



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

مقارنة فعالية وأمان حقن التريامسينولون والمشاركة بين التريامسينولون
مع ٥ - فلورويوراسيل في علاج الجدرات حقناً ضمن الآفة

**Comparison of efficacy and safety of intralesional triamcinolone
and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil
in the treatment of keloids**

بحث علمي أُعدَّ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

إعداد طالب الدراسات العليا

د. ريان عباس

الأستاذ المشرف

أ. م. د. كندة الشوا

2024-2023 م

1445-1444 هـ

التمهيد

مشكلة البحث:

تعد الجدران من المشاكل السريرية التي تتطلب المعالجة بهدف تخفيف الحكة، الألم، أو بسبب تحدد الحركة أو لأهداف تجميلية، وعلى الرغم من الطرق العلاجية المتعددة للجدران لا يوجد معيار علاجي محدد، ولا تزال معظم الأساليب العلاجية غير مرضية.

تساؤلات البحث:

- هل هناك فرق هام إحصائياً بالاستجابة السريرية بين المجموعة الأولى (تريامسينولون) والمجموعة الثانية (5-فلورويوراسيل بالمشاركة مع تريامسينولون)؟
- هل هناك فرق هام إحصائياً في البقيا الخالية من المرض بين المجموعة الأولى (تريامسينولون) والمجموعة الثانية (5-فلورويوراسيل بالمشاركة مع تريامسينولون)؟
- هل هناك تأثير جانبي لكل خط علاجي مقدم؟

الهدف من البحث:

الهدف الأساسي: مقارنة فعالية وأمان حقن التريامسينولون والمشاركة بين التريامسينولون و 5 -فلورويوراسيل في علاج الجدران

الأهداف الثانوية: تقييم الآثار الجانبية لكل من الدوائين.

أهمية البحث:

تعد الجدران من المشاكل السريرية الهامة نظراً لشيوعها حيث سُجِّلَت بنسبة تتراوح بين 4.5 - 16 % في دراساتٍ مختلفة كما أنها تسبب أعراضاً مزعجةً للمرضى كالحكة والألم وتحدد الحركة، إضافةً للتشوه الجمالي في بعض الحالات.

لا يوجد معيارٌ علاجي محدد للجدران على الرغم من تنوع طرق العلاج، ولا تزال معظم الأساليب العلاجية غير مرضية [8] [55].

مسوغات البحث:

تشير الدراسات الحديثة أن حوالي 50% من الجدرات لا تستجيب لحقن الستيروئيد ، و 9-50 % من الجدرات التي تستجيب بالبداية للحقن تنكس لاحقا ، وتقريبا حوالي نصف الجدرات المعالجة بحقن الستيروئيد تترافق مع آثار جانبية كضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية.

لذا تم البحث عن خيارات علاجية جديدة ومن بينهم المضاد الورمي 5-فلورويوراسيل .

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة مستقبلية تجريبية Prospective comparative study غير معماة.

طريقة البحث:

سيجرى التقييم السريري للجدره عبر معايير موضوعية تتضمن (الارتفاع، القساوة، التوعية، التصبغ) حسب مقياس Vancouver scar scale (VSS) وعبر معايير شخصية تتضمن (الألم والحكة) حسب مقياس 3-point scale:

0 : لا يوجد ألم / حكة ، 1 ألم/حكة خفيفة ، 2 ألم/حكة متوسطة ، 3 ألم/حكة شديدة

في بداية المعالجة، وقبل الحقن في كل جلسة، وبعد نهاية المعالجة بشهر.

سيتم تسجيل الآثار الجانبية أثناء وبعد نهاية العلاج .

جمهرة الدراسة:

المرضى المشاركون في الدراسة هم من مراجعي العيادات الجلدية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، خلال الفترة الزمنية الممتدة بين شهر آذار عام 2021 حتى شهر آذار عام 2022 ممن لديهم جدرات بدئية أو ثانوية بمختلف أعمارها ومواقعها والمحققين معايير الاشتمال في البحث.

مكان البحث:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق

زمان البحث:

بدءاً من تاريخ الموافقة 2021 وحتى سنة 2022

معايير الاشتمال:

المرضى بأعمار $18 \leq$ سنة الذين لديهم جدرات بدئية أو ثانوية بمختلف أعمارها ومواقعها ممن تتوفر لديهم شروط الدراسة.

معايير الاستبعاد:

- (1) المرضى بعمر $18 >$ سنة.
- (2) الحوامل.
- (3) المرضعات.
- (4) مرضى القصور الكلوي أو الكبدي.
- (5) المثبطين مناعياً
- (6) الإلتان الموضعي أو الجهازى.
- (7) المرضى الذين تلقوا علاج خلال الست أشهر الأخيرة.

الموارد المتاحة:

من مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق

الدراسات المرجعية:

في الدّراسة التي أجراها Hietanen وزملاؤه في فنلندا عام 2019 والتي شملت 50 جدرّة تمّ توزيعها بالتساوي ضمن مجموعتين، تمّ حقن التريامسينولون بتركيز (10 ملغ/مل) ضمن الجدرّة في المجموعة الأولى بينما أُجريَ الحقن ضمن الجدرّة لل 5-فلورويوراسيل بتركيز (45 ملغ/مل) بالمشاركة مع التريامسينولون بتركيز (5 ملغ/مل) في المجموعة الثانية وهذه الطريقة تماثل طريقة العلاج المتبعة في دراستنا، كانت الفعالية العلاجية لكلا الدوائين متقاربة

جداً إذ لم يُسجَل فارق إحصائي هام في معدلات التحسن بين المجموعتين وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، وكانت أشيع الآثار الجانبية الملاحظة في مجموعة التريامسينولون هي ضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية وهذا يتوافق أيضاً مع نتائج دراستنا.

بينما تميّزت دراستنا عنها فيما يخص درجة المساواة حيث أشار بحثنا لتحسن أفضل في مجموعة 5- فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس، كما اختلفت عنها بالنسبة للآثار الجانبية المسجلة في مجموعة 5- فلورويوراسيل مع TAC وهي حس الحرق والتقرح السطحي في دراستنا مقابل ضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية في الدراسة الفنلندية [59].

في الدّراسة التي أجراها Saha وزملاؤه في الهند عام 2012 والتي قارنت بين الحقن الموضعي للتريامسينولون بتركيز (40 ملغ/مل) ضمن 24 جرة مقابل الحقن الموضعي لل 5- فلورويوراسيل بتركيز (45 ملغ/مل) بالمشاركة مع التريامسينولون بتركيز (5 ملغ/مل) ضمن 20 جرة، أظهر كلّ من العلاجين فعاليةً متقاربةً بدون وجود فروقات هامة إحصائية في معدلات التحسن بين المجموعتين وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا. تميّزت دراستنا عنها من حيث التحسن الأفضل بالنسبة لدرجة المساواة في مجموعة 5- فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس وتميّزت عنها أيضاً بالمعدل المنخفض نسبياً لحدوث التقرح السطحي كأثر جانبي للعلاج (5% في دراستنا) مقابل (65% في الدراسة الهندية) [68].

في الدّراسة التي أجراها Prabhu وزملاؤه في الهند عام 2012 والتي شملت 30 جرة تمّ علاج 15 منها بالحقن الموضعي للتريامسينولون بتركيز (40 ملغ/مل) و15 منها بالحقن الموضعي ضمن الجدة لل 5- فلورويوراسيل بتركيز (45 ملغ/مل) بالمشاركة مع التريامسينولون بتركيز (5 ملغ/مل)، خفّض التريامسينولون حجم الجدة بشكل أفضل من ال 5-فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق هام إحصائياً وهذا يختلف عن نتائج دراستنا. بينما حدث التقرح السطحي في حالة واحدة فقط من مجموعة العلاج ب 5- فلورويوراسيل مع TAC وهذا يوافق دراستنا [67].

في الدّراسة التي أجراها Sadeghinia وزملاؤه في إيران عام 2012 وهي دراسة مقارنة شملت 40 جرة تمّ توزيعها بالتساوي ضمن مجموعتين، تمّ علاج المجموعة الأولى بطريقة الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون بتركيز (40 ملغ/مل) بينما تم حقن 5-فلورويوراسيل مع TAC بطريقة الوشم في المجموعة الثانية وهذه الطريقة العلاجية مختلفة عن طريقة العلاج المتبعة في دراستنا، أظهرت هذه الدّراسة أنّ 5-فلورويوراسيل مع TAC كان أكثر فعاليةً من

التريامسينولون في علاج الجدرات وأدى لتحسن أفضل بوجود فارق هام إحصائياً وهذا لا يتوافق مع نتائج دراستنا. لم تُسجل آثار جانبية في أي مجموعة من مجموعتي العلاج وهذا يختلف أيضاً عن نتائج دراستنا [50].

أخلاقيات البحث

الالتزام بالسرية التامة للمعلومات

أخذ الموافقة المستنيرة لكل فرد يدخل بالدراسة

أخذ موافقة إدارة مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي للاطلاع على ملفات المرضى والحصول على العينات والمعلومات اللازمة

الموافقة المستنيرة:

سيتم أخذ موافقة المرضى على الدخول بالدراسة، بعد إعلامهم بكافة المعلومات الضرورية عن المرض سريرياً، وطرق علاجه، والآثار الجانبية الممكنة للعلاج.

والإجابة عن كافة التساؤلات بوضوح، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة في أي وقت، وأنه لن يترتب عليهم أي تكاليف، وأن معلوماتهم الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقع من قبل المريض و الباحث.

فهرس المحتويات

12	 الملخص
13	 Abstract
14	 أولاً - الدراسة النظرية
15	 ❖ مقدمة: Introduction
16	 ❖ الوبائيات والسبببات Epidemiology and etiology
19	 ❖ الفيزيولوجيا المرضية: Pathophysiology
22	 ❖ التشخيص: Diagnosis
22	 ❖ التقييم السريري: Clinical evaluation
24	 ❖ التشريح المرضي: Histopathology
26	 ❖ التشخيص التفريقي: Differential diagnosis
28	 ❖ الوقاية: Prevention
29	 ❖ المعالجة: Treatment
39	 ❖ المقارنة بين تريامسينولون (TAC) والمشاركة بين التريامسينولون و5- فلورويوراسيل (5-FU):
40	 ثانياً: الدراسة العملية
41	 ❖ أهمية البحث
41	 ❖ هدف البحث
41	 ❖ مواد وطرق البحث
46	 ❖ استمارة البحث
47	 ❖ الدراسة الاحصائية
48	 ❖ النتائج
72	 ❖ المناقشة
75	 ❖ المقارنة مع الدراسات العالمية
79	 ❖ محدوديات الدراسة:
79	 ❖ الاستنتاجات:
79	 ❖ التوصيات:
80	 ❖ ملحق ببعض صور المرضى
86	 ❖ المراجع:

فهرس الأشكال

- الشكل (1): الفيزيولوجيا المرضية لحدوث الجدران 21
- الشكل (2): جدره في منطقة القص 22
- الشكل (3): جدرات أعلى الظهر 23
- الشكل (4): جدره في منطقة الأذن 23
- الشكل (5): مقطع نسيجي ضمن جدره باستخدام تلوين الهيماتوكسيلين والأيوزين (HE) 25
- الشكل (6): مقطع نسيجي ضمن جدره، يظهر حزم الكولاجين الكثيفة الثخينة الإيوزينية عشوائية الترتيب. 25
- الشكل (7): حقن التريامسينولون ضمن الآفة 31
- الشكل (8): قبل وبعد العلاج بالمشاركة بين TAC مع 5-FU 34
- الشكل (9): درجات مقياس فانكوفر (VSS) Vancouver Scar Scale 43
- الشكل (10): المقياس اللوني لتقييم درجة التوعية 45
- الشكل (11): استمارة البحث 46
- الشكل (12): توزع عينة المرضى حسب الجنس 48
- الشكل (13): توزع عينة المرضى حسب الفئات العمرية 49
- الشكل (14): توزع عينة 40 جدره حسب الموقع التشريحي 50
- الشكل (15): توزع عينة 40 جدره حسب السبب 51
- الشكل (16): توزع عينة 40 جدره حسب عمر الجدره 52
- الشكل 17 مخطط يظهر عدد الجدرات المعالجة تبعاً لطريقة العلاج المتبعة 53
- الشكل (18): فروقات متوسطات درجة الارتفاع تبعاً للتقييم السريري للجدره 56
- الشكل (19): فروقات متوسطات درجة القساوة تبعاً للتقييم السريري للجدره 57
- الشكل (20): فروقات متوسطات درجة التوعية تبعاً للتقييم السريري للجدره 59
- الشكل (21): فروقات متوسطات درجة التصبغ تبعاً للتقييم السريري للجدره 61
- الشكل (22): فروقات متوسطات درجة مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجدره 63
- الشكل (23): توزع عينة 40 جدره حسب درجة التحسن السريري 64
- الشكل (24): فروقات متوسطات درجة الألم تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى 66
- الشكل (25): فروقات متوسطات درجة الحكه تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى 68
- الشكل (26): أهم الآثار الجانبية الحاصلة لدى مجموعتي العلاج 71

فهرس الجداول

الجدول (1) : أهم الفروقات بين الجدرات والندبات الضخامية.....	26
الجدول (2): توزع عينة المرضى حسب الفئات العمرية.....	49
الجدول (3): توزع العينة حسب الموقع التشريحي.....	50
الجدول (4): توزع العينة حسب السبب.....	51
الجدول (5): توزع العينة حسب عمر الجذرة.....	52
الجدول (6): فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي البحث.....	54
الجدول (7): فروقات متوسطات درجة الارتفاع تبعاً للتقييم السريري للجذرة.....	55
الجدول (8): فروقات متوسطات درجة القساوة تبعاً للتقييم السريري للجذرة.....	56
الجدول (9): فروقات متوسطات درجة التوعية تبعاً للتقييم السريري للجذرة.....	58
الجدول (10): فروقات متوسطات درجة التصبغ تبعاً للتقييم السريري للجذرة.....	60
الجدول (11): فروقات متوسطات درجة مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجذرة.....	62
الجدول (12): توزع عينة 40 جذرة حسب درجة التحسن السريري.....	63
الجدول (13): فروقات متوسطات درجة الألم تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى.....	65
الجدول (14): فروقات متوسطات درجة الحكمة تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى.....	67
الجدول (15): علاقة درجة التحسن السريري مع الجنس.....	68
الجدول (16): علاقة درجة التحسن السريري مع الفئات العمرية للمرضى.....	69
الجدول (17): علاقة درجة التحسن السريري مع عمر الجذرة.....	69
الجدول (18): علاقة درجة التحسن السريري مع موقع الجذرة.....	70
الجدول (19): علاقة درجة التحسن السريري مع سبب الجذرة.....	70
الجدول (20): أهم الآثار الجانبية الحاصلة لدى مجموعتي العلاج.....	71
الجدول (21): الدراسات المقارنة.....	76

قائمة الاختصارات

HLA	The human leukocyte antigen
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha
TNF-β	Tumor necrosis factor- beta
INF-α	Interferon alpha
INF- β	Interferon beta
INF-γ	Interferon gamma
IL	Interleukin
ECM	Extra cellular matrix
TGF-B	Transforming growth factor – beta
PDGF	Platelet-derived growth factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
IGF-1	Insulin-like growth factor – 1
HiF-1α	Hypoxia-inducible factor-1 α
α -MSH	α -melanocyte-stimulating hormone
TAC	Triamcinolone acetone
5-FU	5-fluorouracil
DNA	Deoxyribonucleic acid
RNA	Ribonucleic acid

الملخص

خلفية الدراسة: الجذرة هي تكاثر حميد للنسيج الليفي والذي يمتد خارج حدود الأذية الأصلية، لا تتراجع عفويًا عادة، وتميل للنكس بعد الاستئصال الجراحي. لا يوجد معيار علاجي محدد بالرغم من الطرق العلاجية المتعددة.

الهدف: مقارنة فعالية وأمان حقن التريامسينولون والمشاركة بين التريامسينولون مع 5-فلورويوراسيل في علاج الجذرات حقناً ضمن الآفة.

المواد والطرق: دراسة مقارنة مستقبلية، شملت 29 مريضاً من مراجعي العيادات الجلدية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي - دمشق - سوريا، لديهم 40 جذرة تم توزيعها على مجموعتين تضمنت كل مجموعة 20 جذرة ومعالجتها إما بالحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أسيتونيد أو 5-فلورويوراسيل مع تريامسينولون أسيتونيد كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات.

النتائج: أظهر كل من العلاجين فعاليةً متقاربة بالنسبة لتحسن ارتفاع وتوعية الجذرات، وكذلك بالنسبة للأعراض الشخصية للمرضى كالحكة والألم دون تسجيل فوارق إحصائية ذات قيمة. تفوق العلاج بالمشاركة بين التريامسينولون و 5 -فلورويوراسيل على العلاج بالتريامسينولون وحده في تحسين قساوة الجذرات بوجود فارق هام إحصائياً، بينما تفوق حقن التريامسينولون على المشاركة بين التريامسينولون و 5 -فلورويوراسيل في تحسين التصبغ لكن دون وجود فارق هام إحصائياً. أهم الآثار الجانبية التي تم تسجيلها في مجموعة التريامسينولون هي ضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية مقابل حس الحرق والتقرح في مجموعة المشاركة بين التريامسينولون و 5-فلورويوراسيل.

الخلاصة: يُعدّ الحقن ضمن الآفة لكل من التريامسينولون و 5-فلورويوراسيل علاجاً فعالاً وآمناً للجذرات. يُنصح باستعمال 5-فلورويوراسيل كخيار علاجي للجذرات القاسية، بينما يُفضّل التريامسينولون وحده على المشاركة بين التريامسينولون و 5-فلورويوراسيل بالنسبة للجذرات المصطبغة.

كلمات مفتاحية: جذرة، حقن ضمن الآفة، تريامسينولون أسيتونيد، 5-فلورويوراسيل.

Abstract

Background: Keloid is a benign proliferation of fibrous tissue that extends beyond the boundaries of the original injury, does not usually regress spontaneously, and tends to recur after surgical excision. Despite several methods of treatment, no standard treatment protocol exists.

Objective: Comparison of the efficacy and safety of intralesional triamcinolone acetonide injection versus combination of triamcinolone with 5-fluorouracil for the treatment of keloids.

Materials and Methods: A prospective comparative study, which included 29 patients attending the dermatological clinics at Hospital of Dermatology – Damascus University - Syria, they had 40 keloids distributed into two groups, each group included 20 keloids and treated either by intralesional injection of triamcinolone acetonide or combination of triamcinolone with 5-fluorouracil every 3 weeks for up to 6 injections.

Results: Both treatments showed comparable efficacy for improving keloids height and vascularity, as well as for patients' personal symptoms such as itching and pain, without significant statistical differences. The treatment with combination of triamcinolone with 5-fluorouracil showed more efficiency in improving keloids pliability with a statistically significant difference, While triamcinolone injection was superior to combination of triamcinolone with 5-fluorouracil in improving pigmentation, without a statistically significant difference. The most important side effects that were recorded in triamcinolone group were skin atrophy and telangiectasia versus burning sensation and superficial ulceration in combination of triamcinolone with 5- fluorouracil group.

Conclusion: Intralesional injections of triamcinolone and combination of triamcinolone with 5-fluorouracil are effective and safe treatments for keloids. Combination of triamcinolone with 5-Fluorouracil is recommended as a treatment option for hard keloids. Whereas, treatment with triamcinolone alone is preferred over combination of triamcinolone with 5-fluorouracil for pigmented keloids.

Keywords: Keloid, intralesional injection, triamcinolone acetonide, 5- fluorouracil.

أولاً - الدّراسة النظرية

❖ مقدمة: Introduction

الجُدرة (keloid) هي تكاثرٌ حميدٌ للنسيج الليفي والذي يمتد خارج حدود الأذية الأصلية، لا تتراجع عفويًا عادةً، وتميل للنكس بعد الاستئصال الجراحي. لا ينبغي الخلط بين الجُدرات والنُدبات الضخامية (hypertrophic scars)، وهي ندبات بارزة لا تتجاوز حدود الجرح الأصلي وقد تتراجعُ بمرور الوقت [1].

تمَّ تسجيلُ أول وصفٍ لتشكّل ندبةٍ غير طبيعيةٍ على شكل جدرةٍ في بردى سميث (Smith papyrus) فيما يتعلّق بالتقنيات الجراحية في مصر حوالي عام 1700 قبل الميلاد [2].

مصطلحُ الجُدرة (Keloid)، الذي يعني "مخلب السلطعون" "crab law"، ابتكره Alibert لأول مرّة في عام 1806، في محاولةٍ لتوضيح الطريقة التي تتوسع بها الآفات بشكل جانبي من الندبة الأصلية إلى الأنسجة الطبيعية [2] [3].

تحدثُ الجُدرات بشكلٍ ثانوي للأذيات الجلدية كالرضح، الجراحة، الحروق، العد الشائع وغيرها، وقد تكون عفوية [4].

إنّ الأرومات الليفية مفرطة النشاط التي تنتج كميات كبيرة من الكولاجين وعوامل النمو متورطة في الآلية المرضية لتشكّل الجُدرات. نتيجةً لذلك، تُظهرُ الموجوداتُ النسيجية الكلاسيكية حزمًا هياينية كبيرةً وغير طبيعية من الكولاجين يُشارُ إليها باسم الكولاجين الجدري مع العديد من الأرومات الليفية.

تتظاهرُ الجُدرات سريريًا كعقيداتٍ أو لويحاتٍ مرتفعة، يتراوح قوامها من اللين الطري إلى المطاطي القاسي، قد تكون حاكّة أو مؤلمة، ويمكن أن تكون غير عرضية.

