مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (38) العدد (2) 2016
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (38) No. (2) 2016

تقييم فعالية و أمان العلاج المناعي للثآليل الشائعة باستعمال لقاح النكاف، الحصبة والحصبة الألمانية حقناً داخل الآفة

الدكتور جمال خدام*

(تاريخ الإيداع 1 / 2 / 2016. قُبِل للنشر في 16 / 3 /2016)

□ ملخّص □

شملت الدراسة 30 مريضاً يعانون من ثآليل شائعة وحيدة أو متعددة، معندة أو غير معندة على العلاج. تم حقن لقاح النكاف، الحصبة والحصبة الألمانية داخل الثؤلول إذا كان مفرداً أو أكبر الثآليل إذا كانت متعددة، بفاصل 3 أسابيع حتى الشفاء التام أو 3 جلسات على الأكثر. تم متابعة المرضى كل شهرين حتى 6 أشهر للتقييم السريري للنتائج أو كشف أي معاودة للاندفاعات.

أظهرت النتائج شفاءً تاماً عند 76,7 % من المرضى، واستجابة جزئية عند 10%، ولم تستجب الاندفاعات للعلاج عند 13,3%. كما بينت استجابة تامة للعلاج عند 72,7% من المرضى الذين لديهم ثآليل معندة و 77,8% عند الذين يعانون من ثآليل بعيدة. ووجدت علاقة عكسية هامة بين الاستجابة العلاجية وفترة الإصابة، أما الآثار الجانبية التي تضمنت الألم أثناء الحقن والأعراض الشبيهة بالانفلونزا فكانت محتملة.

وسجلت عودة ظهور الاندفاعات عند 4,3% من المرضى. لقد بينت النتائج أن علاج الثآليل الشائعة بلقاح النكاف، الحصبة و الحصبة الألمانية فعال مع معدلات شفاء جيدة وأمان ممتاز.

الكلمات المفتاحية: العلاج المناعي؛ لقاح النكاف، الحصبة و الحصبة الألمانية؛ الثآليل الشائعة.

* **مدرس – قسم الأمراض الجلدية – جامعة تشرين – كلية الطب البشري – اللاذقية – سورية.**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (38) العدد (2) 2016
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (38) No. (2) 2016

Evaluation of effective and safely of immunotherapy using mumps, measles and rubella (MMR) vaccine in the treatment of common warts

Dr. Jamal Khaddam *

(Received 1 / 2 / 2016. Accepted 16 / 3 / 2016)

□ ABSTRACT □

Thirty patients complaining of single or multiple, recalcitrant or nonrecalcitrant common warts were included in this study. MMR vaccine was injected into single lesions or largest wart in case of multiple lesions at 3-weeks interval until complete clearance or for a maximum of 3 treatments. Follow-up was done every 2 months for 6 months for clinical assessment of results and to detect any recurrence.

The results revealed complete clearance of the warts in 76.7% of patients, Partial response in 10%, and no response in 13.3%. Complete response was demonstrated in 72.7% of patients with recalcitrant warts and 77.8% of those presenting with distant. A significant inverse relationship was found between therapeutic response and duration of warts. Side effects included pain during injection and flu-like syndrome were tolerable. Rrcurrence was detected in 4.3% of patients. The results had proved that treatment of Common warts by MMR vaccine is effective, with good cure rates and excellent safety profile.

Key words: Immunotherapy, MMR vaccine, Common warts.

* **Assistant professor, Faculty of Medicine – Tishreen university, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

