الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلّيّة الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة فعاليّة وأمان تطبيق هلام التازاروتين 0,1% بالمقارنة مع تطبيق رهيّم التريتينوئين 0,05% في علاج الثآليل المُسطحة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلديّة والزّهريّة

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. صبا علي صالح

بإشراف: أ.م.د. نضال حمادي برئاسة: أ.م.د. كندا الشوا

العام الدراسي

2024 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور نضال حمادي صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سـنداً وعوناً طيلة فترة اختصـاصـي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية، وكلّيّة الطب في جامعة دمشق.

إهداء

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

<u>الجزء الأول: الدراسة النظرية:</u>

الفصل الأول: الثآليل الشائعة.....(8)

- **أولاً: الفيروسات الحليمومية.....(9)**
- **ثانياً: الوبائيات.....(16)**
- **ثالثاً: العدوي والنكس.....(17)**
- **رابعاً: المظاهر السريرية.....(19)**
- **خامساً: التشريح المرضي.....(29)**
- **سادساً: التشخيص.....(32)**

الفصل الثاني: علاج الثآليل الشائعة.....(35)

- **أولاً: مقدمة.....(36)**
- **ثانياً: الأدوية الموضعية.....(38)**
- **ثالثاً: العلاج الميكانيكي.....(44)**
- **رابعاً: الأدوية الجهازية.....(48)**
- **خامساً: اللقاحات.....(52)**

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(54)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(57)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(85)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(89)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(90)

- **المراجع.....(91)**
- **الملاحق.....(106)**

قائمة الأشكال

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية	(10)
الشكل (2)	بنية الفيروسات الحليمومية الإنسانية	(11)
الشكل (3)	القسيمات القفيصية والجزيئات الشبيهة بالفيروس	(11)
الشكل (4)	نطاقات الفيروسات الحليمومية الإنسانية	(12)
الشكل (5)	دورة حياة الفيروس الحليمومي الإنساني	(14)
الشكل (6)	الاستجابة المناعية للثوي	(16)
الشكل (7)	انتشار الثآليل التناسلية	(17)
الشكل (8)	الورام الحليمي التنفسي الناكس	(18)
الشكل (9)	الإصابة الجلدية حسب نمط الفيروسات الحليمومية	(19)
الشكل (10)	الثآليل الشائعة على الأصابع	(20)
الشكل (11)	الثآليل الشائعة الخطية	(21)
الشكل (12)	الثآليل الشائعة الخيطية على الجفن	(21)
الشكل (13)	الثآليل الراحية	(22)
الشكل (14)	الثآليل الأخمصية الفسيفسائية	(22)
الشكل (15)	الثآليل المسطحة	(23)
الشكل (16)	ثآليل اللحامين	(23)
الشكل (17)	ثدن البشرة الثؤلولي	(25)
الشكل (18)	الثآليل الفموية	(26)
الشكل (19)	اللقمومات المؤنفة	(27)
الشكل (20)	الداء الحطاطي البوفناني	(27)
الشكل (21)	أحمرية كيرات	(27)
الشكل (22)	ورم بوشكه لوفنشتاين	(28)

الشكل (23)	الورام الحليمومي المزهر الفموي	(28)
الشكل (24)	أبراج الكنيسة مع الثآليل الشائعة	(29)
الشكل (25)	الخلايا الملعقية	(30)
الشكل (26)	التشريح المرضي للثآليل الراحية والأخمصية	(30)
الشكل (27)	التشريح المرضي للثآليل المسطحة	(31)
الشكل (28)	التشريح المرضي لثدن البشرة الثؤلولي	(32)
الشكل (29)	جهاز Amplicor	(33)
الشكل (30)	تقران النهايات الثؤلولية	(34)
الشكل (31)	حطاطات غوترن	(34)
الشكل (32)	شبكة ويكهام مع الحزاز	(34)
الشكل (33)	علاجات الثآليل	(37)
الشكل (34)	حمض الصفصاف	(39)
الشكل (35)	الغلوتار ألدهيد	(39)
الشكل (36)	الفورمالين	(40)
الشكل (37)	المعالجة القرية	(45)
الشكل (38)	أنواع الليزر	(46)
الشكل (39)	الرقع المنتجة للحرارة	(46)
الشكل (40)	التخثير الكهربائي	(47)
الشكل (41)	المعالجة الحركية الضوئية	(47)
الشكل (42)	الضماد المحكم الكتيم	(48)
الشكل (43)	بعض أنواع الريتينوئيدات	(52)

قائمة الرسوم التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الرسم التوضيحي (1)	توزع مفردات العينة وفق متغير الجنس	(59)
الرسم التوضيحي (2)	توزع مفردات العينة وفق متغير العمر	(60)
الرسم التوضيحي (3)	توزع مفردات العينة وفق متغير مدة الشكاية	(61)
الرسم التوضيحي (4)	توزع مفردات العينة وفق متغير عدد الآفات	(63)
الرسم التوضيحي (5)	توزع مفردات العينة وفق متغير الاستجابة للدواء في الزيارة الثانية	(64)
الرسم التوضيحي (6)	توزع مفردات العينة وفق متغير الاستجابة للدواء في الزيارة الثالثة	(66)
الرسم التوضيحي (7)	توزع مفردات العينة وفق متغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثانية	(67)
الرسم التوضيحي (8)	توزع مفردات العينة وفق متغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثالثة	(69)
الرسم التوضيحي (9)	توزع مفردات العينة وفق متغير تقييم النكس في الزيارة الرابعة	(70)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	الإحصاءات الوصفية لمتغير الجنس وفق نوع العلاج المستخدم	(58)
الجدول (2)	الإحصاءات الوصفية لمتغير العمر وفق نوع العلاج المستخدم	(59)
الجدول (3)	الإحصاءات الوصفية لمتغير زمن الإصابة وفق نوع العلاج المستخدم	(61)
الجدول (4)	الإحصاءات الوصفية لمتغير عدد الآفات وفق نوع العلاج المستخدم	(62)
الجدول (5)	الإحصاءات الوصفية لمتغير الاستجابة للدواء في الزيارة الثانية وفق العلاج المستخدم	(64)
الجدول (6)	الإحصاءات الوصفية لمتغير الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق العلاج المستخدم	(65)
الجدول (7)	الإحصاءات الوصفية المتغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثانية وفق العلاج المستخدم	(67)
الجدول (8)	الإحصاءات الوصفية لمتغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثالثة وفق العلاج المستخدم	(68)
الجدول (9)	الإحصاءات الوصفية لمتغير تقييم النكس وفق العلاج المستخدم	(69)
الجدول (10)	المقارنة بين متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتازاروتين مع متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتريتنوئين	(71)
الجدول (11)	دراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير الإصابة بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة	(72)
الجدول (12)	اختبار الاستقلالية بين متغير الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثانية ومتغير النكس في الزيارة الرابعة	(74)

الجدول (13)	اختبار الاستقلالية بين متغير الأكزيما في الزيارة الثالثة ومتغير النكس في الزيارة الرابعة	(75)
الجدول (14)	اختبار فيشر لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثانية ومتغير عدد الآفات	(76)
الجدول (15)	اختبار فيشر لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثالثة ومتغير عدد الآفات	(78)
الجدول (16)	دراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثانية مع متغير مدة الشكاية	(80)
الجدول (17)	دراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثالثة مع متغير مدة الشكاية	(82)
الجدول (18)	دراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير مدة الشكاية	(84)
الجدول (19)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(88)

-الملخص-

هدف البحث: يهدف البحث لدراســـة فعاليّة وأمان تطبيق هلام التازاروتين 0,1% بالمقارنة مع تطبيق رهيّم التريتينوئين 0,05% في علاج الثآليل المُسطحة.

مواد البحث وطرائقه: دراسة معشّاة، غير معمّاة، مضبوطة بشاهد شملت 70 مريضاً من المراجعين للعيادات الجلدية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق في المدة من كانون الثاني 2023 حتى كانون الأول 2023 وتم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة رهيّم التريتينوئين 0,05% وشملت 35 مريضاً، ومجموعة هلام التازاروتين 0,1% وشملت 35 مريضاً، وتمت متابعة المرضى كل أسبوعين حتى تحقيق الشفاء، ثم جُمعت البيانات وحُللت إحصائياً.

النتائج: كانت نسبة الشفاء في مجموعة التازاروتين 42.9%، وفي مجموعة التريتينوئين 34.3% (P Value = 0.537). كانت نسبة تبدل التصبغ مع وجود أكزيما تخريشيّة في مجوعة التازاروتين 37.14%، وفي مجموعة التريتينوئين 14.29%، ونسبة الحكة في مجوعة التازاروتين 22.86%، وفي مجموعة التريتينوئين 42.86%، ونسبة تبدل التصبغ في مجوعة التازاروتين 2.86%، وفي مجموعة التريتينوئين 14.29%. كانت نسبة النكس في مجموعة التازاروتين 11.43%، وفي مجموعة التريتينوئين 11.43% (P Value = 0.525).

الاستنتاجات: لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث معدل الشفاء، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث معدل النكس، أي أن كلا الدوائين لديهم نفس الفعاليّة والأمان.

الكلمات المفتاحية: هلام التازاروتين 0,1%، رهيّم التريتينوئين 0,05%، الثآليل المُسطحة.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

· الثّآليل هي آفاتٌ ناجمةٌ عن الخمج الجلديّ بأحد أنماط الفيروس الحليموميّ البشـــريّ Human Papilloma Virus(HPV) الذي يصـيب الخلايا الظهاريّة للجلد والأغشـية المخاطيّة، وتتظاهر سـريريّاً بشـكلٍ عامٍ على هيئة حطاطاتٍ أوعقيداتٍ متبارزةٍ مقبَّبَةٍ خاصّـةً على الأطراف ومناطق التعرُّض للرضّ، وهي مشـكلةٌ جلديّةٌ شـائعةٌ ومزعجةٌ، قد تحدث في أيّ عمرٍ[1]، ولكنّها أكثر شـيوعاً لدى الأطفال بعمر المدرسـة حيث يُقَدَّر معدّل انتشـارها لديهم ب10.3%، وتُشـكّل الثّآليل الشّـائعة 49% من مجمل الثّآليل المُشخَّصَة لدى هذه الفئة[2] في حين يتراوح معدّل انتشار الثّآليل عالميّاً بين 2.4% و12.9% [3,4].

· تحدث العدوى بالفيروس الحليموميّ البشـريّ عن طريق التّماس المباشَـر، لاسـيّما عند كون الجلد رطباً، أو في المناطق المعرَّضة للرضّ، مما يجعل المرضى عرضةً للتلقيح بالفيروس، كما قد يحدث خمجٌ كامنٌ بالفيروس الحليموميّ البشريّ في الجلد الطّبيعيّ، يُقتَرَح أيضـاً أنّ الفيروس ينتقل عن طريق استخدام الأدوات الشّخصيّة، ولكنّ هذا الأمر غير مُثبَت بعد[5].

· يُعدُّ الأفراد المصـابون بخمجٍ سريريٍّ أو تحت سريريّ هم مستودع الفيروس، وتتراوح فترة الحضـانة بين شهرين وستّة أشهر[5].

· يحدث الهجوع العفويّ للثّآليل عند ثلثيّ الأطفال خلال سـنتين، في حين يميل التّراجع العفويّ لدى البالغين أن يكون أبطأ، وقد يستغرق عدّة سنواتٍ[5].

· يوجد العديد من الخيارات العلاجيّة لتدبير الثّآليل، لكن ليس هناك علاجٌ مثبَتٌ على أنّه الأفضـل، والأكثر فعاليّةً في تحقيق الشّفاء التّام[6].

· تتضمّن الخيارات العلاجيّة كلّاً من العوامل المخرِّبَة للفيروس مثل حمض الصّفصاف الموضعيّ، والعلاج القرّيّ بالآزوت السّـــائل، واللّيزر، والعوامل القاتِلة للفيروس مثل الفورم ألدهيد والغلوتار ألدهيد

وحمض الفورميك، والعوامل المضادّة للانقسام مثل الإيميكيمود وال5–فلوروبوراسيل، بالإضافة إلى العلاج المناعيّ[5,7]، هذا ويُعدّ العلاج القريّ بالآزوت السّائل العلاج الأشيع، وهو طريقةٌ سريعةٌ وبسيطةٌ ومتوفّرَةٌ لعلاج الثّآليل الشّائعة [5]، تبلغ درجة حرارته °196C–، و يتطلَّب أوعيةً خاصّةً للنّقل والاستخدام، كما أنّه مكلفٌ نسبيّاً[8].

· يعزى دور الرّيتينوئيدات في علاج الثّآليل لتأثيرها على تكاثر وتمايز الخلايا المتقرّنة، وهذا يؤدي لتثبيط التضاعف والنسخ الفيروسي، ولكن ممكن حدوث التخريش عند استخدامه، وتم تطوير عدة أجيال منها، وقد أشار الباحثون السريريون إلى نتائج إيجابية لاستعمال الرّيتينوئيدات الجهازية في الحد من انتشار الثّآليل الجلديّة والتّناسليّة لدى المرضى أسوياء ومثبطيّ المناعة.

2.بعض الدّراسات السابقة:

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Nofal et al>**[9] عام 2024 في مصر لمقارنة فعالية التازاروتين مع فعالية الإيميكويميد لعلاج الثآليل، وشملت 60 مريضاً. كانت نسبة الشفاء التّام في التازاروتين 40% من العينة، ونسبة التحسن الجزئي 40% من العينة، ولم نشاهد تحسن عند 20% من العينة. كانت فعاليّة التازاروتين مماثلة لفعالية الإيميكويميد بعلاج الثآليل مع كلفة أقل، ومعدل نكس أقل، وتأثيرات جانبية أقل.

كما يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Al–Akkam et al>**[9] عام 2016 في العراق لمقارنة فعالية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم مع رهيّم التريتينوئين في علاج الثآليل، وشملت العينة 66 مريضاً. كانت نسبة الشفاء التّام في التريتينوئين 70% من العينة، وكان معدل النكس 19%. كانت فعالية التريتينوئين مماثلة لفعالية هيدروكسيد البوتاسيوم بعلاج الثآليل مع تأثيرات جانبية أقل.

3. مشكلة البحث:

تُعَدّ العوامل المخرِّبةُ للفيروس مثل حمض الصّفصاف الموضعيّ، والعلاج القرّيّ بالآزوت السّائل، العلاجات المعياريّة للثآليل الشّائعة، وتمتلك الدّليل الأقوى على الفعاليّة، ولطالما كان للتريتينوئين الموضعيّ (الجيل الأول

من الرّيتينوئيدات) فعاليّة واضحة في علاج الثّآليل المسطحة في الكثير من الدّراسات، نحتاج لدراسة مدى فعاليّة التازاروتين (الجيل الثالث من الرّيتينوئيدات) ومقارنتها مع التريتينوئين.(9،10)

4.هدف البحث:

- تحديد فعاليّة التطبيق الموضعي للتازاروتين، في علاج الثّآليل المسطحة.
- مقارنة فعاليّة العلاج بالتازاروتين، بفعالية العلاج المعياريّ بالتريتينوئين.
- تحديد سرعة تحسّن المرضى على العلاج بالتازاروتين مقارنة بالتريتينوئين.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبيّة الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل المرضى لكلٍّ منهما.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل عدد الثآليل، وتاريخ ظهورها قبل البدء بالعلاج.

5.أهمية البحث:

يعتبر الجيل الأول من الرّتينوئيدات (التريتينوئين) الموضعي خيار فعّال في علاج الثّآليل المسطحة ومتوفر ورخيص الثمن، لذلك نحتاج لدراسة فعّالية التطبيق الموضعي للتازاروتين (جيل ثالث من الرّتينوئيدات) بالمقارنة معه بإعتباره علاج معياري.

6.مسوغات البحث:

تعتبر الثّآليل مرضاً جلدياً شائعاً ومهمّاً، إذ أنها قد تؤثر على المظهر الجماليّ، وقد تسبّب في بعض الأحيان إزعاجاً هامّاً لا سيّما عند إصابتها المناطقَ الوظيفيّة، أو تعرُّضِها للرضّ المتكرّر[2]، بالإضافة إلى كونها معديّة، ورغم أنّ بعض الثّآليل قد تُشفى عفويّاً[5]، إلّا أن قسماً منها قد لا يتراجع ويصبح معنّداً على العلاج[1]

أفضل الخيارات لعلاج الثّآليل هي الطّرق المخرّبة مثل حمض الساليسيليك الموضعيّ، أو العلاج القرّيّ بالآزوت السّائل، وهي مثبّتة الفعاليّة.

ومن العلاجات الفعّالة كذلك الأدوية المضادة للفيروسات، والأدوية المعدلة للمناعة، وهي في معظمها علاجاتٌ مكلفةٌ، بالإضافة إلى محدوديّة توفرها في بلدنا.

لذلك، وفي ظل تنوّع الخيارات المُتاحة، لا تزال الدّراسات تُجرى للبحث عن العلاج الأكثر فعاليّة، والأكثر ملاءمة عمليّاً للمرضى والعاملين الصّحيّين، مع آثارٍ جانبيّةٍ بالحدّ الأدنى، ومن هنا جاءت فكرة دراستنا، إذ أنّ التازاروتين الموضعي متوفرٌ في بلدنا بسعرٍ مقبولٍ، بالإضافة لبساطة تطبيقه، ونتائجه الواعدة حسب الدّراسات العالميّة، وبالتالي نحن بحاجةٍ إلى تقييم فعاليّته ومقارنتها بالعلاج الأكثر استخداماً وهو التريتينوئين الموضعي.

7.محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها: صغر العينة المدروسة، وعدم تغطية الفئات العمرية كلها.

8.حدود البحث:

- العينة: 70 مريضاً.
- الحد الزماني: عام 2023 فقط.
- الحد المكاني: مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق.

9.منهج البحث وأدواته:

دراسة معشّاة، غير معمّاة، مضبوطة بشاهد.

- قُسِّم المرضى عشوائياً وفق مجموعتين، الأولى تحمل أرقاماً فرديّة، والثّانية تحمل أرقاماً زوجيّة.

- تمَّ في الزيارة (0) إعلام المريض بالدّراسة وتفاصيلها، والتّأكّد من توفّر شروط الدّراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصّةٍ سريريّةٍ مفصَّلةٍ، وفحصٍ سريريٍّ دقيقٍ.
- تمَّ تأكيد التّشخيص سريرياً، ثم البدء بالعلاج، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة.

المجموعة الأولى يحملون أرقاماً فردية:

- تمَّ تطبيق رهيّم التريتينوئين 0,05% موضعياً يومياً على الآفات فقط في المنزل مع متابعة كل أسبوعين، حتى تحقيق الشفاء، وكحد أقصى6 أسابيع.

المجموعة الثانية يحملون أرقاماً زوجية:

- تمَّ تطبيق هلام التازاروتين 0,1% موضعياً يومياً على الآفات فقط في المنزل مع متابعة كل أسبوعين، حتى تحقيق الشفاء، وكحد أقصى6 أسابيع.
- تمّ توصية جميع المرضى بتطبيق واقٍ شمسيٍ فيزيائيٍ طول مدة العلاج.

تمّ متابعة المرضى والاطّلاع على تحسّنهم السّريريّ، وظهور أيّ تأثيراتٍ جانبيّةً، وتمّ في كل زيارة، في المجموعتين:

- أخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.
- عدّ الآفات الموجودة.
- السؤال عن الآثار الجانبية، وتوثيقها.
- تمّ اعتبار زوال جميع الثّآليل المُعالجة واستعادة المظهر الطبيعي للجلد في الزّيارة الثّالثة دليلاً على الشّفاء التّام، واعتبار نقص عدد الآفات دون شفائها تماماً كتحسن جزئي، وعدم تبدل عددها كعدم استجابة.
- تمَّ متابعة المرضى لمدة 8 أسابيع من انتهاء العلاج لتقييم النكس عند المرضى الذين حققو الشفاء التام بعد 6 أسابيع من العلاج.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن الثّآليل الشائعة من حيث الفيروسات الحليمومية المسببة لها، وانتشارها، ومظاهرها، وعوامل الخطر، وتشخيصها.
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن طرق علاج الثّآليل الشائعة، وتشمل الأدوية الموضعية، والطرق الميكانيكية، والأدوية الجهازية، واللّقاح.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدّراسة قمنا بدراسة الفرق بين رهيّم التريتينوئين 0,05% موضعياً وهلام التازاروتين 0,1% موضعياً، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدّراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدّراسة النظرية

الفصل الأول

الثّآليل الشائعة

أولاً: الفيروسات الحليمومية:

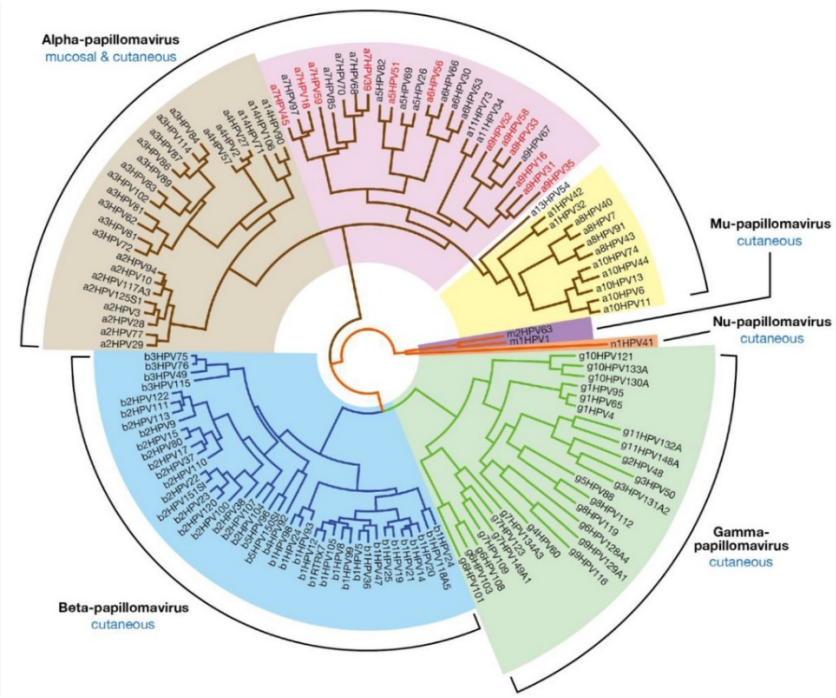
1-1- اكتشاف وتنميط الفيروسات الحليمومية:

اعتقد الأطباء منذ أقدم العصور أنَّ الثّآليل مرض ذو طبيعة خمجية، إلا أنَّ إثبات ذلك لم يتم حتى مئة عام خلت. وبنجاح الباحثين في تنميط مجين بعض الفيروسات الحليمومية الإنسانية (HPV) Human Papillom Viruses في نهايات سبعينات القرن العشرين أثبتوا وجود عدّة أنماط منها (11,12). غير أنّه لم يتم تصنيفها كمجموعة مستقلّة حتى عام 2000 ثمّ على أثر ذلك تمّ تقسيمها إلى سلالات بناء على المجين، كما تم تصنيفها إلى مجموعات بناء على خصائصها المورثيّة، والبيولوجيّة، وطبائعها الإمراضيّة، على سبيل المثال: الجنس ألفا a يشمل HPV الجلديّة والمخاطيّة الممرضة للثويّ الطّبيعيّ. هذا التّصنيف ساعد على وضع فرضيات تتعلق بتطور أنواع جديدة من HPV حيث افترض أنّ هذا يكون نتيجة الطفرات الجينية أو الانتخاب الطّبيعيّ، في حين لا يحدث إعادة تأشيب ما بين أنماط HPV. ويعتقد اليوم بوجود أكثر من مئتي نمط جيني مختلف، تمّ تحديد البنية التّفصيليّة للمادة الوراثية لأكثر من مئة وخمسين نمطاً منها(13,14).

كما تمّ تصنيف الفيروسات الحليمومية الإنسانية HPV بناء على المظاهر السّريريّة النّاشئة عن الخمج بها، على سبيل المثال: الأنماط الجلديّة، الأنماط المخاطيّة، والأنماط المترافقة مع عسر تصنع البشرة ثؤلولي الشكل EV (epidermodysplasia verruciformis)(13-16).

أما الاعتقاد بالقدرة التنشؤية الكامنة لدى HPV فقد كان مبعثه تطور بعض أنماط سرطان الجلد لدى مرضى عسر تصنع البشرة ثؤلوليّ الشكل epidermodysplasia verruciformis

وفي عام 1976م اقترح Zur Haussen وجود علاقة ما بين الخمج ب HPV وسرطان عنق الرحم cervical cancer، وهو ما تمّ إثباته لاحقاً، وقاد إلى تصنيف الفيروسات الخامجة للمخاطيات إلى منخفضة الخطورة low risk، وعالية الخطورة high risk، حيث تعتبر الأخيرة السبب الرئيسيّ لسرطان عنق الرحم وآفاته المتليّفة(17,18).

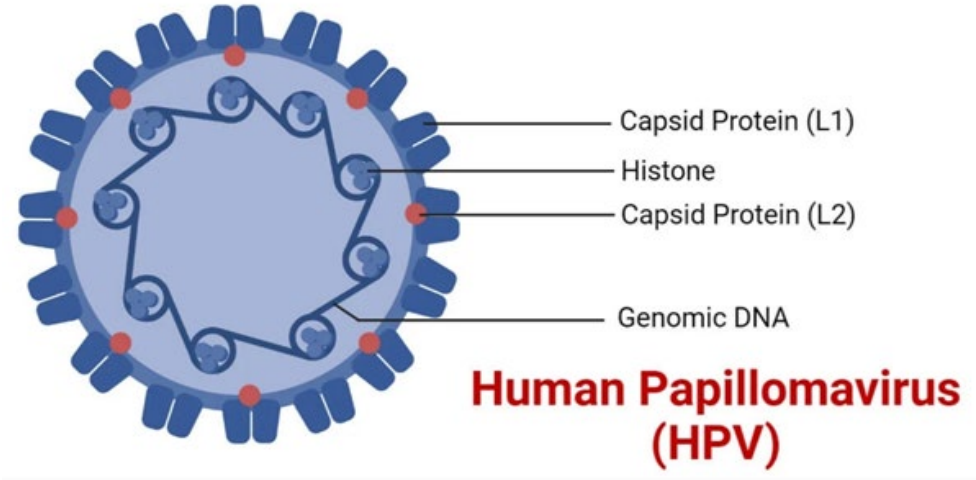


الشكل (1) أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية (12)

1-2- بنية الفيروسات الحليمومية HPV Structure:

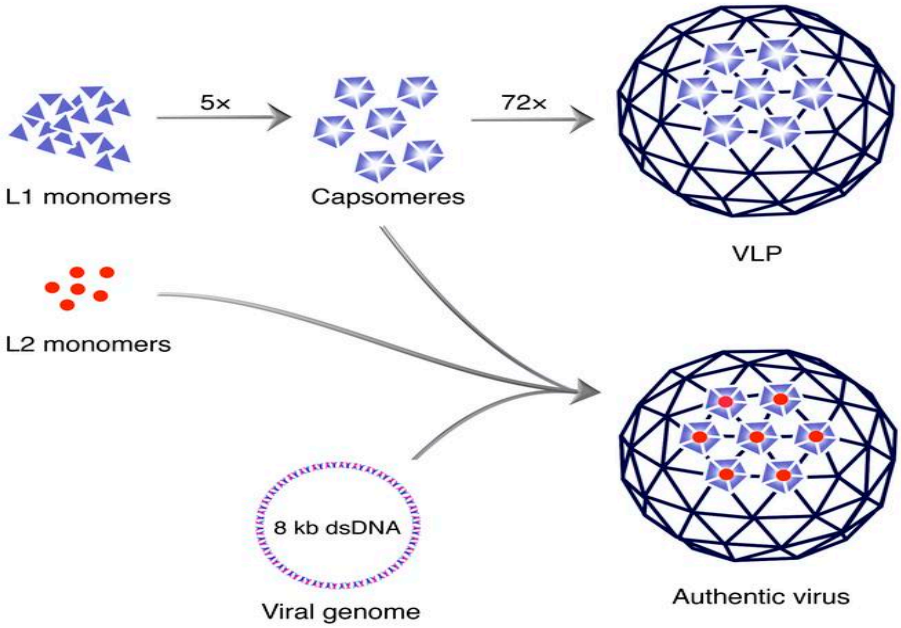
الفيروسات الحليمومية هي فيروسات غير مغلفة، ذات حمض نووي ريبي منزوع الأكسجين DNA ثنائي الطاق double-strained، تقيس 55-60 نانومتر قطراً، وتتميز بنموها البطيء، وتكاثرها المجبر داخل النّواة، أمّا افتقارها إلى الغلاف فيمنحها خواص مقاومة للجفاف، والتّجميد، والمذيبات، ما يجعلها قابلة للنجاة لفترة طويلة خارج خلايا الثوي مع الاحتفاظ بقدرتها على الخمج والتّكاثر (19,20).

