الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

تقييم فعالية حقن فيتامين D3 بالمقارنة مع الكي بالآزوت السائل في علاج الثآليل المعندة

Evaluating the effectiveness of Intralesional Vitamin D3 Injection compared with Liquid Nitrogen Cryotherapy in the Treatment of Recalcitrant Warts

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب البشري – جامعة دمشق

لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

بإشراف
م.د. سوزان قطيني

برئاسة
أ.م. منال صلاح الدين محمد

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. نسرين حسن غانم

2019-2018

كلمة شكر

كل كلماتي حائرةٌ أمام سنين جميلة قضيتها في حسن ملقاكم، شكراً لكم في أيامٍ طوالٍ عشناها سويةً، في ذكرياتٍ جميلةٍ ليست تفارقني. شكراً لكم كما أنتم، من حلوكم ومركم تعلمت الحياة، تعلمت الهدوء وتعلمت الغضب.

شكراً لكل الأيادي البيضاء في قسم الأمراض الجلدية في كلية الطب البشري بجامعة دمشق، ويبقى الشكر متصلاً مني لكل العاملين في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي.

شكراً لأستاذتي وقدوتي الصالحة **الدكتورة سوزان قطيني** التي تفضلت بالإشراف على مسيرتي الأكاديمية وعملي المتواضع هذا ...

شكراً للدكتورة ... والدكتور ... لنصيع أعمالهم في قسم الأمراض الجلدية وجهودهم المبذولة في تحكيم عملي هذا.

فهرس المحتويات

الفصل الأول: مقدمة نظرية حول الثآليل	4
التعريف	5
الوبائيات ، فترة الحضانة	6
العامل المسبب	7
التظاهرات السريرية	17
تشخيص الثآليل و الاستقصاءات ، سير المرض	25
التشريح المرضي	26
التشخيص التفريقي	28
الإنذار	29
الفصل الثاني: طرق معالجة الثآليل	30
العلاجات الموضعية المخربة	33
العلاج الموضعي السام للخلايا	38
المعالجة القاتلة للفيروس	40
العلاجات المناعية الموضعية والجهازية	41
علاجات أخرى	49
الفصل الثالث: العلاج بالفيتامين D3 و المعالجة القرية	51
العلاج بالفيتامين D3	52
المعالجة القرية	58
الفصل الرابع: الدراسة العملية	60
أهمية البحث ، هدف البحث ، مواد وطرائق الدراسة	61
الموافقة المستنيرة	63
استمارة تقييم مرضى دراسة الثآليل المعندة	68
النتائج	70
الدراسة الوصفية	71
مقارنة نتائج المجموعتين	79
عوامل الخطورة المنبئة بالاستجابة غير الكاملة على العلاج	87

مناقشة النتائج	90
المقارنة مع نتائج دراسات عالمية	91
الخلاصة ، التوصيات	94
ملحق ببعض الصور الفوتوغرافية السريرية	95
المراجع	101

الفصل الأول

مقدمة نظرية حول الثآليل

مقدمة نظرية حول الثآليل

تعتبر الثآليل من أكثر الشكاوى الجلدية انتشاراً في ممارسات الرعاية الأولية، وهي من بين أكثر الآفات شيوعًا التي يعالجها أطباء الجلد [1]. تصيب مختلف الأعمار وكلا الجنسين خاصة أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و 16 سنة، حيث يبلغ عمر الحدوث عند الفتيات 13 سنة وعند الذكور 14.5 سنة [2].

الثآليل هي عبارة عن آفات معدية ذاتية التطعيم [3]، وقد تختفي عفوياً في مدة أقصاها سنتين دون علاج [4]، قد تستمر هذه الثآليل في النمو من حيث الحجم والزيادة في العدد، مما يجعلها مشكلة جمالية للجلد لا سيّما إذا ظهرت في منطقة الوجه [5]، حيث يشكل الاستمرار في نموها مصدراً للقلق عند المرضى بسبب التقييم السلبي للآخرين، وبالتالي تقيّدهم في ممارسة نشاطاتهم اليومية إضافة إلى تعرضهم أحياناً إلى آلام متوسطة إلى شديدة في حال توضعت في مناطق ضغط . مما يزيد المشكلة سوءاً على الصعيد النفسي والاجتماعي هو أنها أحياناً لا تهدأ مع الوقت و أحيانا كثيرة تصبح أكثر مقاومة على العلاج ، أو قد تنكس

أو تؤدي إلى تندبات تالية للعلاج مما يزيد الوضع سوءاً وخاصةً على الناحية النفسية للمريض [6] . كل هذه الأسباب جعلت من الضروري إيجاد علاج فعال للثآليل المعندة بحيث يكون منخفض التكلفة وملائم وغير مؤلم أو مندب.

توجد إنزيمات استقلاب فيتامين (د) ومستقبلات فيتامين (د) في العديد من أنواع الخلايا بما في ذلك الخلايا المناعية المختلفة مثل الخلايا المقدمة للمستضد والخلايا التائية والخلايا البائية والوحيدات. وتظهر البيانات المختبرية أنه بالإضافة إلى دورها الوسيط في الخلايا المناعية الفطرية، فإن فيتامين (د) يعزز أيضاً الحالة المناعية والقدرة على التحمل، كما أظهرت البيانات المأخوذة من دراسات على الحيوانات ومن دراسات تكميلية أن فيتامين (د) له آثار على الحالة المناعية، ولا سيما في سياق المناعة الذاتية. كما يساهم في تنظيم الاستجابات الالتهابية [7]. تهدف دراستنا إلى إبراز فعالية حقن الفيتامين (د) في علاج الثآليل المعندة بوصفه علاجاً واعداً ومتوفراً مع آثار جانبية قليلة لدى المرضى.

1. التعريف:

الثآليل هي تكاثر أورام سليمة في الجلد والمخاطية [8]، تنمو هذه الأورام على حساب خمج يصيب الخلايا الكيراتينية بفيروس الورم الحليمي البشري [4]، يحدث الخمج عبر عيوب صغيرة في الجلد كافية للسماح للفيروس لإصابة الطبقة القاعدية من الجلد [9]، يتظاهر هذا الخمج على شكل فرط تقرن أو على شكل أورام حليمومية مفرطة التقرن حميدة [4]، لا تسبب هذه الثآليل في معظم الحالات أي أعراض مزعجة، ولكن قد

يسبب بعضها الحكة أو الضيق أو الشعور بالضغط [10]. قد تكون الثآليل مؤلمة أيضاً، خصوصاً عند توضعها في أخمص القدم بسبب الضغط والاحتكاك الواسع الذي يمكن أن يؤدي إلى نزوف نقطية ، تتظاهر على شكل نقاط سوداء صغيرة في بعض الثآليل بسبب الدم المتخثر الذي تسرب من الشعيرات الدموية [10]. ، وبحال كان الثؤلول الأخمصي كبيراً، فيمكنه أن يعيق قدرة المريض على ارتداء الأحذية [11].

2. الوبائيات:

الثآليل مشكلة طبية شائعة، خاصة عند البيض [12]، وندرس فيما يلي بعض خصائصها الوبائية:

1.2الحدوث:

الثآليل شائعة في جميع أنحاء العالم وتؤثر على ما يقرب من 10٪ من السكان. تحدث عند الأطفال في سن المدرسة، حيث تعتبر الثآليل هي إحدى الجلادات الثلاثة الأكثر شيوعاً عند الأطفال، ومعدل انتشارها من 10% إلى 20% [13]، ويتناقص مع زيادة العمر. هذه الآفات أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يعانون من كبت مناعي ، وعند اللحامين [14].

2.2العمر:

يمكن أن تحدث الثآليل في أي عمر. على الرغم من ندرتها في مرحلة الطفولة المبكرة، إلا أن ذروة انتشار المرضى بين أطفال المدارس هي بعمر الـ 12 إلى 16 سنة [13].

3.2الجنس:

نسبة الذكور إلى الإناث متساوية تقريباً [15].

3. فترة الحضانة:

تبلغ فترة الحضانة عدة أسابيع لأكثر من سنة، وتتراجع غالبية الثآليل عفوياً خلال 1–2 سنة، وبعد حدوث الشفاء فإنه من غير الشائع الإصابة مرة أخرى بنفس النمط من الفيروس مما يقترح تطور مناعة جزئية تجاه نمط معين [16].

4. العامل المسبب:

1.4. الفيروس الحليمي البشري Human Papillomavirus (HPV) :

تم تحديد أكثر من 200 نوع مختلف حتى الآن، وهو يتسبب بمرض معدٍ ويؤثر على الجلد والأغشية المخاطية. يصنف إلى خمسة أجناس: α، β، γ، μ، ν [17,18]. التصنيفان الرئيسيان لهذا الفيروس هما ألفا وبيتا:

- ألفا: هي الأنماط الجلدية والمخاطية.
- بيتا: هي الأنماط المترافقة مع حثل البشرة ثؤلولي الشكل Epidermodysplasia verruciformis (EV) [18].
- الأنماط γ،μ،ν : تضم أنماطاً جلدية إضافية.

يعتبر الفيروس ذو الجنس ألفا هو الأكثر أهمية بالممارسة الطبية. وتعرف هذه أيضًا باسم الأنواع التناسلية أو المخاطية التي تنقسم إلى أنواع عالية ومنخفضة الخطورة. ترتبط الأنواع عالية الخطورة بالالتهابات المستمرة بالمخاطية، وبالتالي ترتبط بتكوين الورم، خاصة فيروس الورم الحليمي البشري (النمط 16 و 18) مع الأورام التناسلية العنقية (بشكل أساسي HPV 16)، أما الأنواع التي تعتبر منخفضة الخطورة فهي مسؤولة عن داء اللقمومات المؤنفة (HPV 6 و HPV11) [19].

جدول رقم 1 :أنماط فيروسات الورم الحليمي البشري المكتشفة حتى الآن ، والآفات السريرية المرافقة : [34]

نمط HPV	الجنس	الحالات السريرية المرافقة / حيثما اكتشف الفيروس
1	μ	الثآليل الراحية و الأخمصية العميقة
2	α	الثآليل الشائعة , الثاليل الخيطية , الثآليل الأخمصية , الثآليل الأخمصية الموازييكية
3	α	الثآلبل المسطحة
4	γ	الثآليل الشائعة ، الثآليل الأخمصية
5	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
6	α	الثآليل الشرجية التناسلية , الأورام الحليمية الحنجرية
7	A	ثآليل اللحامين
8	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
9	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , نادرا السرطانة

		حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
10	α	الثآليل المسطحة
11	α	الثآليل الشرجية التناسلية، الأورام الحليمية الحنجرية، سرطانة ثؤلوية
12	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
13	α	فرط تنسج ظهاري بؤري (داء Heck)
14	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
15	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا ,نادرا السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
16	α	
17	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا ,نادرا السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
18	α	
19	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
20	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
21	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
22 23	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا ,نادرا السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
24	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
25	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
26	α	آفات جلدية عند المثبطين مناعيا، أفات تناسلية تتضمن السرطانات

27	α	ثآليل شائعة، ثآليل شرجية تناسلية عند الأطفال
28	α	ثآليل مسطحة وشائعة عند الطبيعيين والمثبطين مناعيا
29	α	ثآليل جلدية (نادرا)
30	α	آفات جلدية تناسلية، سرطانة حنجرية
31	α	ثآليل شرجية تناسلية، تنشؤ داخل بشروي في عنق الرحم CIN ، سرطان عنق الرحم
32	α	فرط تنسج ظهاري بؤري (داء Heck)، أورام حليمية فموية
33	α	CIN ، VIN سرطان عنق الرحم
34	α	ثآليل فموية تناسلية، AGIN
35	α	ثآليل شرجية تناسلية , CIN , سرطان عنق الرحم
36	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
37 38	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا ,نادراُ السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
39	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
40	α	ثآليل شرجية تناسلية، آفات جلدية ومخاطية عند المثبطين مناعيا، AGINآ
41	γ	ثآليل مسطحة، سرطانة حرشفية الخلايا SCC على الجلد
42 , 43	α	ثآليل شرجية تناسلية
44	α	ثآليل فموية تناسلية
45	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
46		إعادة تصنيف كـ b20 HPV
47	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
48	γ	ثآليل جلدية (نادرا)
49	β	ثآليل جلدية، ثآليل عند مرضى خلل البشرة الثؤلوي
50	γ	ثآليل جلدية، ثآليل عند مرضى خلل البشرة الثؤلوي
51	α	ثآليل شرجية تناسلية، تنشؤ داخل ظهاري شرجي تناسلي
52	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
53	α	ثآليل شرجية تناسلية , CIN , سرطان عنق الرحم
54	α	ثآليل شرجية تناسلية، ورم بوشكة- لوفنشتاين (نادرا)
55		إعادة تصنيف كتحت نمط لـ HPV44
56	α	ثآليل شرجية تناسلية , CIN , سرطان عنق الرحم
57	α	ثآليل شائعة، ثآليل شرجية تناسلية عند الأطفال، آفات جلدية عند

		المثبطين مناعيا، كيسات بشروية للأخمص
58	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
59	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
60	γ	كيسات بشروية أخمصية، ثآليل أخمصية مصطبغة
61 62	α	آفات شرجية تناسلية منخفضة الخطورة
63	μ	ثآليل جلدية (نادرا) ، تقرانات نقطية متعددة في القدم
64		إعادة تصنيف
65	γ	ثآليل شائعة، ثآليل أخمصية ، ثآليل أخمصية مصطبغة
66	α	ثآليل شرجية تناسلية , CIN , سرطان عنق الرحم
67	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
68	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان عنق الرحم
69	α	CIN
70	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان تناسلي شرجي
71	α	ثآليل جلدية تناسلية
72	α	ثآليل جلدية تناسلية، آفات في عنق الرحم
73	α	ثآليل شرجية تناسلية , AGIN , سرطان تناسلي شرجي
74	α	ثآليل جلدية تناسلية
77-75	β	ثآليل جلدية، ثآليل عند مرضى خلل تنسخ البشرة التؤلوي
78	α	ثآليل جلدية
79		إعادة تصنيف
80	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , نادراً السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
81	α	آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة
82	α	CIN
83 84	α	آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة
85 مرشح	α	AGIN , سرطان تناسلي شرجي
86 87	α	آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة
88	γ	ثآليل جلدية
89	α	آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة
90 مرشح	α	ثآليل جلدية تناسلية
91	α	ثآليل جلدية ، ثآليل جلدية تناسلية

مرشح		
92 مرشح	β	حؤول جلدي و سرطانة حرشقية الخلايا SCC
93	β	الثآليل في خلل التنسج الثؤلولي وعند المثبطين مناعيا , السرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى حلل التنسج البشرة الثؤلولي والمثبطين مناعيا
94	α	
95	γ	
96 مرشح	β	حؤول جلدي و سرطانة حرشقية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي
97	α	ثآليل جلدية
98	β	الجلد , HNSCC
99	β	الجلد, HNSCC
100	β	الجلد
101	γ	عنق الرحم , الأعضاء التناسلية الذكرية
102	α	جلد ومخاطية المنطقة التناسلية
103	γ	عنق الرحم , الأعضاء التناسلية الذكرية
104	β	الجلد، HNSCC
105	β	الجلد
106	α	جلد ومخاطية المنطقة التناسلية
107	β	تقران سعفي
108	γ	CIN منخفضة الدرجة
109	γ	الجلد والمخاطية
110	β	تقران سفعي
111	β	تقران سفعي
112	γ	ثآليل تناسلية
113	β	الجلد، HNSCC
114	α	الجلد والمخاطية
115	β	الجلد والمخاطية
116	γ	مسحة شرجية
117	α	ثآليل جلدية
118	β	
119	γ	أعضاء تناسلية، الجلد، شوكوم قرني، الفم
120	β	الفم، الجلد، المنطقة التناسلية
121	γ	الفم، الأعضاء التناسلية الذكرية
122	β	
123	γ	

124	β	
125	β	ثآليل جلدية
126	γ	ثآليل جلدية
127	γ	الجلد
128	γ	ثآليل جلدية
129	γ	ثآليل جلدية
130	γ	ثآليل جلدية , تقران سفعي , أعضاء تناسلية , الأنف
131	γ	ثآليل جلدية
132	γ	ثآليل جلدية , الجلد
133	γ	ثآليل جلدية , الجلد , الأعضاء التناسلية
134	γ	ثآليل جلدية
135	γ	الجلد , الفم , الجوف الأنفي و الأعضاء التناسلية
136	γ	الفم , الجلد
137	γ	الفم
138	γ	الفم
139	غير مصنف	الفم
140	γ	الفم
141	γ	الفم
142	γ	الفم , الجوف الأنفي , الجلد
143	غير مصنف	الفم
144	γ	الفم , الأعضاء التناسلية
145	غير مصنف	الفم
146	غير مصنف	الفم
147	γ	الفم, الأنف
148	γ	ثآليل جلدية
149	γ	ثآليل جلدية
150	β	الجلد
151	β	الجلد
152	β	
153	γ	ثآليل تناسلية
154	γ	ثآليل جلدية , الجلد
155	γ	تقرانات سفعية
156	γ	الجلد

158	β	مسحة شرجية
159	β	
161	γ	الجلد
162	γ	الجلد
163	γ	الجلد
164	γ	الجلد
165	γ	الجلد
166	γ	الجلد
167	γ	الجلد
168	γ	الجلد
169	γ	الجلد
170	γ	الجلد
171	γ	الفم
172	γ	الفم
173	γ	الفم
174	غير مصنف	السرطانة حرشقية الخلايا SCC
175	γ	ثآليل تناسلية
178	γ	الجلد
179	غير مصنف	ثآليل جلدية
180	γ	ثآليل تناسلية

(AGIN) ano-genital intraepithelial neoplasia: تنشؤ داخل ظهاري شرجي تناسلي تتضمن ظهارة الشرج ، أو المهبل ،أو الفرج ، أو عن الرحم ، أو القضيب.

(CIN) cervical intraepithelial neoplasia: تنشؤ داخل ظهاري في عنق الرحم .

(HNSCC) head and neck squamous cell carcinoma : سرطانة حرشفية الخلايا في الرأس والعنق .**(SCC) squamous cell carcinoma** :سرطانة حرشقية الخلايا .

(VIN) vulval intraepithelial neoplasia : تنشؤ داخل ظهارة الفرج **.**

2.4. الخواص الفيروسية:

هو فيروس ذو حمض نووي منزوع الأوكسجين DNA ثنائي الطاق غير مغلف، قطره 55–60 نانومتر [20]، ينتمي إلى الفيروسات البابوفية، التي تتميز بأنها تنمو بشكل بطيء وتتكاثر ضمن خلايا الثوي بسبب

غياب المحفظة الفيروسية. هذا الفيروس مقاوم للحرارة والتجفاف، والتجميد، والمذيبات، ويستطيع البقاء خارج الجسم لفترة طويلة [21].

تخمج هذه الفيروسات الخلايا الشائكة وتصيب الجلد والمخاطيات بما في ذلك الفم والمنطقة التناسلية والحنجرة [22]، ولهذه الفيروسات معطف كروي يحيط بالـ DNA ويحميه من التنكس ويساعد الفيروس على الارتباط بالخلايا الهدف ويتألف من نوعين من البروتينات المرمزة الفيروسية:

- البروتين الهيكلي الكبير L1 والذي يشكل 95% من بروتين الفيروس [23].
- البروتين L2 وهو بروتين هيكلي صغير.

يتكون جينوم ال HPV من 8000 أساس، ويتألف من 3 نطاقات [24]:

- المنطقة المنظمة العليا: وهي مكونة من 1000 أساس وتحوي منطقة بدء التنسخ والعديد من عناصر التحكم بالنسخ والانقسام.
- المنطقة الباكرة E: تتألف من 4000 أساس تحوي مورثات البروتينات الباكرة.
- المنطقة المتأخرة L: تتألف من 3000 أساس وهي ترمز بروتينات المعطف.

3.4. دورة حياة الفيروس:

إنَّ الفيروس نوعي جداً لنوع الكائنات التي يصيبها ولا تحدث الإصابة خارج النسيج الطبيعي للمضيف. تكتمل دورة حياة الفيروس فقط في الظهارة الحرشفية squamous المتمايزة في الأنسجة أحادية الطبقة، حيث لا يحدث التعبير الجيني المتأخر وإنتاج الفيروس، كما يوجد اختلافات بين دورة حياة الأنماط الجلدية والمخاطية.

يحدث الخمج الفعال و فرط التكاثر عندما يدخل الفيروس إلى خلية قاعدية متكاثرة ، ويتطلب هذا تسحج أو رض على الظهارة لكشف الطبقة القاعدية.

إن المعلومات حول المراحل الباكرة للخمج كدخول الفيروس وإزالة الغلاف مازالت محدودة حتى الآن، كما أن المعلومات حول المستقبلات التي تتواسط ارتباط الفيروس بالخلايا الظهارية لم تحدد بعد. يعتمد التصاق الفيروس على البروتين المعطفي الكبير L1 بالإضافة إلى سلفات الهيباران من سطح الخلية و/أو الغشاء القاعدي.

يتم بعد ذلك شطر النهاية الأمينية للبروتين المحفظي الصغير L2 بواسطة الفورين furin (أنزيم محول للبروبروتين) يوفر موقع ارتباط على L1 مما يسهل دخول الفيروس بواسطة مستقبل ثانوي كاذب على الخلايا المتقرنة [25].

يعمل DNA الفيروس بعد الخمج كأساس للنسخ في نوى الخلايا القاعدية، ومع انقسام الخلايا القاعدية المخموجة يصبح لدينا مخزن طويل الأمد لـ DNA الفيروس.

إن التعبير المورثي للفيروس يرتبط بشكل وثيق بدرجة تمايز الخلايا المخموجة، حيث يتم نسخ المورثات E بالطبقات العميقة كطبقة الخلايا القاعدية والطبقة الشائكة.

- **E1 – E2:** هما المورثتان الأبكر اللتان يتم نسخهما حتى يتم تنظيم نسخ المورثات الفيروسية الأخرى وتضاعف DNA الفيروسي.
- **E4 :** مهمتها تمزيق شبكة الليفات داخل الخلوية للخلايا الكيراتينية مما يسهل تحرر الفيروس من طبقة الخلايا المتقرنة.
- **E5–E6–E7:** يتمثل دورها في الإبقاء على دورة حياة الخلايا البشروية واستمرارها مما يتيح زيادة إمكانية تضاعف الجينوم الفيروسي ليصل لأعداد ضخمة خلال التكاثر المتنامي للفيروس للاندماج بالفيروسات.

تحتوي الطبقات العليا من الظهارة على مستويات عالية من نسخ **E1–E2** وتضخيم DNA الفيروس، هذه المورثات المضخمة يتم محفظتها بواسطة بروتينات المحفظة **L1–L2** لتشكل الفيروسات الخامجة.

يمكن كشف هذه الجزيئات في الطبقة الحبيبية وما فوقها. إن المورثات المسؤولة عن نسخ البروتينات الهيكلية للفيرونات مثل مورثات L تنسخ في الطبقات العليا من الظهارة.

نجد مما سبق أن فيروس الـ HPV معتمد كلياً على الخلية في صنع الأنزيمات اللازمة لما سبق. لا يتم حل الخلية بل يطرح الفيروس من السطح مع الخلايا المتوسفة [26].

4.4. السلوك الورمي للفيروس:

تعمل المورثتان **E6–E7** كمورثات محرضة للورم في الأنماط المخاطية عالية الخطر إلا أن هذا التأثير للمورثتين ذاتهما يكون غائباً في الأنماط المخاطية ذات الخطورة المنخفضة والأنماط التي تسببEV.

تعمل المورثة E6 في الأنماط المخاطية عالية الخطر عن طريق تحطيم الـ P53 حيث تؤدي المستويات العالية من P53 إلى إحصار الخلايا في المرحلة G1 من دورة حياة الخلية أو تحرض الموت الخلوي المبرمج وبالتالي فإن تحطيم P53 بواسطة E6 يزيل الكبح عن الخلايا فوق القاعدية. بينما ترتبط المورثة E7 مع الشكل تحت المفسفر من البروتين المثبط للورم الأرومي الشبكي RB (والذي بدوره يرتبط بشكل فيزيولوجي مع عامل النسخ E2F ويثبطه) ولكن ارتباطه مع E7 يمنعه من الارتباط مع E2F وبالتالي إزالة التثبيط عن عامل النسخ مما يؤدي إلى تحريض نسخ المورثات اللازمة لتضاعف DNA الفيروس.

تملك المورثتان E6–E7 أيضاً تأثيرات إضافية هامة على الاحتمالية الورمية للفيروس كتفعيل تيلوميراز بواسطة E6، والارتباط مع هستون دي أستيلاز بواسطة E7، بالإضافة إلى التأثيرات التآزرية لكلا البروتينين التي تؤدي إلى اضطرابات الجسيم المركزي وعدم الاستقرار الصبغي [27].

5.4. المناعة:

إن التواجد الفيروسي في الأعلى من البشرة، وعدم وجود نموذج حيواني من فيروس الحليمي البشري، وندرة وجود مضيف لم يتعرض مطلقا للفيروس، والتنوع الكبير في أنماط الفيروس أدى إلى بطء تقدم الدراسات وبالتالي التعرف على الآلية المناعية المسيطرة لدى هذه الفيروسات [19].

تكمن الآلية الرئيسة في التخلص من الثآليل بتحريض المناعة الخلوية مما يحرض اختفاءها عفوياً، كما لوحظت قدرة الفيروس على انتشار الخمج، وقابليته لإحداث خباثات عند المصابين بخلل دائم في المناعة الخلوية، حيث تميل إصابتهم بالفيروس الحليمي البشري لعدم الشفاء العفوي وبالتالي التعنيد على العلاجات [19]. كما تم تأكيد الآلية المناعية الخلوية عبر دراسات نسيجية للثآليل المتراجعة تبين فيها وجود ارتشاح باللمفاويات والبالعات متضمنة الخلايا المساعدة والكابحة وخلايا لانغرهانس، إضافة إلى رؤية خلايا متنخرة تتوضع حولها سوائل [19].

كما أظهرت الدراسات النسيجية لثآليل تناسلية كانت في طور الشفاء، أن النمط المسيطر من الخلايا التائية المرتشحة متمثل بـ CD8 [28].

أكدت دراسة خلايا لانغرهانس واللمفاويات وجود مستقبلات تدعى Toll like receptors (TLR) [29]، وهي عائلة معروفة من المستقبلات المناعية التي تتعرف على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعامل الممرض Pathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs)، فتفيد في الكشف عن الفيروس وتؤدي دوراً هاماً في المناعة الفطرية [30]، خاصة TLR9 TLR3 لأنها موجهة للـ DNA [31]، تنشيط هذه المستقبلات يعزز إنتاج السيتوكينات ويخلق بيئة قوية للالتهابات على وجه الخصوص، كما أن تفعيل TLR–9 في الخلايا الكيراتينية يعزز إنتاج TNF–α، IL–8، CCL2، CCL20 و CXCL9 والنوع INF a,b [32,33].

إن الفشل الواضح للجهاز المناعي في شفاء الثآليل لمدة تتراوح ما بين عدة أشهر وعدة سنوات عند المرضى السليمين مناعياً لايزال غير واضحاً [34]. لذلك تم اقتراح عدة آليات منها أن الاستجابة المناعية الموضعية تكون مكبوتة، كما لوحظ نقص في عدد خلايا لانغرهانس، إضافة إلى ندرة الخلايا التائية بالبشرة عند هؤلاء المرضى، وعند المصابين بأنماط فيروسية عالية الخطورة [28].

قد يكون السبب في عدم قدرة الجهاز المناعي على استهداف بروتينات معينة لفيروسات الورم الحليمي البشري هو ضعف تقديم المستضد أو ضعف الاستجابة للمحرض، أو تثبيط مناعي موضعي مسبب من الفيروس نتيجة تطوير آلية تحمل [35].

6.4. الانتقال: [34,36]

هناك طرق عديدة لانتقال هذه الفيروسات، نذكرها منها:

- تماس مباشر للجلد مع الجلد.
- الثآليل الأخمصية تنتقل بأحواض السباحة والحمامات.
- ثآليل اليد تنتشر حول الظفر بسبب عادة قضم الأظافر أو مص الأصابع عند الأطفال.
- الحلاقة تنشر الثآليل في منطقة اللحية.
- العمال في مهنة تقطيع اللحوم والدواجن والأسماك.

تزداد قابلية الانتشار إذا كان الجلد متشققاً أو رطبًا

هناك طرق انتقال علاجية نذكر منها:

- الأبخرة المنتشرة أثناء إجراءات الليزر أو التخثير الكهربائي.
- أعواد القطن الطبي في نفس كأس الآزوت المستخدم سابقاً.
- أدوات الفحص الطبي المستخدمة في العيادات النسائية.

5. التظاهرات السريرية: [11-13]

تعتمد التظاهرات على:

- نمط الفيروس.
- موقع الإصابة.
- مناعة المضيف.
- العوامل البيئية.

