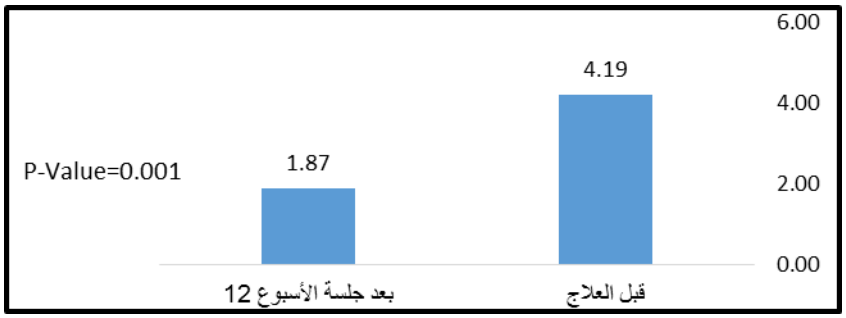
الشكل رقم (٣٦) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في الأسبوع الثّاني عشر وفقاً للعلاج المستخدم

مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر في مجموعة KOH:

الجدول رقم (٤١) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مرتبطتين

متوسط قطر الآفات	Koh	N	Mean	Std. Deviation	t	Df	P-Value
	قبل العلاج	19	4.19	0.926	6.114	18	0.001
	بعد جلسة الأسبوع ١٢	19	1.87	1.780			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثاني عشر، حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (٢,٣٢) ملم** وهذا ما يبينه الشكل التالي:



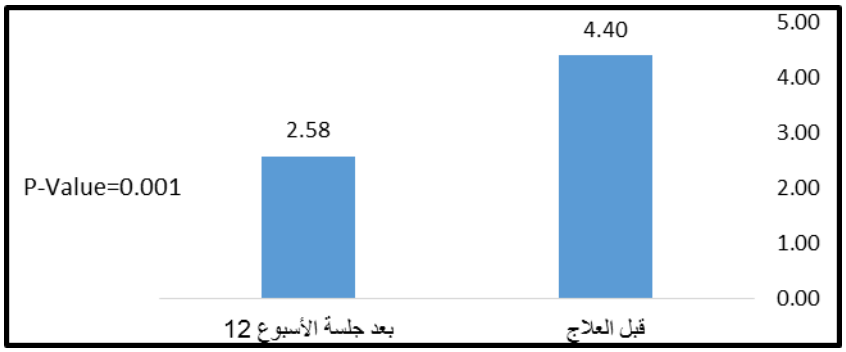
الشّكل رقم (٣٧) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر

مقارنة متوسّط قطر الآفات قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر في مجموعة TCA:

الجدول رقم (٤٢) المتوسّط الحسابي والانحراف المعياري لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسّطي عيّنتين مرتبطتين

متوسط قطر الآفات	TCA	N	Mean	Std. Deviation	t	Df	P–Value
	قبل العلاج	20	4.40	1.149	7.301	19	0.001
	بعد جلسة الأسبوع ١٢	19	2.58	1.982			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار (T-Test) قد بلغت (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثاني عشر، حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (١,٨٢) ملم** وهذا ما يبينه الشكل التالي:



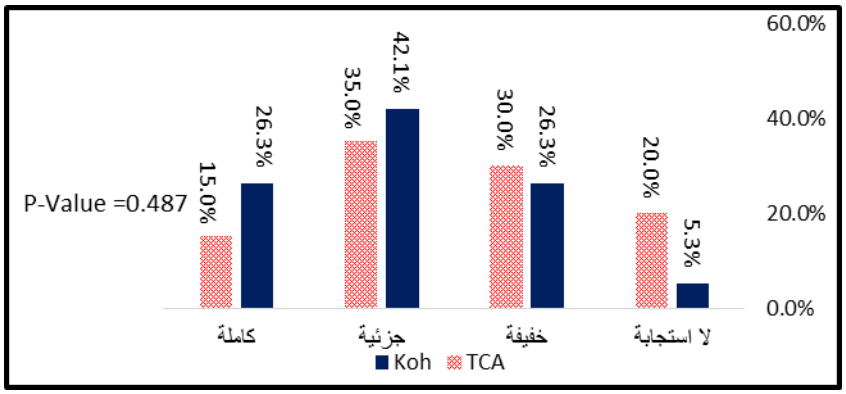
الشّكل رقم (٣٨) المتوسّط الحسابي لمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّاني عشر

في نهاية جلسة الأسبوع الثاني عشر تمت مقارنة الاستجابة الموضوعية لكلا طريقتي العلاج كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (٤٣) العدد والنّسبة المئويّة للاستجابة الموضوعيّة وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الاستجابة الموضوعيّة وفقاً للعلاج المطبّق

الاستجابة الموضوعية		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	df	P-Value
		TCA	Koh				
لا استجابة	Count	4	1	5	2.434	3	0.487
	Percent	20.0%	5.3%	12.8%			
خفيفة	Count	6	5	11			
	Percent	30.0%	26.3%	28.2%			
جزئية	Count	7	8	15			
	Percent	35.0%	42.1%	38.5%			
كاملة	Count	3	5	8			
	Percent	15.0%	26.3%	20.5%			
Total	Count	20	19	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بمقارنة تكرارات فئات الاستجابة الموضوعية في جلسة الأسبوع الثاني عشر باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.487) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات الاستجابة الموضوعية في عينة الدراسة حسب العلاج المطبق في جلسة الأسبوع الثاني عشر**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٣٩) النّسبة المئويّة لفئات الاستجابة الموضوعيّة حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

٢,٣,٨. رضا المريض :

الجدول رقم (٤٤) العدد والنّسبة المئويّة لفئات رضا المريض وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات فئات رضا المريض وفقاً للعلاج المطبّق

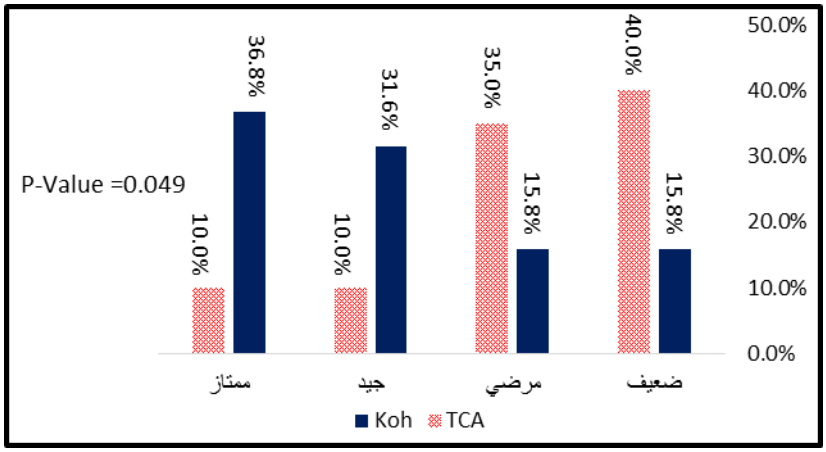
رضا المريض		العلاج المطبق		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Koh	TCA				
ضعيف	Count	3	8	11	7.851	3	0.049
	Percent	15.8%	40.0%	28.2%			
مرضي	Count	3	7	10			
	Percent	15.8%	35.0%	25.6%			
جيد	Count	6	2	8			
	Percent	31.6%	10.0%	20.5%			
ممتاز	Count	7	2	9			
	Percent	36.8%	10.0%	23.1%			
Total	Count	18	20	39			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

في جلسة الأسبوع الثاني عشر بلغت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في مجموعة Koh (15.8%) أما في مجموعة TCA (40%)، فيما بلغت نسبة المرضى الراضين عن العلاج في مجموعة Koh (15.8%) أما في مجموعة TCA (35%)، وبلغت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج جيّداً في مجموعة Koh (31.6%) أما في مجموعة TCA (10%)، و(36.8%) من مرضى مجموعة Koh كان رضاهم عن العلاج ممتازاً و(10%) من مرضى مجموعة TCA كان رضاهم عن العلاج ممتازاً.

وبمقارنة تكرارات فئات رضا المريض باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.049) أصغر من مستوى الدلالة

الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات رضا المريض في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثاني عشر.**

وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشّكل رقم (٤٠) النّسبة المئويّة لفئات رضا المريض حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

٣,٣,٨. الآثار الجانبيّة

الجدول رقم (٤٥) العدد والنّسبة المئويّة للآثار الجانبيّة وفقاً للعلاج المطبّق ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) وقيمة معنويّته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الآثار الجانبيّة وفقاً للعلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

الآثار الجانبية		العلاج المطبق		Chi-Square	df	P-Value
		Koh	TCA			
حمامى	Count	3	1	0.219	1	0.290
	Percent	15.8%	5.3%			
حكة حرقة	Count	5	11	3.886	1	0.049
	Percent	26.3%	57.9%			
فرط تصبغ	Count	2	7	4.077	1	0.043
	Percent	10.5%	36.8%			

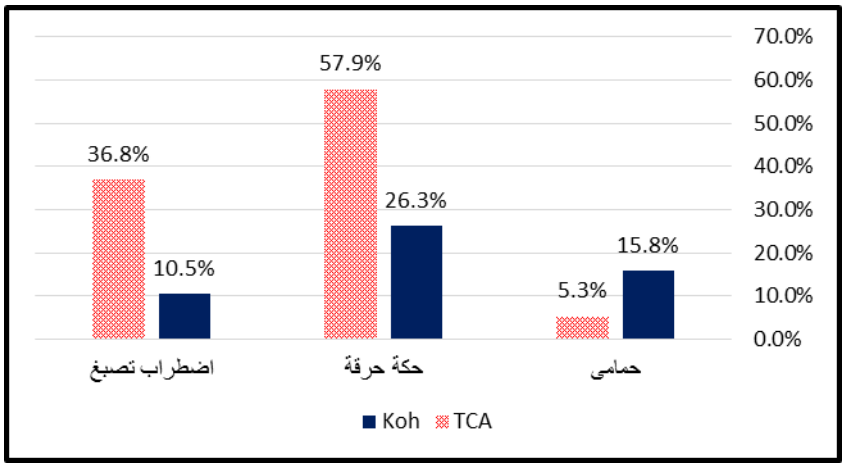
هنا نجد:

١. حمامى: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم حمامى وتعالجوا باستخدام Koh (15.8%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (5.3%)، وبمقارنة تكرارات الحمامى باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.290) أكبر من

مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحمامى في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثاني عشر.**

٢. حكّة/حرقة: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم حكة أو حرقة وتعالجوا باستخدام Koh (26.3%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (57.9%)، وبمقارنة تكرارات الحكة أو حرقة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.049) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحكة أو الحرقة في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثاني عشر.**

٣. فرط تصبغ: بلغت نسبة المرضى الذين ظهر لديهم فرط تصبغ وتعالجوا باستخدام Koh (10.5%) ونسبة الذين تعالجوا TCA (36.8%)، وبمقارنة تكرارات فرط التصبغ باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج المطبق نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.043) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فرط التصبغ في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم في جلسة الأسبوع الثاني عشر.**



الشّكل رقم (٤١) النّسبة المئويّة لفئات الآثار الجانبيّة حسب العلاج المطبّق في جلسة الأسبوع الثّاني عشر

٩. علاقة الاستجابة بالمتغيّرات الدّيمغرافيّة:

١,٩ العلاقة بين العلاج المطبّق والجنس والاستجابة:

الجدول رقم (٤٦) العلاقة بين العلاج المطبّق والجنس والاستجابة ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) لمعنويّة العلاقة بين العلاج المطبّق والجنس والاستجابة

