



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة فعالية وأمان الحقن ضمن الآفة بالذيفان الوشقي نمط " أ " بالمقارنة مع التريامسينولون أسيتات

في معالجة الجدرات

Efficacy and safety of intralesional injection of botulinum toxin type A compared to triamcinolone acetate in the treatment of keloids

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية والزهرية

أُعدّ في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد طالبة الدراسات العليا:

نسرین شاهر كلش

بإشراف:

أ.م.د. كندة الشوّا

برئاسة:

أ.م.د. كندة الشوّا

1446هـ - 2024م

بسم الله الرحمن الرحيم

الحمدُ لله الذي بنعمته تتم الصالحات، الحمدُ لله الذي أُنارَ لي طريقي ومنّني القوة والصبرَ لأُكمل هذه الرحلة. قال الله تعالى: "وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْماً"، فالحمد لله الذي زادني علماً ويسّر لي سُبُل النجاح.

إلى أستاذتي القديرة الدكتورة كندة الشوّاء، شكراً من القلب على كُلِّ ما قدّمته لي من نصائح وإرشادات وعلى سعة صدرك وإيمانك بقدراتي. هذا العمل ما كان ليَرى النورَ بدون إرشاداتك الثمينة. لم تكوني مجردَ مشرفة أكاديمية، بل كُنْتَ داعمةً وموجهةً بكلِّ معنى الكلمة.

إلى والديّ الحبيبين، اللذين ربّاني على حُبِّ العلم والإخلاص. رغم رحيلكما عن الدنيا، إلا أنّني أشعر بوجودكما معي في كل خطوة. كل نجاح أحقّقه هو بفضل الله أولاً ثم بفضل دعائكما الذي لا يزال يملأ حياتي بالطمأنينة. أسأل الله أن يجعل هذا العمل صدقة جارية لكما، وأن يرحمكما بواسع رحمته.

إلى أختي الحبيبة، صديقتي الأولى ومُلهِمّتي، شريكتي في كل اللحظات الصعبة والجميلة، كنتِ دائماً الملاذ الذي أعود إليه في لحظات الضعف، وكلماتك الداعمة كانت السبب في نهوضي واستمرارِي. شكراً لكِ على دعمكِ وحُبكِ الذي لم ينقطع أبداً، كل هذا الإنجاز هو لكِ بقدرِ ما هو لي.

إلى شريك حياتي ورفيق دربي الذي كان لي الدّعمة والسّند في كُلِّ لحظة، كانت كلماتك مصدر الثقة والطاقة الإيجابية ووجودك بجانبِي كان سبباً في استمراري وتخطّي كُلِّ التحديات. شكراً لكِ على دعمكِ، صبركِ، وتشجيعكِ الذي كان لي خيرَ معين. هذا الإنجاز هو ثمرة جهودنا المشتركة، وأهديك كل نجاحي.

إلى أستاذتي الراحلة الدكتورة لينة الحاج إبراهيم، رحمك الله وجعل ما قدّمته من علمٍ ونُصحٍ في ميزان حسناتكِ. كنتِ دائماً القدوة، وما زرعته فينا من حُبِّ للعلم سيظلُّ حياً في قلوبنا.

إلى أستاذتي الأفاضل، لقد تعلّمت منكم ليس فقط كيف أكون باحثة أكاديمية، بل كيف أكون أكثر تفانياً وصبراً في مسيرتي العلمية. كانت رؤيتكم الثاقبة واهتمامكم بأدقّ التفاصيل عاملاً أساسياً في تطوير هذا البحث، وإخراجه بالصورة التي أفتخرُ بها اليوم. لكم منِّي فائق الشكر والتقدير.

إلى أفراد عائلتي الأعزاء وخاصة وسام، دانا، عبادة: شكراً لكم على كُلِّ لحظة دعم وتشجيع، كنتم دوماً السّند الذي أستمّدُ منه القوة. هذا الإنجاز هو ثمرة دعمكم ومحبتكم.

وأخيراً، لا يسعُنِي إلا أن أتوجّه بالشكر لكلِّ من وقف بجانبِي من أصدقاء وزملاء، فقد كان لدعمكم ومحبتكم أثرٌ بالغٌ في إنجاز هذا العمل، فلكم مني كُلُّ التقدير والامتنان.

الفهرس:

3

15	قائمة الاختصارات والمصطلحات
16	الملخص باللغة العربية
18	الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث
18	1-المقَدِّمة Introduction
20	2-المشكلة البحثية Research Problem
20	3-هدف البحث Objective
20	4-السؤال البحثي The research question
20	5-الفرضية البحثية The research hypothesis
20	6-أهميّة البحث Importance of this research
20	7-مبررات البحث Research Justifications
21	9-منهج البحث وأدواته Research methodology and tools
21	10-معايير القبول Admission Criteria
21	11-معايير الاستبعاد Exclusion Criteria
21	12- طريقة الدراسة Study Method
22	13-تحليل البيانات Data Analysis
24	الجزء الأول: أدبيات البحث
24	الفصل الأول: الجدرات Keloids

24	1- مقدمة تاريخية عن الجدرات History
24	2- الأسباب Aetiology
24	3- الوبائيات وعوامل الخطورة Epidemiology and risk factors
26	4- الآلية المرضية Pathophysiology
27	5- التشريح المرضي Histopathology
28	6- التظاهرات السريرية Clinical features
29	7- التشخيص التفريقي Differential diagnosis
30	8- تصنيف الشدة Classification of severity
30	8-1- مقياس فانكوفر للندبات Vancouver Scar Scale VSS
33	8-2- مقياس فانكوفر المعدل للندبات Modified Vancouver scar scale mVSS
33	8-3- مقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص Patient and observer scar assessment scale POSAS
39	9- الاستقصاءات Investigation
39	10- التدبير Management
41	10-1- الصفائح الهلامية Gel sheets
41	10-2- حقن الستيروئيدات القشرية ضمن الآفة Intralesional corticosteroid injection
42	10-3- لصاقات وشرائط الستيروئيدات القشرية Corticosteroid tape and plaster
44	10-4- كريم/ مرهم ستيروئيدي قشري Corticosteroid cream and ointment
44	10-5- العلاج المعتمد على الليزر Laser-based therapy

- 45 10-5-1- مشاركة حقن التريامسينولون أسيتونيد مع العلاج المعتمد على الليزر
- 46 10-6- العلاج القري Cryotherapy
- 46 10-7- الجراحة Surgery
- 47 10-7-1- حقن تريامسينولون أسيتونيد مابعد الجراحة
- 47 10-7-2- حقن 5-فلورويوراسيل مابعد الجراحة
- 47 10-7-3- العلاج الشعاعي مابعد الجراحة
- 48 10-7-4- السيليكون الموضعي مابعد الجراحة
- 49 10-8- فلورويوراسيل (5-FU) Fluorouracil
- 49 10-9- انترفيرون Interferon
- 50 10-10- بليومايسين Bleomycin
- 51 10-11- كريم ايميكويمود 5%cream imiquimod
- 51 10-12- ترانيلاست Tranilast
- 51 10-13- الفيراباميل Verapamil
- 52 10-14- المعالجة الضوئية Ultraviolet (UV-A1) phototherapy
- 52 10-15- الذيفان الوشقي نمط أ Botulinum toxin type A
- 53 10-15-1- آلية عمل الذيفان الوشقي نمط أ BoNT-A في الجدرات والندبات الضخامية
- 54 10-15-2- تأثير BoNT-A على توتر الجرح
- 54 10-15-3- تأثير BoNT-A على الكولاجين

55	10-15-4- تأثير BoNT-A على دورة الخلية والتعبير المورثي للأرومات الليفية
56	10-15-5- تحسين الندبات الجراحية والتئام الجروح بواسطة BoNT-A
57	10-15-6- تأثيرات BoNT-A في الجدرات
57	10-15-7- التأثيرات الجانبية للذيفان الوشيقي
59	10-16-16- علاجات أخرى حديثة
59	10-16-1- مثبطات التاموكسيفين والكالمودولين Tamoxifen and calmodulin inhibitors
59	10-16-2- مثبطات الأنزيم المحوّل للانجيوتنسين Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)
59	10-16-3- مرگّب من زيت السيليكون وحمض الهيپوكلوروس Silicone oil and hypochlorous acid (HOCL)
60	10-16-4- الراپامايسين Mammalian target of rapamycin (mTOR)
60	10-16-5- الآفوتيرمين Avotermin
60	10-16-6- الحمض النووي الريبوزي الدقيق Micro RNA (miRNA)
61	الفصل الثاني : الدراسات العالمية
62	الجزء الثاني: منهج البحث
62	الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد
70	الفصل الثاني: الدّراسة الإحصائيّة
70	1- الدّراسة الوصفية:
70	1-1- توزّع عينة الدّراسة على مجموعتيّ العلاج

71 1-2- توزع عينة الدراسة حسب الجنس

71 1-3- توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة تبعاً لذلك

73 1-4- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحية

العينة للدراسة تبعاً لذلك

74 1-5- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية بالسنوات ونوع الدواء المستخدم في العلاج وتقييم

صلاحية العينة تبعاً لذلك

75 1-6- توزع عينة الدراسة وفقاً لمكان الآفة ونوع الدواء المستخدم في العلاج

76 2- الإحصاء التحليلي

76 2-1- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين

76 أولاً: المجموعة B

76 1- دراسة مقياس شدة الندب خلال فترة المعالجة

77 2- دراسة تغير درجة توعية الندب خلال فترة المعالجة

78 3- دراسة تغير درجة تصبغ الندب خلال فترة المعالجة

79 4- دراسة تغير درجة مرونة الندب خلال فترة المعالجة

80 5- دراسة تغير درجة ارتفاع الندب خلال فترة المعالجة

81 ثانياً: المجموعة T

81 1- دراسة مقياس شدة الندب خلال فترة المعالجة

83 2- دراسة تغير درجة توعية الندب خلال فترة المعالجة

84 3-دراسة تغيّر درجة تصبّع الندب خلال فترة المعالجة

85 4-دراسة تغيّر درجة مرونة الندب خلال فترة المعالجة

87 5-دراسة تغيّر درجة ارتفاع الندب خلال فترة المعالجة

88 2-2-المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الفعالية العلاجية للدواء المستخدم

88 1-2-2-مقارنة مقياس شدة الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

89 2-2-2-مقارنة تغيّر درجة توعية الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

91 3-2-2-مقارنة تغيّر تصبّع الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

92 4-2-2-مقارنة تغيّر مرونة الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

93 5-2-2-مقارنة تغيّر ارتفاع الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

94 3-2-الدراسة الإحصائية لنتيجة العلاج

95 4-2-النتائج الإحصائية للتأثيرات الجانبية

95 1-4-2-مقارنة تطوّر تفاعل تحسّسي بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

97 2-4-2-مقارنة تطوّر ضمور جلدي بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

98 3-4-2-مقارنة تطوّر توسّع شعريّات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

100 4-4-2-مقارنة وجود حكة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

101 5-4-2-مقارنة وجود مضض بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

103 6-4-2-مقارنة متوسط شدة الألم أثناء الحقن بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة

104 5-2-الدراسة الإحصائية لمعدّل النكس

2-6- الدراسة الإحصائية لتقييم رضى المرضى

105

106

الفصل الثالث: مناقشة النتائج

110

الخاتمة

111

المقارنة مع الدراسات السابقة

114

التوصيات والمقترحات

115

المراجع

117

الملاحق

128

الملخص باللغة الإنكليزية

فهرس الجداول

10

- 70 الجدول رقم (1): توزّع عينة الدّراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج
- 71 الجدول رقم (2): توزّع عينة الدّراسة حسب الجنس
- 72 الجدول رقم (3): توزّع عينة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج
- 73 الجدول رقم (4): توزّع عينة الدّراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج
- 74 الجدول رقم (5): توزّع عينة الدّراسة وفقاً لمتوسط الشّكاية ونوع الدّواء المستخدم في العلاج
- 75 الجدول رقم (6): توزّع عينة الدّراسة وفقاً لمكان الآفة ونوع الدّواء المستخدم في العلاج
- 76 الجدول رقم (7): التغيّرات في متوسط شدّة الندب حسب مقياس فانكوفر خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 77 الجدول رقم (8): مقارنة التغيّرات في متوسط شدّة الندب بين الجلسات خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 77 الجدول رقم (9): التغيّرات في متوسط درجة توعية الندب خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 78 الجدول رقم (10): مقارنة التغيّرات في متوسط توعية الندب بين الجلسات خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 78 الجدول رقم (11): التغيّرات في متوسط درجة تصبّع الندب خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 79 الجدول رقم (12): مقارنة التغيّرات في متوسط تصبّع الندب بين الجلسات خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 79 الجدول رقم (13): التغيّرات في متوسط درجة مرونة الندب خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 80 الجدول رقم (14): مقارنة التغيّرات في متوسط مرونة الندب بين الجلسات خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 80 الجدول رقم (15): التغيّرات في متوسط درجة ارتفاع الندب خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 81 الجدول رقم (16): مقارنة التغيّرات في متوسط ارتفاع الندب بين الجلسات خلال سير الدّراسة في المجموعة B
- 82 الجدول رقم (17): التغيّرات في متوسط شدّة الندب حسب مقياس فانكوفر خلال سير الدّراسة في المجموعة T

- الجدول رقم (18): مقارنة التغيرات في متوسط شدة الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T 82
- الجدول رقم (19): التغيرات في متوسط درجة توعية الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T 83
- الجدول رقم (20): مقارنة التغيرات في متوسط توعية الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T 84
- الجدول رقم (21): التغيرات في متوسط درجة تصبغ الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T 84
- الجدول رقم (22): مقارنة التغيرات في متوسط تصبغ الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T 85
- الجدول رقم (23): التغيرات في متوسط درجة مرونة الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T 86
- الجدول رقم (24): مقارنة التغيرات في متوسط مرونة الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T 86
- الجدول رقم (25): التغيرات في متوسط درجة ارتفاع الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T 87
- الجدول رقم (26): مقارنة التغيرات في متوسط ارتفاع الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T 88
- الجدول رقم (27): مقارنة متوسط شدة الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة 89
- الجدول رقم (28): مقارنة متوسط درجة توعية الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة 90
- الجدول رقم (29): مقارنة متوسط تصبغ الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة 91
- الجدول رقم (30): مقارنة متوسط مرونة الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة 92
- الجدول رقم (31): مقارنة متوسط ارتفاع الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة 93
- الجدول رقم (32): توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ومقارنة النتائج بين المجموعتين 94
- الجدول رقم (33): مقارنة تطوّر تفاعل تحسّسي بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة 96
- الجدول رقم (34): مقارنة تطوّر ضمور جلدي بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة 97
- الجدول رقم (35): مقارنة تطوّر توسّع شعريّات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة 98

- الجدول رقم (36): مقارنة وجود حكة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة 100
- الجدول رقم (37): مقارنة وجود مضض بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة 102
- الجدول رقم (38): مقارنة متوسط شدة الألم أثناء الحقن بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة 103
- الجدول رقم (39): توزع العينة وفقاً لمعدل النكس حسب نوع العلاج 104
- الجدول رقم (40): توزع حالات الرضى تبعاً لطريقة المعالجة والمقارنة بين المجموعتين 105

فهرس الأشكال

- الشكل رقم (1): a: عقيدة أدمية كبيرة محدّدة جيداً تعفّ عن الأدمة الحليمية, b: الكولاجين المتصلّب 28
- النخين المرتّب عشوائياً والمحاط بدوامات من الأرومات الليفية
- الشكل رقم (2): جدرات ناضجة 29
- الشكل رقم (3): قشيعَة عقيدية جذرية الشكل 30
- الشكل رقم (4): مقياس فانكوفر للندبات 31
- الشكل رقم (5): a,b,c: تقييم الندبات باستخدام مقياس فانكوفر للندبات ومقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص 34
- الشكل رقم (6): مقياس فانكوفر المعدّل للندبات 35
- الشكل رقم (7): a : مقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص 36
- الشكل رقم (7): b : مقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص 37
- الشكل رقم (7): c : مقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص 38
- الشكل رقم (8): خوارزمية علاج الجدرات 40
- الشكل رقم (9): جدرات معالجة بتطبيق لصاقات ديبرودون بروبينونات 43

فهرس المخططات البيانية

- 70 المخطط رقم (1): توزّع عينة الدّراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج
- 71 المخطط رقم (2): توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس
- 72 المخطط رقم (3): توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج
- 73 المخطط رقم (4): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج
- 75 المخطط رقم (5): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمكان الآفة ونوع الدّواء المستخدم في العلاج
- 89 المخطط رقم (6): مقارنة متوسّط شدّة الندب بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة
- 90 المخطط رقم (7): مقارنة متوسّط درجة توعية الندب بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة
- 91 المخطط رقم (8): مقارنة متوسّط تصبّع الندب بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة
- 92 المخطط رقم (9): مقارنة متوسّط مرونة الندب بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة
- 93 المخطط رقم (10): مقارنة متوسّط ارتفاع الندب بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة
- 94 المخطط رقم (11): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج في مجموعة BoNT-A
- 95 المخطط رقم (12): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج في مجموعة التريامسينولون
- 96 المخطط رقم (13): مقارنة تطوّر تفاعل تحسّسي بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة
- 97 المخطط رقم (14): مقارنة تطوّر ضمور جلدي بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة
- 99 المخطط رقم (15): مقارنة تطوّر توسّع شعريّات بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة
- 104 المخطط رقم (16): توزّع العيّنة وفقاً لمعدل النكس حسب نوع العلاج

قائمة الاختصارات و المصطلحات

15

TGF-β	Transforming Growth Factor
BoNT-A	Botulinum toxin Type A
ECM	Extracellular Matrix
VSS	Vancouver Scar Scale
IgE	Immunoglobulin E
NEDD4	Neural precursor cell expressed developmentally downregulated 4
MYO	Myocin
HLA	Human Leukocyte Antigen
TIMPs	Tissue Inhibitors of Metalloproteases
MMPs	Matrix Metalloproteinases
HSP	Heat Shock Protein
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
POSAS	Patient and Observer Scar Assessment Scale
mVSS	Modified Vancouver Scar Scale
Er-YAG	erbium-doped yttrium aluminium garnet
Nd-YAG	neodymium-doped yttrium garnet
PDL	Pulsed Dye Laser
KTP	potassium titanyl phosphate
5-FU	5 Fluorouracil
Jak1	Janus Kinase 1
YB-1	Y-box Protein-1
SMAD	Suppressor of Mothers Against Decapentaplegic
TLR	Toll-like receptor
ACEI	Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor
HOCL	hypochlorous acid
mTOR	Mammalian target of Rapamycin

ملخص باللغة العربية

16

خلفية البحث: تتسم الجدرات بكونها أحد أنماط الندبات المعيبة التي تشكل تحدياً أمام مجموعة متنوعة من العلاجات المقترحة. ماتزال العلاجات الحالية تقدّم نتائجاً غير متوقّعة، حيث تمّ دراسة تأثير الذيفان الوشقي على الجدرات واقتُرح كأحد الخيارات العلاجية المستخدمة في معالجة الجدرات.

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات.

طرق البحث: شملت الدراسة البدئية 38 مريضاً ممّن حقّقوا معايير الدُخول في الدِّراسة، تمّ توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للانحياز، وذلك بعد اطلاع المريض على الدِّراسة وأخذ الموافقة المستنيرة لكل مريض. فقدنا التّواصل مع مريضين من المجموعة الثانية، وتمّ استبعاد بياناتهم من الدِّراسة، لتصبح العيّنة البدئية المعتمدة 36 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدِّراسة موزّعين على مجموعتي العلاج.

ضمّنت المجموعة الأولى 19 مريضاً، وهي مجموعة المرضى المعالجين بحقن الذيفان الوشقي نمط أ (BoNT-A) ضمن الآفة، و دُعيت اختصاراً (**المجموعة B**) حيث تم حلّ المادة (BoNT-A) بكمية من المحلول الملحي 0.9% ، ومن ثمّ حقن الآفة بتركيز 5 وحدات دولية/سم² بواسطة محقنة ذو قياس ابرة 27g. تمّ تكرار الجلسة العلاجية كل 8 أسابيع حتّى تمام التّسطح و بعدد جلسات أقصاه 3 جلسات.

ضمّنت المجموعة الثانية 17 مريضاً، وهي مجموعة المرضى المعالجين بحقن التريامسينولون ضمن الآفة، و دُعيت اختصاراً (**المجموعة T**) حيث تمّ تمديد المادّة (triamcinolone acetate) بكمية من المحلول الملحي 0.9%، ومن ثمّ حقن الآفة بتركيز 10 ملغ/مل حتّى ابيضاض سطح الآفة بواسطة محقنة ذو قياس ابرة 27g. تمّ تكرار الجلسات العلاجية كل 4 أسابيع حتّى تمام التّسطح و بعدد جلسات أقصاه 6 جلسات.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

تمّ تقييم درجة التحسن في كل جلسة علاجية حسب مقياس فانكوفر الذي سيتم ذكره بالتفصيل و الذي يعتمد على التصبّغ، النّوعية، المرونة والارتفاع، بالإضافة لمقياس سنتمتري يعتمد القياس من حيث الطّول و العرض و الارتفاع. تمّ تصوير الآفة في كل جلسة علاجية وتقييم شكوى المريض (الحكة، المضض، الألم أثناء الحقن) حسب سُلم يتراوح من 0 إلى 3، وتسجيل أي تأثير جانبي ملاحظ.

تمّ تقييم رضى المريض عن التحسّن في نهاية المعالجة (غير راضٍ - راضٍ - راضٍ بشدّة). كما تمّ متابعة الحالات بعد انتهاء العلاج لمدة 3 أشهر لتقييم التأثيرات الجانبية البعيدة مثل التبدل اللوني والتندب والضمور الجلدي.

النتائج:

-بلغت نسبة المرضى الذين نجح لديهم العلاج (أي الذين أبدوا ظهور أيّ تحسّن في درجة مقياس فانكوفر في نهاية فترة المعالجة) في مجموعة الذيفان الوشيقي 47.5% , بينما كانت النسبة في مجموعة التريامسينولون 100%, وكان هناك فارقاً إحصائياً هاماً لصالح مجموعة التريامسينولون.

-أبدى الذيفان الوشيقي تحملاً جيداً بالنسبة للتأثيرات الجانبية وسرعة تحسّن الحكة لدى المرضى.
- ظهر ضمور جلد وتوسّع شعريّات لدى مريض واحد في نهاية فترة المعالجة في مجموعة التريامسينولون, في حين أنّه لم يحدث ذلك في مجموعة الذيفان الوشيقي.

الاستنتاجات:

-أبدى الذيفان الوشيقي فعالية محدودة نسبياً في علاج الجدرات بالمقارنة مع التريامسينولون أسيتات.
-لا يمكن استخدام حقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفة كخط أوّل في علاج الجدرات بديلاً عن حقن التريامسينولون.

الكلمات المفتاحية:

الجدرات - الذيفان الوشيقي نمط أ- تريامسينولون أسيتات .

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث

1-المقدمة Introduction:

تظهر الندبات في الجلد كنتيجة لسلسلة معقدة من عمليات التئام الجروح الفيزيولوجية، وقد تنشأ عن أي أذية في الأدمة العميقة(1).

تمثل كل من الجدرات والندبات الضخامية النتائج المرضية للتندب المعيب، وهي - بالإضافة إلى سوء المظهر الجمالي لها- غالباً تترافق مع أعراض سريرية مثل الحكة، الألم، وزيادة الجساسة. يحرض تشكّل الجدرات والندبات الضخامية بوجود شذوذات في عملية التئام الجروح، ومن المحتمل أن يكون هناك اختلال في التوازن بين طوري الهدم والبناء أثناء إغلاق الجرح. تشمل عوامل الخطر الأخرى للندبات المرضية الاستعداد الوراثي، التوضع في مناطق تشريحية محدّدة (الكتف، الظهر، جدار الصدر وخط منتصف البطن)، وتأخر التظهر(1، 2).

يبدو أنّ الجدرات ناتجة عن عملية تليف أكثر عدوانية واستدامة بالمقارنة مع الندبات الضخامية، كما تشير الدلائل الحالية إلى تطاول الفترة الالتهابية مع تسلل خلايا مناعية محدّدة في النسيج الندبي للجدرات، ممّا يؤدي إلى زيادة نشاط الأرومات الليفية مع ترسّب أكبر وأكثر استدامة للمطرق خارج الخلوي (ECM) (3). تقدّر نسبة حدوث الجدرات عالمياً بحوالي 2-4% أيّ يُصاب حوالي 300-150 مليون مريض بالجدرات في كل عام (4).

أكّدت دراسة حديثة أُجريت في الولايات المتحدة الأمريكية أنّ العديد من المرضى يشعرون بخيبة أمل من الندبات الناتجة بغض النظر عن الجنس أو العمر أو العرق(5).

كما هو موضّح في هذا الاستطلاع، فإنّ العديد من المرضى يُقدّرون أيّ فرصة لتحسين أو تقليل الندبات بعد الجراحة أو الرض(5). مع ذلك ، تظلّ معظم الأساليب العلاجيّة غير مرضية من الناحية السريرية ، و ربّما يرجع ذلك إلى ضعف المعرفة بالآليات المعقّدة الكامنة وراء عملية الندبات المعيبة(6).

قد يُمثّل الحدّ من قوّة الشدّ العضلي أثناء تكوّن الندبة، و كذلك استعادة التوازن بين تكاثر الأرومات الليفية والموت الخلوي المبرمج خياراً علاجياً جديداً للتحسين الجمالي للندبات ما بعد الجراحة(6).

يقلّل الذيفان الوشقي نمط أ (BoNT-A) من توتر الجلد الناجم عن شدّ العضلات المحلية ، وبالتالي يقلّل من توتر الندبة والالتهاب اللاحق في حواف الجرح(7). في الواقع، أثبت Gassner وآخرون أنّ حقن BoNT-A في العضلات المجاورة للجرح في غضون 24 ساعة من إغلاق الجرح يؤدي إلى تحسّن التئام الجروح وندبات أقل وضوحاً مقارنةً بالدواء الوهمي(8).

في الآونة الأخيرة، اقترح من قبل Zhibo وآخرون حقن BoNT-A داخل الآفة أيضاً لعلاج الجدرات في دراسة مستقبلية عشوائية(9). تمّ حقن BoNT-A في الآفات بفواصل 3 أشهر لمدة أقصاها 9 أشهر بتركيز 35 وحدة/مل. تراوحت الجرعات الإجمالية من 70 إلى 140 وحدة في الجلسة. في المتابعة التي استمرت لمدة عام، أظهر ثلاثة من 12 مريضاً المشمولين نتائج ممتازة، وحقق 5 مرضى نتائج جيّدة، و4 مرضى نتائج مقبولة. لم يفشل هذا العلاج في أيّ من المرضى المعالجين. عند تحليل العلامات السريرية، لوحظ تراجع الندبة من المحيط في جميع المرضى، متبوعاً بتسطّح الآفات. خلال فترة المتابعة لمدة عام واحد، لم يتم ملاحظة أي علامات نكس في أيّ من المرضى، وبالتالي أثبتت المجموعة نفسها بعد ذلك أنّ BoNT-A كان قادراً على تقليل التعبير عن بروتين TGF-β1 في الأرومات الليفية المشتقة من الندبات وتقليل معدّل تكاثرها بشكل كبير(10).

نظراً لأنّ BoNT-A أصبح واعداً بأن يكون فعالاً جدّاً في علاج الندبات المرضية، فقد هدفت هذه الدراسة إلى التحقّق من تأثير حقن BoNT-A داخل الآفة على الجدرات باستخدام قياسات موضوعية. بالإضافة إلى ذلك، تمّ التحقّق من التأثيرات الجانبية البعيدة ل BoNT-A بالمقارنة مع تريامسينولون أسيتات.

2- المشكلة البحثية Research problem:

ماتزال الطرق العلاجية المطبقة في معالجة الجدرات غير مرضية من الناحية السريرية. تم اقتراح الذيفان الوشيقي نمط أ في السنوات الأخيرة كخيار لمعالجة الجدرات لكن الدراسات التي أجريت عليه قليلة .

3-هدف البحث Objective:

تقييم فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات وتحديد التأثيرات الجانبية ونسب النكس لكل من الدوائين المستخدمين.

4- السؤال البحثي The research question:

هل يعتبر حقن الذيفان الوشيقي نمط أ ضمن الآفة آمن وفعال في معالجة الجدرات؟

5-الفرضية البحثية The research hypothesis:

فرضية العدم: لا يفيد حقن الذيفان الوشيقي نمط أ في معالجة الجدرات

الفرضية البديلة: يعتبر حقن الذيفان الوشيقي نمط أ ضمن الآفة آمن وفعال في معالجة الجدرات

6- أهمية البحث Importance of this research:

الحصول على بدائل علاجية أخرى متوفرة فعّالة، ذات تحمل أعلى ونتائج أسرع من حيث الشكوى الشخصية ، وتأثيرات جانبية أقل من أجل علاج الجدرات.

7-مبررات البحث Research Justifications :

الجدرات تأتي كنتيجة لتشكّل نسيج ندبي مفرط في الجلد. إلى جانب سوء المظهر الجمالي لها، قد تترافق الجدرات مع أعراض سريرية شديدة مثل الألم، الحكّة والقساوة في الجلد. ولمّا كانت العلاجات المستخدمة في علاج الجدرات تحمل نتائج غير مرضية حتى الآن تم اقتراح الذيفان الوشيقي كخيار علاجي جيد التحمل في التجارب السريرية.

8-محدوديات البحث Limitations of this research:

(1) مدّة الدّراسة القصيرة.

(2) قلّة عدد المرضى.

(3) الحاجة لجرعات علاجية أعلى.

(4) العلاج لفترة أطول.

(5) الحاجة لفترة متابعة أطول.

