



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % في علاج الثآليل الشائعة

The Effectiveness of Trichloroacetic Acid 80 % concentration in
The Treatment of Common Warts

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد

طالبة الدراسات العليا

د ايليانا غصن سلوم

بإشراف أ.م.د.

فايز الدغلاوي

برئاسة م. د

منال صلاح الدين محمد

2015 - 2016م

كلمة شكر

من بعد شكر الله الذي منّ عليّ بأن أكون طالبة في اختصاص طب
الجلد الممتع والغني، في بلدي الغالي سوريا

أتقدم بخالص الشكر والوفاء لمن زرعهم الله في دربنا شجرات
يأنعة الثمر تعطينا الخير والمعرفة
الأساتذة و المشرفين الأعزاء.

و أخص بالشكر الأستاذ الدكتور فايز الدغلاوي لتفضله بالإشراف
على هذا البحث،

و رئيسة قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الأستاذة الدكتورة منال
صلاح الدين محمد غير مقصرين بما نحتاج لإتمام البحث.

والشكر العميق للأساتذة أعضاء لجنة الحكم (الأستاذة الدكتورة
سوزان قطيني و الأستاذة الدكتورة نعمات الصغير) لتفضلهم
بمراجعة ومناقشة البحث بكل أمانة و محبة . كما أشكر زملائي
الأعضاء وكل من كان له يداً بيضاء في مساعدتي لإتمام هذا البحث
وأتمنى لهم دوام التقدم والنجاح

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
4	مقدمة البحث
6	الباب الأول الدراسة النظرية
7	تعريف الثآليل الفيروسية و الفيروس المسبب و خواصه
18	المظاهر السريرية
26	التشريح المرضي
29	وبائيات الثآليل الجلدية
32	علاج الثآليل الجلدية
42	حمض الخل ثلاثي الكلور
45	الباب الثاني الدراسة العملية
49	طريقة الدراسة
86	المناقشة ومقارنة النتائج
91	المقارنة مع الدراسة العالمية
93	الخلاصة
94	التوصيات
95	المراجع

مقدمة البحث :

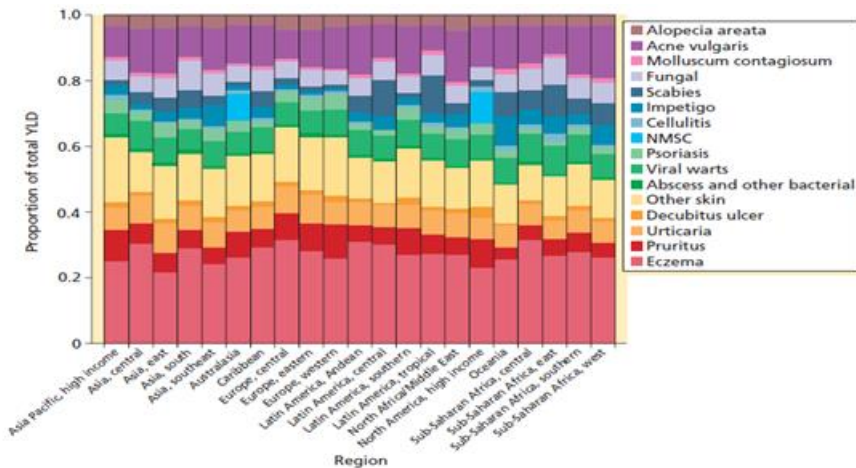
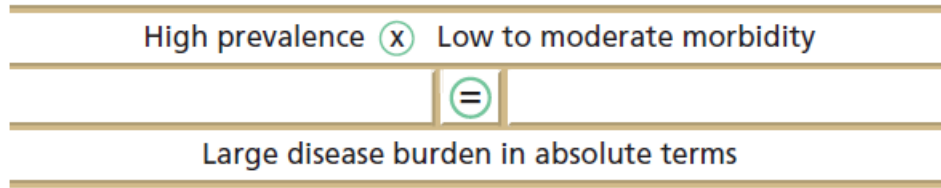
Introduction

تعد الثآليل من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً، حيث تم تصنيفها ضمن الأمراض الجلدية التسعة الأكثر تشخيصاً سواء في الرعاية الطبية البدئية أو الثانوية (1). و كما جرى دراستها مؤخراً ضمن 16 مرض جلدي غير قاتل، في دراسة أجريت في عام 2010 حول العبء العالمي للمرض GBD (2) .

" Global Burden of Disease 2010 study"

حيث إن هذه الأمراض الجلدية الشائعة والمنخفضة المراضة تشكل عبئاً مريضاً واسع النطاق، من حيث التكاليف المادية المباشرة وغير المباشرة لعلاجها (عبء اقتصادي) و تأثيرها على نوعية حياة الأشخاص أيضاً (سواء شعور عدم الراحة الذي تسببه أو حتى التأثير النفسي السلبي). الشكل رقم (1) و لقد تمّ استخدام مصطلحين في هذه الدراسة، تم من خلالهما جمع البيانات هما: YLD : السنوات التي ضاعت بسبب العجز، الشكل رقم (2) DALY : العجز المرافق لسنوات الحياة.

الشكل رقم (1) معادلة العبء العالمي للمرض GBD



الشكل رقم (2) يوضح السنوات التي ضاعت بسبب العجز YLD، لكل من الأمراض الجلدية الستة عشر المدروسة و ذلك في عدة مناطق. ونلاحظ أن الثآليل تشكل نسبة هامة بين الأمراض الجلدية المدروسة.

تأتي أهمية هذا البحث انطلاقاً من أن الثآليل هي من الأمراض التي تشكل عبئاً عالمياً (GBD) يجب التخفيف منه، وأيضاً من الصعوبات التي لمسناها في واقع ممارستنا - فيما يتعلق بعلاج الثآليل الشائعة - من فشل كثيرٍ من العلاجات المتوفرة، في تقديم علاج شافٍ، رخيص، متوفر، جيد المطاوعة من قبل المريض.

رغم أن الثآليل الشائعة قد تشفى عفوياً دون علاج، خلال سنتين أو أكثر (3)، إلا أنها تسبب مشكلة عند معظم المراجعين من حيث الإحراج الاجتماعي، أو الألم الناتج عن الضغط على الثآليل، معيقاً الكتابة مثلاً أو غير ذلك (4). هذا عدا عن إمكانية انتشار الخمج عند الشخص نفسه (التلقيح الذاتي) وإمكانية نقله لغيره. إضافة إلى أن بعض توضعاتها مثل حول الظفر قد تؤدي إلى حث ذلك الظفر (4).

و بما أن الثآليل بشكل عام هي مرض سليم، وعندما تشفى عفوياً لا تترك أي أثر. لذا فمن المرجح به، ألا يشكل العلاج مشكلة أكبر من المرض نفسه (5)، كأن يترك ندبة أو اضطراب تصبغ دائم، أو غيرها من الآثار الجانبية غير المرغوبة. فليس هناك أي دليل، بأن العلاجات الأكثر شدة، تعطي نتائج أفضل على المدى البعيد (5).

هذا ويشكل الأطفال بعمر المدرسة الفئة الأكثر إصابة بالثآليل الجلدية (4)، فالأجدر بأن يكون العلاج، غير مؤلم، فهم قليلو التحمل للألم (5).

ولحد الآن لا يوجد علاج مضاد فيروسي نوعي لفيروس HPV المسبب للمرض (5). وقد أجريت دراسات كثيرة في العالم، عن علاجات للثآليل الشائعة، أبدت نسب متفاوتة في فعاليتها، إلا أن الظروف التي تمر بها منطقتنا، أدت إلى عدم توفر معظمها أو غلاء ثمنها، هذا عدا عن آثارها الجانبية.

لذلك بات من الضروري إيجاد علاج لهذه الثآليل فعال، متوفر، رخيص نسبياً، غير مؤلم، غير مندب.

إن مادة حمض الخل ثلاثي الكلور هي مادة كاوية تم استخدامها في معالجة العديد من المشاكل الجلدية بنجاح و بأقل الاختلاطات، و هي مادة رخيصة، متوفرة، آمنة إذ ليس لها أية سمية جهازية (5)، و يمكن استخدامها خلال الحمل (5)، و نبتغي في هذا البحث دراسة فعاليتها بتركيز 80 %، لعلها تشكل أملاً واعداً في علاج الثآليل الشائعة.

الباب الأول

الدراسة النظرية

Literature review

تعريف الثآليل :

هي تكاثر حميد في الجلد والأغشية المخاطية، ينجم عن الخمج بفيروسات الورم الحليمي البشري HPV. و هذا الخمج لا يسبب أعراضاً أو علامات حادة جهازية أو موضعية، بل يحرض تراكم الخلايا الكيراتينية بؤرياً و ببطء. وهذه الثآليل قد تبقى تحت سريرية لمدة طويلة أو قد تنمو لتصل إلى أحجام كبيرة، تستمر أشهراً أو سنيناً (6).

العامل المسبب تعريفه و خواصه :

فيروسات الورم الحليمي البشري (HPVs) هي فيروسات ذات الحمض الريبي النووي منزوع الأوكسجين (DNA)، ثنائية الطاق، تنتمي إلى زمرة الفيروسات البابوفية Papovavirus Group، التي تتميز بنمو بطيء، و تتكاثر داخل النوى. بسبب عدم احتوائها على غلاف فهي مقاومة للجفاف، التجميد، والمذيبات، وتخزن لفترة طويلة خارج خلايا الثوي. وهي فيروسات صغيرة قطرها 50-55 نانومتر، تخمج الظهارة الشائكة، وتؤدي لتكاثر الخلايا. الأثر الأشيع لخمج هذه الفيروسات هو إحداثها للثآليل. وهذه الأورام التي يسببها الفيروس متعددة الأشكال وبإمكانها أن تصيب أماكن متنوعة من الجسم وبشكل خاص جلد الأطراف ومخاطية وجلد المنطقة التناسلية و مخاطية الفم والحنجرة (4).

تشكل فيروسات الورم الحليمي البشري مجموعة كبيرة من فيروسات متقاربة ومتشابهة تتميز عن بعضها البعض على أساس الحمض النووي. في البداية كانت تتميز الأنماط عن بعضها بواسطة تهجين الحمض النووي في السائل تحت شروط خاصة. أما الآن فإن سهولة استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) وتسلسل الحمض النووي DNA سمح بتنميط جديد مختلف.

إن عدد فيروسات الورم الحليمي البشري تتزايد بشكل مستمر. حتى هذا التاريخ أكثر من 150 نمط تم ملاحظته وتمييزه (7). ومع ذلك، هناك أعداد كبيرة جديدة من المفترض أنها اكتشفت ولكن لم يتم تقييمها بشكل كامل حتى الآن. وتقسم هذه الفيروسات إلى خمسة أجناس α ، β ، μ ، γ ، ν . يوضح الجدول رقم (1) الأنماط الفيروسية وتصنيفها والمرافقات السريرية.

يتم تحديد نمط جديد من الفيروس عندما يكون تجانسه النكليوتيدي أقل من 90 % من أي نمط معروف آخر، وذلك في الجينة المتأخرة L1 (8).

كل فيروسات الورم الحليمي البشري لديها توجه نحو خلايا الظهارة الشائكة المطبقة، ولكن لكل منها خصوصية لأماكن تشريحية مختلفة من الجسم (9). مثال على ذلك فيروس الورم الحليمي البشري رقم 1 يتنسخ في الجلد المتقرن بشدة للأخصيين والراحتين، بينما فيروس الورم الحليمي البشري رقم 16 يفضل المناطق المخاطية وكذلك فيروس الورم الحليمي البشري رقم 11 يتنسخ في المناطق التناسلية و ظهارة الحنجرة. ومع ذلك التآليل الناتجة عن أي نمط من HPV ممكن أن تصيب أي مكان من الجسم.

إن فيروسات HPV شديدة النوعية لذا فهي لا تصيب إلا الإنسان (6).

وصف عام لمجال المرض الذي تسببه هذه الفيروسات :

فيروسات الورم الحليمي البشري تستطيع أن تخمج وتسبب مرض في أي موضع من الظهارة الشائكة المطبقة سواء المتقرنة مثل الجلد أو غير المتقرنة مثل المخاطيات. كثيراً ما وجدت هذه الفيروسات على الجلد السليم وفي جريبات الأشعار. إن المشاكل السريرية المواجهة بخمج هذه الفيروسات تقسم بشكل واسع إلى آفات حميدة مثل التآليل الجلدية والتآليل الشرجية التناسلية والتآليل الفموية والحنجيرية وإلى آفات ما قبل سرطانية وأخرى سرطانية مثل التنشؤ داخل الظهارة والسرطانة شائكة الخلايا في المنطقة الجلدية التناسلية والمجرى التنفسي العلوي (4).

البيولوجيا الأساسية :

يخمج الفيروس الطبقة القاعدية من الظهارة، غالباً الخلايا الجذعية، ولكن تنسخ الفيروس يحدث فقط في الخلايا الكيراتينية المتميزة أي في أعلى الطبقة الشائكة وفي الطبقة الحبيبية، ومع ذلك ممكن أن تُكشف جزيئات الفيروس في الطبقة القاعدية. و لا يحدث انتشار جهازى (دموي) للفيروس. يقسم الحمض النووي DNA بحسب وظيفته إلى منطقة مبكرة E وأخرى متأخرة L. الجينات المبكرة مسؤولة عن تنسخ الحمض النووي DNA و تنظيم النسخ والاستحالة، أما الجينات المتأخرة ترمز البروتينات البنيوية لقصصة الفيروس. إن التعبير عن الجينات المتأخرة للفيروس معتمد على تمايز خلايا الثوي. وهذا يفسر صعوبة زرع الفيروس في المختبر في نسيج الزرع، لأنها تحتاج خلايا في غاية التمايز (10)، (11).

إن الأورام الحليمية المسببة بفيروسات الورم الحليمي البشري هي حميدة بشكل مبدئي. في هذه الآفات ، يتنسخ مجين الفيروس خارج صبغيات الخلية المضيفة . هناك نسبة صغيرة ممكن أن تؤدي إلى تطور خلل تنسج أو تنشؤ. وهذا يحدث

بسبب بعض الأنماط التي تدعى عالية الخطورة و تحت ظروف بيئية و جينية معينة و ظروف أخرى غير معروفة بعد. تمثل حالة سرطان عنق الرحم الارتباط القوي بين الخمج بفيروسات الورم الحليمي البشري وتطور الخباثة.

في أغلبية الخلايا المتحولة للخباثة (أي تلك الخلايا المصابة بفيروسات الورم الحليمي البشري التناسلية عالية الخطورة)، يُدمج الحمض النووي الفيروسي DNA بصبغيات الخلية، مع فقد أقسام كبيرة من الجينوم الفيروسي عادة، E6 و E7 تحفظ دائماً. إن الإمكانية المكونة للورم للأنماط الفيروسية عالية الخطورة تعتمد على تعبير هذه الجينات الباكرة التي تلعب منتجاتها الدور الأساسي في تحول الخلايا وخلودها. حيث إن البروتين E6 يعطل عمل البروتين P-53 (مثبط النموالورمي للخلية)، والبروتين E7 يثبط البروتين (PRb) فيتوقف عمله كمنظم سلبي (مثبط) لتكاثر الدورة الخلوية (4).

الخمج تحت السريري والكامن لفيروسات الورم الحليمي البشري :

استناداً إلى دراسات مبنية على الدليل، لخمج الجلد والمخاطيات بالمنطقة التناسلية، تم استنتاج أن 70% من أخماج فيروسات الورم الحليمي البشري التناسلية قد تكون تحت سريرية (أي غير ملاحظة من قبل المريض) ولكن قابلة للاكتشاف بفحص كامل سريري ، نسيجي ، خلوي أو بالتحليل الجزيئي (4) .

في الخمج الكامن ، ممكن ألا يوجد تبدلات شكلية، ولكن الحمض النووي الفيروسي موجود.

كثيراً ما يكون الخمج التناسلي بفيروس الورم الحليمي البشري HPV تحت سريري ولكن قد يكتشف أثناء إجراء لطاخة عنق الرحم الروتيني أو أثناء الفحص التناسلي للفرج أو القضيبي (12).

إن اختبار PCR عالي الحساسية، وقد كشف بوضوح وجود معدل عال جداً من أخماج عنق الرحم بفيروسات HPV عند جمهرة السكان بشكل عام (13).

كثيراً ما تُكشَف فيروسات الورم الحليمي البشري في الجلد و أجربة الأشعار عند المرضى المثبطين مناعياً وكذلك الأشخاص جيدي المناعة (14,15).

الجدول رقم (1) أنماط فيروسات الورم الحليمي البشري المكتشفة حتى الآن، والآفات السريرية المرافقة (4).

نمط HPV	الجنس	الحالات السريرية المرافقة / حيثما اكتشف الفيروس
1	μ	الثآليل الراحية والأخصية العميقة
2	α	الثآليل الشائعة ، الثآليل الخيطية ، الثآليل الأخصية ، الثآليل الأخصية الموزايكية
3	α	الثآليل المسطحة
4	γ	الثآليل الشائعة ، الثآليل الأخصية
5	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً .
6	α	الثآليل الشرجية التناسلية ، الأورام الحليمية الحنجرية
7	α	ثآليل الجزارين
8	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
9	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، نادراً السرطانة حرشفية الخلايا عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
10	α	الثآليل المسطحة
11	α	الثآليل الشرجية التناسلية ، الأورام الحليمية الحنجرية ، سرطانة ثؤلولية
12	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
13	α	فرط تنسج ظهاري بؤري (داء Heck)
14	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
15	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، نادراً السرطانة حرشفية الخلايا عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
16	α	ثآليل شرجية تناسلية ، تنشؤ داخل ظهاري شرجي تناسلي ، سرطان عنق الرحم
17	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، نادراً السرطانة حرشفية الخلايا عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
18	α	ثآليل تناسلية ، التنشؤ داخل البشري الشرجي التناسلي ، سرطان عنق الرحم

19	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
20	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
21	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
22، 23	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، نادراً السرطانة حشفية الخلايا عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
24	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
25	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
26	α	آفات جلدية عند المثبتين مناعياً ، آفات تناسلية تتضمن السرطانات
27	α	ثآليل شائعة ، ثآليل شرجية تناسلية عند الأطفال
28	α	ثآليل مسطحة وشائعة عند الطبيعيين والمثبتين مناعياً
29	α	ثآليل جلدية (نادراً)
30	α	آفات جلدية تناسلية ، سرطانة حنجرية
31	α	ثآليل شرجية تناسلية ، تنشؤ داخل بشروي في عنق الرحم CIN ، سرطان عنق الرحم
32	α	فرط تنسج ظهاري بؤري (داء Heck)، أورام حللمية فموية
33	α	CIN ، VIN ، سرطان عنق الرحم
34	α	ثآليل فموية تناسلية ، AGIN
35	α	ثآليل شرجية تناسلية ، CIN ، سرطان عنق الرحم
36	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
37 ، 38	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثلوي وعند المثبتين مناعياً ، نادراً السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثلوي والمثبتين مناعياً
39	α	ثآليل شرجية تناسلية ، AGIN ، سرطان عنق الرحم
40	α	ثآليل شرجية تناسلية ، آفات جلدية ومخاطية عند المثبتين مناعياً ، AGIN
41	ν	ثآليل مسطحة، سرطانة حشفية الخلايا SCC على الجلد
42،43	α	ثآليل شرجية تناسلية
44	α	ثآليل فموية تناسلية

45	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان عنق الرحم
46		إعادة تصنيف ك b20 HPV
47	β	الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً، السرطانة حشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً
48	γ	ثآليل جلدية (نادراً)
49	β	ثآليل جلدية، ثآليل عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي
50	γ	ثآليل جلدية، ثآليل عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي
51	α	ثآليل شرجية تناسلية، تنشؤ داخل ظهاري شرجي تناسلي
52	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان عنق الرحم
53	α	ثآليل شرجية تناسلية، CIN ، سرطان عنق الرحم
54	α	ثآليل شرجية تناسلية، ورم بوشكه – لوفنشتاين (نادراً)
55		إعادة تصنيف كتحث نمط ل HPV44
56	α	ثآليل شرجية تناسلية، CIN، سرطان عنق الرحم
57	α	ثآليل شائعة، ثآليل شرجية تناسلية عند الأطفال، آفات جلدية عند المثبتين مناعياً، كيسات بشروية للأخصص
58	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان عنق الرحم
59	α	ثآليل فموية تناسلية، AGIN، سرطان عنق الرحم
60	γ	كيسات بشروية أخصصية، ثآليل أخصصية مصطبغة
61، 62	α	آفات شرجية تناسلية منخفضة الخطورة
63	μ	ثآليل جلدية (نادراً) ، تقرانات نقطية متعددة في القدم
64		إعادة تصنيف
65	γ	ثآليل شائعة، ثآليل أخصصية، ثآليل أخصصية مصطبغة
66	α	ثآليل شرجية تناسلية، CIN، سرطان عنق الرحم
67	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان عنق الرحم
68	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان عنق الرحم
69	α	CIN
70	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان تناسلي شرجي
71	α	ثآليل جلدية تناسلية
72	α	ثآليل جلدية تناسلية، آفات في عنق الرحم
73	α	ثآليل شرجية تناسلية، AGIN، سرطان تناسلي شرجي
74	α	ثآليل جلدية تناسلية
77-75	β	ثآليل جلدية، ثآليل عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي
78	α	ثآليل جلدية
79		إعادة تصنيف

الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، نادراً السرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً	β	80
آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة	α	81
CIN	α	82
آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة	α	84، 83
AGIN، سرطان تناسلي شرجي	α	85 مرشح
آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة	α	86، 87
ثآليل جلدية	γ	88
آفات جلدية تناسلية منخفضة الخطورة	α	89
ثآليل شرجية تناسلية	α	90 مرشح
ثآليل جلدية، ثآليل شرجية تناسلية	α	91 مرشح
حؤول جلدي وسرطانة حرشفية الخلايا SCC	β	92 مرشح
الثآليل في خلل تنسج البشرة الثؤلولي وعند المثبتين مناعياً ، السرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي والمثبتين مناعياً	β	93
ثآليل جلدية	α	94
ثآليل شائعة ، ثآليل أخصوية ، ثآليل أخصوية مصطبغة	γ	95
حؤول جلدي وسرطانة حرشفية الخلايا SCC عند مرضى خلل تنسج البشرة الثؤلولي	β	96 مرشح
عنق الرحم	α	97
الجلد ، HNSCC	β	98
الجلد ، HNSCC	β	99
الجلد	β	100
عنق الرحم ، الأعضاء التناسلية الذكورية	γ	101
جلد ومخاطية المنطقة التناسلية	α	102
عنق الرحم ، الأعضاء التناسلية الذكورية	γ	103
الجلد ، HNSCC	β	104

الجلد	β	105
جلد ومخاطية المنطقة التناسلية	α	106
تقران سفعي	β	107
CIN منخفضة الدرجة	γ	108
الجلد والمخاطية	γ	109
تقران سفعي	β	110
تقران سفعي	β	111
ثآليل تناسلية	γ	112
الجلد ، HNSCC	β	113
الجلد والمخاطية	α	114
الجلد والمخاطية	β	115
مسحة شرجية	γ	116
ثآليل جلدية	α	117
	β	118
أعضاء تناسلية ، الجلد ، شوكم قرني ، الفم	γ	119
الفم ، الجلد ، المنطقة التناسلية	β	120
الفم ، الأعضاء التناسلية الذكورية	γ	121
	β	122
	γ	123
	β	124
ثآليل جلدية	β	125
ثآليل جلدية	γ	126
الجلد	γ	127
ثآليل جلدية	γ	128
ثآليل جلدية	γ	129
ثآليل جلدية ، تقران سفعي ، أعضاء تناسلية ، أنف	γ	130
ثآليل جلدية	γ	131
ثآليل جلدية ، الجلد	γ	132
ثآليل جلدية ، الجلد ، الأعضاء التناسلية	γ	133
ثآليل جلدية	γ	134
الجلد ، الفم ، الجوف الأنفي ، الأعضاء التناسلية	γ	135
الفم ، الجلد	γ	136
الفم	γ	137
الفم	γ	138

139	غير مصنف	الفم
140	٧	الفم
141	٧	الفم
142	٧	الفم ، الجوف الأنفي ، الجلد
143	غير مصنف	الفم
144	٧	الفم ، الأعضاء التناسلية
145	غير مصنف	الفم
146	غير مصنف	الفم
147	٧	الفم ، الأنف
148	٧	ثآليل جلدية
149	٧	ثآليل جلدية
150	β	الجلد
151	β	الجلد
152	β	
153	٧	ثآليل تناسلية
154	٧	ثآليل جلدية ، الجلد
155	٧	تقرانات سفعية
156	٧	الجلد
158	β	مسحة شرجية
159	β	
161	٧	الجلد
162	٧	الجلد
163	٧	الجلد
164	٧	الجلد
165	٧	الجلد
166	٧	الجلد
167	٧	الجلد
168	٧	الجلد
169	٧	الجلد
170	٧	الجلد
171	٧	الفم
172	٧	الفم

173	٧	الفم
174	غير مصنف	سرطانة حرشفية الخلايا في الجلد SCC
175	٧	ثآليل تناسلية
178	٧	الجلد
179	غير مصنف	ثآليل جلدية
180	٧	ثآليل تناسلية

AGIN : تنشؤ داخل ظهاري شرجي تناسلي تتضمن ظهارة الشرج أو المهبل أو الفرج أو عنق الرحم أو القضيب

CIN : تنشؤ داخل ظهاري في عنق الرحم

HNSCC : سرطانة حرشفية الخلايا في الرأس والعنق

SCC : سرطانة حرشفية الخلايا ، VIN : تنشؤ داخل ظهارة الفرج (4).

.

المناعة لفيروس الورم الحليمي البشري :

إن الاحتجاز النسبي للفيروس في الأعلى من البشرة. وعدم وجود نموذج حيواني من فيروس الورم الحليمي البشري، وندرة وجود مضيف لم يتعرض مطلقاً للفيروس، والتنوع الكبير في أنماط فيروس الورم الحليمي البشري أدت إلى بطء تقدم الأبحاث و بالتالي لفهمنا لآلية المناعة لفيروسات HPV (16,17).

