



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية و الزهرية

تقييم فعالية العلاج بالمشاركة بين التريامسنولون و الفيراباميل حقناً

ضمن الجدرات و الندبات الضخامية و مقارنتها مع الحقن بالتريامسنولون فقط

**Assess the efficacy of combined intralesional therapy of
Triamcinolone and Verapamil in treatment of hypertrophic
scars and keloids and comparison it with intralesional
therapy of Triamcinolone**

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الجلدية و الزهرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية و الزهرية

برئاسة

بإشراف

أ.م.د. أيهم بدران

أ.م.د. نضال حمادي

إعداد طالبة الدراسات العليا : هديل محمد جاويش

2021-2020

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر و التقدير لكل من علمني حرفاً طيباً ، لكل أساتذتي الأكارم و لكل زملائي في قسم الأمراض الجلدية و الزهرية في جامعة دمشق ..
كل الاحترام والامتنان إلى جميع أعضاء الهيئة التدريسية الكرام ، وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور أيهم بدران رئيس قسم الأمراض الجلدية و الزهرية و الأستاذ الدكتور نضال حمادي لتفضله بالإشراف على هذا البحث و الأستاذة الدكتورة سوزان قطيني و الأستاذة الدكتورة نعمات الصغير لتفضلهن بمراجعة و تدقيق البحث.

الشكر العميق لوالدي الحبيبين الذين وقفا معي لحظة بلحظة و كنتُ الأولى بحياتهما دوماً أخواتي و أخي رفاقي الأصدق و الأحن الغائب الحاضر و البعيد القريب ، زوجي شريك الروح و المشاعر

الفهرس

9.....	القسم النظري
10.....	مقدمة تعريفية
10.....	الوبائيات و الأسباب
11.....	✓ التأهب الوراثي
12.....	✓ العمر
13.....	✓ الجنس
13.....	✓ العرق
13.....	✓ الميلانين
15.....	✓ الزمرة الدموية
15.....	✓ أسباب حدوث الجدرات
16.....	✓ الموقع التشريحي
18.....	✓ عدد المواقع التشريحية
18.....	الآلية الإمراضية :
20.....	التشخيص :
20.....	التظاهرات السريرية:
22.....	تقييم الندب:
23.....	الدراسة النسيجية:
25.....	التشخيص التفريقي:
26.....	العلاج:
39.....	المراقبة بعد الشفاء:
40.....	الوقاية:

42.....	الدراسة العملية :
43.....	مبررات البحث:
44.....	هدف البحث:
44.....	مكان و زمان الدراسة :
44.....	معايير القبول :
44.....	معايير الاستبعاد:
45	حجم العينة و مجموعات الدراسة :
45.....	الاعتبارات الأخلاقية :
46.....	الموافقة المستنيرة:
47.....	طريقة إجراء البحث:
48.....	تحديد شدة الندب:
48.....	متابعة المرضى:
49.....	استمارة المريض:
50.....	الأساليب الإحصائية المستخدمة:
51	وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:
51.....	وصف عينة الدراسة حسب الجنس:
52.....	وصف عينة الدراسة حسب السبب:
53.....	وصف عينة الدراسة حسب العمر:
54.....	وصف عينة الدراسة حسب موقع الإصابة:
55.....	وصف عينة الدراسة حسب مدة الشكاية:
57.....	دراسة النتائج العلاجية:

58.....	مقياس شدة الندب حسب مجموعتي الدراسة.....
60.....	✓ مقياس شدة الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون
61.....	✓ مقياس شدة الندب في مجموعة التريامسنولون.....
62.....	نتائج التوعية حسب مجموعتي الدراسة.....
64.....	✓ نتائج توعية الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.....
65.....	✓ نتائج توعية الندب في مجموعة التريامسنولون.....
66.....	نتائج تصبغ الندب حسب مجموعتي الدراسة.....
68.....	✓ نتائج تصبغ الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.....
69.....	✓ نتائج تصبغ الندب في مجموعة التريامسنولون.....
70.....	نتائج مرونة الندب حسب مجموعتي الدراسة.....
72.....	✓ نتائج مرونة الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.....
73.....	✓ نتائج مرونة الندب في مجموعة التريامسنولون.....
74.....	نتائج ارتفاع الندب حسب مجموعتي الدراسة.....
76.....	✓ نتائج ارتفاع الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.....
77.....	✓ نتائج ارتفاع الندب في مجموعة التريامسنولون.....
78.....	دراسة التأثيرات الجانبية.....
80.....	الشفاء :.....
82.....	مناقشة النتائج :.....
84.....	المقارنة مع الدراسات العالمية :.....
86.....	الخلاصة و التوصيات :.....
91.....	REFERENCES:.....