5. 1. الثآليل الشائعة Common warts : [37]

حطاطات قاسية مفرطة التقرن أو لويحات مقببة خارجية التنبت أقل من 1 ملم لأكثر من 1 سم، وقد تجتمع مع بعضها. تسببها الأنماط **1-2-4-27-57** ، وهي عادة لا عرضية ، وقد تكون ممضة بحال (تشققت، نمو تحت الظفر، على الوجه الراحي للأصابع).قد تترافق على الأجفان مع التهاب ملتحمة أو قرنية . أكثر ما تصيب ظهر اليدين، الأصابع ، أماكن الرض كالركبتين والمرفقين.

قد تأخذ شكلاً خيطياً رفيعاً وخاصة حول الفوهات على الوجه.

من العلامات المميزة وجود النقط السوداء والتي تمثل نزوف ضمن الطبقة المتقرنة. التلقيح الذاتي عبر الحك قد يسبب تطوراً خطياً للثآليل.



الصورة (1) توضح الثآليل الشائعة [34]

5. 2. الثآليل حول الظفر:Periungual warts [34] [37]

قد تؤذي إصابة الطيات الظفرية مطرق الظفر وتسبب حتّ الظفر، كما يشاهد هذا كاختلاط لدى بعض العلاجات الموضعية المستخدمة للثآليل . كما تزيد عادة عض الثآليل من حدوث هذا النمط.



الصورة (2) توضح الثآليل حول الظفر[34]

5. 3. الثآليل الأخمصية Plantar Warts [37,16]:

حطاطات داخلية التنبت سميكة مع سطوح جانبية متدرجة وانخفاض مركزي يشبه عش النمل.

تصيب الراحتين والأخمصين والأوجه الجانبية لليد والقدم ، و تسببها الأنماط 1-2-27-57 ، كما تحدث عادة بعمر 6-10 سنوات .

تتميز هذه الثآليل بأنها:

تكون مؤلمة أثناء المشي بسبب نموها العميق ، محاطة بطوق رقيق مفرط التقرن، عند كشطها بمشرط بلطف يظهر الانفصال بين نسيج الثؤلول والحلقة المحيطة به بشكل واضح، تغيب خطوط الجلد عن سطح الثؤلول، وإذا استمرينا بالكشط تظهر النقط النزفية (شعريات متخثرة بقمم الأدمة الحليمية) هذه الميزات تميزها عن الثفن والشسن بأماكن الانضغاط كالكعب والرؤوس المشطية السلامية. الألم شائع لكنه عرض متغير قد يكون حاداً وقد يغيب.

قد تحدث الثآليل الشديدة والمعندة على العلاج في سياق التثبيط المناعي وأحياناً عند أشخاص ليس لديهم أي دليل على التثبيط المناعي. لوحظ وجود وقوع عالٍ للإصابة بالثآليل بالنمط 2 عند الأطفال التأتبيين. يلاحظ التراجع العفوي بشكل أشيع عند الأطفال.



الصورة (3) توضح الثآليل الأخمصية[34]



الصورة (4) توضح اجتماع العديد من الثآليل على شكل لويحة يشكل **الثآليل الموزاييكية**[34]

5. 4.الثآليل الكيسية الأخمصية البشروية Epidermoid plantar cysts [38]:

إنَّ الثآليل الاندخالية على أخمص القدم هي كيسات أخمصية ، تحدث تحديداً في المناطق الحاملة للجسم. تسببها الأنماط 4-60-63-65 ونادراً 57.

5. 5. الثآليل المسطحة (Plane warts (flat warts [37]:

وهي حطاطات منبسطة السطح ناعمة مرتفعة قليلاً وذات سطح أملس نسبياً لونها بلون الجلد أو زهري إلى بني أو رمادي مصفر ، أوتكون مصطبغة بحجم 1–5 مم ،وأكثر ما تظهر على الوجه، ظهر اليدين، الساقين وعادة بشكل خطي. تسببها الأنماط 3–10 وبشكل أقل الأنماط 28–29 .

5. 6. الثآليل الخيطية والإصبعية Filiform and digitate warts [39] :

لها مظهر شبيه بالخيوط، بشكل شائع عند الرجال ، تعتبر مزعجة لأنها غالباً ما تظهر على الوجه والعنق ، بشكل غير منتظم.

أما الثآليل الإصبعية تجتمع على شكل أعشاش صغيرة على الفروة ، حيث تختلط مع الوحمة البشروية.



الصورة (5) توضح الثآليل الخيطية على الساعد[34]

5. 7.الثآليل مفرطة التقرن الضخمة Huge hyperkeratotic warts [34] :

وهي ثآليل نادرة جداً، مفرطة التقرن بشدة ، ذات بروز قرني طويل ، هناك درجة من نقص المناعة الكامن .

5.8.ثآليل اللحامين Butchers' warts [37]:

تحدث عند الأشخاص الذين يتعاملون باللحم أو السمك و تظهر على شكل حطاطات ثؤلولية واسعة أو آفات قنبيطية على الوجوه الظهرية والراحية لليدين وحول الأظافر، ويسببها النمط 7وليس الفيروسات الحليمومية الحيوانية.

9.5. الثآليل المصطبغة Pigmented warts [34]:

تظهر بشكل رئيسي على الراحتين والأخمصين ، تزداد الجسيمات الميلانية في هذه الآفات . تنجم عن الأنماط (64%) HPV-65 , (23%) HPV-4 ، (13%) HPV-60 .

10.5. ثدن البشرة ثؤلولي الشكل: Epidermodysplasia verruciformis (EV) [40] .

مرض وراثي نادر جداً، جسدي متنحٍ ويتميز بالتأهب المميز للأخماج الجلدية بمجموعة الـ β-HPV والتي لا تسبب تظاهرات سريرية عند المرضى كاملي المناعة. يحثه نقص عدد ووظيفة TH وبالتالي نقص بالمناعة الخلوية، وتسببه الأنماط 5-8، ويتظاهر المرض بالطفولة بآفات واسعة الانتشار عديدة الأشكال ، حطاطات منتشرة ، متفرقة أو متجمعة تشبه الثآليل المسطحة سريرياً إضافة إلى لطخات ولويحات رقيقة ناقصة الصباغ زهرية منقطة ومتوسفة تشبه النخالية المبرقشة.

يوجد دليل بيولوجي وإمراضي متزايد على أنّ β HPV قد تساهم ببدء تشكل ولكن ليس تطور SCCs عند المثبطين مناعياً، حيث يحدث لدى المرضى تقران سفعي بعد عمر الـ30 ويتطور ببطء إلى SCC غازية عند نصف المرضى تقريباً.

يجب تنبيه المرضى إلى الوقاية من الشمس وضرورة فحص بقية أفراد العائلة.

قد يحدث لدى بعض المرضى وبشكل فرادي اندفاع شبيه بثدن البشرة ثؤلولي الشكل بواسطة β HPV وذلك عند مثبطي المناعة وخاصة مرضى نقل الأعضاء والإيدز واللمفوما.

يجب البحث عن DNA فيروس الـ β HPV وخاصة النمط 5-8 في حال الشك لتأكيد التشخيص لأن التمييز صعب عن الثآليل المسطحة بالاعتماد على الشكل النسيجي لوحده، وقد أظهرت الدراسات أنه يمكن الكشف عن DNA الفيروس β HPV من الجلد الطبيعي عند الأشخاص السليمين مما يدل على أنَّ هؤلاء الأشخاص يلعبون دور الخازن لهذه الأنماط الفيروسية .

11.5. الثآليل المخاطية Mucosal warts [41]:

يوجد أكثر من 40 نمط تصيب المخاطيات التناسلية الشرجية والتنفسية الهضمية العلوية. يكون الخمج تحت السريري أشيع بكثير من الثآليل الظاهرة، يمكن كشف هذه الآفات تحت السريرية بإضافة 5% حمض الخل حيث تظهر كمناطق بيضاء اللون.

تشكل اللقمومات المؤنفة Condylomata acuminata ثلثي الحالات، وتدعى أيضاً بالثآليل الشرجية التناسلية، حيث توجد على الأعضاء التناسلية الخارجية والعجان وحول الشرج أو في المناطق المجاورة مثل الطية المغبنية وجبل العانة، قد تصل إلى المهبل والإحليل والقناة الشرجية ولكنها نادراً ما تتجاوز الخط المسنن. تتراوح فترة حضانتها بين ثلاثة أسابيع وأربع وعشرين شهراً، أي وسطياً 3–19 شهور. تسببها الأنماط 6–11.

يتراوح قطرها بين عدة ميليمترات بشكل حليمومات أو لقمومات لاطئة مع تنبت خارجي ملساء السطح قد تكون بلون الجلد أو بنية أو بيضاء (وخاصة في المناطق الرطبة المتسحجة) وتغيب عنها الوسوف المتقرنة السميكة التي نراها في الثآليل الجلدية.

وقد تكون كبيرة الحجم بقطر عدة سنتيميترات، عريضة القاعدة أو معنقة أو كلويحات كبيرة.

تشكل اللقمومات المسطحة ثلث الحالات، وتدعى أيضاً (الثآليل المسطحة العنقية) ، ومن الصعب تمييزها بالفحص الاعتيادي من دون استخدم التبييض بحمض الخل ومنظار عنق الرحم.

تنتج الآفات عالية الدرجة داخل الظهارية عن الخمج بالأنماط 16–18–31 ، أما الأفات منخفضة الدرجة فقد يكون فيها أنماط منخفضة أو عالية الخطر.

12.5. الحطاطاني البوفناني Bowenoid papulosis [41]:

حطاطات متعدة بلون بني أو أحمر أو لويحات متجمعة على الأعضاء التناسلية الخارجية والعجان وحول الشرج ويصيب صغار البالغين وقد تشبه الآفات الثآليل التناسلية ولكنها تمثل نسيجياً آفة داخل ظهارية حرشفية High–grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) عالية الدرجة أو SCC موضعة.

13.5. أحمرية كيرات Erythroplasia of Queyrat [41]:

لويحة حمامية مخملية واضحة الحدود على الجلد الأجرد في القضيب أو الفرج أو حول الشرج وتمثل(HSIL)

14,5. اللقموم المؤنف العملاق (ورم بوشكه – لوفنشتاين) Giant Condylomata of Buschke–Löwenstein [41]:

هو ورم نادر، يصيب الأعضاء التناسلية الخارجية والشرج. تسببه HPV ذات الأنماط 6–11 وهي منخفضة الخطورة، تسبب اللقمومات المؤنفة عادة. ممكن أن تتطور اللقمومات المؤنفة إلى أورام كبيرة

متنبتة تشبه زهرة القرنبيط بحالات نادرة، ترتشح إلى العمق داخل الأنسجة، ويمكن أن تسبب خراجات ونواسير.

التشريح المرضي لهذا الورم سليم ومشابه للقمومات المؤنفة، ولكن قد يحدث تحول خبيث موضعي بشكل عفوي أو بعد التشعيع بأشعة X، تعتبر الخزعة ضرورية لتحديد امتداد الارتشاح.

الاستئصال الجراحي الجذري شاف، ولكن النكس شائع.

15.5. الثآليل الفموية Oral warts [41]:

حطاطات مرتفعة قليلاً ولويحات صغيرة، وردية أو بيضاء، ناعمة. تظهر في المخاطية الفموية، اللثة، الشفة، اللسان والحنك الصلب. تنتقل من الأصابع المصابة، أو بالطريق الفموي الجنسي. تسببها الأنماط 6–11 عادةً، أما عند مرضى الايدز تسببها أنواع نادرة (73–72–71–7)HPV.

16.5. داء هيك أو فرط التنسج الظهاري الموضع focal epithelial hyperplasia [41]:

نجد حطاطات واضحة على المخاطيات الشفوية واللثوية والشدقية تشبه الثآليل المسطحة أو اللقمومات.

هي نادرة عند القوقازيين وشائعة عند الأطفال من أصل أميركي جنوبي أو هندي أو غرينلاندي أو من جنوب افريقيا.

هناك ميل للحدوث العائلي، تلعب الوراثة دوراً في الامراضية، يترافق بشكل حصري مع الأنماط 13–32.

17.5 التحلم التنفسي الناكس Recurrent respiratory papillomatosis(RRP) [41]:

مرض نادر ولكنه أشيع ورم سليم في الحنجرة، يحدث عند الأطفال بسبب الانتقال العمودي أو الاستنشاق أثناء الولادة عبر قناة تناسلية مخموجة، أما الشكل عند البالغين فيحدث غالباً بسبب الانتقال التناسلي الفموي.

الحليمومات الحنجرية هي حليمات شئزة سليمة، سببها النمط 6–11. الثلاثي العرضي المميز لها هو بحة الصوت والصرير والزلة التنفسية، يتم تشخيصها على أنها ربو أو خناق أو تحسس أو التهاب قصبات مزمن أو عقيدات حبل صوتي.

يجب إجراء تنظير حنجرة من أجل وضع التشخيص ويكون شكل الحليمومات بيضاء رمادية وتنشأ من المنطقة الانتقالية بين الظهارة الحرشفية والظهارة الهدبية في الحنجرة وما تحت لسان المزمار وتمتد بشكل نادر إلى الرغامى البعيدة أو القصبات وبشكل أقل إلى الأسناخ القصبية.

قد يحدث تحول إلى SCC عند المرضى ذوي السير المزمن ويساعد على ذلك التشعيع والتدخين والسموم الكيميائية والعلاج الكيماوي.

وعلى الرغم من أهمية العلاج عند الأمهات المصابات باللقمومات فإنه لا يوجد دليل واضح على ضرورة إجراء القيصرية لمنع تطور الحليمومات التنفسية عند الولدان.

6. تشخيص الثآليل والاستقصاءات [42]:

يتم تشخيص الثآليل سريرياً بشكل أساسي، ويلاحظ وجود نقط سوداء دقيقة عندما يتم كشط الثؤلول، تمثل هذه النقاط الأوعية المتخثرة. لكن نحتاج في الحالات اللانموذجية إلى إثبات مخبري يؤكد تشخيص الإصابة بالثآليل وبالتالي الخمج بالفيروس HPV، ومن هذه الطرق المتبعة:

- الخزعة النسيجية.
- الدراسة المناعية النسيجية أو الكيمياء المناعية باستخدام أضداد الأنماط النوعية.
- تهجين DNA ضمن البشرة in situ.
- PCR لـ DNA الفيروس.

7. سير المرض: [10] [34] [43] [44] :

تستمر الثآليل كما ذكرنا سابقاً من عدة أشهر حتى سنوات، حيث يكون السير السريري أسرع عند الأطفال وأبطأ عند البالغين، كما قد يحدث الشفاء العفوي خاصة عند أطفال المدارس.

إن التراجع في نمط الثآليل الشائعة غير عرضي ولا يترك أثراً، أما في نمط الثآليل المسطحة فقد يسبق بالتهاب وبالتالي حكة وحمامى ويتلوها هالات من نقص التصبغ، بينما تتراجع كل الآفات المسطحة ذات النمط الواحد لا يلاحظ على الثآليل الأخرى هذا التراجع.

إن التحول للخباثة نادر في الثآليل الجلدية بما فيها المعندة وحول الظفر، ويحدث هذا التحول عادةً في حالة التثبيط المناعي ويترافق عادة مع ظهور لويحات مفرطة التقرن بوفينانية أو ثآليل تناسلية كانت أغلبها من النمط (16) .

8. التشريح المرضي [15]:

تختلف التغيرات النسيجية حسب الشكل السريري والموقع التشريحي وبشكل عام نجد ضمن الخلايا الظهارية تفجي سيتوبلاسمي يقوم بعزل النواة عن الغشاء السيتوبلاسمي وتسمى هذه الخلايا بالخلايا الجوفاء أوالخلايا المقعرة Koilocyte ووجود تقعر الخلايا يسهم بتمييز الثأليل عن بقية الحليمومات.

1.8. الثآليل الشائعة [15]:

تأخذ الحليمومات شكل "برج الكنيسة"، وتُظهر تقرن سوي أو خطل تقرن وخاصة في قمة الحليموم.
فرط تقرن اصبعي الشكل، نزوف صغيرة ضمن الطبقة المتقرنة، تكون الخلايا المخموجة في الطبقة الحبيبية ذات حبيبات كرياتوهيالين خشنة، شعريات متعرجة في الحليمات الأدمية، تحيط بالنواة المجعدة فراغات تعطيها اسم الخلايا الملعقية وتكون هنا واسمه، شواك واضح وتطاول الاستطالات البشروية.

2.8. الثآليل الراحية الأخمصية العميقة [15]:

نلاحظ المظاهر النسيجية التالية: الحرف الجانبي للثؤلول يتقوس داخلاً ليشكل انغماد يشبه الكأس تحت التحلم. فرط تحبب. تفجي الخلايا فوق وما بين الحليمات. تقعر الخلايا ضمن أو تحت الطبقة الحبيبية. تكون الأدمة الحليمية تحت الحروف الشبكية المتطاولة زائدة التوعية مع بعض الأوعية المتخثرة والتي تسبب النقاط السوداء سريرياً.

3.8.الثآليل الكيسية الأخمصية البشروية [15]:

يكون الثؤلول على شكل كيس مليء بمادة قرنية. يتكون الجدار من الخلايا القاعدية والحبيبية والحرشفية. العديد من الخلايا الظهارية لها نواة كبيرة وسايتوبلاسم واضحة مع أجسام اندخالية حامضية قد ينفجر الكيس مسببا ورماً حبيبياً لجسم أجنبي.

4.8.الثآليل المسطحة [15]:

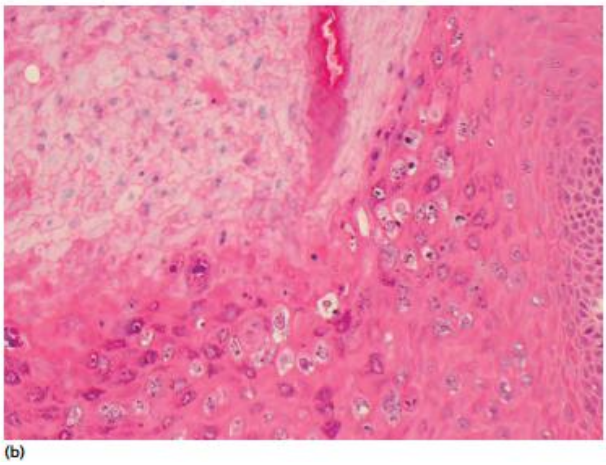
تقرن سوي مع مظهر سلة القش بالتناوب مع خطل تقرن ،شواك، يكون التحلم غائباً أو خفيفاُ والطبقة الحبيبية متسمكة، ويلاحظ تفجي الخلايا في الطبقة الحبيبية وأعلى الطبقة الشائكة ويسمى ذلك "عين الطير".

5.8.الثآليل الخيطية [15]:

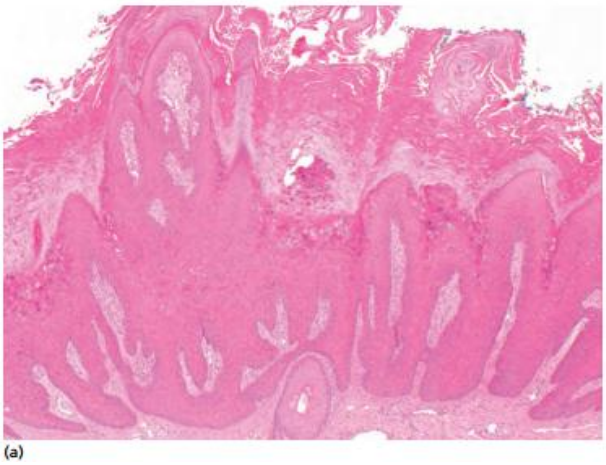
شبيهة بالشائعة لكن التحلم هنا بارز.

6.8.ثآليل اللحامين [15]:

نلاحظ المظاهر النسيجية التالية: شواك، فرط تقرن، تحلم، خلايا متفجية بداخلها ذات نواة متمركزة منكمشة تجتمع لتشكل عناقيد على حواف الطبقة الحبيبية



الصورة (6)نلاحظ الخلايا الملعقية ،فرط التحبب [34]



الصورة (7)توضح التحلم المؤنف في الثآليل الشائعة (أبراج الكنائس) ، نلاحظ فرط التصنع في كامل طبقات البشرة[34]

7.8.ثدن البشرة ثؤلولي الشكل [15]:

قد يصعب تفريق المرض عن الثآليل المسطحة بالاعتماد على التشريح المرضي وحده. نلاحظ المظاهر النسيجية التالية: طبقة متقرنة بشكل سلة القش وخطل تقرن وشواك. نلاحظ بالتكبير الأعلى تغيرات مرضية مميزة. بعض الخلايا ضمن الطبقة المالبيكية المتثخنة تكون كبيرة مع هالات حول نووية وسيتوبلاسما بلون رمادي أزرق شاحب وتحتوي حبيبات الهيالوكيراتين بأحجام وأشكال مختلفة. كما قد نرى عسر تصنع وتقران سفعي وخاصة في خزعات المناطق المعرضة للضياء.

8.8. الثآليل الشرجية التناسلية [45]:

فرط تنسج بشروي وخطل تقرن، تفجي خلايا وتحلم ، ويكون التحلم دائرياً أكثر من الثآليل الشائعة. تحوي الأقسام العلوية من الظهارة بعض التفجي السيتوبلاسمي، و يمكن مشاهدة بعض الأشكال الانقسامية.

كما يُرى ذلك عند المريض المعالج بالبودوفيلوتوكسين (الذي يتداخل مع تشكيل الأنابيب الدقيقة في الخلايا الخاضعة للانقسام الفتيلي) وبالتالي شذوذ الانقسام الفتيلي والتي تؤدي إلى خطأ في التشخيص واعتباره على أنه SCC .

9.8.لقمومات بوشكه لوفنشتاين العرطلة [46]:

تشترك بالمزايا التشريحية مع اللقمومات المؤنفة، ولها صفات مميزة كحواف شبكية بصلية وفراغات قليلة بين الخلايا البشروية، نادراً ما تكون الانقسامات الفتيلة ملحوظة. يلاحظ الامتداد إلى الأنسجة الموضعية وتوجد نقائل إلى العقد الناحية موجود في حال تحول الورم إلى بؤر من SCC.

10.8.التنشؤات داخل الظهارية الحرشفية [47]:

نلاحظ المظاهر النيسجية التالية : تكون حدود الآفة واضحة . في التنشؤ داخل الظهاري العنقي الدرجة 1 أو CIN، نجد تضخم نووي وفرط كروماتيني في طبقات البشرة السفلية وقد تترافق هذه التغيرات مع هالات سيتوبلاسمية.

أما في CIN II فنجد لا نموذجية خلوية متدرجة في كل طبقات البشرة مع تمايز شاذ للطبقات الكيراتينية وتظهر الخلايا الشاذة ازدياداً في نسبة النواة/السيتوبلاسما وتغيرات في حجم النواة وزيادة عدد الأشكال الانقسامية. أما في ال CIN III فتكون الظهارة مستبدلة بشكل كامل بخلايا لا نموذجية غير ناضجة مع غياب التمايز السطحي. وقد تحدث آفات مشابهة في الفرج VIN neoplasia vulval intraepithelial أو المهبل VaIN Vaginal intraepithelial neoplasia أو القضيب PIN Prostatic Intraepithelial Neoplasia أو الشرج AIN.Anal intraepithelial neoplasia

9. التشخيص التفريقي [48]:

1.9. الثآليل الشائعة:

التقران السفعي، التقران المثي، القرن الجلدي، الشوكوم القرني، سل الجلد الثؤلولي، الحزاز الضخامي، SCC، ورم غمد جذر الشعرة، وحمة سبيتز، الميلانوما عديمة الميلانين، الذئبة الحمامية الضخامية.

2.9. الثآليل المسطحة:

تقران النهايات ثؤلولي الشكل، حطاطات غوترن لالتهاب الجلد والعضلات، الحزاز المسطح، الحزاز الساطع.

3.9. اللقمومات المؤنفة:

اللقمومات العريضة في السفلس الثانوي، المليساء السارية.

4.9. الثآليل الراحية الأخمصية:

التقران الراحي الأخمصي المنقط، التقران المنخرب المنقط، التقران الزرنيخي، الشزن ،الشزن الناتح .

5.9.أحمرية كيرات:

الحزاز المسطح التسحجي، التهاب الحشفة بالبلازميات.

10.الإنذار:

بالرغم من شيوع الثآليل وتعدد الأنماط إلا ان الشفاء العفوي قد يكون حليف جزء من المرضى ، والذي قد يحدث في أي وقت ابتداء من أشهر حتى سنوات .

يكون الشفاء العفوي أسرع عند الأطفال بالمرحلة الابتدائية حيث يحدث خلال سنة واحدة على الأكثر ، بينما تطول المدة إلى عدة سنوات عند البالغين[10].

يلاحظ أن التراجع العفوي للثآليل الشائعة غير عرضي ويحدث تدريجيا ، بدون أثر . أما الثآليل المسطحة فيكون تراجعها مسبوقاً بحدوث التهاب [49].

وفي القطب الآخر من سيرورة المرض قد نرى التحول الخبيث للثآليل الجلدية بشكل نادر ، وذلك عند مرضى المثبطين مناعيا [50].

ونظرا لتراجعها العفوي عند شريحة من المجتمع ، يقرر الكثير من الناس عدم اللجوء للعلاج وبدلا من ذلك الانتظار حتى تختفي وهذا ما يعرف بالإهمال الحميد [10].

لكن بعض الناس غير سعداء ومرهقين من ثآليلهم ، خاصة إذا كانت على جزء من أجسادهم يمكن للآخرين رؤيتها بسهولة. وبعضهم لديهم الكثير من الثآليل لفترة طويلة. كثير منهم يريدون العلاج الفعال[10].

هناك عدد من العلاجات المختلفة التي يمكنها تحسين فرص التخلص من الثآليل بشكل أسرع ، ولكنها لا تعمل دائمًا.

فمثلاً يصعب علاج الثآليل على باطن القدمين لأنها تدفع أحيانًا إلى الداخل.

أيضا، قد تنكس وتنمو الثآليل مرة أخرى بعد العلاج الناجح لأنه قد لا يزال هناك فيروسات في خلايا الجلد.

الفصل الثاني

طرق معالجة الثآليل

طرق معالجة الثآليل :

1. **العلاجات المخربة الموضعية:**
   - ✓ **حمض الصفصاف**
   - ✓ **المعالجة القرية**
   - ✓ **الكاويات:**
     - **الكانتاريدين**
     - **حمض الخل ثلاثي الكلور ، حمض الخل احادي الكلور**
     - **نترات الفضة**
     - **الفينول**
     - **حمض النمل**
     - **حمض الغليكولي**
     - **حمض البيروفي**
     - **حمض الليمون**
     - **العلاجات العشبية**
   - ✓ **فرط الحرارة**
   - ✓ **العلاج الضوئي الحركي**
   - ✓ **الليزر**
   - ✓ **الجراحة**
2. **العلاج الموضعي السام للخلايا**
   - ✓ **5-فلورويوراسيل موضعي 5%**
   - ✓ **البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين**
3. **المعالجة القاتلة للفيروس**
   - ✓ **غلوتار ألدهيد**
   - ✓ **فورمالين**
   - ✓ **سيدوفوفير**
   - ✓ **بلومايسين**
4. **العلاجات المناعية الموضعية والجهازية**
   - ✓ **إيميكيومود**

- ✓ مواد محسسة موضعياً
- ✓ حقن المتفطرات غير السلية
- ✓ لقاح عصيات كالميت غيران
- ✓ لقاح الخصبة والنكاف والحصبة الألمانية
- ✓ مستضد المبيضات
- ✓ المستضد الشعروي الفطري
- ✓ السلين
- ✓ الإنترفيرون
- ✓ الزنك
- ✓ حاصرات مستقبلات H2
- ✓ الليفاميزول
- ✓ لقاح فيروس الورم الحليمي البشري
- ✓ الزرع الذاتي
- ✓ الثوم
- ✓ عوامل أخرى في العلاجات المناعية

5. علاجات أخرى:

- ✓ الريتينوئيدات
- ✓ نظائر فيتامين د
- ✓ الانترالين
- ✓ طرائق وظيفية نفسية
- ✓ الوخز بالإبر
- ✓ علاج بالأشعة السينية
- ✓ العلاج باستخدام حمض الفا لاكت ألبومين –أولئيك
- ✓ الإطباق
- ✓ العلاجات البديلة

6. العلاج بالفيتامين D3

طرق معالجة الثآليل

. مقدمة:

بما أنه لا يوجد علاج فيروسي نوعي لهذه الثآليل كباقي الفيروسات كان لابد لنا من البحث عن العلاج المثالي (فعال ، سريع ، غير مؤلم ، غير مندب ، قليل التكلفة) وإن كانت الطرق الأكثر تكلفة والإجراءات الغازية قد اعطت نتائج غير مرضية للمريض تجاه العلاجات التي غزت عالمنا من جديد . لأن معظم العلاجات الشائعة كانت تدور في فلك تخريب البشرة أو تلعب في تنظيم النمو البشروي أو تؤثر في المناعة لدى المريض فتحرض الاستجابة لديه.

