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

دراسة فعالية وأمان حقن الأسيكلوفير موضعياً ضمن الآفة في علاج الثآليل الشائعة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد

د. سهام محمد علام

بإشراف

م.د. سوزان قطيني

2024 م

شكر وتقدير

- أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق منارة العلم
  وأخص بالذكر د.سوزان القطيني لتفضلها بالإشراف على هذا البحث
  ورئيسة قسم الأمراض الجلدية والزهرية د.كندة الشوا
  والشكر موصول للأفاضل أعضاء لجنة الحكم... د.نعمات الصغير، د.نزار الضاهر

- ولأن الذين يرحلون عنا لا يقرأون ما نكتب إليك... أيها الغائب الحاضر في وجداني دائماً... فأنت لم تغب يوماً أو تغادر قلبي لحظة... وإن رحل جسدك العذب، روحك تسري حولي كل يوم... كلّي فخراً أنني فتاتك الأولى البعيدة القريبة... إليك (وحيدي) أهديك تخرجي ... **بابا**

- لكِ جزيل الشكر لكل جهودك التي أوصلتني لهذه النجاحات... **أمي**

- إلى من شاركني كل أحلامي حتى حققتها... دكتور **نبيل**

- إلى شريكة الطفولة بكل تفاصيلها أهدي كل نجاحاتي... **شادن**

- إلى أطفال غزة و الجنوب و مقاوميها ،وليتني املك أكثر من أهداء لتقديمه

- **مصطفى، د.فيروز، د.صبا،عبدو الكردية، د.علي جعفر، د.هناء، د.هدى، د.يمنى، د.نور، د.مهند، د.رهام شروف، د.جوليا، د.يولا، د.مينا، محمد جعفر، علي عباس، د.علي جورية...**

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

- أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).
- ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة اُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع

سهام محمد علام

فهرس المحتويات

قائمة الجداول	VI
قائمة الأشكال والرسوم البيانية	VII
قائمة الاختصارات	VIII
الملخَّص	IX
الباب الأول: القسم التمهيدي	1
الباب الثاني: القسم النظري	8
الفصل الأول: الثآليل	8
أولاً: مقدمة ولمحة تاريخية	8
ثانياً: العامل المسبب والخصائص العامة لفيروس الورم الحليمي البشري	8
ثالثاً: أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية	9
رابعاً: الترافقات السريرية لأنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية	10
خامساً: الوبائيات	11
سادساً: الإمراضية	12
سابعاً: التظاهرات السريرية	13
ثامناً: الثآليل الجلدية والمتلازمات	16
تاسعاً: العلاقة بين الثآليل والخباثة	17
عاشراً: التشريح المرضي	18
حادي عشر: التشخيص	18
ثاني عشر: المعالجة	19
الفصل الثاني: الأسيكلوفير	36
أولاً: مقدمة ولمحة تاريخية	36
ثانياً: آلية عمل الأسيكلوفير	36
ثالثاً: الحرائك الدوائية	37
رابعاً: الاستطبابات	38
خامساً: التأثيرات الجانبية	40

سادساً: مضادات الاستطباب	40
سابعاً: التداخلات الدوائية	41
ثامناً: المقاومة	41
تاسعاً: استخدام الأسيكلوفير في معالجة الثآليل	41
الباب الثالث: القسم العملي	43
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه	43
أهداف البحث	43
مناهج البحث وأدواته	43
تحليل البيانات	46
الموافقة المستنيرة	47
الاستبيان	50
الفصل الثاني: نتائج البحث	52
الجزء الأول: الدراسة الوصفية	52
الجزء الثاني: نتائج الدراسة	61
صور بعض المرضى	80
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية	84
الفصلُ الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات	97
المراجع	98
Abstract	111

قائمة الجداول

رقم الجدول	محـــــتوى الجـــدول	رقم الصفحة
1	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس	52
2	متوسط أعمار عينة الدراسة	53
3	متوسط عدد الثآليل قبل العلاج	53
4	متوسط قطر الثآليل قبل العلاج	54
5	الدلالات الإحصائية لعدد الثآليل حسب العلاج المطبق	54
6	الدلالات الإحصائية لمتوسط قطر الثآليل حسب العلاج المطبق	56
7	التوزع النسبي للعلاقة بين مكان الثآليل والعلاج المطبق	59
8	توزع العينة حسب النمط اللوني	59
9	توزع العينة حسب عمر الآفات	60
10	التوزع النسبي للاستجابة للعلاج حسب العلاج المطبق مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	61
11	التوزع النسبي للجنس والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	63
12	التوزع النسبي للعمر والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	64
13	التوزع النسبي لعدد الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	64
14	التوزع النسبي لعدد الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار T-Student لدراسة العلاقة بينهما	65
15	متوسط عدد الثآليل وقطر الثآليل خلال فترة المتابعة	66
16	التوزع النسبي لمكان الثآليل والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	67
17	التوزع النسبي للنمط اللوني والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	68
18	التوزع النسبي لعمر الثآليل والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Student-T Test لدراسة العلاقة بينهما	69

19	التوزع النسبي لفرط التصبغ عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	70
20	التوزع النسبي للحمامى عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما	70
21	الألم عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Mann-Whitney لدراسة العلاقة بينهما	71
22	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب العمر عند مجموعتي العلاج	73
23	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب الجنس عند مجموعتي العلاج	74
24	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب عدد الثآليل قبل العلاج عند مجموعتي العلاج	75
25	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب قطر الثآليل قبل العلاج عند مجموعتي العلاج	76
26	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب مكان الثآليل عند مجموعتي العلاج	77
27	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب النمط اللوني عند مجموعتي العلاج	78
28	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب عمر الثآليل عند مجموعتي العلاج	79
29	نسبة النكس	79
30	مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Ayman Elsayed et al	89
31	مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Bhargavi Mayakuntla et al	91
32	مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Meghana Reddy E et al	93
33	مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Ayyash MH et al	95

قائمة الأشكال والرسوم البيانية

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	الرسم البياني بالأعمدة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس	52
2	التمثيل البياني بالأعمدة للدلالة الإحصائية لعدد الثآليل حسب العلاج المطبق	56
3	لتمثيل البياني بالأعمدة للدلالة الإحصائية لمتوسط قطر الثآليل حسب العلاج المطبق	58
4	التمثيل البياني بالأعمدة للدلالة الإحصائية للاستجابة للعلاج حسب العلاج المطبق	62
5	صورة الآفة قبل العلاج	80
6	صورة مكان الآفة بعد العلاج	80
7	صورة الآفة قبل العلاج	80
8	صورة مكان الآفة بعد العلاج	80
9	صورة الآفة قبل العلاج	81
10	صورة مكان الآفة بعد العلاج	81
11	صورة الآفة قبل العلاج	81
12	صورة مكان الآفة بعد العلاج	81
13	صورة الآفة قبل العلاج	82

14	صورة الآفة قبل العلاج	82
15	صورة مكان الآفة بعد العلاج	82
16	صورة مكان الآفة بعد العلاج	82
17	صورة الآفة قبل العلاج	83
18	صورة مكان الآفة بعد العلاج	83
19	صورة الآفة قبل العلاج	83
20	صورة مكان الآفة بعد العلاج	83

قائمة الاختصارات

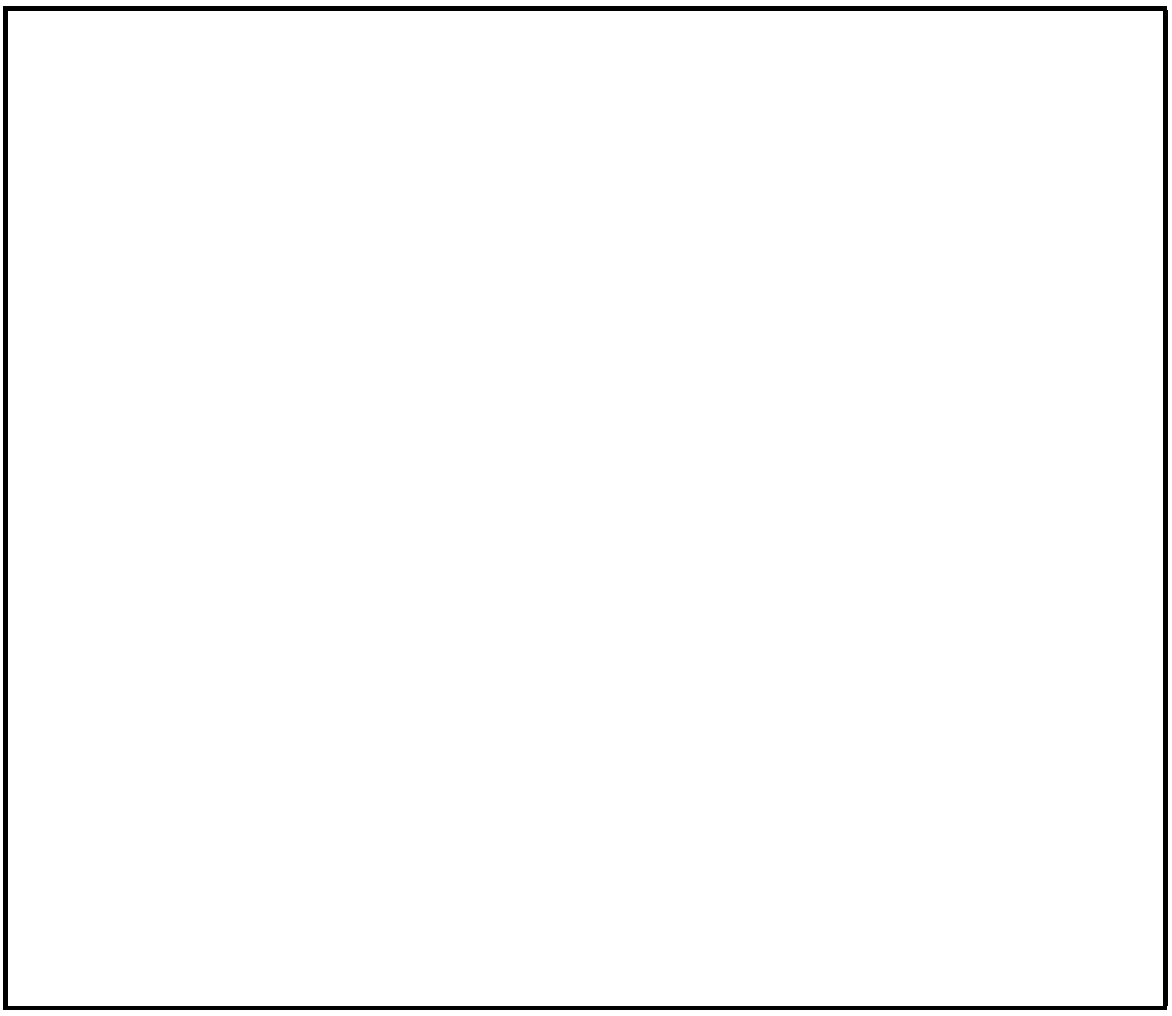
CMV	Cytomegalovirus
DNCNB	Dinitrochlorobenzene
DPCP	Diphenylcyclopropenone
EBV	Epstein-Barr Virus
FDA	Food and Drug Administration
HPV	Human papilloma Virus
HSV	Herpes simplex Virus
MMR	Measles, Mumps, Rubella
NK	Natural Killer
ND-YAG	Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPD	Purified Protein Derivative
SADBE	Squaric Acid Dibutylester
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
VZV	Varicella-Zoster Virus

الملخص

خلفية البحث: الثآليل هي آفات ناجمة عن الخمج الجلدي بأحد أنماط الفيروس الحليمومي البشري Human Papilloma Virus (HPV) الذي يصيب الخلايا الظّهارية للجلد والأغشية المخاطيّة، وتتظاهر سريريّاً بشكلٍ عام على هيئة حطاطات أوعقيدات متبارزة مقبَّبَة خاصةً على الأطراف ومناطق التعرُّض للرض, وهي مشكلة جلديّة شائعة ومزعجة قد تحدث في أيّ عمر، ولكنّها أكثر شيوعاً لدى الأطفال بعمر المدرسة. يوجد العديد من الخيارات العلاجيّة لتدبير الثآليل، لكن ليس هناك علاج مثبَت على أنّه الأفضل والأكثر فعاليّةً في تحقيق الشّفاء التّام.
استخدم دواء السيدافوفير لعلاج هذه الفيروسات كونه يمنع تخليق الحمض النووي الفيروسي من خلال تثبيط بوليميراز الحمض النووي للخلية المضيفة، ونظراً لأنّ فيروس ال HPV يحتوي على الحمض النووي مثله مثل فيروسات الهربس لذلك تم التّوجه لاستخدام الأسيكلوفير ذي آلية العمل المشابهة للسيدوفوفير بآثار جانبية أقل.
المواد والطرق: دراسة معشاة غير أحادية التعمية مضبوطة بشاهد، أُجريت على الأفراد المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي الذين بلغ عددهم 40 فرداً لديهم ثآليل شائعة (20 مريضاً لكل ذراع) في الفترة الممتدة من شباط 2023 حتى شباط 2024.
أُخذت موافقة مستنيرة ومُلِئَ استبيان لكل مريض، وقُسم المرضى إلى مجموعتين. طُبق العلاج على جميع الثآليل، تم حقن 0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل في قاعدة الثؤلول للمجموعة الأولى، وكُرر العلاج بنفس الطريقة كل أسبوعين، حتى تمام الشفاء (زوال كل الآفات)، أو خمس جلسات كحد أقصى. تم حقن محلول ملحي 0.2 مل في قاعدة كل ثؤلول للمجموعة الثانية، وكُرر العلاج بنفس الطّريقة مثل المجموعة السابقة. كما توبع المرضى وتمت مراقبة تحسنهم السريري، وظهور أيّ تأثيرات جانبية. كما تمت متابعة المرضى لمدة ثلاثة أشهر بعد انتهاء العلاج لتقييم النكس.
النتائج: بلغت نسبة الشفاء التام عند مجموعة حقن الأسيكلوفير 45%، ونسبة التحسن الجزئي 35%، ونسبة عدم التحسن 20%. بالمقابل لم يحقق أي مريض شفاءاً تاماً في مجموعة حقن المحلول الملحي، وبلغت نسبة التحسن الجزئي 10%، ونسبة عدم التحسن 90%. وتبين وجود علاقة هامة إحصائياً بين العلاج المطبق والاستجابة للعلاج وهو لصالح الأسيكلوفير (P-value=0.000)، ولم يلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً للاستجابة مع العمر أو الجنس.

الاستنتاج: يوجد استجابة للعلاج بحقن الأسيكلوفير الموضعي في علاج الثآليل الشائعة .

الكلمات المفتاحية: الثآليل، الفيروس الحليمومي البشري (HPV) Human Papilloma Virus، الأسيكلوفير.



الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

الثآليل هي آفات ناجمة عن الخمج الجلدي بأحد أنماط الفيروس الحليمومي البشري Human Papilloma Virus (HPV) الذي يصيب الخلايا الظّهارية للجلد والأغشية المخاطيّة، وتتظاهر سريريّاً بشكلٍ عام على هيئة حطاطاتٍ أوعقيدات متبارزة مقبَّبَة خاصةً على الأطراف ومناطق التعرُّض للرض. وتعتبر مشكلة جلديّة شائعة ومزعجة. قد تحدث في أيّ عمر[1]، ولكنّها أكثر شيوعاً لدى الأطفال بعمر المدرسة حيث يُقَدَّر معدّل انتشارها لديهم ب10.3%، وتُشكّل الثآليل الشائعة 49% من مجمل الثآليل المُشخَّصَة لدى هذه الفئة[2] في حين يتراوح معدل انتشار الثآليل عالميّاً بين 2.4% و12.9% [3,4].

تحدث العدوى ب HPV عن طريق التّماس المباشَر، لا سيّما عندما يكون الجلد رطباً، أو في المناطق المعرَّضة للرض، كما قد يحدث خمج كامن بالفيروس الحليمومي البشري في الجلد الطبيعي[5].

يوجد العديد من الخيارات العلاجيّة لتدبير الثآليل، لكن ليس هناك علاج مثبَت على أنّه الأفضل والأكثر فعاليّةً في تحقيق الشّفاء التّام[6].

تتضمن الخيارات العلاجية كلّاً من العوامل المخرِّبَة للفيروس مثل حمض الصفصاف الموضعي، العلاج القرّيّ بالآزوت السائل، الليزر، العوامل القاتلة للفيروس مثل الفورم ألدهيد والغلوتار ألدهيد، العوامل المضادة للانقسام مثل الإيميكيمود وال5–فلورويوراسيل، بالإضافة إلى العلاج المناعي[5,7]. هذا ويُعد العلاج القريّ بالآزوت السائل العلاج الشائع[5]. أما بالنسبة لتطوير أدوية مضادة للفيروسات الحليموميّة البشريّة فهو يعد تحدياً، أولاً بسبب صعوبة زراعته في مزارع الأنسجة، ثانياً على عكس فيروسات الهربس لا يقوم بتشفير الكينازات، لذلك سابقاً استخدم دواء السيدافوفير لعلاج هذه الفيروسات كونه يمنع تخليق الحمض النووي الفيروسي من خلال تثبيط بوليميراز الحمض النووي للخلية المضيفة، ولكن لا يفضل بسبب سميته الكلوية، ونظراً لأنّ فيروس ال HPV يحتوي على الحمض النووي ال DNA مثله مثل فيروسات الهربس لذلك تم التّوجه لاستخدام الأسيكلوفير ذو آلية عمل مشابهه للسيدوفوفير بآثار جانبية أقل[8].

ثانياً: المشكلة البحثية

تُعَد العوامل المخرِّبة للفيروس مثل حمض الصفصاف الموضعي، والعلاج القرّي بالآزوت السائل، العلاجات المعيارية للثآليل الشائعة، وتمتلك الدليل الأقوى على الفعالية. إلا أنّ العلاج بمضادات الفيروسات كالأسيكلوفير، قد برز كبديل واعد في علاج جميع أنواع الثآليل، بالإضافة إلى وجود عدد قليل من الدراسات في السنوات الأخيرة لتحديد فعالية العلاج بمضادات الفيروسات.

ثالثاً: التساؤلات البحثية

- هل يحقِّق علاج الثآليل الشّائعة بالحقن الموضعي لأسيكلوفير نتائج فعّالة وسريعة؟
- هل يترتب على العلاج بالحقن الموضعي لأسيكلوفير آثاراً جانبية شديدة ووخيمة؟
- هل يُعتبر الحقن جيد التحمل من قبل المرضى؟

رابعاً: هدف البحث

الهدف الرئيسي:

تحديد فعاليّة الحقن الموضعي ضمن الآفة لأسيكلوفير في علاج الثّآليل الشّائعة.

الأهداف الثانوية:

- تحديد الآثار الجانبيّة الناجمة عنه، ومدى تحمّل المرضى لها.
- تحديد نسبة الاستجابة تبعاً لبعض المتغيرات مثل عدد الثّآليل ومتوسط قطرها.

خامساً: أهمية البحث

يعتبر الآزوت السائل علاجاً فعالاً وآمناً والأشيع استخداماً للثاليل الشّائعة، إلا أنه بحاجة أوعية خاصّة للتخزين، وأجهزة خاصة للتطبيق، كما أنّه مكلفٌ نسبياً، وبالتّالي يصعب تأمينه في جميع المراكز والمشافي والعيادات، فضلاً عن كون بعض الثآليل معنِّدةً عليه، ومن المتوقَّع أن يكون العلاج بالأسيكلوفير فعالاً أيضاً مع مجال أمان

واسع حتى على الثآليل المعنِّدة، وهو لا يحتاج أدوات خاصةً، لذا فإن حقن الأسكلوفير من المتوقَّع أن يكون أكثرَ ملاءمةً للمريض والطبيب خاصةً.

سادساً: حدود البحث

- الحد الزماني: من آذار 2023 حتى آذار 2024.
- الحد المكاني: مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق.
- الحد البشري: الأفراد الذين بلغت أعمارهم أكثر من 12 سنة من الذكور والإناث.

سابعاً: الدراسات المرجعية

وجد Ayman Elsayed وزملاؤه[9] في دراستهم التي أجريت في مصر عام 2022 على 31 مريضاً فعاليّة لحقن الأسيكلوفير موضعياً في علاج الثآليل الجلدية، حيث حقق 52.6% من مجموعة حقن الأسيكلوفير شفاءاً تاماً مقارنةً بمجموعة حقن المحلول الملحي حيث لم يحقق فيها أي مريض شفاءاً تاماً، مع وجود فرق إحصائي هام في الاستجابة للعلاج المطبق.

كما لاحظ الباحثون في دراسة Bhargavi Mayakuntla وزملائه[10] التي أجريت في الهند عام 2023 على 18 مريضاً فعالية لحقن الأسيكلوفير موضعياً في الثآليل الجلدية حيث زالت الثآليل عند 50% من المرضى لكن عانى كل المرضى من الألم خلال الحقن، وتشكلت بثرة عند 55.5% منهم وجلبة نزفية عند 77.7%.

ثامناً: منهج البحث وأدواته

تصميم البحث:

دراسة معشاة غير أحادية التعمية مضبوطة بشاهد. أُجريت على الأفراد المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي الذين بلغ عددهم 40 فرداً (20 مريضاً لكل ذراع) بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد في الفترة الممتدة من شباط 2023 حتى شباط 2024.

معايير الاشتمال:

1. المرضى المصابون بثآليل شائعة مثبتة سريرياً.
2. العمر > 12 سنة.
3. عدد الآفات أقل من خمسة.
4. الآفات غير معالَجة موضعياً أو جهازياً منذ أربعة أسابيع.

معايير الاستبعاد:

1. الحمل والإرضاع.
2. الثآليل على الوجه.
3. تثبيط مناعي بدئي أو مكتسب.
4. المرضى الذين يميلون لتشكيل جدرات.
5. المرضى الذين يعانون من حمّى وعلامات التهاب موضعية أو عامة.
6. المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب، أمراض أوعية المحيطية، وأمراض مناعية ذاتية.
7. المرضى الذين يتناولون أدوية مضادة للفيروسات.
8. المرضى الذين لديهم حساسية معروفة تجاه الأسيكلوفير.

طريقة الدراسة:

أُجريت الخطوات التالية:

1- تم تأكيد التشخيص سريرياً وأُخذت موافقة مستنيرة لكل مشارك.

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

- تم في الزيارة (0) إعلام المريض بالدّراسة وتفاصيلها، كما تم التأكد من توفّر شروط الدّراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصّة سريريّة مفصّلة، وفحص سريري دقيق.

- بُدِئَ بالعلاج.

المجموعة الأولى:

- طُبق العلاج على جميع الثآليل، وتم تطهير مكان الحقن بواسطة الكحول الإيثيلي70%, ثم حقن0.1 مل من الأسيكلوفير70 ملغ/مل في قاعدة الثؤلول بواسطة محقنة 1 مل وإبرة قياس 27G.
- كُرر العلاج بنفس الطريقة كل أسبوعين، حتى تمام الشفاء (زوال كل الآفات)، أو كحد أقصى خمس جلسات.

المجموعة الثانية:

- عولجت جميع الثآليل، كلّ ثؤلولٍ بشكلٍ منفردٍ بواسطة الحقن الموضعي للمحلول الملحي 0.2 مل في قاعدة كل ثؤلول.
- كُرر العلاج بنفس الطّريقة كلّ أسبوعين حتى تمام الشّفاء (زوال كلّ الآفات) أو كحدّ أقصى خمس جلسات.

تمّ متابعة المرضى والاطّلاع على تحسنهم السريري، ومراقبة ظهور أيّ تأثيرات جانبية وفق ما يلي:

- الزيارة (0): تم فيها تقييم المريض سريرياً وأخذ الموافقة المستنيرة وفرزه عشوائياً إلى إحدى المجموعتين، وتطبيق الإجراء العلاجي حسب المجموعة التي ينتمي إليها.
- الزيارة (1): بعد أسبوعين من الزيارة 0.
- الزيارة (2): بعد أربعة أسابيع من الزيارة 0.
- الزيارة (3): بعد ستة أسابيع من الزيارة 0.
- الزيارة (4): بعد ثمانية أسابيع من الزيارة 0.

تم في كل زيارة في المجموعتين: أخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج، وعدّ الآفات الموجودة، وقياس متوسط قطر الآفات بواسطة مسطرة يدويّة، كما تم السؤال عن الآثار الجانبية، وتوثيقها.

