دراسة مقارنة بين المعالجة القرية وحمض الخل الثلاثي في علاج الثآليل التناسلية عند النساء الحوامل

عمر مصطفى ليلا*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تعدُّ الثآليل التناسلية آفات جلدية مخاطية تناسلية تنتقل عن طريق الجنس في أغلب الأحيان. يمكن للثآليل التناسلية أن تصيب السيدات الحوامل في مختلف مراحل الحمل، وتتميز هذه الثآليل بكونها سريعة النمو بالحجم والعدد، كما أنّها تكون معندة على العلاجات المستخدمة.

الهدف من بحثنا، المقارنة بين حمض الخل الثلاثي والآزوت السائل في معالجة الثآليل التناسلية عند النساء الحوامل من حيث الفعالية، الآثار الجانبية، والنكس.

مواد البحث وطرائقه: شملت الدراسة 40 سيدة حاملاً، شُخِّصَ لديهن ثآليل تناسلية، وعولجن إمَّا بالتبريد بالآزوت السائل موضعياً بيد الطبيب الفاحص أو بتطبيق حمض الخل الثلاثي 85% موضعياً بيد الطبيب الفاحص نفسه، مع مراعاة شروط الاشتمال والاستبعاد، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة، خلال المدة بين منتصف الشهر الرابع من عام 2015 ميلادي ومنتصف الشهر الرابع من عام 2016 ميلادي من مراجعي العيادة التناسلية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي.

النتائج: شملت الدراسة 19 مريضة عولجْنَ باستخدام الآزوت السائل موضعياً، وكان وسطي زمن المعالجة حتى حدوث الشفاء 5 جلسات علاجية. 21 مريضة عولجن بتطبيق حمض الخل الثلاثي 85% موضعياً، وكان وسطي زمن المعالجة حتى حدوث الشفاء 4 جلسات علاجية.

الاستنتاج: إن كلتا طريقتي العلاج المتبعتين تعدّان طريقة علاجية فعالة في علاج الثآليل التناسلية عند النساء الحوامل، وكان فرط التصبغ التالي للعلاج هو الأثر الجانبي الأكثر مشاهدة لدى السيدات المعالجات بحمض الخل الثلاثي، في حين كان نقص التصبغ التالي للعلاج أكثر حدوثاً في المجموعة المعالجة بالآزوت السائل.

كلمات مفتاحية: الثآليل التناسلية، النساء الحوامل، الآزوت السائل، حمض الخل الثلاثي.

* مدرس– قسم الأمراض الجلدية والزهرية– كلية الطب البشري– جامعة دمشق.

A comparative Study of Cryotherapy Versus TCA in Treatment of Genital Warts in Pregnant Women

Omar Laila[*]

Abstract

Background and Objective: Genital warts (GWs) are dermomucosal lesions transmitted usually in sexual intercourse. GWs could be manifested in pregnant women at any stage of pregnancy; these warts characterize with their tendency to increase in number and size, and their resistance to classic therapies. The aim of this study was to compare between trichloroacetic acid (TCA), and liquid nitrogen in the treatment of GWs in pregnant women (efficacy, side effects, and relapse rate).

Materials and Methods: The study includes 40 pregnant women, with diagnosed genital warts, and treated either by liquid nitrogen which was applied by the physician to all patients, or TCA solution which was applied by the same physician. All patients read and signed an informed consent form, during the period between mid Apr-2015 and mid Apr-2016, in the STD clinic. Dermatology Hospital a Damascus University.

Results: The study included 19 patients (pregnant women), treated topically using liquid nitrogen. the average time until healing was 5 therapy sessions. 21 patients were treated topically with TCA solution 85%. the average time until healing was 4 therapy sessions.

Conclusions: Both ways of treatment are considered an effective therapeutic method in the treatment of GWs in pregnant women, while the hyperpigmentation after treatment was the most depicted effect in TCA treated women, the hypopigmentation was more common in liquid nitrogen treated group.