فهرس الصور

- الصورة رقم (1) جدرات عند مريض ذو لون جلد داكن.....14
- الصورة رقم (2) جدرات بمواقع شائعة على الجذع العلوي.....17
- الصورة رقم (3) جدرة تالية لثقب أذن عند سيدة أفريقية.....17
- الصورة رقم (4) جدرات على الجذع العلوي عند مريض ذو بشرة فاتحة.....21
- الصورة رقم (5) ندبة ضخامية بموقع أذية بسكين.....21
- الصورة رقم (6) الندبات الضخامية نسيجياً.....24
- الصورة رقم (7) الجدرات نسيجياً.....25

فهرس الجداول

- الجدول رقم (1) مقياس فانكوفر.....48
- الجدول رقم (2) التوزع التكراري و النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس.....51
- الجدول رقم (3) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب السبب.....52
- الجدول رقم (4) متوسط أعمار المرضى حسب العلاج الموصوف.....53
- الجدول رقم (5) التوزع التكراري و النسبي لعينة الدراسة حسب موقع الإصابة.....54
- الجدول رقم (6) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب مدة الشكاية.....55
- الجدول رقم (7) دراسة شدة الندب حسب مجموعتي العلاج الموصوف.....58
- الجدول رقم (8) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية حول شدة الندب في مجموعة المشاركة بين الفيراباميل والتريامسنولون.....60

الجدول رقم (9) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية حول شدة الندب في مجموعة التريامسنولون.....	61
الجدول رقم (10) دراسة توعية الندب حسب مجموعتي العلاج الموصوف.....	62
الجدول رقم (11) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج توعية الندب في مجموعة المشاركة بين الفيراباميل و التريامسنولون.....	64
الجدول رقم (12) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج توعية الندب في مجموعة التريامسنولون.....	65
الجدول رقم (13) دراسة درجة تصبغ الندب حسب مجموعتي العلاج الموصوف.....	66
الجدول رقم (14) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج تصبغ الندب في مجموعة المشاركة بين الفيراباميل والتريامسنولون.....	68
الجدول رقم (15) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج تصبغ الندب في مجموعة التريامسنولون.....	69
الجدول رقم (16) دراسة درجة مرونة الندب حسب مجموعتي العلاج الموصوف.....	70
الجدول رقم (17) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج مرونة الندب في مجموعة المشاركة بين الفيراباميل والتريامسنولون.....	72
الجدول رقم (18) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج مرونة الندب في مجموعة التريامسنولون.....	73
الجدول رقم (19) دراسة درجة ارتفاع الندب حسب مجموعتي العلاج الموصوف.....	74
الجدول رقم (20) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج ارتفاع الندب في مجموعة المشاركة بين الفيراباميل والتريامسنولون.....	76
الجدول رقم (21) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج ارتفاع الندب في مجموعة التريامسنولون.....	77
الجدول رقم (22) التوزع التكراري والنسبي لتوسع الشعريات حسب العلاج.....	78

- الجدول رقم (23) التوزع التكراري والنسبي للضمور حسب العلاج الموصوف.....79
- الجدول رقم (24) التوزع التكراري والنسبي لتقييم الشفاء حسب العلاج الموصوف.....80