قسمنا العلاجات لدينا إلى :

العلاجات الموضعية المخربة ، العلاج الموضعي السام للخلايا ، المعالجة القاتلة للفيروس ، المعالجة المناعية وعلاجات أخرى تطرقت الدراسات على ذكرها

1. العلاجات المخربة الموضعية:

1- حمض الصفصاف(SA) Salicylic acid :

هو علاج الخط الأول الذي يختاره العديد من المرضى، حيث أنه متوفر بدون وصفة طبية. حمض الصفصاف هو عبارة عن علاج حال للتقرن بآلية عمل تقضي ببطء على البشرة المصابة بالفيروس، تنقص به سماكة الثؤلول وقد تتسبب في استجابة مناعية من التهيج الخفيف الناجم عن **(SA)** يستلزم تطبيقه لمدة 3 أشهر أو أكثر، ويجب تطبيقه بعود على الآفة مع تجنب الجلد السليم، ويترك بعد جفافه رواسب بيضاء [51].

يستخدم **(SA)** في علاج الثآليل الشائعة والأخمصية بنسبة 16-26%، ويمكن مشاركته بحمض اللبن. يطبق كمرهم تحت ضماد ليحسن من معدل نجاعة العلاج، أو لاصق فيه **(SA)** 40% للثآليل الأخمصية يومياً لكن النكس شائع وبالتالي يعد مكلف مادياً. يجب أن يطبق **(SA)** بحذر عند وجود اعتلال عصبي أووعائي كمرضى السكري خوفًا من حدوث قرحات غير شافية [52].

2- المعالجة القريةCryotherapy :

تعتبر من أشيع العلاجات الموضعية المخربة المتبعة في علاج الثآليل إلى يومنا الحالي ، سناتي على ذكره بالتفصيل لاحقاً.

3- الكاويات Caustics :

ممكن ان تكون مفيدة ، خاصة في حال الثآليل المسطحة . قد تكون مؤلمة .

أ –**الكانتاريدين: cantharidin** :هو خلاصة الخنفساء المنفطة Cantharis vesicatorya وهي مادة دهنية عديمة اللون تفرز كسائل فموي في القناة الهضمية للخنفساء المنفطة، وتنتج بشكل مسحوق بني إلى أسود تؤدي إلى تنفط وتخريب موضعي ضمن البشرة (انحلال أشواك)، أذيتها سطحية، لا تحدث تندب ولا أي ألم. [53].

يجب الانتباه إلى أن استخدامها يؤدي إلى تشكل فقاعة خلال الأربع وعشرين ساعة التالية للتطبيق.

ب- حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid (TCA) حمض الخل أحادي الكلور Monochloroacetic acid (MCA): استخدم **TCA** كمضاهئ لحمض الخل، حيث يؤدي إلى تخريب البشرة و/أو الأدمة وذلك حسب نفوذيته ضمن الجلد، ويستخدم بشكل شائع في علاج الثآليل [54]، بتركيز 80-90% حيث يطبق مرة اسبوعيا حتى 6- 10 جلسات، وقد سجل فعالية كبيرة مع نكس قليل، مع اختلاطات أقل من الآزوت السائل، كما أنه آمن في الحمل وقليل التكلفة وشائع في علاج الثآليل التناسلي [55].

اما بالنسبة **MCA** فهو حمض عضوي قوي، أظهر نسبة نجاح قدرها 61% [56] ، لكنه مزعج ومسبب للتآكل في الجلد وله سمية جهازية عالية [57].

ج- نترات الفضة: silver nitrate آلية عمل نترات الفضة كيميائية، حيث يعمل على تخثير وتخريب الأنسجة الظهارية غير المرغوب بها ويحدث تنخراً في الخلايا الكيراتينية.

يشكل التعرض المطول له حروقاً جلديةً، كما يسبب تصبغاً بنياً أو أسوداً، إضافة إلى تفضض الجلد عند التعرض المهني المستمر له حيث نرى التفضض بترسب المادة في النسج المحيطة بالأوعية والغدد الموجودة في الطبقة الحليمية فقط دون البشرة، وذلك على شكل تصبغ رمادي مزرق للجلد وسرير الظفر، بشكل خاص في المناطق المعرضة للضياء ، كما أنه يسبب أكزيما تخريشية أو أرجية [58].

د- الفينول 80%: phenol وجدت دراسة سريرية واحدة أن محلول الفينول 80٪ فعال في علاج الثآليل الشائعة مثل المعالجة القرية . وشملت المضاعفات الألم، وفرط التصبغ، ونقص التصبغ ، والحرقة والاحمرار. [59].

هـ- حمض النمل:formic acid علاج منخفض التكلفة. تعتبر قوته كحمض أقوى من SA ولكن أضعف من TCA، كما أن هناك العديد من الدراسات التي اقترحت فعاليته.

الآثار الجانبية شائعة، خاصة مع احتمال حدوث إنتان يتطلب غالباً إعطاء مضاد حيوي جهازي [60].

و- حمض الغليكولي Glycolic acid : يعتبر عامل تقشير تم اجراء دراسة لاستخدامه عند الاطفال وكان جيد التحمل بحالة الثآليل المسطحة، لا يحدث تندب، ويؤدي عند مشاركته مع SA إلى ارتفاع نسبة الشفاء إلى 100% [61].

ز- حمض البيروفي Pyruvic acid : عامل تقشير كانت نسبة الشفاء 70% عند استخدامه وحيداً في الثآليل الأخمصية ، بينما زادت إلى 80% في حال إضافة 5 FU و لكن زادت معها نسب التندب [62].

ح- حمض الليمون Citric acid 50%: تمت مقارنة حمض الليمون مع تريتينوين في دراسة عشوائية على الثآليل المسطحة على الجسم على مدى 6 أسابيع، حيث اعطى حمض الليمون نسبة شفاء 64٪ من الآفات المعالجة، مقابل 54 ٪ من الآفات المعالجة بالتريتينوين [63].

ط- العلاجات العشبية: تم استغلال تأثير النسغ الكاوية لعلاج الثآليل، ولكنها يمكن أيضاً أن تسبب الحروق. تشمل النباتات المستخدمة mayapple (podophyllum peltatum) (podophyllin)يعتبر مصدر للبودوفيللين .celandine (Chelidonium majus) الكلندين[64].

4- فرط الحرارة:Hyperthermia

يفيد رفع حرارة المنطقة المصابة لـ 30-44 درجة مئوية بنسبة 54%، بينما يفيد التخثير بالأشعة تحت الحمراء بنسبة تفوق العلاج بالمعالجة القرية.

بحال ترافق الثآليل مع مرض داريه، فإن رفع الحرارة الموضعي للثآليل في منطقة واحدة يعد فعالاً في علاج آفات متعددة، بما في ذلك الآفات البعيدة، ربما عن طريق تعزيز الاستجابة المناعية ضد فيروس الورم الحليمي البشري. [65]

يؤدي استخدام الليزر Nd:YAG إلى ارتفاع الحرارة ويترافق بمعدل شفاء جيد للثآليل. يتم تطبيقه بتقنية Regensburg's technique مرتين مع فاصل زمني 6 أسابيع. تصل درجة الحرارة إلى حوالي 40 درجة مئوية لمدة 30 ثانية.بعد ارتفاع الحرارة لا يلاحظ أي تغيرات في الجلد كتغير اللون أو ظهور تقرحات أوتقشر. حدثت استجابة كاملة بعد إكمال الجلسة الثانية، دون حدوث نكس في فترة المتابعة البالغة ثلاثة أشهر [66].

ذكرت فائدة فرط الحرارة الموضعية في علاج الثآليل الجلدية المتعددة في حالة متلازمة النفروزية [67].

يؤدي غمر الثآليل في الماء الساخن بدرجة حرارة 45 درجة مئوية إلى 48 درجة مئوية إلى تحسن في ثآليل اليدين والقدمين. [34]

استخدمت دراسة واحدة الدخان من حرق أوراق Populus euphratica، أجريت هذه الدراسة على 60 مريضاً حيث تم توجيه الدخان إلى هيكل يشبه الصندوق حول الطرف. تم مقارنة التأثير مع العلاج بالتبريد. أظهر الدخان تأثيراً إيجابياً. قد تعود الاستجابة إلى ارتفاع الحرارة المعتدل أو إلى تأثير الدواء الوهمي [68].

5- العلاج الضوئي الحركي:(PDT)Photodynamic therapy

يتطلب مفهوم الـ PDT ثلاثة مكونات فقط: محسسات ومصدر ضوئي وأكسجين. يتم التحسيس عادة باستخدام حمض الأمينولافولينك جهازياً أو موضعياً، حيث يستقلب إلى بروتوبورفيرين ثم يفعل ضوئياً لإنتاج تأثير قاتل للخلية [69].

يتم تحقيق التأثير العلاجي عن طريق تنشيط الضوء لعامل حساس للضوء، وفي حال وجود الأكسجين، يتم تكوين وسيط الأكسجين التفاعلي. هذه المركبات الوسيطة تتسبب في أكسدة المكونات الخلوية الأساسية بشكل لا رجعة فيه، مما يؤدي للموت والنخر [70]. تصل نسبة الشفاء إلى 88% [71].

تعطي مشاركته معه (Pulsed Dye Laser (PDL نتائجاً أفضل ولكن زيادة الآثار الجانبية تحد من هذا الاستخدام [72].

6- الليزر laser :

أ. **المعالجة بالليزر النبضي PDL:** يشمل هذا العلاج استخدام شعاع ليزر لتسخين الأوعية الدموية التي تقوم بتوعية الثآليل. الهدف هو منع خلايا الجلد من التكاثر[73].

ب. المعالجة بالليزر الياغ +Nd yag: يعمل على إحداث فعل حراري يؤدي إلى شفاء الثآليل المعندة [74].

ج. المعالجة بالليزر+Erbium YAG laser: تشابه آليته آلية المعالجة السابقة، حيث تكمن عن طريق إحداث تاثير حراري موضعي يساهم بشفاء الثآليل.

يعتبر غياب الحمض النووي لفيروس الورم الحليمي البشري في عمود الإربيوم المعالج للثآليل هي ميزة أمان كبيرة لهذا الليزر [75].

د. المعالجة بالليزر CO2: العلاج بالليزر CO2 هو أحد أشعة الليزر الأكثر استخداماً في مجال الأمراض الجلدية. مع الطول الموجي في منتصف الأشعة تحت الحمراء عند 10600 نانومتر، يتم امتصاص طاقة ليزر ثاني أكسيد الكربون بشكل جيد في الماء. بما أن الجلد يحتوي على نسبة عالية جداً من الماء، فإن هذا يجعل ليزر CO2 مثالياً من أجل استئصال دقيق وآمن مع الإرقاء الجيد. بالإضافة إلى فعاليته في القضاء على الآفات الحميدة، بما فيها الثآليل الشائعة [76].

يتم علاج الثآليل المعندة حول وتحت الأظافر بالليزر CO2 [77]، ولكنه يعتبر علاجاً مكلفاً ويتطلب جلسات علاج عديدة [78]. هناك خطر للعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري من الرماد الناتج عن ليزر ثاني أكسيد الكربون في علاج الثآليل [79].

7- الجراحة Surgery :

يتم الاستئصال الجراحي عن طريق الكشط يتبعه الكي، وكان يعتبر طريقة علاج مبكرة ولا تزال مستخدمة على نطاق واسع. تم الإبلاغ عن معدلات نجاح قد تصل 85٪، ولكن قد تؤدي إلى حدوث ندبات ونكس.

يمكن أن يكون التندب مشكلة خاصة على باطن القدم، لذلك يستخدم هذا الأسلوب غالباً بحالات الثآليل الخيطية على الأطراف والوجه [80].

لا ينصح بالاستئصال الجراحي والكي للثآليل كعلاج قياسي لأنه يمكن أن يكون مؤلماً ويسبب ندبات يصعب علاجها. كما يمكن للثآليل أن تنكس كما في كل العلاجات المدمرة. يمكن أن تصل معدلات نكسه إلى 30٪ [39]. يعزى النكس إلى استرجاع الفيروس الكامن المتاخم للثؤلول الأصلي [81].

و يمكن إزالة الثآليل باستخدام التخثير الكهربائي وذلك عن طريق تدميرها باستخدام مسبار كهربائي منخفض الجهد. يتم تنفيذ هذا الإجراء في مكتب الطبيب، ويتم تطبيق مخدر موضعي على المنطقة المحيطة بالثآليل.

يستخدم عادة التخثير الكهربائي عندما تكون الثآليل صغيرة وليست واسعة الانتشار. يمكن أن يحدث التورم والألم بعد الجراحة. يمكن أن يستغرق الأمر من أسبوعين إلى أربعة أسابيع للشفاء أو لفترة أطول إذا قام الطبيب بالتخثير في مناطق كبيرة. يؤدي هذا العلاج أحياناً إلى حدوث تندبات. [82]

كذلك يمكن القيام بتسحيج أو قطع الثآليل باستخدام أداة خاصة. ويسبق ذلك غالبا بعلاج الثؤلول باستخدام لصاقات أو محلول SA ، قد يكون الإجراء مؤلماً وقد تنكس الثآليل [10] [83][80].

د. حلقة إجراء الاستئصال الكهربائي Loop electrosurgical excision procedure : يتم إجراء ذلك باستخدام الحلقات الجراحية الحلزونية أوLEEP، حيث يستخدم الطبيب حلقة سلكية يتم تسخينها بواسطة تيار كهربائي لإزالة الثآليل التناسلية الكبيرة أو الأنسجة غير الطبيعية لعنق الرحم. يمكن إجراؤه مع التخدير الموضعي أوبالتخدير العام. هذه الطريقة آمنة بالحمل، يمكن أن يستغرق التعافي من يوم إلى ثلاثة أيام اعتمادًا على عدد الثآليل التي تم إزالتها أو حجم المنطقة المعالجة للخلايا غير الطبيعية. يجب تجنب النشاط الجنسي لمدة أسبوع إلى ثلاثة أسابيع بعد الإجراء**[84]** .[85]

2. العلاج الموضعي السام الخلايا :Toxicity therapy

2-1 -5 فلورويوراسيل موضعي 5%:5-Fluorouracil

هو علاج كيماوي موضعي، يستخدم بشكل رئيسي لعلاج التقرانات السفعية. تكمن آلية عمله بتثبيط اصطناع الـ DNA وتخريب الخلايا القاعدية المنقسمة.

يستخدم ككريم موضعي 5% يطبق بحذر يومياً مع التغطية لمدة 4 أسابيع، أما إذا كان مرهم يكفي العلاج بلا تغطية. يمكن مشاركته مع SA بتركيز 10% فيحسن نسبة الشفاء إلى 60% ولكنه يزيد التكلفة، بينما يؤدي لوحده إلى نسبة تحسن 23%.

يمكن استخدامه بالحقن الموضعي لـ 40ملغ/1مل أسبوعياً وذلك لمدة 4 أسابيع، وتبلغ نسبة الشفاء عندها 60%.

من تأثيراته الجانبية: الحمامى، التقرح، فرط التصبغ، انحلال الظفر، مما يحد من استخدامه [87,86].

2-2- البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين Podophyllin and podophyllotoxin :

البودوفيللوتوكسين هو مركب نقي للبودوفيللين، يعمل كلاهما كمضاد انقسام يعطل تشكل مغازل الانقسام، يستخدمان بشكل رئيسي لمعالجة الثآليل الشرجية التناسلية.

يمكن استخدامهما لعلاج الثآليل الجلدية رغم أن نفوذهما عبر الجلد المتقرن قليل، لذلك يفضل هنا المشاركة مع حمض الصفصاف والكانتاريدين [88].

البودوفيلين هو مستخلص نباتي خام ذو فعالية منخفضة ، وسمية عالية ، وملف تعريف الطفرات الخطيرة لا يتوافق مع إرشادات منظمة الصحة العالمية الخاصة بالمعالجات النباتية المشتقة ويجب إزالته من بروتوكولات المعالجة السريرية. العلاج المنزلي بالمنتجات الصيدلانية القائمة على البودوفيلوتوكسين – المكون النشط والموحد المضاد للفيروسات من البودوفيللين – يمثل علاج الخط الأول الآمن والفعال للمرضى الذين يعانون من الثآليل الشرجية التناسلية [89].

إن الحمل مضاد استطباب لكل من البودوفيللين والبودوفيلوتوكسين.

يستخدم البودوفيللين في علاج الثآليل التناسلية، لكنه يمكن أن يحدث سمية جهازية عندما يطبق بكميات كبيرة، وقد يسبب الموت وموت الجنين داخل الرحم وتشوه الجنين. لم يعد ينصح باستخدامه بسبب فعاليته المنخفضة وسميته [90] .

يعتبر البودوفيلوتوكسين أكثر فعالية من البودوفيللين، ويطبق على شكل سائل بتركيز 0.5% مرتين يومياً لمدة 3 أيام من كل أسبوع بفعالية جيدة ومن دون امتصاص أو سمية جهازية. هو أكثر فعالية من البودوفيللين في علاج الثآليل التناسلية وأفضل منه حيث التكلفة لأنه يمكن أن يستخدم ذاتياً في المنزل[91].

3. المعالجة القاتلة للفيروسVirucidal agents :

3-1- غلوتار ألدهيد Glutaraldehyde :

يستخدم بتركيز 10% بسواغ كحولي او جيل، يخشن الجلد و يعطيه لون بلون بني لذلك يمنع استخدامه على اليدين. قد يسبب (التهاب جلد أرجي بالتماس ، نخر جلدي) بشكل نادر. [39]

3-2- فورمالين:Formaldehyde

الفورمالين قاتل للفيروسات يستخدم بأحد شكليه 2-3% سائل أو 0.75% جل. يفيد في الثآليل الأخمصية ويترافق مع نسبة شفاء 80% لكنه يحتاج وقت أطول ويميل الجلد المحيط للإصابة بالتهاب جلد تخريشي.

يطبق لمدة 15-20 دقيقة / يومياً، يعتبر تطبيق شكل جل سهل لكنه ليس فعالاً [34].

3-3- سيدوفوفير:Cidofovir

يخرب الخلايا المنقسمة عبر اتحاده مع الـ DNA. يعطى وريدياً بجرعة وحيدة 3-5ملغ /كغ كل 2-1 أسبوع [92]. يمكن أن يعطى حقناً ضمن الآفة شهرياً بتمديده الى 15 ملغ/مل [93]، كما نجح استخدامه بشكل محدود بتركيز 1-3% (كريم أو مرهم أو جل) [94].

يستخدم عند المرضى أسوياء أو مثبطي المناعة لعلاج الثآليل الجلدية واللقموم المؤنف والتنشؤات داخل ظهارية [95].

تتضمن التأثيرات الجانبية لاستخدامه جهازياً: سمية كلوية، تثبيط نقي، حماض استقلابي [96,95].

3-4- بليومايسينBleomycin :

وهو علاج كيماوي، سام للخلايا، آليته تثبيط اصطناع الحمض النووي DNA في الخلايا والفيروسات. يبلغ معدل الشفاء باستخدامه 33-92%. الجرعة المثالية لاستخدامه 0,25-1 ملغ / مل وذلك لثلاث جلسات، تبلغ الجرعة العظمى 4 مل.

يتم إعطاء العلاج بالحقن ضمن الآفة حتى تبيض، حيث يتم حقن 0,2-1 مل في كل آفة، وتتشكل خشارة نزفية خلال 3 أسابيع.

الحقن مؤلم جداً، ونحتاج أن نسبقه بالتخدير موضعي، الاختلاطات الممكنة: ضمور الأظافر، أو فقدانها، ظاهرة رينو في الأصابع، تصبغ موضعي، شري، فرط تصبغ سوطي، هذا ما يدل على السمية الجهازية ويمنع إعطاؤه في الحمل [98,97].

4. العلاجات المناعية الموضعية والجهازية: Systemic and topical immunotherapy

يتم تعريف العلاج المناعي كنوع من العلاج البيولوجي الذي يستخدم مواد لتحفيز أو تثبيط جهاز المناعة لمساعدة الجسم على محاربة السرطان والخمج والأمراض الأخرى.

بعض أنواع العلاج المناعي تستهدف فقط خلايا معينة من جهاز المناعة ، أما البعض الآخر يؤثر على جهاز المناعة بشكل عام. وتشمل أنواع العلاج المناعي السيتوكينات واللقاحات وبعض الأجسام المضادة أحادية النسيلة. قد يكون إما العلاج المناعي التنشيطي ، حيث يتم تحريض المناعة أو تحسينها (تستخدم في الخمج ، السرطان) ، أو العلاج المناعي التثبيطي ، حيث يتم تثبيط المناعة (تستخدم في أمراض المناعة الذاتية). استخدام العلاج المناعي راسخ في الأورام الخبيثة وقد وجد الآن له دورًا في الخمج أيضًا. **[99]**.

4-1- إيميكيوموود: Imiquimod

يؤدي إلى تفعيل المناعة الخلوية عبر تفعيل إفراز السيتوكينات من الوحيدات والبالعات (INFa, IL12, TNFa) إضافة إلى تفعيل الخلايا المتغصنة المقدمة للمستضد .

تمت الموافقة عليها من قبل (FDA) لعلاج موضعي للقمومات المؤنفة والثآليل الجلدية المزمنة في سياق التثبيط المناعي [100].

يستخدم بالنسبة للثآليل الشرجية على شكل تحاميل لمنع نكس الثآليل الشرجية بعد استئصالها جراحياً أوكعلاج بدئي بدلاً من الجراحة في حالة اللقمومات المؤنفة الشرجية و AIN من أجل تجنب خطر التندب وتضيق القناة الشرجية المرتبطة بالإجراءات الجراحية [101].

يمكن أن يستخدم أيضاً موضعياً بشكل كريم 5% .يعمل كمعدل مناعي، وله تأثير محدود على الثآليل الجلدية، بسبب قلة نفوذيته داخل السطح المتقرن، حيث أن نسبة الشفاء في الثآليل الموجودة على المنطقة المخاطية أعلى من تلك الموجودة على جلد القضيب أو العانة مما يدل على أهمية اختراق الطبقة المتقرنة من أجل المعالجة الفعالة [102] [103].

إن استجابة الآفات على العلاج مقاربة لنتائج العلاج بالآزوت السائل مع أرجحية للآزوت، ومع نسب متساوية من النكس [104].

يطبق العلاج مرتين باليوم لأكثر من 24 أسبوع، و يفضل المشاركة بين تخريب الثآليل التناسلية من قبل الطبيب ثم تطبيق الايميكيمود من قبل المريض (عدة دورات غالباً) [105].

العلاج الأمثل للثآليل الجلدية يكون بالمشاركة مع التدابير العلاجية الأخرى مثل التقشير، وحمض الصفصاف، أو غيرها من الإجراءات المخربة [106].

قامت إحدى الدراسات بتطبيق كريم 5٪ imiquimodعلى الثآليل الشائعة وذلك تحت ضماد كتيم، مرة واحدة يوميا لمدة 4 أسابيع، وترافق مع تحسن في الثآليل دون حدوث نكس خلال المتابعة . تتضمن التأثيرات الجانبية التهيج، نقص تصبغ، والتقرح بمكان التطبيق [102].

4-2- مواد محسسة موضعياً:

- **الدي فينيل سيكلو بروبينونDiphenylcyclopropenone :**

هو مؤرج بالتماس، يحرض ارتكاس مناعي من نمط فرط الحساسية الآجل في النسيج المخموج بالفيروس، لذا يجب تنبيه المرضى أن حدوث التهاب جلد أرجي بالتماس هو تأثير جانبي محرض مرغوب به من أجل الحصول على نتائج جيدة.

تتضمن آلية عمله في الثآليل نقص في نسبة CD4/CD8، ففي الرشاحة الالتهابية تكون الخلايا CD8 هي المسيطرة ، كما أنه يسبب ارتكاس أرجي او التهاب لا نوعي يؤدي إلى تراجع الثؤلول لكن قابلية التسرطن أدت إلى الحد من استخدامه [107].

- **الدي نتروكلوروبنزينDinitrochlorobenzene :**

تم استخدامه في عام 1973 كمؤرج مناعي بالتماس في علاج الثآليل المعندة، لكنه لم يعد يستخدم بسبب تأثيراته المشوهة والمطفرة [108].

4-3-حقن المتفطرات غير السلية مثل Mycobacterium indicus pranii أو Mycobacterium w:

هي عبارة عن كتلة سريعة النمو من نوع المتفطرات غير السلية والتي أظهر أن حقنها ضمن الآفة يحث على استجابة التهابية قوية.

هناك استجابة بارزة متأخرة من فرط الحساسية مع زيادة في IL2 و Cytokines T و IL4 وIL6 و TNFγ وتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية السامة للخلايا. مما يؤدي إلى إزالة الثآليل سواء في موقع الحقن أو في الآفات غير المحقونة أيضاً [109].

يتم تطبيق هذه المعالجة بطريقتين، إما مع جرعة حساسية داخل الأدمة أو بدونها. في الطريقة الأولى نحقن 0.1 مل داخل الأدمة في المنطقة الدالية يليها 2-4 حقن أسبوعية داخل الآفات في بعض الثآليل (بحد أقصى 0.1 مل في كل جلسة) لمدة تصل إلى 10 جلسات. في الطريقة الثانية، لا نحقن جرعة الحساسية ونبدأ بالحقن داخل الآفات مباشرة. الآثار الجانبية المبلغ عنها تشمل الألم، تشكل عقيدة، التقرح التندب في موضع الحقن، أعراض تشبه أعراض الإنفلونزا، الحمى، واعتلال العقد اللمفية [110]، خدر قريب من منطقة الحقن[111]

4-4 -لقاح Bacillus Calmette-Guérin عصيات كالميت غيران :

تعتمد آلية عمل لقاح Bacillus Calmette-Guérin (BCG) على نفس آلية عمل لقاح Mycobacterium w (MW)، حيث أن الاستجابة المتأخرة لفرط الحساسية ضد المستضد هي المفتاح للاستجابة السريرية ضد الثآليل، مما يزيد من مستويات IL-12 في المصل ويقلل من مستوى IL-4 [112]. إن تطبيق لقاح BCG (أسبوعياً لمدة 6 أسابيع) فعال عند الأطفال الذين لديهم ثآليل شائعة وثآليل المسطحة بنسبة 65٪ و45٪، على التوالي [113].

لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية في هاتين الدراستين. ومع ذلك فإن تقرير آخر من قبل Daulatabad وآخرون عند 7 مرضى من الهند أظهر وجود نسبة عالية من أعراض تشبه أعراض الإنفلونزا مما يطرح السؤال حول سلامته في البلدان التي يتوطن فيها السل مثل الهند [114].

4-5- لقاح الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (MMR):

يساعد اللقاح الفيروسي للحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (MMR) على تسريع إزالة الفيروسات والخلايا المصابة بالفيروس عن طريق تحفيز المناعة الخلوية والخلطية [115].

وقد استخدم بجرعة من 0.5 مل حقنت في كل الثآليل الجلدية مرة واحدة كل أسبوعين لمدة تصل إلى 5 جلسات. كان الألم والحكة والحُمامات والأعراض الشبيهة بالإنفلونزا من الآثار الجانبية التي لوحظت [116].

4-6- مستضد المبيضات *Candida* antigen :

يتم حقن مستخلص المبيضات البيض داخل الآفات لإثارة استجابة خلوية وإزالة الثآليل، حيث يتم حقن 0.3 مل مستخلص المبيضات في أكبر ثؤلول في الزيارة الأولى، وبعد ذلك كل 3 أسابيع. شوهد زوال الآفات البعيدة في 82% من المرضى في تجربة المرحلة 1. [117].

أظهرت دراسة على 220 طفل عولجوا تحسناً 71% من الثآليل المحقونة. شوهدت الاستجابة البعيدة في 21٪ من المرضى بينما أظهر نصفهم فقط استجابة كاملة [118].

أظهرت دراسات أخرى استجابة كاملة 39-87٪ مع أو بدون علاج مساعد. أظهر ثلاثة من أصل 7 مرضى إيجابيين لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV) زوال الثآليل عند معالجتهم بهذه الطريقة [119].

كان التأثير الجانبي الأكثر شيوعا هو الألم وعدم الراحة أثناء الحقن، ومع ذلك ، تم الإبلاغ عن آثار جانبية خطيرة مثل نقص تصبغ شبيه بالبهاق [120].

قد وصفت الندبات كتأثير جانبي بعد العلاج المناعي في بعض الدراسات، ولكن هذه الندبة تشير عادة إلى ندبة الإجراءات السابقة التي تمت تجربتها على الثؤلول سابقاً، والتي تصبح مرئيةً بمجرد بدء العلاج المناعي، لا ينبغي أن تعزى الندبة بشكل خاطئ إلى العلاج المناعي في حد ذاته [99].