على أية حال، القدرة على استنساخ مورثات الفيروس، و إنتاج بروتينات المحفظة الفيروسية المأشوبة، و ببتيدات الجينات E المبكرة، التي حدثت في العقود القليلة الماضية، أدت إلى التقدم في عدة مجالات، منها التعامل مع نماذج حيوانية (18).

إن الوقاية من الخمج البدئي ممكنة، عن طريق أصداد جواله موجهة ضد المحفظة البروتينية للفيروس و هذا ما أدى إلى إنتاج لقاح مضاد لفيروس الورم الحليمي البشري. التلقيح الوقائي لفيروس الورم الحليمي البشري من النمط 6-11-16-18 حالياً يستخدم في العديد من البلدان (19,20,21)، و كما يتم العمل على تطوير لقاحات تغطي عدد أكبر من أنماط الفيروس.

الآلية الرئيسية في التخلص من الثآليل هي المناعة المتواسطة بالخلايا، و من الممكن أن تختفي الثآليل عندما يتم تفعيل الجهاز المناعي، في حين أن انتشار و شدة الثآليل، و حدوث الخباثات المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري تزداد عند المصابين بخلل دائم في المناعة الخلوية (22)، سواء أكان الخلل المناعي بدئي أو مكتسب أو طبي أو بسبب فيروس HIV، فإن الثآليل عند هؤلاء المرضى تميل ألا تشفى عفويًا كما أنها معندة على جميع أنواع العلاج. بالإضافة الى ما سبق فإن الدراسة النسيجية للثآليل المسطحة المتراجعة، أظهرت وجود ارتشاح بالمفويات والبالعات في ظهارة الثؤلول تتضمن الخلايا التائية المساعدة والكابحة وخلايا لانغرهانس، وكذلك وجود خلايا متخثرة وسوائل حولها (23). مما يدعم و يؤكد أن الآلية المناعية المتواسطة بالخلايا هي المسؤولة عن مواجهة هذه الفيروسات .

وبتفصيل أكثر لدور المناعة الخلوية في شفاء الثآليل، أظهرت الدراسة النسيجية في الثآليل التناسلية التي في طور الشفاء، أن النمط المسيطر من الخلايا التائية المرتشحة هي CD8 (24) .

مؤخراً، تم تحديد Toll like receptors (TLR) على أن لها دوراً هاماً في كشف الفيروس، يبدو أن $INF \alpha$ - $INF \beta$ - TLR 9 - TLR 3 تلعب دوراً مهماً في الاستجابة المناعية الغريزية innate ضد الخمج ب HPV (25).

إن الفشل الواضح للجهاز المناعي في شفاء الثآليل لعدة أشهر أو سنوات عند الأشخاص السليمين مناعياً لا يزال غير مفهوم بشكل كامل. ولقد تم اقتراح ما يلي: إن الاستجابة المناعية الموضعية تكون مكبوتة (مخففة) حيث لوحظ نقص في عدد خلايا لانغرهانس ضمن الثآليل (26). هذا و إن الخلايا التائية تكون نادرة ضمن البشرة. عند هؤلاء المرضى، وعند المصابين بأنماط فيروسية عالية الخطورة، قد يكون هناك عدم قدرة للجهاز المناعي في استهداف بروتينات معينة لفيروسات الورم الحليمي البشري، قد يكون ذلك بسبب ضعف التقديم المستضدي أو ضعف في الاستجابة للمؤثر، أو تثبيط مناعي موضعي مسبب من الفيروس نتيجة تطوير آلية تحمل (27). إن النجاح الأولي للفيروس في تشكيل خمج، قد يعتمد بشكل مشابه على الاختباء و تجنب الاكتشاف من الجهاز المناعي الغريزي و بعض التعديلات المناعية المسببة بالبروتينات الفيروسية.

المظاهر السريرية للثآليل الفيروسية :

الثآليل الجلدية : Cutaneous wart

وهي أورام حميدة، تظهر عندما تُخمج الخلايا الكيراتينية بفيروسات الورم الحليمي البشري HPV، وتظهر كبروزات مفرطة التقرن، واضحة الحدود. قد تظهر الثآليل على الجلد بأشكال سريرية مختلفة، بحسب نمط الفيروس، مكان الإصابة، والحالة المناعية للمصاب والتأثير البيئي.

بدراسة 1000 طفل تحت سن 16 الذين راجعوا عيادات كامبريدج في المملكة المتحدة في خمسينيات القرن الماضي، 70% منهم كان لديهم ثآليل شائعة، 24% ثآليل أخصية، 3.5% ثآليل مسطحة، 2% ثآليل خيطية و 0.5% ثآليل شرجية تناسلية (28). دراسة حديثة أكثر أجريت في هولندا أظهرت أن الثآليل الأخصية هي الأكثر شيوعاً، و كانت موجودة عند 70% من طلاب المدارس الابتدائية الذين لديهم ثآليل، بينما كانت الثآليل الشائعة موجودة عند 42% من الطلاب المصابين بالثآليل (29).

الثآليل الشائعة : Verruca Vulgaris

تحدث غالباً بسبب النمط HPV-2 و أيضاً الأنماط القريبة 1، 4، 27، 57. جدول رقم (1).

تبدو كحطاطة قاسية، مع سطح متقرن خشن. تظهر بأحجام مختلفة يتراوح قطرها من أقل من 1 مم، إلى أكثر من 1 سم، و قد تتجمع مع بعضها لتشكل كتل كبيرة،

وقد يتشكل على الثؤلول قرن جلدي (6). وهي شائعة أكثر على ظهر اليد والأصابع، وعند الأطفال قد توجد على الركب، ولكن يمكن أن تحدث في أي مكان من الجلد. قد يستمر ثؤلول وحيد بدون أي تغيير لعدة أشهر أو سنوات، أو من الممكن أن يتطور عدد كبير من الثآليل بسرعة مع بعضها أو بعد فترة من ظهور أول ثؤلول، صورة رقم (1). قد تتطور ثآليل جديدة في مناطق الرضوض. هذه الظاهرة المشابهة لظاهرة كوبنر، ملاحظة بشكل أقل من الثآليل المسطحة.

قد نشاهد نقطاً سوداء دقيقة على سطح الثؤلول تمثل أوعية شعرية متوسعة ومتخثرة، إن حلاقة الطبقة القرنية السطحية يجعل الشعريات أكثر وضوحاً.

عادةً ما تكون الثآليل الشائعة غير عرضية، لكن قد تكون مؤلمة على الوجه البطني للأصابع، عندما تتشقق أو عندما تنمو تحت الأظافر. هذا وإن الثآليل التي تنمو على الأجناف قد تترافق مع التهاب ملتزمة أو قرنية. تشكل الثآليل الشائعة نسبة 1-2% فقط على المناطق التناسلية أو حولها عند البالغين، حيث توجد غالباً على جسم القضيب عند الذكور. وغالباً ما تحافظ هذه الثآليل على المميزات الشكلية كقرط التقرن الجاف، وهي عادة لا تشبه الثآليل الجنسية المؤنفة الطرية (30). قد تشكل فيروسات HPV المسببة للثآليل الشائعة حوالي ثلثي الثآليل الجنسية الشرجية عند الأطفال (31).

صورة رقم (1) ثآليل شائعة .



الثآليل حول الأظافر Periungual Warts:

تنمو الثآليل الشائعة حول الأظافر خاصة عند طيات الأظافر (القريبة والجانبيتين) صورة رقم (2)، وقد تعيق نمو الظفر (4)، وأحياناً قد تؤدي إلى حثّل الظفر بسبب تخريب رحم (مطرس) الظفر (5)، كما أن بعض العلاجات المطبقة لعلاج الثآليل حول الظفر أو تحت الظفر قد تؤدي إلى حثّل الظفر أيضاً (32,33). إن عادة عض الأصابع تزيد من خطورة الخمج في هذه المناطق.

صورة رقم (2) ثؤلول شائع حول الظفر .



الثآليل الخيطية والإصبعية Filiform and digitate warts:

إن الثآليل الخيطية والإصبعية تحدث بشكل شائع عند الرجال، على الوجه والعنق، بتوزع غير منتظم، و تكون غالباً بشكل عناقيد. تصيب الثآليل الإصبعية " غالباً بمجموعات صغيرة " الفروة عند كلا الجنسين، حيث يختلط تشخيصها مع الوحمة البشرية. الثآليل المعزولة على الأطراف تشبه الشكل الخيطي (6).

الثآليل المفرطة التقرن الضخمة Huge hyperkeratosis warts:

وهي ثآليل نادرة جداً، مفرطة التقرن بشدة، ذات بروز قرني طويل. ربما يكون هناك درجة من نقص المناعة الكامن، حيث سجلت حالة لمريض لديه داء ثؤلولي معمم مترقّ مشوّه بشدة Generalized verrucosis، سببه الخمج بفيروس HPV نمط 2 (الذي يسبب عادة الثآليل الشائعة)، وقد كُشِف لدى المريض عوز مناعي مستبطن (قلة لمفاويات CD4 مجهول السبب)، كما أن المريض أهمل علاجه حوالي 10 سنوات مما أدى لظهور قرون جلدية ضخمة على اليدين والقدمين، بفحصه

السريري : يوجد آفات ثؤلولية على الوجه و الصدر و الظهر صورة رقم (3) ، أما الأطراف فعليها آفات ثؤلولية ملتحمة بحيث لا يوجد منطقة من الجلد غير مصابة، حيث يوجد على اليدين الكثير من القرون الجلدية الضخمة يتراوح طولها بين 2 – 30 سم. صورة رقم(4)، الكثير منها منحني، و ذات رائحة كريهة ، كما يوجد العديد من القرون على الطرفين السفليين صورة رقم (5)، ولكنها تعف تماماً عن الأخصين (34).

صورة رقم (3) توضح الآفات الثؤلولية المنتشرة على الصدر



صورة رقم (4) توضح القرون الجلدية الضخمة على اليدين



صورة رقم (5) توضح الآفات الثؤلولية و القرون الجلدية على الطرفين السفليين



ثآليل الجزارين Butchers warts :

إن الذين يتعاملون في مهنتهم مع اللحوم، السمك، أو الدواجن مؤهبون بشدة للإصابة بالثآليل على أيديهم لأن الجلد على تماس طويل الأمد مع لحوم الحيوانات الرطبة (36,35).

هذه الآفات تصيب اليدين، وهي أكبر من الثآليل الشائعة، وتحمل خطورة عالية للنكس حتى بعد العلاج الناجح.

كثيراً ما يوجد HPV 2 في هذه الثآليل، ولكن يوجد HPV 7 في ثلث إلى نصف الحالات (37). إن الـ HPV7 نوعي للثآليل عند الأشخاص الذين يتعاملون مع اللحوم، ولكنه وجد أيضاً في الثآليل الوجهية والفموية عند مرضى مصابين بفيروس عوز المناعة البشري HIV (38).

الثآليل المسطحة:

غالباً ما تحدث بسبب النمطين 3، 10 HPV .

الثآليل المسطحة تكون ملساء، مسطحة أو مرتفعة قليلاً، عادةً ما تكون بلون الجلد أو بلون رمادي مصفر، لكن قد تكون مصطبغة. وشكلها مدور أو مضلع و تختلف أحجامها من 1 ملم حتى 5 ملم أو يكون قطرها أكبر من ذلك أحياناً. و أكثر ما تظهر على الوجه، ظهر اليدين، والساق، و يتراوح عددها من 2 أو 3 إلى عدة مئات.

الثآليل المتجاورة قد تلتحم، أو تأخذ توزعاً خطياً في خطوط السحجات، و هذا مظهر مميز لهذه الثآليل. بالرغم من أن كل الثآليل عادة ما تكون من النمط نفسه، فإن القليل من الثآليل الشائعة قد توجد بشكل مرافق، خاصةً على ظهر اليدين (4).

الثآليل المصطبغة: Pigmented Wart

شائعة في اليابان، تظهر على الراحتين والأخمصين، تزداد الجسيمات الميلانية في هذه الآفات. و تنجم عن الأنماط HPV-4 (23%)، HPV-60 (13%)، HPV-65 بنسبة (64%) (39).

الثآليل الأخمصية: Verruca Plantaris

يسببها أنماط HPV 1، 2، 4، 27، 57. النمط العميق يحدث بسبب HPV 1 و يدعى نمط Myrmecia وهي ثآليل عميقة وكبيرة (40). الآفات الأصغر قد تحتوي الأنماط 2، 4، 27 أو 57 بينما الثآليل الموزايكية تحدث بسبب النمط 2.

يظهر الثؤلؤل الأخمصي في البداية كحطاطة صغيرة لامعة، لكن سرعان ما تأخذ الشكل التقليدي كآفة دائرية محددة بشكل جيد، مع سطح متقرن خشن. محاطة بحوية ملساء متقرنة سميكة. إذا تم حك الثؤلؤل بمشط فإن الخط الفاصل بين الثؤلؤل والحلقة القرنية المحيطة به سيبدو أكثر وضوحاً، حيث الشبكة البشرية لأخمص القدم لا تستمر فوق سطح الثؤلؤل، إذا استمر الحك ستظهر قمم الحليمات الأدمية المتطاولة كنقط نزفية صغيرة.

تتوضع معظم الثآليل الأخمصية تحت نقاط الضغط، الكعب و رؤوس الأمشاط. قد يصاب الأشخاص بثؤلؤل مفرد أو عدة ثآليل. في بعض الأحيان فإن عنقود من الثآليل السائلة الصغيرة، أصغر من حجم رأس الدبوس -تأخذ في البداية غالباً مظهر حويصلي - قد تتطور حول ثؤلؤل كبير.

وصفت الثآليل الفسيفسائية من مظهرها فهي لويحة مؤلفة من مجموعات من الثآليل الصغيرة المتقاربة. يمكن أن يشاهد الخط الخارجي الزاوي المحدد لكل ثؤلؤل مفرد إذا ما تم حك سطح الثآليل.

الألم عرض شائع و لكن متغير. قد يكون شديد و مضم، لكن قد يكون غائباً، وقد تكتشف العديد من الثآليل عن طريق الفحص الدوري. عادةً ما تكون الثآليل الفسيفسائية غير مؤلمة ولكن النمط العميق Myrmecia غالباً ما يكون مؤلماً (41).

إن مدة بقاء الثآليل الأخمصية مختلفة جداً. يحدث التراجع العفوي بشكل أسرع عند الأطفال منه عند البالغين، و يتأخر الشفاء في حال وجود فرط تعرق أخمصي، أو وجود تشوهات عظمية. قد يكون متوسط فترة بقاء الثآليل عند الأطفال قبل البلوغ أقل من سنة، لكن عند الأطفال الأكبر سناً والبالغين، فإن فترة الإصابة قد تكون أطول من ذلك، و استمرار الثآليل عندهم لعدة سنوات ليس استثنائياً. إن عدد الثآليل الموجودة لا تؤثر على الإنذار، و لكن الثآليل الفسيفسائية بشكل خاص تميل للاستمرار لفترة طويلة (4).

الكيسة الأخصوية البشرية : Epidermoid plantar cyst

لوحظت كيسات بشرية في أخمص القدم، تحديداً المناطق الحاملة لوزن الجسم وقد ثبت أنها تحوي فيروس الورم الحليمي البشري HPV-60 وبشكل نادر جداً HPV-57 عند العديد من المرضى اليابانيين (43,42) .

الثآليل التناسلية الشرجية : Ano-Genital warts

تتألف من حطاطات أو عقيدات على العجان والأعضاء التناسلية وطيّات المغين والشرج. يختلف حجمها، وقد تكون كبيرة منتبذة قنبيطية الشكل، خاصة في العجان. وقد تحدث ثآليل لاطئة معزولة 1-3 ملم على جسم القضيب. أما الآفات التي تشبه الثآليل الشائعة فنادرة. (6).

الحطاط البوفاني :

يبدو كحطاطات متعددة بقطر 2-3 ملم، على الأعضاء التناسلية الخارجية الذكرية والأنثوية. نسيجياً : تشاهد لا نمطية خلوية تشبه داء بوفن. ويشاهد عادة النمط HPV 16، وهذا يقترح أنه آفة قبل سرطانية، لكن نسبة التحول أقل مما هي عليه في عنق الرحم. يجب علاج هذه الآفات لأنها تمثل خزاناً للفيروسات المسرطنة (6).

اللقمومات المؤنفة Condylomata Accuminata :

تبدو كحطاطات مفصصة، 2-5 ملم، ولكن قد يتراوح حجمها من حطاطات مجهرية إلى بضعة سنتيمترات، عديدة البؤر غالباً، وقد تكون غزيرة أثناء الحمل، أما عند الرجال فتشاهد في أي مكان على القضيب أو حول الشرج، وعلى الصفن عند 1% من المرضى أسوياء المناعة، ويمكن أن تتواجد ضمن الإحليل مسببة ببلة دموية انتهائية مع تبدل رشق البول أو نزف إحليلي. عند النساء تبدو الآفات على السطوح المخاطية للفرج وعنق الرحم والعجان وحول الشرج، وقد تتطور كتل تشبه القنبيط في المناطق الرطبة الكتيمة : حول الفرج والشرج، قد تطلق رائحة كريهة، لونها رمادي أو أصفر شاحب أو زهري. وعندما تتوضع حول الشرج، يكون السبب اتصال جنسي شرجي، ويجرى تنظير للشرج للبحث عن آفات ضمنه، وتجري لطاخة شرجية روتينية عند المرضى مثبّطي المناعة وكذلك الذين لديهم أنماط خمج عالية الخطورة لكشف أي تبدل خبيث. تنتقل بطريق الجنس وقد تترافق مع أمراض أخرى منقولة جنسياً. يجب إجراء مسحة خلوية روتينية لعنق الرحم لدى المصابات بثآليل تناسلية ظاهرة لكشف خلل تنسج عنق الرحم (6).

اللقموم المؤنفة العملاق (ورم بوشكه - لوفنشتاين) : هو نمو ثؤلولي الشكل مترق نادر، يمثل سرطانة ثؤلولية، ينجم عن الفيروس 6. يشاهد غالباً على

الحشفة والقلفة لدى الرجال غير المختونين، وبشكل أقل على الجلد حول الشرج أو الفرج. ورغم الصورة النسيجية اللطيفة فإن الورم قد يغزو عميقاً، ومن غير الشائع أن ينتقل إلى العقد اللمفية الناحية. المعالجة : الاستئصال الجراحي التام. قد يترافق النكس بعد المعالجة الشعاعية بسير أكثر عدوانية (6).

خلل تنسج البشرة ثلثولي الشكل Epidermodysplasia Verruciformis

تبدأ الحالة في الطفولة وتستمر مدى الحياة. تشمل أنماط الفيروس التي تترافق مع هذه المتلازمة تلك التي تصيب الأشخاص الطبيعيين مثل HPV 3-10 بالإضافة إلى أنماط كثيرة فريدة وغريبة، تشمل الأنماط 5، 8، 12، 14، 15، 17، 19، 25، 36، 38. إن إمرأى هذه المتلازمة غير معروف، ويبدو أنه خلل نوعي في المناعة المتوسطة بالخلايا.

تشمل آفات مسطحة ثلثولية الشكل على ظهر اليدين والأطراف والوجه والعنق، وقد تكون غزيرة جداً، وتنمو لكي تتلاقى وتندمج، وبالإضافة لذلك فإن آفات الجذع قد تكون على شكل بقع ولويحات حمراء، سفعية أو بنية أو مفرطة التصبغ، مع لويحات وسفية قليلاً تشبه النخالية المبرقشة. إن آفات المرفقين يمكن أن تشبه الصدف، وقد تشاهد آفات مشابهة للقران المني على الجبهة والعنق والجذع. ومن دلائل التشخيص تعنيد الثآليل أو نكسها على الرغم من العلاج المناسب. ولا تحدث عادة عند هؤلاء المرضى أخماج فيروسية أو جرثومية متكررة. تتطور السرطانة حرشفية الخلايا لدى 30-60% من المرضى، وأكثر ما تظهر على السطوح المعرضة للشمس، تبدأ بالظهور بعمر 20-40 سنة، وقد تحدث نقائل ناحية أو بعيدة. توجد الأنماط 5، 8 في أكثر من 90% من سرطانات الجلد المشاهدة في هذا المرض.

إن الآلية التي يحدث فيها السرطان غير واضحة، إن طفرات P53 الموجودة في السرطانات حرشفية الخلايا عند هؤلاء المرضى تكون نمطية لتلك المحدثة بالأشعة فوق البنفسجية ب، مما يثبت العلاقة الوثيقة بين التعرض للأشعة فوق البنفسجية وحدوث السرطان (6).

الأخماج خارج الجلد (المخاطية) :

قد تشاهد حلبيومات على طول الطريق التنفسي، من الأنف إلى الرئتين، والأطفال الممخوجين هم ولدان لأمهات مصابات باللقمومات المؤنفة، وتنتظاهر الإصابة ببحة صوت. الأنماط المسببة : 16-18. وتحدث السرطانة التي غالباً ما تكون مميتة لدى 14% من المرضى، حتى لدى صغار الأطفال، ويكون حدوثها أعلى لدى المعالين بالأشعة. وقد تشاهد حطاطات صغيرة، بيضاء زهرية، منتشرة في

جوف الفم، وتعرف أيضاً باسم فرط التنسج الظهاري البؤري، الأنماط المسببة : 13 و 32، قد تشفى عفوياً. وقد تحدث الثآليل في الإحليل (انتشاراً من الصماخ)، وفي عنق الرحم (6).

التشريح المرضي النسيجي : Pathohistology

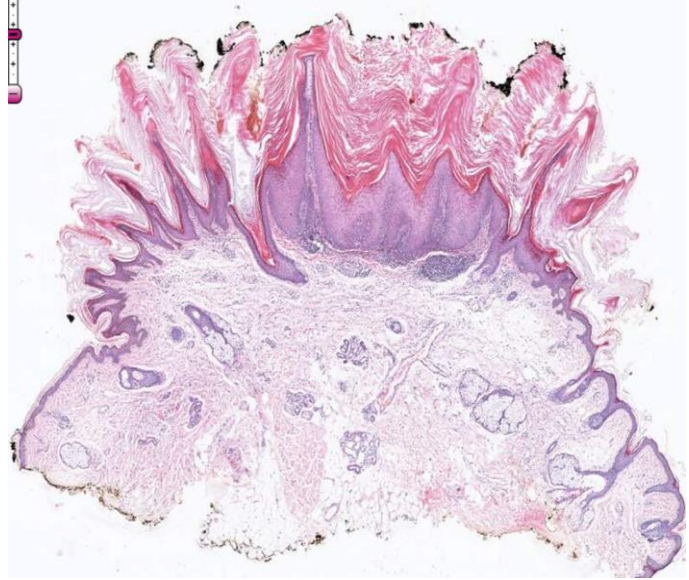
تبدى الثآليل شواك و فرط تقرن، غالباً مع المظاهر المميزة للخلايا الملغمية Koilocytes في الطبقات الكيراتينية العلوية (وهي خلايا كيراتينية متفجئة تحتوي على نواة قاتمة منكمشة، التي تبدو مسطحة أو ملتوية). كما يوجد تحلّم في معظم الثآليل تعطي منظر أبراج الكنائس كما في الصورة رقم (6)، و قد تشاهد أجسام اندخالية قلبية في نوى الخلايا الملغمية و كذلك في الخلايا الأخرى للطبقة الحبيبية، وهذه الأجسام الاندخالية مؤلفة من جزيئات فيروسية. و في خلايا البشرة العلوية، نشاهد مشتملات أيوزينية تمثل حبيبات الكيراتوهيالين المتراسة غير المنتظمة. قد يكون هناك مظاهر نوعية خاصة بكل نمط من أنماط الـ HPV (44).

الثآليل الشائعة والأخصصية :

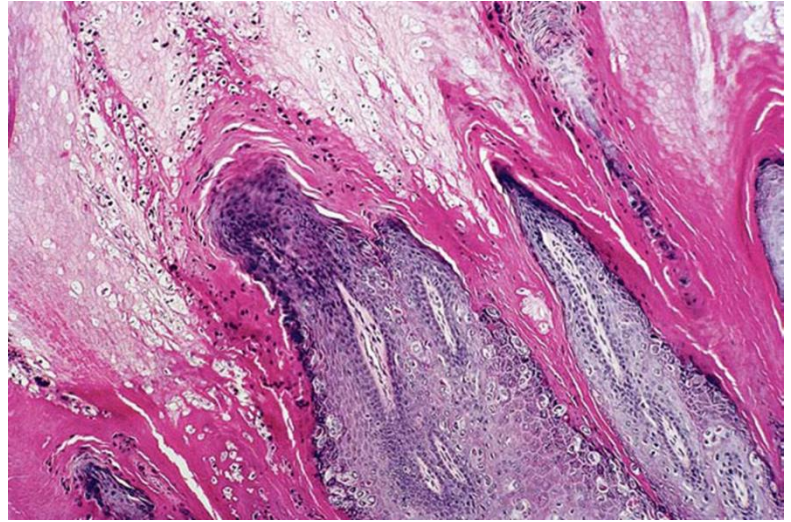
تتميز هذه الثآليل بفرط تصنع في كامل طبقات البشرة. يوجد أيضاً فرط تقرن سوي مع مناطق من خطل التقرن توجد فوق النتوءات الحليمية (خطل تقرن ذو تناوب عمودي) كما أن الطبقتين الشائكة والحبيبية تكون متمسكة بشكل واضح.

الطبقة الحبيبية قد تكون غير منتظمة مع بؤر من الخلايا الملغمية، قد تشاهد المظاهر المتبقية للخلايا الفجوية أو حبيبات الكيراتوهيالين غير الطبيعية، ضمن خطل التقرن في الطبقة المتقرنة كما في الصورة رقم (7). قد تكون التغيرات الخلوية المرضية في الثآليل الأخصصية والراحية العميقة المسببة بـ HPV1 واضحة أكثر. ويمكن أن ترى في أسفل الطبقة الشائكة (45). إن للثآليل الأخصصية نمط نمو باتجاه الداخل endophytic لذا فالتحلم يكون أقل بكثير من الشائعة وتكون الطبقة المتقرنة سميكة جداً أما خطل التقرن فقليل الوجود. الثآليل الشائعة على الوجه والأطراف أو قرب الأغشية المخاطية غالباً ما تمتلك شكل مشابه للثآليل التناسلية من حيث نموها نحو الخارج exophytic (44).

