



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

دراسة فعالية وأمان الحقن الموضعي ضمن الآفة للمُشتق البروتيني المنقى للتبركولين بالمقارنة مع الآزوت السائل في علاج الثآليل الشائعة.

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

إعداد:

د. جوليا شفيق ابو ديب

إشراف:

أ.م.د. نضال حمادي

2024م

شكر

إلى أساتذة قسم الأمراض الجلدية الكرام:

الأستاذ الدكتور نضال حمادي المشرف على هذا البحث.

الأستاذة الدكتورة كندة الشوا رئيسة قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس.

والشكر موصول للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بقراءة هذا البحث، وتقويم ما اعوجّ فيه.

تصريح خطي:

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما ينتج عن هذا البحث هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث، أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اقتبس من عمل علمي آخر، أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

د. جوليا ابوديب

الفهرس

1	الملخص
3	الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث
3	1-المقدمة
3	2-هدف البحث
4	3-السؤال البحثي
4	4-الفرضية البحثية
4	5-أهمية البحث
4	6-محدوديات البحث
5	7-الدراسات المرجعية
7	الجزء الأول: أدبيات البحث
7	الفصل الأول:التأليل
7	1-لمحة تاريخية
7	2-الخصائص العامة للفيروس الحليمومي البشري
8	3-أنماط الفيروسات الحليمومية البشرية
10	4-الوبائيات والانتقال
11	5-الإمراضية
12	6-المظاهر السريرية
16	7-التأليل الجلدية والخبائة
16	8-التأليل الجلدية والمتلازمات
18	9--التشريح المرضي
21	10-التأليل والمناعة
21	11-التشخيص
22	12-التشخيص التفريقية
23	13-التدبير
43	14-الوقاية
44	-الفصل الثاني:المشتق البروتيني المنقى للتبركولين
44	1-مقدمة
44	2-اختبار التبركولين الجلدي

47	3-آلية عمل المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في معالجة الثآليل
48	4-فعالية المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في معالجة الثآليل
49	5-الأمان والآثار الجانبية للعلاج بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين
50	6-العوامل التي تؤثر على فعالية العلاج
51	7-دراسات مقارنة مع علاجات أخرى
55	الجزء الثاني: منهجية البحث
55	الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد
56	أدوات البحث، معايير الدخول، معايير الاستبعاد
57	متابعة المرضى
58	تقييم الاستجابة على العلاج
58	الاعتبارات الأخلاقية
59	الموافقة المستنيرة
61	تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة.
64	الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية
64	أولاً: الدراسة الوصفية
64	1-وصف العينة حسب مجموعة العلاج
64	2-وصف العينة حسب الجنس
66	3-وصف العينة حسب العمر
67	4- وصف العينة حسب مدة ظهور الآفات
68	5- وصف العينة حسب مكان ظهور الآفات
69	6-وصف العينة حسب مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج
69	7-وصف العينة حسب عدد الثآليل قبل العلاج
70	ثانياً نتائج الدراسة
70	1- دراسة الفروق في تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بين المجموعتين بعد كل جلسة.
72	2- دراسة الفارق في تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بين المجموعتين بعد الانتهاء من العلاج.
73	3- دراسة الفروق في تغير عدد الثآليل بين المجموعتين بعد كل جلسة
75	4- دراسة الفارق في تغير عدد الثآليل بين المجموعتين بعد الانتهاء من العلاج
76	5- دراسة العلاقة الإحصائية للاستجابة للعلاج في المجموعتين
77	6- دراسة علاقة العمر بتحقيق الشفاء التام في مجموعتي العلاج
78	7- دراسة علاقة مدة ظهور الآفات بتحقيق الشفاء التام في مجموعتي العلاج

79	8- دراسة علاقة الجنس بتحقيق الشفاء التام في مجموعتي العلاج
80	9- دراسة العلاقة بين مساحة سطح الثؤلول الأكبر وتحقيق الشفاء التام وفقاً لمجموعتي العلاج
81	10- دراسة العلاقة بين عدد الثآليل قبل العلاج والشفاء التام وفقاً لمجموعتي العلاج
82	11- دراسة التأثيرات الجانبية
83	12- المتابعة وتقييم النكس
85	الفصل الثالث: مناقشة النتائج
91	المقارنة مع الدراسات العالمية
96	صور بعض مرضى الدراسة
100	الخاتمة
101	الخلاصة والتوصيات
102	المراجع

فهرس الجداول

9	الجدول رقم (1): أنماط الفيروس الحليمومي البشري وتظاهراته السريرية
62	الجدول رقم (2): استمارة مرضى الدراسة- المعلومات الشخصية
62	الجدول رقم (3): استمارة مرضى الدراسة- تقييم عدد الثآليل ومساحة سطح الثؤلول الأكبر في كل زيارة
63	الجدول رقم (4): تقييم الآثار الجانبية في كل زيارة
63	الجدول رقم (5): المراجعة وتقييم النكس
66	الجدول رقم (6): التوزيع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعي العلاج
67	الجدول رقم (7): المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعي العلاج
67	الجدول رقم (8): المتوسط والانحراف المعياري لمدة ظهور الآفات وفقاً لمجموعي العلاج
69	الجدول رقم (9): المتوسط والانحراف المعياري لمساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج وفقاً لمجموعي العلاج.
70	الجدول رقم (10): المتوسط والانحراف المعياري لعدد الثآليل قبل العلاج وفقاً لمجموعي العلاج.
72	الجدول رقم (11): المتوسطات والانحرافات المعيارية للتغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في كل جلسة وفقاً لمجموعي العلاج
73	الجدول رقم (12): المتوسطات والانحرافات المعيارية للتغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل وبعد العلاج وفقاً لمجموعي العلاج
75	الجدول رقم (13): المتوسطات والانحرافات المعيارية للتغير في عدد الثآليل بعد كل جلسة وفقاً لمجموعي العلاج
76	الجدول رقم (14): المتوسطات والانحرافات المعيارية لعدد الثآليل قبل وبعد العلاج وفقاً لمجموعي العلاج.
76	الجدول رقم (15): التوزيع التكراري والنسبي للاستجابة للعلاج حسب العلاج المطبق
78	الجدول رقم (16): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين العمر والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج
79	الجدول رقم (17) : التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين ومدة الإصابة والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج
79	الجدول رقم (18): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين الجنس والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج
80	الجدول رقم (19): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج
81	الجدول رقم (20): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين عدد الثآليل قبل العلاج والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج
82	الجدول رقم (21): التوزيع التكراري والنسبي للتأثيرات الجانبية وفقاً لمجموعي العلاج
84	الجدول رقم (22): التوزيع التكراري والنسبي للنكس بعد 4 أشهر وفقاً لمجموعي العلاج

فهرس الصور

14	الصورة رقم(1): ثأليل شائعة
14	الصورة رقم(2): ثأليل خيطية على الوجه.
14	الصورة رقم(3): ثأليل مسطحة على الوجه
14	الصورة رقم(4): ثأليل حول الظفر
14	الصورة رقم(5): ثأليل أخمصية.
14	الصورة رقم(6): ثأليل موزاييكية.
15	الصورة رقم(7): ثدن بشرة ثؤلولي
19	الصورة رقم(8): ثؤلول شائع بتكبير منخفض
19	الصورة رقم(9): ثؤلول خيطي بتكبير منخفض
19	الصورة رقم(10): ثؤلول خيطي بتكبير مرتفع
20	الصورة رقم(11): ثؤلول أخمصي
20	الصورة رقم(12): ثؤلول مسطح.
20	الصورة رقم(13): ثدن بشرة ثؤلولي
96	الصورة رقم(14): قبل العلاج
96	الصورة رقم(15): بعد العلاج
96	الصورة رقم(16): قبل العلاج
96	الصورة رقم(17): بعد العلاج
97	الصورة رقم(18): قبل العلاج
97	الصورة رقم(19): بعد العلاج
97	الصورة رقم(20): قبل العلاج
97	الصورة رقم(21): بعد العلاج
98	الصورة رقم(22): قبل العلاج
98	الصورة رقم(23): بعد العلاج
98	الصورة رقم(24): ظهور فقاعات بعد العلاج بالآزوت
98	الصورة رقم(25): ظهور فقاعات بعد العلاج بالآزوت
99	الصورة رقم(26): تشكّل وذمة بعد العلاج بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين
99	الصورة رقم(27): جهاز بخ الآزوت المستخدم
99	الصورة رقم(28): اختبار التبركولين المستخدم.

فهرس المخططات البيانية

64	المخطط البياني (1): توزع العينة حسب المجموعات
65	المخطط البياني(2): توزع العينة حسب الجنس
68	المخطط البياني(3): توزع العينة حسب مكان ظهور الآفات
77	المخطط البياني(4): التوزع النسبي للاستجابة وفقاً لمجموعي العلاج
83	المخطط البياني(5): التوزع التكراري للتأثيرات الجانبية وفقاً لمجموعي العلاج

الاختصارات

HPV	Human Papillomavirus
PPD	Purified Protein Derivative
MMR	Measles, Mumps, Rubella
NTM	Non Tuberculous Mycobacterium
LCR	Long Control Region
EV	Epidermodysplasia Verruciformis
SADBE	Squaric Acid Dibutyl Ester
DPCP	Diphenylcyclopropenone
DNCB	Dinitrochlorobenzene
EBV	Ebstein- Barr Virus
APCs	Antigen Presenting Cells
SCC	Squamous Cell Carcinoma
PDL	Pulsed Dye Laser
Nd:YAG	Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet
TLRs	Toll Like Receptors
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
TST	Tuberculin Skin Test
MTB	Mycobacterium Tuberculosis
MHC	Major Histocompatibility Complex

الملخص

المقدمة: تُعدُّ الثآليل مرضاً جلدياً شائعاً يصيب الجلد والأغشية المخاطية، ويتراوح معدل انتشار الثآليل عالمياً بين 2.4% و12.9%، وقد تحدث في أيِّ عمرٍ، ولكنها أكثر شيوعاً لدى الأطفال بعمر المدرسة، وتعد الثآليل الشائعة النمط المُشخَّص الأكثر شيوعاً لدى هذه الفئة.

تشكل الثآليل مصدراً كبيراً للإزعاج، وتؤثّر في الناحيتين النفسية والاجتماعية للمرضى، وبينما تتراجع معظم الثآليل عفويّاً، فإن بعضها يستمرّ، ويصبح معنّداً على العلاج، ولا يوجد علاج وحيد يمكن اعتباره الأكثر فعالية في تدبير الثآليل، بصرف النظر عن العلاجات المتاحة.

أبدى المشتق البروتيني المنقى للتبركولين نتائج واعدة في علاج الثآليل، وهو متوقّراً، آمنٌ، رخيص الثمن، سهل الاستخدام، وآثاره الجانبية جيدة التحمل.

هدف البحث: معرفة فعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين بجرعة 2.5 وحدة تبركولين/جلسة في معالجة الثآليل الشائعة، وذلك بمقارنته مع العلاج المعياري بالأزوت السائل.

طرق البحث: دراسة تجريبية سريرية معشاة غير معماة مضبوطة بالشاهد، شملت مئة مريضٍ توزعوا في مجموعتين:

المجموعة الأولى: عولجت بواسطة بخ جميع الآفات بالأزوت السائل، بمعدل دورتي تجميد-ذوبان لكلّ ثؤلؤل مدة كلّ منها 10 ثوانٍ.

المجموعة الثانية: عولجت بحقن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين ضمن الثؤلؤل الأكبر فقط، بجرعة 2.5 وحدة تبركولين/جلسة.

مدة الدراسة: 3 أشهر بمعدل جلسة كل أسبوعين ل 6 جلسات، أو حتى شفاء جميع الآفات، بالإضافة إلى زيارات شهرية لمدة أربعة أشهر بعد الانتهاء من العلاج لتقييم النكس.

النتائج: شفي 45 مريضاً من أصل 50 (90%) في مجموعة الأزوت، و43 مريضاً من أصل 50 (86%) في مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين، ولم يوجد فارق إحصائي هامّ في نسبة حدوث الشفاء بين مجموعتي الدراسة، ولكن كان المشتق البروتيني المنقى للتبركولين أكثر فعاليةً في إحداث تناقصٍ في عدد الثآليل.

كان حدوث الشفاء أعلى في المرضى الذين مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر لديهم أقل من 100مم² بغض النظر عن العلاج المطبق.

حصل النكس عند 9 مرضى في مجموعة الأزوت (18%)، و 7 في مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين (14%)، من دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

كانت التأثيرات الجانبية المسجلة في دراستنا خفيفة إلى متوسطة، ومتحملة عموماً من قبل المرضى.

الاستنتاج: يعد المشتق البروتيني المنقى للتبركولين خياراً علاجياً بديلاً عن الأزوت السائل في معالجة الثآليل الشائعة، وهو يماثله بالفعالية، مع مجال أمان واسع.

الكلمات المفتاحية: الثآليل الشائعة، العلاج القوي، الأزوت السائل، المشتق البروتيني المنقى للتبركولين.

الجزء التمهيدى: الإطار العام للبحث

1- المقدمة Introduction:

تُعَدُّ الثَّالِيلُ مرضاً جلدياً شائعاً، إذ تصيب حوالي 10% من السَّكَّان، وقد تحدث في أيِّ عمرٍ، ولكنَّها أكثر شيوعاً لدى الأطفال بعمر المدرسة، حيث ترتفع نسبة الإصابة إلى 10-20% في هذه الفئة العمرية، وتبلغ ذروتها لدى الأطفال بعمر 12-16 سنة. [1,2]

بيَّنت الدِّراسات أنَّ 51.7% من المرضى المصابين بالثَّالِيل قد تسبب لهم هذه الآفات مصدراً كبيراً للإزعاج، و38.8% منهم قد توتّر فيهم من النَّاحيتين النَّفسية والاجتماعية. [1]

يحدث الهجوع العفوي للثَّالِيل عند ثلثي الأطفال خلال سنتين، في حين يميل التَّراجع العفوي لدى البالغين أن يكون أبطأ، وقد يستغرق عدّة سنوات. [3]

العامل المسبب هو الفيروس الحليمومي البشري، وتحدث العدوى عن طريق التماس المباشر وغير المباشر.

بسبب محدودية الدِّراسات عالية الجودة حول الأساليب العلاجية، يصعب وجود توصيات واضحة حول المقاربة الأمثل، ومن الضروري الأخذ بالحسبان تجنّب ترك اضطرابات تصبّع وندبات عند المرضى. [4,5]

يُعَدُّ العلاج القويّ بالأزوت السائل علاجاً معيارياً للثَّالِيل، وهو طريقة سريعة وبسيطة ومتوقّرة، كما أنه شائع الاستخدام، وتبلغ درجة حرارته -196°C ، و يتطلب أوعية خاصة للنقل والتخزين والتطبيق، كما أنه مكلف نسبياً. [3,6]

مؤخراً، تمّ استخدام المُعدّلات المناعية في العديد من التجارب السريرية، وقد أبدت فعاليةً واعدةً حتى بالنسبة للثَّالِيل غير المعالجة أو المُعدّلة على العلاج. [7]

يُعَدُّ المُشتقّ البروتيني المنقى للتبركولين مستضداً مُستخلصاً من المتفطرة السلية، وهو علاج مناعيّ فعّال وآمن، يؤثّر على الثَّالِيل المُعالجة وغير المُعالجة، لذلك تم اختياره في بحثنا نظراً لفعاليته، وتوفره، وسهولة تطبيقه، ومحدودية الدِّراسات عالية الجودة المختصة به. [8,9]

2- هدف البحث Objective:

الهدف الرئيسي: معرفة فعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين بجرعة 2.5 وحدة تبركولين لكل جلسة في علاج الثَّالِيل الشائعة، وذلك بمقارنته مع العلاج المعياري بالأزوت السائل.

الأهداف الثانوية: تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن الأزوت السائل، والمشتق البروتيني المنقى للتبركولين، ومدى تحمل المرضى لكلٍ منهما، وربط الاستجابة ببعض المتغيرات مثل العمر والجنس ومدة الإصابة.

3- السؤال البحثي The Research Question:

هل يوجد فرق في الفعالية بين الحقن الموضعي ضمن الآفة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين، والعلاج المعياري بالأزوت السائل في علاج الثآليل الشائعة؟

4- الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

فرضية العدم أو البطلان Null Hypothesis: لا يوجد فرق في الفعالية بين الحقن الموضعي ضمن الآفة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين، والعلاج المعياري بالأزوت السائل في علاج الثآليل الشائعة.

الفرضية البديلة Alternative Hypothesis: يوجد فرق في الفعالية بين الحقن الموضعي ضمن الآفة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين، والعلاج المعياري بالأزوت السائل في علاج الثآليل الشائعة.

5- أهمية البحث Importance of this Research:

يعدّ الأزوت السائل علاجاً فعالاً وآمناً وكثير الاستخدام للثآليل الشائعة، إلا أنه بحاجة أوعية خاصة للتخزين، وأجهزة خاصة للتطبيق، كما أنه يترافق بنسبة عالية من اضطرابات التصبغ، والتندب، وهو مكلف نسبياً، وبالتالي يصعب تأمينه في جميع المراكز والشافى والعيادات، فضلاً عن كون بعض الثآليل معنّدة عليه [6]. تهدف هذه الدراسة إلى إيجاد بديل فعالٍ مقبول التكلفة، سهل الاستخدام، وقليل الآثار الجانبية.

أبدت دراسات سابقة فعالية علاج الثآليل الشائعة بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين، مع مجال أمانٍ واسعٍ، حتى على الثآليل المعنّدة [10]، وبالمقارنة مع باقي العلاجات المناعية، فهو متوفر، وسهل التطبيق، ولا يحتاج أدوية خاصة للحفظ، وبالتالي فمن المتوقع أن يكون أكثر ملاءمةً للطبيب والمريض على حدّ سواء.

6- محدوديات البحث Limitations of this Research:

- الحاجة إلى عدّة جلسات حتى تحقيق الشفاء أو التحسن، وفترة المتابعة الطويلة التي قد تسبّب فقدان المتابعة لعددٍ من المرضى.

- لا يوجد جرعة محدّدة موصى بها للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين، وتتراوح الجرعات المستخدمة في الدراسات العالمية بين (2.5- 10) وحدة تبركولين في كلّ جلسة، وقد اعتمدنا جرعة 2.5 وحدة تبركولين في الجلسة، إلا أنه لا يوجد دراسات تحدّد علاقة الجرعة بالاستجابة.

-لا يوجد دراساتٌ تحدّد علاقة حجم الثُّلُول المعالج بالجرعة المطلوبة من المشتقّ البروتيني المنقى للتبركولين لتحقيق الاستجابة المثلى، لذلك سيتم حقن الثُّلُول الأكبر لدى جميع المرضى بنفس الجرعة في كلّ جلسة بغضّ النظر عن حجمه.

-تمّ قياس حجم الآفات في الدّراسات العالميّة بواسطة وسائل متطوّرة مثل المسطرة الإلكترونيّة، وهي غير متوقّرة في مشفانا، وسنقوم باستخدام معدّاتٍ يدويّةٍ مما يقلّل من دقّة القياسات.

7- الدراسات المرجعية Reference Studies:

تمت مقارنة نتائج البحث مع (3) دراسات عالمية، لكن هذه الدراسات لم تكن جميعها محصورة ضمن الثآليل الشائعة، ولم يشتمل أيٌّ منها على مئة مريض.

الدراسة الأولى: أجرتها kammal et al في ماليزيا عام 2021 بعنوان:

Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus cryotherapy in the treatment of warts: An assessor-blinded, randomized controlled trial.

تم علاج الثآليل بالحقن الموضعي للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين ضمن الثُّلُول الأكبر فقط بجرعة 2.5 وحدة في الجلسة، كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات كحد أقصى، ومقارنته بالأزوت السائل الذي تمت معالجة جميع الثآليل به على شكل دورتي بخ مدة كل منهما 10 ثوانٍ، كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات كحد أقصى.

بينت هذه الدراسة أن الأزوت السائل والحقن الموضعي للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين كلاهما فعّال وآمن في علاج الثآليل، إلا أن تواتر ظهور الآثار الجانبية مثل تشكل الفقاعات واضطرابات التصبغ كان أكبر لدى المرضى المعالجين بالأزوت، كما وجدت الدراسة أفضليّة للحقن الموضعي للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين في شفاء الثآليل غير المعالجة. [11]

الدراسة الثانية: أجراها Ibrahim et al في مصر عام 2022 بعنوان:

Combined intralesional injection of tuberculin purified protein derivative plus cryotherapy versus each alone in the treatment of multiple common warts.

تمّ علاج الثآليل بالحقن الموضعي للمشتقّ البروتيني المنقى للتبركولين ضمن الثُّلُول الأكبر فقط بجرعة 10 وحدات في الجلسة، كلّ أسبوعين حتى الشفاء أو 4 جلسات كحدّ أقصى، ومقارنته بالأزوت السائل الذي تمت معالجة جميع الثآليل به على شكل دورة بخ مدّتها 30 ثانية، كلّ أسبوعين حتى الشفاء أو 4 جلسات كحدّ أقصى،

ومقارنة كلا الطريقتين بالعلاج المشترك للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين بجرعة 10 وحدات في الجلسة مع الأزوت السائل.

وبمقارنة مجموعتي العلاج بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين والأزوت السائل، بينت الدراسة أن حقن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين ضمن الآفة فعالاً في علاج الثآليل الشائعة المحقونة والبعيدة، كما أنه ترافق مع تناقص أكبر في العدد الكلي للثآليل مقارنةً بالأزوت السائل.[10]

الدراسة الثالثة أجرتها Fatima وزملاؤها في باكستان عام 2019، بعنوان:

Comparison of efficacy of intralesional purified protein derivative(PPD) with cryotherapy in the treatment of cutaneous warts.

تم علاج الثآليل بالحقن الموضعي للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين ضمن الثآليل الأكبر فقط بجرعة 5 وحدات في الجلسة، كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات كحد أقصى، ومقارنته بالأزوت السائل الذي تمت معالجة جميع الثآليل به على شكل دورتي بخ مدة كل منهما 20 ثانية، كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات كحد أقصى، فبينت هذه الدراسة أن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين أكثر فعاليةً من الأزوت السائل في تحقيق الاستجابة العلاجية، وتناقص أعداد الثآليل.[12]

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: الثآليل

تُعَدُّ الثَّالِيلُ مرضاً جلدياً شائعاً جداً، إذ تصيب حوالي 10% من السَّكَّان، وقد تَحْدُثُ الثَّالِيلُ في أيِّ عمرٍ، ولكنَّها أكثر شيوعاً لدى الأطفال بعمر المدرسة، حيث ترتفع نسبة الإصابة في هذه الفئة العمرية إلى 10-20%، وتبلغ ذروتها بعمر 12-16 سنة. [1,2]

بيَّنت الدِّراسات أنَّ 51.7% من المرضى المصابين بالثَّالِيلُ قد تسبَّب لهم هذه الآفات مصدراً كبيراً للإزعاج، و38.8% منهم قد توتَّر فيهم من النَّاحيتين النَّفسية والاجتماعية. [1]

يحدث الهجوم العفوي للثَّالِيلُ عند ثلثي الأطفال خلال سنتين، في حين يميل التَّراجع العفوي لدى البالغين أن يكون أبطأ، وقد يستغرق عدَّة سنوات. [3]

العامل المُسبِّب هو الفيروس الحليمومي البشري، وتحدث العدوى عن طريق التماس المباشر وغير المباشر.

1- لمحة تاريخية:

بيَّن Joseph Payne عام 1891 أن الثَّالِيلُ الشَّائعة مرضٌ جلدِيٌّ معدٍ.

اقترح Gémy عام 1893 أن اللقمووات المؤتفة والثَّالِيلُ الجلدية قد يكون لها العامل الممرض المسبِّب نفسه.

اقترح السبب الفيروسي للثَّالِيلُ عندما لاحظ Ciuffo حدوث ثَّالِيلٍ على الجلد المشرب بخلصة مأخوذة من ثَّالِيلٍ تناسلية خالية من الجراثيم والخلايا.

أثبت Strauss عام 1949 وجود الجزيئات الفيروسية ضمن الثُّلُول، وقد تم تصنيف الفيروسات المسببة للثَّالِيلُ ضمن مجموعة الفيروسات الحليمومية عام 1962 من قبل Menlick. [13]

وكان Bunting أوَّل من شاهد الفيروسات الحليمومية الإنسانية بالمجهر الإلكتروني ضمن نوى الخلايا المخموجة في الطبقة الحبيبية للبشرة. [14]

2- الخصائص العامة للفيروس الحليمومي البشري:

تنتمي الفيروسات الحليمومية إلى رتبة Zurhausenvirales التي تمت إعادة تسميتها مؤخراً، وتتضمن هذه الرتبة عائلة Papillomaviridae، والتي تشمل دورها على الفيروسات الحليمومية البشرية، والفيروسات الحليمومية التي تصيب الأنواع الأخرى مثل الأسماك والثدييات. [15]

الفيروسات الحليمومية هي فيروسات غير مغلفة ذات حمض ريبوي نووي منزوع الأكسجين ثنائي الطاق Double Stranded DNA، يقيس قطر الجسيم الفيروسي 55-60 نانومتر. [16]

لا تمتلك الفيروسات الحليمومية غلظاً من البروتين الشحمي، وهذا يزيد من ثباتية الفيروس، ومع ذلك فإن تعرض الفيروس للمنظفات والفورمالين والحرارة العالية قد يُنقص قدرته الخمجية.

تُحاط الفيروسات الحليمومية بقبصة بروتينية خارجية، وزنها الجزيئي 35-58 ألف دالتون، في حين يبلغ الوزن الجزيئي للفيروس $10^6 \times 5$ دالتون.

تتكون القبصة الخارجية للفيروس من نوعين من البروتينات:

1- L1 major structural protein: يشكل 95% من البروتين الكلي للفيروس، ويشكل الغلاف الذي يحيط بـ DNA الفيروس ويحميه من التخرب.

2- L2 minor structural protein.

تخمج الفيروسات الحليمومية الخلايا الكيراتينية في الطبقة القاعدية للبشرة، وتبدأ بالتضاعف ضمن نوى هذه الخلايا، وذلك بعد اندماجها مع الحمض الريبوي النووي منزوع الأكسجين DNA للخلية المخرجة، ولم يتم تحديد المستقبلات المسؤولة عن الارتباط بالخلايا الظهارية على نحو دقيق حتى الآن، ولكن تبين أنه يعتمد على بروتين القبصة البروتينية الرئيسي L1 major structural protein .

يتعلق التعبير عن الجينات الفيروسية بالتوضع الظهاري، وحالة التمايز الخلوي للخلايا المخرجة، إذ يمكن أن تُنتج جزيئات الفيروس فقط في الخلايا الكيراتينية عالية التمايز، ولا يمكن ملاحظة هذه الجزيئات إلا في الطبقة الحبيبية وما يعلوها من البشرة. [17]

من الممكن زرع الفيروس الحليمومي البشري ضمن الزجاج في مزارع خلايا بشرية طبيعية، لكنه إجراء صعب، وغير روتيني في المخبر، لأنه من الصعب محاكاة جميع المتطلبات الضرورية لإكمال دورة حياة الفيروس. [15]

3- أنماط الفيروسات الحليمومية البشرية:

تم تعريف النمط الجيني Genotype بصفته نوعاً محدداً، إذا كان هناك اختلاف يفوق 10% في التغيرات التسلسلية للحمض الريبوي النووي منزوع الأكسجين لمورثة بروتين القبصة L1، وقد تم تحديد وتمييز ما يزيد عن 200 نوع من الفيروسات الحليمومية الإنسانية. [15,18]

تم تصنيف الفيروسات الحليمومية الإنسانية ضمن خمسة أجناس: ($\alpha, \beta, \gamma, \mu, \nu$)، وتنتمي معظم الأنماط التي تم تحديدها في السنوات الأخيرة إلى الجنس بيتا وغاما. [15]

تمتلك جميع أنماط الفيروسات الحليمومية البشرية ولعاً بالخلايا البشريّة المطبقة الشائعة، وتتميّز عن بعضها بميلها لإصابة مواقع معيّنة، وبسماتٍ نسيجيةٍ مميّزة، وتُصنّف بناءً على ذلك إلى ثلاث مجموعات:

- أنماط جلدية Cutaneous مثل 4-2-1.
- أنماط جلدية مخاطية Mucocutaneous مثل 18-16-11-6.
- أنماط تُعزل عادةً في ثدن البشرة الثؤلولي Epidermodysplasia verruciformis مثل 8-5.

وقد تبين أن الأنماط المرتبطة مع بعضها بشدةٍ من حيث التسلسل النكليوتيدي في ال DNA، تميل إلى تحريض آفاتٍ متشابهةٍ مثل:

النمطان (3-10): يحرّضان تشكيل ثآليلٍ مسطّحةٍ.

النمطان (11-6): يحرّضان تشكيل ثآليلٍ مخاطيّةٍ تناسليّةٍ.

النمطان (8-5): يحرّضان تشكيل الآفات الوسفيّة في ثدن البشرة الثؤلولي.

هناك أنماطٌ تُعرّف بالأنماط عالية الخطورة high risk types، لأنها تبدي قدرةً مُسرّطنةً، مثل النمطين (8-5)، والنمطين (18-16)، وأنماطٌ منخفضة الخطورة للتسرطن low risk types مثل النمطين (11-6). [14]

الجدول رقم(1): أنماط الفيروس الحليمومي البشري وتظاهراته السريرية. [14]

نمط الفيروس	الآفات السريرية الأكثر شيوعاً	الآفات السريرية الأقل شيوعاً	القدرة المسرطنة الكامنة
1	ثآليل راحية-أخصية	ثآليل شائعة	
29-27-4-2	ثآليل شائعة	ثآليل راحية-أخصية-موزايكية-فموية-تناسلية	
49-28-10-3	ثآليل مسطحة	ثآليل مسطحة في ثدن البشرة الثؤلولي	
7	ثآليل اللحامين		
32-13	فرط تنسج بشروي فموي موضع		
14-12-9-8-5	ثدن بشرة ثؤلولي		أنماط 9-8-5- عزلت من السرطانة شائكة الخلايا
11-6	ثآليل تناسلية-لقمومات	حطاطاني بوفيناني-ثآليل	ورم بوشكه لوفنشتاين،

نادرأ أورام القضيب والفرج وعنق الرحم، وأورام بولية تناسلية أخرى عادة منخفضة الخطورة	شائعة-الداء الحليمومي التنفسي	عنق رحم	
سرطانات ونادرأ SCCجلدية(عالية الخطورة)		لقمومات عنق رحم- ثآليل تناسلية- حطاطاني بوفيناني.	35-33-31-18-16

4- الوبائيات والانتقال:

تحدث الثآليل في أي عمر، ولكنها أشيع عند الأطفال وصغار البالغين، إذ تصيب حوالي 3-20% من الأطفال في سن المدرسة، ثم يتناقص حدوثها بشكل تدريجي بعد ذلك. [15]

تشيع الثآليل عند أصحاب بعض المهن، كالذين يتعاملون مع اللحم والدجاج والسمك، ولا يوجد اختلاف في معدل الإصابة باختلاف الجنس. [2,19]

يبدو أن مستودع الفيروس الحليمومي البشري هو الأشخاص الذين لديهم عدوى سريرية أو تحت سريرية.

تعد الثآليل أشيع عند المضعفين مناعياً، وتميل عندهم للاستمرار، كما تشمل العوامل المؤهبة للإصابات المنتشرة والمعددة، كلاً من الحالات التي تترافق مع أذية حازر البشرة مثل التهاب الجلد التأتبي، والحالات التي تترافق مع نقص المناعة المتوسطة بالخلايا، مثل متلازمة نقص المناعة المكتسبة، وزرع الأعضاء. [20,21]

تحدث العدوى بالفيروس الحليمومي البشري عن طريق التماس الجلدي المباشر وغير المباشر، وتؤهب الجروح والتسحجات وغيرها من العوامل التي تؤدي إلى أذية الحازر البشري للإصابة بالخمج، إذ أنها تسهل عبور الفيروس وتماسه مع الخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية من البشرة.

يمكن اكتساب الخمج من أرضيات أحواض السباحة أو غرف الاستحمام، إذ تعد الرطوبة عاملاً مساعداً هاماً للإصابة بالخمج الفيروسي.

تعد عادة قضم الأظافر خاصة عند الأطفال، وسيلة مهمة للإصابة بالثآليل ما حول الظفر، وما حول الفم.

تؤدي الحلاقة عند الذكور إلى انتشار الخمج عبر جلد اللحية.

اقترح حدوث العدوى عن طريق الأدوات الشخصية، ولكن لم يتم إثبات ذلك، كما اقترح أن الانتقال علاجي المنشأ ممكن نظرياً، ولكن لم يتم الإبلاغ عنه حتى الآن، مع أن الحمض الريبي النووي منزوع الأكسجين للفيروس الحليمومي البشري موجود في الدخان الناتج عن علاج الثآليل بالكهربائي أو الليزر.

تتراوح فترة حضانة الفيروس بين عدة أسابيع، وحتى أكثر من سنة، والتكس شائع، حيث تزداد نسبة الإصابة بآليل جديدة عند الأشخاص المصابين سابقاً بالمقارنة مع غير المصابين. [15,22]

يمكن أن يحدث التراجع العفوي للآليل في أي وقت، من عدة أسابيع وحتى سنوات، ولا يمكن التنبؤ بسير المرض لدى المريض الواحد، ويحدث هذا التراجع عند 65% من الأطفال في سن المدرسة خلال سنتين، بينما يميل للبطء عند البالغين، وقد يستغرق عدة سنوات، وتكون الثآليل الأكثر احتمالاً للتراجع العفوي عند الأشخاص ذوي المناعة الخلوية السليمة. [3,15]

تتأثر نسبة وسرعة الشفاء بعدة عوامل منها: نوع الفيروس، والحالة المناعية للمضيف، ومدة وجود الثآليل. [23,24]

5- الأمراض:

يصيب الفيروس الخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية من الظهارة البشرية، وذلك بعد اندخاله ضمن البشرة بسبب وجود عيب ما في الظهارة، ولا يُعرف المستقبل الخلوي للفيروس بدقة، ولكن هناك دورٌ مُفترَضٌ للإنترجرين نمط (ألفا 6 بيتا 4) integrin $\alpha 6\beta 4$ ، وهو جزيء التصاق خلوي على سطح الخلايا القاعدية للبشرة، بالإضافة إلى heparan sulfate proteoglycan وهو بروتين بنيوي في المطرق خارج الخلوي، وال laminin5. [27-25]

يقسم ال DNA الفيروسي وظيفياً إلى مناطق باكرة Early(E) مسؤولة عن القدرة الإمراضية للفيروس، وتضاعف ال DNA، وتنظيم الانتساخ الجيني، ومناطق متأخرة Late(L)، مسؤولة عن ترميز البروتينات البنيوية للقفيصة الفيروسيّة، ومنطقة التحكم الطويلة long Control Region(LCR) المسؤولة عن ضبط تكاثر الفيروس. [28,29]

يبقى تعبير DNA الفيروس منخفضاً حتى الوصول للطبقة المالبكية العليا، فيبدأ تضاعف ال DNA الفيروس، وينتج مئات النسخ منه في كل خلية.

يُعتقد أن بروتينات القفيصة L1 هي التي تساعد على ارتباط الفيروس بالخلايا، وبعد ذلك تُعزّز بروتينات القفيصة L2 اندخال الفيروس ضمن الخلايا.

تختلف كثافة الجزيئات الفيروسية في الثؤلول تبعاً لعدّة عوامل، منها نمط الثؤلول السريري، إذ تحتوي الثآليل الأخمصيّة عدداً كبيراً من الجزيئات الفيروسية، بينما تحوي الثآليل التناسلية عدداً قليلاً، بينما تكون الكميّة معتدلةً في الثآليل الشائعة.

ومن العوامل المساهمة كذلك نمط الفيروس، وزمن الإصابة بالفيروس، حيث تميل الآفات الحديثة أن تحتوي أجساماً فيروسية أكثر من الآفات الأقدم.[30]

اقترحت دراسة تمّ فيها مقارنة مستويات الإنترلوكين-17، والغالكتين-3 في المصل، بين مجموعتين أصحاء ومصابين بالثآليل، احتماليّة أن يكون لهما دورٌ في إمراضيّة الثؤلول، حيث كانت مستويات الغالكتين-3 أعلى، ومستويات الإنترلوكين-17 أخفض بشكلٍ ملحوظٍ في المصل لدى الأشخاص المصابين مقارنةً بالأصحاء، مما قد يفتح مجالاً علاجياً جديداً للثآليل باستهداف هذه الوسائط.[31]

6- المظاهر السريرية:

يعتمد الشّكل السريريّ للإصابة على نوع الفيروس ، وموقع الإصابة، والحالة المناعيّة للمضيف، ويمكن أن تظهر الثآليل منفردةً أو بشكلٍ مجموعاتٍ، أو تلتحم لتشكّل لويحات.

أ- الثآليل الشائعة *Verruca Vulgaris*:

هي الشّكل الأكثر شيوعاً عند الأطفال، وهي عبارة عن حطاطاتٍ قاسية ذات سطحٍ خشنٍ مُفرطٍ التقرن، يميل لونها للرمادي، وتتراوح أحجامها بين 1مم إلى أكثر من 1 سم، وقد تلتحم لتشكّل لويحاتٍ أكبر.

قد تظهر في أي مكانٍ من الجسم، ولكنّها أكثر ما تتوضّع على الأطراف، خاصّةً ظهر اليدين والأصابع، ومناطق الضّغط مثل الرّكبتين والمرفقين سيّما عند الأطفال، كما من الممكن أن تظهر ثآليلٌ جديدةً على مناطق الرضّ والتّخريش بشكلٍ مشابهٍ لظاهرة كوبنر.

تشكّل الثآليل الشائعة 1-2% من الثآليل في المنطقة التناسلية عند البالغين، وتقتصرُ مشاهدتها عند الذّكور غالباً على حشفة القضيب، وتحافظ على سماتها الشّكلية التي تميّزها عن الثآليل التناسلية المؤنّفة طريّة الملمس، في حين تصل نسبها إلى ثلثي حالات الثآليل في المنطقة التناسلية عند الأطفال.