4-7- مستضد الفطر الشعروي Trichophyton:

تم تحضير مستضد الفطر الشعروي Trichophyton كمستخلص حساسية من أنواع الفطور الشعروية بإضافة محلول مستخلص. وجد في دراسة عشوائية واحدة معشاة ذات شواهد أن 62٪ من المرضى الذين يعانون من الثآليل الجلدية استجابوا لحقن المستضد داخل الآفات(0.3 مل كل 3 أسابيع، بحد أقصى 5 جلسات) ولم تكن الاستجابة مختلفة إحصائياً عن الاستجابة لمضاد النكاف ومستضد المبيضات، مع أوبدون إضافة IFNα إليها [121]

هناك ندرة في الدراسات التي استخدمت trichophyton كعامل علاجي وحيد. لقد كان مفيداً في مشاركة مع مستضد المبيضات والنكاف، وتم الإبلاغ عن الجمع بين جميع المستضدات الثلاثة لتلبي نسبة استجابة 71٪ وهي أفضل بكثير من العوامل الفردية [122].

4-8- السلين:Tuberculin

يحفز السلين المناعة الخلوية من خلال تنشيط خلايا Th1 وخلايا NK وإنتاج السيتوكين وزيادة IL-12 حيث يساهم تعزيز المناعة الخلوية في آلية العمل [123].

تم حقنه ضمن الآفة في علاج الثآليل الجلدية (الثآليل الراحية الأخمصية، الثآليل المحيطة بالظفر، ثآليل الوجه) بجرعة من 2.5 وحدة في بضع الثآليل كل أسبوعين أدى لاستجابة كاملة في 76٪ من الحالات بعد انتهاء 4 جلسات حقن. لوحظ حدوث نكس حالة واحدة فقط خلال 6 أشهر من المتابعة. كانت الآثار الجانبية خفيفة وتشمل حمامى، وذمة ، ألم [124].

4-9- الإنترفيرون: Interferon

الإنترفيرون هي بروتينات طبيعية صغيرة تلعب دوراً مهماً في التعامل مع الفيروس . تم استخدام IFNα-2B علاجياً لخصائصه المناعية المضادة للفيروسات والمضادة للتكاثر. هناك تقارير متضاربة حول فعاليتها في الثآليل. حيث وجدت دراسات ان التطبيق الموضعي له فعالية بينما لم تلاحظ فعالية للعلاج الجهازي ، كما كان النكس أقل مع التطبيق الموضعي [125] ، وقد تم الإبلاغ عن أعراض تشبه الإنفلونزا كأثر جانبي محتمل [121].

4-10- الزنك:Zinc

يعتبر الزنك مهمًا للتنظيم المناعي ويحفز الكريات البيض والخلايا القاتلة الطبيعية. أظهر كل من الزنك الفموي والموضعي فائدةً في علاج الثآليل الجلدية والتناسلية. وقد تبين أن هناك نقصاً في الزنك عند المرضى الذين يعانون من الثآليل المتعددة أو الناكسة . تم استخدام سلفات الزنك عن طريق الفم بجرعة

10 ملغ / كغ / يوم، مع تحسن ما يقارب 84-87 ٪ من المرضى خلال شهرين في تجربتين معشاة ذات شواهد عشوائية [126].

وقد تم استخدامه كعامل وحيد وكذلك مشاركة مع طرائق أخرى مثل ايميكيمود ، بودوفيللين ، والعلاج بالازوت . وجد أنه أكثر فعالية من السيميتيدين.

تم استخدام محلول الزنك 5 ٪ و 10 ٪ في الثآليل الجلدية، 3 مرات في اليوم لمدة 4 أسابيع مع استجابة 5٪ فقط و 11%، على التوالي [127].

أظهر أكسيد الزنك الموضعي 20٪ مرهم فعاليةً مماثلةً تقريباً لحمض الصفصاف وحمض اللبن[128].

4-11- حاصرات مستقبلات H2: H2 receptor blockers

تم محاولة استخدام حاصرات H2، مثل سيميتيدين ورانيتيدين، في علاج الثآليل. حيث تحصر مستقبلات الهيستامين من النوع 2 على الخلايا التائية الكابتة وتزيد من المناعة الخلوية. وهو يزيد من تكاثر الخلايا اللمفاوية ويثبط الخلايا التائية الكابتة. يزيد من مستويات IL-2 و IFNγ ويقلل من مستويات IL-18.

بجرعة : سيمتدين 30-40 مغ/كغ/يوم لمدة 3-4 أشهر بينما رانتيدين 300مغ مرتين يومياً.[99]
كانت الآثار الجانبية خفيفة وتشمل الغثيان والقيء والصداع. هناك دراسات أولية فقط باستخدام الرانيتيدين مع فعالية مشكوك فيها. ومع ذلك تظهر دراسات أخرى مزدوجة التعمية تقارير متضاربة عن الاستجابة تصل بحدها الأدنى إلى عدم الاستجابة، خاصةً بالنسبة لجرعة منخفضة من السيميتيدين. تم الإبلاغ عن السلامة وفعالية أفضل قليلاً في الأطفال مقارنة بالبالغين. كما ثبت أنه أكثر فعالية عند استخدامه مع الليفاميزول. ولكن استنتجت مراجعة منهجية في عام 2007 أنه لا توجد أدلة كافية على فعالية السيميتيدين ورانيتيدين في علاج الثآليل [129].

4-12- الليفاميزول: Levamisole

تم إدخال Levamisole كعامل مضاد للديدان ولكن سرعان ما وجد أن له تأثيرات مناعية ، مما يجعله فعالاً في العديد الأمراض الجلدية . وقد استخدم في علاج الثآليل الجلدية بجرعة 2.5-5 ملغ / كغ/ يوم لمدة 3 أيام متتالية كل أسبوعين لمدة 4-5 أشهر. كانت الاستجابة على الليفاميزول حوالي 60 ٪. ومع ذلك فإنه لم يلاحظ في دراسة أخرى أي اختلاف إعطاء الليفاميزول 150 ملغ/اليوم لمدة 3 أيام في كل أسبوع والعلاج الوهمي. يمكن أن يسبب الليفاميزول طفح وغثيان وتقلصات في البطن وتغير المذاق وحاصة وآلام مفاصل ومتلازمة شبيهة بالإنفلونزا ولكن نادراً ما يسبب اعتلال عضلي، التهاب أوعية كاسر للبيض، طفح حزازاني، اعتلال المادة البيضاء في الدماغ [99].

4-13- لقاحات الفيروس الحليمي البشري: Human papilloma virus vaccines

تم استخدام اللقاح الرباعي ثلاثي التكافؤ الذي يحتوي على بروتين L1 للأنواع 6 و 11 و 16 و 18 من فيروس الورم الحليمي البشري على نطاق واسع في دول مثل الدنمارك مع انخفاض في انتشار الثآليل التناسلية. انخفض خطر الثآليل مع كل جرعة من لقاح فيروس الورم الحليمي البشري. حصل المرضى الذين تلقوا 3 جرعات على حماية كاملة من الثآليل التناسلية، في حين أن الزيادة في الفترة بين جرعتين أدت إلى مزيد من التراجع في حدوث الثآليل التناسلية [130].

هناك أيضا تقارير عن استخدام لقاح الفيروس الحليمي البشري في المرضى الذين يعانون من الثآليل الجلدية التي أدت إلى شفاء الثآليل، سواء عند الأفراد مضعفي أو أسوياء المناعة [131].

والآن مع تطوير لقاح HPV عديد التكافؤ ضد أنواع الفيروس الحليمي البشري 11،6 ، 52،45،33،31،18،16 ، و 58 . من المتوقع حدوث مزيد من الانخفاض في الأمراض المتعلقة بالفيروس الحليمي البشري بما في ذلك الثآليل [132]

4-14- الزرع الذاتيAutoimplantation therapy :

يكمن مفهوم زرع ذاتي في أن المناعة الخلوية التي لا تتنبه إلى عدوى فيروس الورم الحليمي البشري يتم تحفيزها بإدخال حمل أعلى من نفس المستضدات في موقع يمكن أن يحدث فيه تنشيط قوي لجهاز المناعة. يتم استئصال كامل لآفة واحدة من الثآليل ثم طحنه و إدخال بعض جزيئاته في جيب أدمي.

المكان المعتاد للزرع التلقائي هو الجانب المرن من الساعد الأيسر ما يقرب من 2 بوصة تحت الحفرة أمام المرفق. في دراسة شملت 60 مريضاً، لوحظ شفاء كامل عند 73.3 ٪ ، مع الغالبية منهم (91 ٪) في غضون شهرين [133].

تم تعديل هذا الإجراء في الثآليل الراحية الأخمصية حيث تم إدخال النسيج الثؤلولي تحت الجلد وقد لوحظت تحسن 74% من الحالات. تضمنت الآثار الجانبية المحتملة نقص تصبغ ما بعد الالتهاب وتشكيل العقيدات الالتهابية في موقع الزرع [134].

4-15- الثوم (Allium sativum) :

. يحتوي الثوم على خصائص مضادة للفيروسات ومضادة للالتهابات الطبيعية ويستخدم لعلاج العديد من الأمراض والظروف الطبية [135].

4-16- عوامل أخرى في العلاجات المناعية :

تم تجربة العديد من العوامل الأخرى في العلاج المناعي للثآليل نذكر منها **حمض إينوكسولون glycyrrhizinic** التي تم الحصول عليها من جذر ***Glycyrrhiza glabra*** **عشبة عرق السوس،** لها خصائص مضادة للفيروسات، مضادة للالتهابات ، وتؤدي إلى تعطيل جزيئات الفيروس الحر خارج الخلية، والوقاية من إزالة الخلايا من الجسيمات المعدية، وتدهور قدرة التركيب للمكونات الهيكلية للفيروس [136]

و من بين هذه العلاجات، تم استخدام العلاج المناعي مع **دينيترو كلورو بنزين (DNCB)**، و**الدفينكريبون، حمض ثنائي بوتيل الاستر (SADBE) squaric acid dibutyl ester** لفترة أطول مع استجابة متوسطة [137].

Corynebacterium parvum الوتدية الصغيرة لها دور في تنشيط البلاعم. في دراسة شملت 10 مرضى يعانون من الثآليل الجلدية (الثآليل الشائعة) التي قارنت حقن 0.1 مل من محلول الوتدية الصغيرة Corynebacterium parvumمقابل محلول ملحي داخل الأدمة كل شهر لمدة 3-5 أشهر، أظهر 9 مرضى استجابة كاملة [138].

تم الإبلاغ عن مستحضرات عشبية مثل :

عشبة القنفذية Echinacea والعسل لتعزيز الحصانة عند تناوله عن طريق الفم.

وأيضاً مشتقات **Sinecatechins** من مستخلص **الشاي الأخضر (كاميلياالصينية)** ويتم تسويقها كمرهم 10 ٪. يحتوي على حوالي 8 **catechins** ، [139] ،هو يعمل كمضاد للفيروسات ينظم آلية الموت المبرمج للخلايا، ومضاد للالتهابات) يحث IL-12 ويقلل IL-10 . وقد لوحظ معدل استجابة من 46-52 ٪ في دراسات مختلفة [140].

الآس – ميرتس Myrtus: تم التعرف على ميرتس باسم آس وتعرف باسم "حب العاص" وأظهرت الآثار المضاد للالتهاب. نفترض أن ميرتس قد يكون لها تأثيراً مضاداً للفيروسات ، و يمكن أن تؤثر على الجهاز المناعي .

قد تستخدم ميرتس موضعياً على جزء من الجسم وتظهر تأثيراً على الأجزاء الأخرى. هاتين الحالتين تسلطان الضوء على طريقة جديدة لعلاج الثآليل الشائعة وخاصة الثآليل في الوجه وتحتاج إلى مزيد من الدراسات[5].

5. علاجات أخرى:

5-1- الريتينوئيداتRetinoids :

لديها تأثير مضاد للالتهاب، وتحول دون تكاثر الخلايا، وتنظم تمايز الخلايا. تعمل أيضاً كمضاد انقسام. وهي علاج مؤقت، قابل للنكس.

العلاج الموضعي منه أدابلين متاح جيل 0.1 ٪ [141]. والتريتينوئين خاصة على الثآليل المنبسطة.[142] الآثار الجانبية الجلدية مثل التهيج والاحمرار تقلل من شعبية الرتينوئيدات الموضعية كخيار للطريقة العلاجية. يستخدم التريتينوئين موضعياً 0.05%، وأظهر فائدة نسبية في علاج الثآليل المسطحة، لكنه يتطلب تراكيز عالية مما يسبب التهيج . [142]

5-2- نظائر فيتامين د:Vitamin D analogues

نذكر مثلاً عنها ماكساكالسيتول. قد يفيد بالثآليل الشائعة سواء لوحده أو بالمشاركة مع SA [143].

5-3- الانترالين:anthralin

يكمن تأثيره كمضاد لفرط التنسج، مثبط لتكاثر اللمفاويات T، مثبط للجذب الكيميائي للعدلات، حيث أثبتت الدراسات أن الانترالين يطيل طور الانقسام الفتيلي للخلايا الكيراتينية والكريات البيض . قد تمت دراسة الانترالين في علاج الثآليل ، واعطى نتائجاً واعدة. يضاف SA إلى الانترالين في كثير من الأحيان لزيادة تغلغله وفعاليته.[144].

5-4- طرائق وظيفية نفسية:Psychological treatments for warts

ضرب من الأساطير غير كافي كعلاج للثآليل. العلاج بالإيحاء يفيد أكثر عن الأطفال[145]. اعتمد العلاج النفسي مع العلاجات المنومة على التركيز على تداخلين: الحد من منطقة ثؤلول مع الصور الموجهة واقتراحات لتحسين أداء الجهاز المناعي للمريض ، حيث توضح الصور العلاج ، والعلاج المتوسط ، والعلاج اللاحق[146] .

5-5- الوخز بالإبرAcupuncture :

في علاج الثآليل، خاصة الثآليل المسطحة [147].

5-6- علاج أشعة سينية : X-ray

أظهرت دراسة تم فيها علاج تسعة أطفال مصابين بالثآليل على اليدين و / أو القدمين والوجه باستخدام X-ray النتائج: أظهر خمسة أطفال استجابة كاملة، 3 أطفال استجابة جزئية. طفل واحد لم يكن هناك استجابة. وبذلك يقدم هذا العلاج خيار بديل سهل ، غير غاز [148].

5-7- العلاج باستخدام حمض ألفا لاكت البومين-أولئيك alpha-lactalbumin-oleic acid :

تطبيقه الموضعي له تأثير مفيد ودائم على الثآليل [149].

5-8- الإطباق:Occlusion

تقوم المنتجات القائمة على الكولوديون بإغلاق المنطقة، وربما تزيد من فعاليتها. وقد أدى هذا إلى ممارسة واسعة النطاق من وضع شريط لاصق فوق الثؤلول.

يحتاج ليشارك مع علاج موضعي لتحسين معدل الشفاء ، يرفع ذلك من كلفة العلاج [150].

5-9- العلاجات البديلة:herbal treatments

قد تكون أحيانا النباتات (مثل البصل الأحمر ، زهرة العطاس، واللبلاب السام، والبللادونا [نبات الليث القاتل]، والقراص لاذع) ، والمعادن (مثل الزرنيخ الأبيض) ، أو الحيوانات (مثل النحل المجروش) [151].

الفصل الثالث

العلاج بالفيتامين D3

والمعالجة القرية

العلاج بالفيتامين D3

1. مقدمة:

كولكالسيفرول colecalciferol المعروف أيضا باسم فيتامين D3 ، هو نوع من فيتامين D الذي يصنعه الجلد عند تعرضه لأشعة الشمس، كما أنه يوجد في بعض الأطعمة ويمكن تناوله كمكمل غذائي [152].

يتم استخدامه لعلاج ومنع نقص فيتامين (د) والأمراض المرتبطة بها ، بما في ذلك الكساح [153].

كما أنه يستخدم لعلاج نقص فوسفات الدم hypophosphatemia العائلي ، قصور نشاط جارات الدرق hypoparathyroidism الذي يسبب انخفاض الكالسيوم في الدم، ومتلازمة Fanconi.

يؤخذ الفيتامين D3 عادة عن طريق الفم [154]، أو موضعياً [143]، أو عضلياً [155]، أو ضمن الآفات [156].

يمكن أن تؤدي الجرعات المفرطة إلى التقيؤ، والإمساك، والضعف، والارتباك [157]، تشمل المخاطر الأخرى حصوات الكلى [158].

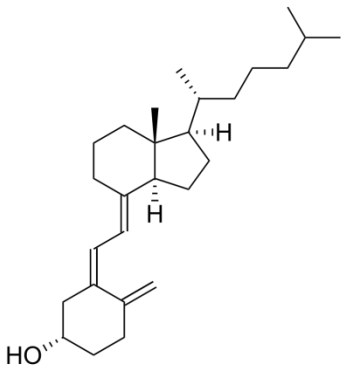
الجرعات العادية آمنة في الحمل [157]، وقد لا يكون فعالاً في الأشخاص المصابين بأمراض الكلى الحادة [158].

يتكون Cholecalciferol في الجلد بعد التعرض للضوء UVB [159]، حيث يتم تحويله في الكبد إلى calcifediol (25-hydroxyvitamin) والذي يتم تحويله بعد ذلك في الكلى إلى الكالسيتريول

(1,25-dihydroxyvitamin D) ، وتعد زيادة امتصاص الكالسيوم من الأمعاء أحد تأثيراته [154].

يوجد الفيتامين D في الطعام مثل بعض الأسماك والجبن والبيض، وبعض الأطعمة مثل الحليب تحتوي على الكوليكالسيفيرول في بعض البلدان [160].

تم وصف الكوليكالسيفيرول تاريخياً لأول مرة في عام 1936 [161]، ويعتبر من ضمن قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية [162].



صيغة الكيميائية C27H44O، وكتلته المولية 384.64 جم / مول. [163].

درجة انصهار 83 إلى 86 درجة مئوية (181 إلى 187 درجة فهرنهايت)

نقطة الغليان 496.4 درجة مئوية (925.5 درجة فهرنهايت)

القابلية للذوبان في الماء: غير قابل للذوبان في الماء عمليا ، قابل للذوبان بحرية في الإيثانول والميثانول وبعض المذيبات العضوية الأخرى. قابل للذوبان بشكل طفيف في الزيوت النباتية.

هو شكل من أشكال فيتامين د الذي يتم توليفه طبيعياً في الجلد ويعمل كهرمون ، ويتم تحويله إلى الكالسيتريول. هذا أمر مهم للحفاظ على مستويات الكالسيوم وتعزيز صحة العظام والتطور الروحي الحركي [163].

قد يؤخذ كوليكالسيفيرول كمكمل غذائي لمنع أو لعلاج نقص فيتامين (د).

يعتبر مكافئ 1 وحدة دولية هو 0.025 ميكروغرام.

تم تحديد القيم الغذائية المرجعية لفيتامين د (cholecalciferol و / أو ergocalciferol) وتختلف التوصيات حسب البلد:

في الولايات المتحدة: 15 ميكروغرام / يوم (600 وحدة دولية في اليوم) لجميع الأفراد (الذكور والإناث والنساء الحوامل / المرضعات) الذين تتراوح أعمارهم بين 1 و 70 سنة ، شاملة. بالنسبة لجميع الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 70 عامًا ، يوصى باستخدام 20 ميكرو جرام / يوم (800 وحدة دولية يوميًا).

في الاتحاد الأوروبي: 20 ميكروغرام / يوم (800 وحدة دولية في اليوم) [164].

في فرنسا: 25 ميكروغرام / يوم (1000 وحدة دولية في اليوم).

يحتاج المرضى الذين يعانون من نقص شديد في فيتامين D إلى العلاج بجرعة تحميل ؛ يمكن حساب حجمه على أساس مستوى المصل الحقيقي 25-هيدروكسي فيتامين D ووزن الجسم [165].

هناك تقارير متضاربة بشأن الفعالية النسبية لكوليكالسيفيرول (D3) مقابل الإرجوكالسيفيرول (D2)، مع بعض الدراسات التي تشير إلى فعالية أقل من D2، والبعض الآخر لا يظهر أي فرق [166].

كما تشير الدراسات الوبائية المختلفة إلى وجود ارتباط بين نقص فيتامين D وارتفاع معدل الإصابة بأمراض المناعة الذاتية مثل التصلب اللويحي Multiple Sclerosis، الذئبة الحمامية الجهازية Systemic Lupus erythematosus (SLE) ، والتهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis(RA) ومرض التهاب الأمعاءInflammatory bowel disease (IBD) والسكري نمط 1 Type 1 Diabetes Mellitus [167].

2. آلية العمل:

الكالسيفرول في حد ذاته غير نشط. يتم تحويلها إلى شكلها النشط من خلال مرحلتين من الهدركسلة الأولى في الكبد ، عن طريق CYP2R1 أو CYP27A1 ، لتشكيل :

25-hydroxycholecalciferol مايعرف ب ($25-OH\ vitamin\ D_3$calcifediol)

25-OH فيتامين D3 ، بينما يحدث الهدركسلة الثانية بشكل رئيسي في الكلية من خلال عمل CYP27B1 لتحويل 25-OH فيتامين D3 إلى 1،25-ثنائي هيدروكسي كوليكالسيفيرول(1,25-$(OH)_2$vitamin D_3) أوالكالسيتريول) جميع هذه المستقلبات مرتبطة بالدم إلى البروتين الرابط للفيتامين D.

يتم توسط عمل الكالسيتريول بواسطة مستقبل فيتامين د **vitamin D receptor** VDR، وهو مستقبل نووي ينظم تخليق مئات البروتينات ويوجد في كل خلية في الجسم تقريبًا [159].

وبالتالي يؤثر الفيتامين د على المناعة الفطرية والمكتسبة ، الجهاز القلبي الوعائي ، جارات الدرق ، الهيكل العظمي ، والجلد . وسنفصل قليلاً في هذه التأثيرات :

1-المناعة الفطرية :

يعمل فيتامين (د) كمحفز هام للمناعة [168].حيث يعتبر الكالسيتريول كمعزز للتأثيرات المضادة للجراثيم وللبلعميات والوحيدات ، إلى جانب تعزيز الانجذاب الكيميائي والقدرات البلعمية للخلايا المناعية الفطرية

ينشط معقد (الكالسيتريول ، VDR ، ومستقبلات ريتينويد X) نسخ العديد من الببتيدات المضادة للجراثيم مثل defensin β2 ، cathelicidin وغيرها .

إضافة إلى دورها المضاد للجراثيم ، فإن الوحيدات وغير ذلك من خلايا المقدمة للمستضد Antigen-presenting cell (APC) ، ولا سيما الخلايا التغصنية Dendritic cell (DC) ، تعد أهدافًا مهمة للتأثيرات المعدلة المناعية الذي يملكها الفيتامين D. [169].

كما أن APC هي المسؤولة عن بدء الاستجابة المناعية البدئية لأنها تقدم المستضدات لخلايا T والخلايا B وتكون قادرة على تعديلها إما عن طريق الإشارات المناعية مثل السيتوكينات والتعبيرعن الجزيئات المحفزة المشتركة . [167].

يعد كلا الكالسيتريول والكوليكالسيفيرول ، قادران على إحداث خواص تحمل مناعي في DC لأن هذه الخلايا تعبر أيضا عن الإنزيم CYP27B1 اللازم في هدركسلة فيتامين D3. هذا التعبير يسمح لهم بتحقيق تركيز من الشكل النشط من فيتامين D3 المطلوب للتأثيرات المناعية [169].

2-المناعة المكتسبة :

أظهرت الدراسات الأولية التي تبحث في تأثير فيتامين D على الخلايا المناعية البشرية التكيفية تعبيراً عن VDR النووي وكذلك إنزيمات تنشيط فيتامين D في كل من الخلايا T و B.

والجدير بالذكر أن تعبير VDR بهذه الخلايا منخفض للغاية في ظروف الراحة ، ولكن عند التنشيط والانتشار ، تقوم الخلايا T و B بتنظيم تعبير VDR بشكل كبير ، مما يسمح بتنظيم ما يصل إلى 500 جينة مستجيبة من فيتامين D تؤثر على التمايز والتكاثر لهذه الخلايا.

قد تكون هذه السيطرة على تنشيط الخلايا البائية وانتشارها مهمة سريريًا في أمراض المناعة الذاتية ، من خلال إنتاج الخلايا B للأضداد الذاتية ، فتلعب بذلك دورًا رئيسيًا في الفيزيولوجيا المرضية للمناعة الذاتية

كما يعتقد أيضا أن النوع الرئيسي الآخر من الخلايا المناعية التكيفية والتي هي الخلايا التائية ، تكون هدف مهم للتأثيرات المناعية للأشكال المختلفة لفيتامين د . [167].

حيث يعزز VitD الإنترلوكين interleukin-10 10- (IL) وعامل النمو التحولي (TGF-β) β Transforming growth factor beta ويعزز إفراز وتثبيط وظائف الخلايا التائية، و يملك الفيتامين (د) أيضاً القدرة على تثبيط السيتوكينات الالتهابية، مثل عامل نخر الورم Tumor necrosis factor (TNF) و (IL-1) interleukin-1، و (IFN-γ) interferon gamma، و(IL-2) interleukin-2، في حين أنه يزيد من السيتوكينات المضادة للالتهابات IL-4 و .IL-10 في الخلايا البائية [170]. تتأثر أيضا IL17 من خلال تثبيط إنتاج خلايا Th17 عن طريق فيتامين D. ،يؤدي ذلك دوراً كبيراً في علاج أمراض المناعة الذاتية. [167].

3-الجهاز القلبي الوعائي :

تم التعبير عن VDR و CYP27B1 في القلب ، سواء في الخلايا العضلية أو الخلايا الليفية ، حيث يعمل 25 (OH) 2D ونظائرها على تثبيط علامات تضخم القلب [167].

4- جارات الدرق :

تعبر غدد جارات الدرق Parathyroid gland PTG عن كل من VDR و CYP27B1 ، كما تعتبر مستويات هرمون جارات الدرقParathyroid hormon PTH علامة مفيدة لكفاية فيتامين D، والحفاظ على مستويات مناسبة من 25 (OH) 2D في الدم يقلل من خطر تضخم PTG وارتفاع إفراز PTH مع آثاره الضارة المحتملة على العظام. [167].

5-الهيكل العظمي :

ضرورة توفير فيتامين (د) الكافي للوقاية من الكساح ولين العظام ، ففي دراسة تم الكشف فيها عن علاقة إيجابية بين الجرعة والاستجابة بين مكملات فيتامين (د) ومنع الكسور [167].

6-الجلد :

- ✓ **الصداف :**

استخدام نظير فيتامين D مثل calcipotriol و maxacalcitol لعلاج الصداف. [167].

- ✓ **الثآليل :**

أثبت فيتامين (د) فعالية في علاج الثآليل المعندة عند استخدمه موضعيا لدى المرضى مثبطي المناعة [171] ، كما أشارت دراسة أخرى إلى فعاليته في علاج الثآليل عند مرضى زرع الكلى ، وقد عزي ذلك إلى خاصيته في تحفيز الموت الخلوي المبرمج. [172]

بالإضافة إلى قدرته على تنظيم تكاثر وتمايز خلية البشرة وتنظيم إنتاج السيتوكين ، حيث يتم توسط هذه العملية عن طريق مستقبل فيتامين (د) ، الموجود في الخلايا الكيراتينية ،الخلايا الصباغية الخلايا الليفية وخلايا الجهاز المناعي للجلد. [173]

وإن النتائج الجيدة في تطبيق الفيتامين (د) على الثآليل موضعيا ، شجعت على استخدامه حقناً ضمن الآفة في الحالات المعندة مع نتائج أفضل من غيره من العلاجات المناعية التي كثيراً ما ترافقت مع تأثيرات جانبية شديدة [174]

و نظراً لتزايد عدد المرضى المصابين بالثآليل المعندة على العلاجات التقليدية ، وبسبب العقابيل الجمالية والوظيفية لهذه الآفات، وبعد تزايد استخدام العلاجات المناعية بالحقن ضمن الآفات ، كان لابد من دراسة نتائج حقن فيتامين (د) في علاج الثآليل المعندة لمعرفة جدوى استخدامه ، ومقارنته نتائجه واختلاطاته مع الآزوت السائل كأبرز علاج تخريبي للثؤلول مستخدم حتى يومنا هذا [1].

لقد أردنا في هذا البحث تقييم فعالية حقن فيتامين (د) في علاج الثآليل المعندة، ومقارنة هذه النتائج مع نتائج الكي بالآزوت السائل .

المعالجة القرية

الآزوت السائل هو العلاج المبرد الأكثر استخداماً في وقتنا الحالي [1] ويتم استخدامه فقط تحت إشراف الطبيب لتجنب ضرر الجلد غير الضروري [175] .

كما توجد هناك أجهزة عالية التبريد خاصة للعلاج المنزلي للثآليل الشائعة أو الأخمصية.

تجميد هذه الأجهزة من خلال التبريد التبخيري **Evaporative cooling** عن طريق التوسع المفاجئ للمذيبات المضغوطة **sudden expansion of compressed solvents** كمثال :ايتر ثنائي الميتيل **Dimethylether** (DME) أوخليط البروبان مع ايتر ثنائي الميتيل **Dimethyl ether propane**. (DMEP)

أو غازات حقيقية مثل ثاني أكسيد الكربون (CO_2) وأكسيد النيتروز (N_2O) [176].

