الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

مقارنة بين فعالية التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% والآزوت السائل في علاج التقران المثي

بحث علمي أُعِدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد
د.ضحى عمر الخياط

بإشراف
أ.م.د نضال حمّادي

٢٠٢٦م

قرار لجنة الحكم

شكر وتقدير

أتقدم بجزيل الشّكر والّتقدير لجميع أعضاء الهيئة التّدريسيّة في مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة الجامعي وأخصُّ بالذكر الأستاذ نضال حمادي لتفضّله بالإشراف على هذا البحث والأستاذة الدّكتورة كندة الشّوّا رئيسة قسم الأمراض الجلديّة والزهريّة.

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وبقبولي:

– أنَّ كل ما يَنتج عن البحث والرّسالة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنّني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونيّة أو غيرها من وسائل النّشر).

– لا يوجد أي جزء من هذه الرّسالة اُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أيّة جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربيّة السوريّة أو خارجها.

الاسم والتوقيع

ضحى عمر الخياط

فهرس المحتويات

قائمة الأشكال والرسوم البيانيّة	VII
قائمة الجداول	VIII
الملخَّص	X
الباب الأول: القسم التمهيدي	١
الباب الثاني: القسم النظري	٩
المقدمة، اللمحة التاريخيّة والوصف العام، التسمية والمصطلحات، الوبائيات	١٠
الإمراضيّة	١١
التظاهرات السريريّة	١٤
أشكال سريرية مختلفة من التقران المثي	١٧
التقران اللاصق	١٧
الجلاد الحطاطي الأسود	١٨
التقران الجريبي المقلوب	١٩
علامة ليزر تريلا	١٩
التقرانات المثية والخباثات الجلدية	٢٠
الدراسة بمنظار الجلد	٢١
الدراسة النسيجية	٢٦
التشخيص	٣٢
التشخيص التفريقي	٣٢
التدبير	٣٣
الباب الثالث: القسم العملي	٤٢
الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه	٤٣
هدفف البحث	٤٣
مناهج البحث وأدواته	٤٣
تحليل البيانات	٤٦
الفصل الثاني: نتائج البحث	٤٩
الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة	٤٩
الجزء الثّاني: دراسة نتائج العلاج في المجموعتين	٦٢
الجزء الثّالث: دراسة علاقة الاستجابة العلاجيّة عند انتهاء فترة العلاج مع متغيرات العينة	٦٦
الجزء الرابع: دراسة التّأثيرات الجانبيّة	٧١
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية	٧٤
مناقشة النتائج وتحليلها	٧٤
المقارنة مع الدّراسات العالميّة	٧٧

الفصلُ الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات	٨٣
المراجع	٨٤
الملاحق	١٠٢
Abstract	١١٠

فهرس الصور والرسوم البيانية

رقم الرسم	الرسوم البيانية	رقم الصفحة
١	النسبة المئوية لأفراد العينة حسب العلاج المستخدم	٤٩
٢	التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس	٥٠
٣	التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حسب العلاج المستخدم	٥١
٤	توزع الآفات حسب الفئات العمرية في مجموعتي العلاج	٥٣
٥	توزه الآفات حسب مجموعة العلاج	٥٤
٦	التوزع النسبي لأفراد العينة حسب عدد الآفات	٥٥
٧	التوع النسبي لأفراد العينة حسي عدد الآفات في مجموعتي العلاج	٥٦
٨	التوزع النسبي لأفراد العينة حسب موقع الآفات	٥٧
٩	توزع الآفات حسب الموقع في مجموعتي العلاج	٥٩
١٠	توزع الآفات حسب مساحة السطح قبل العلاج	٦١
١١	توزع الآفات حسب الاستجابة للعلاج في مجموعتي العلاج	٦٦
١٢	توزع التأثيرات الجانبية حسب مجموعة العلاج	٧٣
رقم الصورة	**الصور**	**رقم الصفحة**
١	تقرانات مثية متعددة ومظهرها الملتصق المميز	١٤
٢	علامة قطرات المطر في التقران المثي	١٦
٣	تقران لاصق، حطاطات بيضاء رمادية متقرنة على الكاحل وظهر القدم	١٧
٤	جلاد حطاطي أسود	١٨
٥	مظهر الكيسات الشبيهة بالدخنيات	٢٢
٦	مظهر الزؤان المفتوح في التقران المثي	٢٣
٧	الأوعية بمظهر دبوس الشعر	٢٤
٨	البنى الشبيهة بالشبكة	٢٤
٩	الأشكال الشبيهة ببصمة الإصبع	٢٥
١٠	تقران مثي شواكي	٢٧
١١	تقران مثي مفرط التقرن	٢٨
١٢	تقران مثي شبكي أو غداني	٢٩
١٣	تقران مثي نسيلي	٢٩
١٤	تقران مثي مخرش	٣٠
١٥	تقران جريبي مقلوب	٣١
١٦	زوال كامل الآفة CRS=1 قبل وبعد العلاج في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم	١٠٨

١٧	استجابة أكثر من ٥٠%(CRS=2) قبل وبعد العلاج في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم	١٠٨
١٨	زوال كامل الآفة CRS=1 قبل وبعد العلاج في مجموعة الآزوت السائل	١٠٩
١٩	استجابة أكثر من ٥٠%(CRS=2) قبل وبعد العلاج في مجموعة الآزوت السائل	١٠٩

فهرس الجداول

رقم الجدول	محـــــتوى الجـــــدول	رقم الصفحة
١	التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب العلاج المستخدم	٤٩
٢	التوزّع التكراري والنسبي حسب الجنس ونتيجة اختبار كاي مربع وقيمته المعنوية لمقارنة تكرارات الجنس حسب العلاج	٥١
٣	دراسة أعمار أفراد العينة حسب العلاج المستخدم	٥٢
٤	التوزّع التكراري والنسبي للآفات حسب الفئات العمرية في مجموعتي العلاج	٥٣
٥	التوزّع التكراري والنسبي للآفات حسب العلاج المستخدم	٥٤
٦	العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب عدد الآفات	٥٥
٧	التّوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب عدد الآفات وفقاً للعلاج المستحدم	٥٦
٨	العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب موقع الآفة	٥٧
٩	التّوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب موقع الآفة في مجموعتي العلاج	٥٨
١٠	المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمساحة سطح الآفات قبل العلاج في مجموعتي العلاج	٦٠
١١	التوزع التكراري والنسبي للآفات حسب مساحة سطحها في مجموعتي العلاج	٦١
١٢	المتوسطات والانحرافات المعيارية لمساحة سطح الآفات في كل زيارة في مجموعتي العلاج	٦٣
١٣	المتوسطات والانحرافات المعيارية لمساحة سطح الافات قبل وبعد العلاج في المجموعتين	٦٤
١٤	التوزع التكراري والنسبي للآفات حسب مشعر CRS في مجموعتي العلاج	٦٥
١٥	التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين الاستجابة للعلاج والجنس في مجموعتي العلاج	٦٧
١٦	الجدول التكراري والنسبي للعلاقة بين الاستجابة للعلاج والعمر في مجموعتي العلاج	٦٨
١٧	التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين موقع الآفات والاستجابة للعلاج في مجموعتي العلاج	٦٩
١٨	التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين مساحة سطح الآفات والاستجابة للعلاج في المجموعتين	٧١
١٩	العدد والنسبة المئوية للآثار الجانبية في مجموعتي العلاج	٧٢
٢٠	جدول المقارنة بين الدّراسة المجراة من قبلنا ودراسة Affify وزملائه	٧٧
٢١	جدول المقارنة بين الدّراسة المجراة من قبلنا ودراسة shirin وزملائها	٧٩

الملخص

المقدمة: يعتبر التقران المثيّ مرضاً جلدياً شائعاً، وهو أشيع أورام الجلد السليمة، يزداد حجم وشيوع الآفات مع التقدم بالعمر، وقد تصل نسبة الإصابة بعد عمر ٥٠ سنة إلى ١٠٠%.

تشكل التقرانات المثية مصدراً كبيراً للإزعاج من خلال تأثيرها على الناحية الجمالية للمرضى، ولا يوجد علاج وحيد يمكن اعتباره الأكثر فعالية في تدبير التقرانات المثيّة في ظل الخيارات الكثيرة المتاحة.

وقد وجدت بعض الدراسات فائدة لتطبيق هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتراكيز مختلفة في علاج التقرانات المثيّة. لذا قمنا بدراسة مقارنة بين الآزوت السائل والتطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% لتقييم فعالية الأخير في علاج التقران المثيّ، والحصول على نتائج تجميلية أفضل.

هدف البحث: يهدف هذا البحث لمقارنة فعالية التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% مع الآزوت السائل في علاج التقران المثيّ.

مكان الدّراسة وزمانها: مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في كليّة الطّب البشري جامعة دمشق في الفترة بين ٢٠٢٣ -٢٠٢٤.

المواد والطرائق: دراسة تجريبيّة عشوائيّة مقارنة غير معماة مضبوطة بالشاهد، شملت الدّراسة ٦٠ مريضاً مصاباً بالتقرانات المثية، وُزّع المرضى عشوائيّاً وبصورة متساوية إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: ٣٠ مريضاً يحملون أرقاماً فردية عُولجوا بهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% ، مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع.

المجموعة الثّانية: ٣٠ مريضاً يحملون أرقاماً زوجيّة، عُولجوا بالآزوت السائل بطريقة الإرذاذ المفتوح دورة واحدة لمدة (١٠-١٥) ثانية ، بفاصل أسبوعين، لمدة ٨ أسابيع.

تم تقييم الاستجابة العلاجية في المجموعتين عن طريق مقياس التحسن السريري CRS، وذلك بعد انتهاء فترة العلاج بأسبوعين. بالإضافة إلى مقارنة الآثار الجانبية.

النّتائج: وجدت الدراسة الإحصائية أن كلاً من الآزوت السائل وهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١%، فعال في علاج التقران المثيّ، مع فارق إحصائي هام لصالح الآزوت السائل وفقاً لمقياس التحسن السريري CRS. حيث شُفيت ٢٢ آفة من أصل ٤٨ آفة عولجت بالآزوت السائل، مقابل آفة واحدة فقط من أصل ٤٥ آفة عولجت بهلام ديكلوفيناك الصوديوم.

فيما يخص التأثيرات الجانبيّة، كانت أكثر شدة في مجموعة الآزوت السائل فقد حدث الألم لدى جميع المرضى المعالجين به، والحمامى حدثت بنسبة ٧٣% ، الفقاعة بنسبة ١٦.٦% واضطراب التصبغ لدى ١٣.٤%.

بينما كانت خفيفة وعابرة وأكثر تحملاً من قبل المرضى في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

الخلاصة: يمكن اعتبار هلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% بديلاً آمناً وفعالاً عن الآزوت السائل في علاج التقران المثيّ،في حال عدم توافره، ولتحقيق نتائج تجميلية أفضل وتأثيرات جانبية أقل.

الكلمات المفتاحيّة: التقران المثيّ ، ديكلوفيناك الصوديوم ،الآزوت السائل .

متن البحث

الباب الأول: الجزء التمهيدي (الإطار العام للبحث)

١- المقدمة Introduction

تُعتبر التقرانات المثيّة آفات جلدية حميدة شائعة مكونة من خلايا كيراتينية بشروية غير ناضجة.[١] [٢]

تظهر على شكل بقع أو لويحات بنية اللون، محددة الحواف، مرتفعة قليلاً، وعادة على المناطق المعرضة للشمس.[٣] [٤]

تعد أكثر الأورام الجلدية السليمة شيوعاً [٥]، وتصيب البالغين في منتصف العمر وكبار السن.[٦]

يزداد عدد الآفات وحجمها مع تقدُّم العمر وقد تصل إلى مئات في سن متقدمة.[١]

قد تتطوّر في أي مكان بالجسم عدا الراحتين والأخمصين والأغشية المخاطية، وتكون غير عرضية عادة، لكنها قد تلتهب أو تتهيّج نتيجة الرض أو الاحتكاك وعندها تصبح ممضة، حاكة، حمامية، أو متجلبة. [٧]

تمّ وصف العديد من المتغيرات السريرية والنسيجية للتقرانات المثية، وتكون عادة سهلة التشخيص سريرياً.[٧]

السبب الرئيسي لعلاج هذه الآفات هو المشكلة الجمالية، ولا تتطلب إزالتها لأسباب طبية إلا في حال الحاجة لتأكيد التشخيص السريري نسيجياً أو في حال تعرضها لرض أو إصابة أوعند ظهور أعراض.[٨]

لدينا الكثير من الخيارات العلاجية الممكنة منها التخريبيّة كالعلاج القرّيّ والكشط والتجريف والليزرات الباضعة وغير الباضعة، ومنها الموضعيّة كالمقشِّرات الكيميائيّة وبيروكسيد الهيدروجين ومشابهات فيتامين د وغيرها، كما اقتُرح دور لبعض العلاجات الفموية.[١]

٢- مشكلة البحث Problems

يُعتبَر التقران المثّيّ مشكلة جمالية بالدرجة الأولى للمرضى، والوسائل التخريبية تؤدي إلى إزالة جيدة للآفات، لكنها تمتلك العديد من التأثيرات الجانبية.

الآزوت السائل: يُعتَبر العلاج الأشيع المستخدم في علاج التقران المثّيّ بسبب فعاليته وتحمله الجيد من قِبل المرضى. ويعتمد على إحداث تجميد سريع وذوبان للخلايا الهدف مما يؤدي إلى موتها.[٩]

- يُعتبر طريقة فعالة، متوفرة، ولا يحتاج لنظام عناية بالمنطقة المعالجة بعد العلاج.[٩]
- يمتلك العديد من التأثيرات الجانبيّة منها: الحمامى ، الألم، تشكل الفقاعة، فرط التّصبغ، ونقص التّصبغ الذي قد يكون مستمراً أو دائماً وأكثر شيوعاً لدى ذوي البشرة الدّاكنة.[٩]

ديكلوفيناك الصوديوم: مضاد التهاب غير ستيروئيدي، يثبط سبيل ال cyclooxygenase، وينقص من اصطناع البروستاغلاندين E2.[١٠]

- استخدم بتركيز ٣% في علاج التقران السفعي، وأصبح علاجاً معتمداً من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA approved) [١١]، وكانت الآلية المقترحة تثبيط COX-2 وبالتالي تقليل تشكل الأوعية والتكاثر الخلوي بالإضافة لتحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا، ما أدى لشفاء الآفات دون تأثيرات تُذكر.[١٢] [١٣]
- توجد العديد من الدراسات حول فعاليته في علاج التقران المثيّ، حيث سُجلت حالة شفاء (زوال الآفة تماماً) بعد شهر من تطبيقه مرتين يومياً، ويعتقد أن آلية تأثيره تعتمد على إحداث الموت الخلوي المبرمج .[١٠]

الآثار الجانبية: التهاب الجلد التماسي (الأرجي والتخريشي)، حكة، حمامى، تقشر، وخز.[١٤] [١٥]

٣- تساؤلات البحث Questions:

هل يوجد فرق في الفعالية الإحصائية بين التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% والآزوت السائل في علاج التقران المثيّ؟

هل سيضاهي هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% بفعاليته فعالية الآزوت السائل في علاج التقران المثيّ؟

هل سيتفوق علاج التقران المثيّ بهلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% على الآزوت السائل بإعطاء نتائج تجميلية أفضل؟

٤- هدف البحث Objective

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% مع الآزوت السائل في علاج التقران المثيّ.

تقييم ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين.

إيجاد طرق علاجية فعالة تعطي نتائج تجميلية أفضل.

٥- أهمية البحث Importance

يعتبر التقران المثي مشكلة جمالية بالدرجة الأولى عند المرضى، والوسائل التخريبية تؤدي إلى إزالة جيدة للآفات لكنها تمتلك العديد من التأثيرات الجانبية.

يعتبر الآزوت السائل علاجاً آمناً وفعالاً، إلا أنه بحاجة أوعية خاصة للتخزين، وأجهزة خاصة للتطبيق، كما أنه مكلف نسبياً، وبالتالي يصعب تأمينه في جميع المراكز والمشافي والعيادات فضلاً عن كونه يطبق بيد الطبيب.

أما هلام ديكلوفيناك الصوديوم فهو علاج متوفر، غير مكلف، أكثر تحملاً من قبل المريض، يطبق بيده، وربما يضاهي بفعاليته الآزوت السائل مع نتائج تجميلية مُرضية.

٦- مسوغات البحث

يشكّل التقران المثيّ مشكلة جمالية يعاني منها العديد من المرضى بسبب توضّعه الشّائع على الوجه والمناطق المُعَرَّضة للضياء.

بسبب شيوع هذا المرض لدى مراجعي العيادات الجلدية، وبما أنَّ الاستراتيجيات المتبعة في علاج التقران المثي تُقسم إلى تخريبية وموضعيّة [١٦] [١٧]، والطرق التخريبية تمتلك العديد من التأثيرات الجانبية كان من الضروري البحث عن الخيارات العلاجية الموضعية التي تهدف إلى إزالة الآفة بشكل كامل ودراسة النتائج التجميلية للعلاج، للحصول على بدائل علاجية أخرى متوفرة، فعالة، ذات نتائج تجميلية أفضل وتأثيرات جانبية أقل.

وعلى الرغم من استخدام هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% في علاج التقران السفعي والمثي في الدراسات السابقة، تم استخدام هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% في دراستنا لعدم توافر التركيز المطلوب.

٧- محدوديات البحث Research Limitations

عدم التزام المرضى بتطبيق العلاج خلال فترة الدراسة والحاجة إلى زيارات متعددة لتقييم الاستجابة للعلاج.

لا توجد دراسات تحدد عدد الجلسات أو الفترة اللازمة للحصول على زوال كامل للآفات.

٨- الدراسات المرجعية السابقة Literatura Review

١- تمّت مقارنة دراستنا مع دراسة Ahmad Affify وزملائه وهي يعنوان

Comparative evaluation of topical diclofenac soudium versus topical Ibuprofen in the treatment of seborrheic keratosis

التي أُجريت عام ٢٠٢٠م، في العيادات الجلدية الخارجية في مستشفى عين شمس الجامعي في مصر، وفيها تمت مقارنة فعالية ديكلوفيناك الصوديوم مقابل الإيبوبروفين الموضعي في علاج التقران المثي.

شملت الدراسة ٣٠ مريضاً (١٢ذكر، ١٨ إناث) تم تقسيمهم لمجموعتين عولجت الأولى بهلام ديكلوفيناك الصوديوم والثانية بالإيبوبروفين الموضعي، مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع. وبّينت هذه الدراسة أنَّ جل ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% فعال في علاج التقران المثي وإحداث تغيّر ملحوظ في مساحة سطح الآفات دون تأثيرات تُذكَر بالمقارنة مع الإيبوبروفين الموضعي.[١٨]

٢- كما تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Engey Abd El-Gawad وزميلاتها، بعنوان

Clinical and dermoscopic evaluation of seborrheic keratosis treated by diclofenac sodium gel.

التي أُجريت في مصر عام ٢٠٢١م، على مرضى العيادات الجلدية الخارجية في مستشفى الزّهراء الجامعي في الفترة الممتدة بين كانون الثاني من عام ٢٠١٨م وأيار من عام ٢٠١٩م.

أُجريت الدراسة على ٦٠ مريض أعمارهم بين (٤١-٧٠) سنة، تمّ تقسيمهم إلى مجموعتين عّولجت الأولى بهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% والثانية بدواء وهمي ، مرتين يومياً لمدة شهرين.

أظهرت الدراسة أن هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% طريقة فعّالة وغير جراحيّة لعلاج التّقران المثّي، فقد تمّ الكشف عن إزالة كاملة في ١٣.٣% من المرضى المعالجين به، وإزالة شبه كاملة في ٥٤.٣%، وسماكة أقل أو يساوي ١مم في ٢٣.٣%، وسماكة أكبر من ١مم في ١٠%، كما حدث تغيير في لون الآفات من بُنّي غامق إلى بُنّي فاتح في ٥٦.٧%. ولم تبدي مجموعة الدّواء الوهمي أي تبدلات تتعلق بثخانة الآفات أو لونها.[١٩]

٩- منهج البحث وأدواته Research Methodology

- **مكان الدراسة:** مشفى الأمراض الجلدية والزّهريّة – كليّة الطّبّ البشريّ – جامعة دمشق.

- **مدة الدراسة:** تمتد هذه الدراسة على مدى عام ٢٠٢٣-٢٠٢٤.

- **تكاليف الدراسة:** لا يوجد.

- **تصميم الدّراسة:** دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير مُعمّاة.

- **عينة الدراسة:** المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة في دمشق والذين يحقّقون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدّراسة (٣٠ مريضاً لكل ذراع "٦٠ مريضاً ككلّ").

معايير الدخول:

١. مرضى التقران المثي المشخَّصين سريرياً وعن طريق منظار الجلد ،الذين لديهم ٣ آفات على الأكثر.
٢. العمر أكبر من ١٨ سنة.
٣. موافقة المرضى على الدخول في الدراسة، وتوقيعهم على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

١. تقران مثّي سريع النمو ،غير نموذجيّ ، أو طفحي متعدد (علامة ليزر تريلا).
٢. وجود خباثة جهازيّة أو جلديّة خلال ٦ أشهر من الفحص.
٣. المرضى الذين تلقّوا علاجات سابقة خلال ٦ أشهر من الفحص.
٤. الحمل والإرضاع.
٥. مرضى القرحة المعدية المعوية.
٦. الفشل الكبدي والكلوي.

٧. قصة سابقة للأرج تجاه مركباتNSAIDS.

٨. التثبيط المناعي.

طريقة الدراسة:

جرى في الزّيارة الأولى إعلام المريض بالّدراسة وتفاصيلها مع أخذ الموافقة المستنيرة، وتم التّأكّد من توفّر معايير الدّخول وغياب معايير الاستبعاد من خلال أخذ قصة سريريّة مفصّلة والقيام بفحص سريري دقيق.

كما تمّت دراسة المظاهر والموجودات المميزة للآفات عبر منظار الجلد لتأكيد التشخيص، وإجراء تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.

أيضاً تم قياس القطر الأعظمي للآفات والقطر العمودي عليه بواسطة مسطرة ميليمتريّة يدويّة مرقّمة، ثمَّ حساب مساحة سطحها عن طريق إيجاد حاصل جداء القطرين.

ثم وُزّع المرضى عشوائيّاً وفق مجموعتين، الأولى تحمل أرقاماً فرديّة، والثّانية تحمل أرقاماً زوجيّة.

- **المجموعة الأولى (أ)** : ٣٠ مريض يحملون أرقام فرديّة عولجوا **بهلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١%**، طُبِّق مرتين يومياً على الآفات من قبل المريض لمدة ٨ أسابيع.

- **المجموعة الثانية (ب)** : ٣٠ مريض يحملون أرقام زوجيّة عولجوا **بالآزوت السائل بطريقة الإرذاذ المفتوح (من قبل الطبيب) دورة واحدة لمدة (١٠-١٥) ثانية**، بفاصل أسبوعين، ولمدة ٨ أسابيع.

تمّ تقييم ومتابعة المرضى وفق مايلي:

- تمّت متابعة المرضى على شكل زيارات دورية كل أسبوعين حتى انتهاء فترة العلاج.
- تم تصوير الآفات وقياس التّغيرات الحاصلة في أقطارها ومساحة سطحها وتدوينها على الاستمارة الخاصة بكل مريض.
- كما تم تقييم الآثار الجانبية لدى المرضى والسؤال عنها خلال زيارات المتابعة.

- في نهاية فترة الدراسة (بعد أسبوعين من الزيارة الأخيرة)، تم تقييم الفعالية العلاجية لكلا الدوائين عن طريق استخدام مقياس التحسن السريري Clinical Response Scale(CRS) من ١ إلى ٤ حيث:

(CRS1) زوال كامل الآفة

(CRS2) استجابة أكثر أو يساوي ٥٠% (تحسن مساحة السطح بنسبة ٥٠% أو أكثر)

(CRS3) استجابة أقل من ٥٠% (تحسن مساحة السطح بنسبة أقل من ٥٠%)

(CRS4) عدم استجابة. [٢٠]

اعتبارات أخلاقية:

تم أخذ موافقة المريض على الدّخول في الدّراسة بعد إعلامه بكافّة المعلومات الضّرورية عن مرضه والطّرق العلاجيّة الممكنة والتّأثيرات الجانبيّة المتوقّعة، وتم الإجابة عن كافة تساؤلات المريض بوضوح وإعلامه بإمكانيّة الخروج من الدّراسة متى شاء، وأنَّ معلوماته الشّخصيّة ستبقى سريّة تماماً.

١٠- أقسام الرسالة Thesis Parts

يتكوّن البحث من مقدّمة نظريّة تتناول مراجعة شاملة للأدب الطّبي، يليها تفصيل لخطّة البحث ومنهجيته وطرق تحليله الإحصائي، ثمّ عرض النّتائج ومناقشتها ومقارنتها بنتائج الباحثين الآخرين، ثمّ ذكر لمحددات الدّراسة وتوصياتها، فالمراجع، فالملحقات التي تشمل نموذج الموافقة المستنيرة الذي قُدِّم للمرضى، والاستمارة الخاصّة بجميع بيانات المرضى، وأخيراً ملخص البحث باللغة الإنكليزيّة.

الباب الثاني

القسم النظري

الباب الثاني: القسم النظري

✸ المقدمة:

تُعتبر آفات التقران المثّيّ آفات جلدية حميدة شائعة، مكونة من خلايا كيراتينية بشروية غير ناضجة.[١] [٢]

تظهر على شكل بقع أو لويحات بنية اللون، محدّدة الحواف، مرتفعة قليلاً، وعادة على المناطق المعرّضة للضياء.[٣] [٤]

تبدأ بالظهور في العقد الرابع من الحياة[٧]، وتصيب غالبية كبار السن[٥].

تتطوّر في أي مكان بالجسم عدا الراحتين والأخمصين والأغشية المخاطية.[٧]

تمَّ وصف العديد من المتغيرات السريريّة والنَّسيجيّة للّتقران المثّيّ، ويكون عادة سهل التشخيص سريرياً. لكن هناك بعض الحالات يصعب تشخيصها وقد نحتاج لإجراء خزعة نسيجية لتأكيد التشخيص.[٧]

✸ لمحة تاريخية:

لم يتم تحديد الوقت الذي وُصِفت فيه التّقرانات المثّيّة للمرة الأولى، وفي عام ١٩٢٧ حدّد Freudenthal المظاهر السريرية والنسيجية للتقران المثّيّ.[٧]

✸ التسمية والمصطلحات:

يُطلق على التقران المثيّ تسميات عديدة منها:

الثؤلول المثّيّ، الثؤلول الشّيخيّ، التقران الشّيخيّ، الحليموم قاعديّ الخلايا.[٥]

✸ الوبائيات Epidemiology:

يُعتبَر التّقران المثّيّ الورم الجلدي الحميد الأكثر شيوعاً، ويزداد بشكل ملحوظ مع التّقدم بالعمر.[٥]

يظهر عند الأشخاص في منتصف العمر وكبار السن ، ومن النادر مشاهدته في مرحلة الطفولة والمراهقة.[٢١]

على الرّغم من اختلاف بيانات الانتشار بين القارات المختلفة، يوجد هنالك رأياً شائعاً مفادُه زيادة معدل الانتشار وعدد الآفات مع تقدم السن.[٢٢]

في أمريكا تصيب التّقرانات المثّيّة أكثر من ٨٠ مليون أمريكي.[٢٣]

ويقوم كل طبيب أمراض جلدية بتشخيصها عند ١٥٥ مريض شهرياً، لدى ٣٣% منهم أكثر من ١٥ آفة.[٨]

وفي دراسة أستراليّة، وُجِدت التّقرانات المثّيّة عند جميع المرضى فوق ال٥٠ سنة، أمّا الأشخاص الّذين تتراوح أعمارهم بين ١٥ و ٢٥ عاماً فقد بلغ معدل الانتشار لديهم ١٢%.[٢٤]

كما بيّنت دراسة أوروبيّة نسب الانتشار في مختلف الفئات العمريّة، فكانت ٣٨% بين (٢٤-٤٩) سنة، ٦٩% بين (٥٠-٥٩) سنة، ووصلت إلى ٩٠% بين (٧٠-٧٩) سنة.[٢٢]

وقد تمّ تسجيل حالة نادرة عند فتى يبلغ من العمر ١٦ عاماً، لديه عدة آفات بيضوية بنية و سوداء اللون ملتصقة بالجلد، توضّعت على الوجه منذ عمر ال٧ سنوات دون تغيير في حجمها أو مظهرها.