Key words: genital warts, pregnant women, liquid nitrogen, TCA.

[*] Ass. Prof, Department of Dermatology and Venereology, Faculty of Medicine, Damascus University.

المقدمة:

الثآليل بأنواعها كلّها سببها فيروسات الورم الحليمي الإنساني Human Papilloma Virus (HPV) التي عرف منها أكثر من 150 نمطاً تبعاً لـDNA الفيروس، من الأنماط المسببة للثآليل التناسلية Genital Warts (GWs) الأنماط 6–11–16–18 فضلاً عن 31–33–35–39–40–42–45–66–74. [1-3]

تنتقل هذه الفيروسات بغالبيتها عبر الجنس، وتصيب الجلد والأغشية المخاطية للأعضاء التناسلية، فضلاً عن منطقة حول فتحة الشرج، وضمن القناة الشرجية.[3,4]

يعدُّ النمطان 16–18 من الأنماط عالية الخطورة إذْ إنهما يسببان ثآليل تناسلية قد تأخذ الشكل الحطاطي الكشمي، وقد تؤدي دوراً في سرطانات عنق الرحم عند النساء.[5]

تعدُّ الثآليل التناسلية من أهم الأمراض المنتقلة عن طريق الجنس نظراً إلى سرايتها العالية، فنحو ثلثي الأشخاص الذين أجروا اتصالات جنسية مع أشخاص مصابين بثآليل تناسلية تطورت الإصابة لديهم.[5]

تصيب هذه الفيروسات الأعمار كلّها من كلا الجنسين وتتميز بمدة حضانة قد تمتد عدة سنوات، ويقدر انتشارها بين عامة الناس بنحو0.1%، وفي عمر الشباب 0.5–1%.[6]

في بلادنا لا توجد إحصائيات لانتشار الثآليل التناسلية، ولكن يبدو أنه في السنوات الأخيرة ازدادت نسبة مشاهدتها لدى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي، ومن الملاحظ أنها من أكثر الإصابات المنتقلة بالجنس في بلادنا.

يمكن للثآليل التناسلية أن تصيب السيدات الحوامل في مختلف مراحل الحمل، وتتميز هذه الثآليل بكونها سريعة النمو بالحجم والعدد، كما أنّها تكون معندة على العلاجات المستخدمة، وخاصة في التوضعات ضمن القناة المهبلية، وعلى عنق الرحم.[7]

إن علاج الثآليل التناسلية عند الحوامل يشكل تحدياً حقيقياً، إذْ لا يمكن استخدام البودوفيللين ومشتقاته نظراً لتأثيرها المشوه للجنين، كما أنَّ المقاربات العلاجية التقليدية كليزر CO2 والتخثير الكهربائي، والجراحة، غالباً ما تترك وراءها قرحات وإنتانات ثانوية في القناة التناسلية، وقد تؤدي إلى الإجهاض أو الولادة الباكرة.[8-12]

تعرف الفعالية في علاج الثآليل التناسلية عند الحوامل بـ(زوال تام للآفات بنسبة 100% مع عدم حدوث نكس في الأشهر الثلاثة التالية لزوال الآفات)، كما يعرف الأمان في علاج الثآليل التناسلية عند الحوامل بعدم حدوث (إنتانات أو إجهاض أو ولادة باكرة) نتيجة لاستخدام الدواء.[11]

يعدُّ العلاج القري بالآزوت السائل وحمض الخل الثلاثي بتراكيز (80–90%) من الخيارات العلاجية الفعالة، إذْ وفقاً للدراسات فقد تحقق زوال كامل للآفات بنسبة تراوح بين 64–88% بعد 6 أسابيع من العلاج بحمض الخل الثلاثي بتركيز 85%، وبنسبة تراوح بين 70–81% بعد 6 أسابيع من العلاج بالآزوت السائل.[13-15]

ظهرت بعض الآثار الجانبية للعلاج بكلتا الطريقتين (حمامى – حكة – حرق – ألم – تسحج – فرط تصبغ – نقص تصبغ) بنسبة 51% بحمض الخل الثلاثي، و44% بالآزوت السائل، ولكنها جميعها كانت عابرة وتراجعت بعد انتهاء العلاج.[13-15]

المواد والطرائق ومكان الدراسة:

أجريت هذه الدراسة المستقبلية المقارنة العشوائية غير المعممة Prospective Randomized Controlled (Open-Label) Trial، في مستشفى الأمراض الجلدية بجامعة دمشق، بين منتصف شهر نيسان 2015، ومنتصف نيسان 2016.