صورة رقم (6) : توضح التحلم
المؤنف في في الثآليل الشائعة (أبراج
الكنائس) ، نلاحظ فرط التصنع في
كامل طبقات البشرة.



صورة رقم (7) : نلاحظ التحلم
و نلاحظ الخلايا الملغمية، و
خطل التقرن فوق البروزات
الحليمية للثؤلول الشائع



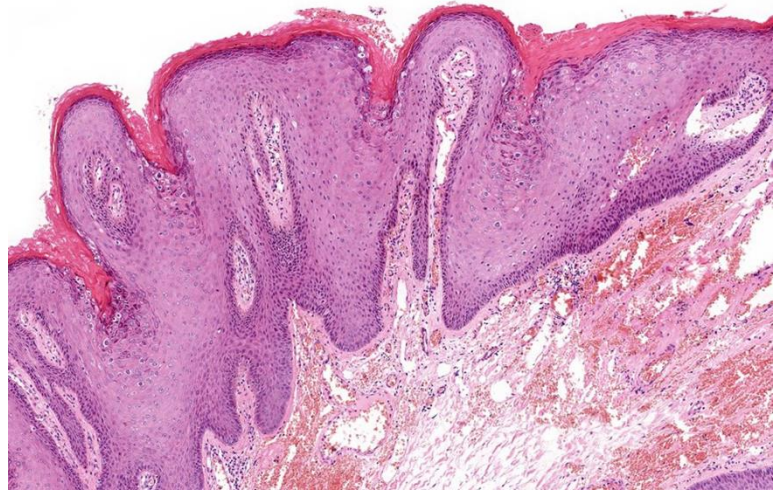
الثآليل المسطحة :

إن فرط التقرن يكون من النمط الصفاحي الرخو، و يوجد شواك بدون تحلّم. الخلايا البشروية الفجوية واضحة أكثر و تحتوي العديد من الجزيئات الفيروسية (44).

الثآليل التناسلية :

تبدى شواكاً في البشرة. سطحها متحلم ولكن بشكل مدور وليس مؤنف كما في الثآليل الشائعة (44)، الطبقة المتقرنة تكون خطلة غير متمسكة كثيراً. وتوجد الخلايا الملغمية في الطبقات العلوية من البشرة ولكن تكون محدودة التوزع (45). كما هو موضح في الصورة رقم (8).

صورة رقم (8) لقمومات مؤنفة، نلاحظ أن الطبقة المتقرنة ليست سميكة، سطحها متحلم بشكل مدور، الخلايا الملغمية قليلة العدد.



الوبائيات : (فيما يتعلق بالتآليل الجلدية)

الحدوث والانتشار:

إن التآليل شائعة جداً حول العالم. التآليل الجلدية ممكن أن تحدث في أي عمر لكن من النادر مشاهدتها عند حديثي الولادة و مراحل الطفولة المبكرة. أظهرت دراسات مختلفة أن التآليل تنتشر بنسبة 3-20 % عند طلاب المدارس والمراهقين (46,47).

العمر: حدوث التآليل يزداد في سن المدرسة ليصل ذروته في المراهقة و مراحل البلوغ المبكرة ، ثم ينخفض بسرعة في العقد الثالث من العمر و بشكل تدريجي أكثر بعد ذلك (48).

الأمراض المرافقة: حدوث التآليل يزداد عند المرضى المصابين بنقص المناعة. العرق : على الرغم من أن التآليل ممكن أن تصيب أي عرق، إلا أن التآليل الشائعة تصيب البيض مرتين أكثر من السود أو الآسيويين (49).

فرط التنسج الظهاري البؤري " داء هيك " شائع بين السكان الأميركيين الأصليين وعند الأسكيمو (50).

الجنس : لا يوجد ميل لإصابة أحد الجنسين أكثر من الآخر .

الفيزيولوجيا المرضية :

العوامل المؤهبة للمرض:

تنتشر التآليل عن طريق التماس المباشر و غير المباشر، و قد يتطلب حدوث الخمج تماس مباشر بين الجزيئات الفيروسية والخلايا الجذعية في الطبقة القاعدية للبشرة. لذا فإن خلل وظيفة الحاجز البشري عن طريق الرضوض (وهذا يتضمن السحجات أو التآكلات الخفيفة) أو التعطن أو كلاهما، يؤهب و بشكل كبير لإلحاق هذه الفيروسات في الجلد عن طريق دخول الوسوف المخلوطة بالفيروس من خلالها، و يعتقد أن هذه الرضوض ضرورية لحدوث الإنتان على الأقل في مناطق الجلد المتقرنة بشكل كامل، كما في الأمثلة التالية :

1. الثآليل الأخمصية تنتقل بشكل شائع في المسابح والحمامات، حيث الأرضيات الخشنة تؤدي إلى كشط الكيراتين الرطب من القدم المصابة وتساعد على إلقاء الفيروس في الجلد الطري للآخرين.
 2. ثآليل اليد الشائعة ممكن أن تنتشر بشكل واسع عند الذين يقضون أظافرهم أو الجلد حول الأظافر، و كذلك الأطفال المعتادين على مصّ الأصابع فتنتقل إلى الشفاه والجلد المحيط في كلتا الحالتين.
 3. الحلاقة قد تؤدي إلى نشر الثآليل في منطقة اللحية.
 4. الذين يعملون باللحم والسمك، والدواجن معرضين بشكل كبير للإنتان نتيجة السحجات والتعرض الطويل للحم الرطب والماء (4).
- نادراً ما يمكن التحقق من وقت اكتساب العدوى في الثآليل الشائعة والثآليل الأخمصية، لكن فُدرت فترة الحضانة بمدة تتراوح من عدة أسابيع إلى أكثر من سنة، و قد تستغرق في التجارب الإنتانية أكثر من 20 أسبوع لإنتاج ثآليل سريرية (51).

الانتقال الطبّي:

بسبب فترة الحضانة الطويلة، سيكون من الصعب معرفة إذا كان هناك انتقال عن الطريق الطبّي، كما أنه لم يتم تسجيل هكذا حالات، مع أنها ممكنة الحدوث. تم كشف الحمض النووي DNA للـ HPV على الأدوات الطبية المستخدمة لفحص النساء سواء كنّ مصابات بـخمج HPV سريري أو تحت سريري (52)، وفي العيادات البولية التناسلية (53). كما وجد الحمض النووي DNA للـ HPV في الدخان الكثيف الناتج من الثآليل المعالجة بالليزر أوالتخثير الكهربائي (54). إن الممارسة المعروفة بغمس الماسحات القطنية في وعاء الآزوت السائل نفسه، قد تؤدي إلى عدوى متصالبة بين المرضى (55).

التشخيص التفريقي : فيما يختص بالثآليل الشائعة :

تختلط بتشخيصها مع الوحمة البشرية، داء بوفن، التقرانات السفعية، الأثقان.

تشخيص الثآليل والاستقصاءات :

يوضع التشخيص بشكل رئيسي بناء على الموجودات السريرية. إن كشط الثؤلول يكشف وجود نقط سوداء دقيقة تمثل الأوعية المتخثرة، ولكن في الحالات غير النموذجية، والمشكوك بها قد نحتاج إلى إثبات مخبري ليؤكد الخمج ب HPV الطرق المتوفرة هي ما يلي :

1 الخزعة النسيجية

2 الدراسة المناعية النسيجية الكيميائية أو الكيميائية المناعية باستخدام أضداد الأنماط النوعية .

3 تهجين ال DNA ضمن البشرة in situ .

4 PCR ل DNA الفيروس (6).

سير المرض والإنذار :

إن الشفاء العفوي للثآليل قد يحدث في أي وقت ابتداء من عدة أشهر حتى سنوات، ومن المستحيل أن نعطي إنذاراً موثقاً للمرضى. إن الشفاء العفوي هو عادة أسرع عند الأطفال بينما قد تبقى لعدة سنوات عند البالغين.

عند الأطفال بعمر المرحلة الابتدائية، يحدث الشفاء العفوي في نصف الحالات خلال سنة (28). 65% من الثآليل تختفي عفويّاً خلال سنتين (3)، و 95% تشفى خلال 4 سنوات (56) .

إن تراجع الثآليل الشائعة غير عرضي ويحدث تدريجياً خلال عدة أسابيع، وبدون أي أثر (57).

أما تراجع الثآليل المسطحة يُسبق بحدوث التهاب في هذه الآفات، مسبباً حكة، حمى وتورم. وقد تظهر هالات ناقصة الصباغ حول هذه الآفات.

عندما يحدث تراجع للثآليل المسطحة المسببة بنمط فيروسي ما فإن كل الثآليل المسببة بنفس النمط المتواجدة في أي مكان من الجسم ستراجع أيضاً، ولن تتراجع الثآليل الأخرى المرافقة المسببة بأنماط أخرى من فيروس ال HPV (4).

إن التحول الخبيث في الثآليل الجلدية نادر بشدة ولكن هناك حالات سجلت عند المرضى المثبطين مناعياً (58).

إن التحول الخبيث في الثآليل حول الظفر نادر، ولكن سجلت حالات عند المرضى المثبطين مناعياً تتظاهر بلويحة مفرطة التقرن بوفينانية أو عند أشخاص

لديهم ثآليل تناسلية (59-61). وإن نمط ال HPV المسبب لمثل هذه الحالة هو النمط 16 أو الأنماط الفيروسية عالية الخطورة الأخرى (62).

العلاج : (63, 64)

هناك العديد من الوسائل المستخدمة لعلاج الثآليل، ولكنها ليست فعالة بشكل متشابه (65).

مبدأ العلاج كالتالي :

دائماً يجب أن نبدأ بأقل العلاجات ألماً والأقل كلفة والتي تستهلك وقتاً أقصر. ويجب أن نحفظ بالطرق الأكثر تكلفة والإجراءات الغازية للحالات المعقدة والمنتشرة.

يجب تقديم بعض النصائح لتجنب العدوى، كعدم الاشتراك في المناديل، وتجنب عادة قضم الأظافر والجلد المحيط بها، وارتداء صنادل السباحة في المسابح.

معظم العلاجات الشائعة المستخدمة تتضمن تخريب البشرة المصابة بالثؤلول.

أو تعدل نمو البشرة، أو تحرض الاستجابة المناعية.

و تستخدم المعالجات المشتركة عادة.

مهما كانت طريقة العلاج، فإن هناك فشل و نكس.

لا يوجد لحد الآن علاج نوعي لفيروسات HPV.

إن الأشخاص المثبطين مناعياً غالباً هم معندون على العلاج.

سنقسم العلاجات أولاً : إلى الإهمال الحميد، علاجات موضعية، حقن داخل الآفات، جهازية، جراحية، علاجات بديلة.

1- الإهمال الحميد :

إن عدم تقديم أي علاج هو طريقة آمنة و مجدية من الناحية المادية. حيث تعتبر خياراً لأن 65% من الثآليل قد تتراجع عفويا خلال سنتين بدون علاج ، غير أن هناك خطورة لانتشار الثآليل وكبر حجمها.

يوصى بالعلاج عند المرضى الذين لديهم ثآليل كثيرة منتشرة و/ أو عرضية أو مرحلة اجتماعياً و كذلك الذين لديهم ثآليل منذ أكثر من سنتين.

2- العلاجات الموضعية :

أ - حمض الصفصاف Salicylic acid :

له تأثير حال للقرنين، يقلل من ثخانة الثآليل، و قد يحرض حدوث استجابة التهابية. هو علاج متوفر يمكن تطبيقه من قبل المرضى في المنزل و يتم صرفه بدون وصفة طبية . تعد المستحضرات الحاوية على (حمض الصفصاف بتركيز 12 – 26% مع حمض اللبن في سواغ يجف بسرعة، كالكولوديون أو الأكريلات) الخطأ الأول في علاج كل من الثآليل الشائعة والأخمصية ، والاستخدام اليومي لها لمدة 3 أشهر يحقق نسبة شفاء 67 % لثآليل اليدين(66)، إن إزالة الطبقة المتقرنة السطحية بشكل لطيف باستخدام مبرد وخصوصاً للثآليل المفرطة التقرن يساعد في نجاح العلاج. كما أن تطبيق حمض الصفصاف تحت ضماد كتييم يحسن الاستجابة (67). لكن قد تكون مطاوعة المرضى للعلاج قليلة ، وقد يجدونه مزعجاً بسبب التخريش الحاصل على الجلد السليم حول الثؤلؤل (68).

ب - الغلوتار ألدهيد Glutaraldehyde :

له خواص قاتلة للفيروسات، و تعتبر مستحضراته الحاوية على تركيز 10 % في سواغ إيتانول مائي أو هلامية، مفيدة . ولكن لا توجد دراسات محكمة، يقسو الجلد و يصبح بلون بني مما يجعله غير مقبول على اليدين. لكنه مفيد في ثآليل القدمين لأنه يجف على الجلد فيمكن فركه بسهولة .

حدث شفاء بنسبة 72 % عندما طبق محلول مائي من غلوتار ألدهيد بتركيز 20% على 25 شخص (69).

يحدث أحياناً التهاب جلد أرجي بالتماس، تنخر الجلد نادر ويحدث بالتراكيب عالية التركيز.

ت - الفورمالين Formaline :

قاتل للفيروسات ، يستخدم على شكل مغاطس بتركيز 2-3 % فورمالين بالماء، قد يكون فعالاً في الثآليل الأخصوية (70)، حيث تنفع القدمين مدة 20 دقيقة بالمحلول مع حماية الجلد السليم بالفازلين، ذكر فعاليته عند الأطفال بنسبة 80 % . و لكنه إجراء مستهلك للوقت ، كما أن صعوبة تطبيقه على الآفات دون الجلد السليم المحيط بها، ستؤدي لحدوث أكزيما تماس تخريشية في ذلك الجلد السليم لصعوبة حمايته.

ث - 5 فلورويوراسيل الموضعي Flurocuracil 5 :

وهو علاج كيماوي موضعي يُستخدم بشكل رئيسي لعلاج التقرانات السفعية. آلية عمله تثبيط اصطناع DNA و تخريب الخلايا القاعدية المنقسمة. أجريت دراسات استخدمت 5 فلورويوراسيل الموضعي في علاج الثآليل الجلدية حيث تم تطبيقه على الثآليل تحت ضماد كتيماً يومياً لمدة 4 أسابيع و أظهرت النتائج أنه أكثر فعالية بكثير من الدواء الغفل (71,72). ولكن استخدامه حول الظفر، قد يسبب انحلال أظافر. في حال كان سواغه كريمي يستخدم تحت ضماد كتيماً، بينما المرهم بتركيز 5 % (Efudex 5 %) يكفي للعلاج بمفرده. من آثاره الجانبية فرط التصبغ، الحمامي، التقرح، مما يحد من استخدامه.

ج - الكاويات : caustic

حمض الخل ثلاثي الكلور (موضوع بحثنا سنتحدث عنه لاحقاً).

كما يستخدم حمض الخل أحادي الكلور وهو فعال بنسبة 61% لكن له سمية جهازية (73).

نترات الفضة: أجريت دراسات مقارنة تم فيها استخدام محلول نترات الفضة 10% في علاج الثآليل الشائعة، حيث حققت شفاء سريري بنسبة 63%، و لكن لم تُذكر أية معلومات عن نتائج الدواء الغفل مما يقلل من أهمية الدراسة (74).

الكانتاريدين (الذراع) cantharidin : خلاصة الخنفساء الخضراء المنفطة، تؤدي إلى تنفط وتخريب موضعي للبشرة (انحلال أشواك)، أذيتها سطحية لا تحدث تندب، تطبيقها غير مؤلم ، و لكن الإزعاج يحدث حين تشكل الفقاعة خلال ال 24 ساعة التالية للتطبيق .

ح - مضاهات الفيتامين D :

Maxacacitol لوحده أو بالمشاركة مع حمض الصفصاف، ذكر أنه فعال (75) .

خ - الإيميكويمود Imiquimod :

وهو دواء معدل للاستجابة المناعية مرخص لعلاج الثآليل التناسلية والسرطانة قاعدية الخلايا السطحية والتقرانات السفعية . وجد أيضاً أن الثآليل الجلدية تستجيب للعلاج به (76). ولكن بسبب السطح المتقرن للثآليل الجلدية و بالتالي صعوبة نفوذ المادة، فيجب تطبيقه مرتين يومياً مدة 24 أسبوع أو مشاركته مع حمض الصفصاف (77).

الآثار الجانبية قد تشمل : التقران، حس عدم الارتياح وأحياناً تآكل في مكان التطبيق بالإضافة إلى خطورة قليلة لإحداث نقص تصبغ شبيه بالبهق (78). يُترك كخط ثالث في علاج الثآليل الجلدية .

د. المعالجة المناعية الموضعية :

مركبي (Diphencyprone , DPC) و dibutyl squaric acid

وكما يسمى (SADBE) squaric acid dibutly ester تعتبر هذه المواد محسسات موضعية بالتماس حققت شفاء بمعدل 44 - 88%(79). ممكن استخدامها بنجاح عند المثبتين مناعياً (80)، الآثار الجانبية حكة موضعية محمولة ولكن ممكن أن تنتشر الأكزيما إلى مناطق أخرى من الجسم أو يحدث شرى معمم (81).

ذ . مستحضرات سلفات الزنك و أوكسيد الزنك موضعياً : Zinc

يطبق محلول مائي من سلفات الزنك بتركيز 10%، 3 مرات يومياً لمدة 4 أسابيع، لعلاج الثآليل المسطحة بنسبة شفاء 86 % (82)، كما يمكن استخدام أوكسيد الزنك 20% (83).

ر. البودوفيللين و البودوفيللوتوكسين : Podophyllotoxin & podophyllin

البودوفيللوتوكسين هو مركب نقي للبودوفيللين (0.05% Gel or solution)، يعمل كلاهما كمضاد انقسام، يعطل تشكل مغازل الانقسام ، يستخدمان بشكل رئيسي لمعالجة الثآليل الشرجية التناسلية يمكن استخدامها في علاج الثآليل الجلدية رغم أن نفوذها عبر الجلد المتقرن قليل، لذا يفضل استخدام كل منهما بالمشاركة مع حمض الصفصاف أو الكانثاريدين. أجريت دراسة صغيرة على 40 مريض، تم علاج الثآليل الأخصوية عندهم باستخدام (البودوفيللين بنسبة 25% في البارافين السائل) وتم تطبيقه تحت ضماد كتيتم لتسهيل النفوذية عبر الطبقة المتقرنة الثخينة للثآليل الجلدية، حدث شفاء سريري بنسبة 67% خلال 3

أشهر من العلاج وسُجلت تأثيرات جانبية تضمنت تفاعل التهابي شديد و تشكل نفاطة مؤلمة (84). كما أجريت دراسة حول استخدام تركيبة خاصة مؤلفة من البودوفيللوتوكسين 5% مع الكانترالدين 1% وحمض الصفصاف 30% لعلاج الثآليل الأخمصية ، تطبق مرة كل أسبوعين وكحد أقصى حتى 5 جلسات و تم مقارنتها مع المعالجة القرية cryotherapy، وكانت نتائج التركيبة الموضعية أفضل من المعالجة القرية (85). وهناك دراسة مشابهة حديثة أجريت في إسبانيا استخدمت نفس التركيبة لعلاج الثآليل الأخمصية المعندة، جلسة واحدة و كحد أقصى جلستين بفاصل 4 أسابيع وقد أعطت نتائج جيدة (86)، كل من البودوفيللين و البودوفيللوتوكسين مضاد استطباب في الحمل. و استخدامهما عند الأطفال غير مرنخص. إن للبودوفيللوتوكسين تأثيرات جهازية خطيرة إذا استخدم بتركيز عالية أو على مساحات واسعة، يترك استخدامهما كخط ثالث في علاج الثآليل الجلدية.

ز. تريتينوين **Tretinoin**: وهو حمض ريتونينيدي موضعي، يستخدم بشكل رئيسي في علاج العد. وقد أثبت أنه علاج ناجح للثآليل المسطحة (87) .

ي. **المعالجة الديناميكية الضوئية** : في دراسة واحدة لمعالجة ديناميكية ضوئية باستخدام aminolevulinic acid-5 الموضعي، حيث طبق على الثآليل، وأتبع بتفعيل ضوئي بإشعاع ضوئي أحمر ثنائي بفترة فاصلة 2-3 أسابيع بين الجلسات حيث حقق نسبة تحسن 68% (88).

3-العلاجات بالحقن داخل الآفات : تترك كخط ثالث في العلاج

عندما تستمر الثآليل وتعند على العلاجات الموضعية يُقترح الحقن داخل الآفة كعلاج بديل ومنها المعالجة المناعية داخل الآفة باستخدام حقن المبيصات ، وحقن لقاح النكاف والحصبة والحصبة الألمانية (MMR) والفطور مثل الشعروية. هناك تقارير عن نسبة نجاح بلغت حوالي 74% من المرضى (89).

كما يمكن حقن عصيات كالميت غيران BCG داخل الآفات مع تقارير عن نسب نجاح (90).

Bleomycin **بليومايسين**: وهو علاج كيميائي، سام للخلايا ، آلية عمله تثبيط اصطناع الحمض النووي DNA في الخلايا والفيروسات. معدل الشفاء يتراوح بين 33-92% ، الجرعة تحسب إما بالميليغرامات أو الوحدة unit، بحيث كل 1ملغ يحوي 1500 – 2000 وحدة. تختلف البروتوكولات العلاجية و لكن بشكل مثالي يحقن 0.25-1 ملغ / مل حتى ثلاث جلسات ، الجرعة العظمى 4 ملغ. كما أن

الحقن بجرعات أخف يبدو فعالاً. الحقن يتم ضمن الآفة، حتى تبيض، يتم حقن 0.2-1 مل مل في كل آفة. خلال 3 أسابيع تتشكل خسارة نزفية (91).

الحقن مؤلم جداً أحياناً نحتاج أن نسبقه بتخدير موضعي. بعض الاختلاطات التالية للحقن: ضمور الأظافر أو فقدانها عند الحقن حول الظفر، ظاهرة رينو في الإصبع المعالج و تصبغ موضعي (92)، شرى، فرط تصبغ سياطي الشكل Flagellate hyperpigmentation وهذا يدل على سميته الجهازية لذا يمنع إعطاؤه في الحمل (93).

Interferon_alpha : وهو سيتوكين طبيعي له فعالية مضادة فيروسية و بكتيرية ومضاد ورمي، وتأثيرات معدلة مناعية. يطبق للثآليل الناكسة في مناطق مختلفة، تتراوح نسبة الشفاء بين 36-63% (94)، استخدامه لازال قيد التجربة.

يمكن حقن cidofovir أيضاً داخل الآفات، لعلاج الثآليل المستعصية، لم تذكر آثار جانبية في العلاج الموضعي إلا التآكلات عند الحقن في المخاطيات. تم شرح خواصه في فقرة العلاجات الجهازية

4. العلاجات الجهازية :

إن العلاجات الجهازية التي استخدمت لعلاج الثآليل تتضمن Oral ، Cimetidine ، Zinc ، retinoids ، cidofovir الجهازية وكذلك المعالجة الضوئية الديناميكية الجهازية.

Oral Zinc : إن للزنك الفموي تأثيراً خفيفاً على الجهاز المناعي، ذكر فائدة إعطاء سلفات الزنك فمويًا بجرعة 10 ملغ / كغ / يومياً، حيث حقق نسبة شفاء للثآليل بمعدل 78-87% (95). ولكن آثاره الجانبية كثيرة الحدوث التي تتضمن الأعراض الهضمية كالغثيان و الإقياء و الألم البطني، حدث من استخدامه. هناك دراسات ثنائية التعمية أظهرت أنه لا فرق بين استخدام سلفات الزنك الفموي و الدواء الغفل (96).

Cimetidine سيميتيدين : هو مضاد مستقبلات الهيستامين نمط 2 " H2 " يستخدم بشكل شائع لعلاج القرحة الهضمية. وبسبب تأثيره المعدل المناعي بالجرعات العالية ، (30 – 40 ملغ لكل كغ يومياً لمدة 3-4 أشهر) يعتبر كعلاج ممكن للثآليل ، ومع ذلك النتائج متفاوتة وهناك دراسة ثنائية التعمية أظهرت أن لا فائدة منه (97).

Retinoids : وهي مشابهاة صناعية للفييتامين A حيث ذكرت فائدة كل من Acitretin و Isotrtinoin في حالات الثآليل الكثيرة مفرطة التقرن المعقدة على

العلاج عند المرضى المثبطين مناعياً. إذ إنها تقلل التكاثر البشري، فتساعد في تلطيف الألم وتسهل استخدام الأدوية الأخرى، ولكنها لا تمنع النكس. كما أنها تساعد في تقليل عدد الآفات عند مرضى زرع الكلية المثبطين مناعياً. و أيضاً ذكر فائدتها عند الأسوياء مناعياً، وخاصة الثآليل المسطحة حيث يستخدم Isotretinoin بجرعة 0.5 ملغ / كغ / يومياً لمدة شهرين. إن الآثار الجانبية التي تحد من استخدامه هي اضطرابات وظائف الكبد، وارتفاع مستوى شحوم المصل، وتشوه الأجنة عند الحوامل (98).

المعالجة الديناميكية الضوئية الجهازية : حيث يمكن إعطاء حمض أمينوليفولينيك جهازياً أيضاً، فيتم قبضه من قبل الخلايا المنقسمة، حيث يستقلب إلى protoporphyrin، ومن ثم يتفعل ضيائياً و يؤدي إلى تخريب ضوئي للخلايا، تصل نسبة الشفاء إلى 75-90 % لثآليل اليدين والقدمين (99).

وهناك معالجة مشابهة بديلة (ميتيل أمينوليفولينيك مع ضوء الليزر الصباغي النابض) (100). يحد الألم من استخدام هذه المعالجة.

هناك دراسات وصفت استخدام ال **Cidofovir** وهو مضاد فيروسي، مشابه نكليوزيدي، يخرب الخلايا المنقسمة، مرخص لعلاج التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) عند المرضى المصابين ب HIV.

استخدم وريدياً بجرعة (3-5 ملغ لكل كغ مرة كل 1-2 أسبوع) وذلك في علاج الثآليل المعقدة ، المشوهة والشديدة جداً عند المرضى المثبطين مناعياً (101,102). يجب استخدام هذا الدواء بحذر بسبب خطورة حدوث السمية الكلوية، وكذلك قد يؤدي إلى تثبيط النقي، عندما يعطى جهازياً، هناك دراسات أخرى ذكرت عدم فائدته (103) .