تمتلك الفيروسات الحليمومية قفيصة capsid كرويّة مكوّنة من نوعين من البروتينات الفيروسيّة: البروتين البنيويّ الكبير (L1)، والبروتين البنيويّ الصّغير (L2). تتجمع البروتينات البنيويّة الكبيرة L1 كتشكيلات خماسيّة خلال تصنيع الفيروس داخل خلايا الثويّ، وتسمى القسيمات القفيصيّة capsomeres ويكتمل تكون القفيصة عند اجتماع 72 قسيمة قفيصية معاً في بنية هندسيّة فريدة، تحيط القفيصة بالمادة الوراثيّة للفيروس لتحميها من التّفكك أو التّخرب، كما تتيح للفيروس الالتصاق بنجاح بالخلايا الهدف. أمّا الحمض النوويّ الفيروسيّ المحميّ داخل القفيصة فيكون غنيّاً بالبروتينات البنيويّة الصغيرة L2، والهستونات الخلويّة cellular histones ويلتف بهيئة صبغيات دقيقة chromosome. من ناحية أخرى، لا تكون البروتينات الفيروسيّة الباكرة E مدموجة مع الفيريون الخامج virions(21,22).



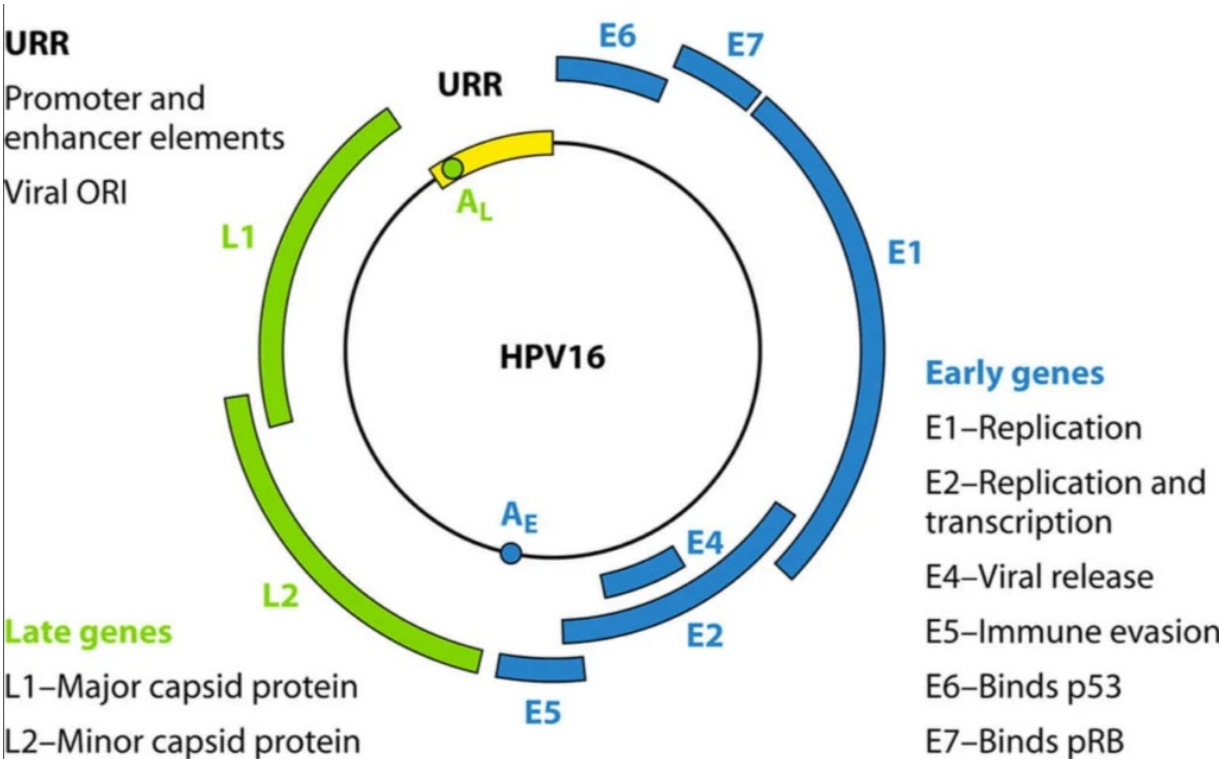
الشكل (2) بنية الفيروسات الحليمومية الإنسانية (22)

يتجمّع البروتين البنيويّ الكبير L1 في أوساط الزّرع الخلويّة على هيئة جزيئات شبيهة بالفيروس Virus–Like Particles VLP والتي سمّيت كذلك لأنها تبدو شبيهة شكلياً بالفيروس الأصلي تحت عدسة المجهر الالكتروني دون أن تمتلك المادة الوراثيّة للفيروس. يمكن الاستفادة من ال VLPفي كشف الأجسام المضادة المصليّة antibodies عند المرضى، وفي تصنيع اللقاحات vaccine النوعيّة للفيروس .(21,22)



الشكل (3) القسيمات القفيصية والجزيئات الشبيهة بالفيروس (21)

يتألف الحمض النوويّ للفيروسات الحليمومية من ثلاثة نطاقات: النّطاق التّنظيميّ upstream regulatory region (URR)، النّطاق الباكر early region، والنّطاق المتأخر late region. إن النّطاق التّنظيميّ يفتقد للجزيئات التي تفتتح النّسخ ORFs وبالتالي لا تتمّ ترجمته إلى جزيئات بروتينيّة، إنما يكون مسؤولاً عن تطور عملية النّسخ والتّضاعف بشكل صحيح، في حين يترجم النّطاق الباكر إلى البروتينات التي تظهر باكراً في دورة حياة الفيروس الحليموميّ، يترجم النّطاق المتأخر إلى البروتينات المكونة للقفيصة(23).



الشكل (4) نطاقات الفيروسات الحليمومية الإنسانية (23)

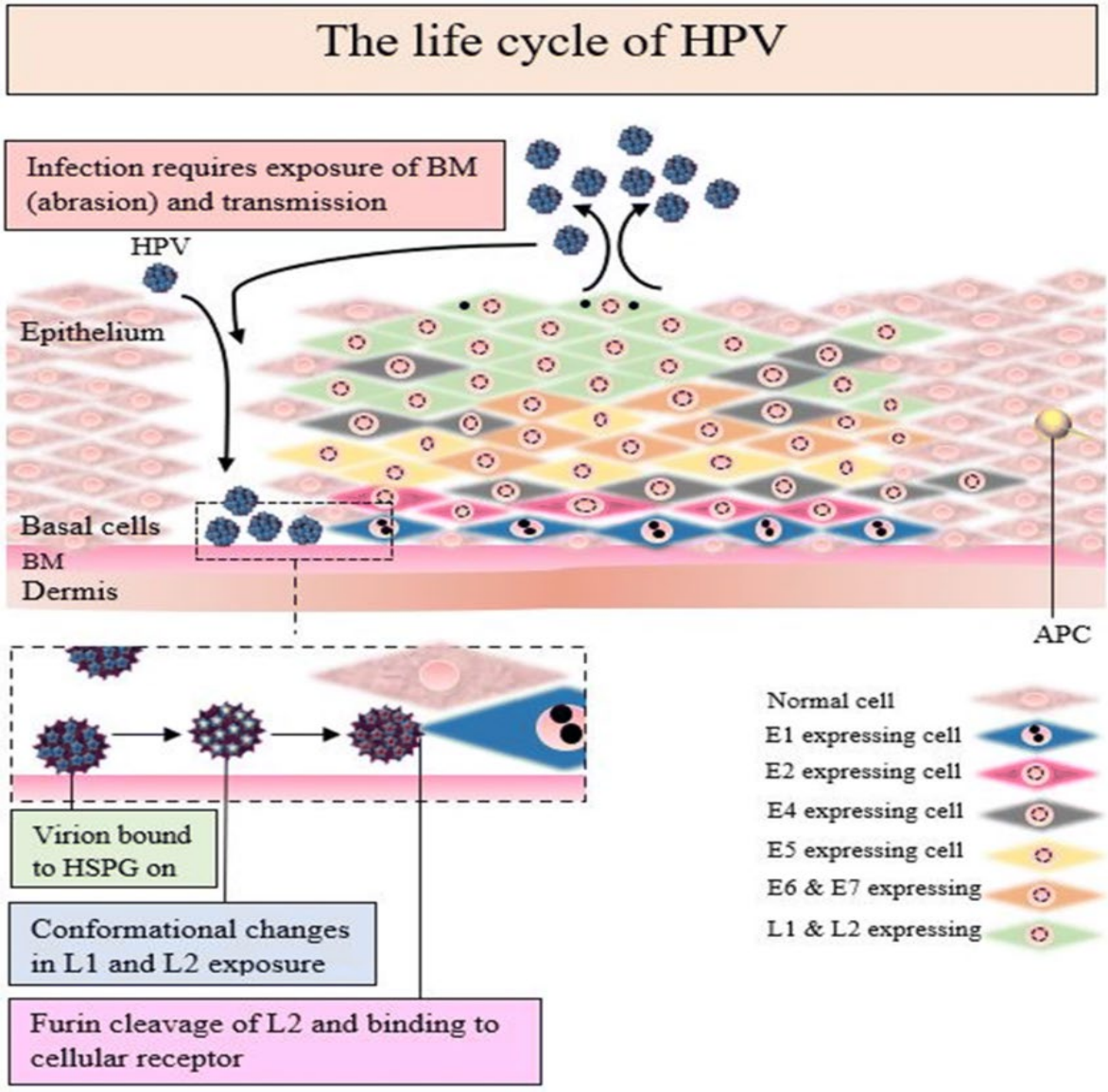
إنّ تصنيف نمط جديد من HPV يكون اعتمادا على البروتين البنيويّ الكبير L1، وبشكل أكثر دقة يكون اعتماداً على التّجانس المورثيّ للنّطاق المتأخر من الحمض النوويّ الفيروسيّ، حيث يعتبر الباحثون النّمط الفيروسيّ جديداً إذا كان مختلفاً بما يزيد على 10% عن أيّ صيغة وراثيّة لأي نمط آخر سبق تصنيفه(21-23).

1-3- دورة حياة الفيروسات الحليمومية Life Cycle

لا تكتمل دورة حياة HPV إلا على ظهارةٍ متقرنةٍ جيّدة التّمايز، وهو ما يجعل دراستها على المزارع الخلويّة البسيطة أمراً متعذراً، كما لم تحقق محاولات الزّرع على الطعوم النّسيجيّة المأخوذة من حيوانات التجارب نجاحاً كبيراً(24).

يبدأ الخمج الفعّال بوصول HPV إلى داخل الخلايا التّكاثريّة الموجودة في الطّبقة القاعديّة من الظّهارة المتقرّنة، وهو ما لا يُتاح للفيروس بالحالة الطبيعيّة نظراً لوجود الحاجز البشرويّ المكّون من الطبقات الخلويّة المختلفة التي تعلو الطبقة القاعديّة، ما يقترح أن حدوث تسحجٍ أو أذيةٍ في الظهارة هو شرط لا بد منه لذلك. إنّ التفاصيل الدّقيقة للمراحل الأولى للخمج لا تزال غير واضحة المعالم، بدءاً من المستقبلات التّي تتوسط ارتباط الفيروس بالخلايا الظهاريّة انتهاءً بتجرد الحمض النووي له من الغلاف والقفيصة وتأثيره على عملية التّكاثر الخلويّ. مع ذلك يمكن القول أن لبروتيني القفيصة البنيويين L1 وL2 كما لكبريتات الهيباران heparin sulfate الموجودة في الغشاء القاعديّ دوراً أساسياً في عملية الخمج(24-26).

يتبدل شكل المادة الوراثيّة الفيروسيّة بعد وصول الفيروس إلى داخل الخلية، وتتوضع في نواتها على شكل ذاتيّ النّسخ لتبدأ بإنتاج نسخ إضافية من الحمض النووي الفيروسي DNA(25-24).
تبدأ ترجمة جينوم الفيروس بالمورثات المسؤولة عن البروتينات الباكرة E والتّي يتم إنتاجها بمستويات منخفضة في الطبقتين القاعدية والشائكة - خاصة E1 وE2 اللذين يتكفلان بتنظيم نسخ بقيّة المورثات، علماً أنّ جينوم HPV لا يرمز أيّاً من الخمائر اللازمة لعمليتي التّرجمة أو النّسخ، ما يعني اعتمادها المطلق في إنجازهما على الخمائر الخاصة بالخليّة المضيفة. أما البروتينات E5 E6 E7 فتتكفل بفتح الباب أمام دورات لا نهائية من نسخ الحمض النوويّ الفيروسيّ، وهو ما لا يحدث خلال دورات التكاثر الطبيعية للخلايا البشرويّة، ما يسمح لنا بتسميتها: بالبروتينات الورميّة الفيروسيّة، ويكون دورها أكثر بروزا بسياق الخمج بالفيروسات الحليمومية المخاطيّة عالية الخطورة(24-26).



الشكل (5) دورة حياة الفيروس الحليموميّ الإنسانيّ (24)

يتم التعبير عن البروتينات البنيويّة مثل البروتينات في الطبقات العليا الأكثر تمايزاً في البشرة، كما تكون نسخ المادة الوراثيّة الفيروسيّة فيها أكثر غزارة، وهكذا تتكون الفيريونات الخامجة من تغليف الجينومات الفيروسيّة ببروتينات القفيصة L1 وL2 ، وهو ما يفسر إمكانية الكشف عن الفيروس بدءاً من الطبقة الحبيبية ونحو الأعلى. لا تميل HPV إلى حلّ الخلية البشرويّة، إنما تبقى مندمجة مع خلايا الطبقة المتقرنة وتطرح مع الوسوف، يقوم البروتين E4 بتخليص الفيروس من الخلايا المتقرنة ليكون قادراً على بدء عدوى جديدة(24–26).

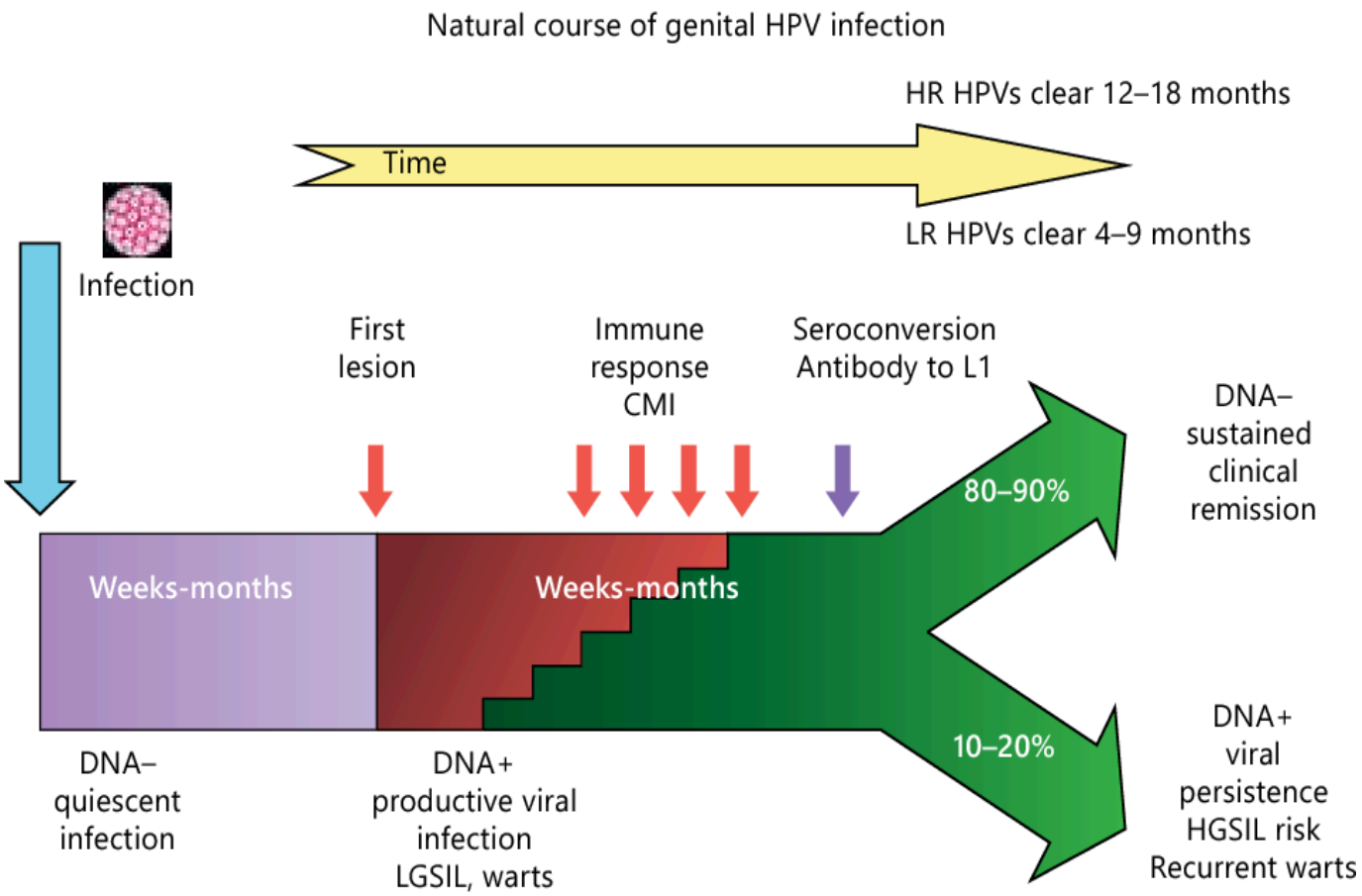
1-4- الاستجابة المناعيّة للثويّ Host Immune Response

من الشائع رؤية خمج معند بالفيروسات الحليمومية، ما يشير إلى قدرتها على تفادي رقابة جهاز المناعة، وذلك يعود إلى عدم وجود طور دمويّ (تفيرس دم – viremic phase) في دورة حياتها، وإلى التعبير المنخفض عن بروتيناتها على سطح الخلايا الكيراتينية في الطبقتين القاعديّة والشائكة من البشرة، حيث يفترض بخلايا لانغرهانس Langerhans والخلايا اللمفاويّة المرتشحة أن تكتشف المستضدات الدّخيلة على الجسم، في حين يتم إنتاج البروتينات الفيروسيّة بغزارة ضمن الطبقات السطحيّة ذات التمايز النهائيّ من البشرة والبعيدة عن جهاز المناعة، وبالتالي يتم طرح الفيروسات الخامجة مع الوسوف البشرويّة. وبالرغم من كل ذلك، تتراجع أكثر من ثلثي حالات الثّآليل الجلديّة بشكل عفوي خلال سنتين(27–30).

لوحظت معدلات انتشار أعلى للثّآليل عند المثبطين مناعيّاً، وتحديداً عندما يكون التّثبيط على حساب المناعة الخلويّة، فيما لم يبد الّذين يعانون من التثبيط المناعيّ الخلطيّ زيادة في أهبة الإصابة بالخمج بالHPV وبالتّالي يسهل استنتاج أنّ المناعة الخلويّة هي الفاعلة في مواجهة الفيروسات الحليمومية(27–29).

تكون الأجسام المضادّة النّوعية تجاه الفيروس HPV–16 عالي الخطورة إيجابيّة لدى ما يقارب على نصف المرضى الذين عانوا خمجاً تتاسليّاً به سواء كان غير عرضيّ أو يبدي الحد الأدنى من التظاهرات الجلديّة، ثم انخفضت بالتدريج بعد الشفاء على مدى عدّة أشهر إلى سنة. وذلك رغم التّعبير المنخفض عن البروتينات الفيروسيّة في طبقات البشرة السفليّة الذي سلفت الإشارة إليه، ورغم استبعاد وجود طور دمويّ في دورة حياة الفيروس.

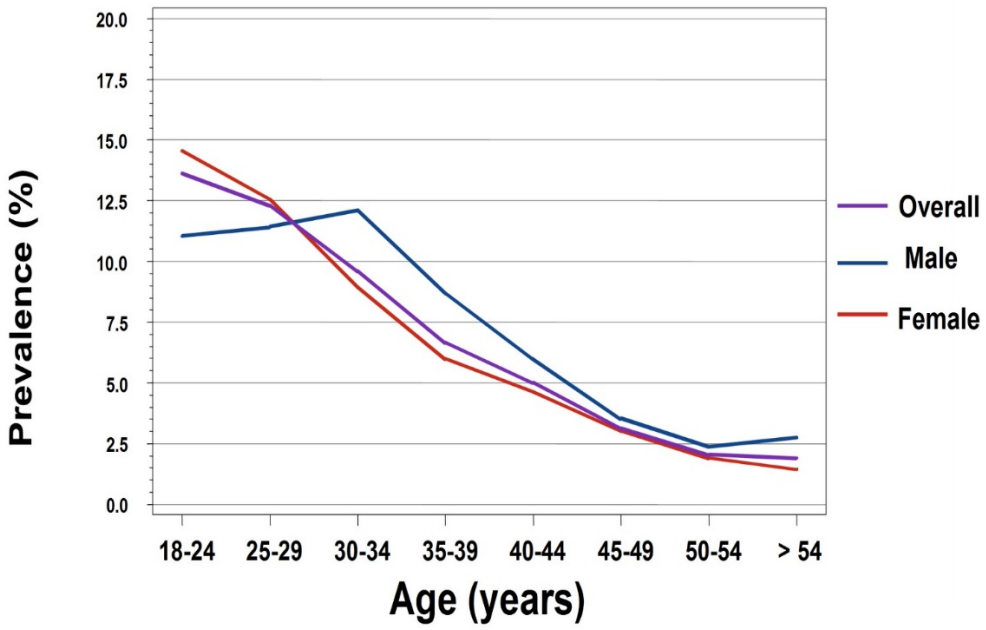
ولا يزال الباحثون لم يصلوا إلى قول فصل فيما إذا كانت هذه الأجسام المضادة تلعب دوراً في الحدّ من عودة الخمج بذات النمط الفيروسيّ سواء عبر التلقيح الذاتيّ أو كعدوى من الشريك الجنسيّ، كما لا يزال الكثير من البحث العلمي اللازم يفصل بيننا وبين الفهم الكامل لنظرية الخمج الكامن للفيروسات HPV وعلاقته برد الفعل المناعيّ لدى المريض(27–30).



الشكل (6) الاستجابة المناعيّة للثويّ (30)

ثانياً: الوبائيات Epidemiology

عادة ما تنشأ الثّآليل الجلديّة عن مجموعة محدودة من الفيروسات الحليمومية الإنسانية HPV وتكون أشيع عند الأطفال في المرحلة الابتدائية، ثم يتراجع شيوعها عند الأعمار الأكبر. غالبا ما تشفى عفويا خلال سنة إلى سنتين. وليس من الشّائع بعد الشّفاء التّام عودة الإصابة من جديد بنفس نمط HPV، وهو ما يشير إلى احتماليّة تطور مناعة نوعيّة ضدّه. بينما تحدث الثّآليل التناسليّة بشكل أشيع عند الشباب، ثم يتراجع شيوعها عند الأعمار الأكبر(31,32).



الشكل (7) انتشار الثّآليل التناسليّة (32)

ثالثاً: العدوى والنّكس Infection and Recurrence

يصل الفيروس إلى الخلية الهدف (وهي الخلايا الكيراتينيّة في الطبقة القاعديّة للبشرة) عبر الأذّيات الواضحة بالجلد أو حتى عبر التّسحجات المجهريّة، ومن الشائع رؤية العدوى الذاتيّة للجلد المجاور، خاصة في الثّآليل المسطّحة، والثّآليل على الأصابع. ويحدث الخمج التناسليّ ب HPV على الأغلب كنتيجة للتّماس الحميم، في حين قد يخمج الجلد في غير المنطقة التناسليّة بعد التماس المباشر (جلد إلى جلد) أو بالانتقال غير المباشر عبر التعامل مع الأدوات الملوثة بالفيروس. كما أنّ الأبخرة المنتشرة عند العلاج باللّيزر قد تكون محملة بالفيروسات المعديّة(33).

أمّا في سياق تفسير كثرة حالات النّكس، وكون العلاج لم يقِ من انتقال العدوى مستقبلاً من المريض الّذي تم علاجه إلى أحد المحيطين به، فقد تبين أن اختبار تضخيم الحمض النوويّ التسلسليّ PCR للجلد السليم المحيط بالثؤلول كان إيجابياً، والأكثر من ذلك أنّه كان إيجابيّاً لدى بعض المتطوعين الأصحاء، علماً أن النّكس يعد مشكلة أكثر شيوعاً وجديّة في حالات الثّآليل التناسليّة مقارنة بالجلديّة(33).

ليس من الشائع مشاهدة الثّآليل التناسليّة لدى الأطفال قبل سنّ البلوغ، وبالرغم من أنّ العدوى قد تكون حدثت خلال الولادة، أو نتيجة التّماس مع أيدي من يقدمون العناية للطفل، أو حتى عبر عدوى

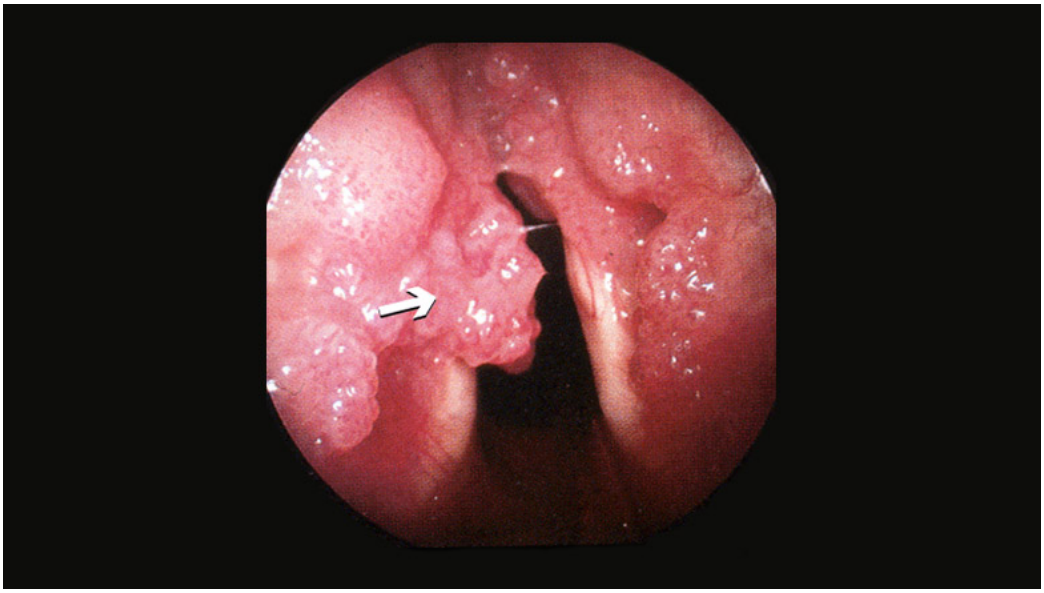
ذاتيّة من الثّآليل الجلديّة لدى الطفل، فلا بد من عدم إغفال احتمال تعرض الطفل للاعتداء الجنسيّ(34,35).

لوحظ تراجع انتشار الثّآليل التناسليّة لدى الشباب إناثاً وذكوراً في الدول التي عملت على نشر التلقيح للفيروسات الحليمومية التناسليّة عاليّة الخطورة وعاليّة الانتشار (HPV 6 11 16 18) مع ملاحظة أنّ الثّآليل التناسلية كانت الخمج المنتقل بالجنس الأكثر شيوعاً في هذه الدول(36–38).

تميل الإصابة بالثّآليل الجلديّة لتكون أكثر انتشاراً، أكثر تعنيداً وأكثر ميلاً للتطور إلى تنشؤ داخل البشرة عند المرضى المثبطين مناعيّاً(39).

كشفت دراسة مسحات من جلد أطفال بأعمار تتراوح بين شهر واحد إلى أربع سنوات انتشارا واسعا (50–70%) لإيجابية الحمض النوويّ للفيروسات الحليمومية ما يقترح أنّ الجلد السليم ظاهريّاً يتم استعماره باكراً في الحياة بأعداد وافرة من أنماط الفيروسات الحليمومية(40)، كما كان الأمر مشابهاً عند دراسة مسحات من آفات صدافية لدى مرضى الصداف(41).