تم متابعة المرضى شهرياً بعد انتهاء العلاج لمدة ثلاثة أشهر لتقييم النكس وفق ما يلي:

- الزيارة (5): بعد أربعة أسابيع من الزيارة 4 وتم تقييم النكس فيها.

- الزيارة (6): بعد ثمانية أسابيع من الزيارة 4 وتم تقييم النكس فيها
- الزيارة (7): بعد إثني عشر أسبوعاً من الزيارة 4 وتم تقييم النكس فيها.

تحليل البيانات:

أُجريت دراسة إحصائية تتضمن: عدد الثآليل– متوسط قطر الثآليل – مدة الإصابة – تواتر الآثار الجانبية (الألم –الحمامى – فرط التصبغ– نقص التصبغ). بعد الانتهاء من تدوين البيانات السابقة أُدخلت إلى الحاسوب وأُجريت الدراسة الإحصائية عبر برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) النسخة 25.

اعتبارات أخلاقية:

تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه والطرق العلاجية الممكنة والتأثيرات الجانبية المتوقعة، وتم الإجابة عن كافة تساؤلات المريض بوضوح وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء، وأنه لن يترتب عليه أية تكاليف، كما تم إخباره أن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً.

تاسعاً: مكونات البحث

يتكون البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بفكرة الدراسة والمصطلحات الواردة في الدراسة العملية، ويتكون هذا الجزء من فصلين:

– **الفصل الأول:** يتحدث عن الثآليل والفيروس الحليمي البشري والتظاهرات السريرية وسبل التشخيص والمعالجة.

– **الفصل الثاني:** يتحدث عن الأسيكلوفير واستطبابات استخدامه وتأثيراته الجانبية واستخدامه في معالجة الثآليل.

الباب الثالث: القسم العملي، وهو الإطار العملي للدراسة الحالية والخطط التي اتُّبِعت خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول:** يتضمن هدف البحث وأهميته ومواد البحث وطرائقه، ويتضمن كذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستبانة التي استُخدمت في الدراسة.
- **الفصل الثاني:** يعرض النتائج الإحصائية التي توصلت إليها هذه الدراسة.
- **الفصل الثالث:** يحتوي مناقشة النتائج ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الرابع:** يحتوي خلاصة ما توصل إليه هذا البحث من نتائج وتوصيات، إضافة إلى المحددات التي واجهته.

الباب الثاني: القسم النظري

الفصل الأول: الثآليل

أولاً: مقدمة ولمحة تاريخية:

تعدّ الثآليل مرضاً جلدياً شائعاً جداً يصيب حوالي 10% من السكان، وقد تسبب لهم هذه الآفات مشكلة كبيرة ومصدراً للإزعاج[11]. العامل المسبب هو فيروسات الورم الحليمومي البشري Human Papilloma Viruses حيث يشكل البشر المصدر الوحيد المعروف للفيروس[12].

أوضَح Joseph Payne عام 1891 أن الثآليل الشائعة مرض جلدي ذو طبيعة معدية، واقترح Gémy عام 1893 أن اللقمومات المؤنفة والثآليل الجلدية قد يكون لها العامل الممرض المسبب نفسه.

اقترُح السبب الفيروسي للثآليل عام 1907 عندما لاحظ Ciuffo حدوث ثآليل على الجلد عند تشريبه بخلاصة مأخوذة من ثآليل تناسلية خالية من الجراثيم والخلايا. كما أثبت Strauss عام 1949 وجود الجزيئات الفيروسية ضمن الثؤلول، وقد صُنفت الفيروسات المسببة للثآليل ضمن مجموعة الفيروسات الحليمومية في عام 1962 من قبل Melnick[13]. وكان Bunting أول من شاهد الفيروسات الحليمومية الإنسانية بالمجهر الإلكتروني ضمن نوى الخلايا المخموجة في الطبقة الحبيبية في البشرة[14].

ثانياً: العامل المسبب والخصائص العامة لفيروس الورم الحليمومي البشري:

تنتمي الفيروسات الحليمومية إلى عائلة كبيرة تسمى paloverde، والفيروسات الحليمومية الإنسانية هي عضو في أسرة فيروسات الورم الحليمومي وتخمج الإنسان فقط.

الفيروسات الحليمومية هي فيروسات غير مغلفة ذات حمض ريبي نووي منزوع الأكسجين ثنائي الطاق double stranded DNA ذات تناظر ذي عشرين وجهاً محاطاً بقفيصة بروتينية خارجية ذات وزن جزيئي 35–58 ألف دالتون. يقيس قطر الجسيم الفيروسي 55 نانومتر، ويبلغ الوزن الجزيئي له $5*10^6$ دالتون.

لا تملك الفيروسات الحليمومية غلافاً من البروتين الشحمي Lipoprotein، وهذا يزيد من ثبات الفيروس ومقاومته للتبريد والتجفيف والمواد الكيميائية. على الرغم من ذلك، فإن تعرض الفيروس للفورمالين والمنظفات الخفيفة أو الحرارة العالية قد يقلل قدرتها الخمجية.

يتكون الغلاف الفيروسي أو القفيصة الخارجية من نوعين من البروتينات:

- L1 major structural protein: يشكل 95% من البروتين الكلي. كما يشكل الغلاف الذي يحيط بDNA الفيروس ويحميه من التخرب، والجفاف والحرارة.
- L2 minor structural protein.

تخمج الفيروسات الحليمومية الخلايا الكيراتينية الموجودة في الطبقة القاعدية للبشرة، ويمكن أن تندمج بالكامل مع الحمض النووي منزوع الأكسجين DNA للخلية المضيفة، وتبدأ بالتضاعف ضمن نوى الخلايا المخموجة.

من الممكن زرع فيروس الورم الحليمومي البشري ضمن الزجاج في مزارع خلايا بشروية طبيعية، لكنه يبقى إجراءً صعباً، وغير روتيني في المخابر.[12]

ثالثاً: أنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية:

تم تمييز أكثر من 100 صنف جيني (genotypes) ل HPV وحُددت على أساس التغاير التسلسلي للحمض النووي DNA. تملك كل أنماط الفيروسات الحليمومية ولعاً بالخلايا البشروية المطبقة الشائكة، وتتميز عن بعضها بميلها لإصابة مواقع معينة وبنسيجيات مميزة، وتصنف على هذا الأساس إلى ثلاث مجموعات:

- أنماط جلدية (غير تناسلية) مثل 1–2–4

- أنماط جلدية مخاطية مثل 6-11-16-18
- أنماط تعزل عادة في ثدن البشرة الثؤلولي مثل 5-8

تَبين أن الأنماط التي ترتبط مع بعضها بشدة بتتالي النكليوتيدات في الDNA تميل إلى تحريض آفات متشابهة حيث أن النمطان 3 و10 يحرضان تشكيل ثآليل مسطحة، والنمطان 6 و11 يحرضان تشكيل ثآليل مخاطية تناسلية، والنمطان 5 و8 يحرضان تشكيل الآفات الوسفية في ثدن البشرة الثؤلولي.

إضافةً لذلك، هناك أنماط تعرف بالأنماط عالية الخطورة تبدي قدرة مسرطنة، مثل النمطين 5 و8، والنمطين 16 و18، وأنماط منخفضة الخطورة للتسرطن مثل النمطين 6 و11 وتشاهد في أدواء عنق الرحم السليمة ونادراً ما تعزل من خباثات عنق الرحم[12].

رابعاً: الترافقات السريرية لأنماط الفيروسات الحليمومية الإنسانية[12]:

النمط 1: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: ثآليل راحية/أخمصية.

الآفات السريرية الأقل شيوعاً: ثآليل شائعة.

النمط 2,4,27,29: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: ثآليل شائعة.

الآفات السريرية الأقل شيوعاً: ثآليل راحية، أخمصية، موزاييكية، فموية، تناسلية.

النمط 3,10,28,49: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: ثآليل مسطحة.

الآفات السريرية الأقل شيوعاً: ثآليل مسطحة في ثدن البشرة الثؤلولي.

النمط 7: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: ثآليل اللحامين.

النمط 5,8,9,12,14: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: ثدن البشرة الثؤلولي.

القدرة المسرطنة الكامنة: عزلت أنماط 5,8,9 من السرطان شائك الخلايا Squamous Cell Carcinoma (SCC) .

النمط 6,11: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: ثآليل تناسلية– لقمومات عنق الرحم.

الآفات السريرية الأقل شيوعاً: حطاطاني بوفيناني– ثآليل شائعة– الداء الحليمومي التنفسي.

القدرة المسرطنة الكامنة: ورم بوشكة لوفنشتاين، ونادراً أورام القضيب والفرج وعنق الرحم وأورام بولية تناسلية أخرى (منخفضة الخطورة).

النمط 16,18,31,33,35: الآفات السريرية الأكثر شيوعاً: لقمومات عنق الرحم– ثآليل تناسلية– حطاطاني بوفياني.

القدرة المسرطنة الكامنة: سرطانات، ونادراً SCC جلدية (عالية الخطورة).

خامساً: الوبائيات:

1– الوقوع والانتشار:

تنتشر الثآليل الجلدية بشكل شائع عند الأطفال، وتُقدر نسبة انتشارها بين طلاب المدارس ب 20% وتتراجع مع تقدم العمر[16-15]. لم تثبت الدراسات وجود اختلاف في معدل وقوع الثآليل أو ظهورها باختلاف الجنس [17]، لكن تزداد نسبة الإصابة بآفات ثؤلولية جديدة عند الأشخاص الذين أصيبوا سابقاً بالمقارنة مع أولئك الذين لم يصابوا سابقاً [19-18].

ازداد معدل المراجعين المصابين بثآليل شائعة أو أخمصية في العقود العشرة الأخيرة، لكن ليس هناك إثباتات حول كون زيادة معدل الوقوع زيادة حقيقية أم زيادة بطلب المعالجة[8].

تشفى 23% من الثآليل عفوياً خلال شهرين، و30% خلال ثلاثة أشهر، و65% إلى 78% خلال عامين[20]. يكون الشفاء العفوي أبطأ عند البالغين، وقد يستغرق عدة سنوات[5]، وتتأثر نسبة وسرعة الشفاء بعدة عوامل أهمها نوع الفيروس، والحالة المناعية للمضيف، ومدة وجود الثآليل[22-21].

2- فترة الحضانة وطرق الانتقال:

تتراوح فترة الحضانة للثآليل الشائعة والأخمصية بين عدة أسابيع إلى أكثر من سنة[23].

يتظاهر الثؤلول سرسرياً عادةً بعد 2 إلى 9 أشهر، وهي فترة طويلة نسبياً للخمج تحت السريري، ويمثل هذا الطور غير الظاهري مصدراً كامناً للخمج الفيروسي[7].

يحدث خمج HPV بعبور الفيروس إلى البشرة عبر أذية في الظهارة حيث يؤهب العيب بوظيفة الحاجز البشروي إلى اندخال الفيروس كالرّض أو التعطن (الثآليل الأخمصية عند السباحين) أو كليهما. كما قد تنتقل العدوى بالتماس المباشر أو غير المباشر، حيث تنتشر في الشخص نفسه عندما يقوم بحك جلده أو حلاقة ذقنه، ويلتقط الأطفال بشكل خاص الفيروس بسهولة من بعضهم.

تُكتسب الثآليل الأخمصية بشكل شائع في أحواض السباحة، والثآليل الشائعة حول الأظافر والشفتين والجلد المحيط بهما عند الذين يقضمون أظافرهم، أما الثآليل التناسلية فتكتسب عن طريق المفرزات والأدوات الحاوية على الفيروس سواءً بالتماس المباشر أو غير المباشر[25-24].

سادساً: الإمراضية:

يحدث الخمج ب HPV عن طريق اندخال الفيروس ضمن البشرة بسبب وجود عيب ما ضمن الظهارة، وهناك دليل على أن المستقبل الخلوي للفيروس هو إنتغرين integrin نمطه (ألفا 6 بيتا 4)، وهو جزيء التصاق خلوي متواجد على سطح الخلايا البشروية القاعدية[26].

يبقى تعبير DNA الفيروس أو النسخ الفيروسي منخفضاً حتى يتم الوصول للطبقة المالبيكية العليا، حيث يبدأ تضاعف DNA الفيروس، وينتج مئات النسخ منه في كل خلية.

يعتقد أن بروتينات القفيصة L1 هي التي تساعد في ارتباط الفيروس بالخلايا، وبعد ذلك تتدخل بروتينات القفيصة L2 لتعزز اندخال الفيروس ضمن الخلايا.

يتحرض حدوث خمج مزمن عند إصابة الخلايا الظهارية الجذعية بالخمج الفيروسي، وعلى خلاف ذلك يتحرض حدوث خمج عابر عند إصابة الخلايا ذات القدرة التكاثرية المنخفضة بالخمج[27].

تختلف كثافة الجزيئات الفيروسية في الثؤلول حسب نمط الثؤلول السريري حيث تحوي الثآليل الأخمصية عدداً كبيراً من الأجسام الفيروسية بينما الثآليل التناسلية تحوي عدداً قليلاً، وفي الثآليل الشائعة تكون الكمية معتدلة، أما زمن الإصابة بالفيروس فتميل الآفات الأحدث لاحتواء أجساماً فيروسية أكثر من الآفات الأقدم، نمط الفيروس[28]. كما تختلف الآفات عن بعضها أيضاً بكمية الحمض النووي الفيروسي الموجود ضمن الأجسام الفيروسية المخمجة.

يمكن للجهاز المناعي السيطرة على الإصابة بالثآليل ولكن قد يحتاج لفترة طويلة. تعتبر المناعة الخلوية العامل الأهم المسؤول عن مقاومة الفيروس[29]، بالمقابل لم يتبين أن للمناعة الخلطية دوراً هاماً في مقاومة الفيروس[30]، ويدل الانخفاض في تواتر الإصابة مع التقدم بالعمر على أن مقاومة الخمج الفيروسي تتطور مع الوقت وأغلب هذه المقاومة مناعي، أي أن ذوي المناعة الخلوية المنخفضة هم الأكثر عرضةً للخمج وتعنيداً على العلاج[24].

سابعاً: التظاهرات السريرية:

تصنف الثآليل اعتماداً على شكلها السريري وموقعها، ويمكن أن تقسم إلى أخماج جلدية وخارج جلدية.

1- الأخماج الجلدية

- **الثآليل الشائعة Verruca Vulgaris:** حطاطات وعقيدات مفرطة التقرن، يتراوح قطرها من 1 مم لأكثر من 1 سم، قاسية خشنة الملمس، يميل لونها للرمادي. تسببها HPV 1,2,4 ويمكن أن توجد في أي مكان بالجسم لكن الأماكن الأكثر إصابة هي الأطراف ولاسيما الأصابع وظهر اليدين، أو أماكن الضغط كالركبتين والمرفقين. ويمكن أن تظهر على الشفتين واللسان نتيجة العدوى من الأصابع.

تشكل الثآليل الشائعة الشكل الأكثر انتشاراً عند الأطفال، وتكون ظاهرة كوبنر إيجابية فيها حيث يسبب الحك والتخريش عدوى ذاتية وتوضعاً خطياً للثآليل.

قد تصيب الثآليل الشائعة المنطقة التناسلية بنسبة قليلة حيث تشكل 1–2% من ثآليل المنطقة التناسلية عند البالغين، وعند الذكور غالباً ما تقتصر مشاهدتها على حشفة القضيب، وتختلف عن الثآليل التناسلية التي تكون مؤنفة وطرية الملمس.

تكون هذه الثآليل غالباً لا عرضية، وقد تصبح مؤلمة على السطوح الراحية للأصابع عندما تتشقق، أو تنشأ تحت الصفيحة الظفرية، وقد تترافق الثآليل الشائعة على الأجفان مع التهاب ملتحمة أو التهاب قرنية، و يمكن أن تخرب إصابة الطية الظفرية مطرس الظفر وتسبب ضموره[31]. تتميز الثآليل الشائعة برؤية نقاط سوداء تمثل كريات حمر مترسبة ضمن الطبقة المتقرنة تنزف عند كشط السطح مفرط التقرن[32]، وتعدّ الاستحالة الخبيثة للثآليل الشائعة نادرة ولكن ذُكر حدوثها عند المثبطين مناعياً [12,33].

- **الثآليل المسطحة:** حطاطات مرتفعة قليلاً، مسطحة وليست مقببة، تقيس 2–4 ملم. يسببها بشكل شائع HPV 3 وHPV 10 وبشكل أقل HPV 28 وHPV 29. تتوضع بشكل شائع على الوجه والوجه الظهري لليدين، وقد تنتشر في أماكن الحلاقة نتيجة العدوى الذاتية[12,32].
- **الثآليل الخيطية:** أكثر ما تظهر عند الذكور على الوجه والعنق بشكل مجموعات عادةً، وقد تصيب الفروة في كلا الجنسين[32].

- **الثآليل الأخمصية:** ينمو الثؤلول للداخل وقد يتسمك، ويكون قاسياً بسبب الضغط الذي تتعرض له المنطقة، وقد يسبب ألماً عند تركه بدون علاج[32].
- **الثآليل الموزاييكية**: تنتج من اتحاد الثآليل الراحية أو الأخمصية في لويحات كبيرة[32].
- **ثآليل الجزارين**: حطاطات جلدية متعددة غالباً، تظهر على ظهر اليدين أو الراحتين أو على الأصابع لدى الجزارين أو الأشخاص المتعاملين مع اللحوم ويسببها HPV 7.[12,33]
- **ثدن البشرة الثؤلولي:** مرض مزمن ونادر تسببه عدة أنماط أشيعها HPV 5 وHPV 8، و50% من حالاته ذات نمط وراثي جسدي مقهور. تتظاهر الثآليل في الطفولة غالباً، وتكون عادةً منتشرة وناكسة، وتشبه سريرياً الثآليل المسطحة مع بقع وحطاطات صغيرة وسفية، وردية أو ناقصة الصباغ تشبه النخالية الوردية أو المبرقشة[34].

2- الأخماج خارج الجلدية

- **الثآليل الفموية:** حطاطات ولويحات وردية أو بيضاء، مرتفعة قليلاً، تظهر في المخاطية الفموية واللثة والشفة واللسان والحنك الصلب. تنتقل إما من الأصابع المصابة أو من ثآليل منتقلة بالطريق الفموي الجنسي[35]، وتسببها غالباً HPV 6 و11. تشيع هذه الثآليل عند مرضى الإيدز حيث تسببها أنواع نادرة مثل HPV 71 و72 و73، ويؤدي العلاج بالأدوية المضادة للفيروسات القهقرية في هذه الحالة لتفاقم الآفات الثؤلولية بدلاً من تحسنها[36]. كما تُعتبر الأنماط HPV 13 وHPV32 مميزة لآفات فرط التنسج الفموي البؤري (داء هيك)[37].

- **الداء الحليمومي التنفسي (الحنجري)**[38-39]: الثآليل التنفسية هي ثآليل سليمة متعددة وغير غازية. تصيب غالباً الولدان، وقد تنتشر إلى ظهارة البلعوم الفموي والقصبات والرئة. يُعزى هذا الداء غالباً للإصابة ب HPV 11، وقد تسببه أيضاً بعض الأنواع مثل HPV 6، وبشكل أقل HPV16.

- **اللقمومات المؤنفة:** حطاطات وحليمومات مؤنفة لاطئة وذات سطح أملس، بلون الجلد أو بيضاء، متعطنة تظهر في المناطق الرطبة وتغيب فيها الوسوف القرنية السميكة.

ثآليل تناسلية تسببها HPV6 و11، ويعتبر المصابون مؤهبين لحدوث خباثة تناسلية[41-40].

- **الحطاطاني البوفيناني**[42]: حطاطات أو لويحات حمراء بنية ثؤلولية تشبه الثآليل التناسلية وتظهر على الأعضاء التناسلية الخارجية والعجان وحول الشرج. تمثل نسيجياً آفة شائكة الخلايا داخل بشروية تبدي درجة واضحة من عسر التصنع أو SCC موضعة. تسببه فيروسات عالية الخطورة خاصةً HPV 16.
- **أحمرية كيرات**[42]: لويحات حمامية متقرحة واضحة الحدود وملساء. تظهر على المناطق الخالية من الأشعار من جلد القضيب أو الفرج، وتمثل نسيجياً آفة شائكة الخلايا داخل بشروية عالية الدرجة من عسر التصنع. تسببها فيروسات عالية الخطورة خاصةً HPV 16.

ثامناً: الثآليل الجلدية والمتلازمات:

تستلزم الاستجابة المناعية الفعالة عند المصابين بالثآليل وجود مناعة خلوية سليمة (T cell, Natural killer(NK) cell)، لذلك يجب الانتباه لوجود عوز أو خلل مناعي عند المصابين المعندين على العلاج أو المصابين بثآليل شديدة ومنتشرة. تترافق الطفرات في الجينات التالية مع إصابة شديدة ومنتشرة: EVER1-EVER2-GATA2-CXCR4-DOCK8.

تترافق بعض المتلازمات بوجود الثآليل، ومنها:

- ثدن البشرة الثؤلؤلي: ذُكر سابقاً، سببه طفرات في جينات EVER1-EVER2.
- متلازمة فرط IgE الجسدية المتنحية Autosomal Recessive Hyper IgE Syndrome: سببها طفرة متنحية في DOCK 8 يحدث فيها عوز مناعي وفرط IgE. يتظاهر الخمج سريرياً بالHPV بشكل آفات متثألة مفرطة التقرن أو بشكل ثآليل مسطحة. تتميز بزيادة التعرض للأخماج

الفيروسية مثل فيروسات الحلأ، الفيروسات الحليمومية، والمليساء السارية. وقد بينت الدراسات أن 62% من المرضى يصابون بآفات ثؤلولية[43].

- نقص لمفاويات CD4 مجهول السبب: تقل فيه CD4 عن 300 خلية/مم^3، وتحدث زيادة في التعرض للأخماج الانتهازية من دون وجود عوز مناعي معروف. يعدّ الخمج الفيروسي ب HPV من أشيع الأخماج التي تصيب مرضى هذا الاضطراب بالإضافة إلى المستخفيات والمتفطرات غير السلية. يتظاهر سريرياً على شكل آفات مسطحة أو متثآللة ممتدة بشكل واسع على الوجه والأطراف والمنطقة التناسلية، ويعدّ حدوث عسر التصنع والتحول الخبيث شائعاً في هذا الاضطراب[43].

تاسعاً: العلاقة بين الثآليل والخباثة:

يُصنف عدة أنماط من HPV بعالية الخطورة بسبب قدرتها على تحريض حدوث سرطانات عنق الرحم، والشرج، والمهبل، والقضيب، والرأس والعنق. تضم هذه الأنماط HPV 16 و18 و31 و45 [44].

تُعتبر الأورام اللقمومية المؤنفة الضخمة (ورم بوشكه لوفنشتاين) سرطاناً حرشفي الخلايا منخفض الدرجة، ويسببها عادةً HPV 6 و11، كما تم عزل النمط 16 من HPV من أورام حول ظفرية، ويُعتقد أن الورم الظهاري النقبي أو السرطانة النقبية Epithelioma Cuniculatum قد ينشأ عن ثآليل أخمصية[24].

يُعتبر المصابون بعوز في المناعة الخلوية كمرضى زرع الكلية ومرضى نقص المناعة المكتسب (الإيدز) ذوي خطورة أعلى لتعنيد الخمج ب HPV وتطوره إلى خلل تنسج شديد وبالتالي إلى خباثة[45].

تعد العدوى التناسلية بال HPV شرط أساسي لتطور سرطان عنق الرحم. يزداد خطر الإصابة بشكل ملحوظ لدى النساء المصابات بثآليل تناسلية، وعند الاستخدام المفرط لوسائل منع الحمل الفموية واستخدام الستيروئيدات الجهازية. وكانت عوامل الخطر المرتبطة باستمرار HPV هي التقدم في السن، والفاصل الزمني المطول للمتابعة، والإفراط في تناول الكحول والإيدز[46-47].

يوجد أدلة على أن فيروسات HPV يمكن أن توجد في قسم كبير من الأورام الجلدية اللاميلانية حتى من دون وجود عوز مناعي واضح، لكن هذا يتطلب دراسات إضافية[48].

عاشراً: التشريح المرضي:

تفجي الخلايا ضمن الطبقة الحبيبية وتحتها هو المظهر النسيجي المميز للثآليل، يسمى بالخلايا الملعقية Koilocytes، وهي خلايا كبيرة متقرنة ذات نوى محاطة بهالة قليلة التلون.