وجاءت نتائج الدراسة النسيجيّة تتوافق مع تشخيص التقران المثّيّ.[٢١]

يُصيب التّقران المثّيّ الرجال والنساء بنسبة متساوية، ويكون أشيع في الأنماط اللونية الفاتحة، في حين يشيع الجلاد الحطاطي الأسود – وهو نمط منه – في الأنماط اللونية الأغمق.[٥]

توجد قصة عائلية إيجابيّة عند الكثير من مرضى التّقران المثّيّ خاصة الذين يملكون عدداً كبيراً من الآفات.[٢٥]

وتمّ وصف نمط وراثة جسدي سائد مع نفوذيّة غير كاملة.[٢٦]

✸ الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

يُعتَقد أنَّ التقران المثّي تكاثر نسيلي لخلايا كيراتينيّة ناتج عن طفرات جسديّة.[٥]

و على الرغم من شيوع التقرانات المثيّة بشكل كبير إلا أن مسبباتها وآليات تطورها لا تزال غير مفهومة بشكل دقيق.[١]

١. العمر:

يُعتَبر التّقدم في السّن عامل الخطورة الأهم لتطور التّقرانات المثّيّة.[٢٧] [٢٨] [٢٩]

فهي تُعتبر نادرة لدى صغار البالغين، شائعة في الأعمار المتوسطة، وتُصيب غالبية كبار السّن.[٥]

٢. العامل الضيائي:

يُعتَبر التعرض للشمس عاملاً أساسياً في تطوّر آفات التّقران المثّيّ، حيث تظهر بعمر أبكر وبشكل أكثر شيوعاً في المناطق المعرّضة للشّمس، كما تكون أكثر عدداً وأكبر حجماً.[٧]

أظهرت دراسة أسترالية ارتفاع معدل انتشار الآفات في المناطق المعرّضة للشّمس مقارنةً مع المناطق غير المعرّضة للشّمس عند نفس الأفراد.[٢٣]

كما كشفت دراسة كورية أنّ التّعرّض لأشعة الشّمس أكثر من ٦ ساعات يومياً يرتبط بزيادة معدل الإصابة بمقدار ٢.٢٨ مرة مقارنةً مع الأشخاص الذين يتعرضون للشّمس أقل من ٣ ساعات باليوم.[٣٠]

يؤدي التّعرّض المتكرّر لل UV إلى زيادة مستويات الغوانين دي أميناز GDA المتورِّط بإحداث شيخوخة الخلايا الكيراتينيّة من خلال زيادة إنتاج حمض البول وتوليد جذور أوكسجينيّة حرّة وبالتالي تخريب الDNA، وقد لوحِظ ارتفاع مستويات GDA في آفات التّقران المثّيّ. [٣١]

يقوم الGDA أيضاً بتعزيز إفراز عامل الخلايا الجذعيّة SCF والاندوتيلين-١ (EDN-1) الذي يقوم بتحفيز السيتوكين TNF-a وبالتالي تحفيز اصطناع الميلانين وتنشيط تكاثر الخلايا الكيراتينيّة.[٣٢]

٣. الاستعداد الوراثي:

وصف Reiches منذ عام ١٩٥٢ وجود وراثة جسديّة سائدة للتقرانات المثّيّة في بعض العائلات.[٣٣]

كما أشارت تقارير أخرى إلى وجود عائلات لوحظ فيها زيادة معدل الإصابة عبر عدة أجيال وحتى في أعمار أبكر.[٢٢] [٣٤] [٣٥]

٤. العوامل المسرطنة:

وُجدت العديد من الطفرات المسرطنة في مسارات PI3K-AKT و FGFR3-RAS-MAPK في آفات التقران المثّيّ، ومع ذلك تبقى مستقرة وراثياً ولا تملك قابلية للتّحول الخبيث.

أكثر الطفرات الجسديّة شيوعاً تحدث في عامل نمو الأرومة الليفيّة FGFR3 ، ويُعتقَد أنها مسؤولة عن نمو الورم الحميد.[٨] [٣٦]

حيث وُجِدت طفرة FGFR3 في نصف الآفات تقريباً، وطفرة PIK3CA في ثلث الآفات، وكلاً من طفرات TERT وDPH3 في ربع الآفات.[٣٧]

وأيضاً وُجِدت الطفرات FGFR3 و PIK3CA و RAS في الأشكال الخاصة من التقرانات المثّيّة مثل الجلاد الحطاطي الأسود والتقران اللاصق.[٣٨] [٣٩]

إنّ زيادة التّعبير عن FGFR3 في التقرانات المثيّة تؤدي زيادة مستويات عامل النسخ FOXN1، والذي يسهم إنتاجه في إيقاف التحول الخبيث.[٥] [٤٠] [٤١]

٥. البروتين السليف النشواني Amyloid Precursor Protein(APP):

يزيد التّعرض للأشعة فوق البنفسجية من التعبير عن البروتين السليف النشواني في الجلد ويزداد هذا التّعبير مع التّقدّم في العمر.

أظهرت إحدى الدراسات أن التّعبير عنه كان أعلى في التقرانات المثّيّة مقارنةً مع الجلد السليم المجاور، وأنّه كان أعلى في الآفات عند الفئات العمرية الأكبر مقارنةً مع الأعمار الأصغر،ممّا اقترح أنّ زيادة التّعبير عن الAPP تعزّز بدء آفات التقران المثّيّ و يُعتَبر مؤشراً على شيخوخة الجلد والأذيّة المُحدَثة بال UV.[٤٢]

أيضاً لوحظ انخفاض مستويات presenilin1,2 في الخلايا الكيراتينية، الّذي يساعد على إطلاق الأميلوئيد بيتا من APP مما أدى إلى تراكمه وظهور آفات شبيهة بالتّقران المثّيّ لدى الفئران.[٤٣]

٦. العوامل الإنتانية:

اقتُرح الفيروس الحليموميّ البشريّ HPV كعامل مسبّب محتَمَل للإصابة بالتقرانات المثّيّة.

فقد تمّ الكشف عن الحمض النّوويّ ل HPV في التقرانات المثّيّة خصوصاً في المنطقة التناسليّة.[٤٤] [٤٥][٤٦]

في حين لم تتمكّن دراسات أخرى من إيجاد علاقة بين الفيروس الحليمومي البشري وتطوّر التقران المثّيّ. [٤٧] [٤٨]

أيضاً تمّ العثور على الحمض النووي ل Merkel cell polyomavirus في آفات التقران المثّيّ، ولكنّه قد يكون خمج مرافق أكثر من كونه عاملاً مسبّباً لأن هذا الفيروس يتكاثر في الخلايا سريعة الانقسام.[٤٩]

مؤخّراً تمّ وصف حالة نادرة لتقران لاصق عند فتاة تبلغ من العمر ٢٠عاماً، وقد أظهرت الفحوص النسيجيّة بعد تلوينها ب PAS وجود كمية كبيرة من أبواغ الملاسيزيا في الطبقة المتقرّنة مع شفاء تام بعد العلاج بالإتراكونازول الفموي دون نكس. [٥٠]

✸ الدراسة السريرية clinical study:

تظهر التّقرانات المثّيّة بيطء خلال أشهر وسنوات، وتكون متعدّدة في معظم الحالات، لكنها قد تكون مفردة.[٥]

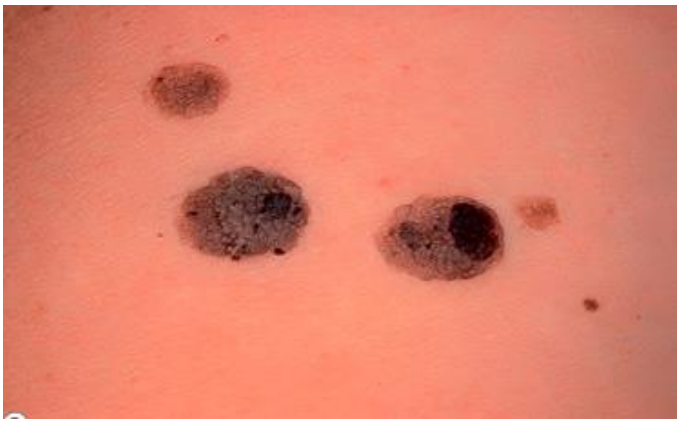
تظهر بحواف محدّدة جيداً على شكل بقع أو حطاطات أو لويحات حسب مرحلة تطوّرها، حيث تبدأ كبقع ثمّ تتطوّر لتصبح حطاطية أو متثأللة.[٧]

تأخذ أشكالاً متنوّعة، وتكون عادةً مدوّرة أو بيضويّة، وقد تأخذ أشكالاً غير منتظمة[١].

تتفاوت درجة التّصبّغ من لون الجلد إلى البني الفاتح وحتى الأسود، وقد نجد تباين لوني في الآفة نفسها.[٧]

تكون التقرانات المثّيّة النّموذجيّة مسطّحة ذات سطح ثؤلولي، دهنيّ القوام، غير عاكس للضوء، غير منتظم، وخشن الملمس، مع فوهات تشبه الزؤان الأسود أو كيسات بيضاء تقيس ١-٢مم.[٥]

يمنحها نموّها الخارجي وحدودها الواضحة عن الجلد المحيط مظهرها المميّز الملتصق "stuck on".[١]



الصورة رقم (١) تقرانات مثيّة متعددة ومظهرها الملتصق المميّز"stuck on"[٧]

تظهر التقرانات المثّيّة في أي موقع من الجسم، وخاصّة الأصداغ، الصّدر، الظّهر، العنق، ظهر اليدين، والذراعين.[٥]

لا تصاب الراحتين والأخمصين والأغشية المخاطيّة، ومع ذلك تمّ تسجيل حالات متفرّقة لتقرانات مثّيّة في الملتحمة [٥١] [٥٢]، وحديثاً تمّ الإبلاغ عن حالة تقران مثّيّ في منطقة دهليز الأنف[٥٣].

أيضاً تمّ تسجيل حالات نادرة لتقرانات مثية في مواقع غير اعتيادية منها صيوان الأذن[٥٤] ومجرى السّمع الظّاهر[٥٥].

إحدى الحالات عند رجل يبلغ ٧٤ عاماً من العمر، ظهرت لديه آفة حليمية حاكة على صيوان الأذن اليسرى، ازداد حجمها تدريجياً خلال ٨ سنوات، وتم وضع التشخيص بناءً على نتائج التشريح المرضي.[٥٦]

شوهد التقران المثي أيضاً في بعض الحالات على الحلمة والهالة، حيث بيّنت دراسة أُجريت في الصّين على ٢٦٠ مريضاً ممّن راجعوا بشكوى وجود آفات على منطقة الحلمة والهالة أنّ ١١ منها كانت تقرانات مثّيّة أي ما يعادل ٤.٢%. [٥٧]

كما سُجّلت حالات لتوضّع الإصابة في سرير الظفر.[٥٨] [٥٩]

تقيس التقرانات المثّيّة نموذجياً ٢–٢٠مم، وقد تصل إلى عدّة سنتيمترات. [٥]

وتُعدّ الأحجام الكبيرة والضخمة تظاهراً نادراً للتقرانات المثّيّة، وقد تترافق مع تقرّح أو رائحة كريهة.[٦٠] [٦١] [٦٢]

تمَّ تسجيل حالة لكتلة جلديّة غير مؤلمة على البطن عند رجل يبلغ من العمر ٧٥ سنة، أبعادها (٧.٥*٧*١.٥) سم وتطورت خلال ٣٠ عاماً، تمّ استئصالها وجاءت نتائج التشريح المرضي متوافقة مع تشخيص التقران المثّيّ.[٦٣]

وأيضاً سُجّلَت حالات لآفات عرطلة معنّقة خاصّة في المناطق المذحيّة والتناسليّة.[٦٤] [٦٥]

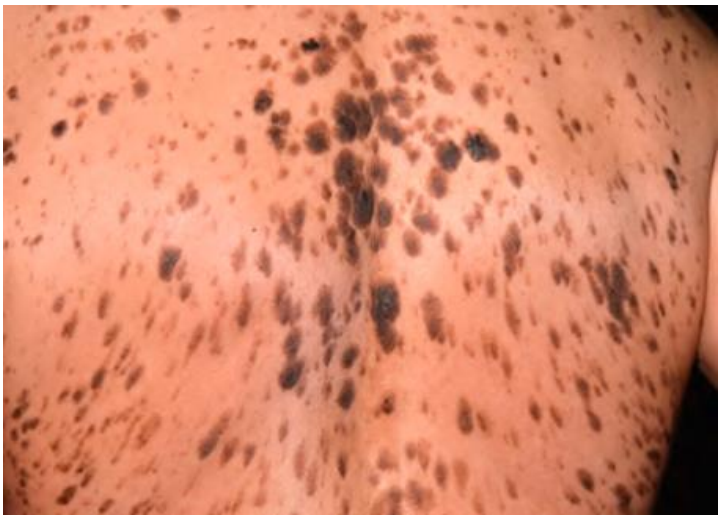
إحدى الحالات عند رجل ٦٠ عاماً لديه آفة ثؤلوليّة كبيرة معنّقة في المنطقة الإربيّة اليمنى بحجم (٤*٨) سم.[٦٦]

وأخرى عند رجل ٦٦ عاماً، راجع بشكوى كتلة ثؤلوليّة ضخمة مصطبغة تقيس (١٠*١٥) سم، بدأت كآفة حطاطية ثؤلولية في منطقة العجز، ازداد حجمها تدريجياً وامتدت إلى منطقة ما حول الشرج. [٦٧]

تكون الآفات غير عرضيّة عادة، وقد تلتهب أو تتهيّج بسبب الرّض والاحتكاك ونادراً بسبب خمج ثانوي، وعندها تصبح ممضة، حاكّة، حماميّة، متجاّبة، ونادراً بثريّة.[٧]

قد تجتمع أعداد كبيرة من الآفات على طول خطوط لانغر على الظهر، وتأخذ توزّع يشبه شجرة الميلاد "christmas tree pattern". [٢٢]

تمّ وصف نمط خطّي نادر تظهر فيه الآفات كقطرات المطر Rain drop أو شرغوف الضفدع Tadpole. [٦٨] [٦٩] [٧٠]



الصورة رقم (٢) علامة قطرات المطر في آفات التقران المثي [٧]

التّراجع العفوي للآفات غير شائع حتى بعد الالتهاب، ولكن تفتّت الآفات التالي للرّض يمكن أن يُفسِّر الحالات المسجلة لتراجع الآفات عفوياً. [٧]

فيما سبق تم وصف التقران المثي النموذجي ولكن توجد أشكال سريرية أخرى تختلف من حيث الشكل والتوضع:

١- التقران اللاصق (Stucco keratosis):

عبارة عن حطاطات صغيرة وسفية، بيضاء أو رماديّة اللّون فاتحة، تقيس ١-٤ مم.[٧]

تتوزّع بشكل متناظر على السّطوح الباسطة للساعدين والسّاقين، خاصّة الكاحلين والوجه الظّهري لليدين والقدمين.[١] [٥] [٧]

تتراوح نسبة انتشاره بين ٧-٢٠%، وهو أشيع عند الأشخاص ذوي البشرات الفاتحة.[٥]

يصيب الرّجال أكثر من النّساء، ويميل للظّهور بعد سن الأربعين.[٥]

الآفات عادةً غير عرضيّة، متعدّدة وقد يزيد عددها عن المئة آفة.[٥]

لا يوجد استعداد وراثي للإصابة به، وقد يصبح أكثر وضوحاً خلال أشهر الشّتاء الباردة بسبب قلّة الرطوبة والجفاف.[٧]

يحمل طفرات في جين PIK3CA، ويعدّ التّعرّض التّراكمي لأشعة الشّمس عامل مهم في الآلية الإمراضيّة مع أنّ الآفات لا تحدث على الوجه.[٥]

يمكن كشط الآفات وإزالتها بسهولة عن سطح الجلد، وعادةُ يكون النّزف ضئيلاً إن وُجِد.[٧]



الصورة رقم (٣) تقران لاصق، حطاطات متقرنة بيضاء رمادية على الكاحل وظهر القدم[٧]

٢- الجلاد الحطاطي الأسود (Dermatosis papulose nigra):

وُصف أوّل مرة عام ١٩٢٥م من قِبل Castellani.[٧]

يظهر على شكل حطاطات صغيرة مقبّبة بلون بني أو أسود، تقيس ١-٥مم.[٥]

تتوزّع بشكل متناظر على الخدين والجبهة والرّقبة بشكل أساسي، وقد تظهر على الجذع والأطراف.[٧]

تظهر الحطاطات في مرحلة المراهقة – أي عمر أبكر من ظهور التّقران المثّيّ- ونادراً ما يصيب الأطفال.[٧]

يزداد عددها وحجمها تدريجياً مع تقدّم العمر وتصل لذروتها في العقد السادس.[٧]

أكثر شيوعاً لدى النّساء والأشخاص ذوي البشرة الدّاكنة والآسيويين، حيث تبلغ نسبة الإصابة لديهم ١٠-٣٠% ووصلت إلى ٧٧% وفقاً لإحدى الدراسات.[٥]

الآلية الإمراضيّة غير معروفة بشكل دقيق، لكن تمّ الكشف عن طفرات في جين FGFR3 مما يدعم علاقته بالتّقران المثّيّ.[٧]

أيضاً وُجدت قصة عائلية إيجابيّة في ٧٧-٩٣% من الحالات.[٧١]

كما تمّ اقتراح دور التعرّض التراكمي لأشعة الشّمس كونها تظهر على المناطق المعرضة للضّياء.[٧٢]

لا بوجد متلازمات أو أمراض جهازية مرافقة معروفة.[٧]



الصورة رقم(٤) جلاد حطاطي أسود[٧]

٣- التقران الجريبي المقلوب (Inverted follicular keratosis):

يظهر كحطاطة مفردة صلبة بيضاء إلى وردية اللّون غير عرضيّة.[٧]

تصيب منطقة الرّأس والعنق عادةً، وقد تصل إلى أحجام كبيرة، وقد تصبح ملتهبة أو حاكّة.[٥]

يصيب الأعمار المتوسّطة وكبار السّن، حيث كان العمر الوسطي للظّهور وفقاً لإحدى الدّراسات ٥٣ سنة، ويكون أشيع لدى الذّكور.[٧٣]

يُعتَبر ورماً سليماً يصيب قمع الجريب الشّعري نتيجة التّخريش، وقد يكون ناجماً عن خمج منطقة القمع بفيروس الHPV.[٧٤]

تمّ تسجيل حالة عند أنثى تبلغ من العمر ٧٤ عاماً، لديها تقران جريبي مقلوب على شكل قرن جلدي على الحاجب.[٧٥]

أيضاً سُجّلت بعض الحالات لتقرانات متعدّدة كجزء من متلازمة كاودن، وهي اضطراب جسدي سائد يتميّز بوجود أورام عابية تصيب مناطق مختلفة من الجسم.[٧٦] [٧٧]

✸ علامة ليزر تريلا Leser–Trelat sign:

تُعدّ علامة ليزر تريلا تظاهرة نظيرة ورمية نادرة، تشير لوجود خباثة داخليّة، وتتميز بظهور مفاجئ لعدد كبير من التّقرانات المثّيّة والتي قد تسبق ظهور الورم الخبيث أو تحدث بالتزامن معه أو بعده.[٧٨]

وُصِفَت أول مرة عام ١٨٠٠م من قبل Edmund Leser و Ulysse Trelat خلال دراستهم للأورام الوعائية الكرزيّة عند مرضى الأورام، وفي عام ١٩٠٠م كان Hollander أول من وصف التقرانات المثّيّة المرتبطة بالأورام الخبيثة، لكن بقيت أسماء Edmund Leser و Ulysse Trelat مرتبطة بهذه الحالة.[٧٩]

تظهر علامة ليزر تريلا على شكل شكل تقرانات مثيّة نموذجيّة حاكة كثيرة العدد بتوزّع متناظر على الظّهر، يشبه شجرة الميلاد أو قطرات المطر، وقد تُصاب أماكن أخرى كالأطراف والوجه والعنق والبطن.[٧٨]

يبلغ العمر الوسطي للظهور ٦١ سنة، دون انحياز لعرق أو جنس معين.[٧٨]

ويُعدّ ظهورها في العقد الثاني من العمر عند بعض المرضى بالترافق مع الخباثات، علامة تنبؤية دقيقة لوجود خباثة داخلية، نظراً لندرتها في هذه الفئات العمريّة.[٨٠]

يمكن أن نلاحظ عند نفس المريض علامات نظيرة ورمية أخرى مرافقة مثل الشّواك الأسود الخبيث الذي يحدث في ٢٠% من الحالات مما يرفع من احتمال وجود خباثة مستبطنة.[٧٨]

لا تزال الآلية الإمراضية الدقيقة مجهولة حتى الآن، ولكن توجد فرضيات حول دور السيتوكينات وعوامل النّمو الناتجة عن الورم في تحريض نمو التّقرانات المثّية الطفحية، حيث لوحظ زيادة التّعبير عن عوامل النّمو البشرويّة ومستقبلاتها كعامل النّمو البشرويّ ألفا EFGa، ومستقبل عامل نمو مصورات اللّيف FGFR3 وهرمون النّمو GH وعامل النّمو الشبيه بالأنسولين IGF.[٨١] [٨٢]

تتضمّن الخباثات المرافقة الكارسينوما الغدّية المعديّة المعويّة، وهي أكثر الخباثات شيوعاً، تليها اللمفوما والاضطرابات التّكاثريّة اللمفاويّة. كما تمّ تسجيل حالات لأورام أخرى مثل الميلانوما، البروستات، الكلية، الثدي، الرّئة، الحنجرة، المبيض، الفطار الفطراني، المثانة وكارسينوما الخلية الكبدية.[٨٣] [٨٤] [٨٥]

ويؤدي علاج الخباثة المستبطنة لتراجع التقرانات المثيّة عند ٥٠% من المرضى.[٧٨]

تترافق عند بعض المرضى مع حالات غير ورمية مثل: الأحمرية، الجذام الجذمومي، فيروس عوز المناعة المكتسب HIV، الفيروس الحليمومي البشريّ HPV، والنخالية الشعروية الحمراء، وأيضاً في الحمل وعند مرضى زراعة الأعضاء.[٧٨]

تمّ تسجيل حالة عند رجل يبلغ من العمر ٥٠ عاماً بعد شهرين من إصابته بفيروس COVID 19.[٨٦]

يُطلق عليها علامة ليزر تريلا الكاذبة في حال عدم وجود مرض مستبطن.[٨٧]

لا يوجد حتى اليوم معايير تشخيصّية محدّدة لتمييز علامة تريلا، ولكن وُصِفت بعض المعايير لتمييز المتلازمات نظيرة الورميّة بشكل عام كالبدء المتواقت للتظاهرة والورم، والسير المتوافق لهما (تختفي العلامة نّظيرة الورميّة بعلاج الخباثة وتعود للظهور بنكسها)، وعدم وجود متلازمات تفسّر التظاهرة الجلدية وغيرها. [٨٨]

✸ التقران المثّيّ والخباثات الجلدية Seborrheic keratosis and skin malignancy :

تمّ الإبلاغ عن تطوّر الخباثات ضمن أو جوار آفات التقران المثّيّ منذ عام ١٩٣٢م.[٧]

وقد اقتُرح أنَّه من المحتمل أن تتطور الأنماط الخلويّة الموجودة في التقرانات المثيّة إلى تنشُّؤات نوعيّة، حيث نظرياً الخلايا القاعدية تتحول إلى سرطانة قاعدية الخلايا، والخلايا الشائكة تتحول إلى سرطانة شائكة الخلايا والخلايا الميلانية تتحول إلى ميلانوما.[٧]

يحدث التّحول الخبيث بشكل شائع عند الأشخاص المسنين، وفي منطقة الرأس، كما أنه يرتبط بظهور أعراض مثل الحكة والألم والتّقرّح، والضّرر المرتبط بالتّعرّض المطوّل لأشعة الشّمس يُعتَبَر عامل الخطورة الأهم.[٨٩]

يمكن تفسير نشوء ورمين بنفس المكان مثل التّقران المثّيّ والسّرطانة قاعدية الخلايا في بعض الحالات بشيوع كل منهما أو بكونهما ينشآن من نفس المكان في قمع الجّيب الشّعريّ.[٧]

تُعتبر السرطانة قاعدية الخلايا التنشؤ الأشيع وتليها السرطانة شائكة الخلايا، مع إمكانية تشّكّل أورام أخرى.[٨٩]

في دراسة أُجريت على ١٣٦٥ مريضاً لديهم تقرانات مثية، تبيّن بعد الفحص النسيجي وجود ٣٦ سرطاناً جلدياً لا ميلانيني لديهم أي بنسبة ٢.٦%.[٨٩]

وفي دراسة أخرى شملت ٤٣١٠ مريضاً، لوحظ وجود السرطانة شائكة الخلايا الموضعة لدى ٦٠ مريض بنسبة ١.٤%. [٧]

وكقاعدة أي تقران مثي كبير الحجم أو متسارع النمو أو متقرّح نحتاج لإجراء خزعة لنفي الخباثة.[٩٠]

✸ الدراسة بمنظار الجلد Dermoscopic features:

يُعتبر منظار الجلد أداة مفيدة جداً لتمييز التّقران المثّيّ عن الآفات الميلانينيّة وبعض سرطانات الجلد.[٥]

نجد مظاهر عديدة منها:

المظهر دماغي الشكل cerebriforme pattern، أشكال شبيهة ببصمة الإصبعfingerprint structure، مظهر الزؤان المفتوح comedo like openings، الكيسات الشبيهة بالدّخنياتmilia-like cysts، الأوعية بمظهر دبوس الشعر hairpin vessels ، الحواف المأكولة بالعثّmoth-eaten border، الشّقوق والحواف Fissure and ridges، البنى الشّبيهة بالشبكة Network-like structures

الحواف المحدّدة بدقّة Sharply demarcated borders.

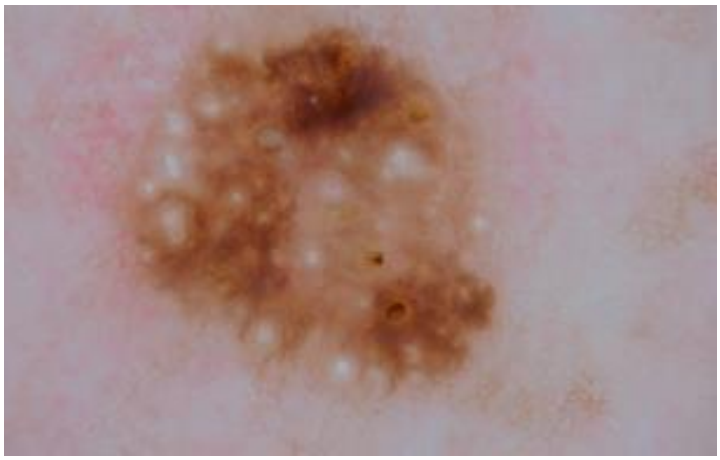
تعكس هذه المظاهر موجودات نسيجية معينة، وعادة يجتمع أكثر من نمط ضمن الآفة الواحدة.