يعتقد الباحثون أنّ العدوى في الشكل الشبابيّ للورام الحليميّ التنفسيّ النّاكس (RRP) (Recurrent Respiratory Papillomatosis) تحدث عبر الاستنشاق خلال الولادة (عدوى عمودية) بحال وجود إصابة تناسليّة. علماً أنّه يعدّ الورم السليم الأكثر شيوعاً من أورام الحنجرة ورغم أنّ ذلك قد يجعل الولادة القيصريّة خياراً مطروحا للحد من انتشار RRP، فإن جدوى ذلك عمليّا لا تزال مثاراً جدل. كما يعتقد أنّ العدوى في الشكل المتأخر من RRP هي تناسليّة فمويّة(42,43).



الشكل (8) الورام الحليميّ التنفسيّ النّاكس (42)

رابعاً: المظاهر السّريريّة Clinical Features

4-1-مقدمة Introduction:

تعتمد المظاهر السّريريّة الناشئة عن الخمج بالفيروسات الحليموميّة HPV على نمط الفيروس، المكان التّشريحيّ المخموج، والحالة المناعيّة للثوي. عادة ما يتم تصنيف أنماط HPV إلى مجموعتين منفصلتين: جلديّة ومخاطيّة، ومع ذلك فهذا التّصنيف ليس مطلقاً، حيث يتم الكشف أحياناً عن المادة الوراثيّة للأنماط الجلديّة في الآفات التناسليّة أو الفمويّة، وقد يحدث العكس في حالات أكثر ندرة.

لوحظت خصوصيّة في ميل الأنماط الفيروسيّة المختلفة لخمج مناطق تشريحيّة مختلفة في الجسم، ففي حين يفضل HPV1 خمج الجلد ذي الطبقة المتقرّنة الثخينة في الرّاحتين والأخمصين، يميل كل من HPV11 وHPV16 إلى خمج المخاطيّات التناسليّة ومخاطيّة الحنجرة. ومع ذلك فالقاعدة العامة هي أنّ أيّ نمط فيروسيّ يمكن أن يصيب أي ظهارة متقرّنة، وأنّ الفيروسات الحليموميّة الإنسانيّة نوعيّة للغاية بمعنى أنّها لا تصيب إلاّ الإنسان(44,45).

Disease	*HPV type associated*
Cutaneous warts	1, 2, 3, 4, 27, 57
Anogenital warts	6, 11, 53
Mucosal cancers	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82
NMSCs	1, 5, 8, 9, 17, 20, 23, 38
Bowen disease	16, 18, 31, 32, 34
Epidermodysplasia verruciformis	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36-38, 46, 47, 49, 50

الشكل (9) الإصابة الجلديّة حسب نمط الفيروسات الحليموميّة(44)

4-2- الخمج الجلديّ Cutaneous Wart

4-2-1- مقدمة Introduction:

تتشأ الحالات الجلديّة من الخمج بالفيروسات الحليموميّة عن مجموعة صغيرة نسبياً منها تصيب الجلد فتؤدي إلى ظهور الثّآليل الشّائعة warts verrucae vulgares or common ، الثّآليل الراحيّة الأخمصيّة verrucae palmares et plantares، الثّآليل المسطّحة verrucae planae، الثّآليل الفسيفسائيّة mosaic warts، وثآليل اللّحّامين butcher warts، وهذا التصنيف معتمد على الشكل السريريّ، التشريح المرضيّ، والمكان المصاب تشريحيّاً(46).

4-2-2- الثّآليل الشّائعة Verrucae Vulgares:

تتظاهر الثّآليل الشّائعة بشكل حطاطات أو لويحات غير عرضيّة بلون الجلد أو تميل للرماديّ أو البنيّ، متبارزة مفرطة التّقرن ذات سطح مقبب، عليها نقاط سوداء تمثل النزف ضمن الطبقة المتقرّنة. وتصيب أي منطقة من الجسم، مع كونها أكثر ميلاً لإصابة الأصابع وظهر اليدين والمناطق المعرّضة للرض بشكل متكرر كالرّكبتين والمرفقين. قد تشاهد الثّآليل الشّائعة مصطفة بشكل خطّي، وتكون ناتجة عن العدوى الذّاتية autoinoculation بسبب الخدش (الشكل 11)، كما قد تأخذ شكلا خيطيا خاصة حول العينين وعلى الوجه (الشكل 12) (46,47).


© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

الشكل (10) الثّآليل الشّائعة على الأصابع (46)



الشكل (11) الثّآليل الشّائعة الخطيّة (46)



الشكل (12) الثّآليل الشّائعة الخيطيّة على الجفن (46)

4-2-3- الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة Verrucae Palmares et Plntares

تبدو الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة بشكل حطاطات سميكة متتبّتة نحو الدّاخل endophylic papules تميل حوافها بالتدريج نحو مركز أكثر انخفاضاً بما يشبه كثيب النّمل anthill. من اسمها يتضح أنها تتوضع على الرّاحتين والأخمصين، إضافة إلى الحواف الجانبية لليدين والقدمين(48). تتميز الأخمصية منها بأنها تكون مؤلمة عادة عند المشي، وإذا تجمعت بشكل لويحات كبيرة تسمى بالثّآليل الفسيفسائيّة mosaic warts(49).



الشكل (13) الثّآليل الرّاحيّة (48)



الشكل (14) الثّآليل الأخمصيّة الفسيفسائيّة (49)

4-2-4- الثّآليل المسطحة Verrucae Planae

تتظاهر الثّآليل المسطحة كما يبدو من اسمها كحطاطات مسطحة القمّة قليلة الارتفاع بلون الجلد أو تميل للون الورديّ أو البنيّ، غير عرضية، تفضل ظهر اليدين والوجه، وكثيراً ما تكون متوضّعة بتوزع خطيّ ناتج عن الخدش أو الاحتكاك(50).



الشكل (15) الثّآليل المسطحة (50)

4-2-5- ثآليل اللّحّامين Butcher Warts

سميت ثآليل اللّحّامين Butcher Warts كذلك لأنها تصيب العاملين بمهن تتعاطى مباشرة مع اللّحوم النّيّئة، وتتظاهر بشكل لويحات ثؤلوليّة أو قرنبيطيّة الشكل cauliflower-like على ظهر اليدين أو الرّاحتين، أو جوانب الأصابع. عادة ما يكون النّمط المسبب هو HPV7 وليس الأنماط الحيوانيّة للفيروسات(51).



الشكل (16) ثآليل اللّحّامين(51)

4-2-6- ثدن البشرة الؤلوليّ Epidermodysplasia Verruciformis

هو مرض وراثيّ جسديّ متنحّي، يحدث نتيجة لطفرة تصيب الجينين (EVER1) TMC6 و (EVER2) TMC8 الذين يرمزان بروتينات على الشبكة الهيوليّة الباطنة تسهم في نقل الزنك وتنظيم توزعه داخل الخليّة. يتظاهر منذ الطفولة بآفات جلدية متعددة الأشكال واسعة الانتشار، ناتجة عن الخمج بالفيروسات الحليموميّة لكن من الجنس بيتا genus b، خاصة HPV5,8 والذي لا يسبب تظاهرات جلديّة عادة لدى الأسوياء مناعياً. ما يحدث هنا هو أن الفيروسات بيتا التي تفتقد للبروتين E5 الذي يسهم في عملية الخمج الفيروسي، تتغلب على ذلك وتصبح ممرضة عند الأشخاص الذين لديهم طفرات في TMC6 و TMC8(52,53).

يراجع مرضى ثدن البشرة الثؤلوليّ بحطاطات منتشرة متمادية أو متفرقة تشبه الثآليل المسطحة، وبقع نقطية وسفية وردية أو ناقصة التصبغ، ولويحات رقيقة شبيهة بالنّخالية المبرقشة pityriasis versicolor. ثم يبدأ التّقران السّفعي Actinic kertosis بالظهور لديهم بدءاً من عمر 30 عاماً في المتوسط لتتطور عليه سرطانة شائكة الخلايا غازية SCC عند ما يقارب نصف المرضى فيما بعد. يجب التأكيد على تجنب التعرض للشمس والحرص على استعمال الواقيات من الضياء بسبب ميل SCC الشديد بسياق ثدن البشرة الؤلولي إلى التطور على المناطق المعرضة للشمس. قد يكون من الصعب التمييز بين ثدن البشرة الؤلولي والثآليل المسطحة اعتماداً على الموجودات النسيجية فحسب، وفي الحالات التي تلتبس على الفاحص يمكن محاولة الكشف عن الحمض النوويّ الخاص بالفيروسات بيتا رغم أنه من الممكن عزلها من الجلد السليم لأشخاص أصحاء تماماً(52,53).

تذكر الثّآليل كإحدى الموجودات السّريريّة لعدد من المتلازمات، وغالبا ما تكون الآلية الكامنة وراءها هي الخلل المناعي خاصة على حساب المناعة الخلويّة، ولذلك فمن الشّائع أنّ تكون الإصابة شديدة أو معنّدة على العلاج(52).



الشكل (17) ثدن البشرة الثؤلوليّ(52)

4-3- الخمج المخاطيّ Mucosal Wart

يتميز عدد من أنماط HPV بميل واضح لإصابة مخاطيّات الجزء العلويّ من السّبيلين التنفسيّ والهضميّ والمخاطيّات الشرجيّة التناسليّة، وإن كان الخمج تحت السريريّ أشيع في هذا السياق من الخمج العرضيّ، وهو ما يمكن استقصاؤه بتطبيق حمض الخلّ 5% لتكتسب الآفات تحت السريريّة لوناً أبيض.

من الحالات التي تعبّر عن الخمج بالأنماط الشرجيّة التناسليّة أو تعد كنتيجة مترتبّة عليه:

اللّقمومات المؤنّفة Condylomata acuminate (الشكل 19)، والثّآليل الشرجيّة التناسليّة anogenital warts، واللّقمومات المسطحة على عنق الرّحم Condylomata plana، والداء الحطاطيّ البوفنانيّ Bowenoid papulosis (الشكل 20)، وأحمريّة كيرات Erythroplasia of Queyrat (الشكل 21)، وورم بوشكه لوفنشتاين Buschke-Lovenstein tumor (الشكل 22)، والورام الحليموميّ المزهر الفمويّ oral florid papillomatosis (الشكل 23)(54-60).



الشكل (18) الثّآليل الفمويّة (54)



الشكل (19) اللّقمومات المؤنّفة (55)



الشكل (20) الداء الحطاطيّ البوفنانيّ (57)



الشكل (21) أحمريّة كيرات (58)



الشكل (22) ورم بوشكه لوفنشتاين (59)



الشكل (23) الورام الحليموميّ المزهر الفمويّ (60)

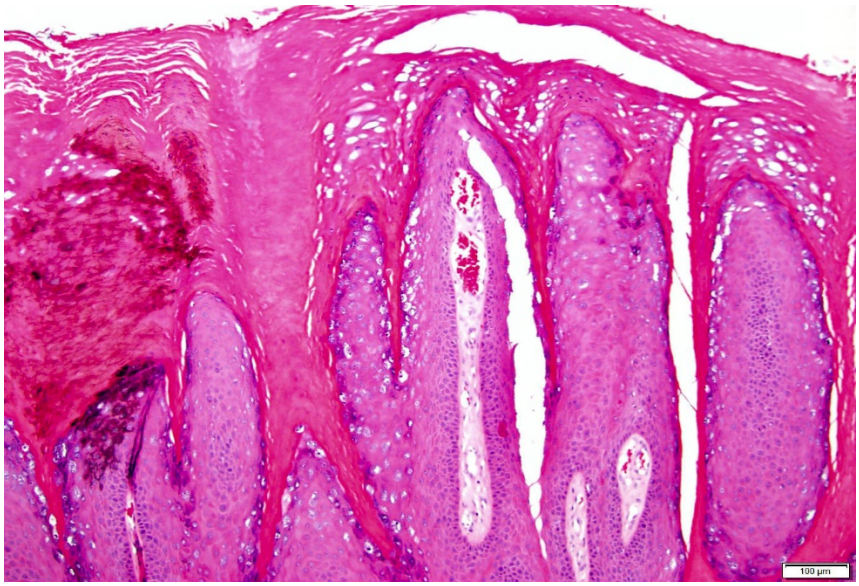
خامساً: التّشريح المرضيّ Histopathology:

5-1- مقدّمة Introduction:

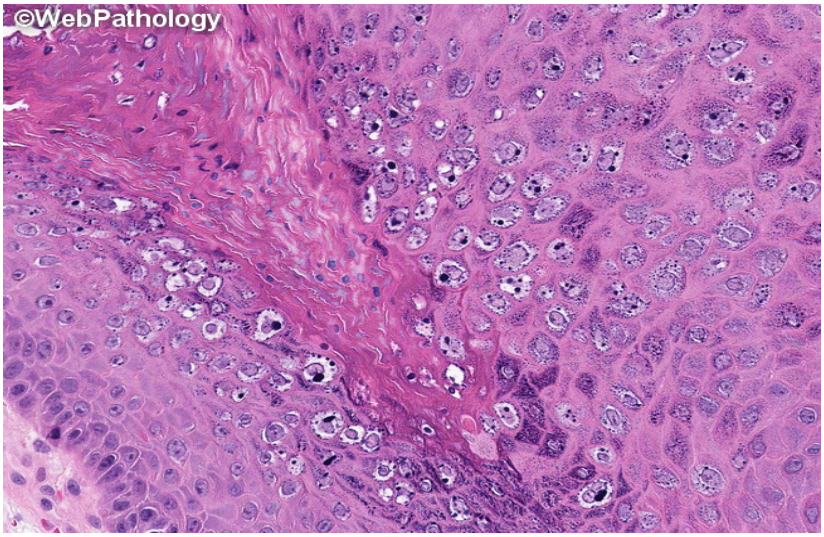
يعكس تنوع التبدلات النسيجيّة الناجمة عن الخمج ب HPV التنوع الواسع في تظاهراتها السريريّة والمناطق التشريحيّة المصابة. بالمجمل تبدي الثّآليل شواكاً مع فرط تقرن، غير أنّ السمة الأبرز المشتركة بينها هي التّفجيّ الهيوليّ الذي يعزل النواة عن الغشاء الخلوي، وهو مصدر تسميتها بالخلايا الفجويّة hollow cells، أو الملعقيّة koilocytotic cells. تعد الخلايا الملعقيّة حجر الأساس في تمييز الآفات النّاشئة عن الخمج ب HPV عن الآفات الحليموميّة اللاخمجيّة papilloma(61-64).

5-2- الثّآليل الشائعة Verrucae Vulgares:

عادة ما يشاهد تحلّم صريح يمنح الثّؤلول مظهراً يدعى ب "أبراج الكنيسة" ويشمل هذا التحلّم فرط تصنع في كامل طبقات البشرة، خاصة الطبقتين الشائكة والحُبيبيّة مع فرط تقرن سويّ تتخلله أشرطة عمودية من خطل التّقرن تعلو قمم النتوءات الحليميّة (تناوب عموديّ بين التّقرن السويّ وخطل التّقرن)(61-64).



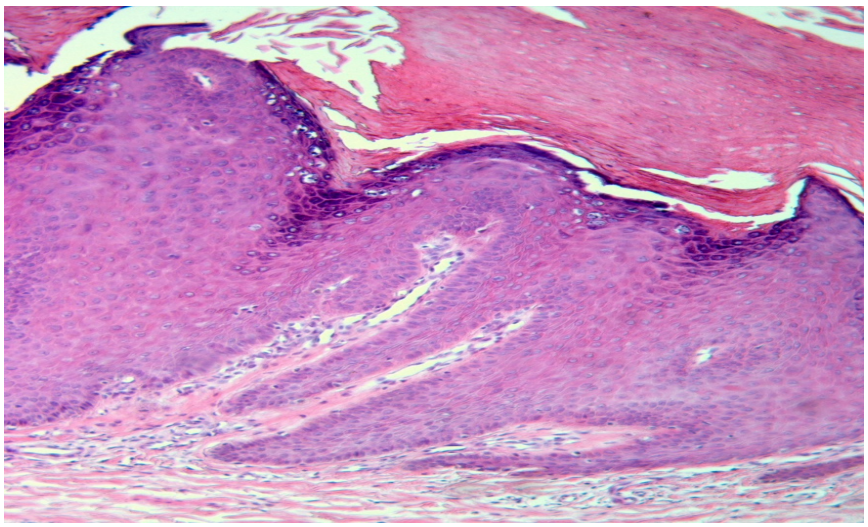
الشكل (24) أبراج الكنيسة مع الثّآليل الشائعة (63)



الشكل (25) الخلايا الملعقيّة (63)

5-3- الثّآليل الرّاحية والأخمصيّة verrucae plantares et palmares :

تكون التبدلات الخلويّة أكثر وضوحاً في الثّآليل الرّاحيّة والأخمصيّة، وتشمل الطبقة القاعديّة والجزء السفليّ من الطبقة الشائكة. بالمقابل تتميز هذه الثآليل بالنمو باتجاه الدّاخل Endophylic بخلاف نمط النمو نحو الخارج Exophylic في الثّآليل الشائعة والتناسليّة، وبالتالي يكون التحلّم أقلّ فيها، وكذلك خطل التّقرن، فيما تكون الطبقة المتقرنّة شديدة السماكة(61-64).

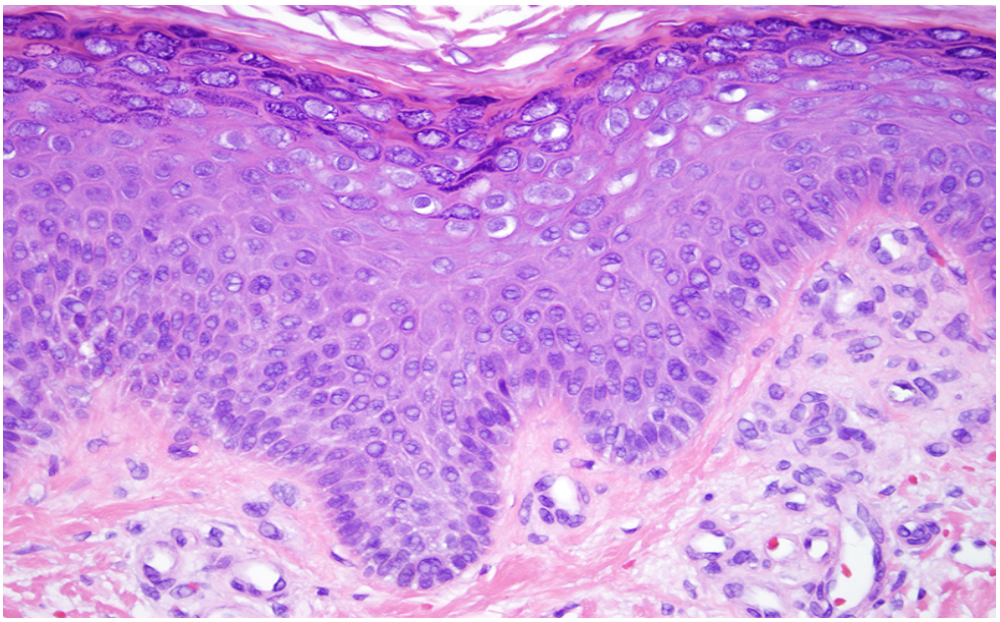


الشكل (26) التشريح المرضي للثّآليل الرّاحيّة والأخمصيّة (63)

5-4- الثّآليل المسطحة Verrucae Planae:

تتميز بالمظاهر التالية: تناوب بين التّقران السويّ وخطل التّقرن، شواك، تحلّم بالحدّ الأدنى، تسمك منتظم في الطبقة الحبيبيّة، وتفجيّ في خلايا الطبقة الحبيبيّة والجزء العلويّ من الطبقة الشائكة.

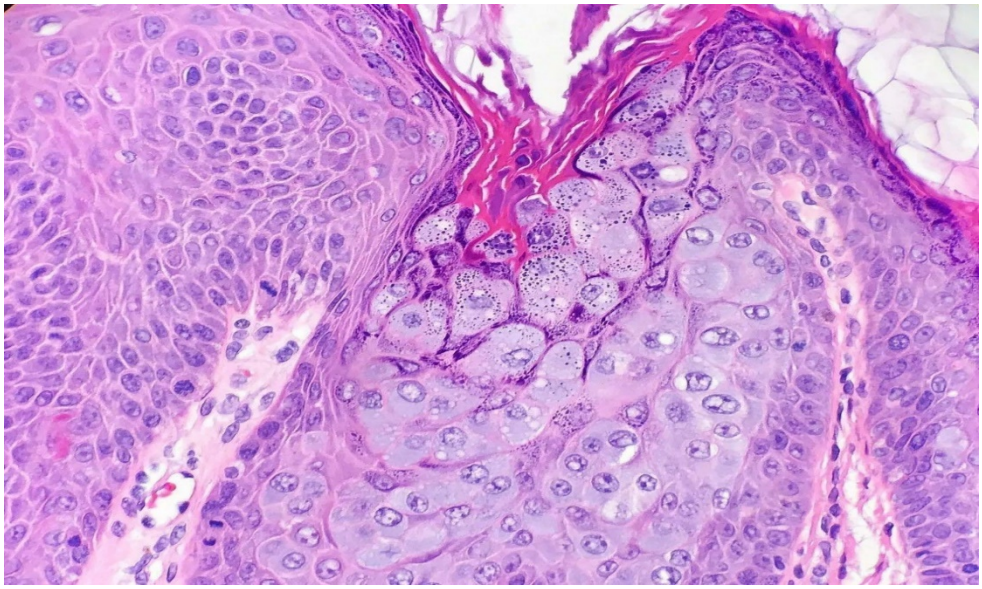
يعدّ ظهور علامات التهابية حول الثّآليل المسطحة من المقدمات التي تشير لبداية تراجعها العفويّ، يتمثّل ذلك نسيجياً بخطل تقرّن منتشر، سفاج، وانسلال للخلايا وحيدة النوى واللّمفاويات إلى الطبقات السفليّة من البشرة. تشير الدّراسات المعتمدة على التلوينات المناعيّة إلى أنّ التّراجع متواسط بجزء كبير منه بالمناعة الخلويّة الآجلة الموجهة ضد الخلايا الكيراتينيّة التي تعبر عن المستضدات الثؤلوليّة(64-61).



الشكل (27) التّشريح المرضيّ للثّآليل المسطحة (63)

5-5- ثدن البشرة الثؤلوليّ Epidermodysplasia Verruciformis :

يبدي ثدن البشرة الثؤلوليّ أيضاً خطل تقرّن، وتقرّن سويّ، وشواك، وهو ما يشبه الثّآليل المسطحة، غير أنّه يتميز بوجود خلايا كبيرة في الطبقة الشائكة المتسمّكة تحاط نويّاتها بهالات صافية، وتكون هيولاها شاحبة زرقاء رماديّة مليئة بحبيبات الكيراتوهيالين متعدّدة الأحجام والأشكال. إنّ المظاهر النسيجيّة لوحدها قد لا تكون كافيّة للتمييز بين الثّآليل المسطحة وثدن البشرة الثؤلوليّ(64-61).

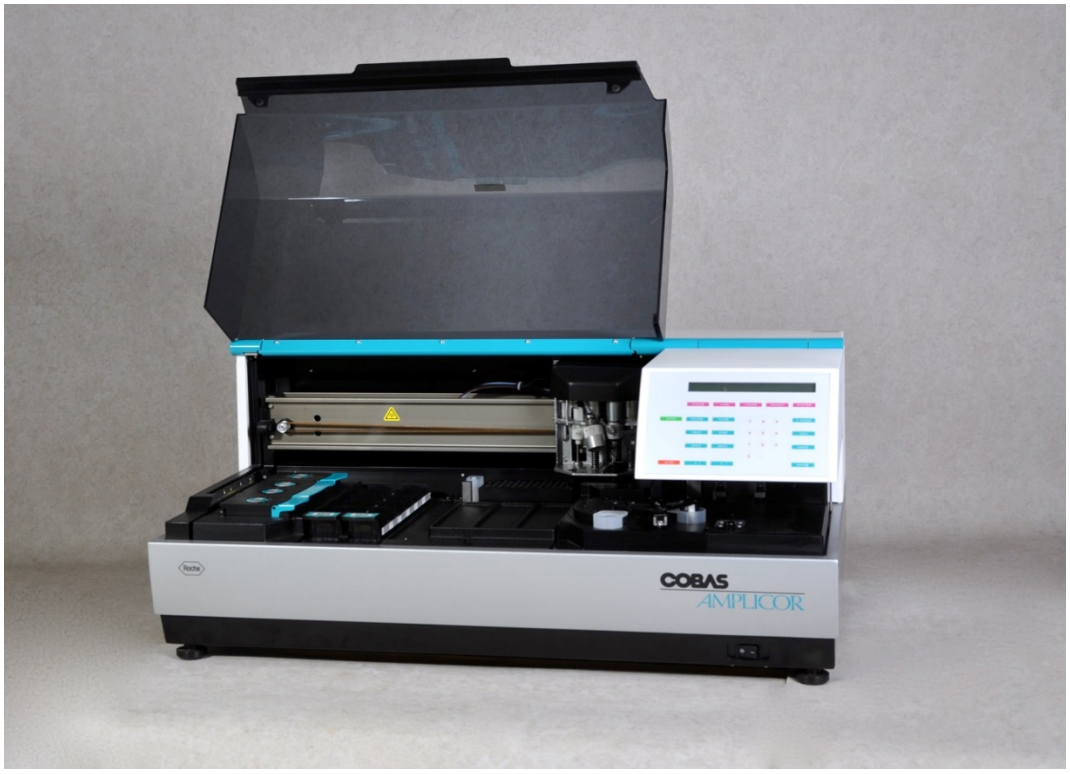


الشكل (28) التّشريح المرضيّ لثدن البشرة الثؤلوليّ (63)

سادساً: التّشخيص Diagnosis:

من السّهل تشخيص الثّآليل طالما كانت تمتلك الصفات السريريّة النموذجيّة، غير أنّ الأمر لا يكون كذلك دائماً، فأحياناً يحتاج الطبيب إلى إجراء خزعة جلديّة لتأكيد التّشخيص أو للكشف عن تطور عسر تنسّج dysplasia على حساب الإصابة الثؤلوليّة. تفيد الدّراسة النسيجيّة الكيميائيّة باستعمال الملونات المناعيّة في الكشف عن الفيريونات الخامجة في الثّآليل الرّاحيّة الأخمصيّة في حين تكون منخفضة الحساسيّة للثّآليل التناسليّة أو الثّآليل التي يتطور عليها عسر تنسّج(65).

يمكن التّمييز بين الأنماط عاليّة الخطورة والأنماط منخفضة الخطورة من الثّآليل المخاطيّة في العينات المأخوذة من المناطق المصابة باستعمال كواشف كيميائيّة حيويّة متل Capture® Hybrid أو Amplicor® والّتي تكشف عن الحمض النّووي للفيروس وتملك حساسيّة ونوعيّة عاليتين(66)، كما يمكن الاستفادة من تقنية تضخيم الحمض النّوويّ التسلسليّ في تشخيص طيف واسع من أنماط VHP الجلديّة والمخاطيّة(67).



الشكل (29) جهاز Amplicor (66)

رغمّ أنّه يمكن الكشف عن الأضداد المتكوّنة تجاه HPV إلاّ أنّ استعمالها لا يزال محدوداً في نطاق الأبحاث العلميّة والدّراسات الوبائيّة بسبب انخفاض تراكيزها المصليّة وتفاوت الفاصل الزمني بين بدء الخمج والانقلاب المصليّ، مما يحدّ كثيراً من فائدتها للتشخيص(68).

