فعالية محلول سلفات الزنك 10% الموضعي في علاج الثآليل التناسلية عند الرجال

أيهم بدران*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: الثآليل التناسلية هي مرض منتقل عن طريق الجنس، يطرح مشكلة اجتماعية وعلاجية، ومثالياً فإنّ المعالجة يجب أن تكون فعالة وجيدة التحمل.

الهدف من بحثنا، دراسة فعالية محلول سلفات الزنك 10% موضعياً وتحمّله، في علاج الثآليل التناسلية عند الرجال (الذكور بعمر 18 سنة فما فوق)، ولهذا الهدف قُورن بالعلاج بالآزوت السائل المعروف بفاعليته في علاج الثآليل التناسلية.

الطرائق والمواد: شملت الدراسة 118 مريضاً ذكراً بعمر 18 سنة فما فوق، شُخِّصَ لديهم ثآليل تناسلية، وعولجوا إمّا بالتبريد بالآزوت السائل موضعياً بيد الطبيب الفاحص، أو بتطبيق سلفات الزنك موضعياً بيد المريض بعد أن شُرِحَ كيفية التطبيق، مع مراعاة شروط الاشتمال والاستبعاد، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة، خلال المدة بين بداية الشهر الأول من عام 2017 ميلادي ونهاية الشهر التاسع من عام 2017 ميلادي من مراجعي العيادة التناسلية في مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي.

النتائج: شملت الدراسة 59 مريضاً عولجوا باستخدام الآزوت السائل موضعياً، وكانت نسبة الشفاء 64% من المرضى المعالجين بالآزوت. 59 مريضاً عولجوا بتطبيق سلفات الزنك 10% موضعياً، وكانت نسبة الشفاء 10% من المرضى المعالجين بسلفات الزنك.

الاستنتاج: إنّ محلول سلفات الزنك 10% الموضعي غير فعّال في علاج الثآليل التناسلية عند الرجال وفقاً لدراستنا مع اقتراح دراسة فعاليته بتراكيز أعلى في علاج الثآليل التناسلية.

الكلمات المفتاحية: الثآليل التناسلية، الرجال، الآزوت السائل، سلفات الزنك.

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

The efficacy of topical zinc sulfate solution 10% in the treatment of genital warts in men

Ayham Badran*

Abstract

Background and Objective: Genital warts are an STD which has considerable therapeutic, social and psychological problems. The ideal therapy should be effective, non-traumatic.

The aim of this study was to determine the efficacy and tolerance of zinc sulfate solution 10% in the treatment of genital warts in men (males over 18 years). For this purpose, it had been compared with liquid nitrogen known as an effective treatment of genital warts.

Materials and Methods: The study includes 118 patients (males over 18 years), diagnosed with genital warts, and treated either by liquid nitrogen which was applied by the physician in all patients, or zinc sulfate solution 10% which was applied by the patients themselves after they were instructed to use the medication, all patients read and signed an informed consent form, during the period between 1st Jan-2017 and 30 Sep-2017, in STD clinic of dermatology hospital of Damascus University.

Results: The study included 59 patients, treated topically using liquid nitrogen and the percentage of cure was 64%. 59 patients were treated topically with 10% zinc sulfate solution, and the percentage of cure was 10%. Conclusions: The topical zinc sulfate solution 10% is considered ineffective therapeutic method in the treatment of genital warts in men due to this study, with the suggestion to study the efficacy of topical zinc sulfate with high concentrations in the treatment of genital warts.

Key words: genital warts, men, liquid nitrogen, zinc sulfate.

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

المقدمة:

تُعَدُّ الثآليل التناسلية Genital Warts التي تعرف أيضاً باللقمومات المؤنفة Condylomata Acumenata واحدة من أكثر الأشكال الشائعة للأمراض المنتقلة بالجنس التي تصيب عموم السكان.[1] على سبيل المثال، تبلغ نسبة انتشاره في إسبانيا 700 لكل 100000 من البالغين، المراوحة أعمارهم بين 16– 24 سنة.[2] لا توجد إحصائيات لانتشار الثآليل التناسلية في بلدنا.