على الرّغم من الطّرق العلاجية المتعددة للجُدرات لا يوجد معيارٌ علاجيّ محدد وموحد. تشملُ العلاجاتُ الأكثر شيوعاً حقن الستيروئيدات داخل الآفة، العلاج بالتبريد، الاستئصال الجراحي، العلاج الشعاعي، العلاج بالليزر وعلاجات أخرى [4] [5].

❖ الوبائيات والسببيات Epidemiology and etiology

يوجد عدّة عوامل قد تلعب دوراً في تشكّل الجدرات أهمّها:

▪ الجنس: Sex

هناك حدوثٌ متساوٍ للجدرات لدى كلا الجنسين في العديد من الدراسات ^[6]، ولكن بعضها وجدت حدوثاً أعلى للجدرات عند الإناث، وربما يكون ذلك ثانوياً لكثرة ثقبٍ فصيصٍ الأذن والقلق التجميلي لديهن ^[4] ^[7].

بينما اقترحت دراسة Noishiki وزملائه التي أجريت في اليابان وشملت 1659 مريض جدره أنّ الجنس الأنثوي قد يكون عامل خطرٍ وراثيٍّ مؤهب لتطوّر الجدرات تبعاً لأسبابٍ فيزيولوجيةٍ وليس اجتماعيةٍ، حيث كانت نسبة (الإناث : الذكور) بمختلف الأعمار (2 : 1)، وكانت النسبة في سن الطفولة بعمر > 15 سنة (2.7 : 1) إضافةً إلى أنّ الجدرات التالية لأخذ اللقاح والمتوضعة على الذراع العلوي كانت أكثر مشاهدةً عند الإناث رغم التلقيح المتساوي لكلا الجنسين ^[5].

▪ العمر: Age

يمكن أن تحدث الجدرات في كلّ الأعمار، لكن نادراً ما تشاهد في طرفي العمر.

يعدّ العمرُ الأشيعُ لتطوّر الجدرات بين 10-30 سنة ^[7] ويمكن تفسير ذلك بعدّة أسبابٍ منها:

- ازدياد اصطناع الكولاجين في هذه الأعمار.
- تطور الجدرات مرتبط بالهرمونات الجنسية حيث يكون المستوى الأعلى لهذه الهرمونات في الأعمار بين 10-30 سنة.
- يكون الجهاز المناعي عند الشباب صغار السن أكثر نشاطاً مقارنةً بالأفراد الأكبر حيث تقلّ الاستجابة المناعية ^[1].
- الأشخاص الأصغر سناً لديهم معدّل أعلى للإصابة بالرضوح بالإضافة لزيادة توتّر الجلد مقارنةً بالأشخاص الأكبر سناً ^[7].

■ العرق: Ethnicity

أثبتت الدراسات باستمرار أنَّ الأشخاص من أعراقٍ معيَّنة أكثر عرضةً لتشكيل الجدرات. إذ أنَّ حدوثها أشيع عند السود والإسبان والآسيويين منه عند القوقازيين [1].

سُجِّل حدوثُ الجدرات في إحدى الدراسات بمعدل 16% عند السود والإسبان [4]، كما تراوحت نسبةُ الحدوث في دراسةٍ أخرى بين 4.5 - 16% عند الأفارقة الأمريكيين، الإسبان والآسيويين [8]، حيث تُشاهد الجدرات لدى ذوي البشرة الداكنة بمعدل أعلى بـ 15 مرة من ذوي البشرة الفاتحة [4]، إذ أنَّ التركيز الزائد من الميلانين يخفِّض ال PH النسيجي مما يسبب تعطيل عمل الكولاجيناز في الوسط الحامضي وبالتالي يحدث تناقص في تترك الكولاجين [9].

وجدت دراسة Alhady عام 1969 أنَّ الصينيين كانوا أكثر عرضةً لتطوُّر الجدرات من الهنود والماليزيين [6].

■ أسباب حدوث الجدرات: Causes of keloids

تلعبُ كلُّ من العوامل الوراثية والبيئية دوراً في تطوُّر الجدرات. قد يُصابُ الأفرادُ المؤهَّبون بالجدرة بعد أيِّ أذيةٍ للأدمة بما في ذلك الجراحة، ثقب الأذن، لدغ الحشرات، الحروق، الرضوض، اللقاحات، الوشم، الأذنيَّات الالتهابية كالعَد الشائع وغيرها، حيث أنَّ معظم الجدرات تتطوُّر خلال 3 أشهر إلى 1 سنة من الأذية الجلدية، ويمكن أن تحدث أحياناً بشكل عفوي [4] [7]، حيث سُجِّل حدوث الجدرات العفوية في إحدى الدراسات السورية بنسبة 12.83% مقابل 24.53% للجدرات الجراحية المنشأ بينما كان السبب الأشيع هو الحروق بنسبة 28.68% من الحالات [10].

■ الاستعداد الوراثي: Genetic predisposition

تدعم بعض الأدلَّة وجود علاقة بين الاستعداد الوراثي وميل الفرد لتشكيل الجدرات ومنها:

- القصة العائلية الإيجابية حيث يوجد العديد من الحالات العائليَّة الموثقة والتي تشير لوجود استعداد وراثي لتطوُّر الجدرات [4]، فحوالي 19,3% من المرضى السوريين لديهم قصة عائلية إيجابية [10].
- حدوث الجدرات في مجموعاتٍ عرقيَّةٍ محدَّدة أكثر من غيرها، فهي أكثرُ شيوعاً عند السود والإسبان والآسيويين منه عند القوقازيين [1].
- ذكرت العديد من الدراسات حدوث الجدرات عند التوائم متماثلة الزيجوت [11].
- أظهرت بعض الدراسات أنَّ وراثة الجدرات تتبع عدَّة أنماط وراثية كالنمط الجسدي المتنحي، والنمط الجسدي السائد مع انتفاذ غير كامل وتعبير متغير [11].

- لا يوجد جينٌ واحدٌ مسؤولٌ عن تكوّن الجدرات، وإنما تشير الدراسات لوجود جينات متعددة متعلقة بذلك، فقد وجدت الدّراسة التي أجراها Marneros وزملاؤه على الجدرات العائلية في سلالتين أصليتين ارتباطاً وثيقاً بين الصبغي 2q23 و جدرات العائلة اليابانية، وبين الصبغي 7p11 وجدرات العائلة الأمريكية من أصل أفريقي [12]
- تم العثور على ارتباطات جينية لتطوّر الجدرات مع كل مما يلي [2]:

- HLA-DRB1*15
- HLA-DQA1*0104
- HLA-DQ B1*0501
- HLA- DQB1*0503

▪ الزمر الدموية: Blood groups

أشارت بعضُ الدّراسات لوجود استعدادٍ أعلى لتطوّر الجدرات عند أصحاب الزمرة الدموية A [10] [13]، بينما لم تجد الدّراسة التي أجراها Mouhari وزملاؤه أيّ ارتباط هام بين الزمر الدموية وحدوث الجدرات لدى ذوي البشرة الداكنة [14].

▪ الهرمونات الجنسية: Sex hormones

يزداد معدلُ حدوث وحجم الجدرات خلال فترة البلوغ والحمل مع ميلٍ لتناقصٍ هذه المعدلات بعد سن الضهي [15]، حيث وجدت دراسة Moustafa وزملائه أنّ لارتفاع مستوى هرمون الاستروجين خلال فترة الحمل تأثيراً محفزاً لنمو الجدرات [16]، كما أشارت دراسة Schierle إلى وجود زيادة في مستويات مستقبلات الأندروجين ضمن نسيج الجدرة [17].

▪ الموقع التشريحي: Anatomical location

تتطور الجدرات في كلّ المواقع التشريحية، لكنّها تبدي ميلاً أعلى للحدوث في المناطق التي تتعرّض إلى زيادةٍ في الشدّ والحركة والضغط الميكانيكي [4] [11]، إذ أنّ أشيع المواقع التشريحية لتطوّر الجدرات هي الصدر، الكتفان، أعلى الظهر، فصيص الأذن، العنق الخلفي، الذراعان، والخذان، بينما يقلُّ حدوثها في كلّ من الأُفجان، القرنية، الأغشية المخاطية، الراحتين والأخصمين، والأعضاء التناسلية [4] [15].

وجدت بعض الدراسات أنّ المنطقة أمام القص هي الموقع الأشيع لتطوّر الجدرات [13]، بينما كان فصيص الأذن هو الموقع الأشيع في دراسات أخرى [7] [11].

أشارت مراجعة الأدبيات التي أجراها Wang وزملاؤه إلى أنّ أكثر من 70% من الجدرات التي تحدث في الرأس والعنق تتطوّر على الأذن، وأنّ معظم تلك التي تظهر على الأذن تتطوّر في فصيص الأذن (53%)، بينما كانت المواقع الأخرى ذات الميل المرتفع نسبياً لتطوّر الجدرات في ناحية الرأس والعنق هي المناطق المحيطة بالأذن، منطقة اللحية، والمناطق تحت الفك السفلي وتحت الذقن [8].

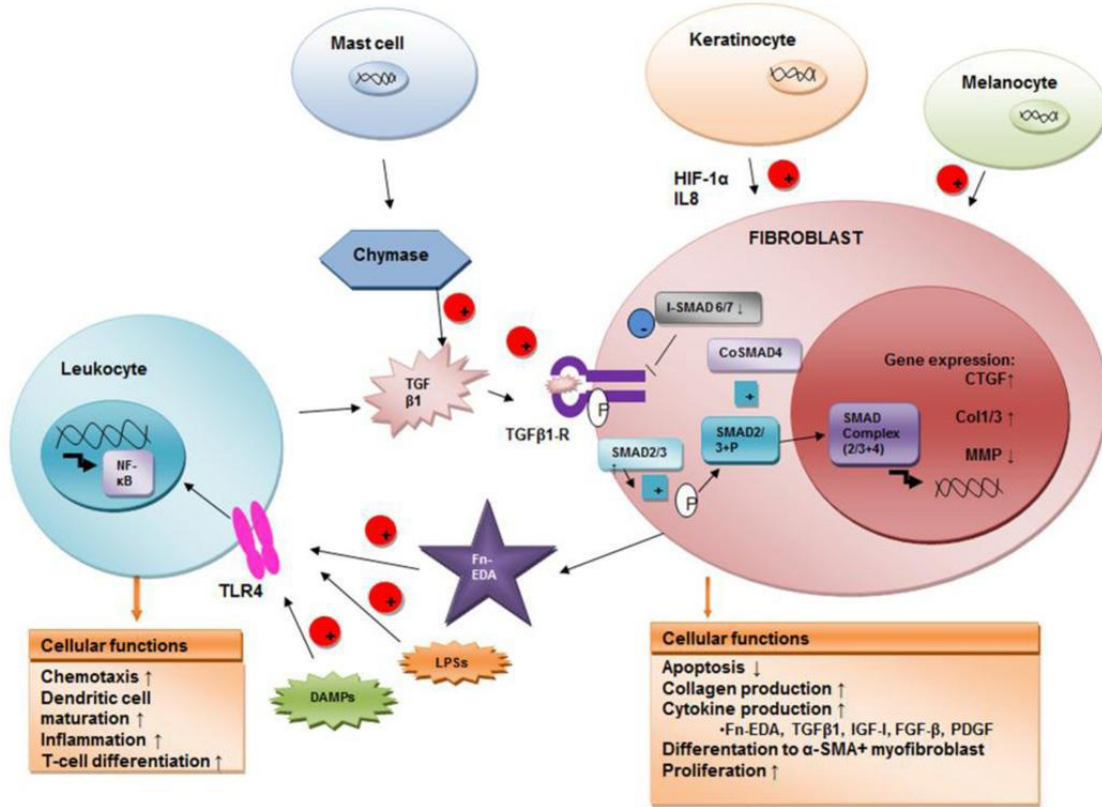
❖ الفيزيولوجيا المرضية: Pathophysiology

تحدث الجدرات بسبب التندّب الشاذّ الناجم عن خللٍ في عملية التئام الجروح الطبيعيّة والتي تمرّ عادةً بثلاثة أطوار هي:

1. طور الالتهاب: يبدأ مباشرةً بعد الأذية الجلدية ويستمر حوالي 48-72 ساعة، وفيه تتشكل سداة الإرقاء لإيقاف النزف، ويتمّ إطلاق السيتوكينات الالتهابية مثل (IL-6, IL-8) مما يجذب الخلايا المناعية كالمعدلات والبالعات إلى موقع الأذية حيث تتم بلعمة الجراثيم والأنسجة التالفة، إضافةً إلى إطلاق عوامل النمو التي تحفز انجذاب أرومات الليف إلى منطقة الإصابة.
2. طور التكاثر: يبدأ خلال الأسبوع الأول بعد الأذية الجلدية ويمكن أن يستمر حتى 7 أسابيع، وفيه يتم تشكّل النسيج الحبيبي المؤلف بشكلٍ رئيسي من الكولاجين والإيلاستين والبروتيوغليكان وحمض الهيالورينيك، حيث أنّ عوامل النمو وأهمها عامل النمو المحول بيتا TGF- β وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية PDGF تحفز أرومات الليف لإنتاج الكولاجين من النمط الثالث III والمطرق خارج الخلية ECM، بالإضافة لتشكّل أوعية دموية جديدة بتحريض عامل النمو البطاني الوعائي VEGF.
3. طور إعادة التشكيل أو النضج: قد يستمر حوالي السنة أو أكثر، حيث يتم استبدال الكولاجين من النمط الثالث III بالكولاجين من النمط الأول I مما يزيد من قوّة النسيج الندبي، كما تنشط أرومات الليف العضلية والتي تسهل تقلص الآفة وتقلل مساحة الندبة [18].

حيث يمكن تفسير إمراضية الجدرات بعدة فرضيات معظمها مرتبطة بخلل وظيفة أرومات الليف الموجودة في الجدرات بالمقارنة مع أرومات الليف في النسيج الندبي الطبيعي [4]، ومن أهم هذه الفرضيات نجد:

- تبدي أرومات الليف المعزولة من الجدران عدداً متزايداً من مستقبلات عوامل النمو، كما أنها تستجيب بشكل أكبر وتكون ذات حساسية أعلى لتأثير عوامل النمو مثل VEGF, TGF-B1-2, IGF-1, PDGF، مما يحرض زيادة إنتاج الكولاجين وبروتينات المطرق خارج الخلوي الأخرى [15] [19].
- خلل تنظيم TGF-B: ينخفض عادةً مستوى نشاط TGF-B خلال طور النضج من عملية التئام الجروح الطبيعية، بينما يبقى هذا النشاط مرتفعاً في الجدران مما يحفز تكاثر أرومات الليف والإنتاج الزائد للكولاجين ويثبط عمل البروتينات المخربة للكولاجين، بالإضافة لدوره في تفعيل عوامل النمو الأخرى مثل VEGF, PDGF مما يحرض تشكّل الأوعية الدموية ويعزز التليف [19].
- يزداد معدل تكاثر أرومات الليف ضمن الجدران، بينما ينخفض معدل الموت الخلوي المبرمج (لأرومات الليف) حيث تبدي هذه الخلايا نقصاً في الجينات المرتبطة بالموت المبرمج مثل P53 [4] [19].
- قد تحوي الجدران على أرومات ليف طبيعية تستجيب لإشارات خارج خلوية شاذة عند الأشخاص المؤهّبين [4].
- دور الخلايا الكيراتينية: تشير بعض الدراسات إلى أنّ الخلايا الكيراتينية المعزولة من الجدران تساهم في زيادة معدل تكاثر أرومات الليف وذلك من خلال إفراز العديد من عوامل النمو، والعامل المحرض بنقص الأكسجة Hif-1 α ، وإطلاق الانترولوكين IL-1 و IL-8، إضافةً لدورها في خفض معدل الموت الخلوي المبرمج للأرومات الليف [19] [20].
- دور الخلايا الميلانينية: قد يتم تنشيط تكاثر الخلايا الميلانينية وإنتاج الميلانين خلال عملية التئام الجروح نتيجةً للالتهاب الحاصل، حيث تصل هذه الخلايا إلى منطقة الأذية وتصبح بتماسٍ مع أرومات الليف، ويمكن أن تفعل TGF- β وتنشط تكاثر أرومات الليف وإنتاج الكولاجين، كما وجدت بعض الدراسات أنّ الهرمون المنبه للخلايا الميلانينية (α -MSH) في الجلد يمكن أن يزيد من إفراز TGF- β ويثبط إنتاج IFN- α ، مما يحفز تكاثر أرومات الليف ويزيد اصطناع الكولاجين والمطرق خارج الخلوي [19] [21].
- دور الخلايا البدينة: تزداد كثافة الخلايا البدينة ضمن الجدران، وتؤدي إزالة تحبيها إلى إطلاق الهيستامين والهيبارين مما يحرض تكاثر الخلايا البطانية للأوعية الدموية الدقيقة ويفسر حدوث الحكة المرافقة لبعض الحالات، كما يرتفع مستوى نشاط الكيماز وهو مادة كيميائية تفرزها الخلايا البدينة وتنشط TGF- β مما يعزز تكاثر أرومات الليف وإنتاج الكولاجين [19].



الشكل (1): الفيزيولوجيا المرضية لحدوث الجذرات [5]

كما توجد فرضياتٌ مقترحةٌ أخرى حيث:

- يُعتقد أنَّ للمستويات المتغيرة من السيتوكينات عند مرضى الجُذرات دوراً هاماً في حدوثها، حيث تنخفض مستويات بعض السيتوكينات المناعية التي تحفز نشاط الكولاجيناز وتقلل من اصطناع الكولاجين و تكاثر أرومات الليف مثل إنترفيرون-ألفا ($INF-\alpha$)، إنترفيرون-غاما ($INF-\gamma$)، وعامل النخر الورمي-بيتا ($TNF-\beta$)، بينما ترتفع مستويات بعض السيتوكينات التي تعزز الاستجابة الالتهابية وتراكم الكولاجين مثل عامل النخر الورمي-ألفا ($TNF-\alpha$)، إنترفيرون-بيتا ($INF-\beta$)، وإنترلوكين-6 ($IL-6$) [19] [22].
- يُمكن لنقص الأكسجة الحاصل في الجذرات أن يحفز إطلاق عوامل نمو مكونة للأوعية، كما أنه يؤخر نضج الجرح ويزيد إنتاج الكولاجين، ويبدو أن سبب نقص الأكسجة هو فرط نمو البطانة الوعائية مما يسبب انسداداً جزئياً أو كلياً ضمن لمعة الأوعية الدقيقة، كما تشير بعضُ الدّراسات لدور بروتين بيريوستين Periostin في الأمراض حيث يتم التّعبير عنه من قبل أرومات الليف في ظلّ ظروفٍ نقص الأكسجة، وهو مسؤولٌ عن تحفيز تشكّل الكولاجين [23] [24].

- خلل تنظيم الكولاجين: يكون إنتاج الكولاجين ضمن الجدران أعلى تقريباً ب 20 ضعف منه في الجلد الطبيعي، كما ترتفع بشكل واضح نسبة الكولاجين من النمط الأول إلى النمط الثالث، بالإضافة إلى ازدياد تراكيز مُنبّطات الكولاجيناز المسؤول عن تحلل الكولاجين [18] [23].

❖ التشخيص: Diagnosis

يعتمدُ تشخيصُ الجُدَرَات عادةً على التقييم السريري، ولكن قد نحتاج لإجراء دراسة نسيجية في بعض الحالات [15].

❖ التقييم السريري: Clinical evaluation

تتطور الجُدَرَات غالباً في موقع التهابٍ أو رضّ جلديّ سابق خلال ثلاثة أشهر و حتى عامٍ أو أكثر بعد الأذية، كما يمكن أن تحدث بشكلٍ عفوي، وقد تظهر في أيّ مكانٍ لكنّ المواقع الأكثر إصابةً تشملُ منطقة الصدر خاصّةً الناحية أمام القص (الشكل 2)، أعلى الظهر (الشكل 3)، والأذن (الشكل 4).