تكون عادةً لاعرضيّة، لكنها قد تصبح ممضّةً على السّطوح الراحية للأصابع، أو عندما تتشقق أو تنمو تحت صفيحة الظفر.[15]

تُعَدُّ الاستحالة الخبيثة للثآليل الشائعة نادرةً، وتمّ الإبلاغ عن حدوثها عند المثبّطين مناعياً.[2,14]

ب- الثآليل الأخمسية Plantar warts:

هي آفات دائرية محدّدة جيّداً، خشنة، مُفرّطة التقرّن، تنمو للداخل، وقد تصبح قاسيةً بسبب الضّغط. الألم عرضٌ شائعٌ ولكنّه متفاوتٌ.

يتمّ تمييزها عن الأثقان بعدم امتداد الأعراف البشريّة لجلد الأخمص فوق سطح الثؤلؤل، كما تتميّز بوجود نقاطٍ نزفيّةٍ صغيرة في قَمّة الحليمات الأدميّة، تظهر عند كشط سطح الثؤلؤل بالمشרט.

ج- الثآليل المسطحة Plane warts:

حطاطاتٌ مرتفعةٌ قليلاً، مسطّحةٌ وليست مقبّبةً، تقيس 1-5 مم أو أكثر، من لون الجلد أو بلونٍ أصفر رماديّ، أشيع ما تصيب الوجه وظهر اليدين.

د- الثآليل الموزايكية Mosaic warts:

تتشكّل من اتّحاد الثآليل الرّاحية أو الأخمسيّة في لويحاتٍ كبيرة. [17]

هـ- الثآليل الخيطية والإصبعية Filiform and digitate warts:

أكثر ما تظهر على الوجه والعنق عند الرّجال، وقد تصيب الفروة عند الجنسين.

و- ثآليل الجزارين Butchers' warts:

تظهر غالباً على اليدين أو الرّاحتين أو الأصابع عند الجزّارين، وأصحاب المهن التي تتعامل مع اللحوم، وهي غالباً متعدّدة، وأكبر من الثآليل الشائعة، وتحمل خطراً عالياً للنكس حتى بعد العلاج. [15]



الصورة رقم(2): ثآليل خيطية على الوجه. [17]



الصورة رقم(1): ثآليل شائعة. [15]



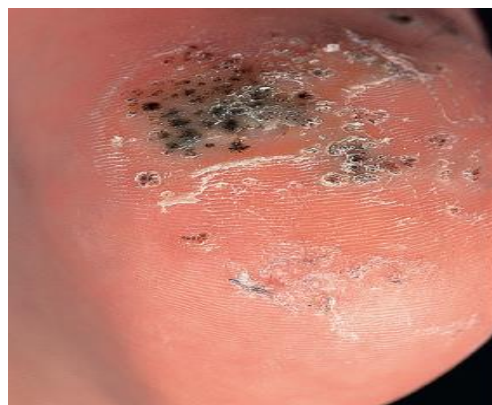
الصورة رقم(4): ثآليل حول الظفر مع غياب قسم من الصفيحة الظفرية بسبب تخرب السرير والمطرق. [17]



الصورة رقم(3): ثآليل مسطحة على الوجه. [17]



الصورة رقم(6): ثآليل موزاييكية على أخمص القدم. [15]



الصورة رقم(5): ثآليل أخمصية توضح النقاط النزفية بعد كشط السطح [17]



a

b

الصورة رقم (7): ثدن بشرة ثؤلولي. **a:** آفات بقعية حطاطية مسطحة على الطرف السفلي. **b:** حطاطات بلون زهري على سطح اليد وأخرى ناقصة التصبغ على الجذع. [17]

7- الثآليل الجلدية والخبثاء:

المرضى المصابون بعوز في المناعة الخلوية مثل مرضى زرع الكلية، ومرضى متلازمة نقص المناعة المكتسبة، ذوو خطورة عالية لبقاء الخمج بالفيروس الحليمومي البشري، وتطوره إلى خلل تنسج شديد وإلى خبثاء، مع ذلك تحتاج الأنماط المُسرطنة من الـ HPV إلى عوامل مساعدة للتحوّل إلى النمط الخبيث، مثل التدخين، العوامل الوراثية، عوز بعض أنواع الفيتامينات، مانعات الحمل الفموية، وإدمان الكحول.[32]

يمكن أن توجد فيروسات HPV في قسم كبير من أورام الجلد اللاميلانية، حتّى دون وجود عوزٍ مناعيٍّ واضحٍ، ولكن هذا يحتاج المزيد من الدراسات.[33]

توجد علاقةٌ سببيةٌ واضحةٌ بين أنماط الفيروس الحليمومي البشري المخاطية عالية الخطورة، وسرطانات عنق الرحم، القضيب، الفرج، والشرح.[34]

يُعدُّ ثدن البشرة الثلُوليَّ أول مرضٍ غير تناسليٍّ لوحظت فيه العلاقة بين فيروسات الورم الحليمومي البشري والخبثاء، حيث تمّ وصف بعض أنماط الـ HPV من الجنس بيتا مثل النمط 5 و8 في سرطان الجلد اللاميلانيّ لدى مرضى ثدن البشرة الثلُوليَّ.

لدى هؤلاء المرضى استعدادٌ نوعيٌّ للإصابة الجلدية بـ HPV، وللإصابة بالسرطانة شائكة الخلايا، حيث تجتمع لديهم طفرات DNA الخلية المُحدثة بالشمس، بالإضافة إلى قيام DNA الفيروس لديهم بكبح العوامل التي تمنع النمو الورميّ، ممّا يؤدي إلى تكاثر غير مضبوطٍ للخلايا المخموجة.[35]

تُعدُّ السرطانة شائكة الخلايا وداء بوفن، الخبثات الجلدية الأشيع المرتبطة بالـ HPV عالي الخطورة، حيث تمّ كشف أنماط HPV عالية الخطورة في نصف حالات داء بوفن الظفريّ.[36]، كما تمّ عزل النمط 16 من الـ HPV من أورام حول ظفريّة.[37]

8- الثآليل الجلدية والمتلازمات:

بعض المتلازمات التي تترافق مع الثآليل:

ثدن البشرة الثلُولي Epidermodysplasia Verruciformis:

هو مرضٌ وراثيٌّ نادرٌ، يُقسّم إلى نمطين، نموذجيٍّ وغير نموذجيٍّ.

النمط النموذجيٌّ محدودٌ في الجلد، سببه طفرات في الجينات TMC6 و TMC8، التي ترمّز لبروتينات EVER1 و EVER2، تمّ مؤخراً تحديد طفراتٍ في جين آخر هو CIB1 في ثلث حالات EV النموذجيٍّ، هذه الجينات ضروريّةٌ للمناعة الداخلية للخلايا المتقرّنة.[38]

أما النمط اللانمذجي، فهو غير محدود في الجلد، سببه طفرات في الجينات المتحكمة بالخلايا التائية، وقد يترافق مع أخماج أخرى، أو خبائث دموية مثل لمفوما هودجكن.[38]

يتميز هذا المرض بإصابات جلدية واسعة بالHPV، وتكون 50% من حالاته جسيمة مقهورة، وذكرت حالات مرتبطة بالجنس.

الفيروسات الحليمومية التي تسبب الآفات عند مرضى الEV هي HPV beta viruses، خاصة النمطان 5 و8، ويليها 3 و10، وهي تسبب خمجاً لاعتراضياً عند الأشخاص الطبيعيين، ويعد النمط 5 السبب الأشيع لحدوث التحول الخبيث والتسرطن.

تظهر الآفات الفيروسية في الطفولة المبكرة، ويتميز المرض بنمطين، أحدهما سليم، تكون آفاته مسطحة ثلولية مفرطة أو ناقصة التصبغ، وقد تتجمع لتشكّل لويحات ولطخات وسفية قليلاً، ذات حواف غير منتظمة، وتظهر على الجذع والرقبة والأطراف، أما النمط الثاني فتكون الآفات فيه ذات قابلية عالية للتسرطن، بشكل آفات ثلولية، أو آفات شبيهة بالتقرانات المثية، تظهر عادةً على المناطق المعرضة للضياء.[39]

متلازمة WHIM:

سببها طفرة جسيمة سائدة في الجين المسؤول عن مستقبل الكيموكين CXCR4، تتظاهر بثآليل Warts، نقص غاما غلوبولين الدم Hypogammaglobulinemia، إبتانات جرثومية وفيروسية متكررة Infections، وقلة العدلات النقية Myelokathexis.[40]

مرضى هذه المتلازمة مضعفون مناعياً، وهم عرضة للإصابة بالخبائث باكراً، وأهم هذه الخبائث هي السرطانات الفرجية والشرجية المحرّضة بالHPV، والتي تشكّل 32% من مجمل الخبائث لديهم، تليها اللفومات المرتبطة بفيروس EBV[41]

متلازمة فرط ال IgE الجسدية المتنحية Autosomal Recessive Hyper IgE Syndrome:

سببها طفرة متنحية في DOCK8، أو TyK2، أو سائدة في مورثات أخرى مثل STAT3، وهي عوز مناعي بدئي نادر، يتصف بإبتانات جلدية وصدرية متكررة، وإكزيما، وفرط IgE المصل.[42]

تتميز بزيادة التعرض للأخماج الفيروسية مثل فيروسات الحلا، والفيروسات الحليمومية، والمليساء السارية، كما بينت الدراسات أن 32% من المرضى يصابون بآفات ثلولية، حيث يتظاهر الخمج بالHPV سريرياً على شكل آفات متأللة مفرطة التقرن، أو ثآليل مسطحة.[40]

نقص اللغوايات CD4 مجهول السبب Idiopathic CD4 Lymphopenia: هي حالة نادرة، تتميز بنقص مستمر غير مفسر في أعداد الخلايا التائية المحيطية من نمط CD4، في غياب الخمج بفيروس نقص المناعة

المكتسبة، أو أي اضطراب معروف يحدث فيه عوزٌ مناعيٌّ ، ويُعدُّ الخمج الفيروسيّ بفيروس الورم الحليمويّ البشريّ من الأخماج الشائعة التي تصيب مرضى هذا الاضطراب، ويتظاهرُ الخمج سريريّاً على شكل آفاتٍ مسطّحة، أو متألّلة تمتدّ على نحوٍ واسعٍ على الوجه والأطراف والمنطقة التناسليّة. [43]

يُعدُّ حصول عسر التصنّع، والتحوّل الخبيث ضمن آفات ال HPV شائعاً في هذا الاضطراب المناعي. [40]

9- التشريح المرضي:

تتكوّن الثآليل نسيجياً بشكلٍ أساسيٍّ من شواكٍ acanthosis، مع تحلُّمٍ papillomatosis، وفرط تقرّنٍ acanthosis، وخطل تقرّنٍ parakeratosis.

الثآليل الشائعة: فرط تنسّج الطبقة الحبيبيّة، وفرط تقرّن، وشواكٍ مع تحلُّمٍ يشبه أبراج الكنائس، خاصّةً في الأنماط الخيطية filiform.

أعمدة من خطل التقرّن في قَمّة الحليمات المتطاولة، مع إنحاء الأعراف البشرية على حواف الآفة بشكلٍ بسيطٍ نحو الداخل.

خلايا متقرّنة فجويّة كبيرة الحجم، لها نواةٌ صغيرةٌ نقطيّةٌ محاطةٌ بهيولى رانقة، تقع في الطبقة الحبيبيّة والطبقات الشائكة السطحية، تسمى الخلايا الملعية koilocytes، وهي سمّة نسيجيةٌ مميّزة، وتُشاهدُ عادةً في الآفات الحديثة. [44]

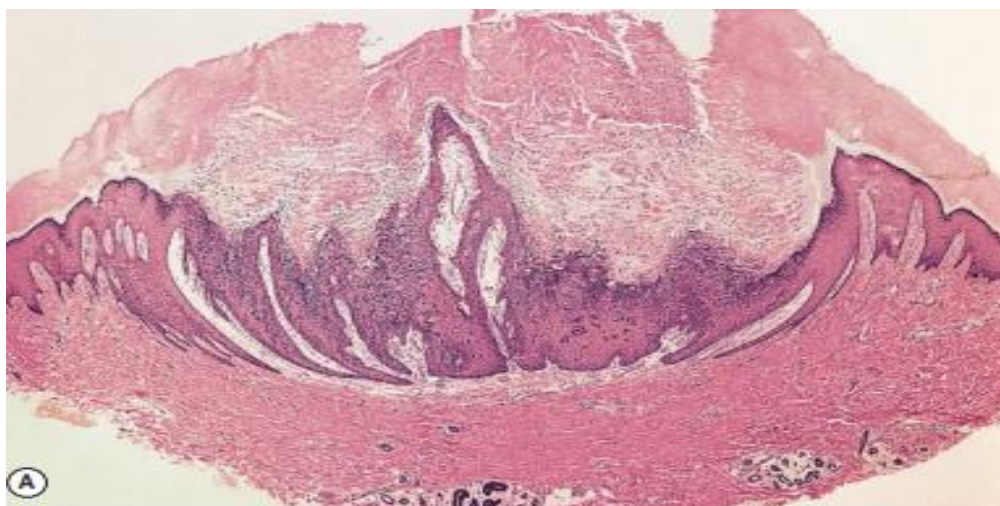
الثآليل الرّاحية والأخصصية: تشبه الثآليل الشائعة مع فرط تقرّنٍ واضحٍ، وتقع معظم الآفة في مستوى أعمق من سطح الجلد، وتندخل ضمن الأدمة.

تُشاهدُ أيضاً خلايا فجويّة، واشتمالاتٍ حبيبيّةً granular inclusions، وهي عبارةٌ عن حبيباتٍ كيراتوهيالين keratohyalin حامضيّةٍ كبيرةٍ.

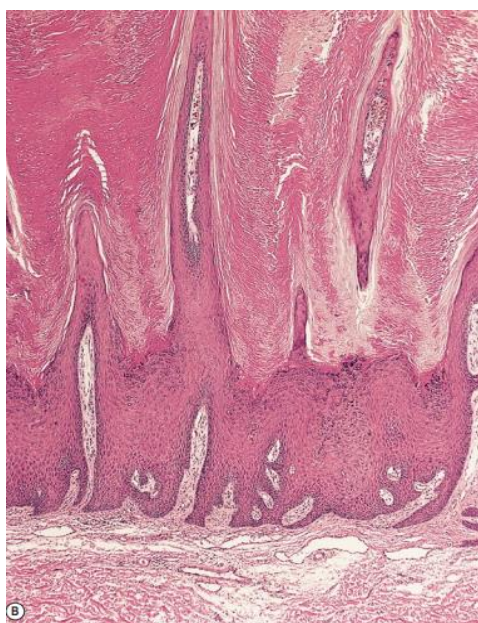
الثآليل المسطحة: فرط تقرّنٍ في الطبقة المتقرّنة من النّمت السلوي basket weave، دون خطل تقرّنٍ، وشواكٍ دون تحلُّمٍ، مع تفجّجٍ في الطبقة الحبيبيّة وأعلى الطبقة الشائكة.

ثدن البشرة الثولولي: يُشاهد فرط تقرّنٍ سلويٍّ، مع خطل تقرّنٍ، وخلايا كبيرة قد تتجمّع في أعشاش ضمن الطبقة الشائكة والحبيبيّة ، لها هيولى رانقة بلونٍ أزرق رماديّ، وتحتوي على حبيبات كيراتوهيالين.

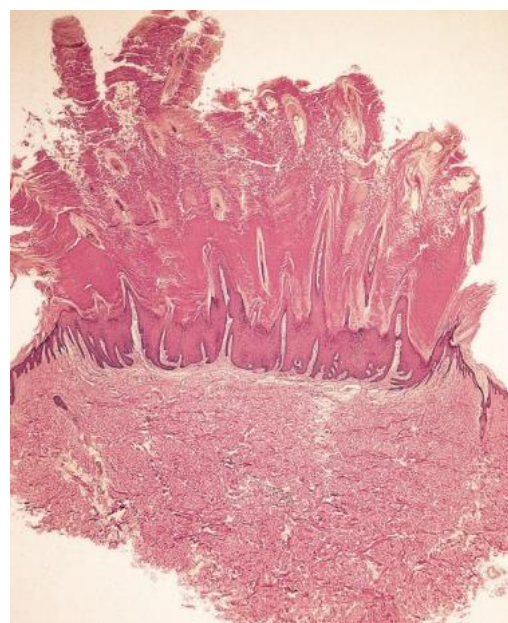
قد تُشاهد خلايا عسيرة التصنّع أحياناً. [44]



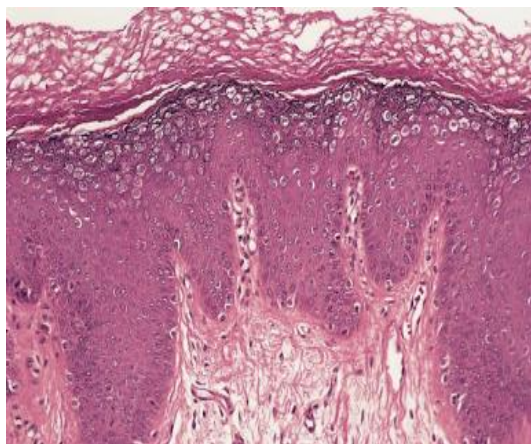
صورة رقم (8): ثؤلول شائع بتكبير منخفض، يظهر التحلم وفرط التقرن وحبيبات الكيراتوهيالين، واندخال الأعراف البشرية. [44]



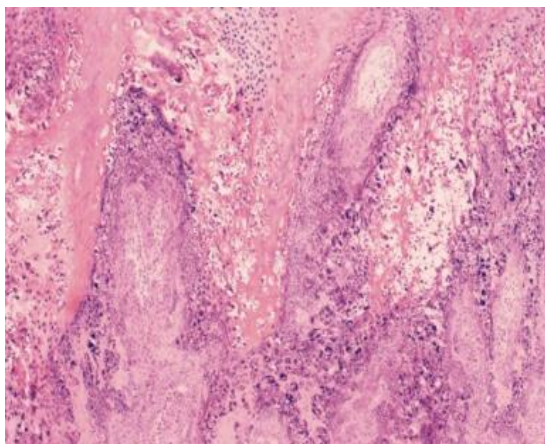
صورة رقم (10): ثؤلول خيطي بتكبير مرتفع: يظهر التحلم بشكل واضح [44]



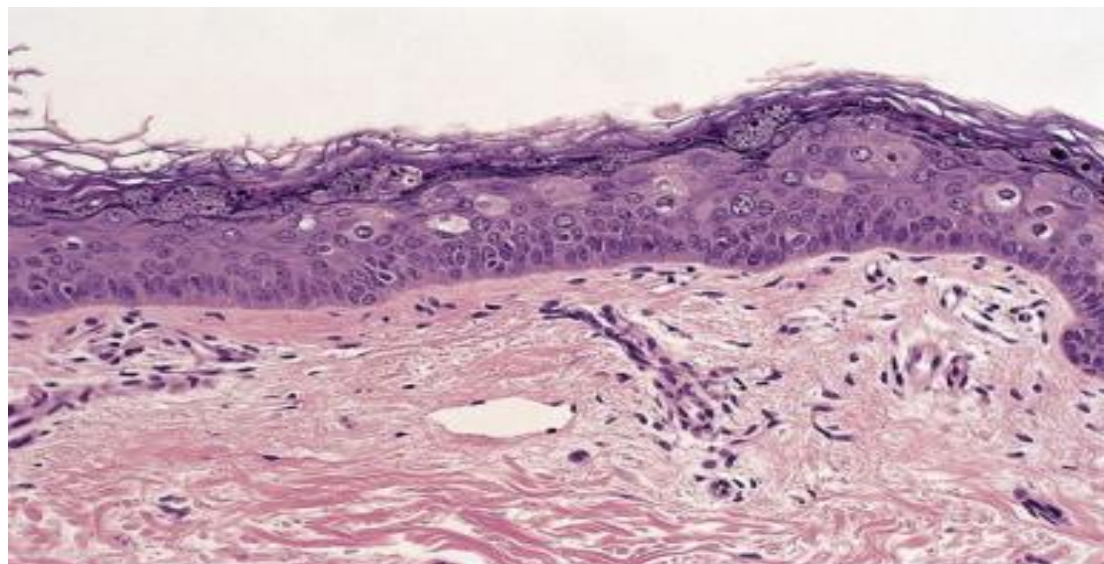
صورة رقم (9): ثؤلول خيطي بتكبير منخفض: يظهر التحلم بشكل واضح. [44]



صورة رقم (12): ثؤلول مسطح، نلاحظ خلايا متفجئة كثيرة العدد في البشرة السطحية، ونمط تقرن سلوي. [44]



صورة رقم (11): ثؤلول أخمصي، نلاحظ تفجج الخلايا في البشرة السطحية، وحبيبات الكيراتوهيالين الحامضية. [44]



صورة رقم (13): ثدن بشرة ثؤلولي، خلايا كيراتينية كبيرة شاحبة بلون رمادي مزرق، ضمنها حبيبات كيراتوهيالين. [44]

10- الثآليل والمناعة:

تعدّ المناعة الخلويّة الآليّة الرئيسيّة التي يعتمد عليها الجسم في السيطرة على الإصابة الفيروسية بالHPV، حيث تبدأ الاستجابة ضد الفيروس بالخلايا المقدّمة للمستضد النّاضجة APCs مثل خلايا لانغرهانس الموجودة في البشرة، التي تفرز العديد من السيتوكينات المحفّزة للخلايا المناعيّة الأخرى مثل الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول TH1، والخلايا التائية السامة CD8⁺، الأساسيّة في تصفية الفيروس.

يدعم هذه النظرية زيادة معدل حدوث الثآليل، وشدّتها، والخبثات المرتبطة بها لدى مرضى أعواز المناعة الخلوية، ووجود تبدّلاتٍ نسيجيةٍ في الثآليل المترجمة متوافقةً مع هجومٍ مناعيٍّ متواسطٍ بالخلايا.

لا يمكن فهم الأسباب التي تؤدي إلى فشل جهاز المناعة لدى الأصحاء في تصفية الفيروس وشفاء الثآليل بشكلٍ كاملٍ، ومن الفرضيات المقترحة، قلة عدد خلايا لانغرهانس والخلايا التائية ضمن الآفة، حيث يمكن للفيروس استخدام آلياتٍ متنوّعةٍ للهروب المناعي، والحدّ من الاستجابة المناعيّة للمضيف، وهو ما يسمّى بظاهرة التحمل [15,45].tolerance

ينخفض معدل حدوث المرض مع العمر، حيث يبدو أن المقاومة تتطوّر مع الوقت، وقسمٌ كبيرٌ من هذه المقاومة قد يكون مناعياً. [46]

11- التشخيص:

تُشخّص الثآليل الجلديّة اعتماداً على المظهر السريري، وعند كشط السطح مفرط التقرن للثآليل الشائعة والأخصيّة، تظهر أوعيةٌ شعريّةٌ متخثّرةٌ (نقاط نزفيّة)، وهي ميزةٌ مساعدةٌ في التشخيص.

قد يساعد إجراء تنظير الجلد في التشخيص، حيث تبدو الأوعية الشعريّة المتخثّرة على شكل نقاطٍ وكرّياتٍ حمراء وسوداء متجانسة. [47,48]

تخفي الثآليل الراحية والأخصية خطوط الجلد الطبيعية (خطوط البصمة).

من الطرق الأخرى لتأكيد التشخيص:

- الخزعة، واللطاخة الخلوية، والتشريح المرضي التي تكشف الخلايا الملحقية.
- الكيمياء النسيجية المناعية Immunohistochemistry: استخدام أضداد عامّة، أو نوعية، لكشف البروتينات البنيوية للفيروس.
- المجهر الإلكتروني: يساعدنا في الكشف عن الثآليل التي تكون فيها الجزيئات الفيروسية قليلة، مثل الثآليل التناسلية.
- تفاعل البوليميراز المتسلسل Polymerase Chain Reaction [2].

- اقترحت دراسة أجرتها Cinotti وزملاؤها في إيطاليا وفرنسا عام 2024، فعالية استخدام وسائل التصوير غير الغازية، مثل التصوير المقطعي المتسق البصري متحد البؤر ذي الحقل الخطي، Line-field Confocal Optical Coherence Tomography (LC OCT)، والفحص المجهرى الانعكاسي متحد البؤر (RCM) Reflectance Confocal Microscopy، كأدوات مساعدةٍ لتنظير الجلد في تشخيص الثآليل التناسلية، وتمييزها عن الآفات الأكثر خطورة. [49]

12- التشخيص التفريقية:

الثآليل الشائعة:

التقران المثيري Seborrheic Keratosis: حطاطات ولويحات مصطبغة عادةً، ذات مظهر ملتصق على الجلد، ويساعد منظار الجلد في التشخيص.

الزائدة الجلدية skin tag: هي حطاطة معنقة بلون الجلد، طرية عادةً، يجب تمييزها عن الثآليل الخيطية التي قد تكون معنقةً، ولها استطالات قرنية إصبعية الشكل.

ومن التشخيص التفريقية الأخرى: التقران السفحي Aktinic keratosis، القرن الجلدي cutaneous horn، الشوكوم القرني Keratoacanthoma، السرطانة شائكة الخلايا SCC، وحمه سبيتز Spitz nevus.

الثآليل المسطحة:

الحزاز المسطح والحزاز الدقيق Lichen planus and Lichen nitidus: يساعد التوزع المتناظر، ووجود خطوط ويكهام، والإصابة الفموية، في تشخيص الحزاز المسطح، كما يتظاهر الحزاز الدقيق نموذجياً بشكل حطاطات ملساء تقيس 1-2 مم، لها مظهر مدور أكثر من الثآليل المسطحة.

الثآليل الراحية والأخمصية:

الثفن Corn: قد يخفي خطوط الجلد الطبيعية، لكن لا وجود لأوعية شعريّة متخثرة.

الكعب الأسود black heel: يمكن للكريات الحمراء الجافة المتوضعة في بشرة الكعب بعد الرض أن تقلد الأوعية الشعريّة المتخثرة في الثآليل الأخمصية، ولكن على خلاف الثآليل، يمكن لهذا اللون الدّاكن أن يُزال بواسطة الكشط السطحي، ولا تتغيّر خطوط الجلد.

ومن التشخيص التفريقية الأخرى: تقرن الجلد الرّاحي الأخمصي المنقّط Punctate palmoplantar keratoderma، التقران المنخرب النقطي Punctate porokeratosis، التقران الزرنيخي arsenical keratosis، داء الشّزن الناتحي Eccrine poromatosis.

تشتمل التشخيص التفريقي للثآليل أيضاً على:

الوحمة البشرية Epidermal Nevus.

المليساء السارية Molluscum Contagiosum .

داء بوفن Bowen Disease.

الحزاز المسطح الضخامي Hypertrophic Lichen Planus .

الذئبة الحمامية الضخامية Hypertrophic Lupus Erythematosus .

الخباثات malignancy:

يجب أن تؤخذ الخباثات الجلدية مثل السرطانة شائكة الخلايا SCC، والميلانوما عديمة الميلانين Amelanotic Melanoma بالحسبان عند وجود حطاطات أو لويحات تشبه الثآليل، مع نمو غير منتظم، أو تقرح، أو مقاومة على العلاج.

عند وجود الثآليل على الأطراف، يجب تمييزها عن تفران النهايات ثلولي الشكل لهوبف Acrokeratosis Verruciformis of Hopf، وثن البشرة الثلولي [17,50].

13- التدبير:

لا يُعد تدبير الثآليل ضرورياً في جميع الحالات، نظراً لمعدلات الهجوم العالية بصرف النظر عن الخيارات العلاجية، وعلى الرغم من أنه يمكن شفاء الثآليل المرئية، لكنه لا يمكن استئصال الفيروس بشكل كامل من الجلد. [5]

هناك العديد من وسائل العلاج المستخدمة حالياً في تدبير الثآليل، وتختلف على نحو هام عن بعضها من حيث التكلفة، الآثار الجانبية، طول فترة العلاج، نظام الجرعات، والفعالية الكلية، وفي ظل غياب الدراسات عالية الجودة التي تحدد العلاج الأمثل للثآليل، غالباً ما يتم علاج المرضى بالاستناد إلى حاجاتهم الفردية. [51]

يعتمد نجاح العلاج على العديد من العوامل السريرية مثل وخامة المرض، ومدته، وموقع الثآليل. [52]

1.13- الثآليل الشائعة والثآليل الراحية والأخصية:

تتشابه المقاربة العلاجية للثآليل الراحية والأخصية.

خط العلاج الأول: حمض الصفصاف الموضعي، والمعالجة القوية بالأزوت السائل، هي العلاجات الأكثر استخداماً وفعالية للثآليل الشائعة والأخصية. [51]

قد تكون استجابة الثآليل الأخمصية أضعف من الشائعة.[5]

• حمض الصفصاف Salicylic Acid:

تعتمد آلية تأثيره الرئيسية على إحداث تهيج في الجلد، والاستئصال الكيميائي لفرط التقرن المُحدث بالفيروس [51]، حيث أن له تأثيراً حاداً للقرنين، فيقلل من سماكة الثآليل، ويعمل على إضعاف الروابط بين الخلايا المتقرنة، مما يؤدي إلى اضطراب في الالتصاق الخلوي، وانفصال الطبقات البشروية العليا [54,53]، أي أنه يقشر البشرة المصابة، كما يمكن أن يحفز المناعة موضعياً.[3]

يُعد حمض الصفصاف الخط الأول في العلاج الموضعي، حسب مراجعة منهجية أجريت عام 2023، ويصنف بقلّة التكلفة، سهولة التطبيق الذاتي من قبل المريض، وندرة آثاره الجانبية الشديدة.[51]

الفعالية: استنتج في دراسة تحليل شمولي لتجارب عشوائية في 2012 أن فعالية حمض الصفصاف تفوق الدواء الغفل في علاج الثآليل، حيث تتراوح احتمالية الشفاء عند العلاج بحمض الصفصاف من 0 وحتى أكثر من 80% [55]، كما بينت دراستان سريريتان تجريبيتان عشوائيتان أن فعالية حمض الصفصاف بتركيز 50%، تماثل فعالية الأزوت السائل في معالجة الثآليل الأخمصية.[56,57]

تطبيق العلاج: يستخدم حمض الصفصاف بتركيز تتراوح بين 17 و50%، ولكن لا توجد بيانات كافية حول التركيز أو الشكل الصيدلاني الأمثل [55]، وتتركز التراكيز العالية بين 40 و50% للتطبيق على المناطق المتقرنة السمكة مثل الراحتين والأخمصين، وهو يزيل بشكل فعال البشرة المؤفة، وغالباً ما يحدث الشفاء خلال 3-6 اشهر.[58]

يتوفر حمض الصفصاف بشكل سائل، مرهم، ولصاقة، ويطبق بشكل يومي على الثؤلول، كما يجب أن يكون الجلد جافاً عند التطبيق.

يجب كشط سطح الثؤلول كل بضعة أيام للتقليل من فرط التقرن، ويسهل نزع الثؤلول بالماء لمدة 5 دقائق قبل الكشط عملية إزالة الطبقة المفرطة التقرن.

يجب ألا تتجاوز مدة استخدام حمض الصفصاف 12 أسبوعاً دون إجراء تقييم للعلاج من قبل الطبيب.

يمكن مشاركة حمض الصفصاف مع علاجات أخرى لتحسين الاستجابة:

تعدّ المستحضرات الحاوية على حمض الصفصاف بتركيز 12-26%، مع حمض اللبن Lactic Acid في سواغ يجفّ بسرعة من الكولوديون، هي خط العلاج الأول للثآليل الشائعة والأخمصية.[59]

تبين في دراسة تجريبية مقارنة عام 2022، أن مشاركة العلاج القرّي بالأزوت السائل مع حمض الصفصاف الموضعي، أكثر فعالية من الأزوت السائل لوحده في معالجة الثآليل الأخمصية.[56]

بينت دراسة تجريبية معشاة عام 2020، أن مشاركة حمض الصفصاف مع Antiviral2(Omniviro™) قد تزيد من فعالية العلاج وتقلل النكس. [60]

تم في تقرير حالة نشر عام 2022، مشاركة حمض الصفصاف مع كل من الكانثاريدين والبودوفيللين في علاج ثآليل أخصية متعددة معدة. [61]

التأثيرات الجانبية:

تكون مستحضرات حمض الصفصاف عادةً جيدة التحمل، ولكن التخریش الموضعي للجلد شائع ومتوقع، وقد يحدث لذغ خفيف، أما إذا كان شديداً يجب تخفيف تواتر التطبيق.

يمكن أن تحدث حروق كيميائية، وإكزيما أرجية، عند استخدام التراكيز العالية، لذا من المهم إبقاء الدواء محصوراً في المناطق المصابة.

يجب ألا يستخدم حمض الصفصاف لدى مرضى الاعتلال العصبي المحيطي، بسبب نقص القدرة على ملاحظة الأذيات النسيجية، وزيادة خطر الاندمال البطيء. [62,63]

• العلاج القري Cryotherapy

ما تزال العديد من المؤسسات الصحية تعد العلاج القري بالأزوت السائل علاجاً معيارياً في تدبير الثآليل الشائعة [64]، وهو الطريقة الأشيع لعلاج الثآليل، وتطبق حصراً بيد الطبيب. [65]

يسبب التبريد تشكّل بلورات جليدية بين الخلايا وضمنها، ويحدث ركودة وعائية تؤدي إلى نقص أكسجة النسيج، وحدوث نخر فيها، كما أنه قد يحرض حدثية التهابية موضعية، تؤدي إلى تفعيل استجابة مناعية.

أهم سلبياته هو الألم المرافق للعلاج، لذلك يستخدم بشكل أساسي للأطفال الكبار والبالغين.

الفعالية: تتراوح معدلات الشفاء بالعلاج القري بين 14 و 90%، ولم تجد دراسة تحليل شمولي لتجارب عشوائية في 2012 اختلافاً مهماً إحصائياً في الفعالية بين العلاج القري وحمض الصفصاف الذي كان أكثر فعالية من الدواء الغفل. [55]

يبلغ متوسط معدلات الشفاء في التجارب المجراة تقريباً 49%، ويعزى التفاوت في نسب الشفاء إلى عدة عوامل منها العمر، نوع الثؤلول، مناعة المريض، ومدة ظهور الثآليل. [66,67]

ومن العوامل التي تؤثر أيضاً في معدلات الشفاء هي عدد دورات التجميد- ذوبان المطبقة، ومدة كل دورة منها، والفواصل الزمنية بين الجلسات، ويبدو أن الجلسات المتقاربة والأكثر عدوانية ترتبط بمعدلات شفاء أعلى، مع خطر أكبر لحدوث الآثار الجانبية، لا سيما الألم وتشكّل الفقاعات. [3,22]

قارنت دراسة تجريبية عشوائية على الثآليل الشائعة، فعالية المعالجة القرية المطبقة بواسطة عود قطني على الثؤلؤل كل أسبوعين حتى شفاؤه، مع فعالية مرهم حمض الصفصاف بتركيز 40% تحت ضمادٍ كتيّف يومياً حتى الشفاء، مع عدم العلاج، فتبين أن العلاج القرى فعّالٌ أكثر من حمض الصفصاف، ومن عدم العلاج.[68]

أجريت دراسة مقارنة لبروتوكولات العلاج عام 2020، تبين فيها أن العلاج القرى بالأزوت السائل فعال في علاج الثآليل الشائعة، كما ارتبط نظام العلاج بدورتي تجميد كل منهما 10 ثوان بفاصل أسبوعين بين الجلسات، بمعدّلات شفاءٍ أعلى، ونكسٍ أقل بالمقارنة مع نظام العلاج بدورة تجميدٍ واحدة مدتها 20 ثا بفاصل أربعة أسابيع بين الجلسات.[69]

اقترحت مراجعة منهجية عام 2022، أن العلاج القرى بالأزوت السائل فعال في علاج الثآليل الأخمصية، ولكن لا يمكن اعتباره أفضل بالضرورة من باقي طرق العلاج المتاحة، كما أثبتت أن العلاج بالأزوت السائل ضمن الآفة أكثر فعالية من البخ عن بعد، ولكنها لم تظهر فرقاً مهماً بين دورتي تجميد كل منهما 10 ثوان، وأربع دورات تجميد كل منها 5 ثوان.[70]

تطبيق العلاج: يجب كشط سطح الثؤلؤل الأخمصي، والثآليل الأخرى مفرطة التقرن قبل العلاج.

يعد علاجاً سهلاً وآمناً، خاصةً بالنسبة للمرضى مع عددٍ قليل من الثآليل، أو الذين ظهرت لديهم الثآليل حديثاً، ويطبّق الأزوت السائل غالباً بواسطة جهازٍ بخاخٍ خاصٍ، أو عودٍ قطنيّ.[22,6]

الهدف هو صنع منطقةٍ متجمّدةٍ عيانياً، متضمّنة الثؤلؤل، وحوله هامش 2 مم من الجلد السليم، تختفي خلال 30-60 ثانية بعد التطبيق، ويعاد العلاج كل أسبوعين أو ثلاثة أسابيع حتى شفاء الثآليل.

يمكن للفيروس الحليمومي البشري العيش ضمن الأزوت السائل لذا ينصح بإفراغ كميةٍ قليلةٍ من الأزوت السائل في كوبٍ خاصٍ بكلّ مريض، وغمس العود القطني فيه بدلاً من العبوة الأساسية.[71]

ممكن أن تؤدي دورتا تجميد-ذوبان إلى تراجع الثآليل السميكة أو الأخمصية.[72]

إذا لم تحدث استجابة خلال ست جلسات، فمن المنطقي تجربة طريقة علاج مختلفة.[3]

يجب تطبيق العلاج القرى بحذر على الأصابع لتجنب الألم الشديد، كما يجب أن تُعالج الثآليل حول الظفر بحذرٍ لتجنب أذية مطرق الظفر.

التأثيرات الجانبية:

تشتمل التأثيرات الجانبية على الألم، الحماى، تشكل النفاطات، تشكل القشور، الوذمة، وهي تزول عادة خلال 4-7 أيام، كما يمكن أن يحدث فرط أو نقص تصبّغ موضعيّ، خاصةً عند ذوي البشرة الداكنة، لذا يجب معالجتهم بحذر.

يمكن أن تسبب النفطات انتشار الفيروس إلى الجلد المجاور، وبالتالي تشكل ثؤلول أكبر.

قد يسبب الإفراط في تطبيق الأوزون تنديباً، وأذيات هامة في البنى السليمة المجاورة، كالأعصاب والأوتار.[73]

2.13- الثآليل الشائعة والراحية الأخصية المعنودة:

المقاربة الأفضل للثآليل المعنودة على العلاج لا تزال غير واضحة.

• العلاج المناعي الموضعي بواسطة مؤرجات تماسية Topical Immounotherapy with Contact Allergens:

تقترح بيانات محدودة أن المؤرجات التماسية مثل سكواريك أسيد دي بوتيل إستر Squaric Acid Dibutylester (SADBE)، ودي نيتروكلوربنزين Dinitrochlorbenzene، ودي فينيل سيكلوبروبينون Diphenylcycloprpenone، يمكن أن تكون علاجات فعالة.