5. العلاجات الجراحية :

1 - **الجراحة القرية :** إن الآزوت السائل (درجة حرارته -196C) هو الطريقة الأكثر فعالية في الجراحة القرية. يستخدم عادة في المشافي. يتم تطبيق الآزوت السائل باستخدام حامل قطني أو بواسطة جهاز الرذاذ البارد cryospray كلا الطريقتين لهما نفس الفعالية. طريقة العلاج المعيارية، هي أن يستمر تطبيق التجميد على الآفة حتى يشملها كلها مع إطار 1-2 ملم من الجلد السليم، (يُرى بالعين المجردة بلون أبيض) (104).

آلية عمله : هي تخريب الخلايا بالبرودة و من ثم تحريض المناعة .

مدة التجميد لعلاج الثآليل من 5-30 ثانية بحسب حجم الآفة و موقعها و ثخانتها، و يتم ذلك بشكل مستمر أو نبضي. إن التجميد المستمر لمدة أكثر من 25 ثانية قد يؤدي إلى التندب، دون أن يحسن معدل الشفاء .

يكرر كل 3 أسابيع لمدة 3 أشهر تقريباً حسب الحاجة، بنسبة شفاء 30 – 70 % لثآليل اليدين (105, 106). يتم تنبيه المريض عن الألم المحدث به (قد يستمر من عدة ساعات إلى عدة أيام كلما زادت مدة التجميد) كما يتم تنبيهه إلى إمكانية تشكل فقاعة نزفية بعد العلاج. علماً بأن تشكل الفقاعة ليس ضرورياً في علاج الثآليل والآفات الحميدة الأخرى المعالجة بالآزوت السائل (107) .

يجب أخذ الحذر عند معالجة جوانب الأصابع، فقد تؤدي لأذية البنى تحتها والأعصاب وينجم عن ذلك شعور دائم بخدر و نمل، و أحياناً شلل حركي. من الآثار الجانبية الأخرى التندب ، التقرح ، التبدلات التصبغية (نقص تصبغ قد يكون دائماً عند ذوي البشرات الداكنة أو قد تسبب فرط تصبغ تال للإلتهاب عابر). قد يؤدي إلى أذية النسيج تحت الجلد و بالتالي أذية رحم الظفر عند تطبيقه على الثآليل حول الأظافر أو أذية الوتر (108). كلما زادت مدة التجميد و عدد الدورات زاد عمق التخریب النسيجي.

إضافة إلى ذلك قد تسبب الجراحة القرية وبشكل نادر شفاء مركزي مع نكس محيطي للثؤلول في محيط الآفة المعالجة ، تعرف ب doughnut wart .

هناك بخاخ سريع الاشتعال يحوي مادة متطايرة مؤلفة من مزيج (ether و propane) يباع في الصيدليات لعلاج الثآليل من قبل المريض، لكنه لا يحقق عمق التجميد نفسه الذي يحققه الآزوت السائل، مع ذلك هو مفيد في علاج الثآليل و آفات الجلد الحميدة (109).

2. الليزر : إنه إجراء غال ويحتفظ به للثآليل الكبيرة والمعقدة على العلاج، قد يحتاج عدة جلسات. قد يكون من الضروري التخدير الموضعي أو العام. هناك خطر كامن لحدوث خمج مستشفوي وإصابة العاملين في مجال الرعاية الصحية. إذ تم عزل فيروس ال HPV من الأبخرة الناتجة عن العلاج والتي يمكن أن تستنشق (110)، لذا يجب ارتداء الكمادات الجراحية و تشغيل نظام استخراج الهواء.

استخدم ليزر ال CO2 بنجاح في علاج الثآليل المقاومة، مثل الثآليل حول الظفر، وتحت الظفر غير أن هذا الإجراء قد يكون مؤلماً ويترك تندباً (111, 112). بعض الدراسات الراجعة أظهرت أن معدل الشفاء باستخدام ليزر ال CO2 يساوي 64%.

الليزر الصباغي النابض : يستهدف الأوعية الدموية التي تغذي الثؤلول (113)، أظهرت الدراسات نتائج متفاوتة عن فعاليته بشفاء الثآليل بالإضافة إلى نقص خطورة التندب و قابلية انتقال العدوى بالفيروس بواسطة الأبرة.

Nd:YAG laser : يمكن استخدامه للثآليل الأكبر والأعمق (114).

وكذلك Er : Yag استخدم في علاج الثآليل.

3 . التجفيف الكهربائي والتجريف والجراحة :

رغم أن التجفيف الكهربائي والتجريف قد يكونا أكثر فعالية من الجراحة القرية إلا أنهما أكثر إيلاماً وأكثر قابلية لإحداث الندبات ، كما أنه يمكن عزل الفيروس من الأبرة المتصاعدة .

يجب تجنب استخدام الاستئصال الجراحي في معظم الحالات بسبب خطورة التندب والنكس.

6. علاجات بديلة : لقد سجلت العديد من العلاجات البديلة على أنها ناجحة في علاج الثآليل (115). وهي تتضمن المعالجات النفسية كالتنويم المغناطيسي (116)، والعلاجات العشبية (117)، التسخين (118)، الشريط اللاصق.

استُخدم التنويم المغناطيسي في علاج الثآليل الشائعة المعقدة. هناك العديد من الدراسات أثبتت نجاحها، معدل الشفاء من 27-55% ، الأطفال قبل البلوغ أكثر استجابة من البالغين.

التسخين : hyperthermia يتضمن تغطيس السطح المصاب في ماء ساخن درجة حرارته 44 درجة سيليسية لمدة بين 30 إلى 45 دقيقة ، وتكرر 2-3 مرات في الأسبوع، أعطت معدل شفاء 54% مقارنة مع الدواء الغفل. كما استخدم التخثير بالأشعة تحت الحمراء لعلاج الثآليل.

الثوم : خلطة الثوم والقرنفل ذكرت على أن لديها خاصية مضادة فيروسية حيث يمكن أن نفرك بها الثؤلول مساءً ومن ثم وضع ضماد كتيتم (119).

الإقفال بالشريط اللاصق occlusion: Duct tape يوضع شريط لاصق على الثؤلول ويترك في مكانه، ومع الوقت حتى مدة شهرين يكون الثؤلول قد زال. هذا العلاج هو دواء وهمي ولكنه غير مؤلم ليس كالجراحة القرية مثلاً ، و يجنب المريض أية رضوض. أجريت دراسات عليه بالمقارنة مع شاهد ولكن أثبتت عدم فعاليته سواء عند الكبار أو الصغار (120,121)

زيت شجرة الشاي : له خاصية مضادة ميكروبية يطبق موضعياً على الثؤلول وقد سجلت فعاليتها (122).

اقترح أحد المراجع اتباع المخطط التالي في علاج الثآليل الجلدية (4):

الخط الأول :

- حمض الصفصاف
- الغلوتار ألدهيد
- فورمالين
- الإقفال بالشريط اللاصق
- 5 فلورويوراسيل الموضعي
- الكاويات
- حمض الريتينويك (للتآليل المسطحة)
- مضاهئات الفيتامين د

الخط الثاني :

- العلاج القوي
- الليزر
- التسخين
- الجراحة
- المعالجة الديناميكية الضوئية

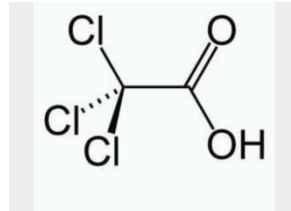
الخط الثالث :

- البودوفيلين والبودوفيلوتوكسين
- imiquimod
- المعالجة المناعية الموضعية
- المعالجة المناعية، حقناً داخل الآفات
- إنترفيرون
- مضادات مستقبلات الهيستامين H2
- ZINC
- بليومايسين داخل الآفات
- Cidofovir
- طرق المعالجة النفسية (التنويم المغناطيسي)

حمض الخل ثلاثي الكلور

Trichloroacetic Acid

TCA



الصيغة الكيميائية : $C_2HCl_3O_2$

إن حمض الخل ثلاثي الكلور هو مضاهئ لحمض الخل acetic acid حيث استبدلت ذرات الهيدروجين الثلاثة في مجموعة الميثيل بثلاثة ذرات كلور (123). وهو مادة كاوية، مرقنة (124). ليس له أيةسمية جهازية، لا يمتص جهازياً، و لا يحدث أية تفاعلات أرجية. (123) وهو رخيص الثمن (123).

الخواص الكيميائية : Chemical background :

1. الوزن الجزيئي : 163.38 غ/مول
2. الرائحة : ذو رائحة مميزة واخزة لاذعة .
3. نقطة الغليان : $195.5^{\circ}C$.
4. الكثافة : 1.6 غ/سم مكعب.
5. PH : 1.2
6. نقطة الذوبان : $57.5^{\circ}C$
7. المظهر: مادة صلبة على شكل كريستالات متوازية السطوح معينة ، عديمة اللون مائلة للون الأبيض تنحل بالماء بسهولة ، ومحلولها المائي أيضاً عديم اللون، كما تنحل بكل من ethanol ، diethyl ether ، وهي ثابتة تحت الظروف الطبيعية، ليست حساسة للضوء ، إلا أنها تترطب برطوبة الهواء بسهولة ، لذا يجب أن تحفظ في وعاء مغلق ليحد من امتصاصها للماء، عندما تمزج تدوم دون أن تفسد مدة سنتين على الأقل (125 , 126).

التصنيف بالحمل c هذا تصنيف حديث ، و لكن كل المراجع ذكرت أنه يستخدم بأمان في علاج اللقمومات المؤنفة عند الحامل (5).

وليس له أي تداخلات دوائية .

يستخدم بشكل واسع في الكيمياء الحيوية لترسيب الجزيئات الكبيرة كالبروتينات والحموض النووية، DNA ، RNA.

استخداماته في مجال طب الجلد :

إن تطبيق محلول حمض الخل ثلاثي الكلور على الجلد ، يؤدي إلى تخثر البروتينات في الجلد و بالتالي تخريب البشرة و / أو الأدمة الحليمية و الشبكية و ذلك حسب عمق نفوذته واختراقه في الجلد (123).

حيث تزداد النفوذية بزيادة التركيز و بالتالي يزداد عمق النخر المُحدث ، بزيادة التركيز ، وهناك علاقة عكسية بين ثخانة البشرة وعمق الاختراق (127).

حيث إن حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 10 % لا يخترق سوى الطبقة المتقرنة للجلد الطبيعي.

أما بتركيز أعلى من 10% و حتى 30 % يحدث نخرًا في كامل سوية البشرة .

أما تركيز 35-50% يصل حتى الأدمة الحليمية ومنتصف الأدمة الشبكية، وهنا يبقى الجزء السفلي من ظهارة جريب الشعرة (الجهاز الجريبي) سليماً دون أذى، يسمح بإعادة نمو البشرة .

أما تركيز أعلى من 50 % يصل حتى نهاية الأدمة الشبكية ، حيث يتعدل الحمض من تلقاء ذاته أثناء عبوره في طبقات الجلد ، فلا يُمتص جهازياً (123).

وقد يحدث تندب بسبب هذه التراكيز الأعلى من 50 % إذا تم التطبيق على مساحة واسعة من الجلد، بينما في التطبيق الموضعي لا نواجه هذه المشكلة ،بل يكون الإجراء قليل الاختلاطات، إذ سيتم إعادة بناء الجلد بمساعدة البنية السليمة للجلد و الملحقات المجاورة (128).

1- يستخدم محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 30 – 50 % كمرقي، و يمكن استخدامه بالمشاركة مع التجريف في علاج الآفات السليمة كالتقران المئي والتقرانات السفعية (124).

2- يمكن أن يستخدم المحلول المفرط الإشباع بمفرده في علاج الكثير من الآفات السليمة أو عسيرة التنسج (124).

3- يستخدم في علاج المليساء السارية كأحد أدوية الخط الأول ، حيث أنه يخرب الآفة مؤدياً لتحريض استجابة مناعية (129).

- 4- يستخدم بتركيز 90% وأيضاً بتركيز 95% بنجاح في علاج اللويحات الصفراء الجفنية (131,130)، يجب استخدامه بدقة وحذر قرب العين لئلا ينسكب شيء من المادة في العين، هذا لأن التجمد الأبيض Frosting يحدث بسرعة خلال ثوان من التطبيق.
- 5- يستخدم في إزالة الوشم الزخرفي، وهي طريقة سهلة لا تحتاج إلى تخدير وذلك بإحداث حرق كيميائي (132).
- 6- يستخدم في مجال التجميل في التقشير الكيميائي للوجه، لعلاج شيخوخة الجلد الضيائية وإعادة شباب البشرة (تحسن التجاعيد، وتحسن قوام الجلد ومظهره) و يخلص الجلد الممتشيخ من التقرانات السفعية و يقي من ظهور آفات جديدة (133). كما يستخدم في علاج الكلف والتصبغات الأخرى والعد الشائع، ويذكر أن اختلاطاته قليلة. يستخدم محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 10% في التقشير السطحي جداً، و بتركيز 15-30% في التقشير السطحي، أما بتركيز 35-50% فيستخدم في التقشير المتوسط (126).
- 7- يستخدم بتركيز 65-100% لعلاج ندبات العد (128).
- 8- يستخدم بتركيز 100% في جراحة الظفر الناشب بديلاً عن الفينول، لتخثير رحم الظفر حيث إنه ليس لحمض الخل ثلاثي الكلور أية سمية جهازية كما للفينول (134).
- 9- يستخدم في علاج الثآليل التناسلية، بتركيز 80-90%، يطبق مرة أسبوعياً حتى 6-10 جلسات، وقد سجل فعالية كبيرة، و نسبة نكس قليلة، والاختلاطات نادرة. حيث إنه أقل إحداثاً للتقرحات من الأزوت السائل (135,136).
- 10- يستخدم كخط أول في علاج الثآليل حول الشرج (137).
- 11- يبقى الخيار الأول في علاج الثآليل التناسلية للفرج والمهبل عند المرأة الحامل وذلك بسبب فعاليته و أمانه (138, 139).

تحضير محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز معين :

هناك أربع طرق لتحضير محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز معين، لتحضير محلول 50% مثلاً، ممكن إضافة 50 غ من كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور ثم إضافة الماء المقطر حتى يصبح الحجم الكلي 100 مل، وهذه تدعى وزن إلى حجم سائل (Weight-to-volume solution) .

الطريقة الثانية : يمكن إضافة 50 غ من كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور إلى 50 مل من الماء المقطر، وهذه تدعى وزن إلى وزن سائل

(Weight-to-weight solution)

الطريقة الثالثة : إضافة 50 غ من كريستالات حمض الخل ثلاثي الكلور إلى 100 مل من الماء المقطر وهذه تدعى وزن + حجم سائل

(Weight-plus-volume solution) .

الطريقة الرابعة : تدعى طريقة التمديد، إذا كان لدينا محلول مشبع وليس كريستالات من حمض الخل ثلاثي الكلور، ممكن أن يمدد بحجم مماثل من الماء المقطر لنحصل على تركيز 50% .

يجب على الطبيب الذي يستخدم محلول حمض الخل ثلاثي الكلور أن يعتمد طريقة التحضير حسب ما هو مذكور في الدراسة التي يعتمد عليها (140).

ملاحظة : استخدمنا في هذه الدراسة طريقة التحضير الثالثة -Weight-plus-volume solution، وذلك استناداً إلى الدراسة العالمية التي اعتمدنا عليها .

الباب الثاني

الدراسة العملية

Practical study

خلفية الدراسة background

أهمية و مبررات البحث :

تعد الثآليل الشائعة من أشيع الأمراض الجلدية. رغم أن نسبة –غير محددة بدقة – من المرضى المصابين بها، يحاولون في البداية مساعدة أنفسهم، وذلك بشراء الأدوية المسموحة من الصيدلية مباشرة، أو يستمعون إلى نصائح و خبرات ذويهم بتطبيق علاجات بديلة. إلا أن قلة فعالية هذه العلاجات واضحة و جلّية، لأن هؤلاء المرضى يلجؤون بعدها للرعاية الطبية الأولية وكذلك الثانوية، مشكلين نسبة كبيرة من مرضى هذه العيادات.

هذا يوحي بأن هذا المرض الجلدي الشائع رغم أنه سليم، إلا أنه يشكل سبباً هاماً يدفع المريض لأخذ العلاج ، (كما ذكرنا في مقدمة البحث) و يوحي أيضاً بأنه معند في بعض الأحيان على العلاج أو أن شفاؤه ليس بهذه السهولة المتوقعة.

من أكثر العلاجات تداولاً و استخداماً هي حالات القرنين (حمض الصفصاف) حيث تعتبر الخط الأول في العلاج، لكنها تحتاج مدة طويلة تبلغ 3 أشهر لتحقيق الشفاء وغالباً ما تكون مطاوعة المريض سيئة للالتزام بالتطبيق اليومي للدواء، فيأتي الخط الثاني المتوفر وهو الآزوت السائل، الذي كُرس بشكل كبير لعلاج هذه الثآليل، بغض النظر عن كونه خطأً ثانياً، ويحتاج إلى أجهزة خاصة ، ذلك لأن معظم علاجات الخط الأول الأخرى إما غير متوفرة أو باهظة الثمن.

و لكن كثرة استخدامه في الفترة الأخيرة، أدت لوضوح اختلاطاته وخاصة عند استخدامه بيد غير خبيرة. بدءاً من تنفط غير مرغوب به و اضطرابات تصبغ عابرة أو دائمة إلى أذية رحم الظفر.

وهو علاج مؤلم. وكما سبق وذكر، إن الأطفال هم أكثر إصابة بالثآليل ، فأصبحت جلسات الآزوت تسبب لهم ردة فعل كبيرة. كما أن الثآليل الشائعة أكثر ظهوراً على الأصابع، وهي بنى شديدة الحساسية للألم وخاصة التوضعات في رؤوس الأصابع، عدا عن أن الأعصاب الحسية والحركية والأوتار تقع تحت الجلد في هذه المنطقة، والتجميد بالآزوت السائل ممكن أن يصل للبنى تحت الجلد وقد يؤدي

لأذيتها. أما نسبة الشفاء فتتراوح من 30 – 70 % أي أن هناك نسبة فشل لا بأس بها، ومدة العلاج به ليست بالقصيرة.

أما بالنسبة لباقي الخطوط العلاجية ، فهي إما أنها غير متوفرة أو باهظة الثمن أو أن لها آثاراً جانبية غير مرغوبة فتترك للحالات المعنّدة . (يرجى مراجعة القسم النظري).

وهنا نعود لحقيقة أن الثآليل الشائعة مرض سليم يميل لأن يشفى عفويّاً خلال مدة لا نستطيع أن نحددها بدقة للمريض بدءاً من أشهر حتى سنوات ، و لكن عندما تزول لا تترك أي أثر. فمن غير المبرر أن يكون العلاج مشوهاً.

هدف البحث :

بعد كل ما تم عرضه من مشكلات تواجه المريض والطبيب معاً فمن المبرر العمل على إيجاد علاج فعال، متوفر، رخيص الثمن، سهل التطبيق محتمل من قبل المريض (قليل الإيلام، قليل الاختلاطات).

لذا سندرس في هذا البحث مدى فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % في علاج الثآليل الشائعة، علماً أنها مادة متوفرة و رخيصة الثمن نسبياً، تمتاز بأنها لا تُمتص جهازياً و بالتالي ليس لها أي سميّة جهازية.

هذا العلاج مذكور ضمن علاجات الخط الأول للثآليل الجلدية، لكن دونما تفصيل لأن الدراسات عليه قليلة فيما يختص الثآليل الشائعة، علماً بأنه فعال في علاج الثآليل التناسلية .

طريقة الدراسة :

مكان وزمان الدراسة

معايير القبول

حجم العينة ومجموعات الدراسة

كيفية إجراء الدراسة

طريقة الدراسة

دراسة تجريبية عشوائية أحادية التعمية .مكان الدراسة:
مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية - جامعة دمشق

مدة الدراسة:

امتدت هذه الدراسة على مدى عام واحد (من بداية عام 2015 حتى بداية عام 2016).

معايير القبول :

مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي ممن تتوفر فيهم الشروط التالية:

المرضى من الجنسين

بعمر 7 سنوات أو أكثر

و لديهم ثآليل شائعة وحيدة أو متعددة غير معالجة سابقاً بأي نوع من العلاج ،
متوضعة على اليدين والقدمين.

معايير الاستبعاد:

1. المرضى الذين لا يرغبون بالدخول في الدراسة .
2. تحت عمر 7 سنوات.
3. الثآليل المعالجة سابقاً.
4. وجود عيب في اندمال الجروح مثل مرضى السكري ، الأمراض الوبائية المحيطية .

حجم العينة :

بلغ حجم العينة: 100 مريض من المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق والذين حققوا معايير الدخول في الدراسة وذلك خلال فترة الدراسة.

مجموعات الدراسة :

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين عشوائياً ، نصفهم (المجموعة الأولى) عولج بتطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % ، والنصف الآخر (المجموعة الثانية) عولج بتطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور 35 % . حيث تم تقسيم المرضى بطريقة الاختيار العشوائي البسيط : أول مريض دخل في الدراسة تلقى علاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % ، المريض الذي يليه تلقى علاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35 % وهكذا بالتناوب . يتم تطبيق العلاج مرة أسبوعياً بيد الطبيب حتى زوال الثآليل نهائياً (الشفاء السريري) أي عدم وجود أثر لها على سطح الجلد على ألا يزيد عدد الجلسات عن 6 ، وفي كل جلسة يتم التطبيق كمايلي:

طريقة تطبيق محلول حمض الخل على الثآليل :

يجب أن يطبق بيد الطبيب حصراً ، حيث يتم حماية الجلد المحيط بالتؤلؤل بمادة الفازلين ، ثم يطبق المحلول بواسطة حامل قطني جاف على التؤلؤل الذي سبق ترطيبه بالماء و تجفيفه ، حتى يحدث التجمد الأبيض Frosting ، وهو ناتج عن تخثر البروتين في الخلايا الكيراتينية ، لا حاجة للتعديل بالماء ، أما إذا أصابت المادة الجلد السليم ، يجب غسل المنطقة بالماء فوراً أو تعديله بالكحول أو بمادة بيكربونات الصوديوم .

صورة رقم (1) توضح التجمد الأبيض Frosting الناتج عن تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور



قد يترافق تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بإحساس بالوخز يدوم من 2 – 5 دقائق على الأكثر.

ملاحظة : إن النقع بالماء يؤدي لتعطن الطبقة المتقرنة و إضعاف وظيفتها كحاجز، و بالتالي عبور المادة بسهولة إلى الثؤلول.

تم التقييم من قبل نفس الطبيب في كل جلسة.

تم تقييم المرضى خلال الزيارات الأسبوعية كما يلي :

- عدم تغير (عدم تغير عدد الآفات) يأخذ درجة 0
 - استجابة خفيفة (زوال أقل من 25 %) من الآفات، يأخذ درجة 1
 - استجابة متوسطة (زوال 25 %- 75 %) من الآفات ، يأخذ درجة 2
 - استجابة جيدة (زوال أكثر من 75 %) من الآفات، يأخذ درجة 3
 - شفاء سريري (زوال جميع الثآليل عن سطح الجلد سريرياً). يأخذ درجة 4
- (141)

ملاحظة 1:

نقصد بكلمة زوال هو التخلص من الثؤلول بشكل كامل سريرياً (شفاء سريري لذلك الثؤلول) وليس صغر حجمه مثلاً .

وأفضل تعريف للشفاء السريري : هو إعادة ترمم البشرة وعودتها للبنية الطبيعية وهذا يتضمن عودة خطوط الجلد (6).

ملاحظة 2:

اعتمدنا المقياس نفسه المعتمد من قبل الدراسة المرجعية لكن أضفنا في دراستنا الدرجة 4 حتى ننوه أنه قد حصل شفاء تام عند نسبة من المرضى.

كما تم تسجيل الملاحظات والآثار الجانبية في حال حدوثها.

و تم تقييم النكس بعد ثلاثة أشهر لانتهاء العلاج عند الأشخاص الذين حصل عندهم شفاء سريري درجة 4.

ملاحظة 3: تعريف شفاء الثآليل هو اختفاؤها عن سطح الجلد (الشفاء السريري) وعدم النكس خلال الثلاثة أشهر التالية (141) .

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة :
استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه :

عنوان البحث: فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % في علاج الثآليل الشائعة.

وصف البحث: دراسة تهدف لعلاج الثآليل الشائعة على اليدين والقدمين لدى المرضى الذين يحققون معايير الدخول، وذلك بتطبيق محلول حمض الخل ثلاثي الكلور على هذه الثآليل بشكل موضعي. سيتم تطبيق العلاج مرة أسبوعياً بيد الطبيب حتى زوال الثآليل نهائياً على ألا يزيد عدد الجلسات عن 6، وسيتم تقييم النكس خلال 3 أشهر التالية من انتهاء العلاج. من المتوقع أن حمض الخل ثلاثي الكلور سيكون علاجاً ناجحاً وسيؤدي إلى زوال معظم الثآليل الشائعة إن لم يكن جميعها. علماً بأن حمض الخل ثلاثي الكلور، علاج آمن فهو لا يمتص جهازياً و بالتالي ليس له أية سمية جهازية، ممكن أن يترافق تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بإحساس بالوخز يدوم من 2 – 5 دقائق .

هدف البحث: . تقييم فعالية تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % في علاج الثآليل الشائعة و مقارنته مع حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35 % .

شروط المشاركة في البحث:

1. المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
2. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
3. يحق للمريض الانسحاب في أي وقت من البحث دون أن يترتب عليه أية أضرار.
4. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طبي السر والكتمان.
5. لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.
6. سيتم فحص المشارك فحصاً " سريرياً" مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث

يُملأ من قبل المشارك في البحث

اسم المشارك.....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئتُ علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطيبية ايليانا سلوم في مشفى الامراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في/...../..... توقيع المشارك:

.....

يُملأ من قبل الباحث: أقر بأنني شرحت للمشارك/لأهله هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص. دمشق في/...../.....