ومع ذلك ، هناك اختلاف جوهري في درجة حرارة التجمد التي يستطيع الوصول إليها ، حيث يغلي أكسيد النيتروز عند(− 87)درجة مئوية ، بينما نقطة غليان النيتروجين السائل (− 196 درجة مئوية) و(57 −) DMEP درجة مئوية [177]

وتكون درجة الحرارة المستهدفة − 50 درجة مئوية على عمق 4−5 ملم للسماح بالتجميد الكامل للسوائل داخل الخلايا وبدء سلسلة تنخر ضرورية لإزالة التؤلول والشفاء [178] ، حيث يتم تطبيق الآزوت السائل عبر حامل قطن أو بواسطة جهاز الإرذاذ cryo spray [179]

الطريقة المعيارية المتبعة : هي استمرار تطبيق الإرذاذ على الآفة حتى يشملها كلها مع إطار 1−2 ملم من الجلد السليم (يرى بالعين المجردة هالة بيضاء) [180] ، أو باستخدام عود القطن على الثآليل حتى تحقيق الهالة لمدة 10 ثانية (خمس ثوان للثآليل الصغيرة ، 20 ثانية للثآليل الأخمصية) ، بينما العلاج العدواني بالتبريد (من 10 إلى 30 ثانية) [182,181] ، يكررذلك كل 3 أسابيع لمدة 3 أشهر تقريبا [75]

يمكن إزالة التؤلول عن طريق تدمير نخري للخلايا الكيراتينية المصابة بالفيروس الحليمي البشري أو عن طريق تحريض الالتهاب المحلي [51].

يتم تدمير الخلايا الكيراتينية بالآزوت السائل بإحدى آليتين [183]:

الآلية الأولى هي تحريض نقص التروية الأنسجة عن طريق الإضرار بالأوعية الدموية والشعيرات الدموية داخل المنطقة المستهدفة مما يؤدي إلى نخر ونقص تروية الأنسجة.

بينما الآلية الثانية تدمر الخلايا بشكل أكثر تعقيدًا ،عن طريق تشكيل بلورات الجليد وتحريض إصابة الخلية التناضحية واختلال الغشاء الخلوي. عندما يتم تبريد الأنسجة ، تتشكل بلورات الجليد بين الخلايا التي تحدث تدرجًا تناضحيًا يسحب الماء بسرعة من الخلايا. مع استمرار التبريد ، تشكل البلورات داخل الخلية مما يؤدي إلى تمزق الخلية [184]

وقد تم الإبلاغ عن مجموعة متنوعة من الآثار الجانبية من العلاج بالآزوت ، بما في ذلك الألم أثناء التطبيق ، حمامى ، تنفط ، وزيادة التصبغ التالي للالتهاب أو نقصه الدائم عند ذوي البشرة الداكنة لأن المعالجة القرية يمكن أن تدمر الخلايا الصباغية. ، ونكس الثؤلول [185].

تم التبليغ عن آثار جانبية مرتبطة بالتبريد (تقرحات ، حرقان ، ألم سطحي) [186] ، كما يكون شعور الألم ثابت مقابل متقطع ، حاد ، مؤلم بشدة ، حارق ،واخز ، حس تنميل [187]

وعند معالجته لحالة الثآليل حول الطيات الظفرية فقد تؤدي الأذية إلى حثل متوسط في الصفيحة الظفرية median canaiiform dystrophy [188]

يلاحظ في بعض الحالات بعد الشفاء حدوث نكس في غضون أسابيع قليلة ربما يرجع إلى عدوى الفيروس الحليمي البشري غير الكامنة أو الكامنة المحيطة بالثآليل ويكون على شكل الدونات . لذلك يجب أن نكون مدركين للنكس المحتمل وأن العلاج المساعد مثل معدلات الاستجابة المناعية ذات الفعالية المضادة للفيروسات يجب أن يستخدم للحد من حالة النكس [189] [190].

وفي فروة الرأس أو غيرها من المناطق الحاملة للشعر ، يمكن أن تحدث حاصة ناجمة عن تدمير خلايا بصلة الشعرة وتؤدي إلى تساقط الشعر الدائم، إضافة إلى فرط التنسج الكاذب الذي يمكن أن ينتج من العلاج بالتبريد. يمكن أن تتشكل الندب الضمورية بعد إجراء باضع ، قد تنحسر بمرور الوقت. كما يمكن أن تتسبب المعالجة القرية في تدمير الهياكل الأساسية مثل مطرق الظفر أو الغضروف في الأذن أو الأنف [191]

الفصل الرابع

الدراسة العملية

تقييم فعالية حقن الفيتامين D3 بالمقارنة مع الكي بالآزوت السائل في علاج الثآليل المعندة

خلفية الدراسة :

1. أهمية البحث:

نظراً لتزايد عدد المرضى المصابين بالثآليل المعندة على العلاجات التقليدية، وبسبب العقابيل الجمالية والوظيفية لهذه الآفات، وبعد تزايد استخدام العلاجات المناعية بالحقن ضمن الآفات، كان لابد من دراسة نتائج حقن الفيتامين D3 في علاج الثآليل المعندة لمعرفة جدوى استخدامه، ومقارنته نتائجه واختلاطاته مع الآزوت السائل كأبرز علاج تخريبي للثؤلول مستخدم حتى يومنا هذا [1].

لقد أردنا في هذا البحث تقييم فعالية حقن الفيتامين D3 في علاج الثآليل المعندة، ومقارنة هذه النتائج مع نتائج الكي بالآزوت السائل.

2. هدف البحث:

1- تقييم فعالية حقن الفيتامين D3 في علاج الثآليل المعندة.

2- مقارنة نتائج حقن الفيتامين D3 مع الكي بالآزوت السائل في علاج الثآليل المعندة.

3- مقارنة نتائجنا مع النتائج العالمية.

4- دراسة عوامل الخطورة المنبئة بالاستجابة غير الكاملة على العلاج .

3. مواد وطرائق الدراسة:

تم إجراء هذه الدراسة على المرضى المراجعين لقسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي خلال عامي 2017-2018، بعد الحصول على موافقة المجالس العلمية المختصة على المخطط العلمي لهذه الدراسة .

نوع الدراسة : دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة

مكان الدراسة :مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق

مدة الدراسة :امتدت هذه الدراسة على مدى عام واحد (خلال عامي 2017-2018)

معايير الدخول في الدراسة:

وجود ثآليل معندة متعددة (أكثر من خمسة) خارج المنطقة التناسلية ،وقد اعتبرت الثآليل معندة إذا تجاوزت مدة الإصابة بها 6 أشهر، و لم تستجب على تطبيق علاجين تقليديين على الاقل . [156]

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الثآليل المخاطية
- الحمل
- الإرضاع
- التثبيط المناعي

حجم العينة :

مراجعي قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي ممن تتحقق لديهم معايير الدخول إلى الدراسة.

يجب ألا يقل حجم العينة عن 40 مريض (20 لكل ذراع).

مجموعات الدراسة :

تم توزيع المرضى عشوائياً على مجموعتين

المجموعة الأولى : 20 مريض الذين يحملون ارقام فردية.

المجموعة الثانية : 20 مريض الذين يحملون ارقام زوجية

خضع كل المرضى إلى استجواب وفحص شامل، وتم استبعادهم في حال عدم تحقيق معايير الدخول في الدراسة أو في حال توفر أحد معايير الاستبعاد. تم إعلام جميع المرضى بطبيعة العلاج، وأخذت موافقتهم على الدخول بالدراسة بعد إعلامهم بكافة المعلومات الضرورية عن مرضهم، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية الممكنة، والإجابة على كافة تساؤلاتهم بوضوح، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة متى أرادوا وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف سوى تكاليف المادة العلاجية، وأن معلوماتهم الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة :

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم محتواه :

عنوان البحث :

دراسة حول فعالية وأمان حقن فيتامين د بالمقارنة مع الكي بالآزوت السائل في علاج الثآليل المعندة

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

مرضى الثآليل المعندين على العلاج

اسم الباحثة:نسرين حسن غانم : مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د. سوزان قطيني: أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية – الأمراض المنتقلة بالجنس.

تعتبر الثآليل الشائعة حالة شائعة إلى حد ما مع عدد كبير من الخيارات العلاجية ذات معدلات نجاح مختلفة، تظهر الثآليل المعندة مقاومة للعلاجات التقليدية، ويزداد حجمها وعددها بغض النظر عن العلاج ،يوجد عدد كبير من الخيارات العلاجية المتاحة لعلاج الثآليل، دون تحديد أحد هذه الخيارات كعلاج مثالي.

تشمل العلاجات البدئية التطبيق الموضعي لـ salicylic acid، والتطبيق الموضعي لـ imiquimod، والتطبيق الموضعي لـ 5-fluorouracil، والعلاج بالتبريد والتخثير الكهربائي والتبخير بالليزر . تتطلب هذه الطرائق التخريبية معدات باهظة الثمن وتزيل فقط الآفات المصابة الواضحة، وتهمل النسج المصابة غير المرئية. بالإضافة إلى ذلك، فإنها قد تؤدي إلى حدوث ندب وقد تزيد احتمال النكس. تقتصر هذه الطرائق على التطبيق الموضعي وليس لها تأثير جهازي. وبالتالي، فإنها تعتبر عموماً غير مناسبة للمرضى الذين يعانون من آفات بعيدة متعددة ،في الآونة الأخيرة، تم تقييم العلاج المناعي للتغلب على هذه العيوب.

ومن هذه العلاجات المستخدمة لهذا الغرض:

interferons وinterleukin (IL)–2 وpurified protein derivative

وبعض اللقاحات كلقاح الـmumps, measles, and rubella (MMR) vaccine ،

لقاح الـMycobacterium w and bacilluscalmette-guerin (BCG) vaccines

والمعززات المناعية كسلفات الزنك.

يعتقد أن الاستهداف النوعي للمناعة الخلوية يحرض الجهاز المناعي للقضاء على فيروسHPV

نستهدف في هذا البحث تقييم

فعالية Vitamine D3 حقن بالمقارنة مع الكي بالآزوت السائل في علاج الثآليل المعندة

علما أن**Vitamine D3** يندرج كعلاج مناعي حديث يأتي أخف إيلاما ولايتسبب بأي تأثيرات جانبية من

(تندب ،نقص تصبغ ، وذمة نسيجية ، نفاطة نزفية ، تنخر جلد ، أذية عصبية)قد تسببها جلسات إرذاذ الآزوت السائل للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف يتم التأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض ، وغياب شروط الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة ،وفحص سريري للمريض وأخذ صور للآفات ثم البدء بالعلاج الذي سيكون على تكلفة المريض.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحداً سواي. سيتم أخذ صور فوتوغرافية قبل بدء العلاج ثم مرة خلال كل زيارة وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. ثم سنبدأ بالعلاج والذي سيكون على تكلفتك الشخصية. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

إن مشاركتك بهذه الدراسة قد تشعرك بعدم الارتياح خلال تطبيق العلاج أو الألم الحاصل خلال كل جلسة علاجية. لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق وسرعته في السيطرة على علاج الثآليل المعندة. يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

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

<u>موافقة الباحث:</u>

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

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة نسرين غانم جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال به على الرقم الخليوي 00963958255969وأنا أدرك تماما أنه بإمكاني التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

تم التأكد من إيقاف أي علاج سابق للمريض، وفي حال وجود قصة علاج حديثة تم الانتظار لمدة 3 أسابيع دون معالجة قبل ادخال المريض ضمن الدراسة. تم تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتي العلاج، المجموعة الأولى وسميت بمجموعة الحقن كنايةً عن مجموعة حقن الفيتامين D3 والمجموعة الثانية وسميت بمجموعة الكي كنايةً عن مجموعة الكي بالآزوت.

بلغ عدد الجلسات في المجموعتين 5 جلسات تضمنت 4 جلسات علاجية وجلسة متابعة كما يلي:

- الزيارة (0): التحقق من شروط الدراسة، الموافقة المستنيرة، التأكد من إيقاف أي خطة علاجية للمريض لمدة 3 أسابيع ثم البدء العلاج.
- الزيارة (1): بعد 3 أسابيع، تقييم استجابة الآفات، تحري الآثار الجانبية، تطبيق العلاج.
- الزيارة (2): بعد 3 أسابيع، تقييم استجابة الآفات، تحري الآثار الجانبية، تطبيق العلاج.
- الزيارة (3): بعد 3 أسابيع، تقييم استجابة الآفات، تحري الآثار الجانبية، تطبيق العلاج.
- الزيارة (4): تقييم الاستجابة على العلاج بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج وتحري النكس في حال وجوده

تضمنت خطة العمل في مجموعة الحقن حقناً بطيئاً لـ 0.2–0.5 مل من محلول (Vitamin D3 600,000 IU) باستخدام ابرة قياس 26gauge مع توجيه شدفتها للأعلى وذلك في قاعدة كل ثؤلول، على أن يكون أقصى عدد من الثآليل المحقونة بالجلسة الواحدة 5، والفاصل الزمني 3 أسابيع حتى زوال الآفة أو كحد أقصى لـ 4 جلسات.

تضمنت خطة العمل في مجموعة الكي إرذاذ الآزوت السائل لمدة 15–30 ثانية حتى تبيض الآفة مع هالة 1 ملم حولها وبمعدل دورتين (تجميد ، إذابة) على أن يكون أقصى عدد من الثآليل المعالجة 5 في الجلسة الواحدة ، والفاصل الزمني 3 أسابيع حتى زوال الآفة أو كحد أقصى لـ 4 جلسات.

تم فحص الآفات فحصاً شاملاً عند بدء الدراسة وفي كل جلسة لتقييم الحجم والعدد والنمط والتوزع التشريحي مدعماً بصور فوتوغرافية سريرية في كل جلسة، واعتمد استبيان خاص بكل مريض لتوثيق هذه المعلومات وتوثيق التبدلات الحاصلة خلال الجلسات وأي اختلاطات أثناء المعالجة أو بعد تطبيق العلاج.

صنفت الآفات إلى آفات معالجة مباشرة خضعت للمعالجة المباشرة سواء بالحقن أو بالكي، وآفات بعيدة لم تخضع لأي معالجة. تم إجراء هذا التصنيف لدراسة الفعالية المباشرة وغير المباشرة لطريقتي العلاج بشكل مستقل.

تم الاعتماد على مساحة الآفات الوسطي لتقييم حجم هذه الآفات البدئي وتطورها خلال جلسات العلاج، تم قياس مساحة الآفة بقياس طولها وعرضها ثم تصنيفها تحت أحد التصانيف التالية من أجل سهولة العمل الاحصائي:

0	غياب الآفات
1	بحال أقل من 2*2 مم
2	بحال بين 3*3 مم و5*5 مم
3	بحال بين 6*6 مم و8*8 مم
4	بحال بين 9*9 مم و12*12 مم
5	بحال بين 13*13 مم و17*17 مم
6	بحال بين 18*18 و23*23 مم
7	بحال بين 24*24 مم و30*30 مم

الجدول (1) تصنيف حجم الثآليل الوسطي لمرضى مجموعتي الدراسة.

تم تصنيف استجابة الآفات البعيدة والآفات المباشرة بشكل مستقل في جلسات العلاج اعتماداً على المقياس التالي: استجابة كاملة بحال اختفاء تام للثآليل، واستجابة جزئية بحال بقيت بعض الثآليل أو تناقص الحجم أكثر من 50%، وعدم وجود استجابة بحال كان التحسن أقل من 50%. عُرف نكس الآفات المعالجة بأنه ظهور آفات جديدة بعد شفاء الآفات المعالجة.

تمت الدراسة الإحصائية ورسم الأشكال البيانية باستخدام برنامجي IBM SPSS Statistics 22 و Microsoft Excel 365، حيث تم التعبير عن النتائج كمتوسط حسابي ± الانحراف المعياري (Standard Deviation). تم استخدام الاختبارات الإحصائيات التالية لدراسة الفروق الإحصائية بين المجموعات: ANOVA، وكاي مربع Chi-square، واختبار فيشر Fisher. تم اعتبار أن قيمة p أقل من 0.05 تدل على وجود فرق احصائي مهم، وأن قيمة p أكبر من 0.05 تدل على عدم وجود فرق احصائي مهم.

استمارة تقييم مرضى التآليل المعندة

للاستفسار التواصل مع الباحثة

معلومات المريض

الاسم: **الجنس:** □ ذكر □ أنثى **العمر:** سنة

العنوان: **أقرب شخص له ورقم هاتفه:**

العمل: **الوضع الاجتماعي:**

السّوابق المرضيّة والدّوائيّة والتّحسسيّة:

ملاحظات أخرى:

التقييم الأولي للتآليل:

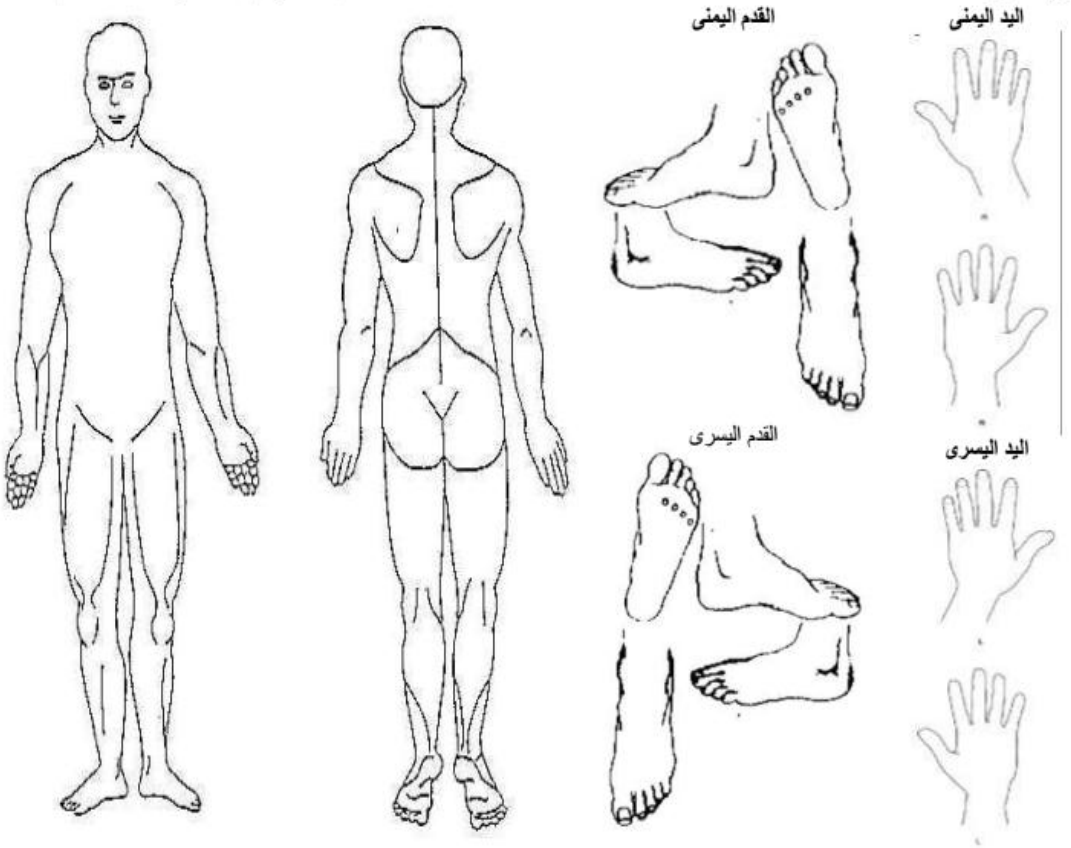
معايير الدخول: - مدة توصع الآفة: - تآليل خارج المنطقة التناسلية: - العلاجات السابقة للآفة:

معايير الخروج: - تآليل مخاطية - الحمل - الارضاع - التثبيط المناعي

نمط التآليل: □ شائعة □ خيطية □ مسطحة □ أخمصية □ حول الظفر

عدد التآليل:

توضع التآليل: *الإجابة بوضع رقم مكان توضع التآليل وتوصيفها في الأسفل*



حجم التآليل:

الرقم:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الحجم:										

الرقم:	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
الحجم:										

الزيارة الأولى:

الرقم	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الحجم:										
تم حقنها في هذه الزيارة √ X										
كمية الحقن										
التأثيرات الجانبية:										
الوذمة E، نقاط نذفية B، تندب S										
تنخر جلد N، قرحات مفتوحة U										
تصبغ										
ألم										
حرق										
خدر أو نمل										

الزيارة الثانية:

الرقم	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الحجم:										
تم حقنها في هذه الزيارة √ X										
كمية الحقن										
التأثيرات الجانبية:										
الوذمة E، نقاط نذفية B، تندب S										
تنخر جلد N، قرحات مفتوحة U										
تصبغ										
ألم										
حرق										
خدر أو نمل										

الزيارة الثالثة:

الرقم	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الحجم:										
تم حقنها في هذه الزيارة √ X										
كمية الحقن										
التأثيرات الجانبية:										
الوذمة E، نقاط نذفية B، تندب S										
تنخر جلد N، قرحات مفتوحة U										
تصبغ										
ألم										
حرق										
خدر أو نمل										

الزيارة الرابعة:

الرقم	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الحجم:										
تم حقنها في هذه الزيارة √ X										
كمية الحقن										
التأثيرات الجانبية:										
الوذمة E، نقاط نذفية B، تندب S										
تنخر جلد N، قرحات مفتوحة U										
تصبغ										
ألم										
حرق										
خدر أو نمل										

الزيارة الخامسة:

التحسن: □ استجابة كاملة □ استجابة جزئية □ عدم استجابة

الشكل (1) استمارة تقييم مرضى دراسة التآليل المعندة.

النتائج :

1- الدراسة الوصفية .

2- مقارنة نتائج المجموعتين .

3- عوامل الخطورة المنبئة بالاستجابة غير الكاملة على العلاج

4- مناقشة النتائج

5- المقارنة مع نتائج دراسات عالمية .

اولاً: الدراسة الوصفية:

1- التوزع **العمري** للمرضى

2- توزع المرضى حسب **الجنس**

3- توزع المرضى حسب **عمر الآفة**

4- توزع المرضى حسب **عدد** الآفات

5- توزع المرضى حسب **أنماط** الثآليل

6- توزع المرضى حسب **المناطق التشريحية**

7- توزع المرضى حسب **حجم الآفات المعالجة مباشرة**

4. النتائج:

أولاً الدراسة الوصفية:

بلغ عدد المرضى الخاضعين للدراسة 46 مريض ولكن تم استبعاد 6 مرضى من الدراسة بسبب عدم التزامهم بالجلسات العلاجية أو جلسة المتابعة أو انقطاع التواصل معهم .

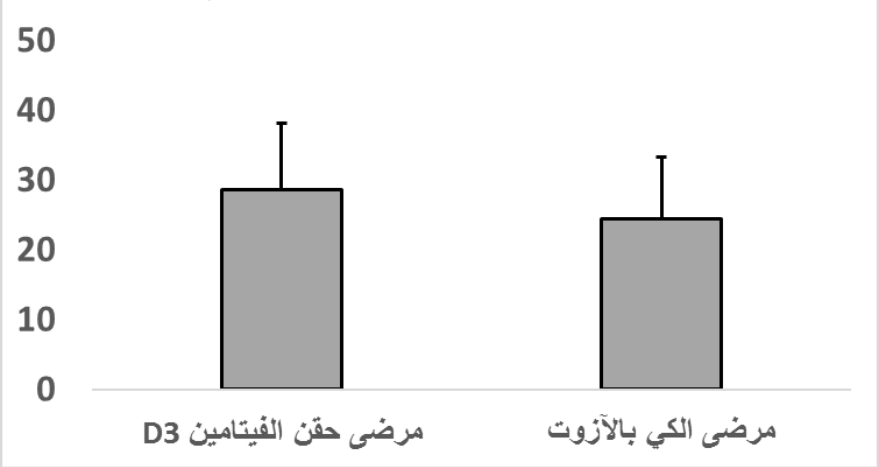
توزع المرضى بشكل عشوائي في مجموعتي الدراسة حيث بلغ عدد المرضى 20 مريض في كل مجموعة.

1. التوزع العمري للمرضى:

تراوح أعمار مرضى مجموعة الحقن بين 14–45 سنة حيث كان متوسط أعمارهم 28.6±9.5 سنوات، بينما تراوح أعمار مرضى مجموعة الكي 15–48 سنة وكان متوسط أعمارهم 24.4±9 سنوات، دون وجود فرق احصائي مهم بين أعمار المجموعتين p=0.15 حسب اختبار ANOVA للعينات المستقلة مما يدل على عدم وجود فرق مهم بتركيبة المجموعتين العمرية والمجموعتان قابلتان للمقارنة، ويظهر الجدول التالي مقارنة أعمار المرضى في كلا المجموعتين:

	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	كلا المجموعتين
متوسط عمر المرضى	28.6±9.5	24.4±9	26.5±9

الجدول (2) متوسط أعمار مجموعات الدراسة.



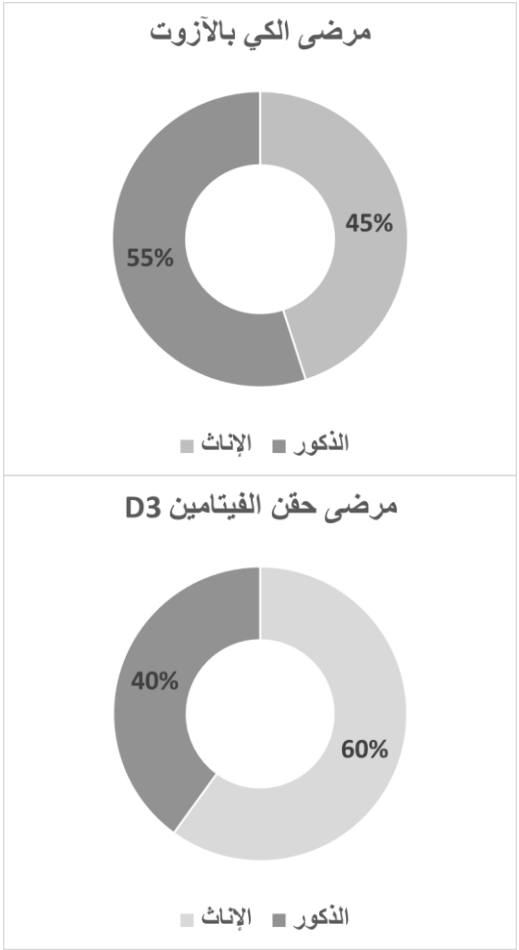
الشكل (2) متوسط أعمار المرضى في المجموعتين مقدراً بالسنوات .

2. توزع المرضى حسب الجنس:

عدد المرضى الإجمالي في مجموعة الحقن 20 مريض (12 إناث و8 ذكور)، وعدد المرضى الإجمالي في مجموعة الكي 20 مريض (9 إناث و11 ذكور)، وبالتالي فإن التوزع الجنسي في كلتا المجوعتين (21 أنثى و 19 ذكر). تم مقارنة المجموعتين احصائياً باستخدام اختبار كاي تربيع وبلغت قيمة p=0.342 مما يدل على عدم وجود فرق احصائي مهم بالنسبة للجنس بين المجموعتين وبالتالي تعدان قابلتان للمقارنة إحصائياً بالنسبة للجنس.

	ذكور	إناث	المجموع
مجموعة الحقن	8	12	20
مجموعة الكي	11	9	20
المجموع	19	21	40

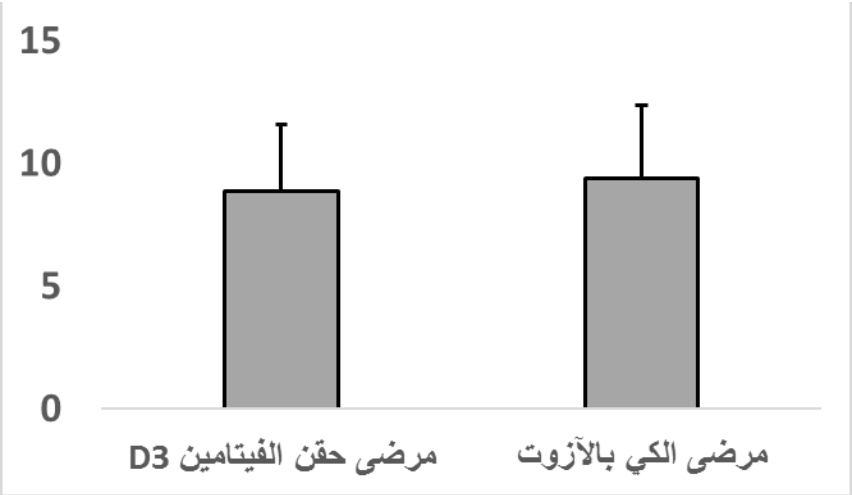
الجدول (3) جدول اختبار كاي مربع لاستقلالية المجموعات.