تعد الثآليل الشائعة إحدى المشكلات الجلدية الهامة التي تنجم عن فرط تنسج بشروي ارتكاسي نتيجة الخمج بأنماط معينة من الفيروسات الحليمومية الإنسانية Human papilloma virus (HPV)، وهي فيروسات DNA صغيرة ثنائية الجديلة بدون غلاف خارجي (1-4). إن الخمج بهذه الفيروسات لا يسبب أعراضاً أو علامات حادة، بل يحدث نمواً بطيئاً للآفات التي تتظاهر بشكل حطاطات أو أورام صغيرة صلبة القوام ذات سطح متقرن خشن، لونها بلون الجلد عادةً، بأعداد و أحجام مختلفة، يمكن أن تبقى لفترة طويلة تمتد لسنوات دون تبدل، أو تكبر و تتعدد، مما يثير انتباه المريض لدرجة أنها تؤثر على نوعية حياته بسبب الخجل و الخوف و القلق من ظهور مواقف سلبية من الناس الآخرين المحيطين به عند رؤية الثآليل، الأمر الذي يجعل من معالجة الثآليل الشائعة و غيرها من الأشكال السريرية مسألة ضرورية و ملحة لتحرير المريض من الوهم الناجم عن إزمان المرض و تكراره (5).

على أية حال، لاتوجد حتى وقتنا هذا معالجة نوعية ناجعة للثآليل بالرغم من تعدد طرق العلاج، حيث أنه لكل من الطرق السابقة اختلاطاتها ومعدلات متباينة من الفشل، وغالباً ما تترافق بآثار جانبية سلبية وظهور اندفاعات ثؤلولية جديدة في مناطق أخرى من الجلد بعد استئصال الثآليل الموجودة(7,6).

أن الجهاز المناعي يمكن أن يلعب دوراً هاماً في السيطرة على الخمج بـ HPV بالرغم من أن الآليات الدقيقة غير واضحة، فالكثير من الدلائل تقترح أن المناعة المتواسطة بالخلايا تلعب الدور الأساس في السيطرة على الخمج بـHPV نتيجة كثرة حدوثه عند المرضى الذين يعانون من خلل في المناعة المتواسطة بالخلايا، كما هو الحال عند المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسب HIV و مرضى الخباثات وغيرها...(8,7) .

لقد تبين مؤخراً أن العلاج المناعي بمستضدات مختلفة ذو فعالية جيدة في علاج أنواع مختلفة من الثآليل بآلية معدلة للمناعة عند المرضى. استعملت طرق متعددة في معالجة الثآليل لحث أو تحفيز الاستجابة المناعية كالعلاج الفموي بالليفاميزول Levamisol، السيميتيدين Cimetidine، سلفات الزنك Zinc sulfate، سيدوفير Cidovir؛ والانترفيرونات Interferons داخل الآفات، دي نترو كلوروبنزين Dinitrochlorobenzene والايميكيمود Imiquimod موضعياً، العلاج المناعي بمستضدات النكاف Mumps، المبيضات Candida والفطور الشعروية Trichophytons والـ Tuberculinحقناً داخل الآفة، و لقاح BCG داخل الجلد (9-14).

وحديثاً بينت العديد من التجارب السريرية أن لقاح النكاف، الحصبة و الحصبة الألمانية (MMR)أحدث شفاءً للثآليل الشائعة بآلية معدلة للمناعة، حيث يمكن تطبيق هذه الطريقة العلاجية عند مرضى الثآليل بسبب توفر اللقاح و أمانه، وكثرة شيوع الثآليل في مختلف الأعمار و ضرورة العلاج (15-18).

أهمية البحث وأهدافه:

إن علاج الثآليل بشكل عام والشائعة منها بشكل خاص يمثل تحدياً مستمراً بالرغم من تعدد الطرق العلاجية التي نشرت في الأدب الطبي، حيث لا يوجد بعد اجماع عالمي حول الطريقة المفضلة المتاحة لأن العديد منها يرتبط بنتائج غير مرضية و معدلات نكس عالية.

يهدف البحث إلى تقييم فعالية و أمان علاج الثآليل الشائعة بلقاح الـ MMR حقناً داخل الآفة عند المرضى من أبناء محافظة اللاذقية ومن مراجعي مشفى تشرين الجامعي لإعطاء نتائج أكثر دقةً .

المرضى و طرق الدراسة:

شملت الدراسة 44 مريضاً يعانون من ثآليل شائعة، وحيدة أو متعددة، معندة (الثآليل التي مضى على ظهورها أكثر من سنتين ولم تستجب على طريقتين علاجيتين مختلفتين قبل شهر من العلاج باللقاح) أو غير معندة على العلاج، بأحجام وأعمار مختلفة، من مراجعي مشفى تشرين الجامعي في الفترة الواقعة بين شهر كانون الأول 2014 م، و كانون الأول 2015 م.