فهرس المخططات البيانية

- الشكل رقم (1) النسبة المئوية لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حسب نوع العلاج.....51
- الشكل رقم (2) النسبة المئوية لأفراد العينة وفقاً لمتغير السبب حسب نوع العلاج.....52
- الشكل رقم (3) يبين متوسط أعمار المرضى حسب العلاج الموصوف.....53
- الشكل رقم (4) النسبة المئوية لأفراد العينة وفقاً لمتغير موقع الإصابة حسب نوع العلاج..55
- الشكل رقم (5) النسبة المئوية لعينة الدراسة حسب مدة الشكاية و العلاج الموصوف.....56
- الشكل رقم (6) متوسطات شدة الندب خلال سير الدراسة حسب مجموعتي العلاج.....59
- الشكل رقم (7) المتوسطات الحسابية لنتائج توعية الندب حسب مجموعتي العلاج.....63
- الشكل رقم (8) المتوسطات الحسابية لنتائج تصبغ الندب حسب مجموعتي العلاج.....67
- الشكل رقم (9) المتوسطات الحسابية لنتائج مرونة الندب حسب مجموعتي العلاج71
- الشكل رقم (10) المتوسطات الحسابية لنتائج ارتفاع الندب حسب مجموعتي العلاج.....75
- الشكل رقم (11) التوزع النسبي لتوسع الشعريات حسب العلاج الموصوف.....78
- الشكل رقم (12) التوزع النسبي للضمور حسب العلاج الموصوف.....79
- الشكل رقم (13) نسب الشفاء التام في مجموعتي العلاج في كل تقييم.....81

القسم النظري

الجدرات و الندبات الضخامية

مقدمة تعريفية:

تمثل الجدرات و الندبات الضخامية اضطرابات تكاثرية ليفية ، قد تنشأ بعد أي أذية جلدية عميقة وشفاء غير طبيعي للجروح و تتميز بالتهاب مستمر و موضع تشريحياً. (1)

وتحدث تالية للرضوض و الحروق و الجراحة و اللقاحات و العد و لدغ الحشرات أو أي عامل يطيل شفاء الجروح. (2)

قد تبدي أعراض مثل الحمى و الحكة و حس الحرق و الألم ، و تؤدي في النهاية إلى تشوهات شكلية و وظيفية و نفسية. (1,2)

المناطق الأكثر عرضة للإصابة : مقدم الصدر و الأكتاف و أعلى الذراعين و شحمة الأذن و الخدين. (3)

تمثل الجدرات تكاثر ليفي مرتفع عن سطح الجلد تمتد خارج حواف الجرح الأصلي ، لانتراجع عفوياً و عادة تنكس بعد الاستئصال ، أما الندبات الضخامية فهي مشابهة للجدرات لكن تبقى ضمن حدود الجرح الأصلي وعادة ماتتراجع مع الوقت. (3)

الوبائيات و الأسباب :

هناك عدة عوامل تلعب دوراً رئيسياً في تشكيل الجدرات و الندبات الضخامية ؛ حيث تعتبر الأبهة الوراثية العامل الأكثر أهمية و تتضمن العوامل الأخرى: عمر البدء و الجنس و العرق والموقع التشريحي و الميلانين و الزمرة الدموية. (4)

التأهب الوراثي:

يوجد دليل وراثي واضح مرتبط مع التاريخ العائلي، و هذا ما تدعمه الوقائع التالية:

✓ بعض المرضى لديهم قصة عائلية للإصابة بالجذرات ، حيث وجد أن 19.3% من المرضى السوريين⁽⁴⁾ ، و 50% من المرضى الأفارقة الكاريبيين⁽⁵⁾ ، و 36.4% من المرضى النيجيريين لديهم قصة عائلية إيجابية.⁽⁶⁾ بالإضافة إلى 5-10 % من المرضى الأوروبيين خاصة ممن لديهم جذرات شديدة.⁽⁷⁾

✓ وجود أنماط وراثية مختلفة كالوراثة الجسدية السائدة مع النفوذية غير الكاملة و التعبير المتغاير و النمط المتنحي ، مما يشير إلى أن هناك العديد من الجينات متورطة بتشكيل الجذرات.^(8,9,10)

✓ الحدوث مرتفع لدى التوائم المتماثلة.^(8,11)

✓ يوجد استعداد أعلى لتطوير الجذرات عند مجموعات عرقية معينة، حيث تكون أعلى عند السود و الإسبان و الآسيويين منه عند القوقازيين.⁽⁵⁾

كما و سجل انتشار الجذرات لدى الأطفال التايوانيين بنسبة 0.3-0.6%.⁽¹²⁾

✓ ولوحظ ارتفاع حدوث الجذرات لدى المرضى المصابين باضطرابات وراثية محددة مثل:

Ehler Danlos Syndrome, Opitz-Kaveggia Syndrome, Rubinstein-Taybi Syndrome.^(13,14)

✓ يوجد العديد من الجينات المتهمه بتشكيل الجذرات على الصبغيات ، لكن لم تتجح المحاولات لتحديد الجين المسؤول بدقة.⁽¹⁴⁾