9- منهج البحث وأدواته:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة، أجريت على مرضى الجدرات المراجعين لقسم الأمراض الجلدية في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق والذين بلغ عددهم 38 فرداً في الفترة الممتدة بين عامي 2018-2019.

10- معايير القبول :

- ❖ الفئة العمرية: أكبر من 10 سنوات.
- ❖ جدرات منذ 6 أشهر أو أكثر.
- ❖ الطول الأعظمي للجذرة 5سم.
- ❖ موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

11- معايير الاستبعاد:

- ❖ الحمل أو الإرضاع .
- ❖ جدرات معالجة سابقاً.
- ❖ الموقع التشريحي : جدرات على الوجه.
- ❖ الخمج مكان الحقن.
- ❖ الحساسية تجاه الدواء المستخدم.
- ❖ رفض المريض.

12- طريقة الدراسة:

تمت مقارنة المريض للمرة الأولى في الزيارة (0)، حيث تم أخذ قصة سريرية مفصلة ثم إجراء فحص سريري دقيق، وتم الحصول على الموافقة المستنيرة بعد التأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتم في

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

هذه الزيارة تقييم شدة الندب بالاعتماد على مقياس فانكوفر VSS, بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكل مريض وتصوير الآفات, ومن ثمّ البدء بالحقن العلاجي الأول.

-تمّ توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

1- المجموعة الأولى: وهم المرضى ذوو الرّمق الفردي, وتمّت معالجتهم بحقن الذّيفان الوشيقي نمط أ داخل الآفة بتركيز 5 وحدات دولية/سم², جلسة كل 8 أسابيع حتى تمام التسطّح و بعدد جلسات أقصاه 3 جلسات.

2- المجموعة الثانية: وهم المرضى ذوو الرّمق الزّوجي, وتمّت معالجتهم بحقن تريامسينولون أسيتات ضمن الآفة بتركيز 10 ملغ/مل حتى ابيضاض سطح الآفة, جلسة كل 4 أسابيع حتى تمام التسطّح و بعدد جلسات أقصاه 6 جلسات.

- تمّ تقييم درجة التّحسن في كل جلسة علاجية حسب مقياس فانكوفر المعدّل الذي سيتم ذكره بالتفصيل و الذي يعتمد على التصبّع, التّوعية, المرونة والارتفاع, بالإضافة لمقياس سنتمري يعتمد القياس من حيث الطّول و العرض و الارتفاع, كما تمّ تصوير الآفات بالإضافة لتقييم الأعراض والعلامات السريرية (ألم أثناء الحقن-حكة-مضض) و الآثار الجانبية للمعالجة.

- تمّ تمّ تقييم النكس بعد 3 أشهر من نهاية فترة المعالجة - التي امتدّت لـ 6 أشهر-.

13- تحليل البيانات:

استُخدم برنامج الحزمة الإحصائية SPSS-22 في تحليل البيانات.

الإحصاء الوصفي: تمّ دراسة التوزّع النسبي لمتغيرات الدراسة مثل (نوع العلاج, الجنس, العمر, مدة الشكاية), ودراسة الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري , ...) للمتغيرات الكمية مثل (شدة الندب,

التوعية, المرونة, التصبّع, الارتفاع, التأثيرات الجانبية) مع إضافة الأشكال البيانية.

الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

اعتمد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة التي كانت كالآتي:

* اختبار كاي مربع (Chi square test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الذيفان الوشيقي ومجموعة التريامسينولون أسيتات بالنسبة لمتغير جنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين بالنسبة للتأثيرات الجانبية التي ظهرت خلال فترة المعالجة.

* اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples T test) لدراسة دلالة الفروق في تبدل المشعرات المدروسة (شدة الندب، التوعية، التصبغ، المرونة والارتفاع) بين بداية العلاج ونهايته في كل مجموعة من مجموعتي العلاج.

* اختبار كروسكال فاليس (Kruskal-Wallis H test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الذيفان الوشيقي ومجموعة التريامسينولون بالنسبة لمتوسط أعمار المرضى ومتوسط مدة الشكاية.

* اختبار أنوفا (Anova test) لدراسة دلالة الفروق بين المجموعتين بالنسبة للمشعرات المدروسة (شدة الندب، التوعية، التصبغ، المرونة والارتفاع) في بدء المعالجة ولاحقاً في كل جلسة علاجية وفي نهاية المعالجة.

- استعنًا ببرنامج (Microsoft Excel) لتوضيح النتائج التي تمّ التوصل إليها بالأشكال والمخططات البيانية المناسبة.

- وقد تمّ الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي عندما تكون قيمة p-value أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هامّ إحصائياً، في حين أنّه عندما تكون قيمة p-value أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هامّ إحصائياً، وهو فرق حقيقيّ يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتمّ مقارنتهما (أيّ أنّه مهمّ إحصائياً).

تقديرات أخلاقية:

تم أخذ موافقة مستنيرة للمشاركين جميعهم، وأُعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها، وأُتخذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسرية المعلومات المتعلقة بهم.

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: الجدرات Keloids:

1- مقدمة تاريخية عن الجدرات History:

أول ما عُرِفَت الجدرَة في وقتٍ مبكر من حوالي 3000 سنة قبل الميلاد. وُصِفَت الجدرات حينها في بُردَة Edwin Smith على أنَّها " انتفاخ في صدره , كبير , منتشر , وقاسٍ " والذي شَعَرَ به ك " لمس كرة من اللفافات ". يُذكر أنَّ هذه البُرْدَة هي أول أطروحة جراحية معروفة نَصِفَت الممارسة الطبية المصرية القديمة(11).

لم تُذكر الجدرات في الأدب الحديث حتَّى أوائل القرن التاسع عشر عندما وصفَ Jean Louis Alibert لأول مرة ندبات تشبه الورم، والتي أشارَ إليها في البداية باسم " سرطانات الجلد " , لكن عندما أصبحَ واضحاً أنَّ هذه الأورام التندبية في الحقيقة غير سرطانية، غيَّرَ Alibert الاسم إلى " جدرَة keloïde " في إشارة إلى الكلمة اليونانية "khçlçé" لمخلب السلطعون واللاحقة " -oïde " بمعنى " يشبه". وهذا لا يعكس فقط الامتداد الشبيه بالمخلب للجدرات، وإنَّما يُشير أيضاً إلى نموِّها الغازي الأفقي في الجلد المحيط خارج حواف الجرح الأولية(12, 13).

2- الأسباب Aetiology :

لا تزال مسببات الجدرات غير مفهومة جيّداً. تشمل المناطق الأكثر شيوعاً للجدرَة في الجلد الذراعين، الجلد فوق المفاصل، الصدر، الكتفين، الرأس والعنق خاصة منطقة صيوان الأذن. يبدو أنَّ الموقع التشريحي للجدرَة يغيَّر من خصائصها الشكلية. يمكن أن تتطوَّر الجدرات بشكل عفوي، لكن يحدث معظمها بعد سنوات من الرض الموضَّع أو الجراحة أو الحروق أو بعد لدغ الحشرات , العدّ الشائع، بعد أخذ اللقاح، أو بعد ارتكاس لجسم أجنبي أو الرضوض الميكانيكية(14, 15).

3- الوبائيات وعوامل الخطورة Epidemiology and risk factors:

يختلف معدّل حدوث الجدرات اختلافاً كبيراً ومن المعروف أنَّه يتأثر بالنمط العرقي حيث يزداد خطر تطور الجدرات بشكل ملحوظ مع زيادة التصبغ(16, 17).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

تتراوح الإصابة عند السود واللاتينيين من 4.5 إلى 16% (13). في حين أن معدل الإصابة عند التايوانيين الصينيين والقوقازيين منخفض يصل إلى >1% (18).

يتساوى خطر الإصابة عند الذكور والإناث (19). لكن معدل الحدوث عند الإناث أعلى قليلاً، قد يُعزى إلى زيادة الإجراءات التجميلية لديهم مثل ثقب الأذن (20).

يزداد خطر تطوّر الجدرات عند الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم ما بين 10 و 30 عام (21).

-تتضمن عوامل الخطر الإضافية: زمرة الدم A، فرط IgE، والارتفاع الهرموني أثناء فترة الحمل وعند البلوغ (21).

-تحدث الجدرات الخطية لدى الرياضيين ممن يسيؤون استخدام الستيروئيدات البانية (22).

-في الآونة الأخيرة، افترض أن ارتفاع ضغط الدم الجهازى قد يعزّز تطوّر الجدرات (23).

تدعم دراسات حالة الجدة العائلية ودراسات التوائم فكرة أن العوامل الوراثية لها تأثير في مسببات الجدة حيث تمّ

تحديد عدد من الجينات والمواقع الجينية على الرغم من عدم ارتباط جين معين بتطوّر الجدة (19, 24, 25).

حدّدت الدراسات المرتبطة بمستوى الجينوم ودراسات رسم الخرائط المختلطة، الأشكال المتعددة للنيوكليوتيدات المفردة

عبر مواضع معينة مرتبطة وراثياً بتطور الجدة بما في ذلك جين NEDD4 الذي يشفر إنزيم ubiquitin ligase

E3 ، وجينات الميوسين MYO1E و MYO7A (25-28).

أبلغت الدراسات أيضاً عن تورط العديد من أليلات مستضد الكريات البيض البشرية (HLA) وجينات p53 و bcl-2

و fas (25, 29).

علاوة على ذلك، تمّ الإبلاغ عن اضطرابات وراثية نادرة تظهر مع الجدرات العفوية، بما في ذلك متلازمة دوبيوتز

Dubowitz، الاعتلال العضلي لبيتلم Bethlem myopathy ، متلازمة روبنشتاين تايبى Rubinstein-Taybi،

متلازمة نونان Noonan، متلازمة جيومين Geomimne وغيرها (25, 30). تشير هذه الأدلة إلى أن العوامل

الوراثية لها دور في تطوّر الجدرات.

4- الآلية المرضية Pathophysiology :

تنتج الجدره عن حدوث عدم توازن من حيث زيادة اصطناع الكولاجين ومكونات المطرق خارج الخلوي ونقص تدرك هذه المواد(31). تختلف الجدره عن الجلد السليم بوجود فرط خلوية بشكل كبير, وزيادة معدل الكولاجين من النمط I نسبة إلى النمط III, كما أن هناك تعبيراً جدياً أكبر للعديد من بروتينات المطرق خارج الخلوي بما في ذلك الفيبرونيكتين, الإيلاستين, الفيرسيكان والتيناسين, في المقابل, هناك نقص في تعبير الفيبريلين 1 والديكورين(32), (33).

يُعتقد أن زيادة اصطناع كولاجين المطرق خارج الخلوي مرتبط بفرط نشاط الخلايا الليفية للجدره عن طريق فرط تعبير الوسيط الالتهابي $TGF\beta1$ (31).

يُفترض أن يكون الإنتاج المتفاوت للأشكال الأسوية $TGF\beta$ isoforms مسؤولاً عن الإنتاج المفرط للكولاجين بواسطة الخلايا الليفية التي تظهر في التندب المرضي, حيث يزداد تعبير $TGF-\beta1$ و $TGF-\beta2$ وينخفض تعبير $TGF-\beta3$ (31, 34, 35).

يقوم $TGF\beta1$ بزيادة إنتاج مثبطات الأنسجة للبروتينات المعدنية (TIMPs) - المسؤولة عن إنقاص تدرك المطرق خارج الخلوي-, وتخفيض إنتاج البروتينات المعدنية للمطرق (MMPs) - المسؤولة عن زيادة تدرك المطرق خارج الخلوي- مما ينتج عنه نقص تدرك الكولاجين(35, 36).

تعبّر الخلايا الليفية للجدره عن مستويات متزايدة من بروتين الصدمة الحراري 47 (HSP), وهو محفز آخر لاصطناع الكولاجين(22).

قد يكون للبيريوستين Periostin بشكل خاص دوراً مهماً في الآلية المرضية للجدران, حيث يتم التعبير عنه بواسطة الخلايا الليفية للجدره في حالات نقص الأكسجة, ويقوم أيضاً بتحفيز إنتاج الكولاجين(37).

قد يؤثر التعبير المتغاير للبروتيوغليكان على التنظيم ثلاثي الأبعاد لألياف الكولاجين(22).

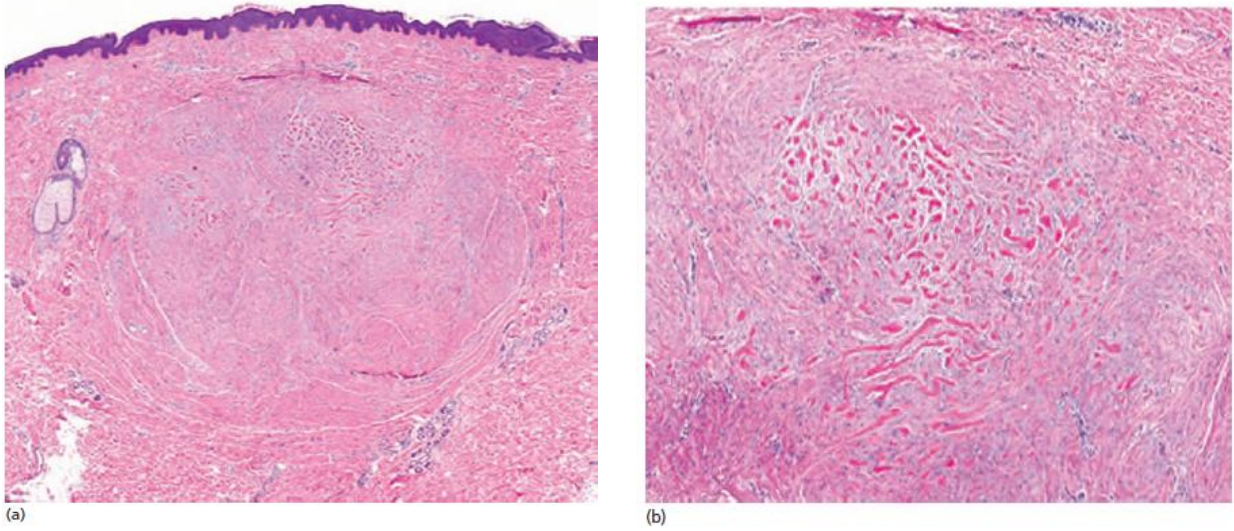
يُعتقد أنَّ البروتينات الالتهابية مثل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) و عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF) تساهم في زيادة إنتاج الكولاجين أيضاً (38, 39).

قد يكون الإجهاد الميكانيكي في مناطق معينة من الجسم مثل القص والكتف والمنطقة فوق العانة مسؤولاً عن تحفيز نشاط هذه الجزيئات التي تساهم في زيادة نشاط الخلايا الليفية كنتيجة لتفعيل مسارات النقل الميكانيكي (40-42). يوجد في الجدرّة أعصاب تحوي على ببتيدات عصبية، لذلك قد يكون الانزعاج المتزايد والحكة ناجمين عن زيادة عدد المستقبلات الأفيونية (22).

5- التشريح المرضي Histopathology :

تتشابه الجدرّة نسيجياً في مراحلها الباكّة مع العملية الطبيعية لالتئام الجروح، لكن مع وجود زيادة في الخلوية. يكون التكاثر البطاني في الجدرات الحديثة محاطاً بأعداد متزايدة من الأرومات الليفية التي تشكل عقيدات كبيرة غير منتظمة أو فجوات من الكولاجين الهياليني. لاحقاً، تنضج الآفة لتتحول إلى لب لا خلوي فقير الأوعية يتكون من شرائط ثخينة من الكولاجين غير الناضج مع توضعات بؤرية للمادة الموسينية (22) (كما هو موضّح في الشكل رقم 1 a,b).

تظهر الخلايا الليفية بشكل نجمي في المجهر الإلكتروني النافذ. يكشف الفحص المجهر الإلكتروني عن انتظام عشوائي لحزم الكولاجين أكثر من الجلد الطبيعي أو الندبات الناضجة، مع وجود لبيفات كولاجين يبلغ قطرها حوالي نصف قطر تلك الموجودة في الجلد الطبيعي (22).



الشكل رقم (1): a : عقيدة أدمية كبيرة محدّدة جيداً تعف عن الأدمة الحليمية. b : ساحة بقوة تكبير أعلى تُظهر الكولاجين المتصلّب الثخين المرتبّ عشوائياً محاطاً بدوّامات من الأرومات الليفية.(22)

6- التظاهرات السريرية Clinical features :

عادةً ما تبدأ الجدرات بالظهور وتُتخّن في غضون 3-4 أسابيع من تحفيز المحرّض، على الرغم من أنّها قد تتطور لمُدّة تصل إلى عام بعد ذلك. غالباً ماتكون الآفات حاكّة ومفرطة الحساسية، وأحياناً ممّضة بشكل غريب. قد تستمر بالنمو لأشهر أو سنوات(22).

اعتماداً على لون الجلد، قد تكون الآفات صلبة بلون الجلد أو على شكل لويحات حمراء أو وريدية، الشكل رقم (2)(22).

يتحوّل شكل الجذرة ليصبح أكثر سلاسة واستدارة ممتدّاً خارج حواف الجرح. تأخذ غالباً الشكل الافتراضي لزوج الأتقال 'dumb-bell' ، لكن أحياناً قد تكون غريبة وغير منتظمة(22).



الشكل رقم (2): جدرات ناضجة تظهر في الشقوق الحملية بعد ثلاث سنوات من الحمل(22).

7- التشخيص التفريقي Differential diagnosis :

قد تتشابه سرطانة الجلد قاعدية الخلايا التصليبية sclerotic basal cell carcinoma مع الجدرية(22).
تتضمن التشخيص التفريقي الأخرى: الساركوما الليفية fibrosarcoma, الساركوما الليفية الجلدية الحدية
dermatofibrosarcoma protuberans, خبثاء متطورة ضمن ندبة, أو ساركوما ضمن ندبة(22).
قد تُسبب كل من الفطريات البرعمية blastomycosis والفطريات الفصيصية lobomycosis ارتكاسات
جدرية keloidal reactions في المناطق الموبوءة(22).
قد يكون من الصعب تمييز القشعية العقيدية أو الجدرية nodular (keloidal) morphea سريرياً عن الجدرات
القاسية, الشكل رقم (3)(43).



الشكل رقم (3): قشيعية عقيدية جُدرية الشكل: حطاطات عقيدية زهرية محدّدة مرتفعة عن سطح الجلد ضمن منطقة من الجساة مفرطة التصبغ(43).

8- تصنيف الشدة : Classification of severity

8-1- مقياس فانكوفر للندبات (VSS): Vancouver scar scale

كان VSS أوّل مقياس ندبة تمّ التحقق من صحّته ليتم استخدامه على نطاق واسع في تقييم الندبات السريرية ، في وقت مبكر من عام 1990. يعتبر مقياس فانكوفر للندبات من المقاييس الأكثر استخداماً حتى الآن. يستخدم لتحديد شدة الندبة وتقييم الاستجابة على العلاج، حيث يقيّم المرونة، الارتفاع، التوعية والتصبغ. له درجات تتراوح بين 0-13 (الشكل رقم 4)(44, 45).

غداً وضع VSS سابقة للتقييم المنهجي للندبة من خلال جمع التقييمات الذاتية واستخدام نهج شبه كمي. ومع ذلك، فإنّ هذه الطريقة لها قيود متعددة. وفقاً لبعض الدراسات، فإنّ VSS لا يتمتع بالفعالية والموثوقية الكافية، خاصةً إذا

كانت الندبة كبيرة أو غير منتظمة, وهو لا يشمل تقييم الأعراض الذاتية, مثل: الألم, الحكّة, العقابيل الوظيفية, أو العواقب النفسية للندبات(44).

للمساعدة في فهم أفضل يتم عرض النتائج المقاسة في الشكل رقم (7:a,b,c).

Scar characteristic		Score
Vascularity	Normal	0
	Pink	1
	Red	2
	Purple	3
Pigmentation	Normal	0
	Hypopigmentation	1
	Hyperpigmentation	2
Pliability	Normal	0
	Supple (flexible with minimal resistance)	1
	Yielding (giving way to pressure)	2
	Firm (inflexible, not easily moved)	3
	Banding (rope like, blanches with extension of scar, does not limit range of motion)	4
	Contracture (permanent shortening of scar producing deformity, limits range of motion)	5
Height	Flat	0
	<<2 mm	1
	2–5 mm	2
	>>5 mm	3
Total score		13

الشكل رقم (4): Vancouver Scar Scale VSS. (44).

معامل القياس	الوصف	النقاط
التوعية	طبيعي	0
	زهر	1
	أحمر	2
	بنفسجي	3
التصبغ	طبيعي	0
	نقص تصبغ	1
	فرط تصبغ	2
المرونة	طبيعي	0
	مزن	1
	لدن	2
	قاس	3
	مطوَّق	4
	منكمش	5
الارتفاع	طبيعي (مسطح)	0
	$2 >$ ملم	1
	$2 \leq$ و $5 >$ ملم	2
	$5 <$ ملم	3
المجموع		13/

الشكل رقم (4): مقياس فانكوفر للندبات. (44)

8-2- مقياس فانكوفر المعدل للندبات (mVSS): Modified Vancouver Scar Scale

قدّم Nedelec وآخرون تغييراً هاماً عند إضافة الألم والحكة كمشعرات (الشكل 5)(46). أكد Forbes-Duchart وآخرون أنّ VSS يبدي موثوقية منخفضة بين المُقيّمين عند تقييم الندبات في المرضى الذين يعانون من تصبغات جلدية مختلفة. لذلك، اقترحوا استخدام مُعدّلات الفاتح، المتوسط، والداكن عند تقييم المرضى ذوي درجات لون البشرة المختلفة، ومن المتوقع أن تُقدّم هذه التغييرات مزايا طفيفة على VSS الحالي(47). ومع ذلك، لم تُبلّغ المراجعة المنهجية التي أجراها Tyack وآخرون عن أيّ تحسينات في الصلاحية أو الموثوقية أو الحساسية. بالإضافة إلى ذلك، لم يتم تغطية المشعرات الذاتية غير الألم والحكة سواء في VSS أو VSS المعدل(48).

8-3- مقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS):

كان إدخال نظام POSAS في عام 2004 بمثابة نقطة تحوّل في تقييم الندبات باستخدام المقاييس(49). POSAS هو المقياس الأوّل الذي يأخذ في عين الاعتبار وجهات نظر المريض والفاحص. بالإضافة إلى تقييم الخصائص الفيزيائية للندبات، على سبيل المثال: (التوعية، التصبغ، الثخانة، البروز، والمرونة)، يسمح نظام POSAS للمرضى بتسجيل الألم والحكة المرتبطتين بالندبة باستخدام نظام تسجيل من 10 نقاط (الشكل رقم 6). على الرغم من مراعاة الأعراض الذاتية، إلّا أنّها تقتصر فقط على الألم والحكة؛ لا يتم تقييم العيوب الوظيفية والآثار النفسية المحتملة. في عام 2005، تم تقديم نسخة معدّلة من POSAS والتي أضافت تقييماً شخصياً لتأثيرات الندبات على أنشطة الحياة اليومية (44).

للمساعدة في فهم أفضل، يتم عرض النتائج المقاسة في الشكل (7).

	Scar characteristics	Score
Vascularity	التوعية	
Normal	طبيعي	0
Pink	زهر	1
Red	أحمر	2
Purple	بنفسجي	3
Pigmentation	التصبغ	
Normal	طبيعي	0
Hypopigmentation	نقص تصبغ	1
Mixed	مختلط	2
Hyperpigmentation	فرط تصبغ	3
Pliability	المرونة	
Normal	طبيعي	0
Supple	مرن	1
Yielding	لدن	2
Firm	قاسي	3
Ropes	مطوَّق	4
Contracture	منكمش	5
Height	الارتفاع	
Flat	مسطَّح	0
< 2 mm	> 2 ملم	1
2-5 mm	2-5 ملم	2
> 5 mm	< 5 ملم	3
Pain	الألم	
None	لا يوجد	0
Occasional	عابر	1
Requiring medication	يحتاج للدواء	2
Pruritus	الحكة	
None	لا يوجد	0
Occasional	عابرة	1
Requiring medication	تحتاج للدواء	2
Total score	المجموع	16

الشكل رقم (5): مقياس فانكوفر المعدل للندبات (mVSS) Modified Vancouver Scar Scale (44).

	مقياس تقييم الفاحص	Score*
Vascularity	التوعية	1-10
Pigmentation [†]	التصبغ	1-10
Thickness	الثخانة	1-10
Relief	البروز	1-10
Pliability	المرونة	1-10
Total score Observer Scar scale	المجموع	5-50
	مقياس تقييم المريض 1	Score**
Is the scar painful?	هل الندبة مؤلمة؟	1-10
Is the scar itching?	هل الندبة حاككة؟	1-10
	مقياس تقييم المريض 2	Score***
Is the color of the scar different?	هل تغيّر لون الندبة؟	1-10
Is the scar more stiff?	هل أصبحت الندبة أكثر قساوة؟	1-10
Is the thickness of the scar different?	هل تغيّرت ثخانة الندبة؟	1-10
Is the scar irregular?	هل الندبة غير منتظمة؟	1-10
Total score Patient Scar Scale	المجموع	6-60

*1, Normal skin; 10, Worst scar imaginable; **1, No complaints; 10, Worst imaginable; ***1, Normal skin; 10, Very different; †categorized to hypopigmentation, mixed, or hyperpigmentation.

الشكل رقم (6): مقياس تقييم الندبات من قبل المريض والفاحص

(44).Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)

a



المجموع	الارتفاع	المرونة	التصبغ	التوعية	
VSS	2	2	2	2	8

المجموع	المرونة	البروز	الثخانة	التصبغ	التوعية	POSAS
OSAS*	3	2	3	4	2	14

المجموع	عدم الانتظام	الثخانة	الجلوة	اللون	الحكة	الألم	POSAS
PSAS**	2	4	4	4	3	1	17

الشكل رقم (7): (a): تقييم الندبات باستخدام Vancouver Scar Scale, POSAS.

*Observer Scar Assessment Scale;**Patient Scar Assessment Scale(44).



المجموع	الارتفاع	المرونة	التصبغ	التوعية	
VSS	1	2	1	2	6

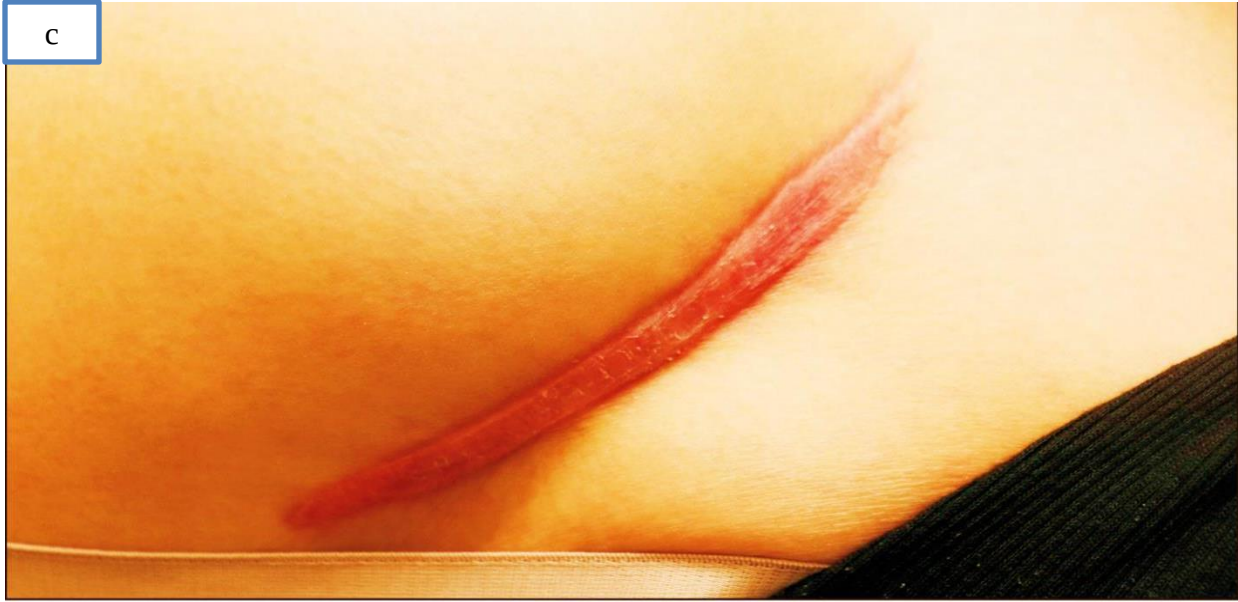
المجموع	المرونة	البروز	الثخانة	التصبغ	التوعية	POSAS
OSAS*	2	4	2	2	1	11

المجموع	عدم الانتظام	الثخانة	الجلوسة	اللون	الحكة	الأم	POSAS
PSAS**	4	2	2	2	3	2	15

الشكل رقم (7): (b): تقييم الندبات باستخدام Vancouver Scar Scale, POSAS.

*Observer Scar Assessment Scale;**Patient Scar Assessment Scale(44).

C



المجموع	الارتفاع	المرونة	التصبغ	التوعية	
VSS	2	3	2	2	9

المجموع	المرونة	البروز	الثخانة	التصبغ	التوعية	POSAS
OSAS*	4	2	5	4	3	18

المجموع	عدم الانتظام	الثخانة	الجلولة	اللون	الحكة	الألم	POSAS
PSAS**	2	4	4	4	4	3	21

الشكل رقم (7): (c): تقييم الندبات باستخدام Vancouver Scar Scale, POSAS.

*Observer Scar Assessment Scale;**Patient Scar Assessment Scale(44).

9- الاستقصاءات Investigations:

لا بُدَّ من إجراء خزعة جلدية تشخيصية عند الشك في التشخيص.

