A Comparative Study of Liquid Nitrogen Cryotherapy as Monotherapy versus in Combination with Podophyllin in the Treatment of Condyloma Acuminata

Dr. Hasan Saleh*

(Received 12 / 3 / 2020. Accepted 28 / 7 / 2020)

□ ABSTRACT □

Condyloma Acuminata (CA) is a common viral sexually transmitted disease. Although various treatment modalities are available for treating CA, but none of them can achieve 100% response rate. In a search for better response rate and less recurrence rate, the combination of cytotoxic agent Podophyllin with ablative liquid nitrogen cryotherapy was evaluated over cryotherapy alone.

Sixty patients with multiple CA were randomly assigned to two groups in the study. Thirty patients in group A received double freeze thaw cycle of 25 seconds of liquid nitrogen cryotherapy. Thirty patients in Group B were subjected to liquid nitrogen cryotherapy in a similar manner followed by application of not more than 0.5 ml of 25% Podophyllin solution.

The complete response rate and the recurrence rate in the Group B in our study were comparable to Group A as the difference was statistically insignificant .But the differentiating point was that the similar results were obtained in Group B with an average1.2 sessions per patient in comparison to an average of 1.67 sessions per patient in Group A.

Cryotherapy represents a simple, safe and effective regimen for the treatment of multiple CA which in combination with Podophyllin is even more effective as a single session procedure; thereby shortening the treatment regimen.

Keywords: Cryoablation, Genital warts, Humamn papilloma virus.

* **Associate Professor – Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقارنة الكي البارد بالنتروجين السائل وحده مقابل الكي البارد مع البودوفيللين في علاج اللقمومات المؤنفة التناسلية

د. حسن صالح*

(تاريخ الإيداع 12 / 3 / 2020. قُبِل للنشر في 28 / 7 / 2020)

□ ملخّص □

اللقموم المؤنف هو مرض شائع منتقل بالجنس. ومع وجود وسائل علاجية عديدة إلا أن أحدها لم يحقق نسبة استجابة 100%. وفي البحث عن استجابة أفضل ونكس أقل فقد تم تقييم الجمع بين العامل السام للخلايا البودوفيللين والكي البارد بالنتروجين السائل مقابل الكي البارد وحده.

تم أخذ 60 مريضة مصابة بلقمومات مؤنفة متعددة وتم تقسيمهن إلى مجموعتين A وB بشكل عشوائي.

المجموعة A المؤلفة من 30 مريضة تلقت دورتين من النتروجين السائل كل دورة مدتها 25 ثانية.

المجموعة B والمؤلفة أيضاً من 30 مريضة تلقت نفس العلاج السابق متبوعاً بتطبيق ما لايزيد عن 0.5 مل من محلول البودوفيللين 20%.

إن معدل الاستجابة الكلية والنكس في المجموعة B كان مقارباً للمجموعة A حيث لم نجد أي فرق هام إحصائياً. ولكن النقطة الفاصلة كانت بتحقيق النتائج النهائية بمعدل 1,2 جلسة للمريضة الواحدة في المجموعة B مقابل 1,67 جلسة للمريضة في المجموعة A.

إن الكي البارد بالنتروجين السائل هو وسيلة علاجية بسيطة آمنة وفعالة في تدبير اللقمومات المؤنفة المتعددة وإن إضافة البودوفيللين يعطي فعالية أكبر في جلسة واحدة فقط وبهذا تختصر مدة العلاج.

الكلمات المفتاحية: استئصال بالتبريد، الثآليل التناسلية، الفيروس الحليمومي البشري.

* **أستاذ مساعد – كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.**

مقدمة:

اللقمومات المؤنفة هي أشبع الأمراض المنتقلة بالجنس والتي يسببها الفيروس الحليمومي البشري (HPV) [1]. وفي الآونة الأخيرة قد أحدثت قلقاً عاماً بسبب انتشارها الواسع، الانتقال الجنسي، ارتباطها بالتنشؤات وHIV، صعوبة العلاج ومعدلات النكس المرتفعة. إن الانتشار العالمي للعدوى بالفيروس الحليمومي البشري عند النساء بدون تشوهات حوضية 11-12% [2].