العلاج المطبق	الجنس		الاستجابة				Chi-Square	P-Value
			لا استجابة	خفيفة	جزئية	كاملة		
KOH	ذكر	Count	0	2	4	2	0.950	0.813
		Percent	0%	25%	50%	25%		
	أنثى	Count	1	3	4	3		
		Percent	9%	27%	36%	27%		
TCA	ذكر	Count	2	3	3	1	0.279	0.964
		Percent	22%	33%	33%	11%		
	أنثى	Count	2	3	4	2		
		Percent	18%	27%	36%	18%		
Total	ذكر	Count	2	5	7	3	0.220	0.974
		Percent	12%	29%	41%	18%		
	أنثى	Count	3	6	8	5		
		Percent	14%	27%	36%	23%		

هنا نجد مايلي :

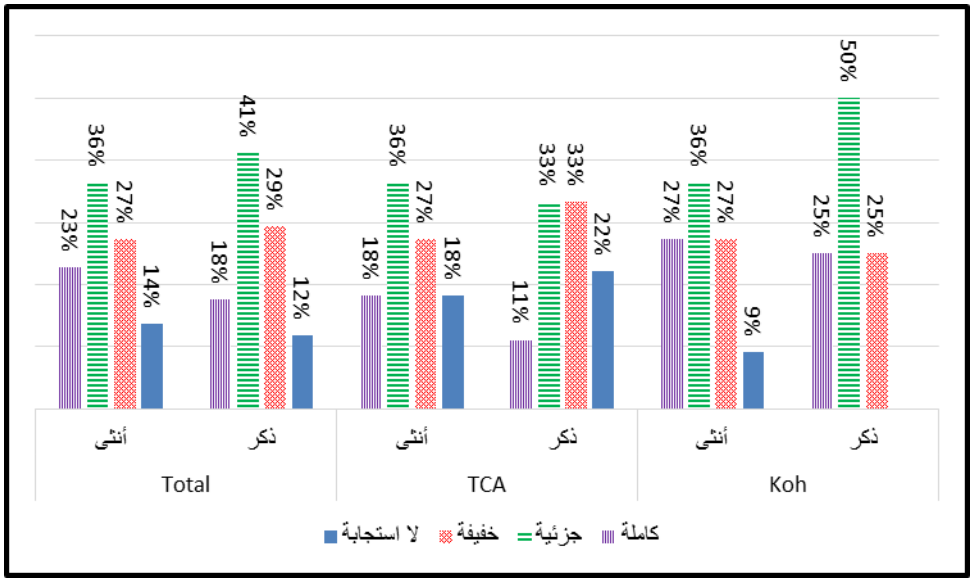
١. مرضى (KOH):

لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.813) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

٢. مرضى (TCA):

لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.964) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وبشكل عام لا يوجد علاقة بين الجنس والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.974) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).



الشّكل رقم (٤٢) النّسبة المئويّة للعلاج المطبّق والجنس والاستجابة

٢,٩. العلاقة بين العلاج المطبّق والعمر والاستجابة:

الجدول رقم (٤٧) العلاقة بين العلاج المطبّق والعمر والاستجابة ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) لمعنويّة العلاقة بين العلاج المطبّق والعمر والاستجابة

العلاج المطبق	العمر		الاستجابة				Chi-Square	P-Value
			لا استجابة	خفيفة	جزئية	كاملة		
KOH	٤ – ٩	Count	1	4	6	3	0.95	0.813
		Percent	7%	29%	43%	21%		
	١٠ – ١٩	Count	0	1	2	2		
		Percent	0%	20%	40%	40%		
TCA	٤ – ٩	Count	2	2	5	2	2.107	0.551
		Percent	18%	18%	45%	18%		
	١٠ – ١٩	Count	2	4	2	1		
		Percent	22%	44%	22%	11%		
Total	٤ – ٩	Count	3	6	11	5	1.038	0.792
		Percent	12%	24%	44%	20%		
	١٠ – ١٩	Count	2	5	4	3		
		Percent	14%	36%	29%	21%		

هنا نجد أنّ :

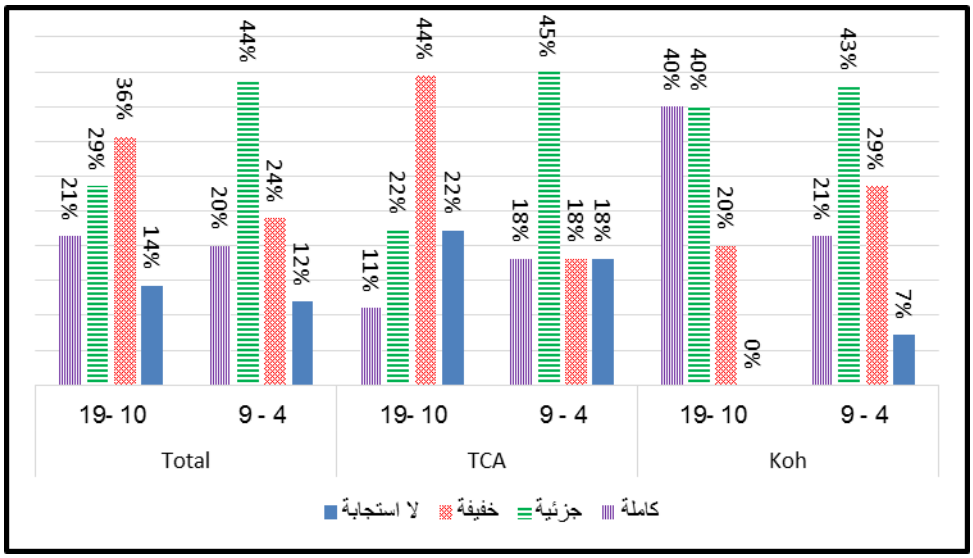
١. مرضى (KOH):

لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.813) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

٢. مرضى (TCA):

لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0. 551) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وبشكل عام لا يوجد علاقة بين العمر والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.792) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).



الشّكل رقم (٤٣) النّسبة المئويّة للعلاج المطبّق والعمر والاستجابة

٣,٩. العلاقة بين العلاج المطبّق ومكان الآفة والاستجابة:

الجدول رقم (٤٨) العلاقة بين العلاج المطبّق ومكان الآفة والاستجابة ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) لمعنويّة العلاقة بين العلاج المطبّق ومكان الآفة والاستجابة

العلاج المطبق	مكان الآفة		الاستجابة				Chi-Square	P-Value
			لا استجابة	خفيفة	جزئية	كاملة		
KOH	الوجه	Count	0	1	4	3	9.239	0.682
		Percent	0%	13%	50%	38%		
	اليدين	Count	1	1	2	1		

		20%	40%	20%	20%	Percent		
		1	1	2	0	Count	الوجه واليدين	
		25%	25%	50%	0%	Percent		
		0	0	1	0	Count	اليدين والساعدين	
		0%	0%	100%	0%	Percent		
		0	1	0	0	Count	الوجه والساعدين	
		0%	100%	0%	0%	Percent		
0.226	18.73	2	3	0	0	Count	الوجه	TCA
		40%	60%	0%	0%	Percent		
		0	2	4	2	Count	اليدين	
		0%	25%	50%	25%	Percent		
		0	0	2	1	Count	الوجه واليدين	
		0%	0%	67%	33%	Percent		
		0	1	0	0	Count	اليدين والساعدين	
		0%	100%	0%	0%	Percent		
		1	0	0	1	Count	الوجه والساعدين	
		50%	0%	0%	50%	Percent		
		0	1	0	0	Count	الساعدين	
		0%	100%	0%	0%	Percent		
0.302	17.291	5	7	1	0	Count	الوجه	Total
		38%	54%	8%	0%	Percent		
		1	4	5	3	Count	اليدين	
		8%	31%	38%	23%	Percent		
		1	1	4	1	Count	الوجه واليدين	
		14%	14%	57%	14%	Percent		
		0	1	1	0	Count	اليدين والساعدين	
		0%	50%	50%	0%	Percent		
		1	1	0	1	Count	الوجه والساعدين	
		33%	33%	0%	33%	Percent		
		0	1	0	0	Count	الساعدين	
		0%	100%	0%	0%	Percent		

هنا نجد أنّ :

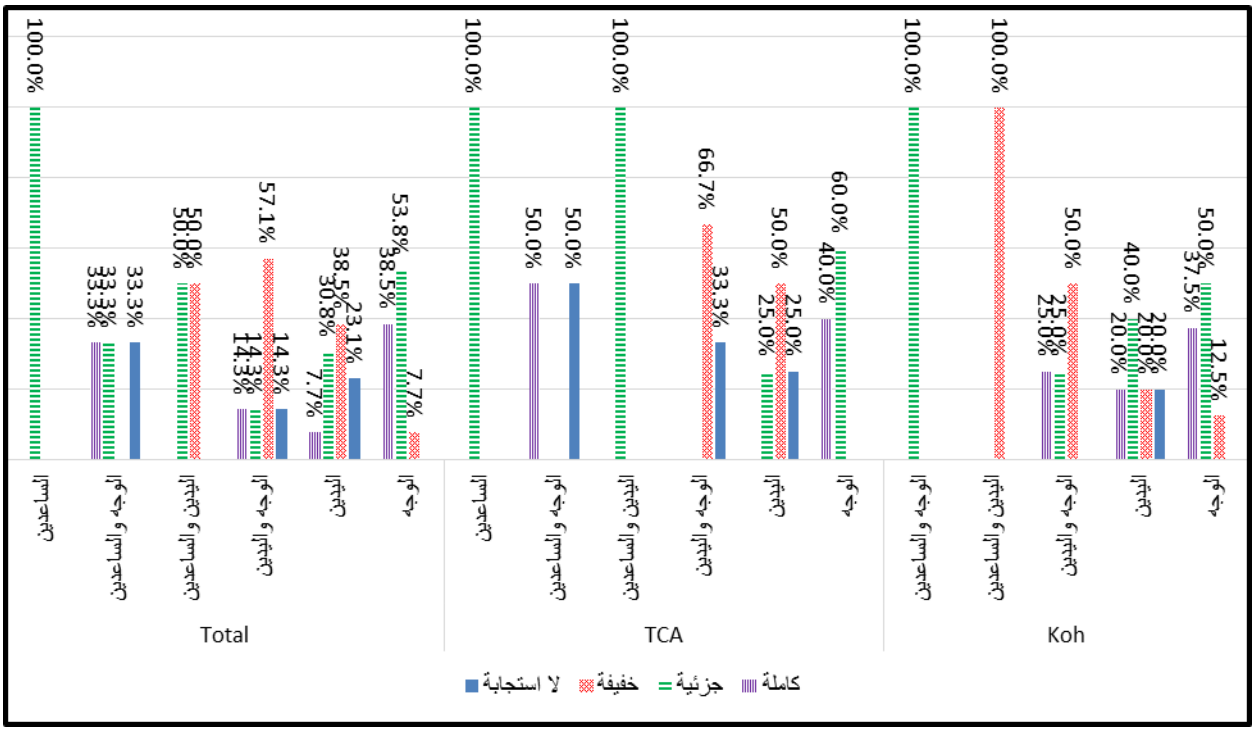
١. مرضى (KOH):

لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مكان الآفة والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.682) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

٢. مرضى (TCA):

لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مكان الآفة والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.226) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وبشكل عام لا يوجد علاقة بين مكان الآفة والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.302) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).