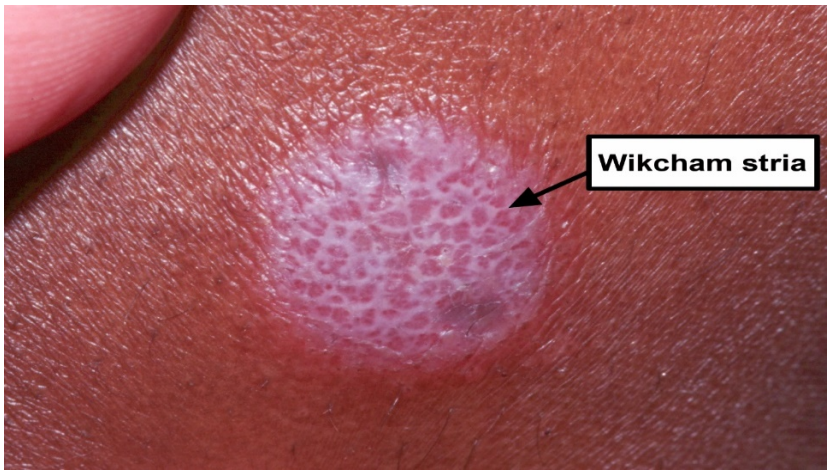
يتضمن التّشخيص التفريقي للثّآليل المسطحة: تقرّان النهايات الثؤلوليّة Acrokeratosis verruciformis (الشكل 30)(69)، وحطاطات غوترن Gottron Papules (الشكل 31) المشاهدة في سياق التهاب الجلد والعضلات dermatomyositis والتي يتم تمييزها من خلال ميلها للتوضع على البراجم knuckles(70)، والحزاز الدّقيق lichen nitidus والحزاز المسطّح lichen planus الّذي يتشابه مع الثّآليل المسطّحة في ميلهما للتوضع الخطيّ أحياناً، غير أنّه من السهل تمييزه عنها من خلال توزعه التشريحيّ ووجود شبكة ويكهام على سطحه Wickham Striae (الشكل 32)(70).



الشكل (30) تقرّان النهايّات الثؤلوليّة (69)



الشكل (31) حطاطات غوترن (70)



الشكل (32) شبكة ويكهام مع الحزاز (71)

الفصل الثاني

علاج الثّآليل الشائعة

أولاً: مقدّمة Introduction

لا يوجد حتّى الآن مضاد فيروسات نوعي للخمج بالفيروسات الحليموميّة، أمّا الخيارات العلاجيّة التي ترد في المراجع العالميّة فتستهدف التّخلص من الآفات السريريّة بالتّخريب أو بتحريض مناعة خلويّة حيال الخلايا المخموجة دون التّخلص من الخمج تماماً. ومن الشائع اللجوء إلى مشاركة أكثر من خيار علاجيّ في آن معاً، علماً أن النّكس أو فشل العلاج هما احتمالان قائمان مع أيّ من تلك الخيارات(72).

إن الطبيعة الحميدة للثّآليل إضافة إلى ميلها نحو الشفاء العفويّ في كثير من الأحيان يدفعان الأطباء إلى الحرص على تفادي الخيارات العلاجيّة المندّبة أو المؤلمة بشدة، كما أنّ عدم وجود دليل على تفوق نتائج المعالجة الهجوميّة على المدى البعيد يدفع بهم لتفضيل الخيارات الأقل إزعاجاً للمرضى أو ترك فواصل زمنيّة كافية بين الجلسات للخيارات التي تعتمد على تطبيق العلاج بيد الطبيب. ويبقى خيار عدم العلاج وانتظار الشفاء العفويّ قائماً أمام الحالات البسيطة وخاصّة عند الأطفال. يمكننا اعتبار الأدوية الموضعيّة الّتي تطبق بيد المريض في منزله هي الخط الأوّل للعلاج، وترك الخيارات العلاجيّة الّتي تتطلب التّطبيق بيد الطبيب أو ذات الكلفة الماديّة الأعلى لتكون الخط الثّاني. ويعتمد تقييم فعّاليّة العلاج وتحقق الشفاء في الأغلب على استعادة تواصل خطوط البشرة بصورة طبيعيّة(72,73).

Readily available at family physician offices or over the counter

Watchful waiting with no treatment* (first-line for new warts)

Well-established (first-line)

- Salicylic acid†
- Cryotherapy with liquid nitrogen

Some evidence of effectiveness in small trials (second-line or in conjunction with first-line treatments)

- Silver nitrate solution
- Topical fluorouracil
- Topical zinc

Limited or no evidence of effectiveness

- Cantharidin
- Dinitrochlorobenzene
- Duct tape
- Oral cimetidine (Tagamet)
- Oral zinc sulfate
- Podophyllin
- Propolis ointment
- Retinoids
- Topical garlic extract

Likely available at family physician offices

Intralesional *Candida* or mumps skin antigen (second-line)

Surgical removal with cautery or curettage (third-line)

Likely available at dermatology offices

Photodynamic therapy with aminolevulinic acid (Levulan Kerastick; second-line)

Imiquimod (Aldara; third-line)

Intralesional bleomycin (third-line)

Intralesional interferon alfa (third-line)

Pulse dye laser (third-line)

*—*Two- to three-month observation period is reasonable.*

†—*Treatment with the most evidence of effectiveness.*

الشكل (33) علاجات الثّآليل (72)

ثانياً: الأدوية الموضعية Local Medicine

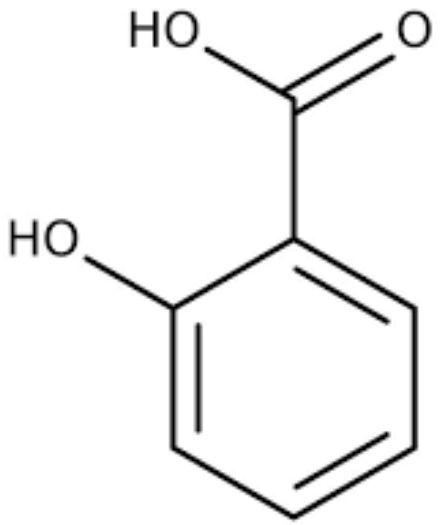
2-1- مقدّمة Introduction:

إنّ الأدوية الموضعيّة ذات التراكيز المنخفضة والتي يمكن للمرضى تطبيقها بأنفسهم على الثّآليل يومياً في منازلهم من الخيارات الفعّالة وشائعة الاستخدام، غير أنّ فعّاليّتها رهن بمواظبة المريض على استعمالها لمدّة كافية لتحقيق الشفاء، ويمكن بصورة عامة تحسين نتائج العلاج وتخفيف انزعاج المرضى من الثّآليل عبر إزالة الطبقات مفرطة التّقرن من خلال حفّ الثّؤلول بمبرد خشن مع الحرص على عدم المبالغة في ذلك وتفادي أذية الجلد المحيط به لمنع العدوى الذاتيّة(74,75).

2-2- حمض الصّفصاف Salicylic Acid:

تساعد خواص حمض الصّفصاف الحالة للكيراتين في تقليل سماكة الثّؤلول، كما أنّه قد يحرض تفاعلاً مناعيّاً التهابيّاً يسهم في تحقيق الشفاء، وهو من الخيارات الأكثر تفضيلاً في علاج الثّآليل الشائعة والثّآليل الأخمصيّة. عادة ما يتم تحضيره بتركيز يتراوح ما بين 12-26% ضمن سواغ سريع الجفاف مثل الكولوديونCollodion ويعتبر مزيج حمض الصّفصاف/حمض اللّبن /الكولوديون بنسب (1 : 1 : 4) Salicylic Acid/Lactic acid/collodion من أشهر المزائج المُستخدمة في علاج الثّآليل. عادة ما يتم تطبيقها يومياً على الثّآليل لمدة ثلاثة إلى أربعة أشهر مع استخدام ضماد كتيم عليها إن أمكن، والحرص على إزالة الطبقات مفرطة التّقرن وما ترسب من الدواء بعد التّطبيق السابق له قبل إعادة تطبيقه على الجلد خاصة عند علاج الثّآليل الأخمصيّة. سُجِل تراجع الثّآليل سريريّاً لدى ثلثي المرضى المعالجين بهذه الطريقة، يمكن حماية الجلد المحيط من التّخريش بتطبيق الفازلين النقيّ petrolatum عليه قبل تطبيق المزيج على الثّؤلول كما أنّ استعمال أداة دقيقة مثل أعواد تخلية الأسنان الخشبيّة يساعد على تطبيق الدواء بدقّة وتفادي الانزعاج الموضعيّ لاحقاً(76,77).

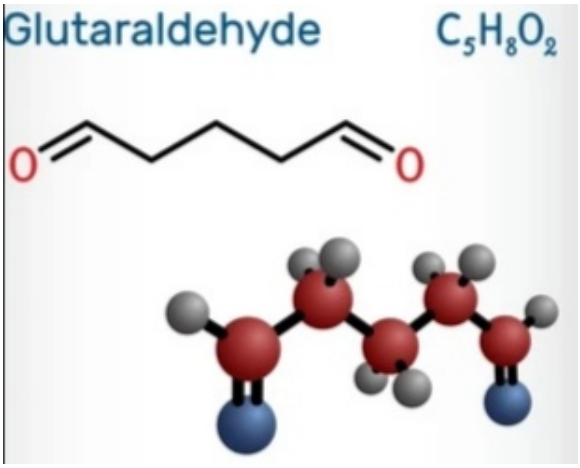
يجب أنّ يكون استخدام حمض الصّفصاف على القدمين محفوفاً بالحذر عند مرضى الاعتلال العصبيّ أو اضطراب الدّوران الدّمويّ مثل المرضى المصابين بالداء السّكري نظراً لخطورة تطور تقرّح قد يكون شفاؤه صعباً، كما يفضل عدم استخدام المزائج التقليديّة الحاوية على تركيز مرتفع منه على الوجه، إنّما تستعمل الرّهيمات ذات التراكيز المنخفضة بأمان، وقد تكون مفيدة للغاية في علاج الثّآليل المسطحة الوجهيّة(76,77).



الشكل (34) حمض الصّفصاف (76)

2-3- الغلوتار ألدهيد Glutaraldehyde:

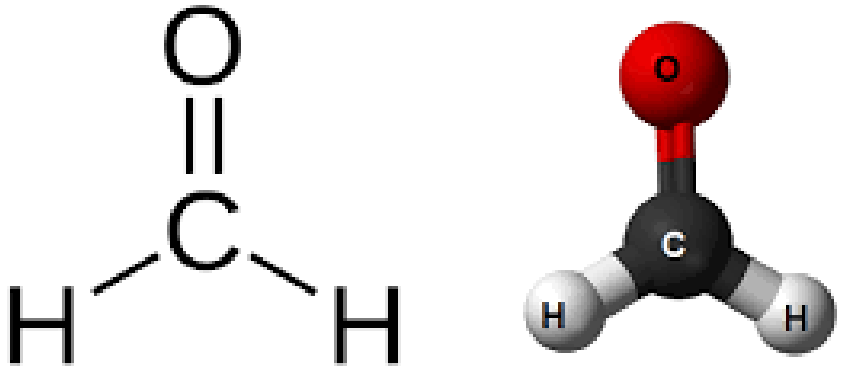
يمكن الاستفادة من خواص الغلوتار ألدهيد القاتلة للفيروسات في علاج الثّآليل، رغم أن الجلد المعالج به يصبح قاسياً ويتلون بالون البنيّ مما يحدّ من تقبّل المرضى له، إلاّ أنّ تميزه باختراق طبقات الجلد بفعّاليّة والجفاف بسرعة دون ترك ترسبات على سطح الجلد يجعله خياراً جيّداً لعلاج ثآليل القدمين، عادة ما يستخدم كمحلول بتركيز 10%-20% ويفضّل استخدام التّركيز المنخفض لتفادي تطور تنخر جلدي. في أحيان قليلة قد يصاب المرضى بالتهاب جلد أرجيّ بالتّماس عند استخدام الغلوتار ألدهيد(78-80).



الشكل (35) الغلوتار ألدهيد (78)

2-4- الفورمالين Formalin

قد تكون الضمادات المشبّعة بمحلول الفورمالين المائيّ بتركيز 2-3% فعّالة في علاج الثّآليل الأخمصيّة، لكنّها تتطلّب الكثير من الوقت ومن الصعب التحكم بتطبيقها على الثّآليل فقط ممّا يعرّض الجلد المحيط بها للإصابة بالتهاب الجلد التخريشيّ بالتّماس، يتمّ تطبيق المحلول على الثّآليل لمدة 15-20 دقيقة يومياً بعد تغطية الجلد المحيط بها باستعمال شمع البارافين لحمايته. للفورمالين خصائص قاتلة للفيروسات كما يسبب جفافاً وقساوةً بالجلد ما يسهل تقشّر الطبقات المصابة بالتّدريج والتّخلص منها (81,82).



الشكل (36) الفورمالين (81)

2-5- هيدروكسيد البوتاسيوم Potassium Hydroxide

هو مادة كيميائيّة لا عضويّة لا لون لها ولا رائحة شديدة القلويّة تتحل بالماء بشكلٍ كاملٍ لتشكل محلولٍ قلويّ يخرّب ويذيب البروتينات اللّيبيديّة. أشيع طريقة لتحضير هيدروكسيد البوتاسيوم يكون بإحداث تفاعل بين كربونات البوتاسيوم وهيدروكسيد الكالسيوم، كما تُبين المعادلة التاليّة: $Ca(OH)^2 + K_2CO$ $CaCO_3 + 2KOH$

يستخدم هيدروكسيد البوتاسيوم في تحضير لطاخة التحريّ المباشر للفطور من الكشاطة الجلديّة، حيث يسهم في توضيح الخيوط الفطريّة من خلال حلّ الخلايا المتقرنة المصابة بها. ومن هنا جاءت فكرة استعماله بتركيز أقلّ لعلاج بعض الآفات الجلديّة الخمجيّة، مثل الثّآليل أو المليساء السّارية.

أي أنّ الآلية التي يحقق بها الشفاء هي حلّ وتخريب الخلايا المخموجة موضعيّاً، دون أنّ يكون لفعّاليّته أيّ ارتباط مباشر ببنية الفيروس الخامج أو خصائصه الحيويّة(83,84).

2-6- الأدوية السّامة للخلايا Cytotoxic:

2-6-1- البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين Podophyllin and Podophyllotoxin

عادة ما يستعملان في علاج الثّآليل الشّرجيّة التناسليّة غير أنهما يبديان فعّاليّة في علاج الثّآليل الجلديّة الأخرى رغم أن اختراقهما للطبقة المتقرنة ضعيف نسبياً، وذلك من خلال تأثيرهما كمضاد انقسام يعرقلان تشكل مغزل الانقسام، كما يمكن إضافة حمض الصّفصاف إليهما مما يعزز فعّاليّتهما. يعتبر المركبان مضادي استطباب في الحمل كما لم يتم ترخيصهما لعلاج الأطفال(85,86).

2-6-2- 5-فلوروبوراسيل الموضعيّ 5-Fuorouracil

أبدى رهيم 5-فلوروبوراسيل 5% المطبّق على الثّآليل مرةً يومياً تحت ضماد كتيم فعّالية يعتد بها في علاج الثّآليل الجلديّة عند البالغين والأطفال غير أنّ تطبيقه حول الظفر قد يسبب انحلال الأظافر، كما أنّه قد يسبب فرط تصبغ، وحمامى وتآكل بمكان التّطبيق مما يحد من استخدامه. يمكن تعزيز فعالّيته بمشاركته مع حمض الصّفصاف 10% فيما لم تبد المشاركة مع المعالجة القريّة فعاليّة تزيد على فعاليّة المعالجة القريّة المفردة. ويمكن استعمال 5-فلوروبوراسيل حقناً ضمن الثّآليل بتركيز 40 ملغ/مل مرة أسبوعياً مما يحقق معدلات شفاء تصل إلى 60% خلال أربعة أسابيع من العلاج(87,88).

2-6-3- حقن البليوميسين ضمن الآفة Intralesional Bleomycin

هو دواء كيماويّ سام للخلايا، يثبط اصطناع الحمض النوويّ لكل من الخليّة المضيفة والفيروس، يلجأ الأطباء لحقن البليوميسين ضمن الثّآليل كعلاج استثنائي لبعض الحالات المعندة النّاكسة، ومما يحد من استعمال هذه الطريقة الألم الهام المرافق للحقن، واحتمال حدوث تنخر زائد في الجلد، بالمقابل قد يعتبر البليوميسين متفوقاً حتى على الآزوت السائل(89,90).

تقدّر جرعة البليوميسين بالوحدات أو بالميليغرامات، حيث يحتوي 1 ملغ منه على ما يعادل 1500-2000 وحدة، وعادة ما يتم حقن محلول بتركيز 0.25-1% ملغ/مل من مرةٍ إلى 3 مرات،

وبجرعة قصوى 4 ملغ، أو يُحقن 1000 وحدة/مل مرة أو مرتين، وبجرعة قصوى 2000 وحدة، دون أن تسجل حالات سميةٍ جهازيةٍ طالما تم الالتزام بهذه الجرعات. كما اتضح أنّ تركيزاً منخفضاً يعادل 100–500 وحدة/مل قد يبدي فعّاليةً مماثلةً. يتم الحقن ضمن الثّؤلول حتى يشحب، وعادة ما يتطلب الأمر حقن 0.2–1% مل في كل ثؤلول بحسب حجمه، كما يتطلب إضافة مخدر موضعيّ لأنّه مؤلم للغاية خاصة عند حقن الأماكن الأغزر تعصيباً كالأصابع والأخمصين. تتشكل خشارة بعد مرور 3–2 أسابيع لتزول عفوياً بعد ذلك(89–91).

الاختلاطات المحتملة تشمل: فقد الأظافر أو حثلها بحال الحقن حول الظفر، ظاهرة رينو في الأصابع المعالجة، فرط التّصبغ الموضعيّ والشرى، ويعتبر الحقن الموضعي للبليوميسين مضاد استطباب في الحمل(90).

2-7- معدلات المناعة الموضعيّة

2-7-1- الايميكيمود Imiquimod

حصل الايميكيمود Imiquimod 5% على ترخيص منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA Food and Drug Administration لعلاج اللّقمومات المؤنفة. كما سُجلت فعاليّة جيدة له في علاج الثّآليل الجلديّة المعندة عند المرضى ناقصي المناعة رغم اختراقه الضعيف للطبقة المتقرّنة ما يتطلب تطبيقه كالتالي: 3 مرات أسبوعياً لمدة 8 أسابيع، ثم مرةً يومياً لمدة 8 أسابيع، ثم مرةً يومياً مع ضماد كتيم لمدة 8 أسابيع، أو يتم تطبيقه مرتين يومياً لمدة 24 أسبوعاً(92,93).

يوجد تباين كبير بين توصيات المراجع المختلفة، فيما يؤكد بعضها على أفضلية استعمال الضماد الكتيم، يوصي البعض الآخر بإضافة حمض الصّفصاف إلى الايميكيمود عند علاج الثّآليل الجلديّة ويؤكد على أنّ الضماد الكتيم لا يضيف شيئاً إلى فعّاليّة الدّواء. كانت الفعاليّة متقاربة عند علاج الثّآليل الشائعة والمسطحة بالتطبيق اليومي للايميكيمود مع أو بدون ضماد كتيم لدى الأسوياء مناعياً. يعتبر الايميكيمود من أعلى الخيارات العلاجيّة تكلفة، وقد يترافق مع تخريش أو حس انزعاج، وأحيانا تآكل بمكان التطبيق، علماً أنّه يحمل خطورة وإن كانت منخفضة لتطوّر زوال تصبغ شديد في المناطق المعالجة(92–94).

2-7-2- مضاهيات فيتامين Vitamin D Analogues

يعدّ ماكساكالسيتول Maxacalcitol فعّالاً في علاج الثّآليل الشائعة سواء استخدم وحده أو بالمشاركة مع حمض الصّفصاف(95).

2-8- العلاج المناعيّ Immunotherapy

كانت ملاحظات الباحثين حول العالم عن الدّور الحاسم للمناعة الخلوية في شفاء الثّآليل سريرياً هي الملهم لتجربة علاجات موضعيّة أو بالحقن ضمن الآفة، معلوم مسبقاً أنّها تحرض المناعة الخلويّة في مكان الحقن أو التطبيق، بهدف الوصول إلى علاج فعّال وآمن للثّآليل المعنّدة أو المتعدّدة الناكسة.

في هذا السياق تم بنجاح استعمال كل من دي فينيل سيكلوبروبيين diphenyleyclopropenone موضعيّاً بتركيز 2% (96)، وتم استخدام سكورايك أسيد دي بوتيل أستير SADBE موضعيّاً(97)، كما تم استخدام مستضدّات خمائر المبيضات Candida والفطور الجلديّة Trichophyton وفيروس النكاف Mumps حقناً ضمن الآفة، وذلك في علاج الثّآليل الشائعة والمسطحة والتناسليّة(98).

ثالثاً: العلاج الميكانيكيّ Mechanical Therapy

3-1- المعالجة القّريّة بالآزوت السائلLiquid Nitrogen Cryotherapy

يعتبر الآزوت السائل خياراً فعّالاً، قليل التكلفة وآمناً خلال الحمل، غير أنّه قد يصعب توفيره بشكل دائم في جميع المراكز الصحيّة والعيادات، ويمكن اللّجوء إليه لعلاج الثّآليل الجلديّة المعنّدة أو النّاكسة، بما فيها الثّآليل حول الظفر وذلك بخلاف علاج الثّآليل التناسليّة الّتي يعدّ فيها العلاج القرّي خطأً، مع نسب شفاء سريري تعادل المحققة بالعلاج بمزيج حمض الصّفصاف أو تفوقها، وهو يخرب الخلايا المصابة كما يحرّض ردّ فعل مناعيّ تجاهها ما يسهم بدوره في الشفاء(99,100).

يتمّ تطبيق الآزوت السائل عبر جهاز رذاذ خاص أو باستعمال حامل قطنيّ (عود قطني)، وتبدي الطريقتان فعاليّة متقاربة علماً أنّ غمس الأعواد القطنيّة مرات متعدّدة لمرضى مختلفين في وعاء مشترك يحوي الآزوت السائل تعتبر من عوامل الخطر لانتقال العدوى فيما بينهم لأنماط متعددة من الثّآليل(100).

يفضّل التخلص من فرط التقرّن الذي يعلو الثّؤلول قبل بدء العلاج، وأن يتم تطبيقه بشكل رذاذ مستمر أو متقطّع لمدة 5-30 ثانية حتى تتشكل حلقة تجمد بيضاء تقيس 1 ملم عرضاً على الجلد السليم المحيط بالثّؤلول، غير أنّه كلما طال زمن التطبيق المتواصل عن 25 ثانية يزيد احتمال التّندب التّالي دون أن يضيف ذلك الكثير إلى الفعاليّة. يكرّر العلاج بفواصل زمنية حوالي 3 أسابيع، ورغم أنّ الفواصل الزّمنيّة الأقصر تحقق استجابة أسرع لكنها تعرض المريض لألم أكثر وضغط نفسي أكبر، في حين تؤدي الفواصل الأطول إلى الحدّ من الفعاليّة(99,101).

يتفاوت الألم التّالي للعلاج القرّي بين المرضى، وقد يكون شديداً ويستمر لساعات أو حتى لأيام في بعض الأحيان، ويمكن استعمال الأسبرين فموياً أو الستيروئيدات القوية موضعيّاً للتخفيف منه، كما يلاحظ توذم المنطقة المعالجة وما حولها خلال دقائق من العلاج، ويمكن أن تكون وذمة النسج الرّخوة معتبرة في المناطق ذات الجلد الرّخو مثل المنطقة ما حول الحجاج. وقد تتكون فقاعة وتكون نزفيّة أحياناً خلال ساعات ليومين من العلاج، ويمكن اعتبارها مؤشراً على الشفاء التّام للثّؤلول المعالج، غير أنّها تشير بالمقابل إلى احتمال أعلى للتندب. جميع هذه المظاهر تعتبر ارتكاسا ناجماً عن تجمد الخلايا المتقرّنة والنّسج الرّخوة وتزول خلال أسبوعين طالما لم يزد زمن التّطبيق المتواصل للآزوت السائل عن 30 ثانية لكل دورة (تجمد – ذوبان)، بالمقابل قد يسبب التّجميد المطوّل أذية للبنى تحت الجلد، كالأربطة، مطرق الظفر والأعصاب على جوانب الأصابع وهو ما يجب أخذه بالحسبان، كما أنّ نقص أو زوال

الصباغ التّالي لتطبيق الآزوت السائل يعتبر مزعجاً بشدة للمرضى من النّاحية الجماليّة خاصة عند ذويّ البشرة الدّاكنة(99-101).



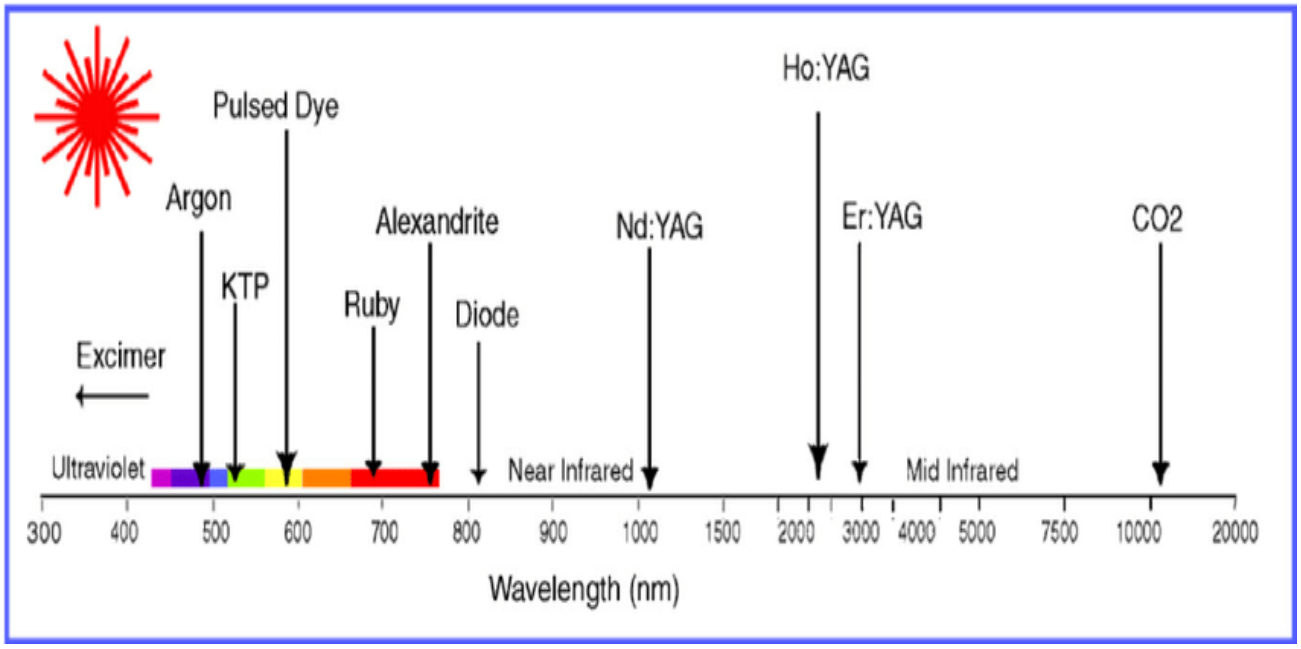
الشكل (37) المعالجة القرّيّة (99)

3-2- اللّيزر LASER

يمكن اعتبار معدّل الشفاء المتحقق عند استعمال اللّيزر الصباغيّ النّابض pulsed dye laser والذي يصل إلى 73% معادلاً لمعدّل الشفاء عند العلاج بالآزوت السائل، ما يجعله خياراً فعّالاً ومرغوباً للعلاج(102-105).

كما يستعمل ليزر ثاني أكسيد الكربون carbon dioxide laser لعلاج الثّآليل الجلديّة والمخاطيّة خاصة في الأنماط السريريّة الأقل استجابة على العلاجات التقليديّة مثل الثّآليل حول الظفر وتحت الظفر بمعدّل شفاء يصل إلى 70% لكن مع خطر تندب أعلى، وهو جيد التّحمل لكنّه قد يسبب ألماً شديداً بعد الإجراء، كما قد يؤدي إلى تكون ندبة ضخاميّة. أدت محاولة علاج الثّآليل على الوجه بالليزر إلى ازدياد انتشارها ولم تكن النتائج النهائيّة مشجعة.

مع ملاحظة أنّه تم عزل الفيروس من الأبخرة المتصاعدة خلال الإجراء ما يعرّض الطبيب للعدوى، ومكان العلاج للتلوث، وهو ما يفرض ضرورة استعمال القناع الجراحي ونظام شفط جيّد للأبخرة(107).



الشكل (38) أنواع اللّيزر (103)

3-3- التخريب بالحرارة الموضعيّة Hyperthermia

إنّ تعريض الثّآليل لحرارة موضعيّة تصل إلى 44-48 درجة مئوية لمدة تزيد عن 30 دقيقة يمكن أن يساعد في تسريع شفائها بمعدل يصل إلى 54% مقارنة بمعدل 12% للدّواء الغفل. ويمكن استخدام العلاج بالأمواج تحت الحمراء كبديل للّيزر أو التّخثير الكهربائيّ مع معدل شفاء يصل إلى 70% ما يجعله ذا فعّاليّة تعادل العلاج القريّ بالآزوت السائل(109,108).