الثآليل التناسلية تنتقل بالجنس بمعدل انتقال 60% وقد يحدث الانتقال من الأم للجنين. [3] فترة الحضانة تتراوح من أسبوعين حتى 8 أشهر[1]. هناك أنماط مصلية معدية متعددة من HPV [4]. معظم الثآليل التناسلية الخارجية تسببها الأنماط المصلية ذات الخطورة المنخفضة للخباثة ونادراً ما تترافق مع الأنماط المصلية (16-18) عالية الخطورة [5].

إن طيف العدوى يمتد من الإصابة تحت السريرية إلى الإصابة الفعالة[6]. الفيريون الفيروسي يحرض تكاثر الخلايا الكيراتينية في الطبقة القاعدية من البشرة والذي يؤدي بالمشاركة مع التضاعف الفيروسي إلى نمو تنبتي [1].

قد تتضخم الثآليل الشرجية التناسلية كثيراً خلال الحمل وتعيق طريق الولادة الطبيعية [6]. هناك نسبة 12,2% للانتقال بالطريق العمودي من الأم إلى الوليد عن طريق المهبل [7]. وبهذا تكون القيصرية الانتخابية هي الطريقة الأمثل في هذه الحالة.

أهمية البحث وأهدافه:

إن علاج الثآليل التناسلية الخارجية يشكل تحدياً للطبيب. إذا بقيت بدون علاج فإنها قد تتراجع عفوياً، تزداد حجماً أو عدداً، أو تبقى كما هي وذلك اعتماداً على مناعة المريضة [9].

هناك طيف واسع من الخيارات العلاجية لعلاج اللقمومات المؤنفة مثل العوامل السامة للخلايا (تري كلور أسيتيك أسيد، فينول، بودوفيللين، 5 فلوروبوراسيل، ريتينوئيد والبليومايسين)، الاستئصال الفيزيائي (التحطيم الكهربائي والكي البارد) والتعديل المناعي (إيميكيمود، أنترفيرون، ولقاح HPV) [1] ورغم تنوع الوسائل العلاجية المتاحة لتدبير الثآليل التناسلية إلا أن إحداها لم تشكل علاجاً مثالياً لتدبير اللقمومات المؤنفة. كل الوسائل تحمل إمكانية عدم تحقيق الشفاء التام بالإضافة لاحتمال النكس العالي للآفات [11].

هدف البحث:

إن الهدف من العلاج هو التخلص من الثآليل الظاهرة مما يقلل من العدوى وخطورة التحول الخبيث [10]. تم إجراء هذه الدراسة لتقييم الفعل التآزري للبودوفيللين كعامل معالج كيميائي مرافق للاستئصال بواسطة الكي البارد بالنتروجين السائل مقابل الكي البارد بالنتروجين السائل وحده في علاج اللقمومات المؤنفة.

طرائق البحث ومواده:

الكي البارد يستخدم حرارة تحت الصفر لتدمير الأنسجة من خلال النخر الحراري للخلايا الكيراتينية المصابة بالHPV وذلك خلال 4 مراحل:

1-النقل السريع للحرارة

2-أذية الأنسجة

3–ركودة دموية وانسداد وعائي

4–التهاب موضع يؤدي إلى تفعيل رد فعل متواسط بالخلايا [12].

من بين الكريوجينات المتوافرة فإن النتروجين السائل وأوكسيد النتريك هي المواد الأشيع استخداماً لعلاج اللقموم المؤنف [13].

النتروجين السائل يمكن تطبيقه بواسطة ماسحة قطنية أو من خلال أداة بخ دقيقة مباشرة على الآفة وحوالي 1–2مم حولها لمدة 30–60 ثانية [14]. وهي الطريقة الموصى بها لعلاج اللقمومات المؤنفة باستثناء حالات اعتلال الأوعية، عدم تحمل البرودة، داء رينو، شري البرد، الغلوبولين القري، تقيح الجلد المواتي، والأمراض المناعية [1].