تتكون الثآليل نسيجياً بشكل أساسي من شواك مع تحلم وفرط تقرن وخطل تقرن. تتميز الثآليل الشائعة بفرط تنسج كل طبقات البشرة، والتحلم مائل مستدق يشبه أبراج الكنائس مع خطل تقرن في قمة الحليمات، وشواك، وخلايا ملعقية. تشبه الثآليل الأخمصية الثآليل الشائعة مع فرط تقرن أكبر، واحتواء العديد من الخلايا على حبيبات أيوزينية تسمى جسيمات اندخالية تأخذ أشكالاً حلقية.

يكون فرط التقرن في الثآليل المسطحة من النمط الرخو الصفيحي، ويوجد شواك لكن من دون ورم حليمي ويكون عدد الخلايا المتفجية أكثر، ولا يوجد خطل تقرن.

يشاهد في ثدن البشرة الثؤلولي فرط تقرن سلوي وخطل تقرن مع كثير من الخلايا الرائقة الكبيرة ذات تلون رمادي مزرق تحتوي حبيبات كيراتوهيالين ضمن الطبقة الشائكة والحبيبية.[33,49]

حادي عشر: التشخيص:

تُشخص الثآليل الجلدية سريرياً.

يكشف كشط السطح مفرط التقرن للثآليل الشائعة والأخمصية عادة أوعية شعرية متخثرة (نقاط نزفية)، وهي ميزة قد تساعد بالتشخيص، وقد يساعد تنظير الجلد، حيث تبدو الأوعية الشعرية المتخثرة على شكل نقاط وكريات سوداء وحمراء متجانسة[35,36]. كما تخفي الثآليل الراحية والأخمصية خطوط الجلد الطبيعية.

يوجد طرق أخرى للتشخيص وهي: التشريح المرضي واللطاخة الخلوية التي تكشف الخلايا المقعرة، والكيمياء النسيجية المناعية حيث تستخدم أضداداً عامةً أو نوعيةً تكشف فيها البروتينات البنيوية للفيروس، والمجهر الإلكتروني الذي يكشف عن الثآليل التي تكون فيها الجزيئات الفيروسية قليلة، وتفاعل البوليميراز المتسلسل(PCR) Polymerase chain reaction.[33]

التشخيص التفريقي:

آفات متعددة أهمها: الثفن، التقران المثي، الزوائد الجلدية، الحزاز المسطح، الحزاز الدقيق، الوحمة البشرية، المليساء السارية، الخباثة مثل SCC والميلانوما اللاميلانية.[12,32,52]

ثاني عشر: المعالجة:

تستجيب كثير من الحالات للمعالجات البسيطة، وقد لا يكون علاج الثآليل الجلدية ضرورياً بسبب إمكانية الشفاء العفوي، خاصة عند الأطفال، لذلك من الضروري الأخذ بالحسبان عند العلاج تجنب ترك آثار جانبية كالتصبغ والتندب[53].

قدمت الأكاديمية الجلدية الأميركية عام 1995 نظاماً علاجياً يبين استطبابات العلاج ويتضمن: رغبة المريض في العلاج، أعراض ألم و نزف وحكة أو حرقة، الآفات المشوهة أو المعيقة وظيفياً، أعداداً كبيرة للآفات أو ثآليل بأحجام كبيرة، رغبة المريض في انتشار الثآليل لنفسه أو للآخرين وحالات التثبيط المناعي[54].

يصعب وجود توصيات واضحة حول المقاربة العلاجية الأمثل بسبب محدودية الدراسات عالية الجودة حول الأساليب العلاجية، وهي تعتمد بشكل عام على نوع الثؤلول، موقعه، الآثار الجانبية للعلاج، مهارات الطبيب ورغبة المريض.

نقطة نهاية العلاج هي غياب الثآليل المرئية. وبالنسبة للراحتين والأخمصين عودة ظهور خطوط البصمة هي علامة تدل على الشفاء. لكن الشفاء السريري لا يؤكد استئصال الفيروس من الجلد[55]. يجب مناقشة خيار عدم

العلاج مع المرضى أو الوصي عليهم بالنسبة للأطفال، بما أن الثآليل عند المرضى الأسوياء مناعياً يمكن أن تتراجع عفوياً مع الوقت.

تم تسجيل حالات شفاء بالإيحاء النفسي فقط. لكن زمن التراجع لا يمكن التنبؤ به، ويمكن للثآليل أن تستمر وتنتشر.

تتطلب الكثير من علاجات الثآليل وقتاً طويلاً أو عدة زيارات للطبيب وتمتلك فعالية متفاوتة، ويجب على الأطباء شرح خطة العلاج للمريض واحتمال فشل العلاج والنكس[53].

الثآليل الشائعة والثآليل الراحية والأخمصية:

تتشابه المقاربة العلاجية للثآليل الشائعة والأخمصية، وقد تكون استجابة الثآليل الأخمصية أضعف من الثآليل الشائعة[53].

الخط الأول للعلاج: حمض الصفصاف الموضعي والمعالجة القرية بالآزوت السائل (الأشيع والأكثر فعالية).

❖ **حمض الصفصاف (Salicylic Acid):**

له تأثير حال للقرنين حيث يقلل من سماكة الثآليل، وقد يحرض حدوث استجابة التهابية، وهو يعمل على إضعاف الروابط بين الخلايا المتقرنة وهذا بدوره يؤدي إلى اضطراب في التصاق هذه الخلايا في الطبقة القرنية وحدوث انفصال للطبقات البشروية العليا[56].

تتضمن مزايا العلاج بحمض الصفصاف سهولة التطبيق الذاتي من قبل المريض، عدم وجود ألم وندرة حدوث تأثيرات جانبية شديدة.

يستخدم حمض الصفصاف بتراكيز تتراوح بين 17 و50% في العلاج، وتترك التراكيز الأعلى بين 40 و50 بالمئة للتطبيق على الأماكن المتقرنة السميكة، كالراحتين أو الأخمصين.

يتوفر حمض الصفصاف بشكل سائل، مرهم، لصاقة أو ضماد. يطبق مباشرة على الثؤلول بشكل يومي، ويجب أن يكون الجلد جافاً قبل التطبيق، ويفيد الشريط اللاصق في إحكام ثبات الضماد الذي يحوي مرهم حمض

الصفصاف على الجلد المصاب، ويتم تبديله كل 48 ساعة. ويجب ألا تتجاوز مدة استخدام حمض الصفصاف 12 أسبوعاً من دون إجراء تقييم للعلاج من قبل الطبيب.

يجب كشط سطح الثؤلول كل بضعة أيام للتقليل من فرط التقرن، ويسهل نقع الثؤلول لمدة 5 دقائق بالماء قبل الكشط إزالة الطبقة مفرطة التقرن، وتفيد أيضاً تغطية الآفات في تسريع الشفاء[57].

استُنتج في دراسة تحليل شمولي لتجارب عشوائية في 2012 أن حمض الصفصاف يفوق الدواء الغفل في علاج الثآليل، وتتراوح احتمالية شفاء الثآليل بالعلاج بحمض الصفصاف من 0 وحتى فوق 80%.[58]

يمكن أن تتم مشاركة حمض الصفصاف مع علاجات أخرى محاولةً لتحسين الاستجابة، كمشاركة حمض الصفصاف مع العلاج القري، إذ يستخدم حمض الصفصاف بين جلسات العلاج القري على الرغم من محدودية البيانات التي تؤكد فائدة هذه المشاركة[57].

كما تُعدّ أحياناً المستحضرات الحاوية على حمض الصفصاف بتركيز 12–26% مع حمض اللبن Lactic Acid في سواغ يجف بسرعة من الكولوديون، الخط الأول في علاج الثآليل الشائعة والأخمصية[57].

تبين في دراسة أجريت عام 2011 عدم وجود اختلاف يذكر في معدل شفاء الثآليل الأخمصية عند مقارنة علاجها بحمض الصفصاف بتركيز 50% مع العلاج بالتبريد، لكن عُدّ حمض الصفصاف أفضل، لأنه قليل التكلفة[59].

تشمل التأثيرات الجانبية لذعاً خفيفاً فالتخريش الموضعي للجلد شائع ومتوقع، وإذا كان شديداً يجب تخفيف تواتر التطبيق، ويمكن أن تسبب التراكيز العالية تهيج الجلد، كما أنه قد يسبب حروقاً كيميائية أحياناً وأكزيما أرجية.

يجب ألاّ يستخدم حمض الصفصاف عند مرضى الاعتلال العصبي المحيطي بسبب نقص القدرة على ملاحظة حدوث أذية نسيجية، وزيادة خطر الاندمال البطيء[60-61].

- ✓ **العلاج القري(Cryotherapy):**

الآزوت السائل هو علاج شائع يطبق بيد الطبيب. يسبب التبريد تشكل بلورات جليدية بين الخلايا وضمنها، ويحدث ركودة وعائية تؤدي إلى نقص أكسجة النسج وحدوث نخر فيها، كما أنه قد يحرض حدثية التهابية موضعة تؤدي إلى تفعيل استجابة مناعية. أحد سلبياته هو الألم المرافق للعلاج، لذلك يستخدم بشكل أساسي للأطفال الكبار والبالغين ويفضل تجنبه عند الأطفال الصغار.

تتراوح معدلات الشفاء بالعلاج القري بين 14 و90%، ولم تجد دراسة تحليل شمولي لتجارب عشوائية في 2012 اختلافاً مهماً إحصائياً بالفعالية بين العلاج القري وحمض الصفصاف الذي كان أكثر فعالية من الدواء الغفل[58]. قارنت تجربة عشوائية على الثآليل الشائعة فعالية المعالجة القرية مطبقة بواسطة عود قطني على الثؤلول كل أسبوعين حتى شفائه، مع مرهم حمض الصفصاف بتركيز 40% تحت ضماد كتيم يومياً حتى شفاء الثؤلول، مع عدم العلاج. فتبين أن العلاج القري فعال أكثر من حمض الصفصاف، ومن عدم العلاج[62].

يجب كشط سطح الثآليل الأخمصية والثآليل الأخرى مفرطة التقرن قبل العلاج، ويطبق الآزوت السائل بواسطة بخاخ أو عود قطني. يمكن للفيروس الحليمومي البشري العيش ضمن الآزوت السائل لذا ينصح بإفراغ كمية قليلة من الآزوت السائل في كوب خاص بكل مريض، وتغميس العود القطني فيه بدلاً من غمسه في العبوة الأساسية[63].

الهدف هو صنع منطقة مجمدة عيانياً تتضمن الثؤلول وحوله هامش 2 ملم من الجلد السليم، تختفي خلال 30-60 ثانية بعد التطبيق، ويعاد العلاج كل أسبوعين أو ثلاثة أسابيع حتى شفاء الثآليل. يمكن أن تؤدي دورتا تجميد-ذوبان إلى تراجع الثآليل السميكة أو الأخمصية[64]، وإذا لم تحدث استجابة خلال ست جلسات، فمن المنطقي الانتقال إلى طريقة علاج مختلفة[5].

يجب تطبيق العلاج القري بحذر على الأصابع لتجنب الألم الشديد، خاصة في حال احتمال وجود اعتلال عصبي لدى المريض، ويجب أن تعالج الثآليل حول الظفر بحذر لتجنب أذية مطرق الظفر، وحثل الظفر الدائم.

غالباً ما يشارك العلاج القري مع علاج حمض الصفصاف في محاولة لزيادة الفعالية، لكن لم يتم إثبات وجود فائدة أكبر لهذه المشاركة، مقارنة مع العلاج القري وحده[58].

تتراوح التأثيرات الجانبية من حمامى خفيفة لنفاطات نزفية، وألم ومضض، تزول عادة خلال 4–7 أيام. يمكن أن يحدث فرط أو نقص تصبغ موضع لذا يجب معالجة المرضى ذوي البشرة الداكنة بحذر، وقد يسبب أذية بنيات هامة كالأعصاب والأوتار، وتندباً[65].

الثآليل الشائعة والراحية والأخمصية المعندة:

لا تزال المقاربة الأفضل للثآليل المعندة على العلاج غير واضحة, وقد تكون العلاجات مثل العلاج المناعي الموضعي بواسطة مؤرجات تماسية، وحقن البليومايسين ضمن الآفة، والفلورويوراسيل الموضعي مفيدة[53].

- **العلاج المناعي الموضعي بواسطة مؤرجات تماسية:**

تقترح بيانات محدودة أن المؤرجات التماسية مثل سكواريك أسيد دي بوتيل إستر Squaric Acid Dibutylester (SADBE)، ودي نتروكلوربنزين Dinitrochlorobenzene (DNCB)،

ودي فينيل سيكلوبروبينون(Diphenylcyclopropenone (DPCP، يمكن أن تكون علاجات فعالة.

يتميز العلاج المناعي الموضعي بسهولة علاج عدة ثآليل معاً، ويجب أن يطبق بيد أطباء ذوي خبرة.

دي فينيل سيكلوبرينون: مؤرج بالتماس يحرض ارتكاساً مناعياً من نمط فرط الحساسية الآجل في النسيج المخموج بالفيروس، لذا يجب تنبيه المرضى إلى أنّ حدوث التهاب جلد أرجي بالتماس هو تأثير جانبي محرض مرغوب به من أجل حدوث نتائج جيدة[53].

تبين بدراسة تحليل شمولي لدراستين صغيرتين عشوائيتين أن DNCB أكثر فعالية من الدواء الغفل[52].

قُيمت فعالية SADBE بدراسة غير مضبوطة بشاهد، شملت 568 بالغاً وطفلاً مع ثآليل متعددة معندة حيث تم التحسيس بواسطة 3% SADBE متبوعاً بتطبيق سلسة من التمديدات من SADBE من 0.03 حتى 3% مرتين

أسبوعياً حتى الشفاء أو مرور عشرة أسابيع. كانت نسبة الشفاء 86%، وكان الوقت الوسطي لتراجع الثآليل حول الظفر أو تحته، الثآليل المسطحة، والثآليل المتعددة الشائعة عشرة وثمانية وستة أسابيع على التوالي[66].

يوجد عدة تقارير حالة case reports عن علاج ناجح لثآليل معندة بواسطة DPCP [67-68]، ففي دراسة مستقبلية غير مضبوطة بشاهد شملت 134 مراهقاً وبالغاً لديهم ثآليل راحية أخمصية وحول الظفر معندة خضعوا للعلاج بواسطة DPCP مرة أسبوعياً لثمان أسابيع، ثم فترة متابعة لأربعة أشهر بعد العلاج، حقق 49 مريضاً (44%) استجابة كاملة، و18 (16%) حققوا تحسناً جزئياً مع نهاية فترة المتابعة[69].

أدت الشكوك حول وجود احتمالية مطفرة للDNCB إلى قلة استخدام هذا الدواء[70].

تستخدم هذه المحاليل لعلاج الثآليل بشكل مشابه لاستخدامها في الحاصة البقعية، يبدأ العلاج مع تحسيس المريض للمؤرج التماسي بتطبيقه على منطقة صغيرة غير مصابة، ثم يبدأ الطبيب بعد أسبوعين تقريباً من التحسيس بسلسلة من التطبيقات للمؤرج التماسي على الثؤلول بتركيز منخفض، ويرفع التركيز تدريجياً حتى الحصول على أكزيما أرجية خفيفة في المنطقة المعالجة، ويثبت التركيز . اختلفت الأنظمة المستخدمة للعلاج ب SADBE بشكل كبير، يطبق التحسيس عادة بتركيز 1−3%. يبدأ العلاج عادة بتراكيز 0.01% أو أعلى، ويتراوح تواتر التطبيق من مرة كل بضعة أيام إلى مرة كل بضعة أسابيع[66-71-72].

تشمل الآثار الجانبية المحتملة للعلاج المناعي الموضعي بالمؤرجات التماسية: حمامى، حكة، اضطراب تصبغ، تنفط، اندفاعات أكزيمائية موضعة أو منتشرة، كما تم ربط علاج الثآليل بالDPCP بتطور الشرى[73].

❖ **البليومايسين (Bleomycin):**

عامل كيميائي علاجي يستخدم غالباً لعلاج الخباثات، وقد يكون فعالاً في علاج الثآليل من خلال خواص قاتلة للخلايا أو مضادة للفيروس. يعطى البليومايسين غالباً على شكل محلول بتركيز 1ملغ/مل على الرغم من أن التحضيرات الأقل قوة 0.5 ملغ/مل و0.1 ملغ/مل قد تكون فعالة[75-5].

يحقن البليومايسين ضمن الثآليل، أو يطبق على سطح الثؤلول متبوعاً بوخز سطحه عدة مرات حتى يسمح باختراق الدواءوهو عامل سام سيمنع تصنيع الحمض النووي والبروتين[76-75-5].

تشمل التأثيرات الجانبية الألم ويستمر لمدة يوم إلى يومين، يتبع بتنخر للنسيج مع تشكل خشارة سوداء، وقد يحدث اضطراب تصبغ مكان العلاج، وينصح بحقن مخدر موضعي قبل، أو تزامناً مع الحقن. ولا ينصح به للأطفال والحوامل والمرضى المثبطين مناعياً، أو المرضى مع مرض وعائي بسبب الامتصاص الجهازي[75].

في دراسة أجريت في الهند على 80 مريضاً لديهم 250 ثؤلول بشكل مجمل، تطور ألم معتدل لدى 65 مريضاً (81.2%)، ولوحظ فرط تصبغ محيطي عابر في 155 آفة (62%) والم شديد ونخر في 3 آفات (1.2%). كانت الآثار الجانبية عكوسة دون ندبات أو تشوه، ولم يلاحظ أي آثار جانبية جهازية[76].

قُيمت فعالية استخدام البليومايسين للثآليل الجلدية في عدة دراسات عشوائية مضبوطة بدواء غفل مع معدلات شفاء تتراوح بين 16 و94% مع نتائج متناقضة حول الفعالية[58].

وقد وجدت بعض التجارب السريرية فعالية لحقن البليومايسين ضمن الآفة، بينما لم تجد دراسات أخرى أي فائدة [58]. وكان البليومايسين أكثر فعالية من العلاج القري [77]، وقد أبدى فعالية في علاج الثآليل الراحية الأخمصية المعندة والثآليل حول الظفر في دراسة عام 2021.[78]

❖ **الفلوروبوراسيل (Fluorouracil):**

من مضادات الانقسام. يتدخل في تركيب DNA وRNA، ويستخدم في علاج الثآليل، ويفيد في الثآليل التناسلية بشكل خاص، ويستخدم بشكل موضعي، أو ضمن الآفة.

قد تنتج الفعالية عن الخواص المضادة للتنشؤ والمضادة للاستقلاب التي تثبط تصنيع الDNA والRNA وتكاثر الثؤلول. وجدت عدة دراسات عشوائية فائدة للفلوروبوراسيل الموضعي في علاج الثآليل الجلدية مع معدلات شفاء حوالي 50%.[52]

شملت تجربة عشوائية أحادية التعمية 315 مريضاً لديهم ثآليل حول الظفر أو ثآليل أخمصية عولجوا حقناً ضمن الآفة قُسموا عشوائياً إلى مجموعتين في كل منها 76 مريضاً، المجموعة الأولى أُعطيت مزيجاً من الفلورويوراسيل والليدوكائين والأدرينالين، والمجموعة الثانية أُعطيت محلولاً ملحياً مرة أسبوعياً لمدة تصل إلى أربعة أسابيع. وجد الباحثون في هذه التجربة أن 70% من الثآليل المعالجة بالفلورويوراسيل استجابت بشكل كامل، مقارنة مع 29% في مجموعة المحلول الملحي[79].

بينت دراسات متعددة أن مشاركة العلاج ب5 فلورويوراسيل 0.5% مع حمض الصفصاف 10% (موضعياً topical solution) يعطي معدل شفاء بنسبة 63% للثآليل، بينما عند استخدام حمض الصفصاف وحده تنخفض النسبة إلى 23%.[80]

يطبق الفلورويوراسيل الموضعي غالباً يومياً تحت ضماد لمدة أربعة إلى اثني عشر أسبوعاً، أو مرة إلى ثلاث مرات أسبوعياً ويغسل بعد ثلاث إلى عشر ساعات من التطبيق، ويمكن متابعة العلاج حتى عدة أسابيع حسب الضرورة[81].

التأثيرات الجانبية: حمامى، وذمة، فرط تصبغ، نقص تصبغ، تقرح، انحلال أظافر، وتندب. كما يمكن أن يحدث ألم واحساس بحرقة عند الحقن.

لا يطبق في الحمل، الإرضاع، وفي حال وجود أذية كبدية أو كلوية[53].

❖ **البودوفيللين والبودوفيللوتوكسين (Podophyllin and Podophyllotoxin):**

لا يعطيان فعالية كبيرة عند علاج الثآليل غير التناسلية، بسبب ضعف قدرتهما على اختراق ونفوذ الطبقة الكيراتينية[82-5].

❖ **الكانثاريدين (Cantharidin):**

هـ عامل منفط يطبق بيد الطبيب بتركيز 0.7%، يستخدم بشكل شائع لعلاج المليساء السارية وأحياناً للثآليل.

يطبق على كل ثؤلول ويغطى بشريط، يحدث التنفط خلال 2–24 ساعة، بعدها يجب أن يزال الشريط ويغسل الدواء بالماء والصابون، ويمكن إعادة التطبيق كل 3 أسابيع. يصل معدل الشفاء عند استخدامه إلى 80% في الثآليل الشائعة، الأخمصية والثآليل حول الظفر. ولا يسبب تندباً عادة.

يعاني بعض المرضى من تورم موضعي وألم، قد يحدث نكس على محيط المنطقة المعالجة بشكل حلقة من الثآليل، وإذا لم تكن الاستجابة ظاهرة خلال أربع جلسات علاجية من المناسب التغيير إلى علاج آخر[5].

❖ **الإيميكمود (Imiquimod):**

معدل مناعي موضعي يحرض تشكيل السيتوكين موضعياً. تشمل آلية عمله التأثير على مستقبلات TLR7&8 وينتج عن ذلك تفعيل إفراز السيتوكينات من البالعات (انترفيرون ألفا– انترلوكين 12– العامل المنخر للورم)، وأيضاً تفعيل الخلايا المقدمة للمستضد. وافقت هيئة الغذاء و الدواء الأمريكية على استخدامه كعلاج للثآليل الشرجية التناسلية[53].

استجابة الثآليل المخاطية له أكثر من الجلدية لأن فعاليته تعتمد على اختراق الطبقة المتقرنة لذا عند استخدامه في علاج الثآليل اللاتناسلية خاصة على الأطراف يفضل مشاركته مع علاجات أخرى، مثل حمض الصفصاف، والآزوت السائل، لزيادة نفوذيته ضمن الطبقة المتقرنة[83]. استخدم الايميكمود 5% كريم تحت ضماد كتيم مع حمض الصفصاف بتركيز 40%، وتبين أن حمض الصفصاف يسهل مرور الايميكمود ضمن الطبقة المتقرنة الثخينة في الأخمصين، ما يزيد فعاليته.

وبينت عدة دراسات فعالية الإيميكمود في العلاج الموضعي للثآليل الجلدية المعندة عند المرضى المثبطين مناعياً[84].

الإيميكمود غير مندب وغير مؤلم بالتطبيق، لكن طريقة العلاج المثلى غير واضحة، تتراوح بروتوكولات التطبيق بين عدة مرات أسبوعياً لمرتين يومياً مع وجود ضماد أو من دونه.

تعد الارتكاسات الالتهابية مكان التطبيق شائعة، كما توجد تقارير لآثار جانبية جهازية، كالتعب والصداع والآلام الهيكلية والإسهال، ويمكن تخفيض تواتر التطبيق في حال حدوث آثار جانبية شديدة[53].

❖ **حمض الخل ثلاثي الكلور (Trichloroacetic Acid):**

استخدم حمض الخل ثلاثي الكلور TCA للثآليل الشائعة خاصة على الراحتين والأخمصين.

يطبق محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتراكيز 50 –80% على الثآليل المكشوط سطحها بواسطة عود أسنان خشبي كل 7–10 أيام وحتى 8 أسابيع. ويمكن أن يحدث حس حرقة ولسع مكان التطبيق[85].

قارنت تجربة عشوائية أحادية التعمية تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتراكيز 80% و35% مرة أسبوعياً على 62 مريضاً لديهم ثآليل شائعة، وكانت النتائج أفضل بتركيز 80% (47% مقابل 12% من المرضى الذين أكملوا الدراسة حققوا شفاء أكثر من 75% من الثآليل)[86].

❖ **الشريط اللاصق (Duct Tape):**

يوجد أدلة متضاربة حول فعالية الضماد الكتيم باستخدام الشريط اللاصق، فعلى الرغم من وجود تجربة عند الأطفال تفوق فيها الشريط اللاصق على العلاج القري بالفعالية[87]. فشل تحليل لدراستين عشوائيتين مضبوطتين بدواء غفل أن يجد اختلافاً مهماً إحصائياً بين فعالية الشريط اللاصق الشفاف والدواء الغفل[90-89].