كما توجد رقع صغيرة تحتوي مواداً كيميائيّة تطلق الحرارة بعد تفعيلها عند تعرضها للهواء self-administered exothermic patch، يمكن أن تؤدي الدور نفسه(110).



الشكل (39) الرّقع المنتجة للحرارة (110)

3-4- الجراحة Surgery

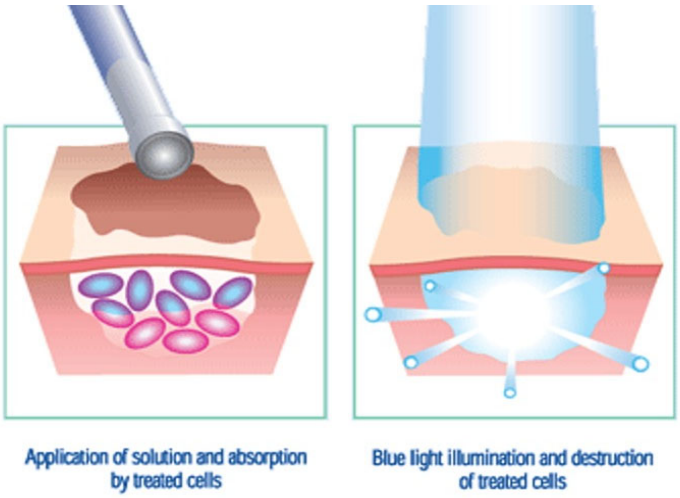
تعتبر الجراحة خياراً غير مفضل لأنّها تؤدي لترك ندبة، كما أنّه من الشائع أن تنكس الثّآليل على ندبة الاستئصال. غير أنّ التّخثير الكهربائيّ خيار مثاليّ لعلاج الثّآليل الخيطيّة، وهو خيار مقبول للثّآليل المؤلمة أو المعندة على العلاج مع الأخذ بعين الاعتبار احتمال التندب(111).



الشكل (40) التخثير الكهربائيّ (111)

3-5- المعالجة الحركيّة الضوئيّة Photodynamic Therapy

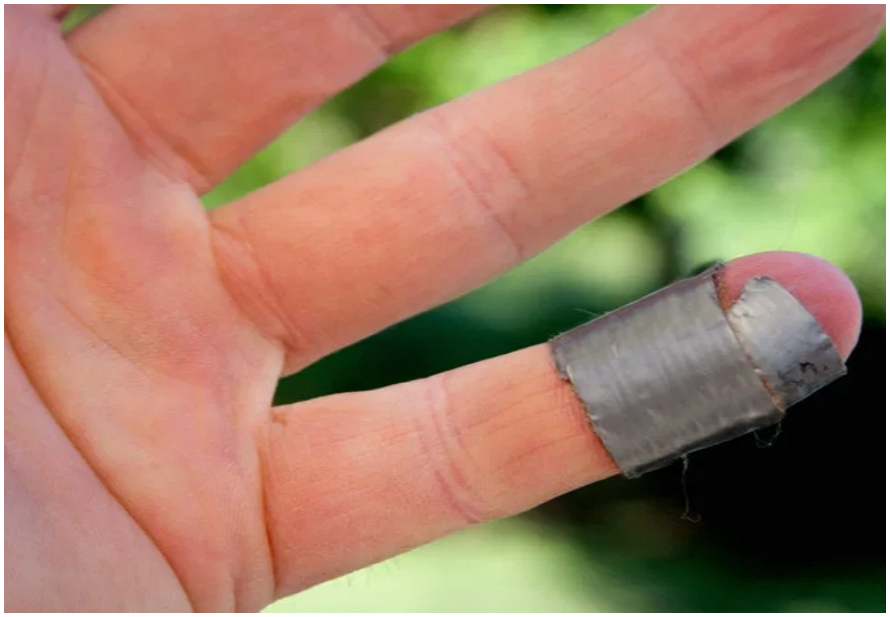
يتم تطبيق حمض اللينوليفولينيك موضعيّاً أو يعطى جهازيّاً، فتمتص الخلايا النشطة انقساميّا الجزء الأكبر منه وتستقلبه إلى بروتوبورفيرين الذي يتم تفعيّله ضوئيّاً ليخرّب الخلايا الحاوية له. بلغ معدل الشفاء 90% للثّآليل الشائعة على اليدين والقدمين، الثّآليل المسطحة، وحتى الثّآليل حول الظفر(112).



الشكل (41) المعالجة الحركيّة الضوئيّة (112)

3-6- الضمّاد المحكم الكتيم Duct Tape

لم تبد الدّراسات المضبوطة بالمقارنة مع الدّواء الغفل أيّة فعّاليّة إضافية لتطبيق شريط لاصق كتيم محكم على الثّآليل بشكل مستمر لكن استمر بعض الأطباء بالاعتقاد أنّ هذه الطريقة فعّالة ومفيدة لدى الأطفال أكثر من العلاج القرّيّ. يتم تطبيق اللاصق المحكم بشكل مستمر لمدة قد تصل إلى شهرين وغالباً ما يستخدم بالتّشارك مع أحد الأدوية الموضعيّة ممّا يسهم في تعزيز فعّاليّتها(113,114).



الشكل (42) الضمّاد المحكم الكتيم (113)

3-7- العلاج النفسي للثآليل:

إن العديد من الدراسات ادعت أنة يمكن علاج الثآليل بنجاح بالايحاء أو السحر لم تكن بحسبانها فعلاً احتمالية الشفاء العفوي. سجل تحقق شفاء9 مرضى من أصل 10 مرضى بسياق دراسة اختبرت فعالية التنويم المغناطيسي في علاج الثآليل، حيث عولج نصف الجسم الأشد إصابة فيما ترك النصف المقابل كشاهد دون علاج، علماً أن الأطفال أكثر استجابة للتنويم المغناطيسي من البالغين وبالتالي أكثر استجابة للعلاج به، كما سجلت 3حالات من شفاء ثآليل معندة عند أطفال مثبطين مناعياً باستخدام نفس الطريقة.

رابعاً: الأدوية الجهازيّة Systemic Medicines

4-1- معدّلات المناعة الجهازيّة:

4-1-1- الانترفيرونات Interferons

ليس من التّقليديّ اللجوء إليها كخيار لعلاج الثّآليل، نظراً لتكلفتها العالية مع آثارها الجانبيّة العديدة واحتمال السميّة الجهازيّة بها. أمّا تطبيقها موضعياً أو حقنها ضمن الآفة فلم يؤد إلى نتائج جيدة(115).

4-1-2- مضادات مستقبل H2 H2 Receptor Antagonists

تضاربت نتائج الأبحاث الّتي تناولت فعّاليّة السيميتدين الفموي Cimetidine في علاج الثّآليل عند البالغين بجرعات مرتفعة تعادل 30-40 ملغ/كغ/اليوم ولمدة تصل إلى 3-4 أشهر، حيث سجّل بعضها تحسنا ملحوظاً أو شفاء كاملاً عند أكثر من 65 من المرضى دون حدوث نكس عند إيقاف العلاج، في حين لم تسجل دراسات أخرى أيّ فائدة تذكر له(116,117).

أما الرانتدين Rantidine فحقق الشفاء لدى 49% من المرضى عند علاج الثّآليل الشائعة والمسطحة باستعمال 300ملغ مرتين يومياً(118).

4-1-3- الزّنك Zinc

للزّنك الفمويّ تأثير طفيف على الجهاز المناعيّ. حققت كبريتات الزنك بجرعة 10ملغ/كغ/اليوم معدّل شفاء يبلغ 78-87% غير أنّ الآثار الجانبيّة التالية لهكذا جرعة مرتفعة كانت شائعة وأدت إلى إيقاف العلاج في كثير من الأحيان(119,120).

أمّا موضعيّاً فتمّ تطبيق كبريتات الزّنك 10-20% بشكل محلول مائي 3 مرات يومياً لمدة 4 أسابيع، ما حقق شفاء 86% من الثّآليل المسطحة لدى المرضى(121-124).

4-2- الأدوية المضادّة للفيروسات Antiviral

أبدى سيدوفوفير Cidofovir فعّاليّة في علاج الثّآليل المنتشرة لدى المرضى أسوياء المناعة وناقصي المناعة أو المصابين بالإيدز، سواء تم استخدامه جهازيّاً أو بالتطبيق الموضعيّ أو الحقن ضمن الآفة، غير أنّ السميّة الكلويّة المحتملة للشكل الجهازيّ منه تحد من استعماله رغم أنّه الشكل الأكثر فعّاليّة(125-128)، تعتمد آليّة عمله على كونه مشابهاً نكليوزيدياً يندمج مع الحمض النوويّ المصنع ما يؤدي إلى تخرب الخلايا المنقسمة. في الحالات الشديدة يمكن استعماله وريدياً بجرعة 5-3 ملغ/كغ مرة كل أسبوعين(128,129)، أو يتم تمديده إلى 15ملغ/مل ويحقن ضمن الثّآليل مرة شهرياً(126).

من الآثار الجانبيّة المتوقعة: السميّة الكلويّة، الحماض الاستقلابيّ، وتثبيط نقي العظم. وفي حين لا يعتبر تطبيق السيدوفوفير الموضعيّ على الثّآليل الجلديّة مزعجاً، فإنّ تطبيقه على المخاطيات قد يسبب الألم والتّآكلات(128,129).

4-3- الريتينوئيدات Retinoids

4-3-1- مقدمة:

تملك الرّيتينوئيدات الموضعيّة خصائصاً حالّة للرّؤان ومضادّة للالتهاب، حيث أنّها ترتبط بمستقبلات حمض الريتينوئيك retinoic acid receptors (RARs) النّووية، وتؤثّر بالتّالي على التّعبير عن الجينات المسؤولة عن تكاثر وتمايز الخلايا واصطناع الميلانين والالتهاب، مثل جين TLR2، مما يؤثر بدوره على إنتاج السيتوكينات المعززة للالتهابات(130،131).

تعدّل الرّيتينوئيدات الموضعيّة عمليّة التّقرن الجريبيّ والتصاق وتراكم الخلايا المتقرّنة وبالتّالي تساعد باستخراج الزّؤانات الموجودة والوقاية من تشكّل زؤانات جديدة كما أنّها تحسّن الالتهاب، لذلك يمكن استخدامها كعلاج وحيد للعدّ الزّؤانيّ مع مركّب التهابيّ خفيف كذلك تفيد كعلاج صيانة لتثبيط أيّ تشكّل إضافيّ للزّؤانات المجهريّة. بالإضافة لذلك فإنّ الاستخدام المتزامن للرّيتينوئيدات الموضعيّة مع البنزويل بيروكسيد والصّادات الموضعيَة يعزّز من فعاليّة هذه الأدوية عبر زيادة اختراقها للجريب(132-136).

تشمل الرّيتينوئيدات الموضعيّة المستخدمة في معالجة العدّ التّريتينوئين Tretinoin والأدابالين Adapaleneوالتّازاروتين Tazarotene والإيزوتريتينوئين Isotretinoin (131،132).

4-3-2- التّريتينوئين Tretinoin:

التّريتينوئين Tretinoin هو المستقلب الطّبيعيّ للرّيتنول ويرتبط بكلا المستقبلين ألفا وغامّا لحمض الرّيتينوئيك(RARa, RARγ) ، وهو يعتبر أوّل عامل موضعيّ حالّ للرّؤان استخدم في علاج العدّ، كما يمتلك خواصّاً مضادّة للالتهاب حيث تبيّن أنّه يعدّل التّعبير عن (TLR2) والّتي تعتبر مسؤولة عن الاستجابة الالتهابيّة بالعدّ(131،132).

يستخدم التّريتينوئين بشكل واسع ويتواجد بتراكيز بين % 1-% 0.025 وبأشكال مختلفة (كريم وهلام)، وينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التّدرك المبكّر بالضّوء. كما يمكن أن يتأكسّد ويتعطّل عند مشاركته مع البنزويل بيروكسيد لذلك ينبغي عدم استخدامهما بنفس الوقت(131،132).

لم تظهر الدّراسات الوبائيّة خطورة زائدة لحدوث تشوّهات ولاديّة عند الرّضع من أمّهات استخدمن تريتينوئين موضعيّ خلال الثّلث الأوّل للحمل، ولكن توجد تقارير لحالات فرديّة من التّشوّهات الولاديّة ولذلك ينصح بعدم استخدامه خلال الحمل وقد صنّف من فئة C بالحمل(130-136).

4-3-3- الأدابالين Adapalene:

الأدابالين Adapalene هو ريتينوئيد صنعيّ ويعتبر مشتق عطريّ من naphthoic acid ، ويرتبط في الجلد بشكل أساسيّ مع المستقبل غاما لحمض الرّيتينوئيك RARγ ، كما أنّه مستقر بالضّوء ومقاوم للأكسدة بالبنزويل بيروكسيد خلافاً للتّريتينوئين(130،131)، يعمل الأدابالين على تصحيح التّقرّن الجريبيّ بالإضافة لفعاليته المضادّة للالتهاب حيث تبيّن أيضاً أنّه يعدّل التّعبير عنTLR2، كما أنّه يتوفّر بتركيزين 0.1% و 0.3% ، وقد تمّ تصنيفه من فئة C بالحمل (130-137).

4-3-4- التّازاروتين Tazarotene:

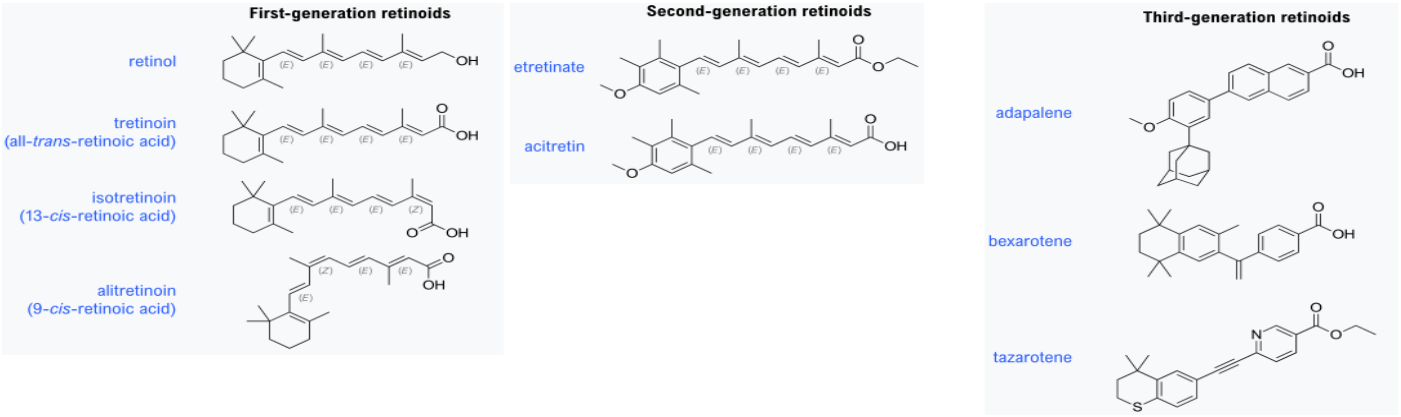
التّازاروتين Tazarotene هو ريتينوئيد أستيلي صنعيّ، من ريتونئيدات الجيل الرّابع، والذي يتحوّل عند التّطبيق إلى مستقلب فعّال هو tazarotenic acid والّذي يرتبط بشكل انتقائيّ مع RARγ وليس مع RARa أو RXR ، كما أنّه مستقر بالضّوء مثل الأدابالين ويمكن تطبيقه بالتّشارك مع البنزويل بيروكسيد. وقد أظهر التّازاروتين الموضعيّ فعاليّة بعلاج العدّ الزّؤاني والالتهابيّ، وتمّ تصنيفه على أنّه من فئة X بالحمل وعليه يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النّساء اللّواتي يوصف لهنّ هذا الدّواء وهنّ في سن الإنجاب(130-136).

تمّت الموافقة على التّازاروتين 0.1% بشكليه الكريم والهلام لعلاج العدّ، وكذلك بشكل رغوة للصّدر والظّهر. وهو دواء حالّ للزّؤان بقوّة كما يمتلك فعاليّة مكافئة أو متفوقة على الأدابالين والتّريتينوئين بعلاج العدّ الالتهابيّ(131،132).

إنّ التّأثير الجانبيّ الأكثر شيوعاً للرّيتينوئيدات الموضعيّة هو التّخريش الموضعيّ الذي يؤدّي إلى الحمامى والجفاف والتّقشّر والتّوسّف، وتبلغ هذه الأعراض ذروتها بعد 2 - 4 أسابيع من المعالجة وتتحسّن مع استمرار الاستخدام. ويمكن أن يفيد التّطبيق العابر للسّتيروئيدات الموضعيّة منخفضة القوّة في

حال حدوث تهيّج شديد. قد يحدث اشتداد للعدّ أثناء الشّهر الأوّل من المعالجة بالرّيتينوئيدات الموضعيّة ولكنّه يشفى بشكل عفويّ مع متابعة العلاج. رغم أنّ الرّيتينوئيدات ليست محسّسات ضوئيّة حقيقيّة لكنّها تسبب تقشّر أو تخريش الجلد الأمر الّذي يزيد الحساسيّة للشّمس، ولذلك ينصح باستخدام واقيات الشّمس المناسبة(130-137).

يمتلك الأدابالين والتازاروتين أقوى دليل على الفعّاليّة وهما أكثر فعّاليّة من التريتينوين. يتمتع التريتينوين بفعّاليّة متفوقة على حمض الأزيليك وفعّاليّة مكافئة أو متفوقة على بيروكساید البنزويل(137). وجدت إرشادات S3 الأوروبية أن جميع الرّتينوئيدات الموضعيّة التي تم تقييمها (136) كانت متفوقة على العلاج الوهمي في علاج العدّ الشائع الحطاطيّ البثريّ. وجدت الدّراسات أنّ فعّاليّة أدابالين مكافئة للبنزويل بيروكساید والتريتينوين في علاج الآفات الالتهابيّة(136). وقد لوحظ أنّ التازاروتين يتفوق على الأدابالين والتريتينوين في علاج الآفات الالتهابيّة، ويتفوق في تقليل فرط التصبغ التالي للالتهاب(137).



الشكل (43) بعض أنواع الرّيتينوئيدات (135)

خامساً: اللّقاحات Vaccines

تم تطوير العديد من اللّقاحات لتفعيّل المناعة تجاه HPV خلال السنوات الماضية، غير أنّ جميعها تقريباً كانت موجهة ضد الأنماط المسببة للثّآليل التناسليّة، وبالتحديد الأنماط عاليّة الخطورة(138,139).

الجزء الثاني

الدّراسة العمليّة

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدّراسة:

معشّاة، غير معمّاة، مضبوطة بشاهد.

مجموعة الدّراسة:

المرضـــى المراجعون لمشـــفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة في دمشـــق والذين يحقّقون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدّراسة، بحيث لا يقلّ عددهم عن 70 مريض(35 لكلّ ذراع).

مكان الدّراسة:

قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة –كلية الطّب البشريّ– جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدّراسة على مدى عام 2023.

أهداف الدّراسة:

- تحديد فعاليّة التطبيق الموضعي للتازاروتين، في علاج الثّآليل المسطحة.
- مقارنة فعاليّة العلاج بالتازاروتين، بفعاليّة العلاج المعياريّ بالتريتينوئين.
- تحديد سرعة تحسّن المرضى على العلاج بالتازاروتين مقارنة بالتريتينوئين.

- تحديد ومقارنة الآثار الجانبيّة الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل المرضى لكلٍّ منهما.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرّات مثل عدد الثّآليل، وتاريخ ظهورها قبل البدء بالعلاج.

معايير الاشتمال في الدّراسة:

- ✓ مرضى من الجنسين وبكل الأعمار.
- ✓ يتم تأكيد الّتشخيص سريريّاً.
- ✓ غير معالَجة موضعيّاً أو جهازيّاً منذ أسبوعين.
- ✓ أخذ موافقة المريض على المشـــاركة بالدّراســـة بعد إعلامه بكافّة المعلومات عن مرضـــه (الموافقة المستنيرة).

معايير الاستبعاد من الدّراسة:

- ☒ الحمل والإرضاع.
- ☒ تثبيط مناعيّ بدئيّ أو مكتسب.
- ☒ المرضى الذين يعانون من حمّى وعلامات التهاب موضعيّةٍ أو عامّةٍ.
- ☒ وجود مرض جلديّ فعّال (لتفادي ظاهرة كوبنر).

خطّة البحث:

- قُسَـم المرضــى عشـوائياً وفق مجموعتين، الأولى تحمل أرقاماً فرديّة، والثّانية تحمل أرقاماً زوجيّة.
- تمّ في الزيارة (0) إعلام المريض بالدّراسة وتفاصيلها، والتّأكّد من توفّر شروط الدّراسة عند المريض وغياب شـروط الاسـتبعاد، وذلك من خلال أخذ قصّـةٍ سـريريّةٍ مفصّـلةٍ، وفحصٍ سـريريٍّ دقيقٍ.
- تمّ تأكيد التّشخيص سريرياً، ثم البدء بالعلاج، وذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة.

المجموعة الأوّلى يحملون أرقاماً فردية:

- تمّ علاج جميع الثّآليل بتطبيق رهيّم التريتينوئين 0,05% موضعياً يومياً على الآفات فقط في المنزل مع متابعة كل أسبوعين، حتى تحقيق الشفاء، وكحد أقصى6 أسابيع.

المجموعة الثّانية يحملون أرقاماً زوجية:

- تمّ علاج جميع الثّآليل بتطبيق هلام التازاروتين 0,1% موضعيّاً يومياً على الآفات فقط في المنزل مع متابعة كل أسبوعين، حتى تحقيق الشفاء، وكحد أقصى6 أسابيع.
- تمّ متابعة المرضى والاطّلاع على تحسّنهم السّريريّ، وظهور أيّ تأثيراتٍ جانبيّةً، وفق ما يلي:
  - الزيارة(0): تمّ فيها تقييم المريض سريريّاً، وأخذ الموافقة المستنيرة، وفرزه عشوائيّاً إلى إحدى المجموعتين، وتطبيق الإجراء العلاجيّ حسب المجموعة الّتي ينتمي إليها.
  - الزيارة(1): بعد أسبوعين من الزيارة 0.
  - الزيارة(2): بعد أربعة أسابيع من الزيارة 0.
  - الزيارة(3): بعد ستة أسابيع من الزيارة 0، يتم فيها تقييم النتائج النهائيّة.

تمّ في كل زيارة، في المجموعتين:

- أخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.
- عدّ الآفات الموجودة.
- كما تمّ السؤال عن الآثار الجانبية، وتوثيقها.
- مع اعتبار زوال جميع الثّآليل المعالجة واستعادة المظهر الطّبيعي للجلد في الزّيارة الثّالثة دليل على الشفاء التّام، واعتبر نقص عدد الآفات دون شفائها تماماً كتحسنٍ جزئيٍّ، وعدم تبدل عددها كعدم استجابة.
- تمّ متابعة المرضى لمدة شهرين من انتهاء العلاج (الزيارة 3 كحد أقصى), لتقييم النكس الذي هو عودة ظهور ثؤلول أو أكثر عند مريض حقق الشفاء التّام (زوال جميع الآفات) بعد ستة أسابيع من العلاج، وفق ما يلي:
  - الزيارة (4): بعد شهر من الزيارة 3.
  - الزيارة (5): بعد شهرين من الزيارة3.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائيّة

التحليل الإحصائيّ للبيانات:

- ✓ تمّ تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانيّة تعكس الدّراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائيّة المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائيّ باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدّلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدّراسات العالميّة.

الإحصاءات الوصفيّة:

في هذه الفقرة سيتم وصف متغيرات البحث لنعطي فكرة عامة عنها، حيث لدينا عينة من 70 مريض يعانون من الثآليل المسطحة من مراجعي العيادات الخارجية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق، حيث انقسموا إلى مجموعتين، الأولى من 35 مريض طبق عليهم علاج برهيم التريتنوئين 0.05% مرة يومياً لمدة أربعة أسابيع، والمجموعة الثانية من 35 مريض طبق عليهم علاج بجيل التازاروتين 0.1% مرة يومياً لمدة أربعة أسابيع وقد وضحت الإحصاءات الوصفية بالجداول التالية:

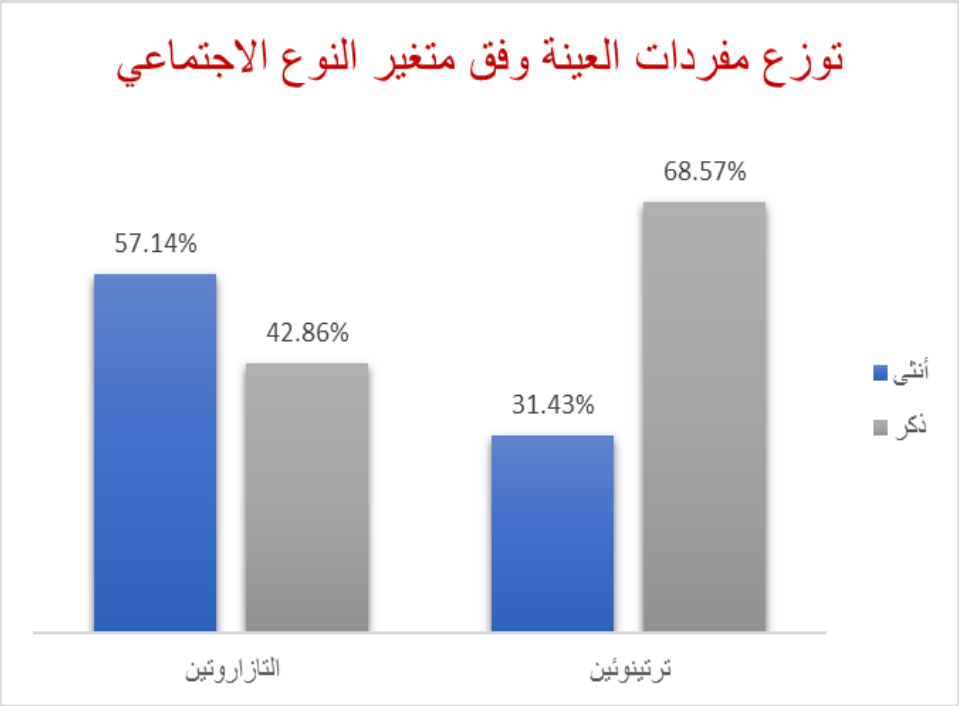
الجدول (1) الإحصاءات الوصفية لمتغير الجنس وفق نوع العلاج المستخدم

الدواء	الجنس	Frequency	Percent
التازاروتين	أنثى	20	%57.14
	ذكر	15	%42.86
	Total	35	%100
ترتينوئين	أنثى	11	%31.43
	ذكر	24	%68.57
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

57.1% من المرضى المعالجين بالتازاروتين هم إناث.

31.43% من المرضى المعالجين بالترتينوئين هم من إناث.



رسم توضيحي 1

الرسم التوضيحي (1) توزع مفردات العينة وفق متغير الجنس

الجدول (2) الإحصاءات الوصفية لمتغير العمر وفق نوع العلاج المستخدم

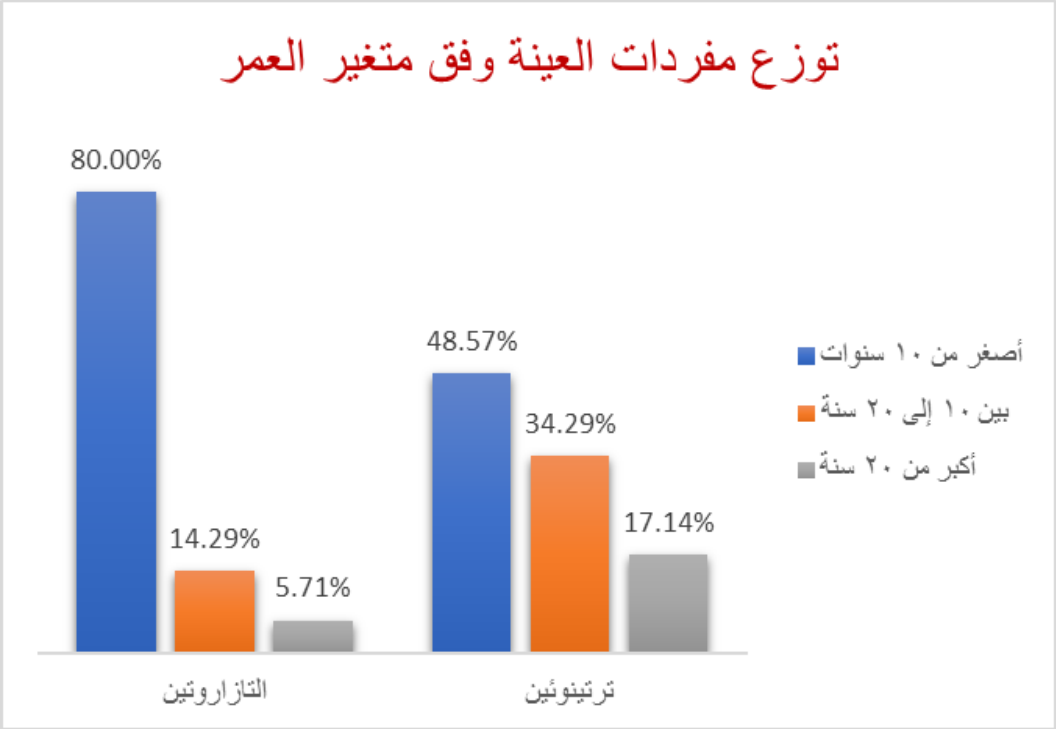
الدواء	العمر	Frequency	Percent
التازاروتين	أصغر من 10 سنوات	28	%80
	بين 10 إلى 20 سنة	5	%14.3
	أكبر من 20 سنة	2	%5.7
	Total	35	%100
ترتينوئين	أصغر من 10 سنوات	19	%54.3
	بين 10 إلى 20 سنة	14	%40
	أكبر من 20 سنة	2	%5.7
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

80% من الأفراد المعالجين بالتازاروتين كانوا أصغر من 10 سنوات، يليها في المرتبة الثانية نسبة 14.3% تراوحت أعمارهم بين 10 إلى 20 سنة، وأخيراً في المرتبة الثالثة نسبة 5.7% كانوا أكبر من 20 سنة.