الشكل (2): جدرّة في منطقة القص [13]



الشكل (3): جدرات أعلى الظهر^[16]

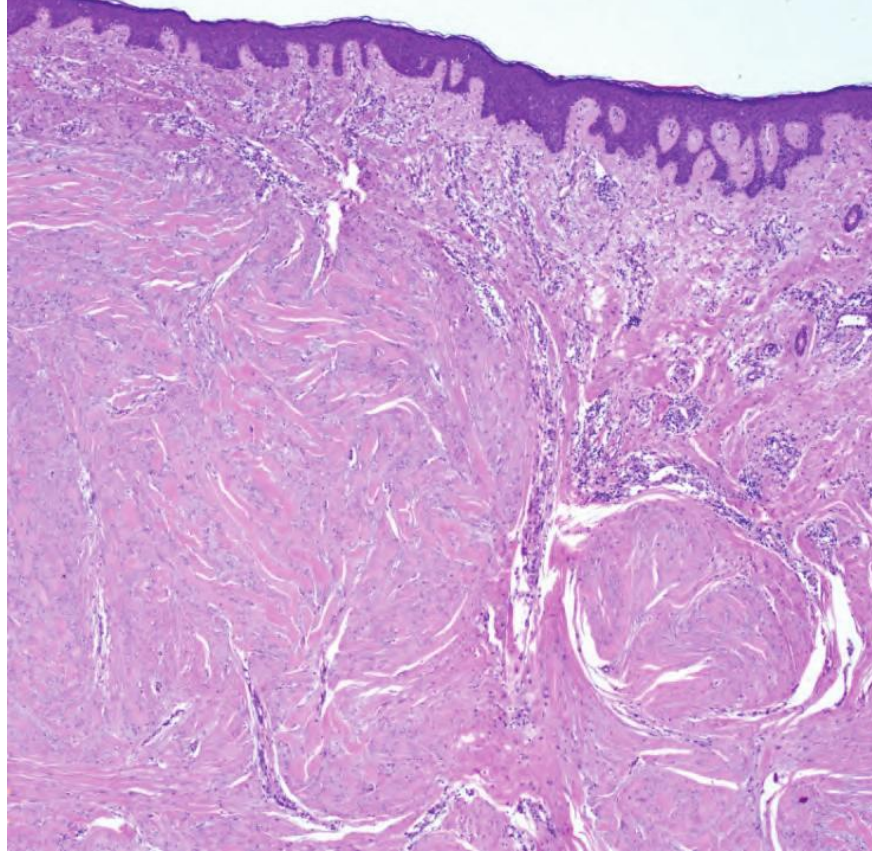


الشكل (4): جدرة في منطقة الأذن^[13]

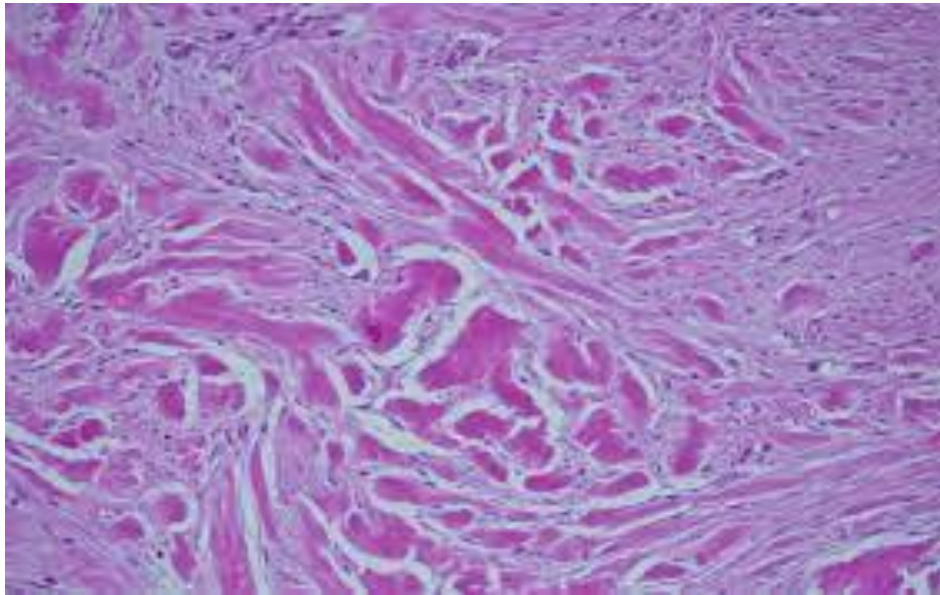
- تمتد الجدران عادةً خارج حدود منطقة الأذية البدئية، وقد تشمل مساحةً واسعةً من الجسم في بعض الحالات [25].
- تتظاهر الجدران على شكل عقيدات ورمية يتراوح قوامها من اللين الطري إلى المطاطي القاسي، وقد تملكُ الجدرَةُ قاعدةً ضيقةً مما يؤدي إلى ظهور آفة معتقة، أو تتطوّر إلى لويحة عريضة القاعدة.
- تكون الجدران ذات حدود واضحة غير منتظمة غالباً، وتكون البشرة المغطية رقيقة مع سطح لامع وتوسّع شعيرات أحياناً، كما يتراوح اللون من الوردي إلى الحمامي المحمر أو البنفسجي خاصةً في الآفات الحديثة بينما تبدو الآفات الأقدم أكثر شحوباً، وقد يوجد فرط تصبّع مرافق لبعض الحالات [15] [26].
- قد تستمرّ الجدران بالنمو لعدّة سنوات دون أن تبدي ميلاً للتراجع العفوي، وتتكسّر غالباً بعد الاستئصال الجراحي [19] [15].
- تكون الجدران غير عرضيّة لدى بعض المرضى، لكنها قد تسبّب لدى البعض الآخر أعراضاً مزعجةً كالحكة والألم، أو تحدد الحركة خاصّةً عند توضعها فوق أحد المفاصل، كما يمكن أن تنمو لتصبح كبيرة ومقلقة جمالياً، وبالتالي فقد تؤثر على نوعيّة حياة المريض لما لها من آثارٍ سلبيةٍ جسديّة ونفسية [27] [28].

❖ التشريح المرضي: Histopathology

- تتم الدّراسة النسيجية للجدران باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين إيزون، حيث تُظهر في معظم الحالات:
- وجود بشرة ذات سماكة طبيعية، مع توضع منتظم للخلايا القاعدية في أغلب الحالات.
 - يمكن مشاهدة بعض التغيرات البشروية كفرط النقرن وفرط التّحبيب، السّفاج، تسطح الوصل البشروي الأدمي، تفجّي الخلايا القاعدية.
 - زيادة عدد ألياف الكولاجين وتوضعها في حزم هياينية مع أرومات الليف ضمن الأدمة الحليمية وكامل الأدمة الشبكية كما في الشكل (5).
 - وجود الكولاجين الهيايني الجُدري، حيث تكون حزم الكولاجين ثخينّة، زجاجيّة، إيزينية وذات توزّع عشوائي، تضغط على الأدمة الحليمية وتؤدي إلى رقتها كما تؤدي إلى ضمور ملحقات الجلد كما في الشكل (6).
 - كميات متفاوتة من عديدات السكر يد المخاطية في المطرق خارج الخلوي.
 - تجمّع الأوعية الدموية تحت البشرة.
 - رشاحة التهابية مزمنة بدرجة متوسطة تتوزع حول الأوعية الدموية مع وجود خلايا بدينة متناثرة [29].



الشكل (5): مقطع نسيجي ضمن جدره باستخدام تلوين الهيماتوكسيلين والأيوزين (HE) [18]



الشكل (6): مقطع نسيجي ضمن جدره، يظهر حزم الكولاجين الكثيفة الثخينة الإيوزينة عشوائية الترتيب. [18]

❖ التشخيص التفريقي: Differential diagnosis

يجب تفريق الجدرات عن بعض الجلادات المشابهة مثل:

1. الندبات الضخامية Hypertrophic Scars [29] [30]:

الجدول (1) : أهم الفروقات بين الجدرات والندبات الضخامية

الندبات الضخامية	الجدرات
تبقى ضمن حدود الجرح الأصلي	تمتد خارج حدود الجرح الأصلي
لا توجد مواقع تشريحية أكثر تعرضاً، فقد تتطور في أي موقع، وتحدث بشكل شائع على السطوح الباسطة للمفاصل	المواقع التشريحية الأكثر إصابة هي الصدر، على الظهر، الكتفين، فصيص الأذن، العنق الخلفي، الخدين
تتراجع عادةً بشكل عفوي	لا تتراجع عادةً بشكل عفوي
تظهر عادةً خلال شهر من الأذية البدنية وتتمولعدة أشهر ثم تتحسن بمرور الوقت فيما تستقر أو تتراجع	تظهر خلال ثلاثة أشهر أو أكثر بعد الأذية البدنية ثم تتحسن بمرور الوقت
الاستعداد الوراثي أقل	يوجد استعداد وراثي
أقل ارتباطاً بالنمط اللوني للجلد	أكثر شيوعاً عند أصحاب البشرة الداكنة
أكثر حدوثاً	أقل حدوثاً
معدل النكس منخفض بعد الاستئصال الجراحي	معدل النكس مرتفع بعد الاستئصال الجراحي
ارتفاع نسبة الكولاجين من النمط الثالث مقارنة بالنمط الأول	ارتفاع نسبة الكولاجين من النمط الأول مقارنة بالنمط الثالث
نسيجياً:	نسيجياً:
○ فرط تقرن وفرط تحبيب ○ سفاج (30%) ○ تسطح الوصل البشري الأدمي في كل الحالات ○ توزيع فوضوي للخلايا القاعدية غالباً (90%) ○ تفجي الخلايا القاعدية (20%) ○ توزع الكولاجين: يشمل الأدمة الحليمية والثالث العلوي فقط من الأدمة الشبكية ○ عقيدات منفصلة تحوي ألياف الكولاجين الرقيقة، وتمتد موازية للمحور الطولي للندبة ○ الموسين غير موجود في المطرق خارج الخلوي في الندب الضخامية، وإن وجد يكون بكمية ضئيلة ○ تتوزع الأوعية الدموية عمودياً حول العقيدات ○ رشاحة التهابية مزمنة بدرجة خفيفة مع القليل من البدينات	○ فرط تقرن وفرط تحبيب ○ سفاج (93.33%) ○ تسطح الوصل البشري الأدمي في ثلث الحالات ○ توزيع منتظم للخلايا القاعدية غالباً (86.66%) ○ تفجي الخلايا القاعدية (93.33%) ○ توزع الكولاجين: تمتد حزم الكولاجين على كامل الأدمة الحليمية والشبكية ○ حزم كولاجين ثخينة إيوزينية زجاجية، فوضوية الترتيب (الكولاجين الجُدري) ○ يوجد كمية متفاوتة من الموسين في المطرق خارج الخلوي (تزداد كثيراً في المرحلة البدنية من تكون الجدرات ثم تقل مع الوقت) ○ تتجمع الأوعية الدموية تحت البشرة ○ رشاحة التهابية مزمنة بدرجة متوسطة مع خلايا بدنية متناثرة

2. الورم الليفي الجلدي Dermatofibroma: يحدث عادةً عند الشباب خاصةً الإناث، يتظاهر كحطاطةٍ أو عقيدةٍ تشبه الزر مدورة أو بيضوية مرتفعة قليلاً، بلونٍ أحمر أو بني محمر في الآفات الحديثة بينما تميل الآفات الأقدم للون البني أو تكون بلون الجلد، يتوضع غالباً على الأطراف خاصةً السفلية، ويُبدى علامة الغمارة عند ضغط الآفة بين الإبهام والسبابة [31] [32].
3. الساركوما الليفية الجلدية الناشئة Dermatofibrosarcoma protuberans: تتظاهر على شكلٍ لويحةٍ موضعةٍ على الجذع أو الأطراف الدانية غالباً، وقد تتطور لاحقاً لتشكل كتلة متعددة العقيدات، تُبدى الدراسة النسيجية وجود خلايا مغزلية وحيدة الشكل ضمن السدى الليفي، مع إيجابية CD34 [31] [32].
4. داء الفطريات الفصيصي Lobomycosis: يتصف بتطورٍ بطيءٍ لعقيداتٍ جلدية مختلفة الحجم تالية للرض، ذات سطح أملس أو ثُلُولِي أو مُنْقَرَح، أكثر ما يشاهد في المناطق الريفية الأميركية، تبدي الدراسة النسيجية رشاحة التهابية مؤلفة من خلايا ناسجة وخلايا عملاقة عديدة النوى مع خلايا كروية أو شبه كروية على شكل الليمون [34] [35].
5. تشخيص تفريقية أخرى مثل حبيبوم الجسم الأجنبي Foreign body granuloma، النمط الجذري للقشعية Keloidal scleroderma، الميلانوم عسير التصنع Desmoplastic melanoma وغيرها [31] [34].

❖ الوقاية: Prevention

- يجب أن يُستجوب المريض بدقة حول سوابق تشكّل ندبة غير طبيعية قبل جميع العمليات الجراحية.
- يجب تجنب جميع العمليات الجراحية غير الضرورية، والإجراءات التجميلية كتنقب الأذن والوشم خاصة في المواقع ذات الميل الأكبر للإصابة، عند المريض المصاب بجذرات سابقة.
- في الحالات التي لا يمكن فيها تجنب الجراحة عند المرضى المصابين بجذرات سابقة، يجب على المريض تجنب كل من الاحتكاك المباشر مع الجرح والحركة الزائدة التي تؤدي إلى توسع الجرح، بالإضافة لأهمية المحافظة على نظافة الجروح والوقاية من الإنتان.
- من أهم التوصيات التي يجب أن يتبعها الجراحون عند التعامل مع أشخاص ذوي استعداد عالٍ لتشكيل الجذرات هي إجراء الشق الجراحي بشكلٍ مسابرٍ لخطوط الجلد، استخدام أدوات جراحية دقيقة وخيوط ناعمة، إغلاق الجرح بأقل توتر ممكن، تنضير الجروح المناسب ونزع الأجسام الأجنبية، إعطاء الصادات الحيوية والتزام أقصى درجات التعقيم، بالإضافة للحقن الموضعي للستيروئيدات القشرية بمشاركة الجراحة في بعض الحالات، تطبيق الضغط على الندب ذات الخطورة العالية لتطوير جذرات، مع متابعة دورية للندب بهدف الكشف المبكر عن تطوّر الجذرات [15] [36] [37] [38].

❖ المعالجة: Treatment

تتنوع الأساليب العلاجية المستخدمة وأهمها:

1. الستيروئيدات القشرية: Corticosteroids

- استُخدم حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة لعلاج الجُدُرات والندبات الضخامية منذ عام 1960 وذلك إما كعلاجٍ مفردٍ أو بالمشاركة مع العلاجات الأخرى [15] [39].
- تتوفر العديد من الستيروئيدات القشرية لعلاج الجُدُرات مثل الهيدروكورتيزون، ميتيل بريدنيزيلون، ديكساميثازون، ولكن الأكثر استخداماً هو تريامسينولون أسيتونيد (TAC) [40].
- التريامسينولون أسيتونيد هو ستيروئيد ذو تأثير متوسط الأمد، متوفر بتركيز متعددة أهمها 10 ملغ/مل، 40 ملغ/مل على شكل معلق مُعد للحقن العضلي والحقن داخل المفصل وداخل الآفة، نصف عمره الحيوي 12-36 ساعة، يستقلب كبدياً ويُطرح مع البول والبراز، تصنيفه الحُملي فئة C وينبغي توخي الحذر عند المرضع [41] [42].
- يُعتبر الحقن الموضعي ضمن الآفة للتريامسينولون أسيتونيد الخط العلاجي الأول للجُدُرات [15] [40]، حيث يعمل على تراجع الجُدرة من خلال عددٍ من الآليات المختلفة [27] [40]:
 - التأثير المضاد للالتهاب عن طريق تثبيط هجرة الكريات البيض والبلعمة.
 - هو مقبض وعائي قوي، مما يقلل من توصيل الأكسجين والمواد المغذية للجرح.
 - يملك تأثيراً مضاداً للانقسام الخيطي، مما يثبط تكاثر أرومات الليف وتشكل الكولاجين الجديد.
 - تقلل الستيروئيدات القشرية من مستويات مثبطات الأنزيمات الحالة للبروتين في المصل، وبالتالي تسمح للكولاجيناز بتخريب الكولاجين، حيث يخفّض التريامسينولون مستويات Alpha-1-antitrypsin و alpha-2-macroglobulin، وهي مثبطات طبيعية للكولاجيناز في جلد الإنسان.
 - وُجد أيضاً أنها تؤدي لانخفاض في مستويات عامل النمو المحوّل-بيتا (TGF-B)، عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF)، وعامل النمو الشبيه بالإنسولين-1 (IGF-1).
- تتراوح غالباً معدلات الاستجابة لحقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة كعلاجٍ مفردٍ بين 50-100%، مع معدلٍ نكسي بين 9-50% [40].

- هنالك اختلافاتٌ كبيرةٌ بين الممارسين في جرعة، تواتر، ومدة علاج الجدرات باستخدام حقن التريامسينولون، حيث اقترحت دراسة Rahban وزملائه إعطاء 2-3 حقن تريامسينولون بجرعة 10 ملغ/مل بفارق حوالي 4-8 أسابيع [43].

بينما قام Darzi وزملاؤه في دراستهم بتعديل جرعة التريامسينولون المعطاة للمرضى حسب مساحة سطح الجذرة:

- تلقى المرضى مع جذرةٍ بمساحة 1-2 سم² جرعةً إجماليةً 20-40 ملغ من التريامسينولون.
- تلقى المرضى مع جذرةٍ بمساحة 2-6 سم² جرعةً إجماليةً 60-80 ملغ.
- تلقى المرضى مع جذرةٍ بمساحة 6-12 سم² جرعةً إجماليةً 80-120 ملغ.

حيث تمّ إعطاء أربع حقنٍ حتى الوصول إلى الجرعة الإجمالية، وتراوحت المدة الفاصلة بين الجلسات من 1-2 أسبوع، وعند المتابعة لمدة 10 سنوات، أظهرت 71% من الجدرات المعالجة تسطحاً كاملاً و 29% تسطحاً جزئياً كما لوحظ زوال الأعراض في 71% من الجدرات المعالجة [44].

كما أجرى Acosta وزملاؤه تجربةً سريريةً مستقبليةً بهدف دراسة فعالية حقن التريامسينولون داخل الآفة كعلاجٍ مفردٍ للجدرات وتحديد ما إذا كان موقع الإصابة، سبب الجذرة، وعمرها عوامل تنبؤية للنتائج. تمّ حساب حجم الجذرة بالأموح فوق الصوتية للأنسجة الرخوة قبل العلاج والتي أعيدت بعد 3 أشهر لمقارنة الاختلافات في الحجم حيث أظهرت النتائج انخفاضاً بنسبة 82.7% في الحجم بين أول وآخر علاج. كان متوسط عدد الحقن المطلوبة لكل جذرة هو 2 (تراوح بين 1-5)، متوسط الجرعة لكل جلسة 16 ملغ من التريامسينولون (المجال 4-40 ملغ)، ومتوسط الجرعة إلى حين اكتمال العلاج 32 ملغ (المجال 40-80 ملغ). أشارت النتائج إلى عدم وجود علاقة بين الاستجابة السريرية وموقع الجذرة، سببها، وعمرها [45].

على الرغم من تنوّع طرق استعمال حقن التريامسينولون ضمن الجدرات، لكن الطريقة الأشيع والمتبعة في أغلب الدراسات هي استخدام التريامسينولون بتركيز 10-40 ملغ/مل بفترات فاصلة من 2-6 أسابيع، لعدة أشهر (6 أشهر أو أكثر) أو حتى تسطح الآفة، ويجرى الحقن إما بدون تمديد أو مع التمديد بالليدوكائين، وذلك ضمن الجذرة حتى حدوث الابيضاض، باستعمال إبرة قياس 25-27 G في معظم الحالات [15] [18] [23] [46] [47].



الشكل (7): حقن التريامسينولون ضمن الآفة^[56]

- يترافق حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة بألم شديد، مما يتطلب إعطاء التخدير الموضعي غالباً بواسطة المزج مع الليدوكائين. إضافةً إلى ذلك، فإن الحقن نفسه قد يكون صعباً بسبب كثافة الآفة، ويجب أن يكون الطبيب قادراً على توليد ضغط حقن كافٍ للتغلب على هذه المقاومة، كما يمكن أن يتم تسهيل ذلك بإجراء الكي البارد قبل الحقن^[46] ^[47].
- عند استخدام الستيروئيدات القشرية كعلاج مساعدٍ للاستئصال الجراحي، يُفضّل البدء بحقن التريامسينولون في فترة ما قبل الجراحة، تليها حقن أسبوعية لمدة أسبوعين على الأقل ثم حقن بفواصل شهرية لمدة تصل إلى 3 أشهر^[4].
- استعمل التطبيق الموضعي للستيروئيدات القشرية في علاج الجدرات بنجاحٍ متفاوتٍ، إذ أنه ذو فائدة محدودة غالباً لأن الدواء يُمتص بشكلٍ ضعيفٍ من خلال البشرة السليمة^[40] ^[4].
- قد يسبب حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة العديد من الآثار الجانبية، سواء الموضعية مثل توسع الشعريات الدموية، ضمور الجلد، اضطرابات التصبغ (نقص التصبغ أو فرط التصبغ)، النخر والتقرح الجلدي، أو التأثيرات الجهازية مثل متلازمة كوشينغ^[40].
- من النادر حدوث متلازمة كوشينغ مع حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة ولكنها اختلاط محتمل، خاصةً عند الأطفال، على الرغم من وصف حالاتٍ قليلةٍ عند البالغين أيضاً.
- حيث لوحظت عند أحد الأطفال المعالجن بحقن التريامسينولون ضمن الجذرة لمدة 6 أشهر بعد جرعة تراكمية 500-600 ملغ، بينما أشارت دراسة Teelucksingh وزملائه لحدوث متلازمة كوشينغ عند طفلة بعمر 9 سنوات بعد 2-3 أسابيع من جلسة علاجٍ واحدةٍ بـ 40 ملغ من التريامسينولون، فجرعات الحقن

- الموصى بها للبالغين قد تكون غير مناسبة للأطفال، لذلك ينبغي استخدام التريامسينولون بحذر شديد في الطفولة، وعدم استعماله كعلاج روتيني وإنما فقط للجدرات المشوهة بشدة أو المترافقة مع النقع.
- لا ينبغي إهمال حدوث أعراض مثل زيادة الوزن، الخطوط الحمراء، الوجه البديري، وانقطاع الطمث أثناء العلاج، مع إجراء الاستقصاءات الإضافية اللازمة [48] [49].