❖ **الليزر:**

يعدّ وسيلة علاجية مكلفة وغالباً ما تستخدم فقط لعلاج الثآليل المعندة أو الكبيرة، وقد نحتاج إلى عدة جلسات.

❖ الليزر الصباغي النابضPulsed Dye Laser:

يمكن أن يعالج لليزر الصباغي النابضPDL الثآليل باستهداف الخضاب مسبباً تدمير البنية الوعائية للثؤلول-90] .91]

وجدت إحدى أكبر الدراسات التي قيمت فعالية الليزر الصباغي النابض وشملت 227 مريضاً لديهم ثآليل معندة شائعة أو أخمصية نتائج جيدة بعد 6 جلسات وسطياً، مع استخدام تدفق أعلى نسبياً عن المستخدم في دراسات

أخرى (12.5–15 جول/سم²)، فقد حقق 86% من ال209 مرضى الذين لم تفقد المتابعة معهم شفاء تاماً، أو شبه تام للثآليل. وترافق الزمن الفاصل بين الجلسات العلاجية ثلاثة أو أربعة أسابيع مع معدلات نجاح أعلى من الفواصل الأطول بين الجلسات[92].

يجب أن تكون الثآليل مقلّمة السطح قبل العلاج بالليزر الصباغي النابض، وعادة ما تكون سلسلة من العلاجات مطلوبة. يمكن أن يقلل إعطاء حمض الصفصاف لفترة قصيرة قبل العلاج بالليزر عدد الجلسات المطلوبة للشفاء[93].

❖ ليزر ثاني أكسيد الكربونCarbon Dioxide Laser:

شائع الاستعمال، يستخدم لمعالجة الثآليل الناكسة وكثيرة العدد، فعال وأقل استهلاكاً للوقت. وجدت إحدى الدراسات نسبة شفاء تام 95.5% مع نكس بنسبة 14.08% بعد 71 شهر من المتابعة. تشمل الآثار الجانبية نزف متوسط، حمامى، إنتان ثانوي، ندبة، نقص تصبغ، فرط تصبغ، ألم وتغوط مؤلم[94-95].

ليزر إنديا غ ND–YAG (Neodymium–Doped Yttrium Aluminum Garnet) Laser:

استخدم في عدة دراسات مع نتائج جيدة خاصة على الثآليل الراحية والأخمصية[96].

❖ **العلاج المناعي ضمن الآفة (Intralesional Immunotherapy):**

أثبت العلاج المناعي نجاحه في علاج الآفات المتعددة.

تشمل العلاجات المناعية المبيضات البيض، الحصبة، النكاف، الحصبة الألمانية، مستضدات السلين مثل المشتق البروتيني المنقى، الإنترفيرون ولقاح عصية Bacillus Calmette–Guerin وغيرها. يمثل حقن اللقاح داخل الآفة علاجاً آمناً وفعالاً ومقبولاً للثآليل بما فيها الثآليل المعندة على العلاج والشرجية التناسلية.

أجريت دراسة منهجية شملت 54 دراسة و3446 مريضاً على حقن العلاجات المناعية ضمن الثآليل. 774 مريضاً بمجموعة MMR، 436 بمجموعة المبيضات، 311 بمجموعة فيتامين د، 235 بمجموعة PPD، و179 بمجموعة الإنترفيرون ألفا، و46 بمجموعة لقاح السل وعدة آخرين... وكانت نسبة الشفاء التام 60.6%، ونسبة النكس 2%[97–98].

❖ **الجراحة (Sugery):**

يُعَد الاستئصال الجراحي مثل الحلاقة أو التجريف مع أو بدون التخريب الكهربائي خياراً علاجياً للثآليل الشائعة، ومن المهم وضع القناع لأنه تم عزل الفيروسات في البخار المتصاعد من الآفات[12].

ميزة الجراحة هي الإزالة الفورية للثؤلول مع نسبة شفاء تصل إلى 90%، لكن غالباً يحد التندب من استخدامها في الأماكن الحساسة جمالياً، كما قد يحدث النكس ضمن الندب، وغالباً ما يتم تجنب الجراحة على أخمص القدم بسبب خطورة تشكل ندبات مؤلمة بشكل دائم[7].

❖ **السيميتدين (Cimetidine):**

هو معاكس مستقبل H2 يفعل الخلايا التائية المساعدة TH1 لإفراز الإنترفيرون والإنترلوكين2 لذا يعدّ من الأدوية المعدلة للمناعة، واستخدم لعلاج الثآليل المعندة[99]، على الرغم من أن دراسات غير مضبوطة بشاهد تقترح أن العلاج بالسيميتدين (30–50 ملغ/كغ يومياً مقسمة على أربع جرعات لمدة أقصاها ثلاثة أشهر)، يمكن أن يكون فعالاً، لم تجد التجارب العشوائية تفوقاً على الدواء الغفل[101-100].

❖ **لقاح الفيروس الحليمي البشري (HPV Vaccine):**

يتم استخدام لقاح الفيروس الحليمي البشري لعلاج الثآليل الجلدية المعندة بشكل متزايد[103-102]. تم توثيق حالات من تراجع للثآليل الجلدية بعد إعطاء لقاح الفيروس الحليمي البشري الرباعي لدى صغار البالغين والأطفال، لكن فعالية هذا التداخل لمّا يتم إثباتها[104-102].

❖ **نترات الفضة (Silver Nitrate):**

تم استخدام محلول نترات الفضة بتركيز 10% على 65 مريض لمدة 6 أسابيع. حقق 45 (80.3%) من المرضى الشفاء، مع حدوث فرط تصبغ لدى جميع المرضى[105].

❖ **الريتينوئيدات (Retinoids):**

يعتبر الإيزوتريتينوين الفموي خياراً علاجياً محتملاً لعلاج أنواع مختلفة من الثآليل. أجريت دراسة على 100 مريض قسموا لمجموعتين (50-50)، تلقت المجموعة الأولى 0.6mg/kg/day بينما تلقت المحجموعة الثانية

0.3mg/kg/day، بشكل يومي حتى الشفاء التام أو لمدة أقصاها ثلاثة أشهر. لوحظ الشفاء التام للثآليل عند 76% من مرضى المجموعة الأولى مقابل 46% من المجموعة الثانية. كان النكس أعلى عند مرضى المجموعة الثانية 26% مقابل 7.8% عند المجموعة الأولى[106].

بينت دراسة لتقييم فعالية الأدابالين موضعياً بتركيز 0.1% تحت غطاء كتيم بالمقارنة مع آزوت سائل شفاء 72.97% من المرضى المعالجين بالأدابالين مقابل 75.68% من المرضى المعالجين بالآزوت[107].

❖ **السيكلوبيروكس (Ciclopirox):**

مضاد فطري له خواص مضادة للالتهاب يطبق موضعياً مرة 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 لعدد من الآفات، بينما كان عدد غير المستفيدين 4 فقط[108].

❖ **العلاج الحراري الموضعي (Topical Thermotherapy):**

بينت عدة دراسات فائدة غمر الآفات بالماء الساخن بحرارة 45–48 درجة مئوية، يعطي تحسناً في بعض حالات الثآليل الجلدية الموجودة على اليدين والقدمين[4]، واستخدمت لصاقة حرارية كتيمة في دراسة مع نتائج جيدة[109].

❖ **الغلوتار ألدهيد (Glutaraldehyde):**

قاتل فيروسي بكتيري وفطري، يستخدم بشكل محلول أو هلام بتركيز 10% ل20% لعلاج الثآليل الراحية والأخمصية وحول الظفر، واستخدم أيضاً لعلاج فرط التعرق الأخمصي، وفطور الأظافر.

كما يستخدم بشكل موضعي مرتين يومياً على الثؤلول ويسبب تطبيقه تصبغاً بلون بني، وأحياناً قد يحدث تخريش موضعي عند استخدامه.

كما استخدم محلول الفورم ألدهيد Formaldehyde بتركيز 0.5–3% في علاج الثآليل الجلدية[110-5].

❖ **السيدوفوفير (Cidofovir):**

يعدّ من الأدوية المضادة للفيروس، وله فعالية ضد فيروسات الDNA، مثل فيروسات الحلأ والمليساء، ولكن يعدّ استخدامه محدوداً بسبب سميته الكلوية[5].

يمكن استعماله بشكل جهازي 5 ملغ/كغ مرة أسبوعياً، أو بشكل موضعي 1%-3% بشكل مرهم أو جل[111]، أو حقناً ضمن الآفة 2.5 ملغ/مل[112]، وتبدي الثآليل الأخمصية، التناسلية، والحنجرية شفاءً تاماً استجابة للعلاج به، حتى في المرضى المضعفين مناعياً[113-114].

❖ **اليوريا:**

أبدت دراسة استخدم فيها محلول اليوريا بتركيز 50% حقناً ضمن الثآليل فائدة في علاج الثآليل الشائعة[115]، كما استُخدم مرهم اليوريا بتركيز 10% في علاج الثآليل الأخمصية المعندة مع نتائج جيدة[116].

❖ **الفيتامين د:**

استخدم مضاهي الفيتامين د Maxacalcitol موضعياً في علاج الثآليل الجلدية[117]، ويمكن مشاركته مع حمض الصفصاف[118].

استخدم حقن الفيتامين D3 ضمن الآفة في علاج الثآليل الجلدية. أجريت دراسة لتقييم فعالية حقن فيتامين د بتركيز 600000 وحدة دولية ضمن الثآليل. كانت نسبة الاستجابة الكاملة 75%، وكان الألم أهم الاختلاطات-119] .120]

❖ **العلاج الحركي الضوئي (Photodynamic Therapy):**

يطبق حمض اللينوليفولينيك موضعياً أو يعطى جهازياً، فتستقلب الخلايا النشطة انقسامياً أغلبه إلى بروتوبورفيرين الذي يتم تفعيله ضوئياً ليخرب الخلايا الحاوية عليه، وقد استخدم بنجاح في علاج الثآليل الشائعة والمسطحة وحول الظفر[121-122].

❖ **كبريتات الزنك (Zinc Sulfate):**

أساسي في الحفاظ على صحة الجهاز المناعي ونمو الخلية وتمايزها. يتدخل في إنتاج السيتوكينات ويمارس فعلاً مضاداً للأكسدة، لذلك، نقص الزنك يسبب نقصاً في اللمفاويات ونقصاً في القدرة المناعية[123].

أجريت دراسة لتقييم فعالية شراب كبريتات الزنك (10mg/kg/day) مقارنة بالغفل بعلاج الثآليل الشائعة. كانت نسبة الشفاء 23.3% لمجموعة الزنك مقابل 13.8% للشراب الغفل. ولوحظ تأثيرات جانبية هضمية طفيفة[124].

اعتُبِر الزنك معدلاً مناعياً واستُعمل بنجاح في العديد من الأمراض ذات المناعة المتبدلة، وفي علاج الثآليل موضعياً أو جهازياً.

أُجريت دراستان لتقييم فعالية العلاج الفموي بالزنك للثآليل، وكانت معدلات الشفاء متفاوتة بينهما. أُعطيَ الزنك بجرعة 10 مغ/كغ لعلاج الثآليل الجلدية، والجرعة الأعظمية 600 مغ في اليوم لمدة شهرين. كانت نسبة الشفاء التام في إحدى الدراستين 78%، بينما في الأخرى 16%.[125-126]

كما قارنت دراسةً عشوائيةً فعالية مشاركة الزنك بجرعة 10 ملغ/كغ مع العلاج القري مقابل مجموعة علاج قري مع دواء غفل في علاج الثآليل الشائعة. كانت النتائج عدم وجود فائدة للزنك في العلاج وتخفيف النكس، و لوحظ حدوث كثير من الآثار الجانبية الهضمية، خاصة الغثيان، وانسحب سبعة مرضى من أصل 45 بسببها[127].

قارنت إحدى الدراسات فعالية حقن كبريتات الزنك 2% مع محلول كلوريد الصوديوم مفرط التوتر 7% في علاج الثآليل، وحصلت استجابة تامة لدى 98.2% من مجموعة الزنك خلال فترة متابعة ل 6 أسابيع، بينما المجموعة الثانية كانت نسبة الاستجابة 8.3% خلال فترة متابعة لعشرة أسابيع. وفي دراسة أخرى شملت 120 مريضاً لديهم 225 ثؤلولاً شائعاً شفي منها 88% بعد جلسة إلى ثلاث جلسات حقن، وحدث النكس في 1.33% من الثآليل.

كانت الآثار الجانبية عند المرضى: ألم وتورم 100%، فرط تصبغ 75%، تندب 7% وتقرح 2.5%.

وفي دراستين على الثآليل المسطحة استخدم فيهما محلول كبريتات الزنك 10%، مقارنة مع ماء مقطر كدواء غفل كانت نسب الاستجابة التامة 80% و85%في مجموعة الزنك، مقابل 10% فقط للماء المقطر في الدراستين.

أما بالنسبة للثآليل الشائعة، فكانت الاستجابة لدى 5% فقط عند استعمال محاليل بتراكيز 5 و10% من كبريتات الزنك[127].

❖ **الأسيكلوفير(Acyclovir):**

أبدت دراسة حول تقييم فعالية حقن الأسيكلوفير Acyclovir ضمن الثآليل الجلدية، نتائج إيجابية حول إمكانية استخدامه كخيار علاجي[9]. سنذكره بالتفصيل لاحقاً.

❖ **دراسات حديثة أبدت فعالية علاجية:**

أعطت دراسة مقارنة حول فعالية العلاج المناعي بواسطة لقاح MMR (Measles, Mumps, Rubella) حقناً تحت الجلد، أو ضمن الآفة، نتائج متقاربة وسهولة أكبر بطريقة الحقن تحت الجلد[128].

تبين في دراسة استطلاعية تم فيها حقن الميتوتريكسات Methotrexate بتركيز 25ملغ/مل ضمن الثآليل الأخمصية، أنه قد يكون خياراً علاجياً مقبولاً في الحالات المعندة[129].

كما تم استخدام تقنية التنبيه بالنبض النانوي في علاج الثآليل الجلدية[130].

<u>الثآليل المسطحة:</u>

يُعد العلاج القري والأدوية الموضعية مثل حمض الصفصاف والتريتنوئين الموضعي، والإيميكمود، والفلورويواسيل من أشيع العلاجات. ويرجح أن آليات عمل العلاج القري والإيمكمود وحمض الصفصاف والفلورويوراسيل مشابهة لآلياتهم على الثآليل الشائعة والأخمصية[132-131].

يتم تجنب حمض الصفصاف عادة في الثآليل الوجهية المسطحة بسبب غياب وجود فرط تقرن هام واحتمالية عالية لحدوث تخريش للجلد، ويتم تجنب العلاج القري غالباً في الثآليل الوجهية المسطحة، بسبب خطورة نقص التصبغ[53].

توجد علاجات أقل شيوعاً أبدت فعالية في دراسات على أعداد صغيرة من المرضى، تتضمن حمض الغليكوليك 15% مع حمض الصفصاف 2% [133]، هيدروكسيد البوتاسيوم الموضعي[134]، عصية كالميت غيرانBCG موضعياً [135]، كبريتات الزنك موضعياً[136]، العلاج المناعي الموضعي بالتماس [137]، العلاج المناعي ضمن الآفة عن طريق مستضد المبيضات [138]، العلاج الضوئي الحركي [139,140]، الليزر الصباغي النابض [141]، والوخز بالإبر[142].

قُيم الإيزوتريتنوئين الفموي في الثآليل المسطحة، وكان الإيزوتريتنوئين بجرعة 30 ملغ يومياً أكثر فائدة من الدواء الغفل في تجربة عشوائية، شملت 31 مريضاً مع ثآليل وجهية مسطحة معندة، إلا أن التأثيرات الجانبية للإيزوتريتنوئين تجعله خياراً أقل تفضيلاً كخط علاجي أول[143].

أُجريت دراسة استخدم فيها حقن البلازما الغنية بالصفيحات في علاج الثآليل المسطحة المعندة، وأدى العلاج إلى شفاء جميع المرضى بعد جلستين من الحقن ضمن الآفات[144].

الثآليل الخيطية:

يمكن أن يتم الاستئصال الجراحي للثؤلول الخيطي بواسطة مقص جراحي أو بالحلاقة بالشفرة، ويفيد التخريب الكهربائي أو كلوريد الألمنيوم الموضعي بالإرقاء. كما من الممكن أن يطبق العلاج القري غالباً مع تقنية التجميد بالتماس للحد من أذية الجلد المحيط حيث يغمس الملقط الجراحي أو حامل الإبرة لمدة قصيرة في الآزوت السائل ويستخدم لمسك الثؤلول وتجميده، ويمكن استخدام البخاخ القري أو العود القطني[145].

الفصل الثاني: الأسيكلوفير Acyclovir

أولاً: مقدمة ولمحة تاريخية:

بدأ برنامج للمسح المكثف لعناصر مضادة لفيروسات ال RNA وDNA في Burrough Wellcome في بداية الستينات. شكّل اختيار المركب وتعديله وفقاً للعلاقة بين البنية والنشاط، الأساس لنجاح هذا البرنامج. أدت جهود الباحث Schaeffer وزملائه إلى اكتشاف الأسيكلوفير عام 1974 من خلال البحث عن مثبطات نازعة أمين الأدينوزين adenosine deaminase. ظهرت المواد الحلقية من هذه العوامل وسُميت بهذا الاسم نسبة إلى بنيتها الفريدة، وأدى البحث قبل السريري preclinical إلى وصول الأسيكلوفير إلى الاختبار السريري في عام 1977.[146]

قُبلت دراسات الفعالية والأمان للمستحضرات الموضعية والوريدية والفموية للأسيكلوفير في الفترة ما بين عامي 1978 و1981. تم تقديم أول طلب دوائي جديد في عام 1981، وتم توفير الشكل الأول من الدواء (الموضعي) للاستخدام من قبل الأطباء والشكل الجهازي في عام 1982.[146]

ثانياً: آلية عمل الأسيكلوفير:

الأسيكلوفير 9-[(2-hydroxytheoxy)methyl]guanine هو مثبط انتقائي لتكاثر فيروس الحلأ البسيط Herpes simplex Virus (HSV) من النوعين 1 و2 وفيروس الحماق– داء المنطقة، كما أنه نظير اصطناعي للجوانوزين يثبط تكرار ال DNA بشكل انتقائي في الخلايا المصابة بالفيروس[147].

يتطلب تفعيل الأسيكلوفير الفسفرة الأولية بواسطة كيناز ثيميدين thymidine kinase الفيروس، وتُنفَّذ خطوتي الفسفرة المتبقيتين بواسطة أنزيمات الخلية المضيفة. يتم القضاء على تصنيع ال DNA الفيروسي بشكل لا رجعة فيه عندما يأخذ DNA الفيروس المنتَج النهائي ثلاثي الفوسفور[148].

يرتبط الأسيكلوفير ثلاثي الفوسفات ببوليميراز DNA الفيروس في مركب غير عكوس، مما يجعل بوليميراز ال DNA غير نشط. كما يمتلك ألفة لبوليميراز DNA الفيروس أكثر ب 30 إلى 50 مرة مقارنة بأنزيمات الخلية المضيفة[148].

الأسيكاوفير، في المختبر، هو الأكثر فعالية ضد HSV-1 وHSV-2 وداء المنطقة. يتطلب Epstein-Barr Virus(EBV) تركيزات أعلى من الأسيكلوفير لتثبيط تضاعفه، والفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus(CMV) مقاوم عليه لأنه يفتقد للتيميدين كيناز النوعي[147].

ثالثاً: الحرائك الدوائية:

يتوفر الأسيكلوفير كمستحضرات موضعية، وفموية، ووريدية، ويتكون المستحضر الموضعي من 5% من الأسيكلوفير في مرهم بولي إيثيلين جلايكول.

تشمل التركيبات الفموية كبسولة 200 ملغ، وقرص 800 ملغ، ومعلق 200 ملغ لكل 5 مل من المادة الممددة. يتم امتصاصه بعد تناوله عن طريق الفم ببطء وبشكل غير كامل، ويبلغ توافره الحيوي عن طريق الفم 15-30%. يبلغ متوسط تركيز البلازما في الحالة المستقرة بعد تناول عدة جرعات أسيكلوفير فموية من 200 أو 800 ملغ حوالي 0.6 و1.6 مكغ/لتر على التوالي.

يمكن الوصول إلى تراكيز أعلى من الأسيكلوفير عن طريق السبيل الوريدي، ويبلغ متوسط تركيز البلازما في الحالة المستقرة بعد تناول جرعات وريدية من 5 أو 10 ملغ/كغ كل 8 ساعات حوالي 10 و20 مكغ/مل[147].

يخترق الأسيكلوفير بشكل جيد معظم أنسجة الجسم بما في ذلك الدماغ، لكن تركيزه في السائل الدماغي الشوكي هو أقل من نصف تركيزه في البلازما ومن المحتمل أن يكون أقل من ذلك في الدماغ لذلك يجب أخذ ذلك بعين الاعتبار عند معالجة التهاب الدماغ الفيروسي[149].

يبلغ العمر النصفي للأسيكلوفير في البلازما ساعتين إلى ثلاث ساعات عند البالغين ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية.

يتم استقلاب الأسيكلوفير بشكل ضئيل، ويتم اطراح 85% منه دون تغيير في البول عبر الرشح الكبي والأنابيب الكلوية، ويجب تخفيض جرعته عند مرضى اضطراب الوظيفة الكلوية.

يُعطى 100% من الجرعة الوريدية الموصى بها كل ثماني ساعات عند المرضى الذين تتجاوز تصفية الكرياتينين لديهم 50 مل/د، لكن يمدد الفاصل الزمني بين الجرعات إلى 12 أو 24 ساعة عند المرضى الذين تتراوح تصفيتهم بين 25 إلى 50 مل/د أو 10 إلى 25 مل/د على التوالي، وفي حال كانت التصفية أقل من 10 مل/د تخفض الجرعة بنسبة 50% وتعطى كل 24 ساعة.

تُخفض جرعة الأسيكلوفير الفموية إلى 200 ملغ لHSVو800 ملغ لداء المنطقة كل 12 ساعة عند مرضى القصور الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين أقل من 10 مل/د). يزال الأسيكلوفير بالتحال الدموي لكن لا يزال بالتحال البريتواني[147].

رابعاً: الاستطبابات:

يستخدم الأسيكلوفير لعلاج الالتهابات التي يسببها HSV 1 2. تمت الموافقة عليه من قبل ال Food and Drug Administration(FDA) لعلاج الحلأ (الهربس) التناسلي والتهاب الدماغ الحلئي، لكنه غير موافق عليه من قبل FDA لعلاج الحلأ الجلدي والحماق وداء المنطقة[150].

- الحلأ الشفوي Labial Herpes:

يتظاهر HSV1 بالحلأ الفموي على شكل حويصلات تظهر على الشفاه وما حولها.

تتراوح فترة الحضانة بين 2 إلى 12 يوماً وغالباً ما تكون مصحوبة بأعراض الألم والحكة والوخز.

تشمل المعالجة أسيكلوفير فموي بجرعة 200 ملغ خمس مرات يومياً أو 400 ملغ ثلاث مرات يومياً لمدة خمسة أيام. وتبين أن الأسيكلوفير الموضعي غير فعال[148].

- الحلأ التناسلي Genital Herpes:

يوصى بجرعة فموية 200 ملغ خمس مرات يومياً أو 400 ملغ ثلاث مرات يومياً لمدة عشرة أيام، ويُقلَّل لمدة خمسة أيام للآفات الناكسة. يُعطى أسيكلوفير وريدياً بجرعة 5 ملغ/كغ تسريباً خلال ساعة ثم ثلاث مرات يومياً لمدة خمسة أيام، ويتبع بعدها فموياً في الحالات الشديدة للمرض الأولي عند الأسوياء مناعياً[148].

- التهاب الدماغ الحلئي HSV Encephalitis:

يُعطى بجرعة 10 ملغ/كغ تسريباً وريدياً كل ثماني ساعات لمدة 21 يوم[150].

- Varicella-Zoster Viral(VZV) Infections:

– الحماق: يُعطى 800 ملغ فموياً أربع أو خمس مرات في اليوم لمدة خمسة إلى سبعة أيام عند أسوياء المناعة، و800 ملغ خمس مرات يومياً لمدة سبعة أيام عند المضعفين مناعياً.