أكمل الدراسة ثلاثون مريضاً، أما المرضى الأربعة عشر الآخرون فلم يتابعوا الدراسة لأسباب عديدة تتضمن إخفاقنا في التواصل معهم وعدم التزامهم بمواعيد الجلسات العلاجية. وقد استبعد من الدراسة المرضى المصابون بالتهاب قصبات أرجي، التهاب جلد أرجي، الأطفال بأعمار أقل من 12 سنة، المرضى الذين يعانون من حمى أو مرض التهابي أو إنتاني أو اختلاجات، ومرضى الثآليل الذين تلقوا علاجاً مضاداً للثآليل قبل أقل من شهر من وضعهم قيد الدراسة، إضافةً للحوامل و المرضعات و مثبطي المناعة.

هذا وقد وضع التشخيص اعتماداً على الفحص السريري، وتم تنبيه المرضى لعدم إجراء أي علاج آخر خلال فترة الدراسة.

خضع مرضى الدراسة إلى الآتي:

القصة المرضية:

- بيانات شخصية: الاسم، العمر، الجنس، الحالة الاجتماعية.
- القصة المرضية الحالية: ألم، تشوه، اضطراب بالوظيفة.
- القصة المرضية السابقة: معالجة سابقة، تكرار الإصابة و عمر الثآليل.
- الأمراض المرافقة: الأمراض الجهازية، الداء السكري، التهاب القصبات الأرجي و الأمراض الجلدية الأرجية.
- القصة الدوائية: معالجة كيماوية أو بالستيروئيدات الجهازية.

الفحص السريري:

- تحديد خصائص الثآليل التي تتضمن الموقع، الحجم و العدد، وجود أو غياب الثآليل البعيدة (الثآليل المرافقة للثؤلول الهدف و المتوضعة في منطقة تشريحية مختلفة)، قبل الجلسة العلاجية الأولى و الثانية و الثالثة و بعدها بثلاثة أسابيع.
- حقن الثؤلول المفرد أو الثؤلول الهدف (الأكبر حجماً عادةً في حال وجود اندفاعات متعددة) بلقاح MMR بمقدار 0,3 مل بفاصل ثلاثة أسابيع حتى الشفاء التام أو ثلاث جلسات على الأكثر.

الشكل المحقون من لقاح MMR و المتوفر في سورية هو TRIMOVAX MÉRIEUX، حيث يحقن بعد التمديد بـ 0,5 مل ماء معد للحقن، و من الضروري أن يحقن خلال 8 ساعات بعد التمديد بسيرنغ معد لحقن الأنسولين.

قيمت الآثار الجانبية العاجلة و الآجلة بعد كل جلسة علاجية. و قد تم فحص المرضى قبل كل جلسة حقن مع تسجيل عدد الآفات و حجمها.

أخيراً تم متابعة المرضى كل شهرين ولمدة ستة أشهر متتالية لتقييم النتائج السريرية وتسجيل حدوث أي معاودة أو تكرار لظهور آفات ثؤلولية جديدة.

هذا وقد قيمت الاستجابة للعلاج حسب التالي:

- **استجابة تامة:** اختفاء الثؤلول وظهور الجلد الطبيعي.
- **استجابة جزئية:** نقص في حجم الثؤلول بنسبة 50–99%.
- **بدون استجابة:** نقص في حجم الثؤلول بنسبة أقل من 50%.

كما قُيِّمت أيضاً استجابة الآفات البعيدة غير المحقونة والآفات المعندة على علاجات سابقة حسب التحليل الإحصائي للبيانات السريرية والنتائج كما سبق.