توقيع الباحث :

تم فحص المريض سريرياً و استجوابه و ملء الاستمارة التالية :

استمارة المريض :

الإسم :

العمر :

الجنس :

مكان الإقامة و رقم الهاتف :

السوابق الشخصية :

السوابق العائلية :

السوابق التحسسية :

السبب الذي دفعه لعلاج الثآليل :

مدة الإصابة بالأشهر	عدد الثآليل الشائعة	موقع الثآليل الشائعة

تركيز حمض الخل ثلاثي الكلور المستخدم :

ملاحظات	بعد أسبوع من الجلسة السادسة	بعد أسبوع من الجلسة الخامسة	بعد أسبوع من الجلسة الرابعة	بعد أسبوع من الجلسة الثالثة	بعد أسبوع من الجلسة الثانية	التقييم بعد أسبوع من الجلسة الأولى

جمع النتائج وتحليلها:

تم استخدام الجداول العشوائية، والتكرارية مع حساب النسب، والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات، وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين مجموعات المقارنة، وتم استخدام اختبار تحليل الاختلاف ANOVA و Chi-Square لإثبات وجود أو عدم وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بالتوزيع العمري، والجنسي، و بفعالية المعالجة وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من 0,05 يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، حيث إن قيمة ال P-Value أقل من 0,05 لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما أي أنه مهم إحصائياً.

الدراسة الوصفية والإحصائية للبيانات الأولية للمجموعتين العلاجيتين والاختلاف بينهما من حيث الفعالية العلاجية :

شملت الدراسة البدئية 100 مريض موزعين عشوائياً- كما ذكر سابقاً -على المجموعتين العلاجيتين TCA 80% و TCA 35%،

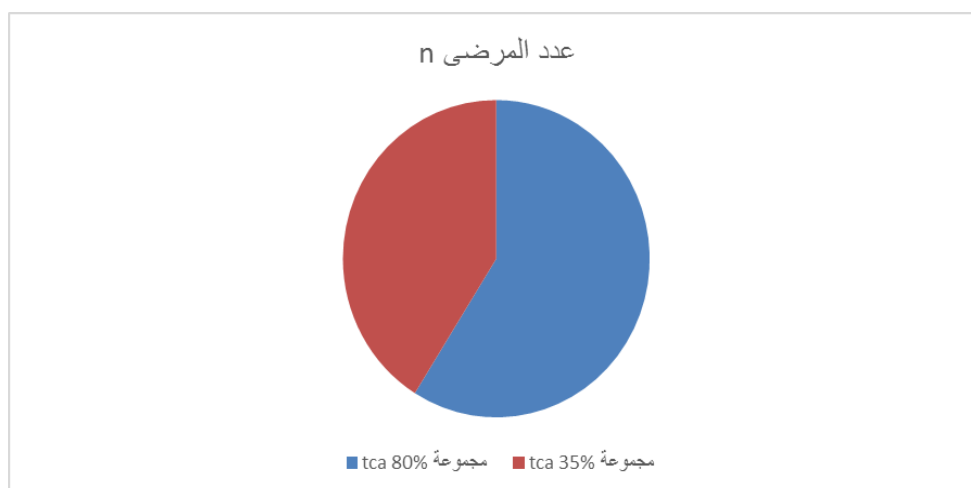
تم حذف بيانات 27 مريض لعدم التزامهم بالجلسات الأسبوعية متعذرين بصعوبة التنقل في هذه الظروف الصعبة من الريف إلى المدينة. فأصبحت العينة الكلية 73 مريضاً، موزعين كمايلي : المجموعة الأولى TCA 80% : تضم 43 مريضاً المجموعة الثانية TCA 35% : تضم 30 مريضاً.

1. مجموعة العلاج :

جدول رقم (1) يوضح عدد المرضى في كل من مجموعتي العلاج وكامل العينة و النسب المئوية لذلك

النسبة المئوية %	عدد المرضى n	مجموعة العلاج
58.90	43	مجموعة tca 80%
41.10	30	مجموعة tca 35%
100.00	73	كامل العينة

المخطط رقم (1) يوضح توزيع المرضى على مجموعتي العلاج



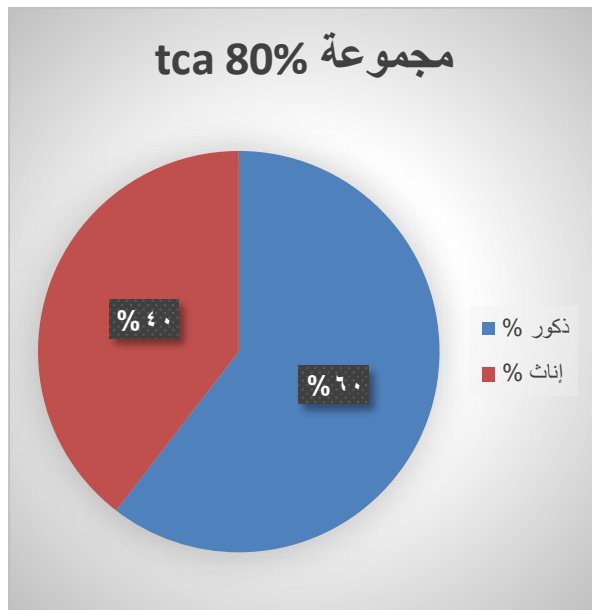
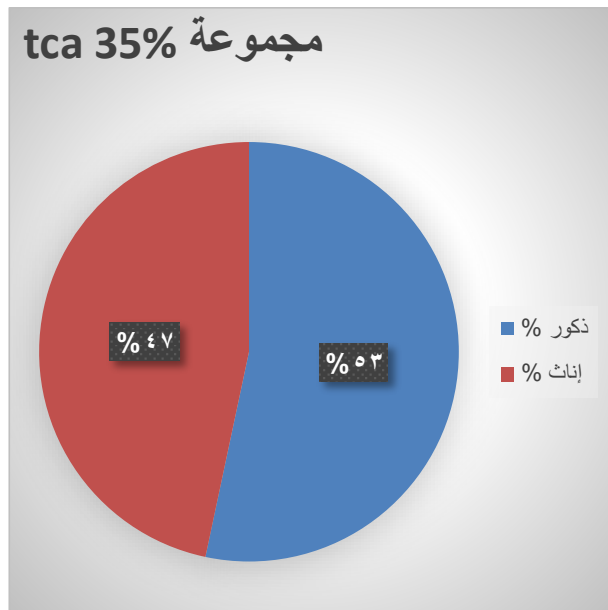
2. دراسة توزع العينة حسب الجنس وصلاحية العينة :

يبين الجدول رقم (2) الأعداد المطلقة والنسب المئوية لكل من الذكور والإناث في كل من مجموعتي العلاج والعينة كاملة. حيث بلغ عدد الذكور الكلي 42 (المطلق)، منهم 26 ذكر في مجموعة 80 %، و 16 ذكر في مجموعة 35 %، أما عدد الإناث الكلي فكان 31، منهم 17 في المجموعة الأولى و 14 في الثانية. والنسب المئوية موضحة أدناه.

جدول رقم (2) يوضح التوزيع بالأعداد المطلقة و النسب المئوية للمرضى حسب الجنس

مجموعة العلاج	ذكور n	ذكور %	إناث n	إناث %
مجموعة TCA 80%	26	60.47	17	39.53
مجموعة TCA 35%	16	53.33	14	46.67
كامل العينة	42	57.53	31	42.47

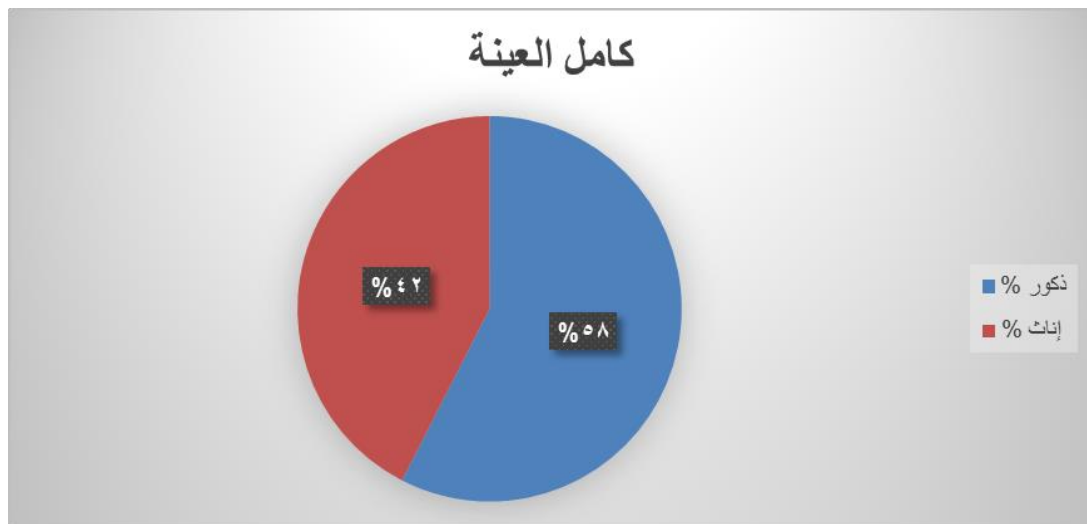
المخطط رقم (2)



يبين كل من المخطط (2) و (3) النسبة المئوية لكل من الذكور والإناث في كل من مجموعتي العلاج.

المخطط رقم (4) يبين النسبة المئوية لكل من الذكور والإناث في كامل العينة

المخطط رقم (4)



نلاحظ من المخطط رقم (2) و (3) و (4) التجانس الجنسي بين مجموعتي العلاج وكامل العينة

لمقارنة التركيبة الجنسية لكلا مجموعتي العلاج تم تطبيق الاختبار الإحصائي
Chi-Square test

كانت القيمة $P = 0.54$

و هي أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية ، مما يدل على عدم وجود فروق
هامة إحصائية ، في التركيبة الجنسية بينهما و إن المجموعتين قابلتين للمقارنة.

3. دراسة توزع العينة حسب عمر المرضى وصلاحيّة العينة

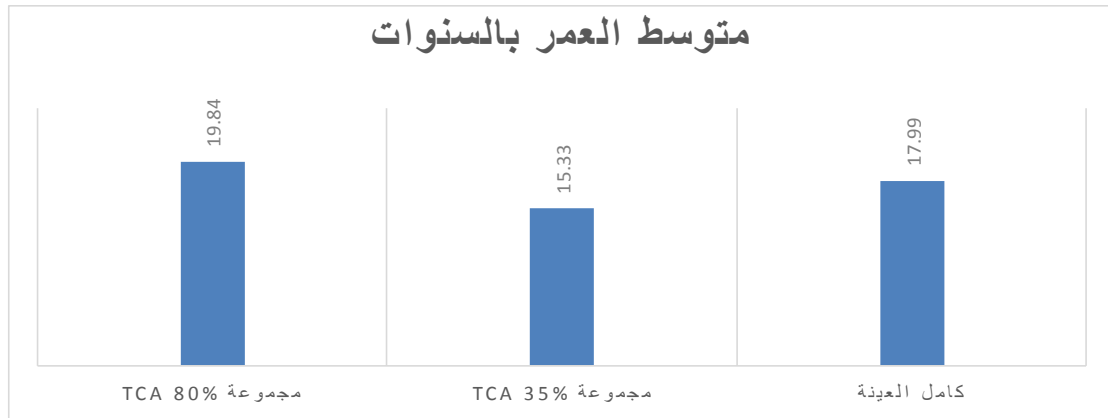
تراوحت أعمار المرضى بين 7 سنوات و 48 سنة في مجموعة العلاج بحمض
الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 %

بينما تراوحت أعمار المرضى في مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز
35% بين 7 و 40 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى في كل مجموعة و في
كامل العينة كما هو موضح بالجدول رقم (3)

جدول رقم (3) يوضح متوسط عمر المرضى في كل من مجموعتي العلاج و في كامل العينة

متوسط العمر بالسنوات	مجموعة العلاج
19.84	مجموعة tca 80%
15.33	مجموعة tca 35%
17.99	كامل العينة

مخطط رقم (5) يوضح متوسط العمر لكل من مجموعتي العلاج و كامل العينة :



Variance	Average	Sum	Count	Groups
89.42525	19.83721	853	43	80 TCA
82.06437	15.93333	478	30	35 TCA

لمقارنة التركيبة العمرية لكلا مجموعتي العلاج تم استخدام اختبار

Anova: Single Factor

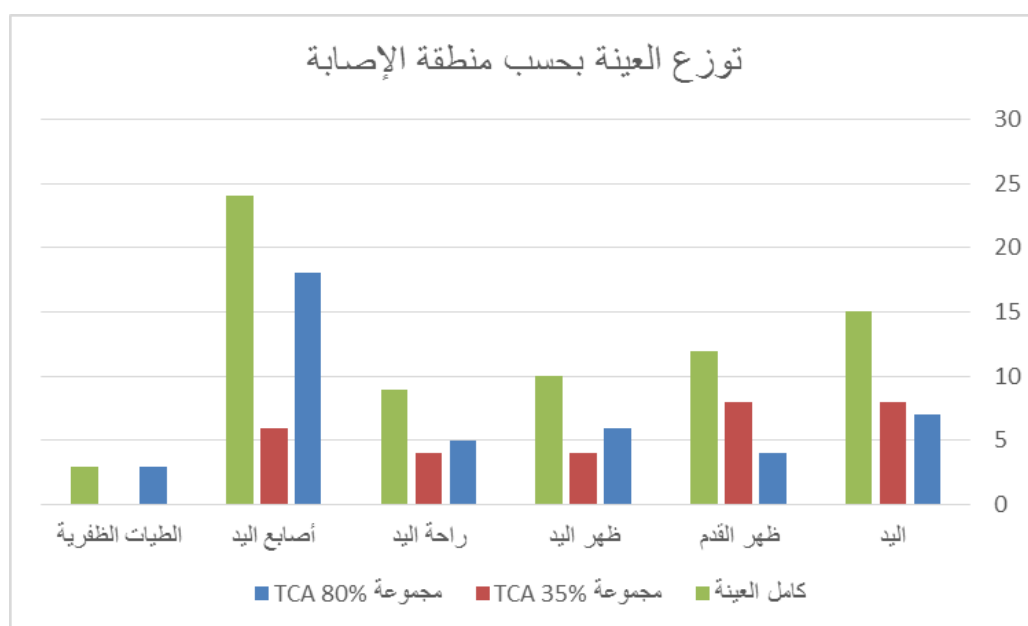
كانت قيمة الاختبار الاحصائي 0.08 و هي أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروق في التركيبة العمرية بينهما و إن المجموعتين قابلتين للمقارنة.

4. دراسة توزع العينة بحسب المناطق التشريحية للإصابة بالثآليل :

جدول رقم (4) يوضح توزع العينة (عدد المرضى) بحسب منطقة الإصابة لكل من مجموعتي العلاج وكامل العينة

مجموعة العلاج	اليد	ظهر القدم	ظهر اليد	راحة اليد	أصابع اليد	الطيات الظفرية
مجموعة TCA %80	7	4	6	5	18	3
مجموعة TCA %35	8	8	4	4	6	0
كامل العينة	15	12	10	9	24	3

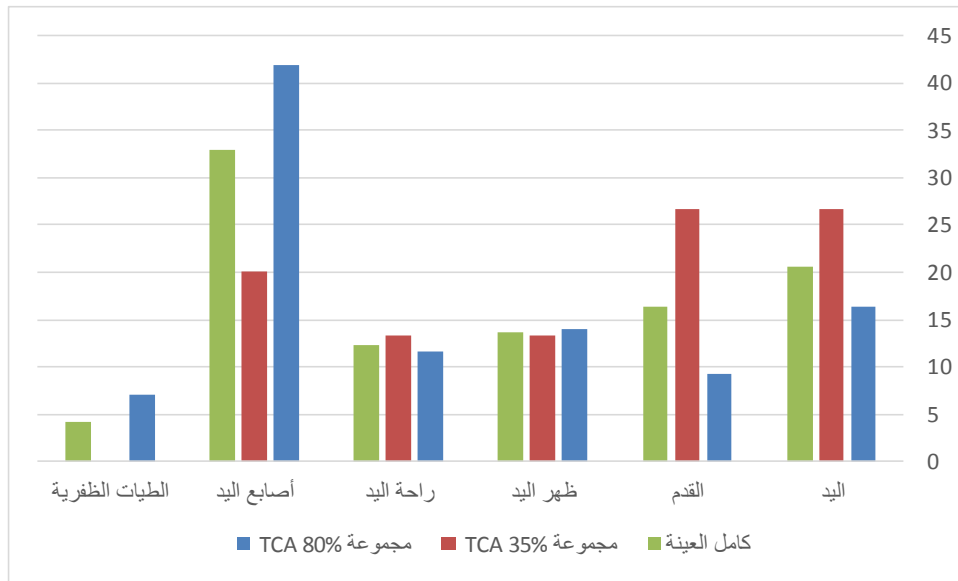
مخطط رقم (6) يوضح توزع العينة (عدد المرضى) حسب منطقة الإصابة لكل من مجموعتي العلاج و كامل العينة



جدول رقم (5) يوضح بالنسب المئوية عدد المرضى بحسب منطقة الإصابة لكل من مجموعتي العلاج و كامل العينة

مجموعة العلاج	اليدين	القدم	ظهر اليد	راحة اليد	أصابع اليد	الطيات الظفرية
مجموعة TCA 80%	16.28	9.30	13.95	11.63	41.86	6.98
مجموعة TCA 35%	26.67	26.67	13.33	13.33	20.00	0.00
كامل العينة	20.55	16.44	13.70	12.33	32.88	4.11

مخطط رقم (7) يوضح النسب المئوية لعدد المرضى بحسب منطقة الإصابة لكل من مجموعتي العلاج و كامل العينة



إذاً تم دراسة توزع العينة بحسب المناطق التشريحية كما هو موضح بالجدول رقم (4) بالأرقام المطلقة، والجدول رقم (5) بالنسب المئوية

حيث تم معالجة الأشخاص الذين لديهم ثآليل شائعة على اليدين والقدمين بشكل عام، ولكن حددنا المنطقة من اليد المصابة لإمكانية الاختلاف بالاستجابة كالأصابع، ظهر اليد، راحة اليد، الطيات الظفرية، بينما الآفات التي عولجت في القدم كانت جميعها على ظهر القدم.

ملاحظة 1: عندما ذكرت اليد بشكل عام ، قصدنا بذلك أن المريض لديه آفات موزعة ليس بمنطقة واحدة من اليد وإنما منتشرة بين راحة و أصابع أو ظهر يد، ذلك لأننا ندرس مريض كامل و ليس ثآليل مفردة.

ملاحظة 2: الثآليل الشائعة التي عولجت في دراستنا على راحة اليد ليست من النمط **Myrmecia** العميق.

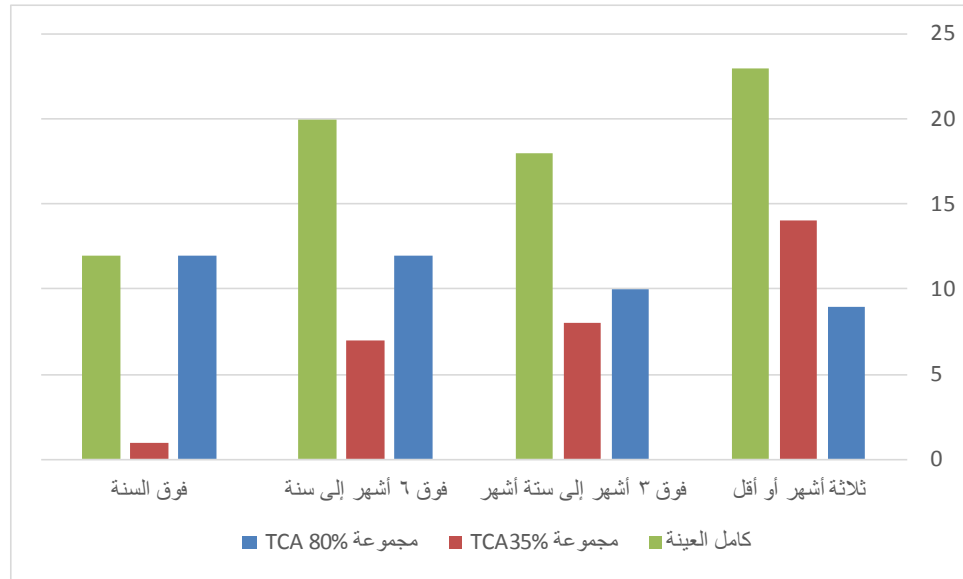
5. دراسة توزع العينة (عدد المرضى) بحسب مدة الإصابة :

جدول رقم (6) يوضح توزع العينة (عدد المرضى) بحسب مدة الإصابة لكل من مجموعتي العلاج :

مجموعة العلاج	ثلاثة أشهر أو أقل	فوق 3 أشهر إلى ستة أشهر	فوق 6 أشهر إلى سنة	فوق السنة
مجموعة TCA %80	9	10	12	12
مجموعة TCA %35	14	8	7	1
كامل العينة	23	18	19	13

لقد كانت مدة الإصابة مختلفة عند المرضى، من شهرين حتى عدة سنوات، قمنا بتقسيمها إلى عدة مجالات بحسب عدد الأشهر، لما لوحظ أن لمدة الإصابة تأثيراً على الفعالية
كما هو موضح في الجدول (6).

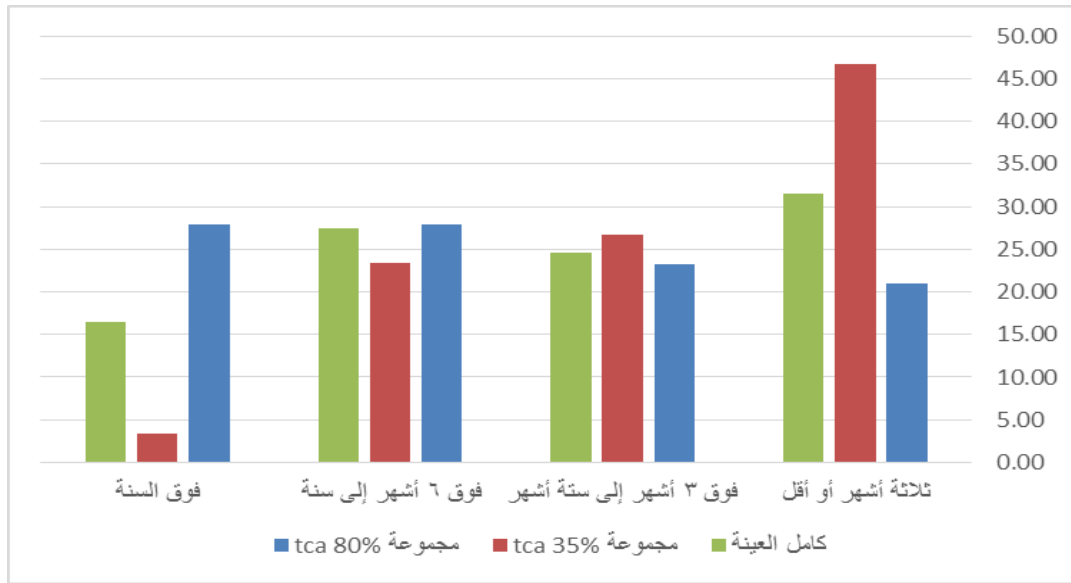
مخطط رقم (8) يوضح توزع العينة بحسب مدة الإصابة :



جدول رقم (7) يوضح النسب المئوية لعدد المرضى حسب مدة الإصابة في كلا مجموعتي العلاج و كامل العينة.

مجموعة العلاج	ثلاثة أشهر أو أقل	فوق 3 أشهر إلى ستة أشهر	فوق 6 أشهر إلى سنة	فوق السنة
مجموعة TCA %80	20.93	23.26	27.91	27.91
مجموعة TCA %35	46.67	26.67	23.33	3.33
كامل العينة	31.51	24.66	27.40	16.44

مخطط رقم (9) يوضح النسب المئوية للمرضى بحسب مدة الإصابة



6. دراسة توزيع العينة حسب عدد الآفات عند كل مريض :

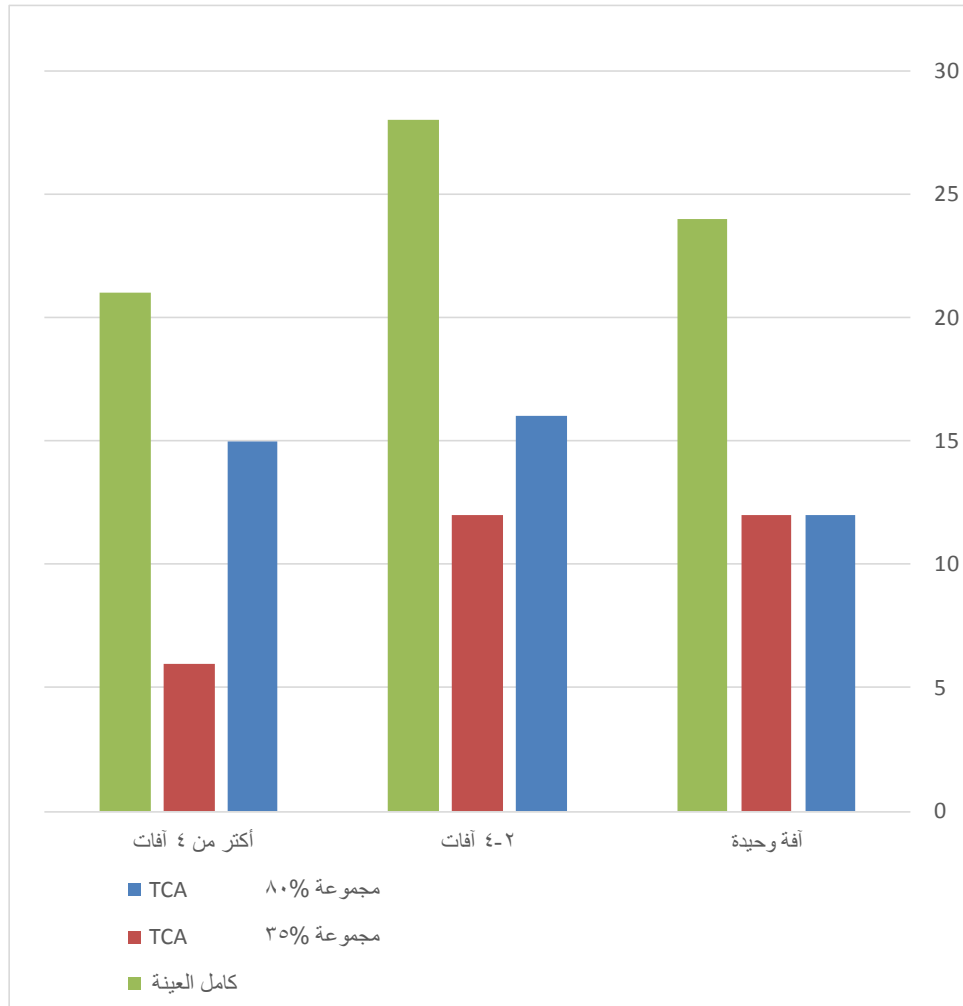
جدول رقم (8) يوضح توزيع المرضى بحسب عدد الآفات في كل من مجموعتي العلاج .