١. الكيسات الشبيهة بالدخنيات (Milia-like cysts):

تكون الكيسات الشبيهة بالدخنيات تراكيب برّاقة بلون أبيض مصفر مدورة ومحددة بشكل جيد، وتترافق نسيجياً مع الكيسات داخل البشرة.[٩١]

تعدّ الكيسات الشبيهة بالدخنيات المتعدّدة والمنتشرة في كل مناطق الآفة، موجودات مميزة للتقران المثي، ووصفت "" كالنجوم في السماء"".[٩١]

نجدها بآفات أخرى مثل السرطانة قاعدية الخلايا والآفات الميلانينيّة كالوحمات الخلقية والميلانوما.[٩٢]

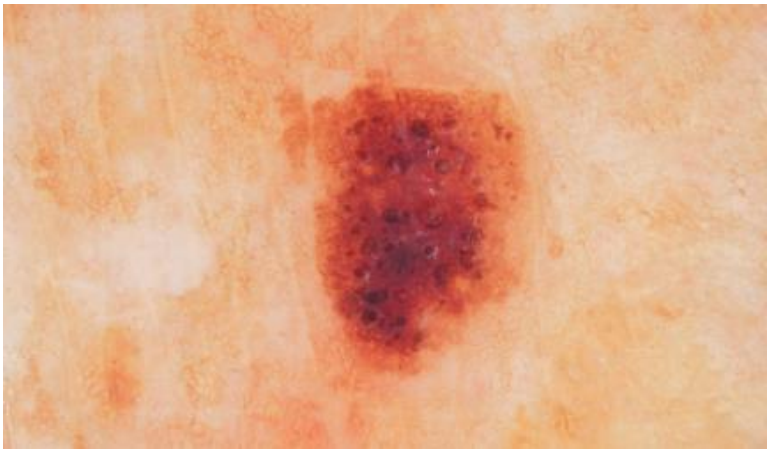


الصورة رقم (٥) مظهر الكيسات الشبيهة بالدخنيات[٩٢]

٢. مظهر الزؤان المفتوح (Comedo like openings):

عبارة عن شقوق مدورة أو بيضوية، تحتوي هذه الشقوق على سدادات كيراتينية، تكون عادة بلون بني داكن أو رمادي أو أسود.

تتوافق هذه الموجودات نسيجياً مع الكيسات القرنية الكاذبة في البشرة التي تفتح على سطح الآفة.[٩١]



الصورة رقم (٦) تبين مظهر الزؤان المفتوح للتقران المثي[٩٢]

٣. الشّقوق والحواف (Fissures and ridges):

تُماثل الشّقوق الفوهات الشّبيهة بالزؤان لكنّها خطيّة بدلاً من كونها مدوّرة، فتظهر على شكل بنى خطيّة لأو منحنية بلون بني لأسود.

يعطي وجود أعداد كبيرة منها مظهراً دماغياً أو كالشّبكة.

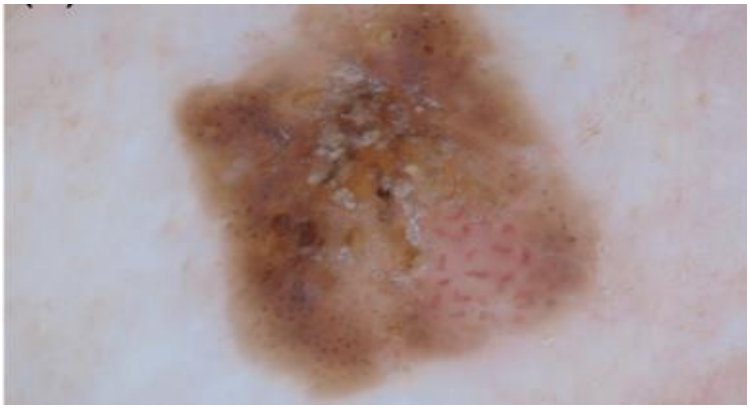
تعكس نسيجياً الاندخالات العميقة في البشرة المملوءة بالكيراتين.[٩٢]

٤. الأوعية بمظهر دبوس الشعر (Hairpin vessels):

تعرف الأوعية بمظهر دبوس الشعر بأنها خطان متوازيان من الأوعية يشكلان نصف حلقة أو مركب يشبه دبوس الشعر، تتوافق هذه الأوعية نسيجياً مع الأوعية الشعرية المتوسعة في الأدمة الحليمية.[٩١]

إن وجود أوعية وحيدة الشكل متعددة بمظهر دبوس الشعر، والمحاطة بهالة بيضاء والمنتشرة في كل أجزاء الآفة، تقترح تشخيص التقران المثي أمّا التشخيص الحاسم فيشترط وجود موجودات أخرى بمنظار الجلد وليس فقط الأوعية بمنظر دبوس الشعر.[٩١]

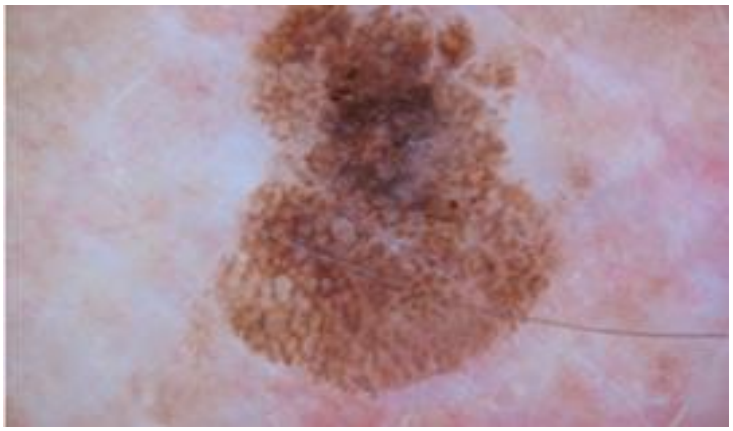
نشاهد أوعية متشابهة في الميلانوما، لكنها تُحاط بهالة وردية بدلاً من كونها بيضاء، والتي تُشاهد أيضاً في التّقران المثّيّ المُخرّش.[٩١] [٩٢]



الصورة رقم (٧) تبين الأوعية بمظهر دبوس الشعر[٩٢]

٥. البنى الشبيهة بالشّبكة (Network-like structures):

تنتج عن تشابك الشّقوق والحواف، وتتميّز عن تلك الموجودة في الوحمات الميلانينيّة بكونها أكبر، لكن عند الشك يمكن تسليط ضوء جانبي على الآفة فتصبح الحواف واضحة في التّقران المثّيّ.[٩٢]



الصورة رقم (٨) البنى الشبيهة بالشبكة[٩٢]

٦. الحواف المأكولة بالعثّ (moth-eaten border):

وجدت إحدى الدّراسات التي أجريت على ٢٠٣ آفة تقران مثّيّ مصطبغ حوافّ محددة بدقة في ١٨٣منها في حين أبدت ٩٤ منها حوافّ مأكولة بالعثّ.[١]

٧. المظهر الدماغي الشكل(Cerebriform pattern):

تعطي الشّقوق والحواف عندما تكون كثيرة العدد مظهر أثلام وتلافيف الدماغ sulci and gyri.

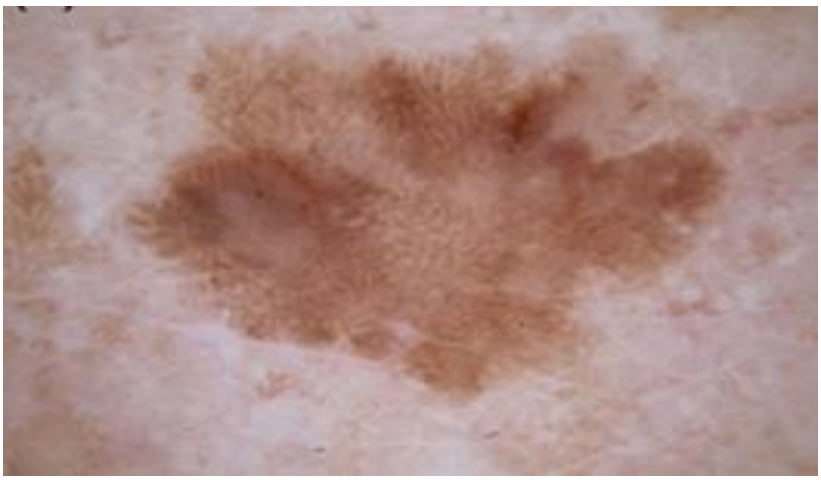
تترافق عادة مع النمط الشّواكيّ.[٩٢]

٨. الحواف المحدّدة بدقة (Sharply demarcated borders) :

يتماشى مع المظهر السّريريّ للتقران المثّيّ المحدّد بدقة.[٩٢]

٩. أشكال شبيهة ببصمة الإصبع (fingerprint structure):

تصف خطوط رفيعة متوازنة تشبه بصمة الإصبع.[٩٢]



الصورة رقم (٩) تبين أشكال شبيهة ببصمة الإصبع [٩٢]

❖ **التقران اللاصق(Stucco Keratosis):**

يفتقر للتظاهرات المميّزة للتّقران المثّيّ عادةً.

يتظاهر بشكل أساسي ببُنى شبيهة بالشّبكة وحواف محدّدة بدقّة.[٥٠]

❖ **الجلاد الحطاطي الأسود (Dermatosis Paplosa Nigra):**

كانت الموجودات الأشيع وفق دراسة أُجريت عام ٢٠١٧ هي الشّقوق والحواف بمظهر دماغي بنسبة ٥٩% والفوهات الشبيهة بالزؤان بنسبة ٢٧%، إضافة للكيسات الشّبيهة بالدّخنيات أو اجتماع الموجودات السّابقة معاً.[٧١]

❖ **التقران الجريبي المقلوب (Inveted Follicular Keratosis):**

في دراسة على ٣٥ آفة كانت الآفات غير مصطبغة أو ناقصة التّصبّغ بنسبة ٨٣% من الحالات

وأظهرت مناطق بيضاء زهرية عديمة الشكل بنسبة ٥٤%، والتّقرّح بنسبة ٥٤%، وبنى زرقاء رمادية عديمة الشّكل في ١٢%.[٩٣]

✸ **الدراسة النسيجية:**

تشترك جميع أنماط التّقران المثّيّ بوجود درجات متفاوتة من فرط التّقرّن والتّحلّم والشّواك، ناتجة تكاثر وتراكم الخلايا المتقرّنة.[٧]

نشاهد نوعين من الخلايا ضمن البشرة وهما الشّائكة والقاعدانيّة، خيث تشبه الخلايا الشائكة الخلايا الطّبيعيّة الموجودة في البشرة، أمّا الخلايا القاعدانية فهي خلايا صغيرة وحيدة الشكل تحوي نوىً بيضويّة الشّكل.[٩٤]

تُعتَبر الكيسات القرنيّة الكاذبة pseudo-horn cyst مظهراً وصفياً، وهي تنتج عن المقطع العرضي للانغمادات البشروية.[٧]

أما الكيسات القرنيّة الحقيقيّة true horn cysts فهي مناطق من التّقرّن محاطة بطبقة حبيبيّة رقيقة.[٥]

تكون قاعدة التقران المثّيّ محددة ومفصولة بوضوح عن البشرة السليمة فتُدعى علامة الخيط string sign، ويشكل فرط التّقرّن مع التّحلُّم مظهراً يُدعى أبراج الكنائس church spires.[٧]

وعادة لا نشاهد مظاهر انقسامية أو لانموذجية خلوية في معظم أشكال التقران المثي، ولكن قد تلاحظ هذه المظاهر في التقران المثي المخرّش ، ولا تصاب الأدمة الحليميّة.[٧]

يقسم التّقران المثي نسيجياً إلى ستة أنماط رئيسية:

- ✓ النمط الشواكي Acanthotic type

- ✓ النمط مفرط التقرن Hyperkeratotic type
- ✓ النمط الغدائي Adenoid type أو الشّبكي Reticulated
- ✓ النمط المخرّش Irritated type
- ✓ النمط النسيلي Clonal type أو العشّي Nested
- ✓ نمط الشواكي المصطبغ Melanoacanthoma

يشكّل النمطان الشّوكي ومفرط التّقرّن أو مزيج بينهما ثلاثة أرباع الحالات.[٥]

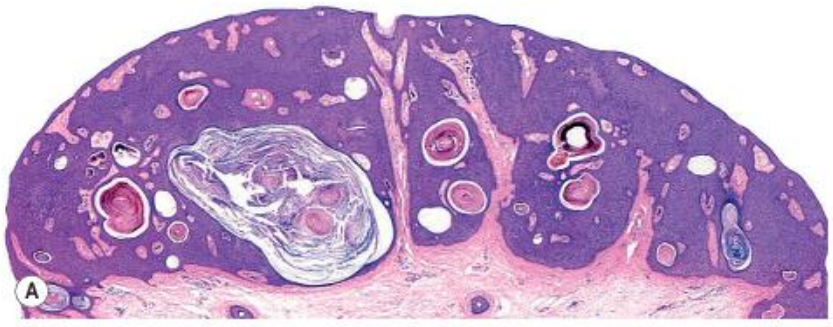
١. النمط الشُّواكي Acanthotic type:

هو النّمط النّسيجي الأكثر شيوعاً، ويتظاهر على شكل حطاطة مقبّبة ذات سطح أملس.

نجد فرط تقرّن وتحلُّم خفيفين، وتكون البشرة متثخّنة مكونة من خلايا قاعدانيّة بشكل أساسي.

تشيع الكيسات القرنية الكاذبة في هذا النّمط، ويزداد الميلانين حيث ينمّ نقله من الخلايا الميلانيّة ليتركّز في الخلايا الكيراتينيّة بشكل أساسي.

تحتوي الآفات المصطبغة بشدة على كمية كبيرة من الميلانين في الخلايا القاعدانية.[٧]



الصورة (١٠) تقران مثي شواكي [٧]

٢. النمط مقرط التقرن Hyperkeratotic type :

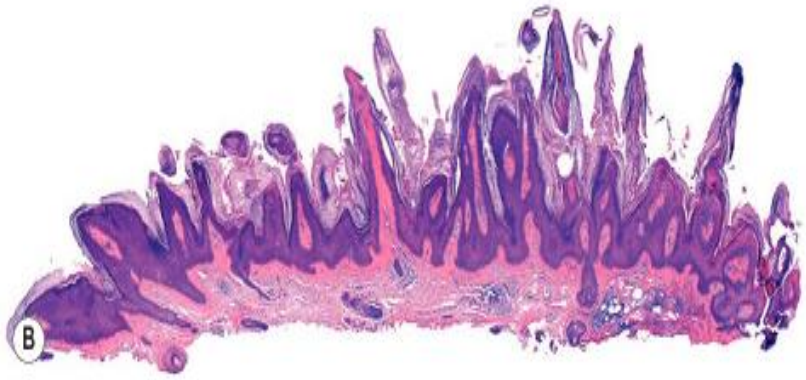
يُعرف أيضاً بالنّمط الإصبعي أو الحليميّ، ويُعتبر النمط المعاكس للنمط الشّوكي.

يوجد شواك خفيف، ويسود فرط التّقرُّن والتَّحلُّم، مع غلبة الخلايا الشائكة نسبة إلى القاعدانيّة.

فرط التّصبّغ غير شائع، والكيسات القرنيّة الكاذبة أقل تواتراً مقارنة بالنّمط الشّوكي.

يتميّز هذا النّمط بوجود بوجود الاستطالات البشرويّة التي تشبه ""أبراج الكنائس""، والتي نراها أيضاً في تقران جلد النهايات الثؤلولي.[٧]

تتضمن التشاخيص التفريقية لهذا النمط : الثآليل الفيروسية، الشامات الشمسية والسرطانة شائكة الخلايا.[٩١]



الصورة رقم (١١) تقران مثي مفرط التقرن [٧]

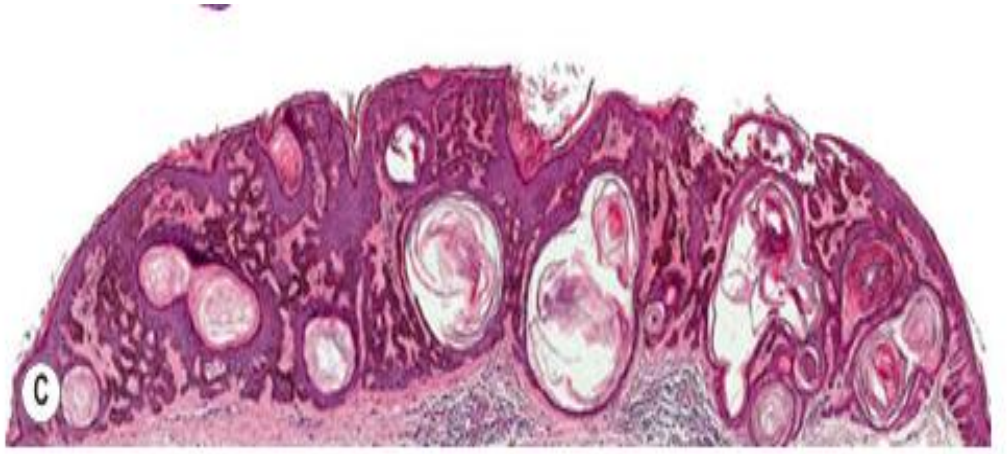
٣. النمط الشّبكي أو الغداني (Adenoid,Reticular type):

يتميّز بتفرّعات رقيقة من الظّهارة تمتد من البشرة في نمط متشابك.

تتألف من حبال من صفّين أو أكثر من الخلايا القاعدانيّة التي قد تكون مفرطة التّصبّغ.

قد نجد الكيسات القرنيّة الكاذبة، لكنّها أقل شيوعاً من النّمط الشُّواكي.

تُرى شامة شمسيّة على الهوامش الخارجيّة للآفة أحياناً، ممّا يدعم الفكرة القائلة بأنَّ التّقرانات المثّيّة الشّبكية تتطوَّر من شامة شمسيّة بسيطة.[٧]



الصورة رقم(١٢) تقران مثي شبكي أو غداني [٧]

٤. النمط النسيلي (Clonal type):

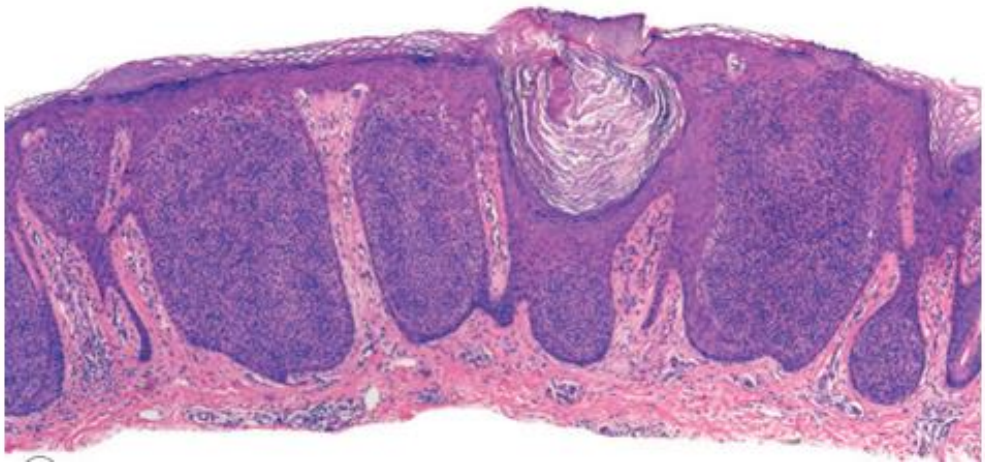
يعتبره البعض نمطاً من التقران المثي المُخرّش.

يتميّز بوجود أعشاش محدّدة جيداً من الخلايا المتجمّعة ضمن الظهارة.

تتكوّن الأعشاش من خلايا كيراتينيّة متعدّدة الأحجام، وتكون غالباً أكثر شحوباً من الخلايا المجاورة ووحيدة الشكل.

قد تحتوي الأعشاش أيضاً على خلايا ميلانينيّة.[٧]

يُدعى هذا النّمط من التكاثر ضمن البشرة بظاهرة بروست جاداسون Brost–Jadassohn phenomenon، والتي نراها في آفات أخرى مثل داء بوفن. [٥]



الصورة رقم (١٣) تقران مثي نسيلي [٧]

٥. النمط المخّرش (Irritated type):

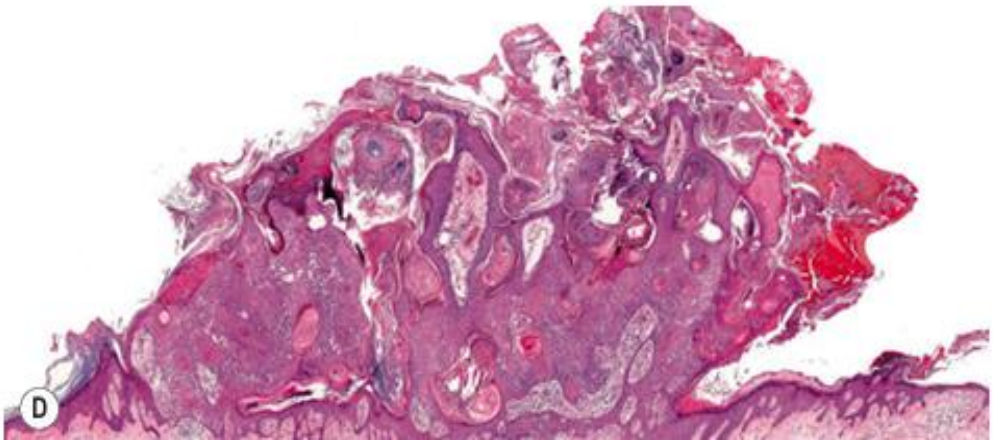
يتميّز بوجود رشاحة لمفاويّة في الأدمة، قد تكون حول وعائية أو منتشرة أو حزازانيّة، مع وجود سفاج.

قد نرى بعض النّخر في الخلايا الكيراتينيّة.

تُعتبر الدّوامات squamous eddies شائعة أيضاً وتتكوّن من دوّامات من الخلايا الكيراتينيّة الحامضيّة.

تغيب في هذا النّمط القاعدة الأفقية المحدّدة جيداً والمشاهدة في أغلب النّقرانات المثّيّة.[٧]

قد نجد بعض الخلايا العسيرة وهنا من الهام تمييزه عن SCC.[١]



الصورة رقم (١٤) تقران مثي مخرش [٧]

٦. نمط الشوكوم المصطبغ (Melanoacanthoma):

هو نمط نادر يحوي خلايا قاعدانية رائقة، يشبه الميلانوما نسيجيّاً لكنّ الومضان المناعي سلبي ل Melan-A/ MART-1 والبروتين S100.[٧]

مع وجود عدد كبير من الخلايا الميلانينيّة في البشرة وبالعات الميلانين في الأدمة.

قد يصيب هذا الشكل المخاطيات مثل المخاطية الفموية على عكس التقران المثي النموذجي، وقد تمَّ وصف أول حالة عام ١٩٧٩.[٩٥]

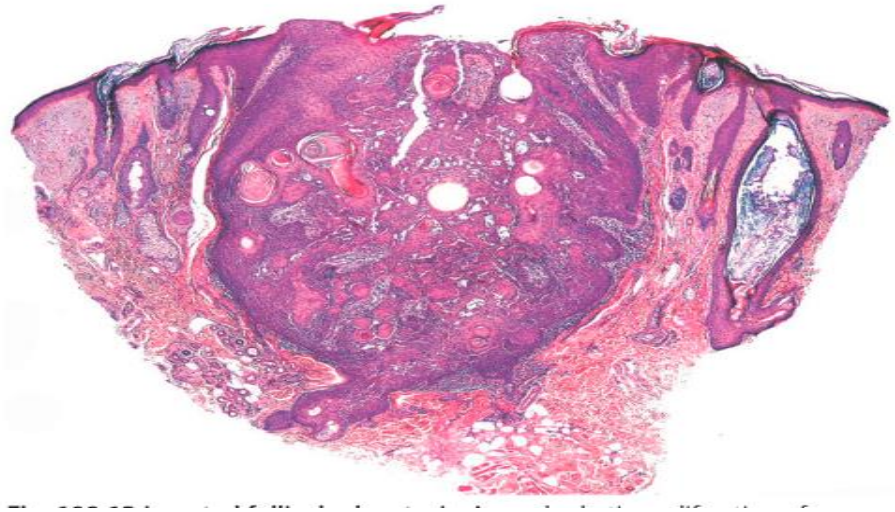
❖ **التقران الجريبي المقلوب (Inveted Follicular Keratosis):**

عبارة عن آفة داخلية التّنبّت، تتصل بقمع الجريب الشّعري.

يشابه نسيجياً التقران المثي المخرش ولكنه يكون داخلي التنبت بينما التقران المثي المخرش خارجي التنبت .

تشكل الخلايا الكيراتينية المخرشة دوّامات من الخلايا تدعى الدّوامات الشائكة والكيسات القرنية، ويمكن أن تشاهد مظاهر انقسامية ولكنها غير شاذة.

يشابه السرطانة شائكة الخلايا لكن لا توجد خلايا غازية للأدمة.[٧٤]



الصورة رقم(١٥) تقران جريبي مقلوب [٧٤]

❖ **التقران اللاصق(Stucco Keratosis):**

يأخذ مظهر التقران المثي مفرط التقرن مع أبراج الكنائس، وتكون الكيسات القرنية والخلايا القاعدانية غائبة.[٥] [٩٤]

❖ **الجلاد الحطاطي الأسود (Dermatosis Paplosa Nigra):**

تكون معظم الآفات من النمط الشواكي، وقد نشاهد أحياناً النمط الشّبكي.

تغلب الخلايا الشائكة مع قلة الخلايا القاعدانيّة، وتعد الكيسات القرنية شائعة وفرط الميلانين موجود في كل الحالات. [٥] [٩٤]

✸ التشخيص :

يمكن تشخيص التّقران المثّيّ سريرياً في معظم الحالات بسبب تظاهراته المميّزة.

يُستَخدم منظار الجلد لتمييز التّقران المثّي عن غيره من الآفات السّليمة والخبيثة عند وجود أي شك في التّشخيص، كما يساعد بسهولة في تمييزه عن الآفات الميلانينيّة.[١]

لا نحتاج عادةً لإجراء الخزعة النسيجيّة إلا عند الشّك بطبيعة الآفة خاصّةً إذا كان التّقران المثّيّ مُخرّش أو من نمط الشّوكوم المصطبغ.[٩٦]

من الطّرق الأخرى المُستخدمة أيضاً الفحص المجهريّ بالليزر متحدّ البؤر confocal laser scan microscopy (CLSM)، والتّصوير المقطعيّ التوافقيّ البصريّ optical coherence tomography (OCT) حيث تصوّر هذه الطّرق عمق الآفات لتعطي مظهراً ثلاثيّ الأبعاد بدلاً من المظهر ثنائي الأبعاد الذي يؤمّنه منظار الجلد.[٩٧] [٩٨]

✸ التّشخيص التّفريقيّ:

تكون معظم آفات التقران المثي سهلة التشخيص سريرياً، ولكن توجد العديد من الآفات السّليمة وما قبل السّرطانيّة والسّرطانيّة تعطي مظاهر سريريّة مشابهة.