الثآليل التناسلية هي الشكل السريري للخمج بالفيروس الحليمومي البشري Human Papilloma Virus (HPV) لاسيّما الأنماط 6–11، و هي عالية السراية، إذْ إنّ نحو ثلثي الأشخاص الذين أجروا اتصالات جنسية مع أشخاص مصابين بثآليل تناسلية تطورت الإصابة سريرياً لديهم.[3-5] تصيب هذه الفيروسات كلّها الأعمار من كلا الجنسين وتتميز بمدة حضانة قد تمتد عدّة سنوات.[6]

يملك النمطان 16– 18 من الـ HPV قابلية للتسرطن، وقد تكون أحد هذه الأنماط سبباً في تطور سرطان في كل من عنق الرحم، والفرج، والقضيب، و الشرج.[7] إن الشفاء التام من الثآليل التناسلية لا يتحقق عادة بالرغم من تنوع الأساليب العلاجية المتبعة.[8]

يُشَكّل علاج الثآليل التناسلية تحدياً حقيقياً، إذْ لم يثبت إلى الآن نجاعة أي من الوسائل العلاجية في شفاء المريض شفاءً تاماً، و لايوجد حتى الوقت الراهن أي مستحضر علاجي يؤدي إلى إزالة الفيروس إزالة تامة من الخلايا البشروية.[8-10]

يجب أن يكون العلاج المثالي فعالاً (يحقق زوالاً للآفات دون نكس)، غير راضٍ، رخيص الثمن، سهل التطبيق والاستعمال، و لايسبب آثاراً جانبية موضعية أو جهازية.[11-13]

إنّ فعالية سلفات الزنك في علاج المرضى المصابين بالثآليل المسطحة والشائعة، وانخفاض نسبة حدوث النكس لديهم، يدعو للاعتقاد بفعاليته لدى مرضى الثآليل التناسلية إذْ إنّ العامل المسبب هو نفسه الـHPV مع اختلاف النمط.[16-18]

المواد و الطرائق:

أجريت هذه الدراسة المقارنة العشوائية غير المعماة Randomized controlled (Open-Label) trial، في مستشفى الأمراض الجلدية بجامعة دمشق، في المدة الممتدة بين الأول من شهر كانون الثاني 2017، ونهاية شهر أيلول 2017.

صممت الدراسة بحيث تكون العينة المدروسة هي الرجال (الذكور بعمر 18 سنة فما فوق) المشخص لديهم ثؤلول تناسلي أو أكثر غير معالج منذ ثلاثة أشهر على الأقل، إذْ حُوِّلوا إلى الطبيب الباحث في عيادة الأمراض المنتقلة بالجنس الذي كان يفحص الاندفاعات، وبعد التأكد من التشخيص ومن شروط الاشتمال من حيث العمر والحالة المناعية (حيث تم استبعاد كل من المرضى المثبطين مناعياً، المصابين بالإفرنجي، ومرضى التهاب الكبد B أو C، ومرضى السكري)، كان يُطرح الخيار العلاجي مع احتفاظ المريض بحق الرفض وتلقي العلاج الذي يختاره بالجودة والمتابعة نفسها، وتأكيد حقه في الانسحاب من الدراسة بأي وقت يرغب، و تلقي علاج آخر بالجودة والمتابعة نفسها.

في حال موافقة المريض على الدراسة كانت تُشرح طريقة البحث والمتابعة بالتفصيل، والنتائج المرجوة والآثار الجانبية المحتملة، ويوقع المريض على موافقة مستنيرة تتضمن موافقته على إجراء تحاليل لسكر الدم على الريق، وتحاليل دموية لكل من الإفرنجي، وفيروس الإيدز، وفيروس التهاب الكبد B وC. تأكيد ضمان السرية والخصوصية، وعدم كشف الهوية.

لدى استكمال شروط الاشتمال والحصول على الموافقة المستنيرة قُسِمَ المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: طُبِقَت مادة الآزوت السائل بيد الطبيب الباحث مدة 20 ثانية دورة واحدة، أو حتى الحصول على حوية بيضاء محيطة بالآفة بقطر 1 ملم بفاصل أسبوعين بين كل جلسة.

المجموعة الثانية: أُعطي 20 مل من محلول سلفات الزنك 10%، يطبق موضعياً مرتين يومياً من قبل المريض.

في كلتا المجموعتين، رُقِبَ المريض كل أسبوعين، و أوقف العلاج بزوال الآفات جميعها، أو بعد مضي 8 أسابيع من بدء العلاج.

تمت رؤية المرضى بعد شهر، وبعد شهرين، وبعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج للتحقق من النكس. في كل زيارة سُجِلَ عدد الآفات، ومكانها، والآثار الجانبية في حال حدوثها.