مجموعة العلاج	آفة وحيدة	2-4 آفات	أكثر من 4 آفات
مجموعة TCA 80%	12	16	15
مجموعة TCA 35%	12	12	6
كامل العينة	24	28	21

تراوح عدد التآليل عند المرضى في دراستنا بين ثلث واحد إلى أعداد كبيرة حوالي 15 ثلث واحد و تم تقسيم المرضى بحسب عدد التآليل، لما لوحظ من أهمية لذلك.

كما هو موضح في الجدول رقم (8).

مخطط رقم (10) يوضح توزيع المرضى بحسب عدد الآفات لديهم في كل من مجموعتي

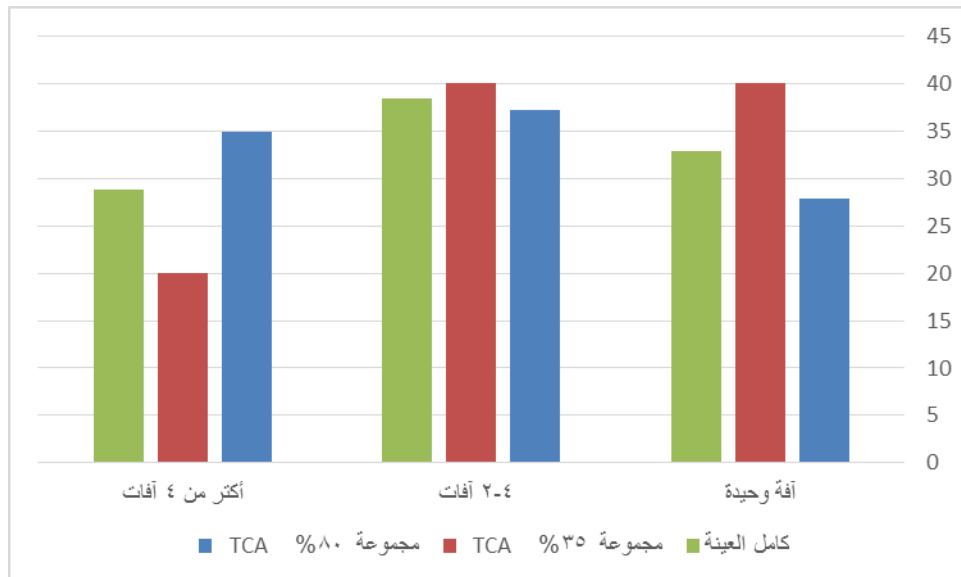


العلاج.

جدول رقم (9) يوضح النسب المئوية لتوزيع المرضى بحسب عدد الآفات عند كل مريض في كل من مجموعتي العلاج.

مجموعة العلاج	آفة واحدة	2-4 آفات	أكثر من 4 آفات
مجموعة TCA 80%	27.91	37.21	34.88
مجموعة TCA 35%	40.00	40.00	20.00
كامل العينة	32.88	38.36	28.77

مخطط رقم (11) يوضح النسب المئوية لتوزيع المرضى بحسب عدد الآفات لديهم

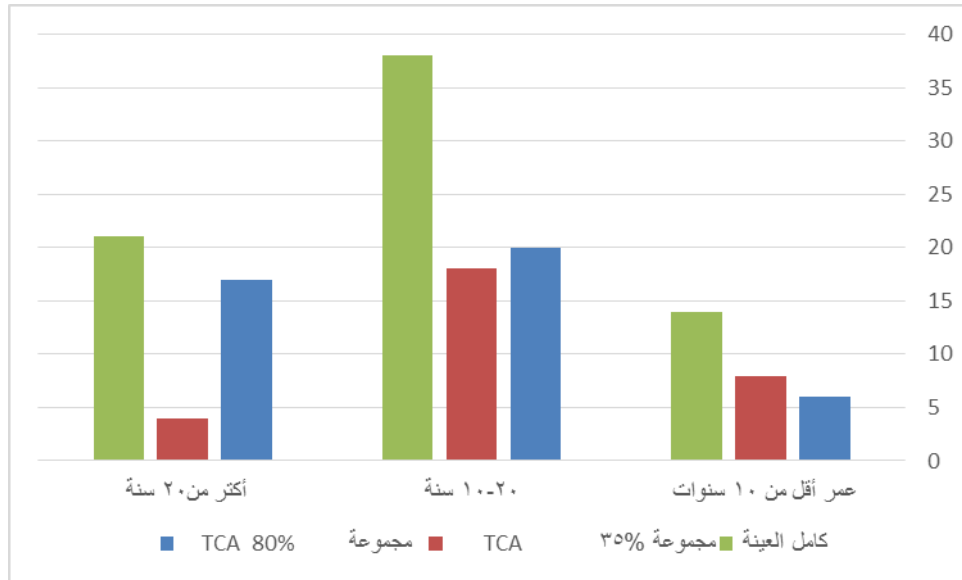


7. دراسة توزع العينة حسب عمر المرضى :

جدول رقم (10) يوضح توزع المرضى بحسب العمر في كل من مجموعتي العلاج .

مجموعة العلاج	عمر أقل من 10 سنوات	20-10 سنة	أكثر من 20 سنة
مجموعة TCA 80%	6	20	17
مجموعة TCA 35%	8	18	4
كامل العينة	14	38	21

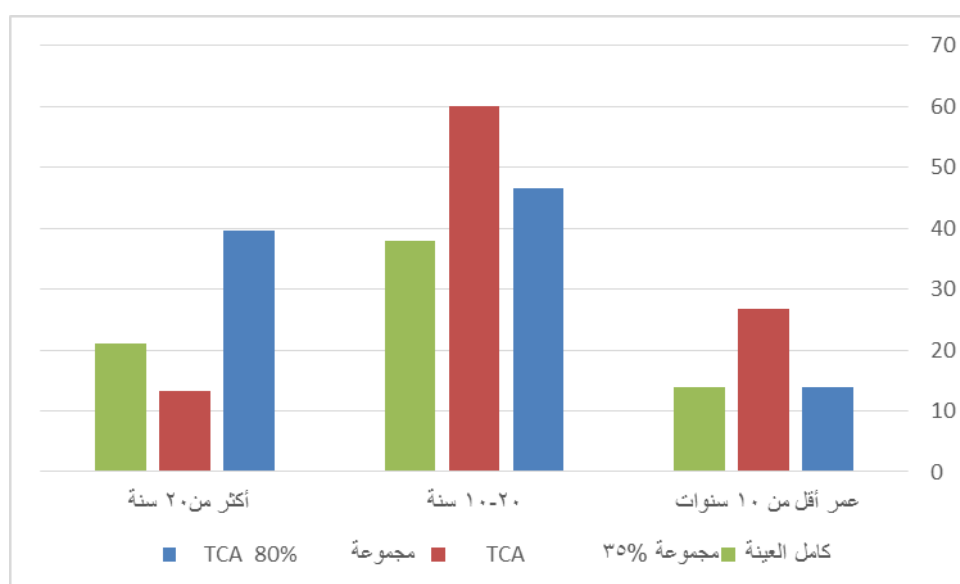
مخطط رقم (12) يوضح توزع المرضى بحسب العمر



جدول رقم (11) يوضح النسب المئوية لتوزيع المرضى بحسب العمر في كل من مجموعتي العلاج .

مجموعة العلاج	عمر أقل من 10 سنوات	20-10 سنة	أكثر من 20 سنة
مجموعة TCA 80%	13.95	46.51	39.53
مجموعة TCA 35%	26.67	60	13.33
كامل العينة	14	38	21

مخطط رقم (13) يوضح النسب المئوية لتوزيع المرضى بحسب العمر



متوسطات الفعالية لكل من مجموعتي العلاج بعد كل جلسة و مقارنة المجموعتين مع بعضهما :

متوسطات الفعالية على مقياس من 0 إلى 4 خلال سير المعالجة:
بالعودة إلى المقياس الذي اتبعناه في تقييم الفعالية من الدرجة 0 الى الدرجة 4،
حيث كان 0 = عدم تغير

1 = زوال سريري ل أقل من 25 % من الآفات

2 = زوال سريري ل 25 - 75 % من الآفات

3 = زوال سريري لأكثر من 75 % من الآفات

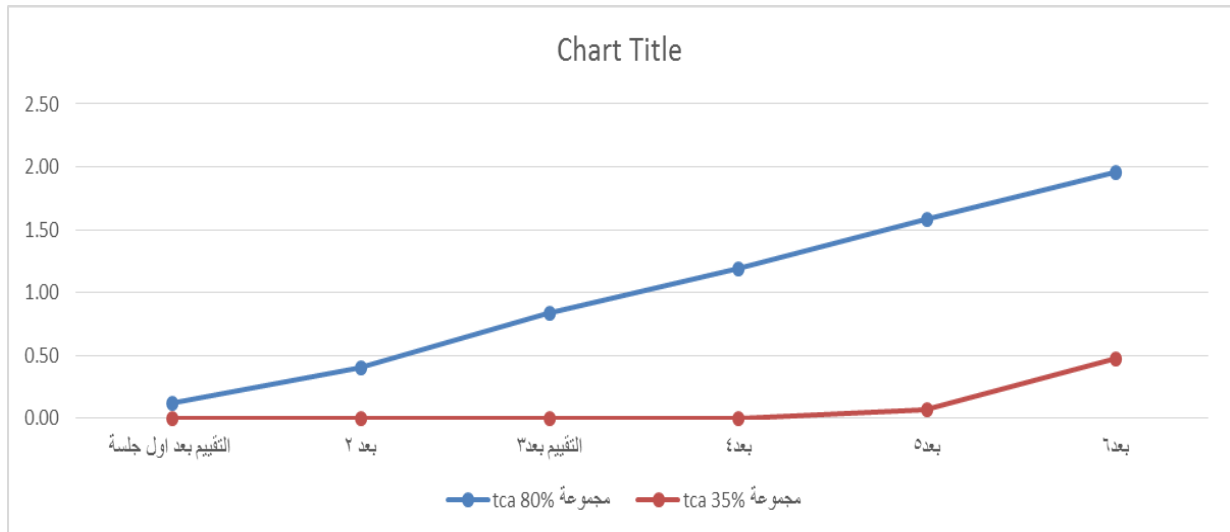
4 = شفاء سريري لكل الآفات

و بالعودة إلى النتائج التي حصلنا عليها بعد تطبيق العلاج في كل جلسة، قمنا بحساب متوسط الفعالية بعد كل جلسة لكل من مجموعتي العلاج و كانت النتائج كالتالي :

جدول رقم (12) يوضح متوسط الفعالية لكل من مجموعتي العلاج بعد كل جلسة بحسب المقياس المتبع من 0 إلى 4

مجموعة العلاج	التقييم بعد اول جلسة	بعد 2	التقييم بعد 3	بعد 4	بعد 5	بعد 6
مجموعة %80 tca	0.12	0.40	0.84	1.19	1.58	1.95
مجموعة %35 tca	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.47

مخطط رقم (14) يوضح متوسطات الفعالية بعد كل جلسة لكل من مجموعتي العلاج



كما هو واضح في المخطط رقم (14) إن الفعالية تزداد بازدياد عدد الجلسات بالنسبة لمجموعة TCA 80 %

بينما مجموعة TCA 35 % لم تعط أي تغيير خلال أول 4 جلسات و بدأت تعطي فعالية في الجلسة الخامسة و ما بعد.

كما يظهر أن متوسطات الفعالية في مجموعة TCA 80% هي

أعلى بكثير من متوسطات الفعالية لمجموعة TCA 35 %،

هذا ما تأكد أهميته الإحصائية بتطبيق الاختبار الإحصائي ANOVA

حيث نتيجة الاختبار الإحصائي أقل من 0.00001 و هي أصغر بكثير من القيمة المعيارية $P = 0.05$ أي أن فعالية TCA بتركيز 80 % هي أعلى منها بتركيز 35 % . و أن ذلك ليس مجرد صدفة أو إحياء أو شفاء عفوي. أما فعالية TCA 35 %، فهي قليلة.

نسب الاستجابة للعلاج بالنسبة لمجموعي العلاج في نهاية الجلسة السادسة :

جدول رقم (13)

مجموعة TCA 35 %			مجموعة TCA 80 %		
النسب المئوية	عدد المرضى		النسب المئوية	عدد المرضى	
73.3	22	عدم تغير	27.9	12	عدم تغير
13.33	4	استجابة خفيفة	18.6	8	استجابة خفيفة
6.67	2	استجابة متوسطة	13.95	6	استجابة متوسطة
6.67	2	استجابة جيدة	9.3	4	استجابة جيدة
0	0	شفاء سريري	30.23	13	شفاء سريري

من الجدول السابق نلاحظ أن نسبة الاستجابة ، في المجموعة المُعالجة بحمض الخل ثلاثي الكلور 80% هي أعلى منها في مجموعة 35 % TCA سواء بالاستجابة الخفيفة أو المتوسطة أو الجيدة

أما الشفاء السريري فقد حصل في مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور 80% فقط وقد بلغت نسبته 30.23 %

إن نسبة 73.3 % من المرضى في المجموعة الثانية لم يستجيبوا أبداً للعلاج.

بالنسبة للمرضى في المجموعة الأولى والذين حدث عندهم شفاء سريري (أي الدرجة الرابعة) تم تقييمهم بعد انتهاء العلاج ب 3 أشهر ،

و لم يحصل النكس عند أي أحد منهم ، أي أن نسبة النكس 0 %.

إذاً هؤلاء المرضى حصل عندهم شفاء تام والذي تم تعريفه سابقاً.

بالنسبة للآثار الجانبية : في حال تم تطبيق العلاج بيد الطبيب الخبير بذلك ، وتمت حماية الجلد السليم حول الثؤلول بالفازلين ، فلا تحدث أي آثار جانبية عند التطبيق على اليدين والقدمين، لا تقرح و لا تندب و لا اضطراب تصبغ .

قد يحدث شعور بالحرق نادراً عند بعض المرضى أثناء التطبيق يزول خلال دقائق.

يصغر حجم الثؤلول حتى يزول نهائياً في التآليل المستجيبة للعلاج.

هذا العلاج محتمل جداً من قبل الأطفال، فيكونون مطاوعين للطبيب أثناء تطبيق العلاج.

نذكر أنه إذا أصيب الجلد السليم بالمادة يجب الغسل فوراً بالماء أو الكحول أو التعديل ببيكربونات الصوديوم.

لوحظ أنه يحدث حمى مكان الثؤلؤل الذي يزول، قد تستمر لبضعة أيام ثم يعود الجلد طبيعياً، قد يكون دلالة ذلك أن المناعة تتفعل لتشفى الثؤلؤل.

صورة رقم (2) تظهر الحمى مكان زوال الثؤلؤل



صور لمرضى من مجموعة العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور

80% قبل العلاج و بعد الشفاء السريري

صورة رقم (3) ثؤلول في الطية الجانبية، مدة الإصابة 3 أشهر، الثؤلول مزعج في الكتابة فهي طالبة، صورة رقم (4) نفس المريضة بعد الجلسة السادسة من تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 %، حيث حصل الشفاء السريري و لم يترك أي أثر جانبي.

صورة رقم (3)



صورة رقم (4)



الحالة الثانية: في الصورة (5) ثؤلول شائع، الصورة رقم (6) نفس الثؤلول بعد الجلسة 3 من تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 %، صورة رقم (7): الشفاء السريري بعد الجلسة السادسة.

صورة رقم (5)



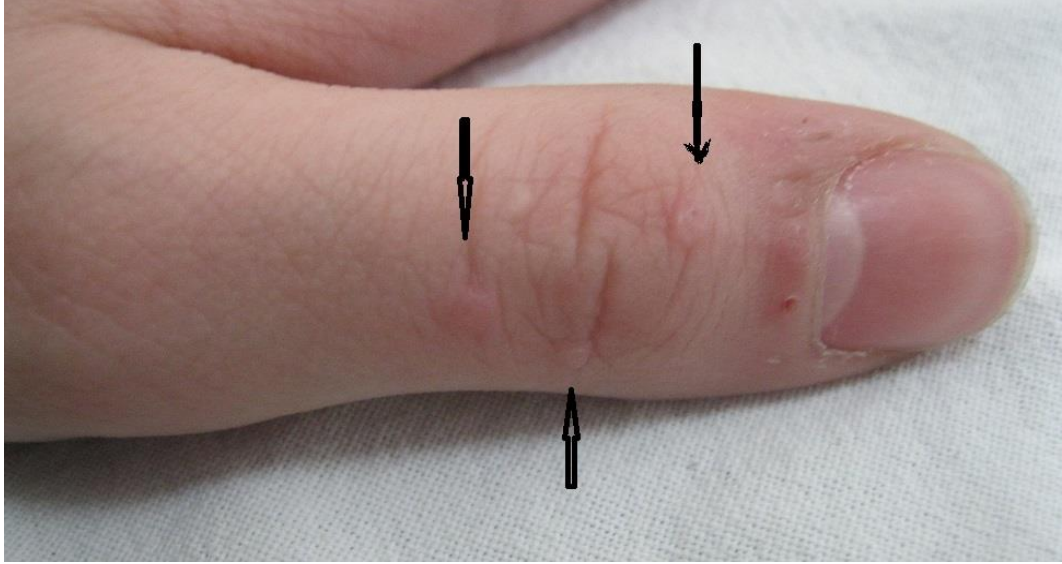
صورة رقم (7)



صورة رقم (6)

الحالة الثالثة : في الصورة رقم (8)، 3 ثآليل شائعة على الإبهام مدة الإصابة 4 أشهر، في الصورة رقم (9) شفاء سريري، نلاحظ عدم ترك أية آثار جانبية و عاد الجلد لبنيته الطبيعية .

صورة رقم (8)



صورة رقم (9)



و بعد ما تم مقارنة فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور في علاج الثآليل الشائعة في كلتا مجموعتي العلاج، وملاحظة أن العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % أكثر فعالية بكثير من حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35%.

تم دراسة علاقة الفعالية لمجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % بعوامل يتوقع تأثيرها عليها ، كمدة الإصابة و عدد الآفات و موقع الإصابة و عمر المرضى والجنس. و تم إهمال دراسة العوامل المؤثرة بفعالية حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35% وذلك لضعف الاستجابة عليه، لأن 73.3% من الحالات المعالجة به لم تُحدث أيه استجابة، كما أنه لم تُحدث و لا حالة شفاء سريري.

تم استخدام اختبار كاي مربع لدراسة الارتباط بين الفعالية والعوامل التي يتوقع ارتباطها بالنتيجة (موقع الإصابة و عدد الآفات و عمر المريض والجنس) وكانت النتائج التالية :

1. تقييم الفعالية حسب موقع الإصابة :

جدول رقم (14) يوضح توزيع عدد المرضى بحسب نسبة الاستجابة للعلاج تبعاً لموقع الإصابة

consentration	efficacy					Total
	no change	mild <25%	moderate 25-75%	good >75%	clinical clearance	
80% location hand	2	1	2	1	1	7
foot	2	1	0	0	1	4
dorsal hand	0	3	2	0	1	6
palm	2	1	0	1	1	5
finger	5	2	2	1	8	18
periungual	1	0	0	1	1	3
Total	12	8	6	4	13	43

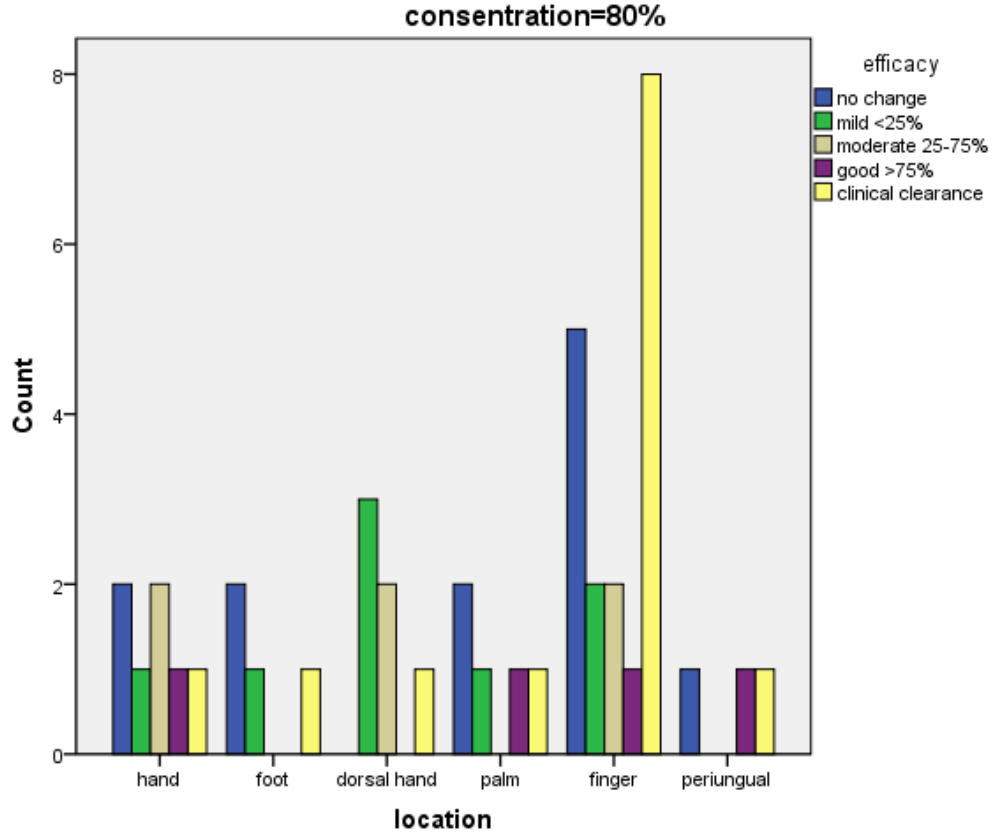
و بتطبيق اختبار Chi-Square Tests

بلغت قيمة P مايلي :

P=0.60 في مجموعة TCA 80 % أكثر من P = 0.05 ، إذاً الفرق غير هام إحصائياً، وهذا يعني أن فعالية محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % في علاج الثآليل الشائعة ، لا تتأثر بالموقع التشريحي للإصابة .

نذكر أن الآفات على القدم كانت كلها على ظهر القدم، والآفات على راحة اليد لم تكن من النمط العميق .

مخطط رقم (15) يوضح أنه لا يوجد تأثير للموقع التشريحي للإصابة على فعالية العلاج



2. تقييم الفعالية حسب عدد الآفات :

جدول رقم (15) يوضح توزع المرضى بحسب نسبة الاستجابة للعلاج تبعاً لعدد الآفات

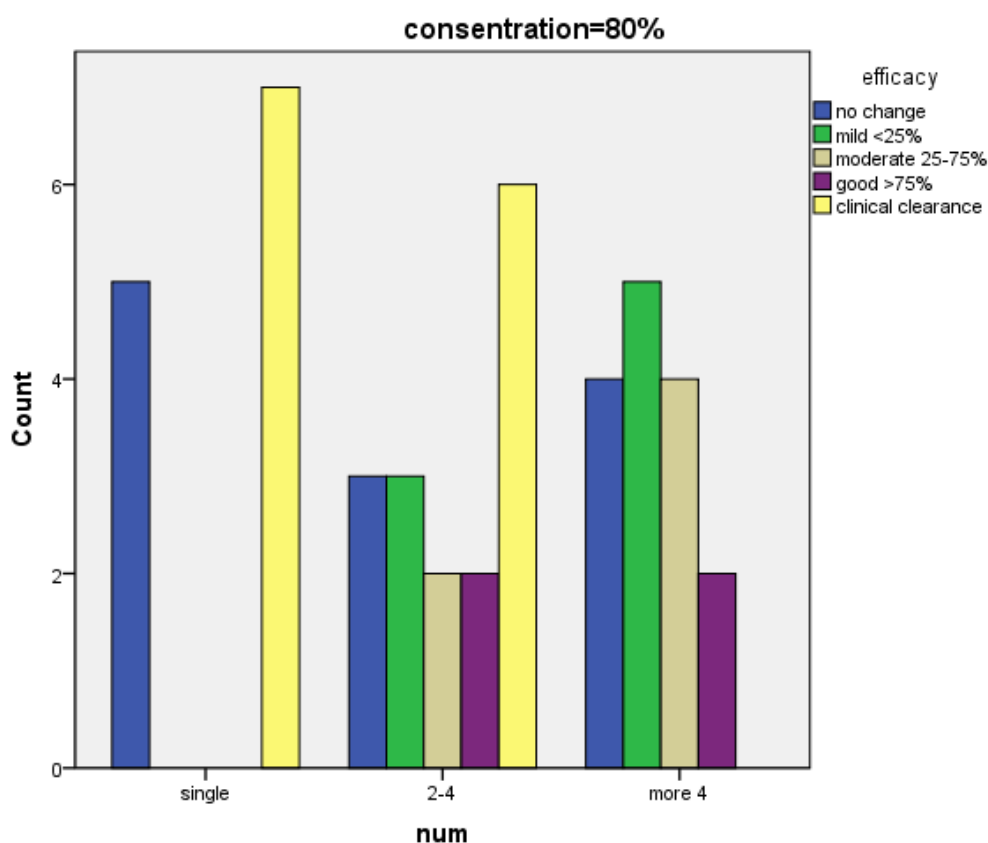
consentration			efficacy					Total
			no change	mild <25%	moderate 25-75%	good >75%	clinical clearance	
80%	num	more 4	4	5	4	2	0	15
		2-4	3	3	2	2	6	16
		single	5	0	0	0	7	12
	Total		12	8	6	4	13	43

وبتطبيق الاختبار الإحصائي Chi square كانت النتيجة كما يلي :

P= 0.02 في مجموعة 80 % TCA

القيمة أصغر من $P= 0.05$ أي لها معنى هام إحصائياً أي أن هناك فرق هام إحصائياً، إذاً الفعالية تتأثر بعدد الآفات عند كل المريض.