صُمّمت الدراسة بحيث تكون العينة المدروسة هي جميع النساء الحوامل المراجعات لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق، أو المحولات من مستشفى

التوليد الجامعي، والمشخص لديهن ثؤلول تناسلي أو أكثر غير معالجة سابقاً، إذْ كان يتم تحويلهم إلى الطبيب الباحث في عيادة الأمراض المنتقلة بالجنس الذي كان يقوم بفحص الاندفاعات، وبعد التأكد من التشخيص ومن شروط الاشتمال من حيث الحالة العامة للحامل والجنين (صحة جيدة، حمل طبيعي، حمل غير عزيز، دون سوابق إجهاضات، لا يوجد تهديد بالإسقاط)، ومن حيث العمر (اِسْتُبْعِدَتْ الحوامل فوق عمر 40 سنة)، والحالة المناعية (إذْ اِسْتُبْعَدَتْ المريضات المثبطات مناعياً، ومريضات السكري)، وكان يُطْرَحُ الخيار العلاجي مع احتفاظ المريضة بحق الرفض، وتلقي العلاج الذي تختاره بالجودة والمتابعة ذاتها، وتأكيد حقها في الانسحاب من الدراسة بأي وقت ترغب و تلقي علاج آخر وبالجودة والمتابعة ذاتها.

في حال موافقة المريضة على الدراسة كانت تُشْرَحُ طريقة البحث والمتابعة بالتفصيل والنتائج المرجوة والآثار الجانبية المحتملة، وتوقع المريضة على موافقة مستنيرة للمشاركة في الدراسة بعد فهمها. تأكيد ضمان السرية والخصوصية وعدم كشف الهوية.

لدى استكمال شروط الاشتمال والحصول على الموافقة المستنيرة، قُسِّمَتِ المريضات عشوائياً إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: طُبِّقَ حمض الخل الثلاثي بتركيز 85% على الثآليل بيد الطبيب الفاحص بواسطة ماسحة قطنية بحيث ننتظر حتى يجف المحلول، وتصبح الآفة بيضاء اللون، بفاصل أسبوع.

المجموعة الثانية: طُبِّقَتْ مادة الآزوت السائل بيد الطبيب الباحث مدة 20 ثانية دورة واحدة، أو حتى الحصول على حوية بيضاء محيطة بالآفة بقطر 1 ملم، بفاصل أسبوع.

في كلتا المجموعتين، رُوقِبَتْ المريضات كل أسبوع، وأوقف العلاج بزوال الآفات جميعها، أو بعد مضي 6 أسابيع من بدء العلاج.

تمت رؤية المريضات بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج للتحقق من النكس.

سُجِّلَ في كل زيارة عدد الآفات، ومكانها، والآثار الجانبية الموضعية والجهازية في حال حدوثها.

في حال ظهور آفات جديدة في أثناء الدراسة كانت تُضَافُ إلى البيانات، وتخضع للبرتوكول العلاجي نفسه.

وُضِعَتْ النتائج ضمن جداول، وحُسِبَتِ الفروق الإحصائية باستخدام اختبار كاي مربع Chi-square واختبار فيشر Fisher Test، وعُدَّتْ (P-value < 0.05) دالة إحصائياً.