الآثار الجانبية التي تحدث مباشرة هي الألم، تشكل حويصلات والتقرح، بالإضافة إلى الاختلاطات اللاحقة مثل نقص أو فرط التصبغ وخاصة على البشرات السمراء [12].

البودوفيللين هو مادة صمغية نباتية منقاة مشتقة من بودوفيللوم بيلتاتوم Podophyllum Peltatum وبودوفيللوم إيمودي Podophyllum Emodi [15]. وهو يعمل عبر الارتباط بالنبيبات البروتينية للخلية المصابة والذي يؤدي إلى إيقاف الانقسام الخيطي مما يؤدي إلى موت الخلية [13]. يتم تطبيقه كالطلاء مباشرةً على المنطقة المصابة ويترك لبعض الوقت. بسبب خطر التخريش والسمية الجهازية يجب غسل الدواء خلال 4–6 ساعات [15].

إن السبب الرئيس في فشل المعالجة هو صعوبة الوصول للمناطق المصابة تشريحياً، حساسية المنطقة تجاه الألم، صمود الفيروس والإصابة التحت السريرية المتبقية. تبقى الإصابة تحت السريرية مستمرة لأن الحمض النووي الخاص بالفيروس الحليمومي البشري يبقى كامناً في الهوامش خارج المنطقة المعالجة [16]. إن معدلات النكس العالية تلاحظ عن المرضى الغير أخلاقيين، الحوامل والمرضى المضعفين مناعياً [3]. بما أن كل الوسائل العلاجية فيها عيوب، حالياً يتم ابتكار عدة طرق علاجية تآزرية لعلاج اللقمومات المؤنفة [3].

هذه الدراسة هي دراسة مقارنة استهلالية أجريت في قسم التوليد وأمراض النساء. تم إدخال 60 مريضة لقمومات مؤنفة مشخصة سريرياً بشكل عشوائي بالنسبة للعمر، الجنس ومدة الإصابة. المرضى المراجعون للعيادة النسائية بشكوى ثآليل في وحول الأعضاء التناسلية الظاهرة، الشرج، مجرى البول والمهبل تم فحصهم للدخول في الدراسة. تم استبعاد الحوامل والمرضعات، مرضى فقر الدم الشديد، السكري، مضعفي المناعة، HIV، HCV أو التهاب الكبد B أو الذين خضعوا لأي علاج للثآليل التناسلية في الأشهر الستة السابقة. في حال وجود أي مرض منتقل بالجنس مرافق مثل الإنتان بالمبيضات، داء المشعرات أو غيره فيتم علاجه أولا ثم يتم إدخال المريضة بالدراسة.

بعد أخذ القصة المرضية، إجراء الفحص السريري والفحوصات المتعلقة مثل تعداد الدم العام، العلامات الحيوية والفحوصات الكيميائية الحيوية، يتم توقيع المريضة على موافقة خطية مستنيرة. يتم بعدها تقسيم المرضى إلى مجموعتين تتألف كل منها من 30 مريضة: مجموعة A ومجموعة B. في مرضى المجموعة A، يتم تنظيف الآفات بمحلول البوفيدون 4% ثم يتم تخدير كل آفة موضعياً بحقن محلول ليدوكائين 2%. يتم بخ النتروجين السائل بأداة بخ، بشكل فرشاة الدهان، على كل آفة أو على باقة من الآفات معاً. يتم بخ الآفات لتجمد تماماً ثم تعاد دورة التجميد ذوبان مرة ثانية. بعدها يتم تغطية الآفات بأكياس محلول ملحي بارد لمدة 10 دقائق. تتم مراقبة المريض لمدة 10 دقائق إضافية تحسباً لحدوث ألم، وذمة، حمامى أو تشكل فقاعة.