مخطط رقم (16) يوضح أن هناك تأثير لعدد الآفات على فعالية العلاج

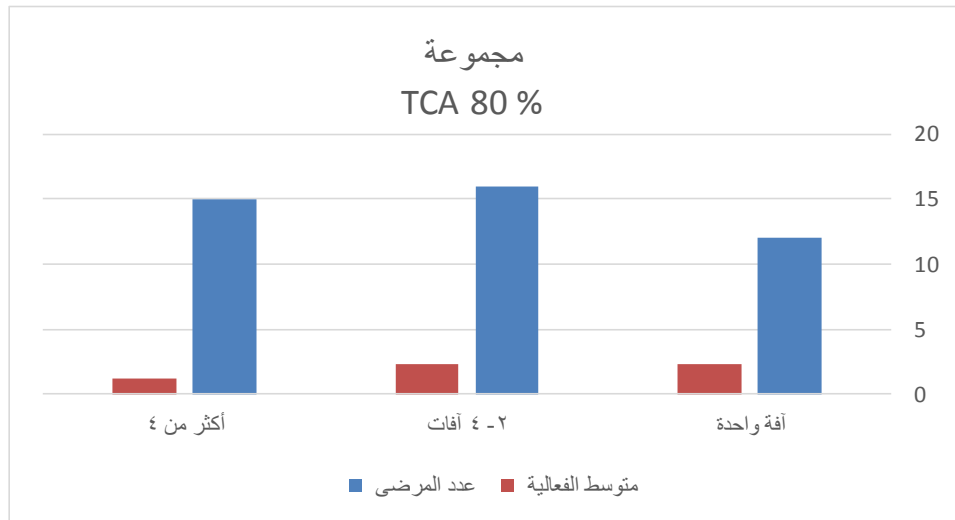


تم حساب متوسطات الفعالية في مجموعة العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % بحسب عدد الآفات

جدول رقم (16) يوضح علاقة متوسط فعالية العلاج مع عدد الآفات عند المرضى المعالجين بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80%.

مجموعة TCA 80% بحسب عدد الآفات	عدد المرضى	متوسط الفعالية	الانحراف المعياري
آفة واحدة	12	2.33	2.05
2-4 آفات	16	2.31	1.62
أكثر من 4 آفات	15	1.2	1.03

مخطط رقم (17) يوضح علاقة متوسط فعالية العلاج مع عدد الآفات عند المرضى المعالجين بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 %.



ملاحظة : من الجدول رقم (16) والمخطط رقم (17)، نجد أن الفعالية تنقص بازدياد عدد الآفات في مجموعة العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 %. وخاصة بالأعداد الكبيرة ، أكثر من أربع آفات.

3. تقييم الفعالية حسب مدة الإصابة (عمر النأيل):

جدول رقم (17) يوضح توزع المرضى بحسب نسبة الاستجابة للعلاج تبعاً لمدة الإصابة

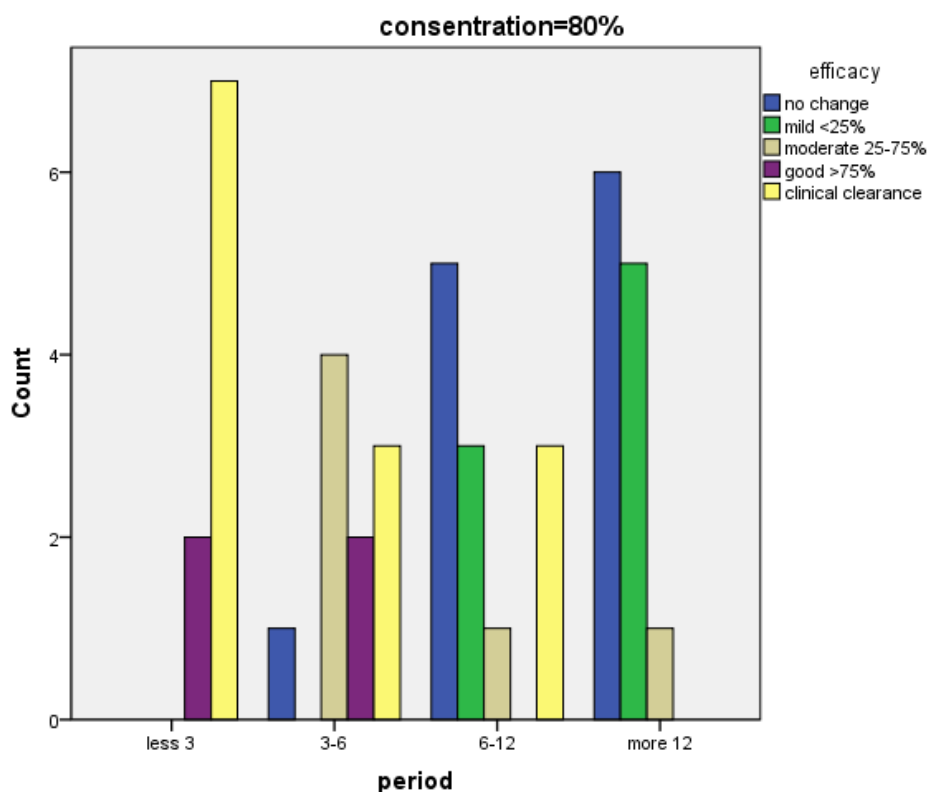
concentration		efficacy					Total
		no change	mild <25%	moderate 25-75%	good >75%	clinical clearance	
period	more 12	6	5	1	0	0	12
	6-12	5	3	1	0	3	12
	3-6	1	0	4	2	3	10
	less 3	0	0	0	2	7	9
Total		12	8	6	4	13	43

بتطبيق الاختبار الإحصائي Chi square test

كانت النتيجة التالية : في مجموعة TCA 80%

$p > 0.00001$ وهذا فرق هام إحصائياً لأن قيمة p أصغر بكثير من القيمة المعتمدة إحصائياً، أي أن الفعالية تختلف باختلاف مدة الإصابة (عمر النأيل)

مخطط رقم (18) يوضح أن فعالية العلاج تتأثر بمدة الإصابة .

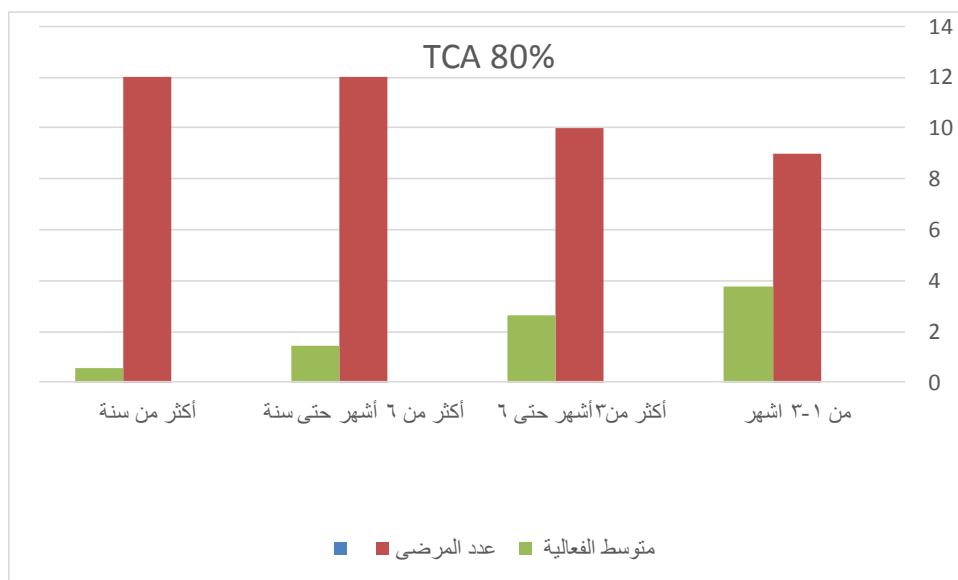


تم حساب متوسطات الفعالية في مجموعة العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % بحسب مدة الإصابة :

جدول رقم (18) يوضح علاقة الفعالية مع مدة الإصابة

مجموعة % TCA 80	عدد المرضى	متوسط الفعالية	الانحراف المعياري
من 1-3 اشهر	9	3.78	0.44
أكثر من 3 أشهر حتى 6	10	2.6	1.26
أكثر من 6 أشهر حتى سنة	12	1.41	1.67
أكثر من سنة	12	0.58	0.67

مخطط رقم (19) يوضح علاقة الفعالية مع مدة الإصابة



ملاحظة : من الجدول رقم (18) والمخطط رقم (19) نجد أن الفعالية تنقص كلما زادت مدة الإصابة (عمر التأليل) وخاصة فوق مدة سنة.

4. تقييم الفعالية حسب عمر المرضى :

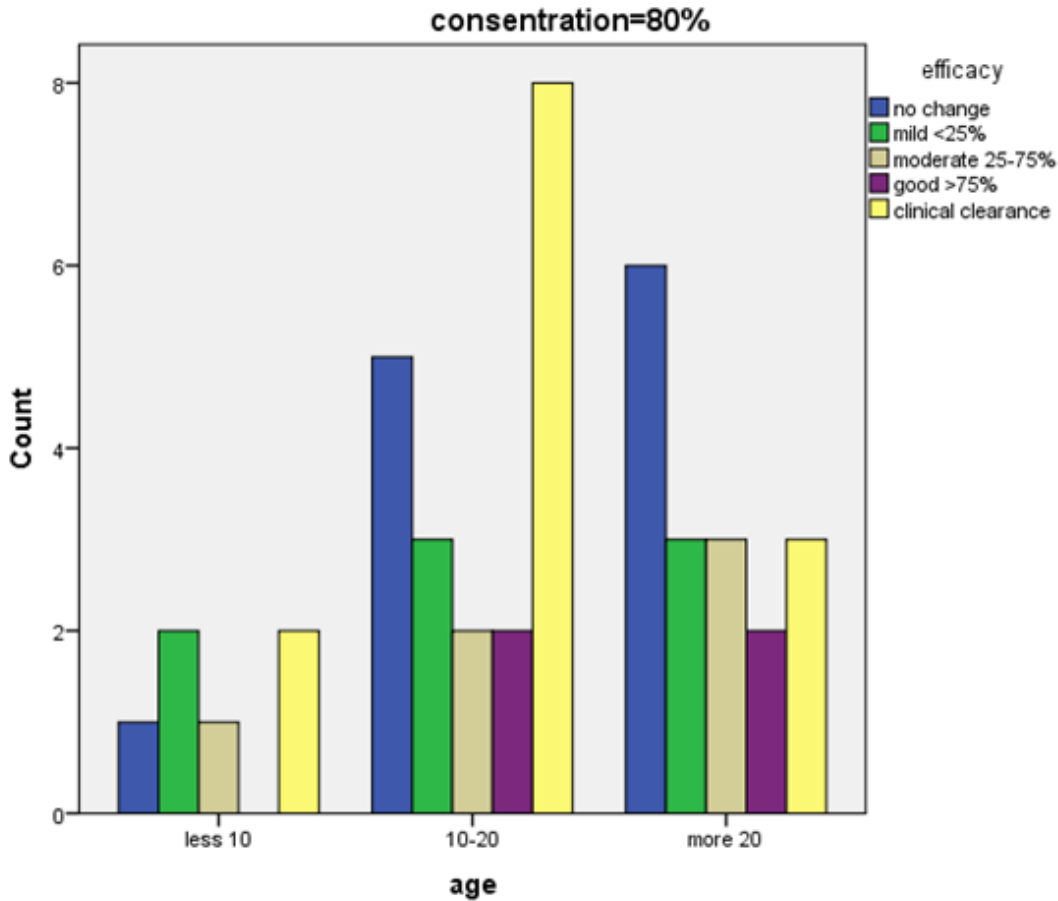
جدول رقم (19) يوضح توزع المرضى بحسب نسبة الاستجابة تبعاً لعمر المرضى

Count			efficacy					Total
concentration			no change	mild <25%	moderate 25-75%	good >75%	clinical clearance	
80%	age	more 20	6	3	3	2	3	17
		10-20	5	3	2	2	8	20
		less 10	1	2	1	0	2	6
		Total	12	8	6	4	13	43

وبتطبيق الاختبار الإحصائي Chi square test :

P = 0.843 وهو أكبر من $p = 0.05$ هذا يعني أن لا علاقة لعمر المرضى بفعالية العلاج

مخطط رقم (20) يوضح أن فعالية العلاج لا تتأثر بعمر المرضى .



5. تقييم الفعالية بحسب الجنس :

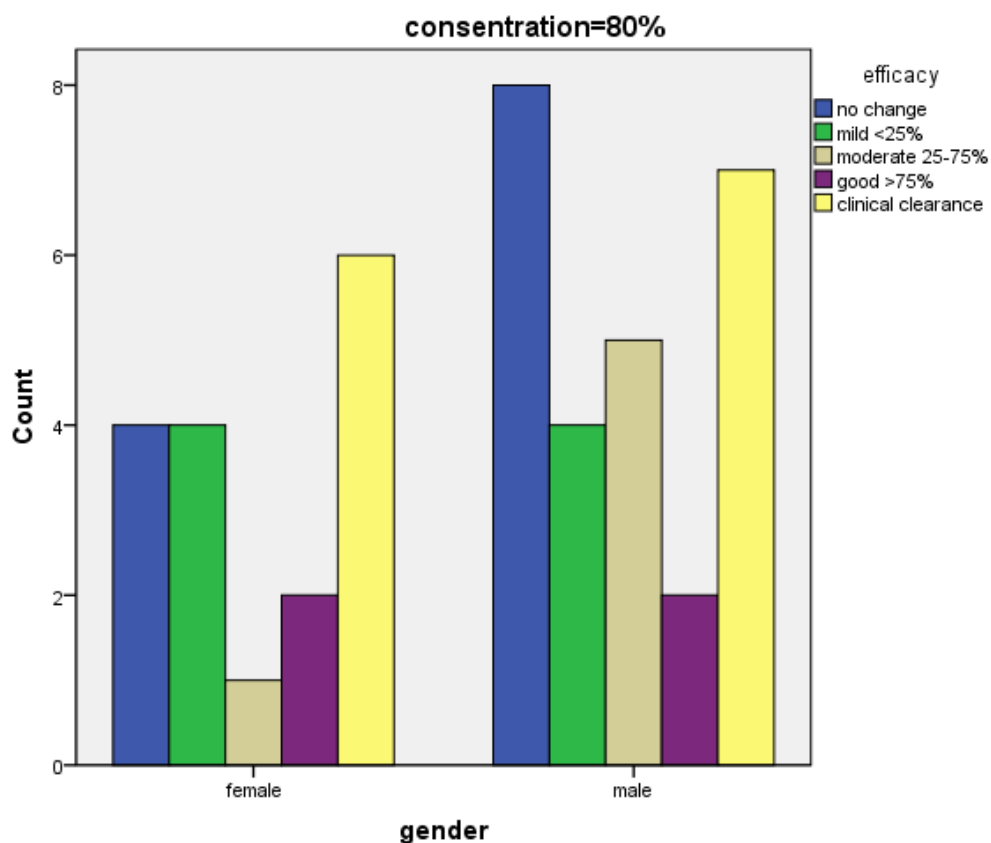
جدول رقم (20) يوضح توزع المرضى بحسب نسبة الاستجابة للعلاج تبعاً للجنس

concentration	efficacy					Total
	no change	mild <25%	moderate 25-75%	good >75%	clinical clearance	
80% gender female	4	4	1	2	6	17
male	8	4	5	2	7	26
Total	12	8	6	4	13	43

بتطبيق الاختبار الإحصائي Chi square test لنرى إن كان هناك فرق هام إحصائياً بين الاستجابة للعلاج و جنس المريض.

كانت النتيجة $p = 0.68$ وهي قيمة غير هامة إحصائياً إذا لا يؤثر جنس المريض على فعالية العلاج.

مخطط رقم (21) يوضح أن جنس المريض لا يؤثر على الفعالية



المناقشة و مقارنة النتائج

مناقشة النتائج و تحليلها :

بلغ حجم العينة النهائي 73 مريضاً، بعد أن كان مئة و استثنينا 27 مريضاً لم يتمكنوا من المتابعة نتيجة الظروف الحرجة التي تمر بها منطقتنا .من صعوبة تنقل و غيرها. كما أن قصر مدة الدراسة لم يسمح بدراسة أوسع. قسمت العينة عشوائياً إلى مجموعتين، الأولى بلغ عددها 43 مريضاً، تلقت العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % والثانية بلغ عددها 30 مريضاً، تلقت العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35 %، تم تطبيق العلاج على الثآليل الشائعة غير المعالجة سابقاً، التي تقع على اليدين والقدمين عند مرضى تراوحت أعمارهم بين 7 إلى 47 سنة من كلا الجنسين، تم إثبات أن المجموعتين قابلتين للمقارنة من حيث التركيبة العمرية والجنس.

كما تم تقسيم المرضى بحسب مدة الإصابة و بحسب عدد الآفات، و بحسب موقع الإصابة و بحسب عمر المرضى في كلتا المجموعتين.

ثم تم مقارنة الفعالية بعد كل جلسة و في نهاية مدة العلاج بين المجموعتين فوجد أن فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % هي أعلى بكثير من فعاليتها بتركيز 35 %.

حصل شفاء سريري للثآليل بنسبة 30.23 % في مجموعة العلاج الأولى (حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80%) بعد نهاية فترة العلاج، ولم تنكس خلال التقييم بعد ثلاثة أشهر، أي أن نسبة النكس 0 % وقد يفسر ذلك بأن حمض الخل ثلاثي الكلور يدمر الحمض النووي للفيروس وذلك استناداً إلى دراسة أجريت عام 1992 استخدمت PCR للتحري عن DNA فيروس الورم الحليمي البشري بعد معالجة اللقومات المؤنفة بحمض الخل ثلاثي الكلور ووجدوا أن الحمض النووي الفيروسي قد قل اكتشافه من 100 % قبل العلاج حتى 7 % بعد العلاج، أي يتجهون إلى أن حمض الخل ثلاثي الكلور يخرب DNA الفيروس HPV و ليس مهمته التخريب النسيجي فقط. وذلك بالمقارنة مع الأزوت السائل (142) .

وحققت بذلك معايير الشفاء التام بحسب تعريفنا له. بينما لم تحدث أي حالة شفاء سريري في مجموعة العلاج الثانية (حمض الخل ثلاثي الكلور 35 %).

كما حصلت استجابة جيدة في المجموعة الأولى (زوال أكثر من 75 % من الثآليل) بنسبة 9.3 %، بينما في المجموعة الثانية حصلت استجابة جيدة بنسبة 6.7 %، وحصلت استجابة متوسطة في المجموعة الأولى (زوال بين 25 – 75 % من

الثآليل) بنسبة 13.95 %، بينما في المجموعة الثانية حصلت بنسبة 6.7 %، و استجابة خفيفة في المجموعة الأولى (زوال أقل من 25 %) بنسبة 9.3 %، أما في الثانية بنسبة 13.3 %.

بينما لم يحدث أي استجابة في المجموعة الأولى بنسبة 27.9 %.

أما في المجموعة الثانية فكانت نسبة عدم الاستجابة 73.3 %.

إذاً الفعالية أعلى بكثير في المجموعة الأولى من المجموعة الثانية. وكان هناك فرق هام إحصائياً.

إذاً شفاء الثآليل بنسبة 30.23 في مجموعة 80% TCA لم يكن محض صدفة ، ولا بسبب التأثير النفسي (الإيحاء).

ملاحظة 1: إن المرضى الذين تركوا الدراسة أغلبهم من المجموعة المعالجة بحمض الخل ثلاثي الكلور 35 %، وهذا قد يُفسّر أيضاً بضعف الاستجابة عندهم و بالتالي قلّت رغبتهم في المتابعة.

وإن نسبة الشفاء ستزداد بالنسبة للمجموعة الأولى إذا ما تم مراعاة العوامل التي ثبت تأثيرها على الفعالية و خصوصاً مدة الإصابة، حيث كلما كانت الإصابة حديثة زادت نسبة الشفاء والعكس بالعكس، ويمكن أن يُفسر ذلك بأن الآفات بعمر أكبر من سنة تكون أكثر سماكة (فرط تقرن) مما يعيق نفوذية المادة، و يقترح لذلك المشاركة بحالات القرنين (حمض الصفصاف)، لتقليل سماكة التقرن و بالتالي نفوذية أفضل. من المتوقع أن يحسن النتيجة.

و إن اختلاف سماكة الطبقة المتقرنة تفسر الفرق في نسبة الاستجابة بين الثآليل الشائعة والثآليل التناسلية، حيث إن الأخيرة تستجيب بنسبة 80 % للعلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 %، فبالعودة إلى فقرة التشريح المرضي في القسم النظري، إلى صورة رقم (6) وصورة رقم (8) للمقارنة، نلاحظ الفرق الواضح في سماكة الطبقة المتقرنة بين الثآليل الشائعة واللقمومات التناسلية المؤنفة. و هناك

دراسات كثيرة قامت بتطبيق، العلاجات -نفسها المطبقة على الثآليل التناسلية بنجاح (كالبودوفلين وكذلك الإيميكويمود) -على الثآليل الشائعة و لكن بالمشاركة مع حمض الصفصاف، لتسهيل نفوذ المادة الفعالة، فكانت النتائج جيدة و أفضل بكثير من تطبيق تلك العلاجات بمفردها والسبب هو اختلاف سماكة الطبقة المتقرنة بين الثآليل الشائعة والتناسلية.

بالعودة إلى الدراسة، كان لعدد الآفات أكثر من 4 تأثيراً سلبياً على الفعالية فكلما زاد عدد الآفات، كلما قلت الفعالية، وما تفسير ذلك إلا بأن مدة الإصابة قد تكون أكبر عند المرضى أصحاب العدد الأكبر من الثآليل، حيث عادة يظهر ثؤلول و بعد فترة يتبعه ظهور عدد آخر من الثآليل .

لم يكن للجنس أو العمر أي تأثير على الفعالية، وبما أن الأطفال بشكل عام هم الأكثر استجابة للعلاج النفسي، والشفاء العفوي يحدث عندهم بشكل أكثر تواتر منه عند البالغين و بفترة أقصر كما ورد في القسم النظري ، فهذا يتماشى مع أن الفعالية في علاجنا تتبع لتأثير الحمض بتركيز معين، وعوامل أخرى ولكن لا تنحاز لعمر معين، إذاً هي ليست بتأثير الإيحاء.

بالنسبة للآثار الجانبية : في حال تم تطبيق المادة بحذر من قبل الطبيب فلا تحدث أية آثار جانبية فيما خلا حمامى بسيطة تزول خلال أيام، ثم يعود الجلد لوضعه الطبيعي.

ملاحظة 2: بما أن الثآليل الشائعة حول الظفر شائعة وصعبة العلاج (143)، وإن بعض العلاجات في هذه المنطقة تكون مؤلمة وكذلك قد تؤذي رحم الظفر كما ذكرنا في القسم النظري.

تم تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % على الثآليل حول الظفر، فتراوحت الاستجابة بين شفاء سريري لآفات الحديثة دون أي تندب أو أذية لرحم

الظفر ، و بين تعنيد على العلاج لآفات المزمنة. ككل الآفات بعمر أكثر من سنة أينما كان موقعها.

ملاحظة 3: إن استخدام حمض الخل ثلاثي الكلور مهما كان تركيزه في علاج الثآليل حول الظفر، آمن. لن يؤدي لأذية في رحم الظفر ، لأن أعماق نقطة يصل إليها هي الأدمة الشبكية العميقة كما ذكرنا في خواصه.

المقارنة مع الدراسات العالمية :

هناك دراسة بعنوان :

Comparative study of Topical 80% Trichloroacetic Acid with 35% Trichloroacetic Acid in the treatment Of the common wart

وهي دراسة مقارنة عشوائية أحادية التعمية أجريت عام 2012 في قسم الجلدية في مستشفى غايم مشهد ، إيران

أيضاً في هذه الدراسة قسموا عينة المرضى المصابين بثآليل شائعة عشوائياً إلى مجموعتين، الأولى تلقت علاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % والثانية تلقت العلاج بحمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 35%، بنفس معايير القبول والاستبعاد لدراستنا.

جدول رقم (14) مقارنة دراستنا مع الدراسة العالمية

الدراسة العالمية	دراستنا	مجال المقارنة
55	73	العينة النهائية
30	43	عدد المرضى الذين تلقوا علاج ب TCA 80 %
25	30	عدد المرضى الذين تلقوا علاج ب TCA 35 %
12	26	عدد الذكور في المجموعة الأولى
18	17	عدد الإناث في المجموعة الأولى
5	16	عدد الذكور في المجموعة الثانية
20	14	عدد الإناث في المجموعة الثانية
17.7	19.84	متوسط أعمار المرضى في المجموعة الأولى
20.4	15.33	متوسط أعمار المرضى في المجموعة الثانية
لم يدرس الشفاء السريري كبنء بمفرءه انما ءمجوء مع الاستجابة الجيدة	30.23%	نسبة الشفاء السريري بعد الجلسة السادسة للعلاج ب TCA 80%

نسبة الاستجابة الجيدة (زوال أكثر من 75 %)	9.3 %	46.7 %
نسبة الاستجابة المتوسطة (زوال 75-25 %)	13.95 %	20 %
نسبة الاستجابة الخفيفة (زوال أقل من 25 %)	18.6 %	33.3 %
الشفاء السريري في مجموعة TCA35%	0 %	لم يدرس الشفاء السريري بمفرده
استجابة جيدة	6.67 %	12 %
استجابة متوسطة	6.67 %	24 %
استجابة خفيفة	13.33 %	64 %

كما أنهم وجدوا أنه كلما زاد عدد التآليل قلت الفعالية كما وجدنا في دراستنا، وذكروا أن نسبة النكس بعد 3 أشهر كانت 10 % بالنسبة للمرضى الذين حدث عندهم شفاء سريري في مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور 80 %، بينما في دراستنا وجد أنها 0 % .