الشّكل رقم (٤٤) النّسبة المئويّة للعلاج المطبّق ومكان الآفة والاستجابة

٤,٩. العلاقة بين العلاج المطبّق وعمر الاندفاع والاستجابة:

الجدول رقم (٤٩) العلاقة بين العلاج المطبّق وعمر الاندفاع والاستجابة ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) لمعنويّة العلاقة بين العلاج المطبّق وعمر الاندفاع والاستجابة

العلاج المطبق	عمر الاندفاع		الاستجابة				Chi-Square	P-Value
			لا استجابة	خفيفة	جزئية	كاملة		
KOH	٤ – ٩	Count	0	1	8	5	33.114	0.001
		Percent	0%	7%	57%	36%		
	١٠ – ١٩	Count	0	4	0	0		
		Percent	0%	100%	0%	0%		
	٢٠ – ٢٩	Count	1	0	0	0		
		Percent	100%	0%	0%	0%		
TCA	٤ – ٩	Count	2	1	7	3	12.735	0.047
		Percent	15%	8%	54%	23%		
	١٠ – ١٩	Count	2	4	0	0		
		Percent	33%	67%	0%	0%		
	٢٠ – ٢٩	Count	0	1	0	0		
		Percent	0%	100%	0%	0%		
Total	٤ – ٩	Count	2	2	15	8	27.387	0.001
		Percent	7%	7%	56%	30%		
	١٠ – ١٩	Count	2	8	0	0		
		Percent	20%	80%	0%	0%		
	٢٠ – ٢٩	Count	1	1	0	0		
		Percent	50%	50%	0%	0%		

هنا نجد أنّ :

١. مرضى (KOH):

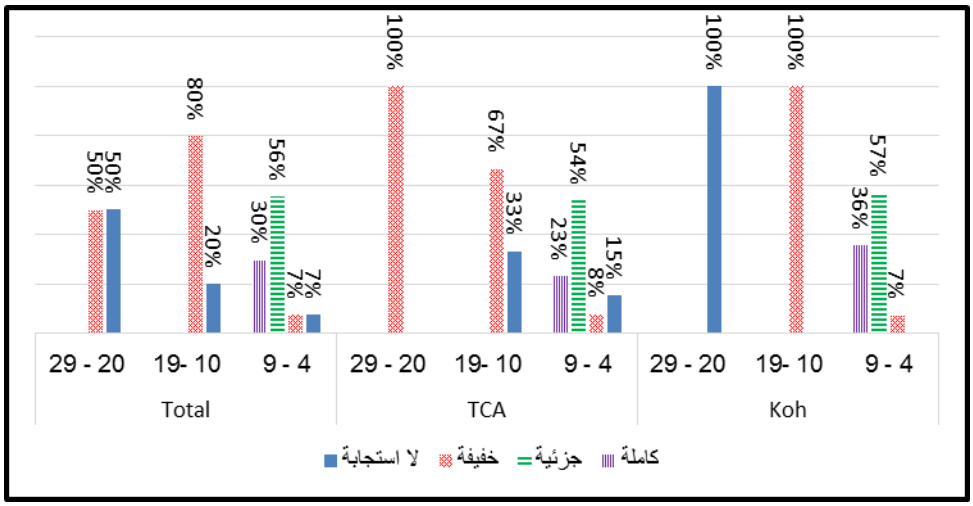
يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين عمر الاندفاع والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

٢. مرضى (TCA):

يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين عمر الاندفاع والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.047) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وبشكل عام يوجد علاقة بين عمر الاندفاع والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وهذه **العلاقة عكسيّة** فحالة عدم الاستجابة غالبة في الاندفاعات التي عمرها بين ٢٠ إلى ٢٩ شهر، وحالات الاستجابة الخفيفة غالبة في الاندفاعات التي عمرها من ١٠ إلى ١٩ شهر وهكذا... لذا نجد أنّه **كلمّا زاد عمر الاندفاع كلّما قلّت الاستجابة للعلاج** .



الشّكل رقم (٤٥) النّسبة المئويّة للعلاج المطبّق وعمر الاندفاع والاستجابة

٥,٩. العلاقة بين العلاج المطبّق وعدد الآفات والاستجابة:

الجدول رقم (٥٠) العلاقة بين العلاج المطبّق وعدد الآفات والاستجابة ونتائج اختبار كاي مربّع (Chi-Square) لمعنويّة العلاقة بين العلاج المطبّق وعمر الاندفاع والاستجابة

العلاج المطبق	عدد الآفات		الاستجابة				Chi-Square	P-Value
			لا استجابة	خفيفة	جزئية	كاملة		
KOH	Count	أقل من ١٠ آفات	0	0	5	3	28.144	0.001
	Percent		0.0%	0.0%	62.5%	37.5%		
	Count	من ١٠ إلى ١٩ آفة	0	3	3	2		
	Percent		0.0%	37.5%	37.5%	25.0%		
	Count	من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	0	2	0	0		
	Percent		0.0%	100.0%	0.0%	0.0%		
	Count	من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	1	0	0	0		
	Percent		100.0%	0.0%	0.0%	0.0%		

0.035	18.056	3	5	0	0	Count	أقل من ١٠ آفات	TCA
		37.5%	62.5%	0.0%	0.0%	Percent		
		0	2	3	1	Count	من ١٠ إلى ١٩ آفة	
		0.0%	33.3%	50.0%	16.7%	Percent		
		0	0	1	2	Count	من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	
		0.0%	0.0%	33.3%	66.7%	Percent		
		0	0	2	1	Count	من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	
		0.0%	0.0%	66.7%	33.3%	Percent		
0.001	27.896	6	10	0	0	Count	أقل من ١٠ آفات	Total
		37.5%	62.5%	0.0%	0.0%	Percent		
		2	5	6	1	Count	من ١٠ إلى ١٩ آفة	
		14.3%	35.7%	42.9%	7.1%	Percent		
		0	0	3	2	Count	من ٢٠ إلى ٢٩ آفة	
		0.0%	0.0%	60.0%	40.0%	Percent		
		0	0	2	2	Count	من ٣٠ إلى ٤٠ آفة	
		0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	Percent		

هنا نجد أنّ :

١. مرضى (KOH):

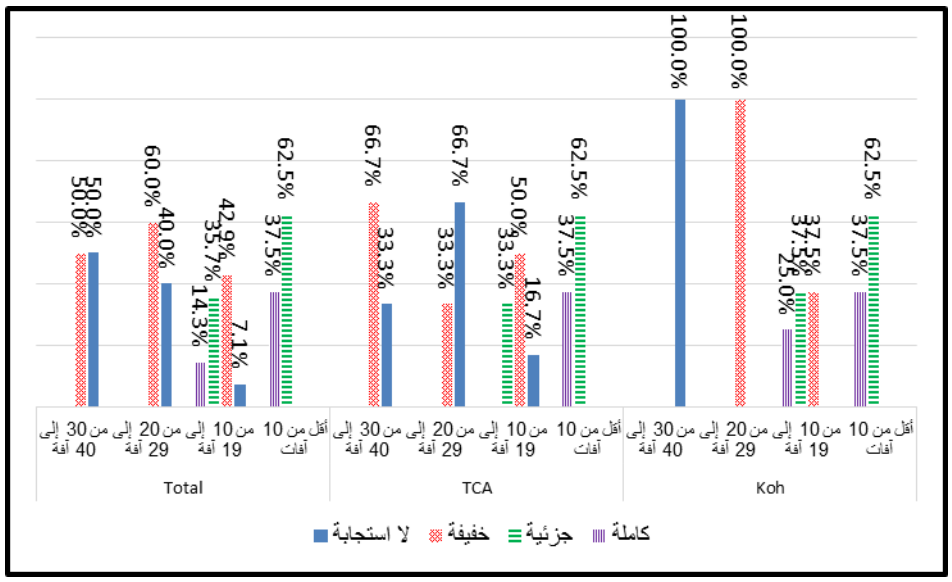
يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

٢. مرضى (TCA):

يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدد الآفات والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.035) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وبشكل عام يوجد علاقة بين عدد الآفات والاستجابة لأن قيمة المعنوية (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05).

وهذه **العلاقة عكسيّة** فحالة عدم الاستجابة غالبة للآفات التي عددها بين ٣٠ إلى ٤٠ آفة، وحالات الاستجابة الخفيفة غالبة للآفات التي عددها بين ٢٠ إلى ٢٩ آفة وهكذا .... لذا نجد أنّه **كلمّا زاد عدد الاندفاعات كلّما قلّت الاستجابة للعلاج** .



الشّكل رقم (٤٦) النّسبة المئويّة للعلاج المطبّق وعدد الآفات والاستجابة

خامساً: مناقشة النّتائج وتحليلها :

بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير القبول ٤٠ مريضاً، توزّعوا بالتّساوي عشوائيّاً على مجموعتي العلاج. وهناك حالةٌ واحدةٌ انسحبت من الدّراسة في ذراع KOH لذا تمّ استبعاد بياناتها من الدّراسة الاحصائيّة، فأصبحت العيّنة الكلّيّة ٣٩ مريضاً موزّعين كمايلي: المجموعة الأولى KOH ٥%: تضمّ ١٩ مريضاً، والمجموعة الثّانية TCA ٢٠%: تضمّ ٢٠ مريضاً .

بلغت نسبة المرضى الذّكور (43.6%) مقابل (56.4%) من المرضى إناث. حيث بلغت نسبة الذّكور في مجموعة Koh (42.1%)، مقابل (٤٥%) لمجموعة TCA، أمّا الإناث في مجموعة Koh فبلغت نسبتهن (57.9%) مقابل (٥٥%) لمجموعة TCA. تبيّن أنّه لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة من حيث الجنس بين مجموعتي الدّراسة ويعود هذا لتوزيع المرضى بشكلٍ عشوائي بين عيّنتي الدراسة.

تراوحت أعمار المرضى بين ٤ سنواتٍ إلى ١٩ سنة، وبتقسيم المرضى إلى فئاتٍ عمريّةٍ بلغت نسبة المرضى الّذين تتراوح أعمارهم من ٤ إلى ٩ سنوات (64.1%) (٧٣,٧% لمجموعة KOH مقابل ٥٥% لمجموعة TCA) ، أمّا المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين ١٠ إلى ١٩ سنة فبلغت نسبتهم (35.9%) (٢٦,٣% لمجموعة KOH مقابل ٤٥% لمجموعة TCA). تبيّن أنّه لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة من حيث العمر بين مجموعتي الدّراسة ويعود هذا لتوزيع المرضى بشكلٍ عشوائي بين عيّنتي الدراسة.

تراوح عمر الاندفاعات من (١) شهر إلى (٢٤) شهر بمتوسّط (7.32) أشهر وانحراف معياري (5.759) شهر، أفراد العيّنة الّذين عمر الاندفاعات عندهم أقل من ١٠ أشهر كانت نسبتهم الأعلى في العيّنة (69.3%) (73.6% لمجموعة KOH مقابل ٦٥% لمجموعة TCA)، أمّا أفراد العيّنة الّذين يتراوح عمر الاندفاعات عندهم من ١٠ أشهر إلى ١٩ شهر فبلغت نسبتهم (25.6%) (٢١,١% لمجموعة KOH مقابل ٣٠% لمجموعة TCA)، وأفراد العيّنة الّذين عمر الاندفاعات عندهم ٢٠ شهر وأكثر بلغت نسبتهم (5.1%) (٥,٣% لمجموعة KOH مقابل ٥% لمجموعة TCA). تبيّن أنّه لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة من حيث عمر الاندفاعات بين مجموعتي الدّراسة ويعود هذا لتوزيع المرضى بشكلٍ عشوائي بين عيّنتي الدّراسة.