في حال ظهور آفات جديدة في أثناء الدراسة كانت تضاف إلى البيانات، وتُخضع للبروتوكول العلاجي نفسه.

وُضِعَت النتائج ضمن جداول، حُسِبَت الفروق الإحصائية باستخدام اختبار كاي مربع Chi-square و اختبار فيشر Fisher Test، وعُدّت (P-value < 0.05) دالة إحصائياً.

النتائج: الجداول 1–2

الجدول رقم 1: النتائج العلاجية

طريقة العلاج	العلاج فعّال	العلاج مُخفق		عدد المرضى الذين تابعوا الدراسة
	شفاء	عدم شفاء	نكس	
الآزوت السائل	32 (64%)	12 (24%)	6 (12%)	50
سلفات الزنك 10%	5 (10%)	40 (82%)	4 (8%)	49

الجدول رقم 2: الآثار الجانبية لدى المرضى الذين أكملوا الدراسة

طريقة العلاج	الألم و حس الحرق	نقص التصبغ	التقرحات والتآكلات	عدد المرضى الذين تابعوا
الآزوت السائل	45 (90%)	25 (50%)	20 (40%)	50
سلفات الزنك 10%	5 (10%)	2 (4%)	0 (0%)	49

بلغ إجمالي عدد المرضى الخاضعين لهذه الدراسة 118 مريضاً شخص لديهم ثآليل تناسلية، و راوحت أعمارهم بين 18–56 سنة (بلغ متوسط الأعمار 32 سنة). راوح عدد الثآليل عند كل شخص بين 1–12 ثؤلولاً (بلغ متوسط عدد الثآليل 5 ثآليل).

ضمت **مجموعة الآزوت السائل** 59 مريضاً راوحت أعمارهم بين 19–56 سنة (متوسط العمر 34 سنة)، وراوح عدد الثآليل عند كل شخص في هذه المجموعة بين 1–12 ثؤلولاً (متوسط عدد الثآليل 6 ثآليل).50 مريضاً (85%) أكملوا الدراسة.

بقي لدى 12 مريضاً (24%) آفات معندة على العلاج بعد مضي 8 أسابيع من العلاج. أبدى 6 مرضى (12%) ظهور آفات جديدة في زيارات المتابعة خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج. المرضى جميعهم الذين بقي لديهم آفات معندة والذين أبدوا نكساً خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج، البالغ عددهم 18 مريضاً (36%)، عُدّ علاجهم مخفقاً.

حدث زوال تام للثآليل دون نكس بعد 3 أشهر من المتابعة لدى 32 مريضاً (64%) من مجموعة المرضى المعالجين بالآزوت السائل.

سجلت الآثار الجانبية الموضعية التالية لدى المرضى الـ50 الذين تابعوا العلاج، تقرح و تآكل لدى 20 مريضاً (40%)، ألم وحس حرق لدى 45 مريضاً (90%)، نقص تصبغ لدى 25 مريضاً (50%). دون أن يسجل أي أثر جانبي جهازي لديهم.

ضمت مجموعة سلفات الزنك 59 مريضاً راوحت أعمارهم بين 18–50 سنة (متوسط العمر 30 سنة)، وراوح عدد الثآليل عند كل شخص في هذه المجموعة بين 1–9 ثآليل (متوسط عدد الثآليل 4 ثآليل).

أكمل 49 مريضاً (83%) الدراسة.

بقي لدى 40 مريضاً (82%) آفات معندة على العلاج بعد مضي 8 أسابيع من العلاج. أبدى 4 مرضى (8%) ظهور آفات جديدة في زيارات المتابعة خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج. المرضى السابقون جميعهم الذين بقي لديهم آفات

معندة و الذين أبدوا ظهور اندفاعات جديدة خلال 3 أشهر من إيقاف العلاج، البالغ عددهم 44 مريضاً (90%)، عُدّ علاجهم مخفقاً.

حدث زوال تام للثآليل دون نكس خلال 3 أشهر من المتابعة لدى 5 مرضى (10%) من مجموعة المرضى المعالجين بسلفات الزنك.

سجلت الآثار الجانبية الموضعية التالية لدى المرضى الـ49 الذين تابعوا العلاج، لم يحدث تقرح أو تآكل لدى أي مريض (0%)، حدث ألم و حس حرق (خفيف الشدة) لدى 5 مرضى (10%)، ونقص تصبغ لدى مريضين فقط (4%). دون أن يسجل أي أثر جانبي جهازي لديهم.