في مرضى المجموعة B يتم بخ النتروجين السائل دورتي تجميد ذوبان بنفس طريقة مرضى المجموعة A. بعد الذوبان التام للدورة الثانية يتم تطبيق الغليسيرين على الجلد السليم حول كل آفة. بعدها يتم تطبيق طبقة غنية من محلول البودوفيللين 25% بواسطة ماسحة قطنية مع الانتباه لألا تتجاوز كمية البودوفللين الكلية المستخدمة في الجلسة الواحدة 0.5مل. يتم تركها لتجف بالهواء ثم تغطى كل آفة بطبقة واحدة من الشاش. ثم يتم غسل الآفات بالصابون والسيروم المالح بعد الجلسة بساعتين لإزالة أكبر قدر ممكن من البودوفيللين.

عناية بعد الجلسة: يعطى المرضى في كلا المجموعتين مسكن ألم معتدل عند اللزوم بالإضافة لغسولات موضعية بمحلول البوفيدون 5% ويطبق بعده الصادات الموضعية مرتين يومياً كل يوم حتى شفاء الجرح. إضافة لذلك، مرضى المجموعة B يتم فحصهم بحثاً عن أي أعراض عصبية وإجراء تحاليل دموية وكيماوية كل 48 ساعة لمراقبة سمية البودوفيللين.

المتابعة: تتم متابعة المرضى بفواصل 1، 4، 8، 12، و24 أسبوعاً بعد العلاج لمراقبة الاستجابة وحدوث أي نكس. في كل زيارة يتم تقييم شدة الألم، الوذمة، الحمامى، تشكل الفقاعة، الإنتان الثانوي وتشكل القشور، وفي النهاية اضطرابات التصبغ عقب انتهاء العلاج، التندب، وظهور أي آفات جديدة في حال حدوثها. في زيارة الأسبوع الرابع، في حال كانت نسبة الآفات غير المستجيبة أكثر من 30% من المجموع الكي للآفات الأصلية تتم أعادة المعالجة من البداية في المجموعتين. خلال مدة الدراسة والتي تمتد 24 أسبوعاً يوصى المرضى باستخدام الواقي الذكري عند ممارسة اللقاء الجنسي. في نهاية الدراسة تم تسجيل النتائج وتم تحليلها إحصائياً بواسطة برنامج إحصائي. خلال تقييم النتائج بتطبيق اختبار تشي سكوير، تم اعتبار الفروق الهامة إحصائاً عند $P<0,05$ وبمجال ثقة 95%.

النتائج والمناقشة:

60 مريضة لقمومات مؤنفة تم إدخالهن في الدراسة وتقسيمهن إلى مجموعتين تألفت كل منهما من 30 مريضة. المجموعة A عولجت بالكي البارد بالنتروجين السائل وحده، بينما المجموعة B تلقت النتروجين السائل مع البودوفيللين، وتمت متابعة مرضى المجموعتين حسب برنامج المتابعة المذكور سابقاً. تمت مقارنة الخصائص والأسس الديموغرافية للمرض بين مرضى المجموعتين [جدول 1].

جدول 1. الخصائص والأسس الديموغرافية للمرض عتد المرضى

	المجموعة A	المجموعة B	p-value
العمر (سنوات)	23,93±3,49	28,67±9,82	0,089
مدة الإصابة	4,7±2,59	5,5±3,27	0,464
متوسط عمر أول جماع	20,20±2,08	21,73±3,03	0,118
العدد الكلي للآفات	408	474	
عدد الآفات التناسلية الخارجية	352	422	
عدد الآفات الشرجية	40	32	
عدد الآفات السبيل البولي	10	4	
عدد الآفات المهبلية	6	16	

تقييم الفعالية: إن مشعرات الفعالية هي الاستجابة التامة للتآليل ومعدل النكس الموضح في [جدول 2]. الاستجابة التامة كانت بالزوال التام لكل الآفات. النكس هو ظهور آفات بنفس المواقع المعالجة أو مواقع جديدة. معدل الاستجابة التامة هو نسبة عدد الآفات التي زالت كلياً إلى العدد الكلي للآفات الاصلية. معدل النكس هو نسبة عدد الآفات الجديدة إلى العدد الكلي للآفات الأصلية. [17].