ميزة العلاج المناعي الموضعي، هي سهولة علاج عدّة ثآليل سويّة، ويجب أن يُطبّق بيد أطباء ذوي خبرة في هذا المجال.

- **دي فينيل سيكلوبرينون DPCP**: هو مؤرّج تماسي يحرض ارتكاساً مناعياً من نمط فرط الحساسية الأجل في النسيج المخموج، ويستخدم في علاج الحاصة البقعية.[74]

آلية عمله في الثآليل: تكوين رشاحة التهابية غزيرة، تسيطر فيها التائيات CD8+، وحدوث ارتكاس أرجي، والتهاب لانوعي يؤدي إلى تراجع الثؤلول.[5]

استخدم في علاج الثآليل، لا سيما عند الأطفال، والمرضى الذين لا يتحملون العلاجات المؤلمة، أو الذين لديهم عدد كبير من الثآليل، وتبقى فعالية هذا العلاج محطّ جدل، بسبب عدم كفاية الدراسات المجراة.

بينت دراسة مفتوحة غير مضبوطة بالشاهد، أجريت على 170 مريضاً تم تحسيسهم بال 0.1% DPCP، وبعد أسبوعين تم تطبيق DPCP على الثؤلول مرة أسبوعياً، فعالية هذا المركب في علاج الثآليل المعنودة، وكان هذا العلاج أكثر فعالية على آفات اليدين، وفي الأعمار الأقل من 20 عاماً.[75]

في دراسة أجريت على 27 مريضاً ممن لديهم ثآليل حول الظفر، تم تحقيق شفاء بنسبة 85% من المرضى، خاصّة من لديهم ثآليل حديثة الظهور، أو على الطية الظفرية القريبة.[76]

توجد تقارير حالات عن علاج ناجح للثآليل المعنودة بواسطة DPCP.[77,78]، وتقارير حالة عن علاج ناجح للثآليل بال DPCP عند المثبتين مناعياً.[79]

- دي نetroكلوربنزين DNCB:

أدت الشكوك حول وجود احتمالية مطفرة لل DNCB إلى قلة استخدام هذا الدواء.[80]

تم تقييم فعاليته في دراساتٍ عشوائية، حيث تبين في دراسة تحليل شموليٍ لدراستين صغيرتين عشوائيتين أن DNCB أكثر فعاليةً من الدواء الغفل.[50]

- سكواريك أسيد دي بوتيا إستر SADBE:

تم تقييم فعاليته في دراسةٍ غير مضبوطةٍ بالشاهد، شملت 568 بالغاً وطفلاً مع ثآليل متعددةٍ معدّدة، تم فيها التحسيس بواسطة 3% SADBE، متبوعاً بتطبيق سلسلةٍ من التمديدات من SADBE من 0.03% حتى 3%، حتى الشفاء أو مرور 10 أسابيع[81]، وكانت نسبة الشفاء 86%، وكان الوقت الوسطي لتراجع الثآليل حول أو تحت الظفر، الثآليل المسطحة، والثآليل المتعددة الشائعة 10-8-6 أسابيع على التوالي.

اختلفت الأنظمة المستخدمة في العلاج ب SADBE بشكلٍ كبير، يُطبّق التحسيس عادةً بتركيز 1-3%، ويبدأ العلاج بتركيز 0.01% أو أعلى، ويتراوح تواتر التطبيق من مرّةٍ كلّ بضعة أيامٍ إلى مرّةٍ كلّ بضعة أسابيع.[81-83]

الآثار الجانبية المحتملة للعلاج المناعي الموضعي بالمؤرّجات التماسية: حمى، حكة، اضطراب تصبّع، تنفّط، اندفاعات إكزيمائية موضعية أو منتشرة، كما ارتبط علاج الثآليل بال DPCP بتطور الشرى.[84]

• البليومايسين Bleomycin:

البليومايسين هو عامل كيميائي سامّ خلويّ، يستخدم عادةً في علاج الخباثات.

تم إثبات فعالية هذا المركب في دراسة تجريبية للفعالية العلاجية للحقن الموضعي للبليومايسين في علاج الثآليل الأخمصية [85]، كما أبدى 78% من المرضى رضاهم عن هذا العلاج في دراسة استعادية لفعالية البليومايسين في معالجة الثآليل.[86]

بيّنت دراستان عشوائيتان أن فعالية البليومايسين تتفوق على فعالية العلاج القوي [87,88]، وأبدى البليومايسين فعاليةً في علاج الثآليل المعدّدة، والثآليل حول الظفر.[89]

بينت دراسة تجريبية مقارنة أن حقن البليومايسين ضمن الآفة، أكثر فعاليةً من حقن 5-فلورويوراسيل، ومستند المبيضات البيض.[90]

التطبيق: يتم حقن البليومايسين ضمن الآفة حتى ابيضاضها، بتركيز 1مغ/مل، بحيث لا تتجاوز الكمية المحقونة 2مل لكل جلسة، رغم أنّ التراكيز 0.5 مغ/مل، و 0.1 مغ/مل قد تكون فعالةً.[90,91]

تتشكل خسارة سوداء في موقع الحقن، تُزال بعد أسبوعين، ويعاد تطبيق العلاج على ما تبقى من الآفة.[92]
يمكن أن يطبق البليومايسين على سطح الثؤلول متبوعاً بوخز السطح عدة مرات بواسطة إبر دقيقة، حتى يسمح باختراق الدواء.[3,93]

يسبب العلاج بالبليومايسين ألماً شديداً، ويُصحح بحقن مخدر موضعي قبل الحقن أو تزامناً معه، ويمكن وصف مضادات الالتهاب الستيرويدية لتلطيف الآثار الجانبية التالية للحقن، مثل التورم والألم.

التأثيرات الجانبية: الألم ويستمر يوم إلى يومين، تشكل خسارة سوداء، اضطراب تصبغ مكان العلاج، ولا ينصح به للأطفال والحوامل والمرضى المثبطين مناعياً، أو المرضى مع مرضٍ وعائي بسبب الامتصاص الجهازى.[93]

• الفلورويوراسيل Fluorouracil:

هو عاملٌ كيميائيٌّ مضادٌ للانقسام، وهو مضاهيٌّ للبيريமிدين، يثبط تركيب ال DNA وال RNA الفيروسي E1. وافقت ال FDA على استخدام 5-فلورويوراسيل الموضعي في معالجة الثقران السفعي، والسرطانة قاعدية الخلايا BCC.[94]

يمكن تطبيق 5-FU بشكلٍ موضعيٍّ، أو حقناً ضمن الآفة.[95]

في تجربة عشوائية أحادية التعمية، شملت 315 مريضاً لديهم ثآليل أخصوية أو حول الظفر، فُسيّموا عشوائياً إلى مجموعتين في كلّ منهما 76 مريضاً، عولجت المجموعة الأولى بمزيج من (4مل من 5-فلورويوراسيل بتركيز 50مغ/مل، 1مل من مزيج ليدوكاين بتركيز 20مغ/مل، وإبنفرين بتركيز 0.0125مغ/مل)، والثانية بمحلولٍ ملحيٍّ مرّةً أسبوعياً، لمدة تصل إلى 4 أسابيع، وكان معدل الاستجابة الكاملة في مجموعة الثآليل المعالجة بالفلورويوراسيل 70%، بالمقارنة مع 29% في مجموعة المحلول الملحي.[96]

في تجربة ثنائية التعمية شملت 40 مريضاً ممن لديهم ثآليل شائعة، وخضعوا لبروتوكولٍ علاجيٍّ مماثلٍ، كان معدل الشفاء الكامل 65% في مجموعة الفلورويوراسيل، مقارنةً بـ 35% في مجموعة الدواء الغفل.[97]

بيّنت دراسةً عشوائيةً ثنائية التعمية مضبوطةً بالشاهد، أن مشاركة الفلورويوراسيل مع العلاج القري لم يكن لها فائدة في زيادة الفعالية، مقارنةً بالعلاج القري لوحده.[98]

التطبيق: يمكن تطبيق 5-فلورويوراسيل حقناً ضمن الآفة وهي الطريقة الموصى بها، ولكن بيّنت دراستان تجريبيتان عشوائيتان أن تطبيق كريم 5-فلورويوراسيل تحت ضمادٍ، أو مشاركته مع حمض الصّفصاف يزيد من فعاليته [99,100]، حيث يُطبّق الفلورويوراسيل الموضعيّ غالباً يومياً تحت ضماد لمدة 4-12 أسبوعاً، أو

1-3 مرات أسبوعياً، ويُغسل بعد 3-10 ساعات من التطبيق، ويمكن متابعة العلاج حتى عدّة أسابيع حسب الضرورة. [101]

التأثيرات الجانبية: حمى، وذمة، فرط تصبغ، نقص تصبغ، تقرح، انحلال أظافر، وتندب، كما يمكن أن يحدث ألم أو حس حرقه أثناء الحقن، ولا يطبق في الحمل والإرضاع، أو في حال وجود أذية كلوية أو كبدية. [5]

• البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين Podophyllin and Podophyllotoxin:

لا يعطيان فعالية كبيرة عند علاج الثآليل غير التناسلية، بسبب ضعف قدرتهما على اختراق الطبقة المتقرنة. [3,102]

• الكانثاريدين Cantharidin:

هو عامل منقّط، ينتج من قبل خنافس من عائلة *Meloidae coleoptera*. [103]

يُستخدم بشكلٍ شائعٍ لعلاج المليساء السارية، والأدواء الثاقبة المكتسبة، والأثقان. [104]

استخدم في علاج الثآليل منذ خمسينات القرن الماضي [105]، كما استخدم في السنوات الأخيرة لعلاج اللقمومات المؤنفة. [106]

التطبيق: يطبق بيد الطبيب بتركيز 0.7% بشكلٍ مباشرٍ على الثؤلول وحوله ب 2مم، ويُترك ليُجف ثم يُعطى بشريط، ويُترك الضماد 4-6 ساعات، ثم تُغسل المنطقة جيّداً بالماء والصابون، ويُكرّر كل 3 أسابيع.

يصل معدل الشفاء إلى 80% في الثآليل الشائعة والأخمسية وحول الظفر، ولا يسبّب تندّباً عادةً.

الآثار الجانبية: إحساسٌ بعدم الراحة بعد عدّة ساعاتٍ من التّطبيق، مضض مكان الفقاعات المتشكلة، في اليوم 3-5 قبيل سقوط القشرة المتجلبة الناجمة عن الفقاعة. [105]

إذا لم يحدث الشفاء بعد 4 جلسات فمن المنطقي التفكير بعلاج آخر. [107]

• الإيميكيمود Imiquimod:

هو معدّل مناعيّ موضعيّ متاح تجارياً بشكل كريم بتركيز 3.75% و 5%.

يحفز الإيميكيمود إنتاج السيتوكين موضعياً، وكلاً من المناعة المتأصلة عن طريق تفعيل المستقبلات الشبيهة بالناقوس TLR-7، والمناعة المكتسبة حيث يفعل الخلايا المقدمة للمستضد. [107,108]

وافقت عليه الـ FDA لعلاج الثآليل الشرجية التناسلية، والتقران السفعي ، والسرطانة قاعدية الخلايا السطحية.[109]

استجابة الثآليل المخاطية له أكثر من الجلدية، لأن فعاليته تعتمد على اختراقه للطبقة المتقرنة، لذا يفضل مشاركته مع علاجات أخرى لزيادة النفوذية، مثل حمض الصفصاف والأزوت السائل، عند استخدامه في معالجة الثآليل غير التناسلية، خاصة على الأطراف.[110]

إن وجود تجارب عشوائية تدعم فعالية هذا المركب محدودة.[55]، مع ذلك بينت دراسات غير مضبوطة بالشاهد، ودراسات مقارنة، فعالية كريم الإيميكيمود 5% للثآليل الجلدية غير التناسلية، مع معدلات شفاء متباينة بشكل كبير.[111-115]

بينت عدة دراسات فعالية الإيميكيمود في علاج الثآليل الجلدية المعندة عند المرضى المثبتين مناعياً.[116] الإيميكيمود غير مندرج، وغير مؤلم بالتطبيق، وتتراوح بروتوكولات التطبيق بين عدة مرات أسبوعياً، لمرتين يومياً مع أو بدون ضماد.

لا ينصح باستخدام الإيميكيمود لعلاج الثآليل عند الأطفال أقل من 12 سنة

الآثار الجانبية: تعد الارتكاسات الالتهابية مكان التطبيق شائعة، كما توجد تقارير لآثار جانبية جهازية كالتعب والصداع والألم الهيكلي والإسهال، ويمكن تخفيض تواتر التطبيق في حال حدوث آثار جانبية شديدة.[5] تطبيق كمية كبيرة من الدواء، أو استخدامه لفترة طويلة، يزيد من احتمالية حدوث الارتكاسات الجلدية غير المرغوبة، مثل الحكة والألم والتآكلات، كما يجب على المرضى تجنب التعرض المباشر للشمس بعد تطبيق كريم الإيميكيمود.[117]

• حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic Acid :

استخدم حمض الخل ثلاثي الكلور TCA للثآليل الشائعة خاصة على الراحيتين والأخصيين.

قارنت دراسة سريرية معشاة مضبوطة بالشاهد، فعالية محلول TCA بتركيز 30% بفعالية دهون الترتنوين 0.025% في تدبير الثآليل المسطحة، حيث قُسم المرضى إلى مجموعتين، تم في الأولى تطبيق محلول TCA 30% بيد الطبيب مرة أسبوعياً على الثؤلول كل أسبوعين ل 12 أسبوعاً، وفي الثانية تطبيق دهون الترتنوين 0.025% مرتين يومياً ل 12 أسبوعاً، حيث تم شفاء جميع الآفات لدى 90% من مرضى المجموعة الأولى، مقارنة ب 53.3% من مرضى المجموعة الثانية.[118]

قارنت دراسة سريرية معشاة أحادية التعمية ومضبوطة بالشاهد، بين فعالية محلول TCA 40% مرة أسبوعياً لـ 4 أسابيع، وفعالية العلاج القري بالأزوت السائل بمعدل جلسة كل أسبوعين لـ 8 أسابيع، في معالجة الثآليل الأخمصية، وتبين عدم وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث معدل تحقيق الشفاء الكلي، ولكن كان تحمّل المرضى أفضل للعلاج بالـ TCA [65].

قارنت تجربة عشوائية أحادية التعمية، بين تطبيق TCA بتركيز 80%، وتطبيقه بتركيز 35% مرة أسبوعياً، لدى 62 مريضاً لديهم ثآليل شائعة، وكانت النتائج أفضل بتركيز 80% (47% من المرضى حققوا الشفاء التام مقابل 12% للتركيز الأقل). [119]

• الشريط اللاصق Duct Tape:

هناك دليل متضارب حول فعالية الضماد الكتيّم بواسطة الشريط اللاصق، ومع ذلك وجدت تجربة تفوق فيها العلاج بالشريط اللاصق على العلاج القري عند الأطفال [120]، في حين فشل تحليل تلوي لدراستين عشوائيتين مضبوطتين بدواء غفل بإيجاد اختلاف مهم إحصائياً بين فعالية الشريط اللاصق الشفاف والدواء الغفل. [121,122].

• الليزر Laser:

يُعدّ وسيلة علاجية مكلفة، وغالباً ما يستخدم لعلاج الثآليل المعنّدة أو الكبيرة، وقد نحتاج إلى عدة جلسات.

الليزر الصبّاعي النابض (PDL) وليزر إندياغ Nd:YAG(neodymium-doped yttrium aluminum garnet):

مؤخراً تم استخدام 595 nm Pulsed Dye Laser(PDL) في علاج الثآليل، وقد ذكر العديد من المؤلفين أنه يمثّل وسيلة آمنة وجيدة التحمل، مع نتائج مرضية. [123-126]

آليه عمله: تخثير وتدمير البنية الوعائية للتؤلّول، عن طريق إعاقة التدفق الدموي، وبالتالي وصول الأكسجين والمغذيات إلى الخلايا القرنية المخموجة بالفيروس

يجب أن تكون الثآليل مقلّمة السطح قبل العلاج بالليزر الصّبّاعي النابض، ويمكن أن يخفّف تطبيق حمض الصفصاف لفترة قصيرة قبل الليزر من عدد الجلسات المطلوبة. [127]

استخدم ليزر Nd:YAG في عدة دراسات مع نتائج جيدة خاصة على الثآليل الراحية والأخمصية. [128]

تم إجراء دراسة تجريبية شملت 203 مريضاً لديهم ثآليل متعدّدة، خضعوا لـ 5 جلسات علاجية بليزر PDL 595nm، وبفواصل 15-20 يوماً، ودون استخدام أي تخدير، ولكن تم تطبيق مرهم حمض الصفصاف

بتركيز 30% لتطرية الجلد قبل الجلسة بليلة، وإزالته قبل الإجراء، وذلك في حال وجود فرط تقرن على الثؤلول.

حقق 95% من المرضى تحسناً بنسبة 75-100%، وبالمتابعة بعد 6 أشهر، حقق 95% منهم شفاء كاملاً، وبالتالي يعد ليزر PDL 595nm علاجاً فعالاً وجيداً. [129]

الآثار الجانبية المتوقعة أهمها التكدّم، الفرفريات، التنفط، اضطراب التصبغ، والتندب.

بينت عدة مراجعاتٍ ودراساتٍ مقارنة، أن كلاً من ليزر PDL، وليزر Nd:YAG، وليزر ثاني أكسيد الكربون CO₂، هي وسائل علاج فعالة وآمنة لتدبير الثآليل الأخمصية والمعدنة، مع آثار جانبية بالحد الأدنى، وقد اعتبرت الآثار الجانبية أقل مع ليزر PDL. [130-132]

في دراسةٍ مقارنةٍ شملت 30 مريضاً لديهم ثآليل أخمصية معدنة، تم علاج 15 منهم بليزر PDL 595 nm، و15 مريضاً بليزر Nd:YAG 1064nm، كل منهما لمدة 6 جلسات بفواصل أسبوعين، حيث حقق المرضى المعالجون بليزر PDL شفاءً بنسبة 63.3%، والمعالجون بال Nd:YAG شفاءً بنسبة 66.7%، دون وجود فارق هام إحصائياً في الفعالية بين المجموعتين، ولكن كان الألم أكثر تواتراً في مجموعة Nd:YAG. [130]

في دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد، شملت 150 مريضاً تم تقسيمهم في مجموعتين، عولج 75 مريضاً منهم بالأزوت السائل في المجموعة الأولى، و75 منهم بليزر Nd:YAG كل 3-4 أسابيع حتى 4 جلسات.

بعد 4 أشهر، حقق المرضى في مجموعة ليزر Nd:YAG شفاءً بنسبة 54.1% بالمقارنة مع 46.7% في مجموعة الأزوت دون وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث الفعالية، وكانت الآثار الجانبية أكثر تحملاً في مجموعة الليزر. [133]

ليزر ثاني أكسيد الكربون Carbon Dioxide Laser:

شائع الاستعمال، ويستخدم لمعالجة الثآليل الناكسة وكثيرة العدد، لكنه قد يسبب تندباً أحياناً، إضافةً إلى الألم.

من المهم وضع القناع، كما في التخثير الكهربائي، لأن الفيروسات الحليمومية عزلت من دخان ليزر CO₂. [134,135,14]

• العلاج المناعي ضمن الآفة Intralesional Immunotherapy:

تمتلك جميع العلاجات المناعية آلية تأثيرٍ عامّةً متشابهةً، بغض النظر عن العامل المحقون، مما يفسر تقارب النتائج.

يعدّ العلاج المناعيّ علاجاً فعالاً، خاصّةً عند المرضى مع ثآليل متعدّدة، لأنه بسيطٌ ، سهل التطبيق، وقت التشافي بعده قصير، آثاره الجانبية خفيفة، معدل النكس منخفض، ويحقق شفاءً للثآليل البعيدة، وبالتالي يعد مفضلاً على الطرائق المخزّبة التقليدية.[136]

ذكر Horn وزملاؤه في دراسة تجريبية معشاة أحادية التعمية، تكاثر وزيادة عدد الخلايا وحيدة النواة Mononuclear cells، الموجهة ضد مستضدات الـ HPV ذاتية المنشأ، في الدم المحيطي لدى المرضى المحقونين بمستضدات المبيضات البيض والشعروية والنكاف، خاصةً المرضى الذين حققوا استجابة سريرية.[137]، حيث تعمل هذه العلاجات على إطلاق استجابة مناعية التهابية غير نوعية، متوسطة بالخلايا التائية، ضدّ الخلايا المخموجة بالـ HPV، إذ تحفز الخلايا وحيدة النواة المتكاثرة الاستجابة المعتمدة على سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول Th1، مثل الإنترلوكين 2 و4 و5 و8 ، والإنترفيرون غاما $IFN-\gamma$ ، والعامل المنخر للورم ألفا- TNF ، والتي بدورها تفعل الخلايا التائية السامة، والخلايا القاتلة الطبيعية، وبالتالي شفاء الثؤلول المحقون وثآليل أخرى غير معالجة.[138-145]

يعد العلاج المناعي آمناً عموماً، وتتضمن الآثار الجانبية تفاعلات تحريضية أو مناعية موضعية، وأعراضاً بنوية جهازية، مثل الحمى والأعراض الشبيهة بالإنفلونزا، والألم مكان الحقن الذي ذكرته معظم الدراسات ولكنه لا يستمر لفترة طويلة.[136]

في دراسة مقارنة بين فعالية لقاح (MMR(Measles, Mumps, Rubella)، ومستضد المبيضات Candida، والمشتق البروتيني المنقى للتبركولين (PPD) Tuberculin Purified Protein Derivative، شملت 120 مريضاً لديهم ثآليل مسطحة، وتم حقن 0.1 مل من كل مستحضر في قاعدة الثؤلول الأكبر، كلّ أسبوعين حتى الشفاء، أو حد أقصى 5 جلسات، وتم تحقيق شفاء تام لدى 55% من المرضى المعالجين بالـ PPD، ولدى 70% من المرضى المعالجين بمستضد المبيضات، ولدى 62.5% من المرضى المعالجين بالـ MMR، من دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعات الثلاثة.[144]

وفي دراسة مقارنة أخرى، تم دراسة فعالية المستحضرات السابقة في معالجة الثآليل حول الظفر، وكانت نسب الشفاء التام 70% في مجموعة الـ PPD، و80% في مجموعة مستضد المبيضات، و74% في مجموعة لقاح الـ MMR، من دون وجود فارق إحصائي هام من حيث الفعالية.[145]

بينت عدة دراسات فعالية لقاح MMR في معالجة الثآليل، حيث كان اللقاح أكثر فعالية من الدواء الغفل، والألم هو التأثير الجانبي الأشيع والأهم.[4,146]

أجريت دراسة تدخلية استباقية على 50 مريضاً لديهم ثآليل شائعة، أتم 44 مريضاً منهم الدراسة، تم حقن كلّ منهم بـ 0.3 مل من لقاح MMR في الثؤلول الأكبر، كلّ أسبوعين حتى الشفاء أو حد أقصى 5 جلسات، وأثبتت فعالية

لقاح MMR في تدبير الثآليل الشائعة، مع تعاضد الاستجابة عند تقدم الجلسات (التعرض المتكرر للمستضد)، حيث حقق 38.64% من المرضى شفاءً كاملاً للثآليل. [138]

قارنت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد، بين فعالية لقاح MMR وفعالية الأزوت السائل، وشملت 48 مريضاً لديهم ثآليل شائعة وأخصية، أتم 40 مريضاً منهم الدراسة، حيث كانت نسبة الاستجابة الكلية، والجزئية، وعدم الاستجابة: (70%، و5%، و25%) على الترتيب في مجموعة لقاح الـ MMR، و(45%، و35%، و20%)، على الترتيب في مجموعة الأزوت، من دون وجود فارق إحصائي هام في الاستجابة الكلية [147]، في حين بينت دراسة استباقية شفاء 63.33% من المرضى المعالجين بلقاح MMR، مقابل شفاء 33.33% من المرضى المعالجين بالأزوت، وكان الفارق هاماً إحصائياً، حيث أجريت هذه الدراسة بمعالجة المجموعة الأولى عن طريق حقن 0.5 مل من لقاح MMR في الثؤلول الأكبر كل 3 أسابيع حتى الشفاء أو حد أقصى 3 جلسات، والمجموعة الثانية بالأزوت السائل كل أسبوع حتى الشفاء أو حد أقصى 9 جلسات. [148]

بينت دراسة تجريبية معشاة فعالية لقاح المتفطرة Mycobacterium Indicus Pranii التي تعرف باسم المتفطرة W، في معالجة الثآليل المعنّدة غير التناسلية، حيث تمت مقارنة فعالية لقاح المتفطرة W بفعالية الأزوت السائل، وقد أجريت الدراسة على 66 مريضاً أتم 59 منهم الدراسة، حيث حقق 66.7% من المرضى في مجموعة لقاح المتفطرة، و65.5% من المرضى في مجموعة الأزوت السائل شفاء تاماً، من دون وجود فارق إحصائي هام، ودون آثار جانبية تذكر. [149]

يعزى ذلك إلى أن حقن لقاح المتفطرة موضعياً ضمن الآفة، يحرض ارتكاس فرط حساسية متأخر، وبالتالي يجذب الخلايا المقيّمة للمستضد، ويُفعل التائيات والخلايا القاتلة، التي بدورها تكتشف جزيئات الفيروس الحليمومي البشري وتحاربها. [150]

أجريت دراسة بينت فعالية حقن عصية كالميت غيران (Bacille Calmette-Guérin (BCG ضمن الآفة في معالجة الثآليل المعنّدة [151]، و BCG هو صيغة مضعفة من المتفطرة البقرية، تعطى كعامل وقائي من الخمج بالسل والمتفطرات الأخرى [152,153]، كما وجدت دراستان فائدة من تطبيق لقاح عصية كالميت غيران بشكل موضعي في علاج الثآليل الشائعة والمسطحة. [154,155]

بينت دراسة تدخلية، فعالية حقن مستضد المبيضات في معالجة الثآليل المعنّدة، حيث أجريت الدراسة على 24 مريضاً، تم حقن كل منهم بـ 0.2 مل من محلول مستضدات المبيضات البيض بتركيز 1000/1، مرة كل أسبوعين حتى الشفاء التام أو حد أقصى 6 جلسات، وقد حقق 58.3% من المرضى شفاء تاماً، في حين حقق 25% منهم استجابة جزئية، ولم يحقق 16.7% أي استجابة، مع آثار جانبية جيدة التحمل، ولم يتم تسجيل أي نكس بعد 6 أشهر. [156]

أشارت عدة دراسات تجريبية مقارنة إلى فعالية المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في معالجة الثآليل، وعلى الرغم من تفاوت البيانات فيما يتعلق بمدى فعاليته لدى مقارنته مع العلاجات المعيارية مثل الأزوت السائل والعلاجات المناعية الأخرى، إلا أنه من المثبت أن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين فعال وآمن في معالجة الثآليل غير التناسلية المعنّدة والمتعددة، وسيذكر بالتفصيل لاحقاً [157-159].

• الجراحة Surgery:

الاستئصال الجراحي مثل الحلاقة shaving، والتجريف curettage، مع أو بدون التخثير الكهربائي Electrodesiccation، هو خيار علاجي للثآليل الشائعة، ومن المهم وضع القناع أثناء الإجراء لأنه تم عزل الفيروسات في البخار المتصاعد من الآفات [14].

ميزة الجراحة هي الإزالة الفورية للثآليل مع نسبة شفاء تصل إلى 90%، لكن غالباً يحدّ التندب من استخدامها في الأماكن الحساسة جمالياً، كما أن النكس وارد، وغالباً ما يتم تجنب الجراحة على أخمص القدم بسبب خطورة تشكل ندبات مؤلمة بشكل دائم [22].

• السيميتيدين الفموي Cimetidine:

هو معاكس مستقبل الهيستامين من النمط الثاني H₂، ويعدّ معديلاً مناعياً لأنه يفعل الخلايا التائية المساعدة لإفراز الإنترفيرون، والإنترلوكين 2، حيث توجد مستقبلات H₂ على الخلايا التائية الكابحة، لذلك فإن إيقاف المستقبلات يمكن أن يؤدي إلى زيادة المناعة المتواسطة بالخلايا.

وقد استخدم في علاج الثآليل المعنّدة خاصة عند الأطفال [160,161]، كما ذكرت مراجعة للأدب الطبي فعالية السيميتيدين الفموي وغيره من العلاجات المناعية الجهازية مثل الرتنويدات الفموية، وسلفات الزنك الفموية في معالجة مختلف أنواع الثآليل [162]، مع بقاء بعض الجدل حول فعاليتها، فقد اقترحت دراسات غير مضبوطة بالشاهد أن العلاج بالسيميتيدين الفموي (30-50 مغ/كغ يومياً مقسمة على 4 جرعات كحد أقصى 3 أشهر) يمكن أن يكون فعالاً، ولكن لم تجد تجارب عشوائية تفوقاً على الدواء الغفل [163-166].

• لقاح الفيروس الحليمومي البشري HPV Vaccine:

يتم استخدام لقاح الفيروس الحليمومي البشري لعلاج الثآليل الجلدية المعنّدة بشكل متزايد. [167-169]

كما أجريت دراسات حول فعاليته في علاج الثآليل التناسلية واللقومات المؤنفة، سواء كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع وسائل العلاج التقليدية الأخرى، وكانت النتائج واعدة [170-172].

في دراسة استعادية لتقييم فعالية لقاح الفيروس الحليمومي البشري الرباعي في علاج الثآليل المتعددة، شملت الدراسة 30 مريضاً حقق منهم 47% تراجعاً تاماً، و17% كان لديهم استجابة جزئية، و37% لم يستجيبوا، ولم توجد فروق مهمة إحصائية من حيث الخصائص السكانية أو المدة أو الموقع أو عدد الثآليل بين المستجيبين وغير المستجيبين، وكانت الآثار الجانبية جيدة التحمل.[173]

• نترات الفضة Silver Nitrate:

في دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد، تم تقييم فعالية محلول نترات الفضة 10% لعلاج الثآليل الشائعة، حيث تم تطبيق المحلول مرة كل يومين على الثآليل لمدة 3 أسابيع، وفي نهاية الدراسة حقق 63.33% من المرضى استجابة تامة، دون وجود آثار جانبية تذكر.[174]

• الرتنويدات Retinoids:

تعمل عن طريق المستقبلات النووية التي تشكل عوامل نسخ داخل الخلية، إذ تؤثر في تكاثر وتميز الخلايا القرنية، كما تزيد عدد الخلايا المعبرة عن واسمات التمايز الخلوي مثل Loricrin، Involucrin وfillagrin، وناقل الغلوتاميناز البشري، وبالتالي زيادة معدل التوسّف في البشرة، كما أن الرتنويدات الفموية لها آلية معاكسة للتنشؤ الوعائي، من خلال تثبيط تركيب عامل النمو البطاني الوعائي من قبل الخلايا القرنية، وبالتالي تراجع الثآليل المعتمدة على التنشؤ الوعائي، وهذا يؤدي إلى تثبيط التضاعف والنسخ الفيروسي.[175]

يفيد إعمار الريتينويدات الفموية (إيزوترتينوين Isotretinoin، أسيتريتين Acitretin) في علاج الثآليل الجلدية والتناسلية لدى الأسوياء والمثبطين مناعياً.[3,176]

في دراسة تجريبية معشاة ثنائية التعمية، شملت 80 مريضاً مصاباً بالثآليل الأخصية، قسموا بالتساوي في مجموعتين، تم مقارنة فعالية الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.5 مغ/كغ باليوم، بفعالية الأستريتين الفموي بجرعة 0.5 مغ/كغ باليوم كل منهما يومياً لمدة 3 أشهر، وكانت النتائج كالتالي: 30% من المرضى المعالجين بالأستريتين حققوا استجابة كاملة، و55% استجابة جزئية، و15% لم يحققوا أي استجابة، مقابل (15%)، 45%، 40%) على الترتيب في مجموعة الإيزوترتينوين، مع فارق إحصائي هام لصالح الأستريتين على الرغم من كون الإيزوترتينوين أسرع في تحقيق الشفاء التام.[177]

في حين بينت دراسة تجريبية معشاة ثنائية التعمية ومضبوطة بالشاهد، تم فيها مقارنة فعالية الإيزوترتينوين الفموي والأستريتين الفموي مع دواء غفل، لدى مرضى ذكور لديهم ثآليل شائعة معندة، أن كلاً من الإيزوترتينوين والأستريتين أكثر فعالية من الدواء الغفل في معالجة الثآليل الشائعة، دون وجود فارق إحصائي هام بينهما.[178]

قارنت دراسة تجريبية معشاة فعالية هلام الادابالين بتركيز 0.1%، بفعالية الأزوت السائل في معالجة الثآليل الأخصية، وتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين في كل منهما 30 مريضاً، عولجت المجموعة الأولى بهلام الادابالين مرة يومياً لـ 8 أسابيع، والمجموعة الثانية بدورتي تجميد-ذوبان من الأزوت السائل يطبق مباشرة على الثؤلول بواسطة عود قطني كل أسبوعين لـ 8 أسابيع، وقد كانت النتائج كالتالي: تحقيق شفاء تام بنسبة 90% لدى المرضى المعالجين بهلام الادابالين، مقارنة بـ 66.6% من المرضى المعالجين بالأزوت السائل، وبالتالي كان العلاج بهلام الادابالين 0.1% أكثر فعالية مع آثار جانبية أقل من الأزوت السائل. [179]

قارنت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد، فعالية كريم الإيميكيمود 5% بفعالية هلام التازاروتين 0.1% في معالجة الثآليل المسطحة، طبق كل من العلاجين مرة يومياً لمدة 12 أسبوعاً، وكانت النتائج كالتالي: 50% من المرضى حققوا استجابة كاملة في مجموعة العلاج بالإيميكيمود، في حين حقق 15% استجابة جزئية، و35% لم يحققوا أي استجابة، في حين كانت نسب التحسن في مجموعة العلاج بالتازاروتين (40% ، 40%)، و20% على الترتيب، وفي مجموعة الدواء الغفل 0%، وبالتالي فإن كلاً من كريم الإيميكيمود وهلام التازاروتين أكثر فعالية من الدواء الغفل في تدبير الثآليل المسطحة، ولكن التازاروتين أقل إحداثاً لاضطرابات التصبغ. [180]

• السيكلوبيروكس Cyclopirox:

هو مضاد فطري له خواص مضادة للالتهاب، يُطبَّق موضعياً مرّة واحدة يومياً لمدة 4 أسابيع على الأقل. تبين في دراسة شملت 23 مريضاً مصاباً بالثآليل الشائعة، وجود فعالية للسيكلوبيروكس، إذ حقق 7 مرضى شفاءً لجميع الآفات، و12 مريضاً شفاءً لعددٍ من الآفات، بينما كان غير المستفيدين 4 فقط. [181]

• العلاج الحراري الموضعي Topical Thermotherapy:

في دراسة تجريبية استباقية، شملت 38 مريضاً لديهم ثآليل أخصية، تم فيها تعريض الثؤلول الأكبر لديهم للحرارة الموضعية بدرجة 45 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة، بواسطة جهاز مولّد للأشعة تحت الحمراء، في الأيام (1-2-3-14-15-22-29-36)، لوحظ حدوث تراجع تام للثآليل في 34.2% من المرضى، و21.1% حققوا تراجعاً جزئياً، في حين لم يحقق 44.7% أي استجابة، أو حققوا استجابةً ضعيفةً، وبالتالي يمكن أن يكون العلاج الحراري الموضعي بديلاً فعالاً وآمناً للعلاجات التقليدية، ولكننا ما نزال بحاجة إلى دراسات موسعة أكثر، من حيث عدد المرضى والبروتوكولات العلاجية. [182]

دُكر تقرير عن شفاء حالتين ثآليل معيّدة حول الظفر بواسطة العلاج الحراري الموضعي. [183]

• الغلوتار ألدهيد Glutaraldehyde:

هو قاتل فيروسي بكتيري وفطري، يُستخدم بشكل محلول أو هلام بتركيز 10% إلى 20%، لعلاج الثآليل الرّاحية والأخمصيّة وحول الظفر، واستُخدم أيضاً لعلاج فرط التعرق الأخمصي، وفطور الأظافر.