54.3% من الأفراد المعالجين بالترتينوئين كانوا أصغر من 10 سنوات، يليها في المرتبة الثانية نسبة 40% تراوحت أعمارهم بين 10 إلى 20 سنة، وأخيراً في المرتبة الثالثة نسبة 5.7% كانوا أكبر من 20 سنة.

الرسم التوضيحي (2) توزع مفردات العينة وفق متغير العمر



رسم توضيحي 2

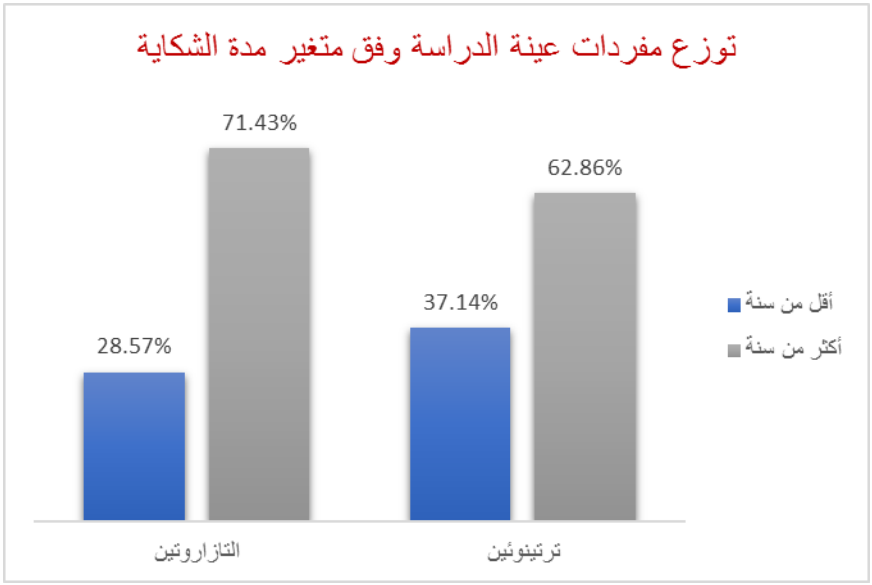
الجدول (3) الإحصاءات الوصفية لمتغير زمن الإصابة وفق نوع العلاج المستخدم

الدواء	زمن الإصابة	Frequency	Percent
التازاروتين	أقل من سنة	10	%28.6
	أكثر من سنة	25	%71.4
	Total	35	%100
ترتينوئين	أقل من سنة	13	%37.14
	أكثر من سنة	22	%62.86
	Total	35	%100

من الجدول السباق نلاحظ ما يلي:

71.4% من الأفراد المعالجين بالتازاروتين كانوا مصابين بالثآليل الجلدية السطحية لأكثر من سنة.

62.86% من الأفراد المعالجين بالترتينوئين كانوا مصابين بالثآليل الجلدية السطحية لأكثر من سنة.



رسم توضيحي 3

الرسم التوضيحي (3) توزع مفردات العينة وفق متغير مدة الشكاية

الجدول (4) الإحصاءات الوصفية لمتغير عدد الآفات وفق نوع العلاج المستخدم

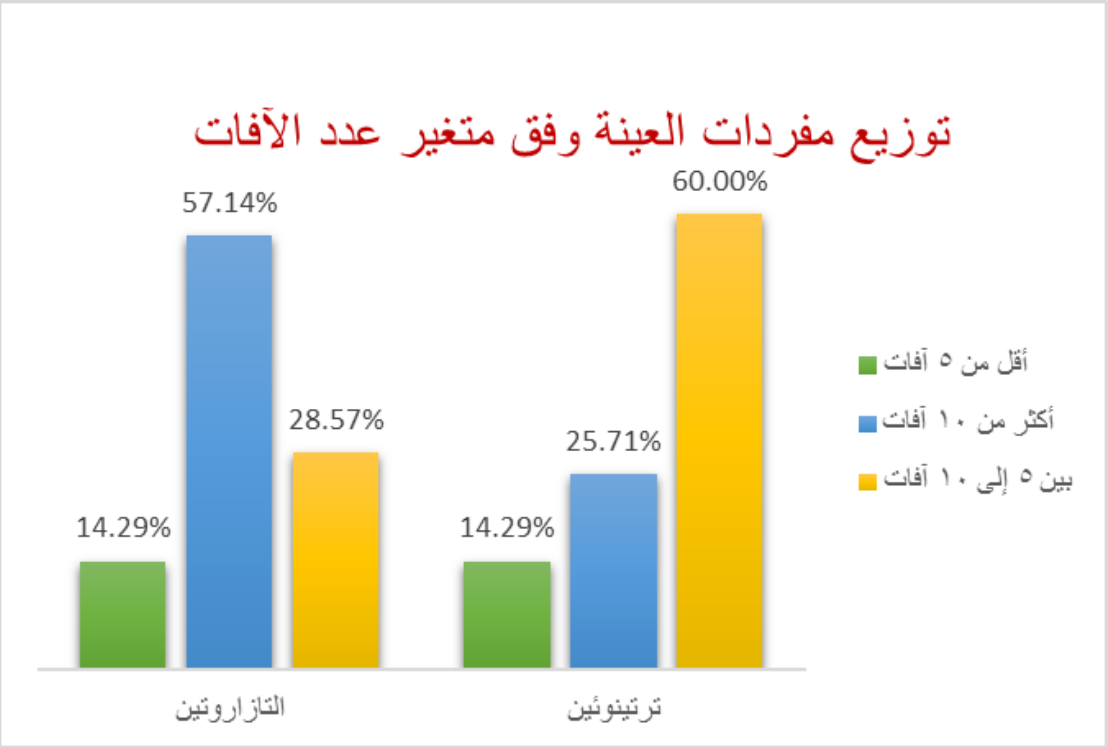
الدواء	عدد الآفات	Frequency	Percent
التازاروتين	أقل من 5 آفات	5	%14.3
	بين 5 إلى 10 آفات	10	%28.6
	أكثر من 10 آفات	20	%57.1
	Total	35	%100
ترتينوئين	أقل من 5 آفات	5	%14.29
	بين 5 إلى 10 آفات	21	%60
	أكثر من 10 آفات	9	%25.71
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

بلغ عدد الآفات لنسبة 57.1% من المرضى المعالجين بالتازاروتين أكثر من 10 آفات، يليها في المرتبة الثانية نسبة 28.6% كان عدد الآفات لديهم بين 5 إلى 10 آفات وأخيراً من المرتبة الأخيرة نسبة 14.3% كان عدد الآفات لديهم أقل من 5 آفات.

بلغ عدد الآفات لنسبة 60%من المرضى المعالجين بالترتينوئين بين 5 إلى 10 آفات، يليها في المرتبة الثانية نسبة 25.71% كان عدد الآفات لديهم أكثر من 10 آفات، وأخيراً من المرتبة الأخيرة نسبة 14.29% كان عدد الآفات لديهم أقل من 5 آفات.

الرسم التوضيحي (4) توزع مفردات العينة وفق متغير عدد الآفات



رسم توضيحي 4

الجدول (5) الإحصاءات الوصفية لمتغير الاستجابة للدواء في الزيارة الثانية وفق العلاج المستخدم

الدواء	الاستجابة في الزيارة الثانية	Frequency	Percent
التازاروتين	عدم استجابة	15	%42.9
	زيادة عدد الآفات	2	%5.7
	تحسن جزئي	18	%51.4
	Total	35	%100
ترتينوئين	عدم استجابة	28	%80

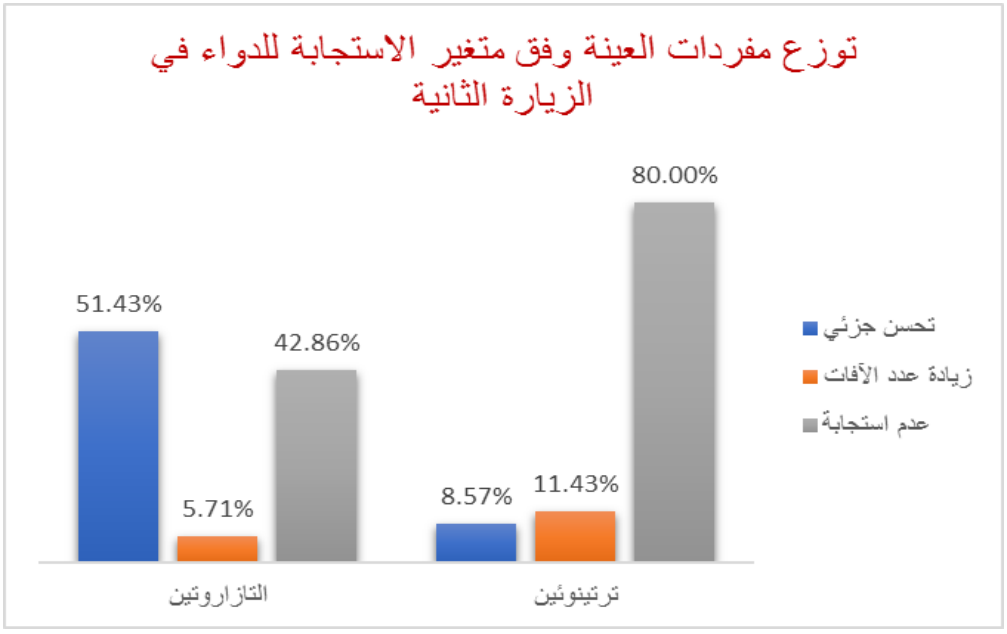
	زيادة عدد الآفات	4	%11.43
	تحسن جزئي	3	%8.57
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

كانت الاستجابة للدواء في الزيارة الثانية لنسبة 51.4% من المرضى المعالجين بالتازاروتين تشير إلى التحسن الجزئي، يليها في المرتبة الثانية نسبة 42.9% لم يحصل لديهم استجابة، وفي المرتبة الأخيرة نسبة 5.7% حصل لديهم زيادة في عدد الآفات.

لم يكن هنالك استجابة للدواء في الزيارة الثانية لنسبة 80% من المرضى المعالجين بالترتينوئين، يليها في المرتبة الثانية نسبة 11.43% حصل لديهم زيادة في عدد الآفات، وفي المرتبة الأخيرة نسبة 8.57% حصل لديهم تحسن جزئي.

الرسم التوضيحي (5) توزع مفردات العينة وفق متغير الاستجابة للدواء في الزيارة الثانية



رسم توضيحي 5

الجدول (6) الإحصاءات الوصفية لمتغير الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق العلاج المستخدم

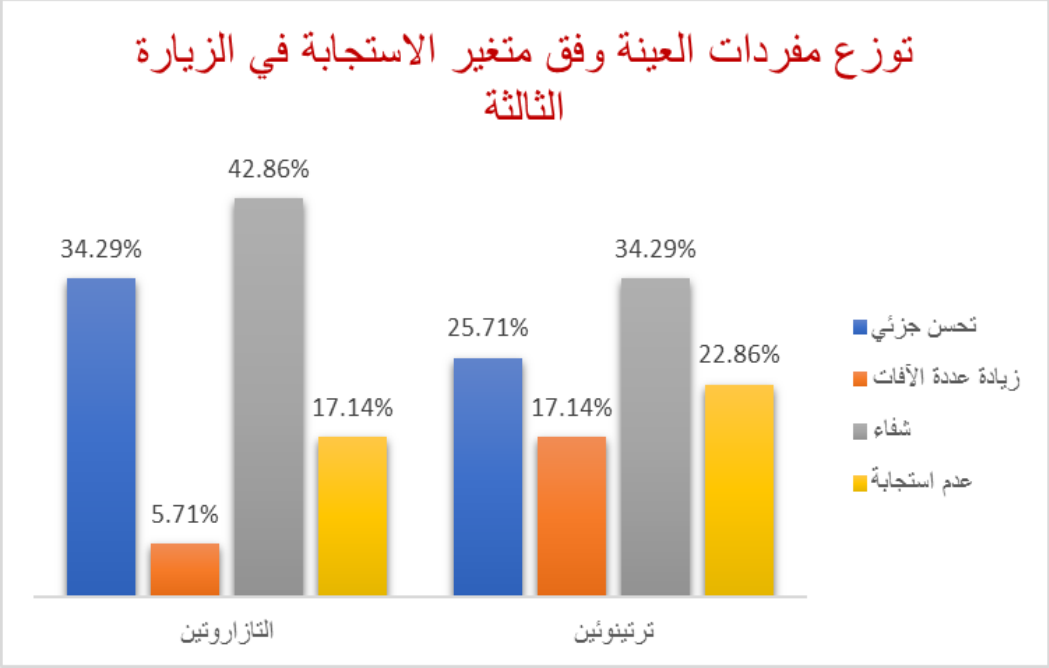
الدواء	الاستجابة في الزيارة الثالثة	Frequency	Percent
التازاروتين	عدم استجابة	6	%17.1
	زيادة عدد الآفات	2	%5.7
	تحسن جزئي	12	%34.3
	شفاء	15	%42.9
	Total	35	%100
ترتينوئين	عدم استجابة	8	%22.86
	زيادة عدد الآفات	6	%17.14
	تحسن جزئي	9	%25.71
	شفاء	12	%34.29
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

كانت الاستجابة للدواء في الزيارة الثالثة لنسبة 42.9% من المرضى المعالجين بالتازاروتين تدل على الشفاء، يليها في المرتبة الثانية المرضى الذين كان لديهم تحسن جزئي وبلغت نسبتهم 34.3%، يليها في المرتبة الثالثة المرضى الذين لم يحصل لديهم استجابة ونسبتهم 17.1%، وفي المرتبة الأخيرة المرضى الذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات ونسبتهم 5.7%.

كانت الاستجابة في الزيارة الثالثة لنسبة 34.29% من المرضى المعالجين بالترتينوئين تدل على الشفاء، يليها في المرتبة الثانية المرضى الذين حصل لديهم تحسن جزئي ونسبتهم 25.71%، يليها في المرتبة الثالثة المرضى الذين لم يحصل لديهم استجابة ونسبتهم 22.86%، وفي المرتبة الأخيرة المرضى الذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات ونسبتهم 17.14%.

الرسم التوضيحي:



رسم توضيحي 6

الرسم التوضيحي (6) توزع مفردات العينة وفق متغير الاستجابة للدواء في الزيارة الثالثة

الجدول (7) الإحصاءات الوصفية المتغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثانية وفق العلاج المستخدم

الدواء	التأثيرات الجانبية في الزيارة الثانية	Frequency	Percent
التازاروتين	تبدل تصبغ+أكزيما تخريشية	11	%31.43
	أكزيما تخريشية	6	%17.14
	حكة	6	%17.14
	لا يوجد تأثيرات جانبية	12	%34.29
	Total	35	%100
ترتينوئين	تبدل تصبغ+أكزيما تخريشية	5	%14.19
	أكزيما تخريشية	5	%14.29
	حكة	15	%42.86

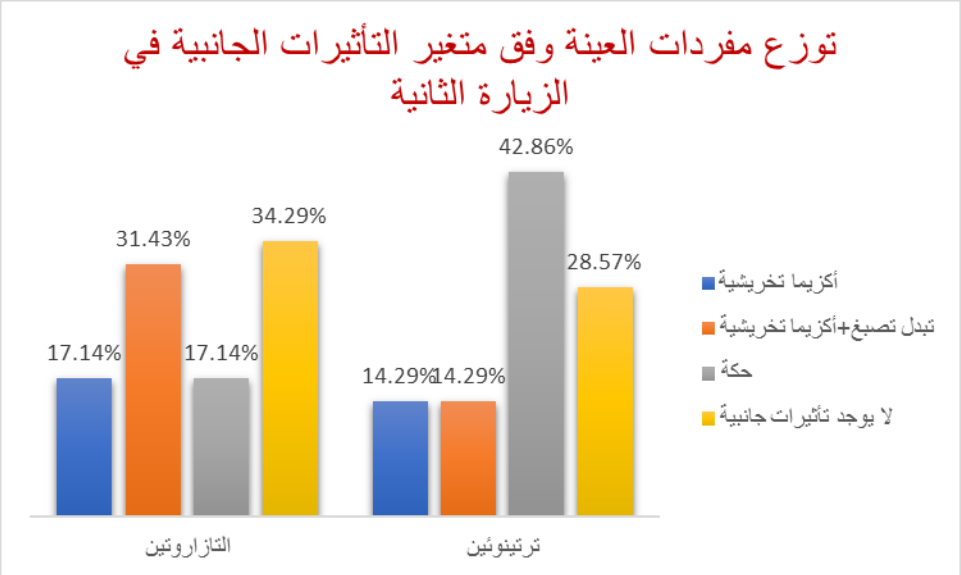
	لا يوجد تأثيرات جانبية	10	%28.57
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

كانت النتائج في الزيارة الثانية لنسبة 34.29% من المرضى المعالجين بالتازاروتين تدل على عدم وجود آثار جانبية، وفي المرتبة الثانية المرضى الذين ظهر عليهم عرض تبدل التصبغ والأكزيما التخريشية بنسبة 31.43%، وفي المرتبة الأخيرة تساوت نسبة الأفراد الذين حصل لديهم أكزيما تخريشية مع نسبة الأفراد الذين حصل لديهم حكة وقد بلغت هذه النسبة 17.14%.

كانت النتائج في الزيارة الثانية لنسبة 42.86% من المرضى المعالجين بالتريتنوئين تدل على حدوث حكة، وفي المرتبة الثانية المرضى الذين لم يظهر لديهم أعراض جانبية ونسبتهم 28.57%، وفي المرتبة الأخيرة تساوت نسبة الأفراد الذين حصل لديهم أكزيما تخريشية مع نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تبدل تصبغ وأكزيما تخريشية وقد بلغت هذه النسبة 14.29%.

الرسم التوضيحي (7) توزع مفردات العينة وفق متغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثانية



رسم توضيحي 7

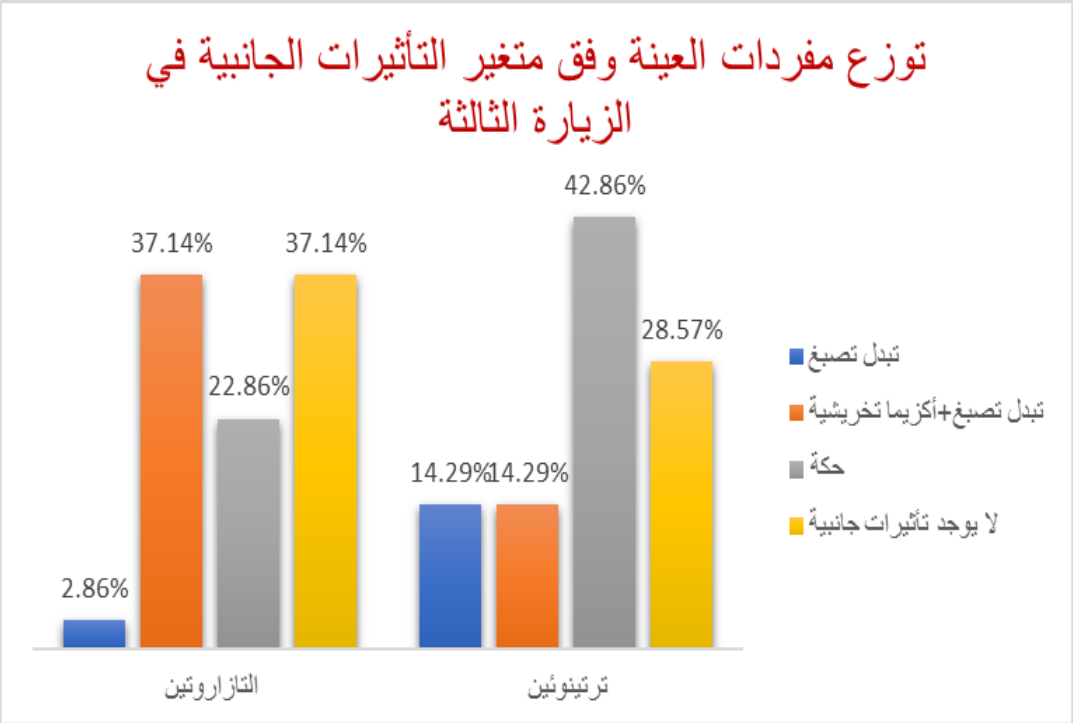
الجدول (8) الإحصاءات الوصفية لمتغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثالثة وفق العلاج المستخدم

الدواء	التأثيرات الجانبية في الزيارة الثالثة	Frequency	Percent
التازاروتين	تبدل تصبغ + أكزيما تخريشية	13	%37.14
	حكة	8	%22.86
	تبدل تصبغ	1	%2.86
	لا يوجد تأثيرات جانبية	13	%37.14
	Total	35	%100
ترتينوئين	تبدل تصبغ + أكزيما تخريشية	5	%14.29
	حكة	15	%42.86
	تبدل تصبغ	5	%14.29
	لا يوجد تأثيرات جانبية	10	%28.57
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

تساوت نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تبدل تصبغ وأكزيما تخريشية مع نسبة الأفراد الذين لم يحدث لديهم أثار جانبية للمرضى المعالجين بالتازاروتين وقد بلغت هذه النسبة 37.14%، يليها في المرتبة الثانية المرضى الذين حصل لديهم حكة ونسبتهم 22.86%، وفي المرتبة الأخيرة الأفراد الذين حصل لديهم تبدل تصبغ ونسبتهم 2.86%.

كانت النتائج في الزيارة الثالثة لنسبة 42.86% من المرضى المعالجين بالترتينوئين تدل على حدوث حكة، يليها في المرتبة الثانية المرضى الذين لم يحصل لديهم آثار جانبية ونسبتهم 28.57%، وفي المرتبة الأخيرة تساوت نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تبدل تصبغ مع نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تبدل تصبغ وأكزيما تخريشية وقد بلغت هذه النسبة 14.29%.



رسم توضيحي 8

الرسم التوضيحي (8) توزع مفردات العينة وفق متغير التأثيرات الجانبية في الزيارة الثالثة

الجدول (9) الإحصاءات الوصفية لمتغير تقييم النكس وفق العلاج المستخدم

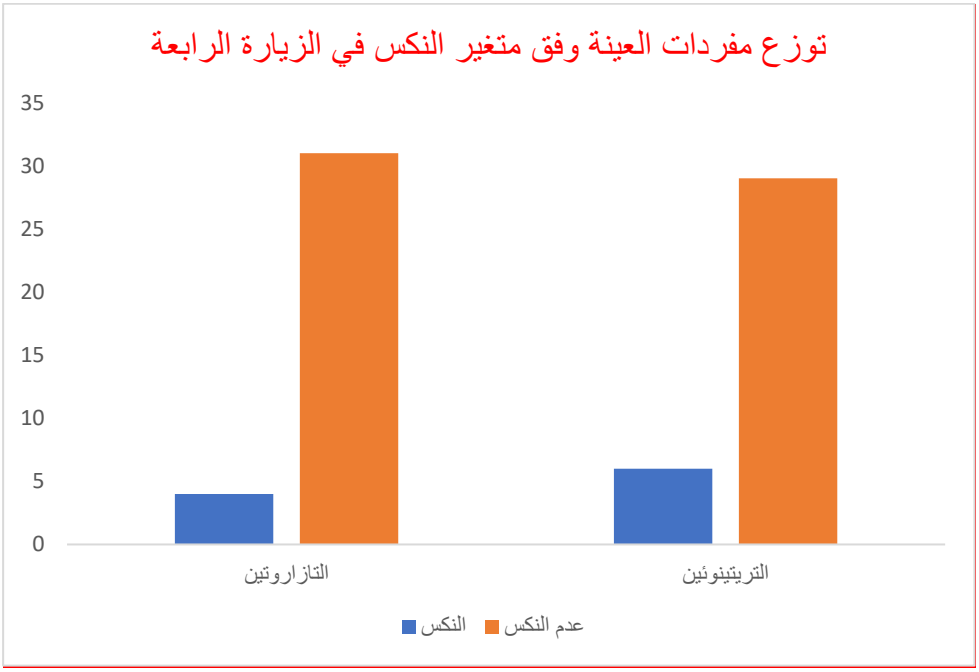
الدواء	تقييم النكس في الزيارة الرابعة	Frequency	Percent
التازاروتين	لا يوجد نكس	31	%88.57
	يوجد نكس	4	%11.43
	Total	35	100%
ترتينوئين	لا يوجد نكس	29	%82.8
	يوجد نكس	6	%17.14
	Total	35	%100

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

88.57% من المرضى المعالجين بالتازاروتين لم يحصل لديهم نكس.

82.8% من المرضى المعالجين بالترتينوئين لم يحصل لديهم نكس.

الرسم التوضيحي (9) توزع مفردات العينة وفق متغير تقييم النكس في الزيارة الرابعة



الاختبارات:

الجدول (10) المقارنة بين متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتازاروتين مع متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتريتنوئين

الدواء	المقارنة بين متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتاروتين مع متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتريتنوئين			CHI-SQUARE P-VALUE
تازاروتين	شفاء	التكرار	15	0.537
		النسبة	%42.9	
	عدم شفاء	التكرار	20	
		النسبة	%57.1	
Total		التكرار	35	
		النسبة	100%	
تريتنوئين	شفاء	التكرار	12	
		النسبة	%34.3	
	عدم شفاء	التكرار	23	
		النسبة	%65.7	
Total		التكرار	35	
		النسبة	100%	

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار كاي تربيع (P-VALUE=0.537) لدراسة العلاقة بين متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتازاروتين مع متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتريتنوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي أنه

ليس هناك فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين الدوائين في تحقيق مستويات الشفاء، حيث أن 42.9% من المرضى المعالجين بالتازاروتين تم شفاؤهم و34.3% من المرضى المعالجين بالتريتنوئين تم شفاؤهم.

الجدول (11) دراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير الإصابة بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة

الدواء	دراسة العلاقة بين الشفاء والإصابة بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة			الأكزيما في الزيارة الثالثة		Total	P-VALUE	
				نعم	لا		Continuity Correction	Pearson Chi-Square
التازاروتين	الشفاء	نعم	التكرار	10	3	13	–	0.002
			النسبة	28.6%	8.6%	37.1%		
		لا	التكرار	5	17	22		
			النسبة	14.3%	48.6%	62.9%		
	Total		التكرار	15	20	35		
			النسبة	42.9%	57.1%	100.0%		
ترتينوئين	الشفاء	نعم	التكرار	2	3	5	1.00	–
			النسبة	5.7%	8.6%	14.3%		
		لا	التكرار	10	20	30		
			النسبة	28.6%	57.1%	85.7%		
	Total		التكرار	12	23	35		
			النسبة	34.3%	65.7%	100.0%		

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية كاي تربيع (P-VALUE=0.002) لدراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير الإصابة بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة للمرضى المعالجين بالتازاروتين أصغر من مستوى الدلالة α=0.05، أي يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 28.6% من إجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والذين تم شفاؤهم أصيبوا بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة، بينما 48.6% من إجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والذين لم يتم شفاؤهم لم يصابوا بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة.