النتائج: الجداول 1–2

بلغ إجمالي عدد المريضات الحوامل الخاضعات لهذه الدراسة 53 مريضة شخص لديهن ثآليل تناسلية، وراوحت أعمارهن بين 19–37 سنة (بلغ متوسط الأعمار 26 سنة). راوح عدد الثآليل عند كل مريضة بين 1–22 ثؤلولاً (بلغ المتوسط 8 ثآليل).

ضمت **مجموعة الـ TCA** 27 مريضة راوحت أعمارهن بين 19–36 سنة (متوسط العمر 25.5 سنة)، وراوح عدد الثآليل عند كل مريضة في هذه المجموعة بين 1–20 ثؤلولاً (متوسط عدد الثآليل 6.5 ثؤلول).

21 مريضة (78%) أكملن الدراسة، وراوحت مدة العلاج اللازمة لزوال الآفات عيانياً وبشكل كامل بين 2–6 أسابيع (المتوسط 4 أسابيع).

بقي لدى 6 مريضات (28.6%) آفات معندة على العلاج بعد مضي 6 أسابيع من العلاج. أبدت 4 مريضات (19%) ظهور آفات جديدة في زيارات المتابعة خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج. المريضات اللواتي بقي لديهن آفات معندة جميعهن واللواتي أبدين نكساً بعد 3 أشهر من إيقاف العلاج، والبالغ عددهن 10 مريضات (47.6%)، عُدَّ علاجهن فاشلاً.

حدث زوال تام للثآليل دون نكس بعد 3 أشهر من المتابعة لدى 11 مريضة (52.4%) من مجموعة المريضات المعالجات بالTCA.

سجلت الآثار الجانبية الموضعية التالية لدى المريضات الـ21 اللواتي تابعن العلاج، تقرحاً وتآكلاً لدى مريضة واحدة (5%)، ألماً وحس حرق لدى 6 مريضات (28.5%)، ونقص تصبغ لدى مريضتين (9.5%)، وفرط تصبغ لدى 8 مريضات (38%). دون أن يسجل أي أثر جانبي جهازي لديهن.

ضمت **مجموعة الآزوت السائل** 26 مريضة راوحت أعمارهن بين 20–37 سنة (متوسط العمر 26.5 سنة)، وراوح عدد الثآليل عند كل مريضة في هذه المجموعة بين 1–18 ثؤلولاً (متوسط عدد الثآليل 6).

19 مريضة (73%) أكملن الدراسة، وراوحت مدة العلاج اللازمة لزوال الآفات عيانياً و بشكل كامل بين 1–6 أسابيع (المتوسط 3.5 أسابيع).

بقي لدى 4 مريضات (21 %) آفات معندة على العلاج بعد مضي 6 أسابيع من العلاج. أبدت 3 مريضات (16 %) ظهور آفات جديدة في زيارات المتابعة خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج. المريضات السابقات اللواتي بقي لديهن آفات معندة واللواتي أبدين نكساً بعد 3 شهر من إيقاف العلاج، والبالغ عددهن 7 مريضات (37%)، عُدَّ علاجهن فاشلاً.

حدث زوال تام للثآليل دون نكس بعد 3 أشهر من المتابعة لدى 12 مريضة (63%) من مجموعة المريضات المعالجات بالآزوت السائل.

سجلت الآثار الجانبية الموضعية التالية لدى المريضات الـ19 اللواتي تابعن العلاج، لم يحدث تقرح أو تآكل لدى أي مريضة (0%)، حدث ألم وحس حرق لدى 5 مريضات (26%)، ونقص تصبغ لدى 8 مريضات (42%)، وفرط تصبغ لدى مريضة واحدة (5%). دون أن يسجل أي أثر جانبي جهازي لديهن.