النتائج:

تم إجراء الدراسة على 44 مريضاً، تابع منهم 30 مريضاً فقط (16 ذكوراً و 14 إناثاً) حتى نهاية الدراسة، ولم يكملها 14 مريضاً لأسباب مختلفة ذكرت سابقاً. تراوحت أعمار المرضى بين 14–45 سنة بمتوسط 6,7±24,8 سنة. لوحظت الثآليل البعيدة عند 9 مرضى، والثآليل المعندة على العلاج عند 11 مريضاً من مجموع مرضى الدراسة الثلاثين. تراوحت مدة الإصابة بين شهرين وثلاثين شهراً، بمتوسط 6,9±11,4شهراً. طبق 18 مريضاً (60%) علاجاً سابقاً بالطرق الأخرى قبل أكثر من شهر من الانضمام إلى الدراسة (علاجاً حالاً للكيراتين، كياً بارداً بالآزوت السائل أو كياً بالتخثير الكهربائي).

لقد بينت نتائج الدراسة استجابة تامة عند 23مريضاً (76,7%) من مجموع مرضى الدراسة، استجابة جزئية عند 3 مرضى(10%)، ولم تستجب الاندفاعات للعلاج عند 4 مرضى (13,3%). وهذا مايظهره الجدول رقم1.

الجدول رقم 1: الاستجابة السريرية عند مرضى الدراسة بعد 3 جلسات علاجية بالـ MMR حقناً ضمن الآفة

معدل الاستجابة السريرية	عدد المرضى	النسبة المئوية للمرضى
استجابة تامة	23	76,7
استجابة جزئية	3	10
عدم استجابة	4	13,3

أما معدلات الاستجابة السريرية للثآليل البعيدة والمعندة على العلاج فيبينها الجدول رقم 2.

الجدول رقم2: معدلات الاستجابة السريرية للثآليل الشائعة البعيدة والمعندة على العلاج بعد 3 جلسات علاجية بالـ MMR

النوع	استجابة تامة		استجابةجزئية		بلا استجابة		المجموع	
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
الثآليل البعيدة	7	77,8	1	11,1	1	11,1	9	100
الثآليل المعندة	8	72,7	1	9,1	2	18,2	11	100

لقد حصل الشفاء التام عند 7 مرضى من أصل 9 فقط لديهم ثآليل بعيدة، بمعدل (77,8%)، وسجلت استجابة جزئية عند مريض واحد فقط (11,1%)، وعدم استجابة للعلاج عند مريض واحد أيضاً (11,1%). كما

سجلت استجابة تامة للعلاج عند 8 مرضى كانوا يعانون من ثآليل معندة من أصل 11 مريضاً (72,7%)، واستجابة جزئية عند مريض واحد (9,1%)، وبدون استجابة عند مريضين (18,2%).

هذا وقد سجلت استجابة تامة عند 4 مرضى من مجموع مرضى الدراسة بعد الجلسة العلاجية الأولى وعند 7 مرضى بعد الجلسة العلاجية الثانية وبعد 3 جلسات علاجية عند 12 مريضاً. بينما حصلت الاستجابة الجزئية بعد الجلسة العلاجية الثانية عند مريضين فقط (6,7%). ولوحظت عودة لاندفاعات ثؤلولية جديدة بعد انتهاء الجلسات العلاجية عند مريض واحد فقط من أصل 23مريضاً (4,3%). أظهرت الدراسة وجود فرق جوهري من الناحية الاحصائية بين الاستجابة للعلاج ومدة الإصابة بالثآليل فكلما كانت مدة الإصابة قصيرة ازداد معدل الاستجابة على العلاج بلقاح الـMMR (P≤0,05)، ولم يسجل فرق هام من الناحية الإحصائية في الاستجابة للعلاج باختلاف العمر أو الجنس أو عدد الثآليل أو حجمها.

كان الألم أثناء عملية الحقن الأثر الجانبي الرئيس للعلاج لكنه كان محتملاً عند معظم المرضى، أما الأعراض الشبيهة بالانفلونزا فقد ظهرت عند مريضين فقط (6,7% من مجموع مرضى الدراسة) وكانت متوسطة الشدة وغير هامة إحصائياً، تدوم لمدة 24–48ساعة ثم تغيب.