المناقشة:

تُعَدّ الثآليل التناسلية من المشكلات الجلدية الناكسة و المعندة أحياناً على العلاجات المختلفة إذْ لايوجد إلى الآن علاج مثبت بأنّه قادر على إزالة فيروس HPV من الخلايا البشروية، لذا اعتُمِدَت العلاجات القائمة على تخريب الآفات (فيزيائياً أو كيميائياً) والمعدلات المناعية الموضعية، كعلاجات مرجعية عقوداً عدّة.[22]

تكمن المشكلة في معظم العلاجات الفعالة المستخدمة بكونها تسبب الألم وحس الحرق في أثناء التطبيق، وتترك مكانها قرحات أو اضطرابات في التصبغ، لذلك يتم البحث بشكل مستمر عن علاج فعال (يزيل الآفات دون نكس) دون حدوث الآثار الجانبية السابقة الذكر.

يعد الزنك عنصراً مهماً في وظائف حيوية عدّة لدى الإنسان، و هو موجود في جميع الأجهزة الأساسية للجسم بما فيها جهاز المناعة.[14]

إن تركيز زنك المصل يكون منخفضاً لدى الأشخاص الذين لديهم ثآليل مقارنة بالأشخاص الأصحاء.[15] وجد أنّ سلفات الزنك فعّال في علاج الثآليل، فموياً وحقناً ضمن الآفات، كما أنّه فعّال موضعياً بتركيز 10% في علاج الثآليل المسطحة.[16-18] إنّ الآلية الدقيقة لعمل سلفات الزنك في علاج الثآليل ليست مفهومة بشكل كامل، و لكن من المرجح أنّها تآزر مجموعة من العوامل هي: تحفيز المناعة بسبب فعلها المعدل للمناعة، وتأثيرها المضاد للفيروس بشكل مباشر، ونتيجة لسميتها الخلوية عند استعمالها موضعياً بتراكيز عالية.[19-21]

إنّ فعالية سلفات الزنك في علاج المرضى المصابين بالثآليل المسطحة و الشائعة و تقليل نسبة حدوث النكس لديهم، يدعو للاعتقاد بفعاليته لدى مرضى الثآليل التناسلية إذْ إن العامل المسبب هو نفسه الـHPV مع اختلاف النمط.[16-18]

من ثمّ كان الهدف من دراستنا الحالية معرفة فعالية محلول سلفات الزنك 10% الموضعي وأمانه المطبق من قبل المريض في علاج الثآليل التناسلية.

للتأكد من هذا الهدف قُورِنَ بالآزوت السائل المطبق من قبل الطبيب، الذي يعدّ واحداً من أكثر العلاجات المستعملة والفعالة في علاج الثآليل التناسلية.[22]

اِستُبعِدَ المرضى المثبطون مناعياً و المصابون بالإفرنجي، ومرضى التهاب الكبد B أو C، كما اِستُبعِدَت في هذه الدراسة الإناث لكونهن عامل إرباك في الدراسة حيث يختلف تطور سير المرض و إنذاره مما يقتضي التدبير بالوسائل المرجعية.[7] كما اِستُبعِدَ الذكور تحت سن 18 سنة لعدم الإمكانية القانونية لاتخاذ قرار مستقل بالدخول في الدراسة. ومن ثمّ تكونت عينة البحث من الذكور بعمر 18 سنة فما فوق المصابين بثؤلول تناسلي أو أكثر، كشريحة مستهدفة بالدراسة، حيث قُسِّمَ المرضى عشوائياً إلى مجموعتين علاجيتين: المجموعة الأولى هي مجموعة المرضى المعالجين بالآزوت السائل من قبل الطبيب الباحث مدة 20 ثانية دورة واحدة، أو حتى الحصول على حوية بيضاء محيطة بالآفة بقطر 1 ملم، وبفاصل أسبوعين بين كل جلسة.

المجموعة الثانية هي مجموعة المرضى المعالجين بمحلول سلفات الزنك 10%، يطبق موضعياً مرتين يومياً على الآفات جميعها من قبل المريض.

أوقف العلاج بزوال الآفات جميعها أو بعد مضي 8 أسابيع من بدء العلاج. رُوقِبَ المريض كل أسبوعين في أثناء العلاج، كما تمت رؤية المرضى بعد شهر، وبعد شهرين، وبعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج للتحقق من النكس.