10- التدبير Management :

بعد إجراء العديد من الحالات الصغيرة التي تدعو إلى مجموعة واسعة من العلاجات, لم يتم التمكن من الوصول إلى علاج مفرد كمستوى أول في علاج الجدرات (50). يبدأ علاج الجدرات بتحديد عدد الجدرات وحجمها, لأنَّ هذا يحدّد مدى قوّة عوامل خطر الجدرّة عند المريض (51), الشكل رقم (8). من المحتمل أن يكون توتر الجلد سبباً في الجدرات الصغيرة أو الوحيدة. على كل حال, يجب الأخذ بعين الاعتبار العوامل الجهازية والوراثية في الجدرات الكبيرة أو المتعددة, خاصّة عند توزعها في مناطق مختلفة من الجسم (52). يمكن علاج الجدرات الوحيدة أو المتعددة بالطريق المحافظ (52).

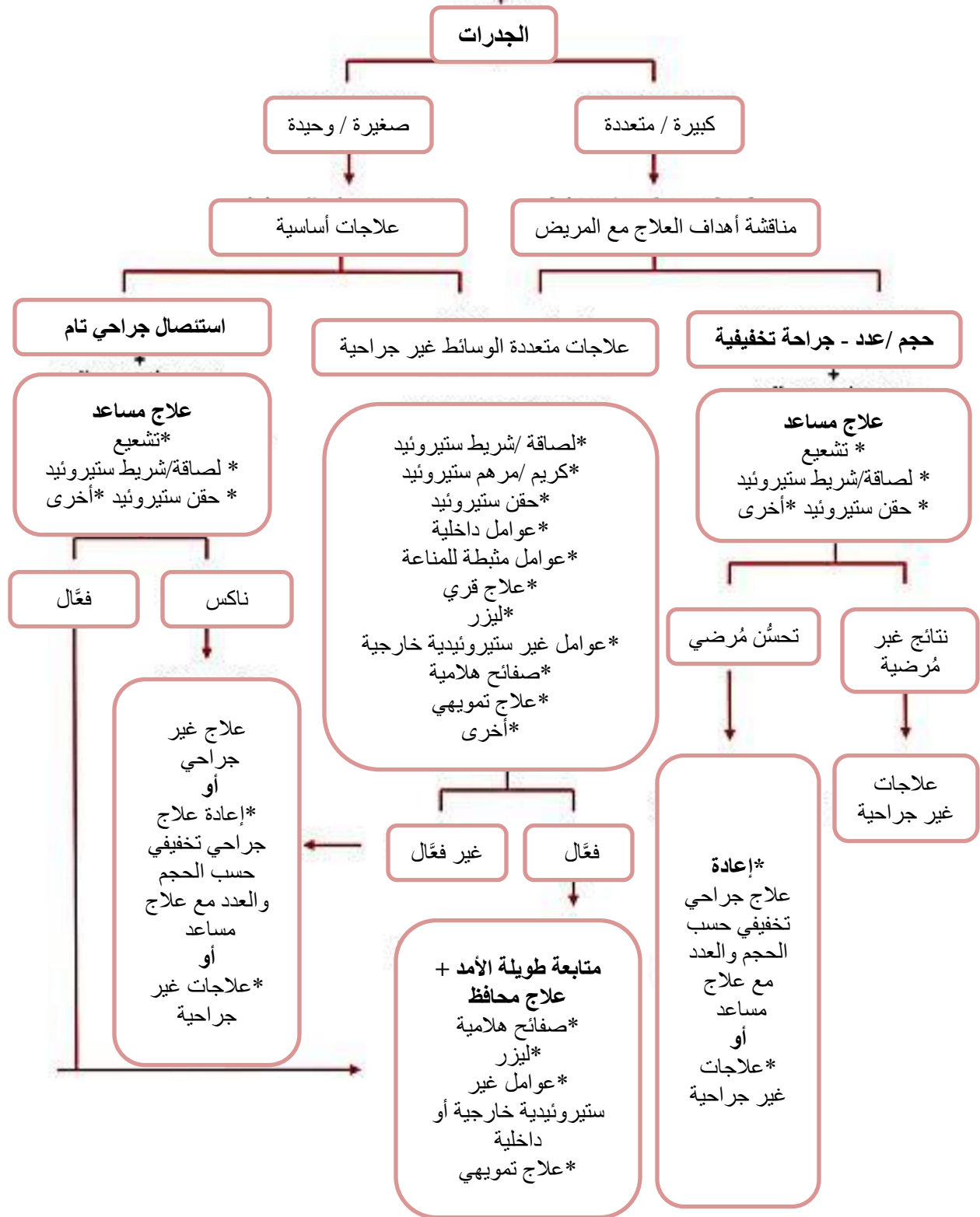
يجب تقييم الجدرات الثخينة, الكبيرة, أو المتعددة من أجل الجراحة مضافاً لها العلاج المساعد, لأنَّ استجابتها ضعيفة للأدوية الموضعية (52). يجب على الأطباء مناقشة الخيارات العلاجية مع المرضى بعناية وتحديد أهداف العلاج. نظراً لأنَّ تدليك الندبات, الليزر الاستئصالي, والعلاج الجراحي المفرد يحرض التهاب ويُسبب للجدرات, فيجب تجنّبها. يتفاقم التهاب الجدرّة بشكل عام مع مرور الوقت (52). كما يجب تجنّب إجراء الجراحة في المواقع المعرّضة لحدوث الجدرات في الجلد (22).

يجب تقييم التقارير بشكل ناقداً (22); حيث قد يكون للاختلاف العرقي دور في الاستجابة للمعالجة, بالإضافة إلى أنَّ بعض الدراسات تشمل دراسة كل من الجدرات والندبات الضخامية معاً.

✚ قد تكون فترة المتابعة قصيرة بالنسبة للجدرات التي تملك معدّل نكس عالٍ.

✚ قد تلعب بعض الطرائق العلاجية (كالتدليك سابقاً) دوراً في تفاقم الحالة.

✚ قد تحتاج المقاربة المثالية مشاركة مجموعة من مختلف الطرق العلاجية.



الشكل رقم (8): خوارزمية علاج الجدرات (52).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

- من الواجب اكتشاف الجدرات بشكل باكر لأنها قد تستجيب جيداً للعلاج المحافظ. كما سيذكر لاحقاً، فإنَّ العلاج المحافظ المستخدم كخط أول في الدليل الياباني الخامس لعام 2019 هو تطبيق شريط من الستيروئيد طويل الأمد أو المستمر. يعمل الشريط الستيروئيدي القوي (deprodone propionate ديبرودون بروبونات) على إخماد الجدرات الباكراً بشكل فعّال، لكنّه يتوفّر في اليابان فقط. ومع ذلك يمكن حتّى لشريط فلودروكسي الأضعف قوة fludroxycortide أن يخمد الجدرات الباكراً إذا تمّ تطبيقه في وقت مبكر جداً وبشكل مستمر (52).

10-1- الصفائح الهلامية Gel Sheets:

أظهرت دراسة التحليل التلوي لأوبراين و جونز O'Brien and Jones أنّ صفائح هلام السيليكون وحدها يمكن أن تخفّف من ثخانة الجدرّة والحمامى (53). من الممكن أن تحافظ الصفائح الهلامية على رطوبة الجلد بطريقة الانسداد، لكن أظهر التحليل التلوي ل13 تجربة أنّ لها تأثير وقائي ضعيف (53). يمكن لتطبيق كريم زيت السيليكون 20% مع ضماد كتيّم أن يكون ذو فائدة في حال عدم إمكانية استخدام صفائح السيليكون (22).

10-2- حقن الستيروئيدات القشرية ضمن الآفة Intralesional Corticosteroid injection:

بيّنت العديد من الدّراسات أنّ حقن الستيروئيد ضمن الآفة يؤدي إلى تراجع الجدرّة، لكنّ مشاركة حقن الستيروئيد مع 5-فلورويوراسيل، الليزر الصبّاغي النابض أو العلاج القري تعطي نتائج أفضل من حقن الستيروئيد لوحده (52, 54, 55).

يؤدي حقن الستيروئيد ضمن الآفة إلى تحسّن مرونة الجدرّة، كما يقلّص من حجمها وارتفاعها، ويخفّف من الحكّة والألم المتعلّقين بالجدرّة (56).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

يتضمن البروتوكول الأكثر استخداماً حقن مادة تريامسينولون أسيتونيد (TAC) triamcinolone acetonide بتركيز (10-40 ملغ/مل)، لوحدها أو الأفضل بالمشاركة مع ليدوكائين بفواصل أسبوعية أو نصف شهرية أو شهرية (21, 22).

- النقطة الرئيسية الهامة في هذه الطريقة العلاجية هي زيادة تواتر حدوث التأثيرات الجانبية - حيث تصل إلى 63%-، مثل نقص التصبغ، ضمور الجلد، توسع الشعيرات، ظاهرة الارتداد، و الألم أثناء الحقن (21, 57). يبدو أن هذه التأثيرات الجانبية للستيرويدات القشرية تخف عند مشاركة حقن 5-فلورويوراسيل مع الستيروئيد (1).
❖ تذكر التقارير أن الستيرويدات القشرية تكبح التدب المرضي عن طريق عدة آليات (56, 58):

➤ تأثير مضاد للالتهاب و مثبط للمناعة.

➤ تقبض الأوعية.

➤ و تثبيط تكاثر الأرومات الليفية والخلايا الكيراتينية بتأثيرها المضاد للانقسام.

➤ يثبط اصطناع الكولاجين والجليكو أمينو غليكان، كما يزيد من تدرك الكولاجين.

-تتراوح معدلات الاستجابة لحقن الستيرويدات القشرية ضمن الآفة بين 50-100%، مع معدل نكس 9-50% (59).

-قد يعطي حقن تريامسينولون أسيتونيد الموضع أثناء الجراحة نتائج جيدة، خاصة إذا كان متبوعاً بحقنات متتابعة بفواصل أسبوعية لمدة 2-5 أسابيع، ومن ثم حقنات شهرية لمدة 4-6 أشهر (56).

10-3- لصاقات وشرائط الستيرويدات القشرية Corticosteroid tape and plaster:

تعتبر لصاقات وشرائط الستيرويدات القشرية الخط الأول في علاج الجدرات والندبات الضخامية في الدليل العلاجي الياباني لعام 2019 (60).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

- يؤدي التطبيق المستمر طويل الأمد لهذه الشرائط إلى زيادة ليونة الجدره ومن ثم تسطحها. وهو أيضاً يخفف من الحماسى والحكة(61). يبين الشكل رقم (9) جدره معالجه بلصاقات الستيروئيد.
- على كل حال, لا يمكن إيقاف الجدرات النامية بسرعة بواسطة لصاقات الستيروئيد لوحدها , و يجب مشاركة هذه المعالجه مع حقن التريامسينولون أسيتونيد أو الطرق العلاجية الأخرى(52).
- مزايا هذه اللصاقات تكمن في أنها غير مؤلمة و ذو تأثيرات جانبية قليلة(52).
- تعدّ لصاقة الستيروئيد القوي (ديبرودون بروبيونات) (deprodone propionate) plaster -والتي تتواجد فقط في اليابان- أكثر فعالية من شرائط فلودروكسي fludroxycortide tape (52) .



الشكل رقم (9): جدرات معالجه بتطبيق لصاقات الستيروئيد القوي ديبرودون بروبيونات.

(يسار: قبل المعالجه, يمين: بعد 3 سنوات من بدء تطبيق اللصاقة)

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

مريضة 40 سنة طوّرت جدرات على كتفها الأيسر بعد التهاب أجربة شعرية. عولجت بتطبيق لصاقة ديبرودون بروبونات 24 ساعة في اليوم. وتمّ وضع لصاقة جديدة في كل يوم واستمرت حتى 3 سنوات. بدت الجدة أكثر ليونة بعد 6 أشهر من بدء المعالجة. وفي نهاية الـ 3 سنوات أصبحت الجدة مسطحة (52).

10-4- كريم / مرهم ستيروئيدي قشري Corticosteroid ointment and cream:

أظهرت دراسات الحالات المتسلسلة أنّ التطبيق اليومي المتعدد لكريم الستيروئيد على الجدرات الموجودة له نتائج ممتازة إلى جيدة (52). كما أنّه يقلل نسبة النكس 14.3 % إذا تمّ تطبيقه مابعد الجراحة (62). لكن ممّا يحدّ من استخدامه أنّه ينكشط بسهولة (52).

10-5- العلاج المعتمد على الليزر Laser-based therapy:

❖ تمّ دراسة مختلف أنواع الليزر واستخداماتها في علاج الجدرات متضمنة الليزر الكاشط وغير الكاشط.

الليزر الكاشط Ablative lasers يزيل الطبقة البشرية ويتضمن:

ليزر ثنائي أوكسيد الكربون المجزأ fractional CO2 وليزر إيربيوم [Er;YAG] (58).

أمّا **الليزر غير الكاشط Non-ablative lasers** فهو يستهدف الأدمة ويتضمن:

فوسفات تيتانيل البوتاسيوم [KTP], الليزر الصباغي النابض [PDL], ليزر الإيتريوم المشبع بالنيوديميوم [Nd:YAG] (58).

❖ يلاحظ حدوث نكس للجدرات المعالجة بليزر CO2 في الفترة مابين أسبوعين و 3 سنوات بعد العلاج (58).

❖ يؤدّي العلاج بليزر Er;YAG لحدوث نكس بنسبة 22% بعد 8 أشهر من المعالجة (58).

❖ أمّا بالنسبة للجدرات المعالجة بليزر Nd;YAG فكانت النسب متفاوتة حسب موقع الجدة , وحصل النكس بعد 6 أشهر من المعالجة (52.9% للجدرات أمام الصدر, 35.7% للجدرات على العضدين, 25% للجدرات على الكتفين) (58).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

تتعرض أنماط البشرة الأعلى حسب فيتزباتريك لخطر أكبر بالنسبة للتأثيرات الضارة الناجمة عن العلاج بالليزر، وبالتالي لم يتم دراسة فعالية الأجهزة القائمة على الليزر لعلاج الجدرات في المجموعات العرقية الملونة على نطاق واسع(63).

10-5-1- مشاركة حقن التريامسينولون أسيتونيد مع العلاج المعتمد على الليزر:

- ❖ يخفف الليزر الصباغي النابض من الألم والحكة في الجدر، لكن قدرته في تقليص حجم الجدر محدودة(64).
- ❖ يبدو أن PDL لوحده يقلل من تنظيم تعبير $TGF-\beta 1$ دون أي تأثير على تكوين الكولاجين من النمط I(64)، (65). لذلك قد تعطي مشاركة PDL مع حقن التريامسينولون تأثيراً تآزرياً حيث تساهم الستيرويدات القشرية أيضاً في تثبيط اصطناع الكولاجين وزيادة تدركه(64، 66).
- ❖ نتج عن الجمع بين هذه الأساليب تحسناً بنسبة 60% في الارتفاع ، وتحسناً بنسبة 40% في الحمى ، وتحسناً بنسبة 75% في الحكة، لكن حجم العينة كان صغيراً (ن=7)(67).
- ❖ تم أيضاً ملاحظة نتائج التحسن عند مشاركة حقن تريامسينولون مع ليزر CO₂ و Nd:YAG (68). حيث أثبت ستاكر وآخرون Stucker et al. أن حقن التريامسينولون ضمن الآفة يمنع حدوث نكس باكر للجدرات المعالجة بليزر CO₂ (58).
- ❖ وفي دراسة أخرى استخدم فيها ليزر CO₂ مع حقن التريامسينولون ضمن الآفة على مدى 6 أشهر لوحظت زيادة كبيرة في نكس الجدرات عند المرضى غير المتابعين بشكل منتظم لحقنات التريامسينولون(69).
- ❖ لاحظ كومر وآخرون Kumar et al. وجود تأثير مضاف لمشاركة ليزر Nd:YAG مع حقن التريامسينولون، حيث أن الجدرات التي استمرت بعد العلاج بالليزر تمت معالجتها لاحقاً باستخدام حقن تريامسينولون داخل الآفة، مما أدى إلى شفاء كامل على مدى 18 شهراً إلى 5 سنوات من المتابعة(70).

10-6- العلاج القري Cryotherapy :

يتضمن العلاج القري استخدام دورات تجميد-ذوبان لتخريب النسيج الندبي, لكن الأذى الحاصل في سطح الجلد المحيط أدى إلى ظهور نهج يستهدف العلاج بالتبريد داخل الآفة حيث يقوم مسبار ابرة متخصص بتجميد الندبة من الداخل(71, 72).

وجدت مراجعة شاملة لثمانى دراسات أن هذا النهج مفيد في تقليل حجم الندبة, الألم والحكة(73). مع ذلك, لوحظ حدوث نقص تصبغ مستمر في أنماط الجلد 4-6 حسب فيتزباتريك, وتفاوتت معدلات النكس بشكل كبير ما بين 0% إلى 24% (73).

10-7- الجراحة Surgery :

عادةً ما ينتج عن استئصال الجدرات بدون إجراءات تداخلية ثانوية نتائج سيئة, حيث ينجم عن الاستئصال لوحده معدل نكس يزيد عن 50% (74).

يُوصى عادةً عند استخدام العلاج الجراحي للجدرات أن يستخدم للندبات الناضجة مع علاجات محافظة تكميلية, مثل العلاج الشعاعي, انترفيرون, بليومايسين, علاج قري, أو الستيروئيدات القشرية لمنع النكس (تقليل خطر النكس من 50% إلى 8% عند العلاج بالمشاركة) (57, 75).

على الرغم من أن بعض تقنيات إغلاق الجرح تقلل من الشد في موقع الجرح, لا توجد بيانات تدعم فيما إذا كانت هناك تقنية محددة في إغلاق الجرح تخفف من احتمالية نكس الجدة. ومع ذلك, يعتبر الإغلاق بدون شد مهماً في تخفيف ضخامة الندبة واتساعها (76).

يُصح بإجراء استئصال مغزلي داخل الحواف في حالة العلاج الجراحي لندبات الجدرات الناضجة, أي استئصال غير تام بزاوية 308 مع خطوط الشد الجلدية(21).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدران ن.كلش أ. الشوا

كقاعدة عامة، يجب إغلاق الجرح بأقل قدر من الشدّ والقطب، مع ترك حواف الجرح مقلوبة. يمكن بالفعل أن يستطب إجراء رأب Z (Z-plasty) أو رأب W (W-plasty) أو رقعات موضعية داعمة (77, 78).

10-7-1- حقن تريامسينولون أسيتونيد مابعد الجراحة:

قام الباحثون بتحليل 4 دراسات مبنية على 254 مريضاً ووجدوا أنّ مشاركة الجراحة مع حقن تريامسينولون أسيتونيد لم يكن ذو فعالية في إنقاص معدّل نكس الجدران (79). مع ذلك، قد يعتمد نجاح حقن التريامسينولون مابعد الجراحة على موقع الجدة. أظهرت جدران الأذن استجابة متزايدة لحقن التريامسينولون مابعد الجراحة (80). كان معدّل النكس في التحليل التلوي الذي قيم الجدران المعالجة بحقن التريامسينولون مابعد الجراحة 15.4%، مثبتاً أنّ له فعالية مماثلة للعلاج الشعاعي مابعد الجراحة (80).

10-7-2- حقن 5-فلورويوراسيل مابعد الجراحة:

5-فلورويوراسيل هو عبارة عن مضاد ورمي مشابه بيريميدين له تأثير مثبط للأرومات الليفية (79). قام كيم وشين بإجراء تحليل تلوي على 5-فلورويوراسيل مابعد الجراحة فيما إذا كان استخدامه يمنع نكس الجدران (79). عند تحليل دراستان مكونتان من 107 مريض، تبين إحصائياً أنّ نكس الجدران كان أقل عند المرضى المعالجين بحقن 5-فلورويوراسيل مابعد الجراحة. معظم الدراسات تستخدم حقن 5-فلورويوراسيل بتركيز 50-150 ملغ داخل حواف الاستئصال وضمن سرير الجرح (79).

10-7-3- العلاج الشعاعي مابعد الجراحة:

يمنع العلاج الشعاعي العملية الطبيعية لالتئام الجروح، وبالتالي يمكن استخدامه بشكل مباشر على الجدران الناضجة أو مابعد استئصال الجدة لمنع عود تشكلها (74).

أجرى مانكوفسكي Mankowski وزملاؤه مراجعة منهجية لتحليل تلوي لـ 72 دراسة قائمة على العلاج الشعاعي وتضم 9048 جدر. وأثبتت البيانات أن العلاج الشعاعي مابعد الجراحة أكثر فعالية في منع النكس بالمقارنة مع العلاج الشعاعي لوحده (معدل النكس 22% و 37% بالترتيب) (74).

على كل حال، ينصح بالعلاج الشعاعي لوحده عند المرضى المسنين الذين لا يمكن إجراء الجراحة لديهم بسبب الموقع أو الحجم، بالإضافة إلى أن العلاج الشعاعي يمكن تطبيقه على الجدرات الناضجة لتخفيف الألم والحكة (81).

عند مقارنة طرق الإشعاع، كان للمعالجة الشعاعية الموضعية مابعد الجراحة post-operative brachytherapy أقل نسبة نكس 15% بالمقارنة مع معدل نكس 23% للأشعة السينية، و 23% لإشعاع حزمة الالكترونات (74). في تحليل تلوي منفصل لفحص جدرات الأذن، أثبت العلاج الشعاعي مابعد الاستئصال فعاليته في منع النكس، حيث كان معدل النكس 14% فقط (80).

وجد مانكوفسكي وزملاؤه أن جدرات الصدر تملك معدل النكس الأعلى (74).

فضلاً عن ذلك، أفادت العديد من الدراسات أن التشعيع مابعد الاستئصال آمن وعملي (74، 82).

كان التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً الذي تم الإبلاغ عنه للعلاج الشعاعي هو التبدلات التصبغية في الجلد، بما في ذلك الحمامي، فرط التصبغ العابر، فرط التصبغ، نقص التصبغ، وتبدلات تصبغية غير محددة بمعدل حدوث 32.5% (74).

10-7-4- السيليكون الموضعي مابعد الجراحة:

استخدام السيليكون للوقاية من الجدرات هو شكل عملي من أشكال المعالجة المنزلية. لم يتم توضيح آلية عمله الدقيقة بعد، ومع ذلك فإن التفسيرات المفترضة تتضمن إنقاص تمدد الجلد، الانسداد و الحفاظ على رطوبة الجلد (83). في حين أن الدراسات المبكرة لصفائح هلام السيليكون تشير إلى معدلات نجاح عالية في علاج الجدرات، خلصت التحليلات التلوية إلى أن السيليكون لا يعد طريقة فعالة في الوقاية من الجدرات (68).

استعرض Hsu و زملاؤه فعالية السيليكون في الوقاية من حدوث الجدرات لدى المرضى ذوي الجروح الحديثة من خلال تقييم 10 تجارب (مقارنة السيليكون مع العلاج الوهمي)، وتوصلوا إلى أن السيليكون الموضعي لم يقدم فرقاً واضحاً في منع حدوث الجدرات عند المرضى الذين لديهم سوابق تتدب معيب (83). علاوة على ذلك، خلصت مراجعة كوكرين Cochrane المنهجية والتي حلت 20 تجربة سريرية إلى أن هناك أدلة ضعيفة تدعم استخدام صفائح هلام السيليكون كوسيلة للوقاية من التندب المعيب، ولكن لوحظ تحسن في لون الندبة وسماكتها (53).

يمكن تطبيق السيليكون على الجلد على شكل صفائح هلام السيليكون أو هلام موضعي لمدة 12-24 ساعة يومياً مع غسل مرتين في اليوم لفترة لا تقل عن شهر (84).

10-8- فلورويوراسيل (5-FU) : Fluorouracil

هو دواء من العلاج الكيميائي، نظير بيريميدين ذو فعالية مضادة للاستقلاب، فعال في علاج الجدرات، خاصة خلال السنوات الخمس الأولى من ظهورها (21).

من التأثيرات المحتملة للعلاج: تقرح الجرح، فرط التصبغ، والألم (1, 56).

بحسب الدراسات، نتج عن الحقن الأسبوعي لـ 5-FU ضمن الآفة بتركيز 50ملغ/مل لمدة 12 أسبوعاً تقليصاً في حجم الجدة بنسبة لا تقل عن 50% بدون تسجيل أي نكس خلال 24 شهراً (85).

تعتبر التركيبة الثلاثية المكونة من 5-FU، الستيروئيدات القشرية و الليزر الصباغي النابض نهجاً ناجحاً متعدد الأوجه لعلاج الجدرات (21, 86).

10-9- انترفيرون Interferon:

أفادت التقارير أن حقن انترفيرون تحت الجلد مابعد الجراحة أكثر فعالية في منع نكس الجدرات من حقن التريامسينولون أسيتونيد، لكن قد تتطلب هذه الحقن المؤلمة تخديراً موضعياً (56, 57).

من الشائع حدوث أعراض شبيهة بالانفلونزا كتأثير جانبي(87).

يعمل كل من انترفيرون ألفا α , بيتا β , و غاما γ على زيادة تحطم الكولاجين(57). علاوةً على ذلك، تم اقتراح أن انترفيرون IFN- α 2b له خصائص مضادة للتكاثر(1).

يثبط انترفيرون غاما TGF- β وبالتالي فهو يثبط التليف عن طريق التفعيل الأولي لـ Jak1 والتي بدورها تحفز المنظم السلبي لكولاجين (YB-1) الذي يفعل Smad7, وبالتالي يقود إلى كبح TGF- β 1(88). رغم ذلك، يوجد دراسة فشل فيها انترفيرون غاما في أن يكون مضاداً للاستجابة التليفية المتوسطة بـ TGF- β في الأرومات الليفية المشتقة من النسيج الجلدي في الجدة(89).

ثبت أن حقن انترفيرون غاما ضمن الآفة في الجسم الحي فعال في تحسين مظهر الجدرات والتقليل من النكس مابعد الاستئصال، وذلك بحسب أنظمة علاجية متغيرة. على سبيل المثال، (0.1-0.01) ملغ 3 مرات أسبوعياً ولمدة 3 أسابيع، أو جرعة وحيدة أسبوعياً بحد أقصى 0.05 ملغ لمدة 10 أسابيع (21).

يستخدم حقن IFN- α 2b داخل الآفة عادةً بمعدل 1.5 مليون وحدة دولية مرتين يومياً على مدار 4 أيام في الجدرات(57).

على الرغم من أن الانترفيرون شكل مكلف من أشكال العلاج، إلا أنه يبقى نهجاً علاجياً واعداً للندبات الشديدة(1).

10-10 - بليومايسين Bleomycin :

يحفز البليومايسين الموت الخلوي المبرمج، ويثبط اصطناع الكولاجين عن طريق إنقاص تفعيله من قبل TGF- β 1 , وهو غالباً ما يستخدم كعامل مضاد ورمي(90). كما أن له فعالية مضادة للفيروسات والجراثيم(21).

يمكن استخدام البليومايسين حقن متعدد ضمن الآفة 0.1 مل (1.5 وحدة دولية/مل) بجرعة قصوى 6 مل لتجنب السمية (الجلدية والأقل شيوعاً الرئوية), على 2-6 جلسات خلال شهر، في علاج الجدرات غير المستجيبة على حقن الستيروئيد ضمن الآفة، مثل الجدرات القديمة. ومع ذلك لا يزال استخدامه غير شائع(57, 91, 92).

10-11 - كريم ايميكيومود Imiquimod 5% cream :

الايميكيومود هو معدّل للاستجابة المناعية و محفّز لمستقبلات (TLR) , معتمد في علاج الثآليل التناسلية , سرطانة الخلايا القاعدية و التقرانات السفعية (1, 93).

يحفّز الايميكيومود الانترفيرون الذي يزيد من تحطّم الكولاجين, كما يحفّز $TNF-\alpha$ الذي يقلل من إنتاج الكولاجين المتواسط بالأرومات الليفية (94).

يطبّق الكريم ليلاً لمدة 8 أسابيع بعد الجراحة (21).

تتضمّن التأثيرات الجانبية للدواء: التخريش وفرط التصبغ (95).

على الرغم من أنّ العديد من الدراسات تشير إلى التأثير المفيد للايميكيومود في الوقاية من نكس الجدرات مابعد الجراحة, إلا أنّه لا يزال موضع شك (21, 96).

10-12 - ترانيلاست Tranilast :

N-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid هو دواء مضاد للحساسية يثبط تحرّر الهيستامين والبروستاغلاندينات من الخلايا البدينة, مضاد لمستقبلات H1 (21).

يثبط أيضاً اصطناع الكولاجين من الأرومات الليفية في الجدرات والندبات الضخامية عن طريق تثبيط $TGF-\beta 1$ (21).

تمّت الموافقة على هذا الدواء في كوريا واليابان لعلاج الندبات الضخامية (97) .

10-13 - الفيراباميل Verapamil :

هو دواء حاصر لقنوات الكالسيوم, يقوم بتغيير التعبير الجيني للأرومات الليفية ممّا يؤدي إلى انخفاض اصطناع الكولاجين وزيادة فعالية الكولاجيناز, يستخدم في علاج الجدرات (98).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

أفادت الدراسات التي تستخدم الفيراباميل حقن داخل الآفة لوحده أو ما بعد الجراحة أنَّ له فعالية كبيرة بمعدَّل نكس 1.4-48% (99).

تمَّ الإبلاغ أنَّ فعالية الفيراباميل مماثلة لفعالية التريامسينولون أسيتونيد في الحقن ضمن الآفة، لكن نحتاج المزيد من التجارب عالية الجودة لتحديد دور الفيراباميل في علاج الجدرات (100).

10-14 - المعالجة الضوئية Ultraviolet A1 (UV-A1) phototherapy :

يؤدي العلاج الضوئي UVA1 ضمن النطاق الطيفي 340-400 نانومتر إلى زيادة فعالية الكولاجيناز (98).
تدعم الأدلة استخدامه في اضطرابات التليف، بما فيها صلابة الجلد الموضوعة، الحزاز التصلبي الضموري، وداء الطعم ضد المضيف (101).
هناك القليل من الدراسات التي تختبر العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية A1 في علاج الجدرات حتى الآن وبمجموع 6 مرضى والنتائج مختلطة (102).