المناقشة:

مازالت معالجة الثآليل الشائعة مخيبة لآمال الطبيب والمريض معاً، نظراً لعدم وجود طريقة علاجية مثلى حتى الآن ذات فعالية عالية وتقي من تكرار ظهور المرض(7,6). فالمعالجات المتوفرة التي تعتمد على تخريب النسيج الثؤلولي (التخثير الكهربائي، الكي البارد، العلاج بالليزر، العلاج بحالات القرنين وغيرها...) يمكن أن تكون مؤلمة، غير فعالة ومكلفة، كما يمكن أن تترافق بظهور ندبات مشوهة أحياناً ومعدل عال من تكرار ظهور اندفاعات ثؤلولية جديدة (12). بالمقابل استعملت عوامل علاجية عديدة في علاج أنواع متعددة من الثآليل مع فعاليات مختلفة(19). من هذه العوامل تم دراسة العلاج المناعي كخيار جديد في معالجة الثآليل الشائعة، فبعض الدراسات استخدمت مستضدات المبيضات والفطور الشعروية (15)، واستعمل في دراسات أخرى المستضدات الفيروسية الموجودة في لقاح الـ MMR (16–18). وبالرغم من أن آلية تأثير مستضدات لقاح الـ MMR غير معروفة حتى الآن لكن بعض الدلائل السريرية والمخبرية تثبت أن الاستجابة المناعية الخلوية تلعب دوراً هاماً عند الإصابة بخمج الفيروسات الحليمومية الانسانية، والدليل على ذلك وجود رشاحة من الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة والكابتة (CD4,CD8) في الآفات الثؤلولية خاصةً الآفات التي هي في طور التراجع التلقائي، وازدياد انتشار الآفات التي تسببها HPV عند مرضى ازدراع الأعضاء ومرضى الايدز الذين يعانون من تثبيط في الجهاز المناعي الخلوي(9). هذه الموجودات تستوجب المعالجة المعدلة للمناعة التي تحث الجهاز المناعي على تدمير أو تخريب الفيروس والخلايا المضيفة المخموجة.

لقد أظهرت نتائج هذه الدراسة شفاءً تاماً للثآليل الشائعة بما فيها البعيدة غير المحقونة بلقاح MMR والمعندة على العلاج عند 23 مريضاً (76,7%) من مجموع المرضى، وهي نتائج مشابهة لنتائج دراسات أخرى استعملت العلاج المناعي حقناً داخل الآفات ومستضدات مختلفة لكن بمعدلات متفاوتة.

كانت نتائج الدراسة قريبة من نتائج أبحاث أخرى استعملت لقاح الـ MMR حقناً داخل الآفات في معالجة الثآليل، فقد سجل Nofal في دراسته التي نشرت في عام(2010م) شفاءً تاماً بحقن لقاح الـ MMR داخل الآفات في معالجة الثآليل الشائعة عند 81,4% من المرضى، ولم يلحظ أي عودة لظهور ثآليل جديدة بعد العلاج، كما لم يسجل أي أثر جانبي، وخلصت دراسته إلى أن حقن لقاح MMR داخل الثؤلول يؤدي إلى نتائج إيجابية هامة في علاج

الثآليل الشائعة مع اختلاطات نادرة (16). وفي دراسة أخرى لـ Zamanian et al. أجريت في جامعة العلوم الطبية في طهران (2014م)، حيث تم استخدام لقاح الـ MMR في علاج الثآليل الشائعة أيضاً، وأظهرت استجابة تامة للعلاج عند 75%من المرضى وشفاءً نسبياً عند 16,7% وعدم استجابة على العلاج عند 8,3% من المرضى، وفي نهاية دراستهم وصل الباحثون إلى خلاصة تقول: أن لقاح الـ MMR ومن خلال حث الجهاز المناعي الخلطي والخلوي يؤدي إلى تدمير فيروسات HPV المسببة وتخريب الخلايا المضيفة له(17). وكذلك كانت نتائج الدراسة التي أجرتها Hend G. وزملائها في جامعة الاسكندرية (2010م)، التي سجلت شفاءً تاماً عند 87% وشفاءً جزئياً عند 4,3% ولم تسجل أي استجابة علاجية عند 7,8% من المرضى، وتوصل الباحثون في هذه الدراسة إلى خلاصة مفادها أن لقاح MMR يملك فعالية علاجية عالية ومثيرة للاهتمام في معالجة الثآليل(18).