من حيث توضّع الآفات كانت النّسبة الأكبر لآفات الوجه (33.3%) (٤٢,١% لمجموعة KOH مقابل ٢٥% لمجموعة TCA) ولآفات اليدين (33.3%) (٢٦,٣% لمجموعة KOH مقابل ٤٠% لمجموعة TCA) أمّا نسبة الآفات في الوجه واليدين معاً فبلغت (17.9%) (٢١,١% لمجموعة KOH مقابل ١٥% لمجموعة TCA)، ونسبة الآفات في السّاعدين كانت الأصغر (2.6%) (٥% لمجموعة TCA مقابل ولا مريض لمجموعة KOH)، ونسبة الآفات في الوجه والسّاعدين معاً (7.7%) (٥,٣% لمجموعة KOH مقابل ١٠% لمجموعة TCA) ونسبة الآفات في اليدين والسّاعدين معاً (5.2%) (٥,٣% لمجموعة KOH مقابل ٥% لمجموعة TCA). تبيّن أنّه لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة من حيث مكان توضّع الاندفاعات بين مجموعتي الدّراسة ويعود هذا لتوزيع المرضى بشكلٍ عشوائي بين عيّنتي الدّراسة.

تراوحت أعداد الآفات بين 3 إلى 40 آفة، النّسبة الأكبر من المرضى لديهم عدد آفات أقل من ١٠ بنسبة (41%) (٤٢,١% لمجموعة KOH مقابل ٤٠% لمجموعة TCA)، وفي المرتبة الثّانية المرضى الذين لديهم عدد آفات من ١٠ إلى ١٩ آفة بنسبة (35.9%) (٤٢,١% لمجموعة KOH مقابل ٣٠% لمجموعة TCA)، يليها في المرتبة الثّالثة المرضى الذين لديهم عدد آفات من ٢٠ إلى ٢٩ آفة بنسبة (12.8%) (١٠,٥% لمجموعة KOH مقابل ١٥% لمجموعة TCA)، أمّا المرضى الّذين لديهم عدد آفات من ٣٠ إلى ٤٠ آفة فكانت نسبتهم الأصغر (10.3%) (٥,٣% لمجموعة KOH مقابل ١٥% لمجموعة TCA). تبيّن أنّه لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة من حيث عدد الاندفاعات بين مجموعتي الدّراسة ويعود هذا لتوزيع المرضى بشكلّ عشوائي بين عيّنتي الدّراسة.

تراوح متوسّط قطر الآفات من (3) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسّط (4.30) ملم وانحراف معياري (1.038) ملم، أمّا أفراد العيّنة المرضى الذين تعالجوا باستخدام Koh فتراوح متوسّط قطر الآفات عندهم من (3) ملم إلى (6.2) ملم بمتوسّط (4.19) ملم وانحراف معياري (0.926) ملم، وأفراد العيّنة المرضى الذين تعالجوا باستخدام TCA فتراوح متوسّط قطر الآفات عندهم من (3) ملم إلى (7.5) ملم بمتوسّط (4.40) ملم وانحراف معياري (1.149) ملم. تبيّن أنّه لم يكن هناك فروق إحصائيّة هامّة من حيث متوسّط قطر الاندفاعات بين مجموعتي الدّراسة ويعود هذا لتوزيع المرضى بشكلٍ عشوائي بين عيّنتي الدّراسة.

لم يوجد لدى المرضى المشمولين بالدّراسة في كلتا المجموعتين أيّ سوابقٍ شخصيّةٍ أو تحسّسيّةٍ أو علاجيّةٍ.

تمّ تقييم المرضى **سريرياً** في الأسابيع (٤-٨-١٢) من بدء العلاج فتبيّن التّالي:

بعد **جلسة الأسبوع الرّابع** لم نجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بعدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع حيث (P-Value =0.157) أكبر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، وبالمثل لافروق ذات دلالة إحصائيّة بعدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع (P-Value =1.00)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في تكرارات عدد الآفات بين المجموعتين المدروستين (P-Value =0.706).

أمّا بالنّسبة لمتوسّط قطر الآفات فقد كان التحسّن أفضل من التّحسن العددي في كلتا مجموعتي العلاج. حيث وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع حيث بلغ متوسّط الانخفاض في قطر الآفات (0.37) ملم بقيمة (P-Value =0.005) أصغر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، كما وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الرّابع حيث بلغ متوسّط الانخفاض في قطر الآفات (٠,٣٣) ملم بقيمة (P-Value =0.046) ، ولكن بالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في متوسّط قطر الآفات بين المجموعتين المدروستين (P-Value =0.599)

حقّق المرضى في الذّراع الأوّل للدّراسة (مجموعة KOH) النّتائج العلاجيّة التّاليّة: لم يبدي أيُّ مريضٍ استجابةً كاملةً للعلاج، بينما حقّق مريضٌ واحدٌ استجابةً جزئيّةً بنسبة(٥,٣%)، و٩ مرضى حقّقوا استجابةً خفيفةً بنسبة(٤٧,٤%) بينما باقي المرضى وعددهم ٩ مرضى لم يبدوا أيّ استجابةٍ للعلاج ونسبتهم (٤٧,٤%). أمّا في ذراع ال (TCA): فقد حقّق مريضٌ واحدٌ استجابةً كاملةً للعلاج بنسبة(٥%)، و٦ مرضى أبدوا استجابةً خفيفةً بنسبة(٣٠%) أمّا باقي المرضى وعددهم ١٣ فلم يبدوا أيَّ استجابةٍ للعلاج

ونسبتهم الأعلى (٦٥%). وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في الاستجابة العلاجيّة بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.347).

معظم المرضى كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في كلا المجموعتين، حيث كانت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في مجموعة Koh (٦٨,٤%) وفي مجموعة TCA (٨٠%) وهي النّسبة الأكبر من المرضى بينما تراوح رضا بقية المرضى بين المرضي والجيّد والممتاز بنسبٍ أقلّ . وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في رضا المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.232).

وبمراقبة الآثار الجانبيّة للعلاج(الحمامى/ الحكّة والحرقة/ فرط التّصبّغ): ظهرت الحمامى لدى ٥ مرضى من مجموعة KOH بنسبة (٢٦,٣%) ولدى ٤ مرضى من مجموعة TCA بنسبة(٢٠%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر الحمامى لدى المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.640).

بينما ظهرت الحكّة/الحرقة لدى ٧ مرضى من مجموعة KOH بنسبة (٣٦,٨%) ولدى ١٣ مريض من مجموعة TCA بنسبة(٦٥%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر الحكّة/ الحرقة لدى المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value = 0.079) .

وأيضاً ظهر فرط تصبّغٍ لدى ٣ مرضى من مجموعة KOH بنسبة (١٥,٨%) ولدى ٨ مرضى من مجموعة TCA بنسبة(٤٠%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر فرط تصبّغ لدى المرضى حيث كان أكثر وروداً في مجموعة TCA بشكلٍ ملحوظ (P-Value =0.048) .

بعد **<u>جلسة الأسبوع الثّامن</u>** وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بعدد الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن حيث (P-Value =0.025) أصغر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، بينما لم نجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بعدد الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن حيث (P-Value =0.157) أكبر من مستوى الدّلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في تكرارات عدد الآفات بين المجموعتين المدروستين (P-Value =0.468).

أمّا بالنّسبة لمتوّسط قطر الآفات فقد كان التّحسّن ملحوظاً في كلتا مجموعتي العلاج. حيث وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن حيث بلغ متوسّط الانخفاض في قطر الآفات (١,٣) ملم بقيمة (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، كما وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل العلاج وبعد جلسة الأسبوع الثّامن حيث بلغ متوسّط الانخفاض في قطر الآفات (1.07) ملم بقيمة (P-Value =0.046) ، ولكن بالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في متوسّط قطر الآفات بين المجموعتين المدروستين (P-Value =0.467).

حقّق المرضى في الذّراع الأوّل للدّراسة (مجموعة KOH) النّتائج العلاجيّة التّاليّة: أبدى مريضٌ واحدٌ استجابةً كاملةً للعلاج بنسبة(٥,٣%)، بينما حقّق ٧ مرضى استجابةً جزئيّةً بنسبة(٣٦,٨%)، و٧ مرضى حقّقوا استجابةً خفيفةً بنسبة(٣٦,٨%) بينما باقي المرضى وعددهم ٤ مرضى لم يبدوا أيَّ استجابةٍ للعلاج ونسبتهم (٢١,١%). أمّا في ذراع ال (TCA): فقد حقّق مريضٌ واحدٌ استجابةً كاملةً للعلاج بنسبة(٥%)، بينما حقّق ٦ مرضى استجابةً جزئيةً بنسبة(٣٠%) و٧ مرضى أبدوا استجابةً خفيفةً بنسبة(٣٥%) أمّا باقي المرضى وعددهم ٦ فلم يبدوا أيَّ استجابةٍ للعلاج ونسبتهم (٣٠%). وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في الاستجابة العلاجيّة بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.929).

تحسّن رضا المرضى عن العلاج في كلا مجموعتي العلاج عن جلسة الأسبوع الرّابع ، حيث قلّت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في مجموعة Koh إلى (٢٦,٣%) وفي مجموعة TCA إلى (٥٥%)، فيما بلغت نسبة المرضى الراضين عن العلاج في مجموعة Koh (31.6%) وفي مجموعة TCA (30%)، وبلغت نسبة المرضى الذين رضاهم عن العلاج جيداً في مجموعة Koh (31.6%) وفي مجموعة TCA (15%)، (10.5%) من مرضى مجموعة Koh كان رضاهم عن العلاج ممتازاً ، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في رضا المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.1).

وبمراقبة الآثار الجانبيّة للعلاج(الحمامى/ الحكّة والحرقة/ فرط التّصبّغ): ظهرت الحمامى لدى 3 مرضى من مجموعة KOH بنسبة (15.8%) ولدى مريض واحد من مجموعة TCA بنسبة(5.3%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر الحمامى لدى المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.290).

بينما ظهرت الحكّة/الحرقة لدى 6 مرضى من مجموعة KOH بنسبة (31.6%) ولدى ١٢ مريض من مجموعة TCA بنسبة(63.2%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر الحكّة/ الحرقة لدى المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value = 0.051) .

وأيضاً ظهر فرط تصبّغٍ لدى مريضين من مجموعة KOH بنسبة (10.5%) ولدى7 مرضى من مجموعة TCA بنسبة(36.8%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر فرط تصبّغ لدى المرضى حيث كان أكثر وروداً في مجموعة TCA بشكلٍ ملحوظ (P-Value =0.043).

أمّا في نهاية الدّراسة أي **<u>جلسة الأسبوع الثّاني عشر</u>** فقد وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بعدد الآفات في مجموعة KOH قبل وبعد العلاج حيث (P-Value =0.005) أصغر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، وبالمثل وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بعدد الآفات في مجموعة TCA قبل وبعد العلاج حيث (P-Value =0.014) أصغر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في تكرارات عدد الآفات بين المجموعتين المدروستين في نهاية الدّراسة (P-Value =0.325).

أمّا بالنّسبة لمتوسّط قطر الآفات فقد كان التحسّن ملحوظاً في كلتا مجموعتي العلاج. حيث وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بمتوسّط قطر الآفات في مجموعة KOH قبل وبعد العلاج حيث بلغ متوسط الانخفاض في قطر الآفات (٢,٣٢) ملم بقيمة (P-Value =0.001) أصغر من مستوى الدّلالة الإحصائيّة (α= 0.05)، وبالمثل وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة بمتوسّط قطر الآفات في مجموعة TCA قبل وبعد العلاج حيث بلغ متوسّط الانخفاض في قطر الآفات (1.82) ملم بقيمة (P-Value =0.001) ، ولكن بالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في متوسّط قطر الآفات بين المجموعتين المدروستين في نهاية الدّراسة (P-Value =0.172).