10-15 - الذيفان الوشيقي نمط أ Botulinum toxin A :

أثبت تطبيق الذيفان الوشيقي لأكثر من ثلاثين عاماً أنه آمن وفعال في علاج العديد من الاضطرابات بما في ذلك خطوط الوجه المفرطة الوظيفة (21).
تمَّ استخدام الذيفان الوشيقي نمط أ في علاج الجدرات عن طريق الحقن ضمن الآفة في دراسة مستقبلية عشوائية. تمَّ إعطاء الذيفان الوشيقي بتركيز 35 وحدة /مل، بجرعة إجمالية تتراوح ما بين 70-140 وحدة في كل جلسة، بفواصل 3 أشهر ولمدة 9 أشهر كحد أقصى. كانت النتائج العلاجية بعد عام من المتابعة جيدة (ن=5)، متوسطة (ن=4)، و ممتازة (ن=3)، بدون وجود فشل في العلاج عند المرضى أو أي علامات نكس (9).

أجرى شاو Xiao وزملاؤه دراسة على 19 مريضاً يعانون من ندبات ضخامية عولجوا بحقن الذيفان الوشيقي نمط أ ضمن الآفة (2.5 وحدة دولية/سم³ لكل آفة بفواصل شهرية) لمدة 3 أشهر. بعد 6 أشهر من المتابعة، أظهر جميع المرضى تحسناً مقبولاً في الندبات وكان الرضى العلاجي مرتفعاً جداً (103).

10-15-1- آلية عمل الذيفان الوشيقي نمط أ BoNT-A في الجدرات والندبات الضخامية:

الذيفان الوشيقي نمط أ هو واحد من بروتينات الذيفانات العصبية الثمانية المشتقة من الجراثيم اللاهوائية المطثيات الوشيكية. يعمل عن طريق الارتباط بشكل غير متغير بالوصل العصبي العضلي وبذلك يؤدي إلى تثبيط تحرر الأسيتيل كولين ماقبل المشبك (104).

استُخدم BoNT-A لأغراض طبية منذ الثمانينات. منذ ذلك الوقت، تم استخدامه على نطاق واسع في علاج التقلصات العضلية المرضية وفرط الفعالية اللاإرادي (105, 106).

يؤدى إعطاء BoNT-A موضعياً إلى شلل مؤقت في العضلات يستمر بين 2-6 أشهر (107).

في السنوات الأخيرة، ارتأى معظم الأطباء لاستخدام BoNT-A حقناً موضعياً ضمن الآفة كخيار علاجي للجدرات والندبات الضخامية، واستُخدم كعلاج وحيد أو بالمشاركة (107).

نُشرت أول نظرية لاستخدام BoNT-A في علاج الندبات المرضية في عام 2000. تبقى آلية عمل BoNT-A غير مفهومة بشكل واضح حتى هذا اليوم (107).

إنَّ الجودة الأكثر تلاؤماً لاستخدام BoNT-A ضمن الآفة هي الغياب شبه التام للتأثيرات الجانبية مثل ضمور الجلد وتوسع الشعريات والتي قد تحدث عند استخدام الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة (107).

10-15-2- تأثير BoNT-A على توتر الجرح:

نحن ندرك أنَّ العامل المهمَّ الذي يحدّد المظهر الجمالي النهائي لأيّ ندبة هو التوتر المطبّق على حواف الجرح أثناء عملية الالتئام(108).

يمكن للشّدّ الحاصل على حواف الجرح أن يؤدّي بشكل مباشر (ميكانيكياً) وبشكل غير مباشر (كيميائياً) إلى ندبات غير مرغوبة. قد يؤدي الشّدّ المتعمد مع حواف الجرح إلى دفع ميكانيكي للعضلات حول الجرح وبذلك تشويه عملية الالتئام الطبيعية للجرح وبالتالي تشكيل ندبات ضخامية وجدرات(109).

يسبّب حقن BoNT-A الموضّع شللاً مؤقتاً في عضلات الجرح، مؤدياً إلى إبطال حركتها وبالتالي تخفيف التوتر العمودي(109).

يسمح BoNT-A بإزالة شبه تامة للشّدّ العضلي الحركي في الجرح خلال عملية الالتئام. نُشرت أوّل دراسة في استخدام BoNT-A على الحيوانات لتحسين توتر الجرح لغاسنر Gassner وزملاؤه عام 2000 (109).

10-15-3- تأثير BoNT-A على الكولاجين:

قد يؤدي التهاب الموضّع المطوّل الحاصل في الأدمة الشبكية إلى زيادة تصنيع الكولاجين وترسّب الغليكوز أمينوغليكان أثناء تطوّل فترة الحمى، ويمكن أن تؤدي زيادة النشاط الاستقلابي الموضعي إلى زيادة شدة الندبات الضخامية(110).

هناك عوامل محلية قد تتسبّب في زيادة التهاب أو تطاوله مثل الرض الدقيق المتكرر كنتيجة لشد الجرح، أو قد تكون عوامل جهازية والتي تتضمن أمراضاً جهازية مثل ارتفاع التوتر الشرياني وداء كاستلمان Castleman اللذان يؤديان إلى زيادة خطر تطوّر الجدرات. إلى جانبها العوامل الوراثية أيضاً، حيث أنّ بعض الأمراض الوراثية مثل روبنشتاين تايبى Rubinstein-Taybi كما هو معروف أنّها تساهم في حدوث الجدرات(111).

توجد عدّة دراسات حاولت إثبات نظرية أنّ BoNT-A يحرض الشلل في حواف الجرح وبذلك يقلّل من قوى الشّدّ على حواف الجرح ريثما ينضج الكولاجين(108).

أجرى Zhibo وزملاؤه تجربة على ثمانى أرانب يعانون من ندبات ضخامية على كلا الأذنين، تلقت كلاً منها BoNT-A حقناً موضعياً ضمن الآفات الموجودة على الأذن اليمنى مرة شهرياً ولفترة 3 أشهر، بينما الآفات الموجودة على الأذن اليسرى أخذت كشاهد. بعد 6 أشهر من المتابعة، تم فحص الجدرات المحقونة وغير المحقونة تحت المجهر بعد تلوينها بال H&E هيماتوكسيلين أيزون ولوحظ أن ألياف الكولاجين كانت أقل ثخانة في الندبات المحقونة مقارنة مع مجموعة الشاهد (112).

10-15-4- تأثير BoNT-A على دورة الخلية والتعبير المورثي للأرومات الليفية:

توجد نظرية أخرى لآلية عمل BoNT-A على الندبات الضخامية والجدرات وهي التأثير على توزع الدورة الخلوية للأرومات الليفية. يعد فرط تكاثر الأرومات الليفية أحد العوامل المؤدية إلى الندبات الضخامية والجدرات (113).
يمكن لـ BoNT-A أن يعدل بشكل مباشر من نشاط الأرومات الليفية عن طريق تعديل سبل الموت الخلوي، الهجرة والتليف في الندبات المرضية وبذلك يحسن من مظهرها (113).

هناك تجربة أخرى لـ Zhibo وزملائه أظهر فيها التأثير المباشر لـ BoNT-A على الأرومات الليفية، لكنه لم يشرح كيف تم استخلاص الأرومات الليفية من الندبات الضخامية. التجربة مؤلفة من ذراعين أحدهما تلقى حقن BoNT-A والآخر هو الشاهد، وبينت النتائج وجود فرقاً واضحاً في توزع الدورة الخلوية ما بين المجموعتين (114).

ذكرت بعض التجارب الأخرى التي درست تأثير الـ BoNT-A على التعبير المورثي للأرومات الليفية، حيث أجرى Xiaoxue شاوشويه وزملاؤه تجربة باستخدام الأرومات الليفية للجدرات، حيث أظهرت الأرومات الليفية المعالجة بـ BoNT-A نقصاً في التعبير المورثي لبعض المورثات بما فيها $TGF-\beta 1$. أيضاً أدى الـ BoNT-A إلى التحكم في تنظيم مورثات أخرى مثل S100A4, VEGF, MMP-1 و PDGFA (115).

10-15-5- تحسين الندبات الجراحية والتئام الجروح بواسطة BoNT-A :

عمل الجراحون على مَرِّ السنين على إيجاد طرق لتحسين المظهر الجمالي للندبات الجراحية سواء أثناء عمليات إصلاح الجروح الرضّية أو الجراحة الانتقائية. تتضمن بعض الطرق إعادة تشكيل بواسطة طعم أو شريحة، استخدام غرز عميقة، وجميعها تهدف إلى تخفيف التقلّص العضلي(107).

يُعتقد أنّ BoNT-A يحقّق أفضل النتائج حتّى الآن، حيث تمّ إجراء العديد من الدّراسات حول فعالية الذيفان الوشيقي في الندبات الجراحية والتئام الجروح(107).

أُجريت دراسة لـ لي Lee وزملائه، تبيّن فيها أنّ حقن الذيفان الوشيقي الباكر بعد العمل الجراحي آمن وفعّال في تحسين صفات الندبة(111).

نشر غاسنر وزملاؤه عام 2006 دراسة مستقبلية عشوائية معمّاة مضبوطة بشاهد، تضمّ 42 مريضاً يعانون من تمزّقات في الجبهة أو شقوقاً جراحية في الوجه مقسّمين على مجموعتين. تلّقت المجموعة الأولى حقوناً بالذيفان الوشيقي مابعد الجراحة، بينما أعطيت المجموعة الثانية محلولاً ملحيّاً. بعد 6 أشهر من المتابعة، لاحظوا تحسّن مظهر الندبات الجمالي في المجموعة الأولى بشكل ملحوظ بالمقارنة مع الندبات في مجموعة الشاهد(116).

في عام 2014، نُشرت دراسة مستقبلية عشوائية ثنائية التعمية لشانغ Chang وزملائه، تضمّ 60 مريضاً ممّن خضعوا لجراحة تصحيح شق الشفة. تلقى 30 مريضاً حقوناً بالذيفان الوشيقي والـ 30 الآخرون تلقّوا حقوناً بالمحلول الملحي مباشرةً بعد الجراحة. بعد 6 أشهر من المتابعة، كانت ندبات المرضى الذين عولجوا بحقن الذيفان الوشيقي أفضل بشكل ملحوظ بالمقارنة مع مجموعة الشاهد. كانت محدودية هذه الدّراسة أنّها ركّزت على مناطق الجراحة الانتقائية فقط وليس الجروح الرضّية(117).

أجرى كيم Kim وزملاؤه تجربة عشوائية ثنائية التعمية على ندبات جراحية للمرضى مابعد استئصال الغدة الدرقية، وقُسمت الندبات لدى كل مريض إلى نصفين، وكل نصف عولج إما بحقن الذيفان الوشيقي أو بالمحلول الملحي. بعد

6 أشهر من المتابعة، وجدوا أن هناك فرقاً إحصائياً في مظهر الندبات مابين الجهة المحقونة بالذيفان الوشيقي والجهة المحقونة بالمحلول الملحي(118).

ذكر زياد Ziade وزملاؤه في دراسة عشوائية على 30 مريضاً يعانون من جروح في الوجه، مقسمين على مجموعتين. عولجت المجموعة الاولى بحقن الذيفان الوشيقي بشكل مباشر أو غير مباشر خلال 72 ساعة مابعد الجراحة، والمجموعة الثانية كانت الشاهد. بعد عام من المتابعة، أظهرت المجموعة الأولى تنديباً أفضل من مجموعة الشاهد(119).

ذكر في تجربة عشوائية أخرى ثنائية التعمية لـ هو Hu وزملائه تضم 16 مريضاً ممن خضعوا لجراحة إعادة ترميم الوجه، عولجوا بحقن الذيفان الوشيقي ضمن الأدمة في الجهة الأولى من الجرح بعد العمل الجراحي، وحُقنت الجهة الثانية بالمحلول الملحي. بعد 6 أشهر من المتابعة، أظهرت الجهة المحقونة بالذيفان الوشيقي تحسناً ملحوظاً في مظهر الندبات وكانت الندبات أضيق بالمقارنة مع جهة الشاهد(120).

10-15-6- تأثيرات BoNT-A في الجدرات:

كما هو معروف أن الجدرات تأخذ صفات الأورام الحميدة، نتيجة لذلك لم نتمكن حتى الآن من معرفة آلية عمل الذيفان الوشيقي في الجدرات بشكل واضح(9).

هناك عدة نظريات مختلفة لآلية عمل الذيفان الوشيقي في الجدرات، وبالرغم من أنها مازالت موضع جدل، إلا أن الفعالية السريرية للذيفان الوشيقي في علاج الجدرات أصبحت واضحة وجليّة(9).

هناك عدة دراسات أثبتت أنه يمكن استخدام الذيفان الوشيقي في علاج الجدرات، حيث أنه يقلل من الحكّة والألم، يُلين النسيج، ويقلل من حجم الجدرات(121).

درس أويسوجي Uyesugi وزملاؤه حالة لسيدة في الثمانين من عمرها تعاني من جدرات مؤلمة وحاكّة منذ 5 سنوات في منطقة الصدر، معالجة سابقاً بحقن ستيروئيدات قشرية ضمن الآفات، لكن كان التحسّن مؤقتاً. بعد مرور خمسة أسابيع على حقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفات لم يكن هناك تغييراً في المظهر الفيزيائي للجدرات، لكنّ

المريضة ذكرت تحسناً في الأعراض بشكل ملحوظ، خاصة أن الألم انخفض بشكل مميز بالمقارنة مع العلاجات السابقة(121).

أجرى Zhibo و Miaobo دراسة على 12 مريضاً يعانون من جدرة وحيدة أو عدة جدرات، عولجوا بحقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفات على فترة 9 أشهر بفاصل 3 أشهر. بعد عام من المتابعة، كانت النتيجة ممتازة لدى 3 مرضى، جيدة لدى 5 مرضى، ومتوسطة لدى 4 مرضى(9).

أجرى الشعراوي وزملاؤه دراسة عشوائية ثنائية التعمية تضم 24 مريضاً ممن يعانون من الجدرات، مقسمين إلى مجموعتين. عولجت المجموعة الأولى بحقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفات، بينما عولجت المجموعة الثانية بحقن الستيروئيد(106).

بعد 7 أشهر من المتابعة، أظهر كل من المجموعتين تحسناً في الآفات، لكن التحسن كان أكثر وضوحاً في مجموعة الذيفان الوشيقي. تطوّر لدى 3 مرضى ممن عولجوا بحقن الستيروئيد ضموراً في الجلد وتوسعاً في الشعريات. لذلك استخلصت الدراسة إلى أن حقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفة أكثر أماناً وفعالية من حقن الستيروئيد القشري ضمن الآفة(106).

في دراسة أخرى أجريت من قبل جراح في بيلفاست، ضمت 12 مريضاً ممن يعانون من جدرات في مناطق مختلفة من الجسم بما فيها الوجه، العنق، الصدر، والفخذ، وعولجوا بحقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفات ولمدة 18 شهراً وسطياً، أخذت الجدرات فترة وسطية تصل إلى 11 شهراً حتى تسطّحت(122).

10-15-7-التأثيرات الجانبية للذيفان الوشيقي:

عادةً ما يتم تحمّل حقن الذيفان الوشيقي بشكل جيد والتأثيرات الجانبية المحتملة قليلة(123).

الارتكاسات المعممة الخاصة بالذيفان الوشيقي غير شائعة، خفيفة بشكل عام وعابرة(123).

يمكن أن يحدث ألم خفيف أثناء الحقن، وذمة موضّعة، حمى، خدر عابر، صداع، توعك أو غثيان خفيف(123).

يمكن التخفيف من التأثيرات الجانبية عن طريق مبادعة المسافة بين أماكن الحقن(123).

10-16- علاجات أخرى حديثة:

10-16-1- مثبطات التاموكسيفين والكالمودولين tamoxifen and calmodulin inhibitors:

- سيترات التاموكسيفين Tamoxifen citrate هو مضاد استروجيني لا ستيرويدي يقوم بتنشيط كل من $\text{TFG-}\beta$, الأرومات الليفية والكولاجين(124).
- وبالمثل, قد تؤدي مثبطات الكالمودولين أيضاً إلى تراجع الجدرات, لكنها تحتاج المزيد من الدراسة(98).

10-16-2- مثبطات الانزيم المحوّل لأنجيوتنسين Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs):

- تؤثر على عملية التئام الجروح عن طريق تقليل كل من اصطناع الكولاجين, تعبير $\text{TFG-}\beta 1$, وتكاثر الأرومات الليفية(125).
- أدى تطبيق الإينالابريل الموضعي إلى تخفيض حجم الندبات الضخامية بشكل ملحوظ في تجربة سريرية ثنائية التعمية(126).
- ذكرت حالة واحدة لوحظ فيها تحسّن في الجدرات بعد إعطاء إينالابريل الفموي(127).
- أظهر الكابتوبريل الموضعي المستخدم على جدرّة مابعد حرق في تقرير حالة منفصل تحسّناً في الآفات, وتقليل الاحمرار, القشور والحكة(128).

10-16-3- مرّكب من زيت السيليكون وحمض الهيبوكلوروس silicone oil with hypochlorous acid (HOCL):

- استُخدم في الآونة الأخيرة كبديل عن السيليكون الموضعي, وهو موجود بشكل بخاخ أو هلام يطبّق مرتين يومياً(129).
- HOCL له خواص مضادة للجراثيم, مضادة للحكة ومضادة للالتهاب عن طريق زيادة الأكسجة وتعطيل تكوين الأغشية الحيوية(129).
- تشير التقارير إلى أنّ هلام HOCL كان تأثيره أفضل من هلام السيليكون بنسبة 100% في علاج الجدرات والندبات الضخامية(129).

10-16-4- الراباماميسين (mTOR) Mammalian target of rapamycin:

- يكمن هدفه المحتمل في علاج الجدرات أنه يلعب دوراً في تنظيم تعبير الكولاجين ويقلل ترسب المطرق خارج الخلوي بعد تثبيطه (130).
- لذلك فمن المفترض أن استهداف العلاج بالراباماميسين قد يمنع تكاثر الألياف المفرط الذي يؤدي لتندب شاذ (131).
- في الواقع، إن تطبيق الراباماميسين على الأرومات الليفية البشرية في المختبر يثبط مسارات اصطناع الكولاجين التي تزداد بشكل ملحوظ في الجدرات (131).

10-16-5- الأفوتيرمين Avotermin :

- يبدو أن الأشكال أسوية لـ $TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$ لها أدوار مترابطة في إمرضية الجدرات (132).
- تم دراسة $TGF-\beta 3$ على وجه الخصوص في التجارب السريرية، حيث أعطي الأفوتيرمين ضمن الأدمة avotermin (هو عبارة عن $TGF-\beta 3$ مؤشَّب) بشكل وقائي لتحسين التندب في 3 دراسات ثنائية التعمية، مضبوطة بشاهد، في المرحلتين I, II (132, 133) .
- مع ذلك، يبدو أن المرحلة الثالثة في التجربة السريرية عام 2011 لم تنجز النقاط النهائية الخاصة بها، ممّا دفع الشركة إلى استنتاج أن الأفوتيرمين قد لا يوفر فائدة كبيرة لتراجع الندبات (134).
- لا تزال فعالية استهداف الأشكال الأسوية لـ $TGF-\beta$ الأخرى بحاجة للمزيد من الدراسات (132).

10-16-6- الحمض النووي الريبوزي الدقيق miRNAs (microRNA) :

- هي عبارة عن رنا غير مشفرة تعمل على إيقاف المورثات عند مستوى ما بعد النسخ (135).
- يُعبّر عن miRNAs في الأرومات الليفية في الجدرية بتركيز مختلفة عن الأرومات الليفية الطبيعية (136).
- تشير مجموعة متنامية من الأبحاث إلى أن هناك جزيئات معينة من miRNAs مثل miRNA-29 و miRNA-21-5p تلعب أدواراً أساسية في تطور الجدرات، ممّا يفتح أهدافاً إضافية للعلاجات الواعدة (137)، (138).

الفصل الثاني: الدراسات العالمية

-اختلفت الدراسات في إثبات فعالية الذيفان الوشيقي في علاج الجدرات. وقد قارنت إحدى هذه الدراسات والتي أجريت في تايلاند عام 2017 فعالية الذيفان الوشيقي نمط أ مقابل الستيروئيد القشري في منع نكس الجدرات لدى 25 مريضاً مقسمين على مجموعتين بشكل عشوائي بالتساوي، وقد اعتمدت هذه الدراسة على مقياس فانكوفر لتقييم الندبات، واستمرت الدراسة لمدة 6 أشهر، حيث تم تقييم الجدرات قبل وبعد الجراحة (تلقت مجموعة الشاهد بعد الجراحة حقونات بالستيروئيد القشري ومجموعة الذيفان حقونات بالذيفان الوشيقي نمط أ).

وقد أبدت مجموعة الذيفان الوشيقي تحسناً مرغوباً في الشهرين الأول والثالث من المتابعة بشكل أفضل من الستيروئيد بدون وجود فارق إحصائي هام، بينما كانت النتيجة النهائية أفضل في مجموعة الستيروئيد في الشهر السادس بوجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين. لذلك خلصت الدراسة إلى أنه لا يمكن تفضيل الذيفان الوشيقي على الستيروئيد في منع نكس الجدرات بعد شهر و3 أشهر من المتابعة، واستنتجت أن الستيروئيد يعطي نتائج أفضل بشكل ملحوظ بعد 6 أشهر من المتابعة(139).

-وفي دراسة أخرى أجريت في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في طنطة، مصر عام 2021، تم تقييم فعالية الذيفان الوشيقي نمط أ في علاج الجدرات مقابل البلازما الغنية بالصفائح وتريامسينولون أسيتونيد. شملت الدراسة 60 مريضاً قُسموا عشوائياً إلى 3 مجموعات بالتساوي. عولجت المجموعة الأولى بحقن الذيفان الوشيقي ضمن الآفة، والمجموعة الثانية بحقن البلازما الغنية بالصفائح ضمن الآفة، والمجموعة الثالثة بحقن تريامسينولون ضمن الآفة. اعتمدت الدراسة على مقياس فانكوفر لتقييم الندبات، والمقياس اللفظي لتقييم شدة الألم والحكة، والفحص بمنظار الجلد. خلصت النتائج إلى أن هناك تحسناً واضحاً في كل من مقياس فانكوفر والمقياس اللفظي في المجموعات الثلاثة، لكن كان التحسن أكبر في مجموعتي الذيفان الوشيقي والبلازما الغنية بالصفائح بالمقارنة مع مجموعة التريامسينولون، بدون وجود فرق هام بين المجموعة الأولى والثانية. واستنتجت الدراسة أنه يمكن أن يكون للذيفان الوشيقي والبلازما الغنية بالصفائح دوراً مهماً في علاج الجدرات وأفضل من التريامسينولون أسيتونيد(140).

الجزء الثاني: منهج البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد

مكان الدراسة:

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق.

مدة الدراسة:

امتدت الدراسة على مدى عام كامل (2018-2019).

التكلفة:

ترتبت تكاليف المادة الدوائية Triamcinolone acetone على المريض، وتكاليف المادة الدوائية BTA على الباحث.

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معمة.

Open labeled randomized comparative prospective trial.

عينة الدراسة:

من مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية ممن تحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة.

معايير القبول:

- ❖ الفئة العمرية: أكبر من 10 سنوات.
- ❖ جدرات منذ 6 أشهر أو أكثر.
- ❖ الطول الأعظمي للجذرة 5سم.
- ❖ موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستتيرة.

معايير الاستبعاد:

- ❖ الحمل أو الإرضاع .

- ❖ جدرات معالجة سابقاً.
- ❖ الموقع التشريحي : جدرات على الوجه.
- ❖ الخمج مكان الحقن.
- ❖ الحساسية تجاه الدواء المستخدم.
- ❖ رفض المريض.

حجم العينة وطريقة الاعتيان:

- تمّ حساب حجم العينة اعتماداً على الموقع www.powerandsamplesize.com, وفق القانون :

$$n_A = (\sigma_A^2 + \sigma_B^2/k) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B} \right)^2 \quad 1 - \beta = \Phi \left(\frac{|\mu_A - \mu_B| \sqrt{n_A}}{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2/k}} - z_{1-\alpha} \right)$$

وتبيّن أنّه يجب ألا يقلّ عن 17 مريض للعينة كاملة.

- بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى (38) مريضاً، وتمّ توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (حيث وُضع المرضى ذوي الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز.
- انقطع التواصل مع مريضين من المجموعة الثانية، وتمّ استبعاد بياناتهم من الدّراسة، وأُجريت الدّراسة الإحصائية على بيانات المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة , أيّ على بيانات 36 مريضاً.

أخلاقيات البحث:

تم أخذ موافقة مستنيرة من المرضى بعد إعلامهم بكافة المعلومات الهامة عن مرضهم، الطرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، كما تم إيضاح كافة التساؤلات، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة في أي وقت، مع التأكيد على سرية المعلومات الشخصية، وأنه لا يترتب عليهم أي تكاليف ماعدا تكلفة المادة الدوائية.

طريقة إجراء الدراسة:

تمت مقارنة المريض للمرة الأولى في الزيارة (0)، حيث تم أخذ قصة سريرية مفصلة ثم إجراء فحص سريري دقيق، وتم الحصول على الموافقة المستنيرة بعد التأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتم في هذه الزيارة تقييم شدة الندب بالاعتماد على مقياس فانكوفر VSS، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكل مريض وتصوير الآفات، ومن ثم البدء بالحقن العلاجي الأول.

تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

- 1- المجموعة الأولى: وهم المرضى ذوو الرّمم الفردي، وتمت معالجتهم بحقن الذيفان الوشيقي نمط أ داخل الآفة بتركيز 5 وحدات دولية/سم²، جلسة كل 8 أسابيع حتى تمام التسطح و بعدد جلسات أقصاه 3 جلسات.
- 2- المجموعة الثانية: وهم المرضى ذوو الرّمم الزوجي، وتمت معالجتهم بحقن تريامسينولون أسيتات ضمن الآفة بتركيز 10 ملغ/مل حتى ابيضاض سطح الآفة، جلسة كل 4 أسابيع حتى تمام التسطح و بعدد جلسات أقصاه 6 جلسات.

- تم تقييم درجة التحسن في كل جلسة علاجية حسب مقياس فانكوفر المعدل الذي سيتم ذكره بالتفصيل و الذي يعتمد على التصبغ، التوعية، المرونة والارتفاع، بالإضافة لمقياس سنتمتري يعتمد القياس من حيث الطول و العرض و الارتفاع، كما تم تصوير الآفات بالإضافة لتقييم الأعراض والعلامات السريرية (ألم أثناء الحقن-حكة-مضض) و الآثار الجانبية للمعالجة.

- تمّ تمّ تقييم النكس بعد 3 أشهر من نهاية فترة المعالجة - التي امتدّت لـ 6 أشهر -.

- تحديد شدة الندب: تمّ تحديد شدة الندب عند الدخول في الدراسة وفي كل زيارة خلال فترة المعالجة وبعد 3 أشهر من انتهاء المعالجة باستخدام مقياس فانكوفر (VSS) Vancouver Scar Scale , كما هو موضّح في القسم النظري الشكل رقم (4).

- تقييم الأعراض والعلامات السريرية: تمّ تقييم الحكّة, المضض, والألم أثناء الحقن في كل زيارة بالاعتماد على مقياس شخصي بالنسبة للمريض (لا يوجد-خفيف-متوسط-شديد).

- تقييم اختلاطات العلاج: تمّ تقييم حدوث تحسّس للمادة الدوائية, توسع شعريات, و ضمور جلدي.

- بالنسبة لتقييم نجاح العلاج: تمّ تصنيف فعالية العلاج سريرياً إلى: ممتاز (تحسّن درجة VSS < 75%), متوسط (تحسّن درجة VSS بنسبة 50-75%), خفيف (تحسّن درجة VSS بنسبة 25-50%), سيّء (تحسّن درجة VSS بنسبة 1-25%), عدم تحسّن (لا تغير في درجة VSS في نهاية الدراسة).

- أما بالنسبة لتقييم النكس: اعتُبر المرض ناكساً في حال زيادة درجة VSS درجة واحدة أو أكثر بعد 3 أشهر من نجاح العلاج.

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المستخدمة:

تشمل هذه الدراسة إحصاءات وصفية (شرحاً وصفيّاً) لكلّ المتغيرات التي دخلت في الدراسة (نوع العلاج, الجنس, العمر, مدة الشكاية, شدة الندب, التوعية, التصبغ, المرونة, الارتفاع, التأثيرات الجانبية من تحسّس, توسع شعريات, وضمور جلدي). كما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية, وذلك

باستخدام برنامج التحليل الإحصائي IBM SPSS Statistics v22 , حيث استخدمنا مايلي:

* اختبار كاي مربع (Chi square test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الذيفان الوشيقي ومجموعة التريامسينولون أسيتات بالنسبة لمتغير جنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين بالنسبة للتأثيرات الجانبية التي ظهرت خلال فترة المعالجة.

* اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples T test) لدراسة دلالة الفروق في تبدل المشعرات المدروسة (شدة الندب، التوعية، التصبغ، المرونة والارتفاع) بين بداية العلاج ونهايته في كل مجموعة من مجموعتي العلاج.

* اختبار كروسكال فاليس (Kruskal-Wallis H test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الذيفان الوشيقي ومجموعة التريامسينولون بالنسبة لمتوسط أعمار المرضى ومتوسط مدة الشكاية.

* اختبار أنوفا (Anova test) لدراسة دلالة الفروق بين المجموعتين بالنسبة للمشعرات المدروسة (شدة الندب، التوعية، التصبغ، المرونة والارتفاع) في بدء المعالجة ولاحقاً في كل جلسة علاجية وفي نهاية المعالجة.

- استعنا ببرنامج (Microsoft Excel) لتوضيح النتائج التي تمّ التوصل إليها بالأشكال والمخططات البيانية المناسبة.