إن شفاء الثآليل غير المحقونة بلقاح الـ MMR يدل بوضوح إلى ظهور استجابة مناعية منتشرة موجهة ضد الفيروسات الحليمومية الإنسانية كاستجابة للمستضدات المحقونة والتي تمثل الميزة الهامة والرئيسية للعلاج المناعي بالحقن(20,19).

لوحظ ارتفاع معدل الاستجابة للعلاج عندما تكون مدة الاصابة بالثآليل الشائعة قصيرة، فكما هو معروف أن الثآليل تنمو في الحجم وتنتشر على مناطق أخرى من الجلد مع مرور الوقت بحيث تصبح أكثر مقاومة للعلاج(20)، ولذلك فإن البدء الباكر بعلاج الثآليل مستطب بشكل جدي ولا يجوز انتظار الشفاء العفوي لكي لاتصبح الحالة صعبة العلاج.

لم تسجل في هذه الدراسة آثار جانبية هامة عند المرضى نتيجة الحقن بلقاح الـ MMR، فقد كان الألم المرافق لعملية الحقن، الأثر الجانبي الرئيس، محتملاً عند معظم المرضى وكذلك هي الأعراض الشبيهة بالانفلونزا والتي ظهرت عند مريضين فقط(6,7%) خلال 12 ساعة من الحقن وغابت بعد 24ساعة فقد كانت محتملة أيضاً وغير هامة إحصائياً. اما الآثار الجانبية التي ترافق عادةً العلاج بالطرق المخربة للثؤلول كالإنتان والتقرحات والندبات واضطرابات التصبغ فلم تلحظ عند مرضى الدراسة. تم تسجيل معاودة ظهور ثآليل جديدة عند مريض واحد فقط من مجموع مرضى الدراسة (3,4%) بعد أربعة أشهر من المتابعة بعد انتهاء العلاج. هذه النسبة المتدنية من معدل عودة ظهور المرض وجدت أيضاً في دراسات أخرى(18,17,16,11,10).

الاستنتاجات والتوصيات:

إن طريقة العلاج المناعي بلقاح النكاف، الحصبة والحصبة الألمانية حقناً ضمن الأفة طريقة واعدة في معالجة الثآليل الشائعة، خاصةً الثآليل المعندة على العلاجات الأخرى والثآليل المترافقة مع ثآليل أخرى حتى المتوضعة منها في مناطق تشريحية مختلفة من الجلد، حيث يبدو أنها فعالة مع معدلات شفاء جيدة ومعدل نكس منخفض جداً، لكن آلية عملها بالضبط في حث الجهاز المناعي الذي يؤدي للشفاء لا تزال غير معروفة.

ويعد العلاج المناعي بحقن لقاح الـ MMR ضمن الآفات آمناً لأن الآثار الجانبية التي ترافقه محتملة وغير هامة احصائياً.

يمكن اقتراح التوصيات الآتية بناءً على ما حصلنا عليه من نتائج :

- إجراء دراسات أكثر على عينات أكبر من مرضى الثآليل الشائعة.
- مقارنة فعالية حقن لقاح النكاف–الحصبة–الحصبة الألمانية داخل الآفات في تدبير أشكال مختلفة من الثآليل.

- مقارنة تأثير أنواع مختلفة من العلاج المناعي في تدبير أشكال مختلفة من الثآليل.
- إجراء دراسات أخرى تلحظ الحالة المناعية الخلطية والخلوية عند مرضى الثآليل قبل العلاج بلقاح الـ MMR وبعده لإثبات آلية عمله المعدلة للمناعة في معالجة الثآليل.

المراجع:

1- GEARHART, P. A.; RANDALL, T.C.; BUCKLEY, R. M. *Human papilloma virus. 2009< http://www.e.midicin. Com/Med/Topic 219110 htm>*.