ويُستخدم بشكل موضعيّ مرتين يومياً على الثؤلؤل، ويسببُ تطبيقه تخريشاً موضعياً عند الاستخدام، وتصبّغاً بلون بنيّ، كما استُخدم محلول الفورمالدهيد Formaldehyde بتركيز 0.5-3% في علاج الثآليل الجلدية.[3, 184]

• السيدوفوفير Cidofovir:

هو دواء مضادّ لفيروسات الـ DNA مثل فيروسات الحلاّ والمليساء، أشيع ما يُستخدم لعلاج التهاب الشبكيّة بالفيروس المضخم للخلايا لدى مرضى متلازمة نقص المناعة المكتسبة [185]، ويمكن أن يتمّ إعطاؤه وريدياً بجرعة 5مغ/كغ بالأسبوع، أو حقناً ضمن الآفة بتركيز 2.5مغ/مل.[186]، أو موضعياً بتركيز 1-3% بشكل مرهم أو هلام حسب الحالة.[187]

ما تزال الدّراسات حول فعالية السيدوفوفير في علاج الثآليل المعنّدة محدودة [188] ، ولكنها بيّنت بالمجمل فعالية هذا المركّب في معالجة الثآليل المعنّدة لدى المرضى الأسوياء والمثبطين مناعياً، مثل مرضى زرع الأعضاء، ومرضى اللفوما.[185] [189-191]

تتضمّن الآثار الجانبية لحقن السيدوفوفير ضمن الآفة، كلاً من الألم، والتنفط، والتقرّحات، والتورّم، وبشكل أقلّ الحمامي، وفرط التّصبّغ، والحكة، دون أعراضٍ عامّةٍ.[186,191]

• اليوريا Urea:

أبدت دراسةً استُخدم فيها محلول اليوريا بتركيز 50% حقناً ضمن الثؤلؤل، فائدةً في علاج الثآليل الشائعة.[192] ، كما استُخدم مرهم اليوريا بتركيز 10% في علاج الثآليل الأخمصيّة المعنّدة مع نتائج جيّدة.[193]

• فيتامين د Vitamin D3:

آلية فيتامين D في معالجة الثآليل غير مفهومة تماماً، ولكن من المرجّح أن له خصائص منظّمة للمناعة، ودورٌ في تنظيم تكاثر الخلايا[194] ، وتفعيل المستقبلات الشبيهة بالناقوس TLRs، على سطح البالعات، وبالتالي زيادة التّعبير عن الببتيدات المضادّة للجراثيم، وزيادة إنتاجها، وتفعيل المناعة المتأصّلة.[194,195]

استُخدم مضاهي الفيتامين د ماكسالكسيتول Maxacalcitol موضعياً في علاج الثآليل الجلدية [196] ، كما تم حقن فيتامين D3 ضمن الآفة في علاج الثآليل [197,198]، وفي دراسةٍ تجريبيةٍ شملت 40 مريضاً لديهم 204 ثولولاً، منها 71.6% من النمط الشائع، تم حقن محلول فيتامين د بتركيز 600000 وحدة دولية في قاعدة الثآليل، وبحدٍ أقصى 0.2 مل في كل جلسة، و5 ثآليل لكل مريض، كل أسبوعين لأربع جلسات، وكانت النتائج كالتالي: 81.9% من المرضى حدث لديهم شفاء تام، 11.3% من المرضى حدث لديهم تحسن جزئي، في حين لم يستجب 6.9% من المرضى للعلاج، وأشيع الآثار الجانبية كانت الألم، والتورم، والحكة. [199]

• العلاج الحركي الضوئي Photodynamic Therapy:

يُطبق حمض اللينوليفولينيك موضعياً أو يُعطى جهازياً، فتستقلب الخلايا النشطة انقسامياً أغلبه إلى بروتوبورفيرين، الذي يتم تفعيله ضوئياً، ليخرّب الخلايا الحاوية عليه، وقد استُخدم بنجاح في علاج الثآليل الشائعة والمسطحة وحول الظفر. [203-200]

• الفينول Phenol، وحمض البيروفيك Pyruvic Acid، والديثرانول Dithranol، والوخز بالإبر Skin Needling:

تم استخدامهم في دراساتٍ، وتجارب سريرية مع نتائج متفاوتة. [3,204]

• سلفات الزنك Zinc Sulfate:

أثبتت عدة دراساتٍ فعالية سلفات الزنك الفموية في معالجة الثآليل، وفي دراسةٍ تجريبيةٍ أحادية التعمية مضبوطة بالشاهد ، تم فيها إعطاء سلفات الزنك بجرعة 5 مغ/كغ/يوم لمدة 6 أسابيع، بالمقارنة مع دواء غفل، كان الزنك أكثر فعالية من الدواء الغفل [205] ، وعدت دراسة أخرى الزنك فعالاً في معالجة الثآليل المعقدة، حيث تم إعطاء سلفات الزنك فمويًا بشكل شراب، وجرعة 10 مغ/كغ/يوم بجرعة قصوى 600 مغ/يوم لمدة شهرٍ واحدٍ فقط، وقد كان شراب كبريتات الزنك فعالاً مع آثار جانبية هضمية خفيفة الشدة. [206]

قارنت دراسةً تجريبيةً معشاةً بين فعالية شراب كبريتات الزنك بجرعة 10 مغ/كغ/يوم مقسومةً على جرعتين لمدة 6 أسابيع، وفعالية العلاج القوي بالأزوت السائل بمعدل جلسة كل أسبوعين بحدٍ أقصى 6 جلسات، في معالجة الثآليل الرّاحية والأخمصية، وقد كانت نسبة الشفاء التام لدى المعالجين بشراب كبريتات الزنك 86.54%، في حين بلغت نسبة الشفاء في مجموعة العلاج القوي 63.46%، مع وجود فرقٍ هامٍ إحصائياً، لصالح مجموعة العلاج بكبريتات الزنك. [207]

• دراسات حديثة:

بينت عدة دراسات فعالية الحقن الموضعي للأسيكلوفير ضمن الآفة، في معالجة الثآليل الجلدية، بالمقارنة مع الدواء الغفل، حيث تحدث الاستجابة في الثآليل المحقونة فقط، وليس له أي تأثير على الثآليل غير المعالجة. [208,209]

في دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد، تمت مقارنة فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة، بفعالية حقن لقاح التهاب الكبد ب HBV Vaccine ضمن الآفة، في معالجة الثآليل الأخصية المعددة، وقد بينت الدراسة أن العلاجين فعالان بالمقارنة مع الدواء الغفل، دون وجود فرق إحصائي هام بينهما من حيث الفعالية، كما أن كلاهما متوفر ورخيص وآمن نظرياً، حتى عند المثبتين مناعياً. [210]

بينت دراسة تجريبية فعالية الحقن ضمن الآفة لمحلول الميثوتريكسات بتركيز 25 مغ/مل في علاج الثآليل الأخصية، بمعدل جلسة كل أسبوعين حتى الشفاء، أو 6 جلسات حد أقصى، حيث شملت الدراسة 20 مريضاً، وبلغ معدل الشفاء الكلي 35%، والتحسّن الجزئي 40%، وقد كان كلاً من الألم والتكدم هي التأثيرات الجانبية الأشيع. [211]

في دراسة استباقية شملت 23 مريضاً لديهم ثآليل منتشرة غير مستجيبة على العلاجات التقليدية، تم تقييم فعالية العلاج بطريقة التلقيح الذاتي، وقد تبين أن وسائل التلقيح الذاتي فعالة في تدبير الثآليل المعددة، وهي وسائل آمنة، غير مكلفة، غير مؤلمة، ولا تسبب تندباً. [212]

ذكر تقرير حالة حدوث زوال عفوي لثآليل خيطية منتشرة، بعد بدء العلاج بالدوبيلوماب Dupilumab، عند فتاة يافعة تعاني من التهاب جلد تأتبي شديد، والدوبيلوماب هو جسم مضاد وحيد النسيلة، موجّه ضد مستقبل الإنترلوكين 4 من النمط ألفا، تمت الموافقة عليه مؤخراً من قبل FDA لمعالجة التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد. [213].

بينت دراسة تجريبية استباقية، فعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة لمادة البوليدوكانول 3% Polidocanol التي تستخدم بشكل أساسي في تصلب الأوردة المتوسعة المضطربة وظيفياً (الدوالي الوريدية)، وقد شملت الدراسة 20 مريضاً، تم لديهم حقن البوليدوكانول ضمن الثآليل مرة كل أسبوعين حتى تمام الشفاء، أو كحد أقصى 6 جلسات، وكانت النتائج كالتالي: 60% من المرضى حققوا شفاء تاماً، في حين بلغت نسبة التحسّن الجزئي 25%، ولم يحقق 15% من المرضى أي استجابة، وكان العلاج جيد التحمل لدى معظم المرضى. [214]

بينت دراسة تجريبية معشاة أن فعالية الحقن الموضعي للبلازما الغنية بالصفائح، تفوق فعالية معجون أكسيد الزنك 20% في تدبير الثآليل الشائعة. [215]

2.13- الثآليل المسطحة:

يمكن للعديد من العلاجات المستخدمة في تدبير الثآليل الشائعة والأخمصية، أن تكون فعالة لعلاج الثآليل المسطحة، ولكن لم يتم تقييم فعالية معظم هذه التدخلات في دراسات عشوائية، وبالتالي فالبيانات غير كافية للاستنتاجات حول الفعالية المقارنة.

يجب أن تؤخذ التأثيرات الجانبية للعلاجات بالحسبان قبل اختيار العلاج، خاصةً على المناطق الحساسة جمالياً مثل الوجه.

يُعدُّ العلاج القروي، والأدوية الموضعية مثل حمض الصفصاف، والترتوتئين الموضعي، والإيميكيمود، والفلورويوراسيل، من أشيع العلاجات، ويُرجَّح أن آلية عمل العلاج القروي والإيميكيمود وحمض الصفصاف والفلورويوراسيل، مشابهةً لآلياتهم على الثآليل الشائعة والأخمصية. [220-216]

على الرغم من أن العلاج القروي، وحمض الصفصاف، مقبولان كخط أول في تدبير الثآليل المسطحة غير الوجهية، إلا أنه يجب تجنب حمض الصفصاف في الثآليل المسطحة الوجهية بسبب غياب وجود فرط التقرن، وكون احتمالية تخريش الجلد عالية، كما يجب تجنب العلاج القروي بسبب الخطورة الكبيرة لحدوث نقص التصبغ. [5]

تم تقييم الإيزوترتينوين الفموي في الثآليل المسطحة، وكان الإيزوترتينوين بجرعة 30مغ/يوم أكثر فعاليةً من الدواء الغفل في تجربة عشوائية. [221]، وفي دراسة تجريبية استباقية تم فيها علاج الثآليل المسطحة بجرعة 0.5 مغ/كغ في اليوم، كان الإيزوترتينوين فعالاً أيضاً [222]، ولكن الآثار الجانبية له تحد من استخدامه كخطٍ علاجيٍّ أول.

بيّنت دراسات تجريبية معشاة فعالية العلاجات المناعية ضمن الآفة مثل لقاح الMMR، ومستند المبيضات، والمشتق البروتيني المنقى للتبركولين. [144]، وهلام التازاروتين 0.1%، وكريم الإيميكيمود 5%، في تدبير الثآليل المسطحة. [180]

تُعزى فعالية التريتوتئين الموضعي إلى تحريضه استجابةً مناعيةً، نتيجة التّخريش الموضعي. [216]

كما كشفت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد عن فعالية في تدبير الثآليل المسطحة. [223]

وتشتمل العلاجات الأقل شيوعاً، التي أبدت فعاليةً بعد دراستها على أعدادٍ صغيرةٍ من المرضى، على العلاج الضوئي الحركي [202-224-225]، وليزر Nd:YAG 532nm long pulse، وليزر Q-switched، و double frequency Nd:YAG [226,227]، ومحلول بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 40% [228]، ومحلول هيدروكسيد البوتاسيوم 30%، وحمض الخل ثلاثي الكلور TCA 30% [229] وعصية كالميت غيران

BCG موضعياً [159] ، وكبريتات الزنك موضعياً [230]، والعلاج المناعي الموضعي بالتماس [231,232]، والليزر الصبغوي النابض [233] ، والوخز بالإبر. [234]

3.13- الثآليل الخيطية:

بسبب الحجم الصغير، والشكل المعنق للثآليل الخيطية، فإن العلاجات الأشيع هي الاستئصال الجراحي، والمعالجة القرية.

يمكن أن يتم الاستئصال الجراحي للثآليل الخيطية بواسطة مقص جراحي، أو الحلاقة بالشفرة، كما يفيد التخریب الكهربائي، وكلوريد الألمنيوم الموضعي بالإرقاء.

يُطبق العلاج القرية بتقنية التجميد بالتماس على الأغلب، وذلك للحد من أذية الجلد المحيط، ويُغمس الملقط الجراحي أو حامل الإبرة لمدة قصيرة في الأزوت السائل، ثم يُستخدم لمسك الثآليل وتجميده، كما يمكن استخدام البخاخ أو العود القطني. [235]

14- الوقاية:

- يجب أن يتجنب المرضى العبث بالثآليل الموجودة لديهم أو لدى غيرهم لأنها معدية.
- استخدام الأحذية في الحمامات العامة يخفف من احتمالية الانتقال.
- يجب ألا يعاد استخدام الأدوات المستخدمة لقص الثآليل (مثل مبرد الأظافر وحجر الخفان) على الجلد السليم أو الأظافر، ويجب ألا تتم مشاركتها مع الآخرين.
- يجب أن تُحلق الأشعار في المناطق المصابة بواسطة آلة حلاقة كهربائية، أو يفضل عدم حلقها.
- تتوفر لقاحات الفيروس الحليمومي البشري للوقاية من الثآليل التناسلية، وسرطانات المنطقة الشرجية التناسلية المتعلقة بالفيروس الحليمومي البشري.
- يجب العمل على تطوير لقاحات عالية الفعالية للوقاية من الثآليل غير الشرجية التناسلية، بسبب كونها تحدياً علاجياً في الكثير من الأحيان. [236]

الفصل الثاني: المشتق البروتيني المنقى للتبركولين

1- مقدمة:

المُشتَقُّ البروتيني المنقى للتبركولين هو مزيجٌ بروتينيّ منقى من رشيحة مزرعة المتفطرة السلية *Mycobacterium Tuberculosis*، بواسطة حمض الخل ثلاثي الكلور، وسلفات الأمونيوم.

يحتوي هذا المحضّر بشكلٍ رئيسيٍّ على بروتينات المتفطرة السلية، بالإضافة إلى ببتيداتٍ متعدّدة، وكميّة قليلة جداً من عديد السكاريد Polysaccharide، والحموض النووية، والليبيدات. [237]

يُستخدَم بشكلٍ رئيسيٍّ كاختبارٍ تشخيصيٍّ ماسحٍ للخمج بالمتفطرة السلية، وعلى الرغم من اعتبار هذا الاختبار الفحص المعيارى للتعرف على الخمج بالمتفطرة السلية خلال القرن الماضي، إلا أنّه لا يستطيع التمييز على نحوٍ فعّالٍ بين الخمج بالمتفطرة السلية، والمتفطرات الأخرى اللاسليّة *Nontuberculous Mycobacteria*، أو التلقيح بعصية كالميت غيران BCG، وذلك بسبب احتواء ال PPD على مستضداتٍ مثيلةٍ لهذه المركبات. [238,152]

2- اختبار التبركولين الجلدي (TST):

• لمحة تاريخية:

يُعرَف أيضاً باسم اختبار مانتو Mantoux Test، نسبةً للعالم الفرنسي تشارلز مانتو Charles Mantoux، الذي وضع المعايير التشخيصية لقراءة هذا الاختبار.

تمّ تطوير أول اختبار تبركولين جلدي من قبل العالم Von-Pirquet عام 1907، ثم تمّ تطوير التركيبة من قبل Masucci و McAlpine عام 1930، حيث تمّ استخلاص بروتينات الاختبار من مزارع المتفطرة السلية، وكانت خاليةً من عديد السكاريد.

ثم قامت العالمة Florence B. Seibert عام 1934 بتطوير المستحضّر الذي يُعرَف حالياً بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين PPD، حيث قامت بتبخير مستعمرات المتفطرة السلية في معقمة أرنولد، ومن ثم تنقية البروتينات عن طريق عملية إعادة الترسيب باستخدام سلفات الأمونيوم، فكانت نسبة البروتين في هذا المستحضّر عالية (حوالي 92.9%)، وسُمّي PPD-S أي المشتق البروتيني المنقى المعيارى للتبركولين.

أول إنتاج للمشتق البروتيني المنقى المعيارى للتبركولين PPD-S، كان عام 1944م، وهو الذي تمّ اعتماده لاحقاً من قبل منظمة الصحة العالمية كاختبارٍ معيارى.

وضعت الـ FDA عام 1978م، تعريف الوحدة الدولية للـ PPD، حيث أن الوحدة الدولية لأي مستحضر من PPD يجب أن تماثل الفعالية الحيوية التي يحتويها 0.028 مكغ من PPD-S، وهي تعادل 0.02 مكغ من PPD، و0.008 مكغ من الأملاح.

كما وضعت تعريف وحدة التبركولين، وهي ما يعادل الفعالية الحيوية لـ 0.02 مكغ من PPD-S [237]. المحضر الأشيع استخداماً حالياً في الأسواق هو PPD-RT23 حيث أن كل 2.5 وحدة من PPD-RT23 تماثل 5 وحدات تبركولين.

• استخدام الاختبار:

الاستخدام الرئيسي لاختبار التبركولين الجلدي، هو كاختبارٍ ماسحٍ لكشف السل الكامن Latent Tuberculosis، كما يستخدم في المساعدة على تشخيص الإصابة بالمتفطرة السلية [237,239]، والسل الكامن هو إنتانٌ تحت سريريّ بالعصية السلية، يتميز بحالةٍ من الاستجابة المناعية المستمرة ضد العصية السلية، من دون وجود أعراض، أو دليلٍ سريريّ على مرضٍ فعّالٍ [240,241].

• طريقة إجراء الاختبار:

يجرى الاختبار عن طريق حقن PPD ضمن أدمة الوجه الأمامي للذراع، ومن ثم قياس أبعاد الجسوة (وهي منطقة حمراء مرتفعة) التي تحدث بعد 48 و72 ساعة من الحقن، وهذه الطريقة هي الوسيلة الأكثر موثوقية في اختبار الحساسية للتبركولين [238]، الجرعة المعيارية للاختبار 5 وحدات تبركولين [237].

• آلية الاختبار:

يسبب حقن الـ PPD ضمن الأدمة جسوةً تتشكل بعد 48 إلى 72 ساعة من الحقن، ويُعزى تشكلها إلى تفاعل فرط الحساسية من النمط المتأخر (الرابع) للبروتينات الموجودة في PPD، حيث تتوسط الخلايا التائية هذا النمط من التفاعلات [242].

يتضمن هذا التفاعل مرحلتين منفصلتين:

أولاً: مرحلة التحسيس Sensitization:

يتم فيها قبط ومعالجة المستضدات الغريبة (PPD) من قبل الخلايا المقدمة للمستضد، وتعرض المستضدات على سطح هذه الخلايا من خلال بروتينات معقد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC)، ومن ثم يتم تقديم المستضدات لخلايا تائية محددة تميزها، ومن ثم تتفاعل وتتكاثر وتنمايز إلى خلايا تائية محسّسة تجاه مستضد MTB.

ثانياً: مرحلة التأثير Effect:

عندما يتم تعريض الجسم لنفس المستضد، تتحفّز الخلايا التائية المحسّسة سابقاً لإنتاج سلسلة من السيتوكينات والكميوكينات، تؤدي إلى تجمع الخلايا وحيدة النوى والبالعات والعدلات واللمفاويات، وبالتالي حدوث نضح موضعي، ووذمة، وعلامات التهابية أخرى.[243]

تشتمل الرشاحة اللمفاوية في موقع الجسوة على لمفاويات تائية $CD4^+$ و $CD8^+$ ، التي تسبب ضرراً مباشراً للأنسجة، كما تم دراسة السيتوكينات المفروزة في موقع الحقن بواسطة التائيات باستخدام RT-PCR، وقد لوحظ زيادة التعبير عن الإنترفيرون غاما $IFN-\gamma$ ، والعامل المنخر للورم ألفا $TNF-\alpha$ ، في حين لم تُلاحظ زيادة الإنترلوكين-4، وبالتالي فإن السيتوكينات المسيطرة هي سيتوكينات التائيات المساعدة من النمط الأول ($Th1$)، كما تم كشف CCL-5 و IL-6 في الجسوة المتشكلة[244]

يعد الإنترفيرون غاما عامل تضخيم هام لتفاعلات فرط الحساسية من النمط المتأخر، حيث أنه يزيد التعبير عن MHC- II على الخلايا المقيدة للمستضد، كما أنه يفعّل البالعات، والخلايا التائية السامة $TCD8^+$.

يزيد العامل المنخر للورم ألفا من التعبير عن جزيئات الالتصاق الخلوي على الخلايا البطانية، وبالتالي يزيد من تجمع الوحيدات والعدلات والبالعات، مما يوسّع الاستجابة الالتهابية[245]

• تفسير نتائج الاختبار:

يعد الاختبار إيجابياً في حال حدوث جسوة بقطر 15مم أو أكثر، وبسبب احتوائه على مستضدات مثيلة لمستضدات المتفطرات اللاسلية، وعصية كالميت غيران، والمتفطرة البقرية، فإن اختبار التبركولين الجلدي له حساسية عالية، ولكنه يمتلك أيضاً إيجابية كاذبة عالية، ونوعية منخفضة [239,246]

هناك عدّة حالات تؤثر على نتيجة تفاعل التبركولين، مثل العمر، الحالة الغذائية والمناعية، الفاصل الزمني بين التعرّض للمستضد ووقت إجراء الاختبار، التلقيح السابق بالBCG، الكبح المناعي، الخلفية الوراثية، والتفاعل المتصالب مع المتفطرات غير السلية وعوامل ممرضة أخرى [247].

بعض الحالات التي تعطي إيجابية كاذبة:

- الخمج بالمتفطرات غير السلية.
- إلقاح سابق بالBCG.
- طريقة تطبيق غير صحيحة.
- تفسير غير صحيح للتفاعل.

بعض الحالات التي تقلل من الارتكاس المناعي وتعطي سلبية كاذبة:

- بعض الأخماج الفيروسية مثل الحصبة والجديري.
- الكبح المناعي بسبب أدوية أو أخماج (HIV).
- الأطفال الصغار، أو كبار السن.
- خمج حديث بالمتفطرة السلية (أول 8-10 أسابيع من التعرض).
- خمج قديم (سنتين عديدة) بالمتفطرة السلية.
- التعرض للقاحات فيروسية حديثة.
- السل الدخني.
- تفسير غير صحيح للتفاعل.
- نوعية منتج سيئة/حفظ المنتج بطريقة خاطئة. [239]

إن الأفراد الذين يكون لديهم تفاعل التبركولين إيجابياً، لديهم إنتاج زائد من الإنترلوكين-17، والإنترلوكين-23، مما يلعب دوراً مفتاحياً في آلية حدوث إيجابية تفاعل التبركولين، في حين يكون دور السيتوكينات المفترزة من الخلايا التائية المساعدة من النمط لثاني Th2 هامشياً. [247,248]

يبيد بعض الأشخاص الذين يعيشون في المناطق الموبوءة، سلبيةً دائمةً لتفاعل التبركولين، الأمر الذي يقترح أن هؤلاء الأفراد مقاومون بشكل طبيعي للمتفطرة السلية، ولا يعني أن لديهم عوزاً مناعياً داخلياً مسبباً لفشل إطلاق تفاعل فرط الحساسية المتأخر. [249,247]

قد يؤثر الإنتان بالديدان على نتيجة تفاعل التبركولين عند الأطفال. [250]

حالياً توجد طرائق أحدث لإجراء الاختبارات الجلدية لتشخيص السل، مثل حقن البروتين المدمج المأشوب للسل CFP10/ESAT-6 (Recombinant Tuberculosis Fusion Protein)، عوضاً عن PPD، وهو بروتين مدمج تم بناؤه بالهندسة الوراثية، وتوصي به منظمة الصحة العالمية، وهذه البروتينات غائبة في BCG والمتفطرات اللاسلية. [251,252]

3-آلية عمل المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في معالجة الثآليل:

يشبه في آليته باقي العلاجات المناعية المستخدمة، حيث يعتمد على إطلاق تفاعل فرط حساسية من النمط المتأخر، يستهدف معقداً مستضدياً من ناشبة عامل التماس المرتبطة ببروتين ذي منشأ فيروسي أو بشري، مما يؤدي إلى تراجع الثؤلؤل [11,22]، حيث يتم تفعيل المناعة المتواسطة بالخلايا ولا سيما السيتوكينات والكميوكينات المفترزة من الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول Th1، والخلايا التائية السامة TCD8⁺، والخلايا القاتلة الطبيعية، مثل الإنترلوكين-1، والإنترلوكين-8، والإنترلوكين-12، والعامل المنخر للورم ألفا،

وبروتين الجذب الكيميائي للخلايا المناعية Immunocyte Chemoattractant Protein، مما يؤدي إلى تدمير جزيئات الفيروس الحليمومي البشري وتراجع الآفات. [255-253]

تم ملاحظة ارتفاع مستوى الإنترلوكين-12 في الثآليل المعالجة على نحوٍ فعالٍ بال PPD [256]

4-فعالية المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في معالجة الثآليل:

استخدم المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في معالجة الثآليل للمرة الأولى عام 2005، من قبل KUS وزملاؤه في تركيا، حيث جرى لقاح ال BCG بشكلٍ روتينيٍّ، وقاموا بمعالجة 18 مريضاً لديهم ثآليل متعددة وبعضها معقدة، إذ تم حقن 5 وحدات تبركولين من PPD-RT23 كل 3 أسابيع، وحقق 29.4% من المرضى شفاءً تاماً، في حين تحسن 58% منهم بشكلٍ جزئي [257]، كما بينت دراسات أخرى أن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين فعال في معالجة جميع أنواع الثآليل [260-258] [10]

• دراسات أثبتت فعالية ال PPD في معالجة الثآليل:

شملت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد 20 مريضاً مصاباً بالثآليل الأخصصية، وتم تقسيمهم في مجموعتين متساويتين، تم علاج المجموعة الأولى بال PPD، والثانية بمحلول ملحي نظامي، بمعدل جلسة كل أسبوعين حتى الشفاء، أو حد أقصى 3 جلسات، وقد تبين أن ال PPD فعال مع آثار جانبية قليلة، كما أنه جيد التحمل من قبل المريض [261]

تبين في مراجعة شاملة للخيارات العلاجية للثآليل المعقدة غير التناسلية، أن العلاج المناعي بال PPD آمن وفعال. [262]

بينت مراجعة شملت 21 دراسة للعلاجات المناعية، فعالية هذه العلاجات بما فيها ال PPD في تدبير الثآليل عند الأطفال، وتراوحت معدلات الشفاء الكلي بين 23.3% و 95.2% [263]، كما كشفت مراجعة سريرية أخرى شملت 47 تجربة سريرية منها 26 دراسة مقارنة، و4 تقارير حالات، عن نتائج مشابهة على الثآليل الشرجية التناسلية وغير التناسلية في البلدان التي يكون فيها لقاح ال BCG إلزامياً، حيث تراوحت معدلات الشفاء بين 13.3% و 96% بمتوسط 61.5% [260]

في دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد، تم تقسيم 110 مرضى لديهم أنواع متعددة من الثآليل إلى 3 مجموعات، عولجت المجموعة الأولى بحقن 0.1 مل من PPD ضمن الآفة، والمجموعة الثانية بحقن 0.1 مل من ال PPD ضمن الأدمة، والمجموعة الثالثة بحقن 0.1 مل من المحلول الملحي النظامي ضمن الآفة، وكان علاج المجموعات الثلاثة بمعدل جلسة كل أسبوعين لمدة 10 أسابيع، وكانت معدلات الشفاء 94.1%، 96%، 15% على الترتيب. [264]

ذكر تقرير حالة فعالية حقن PPD ضمن الآفة في علاج الثآليل الشرجية التناسلية [265] ، واللقومات المؤلفة. [266]

ذكر في تقرير سلسلة حالات شفاء ثآليل متعددة بمعدل 10% بعد 3 أشهر [260]، كما قُيِّمت دراستان تأثير العلاج بال PPD على شفاء الثآليل البعيدة، حيث حصل في الدراسة الأولى شفاء 25% من الثآليل البعيدة في مجموعة PPD، مقابل شفاء 0% في مجموعة المحلول الملحي [256]، وفي الدراسة الثانية تم شفاء 66.7% من الثآليل البعيدة. [267]

ذكرت بعض الدراسات زوال الثآليل بشكلٍ تامٍ بعد أسبوعين فقط من الحقن [258,268]، كما قام Pundir وزملاؤه بعلاج 40 مريضاً مصابين بالثآليل المسطحة، حيث حقنوا كل ثُلُول منفصلاً بال PPD، بجرعة 10TU كحدٍ أقصى في كل جلسة، كل أسبوعين ل 4 جلسات، وبعد أسبوعين شفي 3 من المرضى بشكل كامل. [269]

5-الأمان والآثار الجانبية للعلاج بالمشتق البروتيني المنقى بالتبركولين:

بينت الدراسات أن الألم هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً بمعدل 88.6%، ولكنه خفيف وجيد التحمل. [148]

هناك آثار جانبية أكثر جدية مثل التورم والوذمة، مما يستدعي إيقاف العلاج. [270]

اختبر قليل من المرضى أعراضاً جهازية مثل الحرارة ، والأعراض الشبيهة بالإنفلونزا، والآلام العضلية، والشرى، والدعث، حيث تم الإبلاغ عن حدوث شرى حاد في 3 دراسات، وتبقى الآلية غير معروفة. [251،255،271]

من الآثار الجانبية الأخرى:

- حمى 61.4%
- تورم 56.8%
- اضطراب تصبغ 22.7%
- حكة 18.2%.
- تشكّل حويصلات 6.8%.
- تندب 4.5%
- حرارة عامة 22.7%
- أعراض شبيهة بالزكام 15.9%
- آلام عضلية وشرى حاد 6.8%
- خراجات، تساقط أشعار، حرقه، التهاب، إحساس بعدم الراحة، ودعث 2.3%. [260]

6-العوامل التي تؤثر على فعالية العلاج:

أولاً: الجرعة.

بعض الدراسات قامت بتثبيت الجرعة، أي علاج جميع المرضى بنفس الجرعة على مدى جميع الجلسات، والبعض حدد الجرعة بالاعتماد على نتيجة تفاعل التبركولين المجري قبل العلاج.

تراوحت الجرعات المستخدمة في الدراسات التي اختارت تثبيت الجرعة بين 2-15 وحدة تبركولين، بمعدل شفاء وسطي 59.9%، والجرعة الأكثر تواتراً في الاستخدام هي جرعة 5 وحدات. [260]

استخدمت دراسة ثانية جرعة 10 وحدات تبركولين/جلسة، وحققت شفاء تاماً بمعدل متوسط 67.25%، ودراسة اعتمدت جرعة 2 وحدة تبركولين/جلسة، وحققت 50% شفاء تاماً [272]، في حين استخدمت دراستان جرعة 15 وحدة تبركولين/جلسة، وحققت الدراسة الأولى معدل شفاء تام 100% بعد جلستين [273]، والثانية 98% بعد 7 جلسات. [266]

وبما أنه من المفترض أن الاستجابة على العلاج بالPPD معتمدة على الجرعة، فمن الممكن أن يكون تطبيق عدة حقن في الجلسة الواحدة أكثر فعالية ويتطلب وقتاً أقل.

شملت دراسة عشوائية 58 مريضاً مصاباً بالثآليل الشائعة، قسموا إلى مجموعتين، عولجت الأولى بحقن الثؤلول الأكبر فقط بجرعة 5 وحدات تبركولين، والثانية بحقن جميع الثآليل بجرعة 5 وحدات تبركولين في كل ثؤلول وجرعة قصوى 88 وحدة لكل جلسة، كل أسبوعين لـ 6 جلسات، وكان معدل الشفاء في المجموعتين 58.6% و 79.3% على الترتيب، مع فارق إحصائي هام، وكانت الآثار الجانبية مثل التنفط أكثر وخامةً وشدةً في المجموعة الثانية، مع أعراض عامة مثل الحمى، ولم يتم الإبلاغ عن نكس. [274]

حددت دراستان كمية PPD المحقونة بناءً على قياس الارتشاح بعد إجراء اختبار التبركولين الجلدي، فكلما كان قياس الجسوة أكبر، كلما قلت الحاجة لجرعة كبيرة من الPPD لحدوث استجابة. [257,142]

ثانياً: نتيجة اختبار التبركولين الجلدي المجري قبل العلاج:

لم تقم الدراسات التي أجريت في البلدان التي يعد فيها لقاح الBCG إلزامياً، بإجراء اختبار التبركولين قبل العلاج عموماً، ولكنه وجدت بعض الدراسات التي قامت بإجرائه قبل العلاج. [271-272-274-275]

تفاوتت نتائج الدراسات التي ربطت نتيجة تفاعل السلين بنتيجة العلاج بالPPd، حيث شملت دراسة 82 مريضاً لديهم ثآليل شائعة متعددة، وقسمتهم إلى مجموعتين، الأولى كان اختبار التبركولين الجلدي فيها قبل الحقن سلبياً، والثانية كان إيجابياً.

تم إجراء الاختبار بحقن 5 وحدات تبركولين ضمن أدمة الوجه الأمامي للمساعد الأيمن، وقراءة النتيجة بعد 48 ساعة من الحقن، وأي جسوة أكبر أو تساوي 5مم تعد إيجابية.

حقق 76% من المرضى إيجابياً الاختبار، و82% من المرضى السلبيين شفاء تؤولول أو أكثر في مجموعة التداخل، ولكن معدل شفاء الثآليل البعيدة 38% من المرضى الإيجابيين، و78% من المرضى السلبيين، مما يدل على أن إيجابية الاختبار قبل العلاج غير ضرورية لحدوث استجابة. [275]

ولكن بينت دراسة أخرى أن 10 من 16 مريضاً استجابوا على العلاج، كانوا إيجابياً الاختبار قبل العلاج، في حين كان 13 من 16 مريضاً لم يستجيبوا سلبي الاختبار، مع فارق إحصائي هام، وكان إجراء الاختبار بحقن 0.1 مل من محلول PPD-2TU ضمن الأدمة، كما لوحظت نتيجة أفضل للعلاج عند الملقحين بالBCG سابقاً، وبالتالي نحن بحاجة إلى إجراء دراسات أكثر شمولية تربط نتيجة تفاعل اختبار التبركولين السابق للعلاج بالنتيجة النهائية للعلاج. [253]

ثالثاً: عوامل أخرى:

لم تجد معظم الدراسات علاقة بين فعالية PPD في علاج الثآليل، وصفات العينة مثل العمر، وتاريخ ظهور الآفات، ونوع الثآليل وعددها، ولكن لاحظ Abdulazim [256] و Elela [264] أن الثآليل الأقدم ظهوراً أقل استجابة، كما ذكر أن متوسط حجم التؤولول كان أكبر عند غير المستجيبين.

ذكرت دراسة ترابطاً سلبياً بين عدد الآفات والاستجابة، حيث كان متوسط عدد الآفات لدى المرضى مع شفاء تام 9.13 آفة، بينما كان متوسط عدد الآفات عند ضعيفي الاستجابة وغير المستجيبين 17.26%. [259]

ذكرت دراسة أن الثآليل المسطحة أبدت الاستجابة المثالية للعلاج بالPPD، مقارنة بالثآليل الراحية الأخصية، والثآليل حول الظفر، التي تستجيب على نحو أفضل على العلاج بـMMR. [276]

7- دراسات مقارنة مع علاجات أخرى:

قارنت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد بين فعالية العلاج القوي بالأزوت السائل بمعدل 3 دورات تجميد- ذوبان كل أسبوعين لـ 6 جلسات، وفعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة لPPD، وكان معدل الشفاء التام 77.1% لدى المعالجين بـ PPD، مقابل 18.2% لدى المعالجين بالأزوت، مع معدل نكس أقل بعد 6 أشهر من المتابعة (8.6%) في مجموعة PPD، مقابل 24.2% في مجموعة الأزوت. [254]

في حين بلغ معدل الشفاء في دراسات أخرى بشكل مشابه 70% و 86.7% في مجموعة PPD، و30% و 73.3% في مجموعة الأزوت. [11,12]

قارنت دراسة بين فعالية العلاج المركب (دورة آزوت سائل واحدة مع حقن PPD ضمن الآفة الأكبر ل 4 جلسات متتالية)، والعلاج الوحيد ب PPD، ولم يكن هناك فارق هام إحصائياً في معدل الشفاء، ولكن كان معدل النكس في مجموعة العلاج المركب 0%، وفي مجموعة العلاج ب PPD 20% [277].

قارنت دراسة أخرى العلاج القوي بالمشاركة مع PPD، بكل علاج على حدى، وكانت معدلات الشفاء التام 46.7% للعلاج المركب، و 13.3% لمجموعة ال PPD، و 26.7% لمجموعة الآزوت [278]، وفي دراسة أخرى مماثلة كانت معدلات الشفاء التام 84%، 48%، 24% على الترتيب [10].

قارنت دراسة بين فعالية PPD، وفعالية لقاح المتفطرة w حقناً ضمن الآفة، وشملت 102 مريضاً مع ثآليل غير تناسلية، حيث بلغ معدل الشفاء التام في مجموعة العلاج ب PPD 65.9%، مقابل 76.3% في مجموعة لقاح المتفطرة w، ولم يتم تسجيل نكس في أي من المجموعتين بعد 6 أشهر من المتابعة، ولكن الآثار الجانبية مثل تشكل حبيبوم مكان الحقن، والطفح الشروي كانت أكثر تواتراً في مجموعة PPD، وبالتالي يمتلك لقاح المتفطرة w مجال أمانٍ أوسع [259]، وعلى خلاف ذلك سجلت دراسات أخرى مشابهة تشكل عقيدات، وتندب، وألم، وتقرح، ونزرة مكان حقن لقاح المتفطرة w، ولكن حقن PPD فيها كان ضمن الادمية [150, 278].

قارنت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد بين فعالية PPD ولقاح MMR، تم تطبيق العلاج كل 3 أسابيع ل 3 جلسات، كما تم إجراء اختبار تحسيس سابق للعلاج ومعالجة الذين كان الاختبار لديهم إيجابي فقط، وكانت معدلات الشفاء 60% في مجموعة PPD، و 80% في مجموعة لقاح MMR، و 0% في مجموعة الشاهد [279].

في دراسات أخرى مشابهة كانت معدلات شفاء الثآليل المعالجة بال PPD 23.2% و 44.4%، ومعدلات الشفاء في مجموعة MMR 9.3% و 41.66% على الترتيب [280, 281]، ولكن تأثير PPD على شفاء الثآليل البعيدة كان أكبر، وبالتالي فإن العلاج بلقاح MMR مناسب أكثر لعلاج ثؤلول وحيد أو حقن جميع الثآليل [279].

تفاوتت نتائج الدراسات التي قارنت فعالية PPD بفعالية مستضد المبيضات في معالجة الثآليل، فقد أشارت دراسة تجريبية معشاة مضبوطة بالشاهد أجريت على 120 مريضاً لديهم ثآليل مسطحة، وتم توزيعهم إلى 3 مجموعات متساوية، عولجت المجموعة الأولى بحقن 0.1 مل من PPD في الثؤلول الأكبر، والثانية بحقن 0.1 مل من محلول مستضد المبيضات بتركيز 1000/1، والثالثة بحقن 0.1 مل من المحلول الملحي، وذلك بمعدل جلسة كل أسبوعين ل 5 جلسات، وكانت نسب الشفاء 55% في مجموعة PPD، و 70% في مجموعة مستضد المبيضات [144]، في حين أشارت دراسة ثانية مشابهة إلى نسبة شفاء 85% في مجموعة مستضد المبيضات مقابل 72.5% في مجموعة PPD [282]، كما بينت دراسة تجريبية ثالثة شملت 160 مريضاً ممن لديهم ثآليل شائعة، وعولجت المجموعة الأولى بحقن 0.1 مل من PPD ضمن الثؤلول الأكبر، والثانية بحقن 0.1 مل من محلول مستضد المبيضات 1000/1، والثالثة عولجت بالتبادل بين حقن PPD وحقن مستضد المبيضات، كل أسبوعين ل 6 جلسات، وكانت نسب الشفاء 61.6%، 36.3%، 70.6% على الترتيب [283].