حقّق المرضى في الذّراع الأوّل للدّراسة (مجموعة KOH) النّتائج العلاجيّة التّاليّة: ارتفع عدد المرضى الّذين حقّقوا استجابةً كاملةً في نهاية العلاج إلى٥ مرضى بنسبة(26.3%)، بينما حقّق 8 مرضى استجابةً جزئيّةً بنسبة(42.1%)، و5 مرضى حقّقوا استجابةً خفيفةً بنسبة(26.3%) بينما مريضٌ واحدٌ فقط لم يبدي أيَّ استجابةٍ حتّى نهاية العلاج بنسبة(٥,٣%). أمّا في ذراع ال (TCA): فأيضاً ارتفع عدد المرضى الّذين حقّقوا استجابةً كاملةً في نهاية العلاج إلى3 مرضى بنسبة(15%)، بينما حقّق 7 مرضى استجابةً جزئيّةً بنسبة(35%) و6 مرضى أبدوا استجابةً خفيفةً بنسبة(30%) وانخفض عدد المرضى الّذين لم يبدوا أيَّ

استجابةٍ حتّى نهاية العلاج إلى ٤ مرضى ونسبتهم (20%). وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة في الاستجابة العلاجيّة بين مجموعة KOH ومجموعة TCA في نهاية الدّراسة (P-Value =0.487).

استمرّ التحسّن في رضا المرضى عن العلاج في كلا المجموعتين مع الاستمرار بالعلاج ، ففي نهاية الدّراسة قلّت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج ضعيفاً في مجموعة Koh إلى (15.8%) وفي مجموعة TCA إلى (40%)، فيما بلغت نسبة المرضى الراضين عن العلاج في مجموعة Koh (15.8%) وفي مجموعة TCA (35%)، وبلغت نسبة المرضى الذين كان رضاهم عن العلاج جيداً في مجموعة Koh (31.6%) وفي مجموعة TCA (10%)، وارتفعت نسبة المرضى ذوي الرضا الممتاز إلى (٣٦,٨%) في مجموعة Koh و (١٠%) في مجموعة TCA، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فقد وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة في رضا المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA في نهاية العلاج حيث كانت أفضل بوضوحٍ لدى مجموعة KOH (P-Value =0.049).

وبمراقبة الآثار الجانبيّة للعلاج(الحمامى/ الحكّة والحرقة/ فرط التّصبّغ): ظهرت الحمامى لدى 3 مرضى من مجموعة KOH بنسبة (15.8%) ولدى مريضٍ واحدٍ من مجموعة TCA بنسبة(5.3%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر الحمامى لدى المرضى بين مجموعة KOH ومجموعة TCA (P-Value =0.290).

بينما ظهرت الحكّة/الحرقة لدى 5 مرضى من مجموعة KOH بنسبة (26.3%) ولدى11 مريض من مجموعة TCA بنسبة(57.9%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر الحكّة/ الحرقة لدى المرضى حيث كان أكثر وروداً في مجموعة TCA بشكلٍ ملحوظ (P-Value = 0.049).

وأيضاً ظهر فرط تصبّغٍ لدى مريضين من مجموعة KOH بنسبة (10.5%) ولدى7 مرضى من مجموعة TCA بنسبة(36.8%)، وبالمقارنة بين مجموعتي العلاج وجدت فروق ذات دلالة إحصائيّة من حيث تطوّر فرط تصبّغ لدى المرضى حيث كان أكثر وروداً في مجموعة TCA بشكلٍ ملحوظ (P-Value =0.043).

وقد يكون مردُّ تطوّرِ الآثار الجانبيّة (وخاصّةً الحكّة والحرقة و فرط التّصبّغ التّالي) بشكلٍ أكبرٍ في مجموعة الTCA إلى كونه نهاية الأمر مقشّراً كيميائيّاً يحمل خطورة إحداث تغيّراتٍ جلديّةٍ بعد التّطبيق بمافيها الحمامى، الوذمة الخفيفة، فرط التّصبّغ العابر وبشكلٍ أقلّ وروداً الحكّة والحرقة [٢٠٥] ممّا يجعل من غير المفضّل استخدامه لعلاج آفات الوجه.

بالرّغم من أنّ مجموعة KOH أبدت أفضلية من حيث رضا المرضى عن العلاج وبآثارٍ جانبيّةٍ أقل وكان التّحسّن في عدد الآفات أبكر من مجموعة TCA ولكن في نهاية الدّراسة لم يوجد فروق هامّة بالاستجابة للعلاج بين المجموعتين.

وبالنّظر لعلاقة الاستجابة بالمتغيّرات الدّيمغرافيّة لم تظهر أيّةُ علاقةٍ ذات دلالةٍ إحصائيّةٍ بين الاستجابة والعمر/ الجنس/ مكان الآفات في كلتا مجموعتي العلاج . بالمقابل وجدت علاقةٌ عكسيّةٌ هامّةٌ إحصائيّاً بين الاستجابة وعمر الاندفاعات فكلّما زاد عمر الاندفاع كلّما قلّت الاستجابة للعلاج وبالعكس كلما كانت الآفات حديثةً تحسّنت الاستجابة للعلاج، ويمكن أن يُفسَّر ذلك بأنّ الآفات القديمة تكون أكثرَ سماكةً(فرط تقرّن) ممّا يعيق نفوذيّة المادّة العلاجيّة. كذلك وجدت علاقةٌ عكسيّةٌ هامّةٌ إحصائيّاً بين الاستجابة وعدد الآفات حيث تكون الاستجابة عظمى في المرضى ذوي عدد الآفات أقل من ١٠ وكلّما زاد عدد الاندفاعات كلّما قلّت الاستجابة للعلاج، وماتفسير ذلك إلّا بأنّ مدّة الإصابة قد تكون أطول عند المرضى أصحاب العدد الأكبر من الثّآليل، حيث عادةً يظهر ثؤلولٌ وبعد فترةٍ يتبعه ظهور عددٍ آخر من الثّآليل .

سادساً: المقارنة مع الدّراسات العالميّة :

١- دراسةٌ بعنوان [٢٢٩] :

Comparative Evaluation of Topical 10% Potassium Hydroxide and 30% Trichloroacetic Acid in the Treatment of Plane Warts

أُجريَت في الهند عام ٢٠١٦ .

مجال المقارنة	دراستنا	الدّراسة العالميّة
الدّواء المدروس	المجموعة A:عولجوا KOH ٥%	المجموعة A:عولجوا KOH 10%
	المجموعة B:عولجوا TCA ٢٠%	المجموعة B:عولجوا TCA ٣٠%
الحجم النّهائي لعيّنة الدّراسة	١٩ مريض في مجموعة KOH	٢٧ مريض في كل مجموعة
	٢٠ مريض في مجموعة TCA	
مدّة العلاج	١٢ أسبوعاً أو حتّى الشّفاء أيّهما أقرب	١٢ أسبوعاً أو حتّى الشّفاء أيّهما أقرب
طريقة العلاج	تطبيق بيد الطّبيب مرّة أسبوعيّاً	تطبيق بيد الطّبيب مرّة أسبوعيّاً
متابعة المرضى	بعد ١٢/٨/٤ أسبوع من بدء العلاج	بعد ١٢/٨/٤ أسبوع من بدء العلاج
النّتائج	١-استجابة كاملة: KOH 26.3%	١-استجابة كاملة: KOH 25.9%
	TCA 15%	TCA 11.11%
	٢-استجابة جزئيّة: KOH 42.1%	٢-استجابة جزئيّة: KOH48.2%
	TCA 35%	TCA 29.6%
	٣-استجابة خفيفة: KOH 26.3%	٣-استجابة خفيفة: KOH 26%
	TCA30%	TCA 37%
	٤-لا استجابة: KOH 5.3%	٤-لا استجابة: ولا مريض KOH
	TCA 20%	TCA 22%
التّأثيرات الجانبيّة	١-الحمامى: KOH 15.8%	١- الحمامى: KOH 11.1%
	TCA 5.3%	ولا مريض TCA
	٢- حكّة/حرقة: KOH 26.3%	٢- حكّة/حرقة: KOH 25.9%
	TCA 57.9%	TCA 66.6%
	٣-فرط التّصبّغ:KOH 10.5%	٣- فرط التّصبّغ:KOH22.2%
	TCA 36.8%	TCA 59.25%

٢- دراسة بعنوان [٢٣٠] :

Comparative Efficacy of 50% Trichloroacetic Acid Solution with 10% Potassium Hydroxide Solution in the Treatment of Plane Warts

أُجريَت في إيران عام ٢٠١٩

مجال المقارنة	دراستنا	الدّراسة العالميّة
الدّواء المدروس	المجموعة A:عولجوا KOH ٥%	المجموعة A:عولجوا KOH 10%
	المجموعة B:عولجوا TCA ٢٠%	المجموعة B:عولجوا TCA ٥٠%
الحجم النّهائي لعيّنة الدّراسة	١٩ مريض في مجموعة KOH	32 مريض في كل مجموعة
	٢٠ مريض في مجموعة TCA	
مدّة العلاج	١٢ أسبوعاً أو حتّى الشفاء أيّهما أقرب	١٢ أسبوعاً أو حتّى الشفاء أيّهما أقرب
طريقة العلاج	تطبيق بيد الطّبيب مرّة أسبوعيّاً	تطبيق بيد الطّبيب مرّة أسبوعيّاً
متابعة المرضى	بعد ١٢/٨/٤ أسبوع من بدء العلاج	بعد ١٢/٨/٤ أسبوع من بدء العلاج
النّتائج	١-استجابة كاملة: KOH 26.3%	١-استجابة كاملة: KOH 75%
	TCA 15%	TCA 87.5%
	٢-استجابة جزئيّة: KOH 42.1%	٢-استجابة جزئيّة: KOH15.6%
	TCA 35%	TCA 6.3%
	٣-استجابة خفيفة: KOh 26.3%	٣-استجابة خفيفة: KOH 6.3%
	TCA30%	TCA 6.3%
	٤-لا استجابة: KOH 5.3%	٤-لا استجابة: KOH 3.1%
	TCA 20%	ولا مريض TCA
التّأثيرات الجانبيّة	١-الحمامى: KOH 15.8%	١- الحمامى: TCA 100%
	TCA 5.3%	٢- حسّ الحرقة: KOH 78.1%
	٢- حكّة/حرقة: KOH 26.3%	TCA 100%
	TCA 57.9%	٣- تشكّل جلبات: KOH 31.2%
	٣- فرط التّصبّغ:KOH 10.5%	TCA 100%
	TCA 36.8%	٣- فرط التّصبّغ:KOH43.7%
		TCA 100%

سابعاً: الاستنتاج :

يمكن استخدام كل من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم ٥% وحمض الخل ثلاثي الكلور ٢٠% في علاج الثّآليل المسطّحة، و نتوقّع فعاليّةً متقاربةً نسبيّاً بين الطريقتين في نهاية العلاج ، مع بداية تحسّنٍ بشكلٍ أبكر ورضا أفضل لدى المرضى في مجموعة هيدروكسيد البوتاسيوم، ونتوقّع فعاليّةً أعلى للدوائين للمرضى الّذين عمر الثّآليل لديهم أقل من ٩ أشهر، وعند المرضى الّذين عدد الثّآليل لديهم أقل من ١٠.