- وقد تمّ الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي عندما تكون قيمة p-value أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هامّ إحصائياً، في حين أنه عندما تكون قيمة p-value أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هامّ إحصائياً، وهو فرق حقيقيّ يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتمّ مقارنتهما (أي أنه مهمّ إحصائياً).

الموافقة المستنيرة:

التصنيف:-----

الموضوع:-----



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

استمارة الموافقة على المشاركة بالبحث العلمي

عنوان البحث: دراسة فعالية و أمان الحقن ضمن الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون أسيتات في معالجة الجدرات.

الفريق البحثي: ستقوم بالبحث طالبة الدراسات العليا نسرین شاهر كلش بإشراف أ.كندة الشوا, في مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق.

للحصول على المعلومات اللازمة لإجراء بحثنا سنقوم بإجراء:

*فحص سريري للآفات.

*إجراء تصوير فوتوغرافي للآفات قبل بدء العلاج وفي كل مراجعة.

*تطبيق إحدى الطريقتين العلاجيتين (حقن التريامسينولون أو الذيفان الوشيقي نمط أ) لمدة 6 أشهر

*تقييم النكس بعد 3 أشهر من انتهاء المعالجة.

إنَّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث, علماً أنَّ هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحيّة, وأنّها ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها, وسيتم ترميز المشاركين والمشاركات بأرقام دون ذكر أسماء.

كما أودُّ أن أشير إلى أنَّ المشارك لن يحصل على أيّ تعويضات أو أيّ مقابل ماديّ جرّاء مشاركته في هذا البحث, كما أنَّ رفض المشاركة ليس له أية تبعات ولن يؤثر على العلاقة مع المشفى. وعليه فإنَّ المشاركة في البحث ليست إلزاميّة ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حقّ الانسحاب متى شئت.

موافقة الباحث:

لقد قدّمت شرحاً مفصلاً للمشارك --- حول طبيعة الدّراسة, أساليبها, ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافّة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

التاريخ: --/--/م

التوقيع: -----

اسم الباحث -----

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

اسم المشترك: ----- التوقيع: ----- التاريخ: --/--/----

الرقم التسلسلي

العمل: ---- الحالة العائلية: ---- مدّة الشكاية: ---- السوابق المرضية والدوائية: ----

[illegible]

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

التأثير الجانبي	الألم أثناء الحقن	الحكة	المضض
لا يوجد			
خفيف			
متوسط			
شديد			

الآثار المحتملة للعلاج	توسع شعريات	ضمور جلد	تفاعل تحسسي
يوجد			
لا يوجد			

التقييم النهائي للمريض	راض بشدة	راض	غير راض

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

1- الدراسة الوصفية:

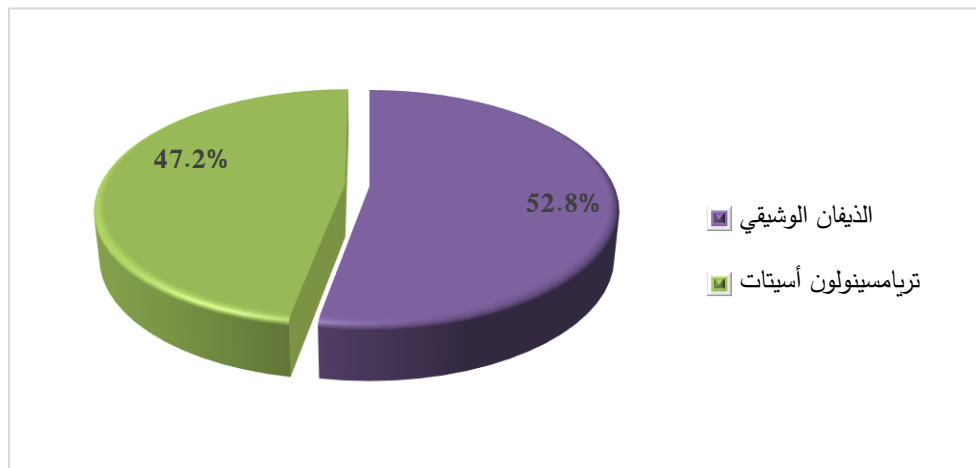
1-1- توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج:

شملت الدراسة البدئية 38 مريضاً ممن حقّقوا معايير الدُّخول في الدِّراسة، تمّ توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز. فقدنا التّواصل مع مريضين من المجموعة الثانية، وتمّ استبعاد بياناتهم من الدِّراسة، لتصبح العيّنة البدئية المعتمدة 36 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدِّراسة موزّعين على مجموعتي العلاج.

شملت المجموعة الأولى 19 مريضاً، وهي مجموعة المرضى المعالجين بحقن الذيفان الوشيقي نمط أ ضمن الآفة، و دُعيت اختصاراً (المجموعة B). وشملت المجموعة الثانية 17 مريضاً، وهي مجموعة المرضى المعالجين بحقن التريامسينولون ضمن الآفة، و دُعيت اختصاراً (المجموعة T). و يُبيّن ذلك الجدول رقم (1) والمخطط البياني رقم (1).

الجدول رقم (1) توزّع عينة الدراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج.

نوع العلاج	العدد	النسبة المئوية
الذيفان الوشيقي	19	52.8%
تريامسينولون	17	47.2%
المجموع	36	100%



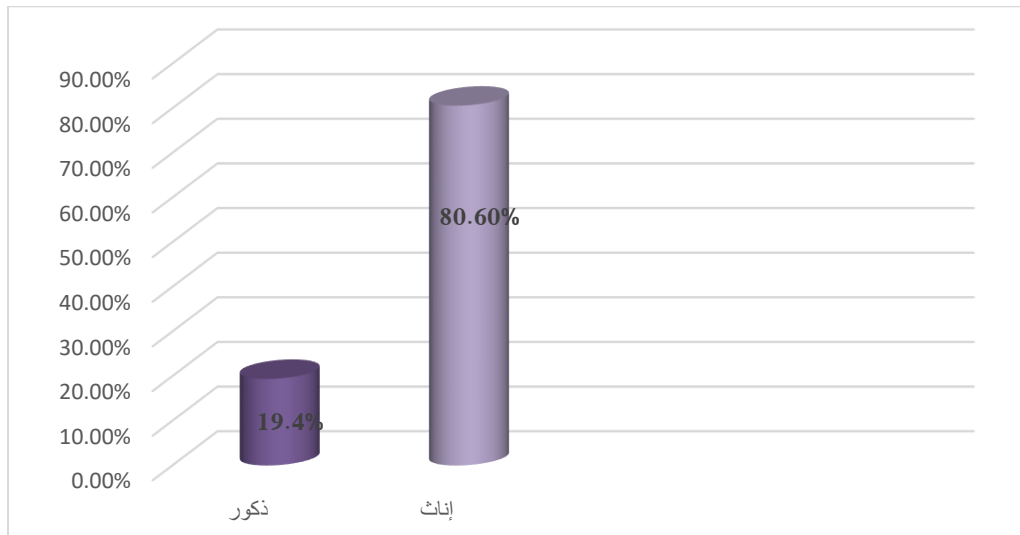
المخطط البياني رقم (1)
: توزّع عينة الدراسة وفقاً
لنوع الدّواء المستخدم في
العلاج.

1-2-توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

شملت عينة الدراسة 7 مرضى ذكور بنسبة (19.4 %) و 29 مريضة أنثى بنسبة (80.6 %) , كما هو موضَّح في الجدول رقم (2) والمخطَّط البياني رقم (2).

الجدول رقم (2) توزع عينة الدراسة حسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	7	19.4%
إناث	29	80.6%
المجموع	36	100%



المخطط البياني رقم (2) توزع عينة الدراسة حسب الجنس.

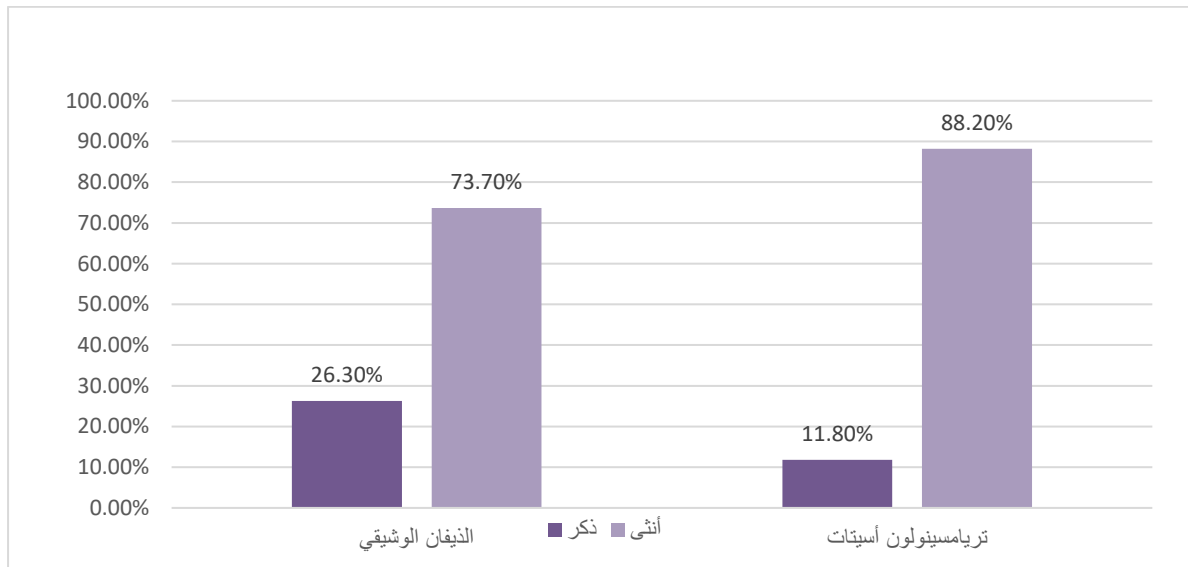
1-3- توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

شملت المجموعة (B) 19 مريضاً كان منهم 5 مرضى ذكور (26.3 %) و 14 مريضة أنثى (73.7 %) , في حين شملت المجموعة (T) 17 مريضاً منهم مريضين من الذكور (11.8 %) و 15 مريضة أنثى (88.2 %) , كما هو موضَّح في الجدول رقم (3) والمخطَّط البياني رقم (3).

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (3) توزّع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج.

الجنس	نوع العلاج			
	T		B	
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد
ذكور	%11.8	2	%26.3	5
إناث	%88.2	15	%73.3	14
المجموع	%100	17	%100	19



المخطط البياني رقم (3): توزّع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج.

ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينها: تمّ إجراء الاختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات

الذكور والإناث في المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value} = 0.271$ وهي أكبر من الدلالة المعيارية

0.05، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لتوزّع المرضى حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج

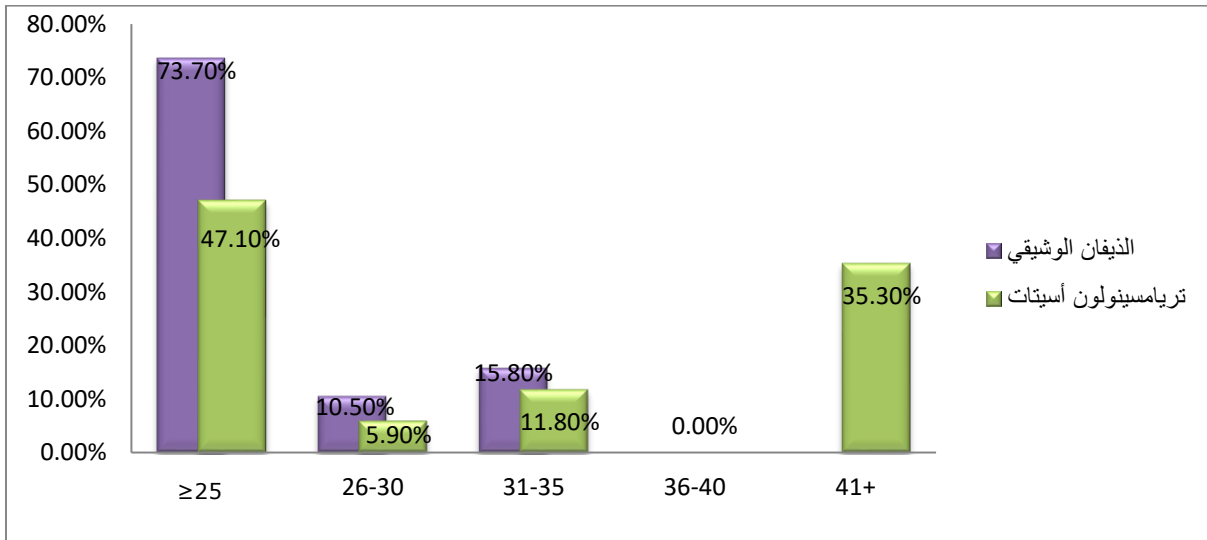
في العينة المدروسة.

1-4- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

تراوحت أعمار المرضى بين 11 و 50 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى في المجموعة (B) 22.8 ، وفي المجموعة (T) 31.4 ، وفي عينة البحث كاملة 26.9 ، كما هو موضح في الجدول رقم (4) والمخطط البياني رقم (4).

الجدول رقم (4): توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج.

المتغير المدروس	نوع العلاج	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي
عمر المريض (بالسنوات)	الذيفان الوشيقي	19	19	32	22.8
	تريامسينولون	17	11	50	31.4
	عينة البحث كاملة	36	11	50	26.9



المخطط البياني رقم (4): توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

74

ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينها: تم إجراء الاختبار الإحصائي Kruskal-Wallis H test للمتوسط العمري بين المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value} = 0.142$ وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لأعمار المرضى بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

1-5- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية بالسنوات، ونوع الدواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحية العينة تبعاً لذلك:

بلغ متوسط مدة الشكاية في المجموعة (B) 4.16 سنة، وفي المجموعة (T) 3.47 سنة، وفي عينة البحث كاملةً 3.83 سنة، كما هو موضح في الجدول رقم (5).

الجدول رقم (5) : توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية ونوع الدواء المستخدم في العلاج.

المتغير المدروس	نوع العلاج	عدد المرضى	المتوسط الحسابي
مدة الشكاية (بالسنوات)	B	19	4.16
	T	17	3.47
	عينة البحث كاملة	36	3.83

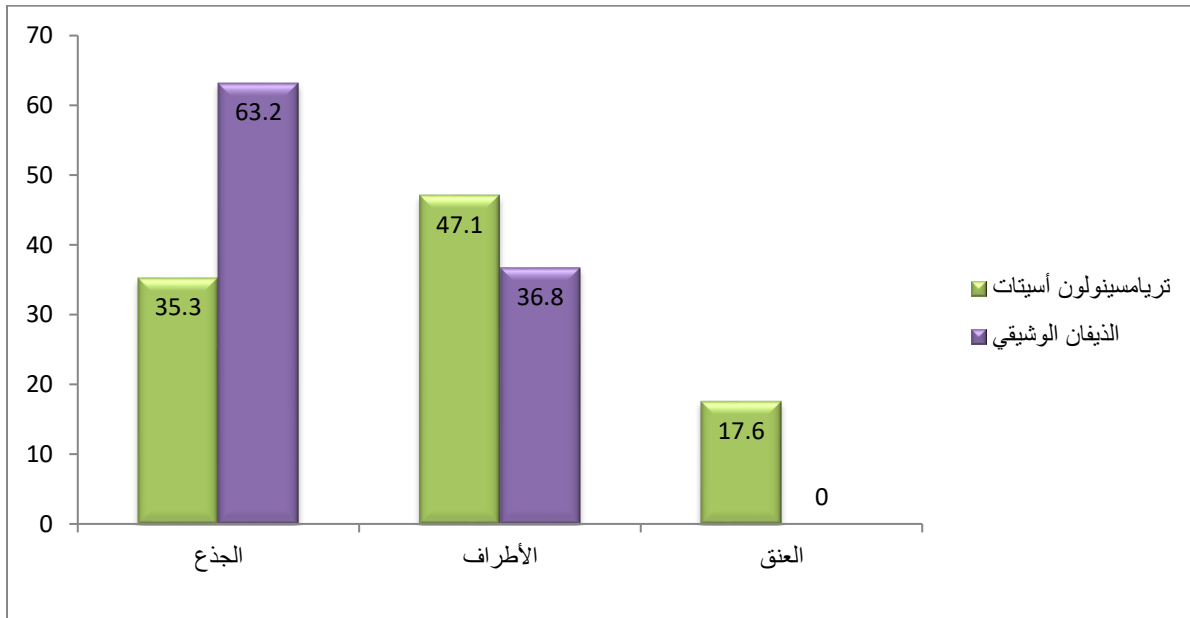
ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينها: تم إجراء الاختبار الإحصائي Kruskal-Walli H test للمتوسط العمري بين المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p \text{ value} = 0.137$ وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لأعمار المرضى بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

1-6- توزع عينة الدراسة وفقاً لمكان الآفة و نوع الدواء المستخدم في العلاج:

توزع الآفات بالنسبة للمجموعة (B) : 63.2% في الجذع، و 36.8% في الأطراف، أما بالنسبة للمجموعة (T) فنجد توزع الآفات: 35.3% في الجذع، 47.1% في الأطراف، و 17.6% في العنق. يوضح الجدول رقم (6) والمخطط البياني رقم (5) توزع الآفات في كل من المجموعتين.

الجدول رقم (7): توزع عينة الدراسة وفقاً لمكان الآفة ونوع الدواء المستخدم في العلاج.

المتغير المدروس	نوع العلاج	الجذع	الأطراف	العنق
مكان الآفة	B	63.2%	36.8%	0.00%
	T	35.3%	47.1%	17.6%



المخطط البياني رقم (5): توزع عينة الدراسة وفقاً لمكان الآفة ونوع الدواء المستخدم في العلاج.

2- الإحصاء التحليلي:

2-1- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين:

لأ: المجموعة B

1- دراسة مقياس شدة الندب خلال فترة المعالجة:

تمّ قياس شدة الندب لدى كل مريض من مجموعتي العلاج باستخدام مقياس فانكوفر Vancouver, وذلك عند التشخيص وفي زيارات المتابعة من قبل نفس الفاحص.

يوضّح الجدول رقم (7)، (8) التغيرات في متوسط شدة الندب حسب مقياس فانكوفر في المجموعة B, وذلك في الزيارة 0 قبل البدء بالعلاج ولاحقاً في كل جلسة علاجية.

الجدول رقم (7): التغيرات في متوسط شدة الندب حسب مقياس فانكوفر خلال سير الدراسة في المجموعة B.

متوسطات قيم مقياس فانكوفر في المجموعة B				
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
3	7	5.36	1.38	الزيارة 0
1	6	4	1.37	الزيارة 1 (بعد شهرين)
1	6	3.31	1.15	الزيارة 2 (بعد 4 أشهر)
0	8	4.52	2.19	الزيارة 3 (بعد 6 أشهر)

مقارنة تغيّر مقياس شدة الندب بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة B: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة مابين الجلسات خلال سير الدراسة, حيث أنّ

قيم p أصغر من 0.05, بينما لم نجد أيّ فارق إحصائي هامّ عند المقارنة مابين التقييم القاعدي ونهاية فترة

المعالجة, حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05 .

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (8): مقارنة التغيرات في متوسط شدة الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة B.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test	
	P-value
Pair 1 (زيارة 0 مع 1)	0.00
Pair 2 (زيارة 1 مع 2)	0.00
Pair 3 (زيارة 2 مع 3)	0.005
Pair 4 (زيارة 0 مع 3)	0.076

2- دراسة تغير درجة توعية الندب خلال فترة المعالجة:

يوضح الجدول رقم (9)، (10) التغيرات في متوسط درجة توعية الندبة في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة علاجية، حيث بلغ متوسط درجة التوعية في الزيارة (0) 1.52، وفي الزيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة 1.57.

الجدول رقم (9): التغيرات في متوسط درجة توعية الندب خلال سير الدراسة في المجموعة B.

متوسطات قيم درجة توعية الندب في المجموعة B				
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
0	3	1.52	0.69	الزيارة 0
0	3	1.05	0.91	الزيارة 1
0	2	0.78	0.71	الزيارة 2
0	3	1.57	1.01	الزيارة 3

مقارنة تغير درجة توعية الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة B: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة ما بين الجلسات خلال سير الدراسة، حيث أن

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

قيم p أصغر من 0.05 , ولكن عند المقارنة بين التقييم القاعدي و الزيارة الثالثة, لم يكن هناك فرقاً إحصائياً مهماً, حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

الجدول رقم (10): مقارنة التغيرات في متوسط توعية الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة B.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test	
	P-value
Pair 1 (زيارة 0 مع 1)	0.003
Pair 2 (زيارة 1 مع 2)	0.021
Pair 3 (زيارة 2 مع 3)	0.005
Pair 4 (زيارة 0 مع 3)	0.841

3- دراسة تغير درجة تصبغ الندب خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (11), (12) التغيرات في متوسط درجة التصبغ في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة علاجية, حيث بلغ متوسط درجة التصبغ في الزيارة (0) صفر , وفي الزيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة 0.21.

الجدول رقم (11): التغيرات في متوسط درجة تصبغ الندب خلال سير الدراسة في المجموعة B.

متوسطات قيم درجة تصبغ الندب في المجموعة B				
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
0	0			الزيارة 0
0	0			الزيارة 1
0	2	0.10	0.45	الزيارة 2
0	2	0.21	0.63	الزيارة 3

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (12): مقارنة التغيرات في متوسط تصبغ الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة B.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test

P-value	
	Pair 1 (زيارة 0 مع 1)
0.33	Pair 2 (زيارة 1 مع 2)
0.33	Pair 3 (زيارة 2 مع 3)
0.16	Pair 4 (زيارة 0 مع 3)

مقارنة تغير درجة تصبغ الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة B: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test عدم وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة مابين الجلسات خلال سير الدراسة، حيث

أن قيم p أكبر من 0.05.

4- دراسة تغير درجة مرونة الندب خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (13)، (14) التغيرات في متوسط درجة المرونة في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة

علاجية، حيث بلغ متوسط درجة مرونة الندب في الزيارة (0) 2.15، وفي الزيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة

1.42.

الجدول رقم (13): التغيرات في متوسط درجة مرونة الندب خلال سير الدراسة في المجموعة B.

متوسطات قيم درجة مرونة الندب في المجموعة B				
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
1	3	2.15	0.95	الزيارة 0
0	3	1.63	0.83	الزيارة 1
0	2	1.21	0.63	الزيارة 2
0	3	1.42	0.83	الزيارة 3

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (14): مقارنة التغيرات في متوسط مرونة الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة B.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test

P-value	
0.00	Pair 1 (زيارة 0 مع 1)
0.002	Pair 2 (زيارة 1 مع 2)
0.163	Pair 3 (زيارة 2 مع 3)
0.00	Pair 4 (زيارة 0 مع 3)

مقارنة تغير درجة مرونة الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة B: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة مابين الزيارات (0 و1)، (1 و2)، (0 و3) خلال

سير الدراسة، حيث أن قيم p أصغر من 0.05 ، ولكن عند المقارنة بين الزيارة الثانية و الزيارة الثالثة، لم يكن هناك

فرقاً إحصائياً مهماً، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

5- دراسة تغير درجة ارتفاع الندب خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (15)، (16) التغيرات في متوسط درجة الارتفاع في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة

علاجية، حيث بلغ متوسط درجة ارتفاع الندب في الزيارة (0) 1.68، وفي الزيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة 1.31

الجدول رقم (15): التغيرات في متوسط درجة ارتفاع الندب خلال سير الدراسة في المجموعة B.

متوسطات قيم درجة ارتفاع الندب في المجموعة B				
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	
1	2	1.68	0.47	الزيارة 0
1	2	1.31	0.47	الزيارة 1
0	2	1.21	0.53	الزيارة 2
0	2	1.31	0.58	الزيارة 3

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (16): مقارنة التغيرات في متوسط ارتفاع الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة B.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test

P-value	
0.005	Pair 1 (زيارة 0 مع 1)
0.163	Pair 2 (زيارة 1 مع 2)
0.429	Pair 3 (زيارة 2 مع 3)
0.015	Pair 4 (زيارة 0 مع 3)

مقارنة تغيّر درجة ارتفاع الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة B: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة مابين التقييم القاعدي والجلسات (1, 3) خلال سير الدراسة, حيث أنّ قيم p أصغر من 0.05 , ولكن عند المقارنة بين الجلسات (1و2), (2و3) لم يكن هناك فرقاً إحصائياً مهماً, حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

ثانياً: المجموعة T

1- دراسة مقياس شدة الندب خلال فترة المعالجة:

تمّ قياس شدة الندب لدى كل مريض من مجموعتي العلاج باستخدام مقياس فانكوفر Vancouver, وذلك عند التشخيص وفي زيارات المتابعة من قبل نفس الفاحص.

يوضّح الجدول رقم (17), (18) التغيرات في متوسط شدة الندب حسب مقياس فانكوفر في المجموعة T , وذلك في الزيارة 0 قبل البدء بالعلاج ولاحقاً في كل جلسة علاجية.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (17): التغيرات في متوسط شدة الندب حسب مقياس فانكوفر خلال سير الدراسة في المجموعة T.

متوسطات قيم مقياس فانكوفر في المجموعة T			
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	
3	11	6.23	الزيارة 0
3	11	5.35	الزيارة 1 (بعد شهر)
1	9	4.47	الزيارة 2 (بعد شهرين)
0	9	4	الزيارة 3 (بعد 3 أشهر)
0	9	3.58	الزيارة 4 (بعد 4 أشهر)
0	9	2.52	الزيارة 5 (بعد 5 أشهر)
0	6	2.35	الزيارة 6 (بعد 6 أشهر)

الجدول رقم (18): مقارنة التغيرات في متوسط شدة الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test	
	P-value
Pair 1 (زيارة 0 مع 1)	0.001
Pair 2 (زيارة 1 مع 2)	0.002
Pair 3 (زيارة 2 مع 3)	0.163
Pair 4 (زيارة 3 مع 4)	0.130
Pair 5 (زيارة 4 مع 5)	0.013
Pair 6 (زيارة 5 مع 6)	0.661
Pair 7 (زيارة 0 مع 6)	0.000

مقارنة تغير مقياس شدة الندب بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة T: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة مابين التقييم القاعدي والجلسة الأولى

والسادسة، ومابين الجلسات (1,2) و(4,5) خلال سير الدراسة، حيث أنَّ قيم p أصغر من 0.05 ، ولكن عند

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

المقارنة بين الجلسات (2,3), (3,4), و(5,6) لم يكن هناك فرقاً إحصائياً مهماً, حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

2- دراسة تغير درجة توعية الندب خلال فترة المعالجة:

يوضح الجدول رقم (19), (20) التغيرات في متوسط درجة توعية الندبة في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة علاجية, حيث بلغ متوسط درجة التوعية في الزيارة (0) 1.7 , وفي الزيارة (6) عند نهاية فترة المعالجة 1.05.

الجدول رقم (19): التغيرات في متوسط درجة توعية الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T.

متوسطات قيم درجة توعية الندب في المجموعة T			
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	
0	3	1.70	الزيارة 0
0	3	1.64	الزيارة 1
0	3	1.58	الزيارة 2
0	3	1.41	الزيارة 3
0	3	1.35	الزيارة 4
0	3	0.70	الزيارة 5
0	2	1.05	الزيارة 6

مقارنة تغير درجة توعية الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة T: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test عدم وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة ما بين التقييم القاعدي والجلسات

(1,2,3,4,6) خلال سير الدراسة, حيث أن قيم p أكبر من 0.05 , ولكن عند المقارنة بين الجلسات (4,5), (0,6)

وجدنا فرقاً إحصائياً مهماً, حيث كانت قيمة p أصغر من 0.05.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (20): مقارنة التغيرات في متوسط توعية الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test	
	P-value
Pair 1 (زيارة 0 مع 1)	0.57
Pair 2 (زيارة 1 مع 2)	0.57
Pair 3 (زيارة 2 مع 3)	0.18
Pair 4 (زيارة 3 مع 4)	0.71
Pair 5 (زيارة 4 مع 5)	0.004
Pair 6 (زيارة 5 مع 6)	0.083
Pair 7 (زيارة 0 مع 6)	0.023

3- دراسة تغير درجة تصبغ الندب خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (21)، (22) التغيرات في متوسط درجة التصبغ في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة

علاجية، حيث بلغ متوسط درجة التصبغ في الزيارة (0) 0.70، وفي الزيارة (6) عند نهاية فترة المعالجة 0.52 .

الجدول رقم (21): التغيرات في متوسط درجة تصبغ الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T.

متوسطات قيم درجة تصبغ الندب في المجموعة T			
المتوسط الحسابي	الحدّ الأعلى	الحدّ الأدنى	
0.70	2	0	الزيارة 0
0.64	2	0	الزيارة 1
0.64	2	0	الزيارة 2
0.64	2	0	الزيارة 3
1.00	2	0	الزيارة 4
0.88	2	0	الزيارة 5
0.52	2	0	الزيارة 6

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (22): مقارنة التغيرات في متوسط تصبغ الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test

	P-value
Pair 1 (زيارة 0 مع 1)	0.33
Pair 2 (زيارة 1 مع 2)	1
Pair 3 (زيارة 2 مع 3)	1
Pair 4 (زيارة 3 مع 4)	0.055
Pair 5 (زيارة 4 مع 5)	0.163
Pair 6 (زيارة 5 مع 6)	0.299
Pair 7 (زيارة 6 مع 0)	0.565

مقارنة تغير درجة تصبغ الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة T: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test عدم وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة ما بين التقييم القاعدي وجميع الجلسات

خلال سير الدراسة, حيث أن قيم p أكبر من 0.05.