وبالتالي فإن كلاً من PPD ومستضد المبيضات فعال في معالجة أنواع التآليل المختلفة دون وجود فوارق إحصائية هامة، ولكن الودمة والحمامى تكون أوضح عند العلاج بمستضد المبيضات.[144]

وفي دراسة تجريبية ثنائية التعمية مضبوطة بالشاهد، تم فيها تقسيم 60 مريضاً مصاباً بالتآليل الجلدية إلى مجموعتين، شملت الأولى 27 مريضاً عولجوا بحقن 0.1 مل من PPD ضمن الأدمة، والثانية شملت 33 مريضاً عولجوا بحقن 0.1 مل من BCG بمعدل جلسة كل 4 أسابيع ل 3 جلسات، وكانت نسب الشفاء 18.5%، و 48.5% على الترتيب، ولكن كان الألم والخراجات والتندب أشيع في مجموعة العلاج ب-BCG، ويمكن تفسير النتائج باحتواء BCG على خليط متنوع أكثر من المستضدات المختلفة بالمقارنة مع PPD.[153]

قارنت دراسة تجريبية عشوائية بين علاج التآليل الجلدية بحقن 0.2 مل من PPD-5TU، و 0.2 مل من محلول فيتامين د3 بتركيز 600,000 وحدة دولية، كل أسبوعين حتى تمام الشفاء، وكان معدل الشفاء أعلى في مجموعة العلاج ب PPD (80% مقابل 70%)، كما أن الشفاء عند العلاج ب PPD كان أسرع [195]، وتم الحصول على نتائج مماثلة في دراسة ثنائية، وبيئت أن تأثير PPD على التآليل البعيدة كان أكبر، وبالتالي فإنه يحفز استجابة جهازية على نحو أفضل [157,276]، في حين بلغت دراسات أخرى عن معدلات شفاء أعلى مع vit.D3 [157,280,284].

يتوسط الزنك تعديل وظائف ونشاط واستجابة البالعات والعدلات، ونشاط الخلايا القاتلة الطبيعية، ومجموعة من السيتوكينات، وفي دراسة تجريبية عشوائية شملت 120 مريضاً مصاباً بالتآليل الجلدية، وقارنت بين محلول سلفات الزنك 2%، وال PPD حقناً بمقدار 0.1 مل ضمن أكبر آفة مرة كل أسبوعين ل 5 جلسات، تبين أن معدل الشفاء كان أعلى عند العلاج بالزنك 2%، ولكن الآثار الجانبية مثل الألم والالتهاب والتقرح والتندب كانت أكثر تواتراً، كما أن معدل النكس بعد 6 أشهر كان أعلى في مجموعة العلاج بالزنك (10%) بالمقارنة مع PPD (1.7%). [271]

قارنت دراسة بين فعالية العلاج بالفلورويوراسيل كريم 5%، يطبق مساءً كل يوم من قبل المريض في المنزل تحت ضماد ل 12 ساعة، ولمدة 3 أشهر، وفعالية العلاج ب PPD حقناً ضمن الآفة من قبل الطبيب، في معالجة التآليل حول الظفر، وقد تم تحديد جرعة PPD بالاعتماد على قياس نتيجة اختبار تفاعل التبركولين الجلدي المجري قبل العلاج، وذلك بمعدل جلسة كل 3 أسابيع ل 6 جلسات، وحقق المرضى في مجموعة PPD معدل شفاء تام بمقدار 88%، في حين كان هذا المعدل في مجموعة كريم الفلورويوراسيل 20%، كما أن 8% من مجموعة الفلورويوراسيل بلغوا عن حدوث داحس وحمامى وحكة، في حين كانت الآثار الجانبية في مجموعة PPD أكثر تحملاً، كما أن وقت الشفاء كان أسرع.[285]

قارنت دراسة تجريبية عشوائية بين الإيزوترتينوين الفموي منخفض الجرعة بالمشاركة مع PPD، و PPD لوحده في معالجة التآليل الشائعة المتعددة، حيث شملت الدراسة 40 مريضاً تم تقسيمهم في مجموعتين متساويتين، عولجت الأولى بحقن 0.1 مل من محلول PPD ضمن الثؤلول الأكبر كل أسبوعين ل 6 جلسات، والثانية بحقن

0.1 مل من PPD ضمن الثؤلؤل الأكبر كل اسبوعين ل 6 جلسات مع إيزوترتوتئين فموي بجرعة 0.2-0.4 مغ/كغ يومياً ل 3 أشهر، وكانت معدلات الشفاء 35% في المجموعة الأولى و55% في المجموعة الثانية، دون وجود فارقٍ إحصائيٍّ هامٍّ، مما يدلُّ على أن إضافة الإيزوترتوتئين الفموي لم تزد الفعالية، وربما يُفسدَر ذلك بأن جرعة الإيزوترتوتئين في هذه الدراسة منخفضة، وبالتالي يجب إجراء دراساتٍ أوسع في هذا النطاق. [147]

تمت معظم دراسات فعالية المشتق البروتيني المنقى للتبركولين في بلدان ينتشر فيها الخمج بالعصية السلية، ويكون لقاح الBCG إلزامياً، وبالتالي فإن عملية التلقيح قامت بتحسيس الجمهرة للعصية السلية، لذلك فإن علاج الثآليل بحقن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين يجعل من السهل تحفيز المناعة المتواسطة بالخلايا لديهم، وبالتالي لا يمكن تعميم النتائج على المجموع العام من السكان

وفي الوقت الذي لا يزال فيه الأزوت الخط العلاجي المعياري الأول للثآليل الشائعة مع نتائج جيدة [286,287]، يعد العلاج المناعي باستخدام المشتق البروتيني المنقى للتبركولين ذي فعاليةٍ واعدة، ومجال أمانٍ واسعٍ في معالجة الثآليل الجلدية والشرجية التناسلية، ومن أكبر فوائده زوال الثآليل في المواقع البعيدة عن الثؤلؤل المعالج، خاصة لدى المرضى مع ثآليل متعددة، أو من لديهم ثآليل في مواقع حرجة مثل الوجه والمنطقة التناسلية. [288-291]

فضلاً عن أن الدراسات التي تربط تأثير حالة التحسيس المسبقة على الاستجابة العلاجية، ما تزال نتائجها غير مترابطة، ومن الممكن أن يكون اختلاف النتائج العلاجية سببه اختلاف الجرعات والفواصل بين الجلسات، لذلك يجب إجراء تجارب تشمل عينة أوسع من المرضى، لتحديد الجرعة والتواتر الأمثل وضع خطة معيارية للعلاج، مع الأخذ بعين الاعتبار البلدان التي يكون فيها التحسيس المسبق منخفضاً، كما يجب متابعة المرضى المعالجين لمدة أطول لتحديد النكس بدقة، وتجريب مشاركة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين مع علاجات أخرى. [260]

الجزء الثاني: منهجية البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد Methodology

مكان الدراسة: مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس- كلية الطب- جامعة دمشق.

مدة الدراسة: تمت هذه الدراسة على مدى عام من شباط 2023، وحتى شباط 2024.

تكاليف الدراسة: لا يوجد.

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية سريرية معشاة غير معماة مضبوطة بالشاهد Randomized non-blinded controlled clinical trail

مجتمع الدراسة: مراجعو مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس بدمشق، المصابون بالثآليل الشائعة، الذين تتوفر لديهم معايير القبول في الدراسة، وذلك ضمن الفترة المحددة للدراسة.

طريقة الاختيار: عينة عشوائية من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس الذين يحققون معايير الدخول، وذلك بتقسيم العينة إلى مجموعتين ، وترتيب المرضى حسب ترتيب قدومهم بحيث يوضع المرضى ذوي الترتيب الفردي ضمن المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الترتيب الزوجي ضمن المجموعة الثانية.

حجم العينة: يجب ألا يقلل العدد عن 50 مريضاً لكلّ نراعٍ، وتم حساب حجم العينة اعتماداً على الموقع: www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة:

$$n_A = \left(\sigma_A^2 + \sigma_B^2 / \kappa \right) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B} \right)^2$$

بلغ عدد المرضى في المجموعة الأولى 54 مريضاً، أكمل الدراسة 50 منهم، فُقد التواصل مع مريض، وتم استبعاد مريضة بسبب حدوث حمل أثناء الدراسة، ورفض 3 مرضى إكمال الدراسة بسبب الآثار الجانبية حيث عانوا من تشكل فقاعات، وألم متوسط الشدة بعد الجلسات.

بلغ عدد المرضى في المجموعة الثانية 57 مريضاً، فقد التواصل مع 6 منهم، وانسحب مريض واحد بسبب سفره خارج البلاد.

أدوات البحث:

- تم اعتماد المقابلة مع المرضى لجمع المعلومات السريرية، والسوابق كاملة، وتدوينها بشكل مفصل.
- تم اعتماد الملاحظة، وتشمل الفحص السريري لتقييم عدد الثآليل، والتأثيرات الجانبية.
- تم أخذ صور فوتوغرافية بواسطة كاميرا هاتف Samsung J5pro.
- تم استخدام مسطرة يدوية مرقمة لقياس القطرين الأعظمي والأصغري للثؤلول الأكبر.
- تم استخدام جهاز بخّ ذي سبطانة رفيعة، بقطر 2مم لتطبيق الأزوت السائل على الثؤلول.
- تم حقن المشتق البروتيني المنقى للتبركولين بواسطة محقنة 1مل، وإبرة قياس 27G.

معايير الدخول:

- ❖ العمر من 5 وحتى 40 سنة.
- ❖ عدد الثآليل 2 على الأقل، ولا تتجاوز 10.
- ❖ نوع الثآليل شائعة، والتشخيص مؤكد سريرياً.
- ❖ غير معالجة موضعياً أو جهازياً منذ أكثر من 4 أسابيع.
- ❖ الموافقة المستنيرة من قبل المريض أو ولي أمره في حال كان تحت 18 عاماً.

معايير الاستبعاد:

- ❖ الحمل والإرضاع.
- ❖ الثآليل على الوجه والمخاطيات.
- ❖ فرط حساسية معروف للتبركولين.
- ❖ تثبيط مناعي بدئي أو مكتسب.
- ❖ المرضى الذين يميلون لتشكيل جدرات.
- ❖ المرضى الذين يعانون من حمى، أو علامات التهاب موضعية أو عامة.
- ❖ المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب، وأمراض الأوعية المحيطية، والأمراض المناعية الذاتية.

طريقة إجراء البحث:

في الزيارة (0) تم إجراء الخطوات التالية:

- تأكيد التشخيص سريرياً، بعد التأكد من توفر شروط البحث وغياب شروط الاستبعاد من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة، وفحص سريري دقيق.
- إطلاع المريض أو ولي أمره على كامل تفاصيل البحث، وأخذ الموافقة المستنيرة.
- تعبئة الاستمارة الخاصة بالمريض.
- قياس القطرين الأعظمي والأصغري للثؤلول الأكبر حجماً بواسطة مسطرة مللمترية يدوية مرقمة، ثم حساب مساحة سطح الثؤلول الأكبر حجماً، عن طريق إيجاد حاصل جداء القطرين الأعظمي والأصغري.
- تصوير الآفات، وعدّها.
- فرز المريض عشوائياً إلى إحدى مجموعتي العلاج، ثم تم البدء بالعلاج.

المجموعة الأولى (مجموعة الأزوت السائل): تم علاج جميع الثآليل، كلّ ثؤلول بشكل منفرد بواسطة الأزوت السائل.

بدايةً تم تعقيم الجلد بالكحول الإيثيلي 70%، ثم كشط الجزء السطحي المتقرّن بلطف بواسطة شفرة عقيمة مع الحرص على عدم أذية الجلد السليم.

حُمِلَت سبطانة جهاز بخ الأزوت على بعد 2 سم من مركز الثؤلول بحيث تكون عموديةً عليه، ثم تم البخ بشكل مستمر حتى تشكّلت هالة بيضاء حول الثؤلول ب 2مم، وتمت المحافظة على هذه الهالة لمدة 10 ثوانٍ بواسطة البخ المتقطع، ومن ثم تبعها 10 ثوانٍ من الدّوبان.

تم تكرار دورتي (تجميد-دوبان) على كلّ ثؤلول.

المجموعة الثانية (مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين): تم تطبيق العلاج على الثؤلول الأكبر حجماً فقط، أما باقي الثآليل فلم يتم تطبيقه عليها.

تم تعقيم مكان الحقن بواسطة الكحول الإيثيلي 70%، ثم حقن 2.5 وحدة تبركولين في قاعدة الثؤلول الأكبر حجماً، بواسطة محقنة 1مل وإبرة قياس 27G.

متابعة المرضى: تمت متابعة المرضى على شكل زياراتٍ دوريةٍ كل أسبوعين حتى الشفاء، أو حد أقصى 6 جلسات، كما تم في كل زيارة حساب مساحة سطح الثؤلول الأكبر، وتصوير الآفات، وعدّها، مع سؤال المريض عن وجود آثار جانبية للعلاج، كما تم تقييم النتيجة النهائية للعلاج بعد أسبوعين من الجلسة الأخيرة، بالإضافة

إلى زيارات متابعة كل شهر مرة بعد الانتهاء من العلاج، ولمدة 4 أشهر، لتقييم النكس عند المرضى الذين حققوا الشفاء:

- الزيارة(0): تم فيها تقييم المريض سريرياً، وأخذ الموافقة المستنيرة، وتسجيل معلومات المريض، وحساب مساحة سطح الثؤلول الأكبر، وعد الآفات وتصويرها، ثم فرز المريض عشوائياً إلى إحدى المجموعتين، وتطبيق الإجراء العلاجي حسب المجموعة التي ينتمي إليها.
- الزيارة(1): بعد أسبوعين من البدء بالعلاج.
- الزيارة(2): بعد أربعة أسابيع من البدء بالعلاج.
- الزيارة(3): بعد ستة أسابيع من البدء بالعلاج.
- الزيارة(4): بعد ثمانية أسابيع من البدء بالعلاج.
- الزيارة(5): بعد عشرة أسابيع من البدء بالعلاج.
- الزيارة(6): بعد أسبوعين من انتهاء العلاج، ويتم فيها تقييم النتيجة النهائية للعلاج (الشفاء).
- الزيارة(7): بعد 4 أسابيع من انتهاء العلاج، وتم فيها تقييم النكس.
- الزيارة(8): بعد 8 أسابيع من انتهاء العلاج، وتم فيها تقييم النكس.
- الزيارة(9): بعد 12 أسبوعاً من انتهاء العلاج، وتم فيها تقييم النكس.
- الزيارة(10): بعد 16 أسبوعاً من انتهاء العلاج، وتم فيها تقييم النكس.

تقييم الاستجابة على العلاج:

تعريف الاستجابة (النتيجة الأولية للعلاج): الشفاء التام أي زوال جميع الثآليل..

تعرف النتيجة الثانوية للعلاج بأنها نقصان مساحة سطح الثؤلول الأكبر، ونقصان العدد الكلي للثآليل.

النكس: هو عودة ظهور ثؤلول أو أكثر عند مريض حقق الشفاء التام(زوال جميع الآفات).

الاعتبارات الأخلاقية:

تم أخذ موافقة المريض أو ولي أمره على الدخول في الدراسة، بعد إعلامه بجميع المعلومات الضرورية عن المرض، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية المحتملة، والإجابة عن كل تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء ذلك، وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف، ومعلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة وقعت من قبل المريض أو ولي أمره والباحث.

الموافقة المستنيرة:

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق-كلية الطب البشري

مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

دراسة فعالية وأمان الحقن الموضعي ضمن الآفة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين بالمقارنة مع الأزوت السائل في علاج الثآليل الشائعة.

Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus liquid nitrogen in the treatment of

Common warts.

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

اسم الباحثة: د. جوليا شفيق ابو ديب.

اسم المشرف على البحث: أ.م.د. نضال حمادي، أخصائي الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس.

- نود الحصول على إذن لأخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان، الذي سيكون محفوظاً لديّ أنا شخصياً حيث لن يطلع عليه أحد سواي، وستُحفظ الصور على حاسوب الشخص ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم.
- لاستكمال البحث، سوف يتم إجراء فحص سريري جلدي كامل، وأخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية، وعدّها، وحساب مساحة سطح التؤلّول الأكبر، ثم البدء بالعلاج، وسيجرى إتلاف جميع البيانات فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها، وسيتم الحفاظ على خصوصية المريض في كل البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمه أو أية معلومات خاصة في تقاريرنا أو منشوراتنا.
- إن مشاركة المريض في هذه الدراسة يمكن أن تسبب له بعض الآثار الجانبية للطرق المستخدمة في العلاج، وسنقوم بتوثيق الآثار الجانبية التي نلاحظها، أو التي تقوم بتبليغنا عنها.
- لديك الحق الكامل بسحب موافقتك، أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت، ولأي سبب كان، ولن يترتب على قرارك بالانسحاب أية أعباء، كما لن نخسر من الفوائد المستحقة، ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال.
- يرجى الانتباه إلى أنّ مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.
- لن تحصل على فوائد مباشرة جزاء مشاركتك في البحث، إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على تحديد فعالية العلاج المطبق، وآثاره الجانبية، خاصة أن الثآليل الشائعة تعد آفات جلدية واسعة الانتشار، وتمتلك تأثيراً هاماً خاصاً عند توضعها على مناطق تؤدي غرضاً جمالياً أو وظيفياً، غالباً ما تكون غير عرضية، ورغم أن معظمها يشفى تلقائياً، فإن بعضها قد يستمر، ويكون مقاوماً للعلاج.
- يوجد عدة طرق علاجية لعلاج الثآليل، وسنقارن في دراستنا بين فعالية الأزوت السائل باعتباره علاجاً معيارياً للثآليل، والدليل على فعاليته مثبت عالمياً، والعلاج المناعي باستخدام المشتق البروتيني المنقى للتبركولين، الذي برز في الآونة الأخيرة كعلاج فعال وواعد للثآليل بمختلف أنواعها، حيث أنه يحرض استجابة مناعية تحقق القضاء على الفيروس، وبالتالي تراجع الآفات.

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

موافقة الباحث:

لقد قدّمتُ شرحاً مفصّلاً للمشارك/ولي أمر المشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، وأساليبها، ونتائجها السلبية، ولقد قُمتُ بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حدٍ علمي.

اسم الباحث:.....التوقيع:.....التاريخ:...../...../.....م

موافقة المشترك أو ولي أمره على المشاركة بالبحث:

لقد قرأتُ استمارة القبول هذه وفهمتُ مضمونها، استناداً إلى ذلك، وبملاء إرادتي، أقبلُ المشاركة في هذه الدراسة، وأعلم أن الباحثة الدكتورة جوليا ابو ديب جاهزة للإجابة عن أسئلتني، إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0932036890، وأنا أدرك تماماً أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة عندما أشاء، حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة، ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:.....التوقيع:.....التاريخ:...../...../.....م

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المعتمدة Data Processing and Analyzing:

أجريت دراسة إحصائية تتضمن: (مساحة سطح الثؤلول الأكبر- عدد الثآليل- تحقيق الشفاء الكلي- تواتر الآثار الجانبية- ربط الشفاء ببعض المتغيرات مثل العمر، والجنس، مدة الإصابة، عدد الثآليل، ومساحة سطح الثؤلول الأكبر)

فُرِزَت بيانات المرضى، وأدخلت إلى الحاسوب، وتمت الاستعانة ببرنامج SPSS. V26 في تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

- 1- **الإحصاء الوصفي:** يتمثل في دراسة التوزيع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية مثل الجنس، ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي-الانحراف المعياري) للمتغيرات الكمية مثل العمر.
- 2- **الاحصاء التحليلي(الاستدلالي):** يهدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض النتائج وتفسيرها، والاستدلال بغية الوصول إلى هدف الدراسة، وتم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة، مثل اختبارات Paired sample T-test, Independent T-test, Chi Square.

اعتمدَ في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية على مستوى الدلالة الإحصائية P-Value المعتمد في الدراسات:

- في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 ، فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات المدروسة.
- وفي حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أقل من 0.05، فيوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات المدروسة.

استمارة مرضى الثآليل الشائعة:

الجدول رقم(2): استمارة مرضى الدراسة- المعلومات الشخصية

اسم المريض:	الرقم التسلسلي:
العمر:	رقم الهاتف:
الجنس:	الحالة العائلية:
مدة ظهور الآفات:	السكن:
العلاجات المطبقة سابقاً:	السوابق المرضية والدوائية والتحسسية.
تاريخ آخر علاج مطبق:	موقع الثآليل عند أول زيارة:
العلاج المطبق في دراستنا:	التوصيف السريري عند أول زيارة

الجدول رقم(3): استمارة مرضى الدراسة- تقييم عدد الثآليل ومساحة سطح الثؤلول الأكبر في كل زيارة

رقم الزيارة	التاريخ	عدد الثآليل	مساحة سطح الثؤلول الأكبر
0			
1			
2			
3			
4			
5			
بعد أسبوعين من آخر جلسة.			

الجدول رقم(4): تقييم الآثار الجانبية في كل زيارة

الأثر الجانبى رقم الزيارة	تشكل فقاعات	ألم	حمامى	وذمة	حكة	نقص تصبغ	فرط تصبغ	تشكل قشور
0								
1								
2								
3								
4								
5								
بعد أسبوعين من آخر جلسة								

الجدول رقم(5): المراجعة وتقييم النكس

تاريخ المراجعة	عدد الثآليل	مساحة سطح الثؤلول الأكبر	ملاحظات
بعد شهر من تاريخ آخر متابعة.			
بعد شهرين من تاريخ آخر متابعة.			
بعد ثلاثة أشهر من تاريخ آخر متابعة.			
بعد أربعة أشهر من تاريخ آخر متابعة.			

اسم المشارك في البحث:..... التوقيع:.....

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

أولاً: الدراسة الوصفية:

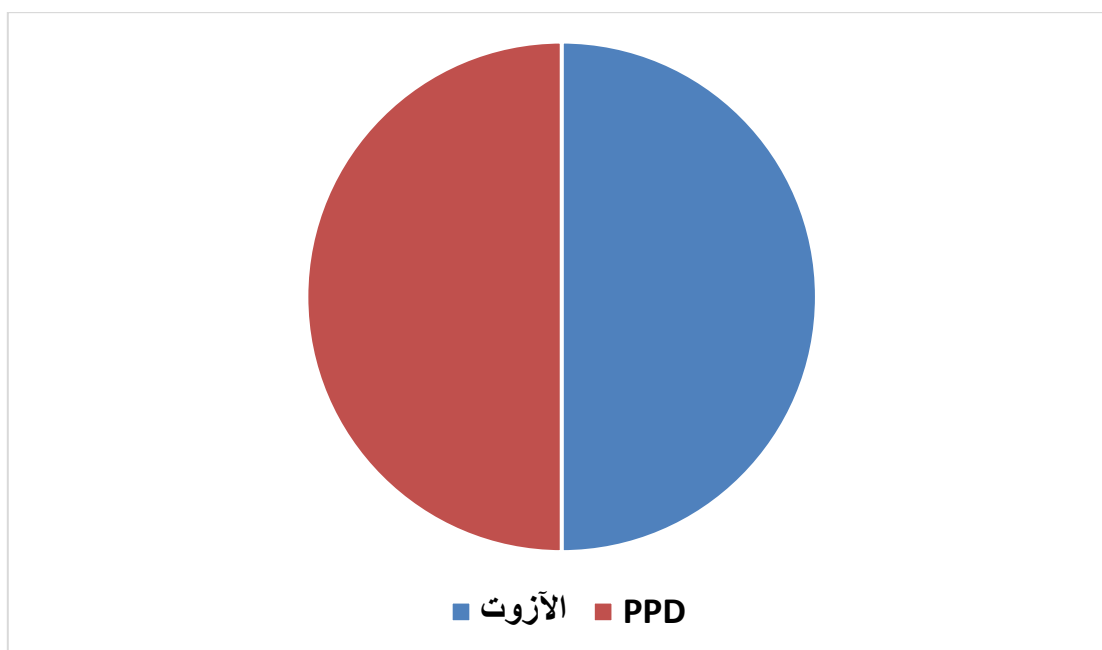
شملت الدراسة الإحصائية 100 مريض، تم توزيعهم عشوائياً بشكل رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى، والزوجية للمجموعة الثانية)، وفيما يلي وصف العينة حسب المتغيرات الديموغرافية:

1. وصف العينة حسب مجموعة العلاج:

شملت العينة 100 مريض، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الآزوت: شملت 50 مريضاً بنسبة 50%.
- مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين PPD: شملت 50 مريضاً بنسبة 50%.

المخطط البياني (1): توزيع العينة حسب المجموعات.



2. وصف العينة حسب الجنس:

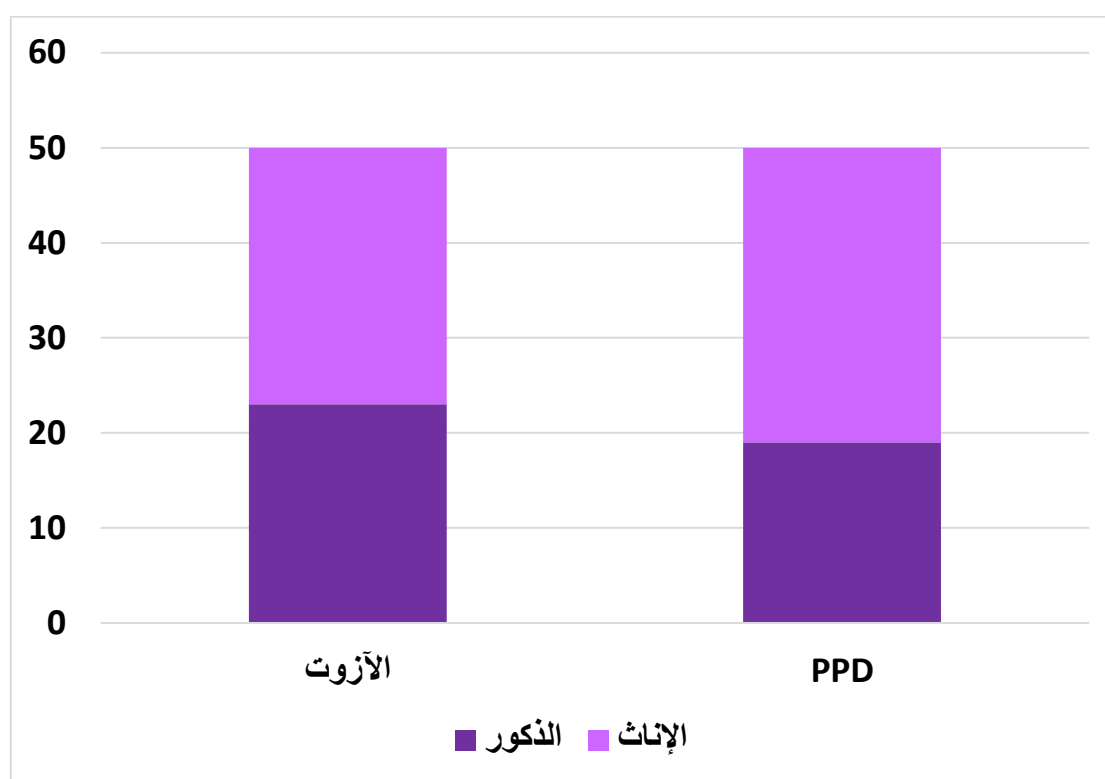
بلغ عدد الذكور في الدراسة 42 مريضاً بنسبة (42%)، مقابل 58 مريضة من الإناث بنسبة (58%)، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

■ **مجموعة الآزوت:** بلغ عدد الذكور 23 مريضاً بنسبة (46%)، وعدد الإناث 27 مريضة بنسبة (54%).

■ **مجموعة PPD:** بلغ عدد الذكور 19 مريضاً بنسبة (38%)، وعدد الإناث 31 مريضة بنسبة (62%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع Chi-Square، لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج، وجدنا أن قيمة ($\chi^2=0.0657$)، وقيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.417$)، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب الجنس.

المخطط البياني(2): توزيع العينة حسب الجنس:



الجدول رقم(6): التوزيع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج.

Chi-Square test		المجموع	نوع العلاج				
p-Value	Chi-square		PPD	آزوت			
0.417	0.0657	42	19	23	العدد	ذكر	الجنس
		%42	54%	46%	النسبة المئوية		
		58	31	27	العدد	أنثى	
		%58	62%	38%	النسبة المئوية		
		100	50	50	العدد	المجموع	
		%100	100%	100%	النسبة المئوية		

3. وصف العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار أفراد العينة بين 5-40 سنة، وبلغ متوسط العمر 22.57 سنة، والانحراف المعياري 9.195، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأزوت:** تراوحت أعمار الأفراد بين 5-سنوات إلى 40 سنة، وكان متوسط العمر 21.71 سنة، والانحراف المعياري 9.72.
- **مجموعة PPD:** تراوحت أعمار الأفراد بين 6 سنوات إلى 40 سنة، وكان متوسط العمر 23.42 سنة، والانحراف المعياري 8.67.

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-test، كانت قيمة (T=0.918)، وقيمة الدلالة الإحصائية (P-Value = 0.18)، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب العمر.

الجدول رقم(7): المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج

المتوسط (سنة)	الانحراف المعياري	المدى (سنة)
21.71	9.72	5-40
23.42	8.67	6-40
0.918		Independent T-test
0.18		P-Value

4. وصف العينة حسب مدة ظهور الآفات:

تراوحت مدة الإصابة عند أفراد العينة بين 1-24 شهراً، و كان متوسط مدة ظهور الآفات 13.66 شهراً، والانحراف المعياري 8.34، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الآزوت:** وتراوحت مدة الإصابة بين 1-22 شهراً، وكان متوسط مدة ظهور الآفات 11.98 شهراً، والانحراف المعياري 9.32.
- **مجموعة PPD:** تراوحت مدة الإصابة بين 3-24 شهراً، وكان متوسط مدة ظهور الآفات 10.66 شهراً، والانحراف المعياري 8.99.

عند إجراء اختبار Independent T-test، كانت قيمة (T=0.720)، وقيمة (P-Value= 0.236)، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مدة ظهور الآفات.

الجدول رقم(8): المتوسط والانحراف المعياري لمدة ظهور الآفات وفقاً لمجموعتي العلاج.

المتوسط (شهر)	الانحراف المعياري	المدى (شهر)
11.98	9.32	1-22
10.66	8.99	3-24
0.720		Independent T-test
0.236		P-Value

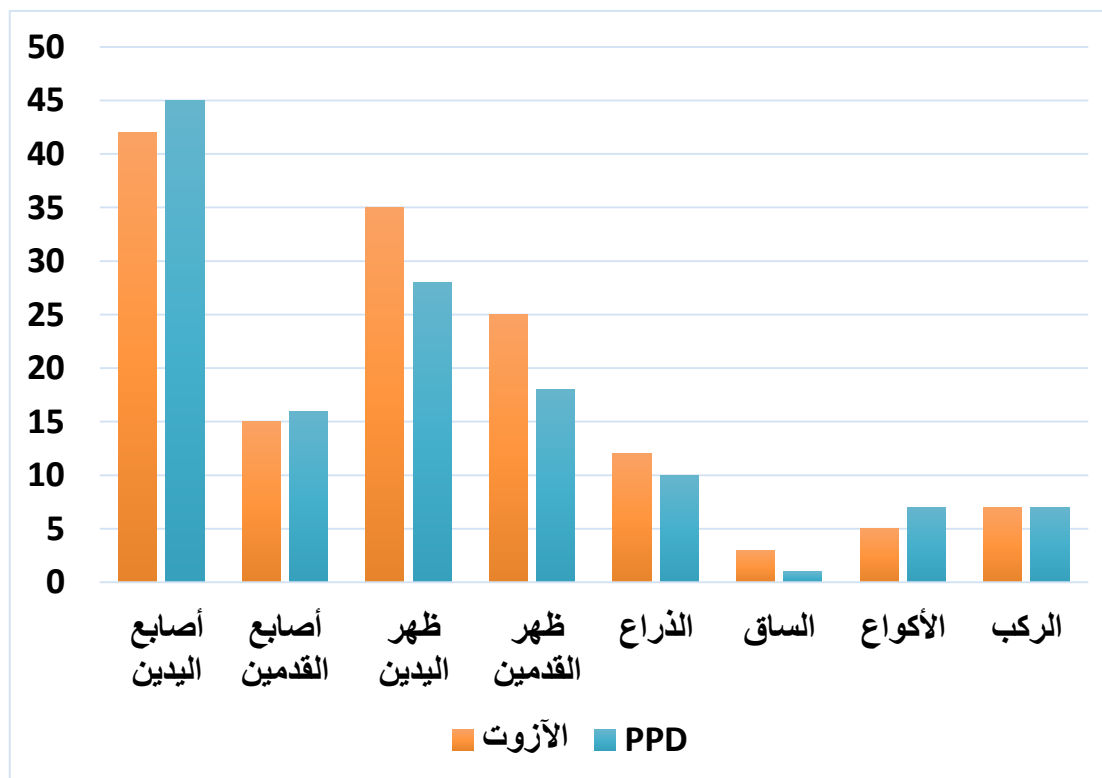
5. وصف العينة حسب مكان ظهور الآفات: توزيع المرضى وفق التالي:

مجموعة الآزوت: كان لدى 42 مريضاً ثآليل على أصابع اليدين، بنسبة (84%)، ووجدت ثآليل على أصابع القدمين لدى 15 مريضاً بنسبة (30%)، وعلى ظهر اليدين لدى 35 مريضاً بنسبة (70%)، وعلى ظهر القدمين لدى 25 مريضاً بنسبة (50%)، وعلى الذراع لدى 12 مريضاً بنسبة (24%)، وعلى الساق لدى 3 مرضى بنسبة (6%)، وعلى الأكواع لدى 5 مرضى بنسبة (10%)، وعلى الركب لدى 7 مرضى بنسبة (14%).

مجموعة PPD: وجدت ثآليل على أصابع اليدين لدى 45 مريضاً بنسبة (90%)، وعلى أصابع القدمين لدى 16 مريضاً بنسبة (32%)، وعلى ظهر اليدين لدى 28 مريضاً بنسبة (56%)، وعلى ظهر القدمين لدى 18 مريضاً بنسبة (36%)، وعلى الذراع لدى 10 مرضى بنسبة (20%)، وعلى الساق لدى مريض واحد بنسبة (2%)، وعلى الأكواع لدى 7 مرضى بنسبة (14%)، والركب لدى 7 مرضى بنسبة (14%).

عند إجراء اختبار كاي مربع Chi-Square، لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث توزيع الآفات، كانت قيمة ($\chi^2=1.6534$)، وقيمة ($P\text{-Value} = 0.799$)، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مكان توزيع الآفات.

المخطط البياني (3): توزيع العينة حسب مكان ظهور الآفات



6. وصف العينة حسب مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج:

- **مجموعة الآزوت:** تراوحت مساحة سطح الثؤلول الأكبر بين 9 إلى 182 ملم²، وبلغ متوسط مساحة الثؤلول الأكبر 66.58 ملم²، والانحراف المعياري 38.69.
- **مجموعة PPD:** تراوحت مساحة سطح الثؤلول الأكبر بين 6.25 إلى 185 ملم²، وبلغ متوسط مساحة الثؤلول الأكبر 69.86 ملم²، والانحراف المعياري 38.95.

عند إجراء اختبار Independent T-test، كانت قيمة (T=0.4188)، وقيمة (P-Value = 0.338)، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب مساحة الآفات قبل العلاج.

الجدول رقم(9): المتوسط والانحراف المعياري لمساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج.

المتوسط (ملم ²)	الانحراف المعياري	المدى (ملم ²)	
66.58	38.69	9-182	مجموعة الآزوت
69.86	38.95	6.25-185	مجموعة PPD
0.4188			Independent T test
0.338			P Value

7. وصف العينة حسب عدد الثآليل قبل العلاج:

مجموعة الآزوت: تراوح عدد الثآليل لدى مرضى هذه المجموعة بين 2-10 ثآليل، وكان متوسط العدد 5.74 آفة، والانحراف المعياري 2.38.

مجموعة PPD: تراوح عدد الثآليل لدى مرضى هذه المجموعة بين 2-10 ثآليل، كان متوسط العدد 6.08 آفة، والانحراف المعياري 2.43.

ولمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث عدد الثآليل قبل العلاج، قمنا بإجراء اختبار Independent Student T-test، وكانت قيمة (T=0.699)، وقيمة (P-Value = 0.243)، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب عدد الآفات قبل العلاج.

الجدول رقم(10): المتوسط والانحراف المعياري لعدد الثآليل قبل العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج

Range	SD	Mean	
2-10	2.38	5.74	مجموعة الأزوت
2-10	2.43	6.08	مجموعة PPD
0.699			Independent T test
0.243			P Value

ثانياً: نتائج الدراسة:

- 1- دراسة الفروق في تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بين المجموعتين بعد كل جلسة:
 - في الجلسة(1): بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة الأزوت: (9.95مم²)، والانحراف المعياري (4.717)، في حين بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة PPD (8.84مم²)، والانحراف المعياري (4.54)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة (0)، تبين أن T=1.198، وقيمة P-Value=0.116، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة(0).
 - في الجلسة (2): بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة الأزوت (9.04مم²)، والانحراف المعياري (6.08)، في حين بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة PPD (9.82مم²)، والانحراف المعياري (5.99)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة(1)، تبين أن T=0.646، وقيمة P-Value=0.259، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة(1).
 - في الجلسة (3): بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة الأزوت (10.29مم²)، والانحراف المعياري (5.001)، في حين بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة PPD (11.201مم²)، والانحراف المعياري (5.23)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة(2)، تبين أن T=0.890،

وقيمة $P\text{-Value}=0.187$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة (2).

- **في الجلسة (4):** بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة الأزوت (7.33 مم^2)، والانحراف المعياري (3.84)، في حين بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة PPD (8.1 مم^2)، والانحراف المعياري (3.2)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة (3)، تبين أن $T=1.089$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.139$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة (3).

- **في الجلسة (5):** بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة الأزوت (9.12 مم^2)، والانحراف المعياري (4.11)، في حين بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة PPD (8.98 مم^2)، والانحراف المعياري (3.54)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة (4)، تبين أن $T=0.182$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.427$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد الجلسة (4).

- **بعد أسبوعين من الجلسة (5):** بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة الأزوت (8.69 مم^2)، والانحراف المعياري (4.732)، في حين بلغ متوسط التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر في مجموعة PPD (8.039 مم^2)، والانحراف المعياري (4.44)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد أسبوعين من الجلسة (5)، تبين أن $T=0.709$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.240$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد أسبوعين من الجلسة (5).