– داء المنطقة: يُعطى 800 ملغ فموياً خمس مرات في اليوم لمدة سبعة أيام عند أسوياء المناعة، و10 ملغ/كغ وريدياً كل ثماني ساعات لمدة سبعة7 أيام عند المضعفين مناعياً[150].

- EBV:

رُبِط الأسيكلوفير بتأثير عابر مضاد للفيروس لكن فائدته السريرية قليلة في معالجة Infectious Mononucleosis أو ما يُعرَف بداء القبل التالي ل EBV.

قد تتحسن الطلاوة المشعرة الفموية (بسبب EBV) باستخدام الأسيكلوفير[151-150].

- أخرى: أكزيما هربسية Eczema Herpeticum عند مرضى نقص المناعة المكتسب، والتهاب القرنية الحلئي، واعتلال النخاع الثانوي لداء المنطقة، والتهاب الضفيرة العضدية الثانوي لعدوى VZV، والورم الحليمي التنفسي المتكرر عند الشباب[150].

خامساً: التأثيرات الجانبية:

- الأشيع: التعب.

- أقل شيوعاً: التهاب في موقع التسريب، غثيان، اقياء، طفح (بما في ذلك متلازمة ستيفن جونسن) عند التسريب الوريدي، ألم بطني، عدوانية/تخليط ذهني، حاصة، تحسس، فقر دم، وذمة وعائية، فقدان شهية، رنح، دوار والتخثر المنتشر داخل الأوعية.

تبين أن الأسيكلوفير يُخفض تركيز الهيموغلوبين وعدد العدلات المطلق عند بعض الأطفال[151].

تتضمن التأثيرات الجانبية الكلوية الاعتلال الكلوي البلوري والالتهاب الخلالي، وتحدث غالباً بسبب التسريب الوريدي السريع، ويمكن تفاديها بالإماهة الجيدة والتسريب البطيء.

يترافق الأسيكلوفير بالسمية العصبية التي تتظاهر عادةً بشكل عكوس بالارتعاش، التخليط، الإهلاسات، الخمول، الرمع العضلي ونوبات الصرع. تزول هذه الأعراض والعلامات خلال بضعة أيام بعد التوقف عن المعالجة بالأسيكلوفير.

لم تُظهر الدراسات التي أجريت على الحيوانات بالجرعات العالية للأسيكلوفير تأثيراً ماسخاً أو مطفراً أو مولداً للسرطان[149].

سادساً: مضادات الاستطباب:

يُعتبر فرط الحساسية مضاد الاستطباب المطلق الوحيد للأسيكلوفير.

تشمل التحذيرات: الفشل الكلوي، المضعفين مناعياً، خطر حدوث فرفرية نقص الصفيحات الخثارية ومتلازمة انحلال الدم اليوريمائي.

ثَبُت أن الأسيكلوفير يعبر المشيمة وتوصي الشركة المصنعة بالحذر أثناء الحمل وعدم استخدامه إلا عند الضرورة حيث لم يتم إجراء سوى عدد قليل من الدراسات. إضافةً لذلك، ثَبت أن الأسيكلوفير يمر إلى حليب الثدي ولكنه يعتبر متوافقاً مع الرضاعة الطبيعية بشكل عام[150].

سابعاً: التداخلات الدوائية:

يؤدي التناول المتزامن للأسيكلوفير مع الزيدوفودين Zidovudine إلى النعاس.

كما يؤدي الإعطاء مع السيميتيدين والبروبنسيد Probenecid إلى نقص تصفية الأسيكلوفير الكلوية.

تزداد نسبة خطر السمية الكلوية عند إعطائه مع الأمفوتريسين B والسيكلوسبورين[149].

ثامناً: المقاومة:

تطور الفيروسات مقاومة عبر تعديل DNA polymerase أو أنزيمات التيميدين كيناز thymidine kinase.

تشكل الإنتانات الفيروسية المقاومة للأسيكلوفير مشكلة خاصةً لدى مرضى نقص المناعة لأنهم غالباً ما يتناولون هذا الدواء كوقاية لفترات طويلة.

يمكن أن تعالج هذه الإنتانات باستخدام فوسكارنيت Foscarnet، وتريفلوريدين Trifluridine، أو سيدوفوفير Cidofovir.[149]

تاسعاً: استخدام الأسيكلوفير في معالجة الثآليل:

تعتبر الثّآليل مرضاً جلدياً شائعاً ومهماً، إذ أنها قد تؤثر على المظهر الجمالي، وقد تسبب في بعض الأحيان إزعاجاً هاماً لا سيما عند إصابتها المناطق الوظيفية، أو تعرُّضِها للرض المتكرر[2].

يوجد العديد من الخيارات العلاجية لتدبير الثّآليل، لكن ليس هناك علاج مثبَت على أنه الأفضل، والأكثر فعاليةً في تحقيق الشفاء التام[6].

يشكل تطوير أدوية مضادة للفيروسات الحليمومية البشرية تحدياً، أولاً بسبب صعوبة زراعته في مزارع الأنسجة، ثانياً على عكس فيروسات الهربس لايقوم بتشفير الكينازات، لذلك استخدم السيدافوفير لعلاج هذه الفيروسات كونه يمنع تصنيع الحمض النووي الفيروسي من خلال تثبيط بوليميراز الحمض النووي للخلية المضيفة، ولكن لا يفضل بسبب سميته الكلوية، ونظراً لأن فيروس ال HPV يحتوي على الحمض النووي ال DNA مثله مثل فيروسات الهربس فقد تم التوجه لاستخدام الأسيكلوفير ذي آلية العمل المشابهة للسيدوفوفير بآثار جانبية أقل[8].

وجد الباحث Bauer عام 1982 زوال الثآليل الأخمصية بعد التطبيق الموضعي لمرهم أسيكلوفير[152]، وتم لاحقاً وصف تراجع الثآليل الأخمصية الناكسة بعد التناول الفموي للفانسيكلوفير والأسيكلوفير للحماق[153-154].

كما ظهر حديثاً فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة بنسبة زوال تام 52.6% لدى المرضى[9]، وأشارت دراسة Reddy وزملائه لزوال الآفة بنسبة 60% مما يقترح أنه خياراً علاجياً[155].

الباب الثالث: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

❖ أهداف البحث

الهدف الرئيسي:

تحديد فعاليّة الحقن الموضعي ضمن الآفة للأسيكلوفير لكل جلسة في علاج الثّآليل الشّائعة.

الأهداف الثانوية:

- تحديد الآثار الجانبيّة الناجمة عنه، ومدى تحمّل المرضى لها.
- تحديد نسبة الاستجابة تبعاً لبعض المتغيرات مثل عدد الثّآليل، ومتوسط قطرها.

❖ منهج البحث وأدواته

تصميم البحث:

- نمط الدراسة: دراسة معشاة أحادية التعمية مضبوطة بشاهد.
- مكان الدراسة: مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي.
- زمن الدراسة: من شباط 2023 حتى شباط 2024.
- عينة الدراسة: الأفراد المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي.
- حجم العينة: 40 فرداً (20 مريضاً لكل ذراع).

معايير الاشتمال:

1. المرضى المصابون بثآليل شائعة مثبتة سريرياً.
2. العمر > 12 سنة.
3. عدد الآفات أقل من خمسة.

4. الآفات غير معالَجة موضعياً أو جهازياً منذ أربعة أسابيع.

معايير الاستبعاد:

1. الحمل والإرضاع.
2. الثآليل على الوجه.
3. تثبيط مناعي بدئي أو مكتسب.
4. المرضى الذين يميلون لتشكيل جدرات.
5. المرضى الذين يعانون من حمّى وعلامات التهاب موضعية أو عامة.
6. المرضى الذين يعانون من اعتلال الأعصاب، أمراض أوعية المحيطية، وأمراض مناعية ذاتية.
7. المرضى الذين يتناولون أدوية مضادة للفيروسات.
8. المرضى الذين لديهم حساسية معروفة تجاه الأسيكلوفير.

طريقة الدراسة:

تم إجراء الخطوات التالية:

1- تم تأكيد التشخيص سريرياً وأُخذت موافقة مستنيرة لكل مشارك.

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

- تم في الزيارة (0) إعلام المريض بالدّراسة وتفاصيلها، كما تم التأكد من توفّر شروط الدّراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصّة سريريّة مفصَّلة، وفحص سريري دقيق.
- بُدِئَ بالعلاج.

المجموعة الأولى:

- تم تطبيق العلاج على جميع الثآليل حيث عُقم مكان الحقن بواسطة الكحول الإيثيلي70%، ثم حقن0.1 مل من الأسيكلوفير70 ملغ/مل، في قاعدة الثؤلول بواسطة محقنة 1 مل وإبرة قياس 27G.

- كُرر العلاج بنفس الطريقة كل أسبوعين، حتى تمام الشفاء (زوال كل الآفات)، أو كحدّ أقصى خمس جلسات.
- المجموعة الثانية:
- عولجت جميع الثآليل، كلّ ثؤلولٍ بشكلٍ منفردٍ بواسطة الحقن الموضعي للمحلول الملحي 0,2 في قاعدة كل ثؤلول.
- كُرر العلاج بنفس الطّريقة كلّ أسبوعين حتى تمام الشّفاء (زوال كلّ الآفات) أو كحدّ أقصى خمس جلسات.

تعريف الشفاء التام:زوال كامل للثآليل،جزئي:نقص متوسط قطر الثآلول بين 99% و 50%،عدم تحسن:نقص متوسط قطر الثآلول أقل من 50%.

3- توبع المرضى واطُّلِع على تحسنهم السريري، مع مراقبة ظهور أيّ تأثيرات جانبية، وفق ما يلي:

- الزيارة (0): تم فيها تقييم المريض سريرياً، وأخذت الموافقة المستنيرة، وتم فرزه عشوائياً إلى إحدى المجموعتين، مع تطبيق الإجراء العلاجي (حقن الأسيكلوفير في المجموعة الأولى وحقن المحلول الملحي في المجموعة الثانية) وتم الحقن في كل جلسة.
- الزيارة (1): بعد أسبوعين من تطبيق الحقن الموضعي (الزيارة 0).
- الزيارة (2): بعد أربعة أسابيع من تطبيق الحقن الموضعي (الزيارة 0).
- الزيارة (3): بعد ستة أسابيع من تطبيق الحقن الموضعي (الزيارة 0).
- الزيارة (4): بعد ثمانية أسابيع من تطبيق الحقن الموضعي (الزيارة 0).
- خمس جلسات حقن.

تم في كل زيارة في المجموعتين: أخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج، وعدّ الآفات الموجودة، وقياس متوسط قطر الآفات بواسطة مسطرة يدويّة، كما تم السؤال عن الآثار الجانبية، وتوثيقها.

4- تم متابعة المرضى شهرياً بعد انتهاء العلاج لمدة ثلاثة أشهر لتقييم الشفاء (أول زيارة) والنكس وفق مايلي:

- الزيارة (5): بعد أربعة أسابيع من الزيارة 4 وتم تقييم الشفاء.
- الزيارة (6): بعد ثمانية أسابيع من الزيارة 4 وتم تقييم النكس فيها.
- الزيارة (7): بعد إثني عشر أسبوعاً من الزيارة 4 وتم تقييم النكس فيها.

تعريف النكس: عودة الآفات لدى المرضى الذين حققوا الشفاء التام.

❖ تحليل البيانات

أُجريت دراسة إحصائية تتضمن: عدد الثآليل– متوسط قطر الثآليل – الاستجابة للعلاج (شفاء تام، تحسن جزئي (50%–99%)، عدم تحسن (< 50%) – تواتر الآثار الجانبية (الألم، الحمامى، فرط التصبغ، نقص التصبغ). بُوّبت بيانات المرضى وأُدخلت إلى الحاسوب، ومن ثم تمت الاستفادة من برنامج SPSS إصدار (25) في تحليل هذه البيانات.

اعتُمِد على الأساليب الإحصائية الآتية في التحليل:

1. **الإحصاء الوصفي:** يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية (الوصفية) مثل الجنس، ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري) للمتغيرات الكمية مثل العمر.
2. **الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):** يهدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض النتائج وتفسيرها والاستدلال بها بغية الوصول إلى هدف الدراسة، وتم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة التي كانت اختبار (Mann-Whitney U) (Z) واختبار Chi-Square.

اعتُمد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية على مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P–value كما يلي: في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائية P–Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

❖ الموافقة المستنيرة

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التّعليم العالي
جامعة دمشق
كليّة الطّب البشريّ
مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعيّ

دراسة فعالية وأمان حقن الأسيكلوفير موضعيًا ضمن الآفة في علاج الثّآليل الشّائعة.

موافقة للمشاركة في البحث العلميّ

اسم الباحث: د. سهام محمد علام.

المكان: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د. سوزان قطيني، أخصّائي بالأمراض الجلدية والزهرية.

تَنتُج الثّآليل الشّائعة عن الخمج الجلديّ بأحد أنماط الفيروس الحليموميّ البشريّ.

توجد عدّة علاجاتٍ للثّآليل منها العلاج بالإيحاء، العلاجات المُخرِّبَة، المناعيّة، المضادّة للانقسام والقاتلة للفيروس.

ستقيم هذه الدّراسة فعّالية الحقن الموضعي للأسيكلوفير في علاج الثّآليل الشائعة بالمقارنة مع حقن المحلول الملحي.

كما ستأخذ صور للآفاتِ قبل بدءِ العلاج وفي الزيارات التالية.

نودّ الحصولَ على إذنٍ لأخذِ المعلوماتِ المُرفَقة في الاستبيان، وتصوير الآفات في كل جلسة

لديك الحقّ الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقّف عن المشاركة في أيّ وقت ولأيّ سبب كان.

لن يترتَّبَ على قرارِك بالانسحاب أيّة أعباء كما لن تخسرِ من الفوائد المُستَحَقَّة ولن يؤثّر التّوقّف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأيّ شكل من الأشكال.

لن تحصلَ على فوائدَ مباشرة جرّاء مشاركتك في البحث إلّا أن مشاركتَك سوف تساعدُ الباحثين على تحديد فعاليّة العلاج المُطَبَّق وآثاره الجانبية.

يرجى الانتباه إلى أنّ مشاركتَك في هذه الدّراسة غير مدفوعة.

لضمان سريّة معلوماتك الشّخصية، سيتمّ حفظُها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مُقفَل، ولن يتمكّن أحدٌ من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي، وسوف يُجرَى إتلافُ كافّة البيانات بطريقة مسؤولة فورَ انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها، وسوف تُحفَظ خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة النّاتجة عن هذه الدّراسة، كما أنه لن يستخدم اسمك أو أيّة معلومات خاصة أُخرى في تقاريرنا أو منشوراتنا.

هل لديك أيّة أسئلة؟ هل هناك أيّ شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدّمتُ شرحاً مُفَصّلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، وأساليبها، ونتائجها السلبية، ولقد قُمْتُ بالإجابة عن كافّة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث: .....

التوقيع: .....

التاريخ: ..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأتُ استمارة القبول هذه، وفهمتُ مضمونَها، وحصلتُ على الإجابات عن أسئلتي.

استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبلُ المشاركة في هذه الدّراسة، وأعلم أن الباحثة سهام محمد علام جاهزة للإجابة عن أسئلتي، إذْ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0962811374, وأنا أدركُ تماماً أنّه

بإمكاني الانسحاب من الدّراسة عندما أريد ذلك حتى بعد التّوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثّر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنّني سوف أحصل على نسخةٍ من هذه الموافقة.

اسم المشترك: .....

التوقيع: .....

التاريخ: ...../...../.....م

❖ الاستبيان

استبيان مرضى الثآليل الشائعة

الاسم: ..... الجنس: ذكر ☐ أنثى ☐ الحالة العائلية: .....

العمر: ..... رقم الهاتف الأرضي: ..... رقم الهاتف الجوال: .....

السكن: ..... التاريخ: .....

السوابق المرضية والدوائية والتحسسية: .....

مدة ظهور الآفات: ..... تاريخ آخر علاج مطبق: .....

العلاجات المطبقة سابقاً: .....

موقع الثآليل عند أول زيارة: ..... التوصيف السريري عند أول زيارة: .....

النمط اللوني: .....

العلاج المطبق: حقن الأسيكلوفير موضعياً ☐ حقن محلول ملحي موضعياً ☐

رقم الجلسة	التاريخ	عدد الثآليل	متوسط قطر الثآليل
0			
1			
2			
3			
4			

الأثر الجانبي / رقم الجلسة	ألم	حمامى	نقص تصبغ	فرط تصبغ
0				
1				
2				
3				
4				

تاريخ المراجعة	عدد الثآليل	متوسط قطر الثآليل	ملاحظات
بعد شهر من تاريخ آخر متابعة			
بعد شهرين من تاريخ آخر متابعة			
بعد ثلاثة أشهر من تاريخ آخر متابعة			

الفصل الثاني: نتائج البحث

الجزء الأول: الدراسة الوصفية

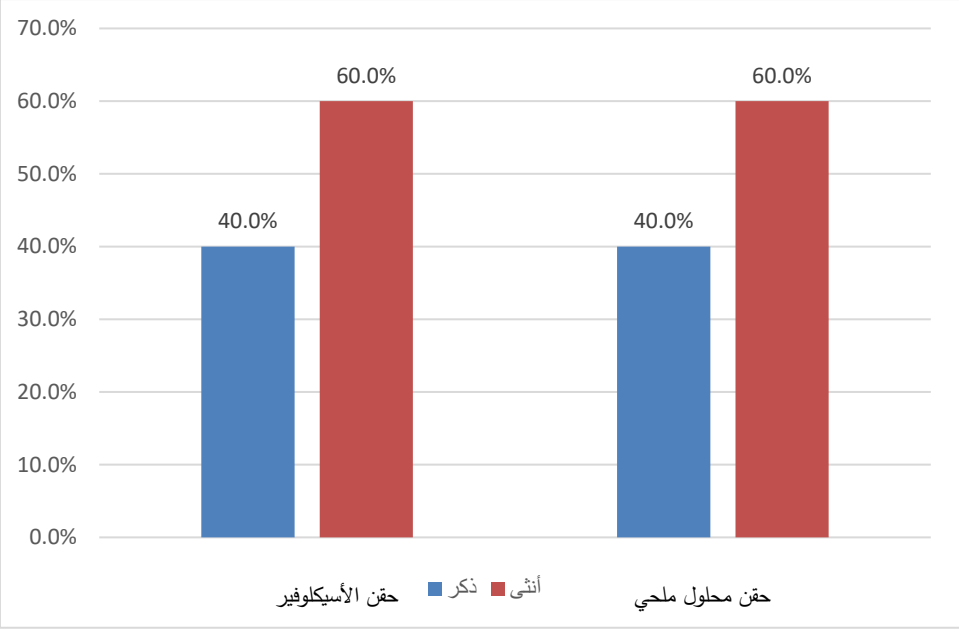
1- التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس:

جدول (1): التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

	العلاج المطبق					
Total		حقن محلول ملحي		حقن الأسيكلوفير		
Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %	Count	
40.0%	16	40.0%	8	40.0%	8	ذكر
60.0%	24	60.0%	12	60.0%	12	أنثى
100.0%	40	100.0%	20	100.0%	20	Total
0.982						P-VALUE

يبين الجدول والشكل 1 التوزع النسبي لعينة الدراسة من حيث الجنس. كانت التوزع في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** 40% ذكور و60% إناث، وفي مجموعة **(حقن محلول ملحي)** 40 % ذكور و60 % إناث.

لايوجد فروق جوهرية في توزيع الجنس لدى مجموعتي الدراسة.



الشكل (1): الرسم البياني بالأعمد ة للتوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

2- متوسط أعمار عينة الدراسة:

جدول (2): متوسط أعمار عينة الدراسة

	العلاج المطبق					
	حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي		Total	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
العمر	26.95	7.98	23.00	6.82	24.98	7.60
MANN-WHITNY	173					
P-VALUE	0.613					

يبين الجدول 2 متوسط العمر، حيث كان المتوسط 26.9 سنة بانحراف معياري 7.9 سنة في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** و23 سنة بانحراف معياري 6.82 سنة في مجموعة **(حقن محلول ملحي)**. وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين

3-متوسط عدد الثآليل قبل العلاج:

جدول (3): متوسط عدد الثآليل قبل العلاج

	العلاج المطبق			
	حقن الأسيكلوفير		حقن المحلول الملحي	
	Mean	St. Dev	Mean	St. Dev
عدد الثآليل قبل العلاج	1.65	0.88	1.7	0.86
Student-T Test	0.417			
P Value	0.8			

عند إجراء اختبار Independent Student-T Test كانت قيمة T = 0.417، وقيمة P Value = 0.8 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث عدد الثآليل قبل العلاج، وبالتالي نجد أن العينة متجانسة ويمكن المقارنة بين الذراعين.

4- متوسط قطر الثآليل قبل العلاج:

جدول (4): متوسط قطر الثآليل قبل العلاج

	العلاج المطبق			
	حقن الأسيكلوفير		حقن المحلول الملحي	
	Mean	St. Dev	Mean	St. Dev
قطر الثآليل قبل العلاج	0.5	0.2	0.36	0.1
Student-T Test	0.619			
P Value	0.25			

عند إجراء اختبار Independent Student-T Test كانت قيمة T = 0.619،

وقيمة P Value = 0.25 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث عدد الثآليل قبل العلاج، وبالتالي نجد أن العينة متجانسة ويمكن المقارنة بين الذراعين.

5- عدد الثآليل حسب العلاج المطبق خلال فترة المعالجة:

جدول (5): الدلالات الإحصائية لعدد الثآليل حسب العلاج المطبق

	العلاج المطبق	Mean	Std. Deviation	Z	P-value
عدد الثاليل الجلسة 0	حقن الأسيكلوفير	1.65	0.88	-0.254	0.800
	حقن محلول ملحي	1.70	0.86		
عدد الثاليل الجلسة 1	حقن الأسيكلوفير	1.65	0.88	-0.254	0.800
	حقن محلول ملحي	1.70	0.86		
عدد الثاليل الجلسة 2	حقن الأسيكلوفير	1.45	1.00	-1.052	0.293
	حقن محلول ملحي	1.70	0.86		
عدد الثاليل الجلسة 3	حقن الأسيكلوفير	1.30	1.08	-1.577	0.115
	حقن محلول ملحي	1.70	0.86		
عدد الثاليل الجلسة 4	حقن الأسيكلوفير	1.00	0.97	-2.361	0.018
	حقن محلول ملحي	1.70	0.86		

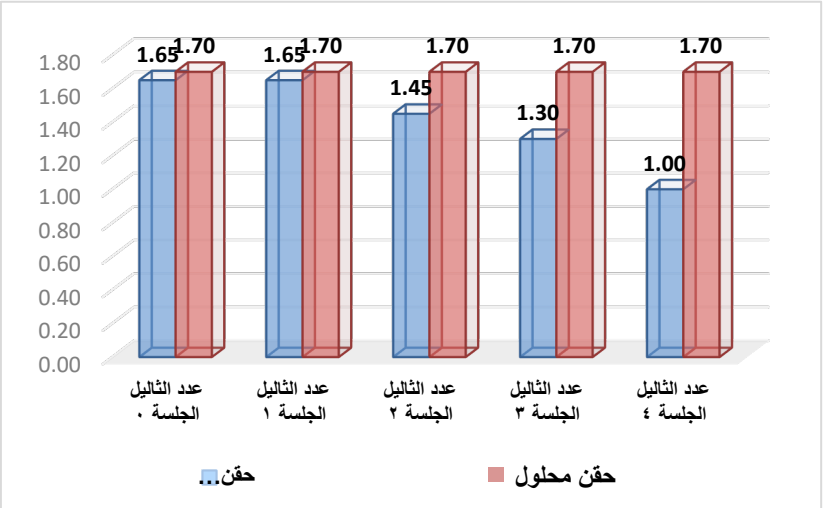
- نجد في الجلسة (0) أن متوسط العدد في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (1.65) بانحراف معياري (0.88) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (1.7) بانحراف معياري (0.86) وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين z=−0.254 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.800 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيا" في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسة (0).

- نجد في الجلسة (1) أن متوسط العدد في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (1.65) بانحراف معياري (0.88) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (1.7) بانحراف معياري (0.86) وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين z=−0.254 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.800 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيا" في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسة (1).

- نجد في الجلسة (2) أن متوسط العدد في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (1.45) بانحراف معياري (1.0) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (1.7) بانحراف معياري (0.86) وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين z=−1.05 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.293 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيا" في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسة (2).