في دراستنا كان معدل الاستجابة التامة في مجموعة المعالجة التآزرية بين الكي البارد والبودوفيللين (85,18 ± 9,59%) أقل منه في مجموعة الكي البارد وحده (89,20 ± 10,08%) ولكن الفرق غير هام إحصائياً حيث (p-value=0,273).

وكذلك كان معدل النكس عند مرضى مجموعة المعالجة التآزرية بين الكي البارد والبودوفيللين (11,55±9,50%) أعلى منه في مرضى مجموعة العلاج بالكي البارد وحده (7.01±6,40%)، ولكن أيضاً هنا كان الفرق غير هام إحصائياً حيث (p-value=0,137). ولكن الاستجابة التامة تحققت في مجموعة المعالجة التآزرية أسرع من مجموعة العلاج الوحيد. في الأسابيع 4 و8 كانت متوسط معدل التحسن في آفات اللقموات المؤنفة أعلى وملحوظ أكثر في مجموعة العلاج التآزري منها في مجموعة العلاج الوحيد، ولكن في الأسبوع 24 كانت النتائج متقاربة بين المجموعتين.

جدول 2. تقييم الفعالية في المجموعتين المعالجتين

		المجموعة A (عدد 30)	المجموعة B (عدد 30)	p-value
العدد الكلي للآفات		408	474	
عدد الآفات التناسلية الخارجية		352	422	
الاستجابة التامة للآفات التناسلية الخارجية	4 أسابيع	256 (71,74±19,86%)	312 (77,11±14,47%)	0,421
	8 أسابيع	296 (85,20±9,17%)	350 (83,40±9,50%)	0.615
	12 أسبوع	304 (88,18±9,16%)	364 (86,08±8,39%)	0,534
	24 أسبوع	312 (91,30±8,77%)	364 (86,41±8,92%)	0,156
معدل النكس في الآفات التناسلية الخارجية		30 (6,74±6,88%)	38 (10.20±8,53%)	0,248
الآفات الغير المعالجة في الأسبوع 24		10	20	
عدد الآفات الشرجية		40	32	
الاستجابة التامة للآفات الشرجية	4 أسابيع	24 (59,72±8,33%)	24 (78,27±14,88%)	0,073
	8 أسابيع	30 (75,00±21.52%)	26 (86,61±15,53%)	0,415
	12 أسبوع	32 (77,87±20,79%)	26 (86,61±15,53%)	0,522
	24 أسبوع	36 (93,05±8,33%)	24 (74,11±20,49%)	0,138
معدل النكس في الآفات الشرجية		4 (6.94±8,33%)	4 (18,75±2394%)	0,387
الآفات الغير معالجة في الأسبوع 24		0	4 (18,75%)	
عدد آفات السبيل البولي		10	4	

الاستجابة التامة لآفات السبيل البولي	4 أسابيع	(%100) 10	(%100) 4	–
	8 أسابيع	(%28.87±66.67) 6	(%0.00±100) 4	0.219
	12 أسبوع	(%28.87±66.67) 6	(%70.71±50) 2	0.724
	24 أسبوع	(%28.87±83.33) 8	(%0) 0	0.030
معدل النكس في آفات السبيل البولي		(%28.87±16.67) 2	(%0.00±100) 4	0.030
الآفات الغير معالجة في الأسبوع 24		0	0	
عدد الآفات المهبلية		6	16	
الاستجابة التامة للآفات المهبلية	4 أسابيع	(%35.35±25.00) 2	(%18.86±53.33) 8	0.423
	8 أسابيع	(%0) 0	(%14.14±90.00) 14	0.012
	12 أسبوع	(%0) 0	(%14.14±90.00) 14	0.012
	24 أسبوع	(%0) 0	(%14.14±90.00) 14	0.012
معدل النكس للآفات المهبلية		(%100) 6	(%14.14±10.00) 2	0.423
الآفات الغير معالجة في الأسبوع 24		0	0	
معدل الاستجابة التامة الكلي		(%10.08±89.20) 356	(%9.59±85.18) 402	0.273
معدل النكس الكلي		(%6.40±7.01) 42	(%9.50±11.55) 48	0.137
عدد المرضى الذين جلسة علاجية ثانية		(%66.67) 20	(%20.00) 6	0.010