4- دراسة تغير درجة مرونة الندب خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (23), (24) التغيرات في متوسط درجة المرونة في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة

علاجية, حيث بلغ متوسط درجة مرونة الندب في الزيارة (0) 2.41 , وفي الزيارة (6) عند نهاية فترة المعالجة

0.47 .

مقارنة تغير درجة مرونة الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة T: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة ما بين التقييم القاعدي و الجلسة السادسة,

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

وما بين الجلسات (1-0), (2-1), (3-4), حيث أن قيم p أصغر من 0.05, بينما لم نلاحظ وجود فروق إحصائية هامة بين الجلسات (3-2), (5-4), (6-5), حيث كانت قيم p أكبر من 0.05.

الجدول رقم (23): التغيرات في متوسط درجة مرونة الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T.

متوسطات قيم درجة مرونة الندب في المجموعة T			
المتوسط الحسابي	الحدّ الأعلى	الحدّ الأدنى	
2.41	4	1	الزيارة 0
1.82	4	0	الزيارة 1
1.23	3	0	الزيارة 2
1.05	3	0	الزيارة 3
0.70	3	0	الزيارة 4
0.64	3	0	الزيارة 5
0.47	3	0	الزيارة 6

الجدول رقم (24): مقارنة التغيرات في متوسط مرونة الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test	
	P-value
Pair 1 (زيارة 0 مع 1)	0.00
Pair 2 (زيارة 1 مع 2)	0.004
Pair 3 (زيارة 2 مع 3)	0.269
Pair 4 (زيارة 3 مع 4)	0.009
Pair 5 (زيارة 4 مع 5)	0.579
Pair 6 (زيارة 5 مع 6)	0.188
Pair 7 (زيارة 6 مع 0)	0.00

5- دراسة تغير درجة ارتفاع الندب خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (25)، (26) التغيرات في متوسط درجة الارتفاع في كل آفة عند التشخيص ولاحقاً في كل جلسة علاجية، حيث بلغ متوسط درجة ارتفاع الندب في الزيارة (0) 1.42 ، وفي الزيارة (6) عند نهاية فترة المعالجة 0.29 .

الجدول رقم (25): التغيرات في متوسط درجة ارتفاع الندب خلال سير الدراسة في المجموعة T.

متوسطات قيم درجة ارتفاع الندب في المجموعة T			
الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	
1	2	1.41	الزيارة 0
0	2	1.23	الزيارة 1
0	2	1.00	الزيارة 2
0	2	0.88	الزيارة 3
0	2	0.52	الزيارة 4
0	2	0.47	الزيارة 5
0	2	0.29	الزيارة 6

مقارنة تغير درجة ارتفاع الندبة بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة T: نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي

Paired Samples T-test وجود فروق إحصائية هامة عند المقارنة مابين التقييم القاعدي و الجلسة السادسة،

ومابين الجلسات (1-2)، (3-4)، حيث أن قيم p أصغر من 0.05، بينما لم نلاحظ وجود فروق إحصائية هامة

بين الجلسات (0-1)، (2-3)، (4-5)، (5-6)، حيث كانت قيم p أكبر من 0.05.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (26): مقارنة التغيرات في متوسط ارتفاع الندب بين الجلسات خلال سير الدراسة في المجموعة T.

اختبار العينات المزدوجة Paired Samples Test

P-value	
0.83	Pair 1 (زيارة 0 مع 1)
0.041	Pair 2 (زيارة 1 مع 2)
0.332	Pair 3 (زيارة 2 مع 3)
0.009	Pair 4 (زيارة 3 مع 4)
0.579	Pair 5 (زيارة 4 مع 5)
0.083	Pair 6 (زيارة 5 مع 6)
0.000	Pair 7 (زيارة 6 مع 0)

2-2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الفعالية العلاجية للدواء المستخدم:

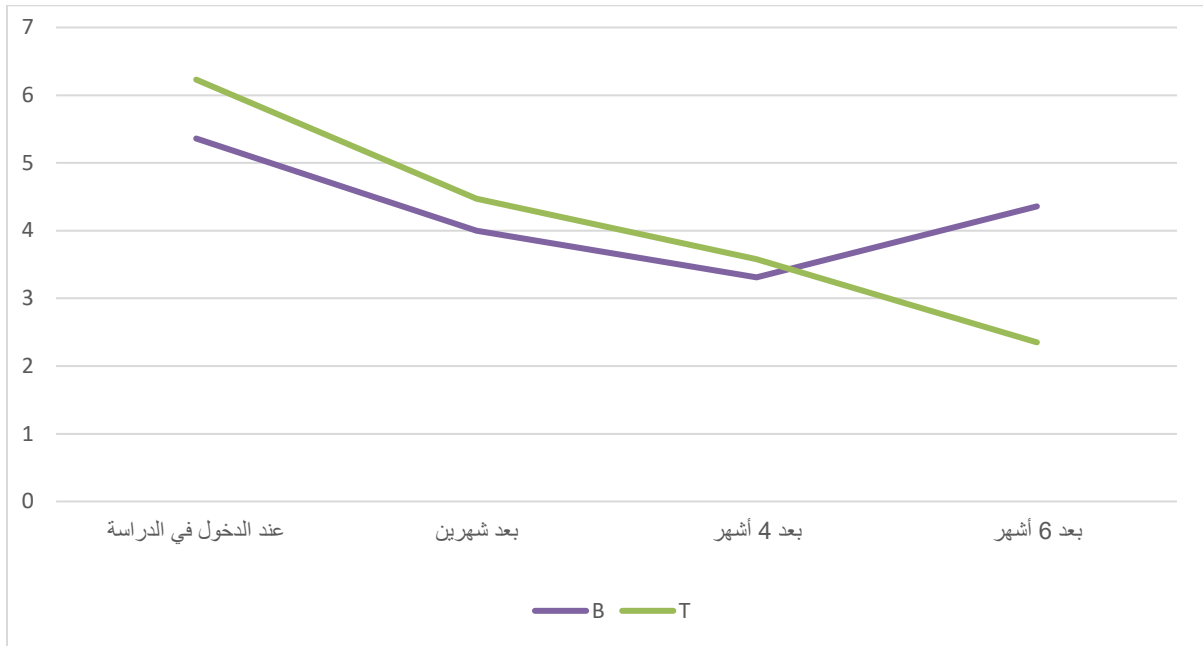
2-2-1- مقارنة مقياس شدة الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يوضح الجدول رقم (27) والمخطط البياني رقم (6) متوسط شدة الندب في مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة. نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Anova عدم وجود فروق إحصائية هامة فيما يتعلق بمتوسط شدة الندب بين مجموعتي العلاج خلال سير الدراسة، حيث كانت قيم p أكبر من 0.05، بينما يوجد هناك فرقاً إحصائياً مهماً في نهاية فترة المعالجة لصالح التريامسينولون، حيث كانت قيمة p أصغر من 0.05.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (27): مقارنة متوسط شدة الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرّس	B	T	P value
عند الدّخول في الدراسة	5.36	6.23	0.14
متوسط شدة الندب	4	4.47	0.49
بعد 4 أشهر	3.31	3.58	0.67
عند نهاية فترة المعالجة	4.36	2.35	0.004



المخطط البياني رقم (6): مقارنة متوسط شدة الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

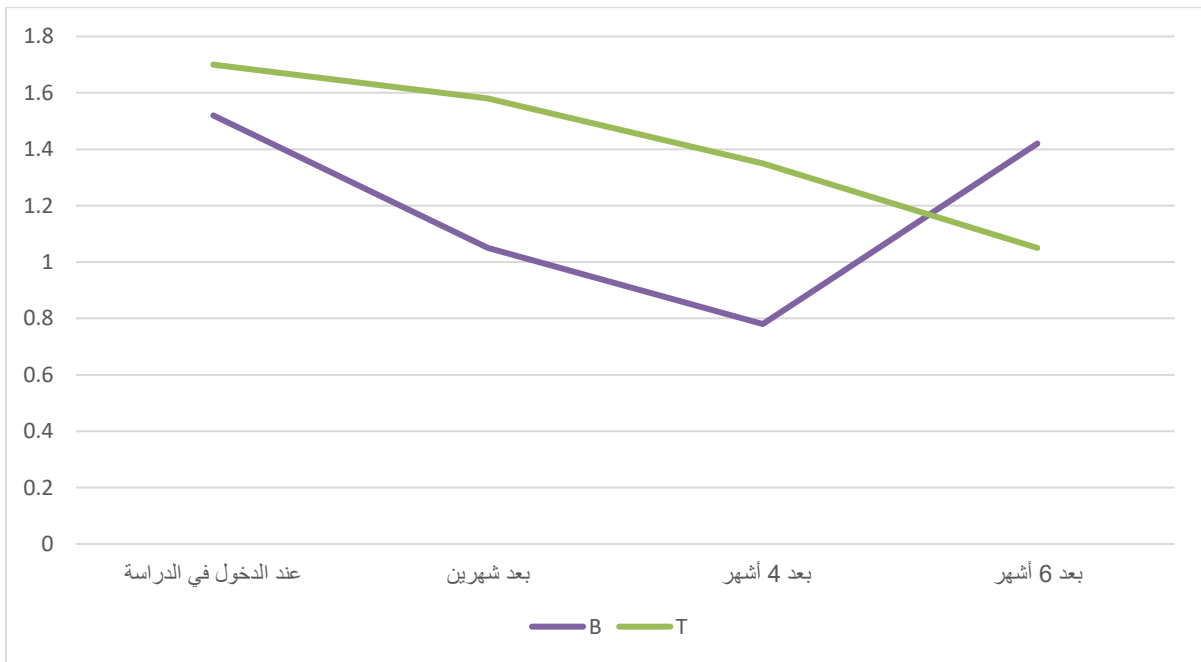
2-2-2- مقارنة تغيّر درجة توعية الندب بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (28) والمخطط البياني رقم (7) تغيّر درجة توعية النّـدب في مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

الجدول رقم (28): مقارنة متوسط درجة توعية الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس	B	T	P value
عند الدّخول في الدراسة	1.52	1.70	0.55
متوسط درجة توعية الندب	1.05	1.58	0.07
بعد شهرين	0.78	1.35	0.03
بعد 4 أشهر	1.42	1.05	0.18
عند نهاية فترة المعالجة			



المخطط البياني رقم (7): مقارنة متوسط درجة توعية الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Anova عدم وجود فروق إحصائية هامة فيما يتعلق بتغير درجة توعية الندبة في نهاية فترة المعالجة وكذلك بعد شهرين من الجلسة الأولى، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05، بينما يوجد فرق إحصائي مهم بعد 4 أشهر من بدء الدراسة لصالح الذيفان الوشيقي، حيث كانت قيمة p أصغر من 0.05.

2-2-3- مقارنة تصبغ الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يوضح الجدول رقم (29) والمخطط البياني رقم (8) تغير تصبغ الندب في مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (29): مقارنة متوسط تصبغ الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس	B	T	P value
عند الدخول في الدراسة	0	0.70	0.004
بعد شهرين	0	0.64	0.005
بعد 4 أشهر	0.10	1	0.001
عند نهاية فترة المعالجة	0.21	0.52	0.21



المخطط البياني رقم (8): مقارنة متوسط تصبغ الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Anova وجود فروق هامة إحصائية فيما يتعلق بتبديل تصبغ الندب بين

المجموعتين في الفترة الدراسية مابين شهرين و4 أشهر لصالح الذيفان الوشيقي، حيث كانت قيم p أصغر من

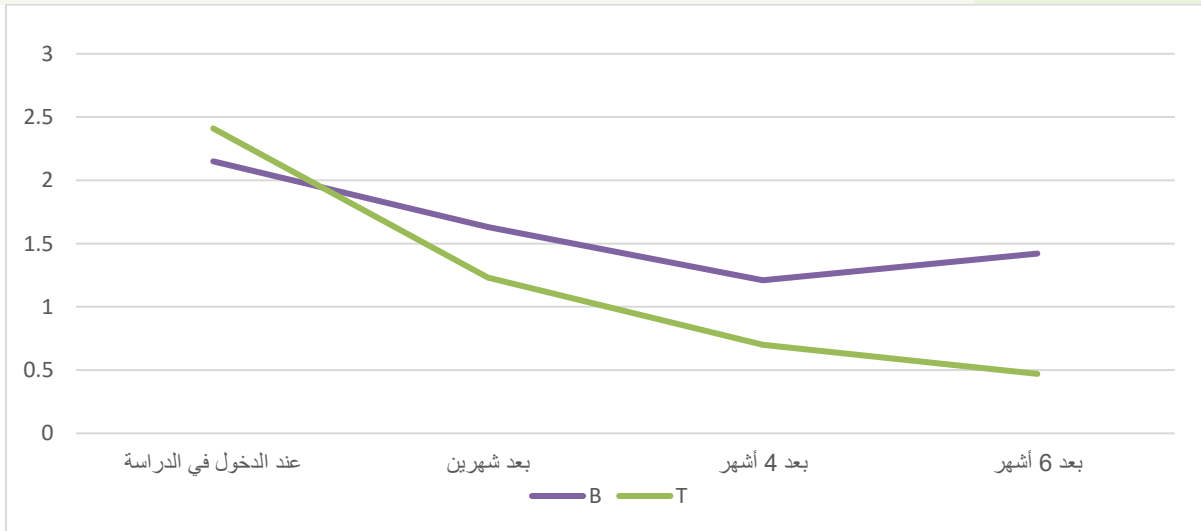
0.05، بينما لم يكن هناك فرقاً إحصائياً مهماً في نهاية فترة المعالجة، حيث كانت قيمة p أكبر من 0.05.

2-2-4- مقارنة تغيّر مرونة الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يوضح الجدول رقم (30) والمخطط البياني رقم (9) تغيّر مرونة الندب في مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (30): مقارنة متوسط مرونة الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس	B	T	P value
عند الدخول في الدراسة	2.15	2.41	0.41
متوسط مرونة الندب	1.63	1.23	0.21
بعد شهرين	1.21	0.70	0.06
بعد 4 أشهر	1.42	0.47	0.001
عند نهاية فترة المعالجة			



المخطط البياني رقم (9): مقارنة متوسط مرونة الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Anova عدم وجود فروق هامة إحصائية فيما يتعلّق بتبدّل مرونة الندب بين المجموعتين في الفترة مابين شهرين و4 أشهر, حيث كانت قيم p أكبر من 0.05, بينما يوجد هناك فرقاً إحصائياً مهماً في نهاية فترة المعالجة لصالح التريامسينولون, حيث كانت قيمة p أصغر من 0.05.

2-2-5- مقارنة تغير ارتفاع الندب بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يوضح الجدول رقم (31) والمخطط البياني رقم (10) تغير ارتفاع الندب في مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (31): مقارنة متوسط ارتفاع الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	B	T	P value
متوسط ارتفاع الندب	عند الدخول في الدراسة	1.68	1.41	0.106
	بعد شهرين	1.31	1	0.151
	بعد 4 أشهر	1.21	0.52	0.003
	عند نهاية فترة المعالجة	1.31	0.29	0.000



المخطط البياني رقم (10): مقارنة متوسط ارتفاع الندب بين مجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة.

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Anova عدم وجود فروق هامة إحصائية فيما يتعلق بتبدل ارتفاع الندب بين المجموعتين بعد شهرين من بدء الدراسة، حيث كانت قيم p أكبر من 0.05، بينما يوجد هناك فرقاً إحصائياً مهماً ابتداءً من الشهر الرابع وحتى نهاية فترة المعالجة لصالح التريامسينولون، حيث كانت قيم p أصغر من 0.05.

2-3- الدراسة الإحصائية لنتيجة العلاج:

تم تصنيف فعالية العلاج سريرياً إلى:

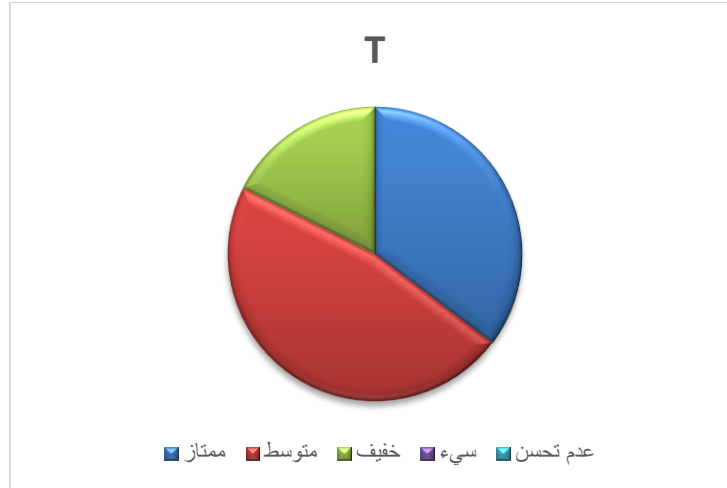
ممتاز (تحسن $VSS > 75\%$), متوسط (تحسن VSS بنسبة 50-75%), خفيف (تحسن VSS بنسبة 25-50%), سيء (تحسن VSS بنسبة 1-25%), عدم تحسن (لا تغير في VSS في نهاية الدراسة).
يبين الجدول رقم (32) والمخطط البياني رقم (11)، (12) توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

الجدول رقم (32): توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ومقارنة النتائج بين المجموعتين.

نتيجة العلاج	B		T		p-value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
ممتاز	1	5.3%	6	35.3%	<0.001
متوسط	4	21.1%	8	47.1%	
خفيف	4	21.1%	3	17.6%	
سيء	0	0.0%	0	0.0%	
عدم تحسن	10	52.5%	0	0.0%	



المخطط البياني رقم (11): توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج في مجموعة BTA.



المخطط البياني رقم (12): توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج في مجموعة التريامسينولون.

دراسة الفرق بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لنتيجة العلاج: تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-square test

وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value} < 0.001$ وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05، وبالتالي يوجد فرقاً

مهماً إحصائياً بين المجموعتين لصالح مجموعة التريامسينولون.

2-4- النتائج الإحصائية للتأثيرات الجانبية:

تم فحص واستجواب المرضى بحثاً عن التأثيرات الجانبية للعلاج، وذلك بشكل شهري خلال فترة المعالجة التي امتدت

لستة أشهر بالنسبة لمجموعتي الBTA و التريامسينولون، كما تم تسجيل بيانات المرضى في جداول تكرارية توضح

تطور هذه التأثيرات الجانبية وبالتالي تحمّل المرضى للعلاجات المستخدمة.

2-4-1- مقارنة تطور تفاعل تحسسي موضّع بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (33) والمخطط البياني رقم (13) تكرارات تطور التفاعل التحسسي الموضّع (حمامي، وذمة

موضّعة) في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

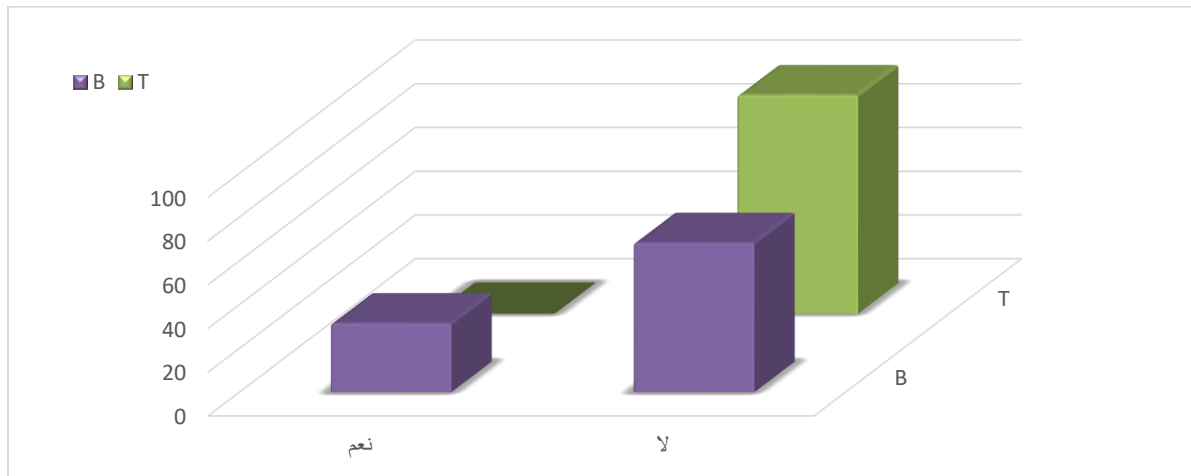
الجدول رقم (33): مقارنة تطوّر تفاعل تحسّسي بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدرّوس	الفترة الزمنية المدرّوسة	يوجد	لا يوجد	B	T	p-value
الارتكاس التهابي الموضّع (حمامي، وذمة موضعة)	الزيارة 0	يوجد	لا يوجد	0	0	%0.0
				19	17	%100
	الزيارة 1	يوجد	لا يوجد	6	0	%0.0
				13	17	%68.4
	الزيارة 2	يوجد	لا يوجد	0	0	%0.0
				19	17	%100
	الزيارة 3	يوجد	لا يوجد		0	%0.0
					17	%100
	الزيارة 4	يوجد	لا يوجد		0	%0.0
					17	%100
	الزيارة 5	يوجد	لا يوجد		0	%0.0
					17	%100

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Chi-square باستخدام likelihood ratio أنّ قيمة الاختبار الإحصائي

أصغر من 0.05، وبالتالي يوجد فرق إحصائي مهمّ في تواتر ظهور ارتكاس التهابي موضّع بين مجموعتي العلاج،

حيث لوحظ ظهور حمامي وذمة موضّعة في المجموعة B فقط.

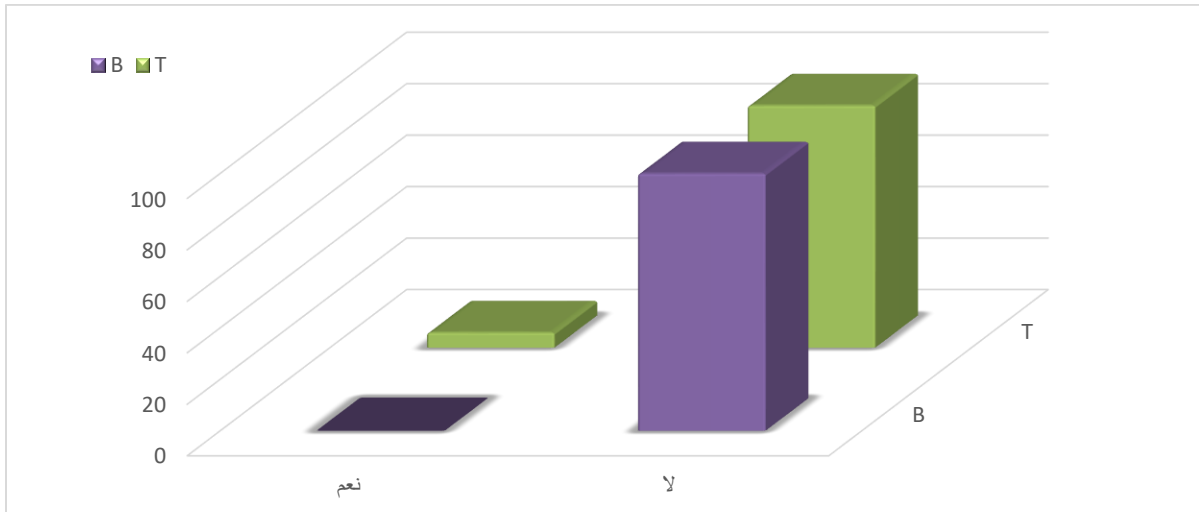


المخطط البياني رقم (13): مقارنة تطوّر تفاعل تحسّسي موضّع بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

2-4-2- مقارنة تطوّر ضمور جلدي بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (34) والمخطط البياني رقم (14) تكرارات تطوّر ضمور جلدي في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المخطط البياني رقم (14): مقارنة تطوّر ضمور جلدي في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.



الجدول رقم (34): مقارنة تطوّر ضمور جلدي في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرس	الفترة الزمنية المدرسة	B		T	
ضمور الجلد	الزيارة 0	يوجد	0	%0.0	0
		لا يوجد	19	%100	17
	الزيارة 1	يوجد	0	%0.0	0
		لا يوجد	19	%100	17
	الزيارة 2	يوجد	0	%0.0	0
		لا يوجد	19	%100	17
	الزيارة 3	يوجد		%0.0	0
		لا يوجد		%100	17

تابع الجدول رقم (34): مقارنة تطوّر ضمور جلدي في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرس	الفترة الزمنية المدرسة	B	T
ضمور الجلد	الزيارة 4	يوجد	0
		لا يوجد	17
	الزيارة 5	يوجد	1
		لا يوجد	16
			%0.0
			%100
			%5.9
			%94.1

نلاحظ مما سبق ظهور ضمور جلدي لدى مريض واحد فقط في مجموعة التريامسينولون بنسبة 5.9%.

2-4-3- مقارنة تطوّر توسّع شعريات بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة:

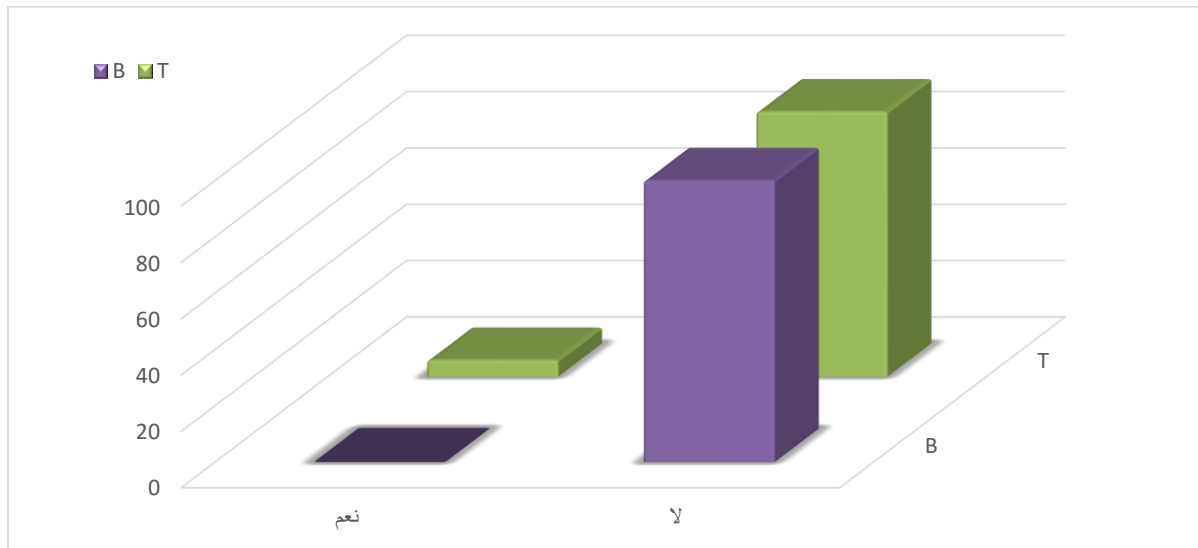
يبين الجدول رقم (35) والمخطط البياني رقم (15) تكرارات تطوّر توسّع شعريات في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (35): مقارنة تطوّر توسّع شعريات في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرس	الفترة الزمنية المدرسة	B	T
توسّع شعريات	الزيارة 0	يوجد	0
		لا يوجد	17
	الزيارة 1	يوجد	0
		لا يوجد	17
	الزيارة 2	يوجد	0
		لا يوجد	17
			%0.0
			%100
			%0.0
			%100
			%0.0
			%100

تابع الجدول رقم (35): مقارنة تطوّر توسّع شعريات في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرس	الفترة الزمنية المدرسة	B	T
الزيارة 3	يوجد		0 0.0%
	لا يوجد		17 100%
الزيارة 4	يوجد		0 0.0%
	لا يوجد		17 100%
الزيارة 5	يوجد		1 5.9%
	لا يوجد		16 94.1%



المخطط البياني رقم (15): مقارنة تطوّر توسّع شعريات في مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

نلاحظ مما سبق ظهور توسّع شعريات لدى مريض واحد فقط في مجموعة التريامسينولون بنسبة 5.9%.

2-4-4-مقارنة وجود حكة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (36) تكرارات وجود حكة في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (36): مقارنة وجود حكة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرّس	الفترة الزمنية المدرّسة	B	T	p-value
حكة	الزيارة 0	لا يوجد	1	%5.3
		خفيف	0	%0.0
		متوسط	3	%17.6
		شديد	13	%76.5
	الزيارة 1	لا يوجد	2	%10.5
		خفيف	3	%15.8
		متوسط	13	%68.4
		شديد	10	%58.8
	الزيارة 2	لا يوجد	4	%21.1
		خفيف	7	%36.8
		متوسط	8	%42.1
		شديد	0	%0.0
	الزيارة 3	لا يوجد	5	%26.3
		خفيف	6	%31.6
		متوسط	3	%15.8
		شديد	2	%26.3

تابع الجدول (36): مقارنة وجود حكة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرّوس	الفترة الزمنية المدرّوسة	B	T	P-value
حكة	الزيارة 4	لا يوجد	7	%36.8
		خفيف	6	%31.6
		متوسط	2	%10.5
		شديد	4	%21.1
	الزيارة 5	لا يوجد	7	%36.8
		خفيف	6	%31.6
		متوسط	2	%10.5
		شديد	4	%21.1

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Chi-square باستخدام likelihood ratio أنّ قيمة الاختبار الإحصائي في الزيارات [0,3-5] أكبر من 0.05، وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم في تواتر وجود حكة بين مجموعتي العلاج في هذه الزيارات، بينما يوجد فرق إحصائي مهم في الزيارات 1 و2، حيث كانت قيمة p أصغر من 0.05، ممّا يدل على أنّ BTA قد ساهم بتخفيف الحكة عند المرضى بشكل أسرع من التريامسينولون.

2-4-5- مقارنة وجود مضض بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (37) تكرارات وجود مضض في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Chi-square باستخدام likelihood ratio أنّ قيمة الاختبار الإحصائي في جميع الزيارات أكبر من 0.05، وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم في تواتر وجود مضض بين مجموعتي العلاج.