- ✓ الآفات السّليمة: الشّامات الشّمسيّة والثآليل الشّائعة والمسطّحة والزوائد الجلديّة والوحمات الميلانينية والوحمات البشروية والصّفروم ثؤلولي الشّكل وأورام الملحقات..
- ✓ الآفات ما قبل السّرطانيّة والخبيثة: السّرطانة قاعدية الخلايا والسرطانة شائكة الخلايا و داء بوفن والشّامة الخبيثة والميلانوما والفطار الفطرانيّ.. [٧] [٩٩]

يشمل التّشخيص التّفريقيّ للتّقران اللّاصق: التّقران المثّي الغير مصطبغ والتّقران السّفعي مفرط التّقرن والثّآليل.[٥]

التّشخيص التّفريقي للجلاد الحطاطيّ الأسود: التقران المثّي والزّوائد الجلديّة والثّآليل والوحمات الميلانينيّة والأورام الوعائية الليفيّة والكثير من أورام الملحقات.[٧٢]

أمّا التّقران الجريبيّ المقلوب يحتاج دوماً لتأكيد التّشخيص نسيجيّاً كونه يشبه الكثير من الآفات الجلديّة التي لا يمكن تمييزه عنها، مثل التّقران المثّي والسّرطانة قاعديّة الخلايا والسّرطانة شائكة الخلايا والميلانوما وغيرها.[١٠٠]

✸ المعالجة والتّدبير:

لا يحتاج التّقران المثّي عادةً للعلاج بسبب طبيعته السّليمة، ويُزال بشكل رئيسي لأسباب تجميليّة.[٩٣]

آفات التّقران المثّي التي تتقرّح، تنزف، تلتهب، أو تتعرّض للتّخريش، بجب استئصالها وإرسالها للتشريح المرضي لنفي الخباثة.[٩٣]

اختيار العلاج يكون شخصي ويعتمد على حجم وسماكة التّقران المثّيّ، نمط الجلد، والعلامات السّريرية الموجّهة للخباثة، بالإضافة لخبرة الطّبيب.[٩]

لدينا الكثير من الخيارات العلاجيّة الممكنة منها التّخريبيّة كالعلاج القرّيّ والكشط والتجريف والليزرات الباضعة وغير الباضعة، ومنها الموضعية كالمقشّرات الكيميائية وبيروكسيد الهيدروجين ومشابهات فيتامين د وغيرها، كما اقتُرح دور لبعض العلاجات الفمويّة.[١]

أولاً:العلاج بالتخريب:

✓ المعالجة القرية

يستخدم العلاج القرّي لعلاج طيف واسع من الأمراض الجلدية، ويعتبر العلاج الأشيع المستخدم في علاج التّقران المثّي بسبب فعاليّته وتحمّله الجيّد من قبل المرضى.

يعتمد على إحداث تجميد سريع و ذوبان للخلايا الهدف ممّا يؤدي إلى موت الخلايا، باستحدام مواد أشيعها الآزوت السّائل.[٩]

تُسبّب المعالجة القرية موت الخلية من خلال أربع طرق:

١. تؤدي بلورات الثّلج المُتشكِّلة داخل الخلية إلى تلف مكوناتها.

٢. يؤدي تشكُّل الثّلج داخل الخلوي أثناء التجميد إلى زيادة فروق تناضحيّة أثناء الذوبان، وهذا بدوره يؤدي إلى اضطراب الخلية وتمزّقها.

٣. تتعرض الأوعية الدموية الصغيرة لأذية برد ممّا يؤدي إلى أذيّة إقفارية.

٤. انطلاق مكونات مستضدية ناتجة عن تخريب وتحطيم الخلية ممّا يحرّض استجابة مناعيّة.[١٠١]

تتحدّد درجة الأذيّة بمعدل التّجميد، وأدنى درجة حرارة يتمّ الوصول إليها، مدّة التّجميد، ومعدّل الذّوبان.

وتحدث الأذيّة القصوى عند التجميد السريع والذّوبان البطيء.

إنّ تكرار دورة التجميد والذّوبان يحدث أذية نسيجية أكبر، لأن التوصيل الحراري الأعلى للجلد الذّي تمّ تجميده سابقاً، وضعف جريان الدورة الدّموية، يسمحان بعمق ونفاذ أسرع للبرودة.[١٠١]

لا تسمح هذه الطّريقة بإجراء دراسة نسيجيّة وبالتالي تُستخدم فقط في حال كان التّشخيص مؤكداً.

يُعتبر الألم التأثير الجانبي الأشيع على الرّغم من كونه عابراً، ومن التأثيرات الجانبيّة الأخرى الحمامى والتّورم، تشكّل الفقاعة، واضطرابات التّصبّغ الّتي تكون مؤقّتة أو دائمة، ونادراً حدوث أذيّة عصبيّة. [٩][١٠١]

توجد عدة تقنيّات لاستخدام الآزوت السائل، وأكثر التّقنيات شيوعاً هي التّقنية المفتوحة حيث يُرَش الآزوت على الآفة المُستهدفَة، ويوفّر الإرذاذ المُتقطِّع للآزوت السّائل تحكّماً ودقة أكبر مقارنة بالرّش المستمر.

أمّا التقنية نصف المفتوحة يتم فيها توجيه الآزوت السائل إلى المنطقة المستهدفة بواسط مخروط أو صفيحة ممّا يسمح باستهداف منطقة العلاج بدقّة أكبر.

التّقنيّة المغلقة تستخدم مسباراً مُبرّداً بالآزوت السائل يُطبَّق مباشرةً على الجلد، ويمكن استخدام أطراف الملقط وتبريدها للإمساك بالآفات المعنّقة.[١٠٢]

يُستخدم الآزوت السائل في علاج العديد من الآفات الحميدة مثل التقران المثّي، الثآليل الأخمصية، المليساء السارية، الندبات الضخامية والجدرات...

كما يُستخدم في علاج الآفات ماقبل الخبيثة والخبيثة مثل التقران السفعي، والسرطانة قاعدية الخلايا والسرطانة شائكة الخلايا غير الغازية في المرضى غير المؤهلين للاستئصال الجراحي .[١٠٣] [١٠٤] [١٠٥]

يُمنع استخدامه في الحالات التي تتفاقم بالبرد مثل داء الغلوبولينات القريّة وداء رينو وشرى البرد.[١٠٢]

- ✓ **التّجريف والتّخثير الكهربائي electrodesiccation and curettage:**

يُستخدم التّجريف لعلاج الآفات السّليمة وبعض الآفات الخبيثة الصّغيرة ومنخفضة الخطورة.

تعتمد هذه التّقنيّة على كون المواد المجرّفة أكثر من هشاشة من الجلد السليم، ووجود اختلاف بمستوى الآفة عن الجلد.[١٠١]

يتطلّب التّجريف إجراء تخدير موضعي، ويتمّ تجريف الآفة متبوعاً بالتخثير الكهربائي، ويمكن تكرار الإجراء عدة مرّات حتى نتأكد من إزالة كافّة النّسج.

تؤمن هذه الطّريقة نتائج مرضية عادةً مع خطر ضئيل لحدوث اختلاطات كالخمج والتّندّب ونقص التّصبّغ، ومن أهم مساوئها عدم القدرة على إجراء الفحص النّسيجيّ.[٩]

- ✓ **الكشط (Shaving):**

طريقة بسيطة وسريعة وفعّالة لإزالة الآفات السّطحيّة السّليمة، وأخذ عينات نسيجيّة من الآفات العقيديّة.

تستهدف البشرة والجزء العلوي من الأدمة.[١٠١]

تتطلب تخديراً موضعيّاً، حيث يتم إجراء استئصال سطحي باستخدام الشّفرة.

نستطيع من خلالها إجراء دراسة نسيجيّة للآفات وتُعتبَر الطّريقة المفضّلة عند وجود شكّ بالتّشخيص.[٩]

- ✓ **الليزرات الباضعة وغير الباضعة Ablative and non-ablative lasers**

استخدمت الليزرات الباضعة وغير الباضعة في علاج التقران المثي.

من الليزرات الباضعة: ليزر ثاني أوكسيد الكربون Carbon dioxide laser CO2، والإربيوم ياغ ليزر Erbium: YAG lser.

ومن الليزرات غير الباضعة: ليزر ألكسندرايت Alexandrite laser، وليزر الديود Diode laser. [١٠٦]

لا تزال الدّراسات قليلة في هذا المجال حيث نحتاج لدراسات تُقارن فعاليّة ونتائج الأنواع المختلفة نمن الليزر لمعرفة الخيار الأفضل.[٢٨]

أُجريت دراسة على ٥٤٧ مريضاً لديهم تقرانات مثّيّة وسفعيّة، تمت معالجتهم بليزر الإربيوم ياغ.

وقد أبدى المرضى المصابين بالتّقرانات المثيّة، وعددهم٢٦١ مريضاً، نتائج جيّدة جمالياً دون حدوث نكس.[١٠٧]

استُخدم ليزر الألكسندريت بعلاج ٢١٩ آفة تقران مثّيّ، بعدد جلسات ١-٣ بفواصل شهريّة.

أصبحت معظم الآفات مُتجلّبة خلال أيام من تطبيق العلاج ثم زالت عفويّاً خلال ٧ أيام.

وقد اختلف عدد الجلسات باختلاف شكل الآفة حيث احتاجت الآفات الحطاطيّة عدد جلسات أكبر من البقعيّة، في حين لم يكون للون الآفة أي تأثير.[١٠٦]

تمّ استخدام ليزر الدّيود في علاج ١٥٠٠ آفة تقران مثّيّ، فحقّق ٩٣% منها شفاء كامل، في حين احتاج ٧% منها لتكرار العلاج لتحقيق الشفاء.

وقد لوحظ نقص التّصبّغ في في ٦% من الحالات ولم يشاهد فرط التصبّغ أو الندبات الضّخاميّة.[١٠٨]

أيضاً أبدت أنواع أخرى مثل ليزر Nd:YAG والليزر الصّباغي النّابض Pdl فعالية جيدة في علاج الجلاد الحطاطي الأسود بحسب بعض الدّراسات.[١٠٩] [١١٠]

ثانياً:العلاج الموضعي:

نظراً لشيوع التّقران المثّيّ واهتمام المرضى بالحصول على علاجات غير غازية، تبقى المحاولات مستمرّة بشكل دائم للحصول على العلاجات الموضعية، لكن لا يوجد علاج موثوق حتى الآن.[١]

- ✓ **حمض الخل ثلاثي الكلور Trichloroacetic Acid TCA:**

هو حمض قوي يعمل من خلال إحداث تخثير للبروتينات وتزداد نفوذيّته كلما ازداد التّركيز، فيسبّب تقشيراً سطحياً، متوسطاً، أو عميقاً.

يسبّب بعد تطبيقه مباشرةً مظهراً ثلجياً ويمكن التنبّؤ بعمق الاختراق من خلال اللون المتشكّل.[١١١]

استخدم في علاج حالات عديدة مثل: الكلف، النّمش ،الشّامات الشّمسية، ندبات العدّ الشّائع، المليساء السّارية عند الأطفال ..... [١١٢] [١١٣] [١١٤]

بيّنت دراسات عديدة فائدة التّراكيز المختلفة منه في علاج التّقران المثّيّ، ومانزال بحاجة دراسات اكثر لمقارنته بالعلاجات الاخرى.[١١٥]

أظهرت إحدى الدراسات نتائج جيّدة لاستخدام حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز ٧٠% في علاج التّقران المثّي.[١١٦]

في دراسة أخرى استُخدم بتركيز ٦٥% وتفوق على العلاج القرّيّ من ناحية تحسّن الآفات ورضا المرضى.[١١٧]

وكان ليزر الإربيوم أكثر فعالية من حمض الخل ثلاثي الكلور ٧٠% في علاج التّقران المثّيّ على الرّغم من فعالية العلاجين بحسب دراسة أخرى.[١١٨]

تختلف التّأثيرات الجانبيّة باختلاف التّركيز المُستخدم، هي نادرة بشكل عام، وتتضمّن الحمامى التي قد تكون دائمة والوذمة والشّعور بالألم أو الحكّة أو الحرقة واللّذع عند التّطبيق واضطرابات التّصبّغ وقد يسلّب حرقٍ كيميائياً ونادراً تندّب.[١١١]

- ✓ **بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide:**

هو حمض ضعيف ومؤكسد قوي ، يؤدّي بالتّراكيز العالية منه إلى موت خلوي مبرمج للخلايا المُطبّق عليها عبر أكسدة البروتينات والدّسم في الغشاء وإطلاق منتجات أوكسيجينيّة سامّة.[١١٥]

تؤدّي زيادته داخل الخلايا إلى عدم قدرة الآليات المضادة للأكسدة على التّخلُّص منه، ممّا يسهم في الآلية الإمراضيّة لبعض الأمراض الجلديّة مثل البهاق.[١١٩]

وافقت FDA على استخدامه بتركيز ٤٠% في علاج التّقران المثّيّ، حيث يعمل على موت الخلايا من خلال إحداث شدّة تأكسديّة.

حيث أظهر فعالية عند استخدامه بتركيز ٤٠% في علاج التقران المثي، مع ملاحظة أنّ فعاليته تختلف باحتلاف الموقع التشريحي، فقد استجابت آفات الوجه والجذع أكثر من آفات الأطراف، وذلك وفقاً لإحدى الدّراسات. [١٢٠]

في دراسة أخرى استُخدم بتركيز ٣٠% وحدث الشّفاء لدى ٤٩% من المرضى بعد تطبيقه لمرة واحدة، وكانت النتائج الجانبية الناتجة خفيفة وعابرة.[١٢١]

قارنت بعض الدّراسات بين فعالية بيروكسيد الهيدروجين وفعاليّة الآزوت السائل في علاج التّقران المثّي، وكانت النتائج لصالح العلاج القرّيّ.[١٢٢]

تسبّب التراكيز المنخفضة حمامى، خدر، نقص تصبّغ، وفقاعات بشكل عابر.

أما التّراكيز الأعلى تسبب إضافة لما سبق تآكلات وجلبات واضطراب تصبّغ وتندّب، وقد تسبب حروقاً كيميائية بتراكيز عالية جداً. [١١٩]

تقترح التّوصيات تطبيق محلول بيروكسيد الهيدروجين ٤ دورات متتالية خلال الجلسة، واستبداله بعلاج آخر في حال لم يظهر تحسّن بعد ٣ أسابيع.[١١٥]

✓ **علاجات أخرى معتمدة على الأحماضother acid–based treatments:**

قد تكون المحاليل الحمضيّة فعّالة نسبياً في علاج آفات التّقران المثّيّ، لكنها تسبّب حدوث ألم خفيف وحرق وحمامى.[١١٥]

استخدمت إحدى الدّراسات محلولاً يحوي حمض النّتريك وأملاح النّحاس والزّنك مع الأحماض العضويّة لعلاج ٥٠ آفة تقران مثي لدى ١٥ مريضاً.

فتحقّق شفاء كامل بنسبة ٧٤% بعد ٨ أسابيع من العلاج دون حدوث نكس خلال ٦ أشهر من المتابعة، ولم تُلاحظ أي تأثيرات جانبيّة ماعدا حمامى خفيفة عابرة بعد العلاج.[١٢٣]

أظهرت دراسة أخرى أن تطبيق محلول يحوي أحماضاً عضوية مع حمض النّتريك وأملاح الزّنك والنّحاس مرّتين شهرياً حقّق شفاء ٨٠% منها بعد ٦ أشهر، مع ملاحظة حمامى لدى ٢٤.١% ونقص التّصبّغ لدى ٣ مرضى، إضافةً للألم والحكّة واللّذع.[١٢٤]

✓ **العلاجات الموضعيّة الحاوية على اليوريا Urea–based topical treatments:**

قام Burkhat وزملاؤه بدراسة فعاليّة محلول يتكوّن من يوريا ٥٠% وفيتامين د وحمض اللّبن والزّنك في علاج التّقران المثّيّ على مدى ٦ أسابيع فلاحظوا حدوث نقص في سماكة الآفات دون الإبلاغ عن أي تأثيرات جانبية.[١٢٥]

وفي دراسة أخرى استُخدم محلول يحوي يوريا ٤٢% لعلاج التّقرانات المثّيّة عند ٢٠ مريضلً، فلوحظ تحسّن هام في سماكة الآفات وعددها بعد تطبيقه مرتين يومياً لمدة شهر.[١٢٦]

تشير هذه النتائج إلى أن العلاجات الموضعية المعتمدة على اليوريا قد تكون فعّالة في علاج التّقران المثّيّ مع آثار جانبية قليلة.[١١٥]

✓ **مشتقات فيتامين د Vitamin D derivatives:**

اقترحت بعض الدّراسات دوراً لمشتقّات فيتامين د الموضغيّة في علاج التّقران المثّيّ ولاسيما الكالسيبوتريول.[١١٥]

قارنت إحدى الدّراسات فعاليّة التاكالسيتول والكالسيبوتريول والماكسالسيتول في علاج التّقران المثّيّ، فأظهر الأخيرين فائدة جيّدة دون تأثيرات جانبية.[١٢٧]

وقد وجدت دراسات أخرى فائدة محدودة جداً للكالسيبوتريول في تحسّن آفات التّقران المثّيّ خاصة عند مقارنتها مع نتائج العلاج القرّيّ.[١٢٨][١٢٩]

- ✓ **مشتقات فيتامين أVitamin A derivatives:**

أظهرت مشتقات فيتامين أ فعاليّة متوسّطة مع نسبة عالية من التّخريش عند محاولة استخدامها في علاج التّقران المثّي لذا من غير الممكن أن تُعتبر كخيار علاجي جيد.[١١٥]

وجدت إحدى الدّراسات عند استحدام التازاروتين ٠.١% في علاج التّقران المثّيّ من خلال تطبيقه مرتين يومياً لمدة ٤ أشهر تحسناً نسبياً عند ٧ مرضى من ضمن ١٥ مريضاً وأبلغ ١٠ منهم عن حس حرق وحكّة وحمامى كتأثيرات جانبيّة.[١٢٨]

- ✓ **٥-فلوروبوراسيل 5-Fluorouracil:**

يثبّط تشكّل الثيميديلات thymidylate من اليوراسيل uracil وبالتالي يثبط تشكّل DNA ويسبب موت الخلايا، وقد استُخدم بشكل واسع لعلاج الكثير من الأمراض الجلديّة الخبيثة وماقبل الخبيثة، في حين لا تزال الدّراسات التي بحثت فعاليته في علاج الأمراض الجلديّة الشائعة محدودة.[١٣٠]

استُخدم في علاج تقران مثّيّ كبير على الفروة فحقّق شفاءً كاملاً للآفة دون حدوث تندّب.[١٣١]

- ✓ **ديكلوفيناك Diclofenac:**

هو أحد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، ينتمي إلى عائلة أحماض الفينيل أسيتيك، يعمل على تقليل الالتهاب كما أنه يتمتّع بخصائص مسكّنة وخافضة للحرارة. [١٣٢]

يثبّط أنزيمات الأكسدة الحلقيّة COX، وبالتالي تثبيط تخليق البروستاغلاندين والبروستاسيكلين والترومبوكسان.[١٣٣]

يتميّز بامتصاص جيّد عبر الجلد بتراكيز مختلفة تتراوح من ١ إلى ٢.٣٢%. [١٣٣]

يُمكن للديكلوفيناك عند تركيز أعلى من ١٠٠ميكرومولار أن يسبب تكسراً في الحمض النووي DNA ويحفّز موت الخلايا المبرمج، كما أنه يفعّل شلال أنزيمات الكاسباز ويؤدي إلى تحرير السيتوكروم C.

وهذا يؤدّي لزيادة الجذور الأوكسجينية الحرّة داخل الخلايا وما يتبعها من تثبيط لاحق لفسفرة Akt عبر مسار كيناز فوسفاتيديل إينوزيتول-٣ (PIK-3). [١٣٤]

تمّت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدّواء الأمريكية (FDA) على استخدامه بتركيز ٣% في علاج التقران السّفعي.[١١]

لم يُكشَف بعد عن آلية عمله الدّقيقة في التّقران السّفعي، إلّا أنَّ انخفاض مستويات COX-2 وCD3 و CD8 مقارنة بمستويات ما قبل العلاج، وانخفاض مستوى CD31 كمؤشر لتكوّن الأوعية، يشير إلى أن الديكلوفيناك يملك خصائص مضادة للالتهاب، مضادة لتكوّن الأوعية الدّموية، مضادة لتكاثر الخلايا، ومحفّزة للموت الخلوي المبرمج.[١٣٥] [١٣٦]

في إحدى الدراسات أدّى استخدامه بتركيز ٣% مرتين يومياً لمدة ٩٠ يوم إلى زوال آفات التّقران السّفعي عند ٤٧% من المرضى.[١٣٧]

وفي دراسة أخرى استُخدم بعلاج تقرانات سفعيّة في مناطق مختلفة من الجسم لمدة ٩٠ يوم، وأدى إلى شفاء بنسبة ٧٥% من الآفات عند ٨٥ ل ٨٩% من المرضى بعد ٣٠ يوم من انتهاء العلاج، وقد كان جيّد التّحمل ومعظم الآثار الجانبيّة كانت ارتكاس بسيط في موضع التطبيق.[١٣٨] [١٣٩]

- يوجد تقرير حالة عن شفاء تامّ لآفة تقران مثي عولجت بديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% مرتين يومياً لمدة شهر.[١٠]
- تمّ استخدام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% مرتين يومياً لمدة ١-٦ لأشهر في علاج التهاب الشّفة السّفعي عند ٦٢ مريضاً وكان معدل الشفاء السريري ٤٥.٢% ومعدل النّكس ٦.٥%.[١٤٠]
- تمّ استخدامه بتركيز ٣% في علاج السرطانة قاعدية الخلايا السطحية لوحده وبالمشاركة مع مرهم الكالسيتريول مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع وأدى لتراجع جميع الموجودات النسيجية.[١٤١]
- في بعض الحالات المعزولة تمّ استخدامه لعلاج داء بوفن وأدى إلى الشّفاء السّريري والنّسيجي.[١٤٢]
- توجد أيضاً تقارير حالات عن استخدامه بتركيز ١% و٣% في علاج داء داريه مع تحسن سريري ملحوظ. [١٤٣] [١٤٤]

وحصل نكس عند مريض بعد ٣ أشهر من إيقاف العلاج.[١٤٥]

- نُشِرت حالات عن فعالية ديكلوفيناك الصوديوم في علاج التقران المسامي المنخرب السطحي المنتشر كعلاج وحيد أو بالتزامن مع علاج جهازي مثل الايترتينات.[١٤٦] [١٤٧]

تشمل الآثار الجانبية: التهاب الجلد التماسي (الأرجي والتخريشي)، حكة، حمامى، تقشر، وخز.[١٤] [١٥]

- ✓ **علاجات أخرى other treatments:**

نجح دوبيسيلات البوتاسيوم ٥% في علاج في تحقيق شفاء كامل لآفتي تقران مثي علىى الوجه بعد ٦ أشهر من التّطبيق اليومي ودون ملاحظة أي تأثيرات جانبية، لكنّنا بحاجة دراسات أخرى تحوي عدداً أكبر من المرضى.[١٤٨]

استخدمت دراسة لاكتات الأمونيوم ١٢% مرتين يومياً لعلاج آفات التّقران المثّيّ فلوحظ بعض التّحسّن في سماكة الآفات دون وجود أي فرق في عدد وقطر الآفات مما يشير إلى أنه علاج غير فعال.[١٤٩]

يحرّض الايميكيمود تفعيل الاستجابة المناعية ويثبط الموت الخلوي المبرمج.[١٥٠]

تم تطبيقه بتركيز ٥% مرتين يومياً لمدة ٤ أشهر على آفات التقران المثي في إحدى الدّراسات دون ملاحظة أي تحسن سريري.[١٢٨]

ثالثاً:العلاج الفموي:

استبدلت دراسة أجريت على ٥١ مريضاً العلاجات الموضعية المستخدمة لعلاج التقران المثي بالعلاج ب ١. ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د عن طريق الفم.

حيث عولج ١٥ مريضاً بجرعات عالية (٠.٥ميكروغرام) يومياً، فحدثت تغيّرات سريغة في آفاتهم وتحوّلت من حطاطات سوداء إلى حطاطات بنيّة مع حمامى ثمّ إلى بقع مصطبغة أو ندبات ضموريّة خلال وقت قصير.

بينما تناول ٣٦ مريضاً آخرون جرعات منخفضة (٠.٢٥ميكروغرام) يومياً فلوحظ تناقص حجم آفاتهم وزوالها دون حدوث أي حمامى.

فاقترح المؤلفون أن استخدام فيتامين د عن طريق الفم قد يكون مفيداً في علاج آفات التّقران المثّي وخاصّة الصغيرة منها.[١٥١]

الباب الثالث

القسم العملي

الفصل الأول : هدف البحث وطريقة إجرائه

- **هدف البحث:**

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% والآزوت السائل في علاج التقران المثي.

- **منهج البحث وأدواته:**

تصميم البحث:

- **نمط الدّراسة:** دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معماة.
- **مكان الدّراسة:** مشفى الأمراض الجّلدية والزّهريّة – كليّة الطبّ البشري – جامعة دمشق.
- **مدّة الدّراسة:** تمتد هذه الدّراسة على مدى عام ٢٠٢٣-٢٠٢٤.
- **تكاليف الدّراسة:** لا يوجد.
- **عينة الدّراسة:** المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجّلديّة والزّهريّة في دمشق، المصابون بالتقرانات المثية، الذين تتوفر لديهم معايير الدخول في الدراسة، ضمن الفترة المحددة للدراسة.
- **طريقة الاعتيان:** عينة عشوائية من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس الذين يحققون معايير الدخول، وذلك بتقسيم العينة إلى مجموعتين، وترتيب المرضى حسب قدومهم بحيث يوضع المرضى ذوو الترتيب الفردي ضمن المجموعة الأولى، والمرضى ذوو الترتيب الزوجي ضمن المجموعة الثانية.
- **حجم العينة:** بلغ عدد المرضى ٦٠ مريضاً ، في كل مجموعة ٣٠ مريضاً ممن يحققون معايير الدخول في الدراسة.

معايير الدخول:

١. مرضى التقران المثي المشخصين سريريا وعن طريق منظار الجلد، الذين لديهم ٣ آفات على الأكثر.

٢. العمر أكبر من ١٨ سنة.

٣. موافقة المرضى على الدخول في الدراسة ،وتوقيعهم على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

١. تقران مثي سريع النمو ،غير نموذجي ، أو طفحي متعدد (علامة ليزر تريلا).

٢. وجود خباثة جهازية أو جلدية خلال ٦ أشهر من الفحص.

٣. المرضى الذين تلقوا علاجات سابقة خلال ٦ أشهر من الفحص.

٤. الحمل والإرضاع.

٥. مرضى القرحة المعدية المعوية.

٦. الفشل الكبدي والكلوي.

٧. قصة سابقة للأرج تجاه مركباتNSAIDS.

٨. التثبيط المناعي.

طريقة الدراسة:

في الزّيارة الأولى تمّت الخطوات التالية:

- إطلاع المريض على الدراسة وأخذ موافقته المستنيرة، والتأكد من توافر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد.

- أخذ قصة مرضية مفصلة تشمل (الاسم، العمر، الجنس، السكن، الهاتف، السوابق الشخصية، نمط الجلد عدد الآفات وعمرها، موقعها، قطرها، مساحة سطحها)

- دراسة المظاهر والموجودات المميزة للآفات عبر منظار الجلد لتأكيد التشخيص.

- إجراء تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.
- قياس القطر الأعظمي للتقران المثي والقطر العامودي عليه بواسطة مسطرة ميليمترية يدوية مرقمة، ثم حساب مساحة سطح الآفة، عن طريق إيجاد حاصل جداء القطرين.
- فرز المرضى عشوائياً إلى إحدى مجموعتي العلاج، ثم البدء بالعلاج .

في المجموعة الأولى : تم تطبيق هلام ديكلوفيناك الصوديوم على الآفات مرتين يومياً (من قِبل المريض) لمدة ٨ أسابيع .

في المجموعة الثانية : تم تطبيق الآزوت السائل على الآفات بطريقة الإرذاذ المفتوح، دورة واحدة(١٠-١٥) ثانية، بفاصل أسبوعين، ولمدة ٨ أسابيع.

متابعة المرضى:

- تمت متابعة المرضى على شكل زيارات دورية بفاصل أسبوعين حتى انتهاء فترة العلاج.
- تم تصوير الآفات وقياس التغيرات الحاصلة في قطرها ومساحة سطحها وتدوينها على الاستمارة الخاصة بالمريض، لتقييم الفعالية العلاجية للدوائين، وذلك في جميع زيارات المتابعة.
- كما تم تقييم الآثار الجانبية لدى المرضى والسؤال عنها خلال زيارات المتابعة.