الجدول رقم(11):المتوسطات والانحرافات المعيارية للتغير في مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر في كل جلسة وفقاً لمجموعتي العلاج:

Independent T-test		العلاج المطبق				رقم الجلسة
		PPD		آزوت		
P-Value	T	SD	Mean	SD	Mean	
-	-	-	-	-	-	الجلسة 0
0.116	1.198	4.54	8.84	4.717	9.95	الجلسة 1
0.259	0.646	5.99	9.82	6.08	9.04	الجلسة 2
0.187	0.890	5.23	11.201	5.001	10.29	الجلسة 3
0.139	1.089	3.2	8.1	3.84	7.33	الجلسة 4
0.427	0.182	3.54	8.98	4.11	9.12	الجلسة 5
0.240	0.709	4.44	8.039	4.732	8.69	بعد أسبوعين من الجلسة 5

2- دراسة الفارق في تغير مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر بين المجموعتين بعد الانتهاء من العلاج(أسبوعين من آخر جلسة):

بلغ متوسط مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر في مجموعة الأزوت قبل العلاج(66.58مم²)، بانحراف معياري (38.68)، وبعد أسبوعين من الجلسة (5)، بلغ متوسط مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر(12.16 مم²)، بانحراف معياري(10.21)، ولمعرفة الفرق في مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر قبل وبعد العلاج في مجموعة الأزوت، قمنا بإجراء اختبار Paired Sample T- test ، وكانت قيمة T=8.40، وقيمة P-Value=0.00001 ، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر قبل وبعد العلاج في مجموعة الأزوت.

في حين، بلغ متوسط مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر في مجموعة PPD قبل العلاج (69.86 مم²)، بانحراف معياري(38.95)، وبعد أسبوعين من الجلسة (5)، بلغ متوسط مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر(14.88مم²)، بانحراف معياري(12.01)، ولمعرفة الفرق في مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر قبل وبعد العلاج في مجموعة PPD، قمنا بإجراء اختبار Paired Sample T- test ، وكانت قيمة T=8.8، وقيمة P- Value = 0.00001 ، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مساحة سطح الثؤلؤل الأكبر قبل وبعد العلاج في مجموعة PPD.

كان متوسط الفروق في مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل وبعد العلاج في مجموعة الآزوت (54.42) مم²، بانحراف معياري (28.48)، وفي مجموعة PPD (54.98) مم²، بانحراف معياري (26.94)، ولمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل وبعد العلاج، قمنا بإجراء اختبار Independent T- test ، وكانت قيمة $T=0.101$ وقيمة $P\text{-Value} = 0.459$ ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تغير متوسط مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل وبعد العلاج.

الجدول رقم (12): المتوسطات والانحرافات المعيارية للتغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل وبعد العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج.

Independent T-test	العلاج المطبق			
	PPD	آزوت		
T=0.101 P-Value=0.459	69.86	66.58	Mean	قبل العلاج
	38.95	38.68	SD	
	14.88	12.16	Mean	بعد العلاج
	12.01	10.21	SD	
	8.80	8.40	T	Paired sample T-test
	أقل من 0.00001	أقل من 0.00001	P-value	

3- دراسة الفروق في تغير عدد الثآليل بين المجموعتين بعد كل جلسة:

- **في الجلسة (1):** بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة الآزوت: (0.756) ثؤلولا، والانحراف المعياري (0.331)، في حين بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة PPD (0.852) ثؤلولا، والانحراف المعياري (0.402)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة (0)، تبين أن قيمة $T=1.3$ ، وقيمة $P\text{-value}=0.098$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة (0).

- **في الجلسة (2):** بلغ التغير في متوسط عدد الثآليل في مجموعة الآزوت: (0.84) ثؤلولا، والانحراف المعياري (0.11)، في حين بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة PPD (0.794) ثؤلولا، والانحراف المعياري (0.101)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة (1)، تبين أن قيمة $T=1.015$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.156$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تناقص عدد الثآليل بعد الجلسة (1).

- **في الجلسة(3):** بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة الأزوت: (0.760) ثولولاً ، والانحراف المعياري (0.801)، في حين بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة PPD (0.610) ثولولاً، والانحراف المعياري (1.01)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة (2)، تبين أن قيمة $T=0.822$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.206$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة(2).
- **في الجلسة(4):** بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة الأزوت: (0.601) ثولولاً ، والانحراف المعياري (0.745)، في حين بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة PPD (0.955) ثولولاً، والانحراف المعياري (0.893)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة (3)، تبين أن قيمة $T=2.152$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.0169$ أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة(3) لصالح العلاج ب PPD.
- **في الجلسة(5):** بلغ التغير في متوسط عدد الثآليل في مجموعة الأزوت: (0.428) ثولولاً، والانحراف المعياري (0.87)، في حين بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة PPD (0.805)، والانحراف المعياري (1.12)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد الجلسة (4)، تبين أن قيمة $T=1.871$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.032$ أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص عدد الثآليل بعد الجلسة(4) لصالح العلاج ب PPD.
- **بعد أسبوعين من الجلسة(5):** بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة الأزوت: (0.405) ثولولاً، والانحراف المعياري (0.506)، في حين بلغ متوسط التغير في عدد الثآليل في مجموعة PPD (0.734) ثولولاً، والانحراف المعياري (0.670)، وبتطبيق اختبار Independent T-tset لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد أسبوعين من الجلسة(5)، تبين أن $T=2.77$ ، وقيمة $P\text{-Value}=0.003$ أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل بعد أسبوعين من الجلسة (5) لصالح العلاج ب PPD.

الجدول رقم(13):المتوسطات والانحرافات المعيارية للتغير في عدد الثآليل بعد كل جلسة وفقاً لمجموعتي العلاج.

Independent T-test		العلاج المطبق				رقم الجلسة
		PPD		آزوت		
P-Value	T	SD	Mean	SD	Mean	
-	-	-	-	-	-	الجلسة 0
0.098	1.3	0.402	0.852	0.331	0.756	الجلسة 1
0.156	1.015	1.101	0.794	0.11	0.840	الجلسة 2
0.206	0.822	1.01	0.610	0.801	0.760	الجلسة 3
0.0169	2.152	0.893	0.955	0.745	0.601	الجلسة 4
0.032	1.871	1.12	0.805	0.87	0.428	الجلسة 5
0.003	2.77	0.670	0.734	0.506	0.405	بعد أسبوعين من الجلسة 5

4- دراسة الفارق في تغير عدد الثآليل بين المجموعتين بعد الانتهاء من العلاج(أسبوعين من آخر جلسة):

كان عدد الثآليل قبل العلاج في مجموعة الأزوت (5.74) ثلثاً، بانحراف معياري (2.38)، وبعد أسبوعين من الجلسة السادسة (1.94) ثلثاً، بانحراف معياري (0.901)، وعند إجراء اختبار Paired Sample T test للمقارنة بين العدد قبل وبعد العلاج في مجموعة الأزوت، كانت قيمة $T=10.5587$ ، وقيمة $P\text{ Value} = 0.00001$ ، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الآفات قبل وبعد العلاج في مجموعة الأزوت.

في حين بلغ عدد الثآليل قبل العلاج (6.08) ثلثاً في مجموعة PPD، بانحراف معياري (2.43)، وبعد أسبوعين من الجلسة السادسة (1.32) ثلثاً، بانحراف معياري (0.732)، وعند إجراء اختبار paired sample T test للمقارنة بين العدد قبل وبعد العلاج في مجموعة PPD، كانت قيمة $T=13.262$ ، وقيمة $P\text{ Value} = 0.00001$ ، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الآفات قبل وبعد العلاج في مجموعة PPD.

بلغ متوسط الفروق في عدد الثآليل في مجموعة الأزوت (3.745)، بانحراف معياري (1.5)، وفي مجموعة ال PPD، بلغ المتوسط (4.76)، بانحراف معياري (1.7)، ولمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل قبل وبعد العلاج، قمنا بإجراء اختبار Independent T test، وكانت قيمة $T=3.165$ ، وقيمة $P\text{ Value} = 0.001$ ، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تغير عدد الثآليل قبل وبعد العلاج لصالح مجموعة PPD.

الجدول رقم(14): المتوسطات والانحرافات المعيارية لعدد الثآليل قبل وبعد العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج:

Independent T-test	العلاج المطبق			
	PPD	أزوت		
T=3.165 P-Value=0.001	6.08	5.74	Mean	قبل العلاج
	2.43	2.38	SD	
	1.32	1.94	Mean	بعد العلاج
	0.732	0.901	SD	
	13.262	10.5587	T	Paired sample T-test
	أقل من 0.00001	أقل من 0.00001	P-value	

5- دراسة العلاقة الإحصائية للاستجابة للعلاج في المجموعتين:

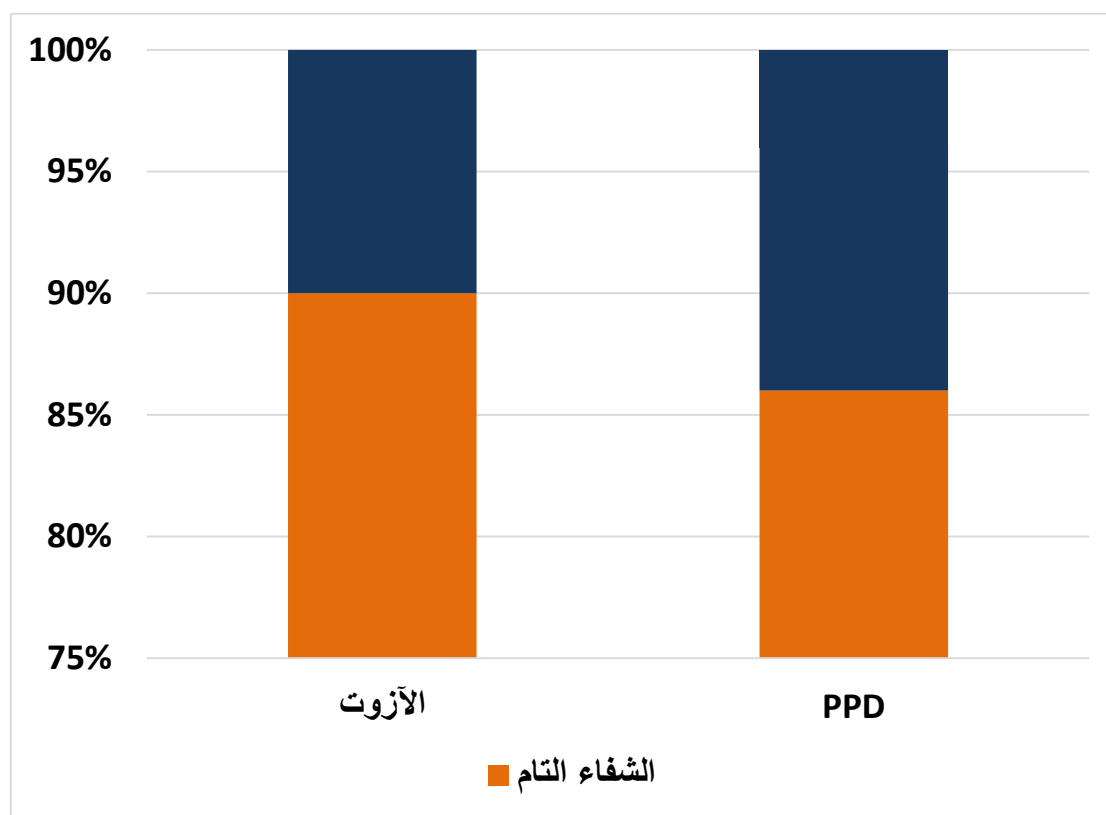
حدث الشفاء التام في مجموعة الأزوت عند (45) مريضاً من أصل 50 بنسبة (90%)، بينما حدث الشفاء في مجموعة PPD التام عند (43) مريضاً من أصل 50 بنسبة (86%).

لمعرفة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين العلاج المطبق (أزوت سائل- حقن PPD ضمن الآفة)، والاستجابة للعلاج (شفاء تام، غير ذلك)، تم تطبيق اختبار كاي مربع Chi square، وكانت قيمة $\chi^2=0.4899$ ، وقيمة P-Value = 0.782، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث الفعالية العلاجية الكلية بعد انتهاء العلاج.

الجدول رقم(15): التوزيع التكراري والنسبي للاستجابة للعلاج حسب العلاج المطبق

العلاج المطبق				الاستجابة
حقن PPD ضمن الآفة		الأزوت السائل		
N%	العدد	N%	العدد	
86%	43	90%	45	شفاء تام
14%	7	10%	5	غير ذلك
100%	50	100%	50	Total
0.4899				Chi-Square
0.782				P-Value

المخطط البياني(4): التوزيع النسبي للاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج



6- دراسة علاقة العمر بمعدل شفاء الآفات في المجموعتين:

بالنسبة لمجموعة المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 5-22 سنة: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (52%)، وفي مجموعة PPD (40%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج، نجد أن $P\text{-Value}=0.730$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن مجموعة المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 5-22 سنة.

بالنسبة لمجموعة المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 23-40 سنة: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (38%)، وفي مجموعة PPD (46%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج، نجد أن $P\text{-Value}=0.512$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن مجموعة المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 23-40 سنة.

وبدراسة العلاقة بين الشفاء وعمر المرضى ونوع العلاج، نجد أن $P\text{-Value}=0.284$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين الشفاء والعمر ونوع العلاج.

الجدول(16): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين العمر والشفاء التام وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-square test		المجموع	نوع العلاج				
p-value	Chi-square		PPD	آزوت		عمر المرضى	الشفاء
0.730	0.118	46	20	26	العدد	23-5	
		%46	%40	%52	النسبة المئوية		
0512	0.428	42	23	19	العدد	أكثر من 23	
		%42	%46	%38	النسبة المئوية		
0.284	3.796	88	43	45	العدد	الإجمالي	
		%88	%86	%90	النسبة المئوية		

7- دراسة علاقة مدة ظهور الآفات بتحقيق الشفاء التام في مجموعتي العلاج:

بالنسبة لمجموعة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم سنة وأقل: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (66%)، وفي مجموعة PPD (58%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن $P\text{-Value}=0.568$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن مجموعة المرضى الذين مدة الإصابة لديهم سنة أو أقل.

بالنسبة لمجموعة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم أكثر من سنة: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (24%)، وفي مجموعة PPD (28%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن $P\text{-Value}=0.876$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن مجموعة المرضى الذين مدة الإصابة عندهم أكثر من سنة.

وبدراسة العلاقة بين الشفاء ومدة الإصابة ونوع العلاج، نجد أن $P\text{-Value}=0.239$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة بين الشفاء ومدة الإصابة ونوع العلاج.

جدول رقم(17) : التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين مدة الإصابة والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج:

Chi-square test		المجموع	نوع العلاج				
p-value	Chi-square		PPD	آزوت		مدة الإصابة	
0.568	0.324	62	29	33	العدد	سنة وأقل	الشفاء
		%62	%58	%66	النسبة المئوية		
0.876	0.024	26	14	12	العدد	أكثر من سنة	
		%26	%28	%24	النسبة المئوية		
0.239	4.208	88	43	45	العدد	الإجمالي	
		%88	%86	%90	النسبة المئوية		

8- دراسة علاقة الجنس بتحقيق الشفاء التام في مجموعتي العلاج:

بالنسبة للذكور: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (40%)، وفي مجموعة PPD (30%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن $P\text{-Value}=0.507$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن المرضى الذكور.

بالنسبة للإناث: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (50%)، وفي مجموعة PPD (56%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن $P\text{-Value}=0.758$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن المريضات الإناث.

وبدراسة العلاقة بين الشفاء والجنس ونوع العلاج، نجد أن $P\text{-Value}=0.5327$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين الشفاء والجنس ونوع العلاج.

الجدول(18): التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين الجنس والشفاء التام وفقاً لمجموعي العلاج

Chi-square test		المجموع	نوع العلاج				الشفاء
p-value	Chi-square		PPD	آزوت		جنس المرضى	
0.507	0.438	35	15	20	العدد	ذكور	
		%35	%30	%40	النسبة المئوية		
0.758	0.094	53	28	25	العدد	إناث	
		%53	%56	%50	النسبة المئوية		
0.5327	2.1958	88	43	45	العدد	الإجمالي	
		%88	%86	%90	النسبة المئوية		

9- دراسة العلاقة بين مساحة سطح الثؤلول الأكبر وتحقيق الشفاء التام وفقاً لمجموعتي العلاج:

بالنسبة للمرضى الذين لديهم مساحة سطح الثؤلول الأكبر أكبر من 100 مم²: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (12%)، وفي مجموعة PPD (22%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.182، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم مساحة سطح الثؤلول الأكبر لديهم أكبر من 100 مم².

بالنسبة للمرضى الذين لديهم مساحة سطح الثؤلول الأكبر أقل من 100 مم²: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (78%)، وفي مجموعة PPD (64%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن P-Value=0.0716، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم مساحة سطح الثؤلول الأكبر أقل من 100 مم².

وبدراسة العلاقة بين الشفاء ومساحة سطح الثؤلول الأكبر ونوع العلاج، نجد أن P-Value=0.0113، أقل من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي يوجد علاقة بين الشفاء ومساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج، حيث تزداد نسبة الشفاء كلما تناقصت مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج بصرف النظر عن نوع العلاج.

الجدول (19): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج والشفاء التام

وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-square test		المجموع	نوع العلاج				
p-value	Chi-square		PPD	آزوت		مساحة سطح الثؤلول الأكبر	
0.182	1.776	17	11	6	العدد	أكبر من 100مم ²	الشفاء
		%17	%22	%12	النسبة المئوية		
0.0716	3.244	71	32	39	العدد	أقل من 100مم ²	
		%71	%64	%78	النسبة المئوية		
0.0113	11.064	88	43	45	العدد	الإجمالي	
		%88	%86	%90	النسبة المئوية		

10- دراسة العلاقة بين عدد الثآليل قبل العلاج والشفاء التام وفقاً لمجموعتي العلاج:

بالنسبة للمرضى الذين لديهم عدد الثآليل بين 2-6 ثآليل: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (38%)، وفي مجموعة PPD (44%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن $P\text{-Value}=0.6622$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن المرضى الذين عدد الثآليل لديهم قبل العلاج تتراوح بين 2-6.

بالنسبة للمرضى الذين لديهم عدد الثآليل قبل العلاج أكثر من 6 ثآليل: نجد أن نسبة حالات الشفاء في مجموعة الأزوت (52%)، وفي مجموعة PPD (42%)، وبدراسة العلاقة بين الشفاء ونوع العلاج نجد أن $P\text{-Value}=0.548$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد علاقة هامة بين الشفاء ونوع العلاج ضمن المرضى الذين لديهم عدد الثآليل قبل العلاج أكبر من 6.

وبدراسة العلاقة بين الشفاء وعدد الثآليل ونوع العلاج، نجد أن $P\text{-Value}=0.4625$ ، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد علاقة بين الشفاء وعدد الثآليل قبل العلاج ونوع العلاج المطبق.

الجدول (20): التوزيع التكراري والنسبي للعلاقة بين عدد الثآليل قبل العلاج والشفاء التام وفقاً لمجموعتي

العلاج

Chi-square test		المجموع	نوع العلاج		عدد الثآليل	الشفاء
p-value	Chi-square		PPD	أزوت		
0.6622	0.1908	41	22	19	العدد	
		%41	%44	%38	النسبة المئوية	
0.548	0.3591	47	21	26	العدد	
		%47	%42	%52	النسبة المئوية	
0.4625	2.571	88	43	45	العدد	
		%88	%86	%90	النسبة المئوية	

11- دراسة التأثيرات الجانبية:

في مجموعة الأزوت: تشكلت نفاطات لدى (32) مريضاً بنسبة (64%)، وحدث الألم لدى (50) مريضاً بنسبة (100%)، والحمامي لدى (36) مريضاً بنسبة (72%)، والوذمة لدى (25) مريضاً بنسبة (50%)، والحكة لدى (27) مريضاً بنسبة (54%)، ونقص التصبغ لدى (29) مريضاً بنسبة (58%)، وفرط التصبغ لدى (18) مريضاً بنسبة (36%)، والقشور لدى (15) مريضاً بنسبة (30%)

في مجموعة PPD: تشكلت نفاطات لدى (6) مرضى بنسبة (12%)، وحدث الألم لدى (45) مريضاً بنسبة (90%)، والحمامي لدى (40) مريضاً بنسبة (80%)، والوذمة لدى (42) مريضاً بنسبة (84%)، والحكة لدى (21) مريضاً بنسبة (42%)، ونقص التصبغ لدى (8) مرضى بنسبة (16%)، وفرط التصبغ لدى (16) مريضاً بنسبة (32%)، والقشور لدى (5) مرضى بنسبة (10%).

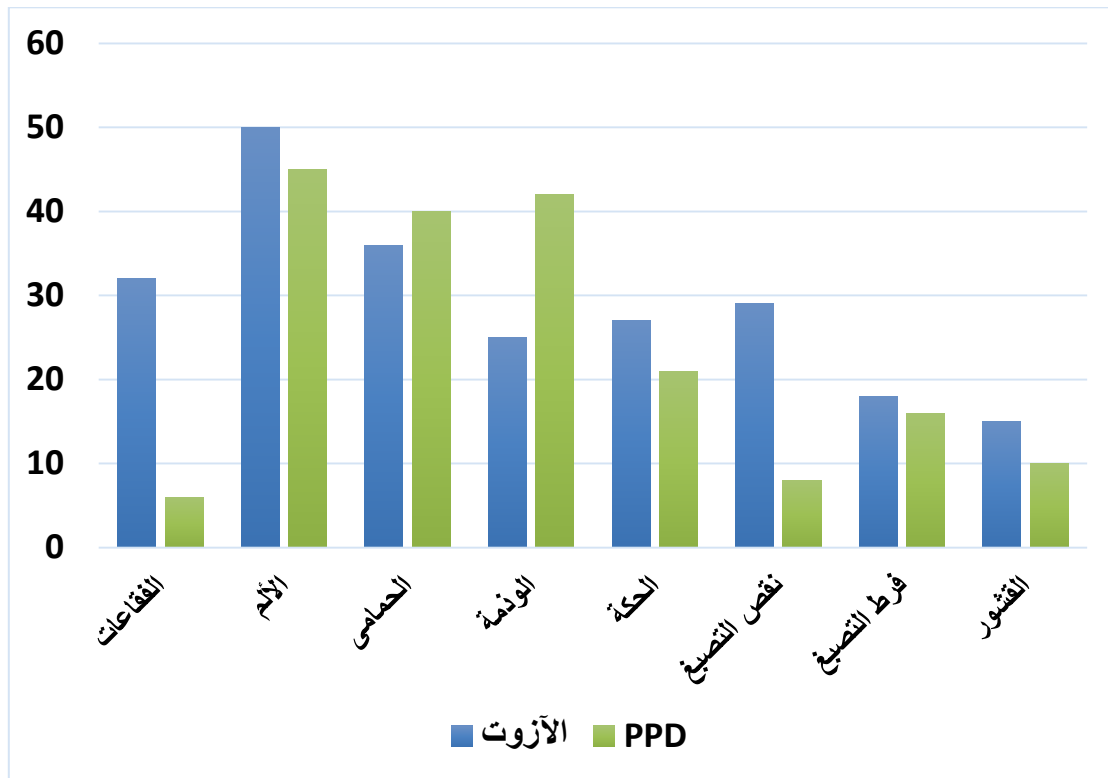
كانت الوذمة لدى 5 مرضى في مجموعة PPD شديدة، بحيث استدعت العلاج بالبريدنيزولون 0.5 مغ/كغ لمدة أسبوع مع كمادات كحولية وصاد حيوي، وجميع هؤلاء المرضى كان لديهم ثآليل قريبة من رؤوس أصابع اليدين أو القدمين، ولم يحتاج أي منهم لخزاع لفافة لتخفيف الضغط، وتراجعت الوذمة والألم خلال أسبوع إلى 10 أيام من حدوثها.

عند إجراء اختبار Chi-Squared لمقارنة الفرق بين المجموعتين بالنسبة لكل تأثير جانبي، وجدنا أن التأثيرات الجانبية ذات الفرق الهام إحصائياً بين المجموعتين هي الفقاعات ($P \text{ Value} = 0.00001$)، ونقص التصبغ ($P \text{ Value} = 0.00001$)، والأشيع في مجموعة الأزوت، والوذمة ($P \text{ Value} = 0.0003$)، والأشيع في مجموعة ال PPD.

الجدول رقم(21): التوزيع التكراري والنسبي للتأثيرات الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج:

P Value	X^2	مجموعة PPD		مجموعة الأزوت		
		نسبة مئوية	عدد	نسبة مئوية	عدد	
0.00001	28.6927	12%	6	64%	32	الفقاعات
0.092	2.8369	90%	45	100%	50	الألم
0.348	0.8772	80%	40	72%	36	الحمامي
0.0003	13.071	84%	42	50%	25	الوذمة
0.229	1.4423	42%	21	54%	27	الحكة
0.00001	18.9189	16%	8	58%	29	نقص التصبغ
0.672	0.1783	32%	16	36%	18	فرط التصبغ
0.248	1.3333	20%	10	30%	15	القشور

المخطط البياني(5): التوزيع التكراري للتأثيرات الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج:



12- المتابعة وتقييم النكس:

- بعد شهر من انتهاء العلاج: لم يسجل أي من المرضى في المجموعتين عودة ظهور للآفات بعد شهر من انتهاء العلاج.

- بعد شهرين من انتهاء العلاج: سجل مريض واحد عودة ظهور للآفات في مجموعة الأزوت ، في حين لم يسجل أي مريض عودة ظهور للآفات في مجموعة PPD

- بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج: ظهرت الآفات من جديد لدى 4 مرضى في مجموعة الأزوت ، و3 مرضى في مجموعة PPD.

- بعد 4 أشهر من انتهاء العلاج: ظهرت الآفات من جديد لدى 4 مرضى في مجموعة الأزوت، و4 مرضى في مجموعة PPD .

وبالتالي تكون النسبة الكلية للنكس بعد 4 أشهر من المتابعة هي 9 مرضى بنسبة 18% في مجموعة الأزوت، و7 مرضى بنسبة 14% في مجموعة PPD.

ولمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث النكس بعد 4 أشهر، تم إجراء اختبار كاي مربع وكانت قيمة $\chi^2=0.2047$ ، وقيمة P-Value=0.6509، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث النكس بعد 4 أشهر من المتابعة.

لوحظ حدوث زوال عفوي تام للثآليل لدى مرضى لم يحققوا الشفاء التام بعد أسبوعين من الجلسة الأخيرة لدى 3 مرضى في المجموعة المعالجة بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين بنسبة (6%).

الجدول(22): التوزيع التكراري والنسبي للنكس بعد 4 أشهر وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-square test		المجموع	نوع العلاج		العدد	فترة المتابعة	النكس
p-value	Chi-square		PPD	أزوت			
0.6509	0.2047	13	7	9	النسبة	بعد 4 أشهر	
		%13	%14	%18	المئوية		

الفصل الثالث: مناقشة النتائج

تمت هذه الدراسة على 100 مريض، 42 ذكراً و58 أنثى، تراوحت أعمارهم بين 5-40 سنة، قسموا إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى (مجموعة الأزوت): تضمنت 50 مريضاً عولجوا بالأزوت السائل بواسطة جهاز خاص، وطبق العلاج لديهم على جميع الثآليل بمعدل دورتي (تجميد-ذوبان) مدة كل دورة 10 ثوانٍ.

المجموعة الثانية (مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين): عولجوا بحقن 2.5 وحدة تبركولين في قاعدة الثؤلول الأكبر فقط.

مدة العلاج 6 جلسات أو حتى تمام الشفاء في حال حصول الشفاء قبل إنهاء 6 جلسات علاجية، بالإضافة إلى إجراء زيارات شهرية لمدة 4 أشهر عند المرضى الذين حققوا الشفاء الكامل، لتقييم وجود نكس من عدمه.

وقد درست صلاحية المجموعتين للمقارنة من ناحية العمر والجنس ومدة الإصابة وتوزع الآفات، وعدد الثآليل قبل العلاج، ومساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج، ولم يكن هناك فرق إحصائي هام بينهما، وبالتالي كانت المجموعتان صالحتين للدراسة.

في الجلسة(1): لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص عدد الثآليل أو مساحة سطح الثؤلول الأكبر.

في الجلسة(2): لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص عدد الثآليل أو مساحة سطح الثؤلول الأكبر.

في الجلسة(3): لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص عدد الثآليل أو مساحة سطح الثؤلول الأكبر.

في الجلسة(4): لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص مساحة سطح الثؤلول الأكبر، ولكن وجد فارق هام من حيث تناقص عدد الثآليل لصالح مجموعة PPD.

في الجلسة(5): لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص مساحة سطح الثؤلول الأكبر، ولكن وجد فارق هام من حيث تناقص عدد الثآليل لصالح مجموعة PPD.

بعد أسبوعين من الجلسة(5): لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص مساحة سطح الثؤلول الأكبر، ولكن وجد فارق هام من حيث تناقص عدد الثآليل لصالح مجموعة PPD.

الشفاء: تمت دراسة الشفاء من عدمه (تقييم النتيجة النهائية للعلاج) عند مرضى المجموعتين بعد أسبوعين من الجلسة رقم (5)، حيث بلغت محصلة الشفاء الكلية في نهاية الدراسة (88) مريضاً من أصل 100 أي 88%، موزعة على (45) مريضاً من مجموعة الأزوت بنسبة 90%، و(43) مريضاً من مجموعة PPD بنسبة 86%، ولم يكن هناك فارق إحصائي هام في نسبة حدوث الشفاء عند نهاية فترة العلاج بين مجموعتي الدراسة.

التغير في مساحة سطح الثؤلول الأكبر بعد العلاج:

في مجموعة الأزوت: كان متوسط مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج (66.58 مم²)، وأصبح بعد العلاج (12.16 مم²)، وكان هناك فارق هام إحصائياً في مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج وبعده.

في مجموعة PPD: كان متوسط مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج (69.86 مم²)، وأصبح بعد العلاج (14.88 مم²)، وكان هناك فارق هام إحصائياً في مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج وبعده.

لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج وبعده.

علاقة مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج بالشفاء:

كانت مساحة سطح الثؤلول الأكبر أكبر من 100 مم² عند (10) مرضى في مجموعة الأزوت، شفي (6) منهم، وعند (13) مريضاً في مجموعة PPD شفي (11) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين مساحة سطح الثؤلول الأكبر لديهم أكبر من 100 مم².

كانت مساحة سطح الثؤلول الأكبر أقل من 100 مم² عند (40) مريضاً في مجموعة الأزوت شفي (39) منهم، و(37) مريضاً في مجموعة PPD شفي (32) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين مساحة سطح الثؤلول الأكبر لديهم أقل من 100 مم².

وجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث تحقيق الشفاء، حسب مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج، حيث ترتفع نسبة الشفاء مع انخفاض مساحة سطح الثؤلول الأكبر بغض النظر عن نوع العلاج المطبق، وهذا يتوافق مع ما توصل إليه Abdelazim وزملاؤه [256]، و Elela وزملاؤه [264].

التغير في عدد الثآليل بعد العلاج:

في مجموعة الأزوت: كان متوسط عدد الثآليل قبل العلاج (5.74)، وأصبح بعد العلاج (1.94)، وكان هناك فارق هام إحصائياً في عدد الثآليل قبل العلاج وبعده.

في مجموعة PPD، كان متوسط عدد الثآليل قبل العلاج (6.08)، وأصبح بعد العلاج (1.32)، وكان هناك فارق هام إحصائياً في عدد الثآليل قبل العلاج وبعده.

وجد فارق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تناقص عدد الثآليل قبل العلاج وبعده لصالح مجموعة PPD، حتى بغياب وجود فارق هام من حيث الشفاء الكلي.

علاقة عدد الثآليل قبل العلاج بالشفاء:

كان عدد الثآليل أكبر من (6) عند (30) مريضاً في مجموعة الأزوت، شفي (26) منهم، وعند (26) مريضاً في مجموعة PPD شفي (21) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين عدد الثآليل لديهم قبل العلاج أكثر من 6.

كانت عدد الثآليل بين (2-6) عند (20) مريضاً في مجموعة الأزوت شفي (19) منهم، و(24) مريضاً في مجموعة PPD شفي (22) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين عدد الثآليل لديهم قبل العلاج بين 2-6.

لم يوجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث تحقيق الشفاء، حسب عدد الثآليل قبل العلاج، على خلاف ما اقترحه Ibrahim وزملاؤه في دراستهم [10]، ويتوافق مع نتائج دراسة Ahmad وزملاؤه [280]

علاقة الجنس بالشفاء:

بلغ عدد الذكور في مجموعة الأزوت (23) مريضاً شفي (20) منهم، وفي مجموعة PPD (19) مريضاً شفي (15) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذكور.

بلغ عدد الإناث في مجموعة الأزوت (27) مريضة شفيت (25) منهن، وفي مجموعة PPD (31) مريضة شفيت (28) منهن، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المريضات الإناث.

لم يوجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث تحقيق الشفاء، حسب الجنس.

علاقة العمر بالشفاء:

بلغ عدد المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 0-23 سنة في مجموعة الأزوت (28) مريضاً شفي (26) منهم، وفي مجموعة PPD (21) مريضاً شفي (20) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين أعمارهم بين 5-23 سنة.

بلغ عدد المرضى الذين تتراوح أعمارهم أكبر من 23 وحتى 40 سنة في مجموعة الأزوت (22) مريضاً شفي (19) منهم، وفي مجموعة PPD (29) مريضاً شفي (23) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين أعمارهم أكبر من 23 وحتى 40 سنة.

وهذا ما بينته دراستا Khaled وزملاؤه [286]، و Youn وزملاؤه [287]، أن العمر ليس له علاقة بالاستجابة.

علاقة مدة الإصابة بالشفاء:

بلغ عدد المرضى الذين مدة الإصابة لديهم سنة وأقل في مجموعة الأزوت (35) مريضاً شفي (33) منهم، وفي مجموعة PPD (32) مريضاً شفي (29) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين مدة الإصابة لديهم سنة وأقل.

بلغ عدد المرضى الذين مدة الإصابة لديهم أكبر من سنة في مجموعة الأزوت (15) مريضاً شفي (12) منهم، وفي مجموعة PPD (18) مريضاً شفي (14) منهم، ولم يوجد فارق هام إحصائياً بين العلاجين من حيث الشفاء عند المرضى الذين مدة الإصابة لديهم أكثر من سنة.

لم يوجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث تحقيق الشفاء، حسب مدة الإصابة، وهذا ما اقترحته أيضاً دراسة Mohammed وزملاؤه [159] ، و Fatima وزملاؤها [12]، التي بينت أيضاً عدم وجود علاقة بين عمر المرضى وجنسهم وتحقيق الشفاء التام.

التأثيرات الجانبية:

حدثت التأثيرات الجانبية عند 100% من مرضى المجموعتين، وتراوحت بين الخفيفة والمتوسطة وأحياناً الشديدة، واشتملت على الألم، تشكل الفقاعات، الحمى، الوذمة، الحكة، نقص التصبغ، فرط التصبغ، وتشكل القشور.

في مجموعة الأزوت: كانت التأثيرات الجانبية الأكثر مشاهدة هي الألم وتشكل الفقاعات والحمى.

في مجموعة PPD: كانت التأثيرات الجانبية الأشيع هي الألم والحمى والوذمة.

كان الألم خفيفاً وجيد التحمل في مجموعة PPD، واقتصر على عملية الحقن فقط، في حين كان الألم في مجموعة الأزوت أكثر شدة وأصعب تجملاً، واستمر لعدة ساعات بعد الإجراء، وهذا يتوافق مع ما ذكره Amirnia وزملاؤه [254]، و Dhakar وزملاؤه [149] ، أن الألم كان أشد بشكل ملحوظ في مجموعة العلاج بالأزوت، وقد يعود ذلك للطبيعة الشخصية للإحساس بالألم، وطريقة التطبيق.

كانت الحمى موضعية مكان الإجراء لدى المجموعتين ولم تسبب إزعاجاً هاماً.

كانت الوذمة التي حصلت في مجموعة PPD أكثر وخامة من تلك التي حدثت في مجموعة الأزوت، واستمرت عدة أيام، ولدى 5 مرضى في مجموعة PPD، كانت الوذمة شديدة بحيث استدعت العلاج بالبريدنيزولون 0.5 مغ/كغ لمدة أسبوع مع كمادات كحولية وصاد حيوي، وجميع هؤلاء المرضى كان لديهم ثآليل قريبة من رؤوس أصابع اليدين أو القدمين، ولم يحتاج أي منهم لخزخز لفافة لتخفيف الضغط، وتراجعت الوذمة والألم خلال أسبوع إلى 10 أيام من حدوثها.

يعزى هذا التأثير إلى حقن PPD ، وبالتالي حجم المحلول المحقون في حيز مثل الإصبع قد يعيق العود الوريدي، بالإضافة إلى الوذمة الناتجة عن الاستجابة المناعية، ضمن حيز ضيق مؤهب أساساً لمتلازمة الحبرات [288]

كانت أغلبية الفقاعات المتشكلة في مجموعة الأزوت ذات محتوى مصلي مدمى، في حين احتوت الفقاعات المتشكلة في مجموعة PPD على سائل رائق أو مصفر قليلاً، وكانت أصغر حجماً.

لم يكن هناك فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث التأثيرات الجانبية، باستثناء الفقاعات ونقص التصبغ التي كانت أكثر تواتراً على نحو ملحوظ لدى المرضى المعالجين بالأزوت، والوذمة التي كانت أشد وأشيع لدى المعالجين بالPPD.

بلغت دراسات عديدة عن آثار جانبية مماثلة، مع تفاوت نسبة تواتر كل منها. [4,255]

دراسة النكس عند المرضى الذين حققوا الشفاء التام:

حدث النكس عند انتهاء فترة المتابعة بالمجمل عند (9) مرضى بنسبة 18% في مجموعة الأزوت، و(7) مرضى بنسبة 14% في مجموعة PPD.

لم يوجد فارق إحصائي هام من حيث النكس بين المجموعتين، وهذا يتعارض مع نتائج دراسة Kammal وزملاؤها، حيث كان النكس في مجموعة الأزوت أكثر.

لوحظ حدوث زوال عفوي تام للثآليل لدى مرضى لم يحققوا الشفاء التام بعد أسبوعين من الجلسة الأخيرة لدى 3 مرضى في المجموعة المعالجة بالمشتق البروتيني المنقى للتبركولين بنسبة (6%)، وقد يعزى ذلك إلى استمرار حدوث استجابة مناعية حتى بعد إيقاف العلاج، أو إلى الاحتمالية الأساسية بزوال الثآليل عفوياً.