و ذكروا أن النكس بنسبة 18.8 % عند المرضى الذين حصل عندهم شفاء سريري في المجموعة الثانية. بينما نحن لم يحدث عندنا شفاء سريري في المجموعة الثانية. فلم ندرس النكس عند أشخاص استجابوا بنسبة ما، لأن عودة ظهور التآليل قد تكون بسبب عدوى ذاتية من التآليل التي لم تشفى بعد، و ليس نكساً.

الخلاصة :

إن حمض الخل ثلاثي الكلور، مادة كاوية مرقنة، ليس لهاسمية جهازية، متوفرة، رخيصة، سهلة التحضير، وسهلة التطبيق، ممكن استخدامها عند الحامل، غير مؤلمة عند التطبيق، جيدة التحمل من قبل الأطفال، فيما خلا شعور بسيط بالحرق عند بعض المرضى يدوم لدقائق على الأكثر. وهي بتركيز 80 % فعالة في معالجة الثآليل الشائعة في اليدين والقدمين. تزداد الفعالية كلما نقصت مدة الإصابة و عدد الآفات. بغض النظر عن عمر أو جنس المريض. ولا ننسى أن فترة العلاج قصيرة نسبياً نسبة لباقي العلاجات.

إذا تم تطبيقها بيد الطبيب و بالحذر الكافي فهي لا تحدث أي تأثيرات جانبية، تحدث حمامى مدة بضعة أيام في مكان شفاء الثؤلول ثم تزول تاركة جلد طبيعى.

و ينطبق ذلك أيضاً على علاج الثآليل حول الظفر، حيث إن الآفات حديثة العهد تزول دون أن تترك تندب أو أذية لرحم الظفر. أما الآفات المزمنة فهي ككل الآفات المزمنة في دراستنا، قليلة الاستجابة و قد تحتاج للمشاركة مع علاجات أخرى .

التوصيات :

1 . استخدام محلول حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80% كخط أول في علاج الثآليل الشائعة على اليدين والقدمين و ذلك في حالة الثآليل حديثة الظهور (أقل من سنة) وبمعنى آخر غير مفرطة التقرن، و قليلة العدد، بغض النظر عن عمر المريض ، وجنسه. مهملين مبدأ الإهمال الحميد للثآليل الذي ينص على عدم علاجها لبعده سنتين، فهنا نضيع فرصة شفائها السريع بدون أي اختلاط إذا طبقت بحذر من قبل الطبيب.

2. يقترح استخدام حمض الصفصاف، بالمشاركة مع جلسات تطبيق حمض الخل ثلاثي الكلور في الثآليل المزمنة (أكثر من سنة) أو المفرطة التقرن لما يتوقع من تسهيل نفوذ المادة و أخذ نتيجة أفضل، أو إجراء دراسة حول هذا الاقتراح لتأكيد.

3. كما يقترح العلاج المشترك بحمض الصفصاف حتى في الحالات الحديثة الظهور، حيث من المتوقع أن يقلل ذلك من عدد الجلسات. أو إجراء دراسة لإثبات ذلك.

4. إجراء دراسات باستخدام حمض الخل ثلاثي الكلور في علاج الثآليل الشائعة على اليدين والقدمين باستخدام تراكيز أعلى، حيث من المتوقع أخذ نتيجة أفضل وخصوصاً في الثآليل المزمنة، حيث إنه من خواص حمض الخل ثلاثي الكلور زيادة النفوذية بزيادة التركيز .

5. وأن تكون بشكل عام مدة الدراسة عدة سنوات للحصول على نتائج أكثر دقة.

6. استخدام حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 80 % لعلاج الثآليل حول الظفر وخاصة الآفات الحديثة، لما في ذلك من فعالية في شفائها و عدم حدوث أذية للبنى تحت الجلد.

7. إجراء دراسة حول إمكانية مشاركة حمض الخل ثلاثي الكلور مع علاجات أخرى، في الحالات المزمنة للثآليل حول الظفر.

8. إجراء دراسات على مستوى متطور باستخدام تقنية PCR للتحري عن DNA الفيروس قبل و بعد العلاج، وذلك لإثبات الآلية الدقيقة لتأثير حمض الخل ثلاثي الكلور في علاج الثآليل الشائعة. فيما إذا كان العلاج يقتل الفيروس (142) و ليس فقط يخرب الآفة موضعياً .

المراجع

REFERENCES

- (1). Williams H. Dermatology. In: A Stevens, J Raftery, (ED), Health Care Needs Assessment, Series II. Oxford: Radcliffe Medical Press. 1997:261–348.
- (2). Hay R, Johns N, et al. The Global Burden of Skin Disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527–34.
- (3). Massing A, Epstein W. Natural history of warts. A two-year study. *Arch Dermatol* 1963;87:306–10.
- (4). Sterling J. (2016). viral infections. In J Barker, T Bleiker, et al. (ED.), *ROOK's textbook of dermatology* (9th ed, chapter 25). UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- (5). Kirnbauer R, Lenz P. (2012). Human papillomavirus. In J Jorizzo, J Bologna, et al. (ED.), *dermatology* (3rd ed, PP 1302-1317). Canada: ELSEVIER.
- (6). Androphy E, Kirnbauer R. (2012). Human papilloma virus infections. In K WOLFF, L GOLDSMIT MHD. (ED.), *FITZPATRICK dermatology in general medicine* (8th ed, PP 2421-2433). USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- (7). Bernard H, Burk R, et al. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401:70–9.
- (8). de Villiers E, Fauquet C, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17–27.
- (9). von K, Doeberitz M. Papillomaviruses in human disease: Part I. Pathogenesis and epidemiology of human papillomavirus infections. *Eur J Med* 1992;1:415–23.
- (10). Bedell M, Hudson J, et al. Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol* 1991;65:2254–60.

- (11). Meyers C, Frattini M, et al. Biosynthesis of human papillomavirus from a continuous cell line upon epithelial differentiation. *Science* 1992;257:971–3.
- (12). Kiviat N, Koutsky L, et al. Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 1989;159:293–302.
- (13). de Villiers E, Wagner D, et al. Human papillomavirus infections in women with and without abnormal cervical cytology. *Lancet* 1987;2:703–6.
- (14). Boxman I, Berkhout R, et al. Detection of human papillomavirus DNA in plucked hairs from renal transplant recipients and healthy volunteers. *J Invest Dermatol* 1997;108:712–15.
- (15). de Koning M, Struijk L, et al. Betapapillomaviruses frequently persist in the skin of healthy individuals. *J Gen Virol* 2007;88:1489–95.
- (16). Tyring S. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:S18–26.
- (17). Stanley M, Sterling J. Host responses to infection with human papillomavirus. *Curr Probl Dermatol* 2014;45:58–74.
- (18). Frazer I. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004;4:46–54.
- (19). Villa L, Costa R, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271–8.

- (20). Markowitz L, Dunne E, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1–24.
- (21). Brotherton J, Fridman M, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study *Lancet* 2011;377:2085–92.
- (22). Ladoyanni E, North J, et al. Idiopathic CD4+ T-cell lymphocytopaenia associated with recalcitrant viral warts and squamous malignancy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:76–7.
- (23). Iwatsuki K, Tagami H, et al. Plane warts under spontaneous regression. Immunopathologic study on cellular constituents leading to the inflammatory reaction. *Arch Dermatol* 1986;122:655-9.
- (24). Coleman N, Birley D, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994;102:768–74.
- (25). Ku J, Kwon H, et al. Expression of Toll-like receptors in verruca and molluscum contagiosum. *J Korean Med Sci* 2008; 23:307-314.
- (26). Chardonnet Y, Viac J, et al. Langerhans cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986;115:669–75.
- (27). Frazer H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* 2009;384:410–14.
- (28). East Anglian Branch of the Society of Medical Officers of Health. The incidence of warts and plantar warts amongst children in East Anglia. *Med Officer* 1955;94:55–9.

- (29). Bruggink S, Eekhof J, et al. Natural course of cutaneous warts among primary schoolchildren: A prospective cohort study. *Ann Fam Med* 2013;11:437–41.
- (30). Staquet M, Viac J, et al. Human papilloma virus type I purified from human genital warts. *Dermatologica* 1981;162:213–19.
- (31). Nadeau K, McCuaig C, et al. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol* 2006;23:199–207.
- (32). Miller R. Nail dystrophy following intralesional injections of bleomycin for periungual wart. *Arch Dermatol* 1984;120:963-4.
- (33). Robson K, Kruzan K, et al. Pulsed –dye laser versus conventional therapy in the treatment of wart: a prospective randomized trial. *JAM Acad dermatol*.2000;43:275-280.
- (34). Alisjahbana B, Dinata R, et al. Disfiguring generalized verrucosis in an Indonesian man with idiopathic CD4 lymphopenia. *Arch Dermatol* 2010;146:69–73.
- (35). Finkel L, Finkel J. Warts among meat handlers. *Arch Dermatol* 1984;120:1314–17.
- (36). Rudlinger R, Bunney H, et al. Warts in fish handlers. *Br J Dermatol* 47.1989;120:375–81.
- (37). Jablonska S, Obalek S, et al. Epidemiology of butchers' warts. *Arch Dermatol Res* 1988;280 (Suppl.):S24–8.
- (38). Greenspan D, de Villiers E, et al. Unusual HPV types in oral warts in association with HIV infection. *J Oral Pathol* 1988;17:482–8.

- (39). Egawa K, Honda Y, et al. Pigmented viral warts: a clinical and histopathological study including human papillomavirus typing. *Br J Dermatol* 1998;138:381–9.
- (40). Lipke M. An Armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res*. 2006 Dec;4(4):273-293.
- (41). Laurent R, Kienzler J, et al. Tow anatomoclinical types of warts with plantar localization: specific cytopathogenic effects of papilloma virus type1 (HPV-1) and type 2(HPV-2). *Arch Dermatol Res*. 1982;274(1-2):101-11.
- (42). Egawa K, Kitasato H, et al. Human papillomavirus 57 identified in a plantar epidermoid cyst. *Br J Dermatol* 1998;138:510–14.
- (43). Matsukura T, Iwasaki T, et al. Molecular cloning of a novel human papillomavirus (type 60) from a plantar cyst with characteristic pathological changes. *Virology* 1992;190:561–4.
- (44). Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A review. *Acta Dermatovenereol APA* 2011;20:145–54.
- (45). Grayson W .(2011). Infectious diseases of the skin. In T Brenn , A lasar ,et al(ED.), *Mckee pathology of the skin* (4TH , 761-894). Canada: ELSEVIER.
- (46). Kilkenney M, Marks R. The descriptive epidemiology of warts in the community. *Australas J Dermatol* 1996;37:80–6.
- (47). Bruggink S, Eekhof J, et al. Natural course of cutaneous warts among primary schoolchildren: A prospective cohort study. *Ann Fam Med* 2013;11:437–41.

- (48). Kyriakis K, Pagana G, et al. Lifetime prevalence fluctuations of common and plane viral warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:260–2.
- (49). Mallory B, Baugh S, et al. Warts in blacks versus whites. *Pediatr Dermatol*. 1991 Mar. 8(1):91.
- (50). Cohen R, Hebert A, et al. Focal epithelial hyperplasia: Heck disease. *Pediatr Dermatol*. 1993 Sep. 10(3):245–51.
- (51). Goldschmidt H, Kligman A. Experimental inoculation of humans with ectodermotropic viruses. *J Invest Dermatol* 1958;31:175–82.
- (52). Ferenczy A, Bergeron C, et al. Human papillomavirus DNA in fomites on objects used for the management of patients with genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol* 1989;74:950–4.
- (53). Strauss S, Sastry P, et al. Contamination of environmental surfaces by genital human papillomaviruses. *Sex Transm Infect* 2002;78:135–8.
- (54). Ferenczy A, Bergeron C, et al. Human papillomavirus DNA in CO₂ lasergenerated plume of smoke and its consequences to the surgeon. *Obstet Gynecol* 1990;75:114–18.
- (55). Jones K, Darville M. Transmission of virus particles by cryotherapy and multiuse caustic pencils: a problem to dermatologists? *Br J Dermatol* 1989;121:481–6.
- (56). Williams C, Pottier A, et al. The descriptive epidemiology of warts in British schoolchildren. *Br J Dermatol* 1993;128:504–11.
- (57). Berman A, Winkelmann R. Involuting common warts. Clinical and histopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:356–62.
- (58). Noel J, Detremmerie O, et al. Transformation of common warts into squamous cell carcinoma on

sun-exposed areas in an immunosuppressed patient. *Dermatology* 1994;189:308–11.

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

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

(61). Riddell C, Rashid R, et al. Ungual and periungual human papillomavirus-associated squamous cell carcinoma: A review. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1147–53.

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

(63). [Guideline] Sterling JC, Gibbs S, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014. *Br J Dermatol*. 2014 Oct. 171(5):696-712.

(64). Kwok C, Gibbs S, et al. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD001781.

(65). Goldfarb T, Gupta K, et al. Office therapy for human papillomavirus infection in nongenital sites. *Dermatol Clin*. 1991 Apr. 9(2):287-96.

(66). Bunney H, Nolan W, et al. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. *Br J Dermatol* 1976;94:667–79.

- (67). Veien N, Madsen S, et al. The treatment of plantar warts with a keratolytic agent and occlusion. *J Dermatol Treat* 1991;2:59–61.
- (68).thomas K, Chalmers J,et al.Effectiveness and cost effectiveness of salicylic acid and cryotherapy for cutaneous wart.an economic decision model.*Health technol Asses* 2006;10iii,ix-87.
- (69). Hirose R, Hori M, et al. Topical treatment of resistant warts with glutaraldehyde. *J Dermatol* 1994;21:248–53.
- (70). Vickers C. Treatment of plantar warts in children. *BMJ* 1961;2:743–5.
- (71). Hursthouse M. A controlled trial on the use of topical 5–fluorouracil on viral warts. *Br J Dermatol* 1975;92:93–6.
- (72). Salk R, Gorgan K, et al. Topical 5% 5 –fluorouracil cream in the treatment of plantar warts; a prospective , randomized, and controlled clinical study. *J Drugs Dermatol* 2006;5:418-24.
- (73). Baser N, Yalaz B,et al.An unusual and serious complication of topical wart treatment with monochloroacetic acid. *Int dermatol* 2008;47:1295-7.
- (74) Ebrahimi S, Dabiri N, et al. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common wart: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Int J Dermatol* 2007;46:329-33.
- (75). Imagawa I, Suzuki H. Successful treatment of refractory warts with topical vitamin D3 derivative (maxacalcitol,1alpha,25-dihydroxy-22-oxacalcitriol) in17patients. *J Dermatol* 2007;34:264–6.
- (76). Hengge U, Esser S, et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000;143:1026–31.

- (77). Grussendorf-Conen E, Jacobs S, et al. Topical 5% imiquimod longterm treatment of cutaneous warts resistant to standard therapy modalities. *Dermatology* 2002;205:139–45.
- (78). Brown T, Zirvi M, et al. Vitiligo-like hypopigmentation associated with imiquimod treatment of genital warts. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:715–16.
- (79). Rampen F, Steijlen P. Diphencyprone in the management of refractory palmoplantar and periungual warts: an open study. *Dermatology* 1996;193:236–8.
- (80). Audrain H, Siddiqui H, et al. Diphencyprone immunotherapy for viral warts in immunosuppressed patients. *Br J Dermatol* 2013;168:1138–9.
- (81). Choi J, Seo S, et al. Prospective study of urticaria after diphencyprone therapy in patients with viral warts. *Int J Dermatol* 2007;46:1313–14.
- (82). Sharquie K, Khorsheed A, et al. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. *Saudi Med J* 2007;28:1418–21.
- (83). Khattar J, Musharrafieh U, et al. Topical zinc oxide vs. salicylic acid-lactic acid combination in the treatment of warts. *Int J Dermatol* 2007;46:427–30.
- (84). Duthie D, McCallum D. Treatment of plantar warts with elastoplast and podophyllin. *BMJ* 1951;2:216-18.
- (85). Kaçar N, Korkmaz S, et al. Cantharidin-podophyllotoxin-salicylic acid versus cryotherapy in the treatment of plantar warts: a randomized prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:889–93.
- (86). Lopez-Lopez D, Agrasar-Cruz C, et al. Application of canthardin, podophyllotoxin, and salicylic acid in

recalcitrant plantar warts. A preliminary study. *Gac Med Mex.* 2015 Jan-Feb;151(1);14-9.

(87). Kubeyinje E. Evaluation of the efficacy and safety of 0.05% tretinoin cream in the treatment of plane warts in Arab children. *J Dermatology treat* 1996;7;21-2.

(88). Ohtsuki A, Hasegawa T, et al. Photodynamic therapy using light-emitting diodes for the treatment of viral warts. *J Dermatol.* 2009. 36:525-528.

(89). Horn T, Johnson S, et al. Intralesional immunotherapy of warts with mumps, Candida, and Trichophyton skin test antigens: a single-blinded, randomized, and controlled trial. *Arch Dermatol.* 2005 May. 141(6):589-94.

(90). Salem A, Nofal A, et al. Treatment of common and plane warts in children with topical viable Bacillus Calmette–Guerin. *Pediatr Dermatol* 2013;30:60–3.

(91). Bunney M, Nolan M, et al. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin: a controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 1984;111:197–207.

(92). Abess A, Keel M, et al. Flagellate hyperpigmentation following intralesional bleomycin treatment of verruca plantaris. *Arch Dermatol* 2003;139:337–9.

(93). AlGhamdi K, Khurram H. Successful treatment of periungual warts with diluted bleomycin using translesional multipuncture technique: a pilot prospective study. *Dermatol Surg* 2011;37:486–92.

(94). Gibson J, Kemmett D, et al. Treatment of common and plantar viral warts with human lymphoblastoid interferon-alpha – pilot studies with intralesional, intramuscular and dermojet injections. *Br J Dermatol* 1986;115 (Suppl. 31):76–9.

- (95). Yaghoobi R, Sadighha A, et al. Evaluation of oral zinc sulfate effect on recalcitrant multiple viral warts: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:706-8
- (96). Lopez-Garcia D, Gomez-Flores M, et al. Oral zinc sulfate for unresponsive cutaneous viral warts: too good to be true? A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *clin Exp Dermatol* 2009;34:e984-5.
- (97). Yilmaz E, Alpsoy E, et al. Cimetidine therapy for warts: a placebo-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jun. 34(4):1005-7.
- (98). Katz R. Isotretinoin treatment of recalcitrant warts in an immunosuppressed man. *Arch Dermatol* 1986;122:19–20.
- (99). Stender I, Fogh H, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 2000;355:963–6.
- (100). Fernandez-Guarino M, Jaen P. Treatment of recalcitrant viral warts with pulsed dye laser MAL-PDT. *J Dermatolog Treat* 2011;22:226–8.
- (101). Cusack C, Fitzgerald D, et al. Successful treatment of florid cutaneous warts with intravenous cidofovir in an 11-year-old girl. *Pediatr Dermatol*. 2008 May-Jun. 25 (3):387-9.
- (102). Kottke M, Parker S. Intravenous cidofovir-induced resolution of disfiguring cutaneous human papillomavirus infection. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep. 55(3):533-6.
- (103). Potthoff A, Wieland U, et al. Failure of intravenous cidofovir for generalized verrucosis in a patient with severe combined immunodeficiency. *Arch Dermatol*. 2012 May. 148 (6):659-60.

- (104). Bourke J, Berth-Jones J, et al. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. *Br J Dermatol*. 1995 Mar. 132(3):433-6.
- (105). Bunney M, Nolan M, et al. An assessment of methods of treating viral warts by comparative treatment trials based on a standard design. *Br J Dermatol* 1976;94:667–79.
- (106). Bourke J, Berth-Jones J et al. Cryotherapy of common viral warts at intervals of 1, 2 and 3 weeks. *Br J Dermatol* 1995;132:433–6.
- (107). Rademaker M, Thomas H, et al. The treatment of resistant mosaic plantar warts with aggressive cryotherapy under general anaesthetic. *Br J Dermatol* 1987;116:557–60.
- (108). Yates M, Scott M, et al. Rupture of tendon after cryotherapy for hand wart. *BMJ* 1988;297:1106.
- (109). Nguyen N, Burkhart C. cryosurgical treatment of warts: dimethyl ether and propane versus liquid nitrogen- case report and review of the literature. *J Drug Dermatol*. 2011 oct;10(10):1174-6.
- (110). Gloster H, Roenigk R. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Mar. 32(3):436-41.
- (111). Logan R, Zachary C. Outcome of carbon dioxide laser therapy for persistent cutaneous viral warts. *Br J Dermatol* 1989;121:99–105.
- (112). Ozluer S, Chuen B, et al. Hypertrophic scar formation following carbon dioxide laser ablation of plantar warts in cyclosporin-treated patients. *Br J Dermatol* 2001;145:1005–7.

- (113). Ross B, Levine V, et al. Pulsed dye laser treatment of warts: an update. *Dermatol Surg* 1999;25:377–80.
- (114). Han T, Lee J, et al. Long-pulsed Nd:YAG laser treatment of warts: report on a series of 369 cases. *J Korean Med Sci* 2009;24:889–93.
- (115). Rankin S, Swinson M. Alternative treatment and folk remedies in the treatment of warts. *Br J Pod* 2002;5:12-14.
- (116). Ewin D. Hypnotherapy for warts (*verruca vulgaris*): 41 consecutive cases with 33 cures. *Am J Clin Hypn* 1992;35:1–10.
- (117). Bedi M, Shenefelt P. Herbal therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 2002;138:232-42
- (118). Huo W, Gao H, et al. Local hyperthermia at 44°C for the treatment of plantar warts: A randomized, patient-blinded, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2010;201:1169–72.
- (119). Silverberg N. Garlic cloves for *verruca vulgaris*. *Pediatr Dermatol*. 2002 Mar-Apr. 19(2):183.
- (120). Focht DR 3rd, Spicer C, et al. The efficacy of duct tape vs cryotherapy in the treatment of *verruca vulgaris* (the common wart). 2002;156:971–4.
- (121). de Haen M, Spigt MG, et al. Efficacy of duct tape vs placebo in the treatment of *verruca vulgaris* (warts) in primary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1121–5.
- (122). Millar C, Moore E. Successful topical treatment of hand warts in a paediatric patient with tea tree oil (*Melaleuca alternifolia*). *Complement Ther Clin Pract*. 2008 Nov. 14(5):225-7.

- (123). Goh C, Teng J.(2016). Chemical Peels. In J Barker , T Bleiker, et al.(ED), ROOK 's textbook of dermatology (9th ed ,chapter 159).UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- (124) Hussain W, Wang T, et al.(2016). Principles of Skin Surgery. In J Barker , T Bleiker, et al.(ED), ROOK 's textbook of dermatology (9th ed ,chapter 20).UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- (125).Christopher B, Hadley M,et al.(2012). Trichloroacetic Acid. In A Tosti , P Grimes ,et al.(ED.), Color Atlas of Chemical Peels (2nd ,pp 33-40).USA: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- (126).<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/trichloroacetic-acid>.
- (127).Brodland D, Cullimore K et al.Depths of chemexfolation induced by various concentrations and application techniques of trichloroacetic acid in a porcine model.J Dermatol Surg Oncol. 1989 Sep;15(9):967-71.
- (128).Bhardwaj D, Khunger N. An Assessment of the efficacy and safety of cross technique with 100% TCA in the management of ice pick Acne Scars.J Cutan Aesthet Surg.2010 May-Aug;3(2);93-96.
- (129).Bard S, Shiman I, et al. Treatment of facial molluscum contagiosum with trichloroacetic acid. Pediatr Dermatol 2009;26:425–6.
- (130). Saw V ,Leonard J.(2016). Dermatoses of the Eye, Eyelids and Eyebrows. In J Barker,T Bleiker, et al.(ED), ROOK's textbook of dermatology (9th ed ,chapter109).UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- (131). Cannon P, Ajit R, et al. Efficacy of trichloroacetic acid (95%) in the management of xanthelesma palpebrarum.Clin Exp Dermatol.2010 Dec;35(8):845-8.

- (132).Hudson d, Lechtape-Gruter R, A simple method of tattoo removal.S Arf Med J.1990 Dec 15;(78):748-9.
- (133).Collins P.The chemical peel.Clin dermatol1987Oct-Dec;5(4):57-74.
- (134).Kim S,Kim M,et al.Trichloroacetic acid matricectomy in the treatment of ingrowing toenails.Dermatol Surg 2009;35;973-9.
- (135). Abdullah A , Walzman M, et al. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. Sex Transm Dis. 1993 Nov-Dec. 20(4):344-5.
- (136).Taner Z, Taskiran C,et al.Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia.J Reprod Med.2007 june;52(6);521-5.
- (137). Mallon E. (2016). Dermatoses of perineal and perianal skin. In J Barker,T Bleiker, et al.(ED.), ROOK's textbook of dermatology (9th ed ,chapter113).UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- (138) Yanofsky V, Patel R, et al.Genital warts a comprehensive review.J clin Aesthet dermatol.2012 Jun;5(6):25-26.
- (139).Kodner C, Nasraty S. Mangement of genital warts. Am Fam. Physician.2004(70)12,2335-2342.
- (140). Vossen M , Hage J , et al. formulation of trichloroacetic acid peeling solution . a bibliometric analysis .Plast Reconstr surg. 2000 Mar;105(3);1088-94; discussion 1095-6.
- (141).Pezeshkpoor F, Banihashemi M, et al. Comparative study of topical 80% trichloroacetic acid with 35% trichloroacetic acid in the treatment of the common wart. J Drugs Dermatol 2012;11:e66–9.

(142). Zhu W , Blauvelt A ,et al. Detection with the polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata treated in vitro with liquid nitrogen , trichloroacetic acid , and podophyllin. J Am Acad Dermatol .1992 May; 26 (5 pt 1) ;710-4.

(143).Vandergriff T , Bergstresser P.(2012). Anatomy and physiology. In J Jorizzo , J Bolognia , et al.(ED.), dermatology(3rd ed,PP 43-78).Canada: ELSEVIER.