تقييم الاستجابة على العلاج:

- في نهاية فترة الدراسة (بعد أسبوعين من الزيارة الأخيرة)، تم تقييم الفعالية العلاجية لكلا الدوائين عن طريق استخدام مقياس التحسن السريري Clinical Response scale(CRS) من ١ إلى ٤ حيث:

(CRS1) زوال كامل الآفة (CRS2) استجابة أكبر أو يساوي ٥٠%

(CRS3) استجابة أقل من ٥٠% (CRS4) عدم استجابة

- **تحليل البيانات:**

أُجريت دراسة إحصائية تتضمن: (مساحة سطح التقرانات المثية- الاستجابة للعلاج – تواتر التأثيرات الجانبية- ربط الاستجابة ببعض المتغيرات مثل العمر، والجنس،وموقع الآفات، ومساحة سطح الآفات).

فُرزت بيانات المرضى، وأُدخِلت إلى الحاسوب، وتمت الاستعانة ببرنامج SPSS. V26 في تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

١- **الإحصاء الوصفي:** يتمثل في دراسة التوزع النسبي لمتغيرات الدراسة النوعية مثل الجنس، ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي- الانحراف المعياري) للمتغيرات الكمية مثل العمر.

٢- **الإحصاء التحليلي(الاستدلالي):** يهدف هذا الجزء من التحليل إلى عرض النتائج وتفسيرها والاستدلال بها بغية الوصول إلى هدف الدراسة، وتم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة، مثل اختبارات Independent T-test, Paired sample T-test, Chi Square .

اعتُمد في تقدير الفروقات والعلاقات الإحصائية على مستوى الدلالة الإحصائية P-Value المعتمد في الدراسات:

- في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أكبر من ٠.٠٥ فلا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات المدروسة.
- في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أقل من ٠.٠٥ فيوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعات المدروسة.

استمارة مرضى الدراسة – المعلومات الشخصية

رقم بطاقة المشفى:	تاريخ الفحص:
الاسم:	العمر:
الجنس:	السكن:
المهنة:	الهاتف:
السوابق الشخصية (مرضية ودوائية):	
السوابق العائلية:	
الفحص السريري وتوصيف الآفات:	
عدد الآفات:	
موقع الآفات:	
قطر الآفات ومساحة سطحها:	
العلاج المطبق في دراستنا:	

استمارة مرضى الدراسة – تقييم قطر الآفات ومساحة سطحها والآثار الجانبية في زيارات المتابعة

رقم الزيارة	قطر الآفات	مساحة سطح الآفات	الآثار الجانبية	ملاحظات
(٠) يوم الفحص				
(١) بعد أسبوعين				
(٢) بعد شهر				
(٣) بعد شهر ونصف				
(٤) بعد شهرين				
(٥) بعد أسبوعين من نهاية العلاج				

اسم المشارك في البحث:..... التوقيع:.....

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

الفصل الثاني: نتائج البحث

الجزء الأول: الإحصاء الوصفي

١- وصف عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم:

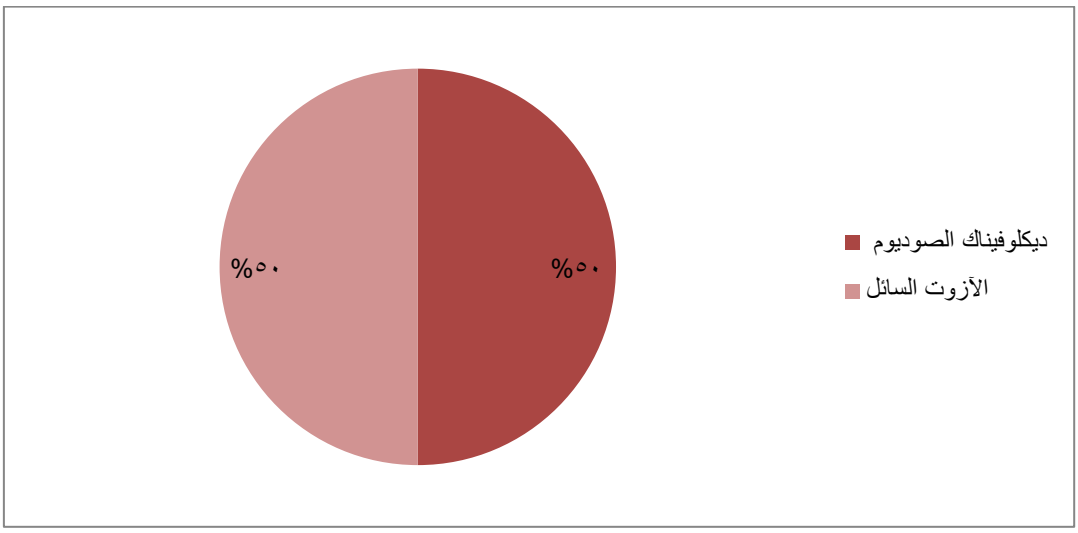
بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول في الدراسة ٦٠ مريضاً، تم توزيعهم بشكل عشوائي على مجموعتي العلاج .

حيث شملت مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ٣٠ مريضاً بنسبة ٥٠% ، ومجموعة الآزوت السائل شملت ٣٠ مريضاً بنسبة ٥٠%،

فيما يلي جدول يبين التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب العلاج المستخدم:

العلاج	عدد المرضى	النسبة المئوية
ديكلوفيناك الصوديوم	٣٠	٥٠%
الآزوت السائل	٣٠	٥٠%

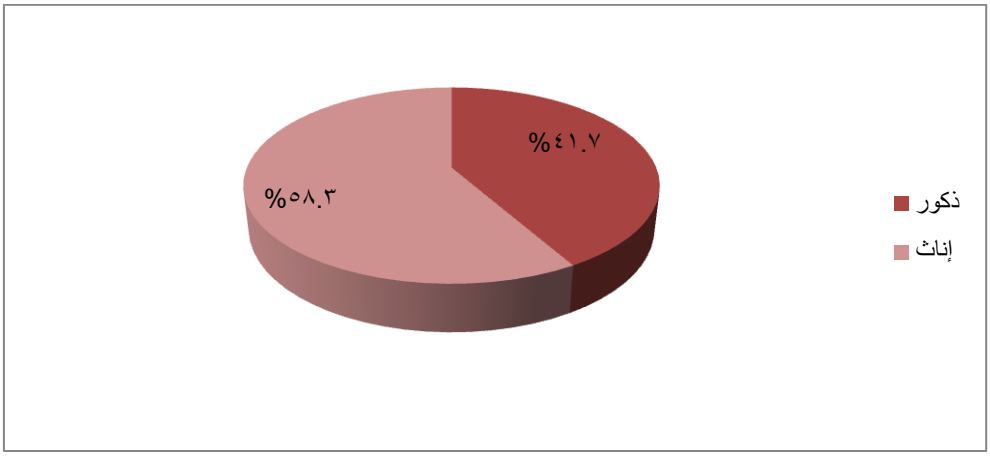
الجدول رقم (١) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب العلاج المستخدم



الشكل رقم (١) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب العلاج المستخدم

٣- وصف عينة الدراسة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور في الدراسة ٢٥ مريضاً بنسبة (٤١.٧%)، مقابل ٣٥ مريضة من الإناث بنسبة (٥٨.٣%).



الشكل رقم (٢) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

وقد تمت دراسة التوزع الجنسي لأفراد العينة حسب العلاج المستخدم ، فبلغ عدد الذكور الذين تمت معالجتهم بديكلوفيناك الصوديوم ١٢ مريضاً بنسبة (٤٠%) ، والإناث ١٨ مريضة بنسبة (٦٠%) .

وفي مجموعة الآزوت السائل بلغ عدد الذكور ١٣ مريضاً بنسبة (٤٣.٣%) ، والإناث ١٧ مريضة بنسبة (٥٦.٧%) .

وبمقارنة التكرارات بين الذكور والإناث باستخدام اختبار كاي مربع حسب العلاج المستخدم نجد أن القيمة المعنوية (P-value =0.0794) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين تكرارات الذكور والإناث في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم.

الجنس		الدواء الموصوف		العدد الكلي	Chi-Square	Df	P-Value
		ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل				
ذكور	العدد	١٢	١٣	٢٥	٠.٠٦٨	١	٠.٧٩٤
	النسبة	%٤٠	%٤٣.٣	%٤١.٧			
إناث	العدد	١٨	١٧	٣٥			
	النسبة	%٦٠	%٥٦.٧	%٥٨.٣			

الجدول رقم (٢) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس ونتائج اختبارات كاي مربع وقيمته المعنوية للمقارنة بين تكرارات الجنس وفقاً للعلاج المستخدم



الشكل رقم (٣) التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حسب العلاج المستخدم

٤- وصف عينة الدراسة حسب العمر:

تراوحت أعمار أفراد العينة بين ٢٩ سنة إلى ٧٠ سنة بمتوسط (٤٩.٥٥) وانحراف معياري (٩.٩) سنة.

بمجموعة الديكلوفيناك تراوحت الأعمار بين ٢٩ و٧٠ سنة بمتوسط (٥٠.٦) وانحراف معياري (١٠.٤).

أما مجموعة الآزوت السائل تراوحت الأعمار بين ٣٣ و٦٨ سنة بمتوسط (٤٨.٤) وانحراف معياري (٩.٢).

وبمقارنة أعمار أفراد العينة حسب العلاج المستخدم باستخدام اختبار (T-test) نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-value =0.16) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أعمار أفراد العينة حسب العلاج المستخدم.

	العلاج المستخدم	N	Mean	SD	T-test	p-value
العمر	ديكلوفيناك الصوديوم	٣٠	٥٠.٦	١٠.٤	٠.٩٩٨	٠.١٦
	الآزوت السائل	٣٠	٤٨.٤	٩.٢		

جدول رقم(٣) دراسة أعمار أفراد العينة حسب العلاج المستخدم

كما تمت دراسة توزع الآفات حسب الفئات العمرية، لدراسة علاقة العمر بالاستجابة للعلاج فيما بعد ، فقمنا بتوزيع الآفات وفق فئتين عمريتين.

حيث بلغ عدد الآفات لدى المرضى بعمر أقل من ٤٠ سنة ١٨ آفة بنسبة (١٩.٤%) ، أما الآفات لدى المرضى بعمر ٤٠ سنة أو أكبر ٧٥ أفة بنسبة (٨٠.٦%).

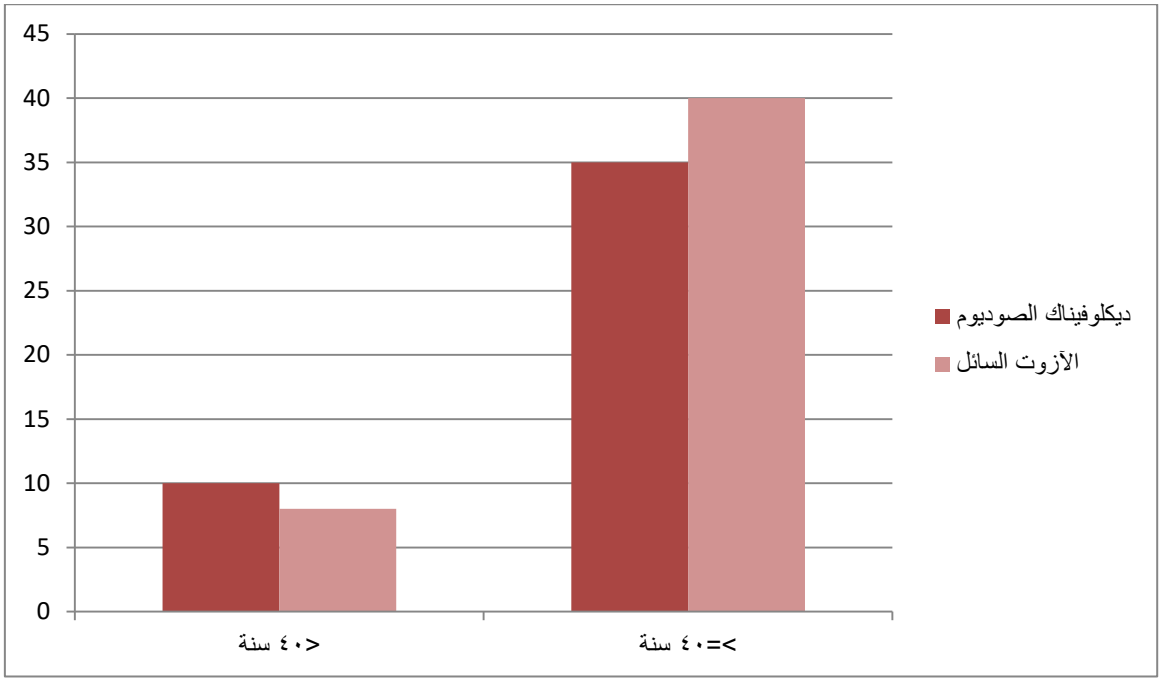
مجموعة الديكلوفيناك: بلغ عدد الآفات لدى المرضى بأعمار أقل من ٤٠ سنة (١٠ آفات) بنسبة (٢٢.٢%)، في حين بلغ عدد الآفات لدى المرضى بعمر ٤٠سنة أو أكبر(٣٥ آفة) بنسبة (٧٧.٨%).

مجموعة الآزوت السائل: بلغ عدد الآفات لدى المرضى بأعمار أقل من ٤٠ سنة (٨ آفات) بنسبة (١٦.٧%)، في حين بلغ عددها لدى المرضى بعمر ٤٠سنة أو أكبر (٤٠ آفة) بنسبة (٨٣.٣%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق في توزع الآفات حسب الفئات العمرية في مجموعتي العلاج، وجدنا أن قيمة (X^2 = 0.45) ، وقيمة الدلالة الإحصائية (P-value =0.5) وبالتالي لايوجد فرق هام إحصائياً في توزع الآفات وفق العمرية.

		العلاج المطبق		المجموع	Chi-square	df	P-value
		ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل				
العمر	<٤٠ العدد	١٠	٨	١٨			
	النسبة	%٢٢.٢	%١٦.٧	%١٨.٤			
	=<٤٠ العدد	٣٥	٤٠	٧٥	٠.٤٥	١	٠.٥
	النسبة	%٧٧.٨	%٨٣.٣	%٨٠.٦			

الجدول رقم (٤) التوزع التكراري والنسبي للآفات حسب الفئات العمرية في مجموعتي العلاج



الشكل رقم (٤) توزع الآفات حسب الفئات العمرية في مجموعتي العلاج

٥- وصف عينة الدراسة حسب عدد الآفات:

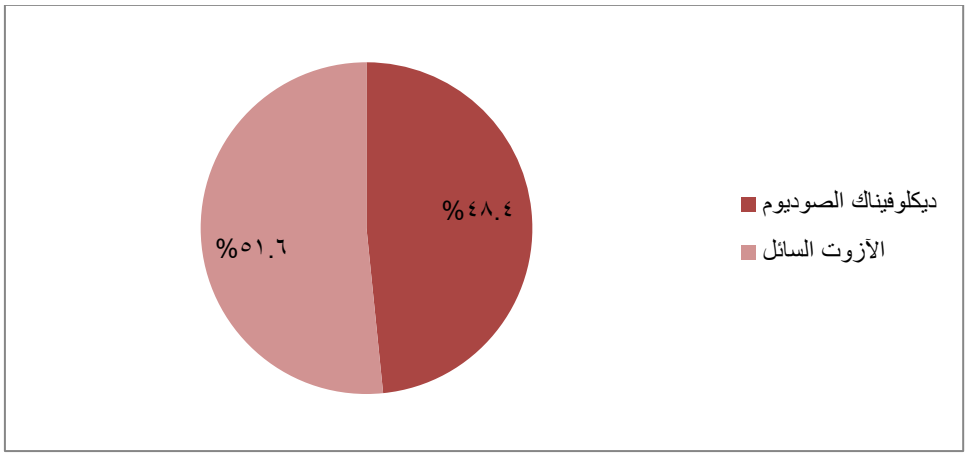
بلغ عدد الآفات عند أفراد العينة ٩٣ آفة، وكان التوزع حسب المجموعات كالآتي:

مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم: شملت ٤٥ آفة بنسبة (٤٨.٤%).

مجموعة الآزوت السائل: شملت ٤٨ آفة بنسبة (٥١.٦%).

	عدد الآفات	النسبة المئوية
ديكلوفيناك الصوديوم	٤٥	%٤٨.٤
الآزوت السائل	٤٨	%٥١.٦
المجموع	٩٣	%١٠٠

الجدول رقم (٥) التوزع التكراري والنسبي للآفات حسب العلاج المستخدم

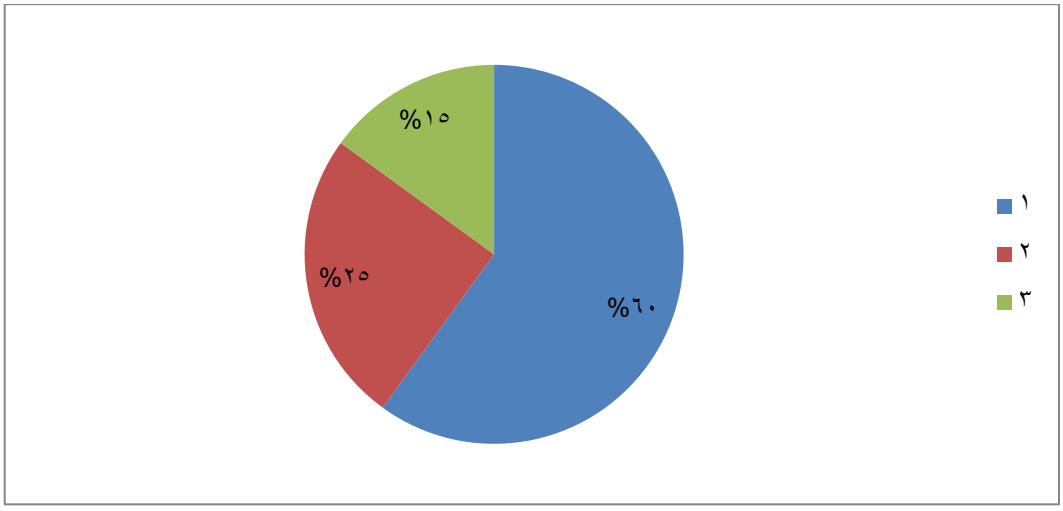


الشكل رقم (٥) توزع الآفات حسب مجموعة العلاج

-تراوحت أعداد الآفات بين ١ إلى ٣ آفات، والنسبة الأكبر من المرضى لديهم آفة واحدة فقط ، حيث بلغت نسبتهم (٦٠%) ، والمرضى الذين لديهم آفتين بلغت نسبتهم (٢٥%) ، وباقي المرضى لديهم ثلاث آفات.

عدد الآفات	التكرار	النسبة المئوية
١	٣٦	%٦٠
٢	١٥	%٢٥
٣	٩	%١٥
المجموع	٦٠ مريض	%١٠٠

الجدول رقم (٦) العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب عدد الآفات



الشكل رقم (٦) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة حسب عدد الآفات

-كما تمت مقارنة عدد الآفات حسب العلاج المستخدم، ففي مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم بلغ عدد الآفات ٤٥ آفة عند ٣٠ مريض، منهم ١٩ مريضاً لديهم آفة واحدة بنسبة (٦٣.٣%) ، وسبعة مرضى لديهم آفتان بنسبة (٢٣.٣%)، وأربعة مرضى لديهم ٣ آفات بنسبة (١٣.٣%).

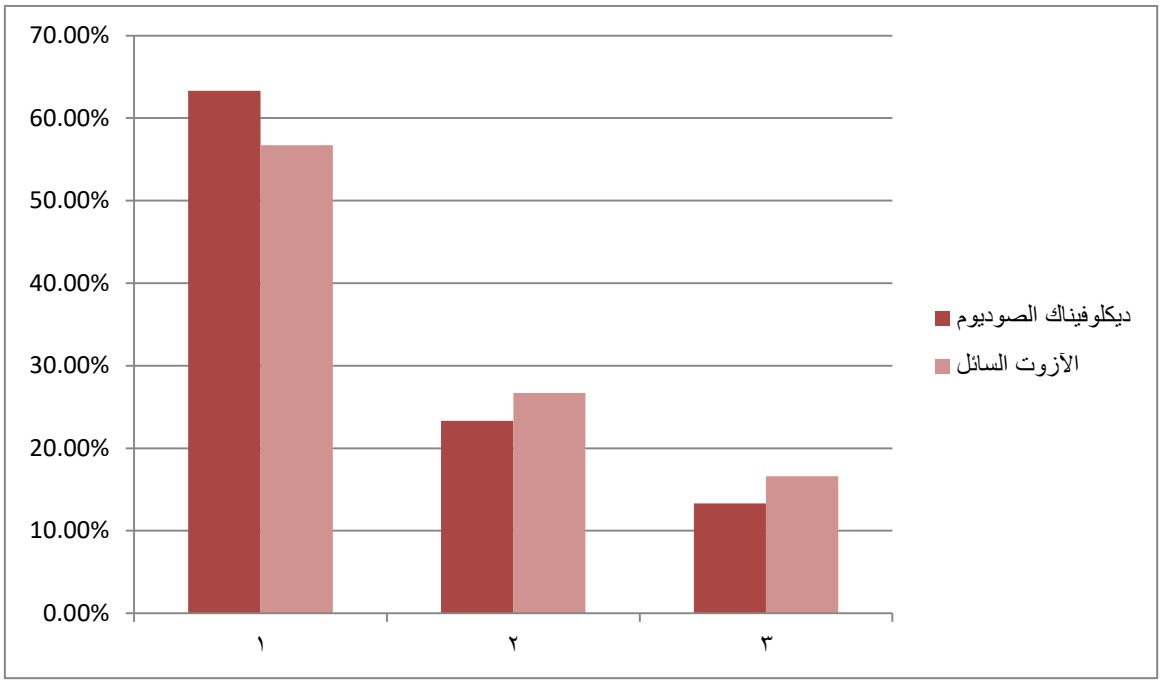
أما مجموعة الآزوت السائل بلغ عدد الآفات ٤٨ آفة عند ٣٠ مريض، منهم ١٧ مريضاً لديهم آفة واحدة بنسبة (٥٦.٧%)، وثمانية مرضى لديهم آفتان بنسبة (٢٦.٧%)، وخمسة مرضى لديهم ٣ آفات بنسبة (١٦.٦%).

وبمقارنة تكرارات عدد الآفات باستخدام اختبار كاي مربع حسب العلاج المستخدم ، نجد أن القيمة المعنوية

P-value= 0.865 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بالنسبة لتكرارات عدد الآفات في عينة الدراسة حسب العلاج المستخدم.

عدد الآفات		الدواء الموصوف		العدد الكلي	Chi-Square	df	P-Value
		ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل				
١	العدد	١٩	١٧	٣٦			
	النسبة	%٦٣.٣	%٥٦.٧	%٦٠			
٢	العدد	٧	٨	١٥			
	النسبة	%٢٣.٣	%٢٦.٧	%٢٥	٠.٢٩	٢	٠.٨٦٥
٣	العدد	٤	٥	٩			
	النسبة	%١٣.٣	%١٦.٦	%١٥			
المجموع		٤٥	٤٨	٩٣			

الجدول رقم (٧) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب عدد الآفات وفقاً للعلاج المستخدم



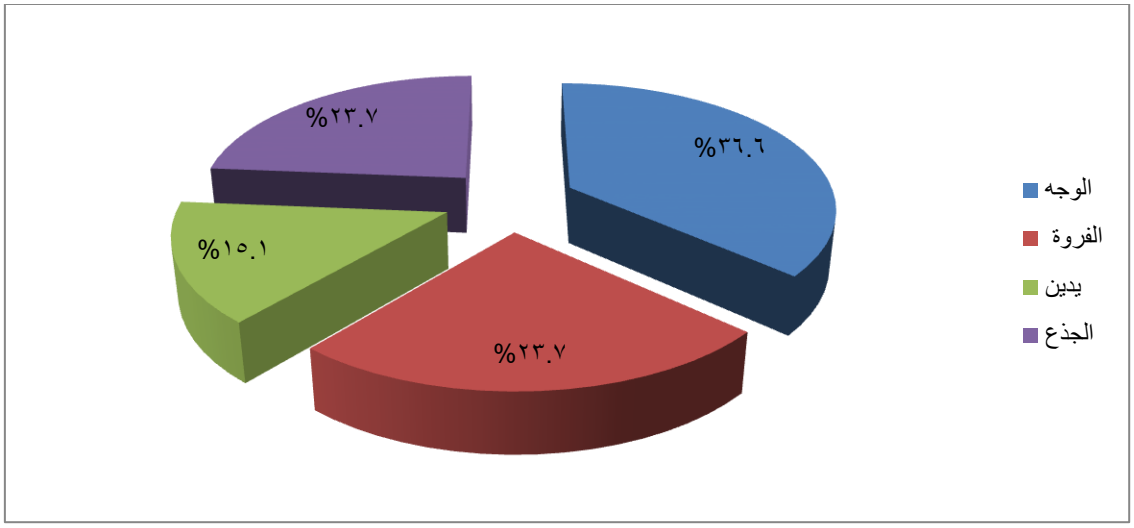
الشكل رقم (٧) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب عدد الآفات في مجموعتي العلاج

٦- وصف عينة الدراسة حسب موقع الآفات:

توزع موقع الآفات في أربعة أماكن (الوجه – الفروة – اليدين – الجذع)، والنسبة الأكبر من الآفات تقع في الوجه بنسبة (٣٦.٦%)، في حين بلغت نسبة الآفات التي تقع على الفروة (٢٤.٧%)، والآفات على اليدين نسبتها (١٥.١%)، أما آفات الجذع نسبتها (٢٣.٧%).

الموقع	وجه	فروة	يدين	جذع	Total
العدد	٣٤	٢٣	١٤	٢٢	٩٣
النسبة	%٣٦.٦	%٢٤.٧	%١٥.١	%٢٣.٧	%١٠٠

الجدول رقم (٨) العدد والنسبة المئوية لآفراد العينة حسب موقع الآفة



الشكل رقم (٨) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب موقع الآفات

في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم : توضعت ١٨ آفة على الوجه بنسبة (٤٠%)، وعلى الفروة ١١ آفة بنسبة (٢٤.٤%)، على اليدين ٧ آفات بنسبة (١٥.٦%)، وعلى الجذع ٩ آفات بنسبة (٢٠%).