ففي دراسة جينية على اليابانيين تم تحديد أربعة مواقع متهمه بتشكيل الجذرات على الصبغيات

15q21.3, 3q22.3-23, 1q41, و لكن لم يتم تحديد جين معين متهم بتشكيل الجذرات

في هذه المواقع.⁽¹⁵⁾

وفي دراسة أجراها Marneros و زملاؤه على عائلتين مصابة بالنمط الجسدي السائد من

الجذرات ، إحداهما من الأفارقة الكاريبيين و الأخرى يابانية ، وجدوا ارتباطاً هاماً مع الصبغي

23q2 في العائلة اليابانية ، و الصبغي 11q7 في العائلة ذات الأصل الكاريبي.⁽¹⁶⁾

وجد Brown و زملاؤه ارتباط وراثي بين HLA - DRB1*15 ، و خطر تطوير الجدرات لدى الأشخاص البيض ، و كذلك زيادة خطر حدوث الجدرات لدى حاملي HLA-DQA1*0104 , DQB1*0501, DQB1*0503 (17,18).

كما وجد أن وراثة الجدرات تتبع نمطاً معيناً عند العائلة الواحدة من حيث الموقع و السبب. وبينت العديد من الدراسات وجود نمط عائلي لتوزع الجدرات حسب المواقع التشريحية ، و أن القصة العائلية تزيد الاستعداد لتشكيل الجدرات في مواقع تشريحية متعددة، وبالتالي فإن العامل الوراثي يلعب دوراً هاماً في تشكيل الجدرات . (19,20)

وأشارت العديد من الدراسات الحديثة إلى دور الوراثة في إحداث الجدرات العفوية، و أنها قد تكون السمة المميزة لبعض الاضطرابات الوراثية مثل : Goeminne syndrome and Bethlem myopathy (21,22).

العمر :

قد تحدث الجدرات في أي عمر و لكنها نادراً ما تحدث في العقد الأول ، و أشيع ما تتطور حوالي سن البلوغ بين 10 و 30 عاماً و يتناقص مع التقدم بالعمر ، على الرغم من أن الكثير من عمليات مجازة الشريان التاجي و غيرها من الإجراءات المماثلة نتج عنها الكثير من الجدرات المتشكلة أمام القص عند المرضى كبار السن. (23,24)

هناك عدة نظريات فسرت حدوث الجدرات بهذه الأعمار :

- أحدها اقترحت أن الكولاجين يزداد اصطناعه بهذه الأعمار و يقل مع التقدم بالعمر. (23)
- بينت نظرية ثانية أن هذه الفئات العمرية معرضة للإصابة بالرضوض بشكل أعلى و الجلد لديهم أكثر مرونة مقارنة مع الفئات العمرية الأكبر. (25)
- وأخرى أوضحت بأن هذه الأعمار لديها مستويات أعلى من الهرمونات الجنسية مقارنة بكبار السن ، حيث يزداد حدوثها عند البلوغ ، و هذا يتوافق مع فكرة أن التركيز الأعلى للهرمونات الجنسية يكون بالأعمار بين 10 و 30 عاماً ثم يتناقص هذا التركيز مع التقدم بالعمر، وهذا التفسير يتوافق مع تطور الجدرات. (23,26)

بعض التقارير أوضحت أنه قد تبدأ الجدران بالتشكل أو يزداد حجمها خلال الحمل ، و يتناقص تشكلها بعد سن الضهي. (18,27)

الجنس :

العديد من الدراسات بينت أن الجدران تحدث بشكل متساوي لدى كلا الجنسين ، لكن بعضها أكدت أن الجدران تحدث بشكل أعلى لدى الإناث الشابات، السبب الأرجح هو لجوء النساء لتقب الأذن بتكرار أكبر. (25,28,29)

وبعضها أشارت أن الذكور لديهم استعداد أعلى لتطوير عد شائع و جدران على الفروة مقارنة مع الإناث ، و أن الرجال و خاصة ذوي العرق الأسود يطورون عد جدي في المنطقة القفوية للفروة بشكل أكبر و كذلك شدة العد تكون لديهم أكبر. (4,6)

وبشكل عام فإن كلا الجنسين يطوران جدران في المواقع التشريحية نفسها ، ونتيجة للأسباب نفسها ، لكن أحيانا هناك تفضيل لأحد الجنسين لتطوير الجدران في موقع معين أو تالية لسبب معين أو بعمر معين. (25,5)