بالنسبة لمعدلات الاستجابة التامة والنكس للآفات في المناطق الأربعة المعتمدة في تقسيمنا، فإن معدل الاستجابة التامة والنكس في مجموعة العلاج بالكي البارد وحده 91.30±8.77% و6.74±6.88% بالنسبة للآفات التناسلية الخارجية و86.41±8.92% و10.20±8.53% في مجموعة العلاج التآزري، معدل الاستجابة التامة والنكس للآفات الشرجية كان 93.05±8.33% و6.94±8.33% في مجموعة العلاج بالكي البارد وحده مقابل 74.11±20.49% و18.75±23.94% في مجموعة العلاج التآزري، معدل الاستجابة التامة والنكس لآفات السبيل البولي كان 83.33±28.87% و16.67±2887% في مجموعة العلاج بلكي البارد وحده مقابل 0% و100% في مجموعة العلاج المتآرز، معدل الاستجابة التامة والنكس للآفات المهبلية كان 0% و100% في مجموعة العلاج بالكي البارد وحده مقابل 90.00±14.14% و10.00±14.14% في مجموعة العلاج التآزري.

تقييم التحمل: معايير الأمان وتحمل العلاج كانت الآثار الجانبية الآنية والمتأخرة التي تعرض لها المرضى في المجموعتين العلاجيتين [جدول 3].

جدول 3. تقييم التحمل عند مرضى المجموعتين العلاجيتين

	المجموعة A (عدد 30)	المجموعة B (عدد 30)	p-value
ألم \ حس وخز	26	24	0.624
شفاء متأخر للقرحة	4	8	0.361
إنتان ثانوي	–	2	0.309
نقس تصبغ	16	22	0.256
تندب	–	2	0.309
أعراض عصبية	–	–	–

المناقشة:

تمت مقارنة فعالية الكي البارد بالنتروجين السائل وحده مقابل الكي البارد بالتآزر مع البودوفيللين في علاج اللقمومات المؤنفة عند 60 مريضة لقمومات تناسلية. اللقمومات المؤنفة مرض فيروسي شائع منتقل بالجنس يصيب المنطقة التناسلية والذي يعالج بشكل رئيسي بالكي البارد بالنتروجين السائل وتطبيق البودوفيللين نظراً لتوافر هذين العلاجين[9].

منذ أن تم التعرف على الكي البارد بالنتروجين السائل (درجة غليان −196درجة سليزيوس) في الممارسة السريرية من قبل الطبيب راي أللينغتون عام 1950، أصبح يستخدم بشكل شائع كوسيلة علاجية [12]. لديه ميزة عن الوسائل الأخرى في علاج العدوى الكامنة بال HPV الناجمة عن التعديل المناعي وأيضاً في علاج الثآليل الضخامية، الآفات المجتمعة والآفات في المناطق المشعرة [18]. في الدراسات العشوائية المضبوطة التي استخدمت الكي البارد لعلاج الثآليل الشرجية التناسلية، سجلت معدلات شفاء 54−88% ومعدلات نكس 21−40% باستخدام العلاج وحده [1]. السلبيات الكبرى هي الألم، التقرح والحاجة لجلسات متعددة في حال الثآليل المعندة. على كل حال فإن الآثار الجانبية للكي البارد هي بمجملها موضعة مما يجعلها الوسيلة الأمثل لعلاج الثآليل المتعددة عند الحوامل [15].