تعدّ كلّاً من المادّتين الدّوائيّتين موادّ متوفّرة، رخيصة الثّمن، سهلة التّحضير، سهلة التّطبيق، آمنة، جيّدة التّحمّل لدى المرضى وبدون سّمّية جهازيّة، مع آثارٍ جانبيّةٍ تعدّ بمجملها عابرة وخفيفة تتراوح بين الحمامى وحسّ الحكّة والحرقة وفرط التّصبّغ ، وهي أكثر وروداً في مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور.

ثامناً: التّوصيات والإقتراحات :

١- نوصي باستخدام كلٍّ من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم بتركيز ٥% وحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٢٠% في علاج الثّآليل المسطّحة وخاصّةً الحديثة منها، لكونهما علاجين سهلي التّطبيق ومتوفّرين بمتناول كلّ طبيبٍ ويبديان فعاليّةً مقبولةً في علاج الثّآليل المسطّحة الحديثة .

٢- نوصي بتطبيق الدّوائين بواسطة عود أسنان مغطّى بطبقةٍ رقيقةٍ من القطن مع التّأكيد على حماية الجلد السّليم المحيط بالفازلين .

٣- نوصي باستخدام واقي شمسي فيزيائي للمرضى الّذين تتوضّع آفاتهم المعالَجة على المناطق المعرّضة للشّمس لتفادي اضطرابات التّصبّغ قدر الإمكان.

٤- نقترح إجراءَ دراساتٍ لاحقةٍ على أعدادٍ أكبر من المرضى لتعزيز النّتائج الّتي توصلّنا لها في دراستنا.

٥- نقترح إجراءَ درساتٍ لاحقةٍ تدرس النّكس بعد الشّفاء التّام للآفات .

٦- نقترح إجراءَ دراساتٍ لاحقةٍ باستخدام تراكيز أعلى من الدّوائين المدروسين بغية تحقيق نسب شفاءٍ أعلى حيث من المتوقّع ازدياد الفعاليّة بازدياد التّركيز.

٧- نقترح إجراءَ دراساتٍ لاحقةٍ تقارن كلّاً من الخيارين العلاجيين مع الدّواء الغفل، لتقييم فعاليّتهما في تحقيق الشّفاء مقابل الشّفاء العفوي .

المراجع

REFERENCES

1- Al Aboud MA , Nigam PK. Wart. StatPearls Publishing; 2020 Jan.2020 Aug 11.

2- Hay R., Johns N.,et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. Journal of Investigative Dermatology.June-2014.P: 1527-1534.

3- MASSING A., EPSTEIN W. Natural History of Warts.A Two-Year Study. Arch Dermatol . 1963;87(3):306-310.

4- Sterling JC. Viral Infections.In: Griffiths C., Barker J., Bleiker T.,Chalmers R., Creamer D,editor.Rook's textbook of Dermatology. Nineth edition. John Wiley & Sons, Ltd;2016.p.25.43-25.63.

5- Kirnbauer R., Lenz P.Human Papillomaviruses.In: Bolognia J. L.,Schaffer J. V., Cerroni L., et al., editors. Dermatology. fourth edition. USA: Elsevier; 2018. p. 1383-99.

6- zur Hausen H. Papillomavirus infection–a major cause of human cancers. Biochim Biophys Acta .1996;1288:F55–78.

7- Kirnbauer R, Chandrachud L, et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type-4 in prophylactic and therapeutic immunization. Virology.1996;219:37–44.

8- Kirnbauer R, Booy F, 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.

9- Kirnbauer R. Papillomavirus-like particles for serology and vaccine development. Intervirology 1996;39:54–61.

10- Tota JE, Struyf F,et al. Efficacy of AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine against clearance of incident HPV infections: Pooled analysis of data from the CVT and PATRICIA randomized trials. J Infect Dis. 2020 Sep 5; jiaa561.

11- Porras C, Tsang SH, et el. Efficacy of the bivalent HPV vaccine against HPV 16/18-associated precancer: long-term follow-up results from the Costa Rica Vaccine Trial. Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):1643-1652.

12- Kjaer SK, Munk C, et al. Long-term effectiveness of the nine-valent human papillomavirus vaccine in Scandinavian women: interim analysis after 8 years of follow-up. Hum Vaccin Immunother. 2020 Dec 16;1-7.

13- Howley PM., Lowy DR., Papillomaviridae. In: Knipe DM., Howley PM.,editors. Fields Virology, 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins (LWW). 2013.p.2299-2354.

14- Bernard HU, Burk RD, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology.2010;401:70–9.

15- zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. Cancer Res 1976;36:794.

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

17- Kilkenny M, Merlin K, et al. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. Br J Dermatol 1998;138:840–5.

18- Plunkett A, Merlin K,et al. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. Int J Dermatol 1999;38:901–8.

19- de Koning MN, ter Schegget J, et al. Evaluation of a novel broad-spectrum PCR-multiplex genotyping assay for identification of cutaneous

wart-associated human papillomavirus types. J Clin Microbiol 2010;48:1706–11.

20- Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus is resistant to desiccation. J Infect Dis 1997;176:1076–9.

21- Cohen BA, Honig P. Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical and virologic evaluation for sexual abuse. Arch Dermatol 1990;126:1575–80.

22- Hariri S, Unger ER, 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.

23- Markowitz LE, Liu G, et al. Prevalence of HPV after Introduction of the Vaccination Program in the United States. Pediatrics 2016;137:e20151968.

24- 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.

25- Read THR, Hocking JS,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.

26- Nonnenmacher B, Hubbert NL, 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;172:19–24.

27- Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. Dermatol Ther 2005;18:67–76.

28- Pfister H. Chapter 8: Human papillomavirus and skin cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:52–6.

29- Antonsson A, Karanfilovska S, et al. General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. J Clin Microbiol 2003;41:2509–14.

30- Favre M, Orth G, et al. Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. J Invest Dermatol 1998;110:311–17.

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

32- Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. J Natl Cancer Inst Monogr .2003;31:111–16.

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

34- Kines RC, Thompson CD, et al. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:20458–63.

35- Richards RM, Lowy DR, et al. Cleavage of the papillomavirus minor capsid protein, L2, at a furin consensus site is necessary for infection. Proc Natl Acad Sci USA .2006;103:1522–7.

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

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

38- Ku JK., Kwon HJ., et al. Expression of Toll-like receptors in verruca and molluscum contagiosum. J Korean Med Sci . 2008 Apr;23(2):307-14.

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

40- Jane C. Sterling. Human Papillomavirus Infections. In: KANG S., AMAGAI M., BRUCKNER A.L., et al, editors. Fitzpatrick's Dermatology.Ninth Edition. McGraw-Hill Education.2019.p.3095-3106.

41- von Knebel D.M. Papillomaviruses in human disease: Part I. Pathogenesis and epidemiology of human papillomavirus infections. Eur J Med. 1992 Nov;1(7):415-23.

42- https://aneskey.com/warts-common-wart-plantar-wart.

43- https://dermnetnz.org/topics/viral-warts-images.

44- Egawa K. New types of human papillomaviruses and intracytoplasmic inclusion bodies: a classification of inclusion warts according to clinical features, histology and associated HPV types. Br J Dermatol .1994;130:158–66.

45- Vlahovic t C.Khan M T. The Human Papillomavirus and Its Role in Plantar Warts: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. Clin Podiatr Med Surg. 2016 Jul;33(3):337-53.

46- Rubben A, Kalka Ke,et al . Clinical features and age distribution of patients with HPV 2/27/57-induced common warts. Arch Dermatol Res. 1997;289:337–40

47- de Koning MN, ter Schegget J, et al.Evaluation of a novel broad-spectrum PCR-multiplex genotyping assay for identification of cutaneous wart-associated human papillomavirus types. J Clin Microbiol.2010;48:1706–11.

48- Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirusinduced genetic cancer of the skin. Arch Dermatol.1995;131:1312–18.

49- Ramoz N, Rueda LA, et al. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. Nat Genet.2002;32:579–81.

50- Lazarczyk M, Pons C, et al. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. J Exp Med 2008;205:35–42.

51- Pfister H. Association between betapapillomavirus seropositivity and keratinocyte carcinoma – prospects for prophylactic vaccination? J Invest Dermatol.2015;135:1211–13.

52- Hernandez PA, Gorlin RJ, et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. Nat Genet 2003;34:70–4.

53- Kreuter A, Hochdorfer B, et al. A human papillomavirus-associated disease with disseminated warts, depressed cell-mediated immunity, primary lymphedema, and anogenital dysplasia: WILD syndrome. Arch Dermatol 2008;144:366–72.

54- Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1030–48.

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

56- Soyer HP., Rigel DS.,at al. Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma, and Squamous Cell Carcinoma. In: Bolognia J. L.,Schaffer J. V., Cerroni L., et al., editors. Dermatology. fourth edition. USA: Elsevier; 2018.p. 1872-93.

57- D'Souza G, Kreimer AR, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007;356:1944–56.

58- Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. Lancet.2004;363:1488–9.

59- Pérez-Belmonte LM., Gómez-Moyano E.,et al. [Verrocous mass on the tongue: oral florid papillomatosis]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Feb;33(2):135-6.

60- XU X,YUN SJ, Chen l. Diseases Caused by Viruses. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M,et al, editors. Lever's histopathology of the skin.11th ed. Lippincott Williams & Wilkins.2015.p.1280-330.

61- Grayson W,. Infectious diseases of the skin.In:Mckee PH, Calonje E, Brenn T, Lazar A. McKee's Pathology of the Skin.4thedition.Canada:ELSEVIER;2011 .p .761-894.

62- J. C. Cardoso, E. Calonje . Cutaneous manifestations of human papillomaviruses:A review. Acta Dermatoven APA Vol 20, 2011, No 3 . p.145-154.

63- Boxman IL, Berkhout RJM, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. J Invest Dermatol 1997;108:712–15.

64- Iftner A, Klug SJ, 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;63:7515–19.

65- Bruggink SC, Eekhof JAH, et al. Natural course of cutaneous warts among primary schoolchildren: A prospective cohort study. Ann Fam Med 2013;11:437–41.

66- Williams HC, Pottier A, Strachan D. The descriptive epidemiology of warts in

British schoolchildren. Br J Dermatol 1993;128:504–11.

67- Berman A, Winkelmann RK. Involuting common warts. Clinical and histopathologic findings. J Am Acad Dermatol 1980;3:356–62.

68- Iwatsuki K, Tagami H, et al. Plane warts under spontaneous regression. Immunopathologic study on cellular constituents leading to the inflammatory reaction. Arch Dermatol 1986;122:655–9.

69- Rogozinski TT, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M. Role of cell-mediated

immunity in spontaneous regression of plane warts. Int J Dermatol 1988;27:322–6.

70- Noel JC, Detremmerie O,et al. Transformation of common warts into squamous cell carcinoma on sun-exposed areas in an immunosuppressed patient. Dermatology 1994;189:308–11.

71- Baran R, Tosti A, De Berker D. Periungual keratoacanthoma preceded by a wart and followed by a verrucous carcinoma at the same site. Acta Derm Venereol.2003;83:232–3.

72- Sau P, McMarlin SL, et al. Bowen's disease of the nail bed and periungual area . A clinicopathologic analysis of seven cases. Arch Dermatol. 1994;130:204–9.

73- Riddell C, Rashid R, Thomas V. Ungual and periungual human papillomavirus associated squamous cell carcinoma: A review. J Am Acad Dermatol 2011;64:1147–53.

74-Kreuter A, Gambichler T, et al. Diversity of human papillomavirus types in periungual squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2009;161:1262–9.