2. 5- فلورويوراسيل: 5-Fluorouracil

- 5-فلورويوراسيل (5-Fu): هو بيريميدين مفلور، يعمل كدواء مضاد للاستقلاب، يثبط الانقسام الخلوي ويوقف النمو في أي مرحلة من الدورة الخلوية، يعود تأثيره لتنشيط اصطناع RNA, DNA ضمن الخلية بسبب نقص اصطناع التايمين Thymien، وقد تمّ استعماله بشكل واسع في علاج العديد من الأورام منها أورام القولون والمري والمعدة والبنكرياس والثدي وغيرها [46] [50].
- يتواجد بأشكال صيدلانية متعددة منها محاليل معدة للحقن الوريدي بتركيز 50 ملغ/مل أهمها الدواء المعروف تجارياً باسم Adrucil، أو على شكل كريمات ومحاليل للتطبيق الموضعي أهمها 5% Efudex cream المستعمل لعلاج التقرانات السفعية وغيرها من الآفات الجلدية قبل الورمية والورمية مثل السرطانة قاعدية الخلايا BCC [51].
- يتراوح نصف عمر دواء 5-فلورويوراسيل بعد الإعطاء الوريدي بين 8-20 دقيقة، يُستقلب عبر الكبد ويُطرح مع البول، تصنيفه الحُملي فئة D، وهو غير آمن خلال فترة الإرضاع [51] [52].
- تم استعمال ال 5-فلورويوراسيل لأول مرة في علاج الجدرات والندب الضخامية من قبل فيتزابريك عام 1999 وذلك بالحقن ضمن الآفة، وبعدها وثقت عدة دراسات فعاليته في المعالجة إما بشكل مفرد أو بالمشاركة مع العلاجات الأخرى، وأيضاً كعلاج مساعد للاستئصال الجراحي [53].
- يعمل 5-فلورويوراسيل على تراجع الجدرات من خلال تأثيره المضاد للاستقلاب، تثبيط تكاثر أرومات الليف، إضافةً لتأثيره المثبط على TGF- β اللازم للتعبير عن جين الكولاجين من النمط الأول ضمن أرومات الليف [18].
- كما أنه يحث على الموت الخلوي المبرمج لأرومات الليف ضمن الجدرية حيث تُظهر هذه الخلايا بعد التعرض ل 5-FU ارتفاعاً في مستوى P53 وهو البروتين المنظم للتعبير عن مجموعة متنوعة من الجينات المشاركة في موت الخلايا المبرمج وتوقف النمو [54].
- تتفاوت طريقة، مدة، ونتائج علاج الجدرات بواسطة حقن 5-فلورويوراسيل بين الدراسات، ففي دراسة Fitzpatrick التي أشارت لأول مرة إلى فعالية وأمان حقن ال 5-فلورويوراسيل ضمن الآفة لعلاج

الجدرات والندب الضخامية تمّ استعمال مزيج مؤلف من 0.9 مل من ال 5-فلورويوراسيل (50 ملغ/مل) مع 0.1 مل من التريامسينولون (10 ملغ/مل)، وتراوح عدد جلسات الحقن بين 1-25 جلسة، بمعدل 1-3 مرات أسبوعياً [55].

- وفي دراساتٍ أخرى، تمّ حقن ال 5-فلورويوراسيل داخل الآفة بتركيز 50 ملغ/مل بدون تمديد بالليدوكائين وذلك ضمن الجذرة حتى ملاحظة الابيضاض سريرياً، ولم تتجاوز الجرعة الكلية المحقونة في الجلسة 100-150 ملغ، بفواصل أسبوعية، وتراوح عدد جلسات الحقن بين 7-16 جلسة، وتمّ إجراء فحوص دموية قبل بدء العلاج وبعد

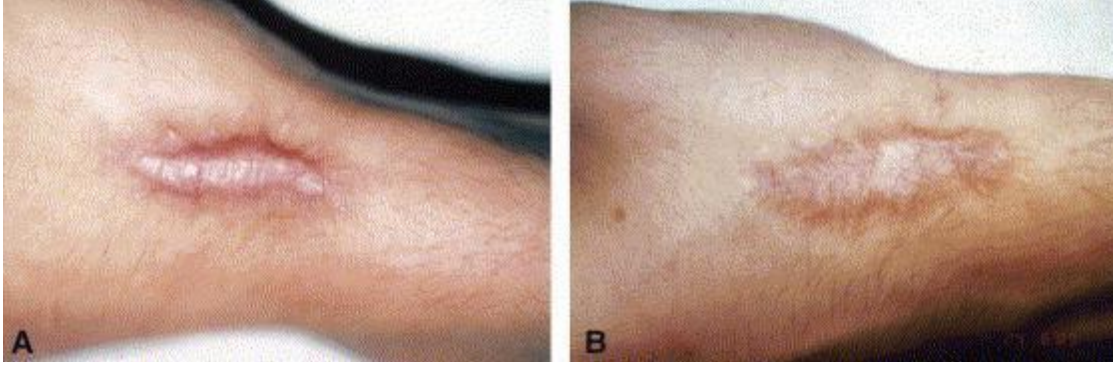
نهاية المعالجة شملت تعداد الدم الكامل ووظائف الكبد والكلية دون ملاحظة أيّ تبدلات في القيم الطبيعية، مع معدل تحسّن >50% عند أغلب المرضى [56] [57] [58].

- بينما استعمل حقن ال 5-فلورويوراسيل ضمن الجدرات بتركيز 50 ملغ/مل بدون تمديد، كل 3-4 أسابيع في دراساتٍ أخرى [53] [59].

- لا يمكن مزج 5-فلورويوراسيل مع الليدوكائين، وإنما يُجرى التخدير الموضعي إمّا بواسطة الحقن المسبق لليدوكائين 2% ضمن الآفة أو بتطبيق كريمات التخدير الموضعية، كما يُفضّل تخزين 5-FU بعيداً عن الضوء في درجة حرارة °C 20-25 [50] [59].

- ذكرت إحدى الدراسات استعمال حقن ال 5-فلورويوراسيل ضمن الجدرات كعلاجٍ مساعدٍ للاستئصال الجراحي، حيث تمّ البدء بحقن ال 5-FU بتركيز (50 ملغ/مل) بعد أسبوعين من الجراحة، ثمّ بفواصل شهرية، بجرعة 50 ملغ بالجلسة، حتى 10 جلسات، مع معدل نكس 19% خلال سنة من المتابعة بعد العلاج [60].

- بالإضافة لاستعمال 5-فلورويوراسيل حقناً ضمن الآفة، فقد أشارت إحدى الدراسات لاستعماله بنجاح بطريقة الوشم، وذلك عبر تقطير 1 مل من محلول 5-FU (50 ملغ/مل) على الجذرة، يليها إحداث ثقب متعددة في الجذرة باستخدام إبرة قياس 27 G وأخيراً تقطير 1 مل من محلول 5-FU فوق الجذرة مرّة أخرى [50].



الشكل (8): قبل وبعد العلاج بالمشاركة بين TAC مع 5-FU [66]

(A) جدرّة قبل العلاج (B) بعد العلاج بحقن TAC مع 5-FU ضمن الآفة

- استبعدت معظم الدّراسات استخدام حقن 5-فلورويوراسيل ضمن الجدرّات عند الأطفال، الحوامل والمرضعات، المثبطين مناعياً، وجود إنتان موضعي أو جهازّي، وعند مرضى القصور الكلوي أو الكبدّي [53] [59].
- أهمّ الآثار الجانبية التي تمت ملاحظتها بشكلٍ تالٍ لحقن الـ 5-FU داخل الآفة هي الألم، حس الحرق، فرط التصبّع، والتقرح في موقع الحقن [4].
- أمّا الآثار الجانبية الجهازية المعروفة لـ 5-FU مثل فقر الدم، قلّة الكريات البيض، ونقص الصفائح، فلم يلاحظ أيّ منها بعد الحقن الموضعي داخل الآفة [18].

3. الضّمادات الكتيمة: Occlusive Dressings

تمّ استخدام شرائح وضّمادات جيل السيليكون، والشرائح الكتيمة غير السيلكونية بنجاحٍ متباينٍ في علاج الجدرّات. لا يبدو أنّ السيليكون يدخلُ الجلد، لذلك يُعتدّ أنّ التأثيرات المضادة للجدرّة هي ثانويةً لكلّ من الإطباق، الترطيب، زيادة درجة حرارة الندبة، مما قد يغير إفراز عوامل النمو والذي يؤثر بدوره على وظيفة أرومات الليف وإنتاج الكولاجين. حيث تعمل التغطية المستمرة والمحكمة على تطرية الندبة وتقليل كلّ من الحجم والحمامى والألم والحكة.

يُوصى بتطبيق الضّمادات الكتيمة لمدة 12—24 ساعة باليوم، وقد أظهرت العديد من الدّراسات أنّ فترة 12 أسبوع - 12 شهر غالباً مفيدة، هذه الضّمادات غالية الثمنٍ لكن يمكن غسلها وإعادة استخدامها. كما يمكن استعمال شريط cordran وهو لاصقٌ جراحيّ نظيفٌ يحوي على ستيرونيّد موزّع بشكلٍ متجانسٍ على طول الشريط مما يؤدي إلى تسطّح الجدرّة مع الوقت [4] [23] [46].

4. العلاج بالضغط: Compression Therapy

يعود دوره في علاج الجدران لكونه يخفّض إيصال الدّم، الأكسجين، والمواد المغذّية إلى النسيج الندبي مما يقلل من اصطناع الكولاجين، بالإضافة لزيادة معدل الموت الخلوي المبرمج. حيث يُوصى عادةً بتطبيق ضغطٍ مستمرٍّ مقداره 15 - 40 مم زئبقي لمدة 23 ساعة على الأقلّ في اليوم ولأكثر من 6 أشهر. تشملُ علاجات الضغط المختلفة الضمادات الداعمة، الضمادات اللدنة، الضمادات المرنة اللاصقة، ضاغط الزر، ضاغط الأذن، والأحزمة الضاغطة [15] [18] [30].

5. العلاج بالتبريد: Cryotherapy

يعتمدُ العلاج بالتبريد باستخدام الآزوت السائل على إحداث تلفٍ مباشرٍ في الخلايا والتأثير على الأوعية الدّموية الدقيقة عبر التجميد، مما يتسبّب في حدوث ركودة دموية وبالتالي نقص الأكسجين في الخلايا. حيث يتمّ العلاج إمّا باستعمال رذاذ الآزوت السائل حيث نحتاج إجراء 1—3 دورات تجميد تدوم كلّ منها من 10 إلى 30 ثانية مع تكرار العلاج كلّ 20—30 يوم، أو بواسطة حقن الآزوت السائل ضمن الجدرّة حيث أظهرت دراسة Mourad وزملائه أنّ علاج الجدرّة بحقن الآزوت السائل داخل الآفة كان أكثر فعاليةً من مجموعة الرذاذ. إنّ التأثيرات السلبية الأكثر شيوعاً للعلاج هي الألم ونقص التصبّغ [61] [62].

6. الاستئصال الجراحي: Surgical Excision

عند الاستئصال الجراحي للجدرّة، يجب إجراء الشق الجراحي وفق خطوط الجلد، وتقريب حواف الجرح بأقلّ ضغطٍ ممكنٍ في محاولة لتقليل توتّر الجرح، واستعمال أقل عدد ممكن من الخيوط الجراحية مما يقلل من الاستجابة الالتهابية خلال فترة شفاء الجرح.

تتراوح معدّلاتُ نكس الجراحة كعلاجٍ مفردٍ للجدرّات بين 45 - 100% لذا لا يُفضّل استخدامها لوحدها، وإمّا بمشاركة علاجات أخرى مساعدة مثل حقن الستيروئيدات القشرية، حقن ال 5- فلورويوراسيل، تطبيق الضمادات الضاغطة، العلاج الشعاعي، وغيرها [4].

7. العلاج الشعاعي: Radiotherapy

يمكنُ استخدامُ العلاج الشعاعي كالأشعة السينية السطحية والحزمة الإلكترونية إمّا بشكلٍ مفردٍ مع معدّل نكس 50-100%، أو كعلاجٍ مساعدٍ للاستئصال الجراحي، حيث يثبط تكاثر أرومات الليف ويخفض إنتاج الكولاجين.

أظهر استخدام 1500-2000 راد (15-20 غراي) لأكثر من خمس أو ست جلسات في فترة ما بعد الجراحة المبكرة (24 - 48 ساعة بعد استئصال الجذرة الجراحي) نتائج جيدة.

من الآثار الجانبية للعلاج الشعاعي التهاب الجلد والتليف وتوسع الشعريات الدموية، ولكن أكثر ما يثير القلق هو الأورام الخبيثة التي يمكن أن تحدث بعد سنوات من العلاج. يُعتبر العلاج الشعاعي مضاد استطباب عند الأطفال والحوامل [15] [30] [62].

8. العلاج بالليزر : Laser Therapy

أهم أنماط الليزر المستعملة في علاج الجذرات هي الليزر الصباغي النباض (pulsed-dye Laser)، ليزر ثاني أكسيد الكربون، ليزر الأرجون، وليزر Nd:YAG.

يُختَر الليزر الصباغي النباض (585 نانومتر) الأوعية الدموية الدقيقة وبالتالي يسبب نقص الأكسجة في الأنسجة، كما يعمل على تفكيك حزم الكولاجين، فتصبح الجذرات أكثر مرونة وأقل احمراراً وأصغر حجماً، كما يمكن الحصول على نتائج أفضل عند مشاركته مع حقن الستيروئيدات القشرية أو 5- فلورويوراسيل ضمن الآفة.

يعمل ليزر ثاني أكسيد الكربون (10600 نانومتر) على قطع وكَيّ الجذرة مع رض الأنسجة بالحد الأدنى، ويصل معدل النكس إلى 93% عند استعماله كعلاج مفرد بينما يقل النكس عند إجراء حقن تالٍ بواسطة الستيروئيدات القشرية، وبشكلٍ مشابهٍ يسبب ليزر الأرجون (488 نانومتر) انكماش الكولاجين من خلال الحرارة الموضعية العالية، كما يعمل ليزر Nd:YAG (1064 نانومتر) على تفكيك حزم الكولاجين، لكن مع معدل نكس يتراوح بين 53-100% [46] [63] [23] [30].

9. الإنترفيرون : Interferon

يُستخدَم الإنترفيرون في علاج الجذرات خاصّةً IFN— α 2b حيث يقلل إنتاج الكولاجين من النمط I و III ويزيد نشاط الكولاجيناز بالإضافة لدوره المضاد لتكاثر أرومات الليف.

يُعطى حقناً ضمن الآفة بجرعة 1.5 مليون وحدة دولية مرتين باليوم لمدة 4 أيام، لكنّه طريقةً علاجيةً مكلفةً، تترافقُ بشكلٍ شائعٍ مع أعراض تشبه الإنفلونزا بالإضافة للحقن المؤلم [15].

10. بليومايسين : Bleomycin

هو مضاد انقسام خلوي، يثبّط اصطناع الكولاجين في الجدرات من خلال التأثير على عامل النمو TGF— β 1 كما أنّه يزيد معدل تخرب الكولاجين. تمّت دراسة عدّة طرقٍ لعلاج الجدرات بواسطة البليومايسين بما في ذلك طريقة الوشم والحقن داخل الآفة. تعتمدُ طريقةُ الوشم على تقطير محلول بليومايسين 1.5 وحدة دولية/مل على سطح الجدرّة، ثمّ إجراء عدة ثقوب (40 ثقب / 5 مم²). يتمّ العلاج عادةً بإجراء 2—5 جلسات بفواصل 1—4 أشهر وبجرعة إجمالية 15 ملغ [46] [64] [65].

11. ايميكيمود 5% كريم : Imiquimod 5% cream

مُعَدّل مناعي يمكن استعماله في علاج الجدرات خاصّةً بعد الاستئصال الجراحي، حيث يحرّض إطلاق الانترفيرون IFN— α مما يقلل إنتاج الكولاجين كما أنّه يحفز التعبير عن جينات الموت الخلوي المبرمج ضمن أرومات الليف، أهم الآثار الجانبية تشمل تهيج الجلد و فرط التصبغ [18].

12. تاكروليموس : Tacrolimus

من الأدوية المثبّطة للمناعة، يمكن استخدامه في علاج الجدرات حيث يخفض تكاثر أرومات الليف والتعبير عن مستقبلات TGF—B. ذكرت إحدى الدراسات تحسن كلّ من المضض والحكة والحمامى وقساوة الجدرات باستخدام التطبيق الموضعي لمرهم تاكروليموس 0.1% مرتين يومياً لمدة 12 أسبوع [11] [18].

13. فيراباميل : Verapamil

من حاصرات قنوات الكالسيوم، يمكن استخدامه بتركيز 2.5 ملغ/مل حقناً ضمن الآفات لعلاج الجدرات، حيث يعتمد تأثيره على خفض إنتاج الانترلوكين 6 وعامل النمو البطاني الوعائي VEGF، تثبيط التكاثر الخلوي وزيادة معدّل الموت الخلوي المبرمج لأرومات الليف [66].

14. الذيفان الوشقي A : Botulinum Toxin A

يمنع تحرر الأسيتيل كولين في المشبك العصبي العضلي وبالتالي يقلل من توتّر الجرح عن طريق منع التقلص العضلي خلال مرحلة الشفاء، وقد يكون له دور في خفض معدّل تكاثر أرومات الليف. استخدمت بعض الدراسات

حقن الذيفان الوشقي A ضمن الجدرات بتركيز 35 وحدة/مل وبجرعة كلية تتراوح بين 70-140 وحدة/الجلسة وذلك كل 3 أشهر لمدة 9 أشهر كحد أقصى [18] [30].

15. حمض الريتينويك: Retinoic acid

يُستخدم محلول حمض الريتينويك 0.05% في علاج الجدرات حيث يتم تطبيقه يومياً لمدة تتراوح من 3 إلى 22 شهر تقريباً مما يقلل من حجم الجدره ويحسن الحكة، إذ يعود تأثيره لخفض معدل تكاثر أرومات الليف وتناقص إنتاج الكولاجين [1] [46].

16. علاجات أخرى

يمكن أيضاً استخدام الدوكسوروبيسين (Doxorubicin)، التاموكسيفين (Tamoxifen)، الإنترلوكين 10 (Interleukin 10) وغيرها في علاج الجدرات [18] [37].

❖ المقارنة بين تريامسينولون (TAC) والمشاركة بين التريامسينولون و5-فلورويوراسيل (5-FU):

- قارنت العديد من الدراسات بين فعالية الحقن الموضعي لكل من التريامسينولون والمشاركة بين التريامسينولون و 5-فلورويوراسيل في علاج الجدرات، وقد تباينت النتائج بين مختلف هذه الدراسات ففي الدراسة الإيرانية ل Sadeghinia وزملائه والتي قارنت بين حقن TAC ضمن الآفة وحقن 5-FU بطريقة الوشم وذلك كل 4 أسابيع لمدة 12 أسبوع كان 5-FU أكثر فعالية وأدى لتحسن أفضل مقارنة ب TAC ولم تُسجل آثار جانبية في أي مجموعة من مجموعتي العلاج [50]، بالمقابل خفّض التريامسينولون حجم الجدة بشكل أفضل من ال 5-فلورويوراسيل في الدراسة التي أجراها Prabhu وزملاؤه في الهند حيث قارنت الدراسة بين فعالية الحقن الموضعي لل TAC (40 ملغ/مل) مقابل الحقن الموضعي لل 5-FU (50 ملغ/مل) ضمن الجدرات بفواصل أسبوعية لمدة 4 أسابيع مع ملاحظة حدوث تقرّح سطحي في جدرّة واحدة من مجموعة العلاج ب 5-FU [67].
- بينما كانت الفعالية العلاجية لكلا الدوائين متقاربة جداً في كلّ من الدراسة الفنلندية ل Hietanen وزملائه حيث تمت معالجة الجدرات بالحقن ضمن الآفة لل TAC (10 ملغ/مل) أو 5-FU (50 ملغ/مل) كل 3-4 أسابيع حتى 3 جلسات بدون وجود فارق إحصائي هام في معدّلات التحسن بين المجموعتين بينما كانت الآثار الجانبية الموضعية كضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية أعلى في مجموعة التريامسينولون، وأيضاً في الدراسة الهندية ل Saha وزملائه والتي قارنت بين الحقن الموضعي لكل من TAC (40 ملغ/مل) و 5-FU (50 ملغ/مل) ضمن الجدرات بفواصل أسبوعية حتى 6 أسابيع حيث أظهر كلّ من العلاجين فعالية متقاربة بدون وجود فروقات إحصائية هامة في معدّل التحسن وكذلك في معدّل النكس بين المجموعتين، بينما كانت الآثار الجانبية كالتقرح السطحي والألم في موقع الحقن أعلى في مجموعة العلاج ب 5-فلورويوراسيل [59] [68].
- نحن بدورنا نقدّم من خلال هذه الدراسة المُقارِنة بين حقن كلّ من التريامسينولون والمشاركة بين التريامسينولون و 5-فلورويوراسيل ضمن الجدرات نتائج سريرية وإحصائية خاصة ببحثنا كما هو موضّح لاحقاً.

ثانياً: الدراسة العملية

❖ أهمية البحث

تعدُّ الجدرات من المشاكل السريرية الهامة نظراً لشيوعها حيث سُجِّلَت بنسبةٍ تتراوحُ بين 4.5 - 16 % في دراساتٍ مختلفة كما أنها تسبب أعراضاً مزعجةً للمرضى كالحكة والألم وتحدد الحركة، إضافةً للتشوه الجمالي في بعض الحالات.

لا يوجد معيارٌ علاجي محدد للجدرات على الرغم من تنوّع طرق العلاج، ولا تزال معظمُ الأساليب العلاجية غير مُرضية [8] [55].

❖ هدف البحث

الهدف الأساسي: مقارنة فعالية وأمان حقن التريامسينولون والمشاركة بين التريامسينولون و 5-فلوروراسيل في علاج الجدرات

الأهداف الثانوية: تقييم الآثار الجانبية لكلٍّ من الدوائين.

❖ مواد وطرق البحث

- تصميم الدراسة: دراسة مُقارنة مستقبلية تجريبية Prospective comparative study غير معماة.
 - جمع البيانات: المرضى المشاركون في الدراسة هم من مراجعي العيادات الجلدية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، خلال الفترة الزمنية الممتدة بين شهر آذار عام 2021 حتى شهر آذار عام 2022.
 - معايير الاشتمال في البحث:
- المرضى بأعمار $18 \leq$ سنة الذين لديهم جدرات بدئية أو ثانوية بمختلف أعمارها ومواقعها ممن تتوفر لديهم شروط الدراسة.

• معايير الاستبعاد من البحث:

(8) المرضى بعمر $18 >$ سنة.

(9) الحوامل.

(10) المرضعات.

(11) مرضى القصور الكلوي أو الكبدي.

(12) المثبطين مناعياً

(13) الإلتان الموضعي أو الجهازى.

14) المرضى الذين تلقوا علاج خلال الست أشهر الأخيرة.