الجدول رقم (37): مقارنة وجود مضض بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرّوس	الفترة الزمنية المدرّوسة	B	T	p-value
مضض	الزيارة 0	لا يوجد	3	%15.8
		خفيف	8	%42.1
		متوسط	5	%26.3
		شديد	3	%15.8
	الزيارة 1	لا يوجد	9	%47.4
		خفيف	7	%36.8
		متوسط	3	%15.8
		شديد	0	%0.0
	الزيارة 2	لا يوجد	13	%27.1
		خفيف	6	%31.6
		متوسط	0	%0.0
		شديد	0	%0.0
	الزيارة 3	لا يوجد	11	%57.9
		خفيف	7	%36.8
		متوسط	1	%5.3
		شديد	0	%0.0
	الزيارة 4	لا يوجد	14	%73.7
		خفيف	5	%26.3
		متوسط	0	%0.0
		شديد	0	%0.0

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

تابع الجدول (37): مقارنة وجود مضض بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرّس	الفترة الزمنية المدرّسة	B	T	P-value
مضض	الزيارة 5	لا يوجد	19	100%
		خفيف	0	0.0%
		متوسط	0	0.0%
		شديد	0	0.0%
			15	88.2%
			1	5.9%
			1	5.9%
			0	0.0%

2-4-6- مقارنة متوسط شدة الألم أثناء الحقن بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

يبين الجدول رقم (38) متوسط شدة الألم أثناء الحقن في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (38): مقارنة متوسط شدة الألم أثناء الحقن بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدرّس	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	p-value
الألم أثناء الحقن	2.34	0.68	1.45	0.48	<0.001

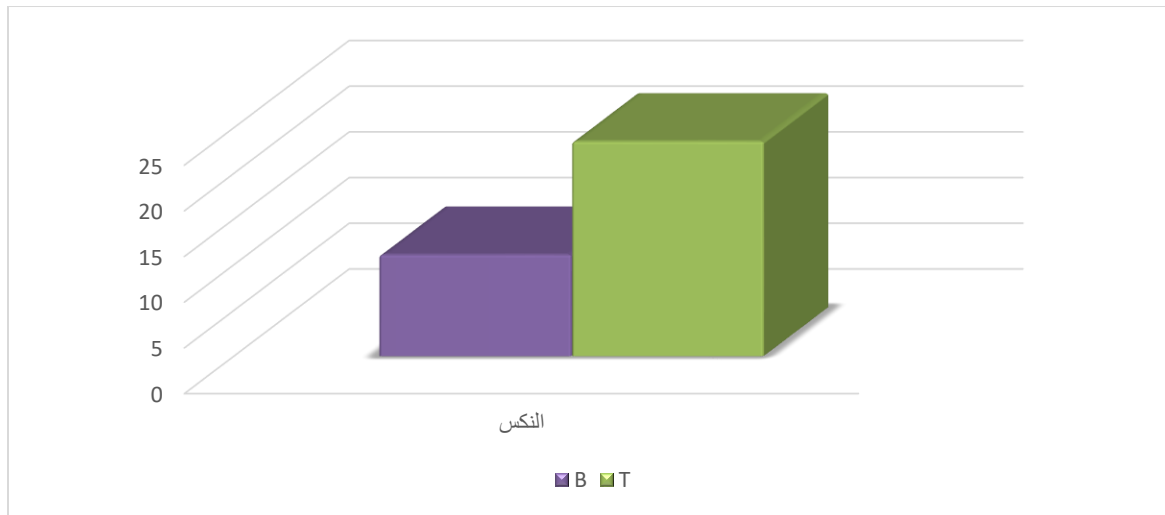
نلاحظ بتطبيق الاختبار الإحصائي Chi-square test أن قيمة p أصغر من 0.05، وبالتالي يوجد هناك فرق جوهري بين المجموعتين بالنسبة لشدة الألم أثناء الحقن، حيث كان متوسط شدة الألم أثناء الحقن في مجموعة BTA خلال فترة المعالجة (2.34) بانحراف معياري (0.68) باتجاه (متوسط)، بينما كان متوسط شدة الألم أثناء الحقن في مجموعة التريامسينولون (1.45) بانحراف معياري (0.48) باتجاه (خفيف).

2-5- الدراسة الإحصائية لمعدّل النكس:

- اعتُبر المرض ناكساً في حال زيادة درجة VSS درجة واحدة أو أكثر بعد 3 أشهر من نجاح العلاج.
- حدث نكس في مجموعة BTA عند مريض واحد من أصل 9 مرضى حققوا نجاح المعالجة أيّ بنسبة 11.1%, بينما حدث في مجموعة التريامسينولون عند 4 مرضى من أصل 17 مريضاً حقّقوا نجاح المعالجة أيّ بنسبة 23.5%.
- يوضّح الجدول رقم (39) والمخطط البياني رقم (16) توزّع العينة وفقاً لمعدّل النكس حسب نوع العلاج.

الجدول رقم (39): توزّع العينة وفقاً لمعدّل النكس حسب نوع العلاج.

النكس	B		T	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
حدث نكس	1	11.1%	4	23.5%
لم يحدث نكس	8	88.9%	13	76.5%
المجموع	9	100%	17	100%



المخطط البياني رقم (16): توزّع العينة وفقاً لمعدّل النكس حسب نوع العلاج.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشقي نمطاً بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

دراسة الفروق بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لمعدل النكس: تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-square test

وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{ value} = 0.62$ وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05، وبالتالي لا توجد فروق

هامة إحصائية بين المجموعتين بالنسبة لمعدل النكس.

2-6- الدراسة الإحصائية لتقييم رضى المرضى:

يبين الجدول رقم (40) توزع حالات رضى المرضى حسب نوع العلاج.

الجدول رقم (40): توزع حالات الرضى تبعاً لطريقة المعالجة والمقارنة بين المجموعتين.

p-value	T		B		رضى المريض
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
0.020	%11.8	2	%5.3	1	راضي بشدة
	%58.8	10	%31.6	6	راضي
	%29.4	5	%63.2	12	غير راضي
	%100	17	%100	19	المجموع

دراسة الفروق بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لمعدل رضى المريض: تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi-square

test وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{ value} = 0.02$ وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05، وبالتالي يوجد فرق

مهم إحصائياً بين الرضى وطريقة العلاج المطبق لصالح مجموعة التريامسينولون.

الفصل الثالث: مناقشة النتائج

تمّ تقديم مختلف الأساليب الجديدة في السنوات الأخيرة في محاولة لعلاج الجدرات بنجاح بما في ذلك تقنيات الليزر المختلفة، حقن FU-5 داخل الآفة، حقن انترفيرون IFN، أو ايميكيومود imiquimod الموضعي، إلخ(141). في الآونة الأخيرة، اقترح استخدام BoNT-A لتوسيع نطاق علاجات الندبات المفرطة والجدرات. حالياً، لا يزال العلاج الناجح للجدرات أمراً صعباً. نتيجة لذلك، قيّمنا كباحثين ومرضى حتى أصغر التحسينات في الشكل المرضي للجدرات بعد العلاج. أجرت Sahar A Ismail وآخرون دراسة على 69 جدرّة مقسّمة إلى مجموعتين: 34 جدرّة عولجت بحقن BoNT-A داخل الآفة بفواصل شهر، و35 جدرّة عولجت بحقن FU-5 داخل الآفة بفواصل أسبوع بمعدّل 6 جلسات للمجموعتين، ومتابعة شهرية لمُدّة 3 أشهر. بعد إتمام 6 جلسات حصل تسطّح في الآفات بدرجة جيد وممتاز بشكل ملحوظ في مجموعة الـ BoNT-A بالمقارنة مع مجموعة FU-5 (142). في دراسة أخرى، أثبت Zhibo et al. أنّ BoNT-A المحقون في 12 جدرّة (70 - 140 وحدة في كل جلسة بفواصل 3 أشهر والمتابعة لمُدّة سنة واحدة) أدّى لتحسّن ملحوظ في الندبات المعالّجة ولم يُبدِ أيّاً من المرضى فشلاً في طريقة المعالجة(9).

نظراً لأنّ النتائج المبلّغ عنها في استخدام الـ BoNT-A لعلاج الندبات المفرطة واعدة جداً، فقد حاولنا توضيح التأثيرات المفيدة المحتملة للـ BoNT-A على مظهر الجدرات بطريقة موضوعية.

تمّ تقسيم الجدرات في دراستنا إلى مجموعتين : 19 جدرّة عولجت بحقن BoNT-A ضمن الآفة بفواصل شهرين بمعدّل 3 جلسات، و 17 جدرّة عولجت بحقن تريامسينولون أسيتات ضمن الآفة بفواصل شهر بمعدّل 6 جلسات. وأجريت متابعة شهرية حتى 3 أشهر بعد انتهاء فترة المعالجة. بيّنت الدّراسة الوصفية في بحثنا تجانس صفات العيّنة بين مجموعتيّ العلاج من حيث الجنس والعمر ومُدّة الشكاية، ممّا دلّ على صلاحية العيّنة للدّراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

لم يُبدِ الذيفان الوشيقي فعالية ملحوظة بالعلاج في إنقاص درجة شدة الندب وتوعيتها بين بداية العلاج ونهايته. تبين ذلك بالمقارنة مابين الزيارتين (0) و(3) حيث لم نجد هناك أي فارق إحصائي هام، وهذا يتوافق مع الدراسة الألمانية التي قيّمت فعالية الذيفان الوشيقي في علاج الندبات المفرطة (141). في حين أننا وجدنا فروقاً إحصائية هامة عند المقارنة مابين الجلسات خلال سير الدراسة، مما يُشير إلى أن هناك فعالية محدودة للذيفان الوشيقي قد تتعلّق بالتأثير الدوائي للمادة في الجسم والذي يستمر حوالي 8-12 أسبوعاً (123). أمّا بالنسبة لتبدل درجة تصبغ الندب، فلم نجد أي فارق إحصائي هام عند المقارنة مابين بداية العلاج ونهايته على الرغم من حدوث تغير في متوسط درجة تصبغ الندب بين بداية العلاج ونهايته وكان يشير إلى حدوث فرط تصبغ في الآفات -وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة المصرية التي أجريت في جامعة القاهرة عام 2023-، وكذلك مابين الجلسات خلال سير الدراسة، مما يدل على أن الذيفان الوشيقي ليس له دور هام إحصائياً في تغيير درجة تصبغ الندب، لكن يحتاج المزيد من الدراسات.

وجدنا فروقاً إحصائية هامة عند دراسة تغير مرونة الندب مابين الجلسات خلال سير الدراسة، وكذلك عند المقارنة مابين بداية العلاج ونهايته، لكن لم يكن هناك أي فارق إحصائي هام عند المقارنة مابين الزيارة (2) و (3)، مما يدل على أن الذيفان الوشيقي قد ساهم بتخفيض درجة مرونة الندب حتّى الشّهر الرّابع من بدء المعالجة، ويمكن لهذا أن يتوافق مع الفعالية المحدودة للذيفان الوشيقي. بالعودة إلى الجدول رقم (16)، وجدنا فرقاً إحصائياً هاماً بالنسبة لتغير ارتفاع الندب مابين بداية العلاج ونهايته، وكذلك عند المقارنة مابين بداية العلاج والزيارة (1)، بينما لم يكن هناك أي فارق إحصائي هام عند المقارنة مابين الجلسات اللاحقة (1 مع 2)، (2 مع 3)، ويمكن لهذا أن يعود للفعالية المحدودة للذيفان الوشيقي. قد يكون تأثير الذيفان الوشيقي على الكولاجين والعضلات المجاورة مسؤولاً عن الفعالية المحتملة للذيفان الوشيقي في إنقاص درجة مرونة وارتفاع الندب عن طريق إنقاص التوتر العضلي وتكوين ألياف كولاجينية أقل ثخانة (112).

أمّا بالنسبة للتريامسينولون فقد أبدى فعالية ملحوظة في إنقاص درجة شدة ، توعية، مرونة وارتفاع الندب، حيث وجدنا فروقاً إحصائية هامة بين بداية العلاج ونهايته. في حين أنه لم يكن هناك أي فارق إحصائي هام عند دراسة تبدل

درجة تصبغ الندب، ممّا يدل على أنّ التريامسينولون لم يؤثر على درجة تصبغ الندب. بالعودة إلى الجدول رقم (27)، لم نجد هناك أيّ فارق إحصائي هامّ في تبدل درجة شدة الندب عند المقارنة مابين المجموعتين B و T خلال سير الدّراسة، لكن وجدنا فروقاً إحصائية هامة عند نهاية فترة المعالجة لصالح مجموعة التريامسينولون، ممّا يشير لوجود فعالية محدودة للذيفان الوشيقي في إنقاص شدة الندب.

عند مقارنة تبدل درجة توعية الندب مابين المجموعتين B و T لاحظنا أنّ الذيفان الوشيقي قد ساهم بتخفيض درجة توعية الندب بشكل أسرع من التريامسينولون، حيث وجدنا فروقاً إحصائية هامة بعد 4 أشهر من بدء الدّراسة لصالح الذيفان الوشيقي، لكن لم يكن هناك أيّ فارق إحصائي هامّ عند نهاية فترة المعالجة، أيّ أنّ لكل من الذيفان الوشيقي والتريامسينولون تأثيراً مشابهاً في إنقاص درجة توعية الندب، ولكن تأثير الذيفان الوشيقي أسرع من التريامسينولون، وهذا قد يعود إلى تأثيره على عوامل نمو البطانة الوعائية VEGF (115). يبيّن الجدول رقم (29) عدم وجود أيّ فارق إحصائي هامّ في تغيّر درجة تصبغ الندب بين المجموعتين B و T، ممّا يدل على أنّ للذيفان الوشيقي والتريامسينولون تأثيراً مشابهاً في تبدل درجة تصبغ الندب.

عند مقارنة تغيّر درجة مرونة الندب مابين المجموعتين B و T لم نجد هناك أيّ فارق إحصائي هامّ خلال سير الدّراسة، لكن وجدنا فرقاً إحصائياً هاماً في نهاية فترة المعالجة لصالح التريامسينولون، حيث لم تستمر فعالية الذيفان الوشيقي حتّى نهاية فترة العلاج، وهذا يفسّر أنّ للذيفان الوشيقي فعالية محدودة في زيادة مرونة الندب.

عند مقارنة تبدل درجة ارتفاع الندب، وجدنا فرقاً إحصائياً هاماً لصالح مجموعة التريامسينولون ابتداءً من الشهر الرابع بعد بدء المعالجة، ممّا يدل على أنّ التريامسينولون قد ساهم بتخفيض درجة ارتفاع الندب بشكل أهمّ من الذيفان الوشيقي.

تمّ تقييم الآثار الجانبية في دراستنا في كل مراجعة خلال فترة المعالجة من أجل تقييم تحمّل المرضى للعلاج المطبق، وكان الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في المجموعة B هو ظهور ارتكاس التهابي موضّع للمرضى في الزيارة الأولى، أيّ بعد إجراء الحقن الثاني للمرضى، ويعود ذلك إلى التأثيرات الجانبية المحتملة للذيفان الوشيقي من حمى ووذمة

موضَّعة(123). في حين أنَّ التأثيرات الجانبية الأخرى من ضمور جلد وتوسَّع شعريَّات لم تكن موجودة في المجموعة B.

فيما يلي التفسيرات المحتملة لحدوث الارتكاس الالتهابي الموضَّع بعد الحقن الثاني وعدم حدوثه بعد الحقن الثالث:

1-التأثير التراكمي للذيفان الوشيقي:

بعد التعرُّض الأول للمادة الدوائية تكون الاستجابة المناعية الأولية بتشكيل أضداد تجاهها، وبما أنَّ الفترة بين الجلسة الأولى والثانية 8 أسابيع، فهي تعد فترة كافية لتشكيل الأضداد وتحريض ارتكاس تحسسي موضَّع في مكان الحقن عند التعرُّض الثاني للدواء. بحلول التعرُّض الثالث قد يكون الجهاز المناعي قد تكَيَّف مع المادة الدوائية ولم يعد يعتبرها تهديداً على الجسم، وبالتالي تنخفض الاستجابة المناعية تحت مسمَّى التحمُّل المناعي، حيث أنَّ تكرار التعرُّض للمادة يقلل من حدوث ارتكاس تحسسي في مكان الحقن(143).

2- احتمالية وجود الجيلاتين في مستحضر عبوة الذيفان الوشيقي:

حيث أنَّ استخدام الجيلاتين كمادة لحل مركب الذيفان الوشيقي أثناء تحضيره وتنقيته قبل إعداد الحقن السريري يؤدي إلى إزالة تحبب الخلايا البدنية وحدوث تفاعل فرط حساسية من النمط ا(144). فقد يكون من المحتمل وجود الجيلاتين في إحدى العبوات وعدم وجوده في العبوات الأخرى المستخدمة في دراستنا.

3-كمية السواغ (المعقدات البروتينية) المستخدمة في تحضير الذيفان الوشيقي:

كلما ازدادت كمية المعقدات البروتينية المستخدمة في تحضير الذيفان الوشيقي كلما ازداد احتمالية حدوث التفاعل التحسسي. قد تؤثر التغييرات البسيطة في جرعة السواغ المستخدم بين الجلسات على الاستجابة المناعية وتشكل الأضداد neutralizing Abs(144).

4-تقنية الحقن: اختلاف طريقة الحقن مابين الجلسات قد يكون له دور في حدوث الارتكاس التحسسي الموضَّع في مكان الحقن،حيث أنَّ تباعد نقاط الحقن يساهم في تخفيض نسبة حدوث ارتكاس موضَّع في مكان الحقن. وقد حاولنا تغيير تقنية الحقن في الجلسات اللاحقة (124).

أمّا بالنسبة للمجموعة T , لم يُبدَأَ أيّاً من المرضى حدوث تفاعل تحسّسي خلال فترة المعالجة, في حين أنّه ظهر ضمور جلد وتوسّع شعريّات لدى مريض واحد في نهاية فترة المعالجة.

بالعودة إلى الجدول رقم (36), وجدنا أنّ الذيفان الوشيقي قد ساهم في تخفيف درجة الحكّة لدى المرضى بشكل أسرع من التريامسينولون ابتداءً من الحقن الأول. لم يكن هناك أيّ فارق إحصائيّ هامّ بالنسبة لتواتر وجود مضض بين المجموعتين. بالعودة إلى الجدول رقم (38), كان متوسط شدّة الألم أثناء الحقن أكبر في مجموعة الذيفان الوشيقي بالمقارنة مع مجموعة التريامسينولون, حيث كان الانحراف المعياري في المجموعة B باتجاه (متوسط), بينما كان باتجاه (خفيف) في المجموعة T. كما لم تمنع التأثيرات الجانبية المدروسة أيّ مريض في المجموعتين من متابعة المعالجة, ممّا يقدّم دليل على أمان العلاج المطبّق وتحملّه الجيد من قبل المريض.

حصل النكس في مجموعة الذيفان الوشيقي في الشهر الخامس بعد نهاية فترة المعالجة, وهذا يتوافق مع الدراسة التايلاندية التي أجريت في جامعة بانكوك(139).

الخاتمة

بلغت نسبة المرضى الذين نجح لديهم العلاج (أي الذين أبدوا ظهور أيّ تحسّن في درجة مقياس فانكوفر في نهاية فترة المعالجة) في مجموعة الذيفان الوشيقي 47.5% , بينما كانت النسبة في مجموعة التريامسينولون 100%, وكان هناك فارقاً إحصائياً هامّاً لصالح مجموعة التريامسينولون. بلغت نسبة النكس في مجموعة التريامسينولون 23.5%, وهي أعلى من النسبة في مجموعة الذيفان الوشيقي 11.1%, لكن دون وجود فرق إحصائيّ هامّ بين المجموعتين.

بلغت نسبة رضى المرضى في مجموعة الذيفان الوشيقي 36.9%, بينما كانت النسبة في مجموعة التريامسينولون 70.6%, وكان هناك فارقاً إحصائياً هامّاً لصالح مجموعة التريامسينولون.

Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial.

أجريت في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة القاهرة، مصر عام 2015 من قبل Eman Shaarawy, Rehab A Hegazy, Rania M Abdel Hay.

تمّ تطبيق الدواء في الدراسة المصرية بواسطة حقن الذيفان ضمن الآفات بتركيز 5 وحدات دولية/سم³ على 12 مريضة تراوحت أعمارهم بين 10-53 سنة، وحققت نجاح العلاج بنسبة 79.2% خلال فترة الدراسة التي استمرت لمدة 6 أشهر، وتمت مراقبة المرضى ولم تتطور لديهم أي تأثيرات جانبية، أمّا في دراستنا فتمّ تطبيق الدواء بواسطة حقن الذيفان بتركيز 5 وحدات دولية/سم² على 19 مريضاً (5 ذكور، 14 إناث) تراوحت أعمارهم بين 11-50 سنة، وحققت نجاح المعالجة بنسبة 47.5% خلال فترة امتدت لـ 6 أشهر، وتمت متابعة المرضى بعدها لمدة 3 أشهر لمراقبة النكس، حيث حدث النكس بنسبة 11.1%، كما تمّ دراسة التأثيرات الجانبية لدينا حيث حدث تفاعل تحسّسي موضع لدى 6 مرضى، لكن لم تستدع هذه الآثار الجانبية إيقاف العلاج.

قد تعزى النسبة المرتفعة في نجاح المعالجة في الدراسة المصرية لاختلاف طريقة حساب الجرعة المستخدمة ومتوسط حجم الآفات بين دراستهم ودراستنا، حيث أنّ الباحثين في الدراسة المصرية اعتمدوا مقياس الحجم (سم³) بينما اعتمدنا في دراستنا مقياس المساحة (سم²)، بالإضافة إلى أنّ متوسط حجم الآفات في الدراسة المصرية كان أكبر بحوالي 16 مرة من دراستنا، وبسبب اختلاف طريقة حساب الجرعة كان متوسط الجرعة المعطاة في الدراسة المصرية أكبر بحوالي 4 مرات من دراستنا، فيكون بذلك الجرعة المستخدمة لدينا أقل من الجرعة التي استخدمها باحثو الدراسة المصرية في المعالجة.

2-دراسة بعنوان(141) :

Botulinum Toxin A for the Treatment of Keloids

أجريت في قسم الأمراض الجلدية في جامعة لودفيغ في ميونيخ, ألمانيا عام 2012 من قبل: G.G. Gauglitz D.

Bureik Y. Dombrowski T. Pavicic T. Ruzicka J. Schaubert

تمّ تطبيق الدّواء في الدّراسة الألمانية عن طريق حقن الذيفان الوشقي نمط أ في الجدرات بتركيز إجمالي 28-56 وحدة دولية في كل جلسة, مع تكرار الحقن بفاصل شهرين لمدة 6 أشهر. استخدم التتميط البصري ثلاثي الأبعاد في مراقبة النتائج بعد شهرين من الحقن الأخير, حيث تمّ عزل الخلايا من الجدرات المحقونة وتمّت مراقبة نشاط الخلايا الأرومات الليفية تحت المجهر وتأثير الذيفان الوشقي على عوامل نمو الخلايا الأرومات الليفية, وتوافقت نتائج التتميط البصري مع الانطباع السريري لدى مرضى الدّراسة حيث لم يحدث أيّ تغير في المظهر السريري من حيث حجم وارتفاع الجدرّة. ولم يُذكر تأثير الذيفان الوشقي من ناحية تخفيف أعراض الجدرات لدى المرضى. أمّا في دراستنا فقد تمّ تطبيق الدواء بواسطة حقن الذيفان الوشقي نمط أ في الآفات بتركيز 5 وحدات دولية/سم² بفاصل شهرين ولمدة 6 أشهر. استخدم مقياس فانكوفر في تقييم الندبات قبل وبعد شهرين من الحقن الأخير, وكانت نسبة التحسن لدى المرضى توافق 47.5% (تحسّن لدى 9 مرضى مقابل عدم تحسّن لدى 10 مرضى) , لكن تطرّفنا في دراستنا إلى نتائج تأثير الذيفان الوشقي على أعراض الجدرّة حيث حقّق الذيفان الوشقي تراجعاً ملحوظاً في الحكة لدى المرضى.

3-دراسة بعنوان (103):

Treatment of Hypertrophic Scars With Intralesional Botulinum Toxin Type A Injections:
A Preliminary Report

أجريت في قسم الجراحة التجميلية في جامعة هاربين الطبية في الصين عام 2009 من قبل Zhibo Xiao وزملائه.

دراسة فعالية وأمان الحقن داخل الآفة بالذيفان الوشيقي نمط أ بالمقارنة مع التريامسينولون في معالجة الجدرات ن.كلش أ. الشوا

تمّ تطبيق الدواء في الدّراسة الصينية عن طريق حقن الذيفان الوشيقي نمط أ في الجدرات بتركيز 2.5 IU/ سم³ على 19 مريضاً تراوحت أعمارهم بين 23-71 سنة، بفاصل شهر، وحققت نجاح العلاج بنسبة 100% خلال فترة الدّراسة التي استمرت لمدة 3 أشهر، تمّت مراقبة المرضى خلالها حيث لم يذكر تطور أيّ تأثيرات جانبية لديهم، وهذا لا يتوافق مع النتائج في دراستنا.

قد تُعزى نسبة النجاح المرتفعة في الدراسة الصينية لاختلاف طريقة حساب و كمية الجرعة المستخدمة بالإضافة لاختلاف متوسط حجم الآفات بين دراستهم ودراستنا، حيث أنّ الباحثين في الدراسة الصينية اعتمدوا مقياس الحجم (سم³) بينما اعتمدنا في دراستنا مقياس المساحة (سم²)، بالإضافة إلى أنّ متوسط حجم الآفات في الدراسة الصينية كان أكبر بحوالي 19 مرة من دراستنا، وبسبب اختلاف طريقة حساب الجرعة كان متوسط الجرعة المعطاة في الدراسة الصينية أكبر بحوالي 10 مرات من دراستنا، فيكون بذلك الجرعة المستخدمة لدينا أقل من الجرعة التي استخدمها باحثو الدراسة الصينية في المعالجة.

من ناحية أخرى، قد يكون لتواتر حقن الآفات الشهري دوراً أكبر في التأثير على دورة تكاثر الأرومات الليفية والتي تستغرق عادة 24 ساعة، أيّ أنّ الدواء المحقون يؤثر على دورة تكاثر الأرومات الليفية في بداية كل جلسة ولذلك فإنّ زيادة تواتر الجلسات قد يزيد من فاعلية الذيفان الوشيقي في التأثير على الأرومات الليفية (145).

بالخلاصة: لا يمكن اعتبار الذيفان الوشيقي خياراً علاجياً بالجرعات المدروسة، فهو يحتاج المزيد من الدراسات، حيث أنّه حقّق تحسّناً جزئياً لدى المرضى، وأبدى تحمّلاً جيداً بالنسبة للتأثيرات الجانبية وسرعة تحسّن الحكّة لدى المرضى. قد يكون لبعض العوامل مثل: الاستعداد الوراثي، العرق، مرحلة تطور الجدرّة، وموقعها تأثيراً على نجاح الطريقة العلاجية المطبّقة.

التوصيات والمقترحات:

- 1- يمكن استخدام الذيفان الوشيقي مع توقُّع فعالية محدودة بالجرعات المدروسة في معالجة الجدرات بحال وجود مضاد استطباب لحقن التريامسينولون.
- 2- إجراء دراسات لاحقة على استخدام الذيفان الوشيقي كعلاج مشارك مع التريامسينولون, نظراً لفعاليته في تخفيف الحكة بشكل أسرع من التريامسينولون.
- 3- إجراء دراسات لاحقة تضم أعداد أكبر من المرضى لتعزيز النتائج التي توصَّلنا إليها في دراستنا .
- 4- إجراء دراسات لاحقة باستخدام طرق مختلفة لحساب جرعة الذيفان الوشيقي وتقييم فعالية العلاج لمدة أطول من المدة المدروسة.
- 5- إجراء دراسات لاحقة على إمكانية استخدام جرعات أعلى و جعل الفواصل العلاجية شهرية وليس كل شهرين كما في دراستنا.
- 6- إجراء دراسات لاحقة على استخدام الذيفان الوشيقي كجرعة وحيدة نظراً لفعاليته في إنقاص مرونة الندب في الجلسة الأولى فقط.
- 6- إجراء دراسات لاحقة لتقييم تأثير الذيفان الوشيقي على درجة تصبغ الندب.