75- Sterling JC, Gibbs S, et al. British Association of Dermatologists'guidelines for the management of cutaneous warts 2014. Br J Dermatol.2014;171:696–712.

76- Kwok CS, Gibbs S, et al. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev 2012:9:CD001781.

77- Bunney MH, Nolan MW, Williams DA. An assessment of methods of treating

viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. Br J Dermatol.1976;94:667–79.

78- Kwok CS, Holland R, Gibbs S. Efficacy of topical treatments for cutaneous warts: a meta-analysis and pooled analysis of randomizes controlled trials. Br J Dermatol. 2011;165:233–46.

79- Parton AM, Sommerville RG. The treatment of plantar verrucae by triggering

cell-mediated immunity. J Br Pod Med 1994;49:205.

80- Veien NK, Madsen SM, et al. The treatment of plantar warts with a keratolytic agent and occlusion. J Dermatol Treat 1991;2:59–61.

81- Cockayne S, Hewitt C, et al. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. BMJ. 2011;342:d3271.

82- Bruggink SC, Gussekloo J, et al. Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. CMAJ 2010;182:1624–30.

83- Hirose R, Hori M, et al. Topical treatment of resistant warts with

glutaraldehyde. J Dermatol 1994;21:248–53.

84- Vickers CF. Treatment of plantar warts in children. BMJ 1961;2:743–5.

85- Focht DR 3rd, Spicer C, Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:971–4.

86- de Haen M, Spigt MG, et al. Efficacy of duct tape vs placebo in the treatment of verruca vulgaris (warts) in primary school children. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:1121–5.

87- Wenner R, Askari SK, et al. Duct tape for the treatment of common warts in adults: a double-blind randomized controlled trial. Arch Dermatol.2007;143:309–13.

88- Hursthouse MW. A controlled trial on the use of topical 5–fluorouracil on viral warts. Br J Dermatol 1975;92:93–6.

89- Lee S, Kim JG, Chun SI. Treatment of verruca plana with 5% 5-fluorouracil ointment. Dermatologica 1980;160:383–9.

90- Salk RS, Grogan KA, Chang TJ. Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: a prospective, randomized, and controlled clinical study. J Drugs Dermatol 2006;5:418–24.

91- Zschocke I, Hartmann A, et al. Wirksamkeit und Nutzen eines 5-FU-/Salicylsäurehaltigen Präparates in der Therapie vulgärer und plantarer Warzen – systematische Literaturübersicht und Metaanalyse. J Dtsch Dermatol.Ges 2004;2:187–93.

92- Luk NM, Tang WY, et al. Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: a single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Clin Exp Dermatol 2006;31:394–7.

93- Yazdanfar A, Farshchian M, Fereydoonnejad M. Treatment of common warts

with an intralesional mixture of 5-fluorouracil, lidocaine, and epinephrine: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. Dermatol Surg. 2008;34:656–9.

94- John Berth-Jones . Principles of Topical Therapy.In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., Creamer D,editor.Rook’s textbook of Dermatology. Nineth edition. John Wiley & Sons, Ltd;2016.p.361-400.

95- Jennings MB, Ricketti J, et al. Treatment for simple plantar verrucae: monochloroacetic acid and 10% formaldehyde versus 10% formaldehyde alone. J Am Podiatr Med Assoc 2006;96:53–8.

96- Baser N., Yalaz B.,et al. An unusual and serious complication of topical wart treatment with monochloroacetic acid. Int J Dermatol.2008 Dec;47(12):1295-7.

97- Pezeshkpoor F, Banihashemi M, et al. Comparative study of topical 80% trichloroacetic acid with 35% trichloroacetic acid in the treatment of the common wart.

J Drugs Dermatol 2012;11:e66–9.

98- Yazar S, Basaran E. Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts. J Dermatol 1994;21:329–33.

99- Ebrahimi S, Dabiri N, et al. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. Int J Dermatol 2007;46:215–17.

100- Durmazlar SP, Atacan D, Eskioglu F. Cantharidin treatment for recalcitrant

facial flat warts: A preliminary study. J Dermatolog Treat 2009;20:114–19.

101- Banihashemi M, Pezeshkpoor F, et al. Efficacy of 80% phenol solution in comparison with cryotherapy in the treatment of common warts of hands. Singapore Med J 2008;49:1035–7.

102- Faghihi G, Vali A, et al. A double-blind, randomized trial of local formic acid puncture technique in the treatment of common warts. Skinmed . 2010;8:70–1.

103- Halasz CL. Treatment of warts with topical pyruvic acid: with and without

added 5-fluorouracil. Cutis 1998;62:283–5.

104- Borbujo J, Olmos O, et al. Treatment of verrucae plana with 15% glycolic acid. Int J Dermatol 2000;39:236–7.

105- Kubeyinje EP. Evaluation of the efficacy and safety of 0.05% tretinoin cream in the treatment of plane warts in Arab children. J Dermatol Treat. 1996;7:21–2

106- Euvrard S, Verschoore M, et al. Topical retinoids for warts and keratoses in transplant recipients. Lancet 1992;340:48–9.

107- Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 Patients .

J Dermatol 2007;34:264–6.

108- Inaba H, Suzuki T,et al. Successful treatment of warts with a combination of maxacalcitol ointment and salicylic acid sticking plaster. J Dermatol.2006;33:383–5.

109- Ahmed I, Agarwal S, et al. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts:cryo-spray vs. cotton wool bud. Br J Dermatol 2001;144:1006–9.

110- Berth-Jones J, Hutchinson PE. Modern treatment of warts: cure rates at 3 and 6 months. Br J Dermatol 1992;127:262–5.

111- Rademaker M, Thomas RH, Munro DD. The treatment of resistant mosaic plantar warts with aggressive cryotherapy under general anaesthetic. Br J Dermatol . 1987;116:557–60.

112- Connolly M, Bazmi K, et al. Cryotherapy of viral warts: a sustained 10-s freeze is more effective that the traditional method. Br J Dermatol.2001;145:554–7.

113- Berth-Jones J, Bourke J, et al. Value of a second freeze–thaw cycle in cryotherapy of common warts. Br J Dermatol 1994;131:883–6.

114- Morison WL. In vitro assay of immunity to human wart antigen. Br J Dermatol.1975;93:545–52.

115- Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. Br J Dermatol 1995;132:433–6.

116- Rademaker M, Thomas RH, Munro DD. The treatment of resistant mosaic plantar warts with aggressive cryotherapy under general anaesthetic. Br J.Dermatol. 1987;116:557–60.

117- Yates VM, Scott MM, Carter ED. Rupture of tendon after cryotherapy for hand wart. BMJ 1988;297:1106.

118- Ross BS, Levine VJ,et al. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. Dermatol Surg 1999;25:377–80.

119- Park HS, Choi WS. Pulsed dye laser treatment for viral warts: a study of 120 patients. J Dermatol 2008;35:491–8.

120- Sethuraman G, Richards KA, et al. Effectiveness of pulsed dye laser in the treatment of recalcitrant warts in children. Dermatol Surg. 2010;36:58–65.

121- Robson KJ, Cunningham NM, et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts:a prospective randomized trial. JAm Acad Dermatol 2000;43:275–80.

122- Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic

keratoses by Er : YAG laser. J Cutan Laser Ther 2001;3:63–6.

123- Han TY, Lee JH, et al. Long-pulsed Nd:YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases. J Korean Med Sci 2009;24:889–93.

124- Logan RA, Zachary CB. Outcome of carbon dioxide laser therapy for persistent cutaneous viral warts. Br J Dermatol 1989;121:99–105.

125- Lim JT, Goh CL. Carbon dioxide laser treatment of periungual and subungual viral warts. Australas J Dermatol 1992;33:87–91.

126- Serour F, Somekh E. Successful treatment of recalcitrant warts in pediatric

patients with carbon dioxide laser. Eur J Pediatr Surg 2003;13:219–23.

127- Ozluer SM, Chuen BY, et al. Hypertrophic scar formation following carbon dioxide laser ablation of plantar warts in cyclosporin-treated patients. Br J Dermatol 2001;145:1005–7.

128- Sawchuk WS, Weber PJ, et al. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. J Am Acad Dermatol 1989;21:41–9.

129- Torezan LA, Osorio N, Neto CF. Development of multiple warts after skin

resurfacing with CO2 laser. Dermatol Surg 2000;26:70–2.

130- Chen T, Frieden IJ. Development of extensive flat warts after pulsed dye laser treatment of a port-wine stain. Dermatol Surg 2007;33:734–5.

131- Huo W, Gao X-H, et al. Local hyperthermia at 44°C for the treatment of plantar warts: A randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. J Infect Dis .2010;201:1169–72.

132- Halasz CL. Treatment of common warts using the infrared coagulator. J Dermatol Surg Oncol .1994;20:252–6.

133- Stender IM, Na R, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. Lancet 2000;355:963–6.

134- Mizuki D, Kaneko T, Hanada K. Successful treatment of topical photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for plane warts. Br J Dermatol.2003;149:1087–8.

135- Schroeter CA, Kaas L, et al. Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol.2007;21:1170–4.

136- Fernandez-Guarino M, Harto A, Jaen P. Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. J Dermatolog Treat 2011;22:226–8.

137- Stender IM, Borgbjerg FM, et al. Pain induced by photodynamic therapy of warts. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006;22:304–9.

138- Duthie DA, McCallum CD. Treatment of plantar warts with elastoplast and

podophyllin. BMJ 1951;2:216–18.

139- de Bengoa Vallejo RB, Iglesias ME, et al. Application of cantharidin and podophyllotoxin for the treatment of plantar warts. J Am Podiatr.Med Assoc 2008;98:445–50.

140- Kaçar N, Korkmaz S, et al. Cantharidin-podophylotoxin-salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:889–93.

141-Daniel López López , Juan Manuel Vilar Fernández, et al. Safety and effectiveness of cantharidin-podophylotoxin-salicylic acid in the treatment of recalcitrant plantar warts. Dermatol Ther. 2016 Jul;29(4):269-73 .

142- Lacey CJN, Woodhall SC, et al. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:263–70.

143- Hengge UR, Esser S,et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. Br J Dermatol.2000;143:1026–31.

144- Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, et al.Topical 5% imiquimod longterm treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. Dermatology 2002;205:139–45.

145- Kim SY, Jung SK, et al. New alternative combination therapy for recalcitrant common warts: the efficacy of imiquimod 5% cream and duct tape combination therapy. Ann Dermatol 2013;25:261–3.

146- Poochareon V, Berman B, Villa A. Successful treatment of butcher's warts with imiquimod 5% cream. Clin Exp Dermatol 2003;28 (Suppl. 1):42–4.

147- Kim MB, Ko HC, et al. Treatment of flat warts with 5% imiquimod cream. J Eur Acad Dermatol 2006;20:1349–50.

148- Hagman JH, Bianchi L, et al. Successful treatment of multiple filiform facial warts with imiquimod 5% cream in a patient infected by human immunodeficiency virus. Clin Exp Dermatol 2003;28:260–1.

149- Harwood CA, Perrett CM, et al. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunosuppressed individuals. Br J Dermatol.2005;152:122–9.

150- Brown T, Zirvi M, et al. Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. J Am Acad Dermatol 2005;52:715–16.

151- Pollock B, Highet AS. An interesting response to diphencyprone (DPC) sensitization on facial warts: review of DPC treatment for viral warts. J Dermatolog Treat 2002;13:47–50.

152- Rampen FH, Steijlen PM. Diphencyprone in the management of refractory palmoplantar and periungual warts: an open study. Dermatology 1996;193:236–8.