الشكل (3) مقارنة توزع المرضى حسب الجنس بين مجموعتي العلاج.

3. توزع المرضى حسب عمر الآفة:

تراوح عمر الآفات في مجموعة الحقن بين 6–14 شهر وبلغ متوسط عمر الآفات في هذه المجموعة 8.9±2.7 شهر، بينما تراوح عمر الآفات في مجموعة الكي بين 6–16 شهر وبلغ متوسط عمر الآفات في هذه المجموعة 9.4±2.9 شهر، لم يظهر اختبار ANOVA فرقاً إحصائياً مهماً بين المجموعتين حيث بلغت قيمة p=0.54، وبالتالي فإن المجموعتين قابلتان للمقارنة حسب عمر الآفات.



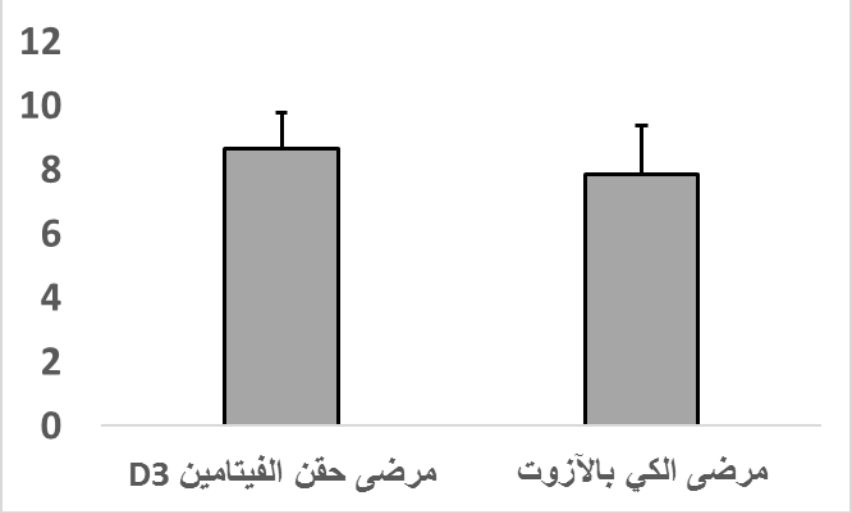
الشكل (4) متوسط أعمار الآفات في المجموعتين مقدراً بالأشهر.

4. توزع المرضى حسب عدد الآفات:

بلغ عدد الآفات في مجموعة الحقن 7–11 آفة، حيث كان المتوسط الحسابي 8.7±1.1 آفة لدى هذه المجموعة، بينما بلغ عدد الآفات في مجموعة الكي 6–11 آفة، حيث كان المتوسط الحسابي 7.9±1.5 آفة لدى هذه المجموعة، لم تظهر المقارنة بين المجموعتين فرقاً إحصائياً مهماً بين المجموعتين حيث بلغت قيمة p=0.067 باستخدام اختبار ANOVA وبالتالي فإن المجموعتين متقاربتان من حيث عدد الآفات.

	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	كلا المجموعتين	قيمة p
عدد الآفات	8.7±1.1	7.9±1.5	8.3±1.4	0.067

الجدول (4) متوسط عدد الآفات في مجموعتي الدراسة.



الشكل (5) متوسط عدد الآفات في مجموعتي الدراسة.

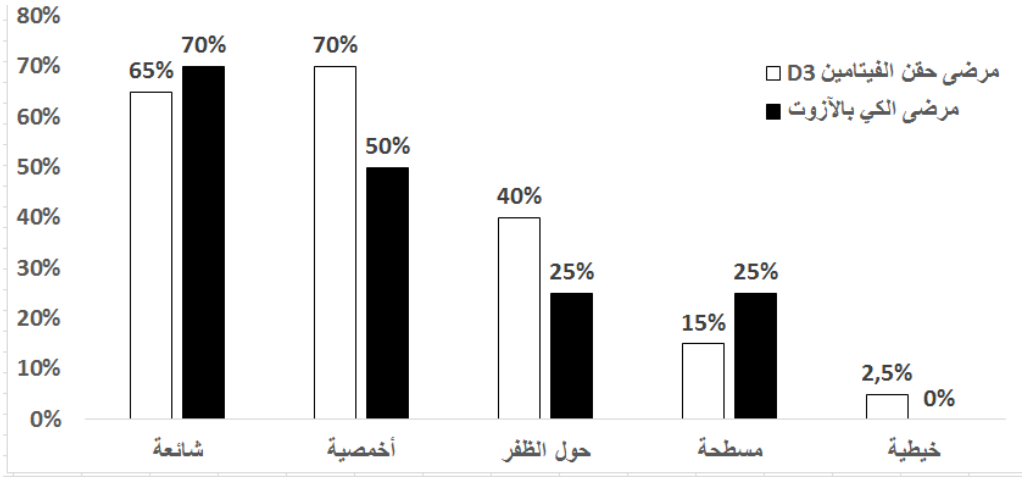
5. توزع المرضى حسب أنماط الثآليل:

أشيع أنماط الثآليل عند مجموع المرضى أي في كلا المجموعتين كانت الثآليل الشائعة والأخمصية، حيث بلغت نسبة تواجدها 67.5% و60% على التوالي. أما الأنماط الأقل شيوعاً فكانت الثآليل حول الظفر بنسبة 32.5% من المرضى والثآليل المسطحة بنسبة 20% من المرضى وأخيراً الثآليل الخيطية عند مريض واحد أي بنسبة 2.5% من المرضى.

تم حساب قيمة p حسب اختبار كاي مربع ولا فرق احصائي بين المجموعتين .

نمط الثآليل	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	كلتا المجموعتين	قيمة p
شائعة	13	14	27	0.736
أخمصية	14	10	24	0.197
حول الظفر	8	5	13	0.311
مسطحة	3	5	8	0.429
خيطية	1	0	1	0.311

الجدول (5) عدد مرضى الثآليل حسب النمط في مجموعة الحقن ومجموعة الكي.



الشكل (6) النسبة المئوية لأنماط الثآليل في كل من مجموعتي الدراسة.

6. توزع المرضى حسب المناطق التشريحية:

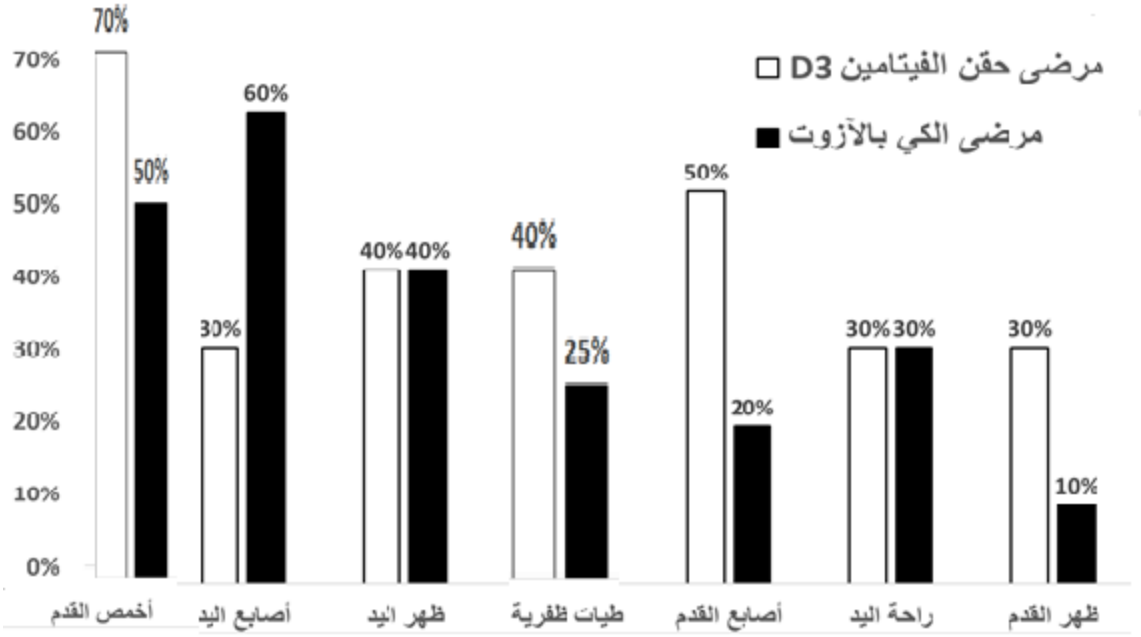
تمت دراسة التوزع التشريحي للثآليل أيضاً وذلك بتقسيمها إلى 7 مناطق تشريحية: ظهر اليد، راحة اليد، ظهر القدم، راحة القدم، أصابع اليد، أصابع القدم، طيات ظفرية، حيث كان أشيع توضع للآفات في أخمص القدمين (660% من مجموع المرضى) وأصابع اليد (45% من مجموع المرضى)، والتوزع الأقل شيوعاً هو لثآليل ظهر القدم (20% من مجموع المرضى) وراحة اليد (30% من مجموع المرضى).

تم حساب قيمة p حسب اختبار كاي مربع ولا فرق احصائي بين مجموعتي الدراسة في كل المواقع التشريحية عدا أصابع القدم.

التوضع التشريحي	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	كلتا المجموعتين	قيمة p
أخمص القدم	14 (%70)	10 (%50)	24	0.197
أصابع اليد	6 (%30)	12 (%60)	18	0.057
ظهر اليد	8 (%40)	8 (%40)	16	1
طيات ظفرية	8 (%40)	5 (%25)	13	0.311
أصابع القدم	10 (%50)	4 (%20)	14	0.047
راحة اليد	6 (%30)	6 (%30)	12	1
ظهر القدم	6 (%30)	2 (%10)	8	0.114

الجدول (6) عدد مرضى الثآليل حسب التوضع التشريحي في مجموعة الحقن ومجموعة الكي. النسبة المئوية تمثل نسبة هؤلاء المرضى من العدد الكلي لمجموعتي العلاج.

التوزع الأشيع للآفات عند المرضى عامة كان في أخمص القدمين وأصابع اليد، والتوزع الأقل شيوعاً هو لثآليل ظهر القدم وراحة اليد. الاختلافات في توزع الآفات بين مجموعتي العلاج يظهرها الشكل التالي.



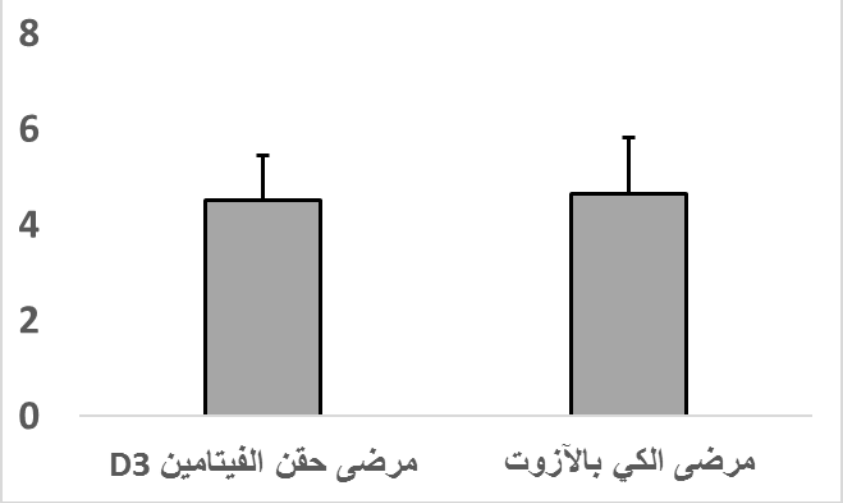
الشكل (7) النسبة المئوية للتوزع التشريحي للثآليل في كل من مجموعتي الدراسة.

7. توزع المرضى حسب حجم الآفات المعالجة مباشرة:

اعتمدنا في قياس الآفات على المقياس المذكور في طرائق هذا البحث لتسهيل عمليات التوثيق والإحصاء الرياضي، ولقد أظهرت قياسات الآفات عدم وجود فارق احصائي مهم بين القياسات البدئية للآفات أي القياسات المقاسة قبل الجلسة الأولى حيث بلغت قيمة p=0.62، مما يدلل على أن المجموعتين متقاربتان من ناحية حجم الآفات وقابلتان لإجراء المقارنات.

	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	كلا المجموعتين	قيمة p
حجم الآفات المباشرة	0.9±4.5	0.2±4.7	1.1±4.6	0.62

الجدول (7) حجم الآفات المباشرة في مجموعتي الدراسة حسب المقياس المذكور في طرائق البحث.



الشكل (8) متوسط حجم الآفات البدئي في مجموعتي الدراسة.

مقارنة نتائج المجموعتين وفق التسلسل التالي :

I. استجابة **مرضى** الآفات المعالجة مباشرة والآفات البعيدة **مع تقدم جلسات** العلاج

II. استجابة **مرضى** الآفات المعالجة مباشرة والآفات البعيدة **في جلسة المتابعة النهائية**

III. استجابة **حجم الآفات المعالجة مباشرة** مع تقدم جلسات العلاج

IV. **عدد الجلسات اللازمة للتراجع التام** للآفات المعالجة مباشرة في مجموعتي العلاج

V. **مقارنة اختلاطات** مجموعتي العلاج

ثانياً مقارنة نتائج المجموعتين:

تمت مقارنة نتائج المجموعتين وذلك بدراسة استجابة كل من الآفات المعالجة مباشرة والبعيدة بشكل مستقل خلال تقدم جلسات العلاج أولاً، ثم بدراسة استجابة كل من الآفات المعالجة مباشرة والآفات البعيدة بشكل مستقل في جلسة المتابعة النهائية ثانياً، ثم بدراسة حجم الآفات الوسطي مع تقدم جلسات العلاج ثالثاً، ثم بدراسة عدد الجلسات اللازمة للشفاء التام في كلا الطريقتين رابعاً، وبمقارنة اختلاطات المجموعتين خامساً وأخيراً.

أولاً استجابة مرضى الآفات المعالجة مباشرة والآفات البعيدة مع تقدم جلسات العلاج:

يظهر الجدول التالي مقارنة استجابة الآفات المعالجة مباشرة لمرضى مجموعتي العلاج اعتماداً على معيار الاستجابة المذكور في طرائق هذا البحث، حيث لم يلاحظ فرق احصائي مهم بين مجموعتي العلاج خلال جلسات العلاج الأربعة.

	مجموعة الحقن			مجموعة الكي			
	استجابة كاملة	استجابة جزئية	عدم استجابة	استجابة كاملة	استجابة جزئية	عدم استجابة	قيمة p
جلسة 1	0	9	11	0	8	12	0.749
جلسة 2	0	10	10	0	11	9	0.752
جلسة 3	6	4	10	5	9	6	0.207

الجدول (8) استجابة مرضى الآفات المعالجة المباشرة خلال تقدم جلسات العلاج

تراوح عدد الآفات البعيدة عند مرضى الدراسة بين آفة واحد وست آفات، حيث لم تخضع هذه الآفات لأي علاج كما هو موضح في تصميم الدراسة. لقد قمنا بدارسة استجابة الآفات البعيدة بشكل مستقل عن الآفات المعالجة مباشرة من أجل تقييم الفعالية المباشرة وغير المباشرة لطريقتي العلاج. كانت استجابة الآفات البعيدة غير المعالجة ضئيلة جداً في مجموعة الكي، بينما حدثت استجابة كاملة عند 4 مرضى من مجموعة الحقن بعد ثلاث جلسات علاجية، ومن الجدير بالذكر أن الفرق الاحصائي باستجابة الآفات البعيدة كان مهماً خلال مراحل العلاج كافةً.

	مجموعة الحقن			مجموعة الكي			قيمة p
	استجابة كاملة	استجابة جزئية	عدم استجابة	استجابة كاملة	استجابة جزئية	عدم استجابة	
جلسة 1	0	6	14	0	1	19	0.037
جلسة 2	0	9	11	0	3	17	0.038
جلسة 3	4	10	6	0	3	17	0.001

الجدول (9) استجابة مرضى الآفات البعيدة خلال تقدم جلسات العلاج.

قيمة $p<0.05$ تدل على فرق احصائي مهم عند مقارنة مجموعتي الدراسة.

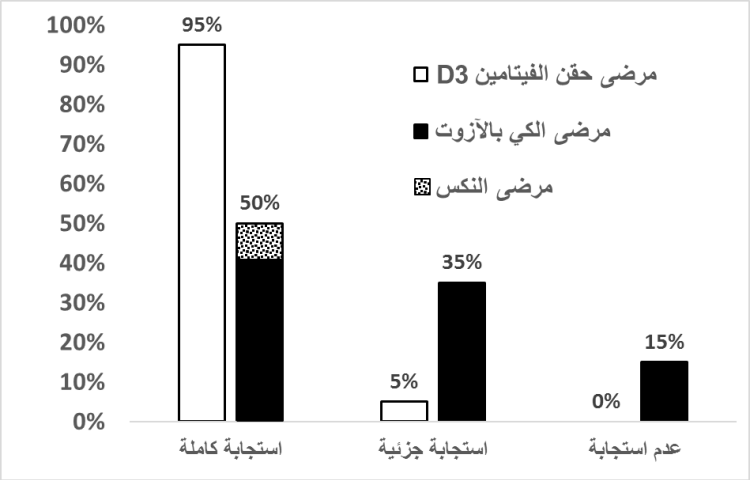
ثانياً استجابة مرضى الآفات المعالجة مباشرة والآفات البعيدة في جلسة المتابعة النهائية (بعد3أشهر من انتهاء العلاج) :

تم تقييم استجابة مرضى الآفات المعالجة مباشرة لطريقتي العلاج في جلسة المتابعة النهائية اعتماداً على المقياس المذكور في طرائق هذا البحث .

تراجعت آفات كافة مرضى مجموعة الحقن بشكل كامل عدا حالة واحدة أظهرت استجابة جزئية. بينما أظهرت نتائج جلسة المراجعة النهائية حدوث استجابة كاملة على 4 جلسات كي بالآزوت عند 50% من المرضى بينما استجاب 35% منهم استجابة جزئية وبقي 15% دون استجابة. حدث نكس سريري للآفات الشافية عند مريضين في مجموعة الكي، بما يعادل 20% من مرضى الاستجابة الكاملة، بينما لم تلاحظ أي حالة نكس في مجموعة الحقن.

	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	المجموع
استجابة كاملة	19	10	29
استجابة جزئية	1	7	8
عدم استجابة	0	3	3
المجموع	20	20	40

الجدول (10) استجابة مرضى الآفات المعالجة المباشرة في مجموعتي الحقن والكي للعلاج. اختبار كاي مربع أظهر فرق احصائي مهم بين مجموعتي العلاج p=0.006.



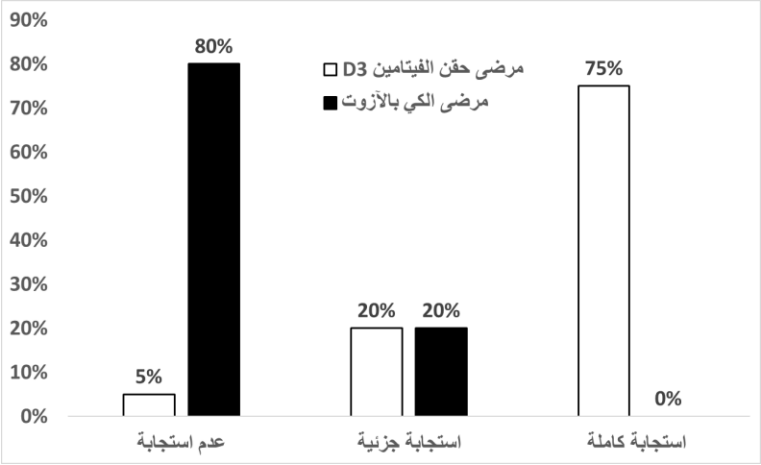
الشكل (9) مقارنة استجابة مرضى الآفات المعالجة مباشرة على طريقتي العلاج في جلسة المتابعة النهائية.

أما بالنسبة لتحسن مرضى الآفات البعيدة في جلسة المتابعة النهائية، فلقد استجاب بشكل كامل 75% من الآفات البعيدة في مجموعة الحقن دون إجراء أي حقن لهذه الآفات، بينما تحسنت 4 حالات بشكل جزئي وبقيت حالة واحدة دون استجابة. أظهرت مجموعة الكي نتائج مغايرة حيث لم تظهر معظم الآفات أي تحسناً، بينما تحسن فقط 20% من هذه الآفات بشكل جزئي (أي أقل من 50%).

	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	المجموع
استجابة كاملة	15	0	15
استجابة جزئية	4	4	8
عدم استجابة	1	16	17
المجموع	20	20	40

الجدول (11) استجابة مرضى الآفات البعيدة في مجموعتي الحقن والكي للعلاج.

اختبار كاي مربع أظهر فرق احصائي مهم جداً بين مجموعتي العلاج $p<0.001$.



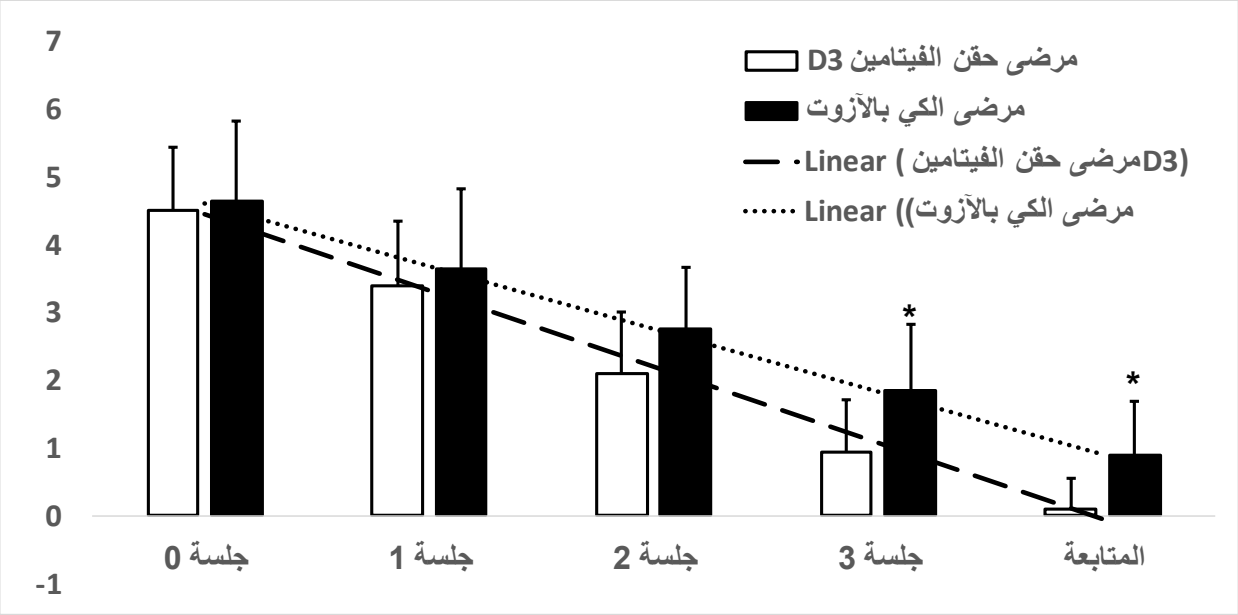
الشكل (10) مقارنة استجابة مرضى الآفات البعيدة لطريقتي العلاج في جلسة المتابعة النهائية.

ثالثاً استجابة حجم الآفات المعالجة المباشرة مع تقدم جلسات العلاج:

كما ذكرنا سابقاً لم يكن هناك فرق مهم احصائي بحجم الآفات البدئي في مجموعتي العلاج، ولم يلاحظ أيضاً وجود فرق احصائي مهم بين مجموعتي العلاج في الجلسة (1) حيث بلغت قيمة p=0.607، بينما أظهرت القياسات المجراة في الجلسة (2) أن قياسات الآفات في مجموعة الحقن قد انخفض بشكل ملحوظ مقارنة مع قياسات الآفات في مجموعة الكي ولكن دون الوصول إلى فرق احصائي مهم حيث بلغت قيمة p=0.09. بينما أظهرت قياسات الجلسة (3) انخفاضا مهماً احصائياً في قياسات مرضى الحقن مقارنة بقياسات مرضى الكي وبلغت قيمة p=0.007. أكدت قياسات المتابعة هذه الفروق الإحصائية حيث كانت قيمة p=0.0003 مما يدل على انخفاض مهم جداً في قياس الآفات عند مرضى الحقن مقارنة بمرضى الكي بعد 3 أشهر من المتابعة. يمثل الخط المتقطع في الشكل التالي انخفاض حجم الآفات المعالجة في مجموعة الحقن عبر الزمن، ويظهر أن انخفاض حجم آفات مجموعة الحقن كان أكبر من انخفاض حجم آفات مجموعة الكي التي يمثلها الخط المنقط خلال فترة الدراسة.

	مجموعة الحقن	مجموعة الكي	قيمة p
جلسة 0	0.9±4.5	0.2±4.7	0.62
جلسة 1	0.9±3.4	1.2±3.65	0.607
جلسة 2	0.9±2.1	0.9±2.8	0.098
جلسة 3	0.8±1	1±1.9	0.007
المتابعة	0.5±0.1	0.8±0.9	0.0003

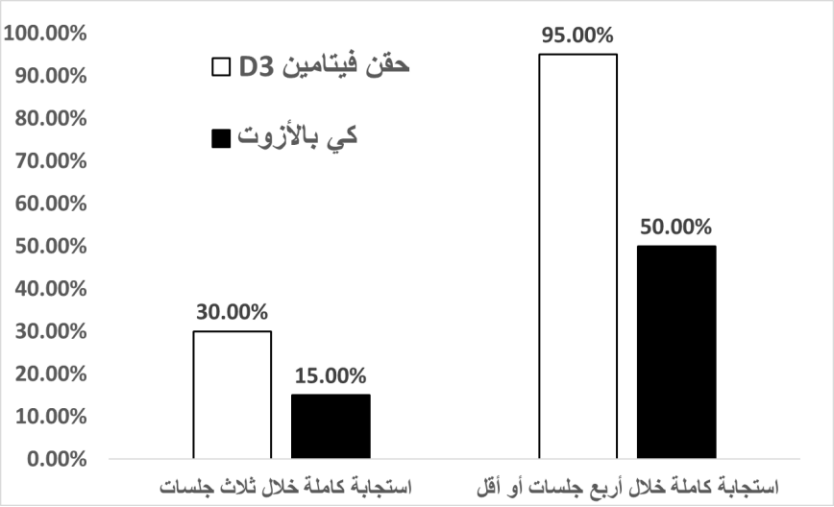
الجدول (12) حجم الآفات المعالجة مباشرة في مجموعتي الدراسة مع تقدم جلسات العلاج حسب المقياس المذكور في طرائق البحث.



الشكل (11) متوسط حجم الآفات في مجموعتي الدراسة مع تقدم جلسات العلاج يظهر وجود فرق احصائي مهم قبيل جلسة العلاج الرابعة وفي جلسة المتابعة.

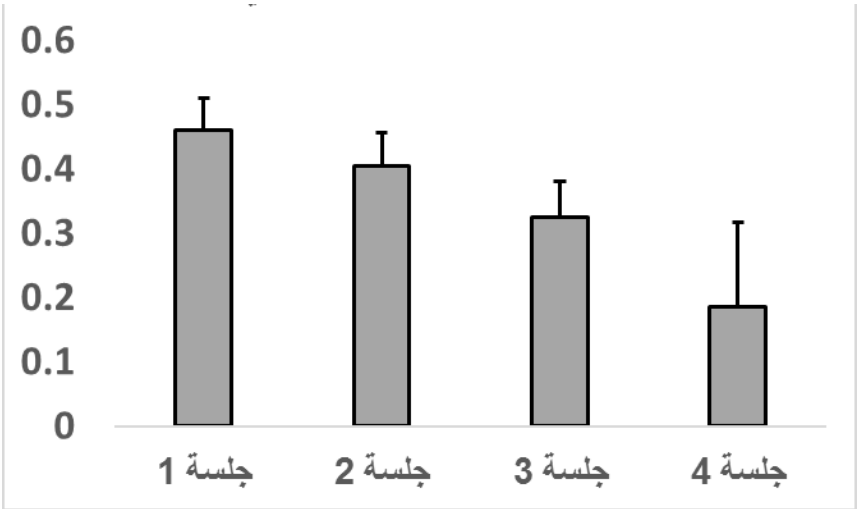
رابعاً عدد الجلسات اللازمة للتراجع التام للآفات المعالجة مباشرة في مجموعتي العلاج:

أظهر الفحص السريري قبيل الجلسة الرابعة اختفاء الآفات بشكل تام عند ستة مرضى في مجموعة الحقن على 3 جلسات علاجية فقط، بينما استجاب 3 مرضى في مجموعة الكي بالآزوت على 3 جلسات علاجية فقط. أظهرت جلسة المتابعة النهائية استجابة الآفات المعالجة مباشرة عند 50% من مرضى مجموعة الكي و95% من مرضى من مجموعة الحقن استجابة كاملة على 4 جلسات أو أقل.