معنوية اختبار التصحيح (P-VALUE=1.00) لدراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير الإصابة بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة للمرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي لا يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 8.6% من اجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين تم شفاؤهم لم يصابوا بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة، بينما 57.1% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين لم يتم شفاؤهم لم يصابوا بالأكزيما التخريشية في الزيارة الثالثة.

الجدول (12) اختبار الاستقلالية بين متغير الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثانية ومتغير النكس في الزيارة الرابعة

الدواء	اختبار الاستقلالية بين متغير الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثانية ومتغير النكس في الزيارة الرابعة		P-VALUE		
		لا يوجد نكس	يوجد نكس	Total	Continuity Correction	Fisher's Exact Test

التازاروتين	الأكزيما في الزيارة الثانية	نعم	التكرار	13	4	17	0.098	–
			النسبة	37.1%	11.4%	48.6%		
		لا	التكرار	18	0	18		
			النسبة	51.4%	0.0%	51.4%		
	Total		التكرار	31	4	35		
			النسبة	88.6%	11.4%	100.0%		
ترتينوئين	الأكزيما في الزيارة الثانية	نعم	التكرار	9	1	10	–	0.525
			النسبة	25.71%	%2.86	%28.57		
		لا	التكرار	20	5	25		
			النسبة	57.14%	14.28%	%71.42		
	Total		التكرار	29	6	35		
			النسبة	82.86%	17.14%	100.0%		

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار فيشر(P–VALUE=0.098) لاختبار الاستقلالية بين متغير الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثانية ومتغير النكس في الزيارة الرابعة لدى المرضى المعالجين بالتازاروتين أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$، أي أنه لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين.

معنوية الاختبار (P-VALUE=0.525) لاختبار الاستقلالية بين متغير الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثانية ومتغير النكس في الزيارة الرابعة لدى المرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$، أي أنه لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين.

الجدول (13) اختبار الاستقلالية بين متغير الأكزيما في الزيارة الثالثة ومتغير النكس في الزيارة الرابعة

الدواء	اختبار الاستقلالية بين متغير الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثالثة ومتغير النكس في الزيارة الرابعة			لا يوجد نكس	يوجد نكس	Total	P-VALUE Continuity Correction	P-VALUE Fisher's Exact Test
التازاروتين	الأكزيما في الزيارة الثالثة	نعم	التكرار	11	2	13	0.987	–
			النسبة	31.4%	5.7%	37.1%		
		لا	التكرار	20	2	22		
			النسبة	57.1%	5.7%	62.9%		
	Total		التكرار	31	4	35		
			النسبة	88.6%	11.4%	100.0%		
ترتينوئين	الأكزيما في الزيارة الثالثة	نعم	التكرار	4	1	5	–	0.607
			النسبة	%11.43	%2.86	%14.29		
		لا	التكرار	25	5	30		
			النسبة	%71.42	%14.28	%85.71		
	Total		التكرار	29	6	35		
			النسبة	%82.86	%17.14	100.0%		

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية الاختبار (P-VALUE=0.987) لاختبار الاستقلالية بين متغير الأكزيما في الزيارة الثالثة ومتغير النكس في الزيارة الرابعة لدى المرضى المعالجين بالتازاروتين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، وبالتالي ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين.

معنوية الاختبار (P-VALUE=0.607) لدراسة الفرق بين متغير الأكزيما في الزيارة الثالثة ومتغير النكس في الزيارة الرابعة لدى المرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، وبالتالي لا يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين الإصابة بالأكزيما في الزيارة الثالثة وتقييم النكس في الزيارة الرابعة. لديهم نكس،.

الجدول (14) اختبار فيشر لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثانية ومتغير عدد الآفات

الدواء	دراسة العلاقة بين الاستجابة في الزيارة الثانية وعدد الثآليل			عدد الآفات			Total	P-VALUE
				أقل من 5 آفات	بين 5 إلى 10 آفات	أكثر من 10 آفات		Fisher's Exact Test
التازاروتين	الاستجابة في الزيارة الثانية	عدم استجابة	التكرار	2	1	12	15	0.020
			النسبة	5.7%	2.9%	34.3%	42.9%	
		زيادة عدد الآفات	التكرار	1	1	0	2	
			النسبة	2.9%	2.9%	0.0%	5.7%	
		تحسن جزئي	التكرار	2	8	8	18	
			النسبة	5.7%	22.9%	22.9%	51.4%	
	Total		التكرار	5	10	20	35	
			النسبة	14.3%	28.6%	57.1%	100.0%	
ترتينوئين	الاستجابة في	عدم استجابة	التكرار	4	16	9	29	0.764
			النسبة	11.1%	44.4%	25.0%	80.6%	

	الزيارة الثانية	زيادة عدد الآفات	التكرار	1	2	1	4
			النسبة	2.8%	5.6%	2.8%	11.1%
		تحسن جزئي	التكرار	0	3	0	3
			النسبة	0.0%	8.3%	0.0%	8.3%
	Total		التكرار	5	21	10	36
			النسبة	13.9%	58.3%	27.8%	100.0%

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.020) لدراسة فيما إذا كان هناك فرق في الاستجابة في الزيارة الثانية وفق عدد الثآليل للمرضى الذين تم علاجهم بالتازاروتين أصغر من مستوى الدلالة α=0.05، أي أنّه يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث 34.29% من المرضى المعالجين بالتازاروتين ولم يحصل لديهم استجابة كان عدد الآفات لديهم أكثر من 10 آفات، بينما تساوت نسبة المرضى الذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكان عدد الآفات لديهم أقل من خمسة مع الذين زاد لديهم عدد الآفات وكان عدد الآفات لديهن بين 5 و10 آفات، وأخيراً تساوت نسب المرضى الذين حصل لديهم تحسن جزئي وكان عدد الآفات لديهم بين 5 و10 آفات مع الذين حصل لديهم تحسن جزئي وكان عدد الآفات لديهم أكبر من 10.

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.764) لدراسة فيما إذا كان هناك فرق في الاستجابة في الزيارة الثانية وفق عدد الثآليل للمرضى الذين تم علاجهم بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 44.4% من المرضى الذين لم يحصل لديهم استجابة كان عدد الآفات لديهم بين 5 و10 آفات، بينم5.6% من المرضى الذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات كان عدد الآفات لديهم بين 5 و10 آفات، وأخيراً كان عدد الآفات للمرضى الذين حصل لديهم تحسن جزئي يتروح بين 5 و10 آفات بنسبة 8.3% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين.

الجدول (15) اختبار فيشر لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثالثة ومتغير عدد الآفات

الدواء	هل يوجد فرق في الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق عدد الآفات			عدد الآفات			Total	P-VALUE
				أقل من 5 آفات	بين 5 إلى 10 آفات	أكثر من 10 آفات		Fisher's Exact Test
التازاروتين	الاستجابة في الزيارة الثالثة	عدم استجابة	التكرار	1	1	4	6	0.624
			النسبة	2.9%	2.9%	11.4%	17.1%	
		زيادة عدد الآفات	التكرار	1	1	0	2	
			النسبة	2.9%	2.9%	0.0%	5.7%	
		تحسن جزئي	التكرار	1	4	7	12	
			النسبة	2.9%	11.4%	20.0%	34.3%	
		شفاء	التكرار	2	4	9	15	
			النسبة	5.7%	11.4%	25.7%	42.9%	
	Total		التكرار	5	10	20	35	
			النسبة	14.3%	28.6%	57.1%	100.0%	
ترتينوئين	الاستجابة في الزيارة الثالثة	عدم استجابة	التكرار	1	5	2	8	0.868
			النسبة	2.8%	13.9%	5.6%	22.2%	
		زيادة عدد الآفات	التكرار	0	5	1	6	
			النسبة	0.0%	13.9%	2.8%	16.7%	
		تحسن جزئي	التكرار	2	4	4	10	
			النسبة	5.6%	11.1%	11.1%	27.8%	
		شفاء	التكرار	2	7	3	12	
			النسبة	5.6%	19.4%	8.3%	33.3%	
	Total		التكرار	5	21	10	36	
			النسبة	13.9%	58.3%	27.8%	100.0%	

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.624) لدراسة فيما إذا كان هناك فرق في الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق عدد الآفات عند المرضى المعالجين بالتازاروتين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي أنه لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث11.43% من المرضى الذين لم يحصل لديهم استجابة كان عدد الآفات لديهم أكثر من 10 آفات، بينما تساوت نسبة المرضى حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكان عددهم أقل من 5 مع الذين حضل لديهم زيادة في عدد الآفات وكان عددهم بين 5 و10 آفات وبلغت هذه النسبة 2.86%، يليها نسبة 20% من المرضى حصل لديهم تحسن جزئي وكان عدد الآفات أكثر من 10 آفات، وأخيراً 25.71% من المرضى المعالجين بالتازاروتين تم شفاؤهم وكان عدد الآفات لديهم أكثر من 10 آفات .

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.868) لدراسة فيما إذا كان هناك فرق في الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق متغير عدد الآفات للمرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي أنه لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 13.9% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين لم يكن لديهم استجابة كان عدد الآفات لديهم بين 5 و10 آفات، وكذلك 13.9% من إجمالي هؤلاء المرضى والذين أصبح لديهم زيادة في عدد الآفات كان عدد هذه الآفات لديهم بين 5 و10 آفات، بينما تساوت نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تحسن جزئي وكان عدد الآفات لديهم بين 5 و10 آفات مع نسبة المرضى الذين حصل لديهم تحسن جزئي وكان عدد الآفات لديهم أكثر من 10 وقد بلغت هذه النسبة 11.1%، وأخيراً 19.4% من المرضى الذين تم شفاؤهم كان عدد الآفات لديهم بين 5 و10 آفات.

الجدول (16) دراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثانية مع متغير مدة الشكاية

الدواء	دراسة العلاقة بين الاستجابة في الزيارة الثانية مع مدة الشكاية			مدة الشكاية		Total	P–VALUE
				أقل من سنة	أكثر من سنة		Fisher's Exact Test
التازاروتين	الاستجابة في الزيارة الثانية	عدم استجابة	التكرار	4	11	15	0.722
			النسبة	%11.43	%31.43	%42.86	
		زيادة عدد الآفات	التكرار	1	1	2	
			النسبة	%2.86	%2.86	%5.71	
		تحسن جزئي	التكرار	5	13	18	
			النسبة	%14.29	%37.14	%51.43	
	Total		التكرار	10	25	35	
			النسبة	%28.57	%71.43	%100	
ترتينوئين	الاستجابة في الزيارة الثانية	عدم استجابة	التكرار	9	20	29	0.381
			النسبة	25.0%	55.6%	80.6%	
		زيادة عدد الآفات	التكرار	2	2	4	
			النسبة	5.6%	5.6%	11.1%	
		تحسن جزئي	التكرار	2	1	3	
			النسبة	5.6%	2.8%	8.3%	
	Total		التكرار	13	23	36	
			النسبة	36.1%	63.9%	100.0%	

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.722) لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثانية مع متغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتازاروتين أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ ، أي لا يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 31.43% من إجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والذين لم يستجيبوا للعلاج كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة، بينما تساوت نسبة المرضى من إجمالي المعالجين بالتازاروتين والذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكانت مدة شكايتهم أكثر من سنة مع نسبة المرضى من إجمالي المعالجين بالتازاروتين والذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكانت مدة شكايتهم أكثر من سنة وقد بلغت هذه النسبة 2.86%، بينما 37.14% من إجمالي هؤلاء المرضى والذين حصل لديهم تجسن جزئي كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة.

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.381) لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثانية ومتغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$، أي لا يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 55.6% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين لم يحصل لديهم استجابة كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة، بينما 5.6% من الأفراد الذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكانت مدة شكايتهم أقل من سنة مع نسبة الأفراد الذين كان لديهم زيادة في عدد الآفات ومدة شكايتهم أكثر من سنة وقد بلغت هذه النسبة 5.6% من هؤلاء المرضى والذين حصل لديهم تحسن جزئي كانت مدة شكايتهم أقل من سنة.

الجدول (17) دراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثالثة مع متغير مدة الشكاية

الدواء	دراسة العلاقة بين الاستجابة في الزيارة الثالثة مع مدة الشكاية			مدة الشكاية		Total	P-VALUE
				أقل من سنة	أكثر من سنة		Fisher's Exact Test
التازاروتين	الاستجابة في الزيارة الثالثة	عدم استجابة	التكرار	3	3	6	0.021
			النسبة	8.6%	8.6%	17.1%	

		زيادة عدد الآفات	التكرار	1	1	2	
			النسبة	2.9%	2.9%	5.7%	
		تحسن جزئي	التكرار	0	12	12	
			النسبة	0.0%	34.3%	34.3%	
		شفاء	التكرار	6	9	15	
			النسبة	17.1%	25.7%	42.9%	
	Total		التكرار	10	25	35	
			النسبة	28.6%	71.4%	100.0%	
ترتينوئين	الاستجابة في الزيارة الثالثة	عدم استجابة	التكرار	3	5	8	0.644
			النسبة	8.3%	13.9%	22.2%	
		زيادة عدد الآفات	التكرار	1	5	6	
			النسبة	2.8%	13.9%	16.7%	
		تحسن جزئي	التكرار	5	5	10	
			النسبة	13.9%	13.9%	27.8%	
		شفاء	التكرار	4	8	12	
			النسبة	11.1%	22.2%	33.3%	
	Total		التكرار	13	23	36	
			النسبة	36.1%	63.9%	100.0%	

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.021) لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثالثة مع متغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتازاروتين أصغر من مستوى الدلالة α=0.05 ، أي يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث تساوت نسبة المرضى من إجمالي المعالجين بالتازاروتين والذين لم يحصل لديهم استجابة وكانت مدة شكايتهم أقل من سنة مع نسبة المرضى من إجمالي المعالجين بالتازاروتين والذين لم يحصل لديهم استجابة وكانت مدة شكايتهم أكثر من سنة وقد بلغت هذه النسبة 8.57%، كما تساوت نسبة المرضى من إجمالي المعالجين بالتازاروتين والذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكانت مدة شكايتهم أقل من سنة مع نسبة المرضى من إجمالي المعالجين بالتازاروتين والذين حصل لديهم زيادة في عدد الآفات وكانت مدة شكايتهم أكثر من سنة وقد بلغت هذه النسبة 2.86%، بينما 34.29% من إجمالي هؤلاء المرضى والذين حصل لديهم تحسن جزئي كانت مدة شكايتهم أكر من سنة، وأخيراً 25.71% من إجمالي هؤلاء المرضى والذين تم شفاؤهم كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة.

معنوية اختبار فيشر (P-VALUE=0.644) لدراسة العلاقة بين متغير الاستجابة في الزيارة الثالثة ومتغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي لا يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 13.9% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين لم يحصل لديهم استجابة كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة، وكذلك 13.9% من إجمالي هؤلاء المرضى والذين حصل لديهم زيادة ف يعدد الآفات كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة، كما أنه تساوت نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تحسن جزئي وكانت مدة شكايتهم أقل من سنة مع نسبة الأفراد الذين حصل لديهم تحسن جزئي ومدة شكايته أكثر من سنة وقد بلغت هذه النسبة 13.9% من إجمالي هؤلاء المرضى، وأخيراً 22.2% من إجمالي هؤلاء المرضى والذين تم شفاؤهم كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة.

الجدول (18) دراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير مدة الشكاية

الدواء	دراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير مدة الشكاية			مدة الشكاية		Total	P-VALUE
				أقل من سنة	أكثر من سنة		Continuity Correction
التازاروتين	الشفاء	نعم	التكرار	6	9	15	0.359
			النسبة	%17.14	%25.71	%42.86	
		لا	التكرار	4	16	20	
			النسبة	%11.43	%45.71	%57.14	
	Total		التكرار	10	25	35	
			النسبة	%28.57	%71.43	%100	
ترتينوئين	الشفاء	نعم	التكرار	4	8	12	1.00
			النسبة	11.4%	22.9%	34.3%	
		لا	التكرار	9	14	23	
			النسبة	25.7%	40.0%	65.7%	
	Total		التكرار	13	22	35	
			النسبة	37.1%	62.9%	100.0%	

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

معنوية اختبار التصحيح (P-VALUE=0.359) لدراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتازاروتين أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$، أي لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 25.71% من اجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والذين تم شفاؤهم كانت مدة الشكاية لديهم أكثر من سنة، بينما 45.71% من إجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والذين لم يتم شفاؤهم كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة.

معنوية اختبار التصحيح (P−VALUE=1.00) لدراسة العلاقة بين متغير الشفاء ومتغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالترتينوئين أكبر من مستوى الدلالة α=0.05، أي لا يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المتغيرين، حيث أن 22.9% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين تم شفاؤهم كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة، بينما 40% من إجمالي المرضى المعالجين بالترتينوئين والذين لم يتم شفاؤهم كانت مدة شكايتهم أكثر من سنة.

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

لم يكن هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المرضى المعالجين بالتازاروتين والمرضى المعالجين بالتريتنوئين، من حيث أنّ الأفراد المصابين بالأكزيما في الزيارة الثانية سوف يحصل لديهم نكس أعلى في الزيارة الرابعة، حيث كان 37.1% من المرضى المعالجين بالتازاروتين والمصابين بالأكزيما لم يحصل لديهم نكس و51.4% منهم ولم يصابوا بالأكزيما ولم يحصل لديهم نكس، لكن 17.1% من المرضى

المعالجين بالتريتنوئين والمصابين بالأكزيما لم يحصل لديهم نكس و48.6% منهم لم يصابوا بالأكزيما ولم يحصل لديهم نكس.

لم يكن هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المرضى المعالجين بالتازاروتين والمرضى المعالجين بالتريتنوئين من حيث أنّ الأفراد المصابين بالأكزيما في الزيارة الثالثة سوف يحصل لديهم نكس أعلى في الزيارة الرابعة.

هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المرضى المعالجين بالتازاروتين من حيث أنّ المرضى المصابين بالأكزيما في الزيارة الثالثة لديهم معدلات شفاء أعلى، حيث أنّ 28.6% من إجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والمصابين بالأكزيما التخريشية تم شفاؤهم و8.6% منهم لم يتم شفاؤهم، بينما 48.6% من إجمالي المرضى المعالجين بالتازاروتين والغير مصابين بالأكزيما التخريشية لم يتم شفاؤهم و14.3% منهم تم شفاؤهم، في حين أنه ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين المرضى المعالجين بالتريتنوئين من حيث أن الأفراد المصابين بالأكزيما في الزيارة الثالثة لديهم معدلات شفاء أعلى.

يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية في الاستجابة في الزيارة الثانية وفق عدد الآفات للمرضى المعالجين بالتالزاروتين، ولكن ليس هناك فربق حقيق ذو دلالة إحصائية في الاستجابة في الزيارة الثانية وفق عدد الآفات للمرضى المعالجين بالتريتنوئين.

لم يكن هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية في الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق متغير عدد الآفات بين المرضى المعالجين بالتازاروتين وكذلك الأمر بالنسبة للمرضى المعالجين بالتريتنوئين.

لم يكن هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية في الاستجابة في الزيارة الثانية وفق مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتازاروتين وكذلك الأمر بالنسبة للمرضى المعالجين بالتريتنوئين.

يوجد فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية في الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق متغير مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتازاروتين، ولكن ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية في الاستجابة في الزيارة الثالثة وفق مدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتريتنوئين.

لم يكن هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية من حيث الشفاء ومدة الشكاية للمرضى المعالجين بالتازاروتين أو المرضى المعالجين بالتريتنوئين، حيث لا أنّ مدة الكشاية ليس لها علاقة بمعدلات شفاء أعلى.

ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية بين متغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتازاروتين ومتغير الشفاء للمرضى المعالجين بالتريتنوئين، أي أنّه الدوائين لديهم نفس معدلات الشفاء.

	دراستنا	<Nofal et al>[9]	<Al-Akkam et al>[10]
الزمان	2024	2024	2016
المكان	سوريا	مصر	العراق
هدف الدراسة	مقارنة فعالية هلام التازاروتين 0,1% مع تطبيق رهيّم التريتينوئين 0,05% في علاج الثآليل المُسطحة	مقارنة فعالية التازاروتين مع فعالية الإيميكويميد لعلاج الثآليل	مقارنة فعالية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم مع رهيم التريتينوئين في علاج الثآليل
العينة	70	60	66
نسبة الشفاء	نسبة الشفاء التام في التازاروتين 42.9%، وفي التريتينوئين 34.3%	نسبة الشفاء التام في التازاروتين 40%، ونسبة التحسن الجزئي 40%، ولم نشاهد تحسن عند 20%	نسبة الشفاء التام في التريتينوئين 70%
نسبة النكس	11.43%	-	19%
نتيجة الدراسة	لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث معدل الشفاء، ولم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث معدل النكس، أي أن	كانت فعالية التازاروتين مماثلة لفعالية الإيميكويميد بعلاج الثآليل مع كلفة أقل، ومعدل نكس أقل، وتأثيرات جانبية أقل	كانت فعالية التريتينوئين مماثلة لفعالية هيدروكسيد البوتاسيوم بعلاج الثآليل مع تأثيرات جانبية أقل.

	كلا الدوائين لديهم نفس الفعالية والأمان.		

الجدول (19) المقارنة مع الدراسات العالمية

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Nofal et al>**[9] عام 2024 في مصر لمقارنة فعالية التازاروتين مع فعالية الإيميكويميد لعلاج الثآليل، وشملت 60 مريضاً. كانت نسبة الشفاء التام في التازاروتين 40% من العينة، ونسبة التحسن الجزئي 40% من العينة، ولم نشاهد تحسن عند 20% من العينة. كانت فعالية التازاروتين مماثلة لفعالية الإيميكويميد بعلاج الثآليل مع كلفة أقل، ومعدل نكس أقل، وتأثيرات جانبية أقل.

كما يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Al-Akkam et al>**[10] عام 2016 في العراق لمقارنة فعالية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم مع رهيم التريتينوئين في علاج الثآليل، وشملت العينة 66 مريضاً. كانت نسبة الشفاء التام في التريتينوئين 70% من العينة، وكان معدل النكس 19%. كانت فعالية التريتينوئين مماثلة لفعالية هيدروكسيد البوتاسيوم بعلاج الثآليل مع تأثيرات جانبية أقل.

كانت نسبة الشفاء التام في التازاروتين 42.9%، وفي التريتنوئين 34.3% ، بينما في دراسة **<Nofal et al>**[9] كانت نسبة الشفاء التام في التازاروتين 40%، وفي دراسة **<Al-Akkam et al>**[10] كانت نسبة الشفاء التام في التريتينوئين 70%. قد يكون سبب الاختلاف بين الدراسات هو اختلاف صفات الثآليل ومكانها، واختلاف الفئات العمرية.

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

لم نجد فرقاً هاماً إحصـائياً بين المجموعتين من حيث معدل الشـفاء، ولم نجد فرقاً هاماً إحصـائياً بين المجموعتين من حيث معدل النكس، أي أن كلا الدوائين لديهم نفس الفعالية والأمان.

التوصيات:

إن هذه الدراسـة تُعدّ دراسـة مركز وحيد، وهي من المرضـى المراجعين لمشـفى الأمراض الجلدية والزهرية خلال هذه المدة الزمنية، حيث لا بد من مقارنة الدواءين بشكل دراسة متعددة المراكز لتقييم الفرق في الفعالية والأمان، كما لم نقم بدراسـة المرضـى الذين يعانون من حمّى وعلامات التهاب موضـعيّةٍ أو عامّةٍ، أو المرضى الذين يعانون من مرض جلديّ فعّال.

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز.
- إجراء الدراسة على فئات عمرية أوسع من المرضى.
- إجراء الدراسة على المرضى الذين يعانون من حمّى وعلامات التهاب موضعيّةٍ أو عامّةٍ
- إجراء الدراسة على المرضى الذين يعانون من مرض جلديّ فعّال

المراجع

1. Wan Ahmad Kammal WSL, Jamil A, Md Nor N. Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus cryotherapy in the treatment of warts: An assessor-blinded, randomized controlled trial. Dermatologic Therapy. 2021;e15080.

2. Essa, N., Saleh, M.A., Mostafa, R.M. et al. Prevalence and factors associated with warts in primary school children in Tema District, Sohag Governorate, Egypt. J. Egypt. Public. Health. Assoc. 94, 6 (2019).

3. Ibrahim H, El Taieb M, Nada E, Kamal E, Hegazy E. Combined intralesional injection of tuberculin purified protein derivative plus cryotherapy versus each alone in the treatment of multiple common warts. Dermatologic Therapy. 2022;35(4):e15350.

4. Firouzabadi L, Khamesipour A, Ghandi N, Hosseini H, Teymourpour A, Firooz A. Comparison of clinical efficacy and safety of thermotherapy versus cryotherapy in treatment of skin warts: a randomized controlled trial. Dermatol Ther. 2018;31:1-6.

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

6. Khozeimeh F, Azad F, Oskouei Y, et al. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. Int J Dermatol. 2017;56:474-478.

7. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res. 2006;4(4):273-293.

8. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. Am Fam Physician. 2005;72(4):647-652.

9. Nofal, H., Omran, F., ElKholy, B., Nofal, S., & Nofal, A. (2024). Tazarotene is as effective and tolerable as imiquimod in the treatment of verruca plana, a comparative randomized clinical trial. Clinical and experimental dermatology, llae133. Advance online publication.

10. Al-Akkam E., Salman M. J., , Ali H. (2018). Treatment of Facial Plane Warts, a Comparative Study of Topical 5% KOH Solution with Topical 0.05% Tretinoin Cream. Iraqi Journal of Community Medicine. 2018; 31(3):122

11. Skubic, L., Breznik, V., & Poljak, M. (2023). Different skin wart types, different human papillomavirus types? A narrative review. Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica, 32(4), 165–171.

12. Bruggink, S. C., de Koning, M. N., Gussekloo, J., Egberts, P. F., Ter Schegget, J., Feltkamp, M. C., Bavinck, J. N., Quint, W. G., Assendelft, W. J., & Eekhof, J. A. (2012). Cutaneous wart-associated HPV types: prevalence and relation with patient characteristics. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology, 55(3), 250–255.

13. Ghorzang, E., de Koning, M. N. C., Bouwes Bavinck, J. N., Gussekloo, J., Quint, K. D., Goeman, J. J., Feltkamp, M. C. W., Bruggink, S. C., & Eekhof, J. A. H. (2022). HPV type-specific distribution among family members and linen in households of cutaneous wart patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 36(1), 119–125.

14. Malentacchi, F., Bussani, C., Pavone, D., Anderson, K. L., Fambrini, M., Cocco, C., Fantappiè, G., Pieralli, A., Dubini, V., Petraglia, F., & Sorbi, F. (2020). HPV genotype distribution and age correlation in a selected Italian population undergoing conization. Minerva ginecologica, 72(1), 1–11.

15. Gewirtzman, A., Bartlett, B., & Tyring, S. (2008). Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus. Current opinion in infectious diseases, 21(2), 141–146.

16. Burger, B., & Itin, P. H. (2014). Epidermodysplasia verruciformis. Current problems in dermatology, 45, 123–131.

17. Bifulco M. (2023). Nobel laureate Harald zur Hausen passed. He was the first to discover the HPV-cervical cancer link. Journal of medical virology, 95(8), e28982.

18. zur Hausen H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nature reviews. Cancer, 2(5), 342–350.

19. Vashisht, S., Mishra, H., Mishra, P. K., Ekielski, A., & Talegaonkar, S. (2019). Structure, Genome, Infection Cycle and Clinical Manifestations Associated with

Human Papillomavirus. Current pharmaceutical biotechnology, 20(15), 1260–1280.

20. Yu, L., Majerciak, V., & Zheng, Z. M. (2022). HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. International journal of molecular sciences, 23(9), 4943.

21. Varsani, A., Williamson, A. L., de Villiers, D., Becker, I., Christensen, N. D., & Rybicki, E. P. (2003). Chimeric human papillomavirus type 16 (HPV-16) L1 particles presenting the common neutralizing epitope for the L2 minor capsid protein of HPV-6 and HPV-16. Journal of virology, 77(15), 8386–8393.

22. Franzen, A., Vogt, T. J., Müller, T., Dietrich, J., Schröck, A., Golletz, C., Brossart, P., Bootz, F., Landsberg, J., Kristiansen, G., & Dietrich, D. (2017). PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. Oncotarget, 9(1), 641–650.