المناقشة:

تعدُّ الثآليل التناسلية من أكثر الأمراض المنتقلة بالجنس انتشاراً، فضلاً عن أثرها النفسي والاجتماعي، فهي تطرح مشكلة علاجية، إذْ إن العلاجات المستخدمة والقائمة بشكل أساسي على تخريب الآفات لا تعني الشفاء، إذْ إن DNA الفيروس المسبب HPV قد يبقى في الحالة الكامنة عدة سنوات. ويكون سبباً للنكس في العديد من الحالات.[1-3]

يمكن للثآليل التناسلية أن تصيب المرأة الحامل في مختلف مراحل الحمل، وتطرح مشكلة علاجية، إذْ لا يمكن استخدام البودوفيللين ومشتقاته نظراً لتأثيرها المشوه للجنين، كما أنَّ المقاربات العلاجية التقليدية كليزر CO2 والتخثير الكهربائي، والجراحة، غالباً ما تترك وراءها قرحات وإنتانات ثانوية في القناة التناسلية وقد تؤدي إلى الإجهاض أو الولادة الباكرة.[8-12]

يعدُّ كل من محلول حمض الخل الثلاثي بتركيز 80–90%، والآزوت السائل من الخيارات العلاجية القليلة المسموح استخدامها لعلاج الثآليل التناسلية عند الحوامل، ولا توجد لدينا دراسة مقارنة في سورية تبدي أفضلية لأحدهما على الآخر.[13-16]

من ثَمَّ كان الهدف من دراستنا الحالية معرفة فعالية محلول TCA 85% المطبق من قبل الطبيب وأمانه. وهو خيار علاجي معروف عند الحوامل، لكنه غير مطبق على نحو واسع في بلدنا، مقارنة بالعلاج بالآزوت السائل المطبق من قبل الطبيب الذي يعدُّ واحداً من أكثر العلاجات فعالية واستخداماً لعلاج الثآليل التناسلية عند الحوامل.

أُجْرِيَتْ هذه الدراسة على الحوامل بعمر أقل من 40 سنة، والمصابات بثؤلول تناسلي أو أكثر، كشريحة مستهدفة بالدراسة.

قُسِّمَتِ المريضات عشوائياً إلى مجموعتين علاجيتين:
المجموعة الأولى: هي مجموعة المريضات المعالجات بـ85% TCA، حيث يطبق من قبل الطبيب الفاحص باستخدام ماسحة قطنية بحيث ننتظر حتى يجف المحلول و تصبح الآفة بيضاء اللون، مرة أسبوعياً وأوقف العلاج بزوال الآفات جميعها، أو بعد مضي 6 أسابيع من بدء العلاج (6 جلسات علاجية كحد أقصى)..
المجموعة الثانية: هي مجموعة المريضات المعالجات بالآزوت السائل من قبل الطبيب الباحث مدة 20 ثانية دورة واحدة، أو حتى الحصول على حوية بيضاء محيطة بالآفة بقطر 1 ملم. مرة أسبوعياً، وأوقف العلاج بزوال الآفات جميعها، أو بعد مضي 6 أسابيع من بدء العلاج (6 جلسات علاجية كحد أقصى).
لم تكن هناك فروق إحصائية بين المجموعتين من حيث العمر، وعدد الاندفاعات، ومن ثَمَّ كانت مجموعتي الدراسة متشابهتين إحصائياً.
مع أن نسبة نجاح العلاج في مجموعة الآزوت (63%) كانت أكبر منها في مجموعة الـ TCA (52.4%)، إلا أنه لم يكن الفرق ذو دلالة إحصائية من حيث الفعالية بين المجموعتين.
أبدت مجموعة الآزوت متوسط مدة علاج أقل مقارنة بمجموعة الـ TCA (3.5 أسابيع مقابل 4 أسابيع) دون فروق إحصائية مهمة.
أبدت مجموعة الآزوت معدل نكس أقل مقارنة بمجموعة الـ TCA (16% مقابل 19%) دون فروق إحصائية مهمة.
ظهرت الفروق ذات الأهمية الإحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بالآثار الجانبية. إذْ إن مريضات مجموعة الآزوت عانين من نقص تصبغ تالٍ للعلاج (42%) أكثر من مجموعة الـ TCA (12%) وكان الفرق مهماً إحصائياً. وبالمقابل فإن فرط التصبغ الحاصل في مجموعة الـ TCA (38%) كان أكثر منه في مجموعة الآزوت (5%)، وكان الفرق مهماً إحصائياً. أمَّا التقرحات والتآكلات فقد وجدت فقط في مجموعة الـ TCA (5% مقابل 0%) دون فروق دالة إحصائياً، كما وجد الألم وحس الحرق في مجموعة الـ TCA أكثر من مجموعة الآزوت (28.5% مقابل 26%) دون فروق دالة إحصائياً.