الشكل (12) عدد الجلسات العلاجية اللازمة للاستجابة الكاملة لمرضى مجموعتي الدراسة.

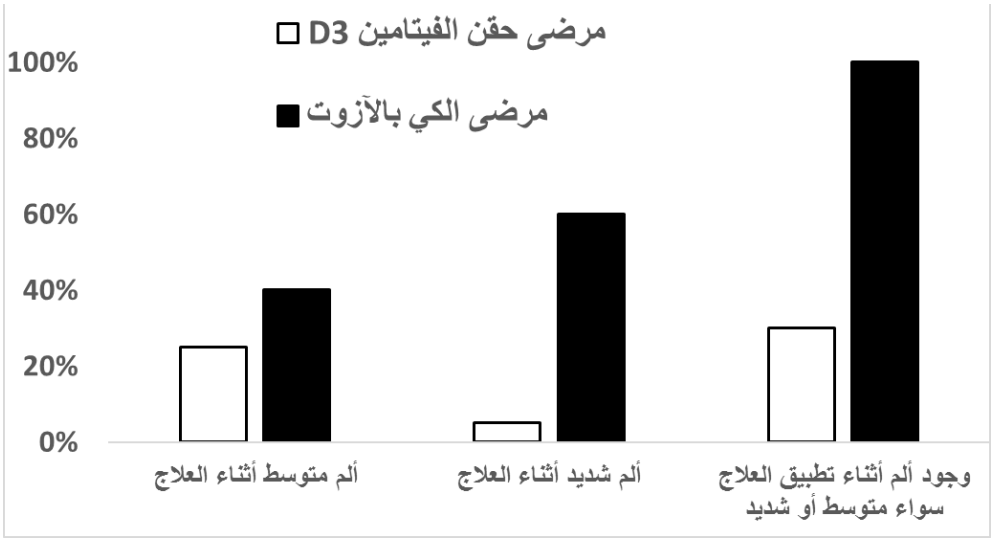
بلغت متوسط كمية حقن الآفة الواحدة في الجلسة الأولى 0.46 مل، وفي الجلسة الثانية 0.4 مل، وفي الجلسة الثالثة 0.32 مل، وفي الجلسة الرابعة والأخيرة 0.19 مل، حيث نلاحظ انخفاض كمية الحقن اللازمة مع تقدم عدد الجلسات.



الشكل (13) متوسط كمية الحقن في كل جلسة مقدر بالـ مل.

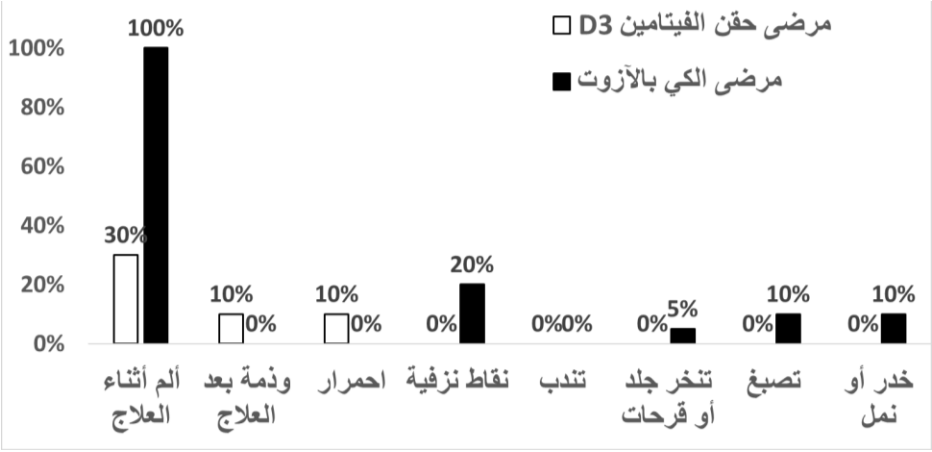
خامساً مقارنة اختلاطات مجموعتي العلاج:

خامساً، أظهرت دراسة الاختلاطات أن الألم هو الاختلاط الأشيع في هذه الدراسة، وتم تصنيفه إلى ألم شديد أو متوسط حسب تقييم المريض الشخصي لهذا الألم، حدث الألم عند كل مرضى الكي بالآزوت بينما لوحظ عند 30% فقط من مرضى الحقن. كانت شدة الألم أكبر عند مرضى الحقن بالآزوت أيضاً مقارنةً بمرضى الحقن.



الشكل (14) الألم أثناء تطبيق العلاج لدى مجموعتي الدراسة.

لوحظ وجود اختلاطات أخرى أقل شيوعاً لدى مرضى الدراسة، حيث حدثت وذمة واحمرار بعد الحقن عند مريضين من مرضى الحقن وتحسنت بشكل عفوي، بينما لوحظ حدوث نقاط نزفية عند 4 مرضى من مرضى الكي ولوحظت تصبغات عند مريضين وخدر عند مريضين آخرين من مرضى الكي.



الشكل (15) اختلاطات مجموعتي العلاج.

ثالثاً عوامل الخطورة المنبئة بالاستجابة غير الكاملة على العلاج:

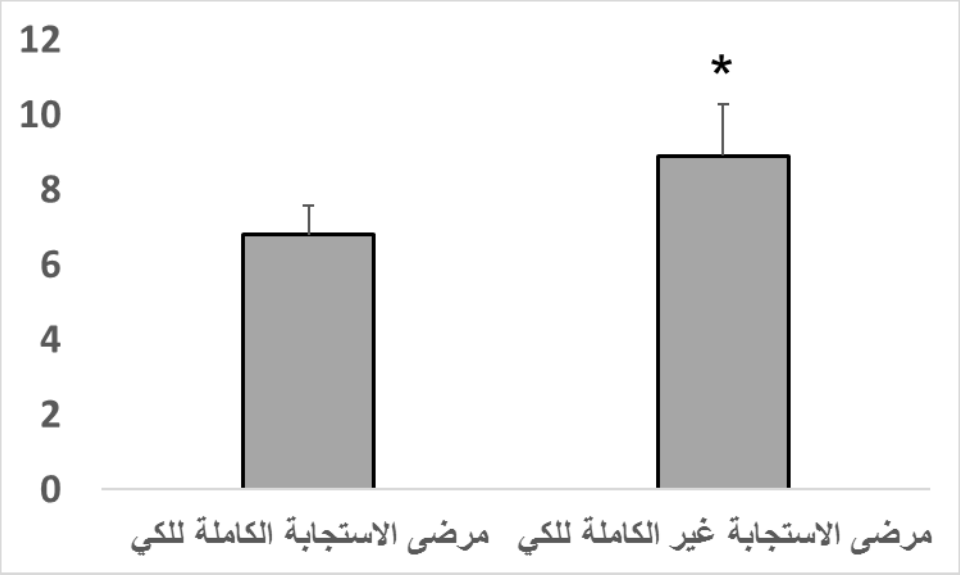
من أجل دراسة العوامل المنبئة، تم تقسيم المرضى في مجموعتي العلاج إلى قسمين، قسم لم يظهر استجابة كاملة (عدم استجابة أو استجابة جزئية) وقسم أظهر استجابة كاملة. نلاحظ أن 10 مرضى في مجموعة الكي لم يظهروا استجابة كاملة، ولذلك تمت دراسة الفروق الإحصائية المهمة بين هذين القسمين. بينما استجاب معظم مرضى الحقن (19 مريض) استجابة كاملة للعلاج، لذلك لم تجرى دراسات إحصائية مقارنة بين قسمي مجموعة الحقن ، بل ذكرت الملاحظات التابعة لها .

1. صفات المرضى:

لم يلاحظ وجود فرق احصائي مهم في عمر أو جنس المرضى بين قسمي مجموعة العلاج بالكي سابقي الذكر حيث بلغت متوسط عمر مرضى مجموعة الاستجابة غير الكاملة 28±10 سنوات وبلغ متوسط عمر مجموعة المرضى الاستجابة الكاملة للكي 21±5 سنة وبلغت قيمة p=0.07. بينما كان التوزع جنس المرضى متقارباً جداً بين المجموعتين، حيث شكل الإناث 40% من مجموعة عدم الاستجابة الكاملة و50% من مجموعة الاستفادة الكاملة دون وجود فرق احصائي مهم وبلغت قيمة p=0.65 حسب اختبار Fisher.
استجاب كل مرضى الحقن استجابة كاملة عدا مريض واحد ذكر يبلغ من العمر 17 سنة استجاب بشكل جزئي للعلاج بالحقن.

2. عدد الآفات وعمرها:

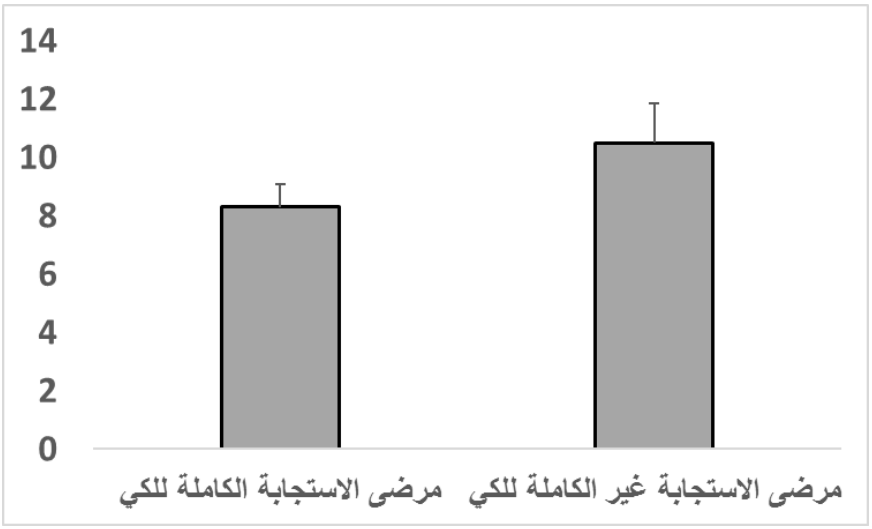
بلغ متوسط عدد الآفات في مجموعة الاستجابة الكاملة للكي 6.8±0.8 آفة، بينما بلغ عدد الآفات في مجموعة الاستجابة غير الكاملة للكي 8.9±1.4 مع وجود فرق احصائي مهم جداً باستخدام اختبار ANOVA وقيمة p=0.0005.



الشكل (16) متوسط عدد آفات مرضى الاستجابة الكاملة وغير الكاملة للكي بالآزوت.

* تعني $p<0.05$ مقارنة بمرضى مجموعة الاستجابة الكاملة للكي.

لم يلاحظ وجود فرق احصائي في عمر الآفة بين مجموعتي مرضى الاستجابة الكاملة للكي (8.3±1.5 شهراً) والاستجابة غير الكاملة للكي (10.5±3.7 شهراً) مع قيمة $p=0.09$ باستخدام اختبار ANOVA.



الشكل (17) متوسط عمر آفات مرضى الاستجابة الكاملة وغير الكاملة للكي بالآزوت. لا يوجد فرق احصائي مهم بين مجموعتي العلاج.

بلغ عدد الآفات عند مريض الاستجابة الجزئية للحقن 8 آفات ذات قصة مزمنة منذ ثمانية أشهر.

3. حجم الآفات:

تم تقسيم الآفات إلى قسمين الآفات ذات الأحجام أقل أو يساوي 4، والآفات ذات الحجم أكثر أو يساوي 5. يعبر الرقم 4 و5 عن أحجام الآفات حسب مقياسنا الموصوف في فقرة طرائق البحث الصفحة67 . يظهر الجدول التالي الاستجابة الكاملة لهذه الآفات على العلاج:

	حجم الآفة ≤ 4	حجم الآفة ≥ 5	المجموع
استجابة كاملة	8	2	10
استجابة غير كاملة	2	8	10
المجموع	10	10	20

الجدول (13) العلاقة بين الاستجابة للعلاج وحجم الآفات .

حيث أظهر الجدول استجابة مريضين من عشر مرضى استجابة كاملة بحال كان قياس الآفة أكبر أو يساوي 5، حسب التصنيف المعتمد لقياس حجم الآفات.

أظهرت الدراسة الإحصائية باستخدام اختبار Fisher وجود فرق احصائي مهم بين المجموعتين و p=0.023 ، مما يدلل على أن زيادة حجم الآفة يرجح عدم الاستجابة الكاملة للعلاج بالكي خلال أربع جلسات.

بينما خضع مريض الاستجابة غير الكاملة للعلاج بالحقن إلى أربع جلسات حسب البروتوكول المتبع.

4. نمط الآفة وتوضعها التشريحي:

لم تظهر الدراسة الإحصائية وجود فرق احصائي مهم بين نمط الثؤلول والاستجابة الكاملة للعلاج بالكلي بالآزوت حيث كانت قيمة p>0.05 عند مقارنة كل نمط من أنماط الثآليل مع الاستجابة الكاملة للعلاج باستخدام اختبار Fisher.

أظهر توضع الآفة في أخمص القدم ارتفاعاً مهماً احصائياً في الاستجابة غير الكاملة للعلاج بالكي بالآزوت مع قيمة p=0.02 حسب اختبار Fisher.

	آفة أخمصية	آفة غير أخمصية	المجموع
استجابة كاملة	1	9	10
استجابة غير كاملة	7	3	10
المجموع	8	12	20

الجدول (14)العلاقة بين الاستجابة للعلاج بالكي وتوضع الآفة

حيث أظهر الجدول استجابة مريض واحد من ثمان مرضى مصابين بآفات أخمصية استجابة كاملة على الكي بالآزوت.

لم تظهر بقية التوضعات التشريحية فروقاً مهمة إحصائية مع الاستجابة غير الكاملة للعلاج بالكي بالآزوت مع قيم $p>0.05$ باستخدام اختبار Fisher.

كانت آفات مريض الاستجابة الجزئية للحقن متوسط الحجم بدئياً (4 على المقياس المذكور بالطرائق)، وتوضعت جميعها في أخمص القدم وأصابع وطيات أظافر القدم.

رابعاً مناقشة النتائج:

يشكل علاج الثآليل جزءاً مهماً من الممارسة السريرية اليومية لأطباء الأمراض الجلدية. وقد أدى تزايد الضغوط النفسية في أنحاء العالم بشكل عام وفي بلدنا بشكل خاص، وصعوبة الحصول على العلاج المناسب أحياناً إلى تطوير العديد من الحالات المعندة على العلاجات التقليدية. في الوقت ذاته أظهرت دراسات عديدة نتائجاً واعدة للعلاجات المناعية وذلك بحقن أنماط مختلفة من اللقاحات، كما أظهرت دراسات أخرى فعالية الفيتامين د الموضعية في علاج الثآليل. أدت كل هذه العوامل لتدعيم فكرة بحثنا لدراسة فعالية حقن الفيتامين د في علاج مثل هذه الحالات.

لم تظهر دراسة صفات مجموعتي الدراسة وجود فرق احصائي مهم في صفات مرضى المجموعتين سواء من ناحية التوزع العمري أو التوزع الجنسي. كما لم تظهر الدراسة الإحصائية وجود فرق مهم في صفات الآفات البدئية سواء من ناحية عدد هذه الآفات أو حجم هذه الآفات أو عمر هذه الآفات. تدل هذه النتائج الإحصائية أن المجموعتين متقاربتان من ناحية صفات المرضى والآفات وأنهما قابلتان للمقارنة ولاستكمال الدراسة الإحصائية.

لم تظهر أول جلستي علاج فرقاً احصائياً هاماً في حجم آفات بين مجموعتي العلاج، ولكن ظهرت الفروق بشكل واضح إحصائياُ بعد الجلسة الثالثة وازداد الفرق الاحصائي أهمية بعد الجلسة الرابعة، مما يوحي بأن استجابة المرضى للعلاج بالحقن أسرع من استجابتهم للعلاج بالكي. كما كانت الجلسات الأربعة كافية لمعظم مرضى الحقن بينما لم تحدث استجابة كاملة إلا عند نصف مرضى الكي بالجلسة الرابعة.

كان الاختلاف الأكثر أهمية بين هاتين المجموعتين هو الاختلاف باستجابة الآفات البعيدة، حيث ظهرت فقط استجابة جزئية عند مرضى مجموعة الكي يمكن تفسيرها بأنها قد تكون استجابة على الإيحاء، بينما

استجاب مرضى مجموعة الحقن استجابة كاملة عند 75% من المرضى والتي يمكن أن تعزى للاستجابة المناعية الخلوية التي ساهمت أصلاً في علاج الآفات المباشرة.

إن الاختلاف الأهم من ناحية الاختلاطات بين مجموعتي العلاج هو حدوث الألم عند معظم مرضى الكي بالآزوت مقارنة بـ 30% من مرضى الحقن، إلا أن رهاب الحقن بالإبرة كان موجوداً أيضاً لدى قسم كبير من المرضى وخاصة قبيل الجلسة الأولى من العلاج.

نود أن ننوه أيضاً للأهمية الاقتصادية للفيتامين د، حيث تبلغ كلفة العلاج بالفيتامين د في جلساته الأربع أقل من ألفي ليرة سورية، بينما يخضع العلاج بالكي بالآزوت السائل للعديد من التحديات كتوفره وكلفته الاقتصادية بحال استخدامه في العيادات الجلدية الخاصة ، كونه يحتاج إلى تجهيزات ومعدات خاصة لحفظه واستخدامه .

تضمنت دراستنا أيضاً دراسة للعوامل المنبئة بفشل العلاج بالكي بالآزوت، حيث كان ارتفاع عدد الآفات أهم العوامل المنبئة السلبية بفشل العلاج بالكي، حيث أن عدد الآفات أكثر من ثمانية يوحي بفشل العلاج بالكي بالآزوت بنسبة أعلى، ويمكن أن يساعدنا في طرح توصية بعلاج هؤلاء المرضى بالحقن. كما أن زيادة حجم الآفة يساهم أيضاً في انخفاض استجابة هذه الثآليل للعلاج بالكي وبحال كانت الآفات ذات قياس أكبر أو يساوي خمسة حسب المقياس المعتمد في طرائق هذه الدراسة فإننا نوصي أيضاً باللجوء للعلاج بالحقن. أظهر التوضع الأخمصي للثآليل أيضاً قابلية أقل للاستجابة للعلاج بالكي، مقارنة بالآفات غير الأخمصية، ولذلك نوصي أيضاً باللجوء إلى العلاج بالحقن في هذا التوزع التشريحي من الآفات.

خامساً المقارنة مع نتائج دراسات عالمية:

لابد أن ننوه هنا أن فعالية حقن الفيتامين د ضمن الثآليل الشائعة المعندة تم اختبارها في دراسة تمت في الهند في نيسان 2017 لدى Raghukumar S وزملائه المنشورة في مجلة الطب والجراحة الجلدية للجمعية الكندية للأمراض الجلدية في نيسان عام 2017

بعنوان

حقن فيتامين د ضمن الآفة في علاج الثآليل المعندة : اقتراح جديد

Intralesional Vitamin D3Injection in the Treatment of Recalcitrant Warts: A Novel Proposition

حيث أجريت الدراسة على 62 مريض بنفس معايير القبول والاستبعاد لدراستنا، وأتم الدراسة 60 مريضاً فقط، وأتت النتائج فيها على الشكل التالي 54 من 60 (90%) استجابة كاملة، 4 من 60 (6.66%)

استجابة جزئية، و2 من 60 (3.33%) عدم استجابة، مع شفاء تام للآفات البعيدة ، ونكس الآفات بنسبة (3.33%) [153]. لقد نوه Raghukumar S وزملائه أيضاً إلى أن الطرق العلاجية التقليدية تزيل فقط الآفات المصابة الواضحة، وتهمل النسج المصابة غير المرئية. بالإضافة إلى ذلك، فإنها قد تؤدي إلى حدوث ندب وقد تزيد احتمال النكس. تقتصر هذه الطرائق على التطبيق الموضعي وليس لها تأثير جهازي. وبالتالي، فإنها تعتبر عموما غير مناسبة للمرضى الذين يعانون من آفات بعيدة متعددة [156].

الدراسة الثانية : [192]

في تركيا نشرت في آذار 2016اجريت من قبل

Habibullah Aktaş, Can Ergin, Betül Demir, and Özlem Ekiz

بعنوان :

حقن فيتامين د قد يكون خياراً علاجياً فعالاً للثآليل

Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts

حيث أجريت الدراسة حقن الفيتامين D3 على 20 مريض وأتت النتائج فيها على الشكل التالي 14 من 20 (70%) استجابة كاملة، و3 من 20 (<50%) استجابة جزئية ، و3 من 20 عدم استجابة .

الدراسة الثالثة :[193] في الهند نشرت في حزيران 2017 أجريت من قبل

Manjunath Kavya, Basavapura Madegowda Shashikumar, Muddanahalli Rajegowda Harish, and Bhadbhade P Shweta

بعنوان :

فعالية وأمان حقن الفيتامين د ضمن الآفة في الثآليل الجلدية : دراسة مفتوحة غير مضبوطة

Safety and Efficacy of Intralesional Vitamin D3 in Cutaneous Warts: An Open Uncontrolled Trial

أجريت الدراسة حقن الفيتامين D3 على 42 مريض بثآليل معندة ، وأتت النتائج على الشكل 33 مريض من 42 (78.57%) استجابة كاملة ، و6 مرضى (14.28%) استجابة متوسطة ، و3 مرضى (7.14%) استجابة خفيفة ، النكس لوحظ عند مريض واحد بحالة ثآليل راحية أخمصية

مجال المقارنة	دراستنا سوريا مشفى الامراض الجلديةوالزهرية 2018-2017	الدراسة الاولى [156].	الدراسة الثانية [192]	الدراسة الثالثة [193]
العينة النهائية	40	60	20	42
عدد المرضى الذين تلقوا العلاج بالفيتامين د3	20	60	20	42
نسبة الثآليل غير الأخمصية	%30	%45	لايوجد	%42.85
نسبة الثآليل الأخمصية	%70	%48	%100	%54.76
عدد الذكور	8	32	13	27
عدد الإناث	12	28	7	15
متوسط عمر المرضى	9.5±28.6 سنة	23.93 سنة	28.6 سنة	6.96±20 سنة
متوسط عمر الآفات	8.9 شهر ±2.7	14.12 شهر	51 شهر	6±20 شهر
متوسط عدد الآفات	1.1±8.7 آفة	12 آفة	1إلى 5 آفة	4.5±6.97آفة
نسبة عدم الاستجابة للآفات	%0	%3.33	%15	7.14%
نسبة الاستجابة الجزئية للآفات	%5	%6.66	%15	14.28%
نسبة الاستجابة الكاملة للآفات	%95	90%	70%	82.60%
نسبة الآفات البعيدة	%100	%35	لم توجد	لم توجد
نسبة استجابة الآفات البعيدة	%75	%100	لم توجد	لم توجد
الأبعاد	2 × 2 mm to 30 × 30 mm	2 × 2 mm to 30 × 40 mm	2 × 3 mm to 35 × 41 mm.	لم تحدد
النكس	%0	3.33%	%0	%2.38
الألم	خفيف عند 30% من المرضى	خفيف إلى متوسط عند 100% المرضى	خفيف إلى متوسط 20%	لم يدرس
عدد المرضى الذين أصيبوا بالوذمة	2	2	لم يدرس	لم يدرس
عدد المرضى الذين أصيبوا بالحمامى	2	3	لم يدرس	لم يدرس

5. الخلاصة:

علاج الثآليل المعندة بالحقن بالـ vitamine D3 طريقة واعدة وتحقق استجابة عالية من خلال تأثيره المعدل المناعي ، إذ لا يقتصر تأثيره على الآفات المعالجة بالحقن المباشر بل يطال الآفات البعيدة غير المحقونة . يمتاز أيضاً أنه دواء آمن ليس له سمية جهازية وجيد التحمل وتأثيراته الجانبية قليلة ، مقارنة مع العلاجات التقليدية الأخرى . لم تلاحظ خلال المتابعة أية حالة نكس للآفات السابقة .

6. التوصيات :

1. علاج الثآليل المعندة بالحقن بالفيتامين د، بتركيز 600,000 IU كخط اول للعلاج.
2. ينصح باستخدام طريقة الحقن بالـ بالفيتامين د على جميع انماط الثآليل مفرطة التقرن وغير المتقرنة ، قليلة او كثيرة العدد، حديثة او مزمنة الظهور .
3. يستخدم الفيتامين د3 لوحده ، بلا استخدام أي مخدر موضعي ، نظرا لتحمله بغض النظر عن العمر والجنس.
4. ينصح به كعلاج اول في حالات زيادة عدد أو عمر الآفات وبالتوضعات الأخمصية وحول الآظافر لما تحمله من تعنيد وبالتالي توفير الوقت على المريض ، وتقليل الكلفة لديه .
5. ينصح بإجراء دراسات عن الحقن بالفيتامين د مع إطالة الفترة بين الجلسات وتقليل عدد الجلسات المتبعة لدى المريض ، مما يزيد من مطاوعة المريض .
6. ينصح بإجراء دراسات معمقة ، تكون بشكل عام مدتها أطول من سنة خاصة على الفئة العمرية الصغيرة نظرا لشيوعها الأكثر لديهم .
7. ينصح بإجراء دراسات على حقن الفيتامين د 3 في ظل التثبيط المناعي كعلاج فعال للثآليل المعندة.
8. ينصح بإجراء دراسات تقييم فعالية الفيتامين د3 بالمقارنة مع المعالجات المناعية الموضعية الأخرى في الثآليل المعندة على العلاج

ملحق ببعض الصور الفوتوغرافية السريرية:

صور لمرضى من مجموعة الحقن :



صورة رقم (1) ثآليل أخمصية لمريضة ،
كانت مزعجة أثناء المشي أو ارتداء الأحذية



صورة رقم (2) (بعد الجلسة الرابعة من إجراء حقن الفيتامين D3) شفاء سريري للآفات المعالجة مباشرة وزوال للآفات البعيدة التي لم يطبق عليها العلاج ، دون ورود أي آثار جانبية .

الحالة الثانية :في الصورة رقم (3) حالة ثآليل حول الطية الظفرية ، لمريضة ثانية ، تم علاجها سابقاً بعلاجات حمض صفصاف وتلاها علاج بالآزوت السائل مدة 10 جلسات دون اي تحسن يذكر ، تتابع الصور رقم (4) (5) (6) (7) تراجع الآفات خلال جلسات العلاج ، بينما أظهرت الصورة رقم (8) شفاء سريري للآفات دون ذكر أي أثر جانبي .



الصورة رقم (3)



الصورة رقم (4)



الصورة رقم (5)



الصورة رقم (6)



الصورة رقم (7)



الصورة رقم (8)

تظهر الصورة رقم (9) ثآليل أخمصية لنفس المريضة بينما تتابع الصور (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) تحسن الآفات المعالجة مباشرة والآفات البعيدة ، بينما أظهرت الصورة رقم (18) شفاء سريري دون ذكر أي أثر جانبي .



الصورة (9)



الصورة (10)



الصورة (11)



الصورة (12)



الصورة (13)



الصورة (16)



الصورة (15)



الصورة (14)



الصورة (17)



الصورة (18)



الصورة (19)



الصورة رقم (20) حالة ثآليل حول الأظافر للمريضة الثانية



الصورة رقم (21) شفاء سريري للمريضة الثانية

حالة ثآليل حول الأظافر

References المراجع

[1] Micali G, DallOglio F, Nasca MR, Tedeschi A. Management of Cutaneous Warts. Am J Clin Dermatol 2004;5:311–7.

[2] Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. Am Fam Physician 2005;72:647–52.

[3] Campisi G, Giovannelli L. Controversies surrounding human papilloma virus infection, head & neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. Head Neck Oncol 2009;1:8.

[4] Lynch MD, Cliffe J, Morris-Jones R. Management of cutaneous viral warts. BMJ 2014;348:g3339.

[5] Minaei MB, Ghadami Yazdi E, Ebrahim Zadeh Ardakani M, et al. First Case Report: Treatment of the Facial Warts by Using Myrtus communis L. Topically on the Other Part of the Body. Iran Red Crescent Med J 2014;16:e13565.

[6] Ciconte A, Campbell J, Tabrizi S, Garland S, Marks R. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. Australas J Dermatol 2003;44:169–73.

[7] Prietl B, Treiber G, Pieber T, et al. Vitamin D and Immune Function. Nutrients 2013;5:2502–21.

[8] Khozeimeh F, Jabbari Azad F, Mahboubi Oskouei Y, et al. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. Int J Dermatol 2017;56:474–8.

[9] Clebak KT, Malone MA. Skin Infections. Prim Care Clin Off Pract 2018;45:433–54.

[10] Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD001781.

[11] Kumar N, Warren CB. Photodynamic therapy for dermatologic conditions in the pediatric population: a literature review. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2017;33:125–34.

[12] Peterson AR, Nash E, Anderson BJ. Infectious Disease in Contact Sports. Sport Heal A Multidiscip Approach 2019;11:47–58.