2- BEUTNER, K.R.: *Non Genital HPV infection*. Clin Lab Med. 2000,20: 432-30.

3- KILLKENNY, M.; MARKS, R. *The descriptive epidemiology of Warts in the Community.* Aust J Dermatol. 1996;37: 80-6.

4- SAPP, M.; BIANKOWSKA-HABA, M. *: Viral entry mechanisms: human papilloma virus and a long journey from extracellular matrix to the nucleus*. FEBS J.2009;276:7206-16.

5- PLASENCIA, J.M. *Cutanous warts: diagnosis and treatment*. Prim care 2006;27: 423 -34.

6- MURPHY, F.A.; KINGSBURY, D. W.*: Virus Taxonomy.in: Fields B.N, Knipe D. M. Editors. Virology. Newyork: Raven Academic press: 1990: 9-13*

6- BACELIERI, R.; JOHSON, S. M. *Cutanous warts: An evidence-based apporoach to therapy. Am Flam Physician 2005;72:647-52.*

7- LIPKE, M.M. *An armamentarium of wart treatments. Clin Med Res 2006;4:273-293.*

8 -RIVERA, A.; TYRING, S. K. *Therapy of cutaneous human parillamarirus infections*. Dermatologic therapy. 2004; 17:144-8

9- GONCALVES, M. A.; DONADI, E. A. *Emmune cellular response to HPV:* current

concepts. Braz J Infect Dis 2004; 8: 1–9.

10- PHILIPS, R.C.; RUHL,T.S.; PFENNINGER, JL.; GARBER, M.R.: *Treatment of warts with candida antigen injection*. Arch Dermatol. 2000;136:1274-75.

11- JOHNSON,S.M.; HORN,T.D.: *Intralesional immunotherapy for warts using a combination of skin test antigens*: *A safe and effective therapy*. J Drugs Dermatol. 2004;3:263-65.

12- SIGNORE, R.J. *Candida albicans intralesional injection immunotherapy of warts*. Cutis 2002; 70: 185–192.

13- KUS,S.; ERGUN,T.; Gun,D.; AKIN,O: Intralesional Tuberculin for treatment of refractory warts. JEADV. 2005;19:515-6.

14- SHARQUIE, K.E.; Al-RAWI, J.R.; Al-NUAIMY, A.A.; RADHY, S.H: *BCG immunotherapy of viral warts*. Saudi Med J. 2008;29:589-93.

15- HORN, T.D.; JOHNSON, S.M.; HELM, R.M.; ROBENSON, P.K. *Intralesional immunotherapy of warts with mumps, candida and trichopyton skin test antigens: a single-blinded, randomized and controlled trial*. Arch Dermatol. 2005;141:589-94.

16- NOFAL, A.; NOFAL, E. *Intralesional immunotherapy of common warts: Successful treatment with mumps, measles and rubella vaccine*. J Eur Acid Dermatol Venereol 2010; 24: 1166-70.

17- ZAMANIAN, A.; MOBASHER, P. *Efficacy of interlesional injection of mumps-measles-rubella vaccine in patients with warts.* Adv Biomed Res 2014,3:107

18- GAMIL, H; ELGHARIB, I; NOFAL, A; ABD-ELAZIZ , T. *Intralesional immunotherapy of plantar warts: Report of a new antigen combination*. J Am Acad Dermatol 2010; 63:40-3.

19- DASHER, D.A.; BURKHART, C.N.; MORRELL, D.S. *Immunotherapy for childhood warts.* Pediatr Ann 2009; 38: 373–379.

20- CLIFTON, M . M.; JOHNSON, S. M.; ROBERSON, P. K.; KINCANNON, J; HORN,T. D. *Immunotherapy for recurrent warts in children using intralesional mumps or candida antigen*. Pediatr dermatol 2003; 20: 268-71.

21- KING, M; JOHNS, S. M.; HOZEN, T. D. *Intra lesional immunotherapy for genital warts*. Arch Dermatol 2005; 141: 1606-7.