• عينة البحث:

شملت عينة البحث 29 مريضاً (10 ذكور، 19 إناث) من مراجعي العيادات الجلدية خلال الفترة الزمنية الممتدة بين شهر آذار عام 2021 حتى شهر آذار عام 2022 ممن لديهم جدرات بدئية أو ثانوية بمختلف أعمارها ومواقعها والمحققين معايير الاشتغال في البحث.

• تنظيم ومتابعة المرضى:

■ شملت عينة البحث 29 مريضاً لديهم 40 جدرَةً تمّ توزيعها ضمن مجموعتين 20 منها في المجموعة A و 20 في المجموعة B :

المجموعة A: تلقت العلاج بالحقن الموضعي ضمن الآفة للستيروئيد (تريامسينولون أسيتونيد) (TAC)

المجموعة B: تلقت العلاج بالحقن الموضعي ضمن الآفة لل 5-فلورويورسيل (5-FU) بالمشاركة مع تريامسينولون أسيتونيد (TAC)

تمّ تطهير الجدرات بالبوفيدون، ثمّ الحقن الموضعي بالستيروئيد (TAC) للمجموعة A بتركيز 40 ملغ/مل مع تمديد بالليدوكائين بنسبة (TAC:lidocaine) (1:1)، بحيث يصبح التركيز النهائي للتريامسينولون 20 ملغ/مل، والحقن بواسطة سرنج الأنسولين 1 مل قياس الإبرة 27 G وذلك ضمن الجدرّة حتى حدوث الابيضاض، بمعدّل جلسة كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات.

وفي المجموعة B تم الحقن الموضعي لل 5-FU بتركيز 45 ملغ/مل مع تريامسينولون أسيتونيد (TAC) بتركيز 5 ملغ/مل بدون تمديد بالليدوكائين وإنما بعد التخدير الموضعي باستعمال lidocaine cream، الحقن بواسطة سرنج الأنسولين 1 مل قياس الإبرة 27 G وذلك ضمن الجدرّة حتى حدوث الابيضاض (بحيث لا تتجاوز الجرعة الكلية 100 ملغ/جلسة)، بمعدّل جلسة كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات.

■ عند وجود أكثر من جدرّة عند نفس المريض، تمّ تلقّي العلاج بكلا الدوائين.

■ تمّ تصوير الجدرات وإجراء التقييم السريري لها عبر معايير موضوعية تتضمن (الارتفاع، القساوة، التوعية، التصبغ) حسب مقياس **Vancouver scar scale (VSS)** [4]، حيث تم قياس الارتفاع بالملم (بواسطة المسطرة)، وجس القساوة، تقييم التوعية عياناً عبر مقياس لوني، وتقييم التصبغ بعد تبييض الجدرّة بواسطة شريحة زجاجية ومقارنتها بالجلد المحيط.

- بالإضافة للتقييم الشخصي للمرضى عبر معايير ذاتية تتضمن (الألم والحكة) حسب مقياس 3-point scale : 0 لا يوجد ألم / حكة، 1 ألم/حكة خفيفة، 2 ألم/حكة متوسطة، 3 ألم/حكة شديدة، وذلك قبل البدء بالعلاج، وقبل الحقن في كل جلسة، وبعد نهاية المعالجة بشهر.
- تم تسجيل الآثار الجانبية أثناء وبعد نهاية العلاج.
- تم إجراء تحاليل مخبرية تشمل تعداد الدم الكامل CBC، وظائف الكبد والكلية AST—ALT—Crea—Urea، وذلك قبل بداية العلاج بهدف إدخال المرضى مع قيم طبيعية ضمن عينة البحث واستبعاد المرضى مع قيم غير طبيعية، وبعد نهاية المعالجة بشهر لمراقبة حدوث أي تغيرات في القيم الطبيعية تالية للعلاج.
- سجلنا درجة التحسن حسب مقدار النقص في مجموع درجات مقياس فانكوفر :
 1. تحسن خفيف: $\geq 25\%$
 2. تحسن جيد: 26—50%
 3. تحسن جيد جداً: 51—75%
 4. تحسن ممتاز: $\leq 76\%$

Scar characteristic	Score
Vascularity	
Normal	0
Pink	1
Red	2
Purple	3
Pigmentation	
Normal	0
Hypopigmentation	1
Hyperpigmentation	2
Pliability	
Normal	0
Supple	1
Yielding	2
Firm	3
Ropes	4
Contracture	5
Height (mm)	
Flat	0
< 2	1
2~5	2
> 5	3
Total score	13

الشكل (9): درجات مقياس فانكوفر (VSS) [4]

درجات مقياس فانكوفر (vss) [4]

التوعية

- 0 طبيعى ○
- 1 زهري ○
- 2 أحمر ○
- 3 بنفسجي ○

التصبغ

- 0 طبيعى ○
- 1 ناقص التصبغ ○
- 2 مفرط التصبغ ○

القساوة

- 0 طبيعى ○
- 1 لين مع مقاومة خفيفة ○
- 2 قابلة للانضغاط ○
- 3 قاسي مقاوم للانضغاط ○
- 4 نسيج يشبه الحبل مع امتداد للندبة ○
- 5 تقفع: قصر دائم في الندبة مع تشوه ○

الارتفاع (ملم)

- 0 طبيعى ○
- 1 > 2 ملم ○
- 2 2-5 ملم ○
- 3 < 5 ملم ○

المقياس اللوني



الشكل (10): المقياس اللوني لتقييم درجة التوعية^[3]

❖ استثمارة البحث

نظّمنا لكل مريض استثمارة لجمع المعلومات كما هو موضّح أدناه:

اسم المريض	العمر	الجنس	العنوان + رقم الهاتف
------------	-------	-------	----------------------

موقع الجذرة	عمر الجذرة	سبب الجذرة	نوع العلاج	التقييم
الارتفاع	قبل جلسة	قبل جلسة	قبل جلسة	بعد شهر من
القساوة	الحقن الأولى	الحقن الثانية	الحقن الثالثة	جلسة الحقن الأخيرة
التوعية				
التصبغ				
الألم				
الحكة				
الآثار الجانبية				

الشكل (11): استثمارة البحث

❖ الدّراسة الاحصائية

تصميم الدّراسة: دراسة مُقارنة مستقبلية Prospective comparative study

1- إحصاء وصفي Description Statistical :

تم التعبير عن المتغيرات الكمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت.

وعن المتغيرات النوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

2- إحصاء استدلاي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء:

اختبار Friedman Test للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة ضمن مجموعة العلاج ذاتها خلال فترات المتابعة المختلفة.

اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين عند كل نقطة متابعة زمنية بين مجموعتي العلاج.

اختبار Chi—square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية.

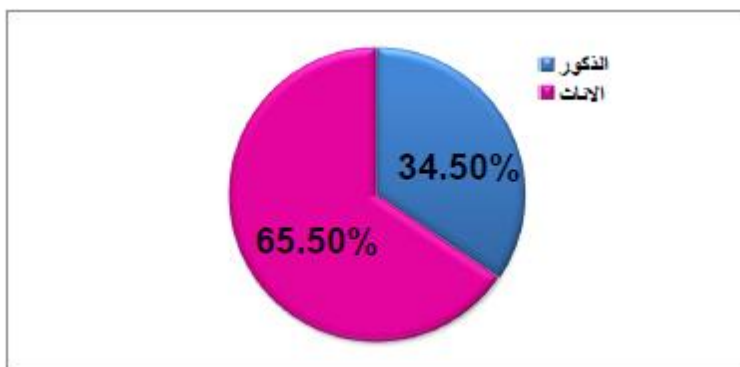
تعتبر النتائج هامة إحصائيا مع $p\text{-value} < 0.05$

اعتماد البرنامج (IBM SPSS statistics (version 20 لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

❖ النتائج

- شملت عينة البحث 29 مريضاً (10 ذكور، 19 إناث).
- تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 18 و 53 سنة، وبلغ متوسط العمر 27.17 ± 6.8 سنة.
- تراوح عمر الجذرة في عينة البحث بين 6 أشهر إلى 15 سنة، وبلغ وسطي مدة الإصابة 6 سنوات.

1. توزع عينة المرضى حسب الجنس:



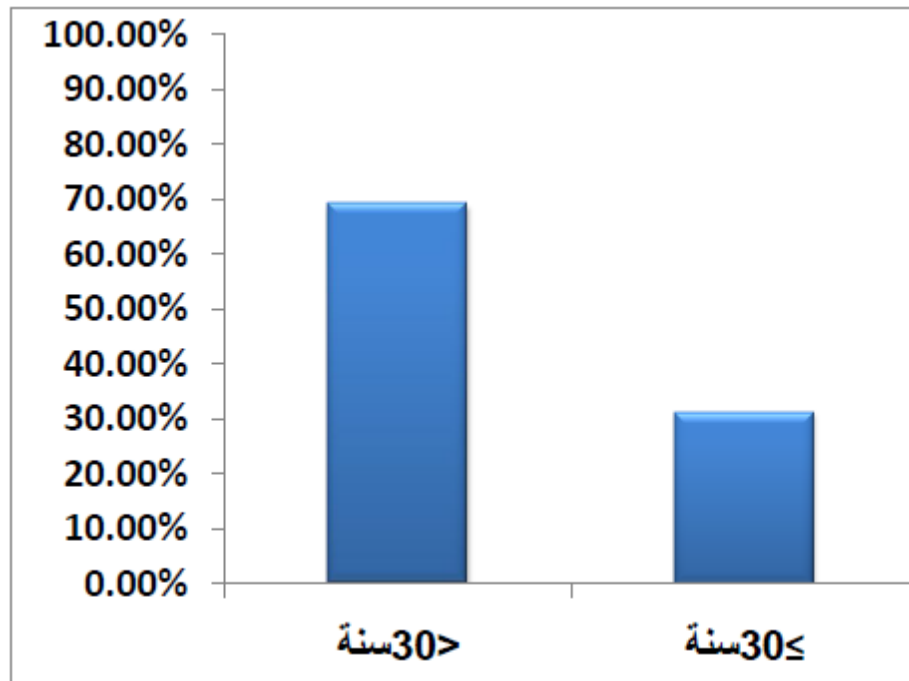
الشكل (12): توزع عينة المرضى حسب الجنس، Sex Ratio(F:M)=1.9:1

2. توزيع عينة المرضى حسب العمر:

الجدول 2(): توزيع عينة المرضى حسب الفئات العمرية

النسبة	العدد	الفئات العمرية للمرضى
69%	20	$30 >$ سنة
31%	9	$30 \leq$ سنة
100%	29	المجموع

نلاحظ من الجدول السابق أن 69% من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية الأقل من 30 سنة.



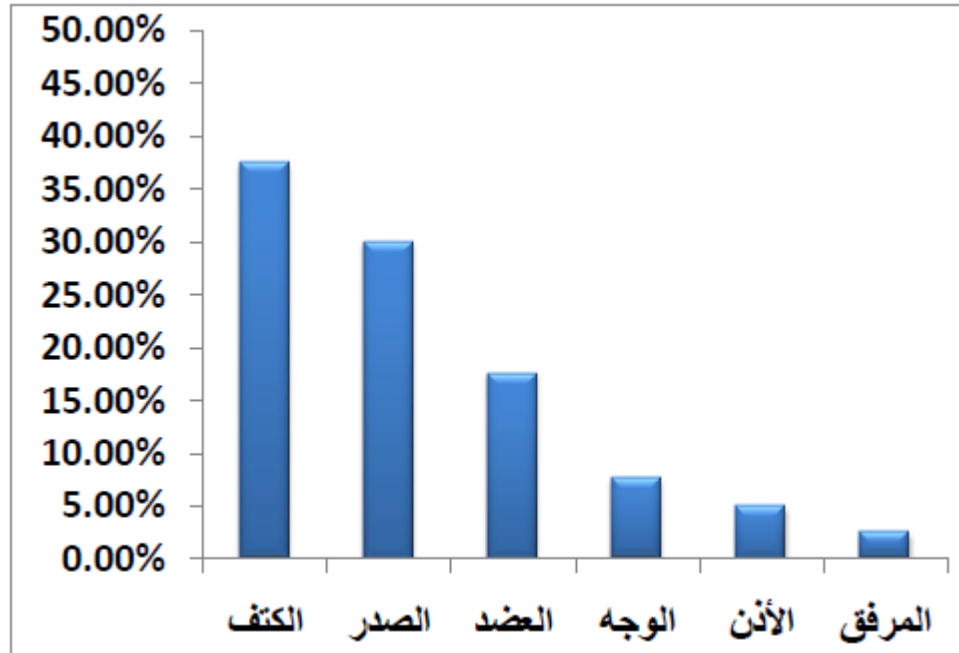
الشكل (13): توزيع عينة المرضى حسب الفئات العمرية

3. توزيع عينة البحث حسب موقع الجذرة:

الجدول (3): توزيع العينة حسب الموقع التشريحي

النسبة	العدد	موقع الجذرات
37.5%	15	الكتف
30%	12	الصدر
17.5%	7	العضد
7.5%	3	الوجه
5%	2	الأذن
2.5%	1	المرفق
100%	40	المجموع

نلاحظ من الجدول السابق أن 37.5% من عينة البحث المدروسة كان موقع الجذرة لديها هو الكتف وتلاها الصدر بنسبة 30% والعضد 17.5%.



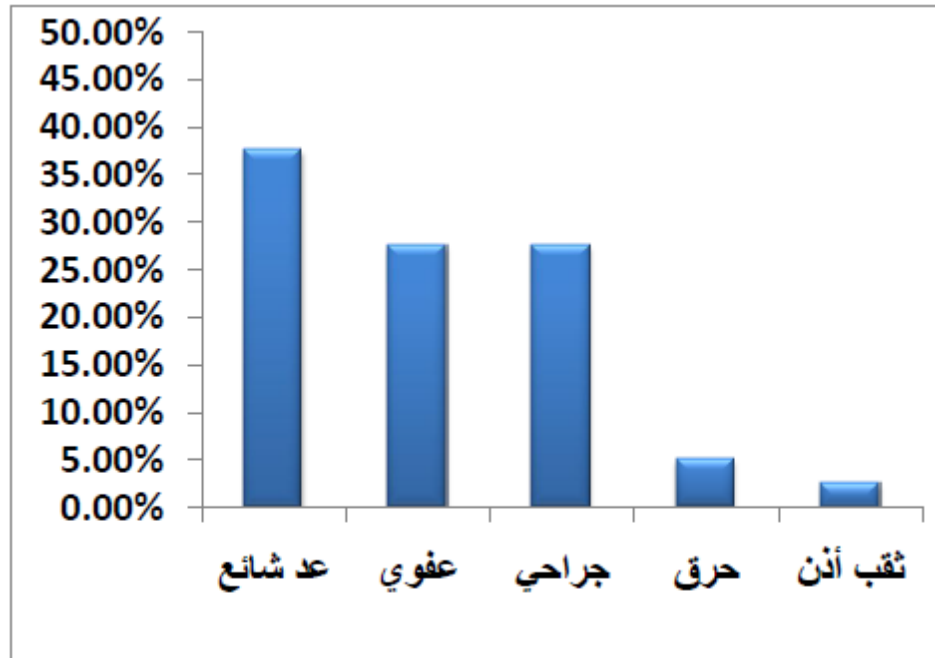
الشكل (14): توزيع عينة 40 جذرة حسب الموقع التشريحي

4. توزيع عينة البحث حسب سبب الجذرة:

الجدول (4): توزيع العينة حسب السبب

سبب الجذرات	العدد	النسبة
عد شائع	15	37.5%
عفوي	11	27.5%
جراحي	11	27.5%
حرق	2	5%
ثقب أذن	1	2.5%
المجموع	40	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 37.5% من عينة البحث المدروسة كان سبب الجذرة لديها هو العد الشائع وتلاها 27.5% لكل من الجذرات العفوية والجراحية.



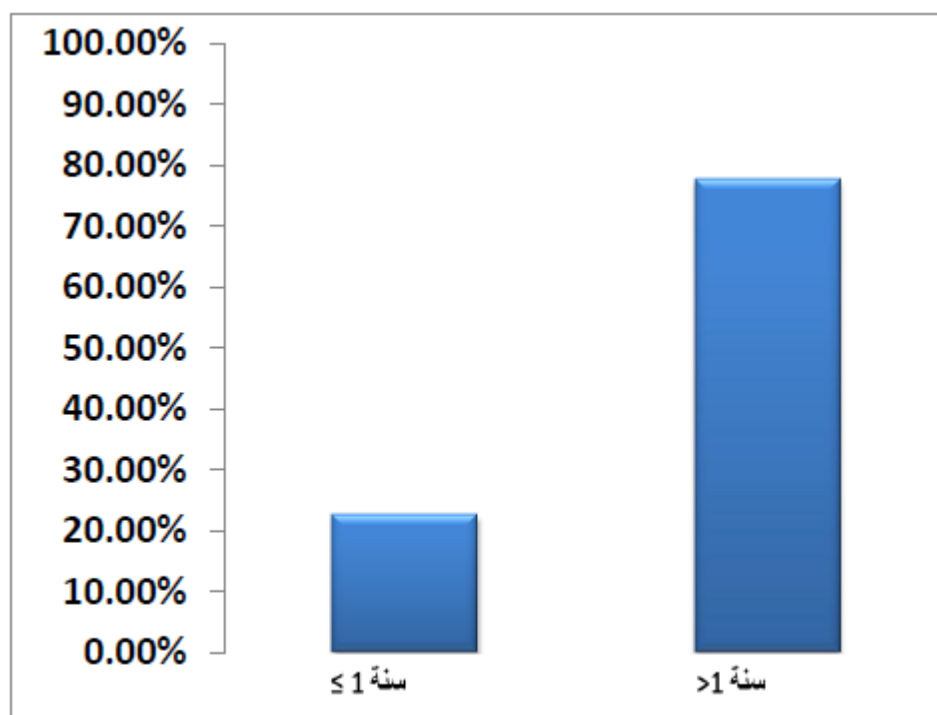
الشكل (15): توزيع عينة 40 جذرة حسب السبب

5. توزيع عينة البحث حسب عمر الجذرة:

الجدول (5): توزيع العينة حسب عمر الجذرة

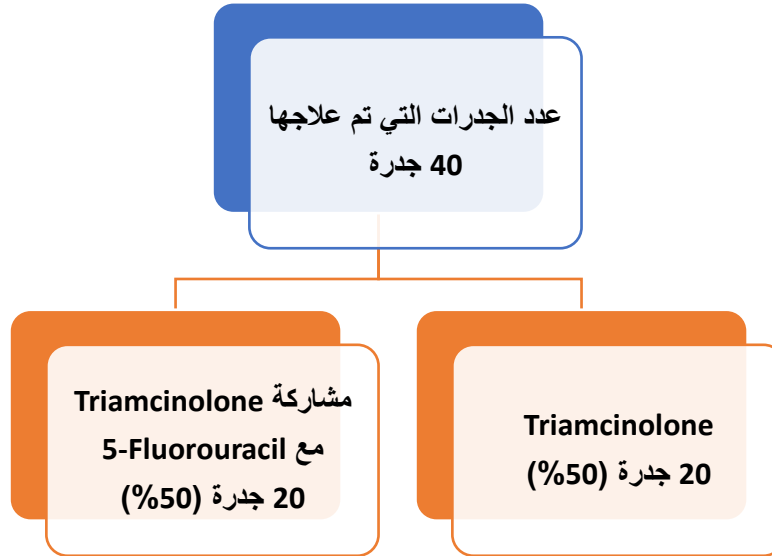
النسبة	العدد	عمر الجذرة
22.5%	9	سنة ≤ 1
77.5%	31	سنة >1
100%	40	المجموع

نلاحظ من الجدول السابق أن 77.5% من الجذرات المدروسة كانت بعمر أكثر من 1 سنة.



الشكل (16): توزيع عينة 40 جذرة حسب عمر الجذرة

6. توزيع عينة البحث حسب طريقة العلاج المتبعة:



الشكل 17 مخطط يظهر عدد الجدرات المعالجة تبعا لطريقة العلاج المتبعة

نلاحظ من المخطط السابق أن عدد الجدرات التي تم علاجها في عينة البحث المدروسة هي 40 جدره تم توزيعها ضمن مجموعتين:

المجموعة الأولى: شملت 20 جدره تم علاجها بالحقن الموضعي للتريامسينولون.

المجموعة الثانية: شملت 20 جدره تم علاجها بالحقن الموضعي للتريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل.

7. البيانات الديموغرافية لدى مجموعتي البحث:

الجدول (6): فروقات التوزع الديموغرافية بين مجموعتي البحث

المتغيرات الديموغرافية	Triamcinolone	TAC + 5- Fluorouracil	P- value
الجنس			
الذكور	3(21.4%)	7(46.7%)	0.1
الإناث	11(78.6%)	8(53.3%)	
عمر المرضى (سنة)	28.9±8.2	24.6±3.9	0.06
عمر الجذرة (سنة)	6.8±5.6	4.9±5.1	0.09
موقع الجذرة			0.2
الكف	10(50%)	5(25%)	
الوجه	0(0%)	3(15%)	
الصدر	5(25%)	7(35%)	
الأذن	1(5%)	1(5%)	
العضد	4(20%)	3(15%)	
المرفق	0(0%)	1(5%)	
سبب الجذرة			0.3
عد شائع	10(50%)	5(25%)	
عفوي	5(25%)	6(30%)	
جرحي	4(20%)	7(35%)	
حرق	0(0%)	2(10%)	
ثقب أذن	1(5%)	0(0%)	

*تم التعبير عن المتغيرات الكمية بالمتوسط ± انحراف معياري (Mean ± SD)

تم التعبير عن المتغيرات النوعية بالتكرارات والنسب المئوية

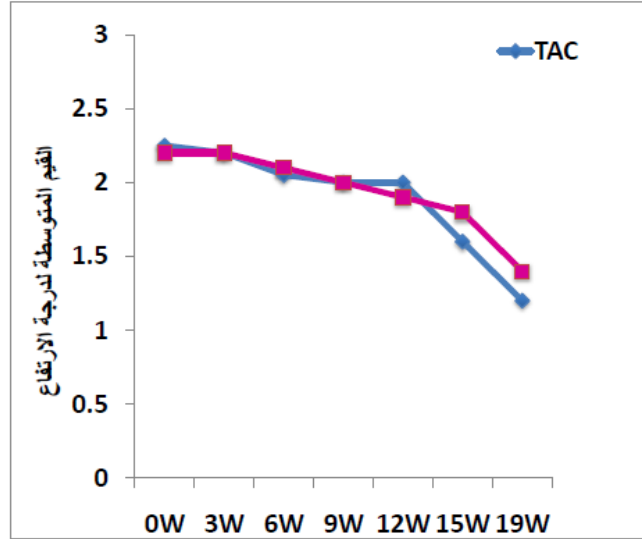
نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية.