153- Buckley DA, Keane FM, et al. Recalcitrant viral warts treated by

diphencyprone immunotherapy. Br J Dermatol 1999;141:292–6.

154- Upitis JA, Krol A. The use of diphenylcyclopropenone in the treatment of recalcitrant warts. J Cutan Med Surg 2002;6:214–17.

155- Choi MH, Seo SH, et al. Comparative study on the sustained efficacy of diphencyprone immunotherapy versus cryotherapy in viral warts. Pediatr Dermatol 2008;25:398–9.

156- Audrain H, Siddiqui H, Buckley DA. Diphencyprone immunotherapy for viral

warts in immunosuppressed patients. Br J Dermatol 2013;168:1138–9.

157- Choi JE, Seo SH, et al. Prospective study of urticaria after diphencyprone therapy in patients with viral warts. Int J Dermatol 2007;46:1313–14.

158- Micali G, Nasca MR, et al. Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children. Pediatr Dermatol 2000;17:315–18.

159- Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children with topical viable Bacillus Calmette–Guerin. Pediatr Dermatol 2013;30:60–3.

160- Maronn M, Salm C, et al. One-year experience with candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. Pediatr Dermatol 2008;25:189–92.

161- Horn TD, Johnson SM, 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.

162- Na CH, Choi H,et al. Two-year experience of using the measles, mumps and rubella vaccine as intralesional immunotherapy for warts. Clin Exp Dermatol 2014;39:583–9.

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

164- Choi YS, Hann SK, Park YK. The effect of cimetidine on verruca plana juvenilis: clinical trials in six patients. J Dermatol 1993;20:497–500.

165- Gooptu C, Higgins CR, James MP. Treatment of viral warts with cimetidine: an open-label study. Clin Exp Dermatol 2000;25:183–5.

166- Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. J Am Acad Dermatol 1996;34:1005–7.

167- Rogers CJ, Gibney MD, et al. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults: is it any better than placebo? J Am Acad Dermatol 1999;41:123–7.

168- Fit KE, Williams PC,. Use of histamine2-antagonists for the treatment of verruca vulgaris. Ann Pharmacother . 2007 Jul;41(7):1222-6.

169- Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2002;146:423–31.

170- Yaghoobi R, Sadighha A, Baktash D. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. J Am Acad Dermatol 2009;60:706–8.

171- Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. Saudi Med J 2007;28:1418–21.

172- Khattar JA, Musharrafieh UM, et al. Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts. Int J Dermatol. 2007;46:427–30.

173- Simone CD, Capizzi R, et al. Use of acitretin in a case of giant common warts in an HIV-infected patient. Eur J Dermatol 2008;18:346–7.

174- Katz RA. Isotretinoin treatment of recalcitrant warts in an immunosuppressed man. Arch Dermatol 1986;122:19–20.

175- Gelmetti C, Cerri D, et al. Treatment of extensive warts with etretinate: a clinical trial in 20 children. Pediatr Dermatol 1987;4:254–8.

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

177- Olguin-García MG, Jurado-Santa Cruz F,et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. J Dermatolog Treat 2015;26:78-82

178- Al-Hamamy HR, Salman HA, Abdulsattar NA. Treatment of plane warts with a low-dose oral isotretinoin. ISRN Dermatol 2012;2012:163929.

179- Lewis TG, Nydorf ED. Intralesional bleomycin for warts: a review. J Drugs Dermatol.2006;5:499–504.

180- Cordero AA, Guglielmi HA, Woscoff A. The common wart: intra-lesional treatment with bleomycin sulfate. Cutis 1980;26:319–20.

181- Bunney MH, Nolan MW, et al. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: a controlled clinical trial. Br J Dermatol 1984 ;111: 197–207.

182- Amer M, Diab N, et al. Therapeutic evaluation for intralesional injection of bleomycin sulfate in 143 resistant warts. J Am Acad Dermatol. 1988;18:1313–16.

183- Hayes ME, O'Keefe EJ. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. J Am Acad Dermatol 1986;15:1002–6.

184- AlGhamdi KM, Khurram H. Successful treatment of periungual warts with

diluted bleomycin using translesional multipuncture technique: a pilot prospective

study. Dermatol Surg 2011;37:486–92.

185- Manz LA, Pelachyk JM. Bleomycin–lidocaine mixture reduces pain of intralesional injection in the treatment of recalcitrant verrucae. J Am Acad Dermatol.1991;25:524–6.

186- James MP, Collier PM, et al. Histologic, pharmacologic, and immunocytochemical effects of injection of bleomycin into viral warts. J Am Acad.Dermatol 1993;28:933–7.

187- Adalatkhah H, Khalilollahi H, et al. Compared therapeutic efficacy between intralesional bleomycin and cryotherapy for common warts: a randomized clinical trial. Dermatol Online J 2007;13:4.

188- Dhar SB, Rashid MM, et al. Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: a randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. Ind J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:262–7.

189- Soni P, Khandelwal K, et al. Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts. J Cutan Aesthet Surg 2011;4:188–91.

190- Gonzalez FU, Gil MCC, et al. Cutaneous toxicity of intralesional bleomycin administration in the treatment of periungual warts. Arch Dermatol.1986;122:974–5.

191- Miller RA. Nail dystrophy following intralesional injections of bleomycin for a

periungual wart. Arch Dermatol 1984;120:963–4.

192- Yamamoto T. Bleomycin and the skin. Br J Dermatol 2006;155:869–75.

193- Abess A, Keel DM, Graham BS. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. Arch Dermatol 2003;139:337–9.

194- Mackintosh L, Parker A, Leman J. Intravenous cidofovir for the treatment of

florid cutaneous warts in association with chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol.2012;167:116

195- Broganelli P, Chiaretta A, et al. Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts. Dermatol Ther.2012;25:468–71.

196- 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.

197- Gröne D, Treudler R, et al. Intravenous cidofovir treatment for recalcitrant warts in the setting of a patient with myelodysplastic syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:202–5.

198- Husak R, Zouboulis CC, et al. Refractory human papillomavirus- associated oral warts treated topically with 1–3% cidofovir solutions in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. Br J Dermatol.2005;152:590–1.

199- De Socio GV, Simonetti S, et al. Topical cidofovir for severe warts in a patient affected by AIDS and Hodgkin's lymphoma. Int J STD AIDS.2008;19:715–16.

200- Clarke GHV. The charming of warts. J Invest Dermatol 1965;45:15–21.

201- Tasini MF, Hackett TP. Hypnosis in the treatment of warts in immunodeficient children. Am J Clin Hypn 1977;19:152–4.

202- Goh C., Teng J.,Chemical Peels. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., Creamer D,editor.Rook’s textbook of Dermatology. Nineth edition. John Wiley & Sons, Ltd;2016.p.159.1-159.13.

203- Christopher B., Hadley M., et al. Trichloroacetic Acid. In: Tosti A., Grimes P,et el editors. Color Atlas of Chemical Peels. Second edition. USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg .2012 ;p33-40.

204- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trichloroacetic-acid.

205- Clark E, Scerri L. Superficial and medium-depth chemical peels. Clin Dermatol.2008;26(2):209–18.

206- Monheit GD. Chemical peels. Skin Therapy Lett. 2004;9(2):6-11

207- Hussain W, Wang T,et al. Principles of Skin Surgery. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., Creamer D,editor.Rook's textbook of Dermatology. Nineth edition.John Wiley & Sons, Ltd;2016.p.20.1-20.47.

208- Bard S , Shiman MI ,et al. Treatment of facial molluscum contagiosum with trichloroacetic acid. Pediatr Dermatol. 2009 Jul-Aug; 26(4):425-426.

209- Valerie P.J., Saw , et al. Dermatoses of the Eye, Eyelids and Eyebrows. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., Creamer D,editor.Rook's textbook of Dermatology. Nineth edition.John Wiley & Sons, Ltd;2016.p.109.1-109.51 .

210- P S Cannon , R Ajit, et al. Efficacy of trichloroacetic acid (95%) in the management of xanthelasma palpebrarum. Clin Exp Dermatol. 2010 Dec;35(8):845-8.

211- D A Hudson , R U Lechtape-Gruter.A simple method of tattoo removal.S Afr Med J.1990 Dec 15;78(12):748-9.

212- Khunger N., Bhardwaj D, et al. Evaluation of CROSS technique with 100% TCA in the management of ice pick acne scars in darker skin types . J Cosmet Dermatol . 2011 Mar;10(1):51-7.

213- Kravvas G., Al-Niaimi F.A systematic review of treatments for acne scarring. Part1: Non-energy-based techniques. Scars Burn Heal. 2017 Mar 30;3:2059513117695312.

214- Caucanas M., André J., et al. Treatment of Ingrowing Toenails With Phenol 88% or Trichloroacetic Acid 100%: A Comparative, Prospective, Randomized, Double-Blind Study. Dermatol Surg. 2018 May;44(5):645-650.

215- O. Cogrel. [Destructive procedures for genital warts]. Ann Dermatol Venereol. 2016 Nov;143(11):793-795.

216- Yanofsky V., Patel R. Genital Warts A Comprehensive Review . J Clin Aesthet Dermatol. 2012 Jun; 5(6): 25–36.

217- Mallon E. Dermatoses of Perineal and Perianal Skin. In: : Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., Creamer D,editor.Rook's textbook of Dermatology. Nineth edition. John Wiley & Sons, Ltd;2016.p.113.1-113.33

218- Vossen M. , Hage J., et al. Formulation of trichloroacetic acid peeling solution: a bibliometric analysis . Plast Reconstr Surg. 2000 Mar;105(3):1088-94; discussion 1095-6.

219- https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-hydroxide.

220- Can B., Topaloğlu F., et al. Treatment of pediatric molluscum contagiosum with 10% potassium hydroxide solution . J Dermatolog Treat . 2014 Jun;25(3):246-8.

221- R Romiti , A P Ribeiro ,et al. Treatment of molluscum contagiosum with potassium hydroxide: a clinical approach in 35 children. Pediatr Dermatol. May-Jun. 1999;16(3):228-31.

222- R Romiti, A P Ribeiro, N Romiti. Evaluation of the effectiveness of 5% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. Pediatr Dermatol. Nov-Dec 2000;17(6):495.

223- Junior W., Romiti R., et al. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men.A n Bras Dermatol. Mar-Apr 2014;89(2):236-40.

224- Asadi N., Hemmati N.,et al . A Comparative Study of Potassium Hydroxide versus CO2 Laser Vaporization in The Treatment of Female Genital Warts: A Controlled Clinical Trial. Int J Community Based Nurs Midwifery. 2016 Jul ; 4(3):274-82.

225- Al-Hamdi KH., Al-Rahmani M. Evaluation of topical potassium hydroxide solution for treatment of plane warts. Indian J Dermatol. 2012 Jan;57(1):38-41.

226- Khattab F., Khashaba SH. Evaluation of combined treatment with long-pulsed neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser and potassium hydroxide for the treatment of recalcitrant wart: a prospective comparative study. J Dermatolog Treat. 2020 Feb;31(1):56-60.

227- https://en.wikipedia.org/wiki/Potassium_hydroxide

228- Chow S, Shao J, Wang H. 2008. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. page 85.

229- Jayaprasad S., et al. Comparative Evaluation of Topical 10% Potassium Hydroxide and 30% Trichloroacetic Acid in the Treatment of Plane Warts. Indian J Dermatol. Nov-Dec 2016;61(6):634-639.

230- Yaghoobi R.,et al. Comparative Efficacy of 50% Trichloroacetic Acid Solution with 10% Potassium Hydroxide Solution in the Treatment of Plane Warts. Journal of Pharmaceutical Research International.May 2019;27(4):1-10.