- نجد في الجلسة (3) أن متوسط العدد في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (1.3) بانحراف معياري (1.08) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (1.7) بانحراف معياري (0.86) وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين z=−1.57 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.115 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيا" في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسة (3).

- نجد في الجلسة (4) أن متوسط العدد في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (1.0) بانحراف معياري (0.97) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (1.7) بانحراف معياري (0.86) وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين z=−2.36 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.018 أصغر من 0.05 وبالتالي **يوجد فروق هامة إحصائيا" في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسة (4) وهو لصالح حقن الأسيكلوفير.**



الشكل (2): التمثيل البياني بالأعمدة للدلالة الإحصائية لعدد الثآليل حسب العلاج المطبق

6- قطر الثآليل حسب العلاج المطبق خلال فترة المعالجة:

جدول (6): الدلالات الإحصائية لمتوسط قطر الثآليل حسب العلاج المطبق

متوسط قطر الثآليل (سم)	العلاج المطبق					
	حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي			
	Mean	St.Dev	Mean	St.Dev	Z	P-value
متوسط قطر التاليل الجلسة 0	0.50	0.2	0.36	0.1	2.23	0.25
متوسط قطر التاليل الجلسة 1	0.4	0.2	0.4	0.1	1.41	0.157
متوسط قطر التاليل الجلسة 2	0.3	0.2	0.4	0.1	-1.22	0.220
متوسط قطر التاليل الجلسة 3	0.3	0.2	0.4	0.1	-1.47	0.142
متوسط قطر التاليل الجلسة 4	0.17	0.21	0.36	0.13	-3.04	0.002

- نجد في الجلسة (0) أن متوسط قطر الثآليل في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (0.5) بانحراف معياري (0.2) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (0.36) بانحراف معياري (0.1)، وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=-2.23 عند مستوى دلالة إحصائية P-value=0.25 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط قطر مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (0).

- نجد في الجلسة (1) أن متوسط قطر الثآليل في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (0.4) بانحراف معياري (0.2) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (0.4) بانحراف معياري (0.2)، وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=-1.41 عند مستوى دلالة إحصائية P-value=0.157 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط قطر مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (1).

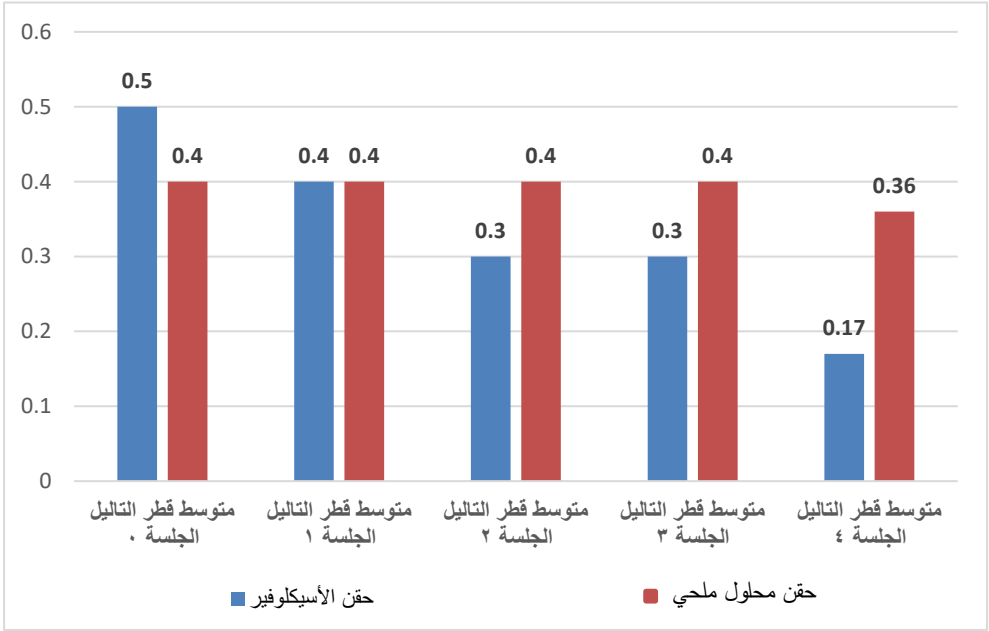
- نجد في الجلسة (2) أن متوسط قطر الثآليل في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (0.3) بانحراف معياري (0.2) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (0.4) بانحراف معياري (0.1)، وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=-1.22 عند مستوى دلالة إحصائية P-value=0.220 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائيا" في متوسط قطر مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (2).

- نجد في الجلسة (3) أن متوسط قطر الثآليل في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (0.3) بانحراف معياري (0.2) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (0.4) بانحراف معياري (0.1)، وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=-1.47 عند مستوى دلالة إحصائية P-value=0.142 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط قطر مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (3).

- نجد في الجلسة (4) أن متوسط قطر الثآليل في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (0.17) بانحراف معياري (0.21) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** المتوسط (0.36) بانحراف معياري (0.13)، وأن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين $Z=-3.04$ عند مستوى دلالة إحصائية $P-value=0.002$ أصغر من 0.05 وبالتالي **يوجد فروق هامة إحصائياً في متوسط قطر مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (4) لصالح حقن الأسيكلوفير.**

-
-

يوضح الشكل (3) الدلالات الإحصائية لقطر الثآليل حسب العلاج المطبق (بين المجموعتين).



الشكل (3): التمثيل البياني بالأعمدة للدلالة الإحصائية لمتوسط قطر الثآليل حسب العلاج المطبق

7- موقع الثآليل:

جدول (7): التوزع النسبي للعلاقة بين مكان الثآليل والعلاج المطبق

موقع الثآليل	العلاج المطبق			
	حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
	Count	Row N %	Count	Row N %
ظهر القدمين	2	50.0%	2	50.0%
ظهر اليدين	18	50.0%	18	50.0%
Total	20	50.0%	20	50.0%
Chi-Square	1.25			
P-value	0.147			

يوضح الجدول (7) قيمة اختبار Chi-Square 1.25 و0.05< 0.147 =P-value وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين

8- توزع العينة حسب النمط اللوني:

الجدول (8): توزع العينة حسب النمط اللوني

النمط اللوني	ذراع الأسيكلوفير	ذراع المحلول الملحي	Chi-Squared	P Value
النمط2	1	2	0.172	0.17
النمط3	14	15		
النمط4	5	3		

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $x^2 = 0.172$، وقيمة P Value = 0.17

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث النمط اللوني.

9- التوزع النسبي حسب عمر الآفات:

الجدول (9): توزع العينة حسب عمر الآفات

عمر الآفة (شهر)	ذراع الأسيكلوفير	ذراع المحلول الملحي	Chi-Square	P Value
1	1	3	0.352	0.41
2	5	5		
3	6	4		
4	2	3		
5	2	1		
6	4	2		
7	0	1		
12	1	1		
Total	20	20		

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $x^2 = 0.352$، وقيمة P Value = 0.41

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث عمر الآفات.

الجزء الثاني: نتائج الدراسة

1- دراسة الفروق الإحصائية للاستجابة للعلاج حسب العلاج المطبق:

طُبق اختبار Chi-Square لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين العلاج المطبق (حقن أسيكلوفير وحقن محلول ملحي) والاستجابة للعلاج (عدم تحسن، وتحسن جزئي، وشفاء تام)، ويوضح الجدول (10) والشكل (4) النتائج.

جدول (10): التوزع النسبي للاستجابة للعلاج حسب العلاج المطبق

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

الاستجابة	العلاج المطبق					
	حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي		Total	
	Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
عدم تحسن	4	18.2%	18	81.8%	22	100.0%
تحسن جزئي	7	77.8%	2	22.2%	9	100.0%
شفاء تام	9	100.0%	0	0.0%	9	100.0%
Total	20	50.0%	20	50.0%	40	100.0%
Chi-Square	20.687					
P-value	0.000					

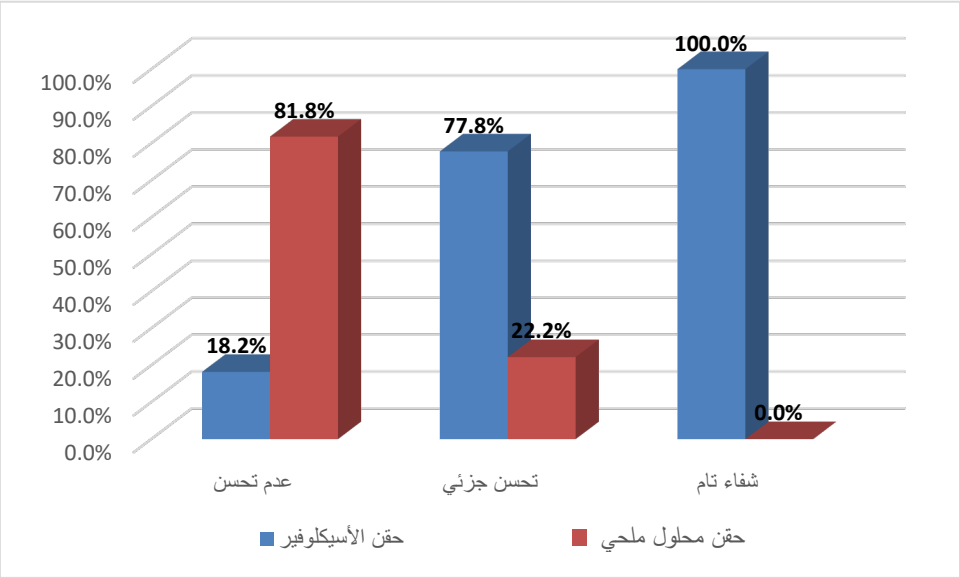
- نجد في حالة (عدم تحسن) أن نسبة عدم التحسن (18.2%) في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** النسبة (81.8 %).

- نجد في حالة (تحسن جزئي) أن نسبة التحسن الجزئي (77.8%) في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** النسبة (22.2 %).

- نجد في حالة (شفاء تام) أن نسبة الشفاء التام (100%) في مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** النسبة (0.0%).

- يظهر أن قيمة اختبار Chi sequare 20 والدلالة الإحصائية P-value=0.000 أصغر من 0.05

وبالتالي يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية في الاستجابة بين المجموعتين (حقن الأسيكلوفير) و(حقن محلول ملحي)) وهو لصالح الأسيكلوفير.



الشكل (4): التمثيل البياني بالأعمدة للدلالة الإحصائية للاستجابة للعلاج
حسب العلاج المطبق (حقن أسيكلوفير، وحقن محلول ملحي)

2- دراسة العلاقة بين الجنس والاستجابة للعلاج:

جدول (11): التوزع النسبي للجنس والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

		حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
		Count	Row N %	Count	Row N %
عدم تحسن	ذكر	2	20.0%	8	80.0%
	أنثى	2	16.7%	10	83.3%
	Total	4	18.2%	18	81.8%
تحسن جزئي	ذكر	3	100.0%	0	0.0%
	أنثى	4	66.7%	2	33.3%
	Total	7	77.8%	2	22.2%
شفاء تام	ذكر	3	100.0%	0	0.0%
	أنثى	6	100.0%	0	0.0%
	Total	9	100.0%	0	0.0%
Chi-Square		0.603			
P-value		0.739			

طُبق اختبار Chi-Square لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والاستجابة للعلاج، ويوضح الجدول (11) كانت قيمة اختبار Chi-Square 0.63 و0.05> P-value= 0.739. بالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين الجنس والاستجابة للعلاج .

3- دراسة العلاقة بين العمر والاستجابة للعلاج:

طُبق اختبار Chi-Square لدراسة وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر والاستجابة للعلاج، ويوضح الجدول (12) قيمة اختبار Chi-Square 54 و0.05> P-value= 0.102. بالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين العمر والاستجابة للعلاج.

جدول (12): التوزع النسبي للعمر والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

	العمر حسب العلاج المطبق	
	حقن الأسيكلوفير	**حقن محلول ملحي**
عدم تحسن	31.3	23.2
تحسن جزئي	27.7	21.5
شفاء تام	24.4	-
Chi-Square	54.0	
P-value	0.102	

4- دراسة العلاقة بين عدد الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج:

جدول (13): التوزع النسبي لعدد الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

	متوسط العدد قبل العلاج	
	حقن الأسيكلوفير	**حقن محلول ملحي**
عدم تحسن	1.65	1.72
تحسن جزئي	1.51	1.65
شفاء تام	1.45	-
Chi-Square	8.281	
P-value	0.207	

يوضح الجدول (13) قيمة اختبار Chi-Square=8.281 و P-value= 0.207 (<0.05) بالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين متوسط عدد الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج.

5- دراسة العلاقة بين قطر الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج:

جدول (14): التوزع النسبي لقطر الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Student-T Test لدراسة العلاقة بينهما

	متوسط القطر قبل العلاج	
	حقن الأسيكلوفير	**حقن محلول ملحي**
عدم تحسن	0.52	0.38
تحسن جزئي	0.48	0.36
شفاء تام	0.46	-
Student-T Test	0.361	
P-value	0.183	

يوضح الجدول (14) قيمة T Test= 0.361 و(0.05) < P-value= 0.183 بالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين متوسط قطر الثآليل قبل العلاج والاستجابة للعلاج.

6- متوسط عدد الثآليل وقطر الثآليل خلال فترة المتابعة:

الجدول (15): متوسط عدد الثآليل وقطر الثآليل خلال فترة المتابعة

	العلاج المطبق				P Value
	حقن الأسيكلوفير		حقن المحلول الملحي		
	Mean	St. Dev	Mean	St. Dev	
عدد الثآليل قبل العلاج	1.65	0.88	1.7	0.86	0.8
قطر الثآليل قبل العلاج	0.5	0.2	0.36	0.1	0.25
عدد الثآليل بعد شهر	1	0.92	1.7	0.87	0.018
قطر الثآليل بعد شهر	0.18	0.19	0.37	0.13	0.003
عدد الثآليل بعد شهرين	1.1	0.86	1.7	0.87	0.021
قطر الثآليل بعد شهرين	0.19	0.15	0.39	0.11	0.001
عدد الثآليل بعد 3 أشهر	1.3	0.89	1.7	0.87	0.034
قطر الثآليل بعد 3 أشهر	0.21	0.17	0.4	0.15	0.006

كان متوسط عدد الثآليل بعد شهر من المتابعة 1 بإنحراف معياري 0.92 في مجموعة حقن الأسيكلوفير، والقطر 0.18 بإنحراف معياري 0.19، بالمقابل كان العدد 1.7 بإنحراف معياري 0.87 في مجموعة حقن المحلول الملحي مع P value=0.018 والقطر 0.37 بإنحراف معياري 0.13 و 0.003 =P.value.

كان متوسط عدد الثآليل بعد شهرين من المتابعة 1.1 بإنحراف معياري 0.86 في مجموعة حقن الأسيكلوفير والقطر 0.19 بإنحراف معياري 0.15، بالمقابل كان العدد 1.7 بإنحراف معياري 0.87 في مجموعة حقن المحلول الملحي مع P value=0.021 والقطر 0.39 بإنحراف معياري 0.11 و0.001=P.value.

كان متوسط عدد الثآليل بعد 3 أشهر من المتابعة 1.3 بإنحراف معياري 0.89 في مجموعة حقن الأسيكلوفير والقطر 0.21 بإنحراف معياري 0.17، بالمقابل كان العدد 1.7 بإنحراف معياري 0.87 في مجموعة حقن المحلول الملحي مع P value=0.034 والقطر 0.4 بإنحراف معياري 0.15 و0.006=P.value.

بالتالي يوجد فرق هام إحصائياً خلال فترة المتابعة بعد شهر، شهرين و3 أشهر لصالح الأسيكلوفير.

7- دراسة العلاقة بين مكان الثآليل والاستجابة للعلاج:

جدول (16): التوزع النسبي لمكان الثآليل والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

		حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
		Count	Row N %	Count	Row N %
عدم تحسن	ظهر القدمين	1	5%	1	5%
	ظهر اليدين	3	15%	17	85%
	Total	4	20%	18	90%
تحسن جزئي	ظهر القدمين	0	0.0%	1	5%
	ظهر اليدين	7	35%	1	5%
	Total	7	35%	2	10%
شفاء تام	ظهر القدمين	1	5%	0	0.0%
	ظهر اليدين	8	40%	0	0.0%
	Total	9	45%	0	0.0%
Chi-Square		4.917			
P-value		0.251			

يوضح الجدول (16) قيمة اختبار Chi-Square=4.917 و P-value= 0.251 (>0.05) بالتالي لا وجود فرق هام إحصائياً بين مكان الثآليل والاستجابة للعلاج.

8- دراسة العلاقة بين النمط اللوني والاستجابة للعلاج:

جدول (17): التوزع النسبي للنمط اللوني والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

		حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
		Count	Row N %	Count	Row N %
عدم تحسن	النمط 2	0	0.0%	1	5%
	النمط 3	3	15%	15	75%
	النمط 4	1	5%	2	10%
	Total	4	20%	18	90%
تحسن جزئي	النمط 2	1	5%	1	5%
	النمط 3	4	20%	0	0.0%
	النمط 4	2	10%	1	5%
	Total	7	35%	2	10%
شفاء تام	النمط 2	0	0.0%	0	0.0%
	النمط 3	7	35%	0	0.0%
	النمط 4	2	10%	0	0.0%
	Total	9	45%	0	0.0%
Chi-Square		2.817			
P-value		0.493			

يوضح الجدول (17) قيمة اختبار Chi-Square=2.817 و0.493 =P-value (0.05<) بالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين النمط اللوني والاستجابة للعلاج .

9- دراسة العلاقة بين عمر الثآليل والاستجابة للعلاج:

جدول (18): التوزع النسبي لعمر الثآليل والاستجابة للعلاج عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Student-T Test لدراسة العلاقة بينهما

	متوسط عمر الثآليل	
	حقن الأسيكلوفير	**حقن محلول ملحي**
عدم تحسن	3.5	2.9
تحسن جزئي	3.1	2.2
شفاء تام	2.3	-
Student-T Test	0.293	
P-value	0.478	

يوضح الجدول (18) قيمة T Test= 0.293 و(0.05) < P-value= 0.478 بالتالي لا يجود فرق هام إحصائياً بين متوسط عمر الثآليل والاستجابة للعلاج.

10- دراسة الدلالات الإحصائية للآثار الجانبية للعلاج بين مجموعتي حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي:

- نقص تصبغ:

لم يحدث نقص تصبغ لدى أي مريض ضمن مجموعتي العلاج.

- فرط تصبغ:

يُبين الجدول (19) أن فرط التصبغ في مجموعة **حقن الأسيكلوفير** يشكل 15 % وفي مجموعة حقن المحلول الملحي 0 %، وأن قيمة اختبار Chi- Square هي 2.10 عند مستوى دلالة إحصائية P-

value=0.142 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في حالات فرط التصبغ عند مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، وحقن محلول ملحي).

جدول (19): التوزع النسبي لفرط التصبغ عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

فرط التصبغ	العلاج المطبق			
	حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
	العدد	%	العدد	%
نعم	3	15.0	0	0
لا	17	85.0	20	100
المجموع	20	100.0	20	100
Chi-Square	2.10			
P-VALUE	0.142			

- حمامى:

جدول (20): التوزع النسبي للحمامى عند مجموعتي العلاج

مع نتائج اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بينهما

حمامى	العلاج المطبق			
	حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
	العدد	%	العدد	%
نعم	2	10.0	0	0
لا	18	90.0	20	100
المجموع	20	100.0	20	100
Chi-Square	2.01			
P-VALUE	0.147			

يُبين الجدول (20) أن الحمامى في مجموعة **حقن الأسيكلوفير** تشكل 10 % وفي مجموعة حقن المحلول الملحي 0 %، وأن قيمة اختبار Chi- Square هي 2.10 عند مستوى دلالة إحصائية

P-value=0.147 أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في حالات الحمامى عند مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير، وحقن محلول ملحي).

- الألم:

قُيم الألم كالتالي: 0 عدم وجود ألم، 1–3 ألم خفيف الشدة، 4–6 ألم متوسط الشدة، 7–10 ألم شديد جداً

جدول (21): الألم عند مجموعتي العلاج مع نتائج اختبار Mann–Whitney لدراسة العلاقة بينهما

		العلاج المطبق				
		حقن محلول ملحي		حقن الأسيكلوفير		
P-value	Z	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	الألم
0.000	-4.965	1.8	5.0	1.7	9.3	ألم 0
0.000	-4.945	1.8	4.6	1.6	8.9	ألم 1
0.000	-3.590	1.9	3.8	3.2	7.3	ألم 2
0.009	-2.601	1.8	3.7	3.7	6.3	ألم 3
0.041	-1.047	1.8	3.4	4.3	5.2	ألم 4

- متوسط درجة الألم في الجلسة (0) عند مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (9.3) بانحراف معياري (1.7) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** (5.18) بانحراف معياري (1.8)، كما أن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=–4.9 عند مستوى دلالة إحصائية P–value=0.000 أصغر من 0.05 وبالتالي **يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط درجة الألم والعلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (0).**

- متوسط درجة الألم في الجلسة (1) عند مجموعة **(حقن الأسيكلوفير)** (8.9) بانحراف معياري (1.6) وفي المجموعة الثانية **(حقن محلول ملحي)** (4.6) بانحراف معياري (1.8)، كما أن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=–4.9 عند مستوى دلالة إحصائية P–value=0.000 أصغر من 0.05 وبالتالي

يوجد فرق هام إحصائياً في درجة الألم والعلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (1).

- متوسط درجة الألم في الجلسة (2) عند مجموعة (**حقن الأسيكلوفير**) (7.3) بانحراف معياري (3.2) وفي المجموعة الثانية (**حقن محلول ملحي**) (3.8) بانحراف معياري (1.9)، كما أن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=−3.5 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.000 أصغر من 0.05 وبالتالي **يوجد فرق هام إحصائياً في درجة الألم والعلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (2).**

- متوسط درجة الألم في الجلسة (3) عند مجموعة (**حقن الأسيكلوفير**) (6.3) بانحراف معياري (3.7) وفي المجموعة الثانية (**حقن محلول ملحي**) (3.7) بانحراف معياري (1.8)، كما أن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=−2.6 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.009 أصغر من 0.05 وبالتالي **يوجد فرق هام إحصائياً في درجة الألم والعلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (3).**

- متوسط درجة الألم في الجلسة (4) عند مجموعة (**حقن الأسيكلوفير**) (5.2) بانحراف معياري (4.3) وفي المجموعة الثانية (**حقن محلول ملحي**) (3.4) بانحراف معياري (1.8)، كما أن دالة اختبار الفروق بين المجموعتين Z=−1.04 عند مستوى دلالة إحصائية P−value=0.041 أصغر من 0.05 وبالتالي **يوجد فرق هام إحصائياً في درجة الألم والعلاج (حقن الأسيكلوفير، حقن محلول ملحي) في الجلسة (4).**

11- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية والعمر في المجموعتين:

جدول (22): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب العمر عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		متوسط العمر حسب العلاج المطبق	
		حقن الأسيكلوفير	حقن محلول ملحي
فرط التصبغ	موجود	30.28	21.93
	غير موجود	28.42	23.01
	P Value	0.195	
الحمامى	موجود	27.91	22.35
	غير موجود	30.47	21.37
	P Value	0.218	
الألم	موجود	29.83	23.17
	غير موجود	31.81	21.45
	P Value	0.172	

يوضح الجدول (22) قيمة P-value > 0.05 وبالتالي لا يجود فرق هام إحصائياً بين العمر والتأثيرات الجانبية.

12- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية والجنس في المجموعتين:

جدول (23): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب الجنس عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		الجنس حسب العلاج المطبق			
		حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
		الذكور	الإناث	الذكور	الإناث
فرط التصبغ	موجود	1	2	0	0
	غير موجود	7	10	8	12
	P Value	0.218		-	
الحمامى	موجود	1	1	0	0
	غير موجود	7	11	8	12
	P Value	0.173		-	
الألم	المتوسط	4.3	6.2	2.8	3.8
	P Value	0.001		0.008	

يوضح الجدول (23) قيمة $P-value < 0.05$ عند مقارنة الألم بين الجنسين وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين الجنس والألم حيث كان الألم أشيع عند الإناث.

13- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية وعدد الثآليل قبل العلاج في المجموعتين:

جدول (24): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب عدد الثآليل قبل العلاج عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		متوسط عدد الثآليل قبل العلاج حسب العلاج المطبق	
		حقن الأسيكلوفير	حقن محلول ملحي
فرط التصبغ	موجود	1.21	1.52
	غير موجود	1.37	1.49
	P Value	0.815	
الحمامى	موجود	1.31	1.46
	غير موجود	1.42	1.59
	P Value	0.468	
الألم	موجود	1.37	1.53
	غير موجود	1.48	1.42
	P Value	0.172	

يوضح الجدول (24) قيمة P-value > 0.05 و بالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين عدد الثآليل قبل العلاج والتأثيرات الجانبية .

14- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية وقطر الثآليل قبل العلاج في المجموعتين:

الجدول (25): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب قطر الثآليل قبل العلاج عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		متوسط قطر الثآليل قبل العلاج حسب العلاج المطبق	
		حقن الأسيكلوفير	حقن محلول ملحي
فرط التصبغ	موجود	0.31	0.38
	غير موجود	0.23	0.31
	P Value	0.437	
الحمامى	موجود	0.29	0.36
	غير موجود	0.32	0.39
	P Value	0.217	
الألم	موجود	0.31	0.33
	غير موجود	0.28	0.42
	P Value	0.516	

يوضح الجدول (25) قيمة P-value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين قطر الثآليل قبل العلاج والتأثيرات الجانبية.

15- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية ومكان الثآليل في المجموعتين:

جدول (26): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب مكان الثآليل عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		مكان الثآليل حسب العلاج المطبق			
		حقن الأسيكلوفير		حقن محلول ملحي	
		ظهر القدمين	ظهر اليدين	ظهر القدمين	ظهر اليدين
فرط التصبغ	موجود	1	2	0	0
	غير موجود	1	16	2	18
	P Value	0.451		-	
الحمامى	موجود	1	1	0	0
	غير موجود	1	17	2	18
	P Value	0.273		-	
الألم	المتوسط	5.3	4.8	3.2	3.4
	P Value	0.001		0.137	

يوضح الجدول (26) قيمة P-value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين مكان الثآليل والتأثيرات الجانبية .

16- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية والنمط اللوني في المجموعتين:

جدول (27): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب النمط اللوني عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		النمط اللوني حسب العلاج المطبق					
		حقن الأسيكلوفير			حقن محلول ملحي		
		2النمط	3النمط	4النمط	2النمط	3النمط	4النمط
فرط التصبغ	موجود	0	0	3	0	0	0
	غير موجود	1	14	2	2	16	3
	P Value	0.0001			-		
الحمامى	موجود	1	1	0	0	0	0
	غير موجود	0	13	5	2	16	3
	P Value	0.131			-		
الألم	المتوسط	5.3	4.8	5.1	3.1	3.4	3.2
	P Value	0.213			0.239		

يوضح الجدول (27) قيمة $P-value < 0.05$ عند مقارنة فرط التصبغ بين الأنماط اللونية وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين النمط اللوني وبين فرط التصبغ حيث كان فرط التصبغ أشيع عند النمط 4.

17- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية وعمر الثآليل في المجموعتين:

جدول (28): التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية حسب عمر الثآليل عند مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		متوسط عمر الثآليل حسب العلاج المطبق	
		حقن الأسيكلوفير	حقن محلول ملحي
فرط التصبغ	موجود	2.9	2.3
	غير موجود	3.2	2.6
	P Value	0.127	
الحمامى	موجود	3.1	2.6
	غير موجود	2.8	2.2
	P Value	0.512	
الألم	موجود	3.3	2.3
	غير موجود	2.8	2.7
	P Value	0.411	

يوضح الجدول (28) أنه لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين عمر الثآليل والتأثيرات الجانبية حيث كانت قيمة P-value > 0.05.

18- النكس:

جدول (29): نسبة النكس

	حقن الأسيكلوفير	
	Count	Row N %
عدم نكس	7	77.78%
نكس	2	22.22%
Total	9	%100.0

حقق 9 مرضى من (مجموعة حقن الأسيكلوفير) الشفاء التام وحصل نكس عند مريضين بنسبة 22.22%، بينما لم يحدث أي حالة شفاء عند (مجموعة حقن المحلول الملحي) وبالتالي لا يمكن إجراء دراسة ذات دلالة إحصائية.

❖ **صور بعض مرضى الدراسة من مجموعة الأسيكلوفير حققوا الشفاء:**

- مريض 1:

الشكل (5): صورة الآفة قبل العلاج

الشكل (6): صورة مكان الآفة بعد العلاج

- مريض 2:

الشكل (7): صورة الآفة قبل العلاج

الشكل (8): صورة مكان الآفة بعد العلاج

- مريض 3:

الشكل (9): صورة الآفة قبل العلاج

الشكل (10): صورة مكان الآفة بعد العلاج

- مريض 4:

الشكل (11): صورة الآفة قبل العلاج

الشكل (12): صورة مكان الآفة بعد العلاج

- مريض 5:

الشكل (13): صورة الآفة قبل العلاج

الشكل (14): صورة الآفة قبل العلاج

الشكل (15): صورة مكان الآفة بعد العلاج

الشكل (16): صورة مكان الآفة بعد العلاج

❖ **صور بعض مرضى الدراسة الذين حققوا تحسن جزئي:**

- مريض 6:

الشكل (17): صورة الآفة قبل العلاج بالأسيكلوفير

الشكل (18): صورة الآفة بعد العلاج بالأسيكلوفير

- مريض 7:

الشكل (19): صورة الآفة قبل العلاج بالمحلول الملحي

الشكل (20): صورة الآفة بعد العلاج بالمحلول الملحي

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

أُجريت هذه الدراسة على 40 مريضاً بينهم 12 أنثى بنسبة (60%) و8 ذكور بنسبة (40%) لكل من مجموعة حقن الأسيكلوفير ومجموعة حقن المحلول الملحي.

كان متوسط عمر المرضى 26.9 سنة بانحراف معياري 7.9 سنة في مجموعة حقن الأسيكلوفير و23 سنة بانحراف معياري 6.82 سنة في مجموعة حقن المحلول الملحي.

شملت المجموعة الأولى (مجموعة حقن الأسيكلوفير) 20 مريضاً، حُقِن 0,1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل في قاعدة الثؤلول لديهم، بينما شملت المجموعة الثانية (مجموعة حقن المحلول الملحي) 20 مريضاً تم حقن 0.2 مل من المحلول الملحي في قاعدة الثؤلول لديهم.

كُرر العلاج بنفس الطريقة كل أسبوعين حتى تمام الشّفاء (زوال كلّ الآفات) أو كحد أقصى خمس جلسات، كما تم في كل زيارة السؤال عن الآثار الجانبية وتوثيقها، ومتابعة المرضى شهرياً بعد انتهاء العلاج لمدة ثلاثة أشهر لتقييم النكس.

حقق 9 مرضى (45%) شفاءاً تاماً، 7 مرضى (35%) تحسن جزئي و4 مرضى (20%) عدم تحسن في مجموعة حقن الأسيكلوفير. بينما لم يحدث شفاء تام في مجموعة المحلول الملحي، حقق مريضان (22.2%) تحسن جزئي و18 مريض (81.8%) عدم تحسن. وكان هذا الفارق هام إحصائياً لصالح الأسيكلوفير.

حدث نكس لدى مريضان من مجموعة حقن الأسيكلوفير.

عدد وقطر الثآليل:

- بينت الدراسة الحالية عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسة 0 و1 و2 و3، بينما وجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد الثاليل بين مجموعتي العلاج في الجلسة (4) (P-value=0.018) وهو لصالح حقن الأسيكلوفير.

- كما بينت عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في قطر الثاليل بين مجموعتي العلاج (حقن الأسيكلوفير وحقن محلول ملحي) في الجلسات 0 و1 و2 و3، بينما وجدت فروق ذات دلالة إحصائية في قطر الثاليل بين مجموعتي العلاج في الجلسة (4) حيث (P-value=0.002).
- اختلفت هذه النتيجة مع دراسة Ayman Elsayed وزملائه[9] التي أجريت في مصر عام 2022 على 31 مريضاً حيث لم تجد هذه الدراسة علاقة هامة إحصائياً بين العلاج وعدد وقطر الثآليل، وقد يعود سبب الاختلاف إلى الفارق بحجم العينة بين مجموعتي العلاج حيث حقن الباحثون في هذه الدراسة الأسيكلوفير ل19 مريضاً مقابل 12 مريضاً حقنوا لهم سيروم فيزيولوجي، بينما في دراستنا قسمنا المرضى إلى ذراعين متساووين (20 مريضاً حقنا لهم أسيكلوفير مقابل 20 محلول ملحي. إضافةً لذلك، قسم الباحثون في هذه الدراسة حجم الثآليل إلى مجموعتين (<0.5 سم و>0.5 سم) بينما في دراستنا لم نستخدم هذا التقسيم، إنما دونا متوسط قطر الثآليل، ولم يلجأ الباحثون إلى دراسة العلاقة بين العلاج وعدد وقطر الثآليل في كل جلسة بينما درسنا ذلك في بحثنا.

الاستجابة للعلاج:

- بينت الدراسة الحالية وجود فارق ذو دلالة إحصائية في الاستجابة للعلاج بين المجموعتين ((حقن الأسيكلوفير) و(حقن محلول ملحي)) وهو لصالح الأسيكلوفير (P-value=0.000).

- حقق 9 مرضى (45%) شفاءاً تاماً في مجموعة الأسيكلوفير، 7 مرضى (35%) تحسن جزئي و4 مرضى (20%) عدم تحسن. لم يحدث شفاء تام في مجموعة المحلول الملحي، 2 (22.2%) حدث لهم تحسن جزئي، و18 (81.8%) عدم تحسن.

- توافقت هذه النتائج مع بعض الدراسات العالمية، ففي دراسة Ayman Elsayed وزملائه كان هناك فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين الاستجابة للعلاج ونوع العلاج، حيث حقق عشرة مرضى من مجموعة حقن الأسيكلوفير شفاءاً تاماً، وسبعة مرضى تحسناً جزئياً، ومريضان عدم استجابة، ولم يحقق أي مريض شفاءاً تاماً في مجموعة حقن المحلول الملحي.

- أشارت دراسة Meghana Reddy E وزملائه التي أجريت في الهند عام 2023 على 40 مريضاً قسموا إلى مجموعتين (مجموعة حقن الأسيكلوفير ومجموعة حقن PPD (Tuberculin Purified Protein Derivative) و20 مريضاً بكل مجموعة حققوا 60% شفاءاً تاماً في مجموعة الأسيكلوفير مقابل 30% في مجموعة PDD [155]. كما أشارت دراسة Ayyash MH وزملائه التي أجريت في العراق عام 2023 على 30 مريضاً إلى تحقيق شفاء تام لدى 19 مريضاً حُقنوا بالأسيكلوفير[156].

موقع الثآليل

بينت الدراسة الحالية عدم وجود علاقة ذات دلالة هامة إحصائياً بين موقع الثآليل والعلاج المطبق (P-value= 0.147). توافقت هذه النتيجة مع دراسة Ayman Elsayed وزملائه.

العمر والجنس

أظهرت الدراسة الحالية عدم وجود علاقة ذات دلالة هامة إحصائية بين العمر والجنس والاستجابة للعلاج، (P-value= 0.102) و(P-value= 0.739) على التوالي. توافقت هذه النتائج مع نتائج دراسة Ayman Elsayed وزملائه ومع دراسة Ayyash MH وزملائه.

الآثار الجانبية

- لم يحدث في الدراسة الحالية نقص تصبغ لدى أي من مجموعتي المرضى، بينما حدث فرط تصبغ عند ثلاثة مرضى من مجموعة حقن الأسيكلوفير بنسبة 15%، و0% لدى مجموعة حقن المحلول الملحي، دون وجود دلالة هامة إحصائياً في حالة فرط التصبغ لدى مجموعتي العلاج (P-value=0.142).
- حدث في الدراسة الحالية حمامى لدى مريضين من مجموعة حقن الأسيكلوفير بنسبة 10%، و0% لدى مجموعة حقن المحلول الملحي، وتبين عدم وجود دلالة هامة إحصائياً في حالة الحمامى لدى مجموعتي العلاج (P-value=0.147).

- تبين في الدراسة الحالية حدوث الألم عند 100% من مرضى مجموعتي العلاج، مع فروق ذات دلالة هامة إحصائياً بين درجة الألم والعلاج المطبق في الجلسة 0 و1 و2 و3و4 و(P-value=0.000) و(P-value=0.000) و(P-value=0.000) و(P-value=0.009) و(P-value=0.041) على التوالي.
- حقق 9 مرضى من (مجموعة حقن الأسيكلوفير) الشفاء التام وحصل نكس عند مريضين بنسبة 22.22%، بينما لم يحدث أي حالة شفاء عند (مجموعة حقن المحلول الملحي) وبالتالي لا يمكن إجراء دراسة ذات دلالة إحصائية.
- أظهرت دراسة Ayman Elsayed وزملائه عدم حدوث تبدلات تصبغية لدى مجموعتي المرضى (حقن الأسيكلوفير وحقن المحلول الملحي)، وحدوث حمامى لدى مريض واحد من مجموعة الأسيكلوفير فقط بنسبة 5.3% دون وجود دلالة هامة إحصائياً بين الحمامى والعلاج المطبق (P-value=0.149)، بما يتوافق مع نتائج دراستنا. كما لوحظ الألم عند 93.8% من المرضى (89.5% عند مجموعة حقن الأسيكلوفير، و100% عند مجموعة حقن المحلول الملحي) بما يتوافق مع دراستنا، لكن دون وجود علاقة ذات دلالة هامة إحصائياً (P-value=0.245). إضافةً لذلك لم يحدث نكس لدى أي مريض في هذه الدراسة بينما حدث لدى مريضين في دراستنا، وقد يعود السبب للفعالية الدوائية ولاختلاف شريحة الدراسة حيث شملت دراسة Ayman Elsayed وزملائه مرضى الثآليل الشائعة والثآليل الأخمصية والثآليل حول الظفر، بينما شملت دراستنا الثآليل الشائعة فقط.
- توافقت نتائج دراستنا مع دراسة Bhargavi Mayakuntla وزملائه حيث شكا 100% من المرضى من الألم، كما لوحظ تشكل جلبة نزفية عند 77.77% من المرضى لكن توسفت وزالت وتركت بعدها جلداً سليماً ولم نلاحظ حدوث هذا الأثر في دراستنا. أيضاً، شكا 90% من المرضى في مجموعة حقن الأسيكلوفير في دراسة Meghana Reddy E وزملائه من الألم. بالإضافة، شكا 66.6% من

المرضى في دراسة Ayyash MH وزملائه من الألم و6.7% من فرط التصبغ، وحدث نكس لدى مريض واحد بنسبة 5.3%.

الدراسات المرجعية

جدول (30): مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Ayman Elsayed et al [9]

	دراستنا	دراسة Ayman Elsayed et al
المكان والسنة	الجمهورية العربية السورية 2023	مصر 2022
وصف الدراسة	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل) بالمقارنة مع حقن المحلول الملحي (0.2 مل)	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل) بالمقارنة مع حقن المحلول الملحي(0.2 مل)
نوع الثآليل	الثآليل الشائعة	الثآليل الشائعة والأخمصية وحول الظفر
عدد المرضى	40 مريضاً (20 مريضاً لكل مجموعة)	31 مريضاً (19 مريضاً مجموعة حقن الأسيكلوفير، و12 مريضاً مجموعة حقن المحلول الملحي)
الأعمار	بين 13 و43 سنة	بين 16 و64 سنة
عدد الذكور	8 (مجموعة الأسيكلوفير) 8 (مجموعة الملحول الملحي)	8 (مجموعة الأسيكلوفير) 9 (مجموعة الملحول الملحي)
عدد الإناث	12 (مجموعة الأسيكلوفير) 12 (مجموعة المحلول الملحي)	11 (مجموعة الأسيكلوفير) 3 (مجموعة المحلول الملحي)
النتائج	- 9 مرضى (45%) شفاء تام في مجموعة الأسيكلوفير، 7 (35%) تحسن جزئي، 4 (20%) عدم تحسن - لم يحدث شفاء تام في مجموعة المحلول الملحي، 2 (22.2%) تحسن جزئي، 18 (81.8%) عدم تحسن	- 10 مرضى (52.6%) شفاء تام في مجموعة الأسيكلوفير، 7 (36.8%) تحسن جزئي، 2 (10.5%) عدم تحسن - لم يحدث شفاء تام في مجموعة المحلول الملحي، 2 (16.7%) تحسن جزئي، 10 (83.3%) عدم تحسن

الآثار الجانبية	- لم يحدث نقص تصبغ - فرط تصبغ (15% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - حمامى (10% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - ألم (100% بالمجموعتين)	- لم يحدث نقص تصبغ - لم يحدث فرط تصبغ - حمامى (5.3% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - ألم (89.5% بمجموعة الأسيكلوفير\100% بمجموعة المحلول الملحي
النكس	2	لا يوجد

كانت دراستنا متقاربة من حيث العدد، الألم، نسب الشفاء، العمر، العلاج، الحمامى ونقص التصبغ، مع وجود اختلاف بدراسة التأثيرات الجانبية (نوع الثآليل، عدد المرضى، فرط التصبغ) أما النكس لم يحدث عند مرضى الدراسة المقارنة.

جدول (31): مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Bhargavi Mayakuntla et al [10]

	دراستنا	دراسة Bhargavi Mayakuntla et al
المكان والسنة	الجمهورية العربية السورية 2023	الهند 2023
وصف الدراسة	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل) بالمقارنة مع حقن المحلول الملحي (0.2 مل)	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 – 0.3 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل)
نوع الثآليل	الثآليل الشائعة	الثآليل الشائعة والراحية والأخمصية
عدد المرضى	40 مريضاً (20 مريضاً لكل مجموعة)	18 مريضاً
الأعمار	بين 13 و43 سنة	بين 14 و40 سنة
عدد الذكور	8 (مجموعة الأسيكلوفير) 8 (مجموعة المحلول الملحي)	12
عدد الإناث	12 (مجموعة الأسيكلوفير) 12 (مجموعة المحلول الملحي)	6
النتائج	9 مرضى (45%) شفاء تام في مجموعة الأسيكلوفير، 7 (35%) تحسن جزئي، 4 (20%) عدم تحسن	9 مرضى (50%) شفاء تام، 5 (27.7%) استجابة ممتازة، 2 (11.11%) استجابة جيدة، 2 (11.11%) عدم تحسن
الآثار الجانبية	- لم يحدث نقص تصبغ - فرط تصبغ (15% بمجموعة الأسيكلوفير\	- ألم (100% من المرضى) - جلبة نازفة (77.77% من المرضى) - فقاعة (55.55% من المرضى)

	لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - حمامى (10% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - ألم (100% بالمجموعتين)	- انتان ثانوي (11.11% من المرضى)
النكس	2	لم يذكر

كانت دراستنا مقاربة من حيث الألم ونسبة الشفاء مع وجود اختلاف بدراسة العدد، نوع الثآليل والتأثيرات الجانبية (فقاعة، جلبة، انتان ثانوي)، أما النكس لم يذكر.

جدول (32): مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Meghana Reddy E et al [155]

	دراستنا	دراسة Meghana Reddy E et al
المكان والسنة	الجمهورية العربية السورية 2023	الهند 2023
وصف الدراسة	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل) بالمقارنة مع حقن المحلول الملحي (0.2 مل)	فعالية حقن الأسيكلوفير (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل)
نوع الثآليل	الثآليل الشائعة	الثآليل الشائعة والراحية والأخمصية وحول الظفر وتحت الظفر
عدد المرضى	40 مريضاً (20 مريضاً لكل مجموعة)	20 مريضاً
الأعمار	بين 13 و43 سنة	صنفت الأعمار إلى مجموعتين <30 و≥30 سنة
عدد الذكور	8 (مجموعة الأسيكلوفير) 8 (مجموعة الملحول الملحي)	12
عدد الإناث	12 (مجموعة الأسيكلوفير) 12 (مجموعة المحلول الملحي)	8
النتائج	- 9 مرضى (45%) شفاء تام في مجموعة الأسيكلوفير، 7 (35%) تحسن جزئي، 4 (20%) عدم تحسن - لم يحدث شفاء تام في مجموعة المحلول الملحي، 2 (22.2%) تحسن جزئي، 18 (81.8%) عدم تحسن	- 12 مريض (60%) شفاء تام في مجموعة حقن الأسيكلوفير، 5 (25%) تحسن جزئي، 3 (15%) عدم تحسن
الآثار الجانبية	- لم يحدث نقص تصبغ	- ألم (90%)

	- فرط تصبغ (15% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - حمامى (10% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - ألم (100% بالمجموعتين)	- حس لذع (15%) - توسف (15%)
النكس	2	لم يذكر

قارنت دراسة Meghana Reddy E et al فعالية حقن الأسيكلوفير (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل) مقارنة ب PDD (0.1 مل من PDD antigen)، وكان عدد المرضى 40 مريضاً (20 مريضاً لكل ذراع).
كانت دراستنا مقاربة من حيث العدد والألم مع وجود اختلاف بدراسة التأثيرات الجانبية (نوع الثآليل، نسب الشفاء) أما النكس لم يذكر.

جدول (33): مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة Ayyash MH et al [156]

	دراستنا	دراسة Ayyash MH et al
المكان والسنة	الجمهورية العربية السورية 2023	العراق 2023
وصف الدراسة	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل) بالمقارنة مع حقن المحلول الملحي (0.2 مل)	فعالية حقن الأسيكلوفير ضمن الآفة (0.1 – 0.5 مل من الأسيكلوفير 70 ملغ/مل)
نوع الثآليل	الثآليل الشائعة	الثآليل الشائعة وحول الظفر والمسطحة
عدد المرضى	40 مريضاً (20 مريضاً لكل مجموعة)	30 مريضاً
الأعمار	بين 13 و43 سنة	صنفت الأعمار إلى مجموعتين ≤14 و>14
عدد الذكور	8 (مجموعة الأسيكلوفير) 8 (مجموعة الملحول الملحي)	14
عدد الإناث	12 (مجموعة الأسيكلوفير) 12 (مجموعة المحلول الملحي)	16
النتائج	- 9 مرضى (45%) شفاء تام في مجموعة الأسيكلوفير، 7 (35%) تحسن جزئي، 4 (20%) عدم تحسن - لم يحدث شفاء تام في مجموعة المحلول الملحي، 2 (22.2%) تحسن جزئي، 18 (81.8%) عدم تحسن	- 19 مريضاً (63.3%) شفاء تام و10 (33.3%) عدم شفاء
الآثار الجانبية	- لم يحدث نقص تصبغ	- فرط تصبغ (6.7%)

	- فرط تصبغ (15% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - حمامى (10% بمجموعة الأسيكلوفير\ لم يحدث لدى مجموعة المحلول الملحي) - ألم (100% بالمجموعتين)	- ألم (66.6%) - فقاعة (30%) - نزف (20%) - تحسس (10%)
النكس	2	1

كانت دراستنا مقاربة من حيث نسب الشفاء، فرط التصبغ، النكس والألم، مع وجود اختلاف بدراسة التأثيرات الجانبية (فقاعة، نزف، تحسس).

الفصل الرابع: الخلاصة والمحددات والتوصيات

الخلاصة

تبين أن حقن الأسيكلوفير الموضعي بتركيز 70ملغ/مل مفيد في علاج الثآليل الشائعة، علماً أن نسبة الشفاء التام كانت 45%، ونسبة التحسن الجزئي 35%، ونسبة عدم التحسن 20%.

و قد شوهد مجموعة من التأثيرات الجانبية من فرط التصبغ و الألم و الحمامى لدى المرضى الذين علجوا بالأسيكلوفير.

وجود الألم كان أكثر لدى الإناث.

أما فرط التصبغ كان أشيع عند مرضى النمط اللوني 4.

المحددات

1- صغر حجم العينة.

2- عدم إمكانية متابعة المرضى لمدة أطول لمراقبة نسبة النكس بشكل أدق.

التوصيات

1- ننصح باستخدام حقن الأسيكلوفير الموضعي بتركيز 70ملغ/مل في علاج الثآليل الشائعة على ظهر اليدين و القدمين،كونه علاج سهل و لا يحتاج لأدوات في العيادة.

2- إجراء دراسات تستهدف حجماً أكبر من المرضى، وبعدد جلسات حقن أكثر.

3- إجراء دراسات تشمل مختلف أنواع الثآليل عوضاً عن الشائعة فقط.

References المراجع

1.Wan Ahmad Kammal WSL, Jamil A, Md Nor N. Efficacy and safety of intralesional tuberculin purified protein derivative versus cryotherapy in the treatment of warts: An assessor-blinded, randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2021;34(5):e15080.