8. دراسة فروقات متوسطات درجة ارتفاع الجذرة بين مجموعتي البحث:

الجدول (7): فروقات متوسطات درجة الارتفاع تبعاً للتقييم السريري للجدرة

	الزمن	(Mean ± SD) Triamcinolone	(Mean ± SD) 5- Fluorouracil TAC	P- value
جلسة 1	0Week	2.25±0.4	2.20±0.4	0.7
جلسة 2	3Week	2.20±0.4	2.20±0.4	1
جلسة 3	6Week	2.05±0.2	2.10±0.3	0.5
جلسة 4	9Week	2±0.3	2±0	1
جلسة 5	12Week	2±0.3	1.90±0.3	0.3
جلسة 6	15Week	1.60±0.5	1.80±0.4	0.2
المتابعة	19Week	1.20±0.8	1.40±0.6	0.4
	P- value	0.0001	0.0001	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض تدريجي في درجة الارتفاع عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج مع القيم المتوسطة بعد شهر من نهاية العلاج حيث انخفضت من 2.25±0.4 إلى 1.20±0.8 في مجموعة Triamcinolone بينما انخفضت من 2.20±0.4 إلى 1.40±0.6 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.



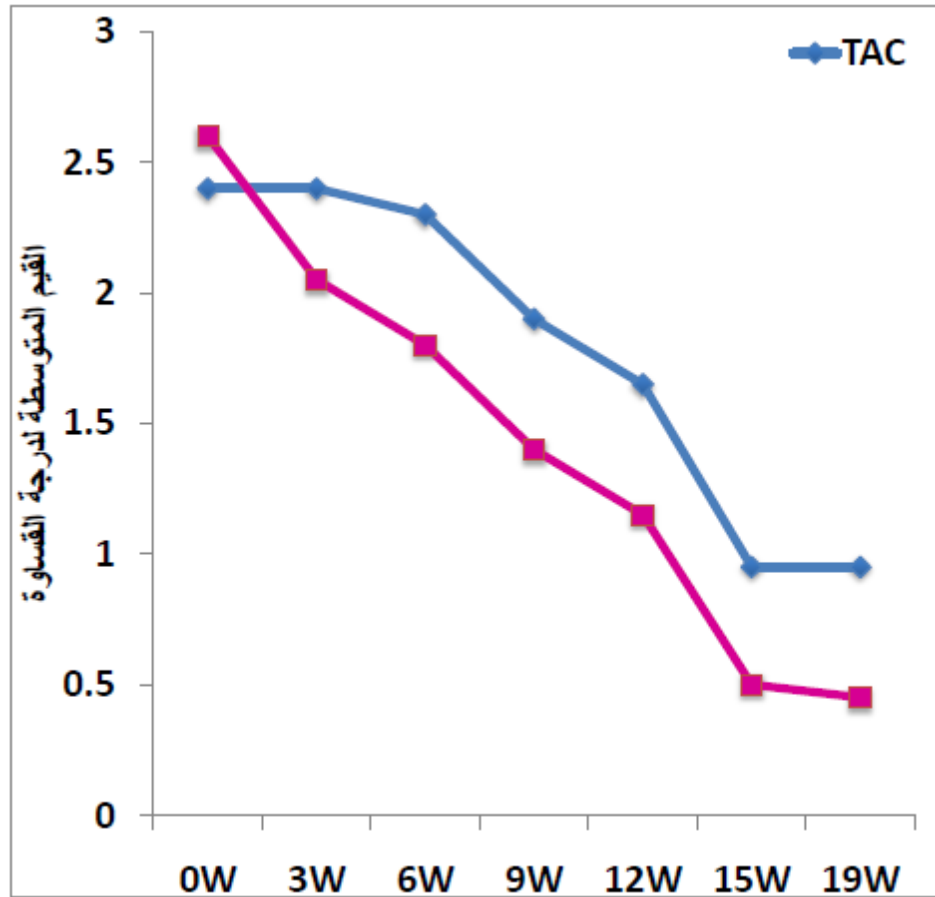
الشكل (18): فروقات متوسطات درجة الارتفاع تبعا للتقييم السريري للجذرة

9. دراسة فروقات متوسطات درجة قساوة الجذرة بين مجموعتي البحث:

الجدول (8): فروقات متوسطات درجة القساوة تبعا للتقييم السريري للجذرة

الزمن	(Mean ± SD) Triamcinolone	(Mean ± SD) TAC + 5-Fluorouracil	P- value
0Week	2.40±0.7	2.60±0.5	0.3
3Week	2.40±0.7	2.05±0.8	0.07
6Week	2.30±0.8	1.80±0.6	0.001
9Week	1.90±0.6	1.40±0.6	0.01
12Week	1.65±0.7	1.15±0.7	0.03
15Week	0.95±0.9	0.50±0.6	0.04
19Week	0.95±0.9	0.45±0.6	0.04
P- value	0.0001	0.0001	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض تدريجي في درجة القساوة عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج مع القيم المتوسطة بعد شهر من نهاية العلاج حيث انخفضت من $240. \pm 0.7$ إلى 0.95 ± 0.9 في مجموعة Triamcinolone بينما انخفضت من 2.60 ± 0.5 إلى 0.45 ± 0.6 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil، بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها، وبين المجموعتين عند كل نقطة متابعة زمنية كانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية بدءاً من الأسبوع السادس.



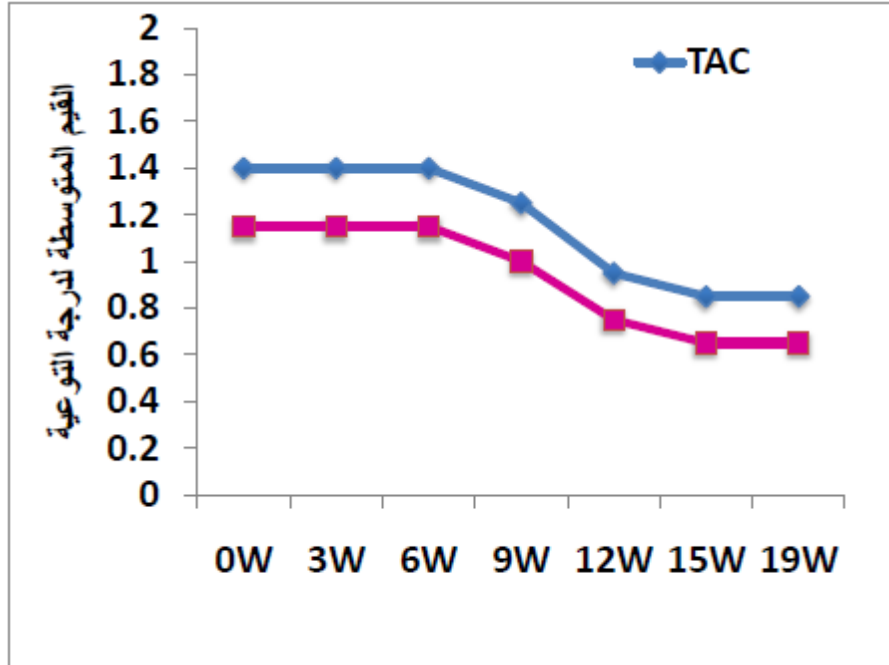
الشكل (19): فروقات متوسطات درجة القساوة تبعاً للتقييم السريري للجدرة

10. دراسة فروقات متوسطات درجة توعية الجدة بين مجموعتي البحث:

الجدول (9): فروقات متوسطات درجة التوعية تبعاً للتقييم السريري للجدة

الزمن	(Mean $\pm$ SD) Triamcinolone	(Mean $\pm$ SD) TAC + 5-Fluorouracil	P- value
0Week	1.40 $\pm$ 0.8	1.15 $\pm$ 0.6	0.3
3Week	1.40 $\pm$ 0.8	1.15 $\pm$ 0.6	0.3
6Week	1.40 $\pm$ 0.8	1.15 $\pm$ 0.6	0.3
9Week	1.25 $\pm$ 0.8	1 $\pm$ 0.7	0.3
12Week	0.95 $\pm$ 0.3	0.75 $\pm$ 0.5	0.1
15Week	0.85 $\pm$ 0.3	0.65 $\pm$ 0.5	0.2
19Week	0.85 $\pm$ 0.3	0.65 $\pm$ 0.5	0.2
P- value	0.001	0.003	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض تدريجي في درجة التوعية عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج مع القيم المتوسطة بعد شهر من نهاية العلاج حيث انخفضت من 1.40 $\pm$ 0.8 إلى 0.85 $\pm$ 0.3 في مجموعة Triamcinolone بينما انخفضت من 1.15 $\pm$ 0.6 إلى 0.65 $\pm$ 0.5 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.



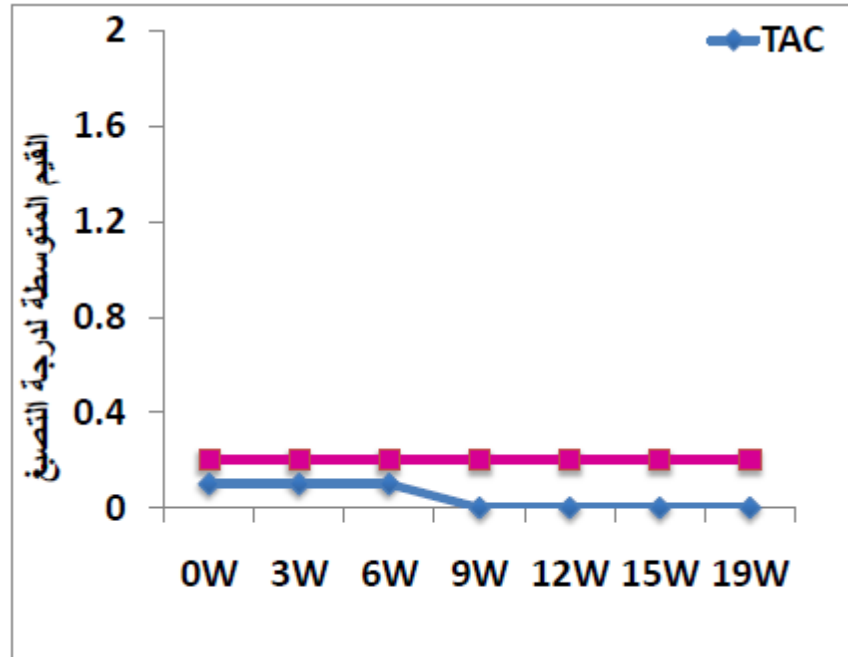
الشكل (20): فروقات متوسطات درجة التوعية تبعاً للتقييم السريري للجذرة

11. دراسة فروقات متوسطات درجة تصبغ الجذرة بين مجموعتي البحث:

الجدول (10): فروقات متوسطات درجة التصبغ تبعاً للتقييم السريري للجذرة

الزمن	(Mean ± SD) Triamcinolone	(Mean ± SD) TAC + 5- Fluorouracil	P- value
0Week	0.10±0.4	0.20±0.6	0.5
3Week	0.10±0.4	0.20±0.6	0.5
6Week	0.10±0.4	0.20±0.6	0.5
9Week	0	0.20±0.6	0.1
12Week	0	0.20±0.6	0.07
15Week	0	0.20±0.6	0.07
19Week	0	0.20±0.6	0.1
P- value	0.4	0.5	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية في درجة التصبغ في كل مجموعة من مجموعتي العلاج وكذلك الأمر في كل نقطة زمنية بين المجموعتين لم تكن هناك أية فروقات ذات دلالة إحصائية، مع ملاحظة حدوث التحسن بدرجة التصبغ في مجموعة Triamcinolone حيث انخفضت قيمة متوسط درجة التصبغ من 0.10±0.4 قبل بداية العلاج إلى 0 بعد العلاج مقارنة بمجموعة TAC مع 5-Fluorouracil والتي بقيت ثابتة 0.20±0.6 ولم تبد أي تحسن بدرجة التصبغ.



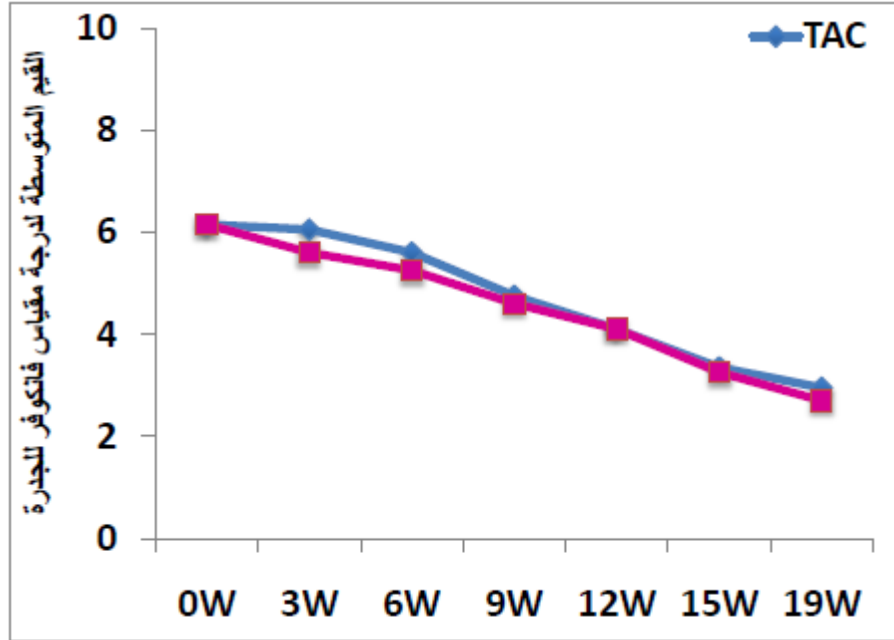
الشكل (21): فروقات متوسطات درجة التصبغ تبعا للتقييم السريري للجدرة

12. دراسة فروقات متوسطات درجة مقياس فانكوفر بين مجموعتي البحث:

الجدول (11): فروقات متوسطات درجة مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجذرة

الزمن	(Mean ± SD) Triamcinolone	(Mean ± SD) TAC + 5-Fluorouracil	P- value
0Week	6.15±1.3	6.15±1.2	1
3Week	6.05±1.2	5.60±1.5	0.3
6Week	5.60±1.2	5.25±1.2	0.3
9Week	4.75±1.1	4.60±1.1	0.6
12Week	4.10±1.07	4.10±1.2	1
15Week	3.35±1.4	3.25±1.06	0.8
19Week	2.95±1.6	2.70±1.4	0.6
P- value	0.0001	0.0001	

نلاحظ من الجدول السابق حدوث انخفاض تدريجي في قيمة متوسط مقياس فانكوفر عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج مع القيم المتوسطة بعد شهر من نهاية العلاج حيث انخفضت من 6.15 ± 1.3 إلى 2.95 ± 1.6 في مجموعة Triamcinolone بينما انخفضت من 6.15 ± 1.2 إلى 2.70 ± 1.4 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.



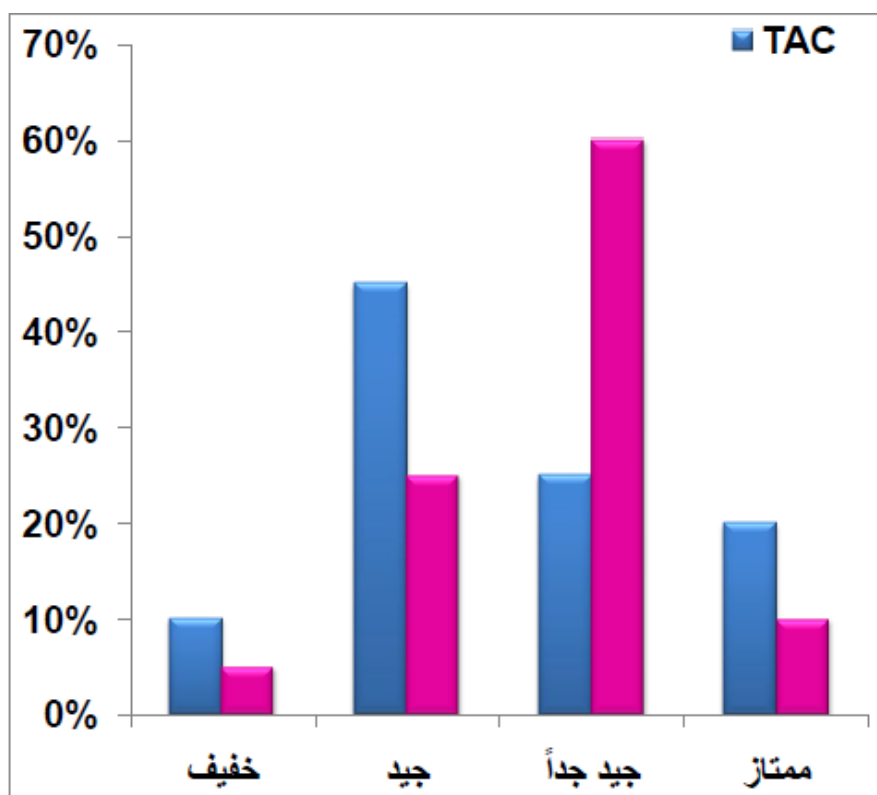
الشكل (22): فروقات متوسطات درجة مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجذرة

13. توزيع عينة البحث حسب درجة التحسن السريري للجذرة:

الجدول (12): توزيع عينة 40 جذرة حسب درجة التحسن السريري

درجة التحسن	Triamcinolone	TAC + 5-Fluorouracil	P-value
خفيف	2(10%)	1(5%)	0.5
جيد	9(45%)	5(25%)	0.06
جيد جداً	5(25%)	12(60%)	0.01
ممتاز	4(20%)	2(10%)	0.2
المجموع	20(100%)	20(100%)	

نلاحظ من الجدول السابق أن 60% من حالات العلاج ب TAC مع 5-Fluorouracil كانت درجة التحسن لديها جيد جداً مقابل 45% ذات تحسن جيد في مجموعة ال Triamcinolone في حين كانت حالات التحسن الممتاز في تلك المجموعة أعلى من مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil.



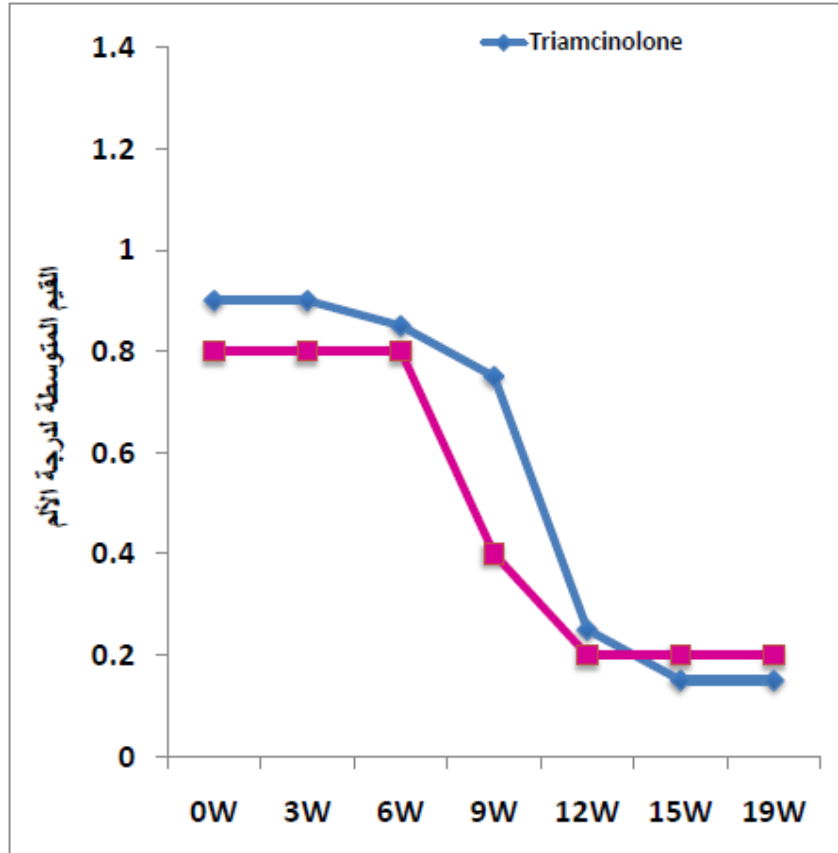
الشكل (23): توزيع عينة 40 جدره حسب درجة التحسن السريري

14. دراسة فروقات متوسطات درجة الألم بين مجموعتي البحث:

الجدول (13): فروقات متوسطات درجة الألم تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى

الزمن	(Mean ± SD) Triamcinolone	(Mean ± SD) TAC + 5-Fluorouracil	P-value
0Week	0.90±0.7	0.80±0.7	0.6
3Week	0.90±0.7	0.80±0.7	0.6
6Week	0.85±0.6	0.80±0.7	0.8
9Week	0.75±0.6	0.40±0.5	0.06
12Week	0.25±0.4	0.20±0.4	0.7
15Week	0.15±0.3	0.20±0.4	0.6
19Week	0.15±0.3	0.20±0.4	0.6
P-value	0.0001	0.0001	

نلاحظ حدوث انخفاض تدريجي في درجة الألم عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر حيث انخفضت من 0.90 ± 0.7 إلى 0.15 ± 0.3 في مجموعة Triamcinolone بينما انخفضت من 0.80 ± 0.7 إلى 0.20 ± 0.4 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ضمن المجموعة الواحدة إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.