23. Lace, M. J., Isacson, C., Anson, J. R., Lörincz, A. T., Wilczynski, S. P., Haugen, T. H., & Turek, L. P. (2009). Upstream regulatory region alterations found in human papillomavirus type 16 (HPV-16) isolates from cervical carcinomas increase transcription, ori function, and HPV immortalization capacity in culture. Journal of virology, 83(15), 7457–7466.

24. Graham S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clinical science (London, England : 1979), 131(17), 2201–2221.

25. Doorbar, J., Quint, W., Banks, L., Bravo, I. G., Stoler, M., Broker, T. R., & Stanley, M. A. (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine, 30 Suppl 5, F55–F70.

26. Chow L. T. (2015). Model systems to study the life cycle of human papillomaviruses and HPV-associated cancers. Virologica Sinica, 30(2), 92–100.

27. Dogan, S., Terzioglu, E., & Ucar, S. (2021). Innate immune response against HPV: Possible crosstalking with endocervical γδ T cells. Journal of reproductive immunology, 148, 103435.

28. Yang, A., Farmer, E., Wu, T. C., & Hung, C. F. (2016). Perspectives for therapeutic HPV vaccine development. Journal of biomedical science, 23(1), 75.

29. Licciardi, P. V., Frazer, I. H., Garland, S. M., & Mulholland, K. (2021). Editorial: Immunology of HPV Infection and Vaccination: Progress and Challenges. Frontiers in immunology, 12, 665463.

30. Pasmans, H., Berkowska, M. A., Diks, A. M., de Mooij, B., Groenland, R. J., de Rond, L., Nicolaie, M. A., van der Burg, S. H., van Dongen, J. J. M., van der Klis, F. R. M., & Buisman, A. M. (2022). Characterization of the early cellular immune response induced by HPV vaccines. Frontiers in immunology, 13, 863164.

31. Witchey, D. J., Witchey, N. B., Roth-Kauffman, M. M., & Kauffman, M. K. (2018). Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. The Journal of the American Osteopathic Association, 118(2), 92–105.

32. Bristow I. (2022). Paediatric Cutaneous Warts and Verrucae: An Update. International journal of environmental research and public health, 19(24), 16400.

33. Gravitt, P. E., & Winer, R. L. (2017). Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. Viruses, 9(10), 267.

34. Hornor G. (2004). Ano-genital warts in children: Sexual abuse or not?. Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners, 18(4), 165–170.

35. Costa-Silva, M., Fernandes, I., Rodrigues, A. G., & Lisboa, C. (2017). Anogenital warts in pediatric population. Anais brasileiros de dermatologia, 92(5), 675–681.

36. Stanley M. (2014). HPV vaccination in boys and men. Human vaccines & immunotherapeutics, 10(7), 2109–2111.

37. Ellingson, M. K., Sheikha, H., Nyhan, K., Oliveira, C. R., & Niccolai, L. M. (2023). Human papillomavirus vaccine effectiveness by age at vaccination: A systematic review. Human vaccines & immunotherapeutics, 19(2), 2239085.

38. Patel, C., Brotherton, J. M., Pillsbury, A., Jayasinghe, S., Donovan, B., Macartney, K., & Marshall, H. (2018). The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden

will a nonavalent vaccine prevent?. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 23(41), 1700737.

39. Werner, R. N., Westfechtel, L., Dressler, C., & Nast, A. (2017). Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sexually transmitted infections, 93(8), 543–550.

40. Antonsson, A., Karanfilovska, S., Lindqvist, P. G., & Hansson, B. G. (2003). General acquisition of human papillomavirus infections of skin occurs in early infancy. Journal of clinical microbiology, 41(6), 2509–2514.

41. Favre, M., Orth, G., Majewski, S., Baloul, S., Pura, A., & Jablonska, S. (1998). Psoriasis: A possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. The Journal of investigative dermatology, 110(4), 311–317.

42. Benedict, J. J., & Derkay, C. S. (2021). Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. Laryngoscope investigative otolaryngology, 6(2), 340–345.

43. Fortes, H. R., von Ranke, F. M., Escuissato, D. L., Araujo Neto, C. A., Zanetti, G., Hochhegger, B., Souza, C. A., & Marchiori, E. (2017). Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. Respiratory medicine, 126, 116–121.

44. Pacheco-Domínguez, R. L., Durazo-Arvizu, R. A., López-Hernández, A., Figueroa-Padilla, J., Ramírez-González, J. B., & López-Cervantes, M. (2019). Seroprevalence of HPV serotypes 6, 11, 16 and 18 in unvaccinated children from Mexico City. Epidemiology and infection, 147, e257.

45. Zhu, P., Qi, R. Q., Yang, Y., Huo, W., Zhang, Y., He, L., Wang, G., Xu, J., Zhang, F., Yang, R., Tu, P., Ma, L., Liu, Q., Li, Y., Gu, H., Cheng, B., Chen, X., Chen, A., Xiao, S., Jin, H., … Gao, X. H. (2022). Clinical guideline for the diagnosis and treatment of cutaneous warts (2022). Journal of evidence-based medicine, 15(3), 284–301.

46. Viana, G. M., Ithamar, J., Silva, A. R., Nascimento, M.doD., & Azevedo, C. M. (2007). Verruca vulgaris. The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases, 11(3), 385.

47. Ergün, S. S., Su, O., & Büyükbabaný, N. (2004). Giant verruca vulgaris. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 30(3), 459–462.

48. Vlahovic, T. C., & Khan, M. T. (2016). The Human Papillomavirus and Its Role in Plantar Warts: A Comprehensive Review of Diagnosis and Management. Clinics in podiatric medicine and surgery, 33(3), 337–353.

49. Mitsuishi, T., Wakabayashi, T., & Kawana, S. (2009). Topical imiquimod associated to a reduction of heel hyperkeratosis for the treatment of recalcitrant mosaic plantar warts. European journal of dermatology : EJD, 19(3), 268–269.

50. Berumen-Glinz, C., & de la Barreda-Becerril, F. (2022). Treatment of Verruca Plana With Topical Combination of Calcipotriol and Fluorouracil. JAMA dermatology, 158(5), 586–587.

51. Miyata, K., Go, U., & Mitsuishi, T. (2020). So-Called Butcher's Warts Appeared on the Hands of a Meat Handler. Case reports in dermatology, 12(3), 219–224.

52. Liu, W., & Ma, D. L. (2020). Severe Epidermodysplasia Verruciformis. Mayo Clinic proceedings, 95(9), 2035.

53. Mehrotra, P., Tirumalae, R., & Ballal, S. (2023). Epidermodysplasia Verruciformis: A Study of Clinicopathologic Features, Biomarkers, and Associated Malignancies in Indian Patients. The American Journal of dermatopathology, 45(9), 608–612.

54. Betz S. J. (2019). HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. Head and neck pathology, 13(1), 80–90.

55. Purzycka-Bohdan, D., Nowicki, R. J., Herms, F., Casanova, J. L., Fouéré, S., & Béziat, V. (2022). The Pathogenesis of Giant Condyloma Acuminatum (Buschke-Lowenstein Tumor): An Overview. International journal of molecular sciences, 23(9), 4547.

56. Sindhuja, T., Bhari, N., & Gupta, S. (2022). Asian guidelines for condyloma acuminatum. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy, 28(7), 845–852.

57. Chamli, A., & Zaouak, A. (2022). Bowenoid Papulosis. In StatPearls. StatPearls Publishing.

58. Fanning, D. M., & Flood, H. (2012). Erythroplasia of queyrat. Clinics and practice, 2(3), e63.

59. Rodríguez-Gutiérrez, R., Rodarte-Shade, M., González-Saldivar, G., & González-González, J. G. (2015). Buschke-Lowenstein tumor. The American journal of the medical sciences, 349(1), e1.

60. Ruiz-Huertas, P., Borrego-Luque, A., Toledano-Valero, P., Manzotti, C., & Rollón-Mayordomo, Á. (2022). Oral florid papillomatosis: Topical treatment with 5% imiquimod in orabase. Clinical and experimental dental research, 8(4), 858–862.

61. Syrjänen, S., Rautava, J., & Syrjänen, K. (2017). HPV in Head and Neck Cancer-30 Years of History. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer, 206, 3–25.

62. Shepherd, J., & Lynch, W. (1991). Koilocytotic atypia and underlying dysplasia. The Journal of family practice, 33(2), 168–171.

63. Mckee PH, Calonje E, Brenn T, Lazar A. Mckee's Pathology of the Skin. 4th ed. Elsevier 2012.

64. Xu X, Yun Sj, Eriksson L, Chen L. Diseases caused by virus. in: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murfy GF, Rubin Al. editors. Lever's Dermatopathology: Histopathology of the Skin. 11th ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2015. p. 1280-1330.

65. Warden, C. D., Cholli, P., Qin, H., Guo, C., Wang, Y., Kancharla, C., Russell, A. M., Salvatierra, S., Mutsvunguma, L. Z., Higa, K. K., Wu, X., Wilczynski, S., Pillai, R., & Ogembo, J. G. (2022). HPV genotyping by L1 amplicon sequencing of archived invasive cervical cancer samples: a pilot study. Infectious agents and cancer, 17(1), 44.

66. Katanga, J., Kjaer, S. K., Manongi, R., Pembe, A. B., Iftner, T., Waldstrom, M., Mwaiselage, J., & Rasch, V. (2021). Agreement between careHPV and hybrid capture 2 in detecting high-risk HPV in women in Tanzania. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 100(4), 786–793.

67. Golfetto, L., Alves, E. V., Martins, T. R., Sincero, T. C. M., Castro, J. B. S., Dannebrock, C., Oliveira, J. G., Levi, J. E., Onofre, A. S. C., & Bazzo, M. L. (2018). PCR-RFLP assay as an option for primary HPV test. Brazilian journal of

medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas, 51(5), e7098.

68. Zhang, Y., Waterboer, T., Haddad, R. I., Miles, B. A., Wentz, A., Gross, N. D., Fakhry, C., Quon, H., Lorch, J. H., Gourin, C. G., Clayburgh, D., Misiukiewicz, K. J., Richmon, J. D., Andersen, P. E., Posner, M. R., & D'Souza, G. (2017). Human papillomavirus (HPV) 16 antibodies at diagnosis of HPV-related oropharyngeal cancer and antibody trajectories after treatment. Oral oncology, 67, 77–82.

69. Errichetti E. (2023). Acrokeratosis verruciformis of Hopf: Dermoscopic approach in lighter phototypes. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 37(3), e427–e428.

70. Gimeno-Ribes, M. E., & Morgado-Carrasco, D. (2023). Inverse Gottron Papules in Dermatomyositis. Dermatology practical & conceptual, 13(2), e2023126. Advance online publication.

71. Singh, A. K., Khuraijam, S., Devi, G. C., Kansal, N. K., Azad, S., Agrawal, S., & Phulware, R. H. (2022). Porokeratotic Variant of Lichen Planus. Skinmed, 20(5), 377–378.

72. Muršić, I., Včev, A., Kotrulja, L., Kuric, I., Milavić, T., Šustić, N., & Tolušić Levak, M. (2020). TREATMENT OF VERRUCA VULGARIS IN TRADITIONAL MEDICINE. Acta clinica Croatica, 59(4), 745–750.

73. Scheinfeld N. S. (2006). Treatment of verruca vulgaris. Skinmed, 5(1), 37–38.

74. García-Oreja, S., Álvaro-Afonso, F. J., García-Álvarez, Y., García-Morales, E., Sanz-Corbalán, I., & Lázaro Martínez, J. L. (2021). Topical treatment for plantar warts: A systematic review. Dermatologic therapy, 34(1), e14621.

75. Kwok, C. S., Gibbs, S., Bennett, C., Holland, R., & Abbott, R. (2012). Topical treatments for cutaneous warts. The Cochrane database of systematic reviews, 2012(9), CD001781.

76. Salicylic Acid. (2021). In Drugs and Lactation Database (LactMed®). National Institute of Child Health and Human Development.

77. Sethy, M., Srinivas, C. R., Krishna, V., & Chadalavada, P. (2021). Doughnut Wart Following Salicylic Acid Application: A Rare Case Report. Indian dermatology online journal, 12(3), 451–453.

78. Kimball M. W. (2000). Glutaraldehyde-based formulations. Gastrointestinal endoscopy, 51(3), 378–379.

79. Fujisawa, Y., Furuta, J., Kawachi, Y., & Otsuka, F. (2009). Deep plantaris ulceration secondary to the topical treatment of wart with glutaraldehyde. The Journal of dermatology, 36(11), 618–619.

80. Hirose, R., Hori, M., Shukuwa, T., Udono, M., Yamada, M., Koide, T., & Yoshida, H. (1994). Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. The Journal of dermatology, 21(4), 248–253.

81. Andrew Machuk R. W. (2017). Formalin: a Formaldehyde Analogue. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 52(2), 229–230.

82. Jahromi, B. N., Razeghi, M., Dastgheib, L., Fazelzadeh, A., Miri, A., Vakili, S., Foruhari, S., & Sabetian, S. (2022). Formaldehyde 5% in Flexible Collodion Compared to Cryotherapy for Treatment of Female Genital Warts: A Randomized Clinical Trial. Indian journal of dermatology, 67(4), 478.

83. Al-Hamdi, K. I., & Al-Rahmani, M. A. (2012). Evaluation of topical potassium hydroxide solution for treatment of plane warts. Indian journal of dermatology, 57(1), 38–41.

84. Alawady, A. A. A. A., Abdo, H. M., Amer, M. A. E. M., & Abdel-Hameed, A. K. S. (2022). A comparative study of the safety and efficacy of topical potassium hydroxide 30% versus topical trichloroacetic acid 30% in the treatment of pediatric plane warts. Journal of cosmetic dermatology, 21(11), 6523–6525.

85. Singh, A., Choudhary, R., & Ganguly, S. (2022). Podophyllin in Dermatology: Revisiting a Historical Drug. Indian dermatology online journal, 13(1), 167–171.

86. Wang, J., Wang, Q., Chen, P., Li, Q., Li, Z., Xu, M., Zeng, K., & Li, C. (2022). Podophyllotoxin-combined 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy significantly promotes HR-HPV-infected cell death. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine, 38(4), 343–353.

87. Anggraini, I., Hoemardani, A. S., Nilasari, H., & Indriatmi, W. (2020). Randomised controlled trial of 1% and 5% 5-fluorouracil creams compared with 90% trichloroacetic acid solution for anogenital wart treatment. International journal of STD & AIDS, 31(9), 849–858.

88. Ciccarese, G., Parodi, A., & Drago, F. (2022). 5-Fluorouracil 0.5%/salicylic acid 10% solution in the treatment of ano-genital warts. Dermatologic therapy, 35(5), e15370.

89. Ngo, T., Hwang, H., Amin, B., & Cohen, S. R. (2022). Intralesional bleomycin for treatment of a recalcitrant wart in an immunocompromised patient: A safe, effective, and underutilized therapy. Clinical case reports, 10(3), e05613.

90. Lewis, T. G., & Nydorf, E. D. (2006). Intralesional bleomycin for warts: a review. Journal of drugs in dermatology : JDD, 5(6), 499–504.

91. Singal, A., & Grover, C. (2020). Efficacy and Safety of Intralesional Bleomycin in the Management of Ungual Warts. Skin appendage disorders, 6(6), 346–350.

92. Hanna, E., Abadi, R., & Abbas, O. (2016). Imiquimod in dermatology: an overview. International journal of dermatology, 55(8), 831–844.

93. Skinner R. B., Jr (2003). Imiquimod. Dermatologic clinics, 21(2), 291–300.

94. Yuan, J., Ni, G., Wang, T., Mounsey, K., Cavezza, S., Pan, X., & Liu, X. (2018). Genital warts treatment: Beyond imiquimod. Human vaccines & immunotherapeutics, 14(7), 1815–1819.

95. Inaba, H., Suzuki, T., Adachi, A., & Tomita, Y. (2006). Successful treatment of warts with a combination of maxacalcitol ointment and salicylic acid sticking plaster. The Journal of dermatology, 33(5), 383–385.

96. Suh, D. W., Lew, B. L., & Sim, W. Y. (2014). Investigations of the efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of warts. International journal of dermatology, 53(12), e567–e571.

97. Dall'Oglio, F., Luca, M., Barresi, S., & Micali, G. (2017). Treatment of Multiple-Resistant and/or Recurrent Cutaneous Warts With Squaric Acid Dibutylester: A Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled Clinical Trial. Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug, 28(5), 308–312.

98. Horn, T. D., Johnson, S. M., Helm, R. M., & Roberson, P. K. (2005). Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. Archives of dermatology, 141(5), 589–594.

99. Kulthanachairojana, N., Taychakhoonavudh, S., Kulthanan, K., Bunyaratavej, S., Eimpunth, S., Pongkittilar, B., Prasertsook, S., Wongdama, S., & Leeyaphan, C. (2022). Cost-utility study of home-based cryotherapy device for wart treatment: a randomized, controlled, and investigator-blinded trial. The Journal of dermatological treatment, 33(8), 3165–3169

100. García-Oreja, S., Álvaro-Afonso, F. J., Tardáguila-García, A., López-Moral, M., García-Madrid, M., & Lázaro-Martínez, J. L. (2022). Efficacy of cryotherapy for plantar warts: A systematic review and meta-analysis. Dermatologic therapy, 35(6), e15480.

101. Cockayne, S., Hewitt, C., Hicks, K., Jayakody, S., Kang'ombe, A. R., Stamuli, E., Turner, G., Thomas, K., Curran, M., Denby, G., Hashmi, F., McIntosh, C., McLarnon, N., Torgerson, D., Watt, I., & EVerT Team (2011). Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of plantar warts (verrucae): a randomised controlled trial. BMJ (Clinical research ed.), 342, d3271.

102. Veitch, D., Kravvas, G., & Al-Niaimi, F. (2017). Pulsed Dye Laser Therapy in the Treatment of Warts: A Review of the Literature. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 43(4), 485–493.

103. Iranmanesh, B., Khalili, M., Zartab, H., Amiri, R., & Aflatoonian, M. (2021). Laser therapy in cutaneous and genital warts: A review article. Dermatologic therapy, 34(1), e14671.

104. Zorman, A., & Koron, N. (2021). Wart removal without anesthesia using long-pulse 1064-nm Nd:YAG laser. Journal of cosmetic dermatology, 20(2), 506–512.

105. Nguyen, J., Korta, D. Z., Chapman, L. W., & Kelly, K. M. (2016). Laser Treatment of Nongenital Verrucae: A Systematic Review. JAMA dermatology, 152(9), 1025–1034.

106. Läuchli, S., Kempf, W., Dragieva, G., Burg, G., & Hafner, J. (2003). CO2 laser treatment of warts in immunosuppressed patients. Dermatology (Basel, Switzerland), 206(2), 148–152.

107. Sawchuk, W. S., Weber, P. J., Lowy, D. R., & Dzubow, L. M. (1989). Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser

or electrocoagulation: detection and protection. Journal of the American Academy of Dermatology, 21(1), 41–49.

108. Huo, W., Gao, X. H., Sun, X. P., Qi, R. Q., Hong, Y., Mchepange, U. O., Li, X. D., Xiao, B. H., Lin, J. P., Jiang, Y., Zhang, L., Li, Y. H., Xiao, T., Chen, J. Z., & Chen, H. D. (2010). Local hyperthermia at 44 degrees C for the treatment of plantar warts: a randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. The Journal of infectious diseases, 201(8), 1169–1172.

109. Halasz C. L. (1994). Treatment of common warts using the infrared coagulator. The Journal of dermatologic surgery and oncology, 20(4), 252–256.

110. Dvoretzky I. (1996). Hyperthermia therapy for warts utilizing a self-administered exothermic patch. Review of two cases. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 22(12), 1035–1039.

111. Truong, K., Joseph, J., Manago, B., & Wain, T. (2022). Destructive therapies for cutaneous warts: A review of the evidence. Australian journal of general practice, 51(10), 799–803.

112. Mizuki, D., Kaneko, T., & Hanada, K. (2003). Successful treatment of topical photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for plane warts. The British journal of dermatology, 149(5), 1087–1088.

113. Goldman R. D. (2019). Duct tape for warts in children: Should nature take its course?. Canadian family physician Medecin de famille canadien, 65(5), 337–338.

114. Lynch T. J. (2003). Duct tape removes warts. The Journal of family practice, 52(2), 111–112.

115. Yang, J., Pu, Y. G., Zeng, Z. M., Yu, Z. J., Huang, N., & Deng, Q. W. (2009). Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC infectious diseases, 9, 156.

116. Das, B. B., Anton, K., Soares, N., Riojas, S., Mcdermott, J., Knox, L., Daneman, S., & Puente, B. N. (2018). Cimetidine: A Safe Treatment Option for Cutaneous Warts in Pediatric Heart Transplant Recipients. Medical sciences (Basel, Switzerland), 6(2), 30.

117. Pino, M. A., & Azer, S. A. (2023). Cimetidine. In StatPearls. StatPearls Publishing.

118. Karaman, G., Sendur, N., & Sevk, E. (2001). Ranitidine therapy for recalcitrant warts in adults: a preliminary study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 15(5), 495–496.

119. Al-Gurairi, F. T., Al-Waiz, M., & Sharquie, K. E. (2002). Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. The British journal of dermatology, 146(3), 423–431.

120. Mun, J. H., Kim, S. H., Jung, D. S., Ko, H. C., Kim, B. S., Kwon, K. S., & Kim, M. B. (2011). Oral zinc sulfate treatment for viral warts: an open-label study. The Journal of dermatology, 38(6), 541–545.

121. Song, D., Pan, L., Zhang, M., & Wang, S. (2022). Clinical use of zinc in viral warts: a systematic review of the clinical trials. The Journal of dermatological treatment, 33(4), 1878–1887.

122. Khattar, J. A., Musharrafieh, U. M., Tamim, H., & Hamadeh, G. N. (2007). Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts. International journal of dermatology, 46(4), 427–430.

123. Janniger, C. K., & Schwartz, R. A. (2017). Efficacy and tolerability of a new topical nitric-zinc preparation for "difficult-to-treat" warts. Dermatologic therapy, 30(2), 10.1111/dth.12456.

124. García-Oreja, S., Álvaro-Afonso, F. J., García-Madrid, M., López-Moral, M., García-Álvarez, Y., & Lázaro-Martínez, J. L. (2023). Cryotherapy versus topical nitric-zinc complex solution for the treatment of plantar warts: A randomized controlled trial. Journal of medical virology, 95(11), e29212.

125. Cook, M. K., Hagen, E. M., & Feldman, S. R. (2023). Cidofovir in the Management of Non-Genital Warts: A Review. Journal of drugs in dermatology : JDD, 22(10), 1009–1016.

126. Moore, E., & Kovarik, C. (2015). Intralesional cidofovir for the treatment of a plantar wart. Journal of the American Academy of Dermatology, 73(1), e23–e24.

127. Padilla España, L., Del Boz, J., Fernández Morano, T., Arenas Villafranca, J., & de Troya Martín, M. (2014). Topical cidofovir for plantar warts. Dermatologic therapy, 27(2), 89–93.

128. Blaizot, R., Dutkiewicz, A. S., Guillet, S., Pham-Ledard, A., & Beylot-Barry, M. (2017). Intravenous cidofovir for diffuse genital warts in the setting of multifactorial immunosuppression. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 31(3), e162–e163.

129. Cusack, C., Fitzgerald, D., Clayton, T. M., & Irvine, A. D. (2008). Successful treatment of florid cutaneous warts with intravenous cidofovir in an 11-year-old girl. Pediatric dermatology, 25(3), 387–389.

130. Harper JC, Roberts WE, Zeichner J et al. Novel tretinoin 0.05% lotion for the once-daily treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: assessment of safety and tolerability in subgroups. J Dermatolog Treat 2020;31:160–7.

131. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicentre double-blind randomised controlled study. Cutis 1999;63:349–53.

132. Webster GF, Berson D, Stein LF et al. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.0% gel vs once-daily 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomised trial. Cutis 2001;67:17–27.

133. Christophers E, Wolfe HH. Effect of vitamin A acid on skin: in vivo and in vitro studies. Acta Derm Venereol (Stockh) 1975;74:42–53.

134. Lyons RE. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. Int J Dermatol 1978;17:246–51

135. Liu PT, Krutzik SR, Kim J et al. Cutting edge: all-trans retinoic acid down regulates TLR2 expression and function. J Immunol 2005;174:2467–70

136. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C et al. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomised trials. Br J Dermatol 1998;139(Suppl.52):48–56

137. Chu, S., Michelle, L., Ekelem, C., Sung, C. T., Rojek, N., & Mesinkovska, N. A. (2021). Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions. Archives of dermatological research, 313(6), 391–430.

138. Markowitz, L. E., Drolet, M., Lewis, R. M., Lemieux-Mellouki, P., Pérez, N., Jit, M., Brotherton, J. M., Ogilvie, G., Kreimer, A. R., & Brisson, M. (2022).

Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Updated systematic review of data from national immunization programs. Vaccine, 40(37), 5413–5432.

139. Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., Brisson, M., & HPV Vaccination Impact Study Group (2019). Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England), 394(10197), 497–509.

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of
Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة فعاليّة وأمان تطبيق هلام التازاروتين 0,1% بالمقارنة مع تطبيق رهيّم التريتينوئين 0,05%في علاج الثآليل المُسطحة.

أنا الطبيبة صبا علي صالح طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة دراسة فعاليّة وأمان تطبيق هلام التازاروتين **0,1%** بالمقارنة مع تطبيق رهيّم التريتينوئين **0,05%** في علاج الثآليل المُسطحة.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

1- أخذ قصة سريرية.

2- سيتم أخذ صورٍ للآفاتِ قبل بدءِ العلاج, وفي كل الزيارات التالية، وكذلك شهريّاً لمدّة شهرين بعد انتهاء العلاج لتقييم النّكس.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن

المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة فعاليّة وأمان تطبيق هلام التازاروتين **0,1%** بالمقارنة مع تطبيق رهيّم التريتينوئين **0,05%** في علاج الثآليل المُسطحة.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء ودونَ أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / / .

دمشق في / / / .

د. صبا علي صالح 0930128336

البريد الالكتروني Dr.SibaSaleh@gmail.com



صورة لمريض من مجموعة التريتنينوئين قبل العلاج



صورة لمريض من مجموعة التريتنينوئين قبل العلاج



صورة لمريض من مجموعة التازاروتين قبل العلاج



صورة تحسن جزئي لمريض من مجموعة التازاروتين



صورة لمريض من مجموعة التازاروتين قبل العلاج



صورة زيادة عدد الآفات لمريض من مجموعة التازاروتين بعد العلاج



صورة لمريضة من مجموعة التازاروتين قبل العلاج



صورة أكزيما من مجموعة التازاروتين بعد أسبوعين العلاج



صورة لمريضة من مجموعة التازاروتين بعد العلاج

Abstract

Aim: The research aims to study the effectiveness and safety of applying tazarotene gel 0.1% compared to applying tretinoin cream 0.05% in the treatment of verruca plana.

Materials and Methods: A randomized, unblinded, controlled study that included 70 patients attending dermatology clinics at the University Hospital for Dermatology and Venereal Diseases in Damascus in the period from January 2023 to December 2023. The patients were divided into two groups: the tretinoin cream group 0.05%, which included 35 patients. Patients, and the 0.1% tazarotene gel group included 35 patients. The patients were followed up every two weeks until recovery was achieved, then data was collected and statistically analyzed.

Results: The rate of pigmentation change with the presence of irritating eczema in the tazarotene group was 37.14%, and in the tretinoin group was 14.29%, and the rate of itching in the tazarotene group was 22.86%, and in the tretinoin group was 42.86%, and the rate of pigmentation change in the tazarotene group was 2.86%, and in the tretinoin group was 14.29%. The cure rate in the tazarotene group was 42.9%, and in the tretinoin group was 34.3% (P value = 0.537). The recurrence rate in the tazarotene group was 11.43%, and in the tretinoin group was 11.43% (P value = 0.525).

Conclusions: We did not find a statistically significant difference between the two groups in terms of the recovery rate, and we did not find a statistically significant difference between the two groups in terms of the recurrence rate, meaning that both medications have the same effectiveness and safety.

Keywords: Tazarotene Gel 0.1%, Tretinoin Cream 0.05%, Verruca Plana.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Al-Mouasat University Hospital – Department of Dermatology and Venerology

Efficacy and Safety of Using Topical Tazaroten 0.1% Gel versus Topical Retinoin 0.05% cream in Treatment of Verruca Plana.

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

By:

Siba Ali Saleh

Supervised By:

Professor Nidal Hammadi

Academic year:

2024