2. Essa N, Saleh MA, Mostafa RM, Taha EA, Ismail TA. Prevalence and factors associated with warts in primary school children in Tema District, Sohag Governorate, Egypt. *J Egypt Public Health Assoc*. 2019;94(1): 6.

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

4. Izadi Firouzabadi L, Khamesipour A, Ghandi N, Hosseini H, Teymourpour A, Firooz A. Comparison of clinical efficacy and safety of thermotherapy versus cryotherapy in treatment of skin warts: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther*. 2018;31(1):10.1111/dth.12564.

5. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS, Mohd Mustapa MF, Handfield-Jones SE. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol*. 2014;171(4):696-712.

6. Khozeimeh F, Jabbari Azad F, Mahboubi Oskouei Y, et al. Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):474-478.

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

8. Howett MK, Christensen ND, Kreider JW. Tissue xenografts as a model system for study of the pathogenesis of papillomaviruses. *Clin Dermatol*. 1997;15:229-236.

9. Elsayed A, Nassar A, Marei A, Hoseiny HAM, Alakad R. Intalesional Acyclovir: A Potential Theraputic Option for Cutaneious Warts. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(1):25-30.

10. Mayakuntla B, Meda A, Ravi SS, Indira B, Anitha V, Satyanaraya VVV. Intralesional acyclovir in the treatment of cutaneous warts: A novel therapeutic approach. *J Pak Assoc Dermatol*. 2023;33(2):495-498.

11. Ciconte A, Campbell J, Tabrizi S, Garland S, Marks R. Warts are not merely blemishes on the skin: A study on the morbidity associated with having viral cutaneous warts. *Australas J Dermatol*. 2003;44(3):169-173.

12. Androphy EJ, Kimbauer R. Human Papilloma Virus infections. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, et al. (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8E. McGraw Hill; 2012.
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. Strauss MJ, Bunting H, Melnick JL. Virus-like particles and inclusion bodies in skin papillomas. *J Invest Dermatol*. 1950;15(6):433-44.

15. Kilkenny M, Merlin K, Young R, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 1. Common, plane and plantar viral warts. *Br J Dermatol*. 1998;138(5):840-845.

16. Plunkett A, Merlin K, Gill D, Zuo Y, Jolley D, Marks R. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol*. 1999;38(12):901-908.

17. Williams HC, Potter A, Strachan D. The descriptive epidemiology of warts in British schoolchildren. *Br J Dermatol*. 1993;128(5):504-511.

18. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. A two-year study. *Arch Dermatol.* 1963;87:306-310.

19. Allen AL, Siegfried EC. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(6):951-955.

20. Sterling JC, Handfield-Jones SE, Hudson PM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):4-11.

21. Leman JA, Benton EC. Verrucas. Guidelines for management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):143-149.

22. Clifton MM, Johnson SM, Roberson PK, Kincannon J, Horn TD. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(3):268-271.

23. Bonnez W, Elswick RK Jr, Bailey-Frarchione A, et al. Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med*. 1994;96(5):420-425.

24. Lowy DR, Androphy EJ. Warts. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6e. McGraw Hill; 2003:2119-2130.

25. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S16-S24.

26. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, et al. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *J Virol*. 2003;77(24):13125-13135.

27. Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, et al. The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(48):20458-20463.

28. Spangle, J.M., Chen, A.A., Munger, K. Human Papillomavirus: Pathogenesis and Host Immune Response. In: Hudnall, S. (eds). *Viruses and Human Cancer*. Springer, NY; 2014.

29. Rogozinski TT, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M. Role of cell-mediated immunity in spontaneous regression of plane warts. *Int J Dermatol*. 1988;27(5):322-326.

30. Steele K, Shirodaria P, O'Hare M, et al. Monochloroacetic acid and 60% salicylic acid as a treatment for simple plantar warts: effectiveness and mode of action. *Br J Dermatol.* 1988;118(4):537-543.

31. Sterling JC. Viral Infections, Cutaneous Warts. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al. (eds). *Rooks Textbook of Dermatology*. 9th ed. 2016:618.

32. Kirnbauer R, Lenz P. Human Papillomaviruses. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., eds. *Dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018:1383–1399.

33. Al Aboud AM, Nigam PK. Warts. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431047/

34. Patel T, Morrison LK, Rady P, Tyring S. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Dis Markers*. 2010;29(3-4):199-206.

35. Butler S, Molinari JA, Plezia RA, et al. Condyloma Accuminatum in the oral cavity: four cases and a review. *Rev infect Dis*. 1988;10(3):544-550.

36. King MD, Reznik DA, O'Daniels CM, Larsen NM, Osterholt D, Blumberg HM. Human papillomavirus-associated oral warts among human immunodeficiency virus-seropositive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: an emerging infection. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):641-648.

37. Henke RP, Guerin-Reverchon I, Milde-Langosh K, et al. In situ detection of human papillomavirus types 13 and 32 in focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 1989;18(7):419-421.

38. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H.. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(2):147-151.

39. Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol*. 1991;165(3):243-246.

40. Johansson H, Bzhalava D, Ekstrom J, Hultin E, Dillner J, Forslund O. Metagenomic sequencing of "HPV-negative" condylomas detects novel putative HPV types. *Virology*. 2013;440(1):1-7.

41. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544-1553.

42. Schwartz RA, Janniger CK. Bowenoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(2 Pt 1):261-264.

43. Leiding JW, Holland SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1030-48

44. Wu R, Sun S, Steinberg BM. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. *Mol Med.* 2003;9(3-4):77-84.

45. Shah KV. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med*. 1997;337(19):1386-1388.

46. Stensen S, Kjaer SK, Jensen SM, et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infevtion: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016;138(2):361-368.

47. Swai P, Rasch V, Linde DS, et al. Persistence and risk factors of high-risk human papillomavirus infection among HIV negative tanzanian women: a cohort study. *Infect Agent Cancer.*2022;17(1):26.

48. Höpfl R, Bens G, Wieland U, et al. Human papillomavirus DNA in non-melanoma skin cancers of a renal transplant recipient: detection of a new sequence related to epidermodysplasia verruciformis associated types. *J Invest Dermatol*. 1997;108(1):53-56.

49. Xu X, Yun SJ, Erickson L, et al. Diseases Caused by Viruses. In: Elder DE, Elenitsas R, Rosenbach M, Murphy GF, Rubin AI (Eds). *Lever's Histopathology of the Skin.* 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2015. p.1280–330

50. Bae JM, Kang H, Kim HO, et al. Differential diagnosis of plantar wart from corn, callus and healed wart with the aid of dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):220-2.

51. Al Rudaisat M, Cheng H. Dermoscopy Features of Cutaneous Warts. *Int J Gen Med*. 2021 Dec 16;14:9903-9912.

52. Goldstein B, Goldstein A, Morris-Jones R. Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts), Differential Diagnosis. 2022

53. Goldstein B, Goldstein A, Morris-Jones R. Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts). Management. .2022

54. Kuykendall-Ivy TD, Johnson SM. Evidence-based review of management of non genital cutaneous warts. *Cutis*. 2003;71:213-222.

55. Stulberg DL, Hutchinson AG. Physicians need more evidence on treatments of warts: in reply. *Am Fam physician*. 2003;68:1714,1716.

56. Tsai J, Chuang S, Hsu M, et al. Distribution of salicylic acid in human stratum corneum following topical applicatio9n in vivo: a comparison of six different formulas. *Int J Pharm*. 1999;188(2):145-153.

57. Veien N, Madsen S, Avrach W,et al. Stahl. The treatment of plantar warts with a keratolytic agent and occlusion. *Journal of Dermatological Treatment.* 1991; 2(2), 59-61.

58. Kwok CS, Gibbs S, Bennett C, Holland R, Abbott R. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD001781.

59. Cockayne S, Curran M, Denby G, et al.Cryptherapy versus salicylic acid for the treatment of verrucae - a randomized controlled trial. *Health Technol Assess*. 2011;15(32):1-170.

60. Tavakkolizadeh A, Povlsen B. A serious complication of topical wart treatment on the hand. *J R Soc Med*. 2004;97(4):180.

61. Lachapelle JM, Leroy B. Allergic contact dermatitis to colophony included in the formulation of flexible collodion BP, the vehicle of a salicylic and lactic acid wart paint. *Dermatol Clin*. 1990;8(1):143-6.

62. Bruggink SC, Gussekloo J, Berger MY, et al. Cryotherapy with liquid nitrogen versus topical salicylic acid application for cutaneous warts in primary care: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010;182(15):1624-30.

63. Tabrizi SN, Garland SM. Is cryotherapy treating or infecting? *AUST J MED*. 1996;164(5):263.

64. Berth-Jones J, Bourke J, Eglitis H, et al. Value of a second freeze-thaw cycle in crotherapy of common warts. *Br J Dermatol. 1994;131(6):883-6.*

65. Yates VM, Scott MM, Carter ED. Rupture of tendon after cryotherapy for hand wart. *BMJ.* 1988;297(6656):1106.

66. Micali G, Dall'Oglio F, Tedeschi A, et al. Treatment of cutaneous warts with squaric acid dibutylester: a decade of experience. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):557-558.

67. Choi MH, Seo SH, Kim IH, et al. Comparative study on the sustained efficacy of diphencyprone immunotherapy versus cryotherapy in viral warts. *Dermatol Pediatr*. 2008;25(3):398-399.

68. Haedersdal M, Selvaag E, Petersen CS. Immunotherapy with diphenylcyclopropenone of recalcitrant warts: a retrospective analysis. *Acta Derm Venereol*. 2000 May;80(3):217-8.

69. Rampen FH, Steijlen PM. Diphencyprone in the management of refractory palmoplantar and periungual warts: an open study. Dermatol. 1996;193(3):236-8.

70. Wilkerson MG, Connor TH, Wilkin JK. Dinitrochlorobenzene is inherently mutagenic in the presence of trace mutagenic contaminants .*Arch Dermatol.* 1988;124(3):396-398.

71. Silverberg NB, Lim JK, Paller AS, Mancini AJ. Squaric acid immunotherapy for warts in children. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(5 Pt 1):803-808.

72. Hama N, Htamochi A, Hayashi S, et al. Usefulness of topical immunotherapy with squaric acid dibutylester for refractory common warts on the face and neck. *J Dermatol*. 2009;36(12):660-2.

73. Choi JE, Seo SH, Kim IH, et al. Prospective study of urticaria after diphencyprone therapy in patients with viral warts. *Int J Dermatol*. 2007;46(12):1313-4.

74. Hayes ME, O'Keefe EJ. Reduced dose of bleomycin in the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(5 Pt 1):1002-6.

75. Herschthal J, McLeod MP, Zaiac M. Management of ungual warts. *Dermatol Ther*. 2012;25(6):545-550.

76. Singal A, Grover C. Efficacy and safety of Intralesional Bleomycin in the Management of Ungal Warts. *Skin Appendage Dirord*. 2020;6(6):346-350.

77. Dhar SB, Rashid MM, Islam A, Bhuiyan M. Intralesional bleomycin in the treatment of cutaneous warts: a randomized clinical trial comparing it with cryotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(3):262-267.

78. Marahatta S, Khadka DK, Agrawal S, et al. Intralesional Bleomycin for the Treatment of Resistant Palmoplantar and Periungual Warts. .*Dermatol Res Pract.* 2021;8655004.

79. 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.

80. Zschocke I, Hartmann A, Schlöbe A, et al. Efficacy and benefit of a 5-FU/salicylic acid preparation in the therapy of common and plantar warts-systemic literature revie and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(3):187-193.

81. Hursthouse MW. A controlled trial on the use of topical 5-fluorouracil on viral warts. *Br J Dermatol.* 1975;92(1):93-96.

82. Singh A, Choudhary R, Ganguly S. Podophyllin in Dermatology: Revisiting a Historical Drug. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(1):167-171.

83. Skinner RB Jr. Imiquimod. *Dermatol Clin*. 2003 Apr;21(2):291-300.

84. Harwood CA, Perrett CM, Brown VL, et al. Imiquimod cream 5% for recalcitrant cutaneous warts in immunosuooressed individual. Br J Dermatol. 2005;152(1):122-9.

85. Abdel Meguid AM, Abdel Motaleb AA, Abdel Sadek AMI. Cryotherapy vs trichloroacetic acid 90% in treatment of common warts. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Apr;18(2):608-613.

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

87. Focht DR 3rd. Spicer C, Fairchol 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.

88. De Haen M, Spigt MG, van Uden CJ, et al. Efficacy of duct tape vs placebo in the the treatment of verruca vulgaris (warts) in primary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(11):1121-5.

89. 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.

90. 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(2 Pt 1):265-280.

91. Parks HS, Choi WS. Pulsed dye laser treatment for viral warts: a study pf 120 patients. *J Dermatol*. 2008;35(8):491-8.

92. Sparreboom EE, Luijks HG, Luiting-Welkenhuyzen HA, et al. Pulsed-dye laser treatment for recalcitrant viral warts: a retrospective case series of 227 patients. *Br J Dermatol.* 2014;171(5):1270-3.

93. 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 Venerol*. 2006;20(8):936-40.

94. Iranmanesh B, Khalili M, Zartab H, et al. Laser therapy in cutaneous and genital warts: A review article. Dermatol Ther. 2021;34(1):e14671.

95. Boroujeni NH, Handjani F, Saki N. Co2 laser treatment for plantar warts in children: A case series. Dermatol Ther. 2020;33(3):e13414.

96. Hsu VM, Aldahan AS, Tsatalis JP, et al. Efficacy of Nd:YAG laser therapy for the treatment of verrucae: a literature review. *Lasers Med Sci*. 2017;32(5):1207-1211.

97. Aldahan AS, Mlacker S, Shah VV, et al. Efficacy of intralesional immunotherapy for the treatment of warts: A review of the literatyre. *Dermatol Ther*. 2016;29(3):197-207.

98. Ju HJ, Park HR, Kim JY, et al. Intralesional immunotherapy for non-genital warts: A systemic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Lprol*. 2020;88(6):724-737.

99. Glass AT, Solomon BA. Cimetidine therapy for recalcitrant warts in adults. *Arch Dermatol*. 1996;132(6):680-2.

100. Yilmaz E, Alpsoy E, Basaran E. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):1005-1007.

101. 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;41(1):123-7.

102. Daniel BS, Murrell DF. Complete resolution of chronic multiple verruca vulgaris treated with quadrivalent human papillomavirus vaccine. *JAMA Dermatol.* 2013;149(3):370-2.

103. 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.

104. 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 Dermatolog Treat*. 2019;30(4):405-409.

105. Snobara L. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts. *Hospital of Dermatology: Damascus University*. 2017.

106. Nofal A, Fawzy MM, Eldeeb F, et al. High versus low dose oral isoretinoin in the treatment of cutaneous and genital warts. *Dermatol Ther*. 2022;35(12):e15964.

107. Amar A, Nida S, Malik S. Efficacy of topical adapalene in treatment of plantar warts. *Pak Armed Forces Med J*. 2020;70(1):240-44.

108. Szeimies RM, Wimmershoff MB, Reisberger EM Landthaler M. Treatment of therapy refractory verrucae vulgares with a ciclopirox-containing lacquer. *Hautarzt*. 2001 Jun;52(6):489-91.

109. Antaya RJ, del Carmen M, Alonso F, et al. An Open Label Study of an Occlusive Heat Patch in the Treatment of Warts. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(4):368-373.

110. Hirose R, Hori M, Shukuwa T, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol*. 1994;21(4):248-253.

111. 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.

112. Broganelli P, Chiaretta A, Fragnelli B, et al. Intralesional cidofovir for the treatment of multiple and recalcitrant cutaneous viral warts. *Dermatol Ther.* 2012;25(5):468-71.

113. 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):462-4.

114. Oh Bh. Cidofovir Intralesional Injection for Recalcitrant Common Warts: A Comparison with Sodium Tetradecyl Sulfate Intralesional Injection. *Ann Dermatol*. 2020;32(4):273-279.

115. MacKay EM. Use of Urea (Carbamide) in Treatment of Warts (Verruca Vulgaris). *Arch Derm Syphilol*. 1940;41(4):736-737.

116. Higashi N, Kume A, Taniguchi T, Minoda(Miyamoto) T, Ogihara S, Higami K. Recalcitrant plantar warts treated with topical 10% urea ointment. *Skin research*. 2000;42(5): 498-502.

117. Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol, 1alpha, 25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in 17 patients. *J Dermatol*. 2007;34(4):264-6.

118. Inaba H, Suzuki T, Adachi A, et al. Successful treatment of warts with a combination of maxacalcitol ointment and salicylic acid sticking plaster.*The Journal of Dermatology.* 2006;33(5):383-385.

119. Ghanem N. Evaluating the effevtiveness of Intralesional Vitamin D3 injection compared with Liquid Nitrogen Cryotherapy in the treatment of Recalcitrant Warts. *Hospital of Dermatology: Damascus University*. 2019.

120. Latif I, Sultan J, Aslam A, et al. Role of Intralesional Vitamin D3 in the treatment of Cutaneous warts. *J Cutan Aesthet Surg.* 2021;14(4):404-408.

121. 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;22(3):165-170.

122. Schroeter CA, Kaas L, Waterval JJ, et al. Successful treatment of periungual warts using photodynamic therapy: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007;21(9):1170-4.

123. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RA, King JC, Lonnerdal B, et al. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations. *Food and Nutrition Bulletin.* 2004;25(1):S130-62.

124. Kodmani R. The Efficacy of Zinc Sulfate Syrup in the Treatment of Common Warts in Children. *Hospital of Dermatology: Damascus University*. 2022.

125. Yaghoobi R, Sadighha A, Baktash D. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:706-708.

126. Lopez-Garcia DR, Gomez-Flores M, Arce-Mendoza AY, et al. Oral Zinc sulfate for unresponsive cutaneous viral warts: too good to be true? A double blind, randomized, placebo-controlled. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e984-5.

127. Song D, Pan L, Zhang M, et al. Clinical use of zinc in viral warts: a systemic review of the clinical trials. *J Dermatol Treat*. 2022;33(4):1878-1887.

128. Saha A, Bahalia I, Agarwal S, et al. Comparison of Effectiveness and Safety of Immunotherapy of Warts with Intralesional Versus Subcutaeous MMR Vaccine: An Open Label Randomized, Parallel Group, Clinical Trial. *Indian J Dermatol*. 2022;67(2):99-108.

129. 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;e15815.

130. Nuccitelli R, LaTowsky BM, Lain E, et al. Safety and Efficacy of Nano-Pulse Stimulation of Non-Genital, Cutaneous Warts (Verrucae). *Lasers Surg Med*. 2021;53(10):1301-1306.

131. Al Aboosi M. Treatment of plane warts by tretinoin-induced irritant reaction. *Int J Dermatol.*1994;33(11):826-7.

132. Lee S, Kim JG, Chun SI. Treatment of verruca plana with 5% 5-fluorouracil ointment. *Dermatologica*. 1980;160(6):383-9.

133. Rodríguez-Cerdeira C, Sánchez-Blanco E. Glycolic acid 15% plus salicylic acid 2%: a new therapeutic pearl for facial flat warts. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Sep;4(9):62-4.

134. Al-Hamdi KI, Al-Rahmani MA. Evaluation of topical potassium hydroxide solution for treatment of plane warts. *Indian J Dermatol*. 2012;57(1):38-41.

135. Salem A, Nofal A, Hosny D. Treatment of common and plane warts in children withtopical viable Bacillus Calmette-Guerin. *Pediatr Dermatol*. 2013 Jan-Feb;30(1):60-3.

136. Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. *Saudi Med J*. 2007;28(9):1418-21.

137. Pallock B, Highet AS. An interesting response to diphencyprone (DPC) sensitization on facial warts: a review of DPC treatment for viral warts. *J Dermatolog Treat.* 2002;13(2):47-50.

138. Ritter SE, Meffert J. Successful treatment of flat warts using intralesional Candida antigen. *Arch Dermatol*. 2003 Apr;139(4):541-2.

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

140. Lin MY, Xiang LH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for recalcitrant facial flat wart in Chinese subjects. *J Dermatol*. 2008;35(10):658-661.

141. Webster GF, Satur N, Goldman MP, et al. Treatment of recalcitrant warts using the pulsed dye laser. *Cutis*. 1995;56(4):230-232.

142. Ning S, Li F, Qian L, et al. The successful treatment of flat warts with auricular acupuncture. *Int J Dermatol*. 2012;51(2):211-5.

143. Olguin MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. *J Dermatol Treat*. 2015;26(1):78-82.

144. Abu El-Hamd M, Aboeldahab S. Possible clinical efficacy and tolerability of platelet-rich plasma in the treatment of patients with recalcitrant plane warts: The first clinical study. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Nov;20(11):3623-3629.

145. Goldstein B, Goldstein A, Morris-Jones R.Cutaneous warts (common, plantar, and flat warts). .Management: Filiform Warts. 2022
Link: https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-warts-common-plantar-and-flat-warts#H1056977163

146. Dannie H King. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(1):176-179.

147. Whitley RJ, Gnann JW Jr. Acyclovir: A Decade Later. *N Eng J Med*. 1992;327(11):782-789.

148. Lin P, Torres G, Tyring SK. Changing paradigms in dermatology: antivirals in dermatology. *Clin Dermatol*. 2003;21(5):426-446.

149. Mehta P. Acyclovir. *Pediatr Infect Dis*. 2013;5(4):178-180.

150. Taylor M, Gerriets V. Acyclovir. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

151. Hayden, FG. Antimicrobial agents: antiviral agents (Nonretroviral). Chapter 50 In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. The pharmacological basis of therapeutics, 10th edition. Philadelphia: McGraw-Hill Companies Inc; 2001:1313-47.
152. Bauer DJ. Treatment of plantar warts with acyclovir. *Am J Med*. 1982;73(1A):313-314.

153. Tandeter H, Tandeter ER. Treatment of plantar warts with oral valcyclovir. *Am J Med*. 2005;118(6):689-690.

154. Bagwell A, Loy A, McFarland MS, Tessemer-Neubauer A. Oral acyclovir in the treatment of Verruca. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(2):237-238

155. Meghana Reddy E, Rajashekar TS, Suresh Kumar K. A Comaparative Study of Intralesional Acyclovir vs Immunotherapy for Treatment of Viral Warts. *Cureus*. 2023;15(5):e38781.

156. Ayyash MH, Abdlkadir SS. Intralesional Acyclovir for Cutaneous Warts. *Bionatura*.2023;4(8):1.

Abstract

Background: Warts are skin lesions resulting from skin infection with one of the types of human papilloma virus (HPV), which infects the skin's epithelial cells and mucous membranes. Warts generally manifest in the form of distinct defective papules or nodules especially on the extremities and areas exposed to trauma. They are a common and annoying skin problem, and may occur at any age, but it is most common in school-age children. There are many treatment options for the management of warts, but there is no proven treatment that is best and most effective in achieving complete recovery. Cidafovir was used to treat these viruses because it inhibits DNA synthesis by inhibiting the host cell's DNA polymerase. Since HPV contains DNA like herpes, acyclovir, which has a similar mechanism to cidofovir but with less side effects, was used.

Materials and Methods: A randomized, unblinded, controlled study was conducted at the Hospital of Dermatology and Venereology on 40 individuals with common warts (20 patients per arm) during the period from February 2023 to February 2024.

An informed consent was taken and a questionnaire was filled out for each patient. The patients were divided into two groups. 0.1 ml of acyclovir 70mg/ml was injected into the base of each wart for the first group, and the treatment was repeated in the same way every two weeks until all lesions were completely cured, or for a maximum of 5 sessions. 0,2 ml of physiological solution was injected into the base of each wart for the second group and the treatment was repeated as the previous group. The patients were followed up and observed for clinical improvement and side effects. Also, the patients were followed up for three months after the end of treatment for recurrence.

Results: the complete recovery rate in the acyclovir group was 45%, the partial improvement rate was 35%, and the no improvement rate was 20%. No complete recovery happened in the physiological serum group, the partial improvement rate was 10% and the no improvement rate was 90%. A statistically significant relationship was found between the applied treatment and response to treatment in favor of acyclovir (P-value=0.000). No statistically significant relationship was found with age and sex.

Conclusion: There is a statistically significant relationship in response to treatment between the two groups ((acyclovir injection) and (physiological serum injection|)) in favor of acyclovir.

Key words: Warts, Human Papilloma Virus (HPV), Acyclovir.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Efficacy and safety of intralesional acyclovir in the treatment of Common warts

Scientific Research Prepared to Obtain a Master's Degree in in Dermatology and Venereology

Prepared by:

Dr. Siham Allam

Supervised by:

Dr. Suzan Kutaini PHD MD

2024 AD