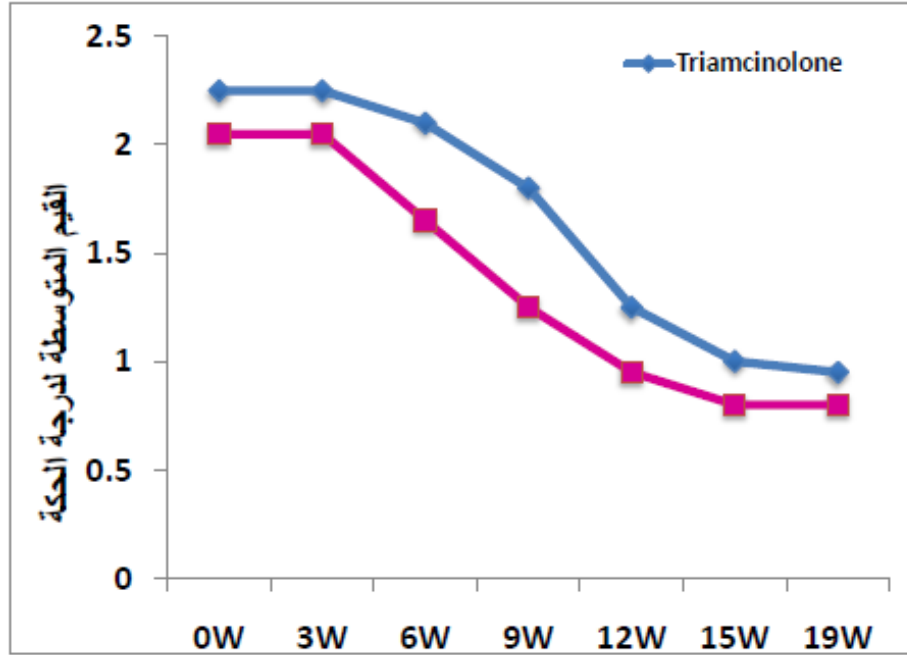
الشكل (24): فروقات متوسطات درجة الألم تبعا للتقييم الشخصي للمرضى

15. دراسة فروقات متوسطات درجة الحكة بين مجموعتي البحث:

الجدول (14): فروقات متوسطات درجة الحكة تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى

الزمن	(Mean ± SD) Triamcinolone	(Mean ± SD) TAC + 5-Fluorouracil	P-value
0Week	2.25±0.5	2.05±0.9	0.4
3Week	2.25±0.5	2.05±0.9	0.4
6Week	2.10±0.5	1.65±0.9	0.08
9Week	1.80±0.4	1.25±0.7	0.05
12Week	1.25±0.5	0.95±0.6	0.1
15Week	1±0.5	0.80±0.7	0.3
19Week	0.95±0.6	0.80±0.7	0.4
P-value	0.0001	0.0001	

نلاحظ حدوث انخفاض تدريجي في درجة الحكة عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر حيث انخفضت من 2.25 ± 0.5 إلى 0.95 ± 0.6 في مجموعة Triamcinolone بينما انخفضت من 2.05 ± 0.9 إلى 0.80 ± 0.7 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ضمن المجموعة الواحدة إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.



الشكل (25): فروقات متوسطات درجة الحكة تبعاً للتقييم الشخصي للمرضى

16. دراسة علاقة التحسن السريري مع الجنس:

الجدول (15): علاقة درجة التحسن السريري مع الجنس

الجنس	(Triamcinolone) درجة التحسن				(TAC + 5-Fluorouracil) درجة التحسن			
	خفيف	جيد	جيد جداً	ممتاز	خفيف	جيد	جيد جداً	ممتاز
الذكور	0(0%)	2(40%)	1(25%)	0(0%)	1(100%)	1(33.3%)	4(44.4%)	1(50%)
الإناث	2(100%)	3(60%)	3(75%)	3(100%)	0(0%)	2(66.7%)	5(55.6%)	1(50%)
المجموع	2	5	4	3	1	3	9	2
P-value	0.4				0.7			

حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact:

تبين عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن والجنس في كلا مجموعتي العلاج.

17. دراسة علاقة التحسن السريري مع عمر المرضى:

الجدول (16): علاقة درجة التحسن السريري مع الفئات العمرية للمرضى

الفئات العمرية للمرضى	(Triamcinolone) درجة التحسن				(TAC + 5-Fluorouracil) درجة التحسن			
	ممتاز	جيد جداً	جيد	خفيف	ممتاز	جيد جداً	جيد	خفيف
سنة <30	1(50%)	9(100%)	2(66.7%)	1(100%)	1(33.3%)	2(50%)	2(40%)	2(100%)
سنة ≥30	1(50%)	0(0%)	1(33.3%)	0(0%)	2(66.7%)	2(50%)	3(60%)	0(0%)
المجموع	2	9	3	1	3	4	5	2
P-value	0.1				0.4			

حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact:

تبيّن عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن والفئات العمرية للمرضى في كلا مجموعتي العلاج.

18. دراسة علاقة التحسن السريري مع عمر الجذرة:

الجدول (17): علاقة درجة التحسن السريري مع عمر الجذرة

عمر الجذرة	(Triamcinolone) درجة التحسن				(TAC + 5-Fluorouracil) درجة التحسن			
	ممتاز	جيد جداً	جيد	خفيف	ممتاز	جيد جداً	جيد	خفيف
سنة ≤ 1	2(100%)	3(25%)	1(20%)	0(0%)	2(50%)	0(0%)	1(11.1%)	0(0%)
سنة >1	0(0%)	9(75%)	4(80%)	1(100%)	2(50%)	5(100%)	8(88.9%)	2(100%)
المجموع	2	12	5	1	4	5	9	2
P-value	0.4				0.1			

حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact:

تبين عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن وعمر الجذرة في كلا مجموعتي العلاج.

19. دراسة علاقة التحسن السريري مع موقع الجذرة:

الجدول (18): علاقة درجة التحسن السريري مع موقع الجذرة

موقع الجذرة	(Triamcinolone)				(TAC + 5-Fluorouracil)			
	درجة التحسن				درجة التحسن			
	خفيف	جيد	جيد جداً	ممتاز	خفيف	جيد	جيد جداً	ممتاز
الكتف	1(50%)	4(44.4%)	2(40%)	3(75%)	0(0%)	2(40%)	2(16.7%)	1(50%)
الوجه	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(20%)	1(8.3%)	1(50%)
الصدر	0(0%)	2(22.2%)	2(40%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	7(58.3%)	0(0%)
الأذن	0(0%)	1(11.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)
العضد	1(50%)	2(22.2%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)	1(20%)	2(16.7%)	0(0%)
المرق	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
المجموع	2	9	5	4	1	5	12	2
P-value	0.8				0.09			

حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار exact Fisher:

تبين عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن وموقع الجذرة في كلا مجموعتي العلاج.

20. دراسة علاقة التحسن السريري مع سبب الجذرة:

الجدول (19): علاقة درجة التحسن السريري مع سبب الجذرة

سبب الجذرة	(Triamcinolone)				(TAC + 5-Fluorouracil)			
	درجة التحسن				درجة التحسن			
	خفيف	جيد	جيد جداً	ممتاز	خفيف	جيد	جيد جداً	ممتاز
عد شائع	1(50%)	5(55.6%)	3(60%)	1(25%)	0(0%)	3(60%)	1(8.3%)	1(50%)
عفوي	0(0%)	2(22.2%)	2(40%)	1(25%)	0(0%)	0(0%)	6(50%)	0(0%)
جراحي	1(50%)	1(11.1%)	0(0%)	2(50%)	0(0%)	1(20%)	5(41.7%)	1(50%)
حرق	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1(20%)	0(0%)	0(0%)
ثقب الأذن	0(0%)	1(11.1%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
المجموع	2	9	5	4	1	5	12	2
P-value	0.6				0.06			

حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار exact Fisher:

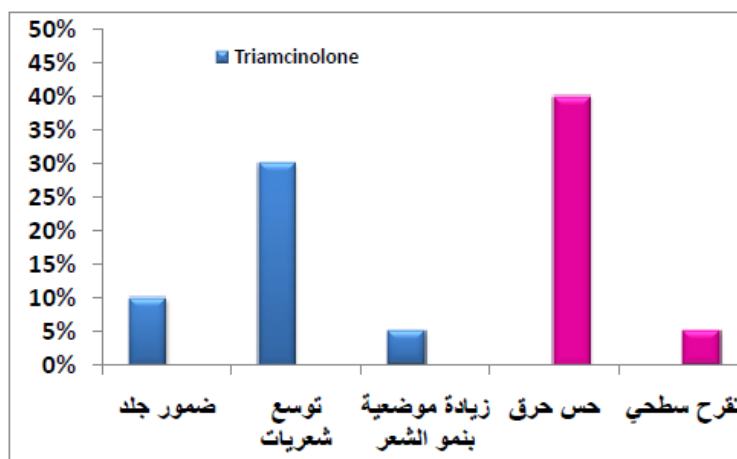
تبين عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن وسبب الجذرة في كلا مجموعتي العلاج.

21. دراسة الآثار الجانبية للعلاج في مجموعتي البحث:

الجدول (20): أهم الآثار الجانبية الحاصلة لدى مجموعتي العلاج

الآثار الجانبية	(Triamcinolone) (N=20)	(5-Fluorouracil) (N=20)
ضمور الجلد	2(10%)	—
توسع الشعريات الدموية	6(30%)	—
فرط أشعار	1(5%)	—
حس حرق	—	8(40%)
تقرح سطحي	—	1(5%)

نلاحظ من الجدول السابق أن أكثر الآثار الجانبية الحاصلة في مجموعة الـ Triamcinolone كانت توسع الشعريات الدموية بنسبة 30%، وفي مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil كانت حس الحرق بنسبة 40%. لم تسجل أي آثار جانبية جهازية في كلا مجموعتي العلاج، ولم نلاحظ حدوث أي تغيرات في القيم الطبيعية لتعداد الدم الكامل ووظائف الكبد والكلية بعد نهاية العلاج مقارنة بالقيم قبل البدء بالعلاج.



الشكل (26): أهم الآثار الجانبية الحاصلة لدى مجموعتي العلاج

❖ المناقشة

عند تقييم درجة الارتفاع، لاحظنا حدوث انخفاض تدريجي في ارتفاع الجدران عند مقارنة القيم قبل البدء بالعلاج مع القيم بعد شهر من نهاية العلاج بوجود فروقات ذات أهمية إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها (P-value=0.0001)، حيث بلغ الانخفاض 46.7% في مجموعة Triamcinolone مقابل 36.4% في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil، إلا أنه ما بين المجموعتين لم نلاحظ وجود فروقات هامة إحصائياً يمكننا تفسير هذه النتائج نظراً لتأثير كل من الدوائين المثبط لتكاثر أرومات الليف وإنتاج الكولاجين، بالإضافة لزيادة معدل تخرب الكولاجين كما ذكرنا سابقاً.

عند تقييم درجة المساواة، لاحظنا حدوث انخفاض تدريجي عند مقارنة القيم قبل البدء بالعلاج مع القيم بعد شهر من نهاية العلاج بوجود فروقات ذات أهمية إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها (P-value=0.0001)، حيث بلغ الانخفاض 60.4% في مجموعة Triamcinolone مقابل 82.7% في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil، حيث يحفز كل من الدوائين عمل الكولاجيناز وهدم الكولاجين ويثبط إنتاج كولاجين جديد، بالإضافة لوجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس (بعد جلسة الحقن الثانية) (P-value=0.0001)، حيث بلغت قيمة متوسط درجة المساواة 2.30 ± 0.8 في مجموعة Triamcinolone مقابل 1.80 ± 0.6 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil، مع وجود فروقات هامة إحصائياً في جلسات الحقن التالية، وبعد شهر من نهاية العلاج حيث كانت قيمة المتوسط 0.95 ± 0.9 في مجموعة Triamcinolone مقابل 0.45 ± 0.6 في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil (P-value=0.04)، ربّما يمكن تفسير ذلك بتأثير ال-5-فلورويوراسيل المثبط والهدفى على TGF—B اللازم للتعبير عن جين الكولاجين من النمط الأول ضمن أرومات الليف مما يقلل من قوة النسيج الندبي.

عند تقييم درجة التوعية، لاحظنا حدوث انخفاض تدريجي عند مقارنة القيم قبل البدء بالعلاج مع القيم بعد شهر من نهاية العلاج بوجود فروقات ذات أهمية إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها حيث بلغ الانخفاض 39.3% في مجموعة Triamcinolone مع (P-value=0.001)، يمكن تفسير ذلك نظراً لدور الستيروئيدات القشرية في تخفيض مستويات عامل النمو المحوّل - بيتا (TGF-B)، عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF)، وعامل النمو الشبيه بالإنسولين - 1 (IGF-1) مما يقلل من تكوّن الأوعية الدموية، مقابل 43.5% في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil مع (P-value=0.003) حيث أنّ تأثير 5-FU المثبط على TGF—B يقلل من تفعيل عوامل

النمو الأخرى مثل VEGF مما يخفّض أيضاً من تشكّل الأوعية الدموية. لم نلاحظ وجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية.

عند تقييم درجة التصبّع، لم يُسجَل فرق هام إحصائياً في أيّ مجموعة من مجموعتي العلاج حيث أنّ ($P=0.4$) value) في مجموعة Triamcinolone، مقابل ($P\text{—value}=0.5$) في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil، كذلك الأمر في كل نقطة زمنية بين المجموعتين لم تكن هناك أية فروقات ذات أهمية إحصائية، مع ملاحظة حدوث تحسّن للنسبة للجدرات المصطبغة في مجموعة Triamcinolone قد يكون نتيجةً لدوره المضاد للالتهاب حيث انخفضت قيمة متوسط درجة التصبغ من 0.10 ± 0.4 قبل بداية العلاج إلى 0 بعد العلاج، مقارنةً بمجموعة 5-Fluorouracil حيث لم تشاهد أية تغيّرات في درجة التصبغ.

لاحظنا حدوث انخفاض تدريجي في قيمة متوسط مقياس فانكوفر عند مقارنة القيم قبل البدء بالعلاج مع القيم بعد شهر من نهاية العلاج حيث بلغت نسبة الانخفاض 52.03% في مجموعة Triamcinolone بوجود فرق هام إحصائياً ($P\text{—value}=0.0001$)، مقابل 56.09% في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil وأيضاً بوجود فرق هام إحصائياً ($P\text{—value}=0.0001$)، إلا أنّه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات أهمية إحصائية.

45% من حالات العلاج ب Triamcinolone كانت درجة التحسن لديها جيد مقابل 60% من حالات العلاج ب TAC مع 5-Fluorouracil كانت درجة التحسن لديها جيد جداً، في حين كانت حالات التحسن الممتاز أعلى في مجموعة Triamcinolone حيث بلغت النسبة 20% مقابل 10% في المجموعة الأخرى.

أما بالنسبة للتقييم الشخصي للمرضى، فقد لاحظنا حدوث انخفاض تدريجي في درجة الألم عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج وبعد نهاية العلاج بشهر حيث بلغ الانخفاض 83.3% في مجموعة Triamcinolone مقابل 75% في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات أهمية إحصائية ضمن المجموعة الواحدة ($P\text{—value}=0.0001$)، بينما لم نجد فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج.

عند تقييم درجة الحكّة، لاحظنا حدوث انخفاض تدريجي عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج وبعد نهاية العلاج بشهر حيث بلغ الانخفاض 57.8% في مجموعة Triamcinolone مقابل 61% في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil بوجود فروقات ذات أهمية إحصائية ضمن المجموعة الواحدة ($P\text{—value}=0.0001$)، لم يكن هنالك فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج.

عند دراسة علاقة التحسن السريري مع الجنس تبينَ عدم وجود علاقة إحصائية هامة ما بين درجة التحسن والجنس في كلا مجموعتي العلاج.

عند تقييم علاقة التحسن السريري مع الفئات العمرية للمرضى لم نلاحظ تغيراً في درجة التحسن مرتبطاً بالعمر في كلا مجموعتي العلاج.

لم نلاحظ تغيراً في درجة التحسن السريري مرتبطاً بعمر الجذرة في كلا مجموعتي العلاج.

عند تقييم علاقة التحسن السريري مع الموقع التشريحي للجذرة، تبينَ عدم وجود علاقة إحصائية هامة في كلا مجموعتي العلاج.

عند دراسة العلاقة بين التحسن السريري وسبب الجذرة لم نجد علاقة هامة إحصائياً في كلا مجموعتي العلاج.

كان الأثر الجانبي الأكثر حدوثاً خلال فترة الدراسة في مجموعة العلاج ب Triamcinolone هو توسع الشعريات الدموية بنسبة 30% يليه ضمور الجلد 10%، وزيادة موضعية بنمو الشعر بنسبة 5% من الحالات.

بينما في مجموعة TAC مع 5-Fluorouracil فقد كان الأثر الجانبي الأكثر حدوثاً هو حس الحرق أثناء الحقن بنسبة 40% وقد استمرَّ لمدة تتراوح بين نهاية الحقن مباشرةً حتى 30 دقيقة أحياناً، أمّا التقرح السطحي للجذرة فقد حدث عند حالة واحدة فقط (بنسبة 5%)، شفيت بالتطبيق الموضعي لل 2% fusidic acid cream مرتين يومياً.

لم تُسجَل أي آثار جانبية جهازية في كلا مجموعتي العلاج، ولم نلاحظ حدوث أي تغيرات في القيم الطبيعية لتعداد الدم الكامل ووظائف الكبد والكلية بعد نهاية العلاج مقارنةً بالقيم قبل البدء بالعلاج.

❖ المقارنة مع الدراسات العالمية

في الدّراسة التي أجراها Hietanen وزملاؤه في فنلندا عام 2019 والتي شملت 50 جدرّة تمّ توزيعها بالتساوي ضمن مجموعتين، تمّ حقن التريامسينولون بتركيز (10 ملغ/مل) ضمن الجدرّة في المجموعة الأولى بينما أُجريَ الحقن ضمن الجدرّة لل 5-فلورويوراسيل بتركيز (45 ملغ/مل) بالمشاركة مع التريامسينولون بتركيز (5 ملغ/مل) في المجموعة الثانية وهذه الطريقة تماثل طريقة العلاج المتبعة في دراستنا، كانت الفعالية العلاجية لكلا الدوائين متقاربة جداً إذ لم يُسجَل فارق إحصائي هام في معدلات التحسن بين المجموعتين وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا، وكانت أشيع الآثار الجانبية الملحوظة في مجموعة التريامسينولون هي ضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية وهذا يتوافق أيضاً مع نتائج دراستنا.

بينما تميّزت دراستنا عنها فيما يخص درجة القساوة حيث أشار بحثنا لتحسن أفضل في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس، كما اختلفت عنها بالنسبة للآثار الجانبية المسجلة في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع TAC وهي حس الحرق والتقرح السطحي في دراستنا مقابل ضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية في الدراسة الفنلندية [59].

في الدّراسة التي أجراها Saha وزملاؤه في الهند عام 2012 والتي قارنت بين الحقن الموضعي للتريامسينولون بتركيز (40 ملغ/مل) ضمن 24 جدرّة مقابل الحقن الموضعي لل 5-فلورويوراسيل بتركيز (45 ملغ/مل) بالمشاركة مع التريامسينولون بتركيز (5 ملغ/مل) ضمن 20 جدرّة، أظهر كلّ من العلاجين فعاليةً متقاربةً بدون وجود فروقات هامة إحصائية في معدّلات التحسن بين المجموعتين وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا. تميّزت دراستنا عنها من حيث التحسن الأفضل بالنسبة لدرجة القساوة في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس وتميّزت عنها أيضاً بالمعدّل المنخفض نسبياً لحدوث التقرح السطحي كأثر جانبي للعلاج (5% في دراستنا) مقابل (65% في الدراسة الهندية) [68].

في الدّراسة التي أجراها Prabhu وزملاؤه في الهند عام 2012 والتي شملت 30 جدرّة تمّ علاج 15 منها بالحقن الموضعي للتريامسينولون بتركيز (40 ملغ/مل) و15 منها بالحقن الموضعي ضمن الجدرّة لل 5-فلورويوراسيل بتركيز (45 ملغ/مل) بالمشاركة مع التريامسينولون بتركيز (5 ملغ/مل)، خفّض التريامسينولون حجم الجدرّة بشكلٍ

أفضل من ال 5-فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق هام إحصائياً وهذا يختلف عن نتائج دراستنا. بينما حدث النقرح السطحي في حالة واحدة فقط من مجموعة العلاج ب 5-فلورويوراسيل مع TAC وهذا يوافق دراستنا [67].

في الدراسة التي أجراها Sadeghinia وزملاؤه في إيران عام 2012 وهي دراسة مقارنة شملت 40 جدره تم توزيعها بالتساوي ضمن مجموعتين، تم علاج المجموعة الأولى بطريقة الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون بتركيز (40 ملغ/مل) بينما تم حقن 5-فلورويوراسيل مع TAC بطريقة الوشم في المجموعة الثانية وهذه الطريقة العلاجية مختلفة عن طريقة العلاج المتبعة في دراستنا، أظهرت هذه الدراسة أن 5-فلورويوراسيل مع TAC كان أكثر فعالية من التريامسينولون في علاج الجدرات وأدى لتحسن أفضل بوجود فارق هام إحصائياً وهذا لا يتوافق مع نتائج دراستنا. لم تُسجل آثار جانبية في أي مجموعة من مجموعتي العلاج وهذا يختلف أيضاً عن نتائج دراستنا [50].