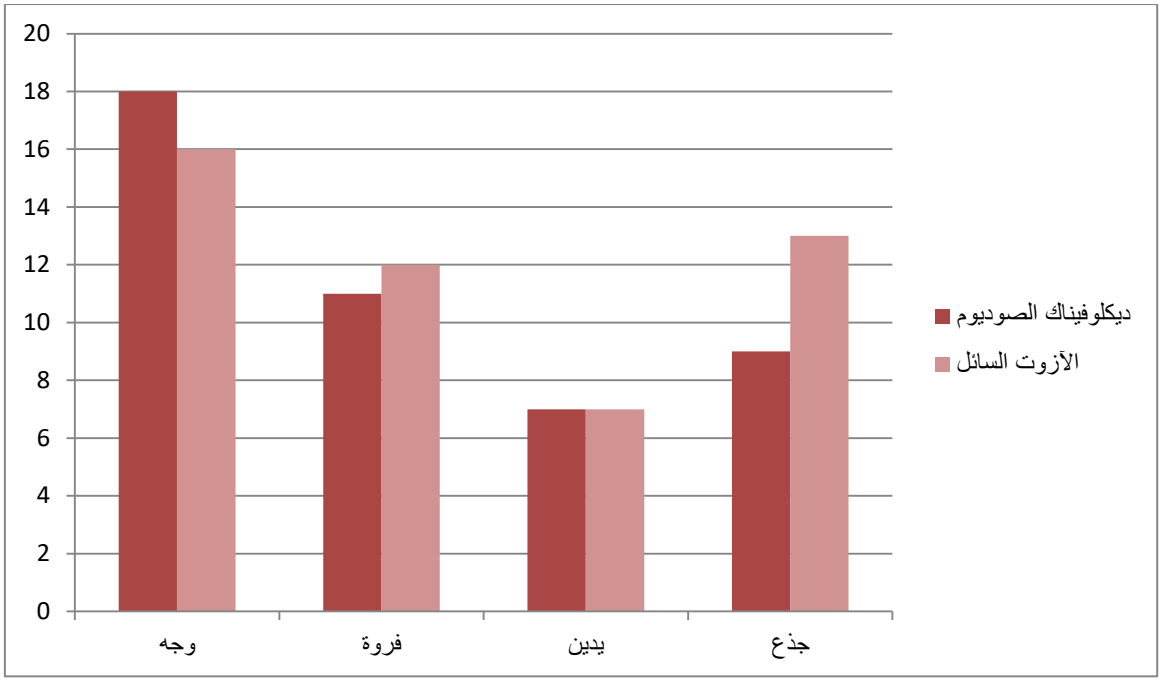
أما في مجموعة الآزوت السائل: توضعت ١٦ آفة على الوجه بنسبة (٣٣.٣%)، وعلى الفروة ١٢ آفة بنسبة (٢٥%)، على اليدين ٧ آفات بنسبة (١٤.٦%)، وعلى الجذع ١٣ آفة بنسبة (٢٧.١%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع، لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث موقع الآفات كانت قيمة X^2= 0.73

وقيمة P–value=0.867 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين وفقاً لموقع الآفات.

الموقع		العلاج الموصوف		Total	Chi–Square	Df	P–Value
		ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل				
وجه	العدد	١٨	١٦	٣٤			
	النسبة	%٤٠	%٣٣.٣	%٣٦.٦			
فروة	العدد	١١	١٢	٢٣			
	النسبة	%٢٤.٤	%٢٥	%٢٤.٧	٠.٧٣	٣	٠.٨٦٧
يدين	العدد	٧	٧	١٤			
	النسبة	%١٥.٦	%١٤.٦	%١٥.١			
جذع	العدد	٩	١٣	٢٢			
	النسبة	%٢٠	%٢٧.١	%٢٣.٧			

الجدول رقم (٩) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب موقع الآفة في مجموعتي العلاج



الشكل رقم (٩) توزع الآفات حسب الموقع التشريحي في مجموعتي العلاج

٧- وصف عينة الدراسة حسب مساحة سطح الآفة قبل العلاج:

مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم: تراوحت مساحة سطح الآفات بين (٣٣.٩ -٢٥١.١) مم^{٢} ، بمتوسط ١٤٢.٥مم^{٢} ، و انحراف معياري ٥٤.٣ .

مجموعة الآزوت السائل: تراوحت مساحة سطح الآفات بين (٣٩.٥ – ٢٣٧.٩) مم^{٢} ، بمتوسط ١٣٨.٧ مم^{٢}، وانحراف ٤٩.٦ .

عند إجراء احتبار Independent T-test كانت القيمة (٠.٢٨٣) وقيمة P-value= 0.77 ،وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع الآفات حسب مساحة السطح قبل العلاج.

العلاج	أكبر قيمة	أصغر قيمة	Mean	Std	T	Df	P-value
ديكلوفيناك الصوديوم	٣٣.٩مم^{٢}	٢٥١.١مم^{٢}	١٤٢.٥مم^{٢}	٥٤.٣	٠.٢٨٣	٥٨	٠.٧٧
الآزوت السائل	٣٩.٥مم^{٢}	٢٣٧.٩مم^{٢}	١٣٨.٧مم^{٢}	٤٩.٦			

الجدول رقم (١٠) المتوسط والانحراف المعياري لمساحة سطح الآفات قبل العلاج في مجموعتي العلاج

كما تمت دراسة توزع الآفات حسب مساحة السطح قبل بدء العلاج في مجموعتي العلاج، فقمنا بتوزيع الآفات وفق مجموعتين بحسب مساحة سطحها (أقل من ١٥٠مم^{٢} وأكبر أو يساوي ١٥٠مم^{٢}) ، وذلك لدراسة علاقة الاستجابة للعلاج بمساحة السطح فيما بعد، وكان التوزع كالتالي:

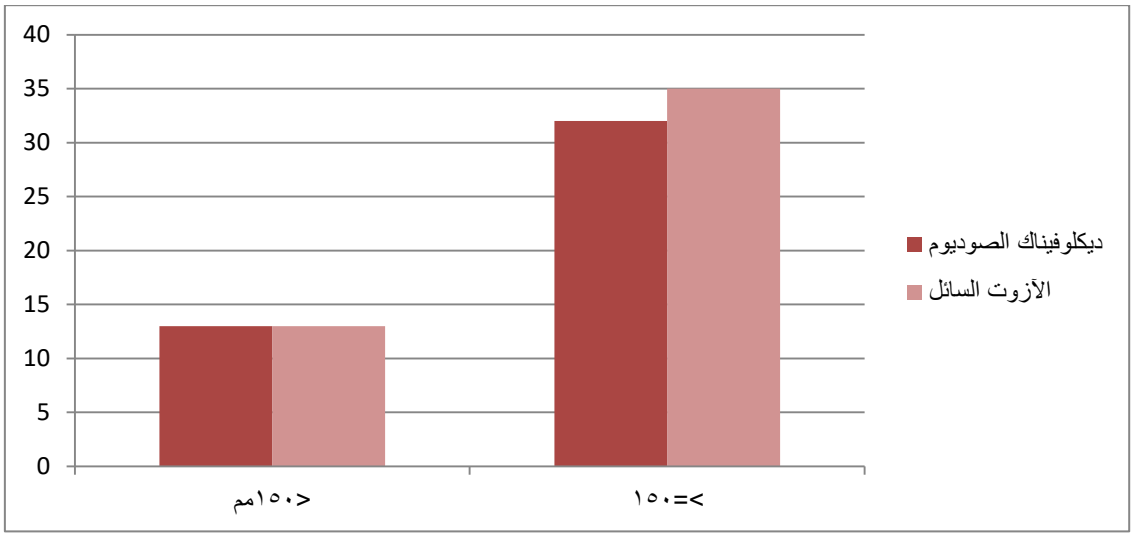
مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم: بلغ عدد الآفات بمساحة سطح أقل من ١٥٠مم^{٢} ١٣ آفة بنسبة (٢٨.٩%)، في حين بلغ عدد الآفات بمساحة سطح ١٥٠مم^{٢} أو أكبر ٣٢ آفة بنسبة (٧١.١%).

مجموعة الآزوت السائل: بلغ عدد الآفات بمساحة سطح أقل من ١٥٠مم^{٢} ١٣ آفة بنسبة (٢٧.١%)، في حين بلغ عدد الآفات بمساحة سطح ١٥٠مم^{٢} أو أكبر ٣٥ آفة بنسبة (٧٢.٩%).

وبإجراء اختبار كاي مربع لمقارنة توزع الآفات حسب مساحة السطح في مجموعتي العلاج، كانت قيمته تساوي (٠.٠٦٢) وقيمة P-value= 0.803 ، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع الآفات حسب مساحة سطحها في مجموعتي العلاج.

			ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل	Chi-Square	Df	P-value
المساحة	<١٥٠مم٢	العدد	١٣	١٣			
		النسبة	%٢٨.٩	%٢٧.١	٠.٠٦٢	١	٠.٨٠٣
	>=١٥٠مم٢	العدد	٣٢	٣٥			
		النسبة	%٧١.١	%٧٢.٩			

جدول (١١) التوزّع التكراري والنسبي للآفات حسب مساحة سطحها في مجموعتي العلاج



الشكل رقم (١٠) توزع الآفات حسب مساحة السطح قبل العلاج

الجزء الثاني: دراسة نتائج العلاج في المجموعتين:

١- دراسة مساحة سطح الآفات خلال زيارات المتابعة في مجموعتي العلاج:

في الزيارة الأولى: بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ١٣١.١مم^{٢} والانحراف المعياري ٥٢، في حين بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل ١١٦.٣مم^{٢} والانحراف المعياري ٤٨.٥، وبتطبيق اختبار Independent T-test لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات، تبين أن قيمة(t-test=0.922) و قيمة (P-value=0.36) وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لايوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات.

في الزيارة الثانية: بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ١١٥.٥مم^{٢} والانحراف المعياري ٤٩، في حين بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل ٩٢.٤مم^{٢} والانحراف المعياري ٤٥.٧، وبتطبيق اختبار Independent T-test لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات، تبين أن قيمة(t-test=1.437) و قيمة (P-value=0.16) وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لايوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات.

في الزيارة الثالثة: بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ٩٧مم^{٢} والانحراف المعياري ٤٥.٥، في حين بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل ٦٨.٩مم^{٢} والانحراف المعياري ٤٠.٨، وبتطبيق اختبار Independent T-test لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات، تبين أن قيمة(t-test=1.927) و قيمة (P-value=0.06) وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لايوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات.

في الزيارة الرابعة: بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ٨٧.٥مم^{٢} والانحراف المعياري ٤٢، في حين بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل ٣٧.٢مم^{٢} والانحراف المعياري ٣٣.١، وبتطبيق اختبار Independent T-test لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات، تبين أن قيمة(t-test=3.072) و قيمة (P-value=0.004) وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً من حيث مساحة سطح الآفات بين المجموعتين في الزيارة الرابعة وهو لصالح العلاج بالآزوت السائل.

في الزيارة الخامسة (بعد أسبوعين من نهاية العلاج): بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ٦٥مم^{٢} والانحراف المعياري ٣٩.٥، في حين بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل ٣١مم^{٢} والانحراف المعياري ٢٨.٥، وبتطبيق اختبار Independent T-test لمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات، تبين أن قيمة(t-test=3.35) و قيمة (P-value=0.002) وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً من حيث مساحة سطح الآفات بين المجموعتين في الزيارة الخامسة وهو لصالح العلاج بالآزوت السائل.

العلاج المطبق						
رقم الجلسة	ديكلوفيناك الصوديوم		الآزوت السائل		t-test	P-value
	Mean	Sd	Mean	Sd		
٠	١٤٢.٥	٥٤.٣	١٣٨.٧	٤٩.٦	٠.٣٥٢	٠.٧٣
١	١٣١.١	٥٢	١١٦.٣	٤٨.٥	٠.٩٢٢	٠.٣٦
٢	١١٥.٥	٤٩	٩٢.٤	٤٥.٧	١.٤٣٧	٠.١٦
٣	٩٧	٤٥.٥	٦٨.٩	٤٠.٨	١.٩٢٧	٠.٠٦
٤	٧٨.٥	٤٢	٣٧.٢	٣٣.١	٣.٠٧٢	٠.٠٠٤
٥	٦٥	٣٩.٥	٣١	٢٨.٥	٣.٣٥	٠.٠٠٢

الجدول رقم (١٢) المتوسطات والانحرافات المعيارية لمساحة سطح الآفات في كل زيارة في مجموعتي العلاج

٢- دراسة التغير في مساحة سطح الآفات بعد الانتهاء من العلاج (أسبوعين من نهاية فترة العلاج):

بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم قبل العلاج ١٤٢.٥مم^{٢}، بانحراف معياري٥٤.٣، و بعد أسبوعين من نهاية فترة العلاج بلغ متوسط مساحة سطح الآفات ٦٥مم^{٢} بانحراف معياري ٣٩.٥، و لمعرفة الفرق في مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج في هذه المجموعة، قمنا بإجراء اختبار Paired Sample T-test وكانت القيمة (٧.١٢) وقيمة (P-value<0.001)، وهي أقل من مستوى

الدلالة الإحصائية، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

في حين بلغ متوسط مساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل قبل العلاج ١٣٨.٧مم^{٢}، بانحراف معياري٤٩.٦، و بعد أسبوعين من نهاية فترة العلاج بلغ متوسط مساحة سطح الآفات ٣١مم^{٢} بانحراف معياري ٢٨.٥، و لمعرفة الفرق في مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج في هذه المجموعة، قمنا بإجراء اختبار Paired Sample T-test وكانت القيمة (١٣.٨٩) وقيمة (P-value<0.001)، وهي أقل من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج في مجموعة الآزوت السائل.

ولمعرفة الفارق بين المجموعتين من حيث تغير مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج، قمنا بإجراء اختبار Independent T-test وكانت القيمة (٣.٩٨) وقيمة (P-value=0.0002)، وهي أصغر بكثير من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج وهو لصالح مجموعة الآزوت السائل.

		العلاج المطبق		Independent T-test
		ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل	
قبل العلاج	Mean	١٤٢.٥	١٣٨.٧	
	SD	٥٤.٣	٤٩.٦	
بعد العلاج	Mean	٣٩.٥	٣١	اختبار (t-test)= ٣.٩٨
	SD	٦٥	٢٨.٥	قيمة (p-value)= ٠.٠٠٠٢
Paired sample T-test	T	٧.١٢	١٣.٨٩	
	P-value	أقل من ٠.٠٠١	أقل من ٠.٠٠١	

الجدول رقم (١٣) المتوسطات والانحرافات المعيارية لمساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج في المجموعتين

٣- دراسة الاستجابة للعلاج حسب مشعر Clinical Response Scale (CRS) في مجموعتي العلاج:

مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم: لوحظ زوال ٥ آفات تماماً في هذه المجموعة (CRS1) بنسبة ١١.١% ، واستجابة أكثر من ٥٠% في ١٨ آفة (CRS2) بنسبة ٤٠%، واستجابة أقل من ٥٠% في ١٧ آفة (CRS3) بنسبة ٣٧.٨%، وعدم استجابة في ٥ آفات (CRS4) بنسبة ١١.١%.

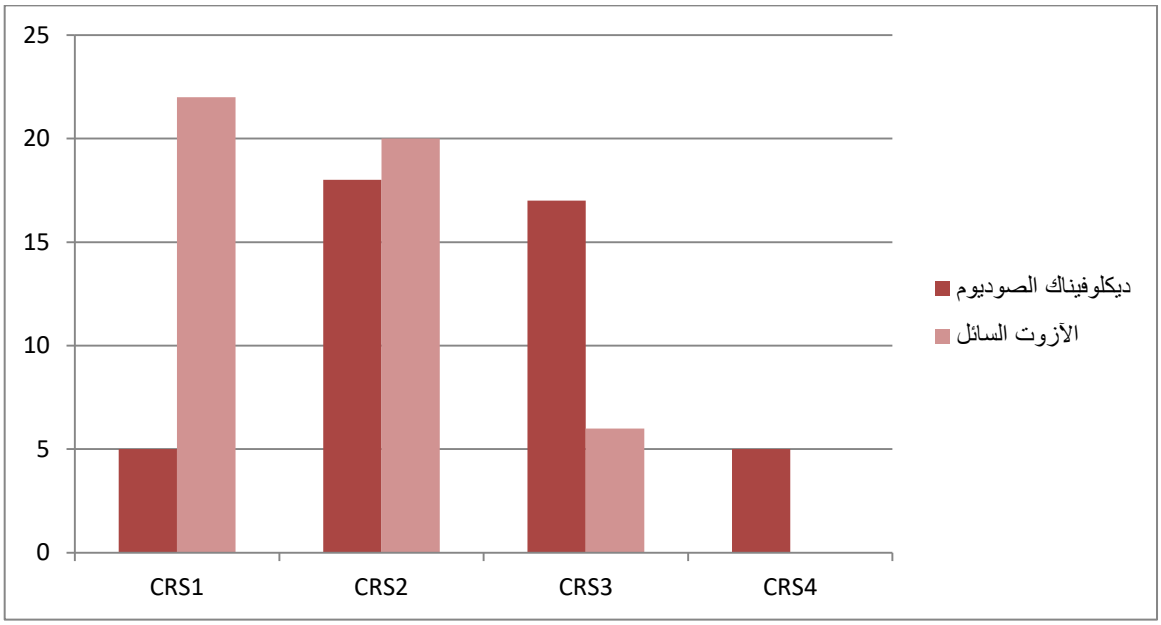
في حين لوحظ زوال ٢٢ آفة تماماً (CRS1) بنسبة ٤٥.٨% في مجموعة الآزوت السائل، واستجابة أكثر من ٥٠% في ٢٠ آفة (CRS2) بنسبة ٤١.٧%، واستجابة أقل من ٥٠% في ٦ آفات (CRS3) بنسبة ١٢.٥%، ولم تحقق أي آفة عدم استجابة في هذه المجموعة.

تم تطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة العلاقة بين الاستجابة للعلاج ونوع العلاج المطبق ، وكانت القيمة (٢٢.١) وقيمة P-value أقل بكثير من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائيا في الاستجابة للعلاج وهو لصالح الآزوت السائل.

الاستجابة للعلاج	العلاج المطبق			
	ديكلوفيناك الصوديوم		الآزوت السائل	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
CRS1	٥	١١.١%	٢٢	٤٥.٨%
CRS2	١٨	٤٠%	٢٠	٤١.٧%
CRS3	١٧	٣٧.٨%	٦	١٢.٥%
CRS4	٥	١١.١%	٠	٠
Total	٤٥	١٠٠%	٤٨	١٠٠%
Chi-Square		٢٢.١		
Df		٣		

P-value	أقل من ٠.٠٠١

الجدول رقم (١٤) التوزع التكراري والنسبي للآفات حسب مشعر CRS في مجموعتي العلاج



الشكل رقم (١١) توزع الآفات حسب الاستجابة للعلاج في المجموعتين

الجزء الثالث: دراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع متغيرات العينة:

١- دراسة علاقة الاستجابة للعلاج حسب مشعر CRS مع الجنس في مجموعتي العلاج:

في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم توزعت الآفات كما يلي :

المرضى الذكور : CRS1=2، CRS2=9، CRS3=5، CRS4=1

المرضى الإناث: CRS1=3، CRS2=9، CRS3=12، CRS4=4

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج والجنس ونوع العلاج المستخدم و وجدنا أن X^2=2.33 وقيمة P-value=0.5 وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا توجد علاقة هامة بين الاستجابة للعلاج والجنس في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

أما في مجموعة الآزوت السائل توزعت الآفات وفق التالي : CRS1=11، CRS2=10، CRS3=3، CRS4=0 ، بنسب متساوية بين الذكور والإناث.

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج والجنس ونوع العلاج المستخدم و وجدنا أن $X^2=0$ وقيمة P-value=1 وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية وبالتالي لا توجد علاقة هامة بين الاستجابة للعلاج والجنس في مجموعة الآزوت السائل.

			CRS1	CRS2	CRS3	CRS4	Chi-square	P-value
ديكلوفيناك الصوديوم الآزوت السائل	ذكور	العدد	٢	٩	٥	١		
		النسبة	%١٦.٧	%٥٠	%٢٧.٨	%٥.٦		
	إناث	العدد	٣	٩	١٢	٤		
		النسبة	%١٠.٧	%٣٢.١	%٤٢.٩	%١٤.٣	٢.٣٣	٠.٥
	ذكور	العدد	١١	١٠	٣	٠		
		النسبة	%٤٥.٨	%٤١.٧	%١٢.٥	%٠		
	إناث	العدد	١١	١٠	٣	٠	٠	١
		النسبة	%٤٥.٨	%٤١.٧	%١٢.٥	%٠		

الجدول رقم (١٥) التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين الاستجابة للعلاج والجنس في مجموعتي العلاج

٢- دراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع العمر في مجموعتي العلاج:

في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم كان توزع الآفات كالتالي:

(بعمر أقل من ٤٠ سنة): CRS1=1، CRS2=4، CRS3=3، CRS4=2

(بعمر يساوي ٤٠ سنة أو أكبر): CRS1=4، CRS2=14، CRS3=14، CRS4=3

وبتطبيق اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج و العمر ونوع العلاج ، وجدنا أن قيمة $X^2=3.9$ و قيمة P-value=0.27، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ، وبالتالي لا توجد علاقة هامة بين الاستجابة للعلاج و العمر في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

أما في مجموعة الآزوت السائل:

(بعمر أقل من ٤٠ سنة): CRS1=4، CRS2=3، CRS3=1، CRS4=0

(بعمر يساوي ٤٠ سنة أو أكبر): CRS1=18، CRS2=7، CRS3=5، CRS4=0

تم إجراء اختبار كاي مربع لمعرفة العلاقة بين الاستجابة للعلاج والعمر ونوع العلاج، وجدنا أن قيمة $X^2=4.1$ وقيمة P-value=0.25، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا توجد علاقة هامة بين الاستجابة للعلاج و العمر في مجموعة الآزوت السائل.

			CRS1	CRS2	CRS3	CRS4	Chi-square	df	p-value
ديكلوفيناك الصوديوم	<٤٠	العدد	١	٤	٣	٢	٣.٩	٣	٠.٢٧
		النسبة	%١٠	%٤٠	%٣٠	%٢٠			
	=<٤٠	العدد	٤	١٤	١٤	٣			
		النسبة	%١١.٤	%٤٠	%٤٠	%٨.٦			
الآزوت السائل	<٤٠	العدد	٤	٣	١	٠	٤.١	٣	٠.٢٥
		النسبة	%٥٠	%٣٧.٥	%١٢.٥	%٠			
	=<٤٠	العدد	١٨	٧	٥	٠			
		النسبة	%٤٥	%٤٢.٥	%١٢.٥	%٠			

الجدول رقم (١٦) الجدول التكراري والنسبي للعلاقة بين الاستجابة للعلاج والعمر في مجموعتي العلاج

٣- دراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع موقع الآفات في مجموعتي العلاج:

بلغ عدد الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم ٤٥ آفة توزعت على المواقع كما يلي : الوجه ١٨آفة ، الفروة ١١ آفة، اليدين ٧ آفات ، والجذع ٩ آفات، مع نسب مئوية مختلفة لكل فئة CRS موضحة في الجدول التالي

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموقع الآفات ، فكانت $X^2=1.51$ وقيمة P- value= 0.9، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين الاستجابة للعلاج وموقع الآفات في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

في حين بلغ عدد الآفات في مجموعة الآزوت السائل ٤٨ آفة توزعت على المواقع كالتالي: الوجه ١٦ آفة، الفروة ١٢ آفة، اليدين ٧ آفات، والجذع ١٣ آفة، مع نسب مئوية مختلفة لكل فئة CRS موضحة في الجدول

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج وموقع الآفات، فكانت قيمة $X^2=0.68$ وقيمة P-value=0.8، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين الاستجابة للعلاج وموقع الآفات في مجموعة الآزوت السائل.

			CRS1	CRS2	CRS3	CRS4	Chi-square	Df	p-value
ديكلوفيناك الصوديوم	وجه	العدد	٢	٧	٦	٣	١.٥١	٦	٠.٩
		النسبة	%١١.١	%٣٨.٩	%٣٣.٣	%١٦.٧			
	فروة	العدد	١	٤	٤	٢			
		النسبة	%٩.١	%٣٦.٤	%٣٦.٤	%١٨.٢			
	يدين	العدد	١	٤	٢	٠			
		النسبة	%١٤.٣	%٥٧.١	%٢٨.٦	%٠			
	جذع	العدد	١	٣	٥	٠			

		النسبة	%١١.١	%٣٣.٣	%٥٥.٦	%٠		
	وجه	العدد	٨	٦	٢	٠		
		النسبة	%٥٠	%٣٧.٥	%١٢.٥	%٠		
الآزوت السائل	فروة	العدد	٥	٥	٢	٠	٠.٦٨	٦	٠.٨
		النسبة	%٤١.٧	%٤١.٧	%١٦.٦	%٠		
	يدين	العدد	٣	٣	١	٠		
		النسبة	%٤٢.٩	%٤٢.٩	%١٤.٢	%٠		
	جذع	العدد	٦	٦	١	٠		
		النسبة	%٤٦.٢	%٤٦.٢	%٧.٦	%٠		

الجدول رقم (١٧) التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين موقع الآفات والاستجابة للعلاج والعلاج المطبق

٤- دراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع مساحة سطح الآفات في مجموعتي العلاج:

في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم:

الآفات التي تبلغ مساحة سطحها <١٥٠مم^2: توزعت حسب مشعر CRS كالتالي (CRS1=1، CRS2=5، CRS3=5، CRS4=2)، و الآفات التي تبلغ مساحة سطحها >=١٥٠مم^2 توزعت كالتالي (CRS1=4، CRS2=13، CRS3=12، CRS4=3)

وبتطبيق اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج ومساحة السطح كانت قيمته X^2=0.5 وقيمة P-value=0.918، وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا توجد علاقة هامة بين الاستجابة للعلاج ومساحة سطح الآفة في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

أما مجموعة الآزوت السائل: الآفات التي تبلغ مساحة سطحها <١٥٠مم^2 توزعت فيها كالتالي:(CRS1=8، CRS2=3، CRS3=2، CRS4=0)، و الآفات التي تبلغ مساحة سطحها >=١٥٠مم^2 توزعت كالتالي: (CRS1=14، CRS2=17، CRS3=4، CRS4=0)

وبتطبيق اختبار كاي مربع لدراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع مساحة سطح الآفات، وجدنا أن قيمة $X^2=2.53$ وقيمة P-value=0.2، أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية، وبالتالي لا توجد علاقة هامة بين الاستجابة للعلاج ومساحة سطح الآفات في مجموعة الآزوت السائل.

			CRS1	CRS2	CRS3	CRS4	Chi-square	P-value
ديكلوفيناك الصوديوم	١٥٠>	العدد	١	٥	٥	٢	٠.٥	٠.٩١٨
		النسبة	%٧.٧	%٣٨.٥	%٣٨.٥	%١٥.٤		
	١٥٠=<	العدد	٤	١٣	١٢	٣		
		النسبة	%١٢.٥	%٤٠.٦	%٣٧.٥	%٩.٤		
الآزوت السائل	١٥٠>	العدد	٨	٣	٢	٠	٢.٥٣	٠.٢
		النسبة	%٦١.٥	%٢٣.١	%١٥.٤	%٠		
	١٥٠=<	العدد	١٤	١٧	٤	٠		
		النسبة	%٤٠	%٤٨.٦	%١١.٤	%٠		

الجدول رقم (١٨) التوزع التكراري والنسبي للعلاقة بين مساحة سطح الآفات والاستجابة للعلاج في مجموعتي العلاج

الجزء الرابع : دراسة الآثار الجانبية في مجموعتي العلاج:

تم تقييم الآثار الجانبية والسؤال عنها عند جميع المرضى في مجموعتي العلاج.