البودوفيللين هو وسيلة علاجية فعالة، آمنة وغير غازية لعلاج اللقمومات المؤنفة السطحية. في الدراسات العشوائية المضبوطة، فإن البودوفيللين كوسيلة علاجية وحيدة يحقق نسبة شفاء 41−77% مع معدل نكس 25=70% [1]. الآثار الجانبية للبودوفيللين قد تظهر كسمية حادة أو طويلة الأمد، طفرات وتسرطن وسمية موضعية. الآثار الجلدية الموضعة هي غالباً حمامى، إيلام، حكة، حس حرق، وذمة وألم وتخريش شديد، نادرا ما نرى تسحج، تقرح، تندب وشبم.

تحدث السمية الجهازية بالبودوفيللين فقط في حال الامتصاص الجهازي القوي ولذلك يجب ان يقتصر تطبيقه على 0.5 مل على الأكثر في الجلسة الواحدة. الآثار الجانبية الجهازية قد تتضمن غثيان، إقياء، اضطراب، فشل كلوي، تشوش الحس، نقص كريات الدم البيضاء، سبات، تثبيط نقي العظم، تشوهات خلقية، طفرات وأخيراً الموت[15]. ولهذا فهو مضاد استطباب مطلق في الحمل [1]. لا يزال البودوفيللين يستخدم في علاج اللقمومات المؤنفة بسبب سهولة توافره [9].

تم إجراء هذه الدراسة لتقييم الفعالية السريرية للتطبيق المسترك لهذين العلاجين وبهدف إيجاد أي تحسينات في الاستجابة للعلاج لهاتين الوسيلتين العلاجيتين. معدلات الاستجابة التامة والنكس في المجموعة B كانت مقاربة لقيمها

في المجموعة A بدون وجود أي فرق ذو دلالة إحصائية. الفرق الذي يجب ذكره هو أنه تم التوصل للنتيجة بمعدل 1,2 جلسة للمريض الواحد في المجموعة B بين احتاج المريض في المجموعة A ما يعادل 1,67 جلسة. كانت هذه الموجودات نفسها هي المشاهدة لدى Sherrard et al [19].

كما ظهر في النتائج فإن معدل زوال الثآليل في السبيل البولي ومهبلي منخفض جداً ومعدل النكس عالٍ جداً في دراستنا.

يجب إجراء دراسات لاحقة للبحث عن سبب انخفاض معدل الاستجابة وارتفاع معدل النكس في السبيل البولي والمهبلي، هل هو بسبب العدوى داخل المهبل والسبيل البولي والتي تكون غير مرئية وصعوبة الوصول إليها تشريحياً أو بسبب الحساسية للألم في المخاطية.

إن معدل حدوث وشدة الآثار الجانبية التي اختبرها المرضى في المجموعتتي العلاجيتين تضمنت ألم خفيف إلى متوسط، تأخر شفاء القرحة، إنتان ثانوي، نقس تصبغ والتندب بعد المعالجة كانت متقاربة وبدون أي فروق هامة إحصائياً.

الألم المتوسط إلى شديد خلال الجلسة ونقص التصبغ تمت ملاحظتهما تقريباً في كل المرضى في المجموعتين العلاجيتين وكان وضوحاً بسبب الكي البارد. الإنتان الثانوي والتندب تمت ملاحظتهما في مريضين من المجموعة B وذلك غالباً بسبب البودوفيللين الذي يزيد من النخر النسيجي وبالتالي يفاقم هذه الآثار. ولكن لم تشاهد عند أي مريض أي اعراض عصبية أ، أي اضطرابات مخبرية بعد 48 من الجلسة العلاجية في المجموعتين العلاجيتين. ولهذا يبدو ان البودوفيللين إذا استخدم بجرعة أقل من 0.5مل في الجلسة الواحدة بالمشاركة مع الكي البارد فإنه لا يمتص جهازياً بشكل كافٍ لإحداث أي من هذه الاختلاطات.