الجدول (21): الدراسات المقارنة

الباحث/ السنة/ البلد	عينة البحث	طريقة العلاج المتبعة	جلسات الحقن والتقييم	النتائج	الآثار الجانبية
دراستنا - 2021 2022 سوريا	40 جدره: 20 في مجموعة TAC. 20 في مجموعة 5-FU مع TAC	حقن TAC 40 ملغ/مل يمزج مع الليدوكائين بنسبة (TAC:lidocaine) (1:1) بحيث يصبح التركيز النهائي للتريامسينولون 20 ملغ/مل وذلك ضمن الجدره حتى ابيضاضها، وحقن 5-FU بتركيز 45 ملغ/مل مع 5 ملغ/مل TAC بدون تمديد ضمن الجدره حتى الابيضاض وبجرعة كلية لا تتجاوز 100 ملغ/جلسة، الحقن لكلا الدوائين باستعمال سيرنج الأنسولين مل قياس الإبرة 27 G	الحقن بمعدل جلسة كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات، والتقييم قبل إجراء الحقن في كل جلسة وبعد نهاية العلاج بشهر	انخفاض قيمة مقياس فانكوفر بنسبة 52.03% في مجموعة التريامسينولون مع تحسن كل من الارتفاع - القساوة - التوعية - التصبغ - الحكه والألم. وبنسبة 56,09% في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع TAC مع تحسن الارتفاع - القساوة - التوعية - الحكه - الألم دون تحسن درجة التصبغ. لم نلاحظ وجود فروقات هامه إحصائيا بين مجموعتي العلاج إلا فيما يخص درجة القساوة حيث كان التحسن الأفضل في مجموعة 5- فلورويوراسيل مع TAC	في مجموعة TAC: توسع الشعيرات الدموية 30%، ضهور الجلد 10%، زيادة موضع في يمين الشعر 5%. أما في مجموعة 5- FU مع TAC حس حرق 40%، تقرح سطحي 5% (حالة واحدة)

Hietanen et al 2019 فنلندا	50 جدره: 25 في مجموعة TAC 25 في مجموعة 5-FU مع TAC	حقن 20 TAC ملغ/مل بمزج مع الليدوكائين بنسبة 1:1 بحيث يصبح التركيز النهائي للتريامسينولون 10 ملغ/مل وذلك ضمن الجدره حتى ابيضاضها، وحقن 5-Fu بتركيز 45 ملغ/مل مع TAC 5 ملغ/مل بدون تمديد ضمن الجدره حتى الابيضاض، وهي تماثل طريقة العلاج المتبعة في دراستنا	الحقن كل 3-4 أسابيع وذلك حتى 3 جلسات، مع تقييم في 12 وفي الشهر السادس	بلغ معدل التحسن 60% في مجموعة التريامسينولون، 46% في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع TAC، لم يكن هنالك فارق إحصائي هام في معدلات التحسن بين المجموعتين وهذا يوافق نتائج دراستنا. ظهر كل من العلاجين فعالية متقاربة.	الآثار الجانبية كانت أعلى في مجموعة TAC: (ضمور جلد 44%، توسع الشعريات النموية 55%) مقابل (ضمور جلد 8%، توسع الشعريات النموية 21%) في المجموعة الأخرى
Saha et al 2012 الهند	44 جدره: 24 في مجموعة TAC 20 في مجموعة 5-FU مع TAC	حقن TAC بتركيز 40 ملغ/مل بدون تمديد، وحقن 5-Fu بتركيز 45 ملغ/مل مع TAC 5 ملغ/مل لا يتجاوز 2 مل بالجلسة. الحقن لكل من الدوائين بواسطة سيرنغ الأنسولين مع إبره قياس 30 G ضمن جسم الجدره حتى ملاحظة الابيضاض سريريا وهذا لا يوافق دراستنا	الحقن بفواصل أسبوعية حتى 6 أسابيع، مع متابعة لمدة سنة بعد انتهاء العلاج	أظهر كل من العلاجين فعالية متقاربة. لم يكن هنالك فروقات إحصائية هامة في معدل التحسن بين المجموعتين وهذا يوافق نتائج دراستنا	أهمها في مجموعة 5-FU مع TAC وهي: الألم في موقع الحقن 95% تقرح سطحي 65%
Prabhu et al 2012 الهند	30 جدره: 15 في مجموعة TAC 15 في مجموعة 5-FU مع TAC	الحقن ضمن الجدره للمجموعة الأولى TAC بتركيز 40 ملغ/مل، وللمجموعة الثانية 5-Fu بتركيز 45 ملغ/مل مع TAC 5 ملغ/مل وكحد أعظمي 2 مل بالجلسة لكل من الدوائين وهذا لا يوافق دراستنا	الحقن بفواصل أسبوعية ولمدة 4 أسابيع، مع متابعة المرضى لمدة 6 أشهر	الانخفاض في حجم الجدره كان أفضل في مجموعة التريامسينولون 71.23% مقابل 48.57% في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع TAC بوجود فارق هام إحصائي (P= 0.0402)؛ وهذا لا يوافق نتائج دراستنا	في مجموعة TAC: زيادة الحكة (حالة واحدة)، أما في مجموعة 5-FU مع TAC: زيادة الحكة- زيادة الألم- التقرح السطحي (حالة واحدة لكل منها) بنسبة 7%

لم تُسجل آثار جانبية في أي مجموعة من مجموعتي العلاج. وهذا لا يوافق دراستنا	كانت المشاركة بين 5 فلورويوراسيل وTAC أكثر فعالية من TAC لوحده في علاج الجدرات. حيث أظهرت كلا المجموعتين تحسناً لكن التحسن الأفضل كان بمجموعة 5 فلورويوراسيل وTAC بوجود فارق هام إحصائي وهذا لا يوافق نتائج دراستنا	الحقن كل 4 أسابيع ولمدة 12 أسبوع. تم إجراء التقييم قبل أول جلسة وفي الأسابيع 4 / 8 / 12 / 20 / 28 / 36	التخدير أولاً بواسطة حقن الليدوكائين ثم حقن TAC 40 ملغ/مل ضمن الجذرة في المجموعة الأولى، بينما في المجموعة الثانية حقن 5-Fu مع TAC بطريقة الوشم، حيث يتم تقطير 1 مل من محلول Fu-5 بتركيز 45 ملغ/مل مع TAC 5 مل/مل على كل 1 سم من سطح الجذرة ثم تُجرى عدة ثقوب حوالي 40 ثقب لكل 5 مم بواسطة إبرة قياس 27 G، ثم يقطر 1 مل من محلول FU-5 مع TAC مرة أخرى على سطح الجذرة. وهذا لا يوافق دراستنا	40 جذرة: 20 في مجموعة TAC، 20 في مجموعة 5-FU مع TAC	Sadeghin ia et al 2012 إيران
--	--	--	--	--	---

❖ محدوديات الدراسة:

عدم توفر أجهزة قياس دقيقة لحجم الجذرة.

مدة الدراسة محدودة بعام دراسي واحد بحيث لا يسمح بمتابعة النكس على المدى الطويل.

❖ الاستنتاجات:

أظهر كل من العلاجين فعاليةً متقاربةً بالنسبة لانخفاض درجة كل من ارتفاع وتوعية الجدران، وكذلك بالنسبة للأعراض الشخصية للمرضى كالحكة والألم دون تسجيل فوارق إحصائية ذات قيمة.

تفوق العلاج بمشاركة التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل على العلاج بالتريامسينولون وحده في تحسين قساوة الجدران بوجود فارق هام إحصائياً.

تفوق حقن التريامسينولون على مشاركة التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل في تحسين التصبغ دون فارق هام إحصائياً.

❖ التوصيات:

أهمية تسليط الضوء على فعالية العلاج بالحقن الموضعي بمشاركة التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل في تحسين قساوة الجدران.

يُنصح باستعمال الحقن الموضعي بمشاركة التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل كخيار علاجي بالنسبة للجدران القاسية.

يُفضل العلاج بالتريامسينولون لوحده على مشاركة التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل في الجدران المصطبغة.

❖ ملحق ببعض صور المرضى

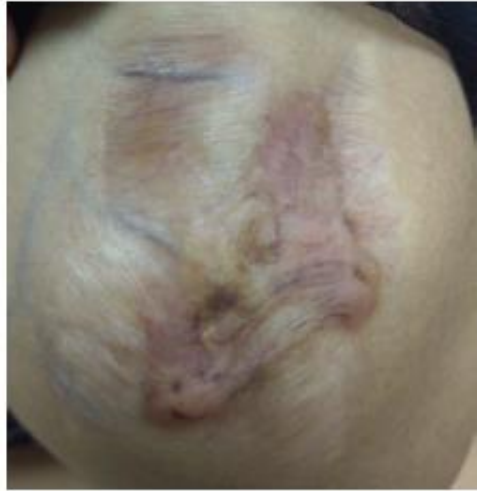
■ قبل وبعد العلاج بالتريامسينولون



بعد العلاج بالتريامسينولون



قبل العلاج بالتريامسينولون



بعد العلاج بالتريامسينولون



قبل العلاج بالتريامسينولون



بعد العلاج بالتريامسينولون



قبل العلاج بالتريامسينولون



قبل العلاج بالتريامسينولون



بعد العلاج بالتريامسينولون

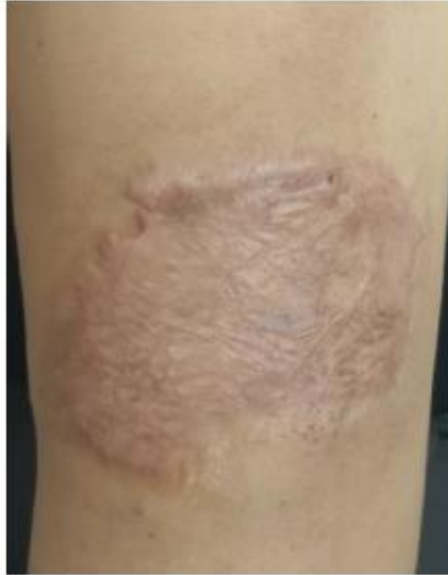
قبل وبعد العلاج بمشاركة التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل



بعد العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



قبل العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



بعد العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



قبل العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



بعد العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل

قبل العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



بعد العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل

قبل العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



بعد العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



قبل العلاج بمشاركة التريامسينولون
مع 5- فلورويوراسيل



شفاء التقرح بعد التطبيق الموضعي ل
fusidic acid



تقرح سطحي تالٍ للعلاج بمشاركة
التريامسينولون مع 5- فلورويوراسيل



1. Carswell L, Borger J. Hypertrophic Scarring Keloids. StatPearls. 2021 Jan.
2. Michael OS. The Search for the Genetic Basis of African Keloids. Annals of Ibadan Postgraduate Medicine. 2012;10(2):53–5.
3. Alibert JLM. Quelques recherches sur la cheloide. Mem Soc Med d'Emul. 1817. 744.
4. Chike–Obi CJ, Cole PD, Brisset AE. Keloids:Pathogenesis, Clinical Features, and Managment. Seminars in Plast Surg 2009;23;178–184.
5. Noishiki C, Hayasaka Y, Ogawa R. Sex differences in keloidogenesis: an analysis of 1659 keloid patients in Japan. Dermatology and therapy. 2019 Dec;9(4):747–54.
6. Alhady SM, Sivanantharajah K. Keloids in various races. A review of 175 cases. Plast Reconstr Surg. 1969 Dec. 44(6):564–6.
7. Bayat A, Arscott G, Ollier WE, Mc Grouther DA, Ferguson MW. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. British journal of plastic surgery. 2005 Jan 1;58(1):28–37.
8. Wang JC, Fort CL, Hom DB. Location Propensity for Keloids in the Head and Neck. Facial Plast Surg Aesthet Med. 2020 Jun 8.
9. Perdanakusuma DS. The Effect of Melanin Concentration on Collagen Accumulation in Keloid. Folia Medica Indonesiana. 2006 Oct 1;42(4):218–27.
10. Shaheen A, Khaddam J, Kesh F. Risk factors of keloids in Syrians. BMC dermatology. 2016 Dec;16(1):1–1.

11. Park TH, Park JH, Tirgan MH, Halim AS, Chang CH. Clinical implications of single-versus multiple-site keloid disorder: a retrospective study in an Asian population. *Ann Plast Surg*. 2015 Feb. 74 (2):248–51.
12. Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol*. 2004 May. 122(5):1126–32.
13. Ramakrishnan KM, THOMAS KP, SUNDARARAJAN CR. Study of 1,000 patients with keloids in South India. *Plastic and reconstructive surgery*. 1974 Mar 1;53(3):276–80.
14. Mouhari-Toure A, Saka B, Kombaté K, Akakpo S, Egbohhou P, Tchangaï-Walla K, Pitche P. Is There an Association between Keloids and Blood Groups?. *International Scholarly Research Notices*. 2012;2012.
15. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular medicine*. 2011 Jan;17(1):113–25.
16. MOUSTAFA MF, ABDEL-FA AF. Presumptive evidence of the effect of pregnancy estrogens on keloid growth. *Plastic and reconstructive surgery*. 1975 Oct 1;56(4):450–3.
17. Schierle HP, Scholz D, Lemperle G. Elevated levels of testosterone receptors in keloid tissue: an experimental investigation. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997 Aug 1;100(2):390–5.
18. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatologic Surgery*. 2017 Jan 1;43:S3–18.

19. Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis – Pathomechanisms and treatment. *Matrix Biol.* 2016 Apr. 51:37–46.
20. Funayama E, Chodon T, Oyama A, Sugihara T. Keratinocytes promote proliferation and inhibit apoptosis of the underlying fibroblasts: an important role in the pathogenesis of keloid. *Journal of investigative dermatology.* 2003 Dec 1;121(6):1326–31.
21. Gao FL, Jin R, Zhang L, Zhang YG. The contribution of melanocytes to pathological scar formation during wound healing. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2013;6(7):609.
22. McCauley RL, Chopra V, Li YY, Herndon DN, Robson MC. Altered cytokine production in black patients with keloids. *Journal of clinical immunology.* 1992 Jul 1;12(4):300–8.
23. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM, Kauffman CL, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plastic and reconstructive surgery.* 2006 Jan 1;117(1):286–300.
24. Zhang Z, Nie F, Kang C, Chen B, Qin Z, Ma J, Ma Y, Zhao X. Increased periostin expression affects the proliferation, collagen synthesis, migration and invasion of keloid fibroblasts under hypoxic conditions. *International journal of molecular medicine.* 2014 Jul 1;34(1):253–61.
25. Marneros AG, Krieg T. Keloids—clinical diagnosis, pathogenesis, and treatment options: Keloide—klinische Diagnose, Pathogenese und Behandlungsoptionen. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2004 Nov;2(11):905–13.
26. Kakar AK, Shahzad M, Haroon TS. Keloids: clinical features and management. Part I. *Journal of Pakistan Association of Dermatology.* 2017 Jan 3;16(2):97–103.

27. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(6):362–368 .
28. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Archives of dermatological research*. 2006 Apr 1;297(10):433.
29. Moshref SS, Mufti ST. Keloid and hypertrophic scars: comparative histopathological and immunohistochemical study. *Med Sci*. 2010 Jul 1;17(3):3–22.
30. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns*. 2014 Nov 1;40(7):1255–66.
31. Gulamhuseinwala N, Mackey S, Meagher P, Powell B. Should excised keloid scars be sent for routine histologic analysis?. *Annals of plastic surgery*. 2008 Feb 1;60(2):186–7.
32. Zelger B, Zelger BG, Burgdorf WH. Dermatofibroma—a critical evaluation. *International journal of surgical pathology*. 2004 Oct;12(4):333–44.
33. Billings SD, Folpe AL. Cutaneous and subcutaneous fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy: an update. *The American journal of dermatopathology*. 2004 Apr 1;26(2):141–55.
34. Ogawa R, Akaishi S, Hyakusoku H. Differential and exclusive diagnosis of diseases that resemble keloids and hypertrophic scars. *Annals of plastic surgery*. 2009 Jun 1;62(6):660–4.

35. Burns RA, Roy JS, Woods C, Padhye AA, Warnock DW. Report of the first human case of lobomycosis in the United States. *Journal of clinical microbiology*. 2000 Mar 1;38(3):1283–5.
36. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, PIZA- KATZER HI. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatologic surgery*. 2009 Feb;35(2):171–81.
37. Tziotzios C, Profyris C, Sterling J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics: Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 Jan 1;66(1):13–24.
38. Grabowski G, Pacana MJ, Chen E. Keloid and hypertrophic scar formation, prevention, and management: standard review of abnormal scarring in orthopaedic surgery. *JAAOS–Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2020 May 15;28(10):e408–14.
39. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al; International Advisory Panel on Scar Management. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110(2):560–571.
40. Roques C, Teot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2008;7(3):137–145.
41. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/triamcinolone_acetonide#section\(30-5-2017\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/triamcinolone_acetonide#section(30-5-2017)).
42. <https://reference.medscape.com/drug/Kenalog-10-kenalog-40-triamcinolone-acetonide-injectable-suspension-342748>.

43. Rahban S, Garner W. Fibroproliferative scars. *Clin Plast Surg*. 2003;30(1):77–89.
44. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Khan M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: a 10–year follow–up study. *British journal of plastic surgery*. 1992 Jan 1;45(5):374–9.
45. Acosta S, Ureta E, Yanez R, Oliva N, Searle S, Guerra C. Effectiveness of intralesional triamcinolone in the treatment of keloids in children. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(1):75–79.
46. Kakar AK, Shahzad M, Haroon TS. Keloids: clinical features and management. Part II. *Journal of Pakistan Association of Dermatology*. 2017 Jan 3;16(3):162–72.
47. Vo A, Doumit M, Rockwell G. The biomechanics and optimization of the needle–syringe system for injecting triamcinolone acetonide into keloids. *J Med Eng*. 2016;2016:8 (5162394).
48. Finken MJ, Mul D. Cushing’s syndrome and adrenal insufficiency after intradermal triamcinolone acetonide for keloid scars. *Eur J Pediatr*. 2010;169(9):1147–1149.
49. Teelucksingh S, Balkaran B, Ganeshmoorthi A, Arthur P. Prolonged childhood Cushing’s syndrome secondary to intralesional triamcinolone acetonide. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22(1):89–91.
50. Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5–fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. *Dermatol Surg*. 2012;38(1):104–109.
51. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5–fluorouracil. *Clinical pharmacokinetics*. 1989 Apr;16(4):215–37.

52. <https://betadailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=c45f5286-a52b-43e5-8a6f-d0312e7da0c8>.
53. Srivastava S, Patil A, Prakash C, Kumari H. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their combination in treatment of keloids. *World journal of plastic surgery*. 2018 May;7(2):212–219.
54. Huang L, Wong YP, Cai YJ, et al. Low-dose 5-fluorouracil induces cell cycle G2 arrest and apoptosis in keloid fibroblasts. *Br J Dermatol*. 2010;163(6):1181–1195.
55. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using Intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*. 1999;25(3):224–232.
56. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*. 2004;30(1):54–56; discussion 56–57.
57. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A, et al. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):474–479.
58. Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology*. 2002;204(2):130–2.
59. Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections—a randomized controlled trial. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019 Jan 1;72(1):4–11.
60. Haurani MJ, Foreman K, Yang JJ, Siddiqui A. 5-Fluorouracil treatment of problematic scars. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):139–148; discussion 49–51.

61. Mourad B, Elfar N, Elsheikh S. Spray versus intralesional cryotherapy for keloids. *J Dermatolog Treat*. 2015 Sep 24. 1–6.
62. Anderson JB, Foglio A, Harrant AB, et al. Scoping Review of Therapeutic Strategies for Keloids and Hypertrophic Scars. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Mar. 9 (3):e3469.
63. Akaishi S, Koike S, Dohi T, Kobe K, Hyakusoku H, Ogawa R. Nd:YAG Laser Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. *Eplasty*. 2012. 12:e1.
64. Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS, et al. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleom. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(1):43–49.
65. Naeini FF, Najafian J, Ahmadpour K. Bleomycin tattooing as a promising therapeutic modality in large keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg*. 2006;32(8):1023– 1029; discussion 9–30.
66. Giugliano G, Pasquali D, Notaro A, Brongo S, Nicoletti G, D'Andrea F, Bellastella A, Sinisi AA. Verapamil inhibits interleukin–6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts. *British journal of plastic surgery*. 2003 Dec 1;56(8):804–9.
67. Prabhu A, Sreekar H, Powar R, Uppin VM. A randomized controlled trial comparing the efficacy of intralesional 5–flourouracil versus triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Journal of the Scientific Society*. 2012 Jan 1;39(1):19.
68. Saha AK, Mukhopadhyay M. A comparative clinical study on role of 5–flourouracil versus triamcinolone in the treatment of keloids. *Indian J Surg*. 2012;74(4):326–329.

69. Hietanen KE , Järvinen TA , Huhtala H, Tolonen TT , Kuokkanen HO, Kaartinen IS , Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections, Journal of Plastic,Reconstructive & Aesthetic Surgery 2018.05.052
70. Srivastava S, Patil A, Prakash C, Kumari H. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-Fluorouracil, and their combination for the treatment of keloids. Advances in Wound Care 2017;6;11.
71. Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. Dermatol Surg 2012;38;104–109
72. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos et al. Intralesional 5 fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. J Am Acad Dermatol 2005;52;3;474–479.
73. Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. Dermatol Surg 2004;56–7;30;54–56.
74. Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. Dermatol Surg 1999;25;224–232.
75. Chike-Obi CJ, Cole PD, Brisset AE. Keloids:Pathogenesis, Clinical Features, and Managment. Seminars in Plast Surg 2009;23;178–184.
76. Burrows NP, Lovell CR. Rook textbook of dermatology. 9th edition. Volume 3. Chapter 96.45. keloids and hypertrophic scars.