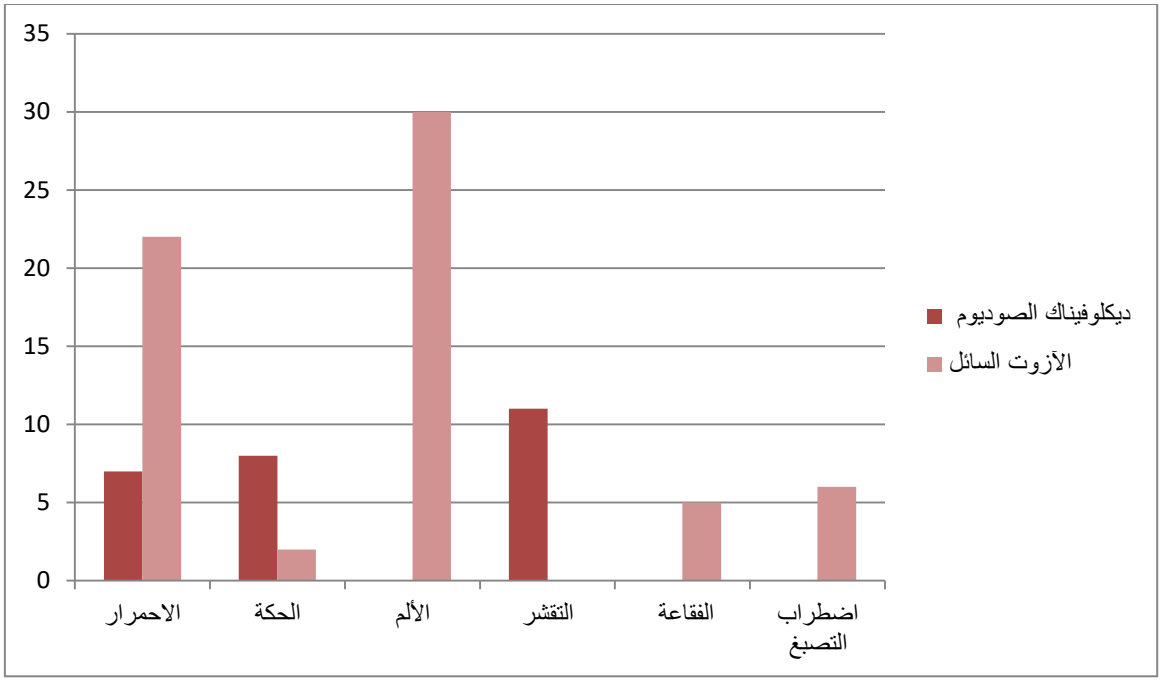
في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم حدث الاحمرار عند ٥ مرضى بنسبة (١٦.٦%)، كما حدث التقشر عند ٦ مرضى بنسبة (٢٠%)، والحكّة عند ٤ مرضى بنسبة (١٣.٤%).

في مجموعة الآزوت السائل : حدث الألم عند جميع المرضى المعالجين به بنسبة (١٠٠%)، كما حدث الاحمرار عند ٢٢ مريض بنسبة (٧٣%)، والحكة عند ٥ مرضى بنسبة (١٦.٦%).

الفقاعة حدثت عند ٥ مرضى بنسبة (١٦.٦%) واضطراب التصبغ عند٤ مرضى بنسبة (١٣.٤%).

		ديكلوفيناك الصوديوم	الآزوت السائل
الاحمرار	العدد	٥	٢٢
	النسبة	%١٦.٦	%٧٣
الحكة	العدد	٤	٥
	النسبة	%١٣,٤	%١٦.٦
الألم	العدد	٠	٣٠
	النسبة	%٠	%١٠٠
التقشر	العدد	٦	٠
	النسبة	%٢٠	%٠
تشكل الفقاعة	العدد	٠	٥
	النسبة	%٠	%١٦.٦
اضطراب التصبغ	العدد	٠	٤
	النسبة	%٠	%١٣.٤

الجدول رقم (١٩) العدد والنسبة المئوية للآثار الجانبية في مجموعتي العلاج



الشكل (١٢) توزع التأثيرات الجانبية حسب مجموعة العلاج

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدّراسات العالمية

مناقشة النتائج وتحليلها

شملت عينة الدراسة ٦٠ مريضاً لديهم ٩٣ آفة تقران مثي، المجموعة الأولى تضمنت ٣٠ مريضاً تمّت معالجتهم بهلام ديكلوفيناك الصوديوم، لديهم ٤٠ آفة.

أما المجموعة الثانية تضمنت ٣٠ مريضاً تمت معالجتهم بالآزوت السائل، لديهم ٤٨ آفة.

ولم تلاحظ فروق ذات دلالة إحصائية مهمة بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بمتغيرات العمر، الجنس، عدد الآفات، موقعها، ومساحة سطحها قبل البدء بالعلاج.

- بعد بدء العلاج تم تقييم مساحة سطح الآفات خلال زيارات المتابعة، وأظهرت نتائج الاختبارات الإحصائية في الزيارات المبكرة أن الفروقات بين المجموعتين لم تصل إلى مستوى الدلالة الإحصائية، وبدأت تظهر فروقات أقرب للدلالة الإحصائية في الجلسات اللاحقة.

مما يشير إلى أن فعالية العلاجين أصبحت أكثر وضوحاً في تقليل مساحة سطح الآفات مع تقدم فترة المتابعة.

كما تمت مقارنة مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج، وأظهرت النتائج أن كلا العلاجين فعال في إنقاص مساحة سطحها، مع تفوق الآزوت السائل على ديكلوفيناك الصوديوم، ففي مجموعة الآزوت حصل تناقص ملحوظ في مساحة سطح الآفات بنسبة ٧٧.٧% مقابل انخفاض بنسبة ٤٤.٩% من مساحة السطح في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم.

تتّفق دراستنا مع دراسة Dr Affify، حيث أظهرت نتائجه تناقص ملحوظ في مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج بنسبة ٦١.٧% في الآفات المعالجة بديكلوفيناك الصوديوم ممّا يدل على فعاليته.

كما تفوّقت دراستنا بعدد حالات الشّفاء حيث تمّ شفاء ٥ آفات من الآفات المعالجة بديكلوفيناك الصّوديوم، مقابل حالة شفاء واحدة في دراسته وربما يعود ذلك لكبر حجم العينة لدينا مقارنة بحجم العينة لديه (١٥ مريضاً).

- أيضاً قمنا بتقييم الاستجابة للعلاج اعتماداً على مشعر التحسُّن السّريري Clinical Response Scale CRS، ففي مجموعة الآزوت السائل كان CRS1=22, CRS2=20 أي شفاء ٢٢ آفة بنسبة ٤٥.٨% واستجابة أكثر من ٥٠% للعلاج في ٢٠ آفة بنسبة ٤١.٧%. وفي مجموعة الديكلوفيناك كان CRS1=5, CRS2=18 أي شفاء ٥ آفات بنسبة ١١.١% واستجابة أكثر من ٥٠% في ١٨ آفة بنسبة ٤٠%، مع فرق هام إحصائياً لصالح العلاج بالآزوت السائل.

اتّفقت دراستنا مع دراسة Dr Abd El-Gawad على اعتبار ديكلوفيناك الصّوديوم فعالاً في علاج آفات التّقران المثّيّ، واختلفت عنها بالاعتماد على مشعر Physician's Lesion Assessment PLA الذي يقيس ثخانة الآفة لتقييم فعالية العلاج. فقد حدث الشفاء بنسبة ١٣.٣% من المرضى (أي PLA=0 في ٤ مرضى) وقرب الشّفاء عند ٥٣% من المرضى (أي PLA=1 عند ١٦ مريض).

وبهذا حقّقت دراسة Dr Abd El-Gawad نسب شفاء وقرب شفاء أعلى من دراستنا على الرّغم من عدد الآفات الكبير، فقد شملت العيّنة لديهم ٨ مرضى لديهم أكثر أو يساوي ٥ آفات، و٢٢ مريض لديهم أقل من ٥ آفات، مقابل ٤٥ آفة في دراستنا، وربّما يعود ذلك لاستخدام تركيز أعلى من ديكلوفيناك الصّوديوم.

- ثمّ تمّت دراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج ومتغيّرات الدّراسة في مجموعتي العلاج، ولم توجد فروق ذات دلالة إحصائيّة هامّة بين المجموعتين بعد العلاج فيما يتعلّق بالعمر، الجنس، عدد الآفات، موقعها، ومساحة سطحها...

في دراسة Dr Abd El-Gawad تمّت دراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع الجنس ومدة ظهور الآفات والنمط السّريري للآفات ولم توجد فروقات هامّة إحصائياً، ولم تتمّ دراستها من قبل Dr Affify في دراسته.

- أيضاً تم تقييم الآثار الجانبية في المجموعتين، حيث شوهد الاحمرار عند ١٦,٦% من المرضى المعالجين بديكلوفيناك الصوديوم بينما حدث التقشر بنسبة ٢٠% ، والحكة بنسبة ١٣.٦%، ولم يحدث الألم أو فرط التصبغ عند أي مريض.

بينما حدث الألم عند جميع المرضى المعالجين بالآزوت السائل ، الاحمرار بنسبة ٧٣%، والفقاعة بنسبة ١٦.٦%، واضطراب التصبغ عند ١٣.٤%.

من ذلك نستنتج أن علاج التقران المثي بهلام ديكلوفيناك الصوديوم كانت نتائجه التجميلية أفضل وجميع الآثار الجانبية كانت خفيفة وعابرة، وهذا يتّفق مع دراسة كل من Dr Affify و Dr Abd El-Gawad.

إذاً يُعتبر استخدام هلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% في علاج التّقران المثّي فعّالاً في إنقاص مساحة سطح الآفات حتى ولو لم يؤدي إلى زوال الآفة تماماً، بالإضافة لنتائجه التجميلية الأفضل، وكونه أكثر تحملاً من قبل المريض مقارنة بالآزوت السائل.

المقارنة مع الدّراسات العالميّة:

١- دراسة Ahmad Abdelfattah Affify وزملاؤه بعنوان:

Comparative evaluation of topical diclofenac sodium versus topical Ibuprofen in the treatment of seborrheic keratosis

التي أجريت في العيادات الخارجية الجلدية في مستشفى عين شمس الجامعي ، عام ٢٠٢٠، وفيها تمت مقارنة فعالية ديكلوفيناك الصوديوم الموضعي مقابل الإيبوبروفين الموضعي في علاج التقران المثي

فيما يلي مقارنة بين الدّراسة المشابهة والدّراسة التي أجريناها:

	دراسة Affify	دراستنا
هدف الدراسة	تقييم فعالية هلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% مقابل الإيبوبرفين الموضعي في علاج التقران المثي	مقارنة بين فعالية هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% والآزوت السائل في علاج التقران المثي
عدد مرضى الدراسة	٣٠ مريض	٦٠ مريض، ٣٠ مريض لكل ذراع
جنس وعمر المرضى	١٢ ذكر و ١٨ أنثى بأعمار بين ٥٠-٧٧ سنة	٢٥ ذكر و٣٥ أنثى بأعمار بين ٢٩ -٧٠ سنة
العلاج المطبق	عُولجت آفة بديكلوفيناك الصوديوم وأخرى بالإيبوبروفين عند نفس المريض	عُولجت جميع آفات المريض باستخدام نوع واحد من العلاجين
منظار الجلد	تم استخدامه عند ٤ مرضى لتقييم التغيرات الحاصلة بعد العلاج	تم استخدامه عند جميع المرضى في بداية الدراسة للمساعدة بتأكيد التشخيص
مدة تطبيق العلاج	٨ أسابيع	٨ أسابيع
عدد مرات التطبيق	مرتين يومياً في ذراعي الدراسة	مرتين يومياً بمجموعة الديكلوفيناك مرة كل أسبوعين بمجموعة الآزوت

الاستجابة العلاجية	انخفاض ملحوظ في مساحة سطح الآفة قبل وبعد العلاج بالديكلوفيناك بنسبة ٦١.٧% ، مقابل تحسن بنسبة ٧.٩% عند العلاج بالإيبوبروفين. عبر منظار الجلد حصل تغير في لون ٢ من الآفات المعالجة بالديكلوفيناك من الأسود إلى البني ومن البني الغامق للفاتح، ولم يحدث في الآفات المعالجة بالإيبوبروفين	متوسط التحسن بمساحة سطح الآفات في مجموعة الديكلوفيناك ٤٤.٩% وبمجموعة الآزوت ٧٧.٧%
الشفاء	حدث في آفة واحدة فقط	٥آفات بمجموعة ديكلوفيناك الصوديوم و٢٢ آفة بمجموعة الآزوت السائل
التأثيرات الجانبية	لم يعاني المرضى من أي تأثيرات في العلاجين	مجموعة الديكلوفيناك تأثيرات عابرة وخفيفة أما في مجموعة الآزوت حدث اضطراب التصبغ بنسبة ١٣.٤%، والفقاعة بنسبة ١٦.٦%، والألم عند جميع المرضى
الاستنتاج	جل ديكلوفيناك الصويوم فعال في علاج التقران المثي بدون تأثيرات تذكر بالمقارنة مع الإيبوبروفين	جل ديكلوفيناك الصوديوم فعال في علاج التقران بدون ظهور تأثيرات مزعجة بالإضافة لنتائجه التجميلية الأفضل.لكنه لا يتفوق على الآزوت السائل

جدول(٢٠): جدول المقارنة بين الدّراسة المجراة من قبلنا ودراسة Affify وزملائه

- اتفقت دراستنا مع دراسة Affify على اعتبار هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% علاجاً فعالاً للتقرانات المثية.

فقد ظهر انحفاضاً ملحوظاً في مساحة سطح الآفات قبل وبعد العلاج بنسبة ٦١.٧% في دراسته، مقابل ٤٤.٩% في دراستنا.

- حدث الشفاء في دراسة Affify في آفة واحدة مقابل ٥ آفات في دراستنا عولجت بهلام ديكلوفيناك الصوديوم، وربما يعود ذلك لكبر حجم العينة في دراستنا بالمقارنة مع دراسة Affify.
- لم تحدث التأثيرات الجانبية في دراسة Affify عند العلاج بديكلوفيناك الصوديوم، في حين حدثت في دراستنا ولكنها كانت خفيفة وعابرة وأشيع هذه التأثيرات كان التقشّر بنسبة ٢٠%.
- أُخذ على هذه الدراسة عدم ربط الاستجابة للعلاج بمتغيرات الدراسة كالعمر والجنس ومساحة سطح الآفة .

٢- دراسة Engy Abd El-Gawad وزملائها بعنوان:

Clinical and dermoscopic evaluation of seborrheic keratosis treated by diclofenac sodium gel.

التي أُجريت في مصر عام ٢٠٢١م، على مرضى العيادات الجلدية الخارجية في مستشفى الزّهراء الجامعي في الفترة الممتدة بين كانون الثاني من عام ٢٠١٨م وأيار من عام ٢٠١٩م.

	دراسة Dr Engy	دراستنا
هدف الدراسة	تقييم علاج التّقران المثّيّ المشخص عن طريق منظار الجلد باستخدام هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣%	مقارنة بين فعالية هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% والآزوت السائل في علاج التقران المثي
عدد مرضى الدراسة	٦٠ مريض في ذراع ديكلوفيناك الصّوديوم ٣٠ مريض، ٨ لديهم أكبر أو يساوي ٥ آفات، و٢٢ لديهم أقل من ٥ آفات	٦٠ مريض لديهم ٩٣ آفة ٣٠ مريض في ذراع ديكلوفيناك الصوديوم ١٩ لديهم آفة واحدة، ٧ لديهم آفتين، و٤ لديهم ٣ آفات
جنس وعمر المرضى	مجموعة الديكلوفيناك: ١٧ ذكر، ١٣ أنثى مجموعة البلاسيبو:١٩ ذكر، ١١ أنثى بأعمار بين ٤١-٧٠ سنة	مجموعة الديكلوفيناك: ١٢ ذكر، ١٨ أنثى مجموعة الآزوت: ١٣ ذكر، ١٧ أنثى بأعمار بين٢٩-٧٠ سنة

العلاج المطبق	عُولج ٣٠ مريض بهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣%، و٣٠ مريض عولجوا بدواء وهمي	تمّ علاج ٣٠ مريض بهلام ديكلوفيناك الصّوديوم بتركيز ١%، و٣٠ مريض تمّ علاجهم بالآزوت السائل.
عدد مرات التطبيق ومدة العلاج	مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع في مجموعتي الدّراسة	مجموعة الديكلوفيناك: مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع، أما في مجموعة الآزوت جلسة علاجية كل أسبوعين لمدة ٨ أسابيع
زيارات المتابعة	لا توجد، حيث تمّ تقييم الآفات وأخذ الصّور الفوتوغرافية قبل وبعد انتهاء فترة العلاج	تمّت متابعة جميع المرضى في ذراعي الدّراسة كل أسبوعين خلال فترة العلاج.
منظار الجلد	تمّ تقييم جميع الآفات بواسطة منظار الجلد قبل وبعد العلاج في ذراعي الدّراسة لتأكيد التّشخيص ودراسة التّغيّرات الحاصلة بعد العلاج.	تمّ تقييم جميع الآفات قبل البدء بالعلاج لتأكيد التّشخيص.
موقع الآفات	توضّعت الآفات في مجموعة الديكلوفيناك: على الفروة ٣٦.٧%، على كل من الجبهة والخدين والكتفين وظهر اليدين بنسبة ١٠%، الوجه٤%، الصدر ٣.٣%، الظهر ٦.٧%	في مجموعة الديكلوفيناك توزّعت الآفات: الفروة ٢٤.٤%، الوجه ٤٠%، اليدين١٥.٦%، الجذع ٢٠%.
الاستجابة العلاجية	تمّ اعتماد مشعر PLA الذي يقيس ثخانة الآفات لتقييم التحسّن، كما تمّ استخدام منظار الجلد لدراسة التّغيرات الحاصلة في الآفات بعد العلاج، وأيضاً تمّ تقييم رضا المرضى.	تمّ تقييم التّحسن من خلال دراسة التّغيرات الحاصلة في مساحة سطح الآفات في زيارات المتابعة، كما تمّ تقييم التّحسن اعتماداً على مشعر CRS (١-٤) وذلك بعد انتهاء فترة العلاج بأسبوعين
النتائج	في مجموعة الديكلوفيناك حدث الشفاء عند ٤ مرضى بنسبة ١٣.٣%، وقرب الشّفاء عند ١٦ مريض بنسبة ٥٣.٤%. مقابل	في مجموعة الديكلوفيناك حدث الشّفاء في ٥ آفات بنسبة ١١.١% واستجابة أكثرمن ٥٠% في ١٨ آفة بنسبة ٤٠%.

	عدم شفاء في مجموعة الداء الوهمي. عبر منظار الجلد: حدث تناقص في المعايير المشاهدة في الآفات مثل الحواف الحادة، والمظهر الشبيه بالزؤان والتراكيب الشّبيهة بالشبكة وغيرها. وحدث تغيير في لون الآفات من بني غامق إلى فاتح في ٥٦.٧%. ولم تلاحظ أي تغيرات في مجموعة الدواء الوهمي	مجموعة الآزوت: حدث شفاء في ٢٢ آفة بنسبة ٤٥.٨% واستجابة أكثر من ٥٠% في ٤١.٧%.
التأثيرات الجانبية	لم تظهر أي تأثيرات جانبية مثل الحمامى، الحرقة، التندّب، أو فرط التّصبّغ.	مجموعة الديكلوفيناك تأثيرات عابرة وخفيفة أما في مجموعة الآزوت حدث التصبغ بنسبة ١٣.٤%، والفقاعة بنسبة ١٦.٧%، والألم عند جميع المرضى
الاستنتاج	يمكن اعتبار هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% علاج فعّال وآمن لآفات التّقران المثّي . كما أنه متوفر، غير مكلف، ويناسب جميع الأنماط اللونية، وبدون آثار جانبية.	يُعتبر هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١%، فعالاً في علاج التقران المثّي بدون ظهور تأثيرات مزعجة بالإضافة لنتائجه التجميلية الأفضل مقارنة مع الآزوت السائل، لكنه لا يتفوّق عليه بالفعالية.

جدول(٢١): جدول المقارنة بين الدّراسة المجراة من قبلنا ودراسة Dr Engy وزملائها

- أظهرت هذه الدراسة فعاليّة هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ٣% في علاج آفات التّقران المثّيّ، وتمّ اعتماد مشعر Physician's Lesion Assessment لتقييم فعالية العلاج.
- حدث الشّفاء عند ٤ مرضى بنسبة ١٣.٣%، وقرب شفاء عند ١٦ مريض بنسبة ٥٣.٤%، وسماكة أقل أو يساوي ١مم عند ٧ مرضى بتسبة ٢٣.٣%، وسماكة أكبر من ١مم عند ٣ مرضى بنسبة ١٠%.

وفي دراستنا فقد حدث الشفاء فقط في ٥ آفات بنسبة ١١.١% واستجابة أكثر من ٥٠% في ١٨ آفة بنسبة ٤٠%.

- تمّ إدخال الأنماط السّريرية الأخرى من التّقران المثّي مثل التّقران اللّاصق والجلاد الحطاطي الأسود في هذه الدّراسة، فشملت العيّنة ٨ مرضى لديهم ٥ أفات أو أكثر، و٢٢ مريضاً لديهم أقل من ٥ آفات، أمّا في دراستنا كان لدى كل مريض ٣ آفات على الأكثر مع عدد إجمالي ٤٥ آفة.

ومع ذلك حقّقت هذه الدّراسة نسب شفاء وقرب شفاء أعلى من دراستنا، قد تعود لاستخدام تركيز أعلى من ديكلوفيناك الصوديوم.

تمّ تقييم الآفات عبر منظار الجلد ولوحظ انخفاض في نسبة الموجودات المسجلة قبل العلاج مع فارق هام إحصائياً، مثل الحواف الحادة والحواف المأكولة بالعثّ والفوّهات الشبيهة بالزؤان والكيسات الشّبيهة بالدّختيّات.

- تمت دراسة علاقة الاستجابة للعلاج مع الجنس ومدة ظهور الآفات والأنماط السّريرية ولم توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة، وهو ما يتّفق مع دراستنا.

- لم تحدث التأثيرات الجانبيّة في هذه الدراسة، وفي دراستنا كانت خفيفة وعابرة.

الفصلُ الرابع: الخلاصة، المحددات والتوصيات

الخلاصة:

يمكن اعتبار ديكلوفيناك الصوديوم بديلاً آمناً وفعّالاً عن الآزوت السائل في حال عدم توافره، أو إذا أردنا الحصول على نتائج تجميلية أفضل، فضلاً عن سهولة تطبيقه من قبل المرضى.

محددات الدّراسة:

- صغر حجم العينة.
- عدم التزام المرضى بتطبيق العلاج خلال فترة الدراسة والحاجة إلى زيارات متعددة لتقييم الاستجابة للعلاج.
- لا توجد دراسات تحدد عدد الجلسات أو الفترة اللازمة للحصول على زوال كامل للآفات.

التّوصيات:

- إجراء دراسات إضافية لاحقة تشمل عدداً أكبر من المرضى لتعزيز النتائج التي وصلنا إليها.
- يمكن استخدام هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% كعلاج آمن وفعّال في علاج التقران المثّي، وخيار بديل عن الآزوت السائل في حال عدم توفره.
- قد يؤدي استخدام تراكيز أعلى من ديكلوفيناك الصوديوم في الدراسات اللاحقة، إلى إنقاص فترة العلاج وربما تحقيق استجابة أفضل.
- قد يؤدي استخدام العلاج لفترة أطول إلى تحقيق نسب شفاء أعلى.

المراجع:

1.Barthelmann S, Butsch, Lang BM, et al. Seborrhic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2023 Mar;21(3):265-277.

2.Sun MD, Halpern AC. Advances in the Etiology, Detection, and Clinical Management Of Seborrheic Keratoses. Dermatology. 2022;238(2):205-217.

3. Kao S, Kiss A, Efimova T, et al. Managing seborrheic keratosis: evolving strategies and optimal therapeutic outcomes. J Drugs Dermatol. 2018;17(9):933-940.

4.Park JW, Kyung MS, Kim KS, et al. An acantolytic variant of seborrheic keratosis. Korean J Dermatol 2013;51:494-500.

5.Seaton E, Madan V. Benign Keratinocytic Acanthomas and Proliferation. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al. (eds). Rooks Textbook of Dermatology. 10th ed. 2024:3877-3886.

6.Cuda JD, Rangwala S, Taube IM, et al. Benign Epithelial Tumors, Hamartomas, and Hyperplasias. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. (eds) Fitzpatrick's Dermatology.9th ed. 2019:1799-1819.

7.Requena L, Requena C, Cockerell CJ. Benign Epidermal Tumors and Proliferations. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, et al. (eds). Dermatology. 5th ed.2024:1911-1934.

8.Jackson JM, Alexis A, Berman B, et al. Current Understanding of Seborrheic Keratosis: Prevalence, Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. J Dermatol. 2015 Oct;14(10):1119-25.

9.Greco MJ, Bhutta BS. Seborrheic Keratosis. 2024 May 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.

10.Aktas H, Ergin C,Keseroglu HO. Diclofenac gel may be a new treatment option for seborrheic keratosis. Indian Dermatol Online J.2016; 7(3):211-212.

11.Berlin JM,Riggels DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratosis postcryosurgery. J Drugs Dermatol.2008; 7(7):669-73

12.Fecker LF, Stokfleth E, Braun FK, et al. Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac\hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. J Invest Dermatol. 2010; 130(8):2098-2109.

13.Kang S, Taylor JR, Tschen E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluron gel in the treatment of actinic keratosis. Int J Dermatol. 2001; 40(11):709-713.

14.Heppt MV, Schlager G, Berking C. Benign Epithelial Precancerous Lesion. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al. (eds) Fitzpatrick's Dermatology.9th ed. 2019:1857-1883.

15.Marchitto M, Fox M, Helfrich YR, et al. Other Topical Medications. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, et al. (eds). Dermatology. 5th ed.2024:2295-2310.

16.Del Rosso JQ. A closer look at seborrheic keratosis; patient perspectives, clinical relevance, medical necessity, and implications for management. J Clin Aesthet Dermatol. 2017; 10(3):16-25.

17.Mothey RJ. Seborrheic keratosis. Treatment of Skin Diseases: In Lebwohl MG, Heymann WR, Berth- Jones J, Coulson I, editors. Comprehensive Theraputic Strategies. 3rd Edition. Saunders Elsevier; Pheladelphia, Pennsylvania. USA:2010. pp. 697-698.

18.Affify AA, Hana MR. Comparative evaluation of topical diclofenac sodium versus topical Ibuprofen in the treatment of seborrheic keratosis. Dermatol Ther. 2020 Nov;33(6):e14370.

19. Abd El-Gawad EM, Kamel AM, Galal SA. Clinical and dermoscopic evaluation of seborrheic keratosis treated by diclofenac sodium gel. J RAM. 2021;2(1):63-71.

20.Maria JT, Sonia A, Aurora G, et al. A novel Nitrizinc Complex Solution for topical treatment of seborrheic keratosis: an interventional clinical study. Eur J Dermatol 2019; 29(2): 203-08.

21.Zare P, Ramezani M. Seborrheic keratosis in an adolescent: A rare presentation. Clin Case Rep. 2023; 11:e7697.

22.Hafner C, Vogt T. "Seborrheic keratosis".J Datsch Dermatol Ges. 2008;6(8): 664-677.

23.Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrheic keratosis in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? Br J Dermatol.1997; 137:411-414.

24.Braun RB, Ludwig S, Marghoob AA. Differential Diagnosis of Seborrheic Keratosis: Clinical and Dermoscopic Features. J Drugs Dermatol. 2017 Sep 01;16(9):835-842.

25. Alapatt GF, Sukumar D, Bhat MR. A Clinicopathological and Dermoscopic correlation of seborrheic keratosis. Indian J Dermatol. 2016; 61(6): 622-627.

26. Xie F, Wang R, Chen Y, et al. A case of Seborrheic and family survey. West Indian Med J. 2015; 65(1): 219-221.

27. Naciri I, Ismaili N. Keratoses seborrheiques geantes de siege inhabituel [Unusual location of giant seborrheic keratosis]. Pan Afr Med J. 2017; 25(28): 72.

28. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis. F1000Res. 2019 Aug 28;8:F1000 Faculty Rev-1520.

29. Myroshnychenko MS, Moiseienko TM, Torianyk II, et al. Seborrheic keratosis: current STATE of the problem. Wiad Lek. 2022; 75(1 pt 2):172-175.

30. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2003; 19(2): 73-80.

31. Cheong KA, Lee AY. Guanine deaminase simulates ultraviolet-induced keratinocyte senescence in Seborrheic keratosis via guanine metabolites. Acta Derm Venereol. 2020; 100(8):adv00109.

32. Serre C, Busuttil V, Botto JM. Intrinsic and extrinsic regulation of human skin melanogenesis and pigmentation. Int J Cosmet Sci. 2018; 40(4): 328-347.

33. Reiches AJ. Seborrheic keratosis; are they delayed hereditary nevi? AMA Arch Derm Syphilol. 1952; 65(5): 596-600.

34. Rongioletti F, Corbella L, Rebora A. 1988. Multiple familial seborrgeic keratosis. Dermatologica. 1988; 176(1): 43-45.