لم تجد دراستنا تفوقاً للعلاج بالPPD على الأزوت السائل من حيث الفعالية الكلية، وهذا يتعارض مع نتائج دراسة fatima وزملاؤه [12]، ودراسة Ibrahim وزملاؤه [10]، الذين وجدوا فعالية أكبر لحقن PPD، ويتوافق مع نتائج دراسة Kammal وزملاؤها التي لم تجد فارقاً هاماً في الفعالية الكلية بين العلاجين. [11]

يعزى الاختلاف في النتائج العلاجية إلى اختلاف الجرعات المطبقة، وعدد الجلسات، وطريقة التطبيق، وأنواع الثآليل، وحجم العينة بين الدراسات المختلفة.

- كان الPPD أكثر فعالية من الأزوت في تحقيق تناقص هام في عدد الثآليل، حتى لو لم يحدث الشفاء التام.

- أجريت دراستنا على الثآليل الشائعة فقط، بخلاف الدراسات العالمية التي شملت أنواع متعددة ومختلفة من الثآليل.

- أجريت دراستنا على عدد ثآليل أقصاه (10)، بخلاف الدراسات العالمية التي لم تحدد في معظمها عدد الثآليل، وقد يكون لهذا الاختلاف في العينة تأثير على نتيجة العلاج.

- نسبة الشفاء في دراستنا في مجموعة الأزوت أعلى من معظم الدراسات العالمية (4-10-12)، وقارب نتائج دراسة kammal وزملاؤها [11]، وقد يعزى ذلك لطريقة تطبيق العلاج، وقيامنا بكشط الطبقة المتقرنة المتمسكة قبل تطبيق جلسة الأزوت، وعدد الجلسات الكبير نسبياً (6 جلسات)، وحجم العينة، في حين قاربت نسبة الشفاء في

دراستنا في مجموعة ال PPD نتائج دراسة Wananukul وزملاؤه [289]، حيث بلغت نسبة الشفاء 93%، يمكن مقارنة نسب الشفاء باستخدام PPD مع عدة دراسات. [4,11,142,254,290]

- لم نجد في دراستنا آثاراً جانبية جهازية، ويعزى ذلك إلى انخفاض جرعة PPD المستخدمة في العلاج.

- لم نجر في دراستنا اختبار التبركولين الجلدي قبل البدء بالعلاج، إذ يمكن أن نكون قد عالجنا فئة غير متعرضة مسبقاً لمستضد المتفطرة السلية، وبالتالي قد لا يتمكن هؤلاء من تحقيق استجابة مثلى، ولكن نظراً لأن لقاح BCG إلزامي في بلدنا، فإنه يوجد تعرّض مسبق لمستضدات ال BCG مما قد يحسن الاستجابة، وعلى الرغم من ذلك اقترحت عدة دراسات أن التعرض المسبق لمستضدات BCG غير ضروري لإحداث الاستجابة ولا يشكل شرطاً إلزامياً للبدء بالعلاج حتى لو تأثرت درجة الاستجابة [149,255]

تم تثبيت الجرعة المحقونة من PPD، بصرف النظر عن الحجم البدئي للثؤلول المعالج، أو عدد الثآليل قبل العلاج، وهذا قد يكون له تأثير على نتائج الدراسة، واقترح Majid وزملاؤه في دراستهم حول علاج الثآليل بمستضد المبيضات البيض تخفيض جرعة العلاج المناعي كلما قل حجم الثؤلول [291]، ولكن هذا يحتاج إلى دراسات أوسع. ومن الممكن أن يكون اختلاف النتائج العلاجية سببه اختلاف الجرعات والفواصل بين الجلسات، لذلك يجب إجراء تجارب تشمل عينة أوسع من المرضى، لتحديد الجرعة والتواتر الأمثل لوضع مخطط معياري للعلاج، مع الأخذ بعين الاعتبار البلدان التي يكون فيها التحسيس المسبق منخفضاً، كما يجب متابعة المرضى المعالجين لمدة أطول لتحديد النكس بدقة

المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة الأولى: قمت بها Wan Ahmad Kammal et al في ماليزيا [11]، ونشرت عام 2021 بعنوان:

Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus cryotherapy in the treatment of warts: an assessor- blinded, randomized controlled trial.

دراسة	Wan Ahmad Kammal et al	دراستنا
عدد المرضى	30 مريض: 15 في كل مجموعة	100 مريض: 50 في كل مجموعة.
مدة العلاج	كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات حد أقصى	كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات حد أقصى
العمر	40-18	40-5
عدد دورات الأزوت المطبقة	دورتي تجميد-ذوبان مدة كل منهما 10 ثوان/جميع الثآليل	دورتي تجميد-ذوبان مدة كل منهما 10 ثوان/جميع الثآليل
جرعة التبركولين المحقونة	2.5 وحدة تبركولين في الثؤلؤل الأكبر فقط	2.5 وحدة تبركولين في الثؤلؤل الأكبر فقط
نوع الثآليل	غير محددة	شائعة فقط
متوسط مساحة الثآليل قبل العلاج	56.12 ± 87.71 مم ² (PPD). 39.53 ± 40.34 مم ² (آزوت)	38.95 ± 69.86 مم ² (PPD) 38.69 ± 66.58 مم ² (آزوت)
متوسط عدد الثآليل قبل العلاج	20.18 ± 13.33 (PPD) 9.24 ± 8.33 (آزوت)	2.43 ± 6.08 (PPD) 2.38 ± 5.74 (آزوت)
مقدار التناقص في عدد الثآليل	تناقص كلي في عدد الثآليل بنسبة 64% في مجموعة PPD و 23.2% في مجموعة الأزوت، مع فارق هام إحصائياً: P-value less than 0.01	متوسط الفروق في عدد الثآليل قبل وبعد العلاج في مجموعة الأزوت (3.745 ± 1.5) ، وفي مجموعة PPD (4.76 ± 1.7) ، مع فارق إحصائي هام P-value=0.001 لصالح PPD
مقدار التناقص في المساحة بعد العلاج	متوسط تناقص المساحة 89.36 ± 51.88 مم ² (PPD)، و 36.19 ± 32.99 مم ² (آزوت) دون فارق هام إحصائياً P=0.46	متوسط تناقص المساحة 54.98 ± 26.94 مم ² (PPD)، و 54.42 ± 28.48 مم ² (آزوت) دون فارق هام إحصائياً P=0.459

الشفاء	86.7%(PPD) 73.3%(آزوت) دون فارق هام P=0.46	86%(PPD) 90%(آزوت) دون فارق هام P=0.782
الآثار الجانبية	تشكل الفقاعات أكثر تواتراً بالآزوت(46.7%)مقابل PPD(13.33%) مع فارق هام P=0.01	تشكل الفقاعات أكثر تواتراً بالآزوت(64%)منPPD(12%) مع فارق هامP=0.00001
الوذمة	80% في PPD، و60% في الآزوت دون فارق هام P=0.23	84% في PPD، و50% في الآزوت مع فارق هامP=0.0003
فرط التصبغ	33.33% في الآزوت، و6.7% في PPD دون فارق هام P=0.07	36% مجموعة الآزوت، و32% مجموعة PPD دون فارق هامP=0.672
نقص التصبغ	33.33% في الآزوت، و13.3% في PPD دون فارق هام P=0.2	58% في الآزوت، و16% في PPD مع فارق هامP=0.00001
النكس	3مرضى(20%) في مجموعة الآزوت مريضين(13.33%) في مجموعة PPD P=0.39	9مرضى(18%) في مجموعة الآزوت 7مرضى(14%) في مجموعة PPD دون فارق هامP=0.6509

أخذ على هذه الدراسة عدد العينة الصغير، ومعدل خروج عال من الدراسة، وبالتالي صغر حجم العينة مع شكوك حول طريقة الاعتيان المتبعة.

يلاحظ أن نسبة الشفاء في دراستنا أعلى من الدراسة العالمية في مجموعة الآزوت، وقد يعزى هذا إلى كون دراستنا شاملة للأطفال، ونسبة الشفاء بالإيحاء لديهم أعلى من البالغين، كما أن نسبة التراجع العفوي لديهم أكبر، كما قد يعزى ذلك إلى كون عدد الثآليل محدد في دراستنا ب10 كحد أقصى، مما قد يؤثر على نتائج العلاج.

الدراسة الثانية أجراها Ibrahim et al، في مصر [10]، ونشرت عام 2022، بعنوان:

Combined intralesional injection of tuberculin purified protein derivative plus cryotherapy versus each alone in the treatment of multiple common warts

وسنقارن هنا بين ذراعي الآزوت وال PPD من هذه الدراسة ودراستنا:

دراسة Ibrahim et al	دراستنا	
عدد المرضى	75 مريضاً، منهم 25 في مجموعة العلاج بالآزوت لوحده، و25 في مجموعة العلاج ب PPD لوحده	100 مريض: 50 في كل مجموعة.
مدة العلاج	كل أسبوعين حتى الشفاء أو 4 جلسات حد أقصى	كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات حد أقصى
العمر	أكبر من 5	40-5
عدد دورات الآزوت المطبقة	دورة تجميد-ذوبان مدتها 30 ثانية/جميع الثآليل	دورتي تجميد-ذوبان مدة كل منهما 10 ثوان/جميع الثآليل
جرعة التبركولين المحقونة	10 وحدة دولية في الثؤلؤل الأكبر فقط (5 وحدات تبركولين)	2.5 وحدة تبركولين في الثؤلؤل الأكبر فقط
نوع الثآليل	شائعة فقط	شائعة فقط
متوسط عدد الثآليل قبل العلاج	0.7 ± 6.88 (PPD) 0.8 ± 7.20 (آزوت)	2.43 ± 6.08 (PPD) 2.38 ± 5.74 (آزوت)
مقدار التناقص في عدد الثآليل	- المتوسط بعد العلاج: 0.6 ± 3.4 لمجموعة الآزوت، و 0.3 ± 1.2 لمجموعة PPD التناقص في مجموعة PPD كان أكبر من مجموعة الآزوت مع فارق هام إحصائياً ($P=0.001$)	متوسط التناقص في العدد في مجموعة الآزوت 1.5 ± 3.74 ، وفي مجموعة PPD 1.7 ± 4.76 ، والتناقص في مجموعة PPD كان أكبر من مجموعة الآزوت مع فارق هام إحصائياً $P=0.001$
الشفاء	48% (PPD) 24% (آزوت) مع فارق هام $P=0.001$	86% (PPD) 90% (آزوت) دون فارق هام $P=0.782$

الآثار الجانبية	الفقاعات	تشكل الفقاعات أكثر تواتراً بالأزوت (8%) مقابل PPD (0%) دون فارق هام P=0.848	تشكل الفقاعات أكثر تواتراً بالأزوت (64%) من PPD (12%) مع فارق هام P=0.00001
الوذمة		8% في PPD، و32% في الأزوت مع فارق هام P=0.022	84% في PPD، و50% في الأزوت مع فارق هام P=0.0003
نقص التصبغ		32% في الأزوت، 0% في PPD مع فارق هام P=0.002	58% في الأزوت، 16% في PPD مع فارق هام P=0.00001
الألم		100% في مجموعة الأزوت، و100% في مجموعة PPD P=1	100% في مجموعة الأزوت و90% في مجموعة PPD دون فارق هام P=0.092
النكس		لم يتم تقييم النكس	9 مرضى (18%) في مجموعة الأزوت 7 مرضى (14%) في مجموعة PPD دون فارق هام P=0.6509

تقترح هذه الدراسة تفوق PPD على الأزوت في الفعالية، ويمكن أن نعزو ذلك إلى استخدام جرعة أعلى من التبركولين، ولكن أخذ على هذه الدراسة عدم المتابعة لتقييم النكس، وتعزى نسب الشفاء المنخفضة بالمقارنة مع دراستنا، إلى كون هذه الدراسة مبنية على 4 جلسات مقارنة بـ 6 في دراستنا، وعدم تحديدها لحد أعلى للثآليل، واشتمالها على عدد أقل من المرضى، كما كان تواتر حدوث الوذمة في مجموعة الأزوت أكبر من PPD مع فارق هام، وذلك على عكس نتائج دراستنا، ويمكن أن يعود ذلك إلى اختلاف جرعات ال PPD، وعدد الجلسات، وطريقة تطبيق العلاج القري.

الدراسة الثالثة أجرتها Fatima et al في باكستان [12]، ونشرت عام 2019، بعنوان:

Comparison of efficacy of intralesional purified protein derivative(PPD) with cryotherapy in the treatment of cutaneous warts.

دراسة	Fatima et al	دراسة
عدد المرضى	60 مريض: 30 في كل مجموعة	100 مريض: 50 في كل مجموعة.
مدة العلاج	كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات حد أقصى	كل أسبوعين حتى الشفاء أو 6 جلسات حد أقصى
العمر	15-60	40-5
عدد دورات الأزوت المطبقة	دورتي تجميد-ذوبان مدة كل منهما 20 ثانية/جميع الثآليل باستخدام عود قطني	دورتي تجميد-ذوبان مدة كل منهما 10 ثوان/جميع الثآليل باستخدام جهاز خاص
جرعة التبركولين المحقونة	5 وحدة تبركولين في الثؤلؤل الأكبر فقط	2.5 وحدة تبركولين في الثؤلؤل الأكبر فقط
نوع الثآليل	غير محددة	شائعة فقط
متوسط عدد الثآليل قبل العلاج	8.80 ± 4.81 (PPD) 9.00 ± 4.81 (آزوت)	2.43±6.08 (PPD) 2.38±5.74 (آزوت)
الاستجابة	شفاء تام أو تحسن أكثر من 50%: 70% (PPD) 30% (آزوت) مع فارق هام لصالح PPD: 0.02 P=0.02	86% (PPD) 90% (آزوت) دون فارق هام P=0.782

لم تقم هذه الدراسة بتقييم النكس أو الآثار الجانبية، كما حددت أقصى مدة للإصابة بسنة، و كانت نسبة الاستجابة الممتازة على العلاج بالأزوت فيها 30% فقط بالمقارنة مع 90% في دراستنا، على الرغم من كون مدة دورة (تجميد- ذوبان) في الدراسة العالمية أكبر، ويمكن أن نعزو ذلك إلى تطبيق الأزوت في هذه الدراسة بواسطة عود قطني، بينما قمنا باستخدام جهاز بخ خاص في دراستنا، كما أننا قمنا بكشط الطبقة المتقرنة من الثؤلؤل بواسطة شفرة عقيمة قبل العلاج، مما يسهل وصول المادة، في حين كانت نسب الشفاء متقاربة في مجموعة PPD، كما اقترحت هذه الدراسة أن فعالية العلاج ب PPD أكبر من الأزوت على خلاف دراستنا، وقد يكون ذلك بسبب استخدام جرعة أعلى من التبركولين.

صور بعض مرضى الدراسة:

- مريض من مجموعة الآزوت حقق الشفاء:

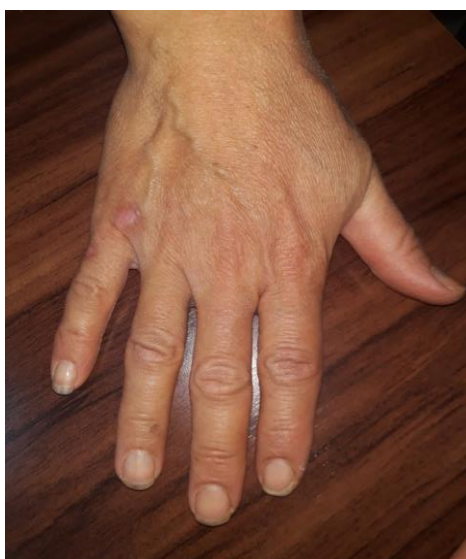


الصورة رقم(15): بعد العلاج



الصورة رقم(14): قبل العلاج

- مريضة أخرى من مجموعة الآزوت حققت الشفاء:



الصورة رقم(17): بعد العلاج



الصورة رقم(16): قبل العلاج



الصورة رقم(19): بعد العلاج

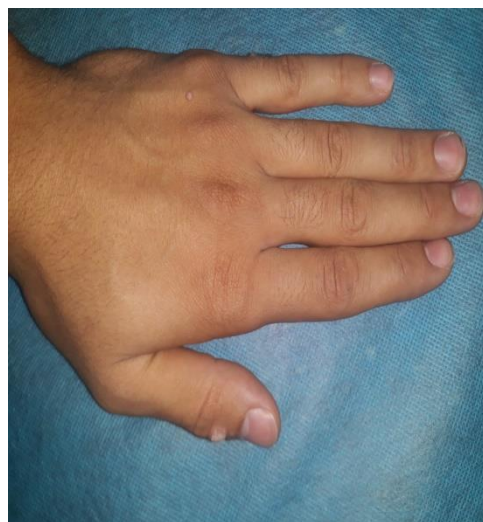


الصورة رقم(18): قبل العلاج

• مريض حقق الشفاء في مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين:



الصورة رقم(21): بعد العلاج



الصورة رقم(20): قبل العلاج

• مريض آخر حقق الشفاء في مجموعة المشتق البروتيني المنقى للتبركولين:



الصورة رقم(23): بعد العلاج



الصورة رقم(22): قبل العلاج

• تشكل فقاعات بعد العلاج بالأزوت:



الصورة رقم(25): ظهور فقاعات بعد
العلاج بالأزوت



الصورة رقم(24): ظهور فقاعات بعد
العلاج بالأزوت

• تشكل وذمة بعد العلاج ب PPD



الصورة رقم(26): تشكل وذمة بعد العلاج ب PPD

• الادوات المستخدمة في البحث



الصورة رقم(28): PPD المستخدم من إنتاج شركة Wiener Lab



الصورة رقم(27): جهاز بخ الأزوت المستخدم، مع شفرة عقيمة وأدوات التعقيم

الخاتمة:

حاولت هذه الدراسة تقييم إمكانية اعتماد المشتق البروتيني المنقى للتبركولين كعلاج مناعي بديل للثآليل الشائعة عن العلاج بالأزوت ، وتم اختيار الثآليل الشائعة كونها النوع الأكثر انتشاراً، في حين أن الدراسات السابقة كانت تجرى على مختلف أنواع الثآليل.

يوجد العديد من الخيارات العلاجية لتدبير الثآليل، لكن ليس هناك علاج مثبت على أنه الأكثر فعالية في تحقيق الشفاء التام.

تعدّ العوامل المخربة للفيروس مثل حمض الصفصاف الموضعي، والعلاج القرّي بالأزوت السائل، العلاجات المعيارية للثآليل الشائعة، وتمتلك الدليل الأقوى على الفعالية، ويُعدّ العلاج القرّي بالأزوت السائل طريقة سريعة ومتوفرة، ولكنه يتطلب أوعية خاصة للنقل والتخزين، كما أنه مكلف نسبياً، وله تأثيرات جانبية مزعجة للمريض مثل الألم وتشكل الفقاعات، لذلك جرى البحث عن بدائل فعالة أقل تكلفة، وأسهل تطبيقاً، وأكثر تحملاً من قبل المريض.

تم دراسة إمكانية اعتماد المشتق البروتيني المنقى للتبركولين، وهو مستضد مُستخلص من المتفطرة السلية، كعلاج بديل عن الأزوت السائل، وهو علاج مناعي فعال وآمن، يؤثر على الثآليل المُعالجة وغير المُعالجة، لذلك تم اختياره في بحثنا نظراً لفعاليته، وتوفره، وسهولة تطبيقه، وتحمله من قبل المرضى خاصة الأطفال منهم. وعلى الرغم من وجود دراسات عديدة لتقييم فعالية العلاج بPPD، فقد ركّز معظمها على تقييم فعاليته بشكلٍ معزول، أو مقارنة بعلاجاتٍ مناعيةٍ أخرى، أو مشاركته مع علاجٍ معياريٍّ عند نفس المريض، مع وجود عددٍ قليلٍ من الدراسات في السنوات الأخيرة اعتمدت مقارنة علاجٍ معياريٍّ مثل الأزوت السائل مع علاجٍ مناعيٍّ مثل المشتق البروتيني المنقى للتبركولين، بالإضافة إلى كونها الدراسة الأولى من نوعها في بلدنا.

في دراستنا: بلغت نسبة الشفاء 90% في مجموعة العلاج الأزوت، مقابل 86% في مجموعة PPD، وكانت فعالية PPD مماثلة لفعالية الأزوت في تحقيق الشفاء التام، وأكثر فعالية في إحداث تناقص في عدد الثآليل، وبالتالي يمكن اعتبار المشتق البروتيني المنقى للتبركولين علاجاً بديلاً فعالاً للثآليل الشائعة.

لم يوجد علاقة بين عدد الثآليل قبل العلاج، أو مدة الإصابة، أو الجنس، أو العمر وحدث الشفاء في المجموعتين، ولكن وجدت علاقة بين مساحة سطح الثؤلول الأكبر قبل العلاج والاستجابة العلاجية، حيث كان حدوث الشفاء أعلى في المجموعة التي كان مساحة سطح الثؤلول الأكبر فيها أقل من 100 مم² بغض النظر عن العلاج المطبق.

كانت التأثيرات الجانبية المسجلة في دراستنا خفيفة إلى متوسطة، ومتحملة عموماً من قبل المرضى.

أما بالنسبة للنكس فقد حصل عند 9 مرضى في مجموعة الأزوت، و 7 في مجموعة PPD، من دون وجود علاقة لنوع العلاج المتبع بحدوث النكس من عدمه.

حدث الشفاء التام عند 3 مرضى إضافيين أثناء فترة المتابعة، وذلك في مجموعة ال PPD ، مما يقترح حدوث استجابة مناعية مستمرة حتى بعد انتهاء العلاج.

الخلاصة والتوصيات

- يعد المشتق البروتيني المنقى للتبركولين خياراً علاجياً فعالاً وآمناً للثآليل الشائعة، ويمكن اعتماده كبديل عن الأزوت السائل في حال عدم توفره، أو عدم تحمله.
- يجب إجراء دراسات متعددة المراكز تشمل عدد أكبر من المرضى، واستخدام طرائق أدق في قياس مساحات الثآليل.
- إجراء دراسات تشمل أنواع مختلفة من الثآليل، مثل الثآليل الأخصوية، والمسطحة، والتناسلية الشرجية.
- إجراء دراسات تربط علاقة الجرعة المحقونة من المشتق البروتيني المنقى للتبركولين بحدوث الاستجابة.
- إجراء دراسات مسبقة بإجراء اختبار التبركولين الجلدي، لتحديد علاقة نتيجة الاختبار بالاستجابة العلاجية.
- إجراء دراسات مشاركة للمشتق البروتيني المنقى للتبركولين مع علاجات أخرى.

المراجع References:

1. Ciconte A, Campbell J, Tabrizi S, et al. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. *Australas J Dermatol*. 2003Aug;44(3):169-73.
2. Al Aboud AM, Nigam PK. Wart. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431047/>
3. Sterling JC, Gibbs S, Hussain S, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol*. 2014Oct;171(4):696-712.
4. Khozeimeh F, Azad F, Oskouei Y, et al. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. *Int J Dermatol*. 2017;56:474-478.
5. Goldstein B, Goldstein A, Morris-Jones R. Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts). 2024. Management. Link: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-warts-common-plantar-and-flat-warts#H1056977163>.
6. Bacelieri R, Johnson SM. Cutaneous warts: an evidence-based approach to therapy. *Am Fam Physician*. 2005;72(4):647-652.
7. Nofal A, Nofal E, Yosef A, et al. Treatment of recalcitrant warts with intralesional measles, mumps, and rubella vaccine: a promising approach. *Int J Dermatol*. 2015;54:667-671.
8. Eassa B, Abou-Bakr A, El-Khalawany M. Intradermal injection of PPD as a novel approach of immunotherapy in anogenital warts in pregnant women. *J Dermatol Ther*. 2011;24:137-143.
9. Nofal A, Nofal E. Intralesional immunotherapy of common warts: successful treatment with mumps, measles and rubella vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1166-1170
10. Ibrahim H, El-Taieb M, Nada E, et al. Combined intralesional injection of tuberculin purified protein derivative plus cryotherapy versus each alone in the treatment of multiple common warts. *Dermatol Ther*. 2022;35(4):e15350.
11. Wan Ahmad Kammal WSL, Jamil A Md, Nor N. Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus cryotherapy in the treatment of warts: An assessor-blinded, randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2021;34(5), e15080.
12. Fatima M, Ejaz A, Anwar A. Comparison of efficacy of intralesional purified protein derivative (PPD) with cryotherapy in the treatment of cutaneous warts. *Pak Armed Forces med J*. 2019;69(5), 965-70.
13. Karamanou M, Agapitos E, Kousoulis A, et al. From the humble wart to HPV: a fascinating story throughout centuries. *Oncol Rev*. 2010;4, 133-135.

14. Androphy EJ, Kirnbauer R. Human papilloma virus infection. In: Goldsmith LA, Katz. SI, Gilehrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff k. eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 8e. McGraw Hill;2012.
15. Sterling JC, Harwood CA. Viral Infections, Human Papillomavirus infection. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al. (eds). Rooks Textbook of Dermatology. 10th ed. 2024; (2)25:49-74.
16. Howley PM, Lowy DR.. Papillomaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. 5th ed.2001. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins:2299–2354.
17. Kirnbauer R, Lenz P. Human Papillomaviruses. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al. eds. Dermatology. 5th ed.2025 USA: Elsevier:1394–1411
18. Mühr LSA, Eklund C, Dillner J. Towards quality and order in human papillomavirus research. Virology.2018;519:74–6.
19. Kilkenny M, Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community. Australas J Dermatol. 1996 May;37(2):80-6.
20. Barbosa P. Plantar Verrucae and HIV infection. Clin Podiatr Med Surg.1998Apr; 15(2):317-27.
21. Viae J, Thivolet J, Chardonnet Y. Specific immunity in patients suffering from recurring warts before and after repetitive intradermal tests with human papilloma virus. Br J Dermatol.1977Oct; 97(4):365-70.
22. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res. 2006 Dec; 4(4):273-93.
23. Pyrhönen S, Johnasson E. Regression of warts. An immunological study. Lancet. 1975 Mar;1(7907):592-6.
24. Rogozinski T, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M. Role of cell-mediated immunity in spontaneous regression of plane warts. Int J Dermatol. 1988 Jun; 27(5):322-6.
25. Shifti-keramat S, HHandisurya A, Kriehuber E, et al. Different heparan Sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. J Virol.2003Dec; 77(24):13125-35.
26. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression, Infectious Agents and Cancer.2016; 11, no. 1
27. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev Med Virol. 2015; 25, no. S1, 2–3
28. De Sanjose S, Brotons M, Pavon MA. The natural history of human papillomavirus infection. Baillieres Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol. 2018; 47, 2–13.
29. Wójcik L, Samulak D, Makowska M, et al. The role of human papillomavirus in cervical cancer. Int. J. Cancer Clin. Res. 2019; 6, 125

30. Spangle JM, Chen AA, Munger K. Human papillomavirus: Pathogenesis and Host Immune Response. In: Hudnall, S.(eds) Viruses and Human Cancer. 2014.Springer, NY.
31. Nw M, Ga A, Aa EF, et al. Galectin-3 and Interleukin-17: a potential role in the pathogenesis of human papilloma virus infection. J Cosmet Dermatol. 2022Jun; 21(6):2618-2622.
32. Bansal A, Singh MP, Rai B. Human Papillomavirus-associated cancers: A growing global problem. Int J Appl Basic Med Res. 2016 Apr-Jun; 6(2):84-9.
33. Höpfl R, Bens G, Wieland U, et al. Human Papillomavirus DNA in non-melanoma skin cancer of a renal transplant recipient: detection of a new sequence related to epidermodysplasia verruciformis associated types. J Invest Dermatol. 1997 Jan; 108(1):53-6.
34. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol. 2012;13: 607–15.
35. Tommasino M. HPV and skin carcinogenesis. Papillomavirus Res. 2019;7: 129–31.
36. Shimizu A, Yamaguchi R, Kuriyama Y. Recent advances in cutaneous HPV infection. J Dermatol. 2023; 50: 290–298.
37. McHugh RW, Hazen P, Eliez YD, et al. Metastatic periungual squamous cell carcinoma: detection of human papillomavirus type 35 RNA in the digital tumor and axillary lymph node metastases. J Am Acad Dermatol. 1996 Jun; 34(6):1080-2.
38. Uitto J, Saeidian AH, Youssefian L, et al. Recalcitrant warts, epidermodysplasia verruciformis, and the Tree-Man syndrome: Phenotypic Spectrum of cutaneous Human Papillomavirus infections at the intersection of genetic Variability of Viral and Human Genomes. J Invest Dermatol. 2022;142(5):1265-1269.
39. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. Semin Immunol. 2006 Dec; 18(6):362-74.
40. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2012 Nov; 130(5):1030
41. Moulin C, Beaupain B, Suarez F, et al. CXCR4 WHIM syndrome is a cancer predisposition condition for virus-induced malignancies. Br J Haematol. 2024;204(4): 1383–1392.
42. Morena D, Anta Y, Dbouk C. Hyper IgE Syndrome With Multiple Respiratory Infections. Review About a Clinical Case. Open Respir Arch. 2023Sep; 18;5(4):100270
43. Agyemang EA, Makanga DM, Abdallah M, et al. Idiopathic CD4 Lymphocytopenia: A Case Report and Literature Review Cureus. 2024Mar; 26;16(3):e56968.

44. Patterson JW, Hosler GA, Prenshaw KL. Viral Diseases. In: Weedon's skin pathology. 5th ed. 202. USA: Elsevier;6(27):757-786
45. Ntuli L, Mtshali A, Mzobe G, et al. Role of Immunity and Vaginal Microbiome in Clearance and Persistence of Human Papillomavirus Infection. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022;12:927131.
46. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. Clin Diagn Lab Immunol. 2001Mar;8(2):209-20.
47. 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. 2009Jan; 160(1):220-2.
48. Al Rudaisat M, Cheng H. Dermoscopy Features of Cutaneous Warts. Int J Gen Med. 2021Dec; 16;14:9903-9912.
49. Cinotti E, Barbarossa L, Cortonesi G, et al. Non-Invasive Imaging for the Diagnosis of Genital Warts and Their Imitators. J Clin Med. 2024; 13(5):1345.
50. Goldstein B, Goldstein A, Morris-Jones R. Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts). Differential diagnosis.2024.
Link:<https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-warts-common-plantar-and-flat-warts#H1056977163>.
51. Kore VB, Anjankar A. A Comprehensive Review of Treatment Approaches for Cutaneous and Genital Warts. Cureus. 2023 Oct;25:15(10):e47685.
52. Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14:892–899.
53. Soenjoyo K, Chua B, Wee L, et al. Treatment of cutaneous viral warts in children: A review. Dermatol Ther. 2020; 33:e14034.
54. Tsai J, Chuang S, Hsu M, et al. Distribution of salicylic acid in human stratum corneum following topical application in vivo: a comparison of six different formulations. Int J Pharm.1999Oct;188(2):145-53.
55. Kwok Cs, Gibbs S, Bennet C, et al. Topical treatments for cutaneous warts. Cochrane Database Syst Rev.2012 Sep;2012(9):CD001781.
56. Usman H, Khan AR, Naseem S, et al. Comparison of efficacy of 50% salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts. J Pak Assoc Dermatol. 2024;34(2), 346-350.
57. Cockayne S, Curran M, Denby G, et al. Cryotherapy versus salicylic acid for the treatment of verrucae-a randomized controlled trial. Health Technol Assess. 2011,Sep; 15(32):1-170.
58. An Overview About Treatment Lines Of Warts. J Pharma Negat Results. 2022;4391-4394
59. Veien N, Madsen S, Avrach W, et al. Stahl the treatment of plantar warts with a keratolytic agent and occlusion. J Dermatol Treat.1991;2:2,59-61.

60. Redzic N, Benoy I, Broeck DV, et al. Efficacy of AV2-Salicylic acid combination therapy for cutaneous warts: Study protocol for a single-center randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 2020;17, 100534.
61. Navarro-Pérez D, García-Oreja S, Álvaro-Afonso FJ, et al. Cantharidin-podophyllin-salicylic acid formulation as a first-line treatment for plantar warts? A case report with multiple plantar warts of human papillomavirus biotype 27 and previous failed treatments. *Am J Cas Rep.* 2022; 23, e937867-1.
62. Tavakkolizadeh A, Povlsen B. A serious complication of topical wart treatment on the hand. *J R Soc Med.* 2004;97(4):180.
63. Lachapelle JM, Leroy B. Allergic contact dermatitis to colophony included in the formulation of flexible collodion BP, the vehicle of salicylic and lactic acid wart paint. *Dermatol Clin.* 1990;8(1):143-6.
64. Abdel-Latif A, El-Sherbiny A, Omar A. Silver duct tape occlusion in treatment of plantar warts in adults: is it effective? *Dermatol Ther.* 2020;33: 1-6.
65. Karrabi M, Kheirkhah M, Shahrestanaki E, et al. Comparison of 40% trichloroacetic acid and cryotherapy for the treatment of plantar warts: a single-blind, randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2020; 33(4):e13559
66. Zimmerman EE. and Crawford P. Cutaneous cryosurgery, *Am Fam Physician.* 2012;86, no. 12, 1118–1124.
67. Ahmed I, Agarwal S, Ilchyshyn A, et al. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: cryo-spray vs. cotton wool bud, *Br J Dermatol.* 2001;144, no. 5, 1006–1009
68. Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, et al. Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010;182(15):1624-30.
69. Muhaidat JM, Al-Qarqaz FA, Alshiyab DM, et al. Comparison of the efficacy and safety of two cryotherapy protocols in the treatment of common viral warts: a prospective observational study. *Dermatol Res Pract.* 2020;(1), 2309309.
70. García-Oreja S, Álvaro-Afonso FJ, Tardáguila-García A, et al. Efficacy of cryotherapy for plantar warts: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35(6), e15480.
71. Tabrizi SN, Garland SM. Is cryotherapy treating or infecting? *Med J Aust.* 1996; 164(5):263
72. Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H, et al. Value of a second freeze-thaw cycle in cryotherapy of common warts. *Br J Dermatol.* 199;4131(6):883-6.
73. Yates Vm, Scott MM, Carter ED. Rupture of tendon after cryotherapy for hand wart. *BMJ.* 1988; 297(6656):1106.
74. Zhu J, Qiao R, Li Y, et al. The Efficacy, Safety, and Recurrence Rate of Diphenylcyclopropenone Topical Immunotherapy for Alopecia Areata: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Ther.* 2023; (1), 6073889.

75. Suh DW, Lew BL, Sim WY. Investigations of the efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy for the treatment of warts. *Int J Dermatol.* 2014; 53(12), e567-e571
76. Choi Y, Kim DH, Jin SY, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone is effective and preferred in the treatment of periungual warts. *Annals of Dermatology.* 2013; 25(4), 434-439
77. Choi MH, Seo SH, Kim IH, et al. comparative study on the sustained efficacy of diphenylcyclopropenone immunotherapy versus cryotherapy in viral warts. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(3):398-9.
78. Haedersdal M, Selvaag E, Petersen CS. Immunotherapy with diphenylcyclopropenone of recalcitrant warts: a retrospective analysis. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80(3):217-8.
79. Audrian H, Siddiqui H, Buckley DA. Diphenylcyclopropenone immunotherapy for viral warts in immunosuppressed patients. *Br J Dermatol.* 2013;168(5):1138-9.
80. Wilkerson MG, Connor TH, Wilkin JK. Dinitrochlorobenzene is inherently mutagenic in the presence of trace mutagenic contaminants. *Arch Dermatol.* 1988;124(3):396-8.
81. Micali G, Dall'Oglio F, Tedeschi A, et al. treatment of cutaneous warts with squaric acid dibutylester: a decade of experience. *Arch Dermatol.* 2000, Apr; 136(4):557-8.
82. Silverberg NB, Lim JK, Paller AS, et al. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(5 Pt1):803-8.
83. Hama N, Hatamochi A, Hayashi S, et al. Usefulness of topical immunotherapy with squaric acid dibutylester for refractory common warts on the face and neck. *J Dermatol.* 2006;36(12):660-2.
84. Choi JE, Seo SH, Kim IH, et al. (). prospective study of urticarial after diphenylcyclopropenone therapy in patients with viral warts. *Int J Dermatol.* 2007; 46(12):1313-4.
85. 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(12):1533-1537.
86. Kruter L, Sagar V, Akhavan A, et al. Intralesional bleomycin for warts: Patient satisfaction and treatment outcomes. *J Cutaneous Med Surg.* 2015;19: 470-6
87. Adalatkhah H, Khalilollahi H, Amini N, et al. Compared therapeutic efficacy between intralesional bleomycin and cryotherapy for common warts: a randomized clinical trial. *Dermatol online J.* 2007; 13:13(3):4.
88. Dahr SB, Rashid MM, Islam A, et al. Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: a randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(3):262-7.

89. Marahatta s, Khadka DK, Agrawal S, et al. Intralesional bleomycin for the treatment of resistant palmoplantar and periungual warts. *Dermatol Res Pract.*2021; 8655004.
90. Hodeib AAE; Al-Sharkawy BG, Hegab DS, et al. A comparative study of intralesional injection of Candida albicans antigen, bleomycin and 5-fluorouracil for treatment of plane warts. *J. Dermatol. Treat.*2021; 32, 663–668.
91. Hayes Me, O'keefe EJ. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15(5Pt1):1002-6.
92. Singh Mehta KI, Mahajan VK, Chauhan PS, et al. Evaluation of efficacy and safety of intralesional bleomycin in the treatment of common warts: Results of a pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019; 85 (4): 397- 404.
93. Herschata J, McLeod MP, Zaiac M. Management of ungula warts. *Dermatol Ther.* 2012; 25(6):545-50.
94. Moore, A.Y. Clinical applications for topical 5-fluorouracil in the treatment of dermatological disorders *J Dermatol Treat.* 2009; 20, 328–335
95. Prince GT, Cameron MC, Fathi R, et al. Intralesional and Laser-Assisted 5-Fluorouracil in Dermatologic Disease: A Systematic Review. *J. Drugs Dermatol.*2018; 17, 274–280.
96. Isçimen A, Aydemir EH, Göksügür N, et al. Intralesional 5-Fluorouracil, lidocaine and epinephrine mixture for the treatment of verrucae: a prospective placebo-controlled single-blind randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(4):455-8.
97. 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. *Dermatol. Surg.* 2008; 34, 656–659.
98. Luk NM, Tang WYM, Tang NLS, et al. Topical 5-fluorouracil has no additional benefit in treating common warts with cryotherapy: A single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Dermatol.*2006; 31, 394–397.
99. Salk RS, Grogan KA, Chang TJ. Topical 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of plantar warts: A prospective, randomized, and controlled clinical study. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5, 418–424
100. IsEik S, Koca R, Sarici G, et al. A comparison of a 5% potassium hydroxide solution with a 5-fluorouracil and salicylic acid combination in the treatment of patients with anogenital warts: A randomized, open-label clinical trial. *Int. J. Dermatol.*2014; 53, 1145–1150.
101. Hursthouse MW. A controlled trial on the use of topical 5-fluorouracil on warts. *Br J Dermatol.*1975; 92(1):93-6.
102. Singh A, Choudhary R, Ganguly S. Podophyllin in dermatology: Revisiting a Historical Drug. *Ind Dermatol Online J.* 2022; 13(1):167-171.