لم تكن هناك فروق إحصائية بين المجموعتين من حيث العمر، و عدد الاندفاعات، و من ثمّ كانت مجموعتا الدراسة متشابهتين إحصائياً.

كانت نسبة نجاح العلاج في مجموعة الآزوت السائل 64% مقارنة بـ 10% في مجموعة سلفات الزنك. و كان الفرق مهماً إحصائياً. ظهرت فروق ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بالآثار الجانبية. إذْ إنّ (90%) من مرضى مجموعة الآزوت عانوا من الألم وحس الحرق فيما لم يشكُ سوى (10%) من مرضى مجموعة سلفات الزنك من ألم أو حس حرق خفيف في أثناء التطبيق . كما أنّ نقص التصبغ الحاصل في مجموعة الآزوت (50%) كان أكثر من مجموعة سلفات الزنك (4%)، و كان الفرق مهماً إحصائياً. أمّا التقرحات و التآكلات فقد وجدت في (40%) من المرضى المعالجين بالآزوت السائل، فيما لم يبد أي مريض من مجموعة سلفات الزنك (0%) ظهوراً لتقرحات أو تآكلات و كان الفرق مهماً إحصائياً.

يجدر بالذكر أنّ المرضى الذين استجابوا للعلاج في مجموعة سلفات الزنك، هم الذين ظهرت لديهم آثار جانبية (ألم – نقص تصبغ).

الاستنتاج:

تبعاً للنتائج السريرية لدراستنا، لا يمكن عدّ محلول سلفات الزنك بتركيز 10% خياراً علاجياً في الثآليل التناسلية عند الذكور فوق عمر 18 سنة، قد يعطي تطبيقه بتراكيز أعلى نتائج أفضل من تلك التي حصلنا عليها في هذه الدراسة، و لكن الموضوع بحاجة لمزيد من البحوث.

References

1. Fleischer AB, et al. Condylomataacuminata (genitalwarts): patient demographics and treating physicians. SexTransm Dis. 2001; 28(11):643–647.
2. Castellsague X, et al. Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. Eur J Public Health. 2009; 19:106-110.
3. Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papilloma virus infection. J Am Osteopath Assoc. 2006 Mar; 106(3 Suppl 1):S2-8.
4. Blackwell M. Human papilloma virus infection. Am J Transplant. 2004 Oct; 4:95-100.
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papilloma virus infection. Am J Med. 1997; 102:3-8.
6. Dunne Ef, et al (Atlanta, Ga; centers for diseases control and prevention, Betheda, Md) JAMA 2007; 297:813-819.
7. Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol. 2006; 16:83-97.
8. Schöfer H. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies.Br J Dermatol. 2007 Dec; 157 Suppl 2:52-5.
9. Ting PT, Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. DermatolTher. 2004; 17:68-101.
10. Ferenczy A, et al. Latent papillomavirus and recurring genital warts. N Engl J Med. 1985; 313:784-8.
11. Langley PC, Tyring SK, Smith MH. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered interventions for the treatment of external genital warts. Am J Manag Care. 1999; 5:69-77.
12. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminate. Arch Dermatol. 2001; 137:337-341.
13. Fox PA, Tung MY. Human papillomavirus: burden of illness and treatment cost considerations. Am J ClinDermatol. 2005; 6:365-81.
14. Sharquie KE, et al. Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. ClinExpDermatol 2001; 26:21-6.
15. Naeem RA, Dilshad AK. Zinc Deficiency in Patients with Persistent Viral Warts. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2010; 20 (2): 83-86
16. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo controlled clinical trial. Br J Dermatol 2002; 146:423-31.
17. Sharquie KA, Al-NuaimyAA.Treatment of viral warts by intralesional injection of zinc sulphate. Ann Saudi Med. 2002 Jan-Mar; 22(1-2):26-8
18. Sharquie KE, Khorsheed AA, Al-Nuaimy AA. Topical zinc sulphate solution for treatment of viral warts. Saudi Med J. 2007 Sep; 28(9):1418-21.
19. Ferencik M, Ebringer L. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. Folia Microbiol (Praha) 2003; 48:417-26.
20. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J ClinNutr. 1998; 68 (2 Suppl):447S-63S.
21. Prasad AS. Zinc mechanisms of host defense. J Nutr 2007; 137:1345-9.
22. RaminFathi, Maria M T. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. Clinics in Dermatology. 2014; 32:299-306.