35. Hafnar C, Vogt T, Landthaler M, et al. Somatic FGFR3 and PIK3CA mutations are present in familial seborrheic keratosis. Br J Dermatol. 2008; 159(1): 214-217.

36. Gorai S, Ahmad Sh, Raza SSM, et al. Update of pathophysiology and treatment options of seborrheic keratosis. Dermatol Ther. 2022 Dec;35(12):e15934.

37. Heidenreich B, Denisova E, Rachakonda S, et al. Genetic alteration in seborrheic keratosis. Oncotarget. 2017;8(22):36639-49.

38. Groesser L, Herschberger E, Landthaler M, et al. FGFR3, PIK3CA and RAS mutations in benign lichenoid keratosis. Br J Dermatol. 2012; 166(4): 784-788.

39. Hafner C, Landthaler M, Mentzel T, et al. FGFR3 and PIK3CA mutations in stucco keratosis and dermatosis papulosa nigra. Br J Dermatol. 2010; 162(30:508-512.

40. Neel VA, Todorova K, Wang J, et al. Sustained Akt activity Is Required to Maintain Cell Viability in Seborrheic keratosis, a Benign Epithelial Tumor. J Invest Dermato. 2016 Mar;136(3):696-705.

41. Mandinova A, Kolev V, Neel V, et al. A positive FGFR3/FOXN1 feedback loop underlies benign skin keratosis versus squamous cell carcinoma formation in humans. J Clin Invest. 2009; 119(10): 3127-3137.

42. Li Y, Wang Y, Zhang W, et al. Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset oe Seborrheic Keratosis and is Related to Skin Aging. Acta Derm Venerol. 2018 Jun 08;98(6):594-600.

43. Tournoy J, Bossuyt X, Snellinx A, et al. Partial loss of presenilins causes seborrheic keratosis and autoimmune disease in mice. Hum Mol Genet. 2004 13(13): 1321-1331.

44. Wollina U. Chokoeva A, Tchernev G, et al. Anogenital giant seborrheic keratosis. G Ital Dermatol Venereol. 2017;152(4):383-386.

45. Harvey NT, Leecy T, Wood BA. Immunohistochemical staining for p16 is a useful adjunctive test in the diagnosis of Bowen's disease. Pathology. 2013;45(4):402-7.

46. Reutter JC, Geisinger KR, Laudadio J. Vulvar seborrheic keratosis: Is there a relationship to human papillomavirus? J Low Genit Tract Dis. 2014;18(2):190-4.

47. Lee ES, Whang MR, Kang WH. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis keratosis. J Korean Med Sci. 2001;16(5): 619-622.

48. Kambiz KH, Kaveh D, Maede D,et al. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid may not be detected in non-genital benign papillomatous skin lesions by polymerase chain reaction. Indian J Dermatol. 2014;59(4):334-338.

49. Hillen LM, Rennspiess D, Speel EJ, et al. Detection of Merkel cell polyomavirus in seborrheic keratosis. Front Microbial . 2018;9(8):2648.

50. Zhou Z, Zhu J, Jiao B, et al. Malassezia infection associated with stucco keratosis. Med Mycol Case Rep. 2024 Jan 28;43:100630.

51.Gulias-Canizo,et al. Arch Soc Esp Oftalmol. Seborrheic Keratosis of conjunctive: a case report. Arch Soc Esp Oftalmol 2006 Apr; 81(4): 217-9.

52. Kim JH, Bae HW, Lee KK, et al. Seborrheic keratosis of the conjunctiva: a case report. Korean J Ophthalmol. 2009; 23(4):306-308.

53. Moon JW, Jeon TS, Lee HM. Seborrheic Keratosis of the Nasal Vestibule: A Case Report and Literature Review. J Rhinol. 2025 Nov; 32(3):184-187.

54. De Loof M, Van Drope J, Van Der Meulen J, et al. Two cases of seborrheic keratosis of the external ear canal: involvement of PIK3CA and FGFR3 genes. Int J Dermatol. 2018;57(6):703-706.

55.Hong CE, Kim Y, Choi HS, et al. Seborrheic keratosis in the Auricle: A Rare Tumor. Ear Nose Throat J. 2019; 98(9):560-561.

56. Jahangiri R, Golshannia ME, Yousufzai S, et al. Seborrheic keratosis in uncommon location: A case study of auricular involvement. Int J Surg Case Rep. 2025 May; 130:111296.

57. Wu C, Jia Q-N, Fang K, et al. Sin disease of the nipple and areola complex: A case series study from China. Front Med. 2023 Mar 28;10:1136482.

58. Kameda E, Togawa Y, Maru Y, et al. Ungual seborrheic keratosis with longitudinal melanonychia: A case report. J Dermatol. 2022 Aug;49(8):775-778.

59. Bon-Mardion M, Poulalhon N, Balme B, et al. Ungual seborrheic keratosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Sep;24(9):1102-1104.

60. Livaoglu M, Karacal N, Gucer H, et al. Giant genital seborrheic keratosis. Dermatol Surg. 2007;33:1357-1358.

61. Wayne L. Giant seborrheic keratosis: treated surgically. Arch Surg. 1964;89:1116.

62. Pepper E. Dermabrasion for the treatment of a giant seborrheic keratosis. J Dermatol Surg Oncol. 1985;11:646-647.

63. Lahbacha B, Nechi S, Chaabane A, et al. Seborrheic keratosis: Report of a Rare Presentation and Reminder of the Current Knowledge of the Problem. Clin Pathol. 2024 May 25;17:2632010X255874.

64. Belmourida S, Meziane M, Ismaili N, et al. Giant Seborrheic keratosis: An Historical Case.Clin Med Img Lib. 2021;7(3):174.

65. Bandyopadhyay D, Saha A, Mishra V. Giant perigenital seborrheic keratosis. Indian Dermatol Online J. 2015;6(1):39-41.

66. Sachdeva S, Arora P, Ahuja A, et al. An Adenoid Type of Giant Seborrheic Keratosis of the Genitalia. Indian J Postgrad Dermatol. 2023;1:127-8.

67. Salah B, Mahseeri M, Al-Ali Z, et al. Giant Perianal Seborrheic keratosis: A case report. Int J Surg Case Rep. 2018;51:296-301.

68. Heffernan MP, Khavari PA. Raindrop seborrheic keratosis: adistinctive pattern on the backs of Elderly patients. Arch Dermatol. 1998;134(3):382-383.

69. Zhang RZ. Zhu WY. Seborrheic keratosis in five elderly patients: an appearance of raindrops and streams. Indian J Dermatol. 2011;56(4):432-434.

70. Verma S, Singal A. Raindrop or Tadpole Seborrheic Keratoses: A Lesser-Known Morphological Variant. Indian J Dermatol. 2023 May-Jun;68(3):330-332.

71. Bhat RM, Patrao N, Monteiro R, et al. A clinical, dermoscopic, and histopathological study of Dermatosis Papulosa Nigra (DPN) – An Indian perspective. Int J Dermatol. 2017 Sep;56(9):957-960.

72. Xiao A, Muse ME, Ettefagh L. Dermatosis Papulosa Nigra. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2025 Jan. PMID: 30480944.

73. Baklouti M, Sellami K, Mellouli M, et al. Inverted Follicular Keratosis: A Retrospective Study Over 10 Years. Indian J Dermatol. 2023 Jan-Feb; 68(1):122.

74. Calonje E,Marusic Z. Tumours of Skin Appendages. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al. (eds). Rooks Textbook of Dermatology. 10th ed. 2024:4007-4053.

75. Bharali D, Marak A, Bikash C, et al. Inverted Follicular Keratosis Presenting as a Cutaneous Horn. Indian J Dermatol. 2023 May-Jun;68(3):356.

76. Ruhoy SM, Thomas D, Nuovo GJ. Multiple inverted follicular keratosis as a presenting sign of Cowden's syndrome: case report with human papillomavirus studies. J Am Acad Dermatol. 2004 Sep;51(3):411-415.

77. Larumbe A, Iglesias ME, Illarramendi JJ, et al. Queratosis acras y queratosid follicular invertida como manifestacion de la enfermeded de Cowden [Acral keratosis and inverted follicular keratosis presenting Cowden disease]. Actas Dermosifilior. 2007 Jil-Aug;98(6):425-429. Spanish.

78. Bernett CN, Davidson CL, Schmieder GJ. Leser-Trelat Sign. 2024 Feb 25 In:StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

79. Sardon C, Dempsy T. The Leser-Trelat Sign. Cleve Clin J Med. 2017 Dec;8(12):918.

80. Narala S, Cohen PR. Cutaneous T-cell lymphoma-associated Leser-Trelat sign: report and world literature review. Dermatol Online J. 2017 Jan 15;23(1).

81. Grob JJ, Rava MC, Gouvernet J, et al. The relation between seborrheic keratosis and malignant solid tumors. A case-control study. Acta Derm Venereol. 1991;71(2):166-9.

82. Safa G, Darrieux L. Leser-Trelat Sign without Internal Malignancy. Case Rep Oncol. 2011 Mar 29;4(1):175-7.

83. Gori N, Esposito I, Del Regno L, et al. Leser-Trelat sign as a rare manifestation of cutaneous melanoma. Dermatol Reports. 2020 Jul 6;12(1):8665.

84. Modi K, Chen R, Abubshait L. Leser-Trelat sign as a Marker for Underlying Pancreatic Cancer. Clin Pract Emer Med. 2023 Aug;7(3):202-204.

85. Mathien A, Kuraitis D. Leser-Trelat sign: Eruptive seborrheic keratosis and primary lung adenocarcinomas with an epidermal growth factor receptor mutation. JAAD Case Rep. 2023 Jul;37:38-40.

86. Handjani F, Radanfar R, Sepaskhah M, et al. COVID-19 infection and Leser-Trelat sign: Is there an association? Clin Case Rep. 2023 Jull11(7):e7638.

87. Kowalxick L, Truhm B, Eickenscheidt L. Sign and pseudo-sign of Leser-Trelat. J Drugs Dermatol. 2014 Janl13(1):14.

88. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestation: cocepts and updates. An Bras Dermatol. 2013 Jan-Feb;88(1):9-22.

89. Ye Q, Chen KJ, Jia M, et al. Clinical and Histopathological Characteristics of Tumors Arising in Seborrheic Keratosis: A Study of 1365 Cases. Ther Clin Risk Manag. 2021 Oct 27;17:1135-1143.

90. Squillace L, Cppello M, Longo C, et al. Unusual Dermoscopic Pattern of Seborrheic Keratosis. Dermatology (Basel). 2016;232(2):198-202.

91. Minagawa A. Dermoscopy-pathology relationship in a seborrheic keratosis. J Dermatol. 2017 May;44(5):518-524.

92. Hocker SN, Rabinovitz HS, Oliviero MC, et al. Solar lentigines, seborrheic keratosis, and lichen planus-like keratosis. In: Marghoob AA, Jaimes N, Braun RP. (eds). Atlas of Dermoscopy. 3rd ed. 2023;116-124.

93. Demirdag HG, Akay BN. Dermatoscopic profiling of inverted follicular keratosis in different skin phenotypes. Cli Exp Dermatol. 2024 Sep;49(9):984-990.

94. Kirkham N. Tumors and Cysts of the Epidermis. In: Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF, et al.. (eds). Lever's Dermatopathology: Histopathology of the skin. 12th ed. 2022;956-1017.

95. Tandon A, Srivastava A, Jaiswal R, et al. A rare case of oral melanoacanthoma. J Oral Maxillofac Pathol. 2018 Sep-Dec;22(3):410-412.

96. Karadag AS, Parisg LC: The status of the seborrheic keratosis. Clin Dermatol. 2018; 36(2): 275-277.

97. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz H, et al. Reflectance confocal microscopy: Diagnostic criteria of common benign and malignant neoplasms, dermoscopic and histopathologic correlates of key confocal criteria, and diagnostic algorithms. J Am Acad Dermatol. 2021;84(1):17-31.

98. Chen S, Xie F, Hao T, et al. Evaluation of ultrahigh-resolution optical coherence tomography for basal cell carcinoma, seborrheic keratosis, and nevus. Skin Res Technol. 2021;27(4):479-485.

99. Diep D, Calame A, Cohen PR. Morphologic Mimickers of Seborrheic Keratosis: Cutaneous Lesion Masquerading as Seborrheic Keratoses. Cureus. 2021 Oct 7;13(10)

100. Kumar P, Das A, Neema S. Pigmented inverted follicular keratosis masquerading as basal cell carcinoma. Indian Dermatol Online J. 2022 Sep 5;13(5):669-671.

101. Hussein W, Miller CJ, Wang TS, et al. Principles of Skin Surgery. In Griffiths C, Barker J Bleiker T, et al. (eds). Rooks Textbook of Dermatology. 10th ed. 2024:436-487.

102. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy in Dermatology. 2023 Sep 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.

103. Farhangian ME, Snyder A, Huang KE, et al. Cutaneous cryosurgery in the United States. J Dermatol Treat. 2016;27(1):91-4.

104. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. Am Fam Physician. 2012 Dec 15;86(12):1118-24.

105. Anderws MD, Cryosurgery for common skin conditions. Am Fam Physician. 2004 May 15;69(10):2365-72.

106. Kim YK, Kim DY, Lee SJ, et al. Therapeutic efficacy of long-pulsed 755-nm alexandrite laser for seborrheic keratosis. J Eur Acad Dermatol Venerrol. 2014 Aug;28(8):1007-1011.

107. Sayan A, Sindel A, Ethunandan M, et al. Management of seborrheic keratosis with an erbium:YAG laser-experience with 547 patients. Int Oral Maxillofac Surg. 2019 Jul;48(7):902-907.

108. Culbertson GR. 532-nm diode laser treatment of seborrheic keratosis with cohor enhacement. Dermatol. Surg. 2008; 34(4): 525-528.

109. Schweiger ES, Kwasniak L, Aires. Treatment of dermatosis papulosa nigra with a 1064nm Nd:YAG laser: report of two cases. J Cosmet Laser Ther. 2008 Jun;10(2):120-2.

110.Karadag AS,Ozkanli S, Mansuroglu C, et al. Effectiveness of the Pulse Dye Laser Treatment in a Caucasian Women With Dermatosis Papulosa Nigra. Indian J Dermatol. 2015 May-Jun;60(3):321.

111. Goh CL, Lim JTE. Chemical peels. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al. (eds). Rooks Textbook of Dermatology. 10th ed. 2024:4447-4461.

112. Prasad N, Singh M, Malhorta S, et al. Comparative Efficacy of Chemical peeling Agents in thr Treatment of Melasma. Cureus. 2023 Oct 19;15(10):e47312.

113. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic Acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. Dermatol Surg. 2004;30(4):512-516.

114. Gerleo P, Hernadez-Martun A. Update on thr Treatment of molluscum Contagiosum in children. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2018 Jun;109(5):408-415.

115. Natarelli N, Krenitsky A, Hennessy K, et al. Efficacy and Safety of topical treatments for seborrheic keratosis: a systemic review. J Dermatology Treat. 2023 Dec;34(1):2133532.

116. Sharma R, Gupta R, Malhorta P. Is topical 70% Truchloroacetic acid effective in treating patients with seborrheic keratosis? Int J Lifesci Biotechnol Pharma Res. 2022 Oct-Nov;11(4).

117. Kalegowda D, Rajeowda HM, Rajendra BS, et al. Topical trichloroacetic acid versus cryotherapy in the treatment of seborrheic keratosis: A prospective comparative study. J Pak Assoc Dermatol 2022;32:1-8.

118. Arora A, Soni P, Ghiya BC, et al. A split-face study comparing the efficacy and tolerability of erbium YAG laser 70% trichloroacetic acid in facial se Nborrheic keratosis. J Cutan Aesthet Surg. 2024 Jan-Mar;17(1):29-33.

119. Kappor P, Kumar S. Hydrogen peroxide in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Jepprol. 2023 Jan-Mar;89(2):310-312.

120. Smith SR, Xu S, Estes E,et al. Anatomic site-specific treatment response with 40% hydrogen peroxide (W/W) topical formulation for raised seborrheiv keratosis: Pooled analysis of data from two phase 3 studies. J Drugs Dermatol. 2018;17(10):1092-1098.

121. Suvarna P, Kayarkatte MN. Utility of 30% hydrogen peroxide in the treatment of seborrheic keratosis. Int J Dermatol. 2022 Sep;61(9):1113-1116.

122. Mosbeh A, Aladl A. Cryotherapy versus Hydogen peroxide in the Treatment of Seborrheic Keratosis. J Cosmet Dermatol. 2023;13:62-75.

123. Lacarrubba F, Rita Nasca M, Elisa Verzi A, et al. Anovel topical agent in the treatment of seborrheic keratosis: an open-label pilot study with clinical and dermoscopic evaluation. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):AB19.

124. Tribo MJ, Aladren S, Garre A, et al. A novel nitrizinc complex solution for topical treatment of seborrheic keratosis: an interventional clinical study. Eur J Dermatol. 2019;29(2):203-208.

125. Burkhart CG, Burkhart CN. Use of a keratolytic agent with occlusion for topical treatment of hyperkeratotic seborrheic keratosis. Skinmed. 2008;7(1):15-18.

126. Campione E, Cosio T, Di Prete M, et al. Effectiveness of cosmetic device containing a combination of alpha- and beta-hydroxy acids, urea, and thuja for the treatment of seborrheic keratoses. J Cosmetic Dermaol. 2022;21(5):2113-2119.

127. Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, et al. Topical vitamin D3 is effective in treating senile Warts by inducing apoptosis. J Dermatol. 2005;32(6):420-423.

128. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: a study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene , and topical imiquimod. Int J Dermatol. 2004;43(4):300-302.

129. Sutedja EVA, Suwarsa OKI, Febrina DIA. Comparasion of the effectiveness of topical 5-Fluorouracil, topical calcipotriol, and cryosurgery in seborrheic keratosis. L Dermatol Nurses Assoc.2020;12(2):85-88.

130. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. 5-Fluorouracil in Dermatology: The Diverse Uses Beyond Malignant and Premalignant Skin Disease. Dermatol Surg. 2021 Mar 1;47(3):66-70.

131. Tsuji T, Morita A. Giant seborrheic keratosis on the frontal scalp treated with topical fluorouracil. J Dermatol. 1995;22(1):74-75.

132. Altman R, Bosch B, Brune K, et al. Advances in NSAIDS development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. Drugs. 2015 May;75(8):859-77.

133. Nitescu DAM, Paunescu H, Costescu M, et al. Novel research regarding topical use of diclofenac in dermatology-non-clinical and clinical data. Scientia Pharmaceutica. 2025;93(3):34.

134. Johnsen JI, Lindskog M, Ponthan F, et al. Cyclooxygenase-2 is expressed in neuroblastoma, and nonsteroidal anti- inflammatory drugs induce apoptosis and inhibit tumor growth in vivo. Cancer Res. 2004;64(20):7210-7215.

135. Thomas GH, Herranz P, Cruz SB, et al. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5%. Dermatol Ther. 2019;32:e12800.

136. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, et al. How to treat actinic keratosis? An update. J Dermatol Case Rep. 2015;9:29-35.

137. Dreno B, Amici JM, Basset-Seguin N, et al. Management of actinic keratosis: A practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1141-9.

138. Nelson C, Rigel D, Smith S, et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze™). J Drugs Dermatol. 2004;3(4):401-407.

139. Nelson CG, Spencer J, Nelson CG Jr. A single-arm, open-label efficacy and tolerability study of diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis of the upper and lower lip. J Drugs Dermatol. 2007;6(7):712-717.

140. Bakirtzi K, Papadimitriou I, Andreadis D, et al. Treatment options and post-treatment malignant transformation rate of actinic cheilitis: a systemic review. Cancers. 2021;13:3354.

141. Brinkhuizen T, Frencken KJA, Nelemans PJ, et al. The effect of topical diclofenac 3% and calcitriol 3 ug/g on superficial basal cell carcinoma (sBCC) and nodular basal cell carcinoma (nBCC): aphase II, randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2016;75:126-134.

142. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, et al. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part II. Clinical application. J Am Acad Dermatol. 2014;70:979.e1-979.e12.

143. Campos MOMQD, Figueiredo GAPD, Evangelista AC, et al. Darier's disease: treatment with topical sodium diclofenac 3% gel. An Bras Dermatol. 2023;98:882-884.

144. Santos-Alarcon S, Sanchis-Sanchez C, Mateu-Puchades A. Diclofenac sodium 3% gel for Darier's disease treatment. Dermatol Online J. 2016;22:17.

145. Haber RN, Dib NG. Management of Darier disease: a review of the literature and update. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021;87:14-21.

146. Marks S, Varma R, Cantrell W, et al. Diclofenac sodium 3% gel as a potential treatment for disseminated superficial actinic porpkeratosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:42-45.

147. Shimizu S, Takashima Y, Hotta M, et al. Inflammatory disseminated superficial porokeratosis successfully controlled with a combination of topical diclofenac gel and systemic etretinate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32:e201-e202.

148. Cuevas P, Angulo J, Salguero I, et al. Clearance of seborrheic keratoses with topical dobesilate. Case Reports. 2012 Jun 21;bcr0120125628.

149. Klaus MV, Wher RF, Rogers RS, et al. Evaluation of ammounium lactate in the treatment of seborrheic keratoses. J Acad Dermatol. 1990;22(2):199-203.

150. Tyring S, Conant M, Marini M, et al. Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. Int Dermatol. 2022;41(11):810-816.

151. Asagami C, Muto M, Hirota T, et al. Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)2D3) in seborrheic keratosis. J Investig Dermatol Symp Proc. 1996;1(1):96-94.

الملاحق

الملحق (١): الموافقة المستنيرة

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

مقارنة بين فعالية التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم تركيز ١% والآزوت السائل في علاج التقران المثي

اسم الباحثة: ضحى عمر الخياط

المكان: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق .

اسم المشرف على البحث: أ .م. د نضال سعيد حمادي أخصائي بالأمراض الجلدية والزهرية .

يُعتبر التقران المثي مرضاً جلدياً شائعاً، وهو أشيع أورام الجلد السليمة، يزداد حجم وشيوع الآفات مع التقدم بالعمر، وقد تصل نسبة الإصابة بعد عمر ٥٠ سنة إلى ١٠٠%.

تشكل التقرانات المثية مصدراً كبيراً للإنزعاج من خلال تأثيرها على الناحية الجمالية للمرضى، ولا يوجد هلاج وحيد يمكن اعتباره الأكثر فعالية في تدبير التقرانات المثية في ظل الخيارات الكثيرة المتاحة.

وقد وجدت بعض الدراسات فائدة لتطبيق هلام ديكلوفيناك الصوديوم بتراكيز مختلفة في علاج التقرانات المثية .

يهدف هذا البحث إلى مقارنة فعالية التطبيق الموضعي لهلام ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز ١% مع الآزوت السائل في علاج التقران المثي.

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحص سريري جلدي كامل وأخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية ثم البدء بالعلاج.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يطّلع عليه أحد سواي، سيتم أخذ صور فوتوغرافية قبل بدء العلاج ثم في الأسبوع ٢-٤-٦-٨-١٠ من العلاج ، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطّلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدّراسة على معلوماتك الشّخصيّة أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

إن مشاركتك بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب لك أي من التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم المذكورة.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان، وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليه أيّة أعباء، ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق وسرعته في السّيطرة على الأعراض والمرض.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسيّ، وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها، وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة النّاتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلا للمشترك .....في دراستنا حول طبيعة الدّراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../..... م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها، وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة ضحى الخياط جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي ٠٩٩٧٩٨٩٦٠٩

وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:.....التوقيع:.....

التاريخ:...../...../..... م

الملحق(٢): الاستبيان

استبيان مرضى التقرانات المثية

رقم بطاقة المشفى:	تاريخ الفحص:
الاسم:	العمر:
الجنس:	السكن:
المهنة:	الهاتف:
السوابق الشخصية (مرضية ودوائية):	
السوابق العائلية:	
الفحص السريري وتوصيف الآفات:	
عدد الآفات:	
موقع الآفات:	
قطر الآفات ومساحة سطحها:	
العلاج المطبق في دراستنا:	

رقم الزيارة	قطر الآفات	مساحة سطح الآفات	الآثار الجانبية	ملاحظات
(٠) يوم الفحص				
(١) بعد أسبوعين				
(٢) بعد شهر				
(٣) بعد شهر ونصف				
(٤) بعد شهرين				
(٥) بعد أسبوعين من نهاية العلاج				

اسم المشارك في البحث:.....

التوقيع:.....

اسم الباحث:.....

التوّقيع: .....

الملحق(٣): صور المرضى قبل وبعد العلاج

مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم



الصورة رقم (١٦) زوال كامل الآفة CRS=1 قبل وبعد العلاج بديكلوفيناك الصوديوم



الصورة رقم(١٧) استجابة أكثر من ٥٠%(CRS=2) قبل وبعد العلاج بديكلوفيناك الصوديوم

مجموعة الآزوت السائل



الصورة رقم(١٨) زوال كامل الآفة CRS=1 قبل وبعد العلاج بالآزوت السائل



الصورة رقم(١٩) استجابة أكثر من ٥٠%(CRS=2) قبل وبعد العلاج بالآزوت السائل

Abstract

Backgrownd: Seborrheic keratosis is a common skin disease and the most prevalent benign skin tumor. The size and frequency of lesions increase with age, with an incidence rate of up to 100% in individuals over 50 years of age.

Seborrheic keratosis causes significant discomfort due to its impact on patient's aesthetics. Despite the numerous available treatment options, no signal treatment has been considered the most effective for managing seborrheic keratosis.

Some studies have found benefits in applying diclofenac sodium gel at different concentrations in the treatment of seborrheic keratosis. Therefore, we conducted a comparasion study between cryotherapy and topical application of 1% diclofenac sodium gel to evaluate the effectiveness of the latter in the treating seborrheic keratosis and achieving better cosmetic results.

Objective if the study: To compare the efficacy of 1% topical diclofenac sodium gel and cryotherapy in the treatment of seborrheic keratosis.

Place and time of study: Dermatology and Verneral Disease Hospital in the Faculity of Medicine, Damascus University, in the period between 2023-2024.

Material and method: A randomized, non-blinded, controlled comparative study involving 60 pateints divided into two groups:

- The first group: 30 pateints with odd numbers were treated with 1% diclofenac sodium gel twice a day, for 8 weeks.
- The second group: 30 patients with even numbers were treated with liquid nitrogen every two weeks, for 8 weeks.

The therapeutic response was evaluated according to Clinical Response Scale (CRS) two weeks after the completion of treatment period, in addition to a comparison of the side effects.

Result: The statistical study found that both liquid nitrogen and 1% diclofenc sodium gel were effective in treating seborrheic keratosis, with a statistically significant difference in favor of liquid nitrogen according to clinical response scale(CRS).

22 lesions out of 48 treated with liquid nitrogen were healed, compared to only one lesion out of 45 treated with diclofenac sodium gel.

For side effects, they were more severe in liquid nitrogen group. Pain occurred in all patients treated with it, erythema occurred in 73%, blisters in 16.6%, and pigmentation disturbances in 13.4%. In contrast, the side effects were mild, transient, and better tolerated by patients in the diclofenac sodium group.

Conclusion: Topical diclofenac sodium gel may be considered a safe and effective alternative to liquid nitrogen in the treatment of seborrheic keratosis, if it is not available, and for better cosmetic results and fewer side effects..

Keywords: Seborrheic keratosis, diclofenac sodium, cryotheray.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculity of Medicine

Dermatology and Veneral Disease Department

Comparasion between the efficacy of 1% topical diclofenac sodium gel and cryotherapy in thr treatment of seborrheic keratosis

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirement for the Postgraduate Studies Certificate (MSc) in Dermatology and Venereology

By:

Dr Douha Omar Alkhaiat

Supervised by:

Dr.Nidal Hammadi

Year 2026