[13] Bruggink SC, Eekhof JAH, Egberts PF,et al. Natural Course of Cutaneous Warts Among Primary Schoolchildren: A Prospective Cohort Study. Ann Fam Med 2013;11:437–41.

[14] Augustin M, Kirsten N, Körber A, Wilsmann-Theis D, et al. Prevalence, predictors and comorbidity of dry skin in the general population. J Eur Acad Dermatology Venereol 2018.

[15] Witchey DJ, Witchey NB, Roth-Kauffman MM, Kauffman MK. Plantar Warts: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. J Am Osteopath Assoc 2018;118:92.

[16] de Koning MNC, ter Schegget J, Eekhof JAH, et al. Evaluation of a Novel Broad-Spectrum PCR-Multiplex Genotyping Assay for Identification of Cutaneous Wart-Associated Human Papillomavirus Types. J Clin Microbiol 2010;48:1706–11.

[17] Bernard H-U, Burk RD, Chen Z, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology 2010;401:70–9.

[18] Bolatti EM, Chouhy D, Hošnjak L, et al. Natural history of human papillomavirus infection of sun-exposed healthy skin of immunocompetent individuals over three climatic seasons and identification of HPV209, a novel betapapillomavirus. J Gen Virol 2017;98:1334–48.

[19] Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. Virology 2013;445:21–34.

[20] Spurgeon M, Lambert P. Human Papillomavirus and the Stroma: Bidirectional Crosstalk during the Virus Life Cycle and Carcinogenesis. Viruses 2017;9:219.

[21] Archambault J, Melendy T. Targeting human papillomavirus genome replication for antiviral drug discovery. Antivir Ther 2013;18:271–83.

[22] Gupta S, Gupta S. Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature. Indian J Dent 2015;6:91.

[23] Wang JW, Roden RBS. L2, the minor capsid protein of papillomavirus. Virology 2013;445:175–86.

[24] Schiller JT, Lowy DR. Understanding and learning from the success of prophylactic human papillomavirus vaccines. Nat Rev Microbiol 2012;10:681–92.

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

[26] Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. Vaccine 2012;30:F55–70.

[27] Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. Virol J 2011;8:269.

[28] Singh M, Thakral D, Rishi N, et al. Functional characterization of CD4 and CD8 T cell responses among human papillomavirus infected patients with ano-genital warts. VirusDisease 2017;28:133–40.

[29] Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E,et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response.Viruses 2013;5:2624–42.

[30] Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. Nat Rev Immunol 2008;8:279–89.

[31] Nasu K, Narahara H. Pattern Recognition via the Toll-Like Receptor System in the Human Female Genital Tract. Mediators Inflamm 2010;2010:1–12.

[32] Lebre MC, van der Aar AMG, van Baarsen L, et al. Human Keratinocytes Express Functional Toll-Like Receptor 3, 4, 5, and 9. J Invest Dermatol 2007;127:331–41.

[33] Miller LS, Modlin RL. Human Keratinocyte Toll-like Receptors Promote Distinct Immune Responses. J Invest Dermatol 2007;127:262–3.

[34] JC S. Viral Infections. In: Griffiths CEM, Barker J,et al. Rook's Textb. Dermatology Ninth Ed., West Sussex. John Wiley & Sons; 2016, p. 25.43-25.63.

[35] Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. Virology 2009;384:410–4.

[36] Strauss S, Sastry P, Sonnex C, et al. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. Sex Transm Infect 2002;78:135–8.

[37] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003;348:518–27.

[38] Choi JE, Kwon IH, Seo SH,et al. Pathogenesis of Plantar Epidermal Cyst: Three-Dimensional Reconstruction Analysis. Ann Dermatol 2016;28:133–5.

[39] Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. Br J Dermatol 2014;171:696–712.

[40] Pfister H. Association between Betapapillomavirus Seropositivity and

Keratinocyte Carcinoma—Prospects for Prophylactic Vaccination? J Invest Dermatol 2015;135:1211–3.

[41] Doorbar J, Egawa N, Griffin H,et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol 2015;25:2–23.

[42] Kirnbauer EJAR. Human Papilloma Virus Infections. In: Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrest, Amy S. Paller, David J. Leffell KW, editor. Fitzpatrick's Dermatology Gen. Med. 8e. 8th ed., 2012.

[43] Jianjun Liu, Hongtian Li, Fan Yang ,et al . Epidemiology and Clinical Profile of Cutaneous Warts in Chinese College Students: A Cross-Sectional and Follow-Up Study 2018; 8: 15450.

[44] Ruhoy, Steven M. MD; Guinee, Donald G. MD; Nuovo, Gerard MD Squamous Cell Carcinoma Arising in Association With Verruca Vulgares and HPV-2: A Clinicopathologic Study With p16 and p53 Immunohistochemical Studies and Human Papillomavirus In Situ Hybridization Studies April 2014 p 253–261

[45] Kumar P, Bhari N, Gupta V, **et al.** Atypical morphology of anogenital warts is not a marker of atypical histology or of infection to the high-risk human papillomavirus genotypes. Int J Dermatol.2017Oct;56(10):1017-1021.

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

[47] Wasserman JK, Bateman J, Mai KT Differentiated squamous intraepithelial neoplasia associated with squamous cell carcinoma of the anal canal Send to Histopathology. 2016 May;68(6):834-42

[48] Bae JM, Kang H, Kim HO, et al. Differential diagnosis of plantar wart from corn, callus and healed wart with

the aid of dermoscopy. Br J Dermatol 2009;160:220–2.

[49] Vaishnavi Gopal, Manjunath Mala Shenoy MP. Common warts revisited: a clinical study. IntJResDermatol n.d.

[50] Ruhoy SM, Guinee DG, Nuovo G. Squamous Cell Carcinoma Arising in Association With Verruca Vulgares and HPV-2. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2014;22:253–61.

[51] Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res 2006;4:273–93.

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

[53] Recanati MA, Kramer KJ, Maggio JJ, et al. Clin Exp Obstet Gynecol2018;45:383–6.

[54] Pezeshkpoor F, Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, et al. Comparative study of topical 80% trichloroacetic acid with 35% trichloroacetic acid in the treatment of the common wart. J Drugs Dermatol 2012;11:e66-9.

[55] Yanofsky VR, Patel R V, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. J Clin Aesthet Dermatol 2012;5:25–36.

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

[57] Tan Baser N, Yalaz B, Yilmaz AC, et al. An unusual and serious complication of topical wart treatment with monochloroacetic acid. Int J Dermatol 2008;47:1295–7.

[58] Ebrahimi S, Dabiri N, Jamshidnejad E, Sarkari B. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. Int J Dermatol 2007;46:215–7.

[59] Banihashemi M, Pezeshkpoor F, Yazdanpanah MJ, Family S. Efficacy of 80% phenol solution in comparison with cryotherapy in the treatment of common warts of hands. Singapore Med J 2008;49:1035–7.

[60] Balagué N, Vostrel P, Beaulieu J-Y, van Aaken J. Third degree formic acid chemical burn in the treatment of a hand wart: a case report and review of the literature. Springerplus 2014;3:408.

[61] Hatta J, Mochizuki T. Successful treatment of plantar warts with topical glycolic acid. J Dermatol 2017;44:e134–5.

[62] Shahmoradi Z, Assaf F, Al Said H, et al. Topical pyruvic acid (70%) versus topical salicylic acid (16.7%) compound in treatment of plantar warts: A randomized controlled trial. Adv Biomed Res 2015;4:113.

[63] Vali A, Ferdowsi F. Evaluation of the efficacy of 50% citric acid solution in plane wart treatment. Indian J Dermatol 2007;52:96.

[64] Bedi MK, Shenefelt PD. Herbal therapy in dermatology. Arch Dermatol 2002;138:232–42.

[65] Gao X, Chen H.Hyperthermia on skin immune system and its application in the treatment of human papillomavirus-infected skin diseases.2014 Mar;8(1):1-5

[66] Hsu VM, Aldahan AS, Tsatalis JP, et al. Efficacy of Nd:YAG laser therapy for the treatment of verrucae: a literature review. Lasers Med Sci 2017;32:1207–11.

[67] Zhang Y-J, Qi R-Q, Gao X-H. Local hyperthermia cleared multiple cutaneous warts on a nephrotic syndrome patient. World J Dermatology 2016;5:125.

[68] Rahimi AR, Emad M, Rezaian GR. Smoke from leaves of Populus euphratica Olivier vs. conventional cryotherapy for the treatment of cutaneous warts: a pilot, randomized, single-blind, prospective study. Int J

Dermatol 2008;47:393–7.

[69] Fernández-Guarino M, Harto A, Jaén P. Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. J Dermatolog Treat 2011;22:226–8.

[70] Darlenski R, Fluhr JW. Photodynamic therapy in dermatology: past, present, and future. J Biomed Opt 2012;18:061208.

[71] Schroeter CA, Pleunis J, van Nispen tot Pannerden C, et al. Photodynamic therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts. Dermatol Surg 2005;31:71–5.

[72] Šmucler R, Jatšová E. Comparative Study of Aminolevulic Acid Photodynamic Therapy plus Pulsed Dye Laser versus Pulsed Dye Laser Alone in Treatment of Viral Warts. Photomed Laser Surg 2005;23:202–5.

[73] Sethuraman G, Richards KA, Hiremagalore RN, Wagner A. Effectiveness of pulsed dye laser in the treatment of recalcitrant wartsin children. Dermatol Surg2010;36:58–65.

[74] Han TY, Lee JH, Lee CK, et al. Long-Pulsed Nd:YAG Laser Treatment of Warts: Report on a Series of 369 Cases. J Korean Med Sci 2009;24:889.

[75] Jannett Nguyen, BS; Dorota Z. Korta, MD, PhD; Lance W, et al. Laser Treatment of Nongenital Verrucae A Systematic Review . JAMA Dermatol. 2016;152(9):1025-1033.

[76] Omi T, Numano K. The Role of the CO2 Laser and Fractional CO2 Laser in Dermatology. LASER Ther 2014;23:49–60.

[77] Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, Kelly KM. Laser Treatment of Nongenital Verrucae. JAMA Dermatology 2016;152:1025.

[78] Azizjalali M, Ghaffarpour G, Mousavifard B. CO(2) Laser therapy versus cryotherapy in treatment of genital warts; a Randomized Controlled Trial (RCT). Iran J Microbiol 2012;4:187–90.

[79] Boroujeni NH, Handjani F. Cryotherapy versus CO2 laser in the treatment of plantar warts: a randomized controlled trial. Dermatol Pract Concept 2018;8:168–73.

[80] Arndt KA, Bowers KE, Alam M, Reynolds R TS. Warts. Man. Dermatologic Ther. 6th ed, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002, p. 241–251.

[81] Leman JA, Benton E. Verrucas. Guidelines for management. Am J Clin Dermatol 2000;1:143–9.

[82] Jonathan R , Dreazen, MD Electrodesiccation and Curettage for Removal of Nongenital Warts 2012 Apr 15;85(8)

[83] Bristow IR, Borthwick AM. Dermatology within the UK podiatric literature: a content analysis (1989–2010). J Foot Ankle Res 2013;6:21.

[84] Kofoed K, Norrbom C, Forslund O, et al. Low Prevalence of Oral and Nasal Human Papillomavirus in Employees Performing CO2-laser Evaporation of Genital Warts or Loop Electrode Excision Procedure of Cervical Dysplasia. Acta Derm Venereol 2015;95:173–6.

[85] Liu Y, Qiu HF, Tang Y, Chen J, Lv J. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. Gynecol Obstet Invest 2014;77:240–4.

[86] Augustin IZZHHSA. Wirksamkeit und Nutzen eines 5-FU-/Salicylsäure-haltigen Präparates in der Therapie vulgärer und plantarer Warzen – systematische Literaturübersicht und Metaanalyse: Efficacy and benefit of a 5-FU/salicylic acid preparation in the therapy of common and pl. J Der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft 2(3) 2004.

[87] YAZDANFAR A, FARSHCHIAN M, FEREYDOONNEJAD M, et al. Treatment of Common Warts with an Intralesional Mixture of 5-Fluorouracil, Lidocaine, and Epinephrine: A Prospective Placebo-Controlled, Double-Blind Randomized Trial. Dermatologic Surg 2008;34:656–9.

[88] Kaçar N, Taşlı L, Korkmaz S, Ergin Ş, Erdoğan BŞ. Cantharidin–podophylotoxin–salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study. J Eur Acad Dermatology Venereol 2012;26:889–93.

[89] von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Transm Infect 2001;77:409–12.

[90] Hogewoning CJA, Bleeker MCG, van den Brule AJC, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: A randomized clinical trial. Int J Cancer 2003;107:811–6.

[91] Hamidreza Ardalani, Amir Avan, and Majid Ghayour-Mobarhan Podophyllotoxin: a novel potential natural anticancer agent Avicenna J Phytomed. 2017 Jul-Aug; 7(4): 285–294.

[92] McAleer MA, Bourke J. Intravenous cidofovir for resistant cutaneous warts in a patient with psoriasis treated with monoclonal antibodies. Clin Exp Dermatol 2011;36:638–40.

[93] Moore E, Kovarik C. Intralesional cidofovir for the treatment of a plantar wart. J Am Acad Dermatol 2015;73:e23–4.

[94] Padilla España L, del Boz J, Fernández Morano T, et al. Topical cidofovir for plantar warts. Dermatol Ther 2014;27:89–93.

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

[96] Snoeck R, Bossens M, Parent D, et al. Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Cidofovir Topical Gel for the Treatment of Patients with Human Papillomavirus Infection. Clin Infect Dis

2001;33:597–602.

[97] Soni P, Khandelwal K, Aara N, et al. Efficacy of intralesional bleomycin in palmo-plantar and periungual warts. J Cutan Aesthet Surg 2011;4:188.

[98] Barkat MT, Abdel-Aziz RTA, Mohamed MS. Evaluation of intralesional injection of bleomycin in the treatment of plantar warts: clinical and dermoscopic evaluation. Int J Dermatol 2018;57:1533–7.

[99] Thappa D, Chiramel M. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. Indian Dermatol Online J 2016;7:364.

[100] Kim M-B, Ko H-C, Jang H-S, Oh C-K, Kwon K-S. Treatment of flat warts with 5% imiquimod cream. J Eur Acad Dermatology Venereol 2006;20:1349–50.

[101] Assi R, Reddy V, Einarsdottir H, Longo WE. Anorectal human papillomavirus: current concepts. Yale J Biol Med 2014;87:537–47.

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

[103] Baker DA, Ferris DG, Martens MG, et al. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. Infect Dis Obstet Gynecol 2011;2011:806105.

[104] Stefanaki C, Katzouranis I, Lagogianni E, et al. Comparison of cryotherapy to imiquimod 5% in the treatment of anogenital warts. Int J STD AIDS 2008;19:441–4.

[105] Schöfer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. Br J Dermatol 2007;157:52–5.

[106] Ahn CS, Huang WW. Imiquimod in the Treatment of Cutaneous Warts: An

Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol 2014;15:387–99.

[107] Upitis JA, Krol A. The Use of Diphenylcyclopropenone in the Treatment of Recalcitrant Warts. J Cutan Med Surg 2002;6:214–7.

[108] Higgins E, du Vivier A. Topical immunotherapy: unapproved uses, dosages, or indications. Clin Dermatol n.d.;20:515–21.

[109] Garg S, Baveja S. Intralesional immunotherapy for difficult to treat warts with Mycobacterium w vaccine. J Cutan Aesthet Surg 2014;7:203–8.

[110] Meena JK, Malhotra AK, Mathur DK, Mathur DC Intralesional Immunotherapy With Mycobacteriumw Vaccine in Patients With Multiple Cutaneous Warts: Uncontrolled Open Study. JAMA Dermatology 2013;149:237.

[111] Gupta S, Singh S, Chouhan K. Intralesional immunotherapy with killed Mycobacterium indicus pranii vaccine for the treatment of extensive cutaneous warts. Indian J Dermatology, Venereol Leprol 2014;80:509.

[112] Sharquie KE, Al-Rawi JR, Al-Nuaimy AA, Radhy SH. Bacille Calmette-Guerin immunotherapy of viral warts. Saudi Med J 2008;29:589–93.

[113] Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of Common and Plane Warts in Children with Topical Viable Bacillus Calmette-Guerin. Pediatr Dermatol 2013;30:60–3.

[114] Daulatabad D, Pandhi D, Singal A. BCG vaccine for immunotherapy in warts: is it really safe in a tuberculosis endemic area? Dermatol Ther 2016;29:168–72.

[115] Nofal A, Nofal E, Yosef A, Nofal H. Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps, and rubella vaccine: a promising approach. Int J Dermatol 2015;54:667–71.

[116] Na CH, Choi H, Song SH, et al. Two-year experience of using the measles, mumps and rubella vaccine as intralesional immunotherapy for warts. Clin

Exp Dermatol 2014;39:583–9.

[117] Kim KH, Horn TD, Pharis J, et al. Phase 1 Clinical Trial of Intralesional Injection of Candida Antigen for the Treatment of Warts. Arch Dermatol 2010;146:1431.

[118] Muñoz Garza FZ, Roé Crespo E, Torres Pradilla M,et al. Intralesional *Candida* Antigen Immunotherapy for the Treatment of Recalcitrant and Multiple Warts in Children. Pediatr Dermatol 2015;32:797–801.

[119] Wong A, Crawford RI. Intralesional *Candida* Antigen for Common Warts in People with HIV. J Cutan Med Surg 2013;17:313–5.

[120] Perman M, Sterling JB, Gaspari A. The painful purple digit: an alarming complication of Candida albicans antigen treatment of recalcitrant warts. Dermat Contact, Atopic, Occup Drug 2005;16:38–40.

[121] Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional Immunotherapy of Warts With Mumps, Candida, and Trichophyton Skin Test Antigens. Arch Dermatol 2005;141:589–94.

[122] Aldahan AS, Mlacker S, Shah V V, et al. Efficacy of intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literature. Dermatol Ther 2016;29:197–207.

[123] Abd- Elazeim FMA, Mohammed GFA, Fathy A, Mohamed RW. Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen. J Dermatolog Treat 2014;25:264–7.

[124] Saoji V, Lade N, Gadegone R, Bhat A. Immunotherapy using purified protein derivative in the treatment of warts: An open uncontrolled trial. Indian J Dermatology, Venereol Leprol 2016;82:42.

[125] Yang J, Pu Y, Zeng Z, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. BMC Infect Dis 2009;9:156.

[126] MUN J-H, KIM S-H, JUNG D-S, et al. Oral zinc sulfate treatment for viral warts: An open-label study. J Dermatol 2011;38:541–5.

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

[128] Khattar JA, Musharrafieh UM, Tamim H, Hamadeh GN. Topical zinc oxide vs. salicylic acid?lactic acid combination in the treatment of warts. Int J Dermatol 2007;46:427–30.

[129] Fit KE, Williams PC. Use of Histamine2-Antagonists for the Treatment of Verruca Vulgaris. Ann Pharmacother 2007;41:1222–6.

[130] Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Kjaer SK. Dose-Related Differences in Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Genital Warts: A Nationwide Study of 550 000 Young Girls. Clin Infect Dis 2015;61:676–82.

[131] Silling S, Wieland U, Werner M, et al. Resolution of Novel Human Papillomavirus–induced Warts after HPV Vaccination. Emerg Infect Dis 2014;20:142–5.

[132] Riethmuller D, Jacquard A-C, Lacau St Guily J, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. BMC Public Health 2015;15:453.

[133] Shivakumar V, Okade R, Rajkumar V. Autoimplantation therapy for multiple warts. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:593.

[134] Nischal K, Sowmya C, Swaroop M, et al. A novel modification of the autoimplantation therapy for the treatment of multiple, recurrent and palmoplantar warts. J Cutan Aesthet Surg 2012;5:26.

[135] Silverberg NB. Garlic cloves for verruca vulgaris. Pediatr Dermatol n.d. 2002 Mar-Apr;19(2):183

[136] Domínguez Gómez J, Simón RD, Abreu Daniel A, Zelenkova H. Effectiveness of Glycyrrhizinic Acid (Glizigen) and an Immunostimulant

(Viusid) to Treat Anogenital Warts. ISRN Dermatol 2012;2012:1–6.

[137] Word AP, Nezafati KA, Cruz PD. Treatment of Warts With Contact Allergens. Dermatitis 2015;26:32–7.

[138] Nasser N. Treatment of common warts with the immune stimulant Propionium bacterium parvum. An Bras Dermatol n.d.;87:585–9.

[139] Zedan H, Hofny ERM, Ismail SA. Propolis as an alternative treatment for cutaneous warts. Int J Dermatol 2009;48:1246–9. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04184.x.

[140] Gupta AK, Daigle D. Sinecatechins 10% ointment: a green tea extract for the treatment of external genital warts. Skin Therapy Lett n.d.;20:6–8.

[141] Gupta R, Gupta S. Topical adapalene in the treatment of plantar warts; randomized comparative open trial in comparison with cryo-therapy. Indian J Dermatol 2015;60:102.

[142] Madura C, Chandrashekar B, Mukherjee S, Raj Rp. Tretinoin in microsphere technology increases the sphere of efficacy in verruca plana. Indian J Drugs Dermatology 2016;2:108.

[143] IMAGAWA I, SUZUKI H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D_3 derivative (maxacalcitol, 1?, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. J Dermatol 2007;34:264–6.

[144] Mirceva V, Jessberger B KA et al. Treatment of common warts with dithranol salicylic acid-containing ointment non-interventional trial. Aktuelle Dermatol 2008.

[145] Shenefelt PD. Biofeedback, cognitive-behavioral methods, and hypnosis in dermatology: is it all in your mind? Dermatol Ther 2003;16:114–22.

[146] Lankton S. Psychotherapeutic Intervention for Numerous and Large Viral Warts with Adjunctive Hypnosis: A Case Study. Am J Clin Hypn 2007;49:211–8.

[147] Ning S, Li F, Qian L, et al. The successful treatment of flat warts with auricular acupuncture. Int J Dermatol 2012;51:211–5.

[148] Meineke V, Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Verrucae vulgares in Children: Successful Simulated X-Ray Treatment (a Suggestion-Based Therapy). Dermatology 2002;204:287–9.

[149] Gustafsson L, Leijonhufvud I, Aronsson A, et al.Treatment of Skin Papillomas with Topical α-Lactalbumin–Oleic Acid. N Engl J Med 2004;350:2663–72.

[150] Wenner R, Askari SK, Cham PMH, et al.Duct Tape for the Treatment of Common Warts in Adults. Arch Dermatol 2007;143:309–13.

[151] Smolle J. Homeopathy in dermatology. Dermatol Ther 2003;16:93–7.

[152] Coulston AM, Boushey C FM(. Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease. 2013.

[153] Committee JF. British National Formulary (BNF) 69. 69th Revis. British Medical Association; 2015.

[154] Tarascon pocket pharmacopoeia 2015 deluxe lab coat edition. Jones & Bartlett Learning; 2014.

[155] Einarsdóttir K, Preen DB, Clay TD, et al. Effect of a Single 'Megadose' Intramuscular Vitamin D (600,000 IU) Injection on Vitamin D Concentrations and Bone Mineral Density Following Biliopancreatic Diversion Surgery. Obes Surg 2010;20:732–7.

[156] Raghukumar S, Ravikumar BC, Vinay KN, et al. Intralesional Vitamin D_3 Injection in the Treatment of Recalcitrant Warts: A Novel Proposition. J Cutan Med Surg2017;21:320–4.

[157] Kumaravel Rajakumar, MD, MS, Evelyn Cohen Reis, MD, Michael F, et al. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: A risk for vitamin D toxicity in infants Clin Pediatr (Phila). 2013 Jan; 52(1): 82–85.

[158] Emmanuel Letavernier, and Michel Daudon Vitamin D, Hypercalciuria and Kidney Stones Nutrients. 2018 Mar; 10(3): 366.

[159] Garg S, Dasgupta A, Maharana S, Paul B, Bandyopadhyay L, Bhattacharya A. Sun exposure and Vitamin D in rural India: A cross-sectional study. Indian J Public Health 2018;62:175.

[160] Eleanor Dunlop, Judy Cunningham, Jill L. Sherriff,et al. Vitamin D3 and 25-Hydroxyvitamin D3 Content of Retail White Fish and Eggs in Australia Nutrients. 2017 Jul; 9(7): 647.

[161] Fischer J GC. Analogue-based Drug Discovery. John Wiley & Sons.; n.d.

[162] Fangfang Zheng , Hongdou Chen,corresponding author , Yanfang Chen ,et al.Comparative Analysis of ADR on China's National Essential Medicines List (2015 Edition) and WHO Model List of Essential Medicines (19th Edition) .Biomed Res Int. 2018; 2018: 78623

[163] Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr 2008;88:491S–499S.

[164] A Catharine Ross, Christine L Taylor, Ann L Yaktine, et al.Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US); 2011.

[165] van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. Eur J Endocrinol 2010;162:805–11.

[166] Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012;95:1357–64.

[167] Barbara Prietl, Gerlies Treiber, Thomas R. Pieber, et al. Vitamin D and Immune Function Nutrients. 2013 Jul; 5(7): 2502–2521.

[168] Grad R. Cod and the consumptive: A brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. Pharm. Hist. 2004;46:106-120.

[169] Baeke F., Takiishi T., Korf H. , et al. Vitamin D: Modulator of the immune system. Curr. Opin. Pharmacol. 2010;10:482-496.

[170] Stelmach I, Jerzynska J, Podlecka D. Immunomodulatory Effect of VitaminD in Children with Allergic Diseases. A Crit. Eval. Vitam. D - Basic Overv. InTech; 2017.

[171] Egawa K, Ono T. Topical vitamin D3 derivatives for recalcitrant warts in three immunocompromised patients. Br J Dermatol. 2004;150:374-376

[172] Moscarelli L, Annunziata F, Mjeshtri A, et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin D in a renal transplant recipient. Case Rep Transplant. 2011;2011:368623

[173] Osborne JE, Hutchison PE. Vitamin D and systemic cancer, is this relevant to malignant melanoma? Br J Dermal. 2002;147:197-213.

[174] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311:1770-1773

[175] Yiu W-K, Basco MT, Aruny JE, et al. Cryosurgery: A review. Int J Angiol 2007;16:1-6.

[176] Costello JT, Culligan K, Selfe J, et al. Muscle, Skin and Core Temperature after -110°C Cold Air and 8°C Water Treatment. PLoS One 2012;7:e48190.

[177] Winkler JL, Jeronimo J, Singleton J, et al. Performance of cryotherapy devices using nitrous oxide and carbon dioxide. Int J Gynecol Obstet

2010;111:73–7.

[178] Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. Am Fam Physician 2004;69:2365–72.

[179] Finley C, Korownyk C, Kolber MR. What works best for nongenital warts? Can Fam Physician 2016;62:997.

[180] ZIMMERMAN EE, CRAWFORD P. Cutaneous Cryosurgery. Am Fam Physician 2012;86:1118_1124.

[181] Gibbs S, Harvey I. Topical treatments for cutaneous warts. In: Gibbs S, editor. Cochrane Database Syst. Rev., Chichester, UK: John Wiley &Sons, Ltd; 2006, p. CD001781.

[182] Loo SK-F, Tang WY-M. Warts (non-genital). BMJ Clin Evid 2009;2009.

[183] Sabel MS. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. Cryobiology 2009;58:1–11.

[184] Bischof JC. Quantitative Measurement and Prediction of Biophysical Response During Freezing in Tissues. Annu Rev Biomed Eng 2000;2:257–88.

[185] Ahmed I, Agarwal S, Ilchyshyn A, Charles-Holmes S, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud. Br J Dermatol 2001;144:1006–9.

[186] Walczuk I, Eertmans F, Rossel B, et al. Efficacy and Safety of Three Cryotherapy Devices for Wart Treatment: A Randomized, Controlled, Investigator-Blinded, Comparative Study. Dermatol Ther (Heidelb) 2018;8:203–16.

[187] Cataldi JK, Pritchard KA, Hart JM, Saliba SA. Cryotherapy Effects, Part 2: Time to Numbness Onset and Numbness Duration. Int J Athl Ther Train

2013;18:26–8.

[188] Damevska K, Duma S, Pollozhani N. Median canaliform dystrophy of Heller after cryotherapy. Pediatr Dermatol 2017;34:726–7.

[189] Yoo KH, Kim YJ, Rho YK. Case Report : Two Cases of Doughnut-shaped Warts Following Cryosurgery. Korean Dermatological Assoc , Korean J Dermatology 2008;46:1651–3.

[190] Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. Urology 2002;60:40–9.

[191] Farhangian ME, Snyder A, Huang KE, et al. Cutaneous cryosurgery in the United States. J Dermatolog Treat 2016;27:91–4.

[192] Aktaş H, Ergin C, Demir B, Ekiz Ö.Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts.2016 Mar-Apr;20(2):118-22.

[193] Manjunath Kavya, Basavapura Madegowda Shashikumar, Muddanahalli Rajegowda Harish,et al. Safety and Efficacy of Intralesional Vitamin D3 in Cutaneous Warts: An Open Uncontrolled Trial 2017 Apr-Jun; 10(2): 90–94