الاستنتاج:

تبعاً للنتائج السريرية لدراستنا، يمكن اقتراح حمض الخل الثلاثي 85% كعلاج فعال وآمن، وغير مكلف، وسهل التطبيق في علاج الثآليل التناسلية عند النساء الحوامل، في ظل قلة الخيارات العلاجية لديهن، مع الوضع بالحسبان أن العلاج القري (باستخدام الآزوت السائل) هو العلاج الأفضل من حيث الفعالية والأمان في حال توافره.

الجدول رقم 1 : النتائج العلاجية

طريقة العلاج	العلاج فعال	العلاج فاشل		العدد الكلي للمريضات المتابعات للعلاج
	شفاء	عدم شفاء	نكس	
TCA 85%	11 (52.4%)	6 (28.6%)	4 (19%)	21
الآزوت السائل	12 (63%)	4 (21%)	3 (16%)	19

الجدول رقم 2: الآثار الجانبية لدى المريضات اللواتي أكملن الدراسة

طريقة العلاج	الألم و حس الحرق	التقرحات و التآكلات	نقص التصبغ	فرط التصبغ	عدد المريضات اللواتي تابعن الدراسة
TCA 85%	6 (28.5%)	1 (5%)	2 (9.5%)	8 (38%)	21
الآزوت السائل	5 (26%)	0 (0%)	8 (42%)	1 (5%)	19

References

1. Cates W Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis.1999 Apr;26(4 Suppl):S2-7.
2. Blackwell M. Human papillomavirus infection. Am J Transplant. 2004 Oct;4:95-100.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997;102:3-8.
4. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. J Am Osteopath Assoc. 2006 Mar;106(3 Suppl 1):S2-8.
5. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol. 2006;16:83-97.
6. Dunne Ef, et al (Atlanta, Ga; centers for diseases control and prevention, Betheda, Md) JAMA 2007;297:813-819.
7. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. Infect Dis Obstet Gynecol 2006;(Suppl):40470
8. Gall SA. Female genital warts: global trends and treatments. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9 (3):149-54.
9. Chen K, Chang BZ, Ju M, Zhang XH, Gu H. Comparative study of photodynamic therapy vs. CO2 laser vaporization in treatment of condylomata acuminata: a randomized clinical trial. Br J Dermatol 2007; 156: 516-520.
10. Mayeaux EJ Jr., Dunton C. Modern management of external genital warts. J Low Genit Tract Dis 2008;12(3):185-92
11.Yang YG1, Zou XB, Zhao H, Zhang YJ, Li HJ. Photodynamic therapy of condyloma acuminata in pregnant women. Chin Med J (Engl). 2012 Aug;125(16):2925-8.
12. Simmons PD. Podophyllin 10% and 25% in the treatment of ano-genital warts: a comparative double-blind study. Br J Vener Dis 1981;57:208–209
13. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. Sex Transm Dis. 1993;20(6):344–345.
14. Godley MJ, et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. Genitourin Med. 1987;63(6):390–392.
15. Taner ZM, et al. Therapeutic value of trichloroacetic acid in the treatment of isolated genital warts on the external female genitalia. J Reprod Med. 2007;52(6):521–525.
16. Amer M et al; Liquid Nitrogen Versus Trichloro-Acetic Acid for the Treatment of Genital Warts. EBWHJ August 2011;1 (2):78-83.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2016/05/23.
تاريخ قبوله للنشر 2016/07/21.