103. López-López D, Agrasar-Cruz C, Bautista-Casasnovas A, et al. Aplicación de cantaridina-podofilotoxina-ácido salicílico en las verrugas plantares recalcitrantes. Un estudio preliminar [Application of cantharidin, podophyllotoxin, and salicylic acid in recalcitrant plantar warts. A preliminary study]. Gac Med Mex. 2015;151(1):14–19. Spanish.
104. Torbeck R, Pan M, deMoll E. Cantharidin: a comprehensive review of the clinical literature, Dermatol Online J.2014;20 (6).
105. Recanati MA, Kramer KJ, Maggio JJ, et al. Cantharidin is superior to trichloroacetic acid for the treatment of non-mucosal genital warts: a pilot randomized controlled trial. Clin Exp Obstet Gynecol. 2018;45(3):383–386.
106. Ruini C, Clanner-Engelshofen BM, Heppt M, et al. Cantharidin as an alternative treatment for genital warts: a case monitored with optical coherence tomography. Acta Derm Venereol. 2020; 100(16):adv00259
107. Vidal DA. Topical imiquimod: Mechanism of action and clinical applications. Min-Rev. Med. Chem. 2006; 6, 499–503.
108. Bhatnagar S, Gadeela PR, Thathireddy P, et al. Microneedle-based drug delivery: Materials of construction. J. Chem. Sci. 2019; 131, 90.
109. Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. Int J dermatol. 2016;55(8), 831-844.
110. Skinner RB Jr. Imiquimod. Dermatol Clin. 2003; 21(2):291-300.
111. Micali G, D'all'Oglio f, Nasca MR. An open label evaluation of the efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant subungual and periungual cutaneous warts. J Dermatolog Treat. 2003;14(4):233-6.
112. Hengge UR, Esser S, Schultewolter T, et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. Br J Dermatol. 2000;143(5):1026-31.
113. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of 5% imiquimod cream in the treatment of recalcitrant warts in children. Pediatr Dermatol. 2002;19(3):263-6.
114. Hengge UR, Goos M, Arndt R. Topical treatment of warts and Mollusca with Imiquimod. Ann Intern Med. 2000; 132(1):95.
115. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S, Rübber A, et al. Topical 5% imiquimod long-term treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. Dermatology. 2002; 205(2):139-45.
116. Harwood CA, Perrett CM, Brown VL, et al. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunosuppressed individuals. Br J Dermatol. 2005; 152(1):122-9.
117. Jimenez-Sanchez G, Pavot V, Chane-Haong C, et al. Preparation and in vitro evaluation of imiquimod loaded polylactide-based micelles as potential vaccine adjuvants. Pharm. Res. 2015; 32, 311–320.

118. Yousaf A, Gul S, Zahra A, et al. Comparison of efficacy of 30% solution of trichloroacetic acid (TCA) with 0.025% tretinoin in the treatment of flat warts at a tertiary care hospital. *J Pak Assoc Dermatol.* 2021; 31(4), 600-604.
119. Pezeshkooper 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(11):e66-9.
120. Focht DR 3rd, Spicer C. Fairchok MP. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of verruca vulgaris (the common wart). *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(10):971-4.
121. De Haen M, Spigt MG, van Uden CJ, et al. Efficacy of duct tape vs placebo in the treatment of verruca vulgaris (warts) in primary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(11):1121-5.
122. Wenner R, Askari SK, Cham PM, et al. Duct tape for the treatment of common warts in adults: a double-blind randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 2007; 143(3):309-13.
123. Park HS, Choi WS. Pulsed dye laser treatment for viral warts: a study of 120 patients randomized controlled. *Trial J Dermatol.* 2008;35(8): 491-498.
124. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL et al. Pulsed dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 275–280.
125. Liu A, Moy RL, Ross EV, et al. Pulsed dye laser and pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy in the treatment of dermatologic disorders. *Review Dermatol Surg.* 2012;38(3): 351-366.
126. Robson KJ, Cunningham NM, Kruzan KL, et al. Pulsed-dye laser versus conventional therapy in the treatment of warts: a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 2000Aug;(2 Pt 1):275-80.
127. Akarsu S, Ilknur T, Demirtaşoglu M, et al. Verruca vulgaris: pulsed dye laser therapy compared with salicylic acid + pulsed dye laser therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006Sep; 20(8):936-40
128. 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.* 2017Jul; 32(5):1207-1211.
129. Campolmi P, Quintarelli L, Fusco I, et al. Clinical evidence of 595 nm pulse dye laser treatment for viral warts on hands and feet. *Skin Res Technol.* 2023; 29(9), e13460
130. Ibrahim SMA, Soliman M, Mohamed SKA, et al. Pulsed dye laser versus Nd:YAG laser in the treatment of recalcitrant plantar warts: an intraindividual comparative study. *J Cosmet Laser Ther.* 2021; 23(5-6): 130-136.
131. Nguyen J, Korta DZ, Chapman LW, et al. Laser treatment of nongenital verrucae: a systematic review. *Review JAMA Dermatol.* 2016;152(9): 1025-34.

132. Iranmanesh B, Khalili M, Zartab H, et al. Laser therapy in cutaneous and genital warts: a review article. *Review Dermatol Ther.* 2021; 34(1):e14671.
133. Liu JJ, Li HT, Ren YY, et al. Long-pulsed neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet laser versus cryotherapy for the treatment of cutaneous warts: A randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87(6), 1328-1335.
134. Takac S. The CO2 laser and verruca vulgaris. *Med Pregl.* 2000Jul-Aug; 53(7-8):389-93.
135. Sloan K, Haberman H, Lynde CW. Carbon dioxide laser-treatment of resistant verrucae vulgaris: retrospective analysis. *J Cutan Med Surg.* 1998Jan; 2(3):142-5.
136. Ju HJ, Park HR, Kim JY, et al. Intralesional immunotherapy for non-genital warts: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022; 88(6), 724-737.
137. Horn TD, Johnson SM, Helm RM, Roberson PK. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: A single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch Dermatol.* 2005;141:589-94.
138. Nagar C, Niraj HGB, Sharma H, et al. Therapeutic outcome of intralesional immunotherapy in verruca vulgaris using MMR vaccine-an interventional study. *Int J Acad Med Pharm.* 2024; 6(1), 1309-1313.
139. Chandrashekar L. Intralesional immunotherapy for the management of warts. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011May-Jun;77(3):261-3. doi: 10.4103/0378-6323.79694. PMID: 21508563.
140. Leman JA, Benton EC. Verrucas Guidelines for management. *Am J Clin Dermatol.* 2000,May-Jun;1(3):143- 9.
141. Maronn M, Salm C, Lyon V, et al. One-year experience with candida antigen immunotherapy for warts and molluscum. *Pediatr Dermatol.* 2008Mar-Apr;25(2):189- 92.
142. Johnson SM, Roberson PK, Horn TD. Intralesional injection of mumps or Candida skin test antigens: a novel immunotherapy for warts. *Arch Dermatol.* 2001 Apr;137(4):451-
143. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, et al. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol.* 2003May-Jun;20(3):268-71.
144. Fawzy MM, Nofal A, Alakad R. Intralesional antigen immunotherapy for the treatment of plane warts: a comparative study. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6), e13807.
145. Nofal A, Alakad R, Fouda I, et al. Intralesional antigen immunotherapy in the treatment of periungual warts. *J Cutan Med Surgery.* 2021; 25(3), 286-292
146. Dhope A, Madke B, Singh AL. Effect of measles mumps rubella vaccine in treatment of common warts *Indian J Drugs Dermatol.* 2017;3:14–9

147. Abd El-Magiud E, Abd El-Samea G, Gaber H. Intralesional injection of measles, mumps, and rubella vaccine versus cryotherapy in treatment of warts: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther.* 2020; 33(2), e13257.
148. Rajegowda HM, Kalegowda D, Madegowda SK, et al. Intralesional measles, mumps, and rubella vaccine versus cryotherapy in treatment of warts: A prospective study. *J Dermatol Surg.* 2020; 24(2), 110-115.
149. Dhakar AK, Dogra S, Vinay K, et al. Intralesional Mycobacterium w vaccine versus cryotherapy in treatment of refractory extragenital warts: a randomized, open-label, comparative study. *J Cutan Med Surg.* 2016; 20(2), 123-129.
150. Mohta A, Jain SK, Mehta RD, et al. Intralesional Purified Protein Derivative of Tuberculin Versus Intralesional Mycobacterium W Vaccine in Treatment of Recalcitrant Extragenital Warts: A Randomized, Single-Blinded, Comparative Study. *Indian J Dermatol.* 2022Jan-Feb; 67(1):26-30.
151. Srinivasa M, Kette RT, Girish H, et al. intralesional BCG: an answer to recalcitrant warts. *Int J Acad Med Pharm.* 2023; 5(1), 411-414.
152. Podder I, Bhattacharya S, Mishra V, et al. Immunotherapy in viral warts with intradermal Bacillus Calmette–Guerin vaccine versus intradermal tuberculin purified protein derivative: A double-blind, randomized controlled trial comparing effectiveness and safety in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017; 83, 411.
153. Al Hamzawi NK, Abdallah MH. Managing recalcitrant warts: facts about Bacillus Calmette-Guerin (BCG), Mycobacterium indicus pranii (Mw vaccine), and purified protein derivative (PPD) as immunotherapy. *J Cosmet Dermatological Sci App.* 2018; 8(04), 218.
154. Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children with topical viable Bacillus Calmette-Guerin. *Pediatr Dermatol.* 2013Jan-Feb;30(1):60-3.
155. Yaghoobi R, Soghrati M, Tavakoli S, et al. Efficacy of viable BCG vaccine paste in the treatment of common warts: a double-blind randomized control trial. *J Dermatolog Treat.* 2022Jun; 33(4):2198-2202.
156. Marei A, Boghdadi G, Tash RME, et al.(). Efficacy of intralesional Candida antigen immunotherapy in treatment of recalcitrant warts. *Zagazig Univ Med J.* 2020; 26(5), 769-774.
157. Elsayed Ghaly N, El-Ashmawy AA, Abou Zeid M, et al. Efficacy and safety of intralesional injection of vitamin D3 versus tuberculin PPD in the treatment of plantar warts: a comparative controlled study. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(4), 1231-1240.
158. Nepal A, Subedi K. Efficacy of Intralesional Purified Protein Derivative (PPD) in the Treatment of Cutaneous Warts. *Med J Pokhara Acad Health Sci.* 2023; 6(1), 523-540.

159. Mohammed YF, Ibrahim HS, Elbarbary MA, et al. Comparative study of intralesional tuberculin protein purified derivative (PPD) and intralesional measles, mumps, rubella (MMR) vaccine for multiple resistant warts. *J Cosmet Dermatol*. 2021; 20(3), 868-874.
160. Glass AT, Solomon BA. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults. *Arch Dermatol*. 1996 Jun; 132(6):680-2.
161. Orlow SJ, Paller A. Cimetidine therapy for multiple viral warts in children. *J Am Acad Dermatol*. 1993 May;28(5 Pt 1):794-6.
162. Mohammed GF, Al-Dhubaibi MS, Bahaj SS, et al. Systemic immunotherapy for the treatment of warts: A literature review. *J Cosme Dermatol*. 2022; 21(11), 5532-5536.
163. Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun;34(6):1005-7.
164. Ramos-Arancibia N, Varas C, Rozas-Muñoz E. Severe and recalcitrant periungual warts in a child successfully treated with cimetidine. *Dermatol Ther*. 2021Nov; 34(6):e15154.
165. Lee SH, Rose B, Thompson CH, et al. Plantar warts of defined aetiology in adults and unresponsiveness to low dose cimetidine. *Australas J Dermatol*. 2001Aug; 42(3):220-1.
166. Rogers CJ, Gibney MD, Siegfried EC, et al. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults: is it any better than placebo? *J Am Acad Dermatol*. 1999, Jul;41(1):123-7.
167. Daniel BS, Murrell DF. Complete resolution of chronic multiple verruca vulgaris treated with quadrivalent human papillomavirus vaccine. *JAMA Dermatol*. 2013Mar; 149(3):370-2
168. Venugopal SS, Murrell DF. Recalcitrant cutaneous warts treated with recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine (types 6, 11,16, and 18) in a developmentally delayed, 31-year-old man. *Arch Dermatol*. 2010 May; 146(5):475-7.
169. Abeck D, Fölster-Holst R. Quadrivalent human papillomavirus vaccination: a promising treatment for recalcitrant cutaneous warts in children. *Acta Derm Venereol*. 2015 Nov; 95(8):1017-9.
170. Bossart S, Gabutti MP, Seyed Jafari SM, et al, Nonavalent human papillomavirus vaccination as alternative treatment for genital warts. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4), e13771.
171. Ciccarese G, Herzum A, Serviddio G, et al. Efficacy of Human Papillomavirus Vaccines for Recalcitrant Anogenital and Oral Warts. *J Clin Med*. 2023;12(23), 7317.
172. Villemure SE, Wilby KJ. A systematic review of the treatment of active anogenital warts with human papillomavirus vaccines. *J Am Pharm Assoc*. 2023.

173. Yang MY, Son JH, Kim GW, et al. Quadrivalent human papilloma virus vaccine for the treatment of multiple warts: a retrospective analysis of 30 patients. *J Dermatol Treat.* 2019; 30(4), 405-409.
174. Ebrahimi S, Dabiri N, Jamshidnejad E, et al. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Int J Dermatol.* 2007; 46(2), 215-217.
175. Diab N, Atef H, Salah E. Comparative efficacy of using a combination of intralesional purified protein derivative with low dose isotretinoin in the treatment of recalcitrant common warts. *Dermatol Ther.* 2022; 35(6), e15457.
176. Simone CD, Capizzi R, Carbone A, et al. Use of acitretin in a case of giant common warts in an HIV-infected patient. *Eur J Dermatol.* 2008 May-Jun;18(3):346-7.
177. Nofal Ahmad AE, Najah Samar M, ElShafy Ahmed SA. Oral isotretinoin versus acitretin in the treatment of plantar warts in adults. *J Egypt Women Dermatol Soc.* 2024May-Aug; 21(2):p 92-99.
178. Nofal A, Fawzy MM, Eldeeb F, et al. Oral isotretinoin versus acitretin in male patients with multiple recalcitrant common warts: A randomized, double-blinded placebo-control study. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21(11), 5895-5901.
179. Maj A, Siddique M A, Hussain LCM. Efficacy of Topical 1% Adapalene Versus Cryotherapy in Treatment of Plantar Warts. *Pak J Med Health Sci.* 2022; 16(12), 512-512.
180. Nofal H, Omran F, ElKholy B, et al. Tazarotene is as effective and tolerable as imiquimod in the treatment of verruca plana, a comparative randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 2024; 11ae133.
181. Szeimies RM, Wimmershoff MB, Reisberger EM, et al. Treatment of therapy refractory verrucae vulgares with a ciclopirox-containing lacquer. *Hautarzt.* 2001 Jun; 52(6):489-91.
182. Chen X, Xu Y, Hu L, et al. Clinical observation and study of local hyperthermia for treating plantar warts: A pilot study with 38 patients. *Frontiers Med.* 2023; 10, 1087659.
183. Jiang F, Shao J, Chen L, et al. Successful treatment of periungual warts with local hyperthermia: report of two cases. *J Dermatolog Treat.* 2022 Jun;33(4):2380-2382.
184. Hirose R, Hori M, Shukuwa T, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol.* 1994Apr;21(4):248-53.
185. Muse M E, Stiff KM, Glines KR, et al. A review of intralesional wart therapy. *Dermatol online J.* 2020;26(3).
186. Broganelli P, Chiaretta A, Fragnelli B, et al. Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts. *Dermatol Ther.* 2012 Sep-Oct; 25(5):468- 71.

187. 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 Jan; 160(1):223-4.
188. Lau WC, Lau CB, Frangos JE, et al. Intralesional cidofovir for the management of refractory cutaneous verrucae: a review of applications and opportunities. *Ther Adv Infect Dis*. 2023;10, 20499361231165862.
189. Blouin MM, Cloutier R, Noël R. Intralesional cidofovir in the treatment of cutaneous warts in a renal transplant patient. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16(6), 462-464.
190. Bonatti H, Aigner F, De Clercq E, et al. Local administration of cidofovir for human papilloma virus associated skin lesions in transplant recipients. *Transpl Int*. 2007; 20(3), 238-246.
191. Anshelevich EE, Barbieri JS, Kovarik CL. Intralesional cidofovir for treatment of recalcitrant warts in both immunocompetent and immunocompromised patients: A retrospective analysis of 58 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(1), 206-207.
192. MacKay EM. Use Of Urea (Carbamide) In Treatment Of Warts (Verruca Vulgaris). *Arch Derm Syphilol*. 1940;41(4):736-737.
193. Higashi N, Kume A, Taniguchi T. et al. Recalcitrant plantar warts treated with topical 10% urea ointment. 2000; 42. 498-502.
194. Aktaş H, Ergin C, Demir B, et al. Intralesional vitamin D injection may be an effective treatment option for warts. *J Cutan Med Surg*. 2016; 20(2), 118-122
195. Akula ML, Shetty M, Shetty V, et al. Comparative study of therapeutic efficacy of intralesional vitamin D3 versus intralesional purified protein derivative in the treatment of warts. *IP Indian J Clin Exp Dermatol*. 2018; 4(3), 226-231.
196. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, lalpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol*. 2007Apr; 34(4):264-6.
197. Aktaş H, Ergin C, Demir B, et al. Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts. *J Cutan Med Surg*. 2016 Mar-Apr; 20(2):118-22.
198. Latif I, Sultan J. Aslam A, et al. Role of Intralesional Vitamin D3 in the Treatment of Cutaneous Warts. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021 Oct-Dec;14(4):404-408.
199. Al-Sabak H, Al-Hattab M, Al-Rammahi M, et al. The efficacy of intralesional vitamin D3 injection in the treatment of cutaneous warts: A clinical therapeutic trial study. *Skin Res Technol*. 2023; 29(8), e13442.
200. Wang H, Xiong L, Xia Y, et al. 5-aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy induces both necrosis and apoptosis of keratinocytes in plantar warts. *J Cosmet Laser Ther*. 2020 Apr; 2:22(3):165-170.

201. Yu YE, Kuohung V, Gilchrest BA, et al. Photodynamic therapy for treatment of hand warts. *Dermatol Surg.* 2012 May; 38(5):818-20.
202. Mizuki D, Kaneko T, Hanada K. Successful treatment of topical photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for plane warts. *Br J Dermatol.* 2003Nov; 149(5):1087-8.
203. Schroeter CA, Kaas L, Waterval J, et al. Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007Oct; 21(9):1170-4.
204. De Vita V, Goldust M. Efficacy and Safety of Microneedling for the Treatment of Cutaneous Warts. *Hand (NY).* 2019 Sep; 14(5):705-706.
205. Hassan, Iffat & Bhatt, Taseer & Altaf, Hinah & Sameem, et al. Role of oral zinc sulphate in warts- a placebo controlled, single-blinded study. *Our Dermatology*
206. Moniem EA, Genedy RM, Moussa R. Oral zinc sulfate in the treatment of recalcitrant warts. *Egypt J Dermatol Venereol.* 2016;36:34-8.
207. Hafeez, S. Efficacy of oral zinc sulfate versus cryotherapy in the treatment of palmoplantar warts. *J Pak Assoc Dermatol.* 2021; 31(4), 595-599.
208. Elsayed A, Nassar A, Marei A, et al. Intralesional acyclovir: a potential therapeutic option for cutaneous warts. *J Cutan Med Surg.* 2022; 26(1), 25-30.
209. Mayakuntla B, Meda S, Ravi SS, et al. Intralesional acyclovir in the treatment of cutaneous warts: A novel therapeutic approach. *J Pak Assoc Dermatol.* 2023; 33(2), 495-498.
210. Gharib K, Taha A, Elradi M. Intralesional acyclovir versus intralesional Hepatitis-B vaccine in treatment of resistant plantar warts: a randomized controlled trial. *Arch Dermatol Res.* 2024; 316(6), 325.
211. Zoheir MGT, Almohsen AM, Amer MAEM, et al. Intralesional full-concentration (25 mg/ml) methotrexate in the treatment of plantar warts: A pilot study. *Dermatol Ther.* 2022; 35(11), e15815.
212. Mousa HAL. Autoinoculation Therapy for the Treatment of Widespread Cutaneous Warts. *Dermatol Surg.* 2024; 50(4), 341-344.
213. Netravali IA, Sockler PG, Heimall J, et al. Rapid resolution of diffuse warts following initiation of dupilumab for severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2024; 41(2), 275-278
214. Eassa BI, Abdel-Hameed AKS, Ismail AIA. Safety and efficacy of intralesional polidocanol sclerotherapy in the treatment of plantar warts: a pilot study. *Arch Dermatol Res.* 2024; 316(6), 204.
215. Nasser MO, Fawzi A, Nora DM. Comparative Study between the Efficacy of Intralesional Injection of Platelet Rich Plasma versus Topical Zinc Oxide Paste 20% in the Treatment of Common Warts. *Egypt J Hosp Med.* 2024; 95.
216. Al Aboosi M. Treatment of plane warts by tretinoin-induced irritant reaction. *Int J Dermatol.* 1994 Nov; 33(11):826-7.

217. Kim MB, Ko HC, Jang HS, et al. Treatment of flat warts with 5% imiquimod cream. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Nov; 20(10):1349-50.
218. Schwab RA, Elston DM. Topical imiquimod for recalcitrant facial flat warts. Cutis. 2000Mar ;65(3):160-2.
219. Khan Durani B, Jappe U. Successful treatment of facial plane warts with imiquimod. Br J Dermatol. 2002Nov; 147(5):1018.
220. Lee S, Kim JG, Chun SI. Treatment of verruca plana with 5% 5-fluorouracil ointment. Dermatologica. 1980;160(6):383-9.
221. Olguin MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. J Dermatolog Treat. 2015 Feb; 26(1):78-82.
222. Salman S, SA Shehata M, Ibrahim AM, et al. Efficacy of retinoids alone or in combination with other remedies in the management of warts: A systematic review and network meta-analysis. Dermatol Ther. 2021; 34(2), e14793.
223. Singh R, Pandey SS. Efficacy of Topical 5% 5-Fluorouracil and 0.05% Tretinoin and Electrosurgery in the Treatment of Plane Warts: A Randomized Controlled Comparative Trial. Nepal J Dermatol Venereol Leprol. 2021; 19(1), 55-59.
224. MY Xiang LH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for recalcitrant facial flat wart in Chinese subjects. J Dermatol. 2008Oct;35(10):658-61.
225. Nassar A, Mostafa M, Khashaba SA. Photodynamic therapy versus candida antigen immunotherapy in plane wart treatment: a comparative controlled study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 32, 101973.
226. Li Y, Yang K. Treatment of recalcitrant-pigmented flat warts using frequency-doubled Q-switched Nd-YAG laser. Lasers Surg Med. 2001;29(3):244-7.
227. Al-Sabak H, Jaafar AA. Treatment of plane warts with long pulse ND-YAG laser 532 nm. Skin Res Technol. 2023; 29(9), e13462
228. Nouh EAR, Obaid ZM, Aboelwafa HO. Topical hydrogen peroxide solution 40% in treatment of plane wart. J Cosmet Dermatol. 2022; 21(10), 4567-4571
229. Attia Ali Attia Alawady A, Mohamed Abdo H, Amer AEM. Evaluation of topical 30% potassium hydroxide versus 30% trichloroacetic acid in the treatment of plane warts. Al-Azhar Med J. 2020; 49(4), 2053-2064.
230. Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. Saudi Med J. 2007Sep;28(9):1418-21.
231. Pollock B, Highet AS. An interesting response to diphenacyprone (DPC) sensitization on facial warts: review of DPC treatment for viral warts. J Dermatolog Treat. 2002 Jun;13(2):47-50.

232. Micali G, Nasca MR, Tedeschi A, et al. Use of squaric acid dibutylester (SADBE) for cutaneous warts in children. *Pediatr Dermatol*. 2000Aug;17(4):315-8.
233. Webster GF, Satur N, Goldman MP, et al. Treatment of recalcitrant warts using the pulsed dye laser. *Cutis*. 1995Oct; 56(4):230-2.
234. Ning S, Li F, Qian L, et al. The successful treatment of flat warts with auricular acupuncture. *Int J Dermatol*. 2012 Feb; 51(2):211-5.
235. Goldstein B. Goldstein A, Morris-Jones R. Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts). Management: Filiform Warts. 2024. Link: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-warts-common-plantar-and-flat-warts#H1056977163>
236. Goldstein B. Goldstein A, Morris-Jones R. Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts). Prevention. 2024. Link: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-warts-common-plantar-and-flat-warts#H1056977163>
237. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin—past, present, and future. *FEMS Immunol Microbiol*. 2012; 66(3), 273-280.
238. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin microbiol rev*.2014; 27(1), 3-20.
239. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, et al. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *La Medicina del lavoro*. 2020; 111(3), 170.
240. Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent Mycobacterium tuberculosis infection. *Nat Rev Immunol*.2018; 18:575–89.
241. World Health Organization. Latent tuberculosis Infection - Executive Summary. Geneva: WHO (2018).
242. Zhang Q, Lu X, Gao L, et al. In vitro and in vivo antigen presentation and diagnosis development of recombinant overlapping peptides corresponding to Mtb ESAT-6/CFP-10. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13, 872676
243. Druszczyńska M, Włodarczyk M, Kielnierowski G, et al. CD14-159C/T polymorphism in the development of delayed skin hypersensitivity to tuberculin. *PLoS One*. 2017; 12(12), e0190106.
244. Guo X, Du W, Li J, et al. A Comparative Study on the Mechanism of Delayed-Type Hypersensitivity Mediated by the Recombinant Mycobacterium tuberculosis Fusion Protein ESAT6-CFP10 and Purified Protein Derivative. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(23), 16612

245. Yang H, Troudt J, Grover A, et al. Three protein cocktails mediate delayed-type hypersensitivity responses indistinguishable from that elicited by purified protein derivative in the guinea pig model of Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immune*. 2011; 79(2), 716-723
246. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(4), 259-268.
247. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, et al. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. *Front immunol*. 2020; 11, 2006
248. Babu S, Bhat SQ, Kumar NP, et al. Regulatory T cells modulate Th17 responses in tuberculin skin test positive (TST+) individuals. *J infect dis*. 2010; 201(1), 20
249. Cobat A, Gallant CJ, Simkin L, et al. Two loci control tuberculin skin test reactivity in an area hyperendemic for tuberculosis. *J Exp Med*. 2009; 206(12), 2583-2591
250. Van Soelen N, Mandalakas AM, Kirchner HL, et al. Effect of Ascaris Lumbricoides specific IgE on tuberculin skin test responses in children in a high-burden setting: a cross-sectional community-based study. *BMC infect Dis*. 2012; 12, 1-8.
251. WHO Operational Handbook on Tuberculosis: Module 3: Diagnosis: Tests for Tuberculosis Infection; WHO: Geneva, Switzerland, 2022; p. 92.
252. Guinn KM, Hickey MJ, Mathur SK, et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of Mycobacterium tuberculosis. *Mol microbial*. 2004; 51(2), 359-370
253. Sharquie KE, Al-Rawi JR, Noaimi AA, et al. Tuberculin as intralesional therapy for viral warts—single-blind, split, placebo, controlled study. *J Cosmet Dermatol Sci Appl*. 2016; 6(5), 191-198.
254. Amirnia M, Khodaeiani E, Fouladi DF, et al. Intralesional immunotherapy with tuberculin purified protein derivative (PPD) in recalcitrant wart: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial including an extra group of candidates for cryotherapy. *J Dermatol Treat*. 2016; 27(2):173–178.
255. Nimbalkar A, Pande S, Sharma R, et al. Tuberculin purified protein derivative immunotherapy in the treatment of viral warts. *Indian J Drugs Dermatol*. 2016; 2(1), 19-23.
256. Abd-Elazeim FM, Mohammed GF, Fathy A, et al. Evaluation of IL-12 serum level in patients with recalcitrant multiple common warts, treated by intralesional tuberculin antigen. *J dermatol treat*. 2014; 25(3), 264-267.
257. Kus S, Ergun T, Gun D, et al. Intralesional tuberculin for treatment of refractory warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19(4), 515-516

258. Saoji V, Lade NR, GadegoneR, et al. Immunotherapy using purified protein derivative in the treatment of warts: An open uncontrolled trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol.2016; 82, 42
259. Mohta A, Sharma MK, Kumari P, et al. An intention-to-treat-analysis of the efficacy of immunotherapy using Mycobacterium w vaccine and Purified Protein Derivative of Tuberculin for warts with assessment of improvement in quality of life. Dermatol Pract Con. 2022; 12(2).
260. Achdiat PA, Suwarsa O, Hidayat YM, et al. Efficacy and Safety Profile of Tuberculin Protein Purified Derivative Injection As Immunotherapy For the Treatment of Cutaneous and Anogenital Warts: A Review Article. Immuno Tar Ther. 2024; 123-150.
261. AMAL A, NAHLA RG, ABOU ZEID MG. Efficacy and safety of intralesional injection of tuberculin PPD in treatment of plantar warts. Med J Cairo Univ. 2019 Dec; 874967-4974
262. Leerunyakul K, Thammarucha S, Suchonwanit P, et al. A comprehensive review of treatment options for recalcitrant nongenital cutaneous warts. J Dermatol Treat. 2022; 33(1), 23-40
263. Fields JR, Saikaly SK, Schoch JJ. Intralesional immunotherapy for pediatric warts: a review. Pediatr dermatol. 2020; 37(2), 265-271
264. Elela IM, Elshahid AR, Mosbeh AS. Intradermal vs intralesional purified protein derivatives in treatment of warts. Golf J Dermatol Venereol. 2011; 18(2), 21-26.
265. Achdiat PA, Antariksa NC, Rowawi R, et al. Success of intralesional purified protein derivative immunotherapy in the treatment of anogenital warts: A case report. J Exp Pharm.2022; 131-135.
266. Alhashmi S, Sadek,A. Case report: successful treatment of giant condyloma acuminata with intralesional injection of purified protein derivative. Open Dermatol J. 2021; 15(1).
267. Azab M, El-Shabrawy MM, Nafea ERA, et al. 2022 jan. Measurement of serum interleukin 17 level in patients with genital warts before and after intralesional tuberculin injection. J Men Health. 2022 Jan; 18; 1-7
268. SG KA. Intralesional immunotherapy with purified protein derivative antigen in the treatment of multiple cutaneous warts: an open label study in an urban teaching hospital. Int J Res Dermatol. 2020; 6(6), 739.
269. Pundir M, Singh K, Kanodia S. Efficacy of tuberculin purified protein derivative (PPD) in the treatment of plane warts on face. Medpulse Int Med J. 2018; 9(1):71–75. doi:10.26611/10219117
270. Mishra A, Shrestha S, Shekhar KC, et al. A prospective clinical study for safety and efficacy of intralesional tuberculin purified protein derivative in treatment of palmoplantar verruca. J Nobel Med Coll. 2022; 11(1), 12-16.

271. Awad A, Ismael AF, Sallam M, et al. Intralesional purified protein derivative versus zinc sulfate 2% in the treatment of pediatric warts: Clinical and dermoscopic evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2022; 21(10), 4637-4645.
272. Kaimal S, Gopinath H, Premalatha V. Intralesional immunotherapy with purified protein derivative (PPD) for cryotherapy-resistant warts. *Int J dermatol*. 2020; 59(6), 726-729
273. Nofal A, Fouda I. Switching between intralesional antigens: A promising therapeutic approach for recalcitrant warts. *JAAD Case Rep*. 2020; 6(10), 1032-1035.
274. Milante RR, Venida-Tablizo A, King-Ismael D. Efficacy and safety of single versus multiple intralesional immunotherapy with purified protein derivative (PPD) in the treatment of multiple verruca vulgaris. *Int J Dermatol*. 2019;58(12):1477–1482. doi:10.1111/ijd.14652
275. Alajlan A. Intra-lesional injection of tuberculin skin test antigens as an immunotherapy for warts: open label placebo controlled clinical trial. *Medical Science*. 2020;24:105.
276. Jain S, Marfatia YS. A comparative study of intralesional vitamin D3, measles mumps rubella vaccine, and tuberculin purified protein derivative in the treatment of recalcitrant warts: an approach to solve a therapeutic conundrum. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(11):26–34.
277. Awad SM, Gomaa AS, Hassan HA, Tawfik YM. Efficacy of cryotherapy combined with intralesional tuberculin purified protein derivative (PPD) versus intralesional tuberculin PPD monotherapy in the treatment of multiple common warts. *Dermatol Ther*. 2022;35(4):1–14.
278. Moubasher AA, Kolta M, Gaber H. Tuberculin purified protein derivative and cryotherapy in the treatment of genital warts: a randomized controlled trial. *Hum Androl*. 2021; 11(11):1–6.
279. Shaheen MA, Salem SAM, Fouad DA, et al. Intralesional tuberculin (PPD) versus measles, mumps, rubella (MMR) vaccine in treatment of multiple warts: a comparative clinical and immunological study. *Dermatol Ther*. 2015; 28(4), 194-200.
280. Ahmed R, Bhadbhade SP, Noojibail B, et al. Comparative study in efficacy and safety of intralesional injections of vitamin D3, measles rubella (MR) vaccine, and purified protein derivative (PPD) in the management of cutaneous warts. *J Cutan Aesthet Surg*. 2020; 13(4), 326-332.
281. Sil A, Dasgupta S, Chandra S, et al. Changes in cytokine profile with immunotherapy in viral warts using purified protein derivative, mumps measles rubella vaccine, and mycobacterium w vaccine. *Indian J Dermatol*. 2021;66(1), 67-73.

282. Tawfik NZ, Eyada MM, Abdel El Hamid RE, et al. Intralesional injection of purified protein derivative versus Candida antigen in treatment of genital warts. *Dermatol Ther.*2022; 35(10), e15762.
283. Nofal A, Yehia E, Khater E, et al. Alternating intralesional purified protein derivative and Candida antigen versus either agent alone in the treatment of multiple common warts. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83(1), 208-210
284. Raveendra L, Raju BP, Dharam KKC, et al. (2021). Comparison of purified protein derivative and vitamin D in the treatment of recalcitrant warts. *Clin Dermatol Rev*, 5(1), 54-58.
285. Durgadevi S, Shridharan P. Treatment of periungual warts: comparison of topical 5% 5-fluorouracil and intralesional purified protein derivative in a South Indian teaching hospital. *Int J Res Dermatol*. 2018; 4(4), 574-578
286. Khaled A, Ben Romdhane S, Kharfi M, et al. Assessment of cryotherapy by liquid nitrogen in the treatment of hand and feet warts. *Tunis Med.*2009;87(10):690-692.
287. Youn SH, Kwon IH, Park EJ, et al. A two-week interval is better than a three-week interval for reducing the recurrence rate of hand foot viral warts after cryotherapy: a retrospective review of 560 hand foot viral warts patients. *Ann Dermatol.*2011; 23(1):53-60.
288. Perman M, Sterling JB, Gaspari A. The painful purple digit: an alarming complication of Candida albicans antigen treatment of recalcitrant warts. *Dermatitis*. 2005;16(1):38-40.
289. Wananukul S, Chatproedprai S. Kittiratsacha P. Intralesional immunotherapy using tuberculin PPD in the treatment of palmoplantar and periungual warts. *Asian Biomed*. 2009;3:739-743.
290. Shrestha SB, Bhusal M, Jwarchan J, et al. Efficacy and Safety of Intralesional Immunotherapy with Tuberculin Purified Protein Derivative among Cutaneous Wart Patients. *J Nepal Health Res Counc*. 2023 Jul; 20:20(4):881-885.
291. Majid I, Imran S. Immunotherapy with intralesional Candida albicans antigen in resistant or recurrent warts: a study. *Indian J Dermatol*. 2013;58(5):360-365.

Patients who had a wart surface area of more than 100 mm² achieved lower clearance rates despite treatment modality.

Recurrence was noticed in 9 patients of the cryotherapy group (18%), while 7 patients (14%) relapsed in the PPD group without significant difference.

Side effects were mild to moderate and generally well-tolerated.

Conclusion: PPD is considered an effective alternative therapy in the treatment of common warts, with the same efficacy as cryotherapy and a wide safety profile.

Keywords: common warts, cryotherapy, liquid nitrogen, purified protein derivative.

Abstract

Introduction: Warts are a common skin disease that affects both skin and mucous membranes. It occurs at any age, but it is considered most common among school-aged children with common warts being the most prevalent type.

Warts are a major source of discomfort that affects patients' social and psychological status, and while most warts resolve spontaneously, some persist and become resistant to treatment.

There is no single most effective treatment modality for warts despite available therapeutic options.

Tuberculin purified protein derivative (PPD) has shown promising results as an immunotherapy for wart treatment. It is available, safe, easy to apply with low-cost range and no serious adverse effects.

Objective: to assess the efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative with 2.5 Tuberculin Unit per session dose, compared to standard cryotherapy with liquid nitrogen in the treatment of common warts.

Research methods: Randomized non-blinded controlled clinical trial which involved 100 patients distributed in two groups:

First group: 50 patients were treated by spraying all lesions with liquid nitrogen for two freeze- thaw cycles of 10 seconds each.

Second group: 50 patients were injected with 2.5 Tuberculin Units dose each session into the largest lesion only.

Treatment duration was three months (a session fortnightly for 6 sessions), or until complete clearance, and monthly visits after treatment cessation for four months to detect recurrence

Results: Complete clearance of warts was achieved in 45 patients (90%) in the cryotherapy group, and 43 patients (86%) in the PPD group, with no significant statistical difference in cure rate. Nonetheless, PPD has shown greater decrease in the number of warts.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology



Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus liquid nitrogen in the treatment of common warts

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

Prepared by:

Dr. Julia Shafik Abudeeb

Supervised by:

Dr. Nidal Hammadi PHD MD

Assistant professor at Faculty of Medicine - Damascus University

2024