معدل الحاجة لجلسة ثانية في مجموعة العلاج التآزري بين الكي البارد والبودوفيللين 20,00% والذي كان أخفض ب(p–value=0.010) من قيمته في مجموعة العلاج بالكي البارد وحده 66.67% وهو فرق هام إحصائياً. بطريقة أخرى فإن المريض احتاج ما يعادل 1.2 جلسة علاجية في مجموعة العلاج التآزري بينما احتاج تقريباً 1.67 جلسة في مجموعة العلاج الوحيد. وبهذا فإن الفعالية بالنسبة لمعدلات الاستجابة النكس في جلسة واحدة في مجموعة العلاج التآزري كانت أفضل واعلى منها في مجموعة العالج الوحيد.

بالنظر إلى الألم الذي يعاني منه المريض خلال وبعد تطبيق النتروجين السائل بالإضافة إلى النخر وتشكل الفقاعة اللاحق بعد جلسة الكي البارد، فأن مشاركة البودوفيللين مع الكي البارد يقلل من إمراضية الجلسة العلاجية وينقص من طول البرنامج العلاجي للقمومات المؤنفة.

نقاط الضعف: العينة الصغيرة وعدم القدرة على تحديد المدة المثالية للتماس ودرجة الحرارة اللازمة للتجميد هي السلبيات الأساسية في هذه الدراسة. شدة الإصابة التي سببها الكي البارد تم تقييمها سريرياً فقط وهي من المتغيرات الهامة في تقييم النتائج للدراسة.

الاستنتاجات والتوصيات:

هذه الدراسة تثبت أن الكي البارد يمثل وسيلة علاجية بسيطة، آمنة، وفعالة في علاج اللقمومات المؤنفة، والذي بالمشاركة مع البودوفيللين يصبح فعالاً أكثر في جلسة واحدة وبالتالي تقصير برنامج ومدة العلاج بالرغم من تقارب النتائج بين المجموعتين المعالجتين.

References:

1) Ting PT. Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and Molluscum contagiosum: a literature review. 2004.

2) Forman D, de Martel C, Lacey CG, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012.

3) Lacye CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 Europian guidline for the management of anogenital warts. 2013.

4) Braatan KP, Lauder MR, Human papillomavirus (HPV), HPV-Related disease, and the HPV vaccine. Rev Obstret Gunecol. 2008.

5) Rozmus-Warcholinska W, Loch T, Czuba B, Mazurek U, Mucha J, Dworak D, et al. Genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy-a case report and analysis of treatment options. Ginekol Pol. 2007.

6) Hebner CM, Laimins LA. Human papilloma viruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol. 2006.

7) Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papilloma virus. Virol J. 2008.

8) Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. Indian J Sex Transm Dis. 2009.

9) Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2015.

10) Charles MK, Soraya N. Management of Genital Warts. Am Fam Physician. 2004.

11) Camargo CL, Belda Junior W, Fagundes LJ, Romiti R. A prospective, open, comparative study of 5% potassium hydroxide solution versus cryotherapy in the treatment of genital warts in men. 2014.

12) Khandpur S. Cryotherapy. In: Association of cutaneous surgeons (I) ACS(I) Textbook on Cutaneous and Aesthetic Surgery: New Delhi; Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.

13) Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital Warts: A Comprehensive Review. 2012.

14) Savant S. Liquid Nitrogen with Podophyllin in Venereal Warts. In: Satish S, DeepakG, Radha A, Kalpana S, editors. 2005.

15) Von Krogh G, Longstaff E. Podophyllin office therapy against condyloma should be abandoned. Sex Transm Infect. 2001.

16) Fabbrocini G, Cacciapuoti S, Monfrecola G. Human papilloma virus Infection in Child. 2009.

17) Mi, X, Chai W, Zheng H, Zuo YG, Li J. A randomized clinical comparative study of cryotherapy plus photodynamic therapy vs. cryotherapy in the treatment of multiple condylomata acuminata. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 2011.

18) Scheinfeld N. Genital warts. Dermatology Online Journal. 2006.

19) Sherrard J, Riddell L. Comparison of the effectiveness of commonly used clinic based treatments for external genital warts. Int J STD AIDS. 2007.