الملاحق:

صور لبعض مرضى الدراسة:

1- مجموعة التريامسينولون: قبل وبعد المعالجة:



2-مجموعة الذيفان الوشقي: قبل وبعد المعالجة:

قبل المعالجة:



بعد المعالجة:



- .1 Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Molecular medicine*. 2011 Jan-Feb;17(1-2):113-25. PubMed PMID: 20927486. Pubmed Central PMCID: 3.022978
- .2 Liu R, Xiao H, Wang R, et al. Risk factors associated with the progression from keloids to severe keloids. *Chinese medical journal*. 2022 Apr 5;135(7):828-36. PubMed PMID: 35288506. Pubmed Central PMCID: 9276150.
- .3 Brown JJ ,Bayat A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. *The British journal of dermatology*. 2009 Jul;161(1):8-18. PubMed PMID: 19508304.
- .4 Liu Y, Xiong X, Cao N, et al. Diagnosis and Treatment of Keloid: Method Summary and Effect Evaluation. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2023;16:3775-83. PubMed PMID: 38170138. Pubmed Central PMCID: 10759814.
- .5 Young VLMDH, John Ph.D., F.R.C.P., et al. Insights into Patient and Clinician Concerns about Scar Appearance: Semiquantitative Structured Surveys. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124(1):256-65.
- .6 Byung-Joo Lee M, Jae-Hwi Jeong MD, Soo-Geun Wang MD, et al. Effect of Botulinum Toxin Type A on a Rat Surgical Wound Model. *Korean Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2009;2(1):20-7.
- .7 Viera MH AS, Valins W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3:20-6.
- .8 Holger G. Gassner M, Anthony E .Brissett M, et al. Botulinum Toxin to Improve Facial Wound Healing: A Prospective, Blinded, Placebo-Controlled Study. *Mayo Foundation for Medical Education and Research*. 2006;81(8):1023-8.
- .9 Zhibo XMD Ph.D.; Miaobo, Zhang M.D. Intralesional Botulinum Toxin Type A Injection as a New Treatment Measure for Keloids. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124(5):275e-7e.
- .10 Zhibo Xiao FZ, Weibin Lin, Miaobo Zhang et al. Effect of Botulinum Toxin Type A on Transforming Growth Factor β 1 in Fibroblasts Derived from Hypertrophic Scar: A Preliminary Report. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2010;34:424-7.
- .11 BREASTED JH. Bulging Tumors on the Breast. *Edwin Smith Surgical Papyrus*,. 1930;1. THE UNIVERSITY OF CHICAGO ORIENTAL INSTITUTE PUBLICATIONS.
- .12 L. AJ. Description des Maladies de la Peau. Observées à l'Hôpital Saint-Louis, et Exposition des Meilleures Méthodes Suivies Pour Leur Traitement. 1825;2.
- .13 Grace C Limandjaja FBN, Rik J Scheper , Susan Gibbs. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models *Frontiers in Cell and Developmental Biology* .8:360;2020

- .14 Butzelaar L NF, Talhout W, Niessen F, et al. Different properties of skin of different body sites: The root of keloid formation? *Wound Repair Regen.* 2017;25(5):758–66.
- .15 Huu ND HS, Thi XL, Minh TT, et al. Successful Treatment of Intralesional Bleomycin in Keloids of Vietnamese Population. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(2):298–9.
- .16 Dolores Wolfram 1 AT, Petra Pülzl, Hildegunde Piza-Katzer. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management *Dermatol Surgery.* 2009;35(2):171-81.
- .17 Burd A, Huang L. Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Dec;116(7):150e7-e. PubMed PMID: 16327593.
- .18 Sun L-M, Wang, K.-H., and Lee, Y.-C. G. Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study. *Arch Dermatol Res.* 2014;306, 803–8.
- .19 A. SBaB. Genetics of keloid scarring. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(5):319–39.
- .20 Bayat A AG, Ollier WE, D A McGrouther, et al. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. *Br J Plast Surg.* 2005;58(1):28-37.
- .21 Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries.* 2014 Nov;40(7):1255-66. PubMed PMID: 24767715. Pubmed Central PMCID: 4186912.
- .22 Christopher G. JB, Tanya B., Robert C. , et al. Keloids and hypertrophic scars. *Rook's Textbook of Dermatology.* 4. ninth edition ed2016. p. 47-8.
- .23 Huang C OR. The link between hypertension and pathological scarring: does hypertension cause or promote keloid and hypertrophic scar pathogenesis? *Wound Repair.* 2014;22:462-6.
- .24 Halim AS EA, A Emami ,Salahshourifar I, et al. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances, and prospects. *Arch Plast Surg.* 2012;39(3):184-9.
- .25 Glass DA n. Current Understanding of the Genetic Causes of Keloid Formation. *Investig Dermatol Symp Proc.* 2017;18(2):S50-S3.
- .26 Fujita M , YamamotoY, Jiang JJ, et al. NEDD4 Is Involved in Inflammation Development during Keloid Formation. *J Invest Dermatol.* 2019;139(2):333–41.
- .27 Lu MZ, Ang Q, Zhang X, et al. Genomic risk variants at 3q22.3 are associated with keloids in a Chinese Han population. *Am J Transl Res.* 2018;10(2):554-62.
- .28 Velez Edwards DR ,Tsosie K, Williams SM, et al. Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2-22.3 associated with keloid formation in African Americans. *Hum Genet.* 2014;133(12):1513–23.
- .29 Ghazawi FM, Zargham R, Gilardino MS, et al. Insights into the pathophysiology of hypertrophic scars and keloids: how do they differ? *Adv Skin Wound Care.* 2018:582-95.
- .30 A. JAaA. Spontaneous Keloids: A Literature Review. *Dermatology.* 2018;234(3-4):127–30.
- .31 Wang PH, Huang BS, Horng HC, et al. Wound healing. *J Chin Med Assoc.* 2018 Feb;81(2):94-101. PubMed PMID: 29169897.

- .32 Jumper N PR, Bayat A. Functional histopathology of keloid disease. *Histol Histopathol*. 2015;30:1033-57.
- .33 Sidgwick GP BA. Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:141-52.
- .34 Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2017 Jan;43 Suppl 1:S3-S18. PubMed PMID: 27347634.
- .35 Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 2;19(3). PubMed PMID: 29498630. Pubmed Central PMCID: 5877572.
- .36 Lin PS , CH, Yeh CY, et al. Transforming growth factor beta 1 increases collagen content, and stimulates procollagen I and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production of dental pulp cells: Role of MEK/ERK and activin receptor-like kinase-5/Smad signaling. *J Formos Med Assoc*. 2017;116(5):351-8.
- .37 Zhang Z , NF, Kang C, et al. . Increased periostin expression affects the proliferation, collagen synthesis, migration and invasion of keloid fibroblasts under hypoxic conditions. *Int J Mol Med* 2014;34:253-61.
- .38 Betarbet U, Blalock TW. Keloids: A Review of Etiology, Prevention, and Treatment. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020 .Feb;13(2):33-43. PubMed PMID: 32308783. Pubmed Central PMCID: 7158916.
- .39 Le AD , ZQ, Wu Y, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in keloids: relevance to tissue fibrosis. *Cells Tissues Organs*. 2004;176(1-3):87-94.
- .40 Harn HI , OR, Hsu CK ,et al. The tension biology of wound healing. *Exp Dermatol*. 2017;28(4):464-71.
- .41 Suarez E SF, Alonso-Rasgado T, Bayat A. Identification of biomarkers involved in differential profiling of hypertrophic and keloid scars versus normal skin. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(2):115-33.
- .42 Hsu CK , LH, Harn HI, et al. Caveolin-1 controls hyperresponsiveness to mechanical stimuli and fibrogenesis-associated RUNX2 activation in keloid fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):208-18.
- .43 Jean L. Bolognia JVS, Lorenzo Cerroni. *Morphea and Lichen Sclerosus*. Bolognia *Dermatology*. 7. 4th ed2018. p. 710.
- .44 Jae Wan Park , YGK, Sun Hye Shin, et al. Review of Scar Assessment Scales. *Med laser*. 2022;11(1):1-7.
- .45 Bloemen MC , vdVV, Ulrich MM, et al. . Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns*. 2009;35.(75-463)
- .46 Nedelec B SH, Tredget EE. Rating the resolving hypertrophic scar: comparison of the Vancouver Scar Scale and scar volume. . *J Burn Care Rehabil* 2000;21:205-12.
- .47 Forbes-Duchart L MS, Strock A, Cooper JE. Determination of inter-rater reliability in pediatric burn scar assessment using a modified version of the Vancouver Scar Scale. *J Burn Care Res* 2007;28:460-7.

- .48 Tyack Z SM, Spinks A, Wasiak J. A systematic review of the quality of burn scar rating scales for clinical and research use. *Burns*. 2012;38:6-18.
- .49 Draaijers LJ TF, Botman YA, Tuinebreijer WE, et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation .*Plast Reconstr Surg*. 2004;113:1960-5, discussion 6-7.
- .50 Ud-Din S BA. Strategic management of keloid disease in ethnic skin: a structured approach supported by the emerging literature. *Br J Dermatol*. 2013;169:(Suppl. 1):71–81.
- .51 Ogawa R. The most current algorithms for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010 Feb;125(2):557-68. PubMed PMID: 20124841.
- .52 Ogawa R. The Most Current Algorithms for the Treatment and Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids: A 2020 Update of the Algorithms Published 10 Years Ago. *Plastic and reconstructive surgery*. 2022 Jan 1;149(1):79e-94e. PubMed PMID: 34813576. Pubmed Central PMCID: 8687618.
- .53 O'Brien L, Jones DJ. Silicone gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013 Sep 12(9):CD003826. PubMed PMID: 24030657. Pubmed Central PMCID: 7156908.
- .54 Saki N, Mokhtari R, Nozari F. Comparing the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide With Verapamil in Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial. *Dermatology practical & conceptual*. 2019 Jan;9(1):4-9. PubMed PMID: 30775139. Pubmed Central PMCID: 6368080.
- .55 Kafka M, Collins V, Kamolz LP,et al. Evidence of invasive and noninvasive treatment modalities for hypertrophic scars: A systematic review. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2017 Jan;25(1):139-44. PubMed PMID: 28056485.
- .56 Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic plastic surgery*. 2007 Sep-Oct;31(5):468-92; discussion 93-4. PubMed PMID: 17576505.
- .57 Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, et al. International clinical recommendations on scar management. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002 Aug;110(2):560-71. PubMed PMID: 12142678.
- .58 Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL,et al .Keloids: a review of therapeutic management. *International journal of dermatology*. 2021 Jun;60(6):661-71. PubMed PMID: 32905614. Pubmed Central PMCID: 7940466.
- .59 de Oliveira GV, Nunes TA, Magna LA, et al. Silicone versus nonsilicone gel dressings: a controlled trial. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2001 Aug;27(8):721-6. PubMed PMID: 11493295.
- .60 Ogawa R, Akita S, Akaishi S, et al. Diagnosis and Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars-Japan Scar Workshop Consensus Document 2018. *Burns & trauma*. 2019;7:39. PubMed PMID: 31890718. Pubmed Central PMCID: 6933735.

- .61 Goutos I, Ogawa R. Steroid tape: A promising adjunct to scar management. Scars, burns & healing. 2017 Jan-Dec;3:2059513117690937. PubMed PMID: 29799565. Pubmed Central PMCID: 5965320.
- .62 Hayashi T, Furukawa H, Oyama A, et al. A new uniform protocol of combined corticosteroid injections and ointment application reduces recurrence rates after surgical keloid/hypertrophic scar excision. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2012 Jun;38(6):893-7. PubMed PMID: 2227265.5
- .63 Forbat E, Ali FR, Al-Niaimi F. Treatment of keloid scars using light-, laser- and energy-based devices: a contemporary review of the literature. Lasers in medical science. 2017 Dec;32(9):2145-54. PubMed PMID: 29047002.
- .64 Khansa I, Harrison B, Janis JE. Evidence-Based Scar Management: How to Improve Results with Technique and Technology. Plastic and reconstructive surgery. 2016 Sep;138(3 Suppl):165S-78S. PubMed PMID: 27556757.
- .65 Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, et al. Suppressed TGF-beta1 expression is correlated with up-regulation of matrix metalloproteinase-13 in keloid regression after flashlamp pulsed-dye laser treatment. Lasers in surgery and medicine. 2005 Jan;36(1):38-42. PubMed PMID: 15662627.
- .66 Andrews JP, Marttala J, Macarak E, et al. Keloids: The paradigm of skin fibrosis - Pathomechanisms and treatment. Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology. 2016 Apr;51:37-46. PubMed PMID: 26844756. Pubmed Central PMCID: 4842154.
- .67 Connell PG, Harland CC. Treatment of keloid scars with pulsed dye laser and intralesional steroid. Journal of cutaneous laser therapy. 2000 Sep;2(3):147-50. PubMed PMID: 11360332.
- .68 Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, et al. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2018;11:387-96. PubMed PMID: 30087573. Pubmed Central PMCID: 6063260.
- .69 Garg GA, Sao PP, Khopkar US. Effect of carbon dioxide laser ablation followed by intralesional steroids on keloids. Journal of cutaneous and aesthetic surgery. 2011 Jan;4(1):2-6. PubMed PMID: 21572673. Pubmed Central PMCID: 3081479.
- .70 Kumar K, Kapoor BS, Rai P, et al. In-situ irradiation of keloid scars with Nd:YAG laser. Journal of wound care. 2000 May;9(5):213-5. PubMed PMID: 11933330.
- .71 van Leeuwen MC, Bulstra AE, van Leeuwen PA, et al. A new argon gas-based device for the treatment of keloid scars with the use of intralesional cryotherapy. Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS. 2014 Dec;67(12):1703-10. PubMed PMID: 25257046.
- .72 Goldenberg G, Luber AJ. Use of intralesional cryosurgery as an innovative therapy for keloid scars and a review of current treatments. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2013 Jul;6(7):23-6. PubMed PMID: 23882311. Pubmed Central PMCID: 3718752.
- .73 van Leeuwen MC, Bulstra AE, Ket JC, et al. Intralesional Cryotherapy for the Treatment of Keloid Scars: Evaluating Effectiveness. Plastic and reconstructive surgery Global open. 2015 Jun;3(6):e437. PubMed PMID: 26180738. Pubmed Central PMCID: 4494507.

- .74 Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J, et al. Optimizing Radiotherapy for Keloids: A Meta-Analysis Systematic Review Comparing Recurrence Rates Between Different Radiation Modalities. *Annals of plastic surgery*. 2017 Apr;78(4):403-11. PubMed PMID: 28177974.
- .75 Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008 Apr;206(4):731-41. PubMed PMID: 18387480.
- .76 Watson D, Panuganti B. Treating Scars in the Auricle Region. *Facial plastic surgery clinics of North America*. 2017 Feb;25(1):81-73.(PubMed PMID: 27888895.
- .77 Verhaegen PD, van Zuijlen PP, Pennings NM, et al. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2009 Sep-Oct;17(5):649-56. PubMed PMID: 19769718.
- .78 Lee KK, Mehrany K, Swanson NA. Surgical revision. *Dermatologic clinics*. 2005 Jan;23(1):141-50, vii. PubMed PMID: 15620625.
- .79 Shin JY, Kim JS. Could 5-Fluorouracil or Triamcinolone Be an Effective Treatment Option for Keloid After Surgical Excision? A Meta-Analysis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2016 May;74(5):1055-60. PubMed PMID: 26529198.
- .80 Shin JY, Lee JW, Roh SG, et al. A Comparison of the Effectiveness of Triamcinolone and Radiation Therapy for Ear Keloids after Surgical Excision: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016 Jun;137(6):1718-25. PubMed PMID: 27219228.
- .81 Ogawa R, Akaishi S, Kuribayashi S, et al. Keloids and Hypertrophic Scars Can Now Be Cured Completely: Recent Progress in Our Understanding of the Pathogenesis of Keloids and Hypertrophic Scars and the Most Promising Current Therapeutic Strategy. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2016;83(2):46-53. PubMed PMID: 27180789
- .82 Xu J, Yang E, Yu NZ, et al. Radiation Therapy in Keloids Treatment: History, Strategy, Effectiveness, and Complication. *Chinese medical journal*. 2017 Jul 20;130(14):1715-21. PubMed PMID: 28685723. Pubmed Central PMCID: 5520560.
- .83 Hsu KC, Luan CW, Tsai YW. Review of Silicone Gel Sheeting and Silicone Gel for the Prevention of Hypertrophic Scars and Keloids. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*. 2017 May;29(5):154-8. PubMed PMID: 28570253.
- .84 Gold MH, McGuire M, Mustoe TA ,et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2--algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2014 Aug;40(8):825-31. PubMed PMID: 25068544.
- .85 Nanda S, Reddy BS. Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*. 2004 Jan;30(1):54-6 ;discussion 6-7. PubMed PMID: 14692928.

- .86 Asilian A, Darougheh A, Shariati F. New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2006 Jul;32(7):907-15. PubMed PMID: 16875473.
- .87 Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Archives of facial plastic surgery*. 2006 Nov-Dec;8(6):362-8. PubMed PMID: 17116782.
- .88 Dooley S, Said HM, Gressner AM, et al. Y-box protein-1 is the crucial mediator of antifibrotic interferon-gamma effects. *The Journal of biological chemistry*. 2006 Jan 20;281(3):1784-95. PubMed PMID: 16278212.
- .89 Hasegawa T, Nakao A, Sumiyoshi K, et al. IFN-gamma fails to antagonize fibrotic effect of TGF-beta on keloid-derived dermal fibroblasts. *Journal of dermatological science*. 2003 Jun;32(1):19-24. PubMed PMID: 1278.8525
- .90 Espana A, Solano T, Quintanilla E. Bleomycin in the treatment of keloids and hypertrophic scars by multiple needle punctures. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2001 Jan;27(1):23-7. PubMed PMID: 11231236.
- .91 Saray Y, Gulec AT. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *International journal of dermatology*. 2005 Sep;44(9):777-84. PubMed PMID: 16135153.
- .92 Yamamoto T. Bleomycin and the skin. *Br J Dermatol*. 2006 Nov;155(5):869-75. PubMed PMID: 17034512.
- .93 Viera MH, Caperton CV, Berman B. Advances in the treatment of keloids. *Journal of drugs in dermatology* : JDD. 2011 May;10(5):468-80. PubMed PMID: 21533292.
- .94 Robles DT, Moore E, Draznin M, et al. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatology online journal*. 2007 Jul 13;13(3):9. PubMed PMID: 18328203.
- .95 Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. *American family physician*. 2009 Aug 1;80(3):253-60. PubMed PMID: 19621835.
- .96 Mrowietz U, Seifert O. Keloid scarring: new treatments ahead. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2009 Dec;100 Suppl 2:75-83. PubMed PMID: 20096165.
- .97 Occleston NL, O'Kane S, Goldspink N, et al. New therapeutics for the prevention and reduction of scarring. *Drug discovery today*. 2008 Nov;13(21-22):973-81. PubMed PMID: 18824245.
- .98 Mari W, Alsabri SG, Tabal N, et al. Novel Insights on Understanding of Keloid Scar: Article Review. *The journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. 2015 Dec;7(1-3):1-7. PubMed PMID: 28053861. Pubmed Central PMCID: 5197049.
- .99 Abedini R, Sasani P, Mahmoudi HR, et al. Comparison of intralesional verapamil versus intralesional corticosteroids in treatment of keloids and hypertrophic scars: A randomized controlled trial. *Burns* : journal of the International Society for Burn Injuries. 2018 Sep;44(6):1482-8. PubMed PMID: 29886113.

- .100 Wang R, Mao Y, Zhang Z, et al. Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids. *International wound journal*. 2016 Aug;13(4):461-8. PubMed PMID: 25968157. Pubmed Central PMCID: 7949878.
- .101 Gambichler T, Schmitz L. Ultraviolet A1 Phototherapy for Fibrosing Conditions. *Frontiers in medicine*. 2018;5:237. PubMed PMID: 30211165. Pubmed Central PMCID: 6119689.
- .102 Polat M, Kaya H, Sahin A. A New Approach in the Treatment of Keloids: UVA-1 Laser. *Photomedicine and laser surgery*. 2016 Mar;34(3):130-3. PubMed PMID: 26953555.
- .103 Xiao Z, Zhang F, Cui Z. Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic plastic surgery*. 2009 May;33(3):409-12. PubMed PMID: 19357910.
- .104 Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2005 Mar;63(1):180-5. PubMed PMID: 15830090.
- .105 Matak I, Lackovic Z. Botulinum neurotoxin type A: Actions beyond SNAP-25? *Toxicology*. 2015 Sep 1;335:79-84. PubMed PMID: 26169827.
- .106 Shaarawy E, Hegazy RA, Abdel Hay RM. Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. *Journal of cosmetic dermatology*. 2015 Jun;14(2):161-6. PubMed PMID: 25810045.
- .107 Kasyanju Carrero LM, Ma WW, Liu HF, et al. Botulinum toxin type A for the treatment and prevention of hypertrophic scars and keloids: Updated review. *Journal of cosmetic dermatology*. 2019 Feb;18.5-10:(1)PubMed PMID: 30548742.
- .108 Jablonka EM, Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring. *Facial plastic surgery : FPS*. 2012 Oct;28(5):525-35. PubMed PMID: 23027220.
- .109 Gassner HG, Sherris DA, Otley CC. Treatment of facial wounds with botulinum toxin A improves cosmetic outcome in primates. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000 May;105(6):1948-53; discussion 54-5. PubMed PMID: 10839391.
- .110 Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *International journal of molecular sciences*. 2017 Mar 10;18(3). PubMed PMID: 28287424. Pubmed Central PMCID: 5372622.
- .111 Lee SH, Min HJ, Kim YW, et al. The Efficacy and Safety of Early Postoperative Botulinum Toxin A Injection for Facial Scars. *Aesthetic plastic surgery*. 2018 Apr;42(2):530-7. PubMed PMID: 29214336.
- .112 Xiao Z, Qu G. Effects of botulinum toxin type a on collagen deposition in hypertrophic scars. *Molecules*. 2012 Feb 21;17(2):2169-77. PubMed PMID: 22354193. Pubmed Central PMCID: 6268678.
- .113 Austin E, Koo E, Jagdeo J. The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2018 Feb;44(2):149-57. PubMed PMID: 29401161.

- .114 Zhibo X, Miaobo Z. Botulinum toxin type A affects cell cycle distribution of fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2008 Sep;61(9):1128-9. PubMed PMID: 18555763.
- .115 Xiaoxue W, Xi C, Zhibo X. Effects of botulinum toxin type A on expression of genes in keloid fibroblasts. *Aesthetic surgery journal*. 2014 Jan 1;34(1):154-9. PubMed PMID: 23709452.
- .116 Gassner HG, Brissett AE, Otley CC, et al. Botulinum toxin to improve facial wound healing: A prospective, blinded, placebo-controlled study. *Mayo Clinic proceedings*. 2006 Aug;81(8):1023-8. PubMed PMID: 16901024.
- .117 Chang CS, Wallace CG, Hsiao YC, et al. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: a double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial. *PloS one*. 2014;9(12):e115690. PubMed PMID: 25541942. Pubmed Central PMCID: 4277415.
- .118 Kim YS, Lee HJ, Cho SH ,et al. Early postoperative treatment of thyroidectomy scars using botulinum toxin: a split-scar, double-blind randomized controlled trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2014 Sep-Oct;22(5):605-12. PubMed PMID: 24898579.
- .119 Ziade M, Domergue S, Batifol D, et al. Use of botulinum toxin type A to improve treatment of facial wounds: a prospective randomised study. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013 Feb;66(2):209-14. PubMed PMID: 23102873.
- .120 Hu L, Zou Y, Chang SJ, et al. Effects of Botulinum Toxin on Improving Facial Surgical Scars: A Prospective, Split-Scar, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018 Mar;141(3):646-50. PubMed PMID: 29481395.
- .121 Uyesugi B, Lippincott B, Dave S. Treatment of a painful keloid with botulinum toxin type A. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2010 Feb;89(2):153-5. PubMed PMID: 19884811.
- .122 Robinson AJ, Khadim MF, Khan K. Keloid scars and treatment with Botulinum Toxin Type A: the Belfast experience. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013 Mar;66(3):40-439:(PubMed PMID: 23092904.
- .123 Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian journal of dermatology*. 2010;55(1):8-14. PubMed PMID: 20418969. Pubmed Central PMCID: 2856357.
- .124 Gagnani A, Warde M, Furtado F, et al. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars or keloids in burns. *Archives of dermatological research*. 2010 Jan;302(1):1-4. PubMed PMID: 19636578.
- .125 Fang QQ, Wang XF, Zhao WY, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor reduces scar formation by inhibiting both canonical and noncanonical TGF-beta1 pathways. *Scientific reports*. 2018 Feb 20;8(1):3332. PubMed PMID: 29463869. Pubmed Central PMCID: 5820264.
- .126 Mohammadi AA, Parand A, Kardeh S, et al. Efficacy of Topical Enalapril in Treatment of Hypertrophic Scars. *World journal of plastic surgery*. 2018 Sep;7(3):326-31. PubMed PMID: 30560072. Pubmed Central PMCID: 6290307.
- .127 Iannello S, Milazzo P, Bordonaro F, et al. Low-dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid--two case reports and literature review. *MedGenMed* :

Medscape general medicine. 2006 Dec 20;8(4):60. PubMed PMID: 17415337. Pubmed Central PMCID: 1868346.

.128 Ardekani GS, Aghaie S, Nemati MH, et al. Treatment of a postburn keloid scar with topical captopril: report of the first case. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009 Mar;123(3):112e-3e. PubMed PMID: 19319029.

.129 Gold MH, Andriessen A, Dayan SH, et al. Hypochlorous acid gel technology-Its impact on postprocedure treatment and scar prevention. *Journal of cosmetic dermatology*. 2017 Jun;16(2):162-7. PubMed PMID: 28370943.

.130 Ong CT, Khoo YT, Mukhopadhyay A, et al. mTOR as a potential therapeutic target for treatment of keloids and excessive scars. *Experimental dermatology*. 2007 May;16(5):394-404. PubMed PMID: 17437482.

.131 Wong VW, You F, Januszyk M, et al. Transcriptional profiling of rapamycin-treated fibroblasts from hypertrophic and keloid scars. *Annals of plastic surgery*. 2014;72(6):711-9. PubMed PMID: 24835866. Pubmed Central PMCID: 4886898.

.132 Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF-beta family in wound healing, burns and scarring: a review. *International journal of burns and trauma*. 2012;2(1):18-28. PubMed PMID: 22928164. Pubmed Central PMCID: 3415964.

.133 Ferguson MW, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1264-74. PubMed PMID: 19362676.

.134 Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2013;6:1 .14-03PubMed PMID: 23637546. Pubmed Central PMCID: 3639020.

.135 Tsai CH, Ogawa R. Keloid research: current status and future directions. *Scars, burns & healing*. 2019 Jan-Dec;5:2059513119868659. PubMed PMID: 31452957. Pubmed Central PMCID: 6700880.

.136 Li C, Bai Y, Liu H, et al. Comparative study of microRNA profiling in keloid fibroblast and annotation of differential expressed microRNAs. *Acta biochimica et biophysica Sinica*. 2013 Aug;45(8):692-9. PubMed PMID: 23709205.

.137 Zhang GY, Wu LC, Liao T, et al. A novel regulatory function for miR-29a in keloid fibrogenesis. *Clinical and experimental dermatology*. 2016 Jun;41(4):341-5. PubMed PMID: 26566758.

.138 Yan L, Wang LZ, Xiao R, et al. Inhibition of microRNA-21-5p reduces keloid fibroblast autophagy and migration by targeting PTEN after electron beam irradiation. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2020 Mar;100(3):387-99. PubMed PMID: 31558773.

.139 Pruksapong C, Yingtaweessittikul S, Burusapat C. Efficacy of Botulinum Toxin A in Preventing Recurrence Keloids: Double Blinded Randomized Controlled Trial Study: Intraindividual Subject. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2017 Mar;100(3):280-6. PubMed PMID: 29911784.

- .140 Neinaa YME, Elsayed TA, Mohamed DA, et al. Botulinum toxin and platelet rich plasma as innovative therapeutic modalities for keloids. Dermatologic therapy. 2021 May;34(3):e14900. PubMed PMID: 3360.5002
- .141 Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y, et al. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. Skin pharmacology and physiology. 2012;25(6):313-8. PubMed PMID: 22948093.
- .142 Ismail SA, Mohammed NHK, Sotohy M, Abou-Taleb DAE. Botulinum toxin type A versus 5-Fluorouracil in treatment of keloid. Arch Dermatol Res. 2021 Sep;313(7):549-56. PubMed PMID: 32892246.
- .143 W.Snyder P. Pathologic Basis of Veterinary Disease Elsevier. 2017;6:273.
- .144 Wang C, Sun T, Li H, et al. Hypersensitivity Caused by Cosmetic Injection: Systematic Review and Case Report. Aesthetic plastic surgery. 2021 Feb;45(1):263-72. PubMed PMID: 32206863.
- .145 Seaman L, Meixner W, Snyder J, et al. Periodicity of nuclear morphology in human fibroblasts. Nucleus .16-408:(5)6;2015 .PubMed PMID: 26734724. Pubmed Central PMCID: 4915517.

Abstract

Background: Keloids characterize a definitely challenging type of defective scars for which a diversity of therapeutic modalities has been suggested. Current treatments still provide unpredictable outcomes. The effect of botulinum toxin on keloids was studied and suggested as one of the therapeutic options used in treating keloids.

Objective: The aim of this study was to compare the therapeutic efficacy and side effects of botulinum toxin type A (BoNT-A) versus triamcinolone acetate (TAC) in the treatment of keloids.

Research methods: The number of patients who met the criteria for entry into the study was 38 patients who were randomly assigned into two groups, where the first group was treated with 10mg/ml intralesional TAC injection (Group A) repeated every 4 weeks for six sessions, while the second group was received 5 IU/cm² intralesional BoNT-A injection (Group B) repeated every 8 weeks for 3 sessions. Communication with 2 patients was lost, so the study was conducted on the data of the remaining 36 patients. Patients were followed up in every visit and the outcomes were assessed and evaluated using Vancouver Scar Scale (VSS). Subjective complaints (itching and tenderness) pain during injection, patient satisfaction, and side effects were evaluated. Recurrence was also evaluated 3 months after the end of the treatment.

Results: There was a significant decrease in the volume of the lesions after treatment ($P < 0.01$) in group A with a volume reduction of 79.2%, whereas the outcome in group B was less favorable with a volume reduction of 47.5%. All patients mentioned a significant reduction of their subjective complaints ($P < 0.01$) that were more significant in group B. Skin atrophy and telangiectasia were evident in one patient of group A.

Relapse occurred by 23.5% in group A compared to 11.1% in group B with no significant difference.

Conclusion: BoNT-A is not significantly better in treating keloids when compared to corticotherapy. The suggested clinical efficiency of intralesional BoNT-A for the therapy of existent keloids could not be confirmed in this study. Based on our data, the potential mechanisms of action of BoNT-A on keloid-derived fibroblasts remain unclear.

Keywords: Botulinum toxin type A, triamcinolone acetate, keloids.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Department of Dermatology and Venereology



**Efficacy and safety of intralesional injection of botulinum toxin type A
compared to triamcinolone acetate in the treatment of keloids**

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of
Master in Dermatology

By:

Nesrin Chaher Kalach

Headed by:

Asst.Prof.Dr. Kinda Alshawwa

Supervised by:

Asst.Prof.Dr. Kinda Alshawwa

2024-1446