العرق :

تتشكل الجدران لدى الصينيين و البولونيين بشكل أعلى من الهنود والماليزيين، و يرتفع معدل تطورها لدى الأفارقة ذوي العرق الأسود و الأفارقة الأمريكيين و الإسبان و الآسيويين ليصل بين 4-16% ، أما الأشخاص البيض فهم الأقل عرضة للإصابة. (24,30)

الميلانين :

تبين أن هناك علاقة بين تشكل الجدران و لون الجلد ، و تتعدد الأدلة الذي تدعم ذلك :

تحدث الجدرات عند السود و الإسبان و الآسيويين بشكل أشيع من القوقازيين، و تشاهد أكثر ب 15 مرة لدى ذوي البشرة الغامقة مقارنة بذوي البشرة الفاتحة. (5,31)



الصورة رقم (1) جدرات عند مريض ذو لون جلد داكن. (32)

ولوحظ أنه من النادر أن تشاهد الجدرات عند المصابين بالمهق. (31)

كما و قد تختلف نسبة حدوث الجدرات عند نفس الشخص تبعاً للموقع التشريحي ، فنجدها مثلاً أقل حدوثاً في الراحيتين و الأخمصين حيث تقل الخلايا الميلانية. (27,31)

في الحمل يزداد تركيز الهرمون المنبه للخلايا الميلانية (Melanocyte Stimulating Hormone : MSH) و بالتالي يزداد تصبغ الجلد ، و إن التركيز الزائد من الميلانين يؤدي إلى تناقص ال PH النسيجي ربما يعزى ذلك لنواتج اصطناع الميلانين، مما قد يسبب تناقص بتدرك الكولاجين بسبب تعطيل الكولاجيناز في الوسط الحامضي ؛ وهذا ما يفسر فكرة أن الجدرات قد يبدأ تشكلها أو يزداد حجمها في الحمل بسبب نقص بتدرك الكولاجين و ليس بسبب زيادة اصطناعه. (31,33)

ومما يدعم العلاقة بين الميلانين وتشكيل الجدرات ؛ هو أنه أثناء عملية شفاء الجروح و نتيجة لتضرر الغشاء القاعدي ، فإن الخلايا الميلانية في الطبقة القاعدية تتفاعل مع الخلايا المولدة لليف و هذا ما يسهل تكاثرها و إنتاج الكولاجين. (31)

الزمر الدموية :

اقترحت إحدى الدراسات أن الأشخاص ذوي الزمرة الدموية A لديهم احتمال أعلى لتطوير الجدرات مقارنة بباقي الزمر الدموية، و يمكن تفسير ذلك جزئياً من خلال ارتباط تأثير مستضدات الكريات الحمراء A (الموجودة على سطح غشاء الكريات الحمر وبعض الخلايا الكيراتينية) و عوامل أخرى لدى هؤلاء المرضى.⁽³⁴⁾

بينما أظهرت دراسة حديثة أنه لا يوجد ارتباط هام بين الزمر الدموية و نظام الريزوس و تشكيل الجدرات لدى الأشخاص ذوي الجلد الغامق.⁽²⁸⁾

أسباب حدوث الجدرات :

قد تتطور الجدرات بعد أذية جلدية غير التهابية كالحروق و الرضوض و الجراحة و ثقب الأذن، أو بعد أمراض جلدية التهابية كالعَد الشائع و التهابات الأجرية و الحماق أو بعد اللقاحات وخاصة لقاح BCG.^(18,26)

والجدير بالذكر أن الإصابات الجلدية السطحية التي لا تصل إلى الأدمة الشبكية ، لا تسبب أبداً جدرات أو ندبات ضخامية و هذا يشير إلى أن هذه الندبات المرضية نتجت عن إصابة طبقات الجلد و ما يتلوها من شفاء غير طبيعي للجروح و الذي يتميز بالتهاب مستمر و موضع.⁽²⁾

وبالتالي فإن ليس كل أذيات الجلد تؤدي لتشكيل جدرات حتى عند الأفراد المؤهبين ، لكن هذا يتبع لنوع الأذية حيث كل شخص يتأثر بنوع معين من الأذيات ، وهذا يشير إلى أهمية نوع أذية الجلد في تشكيل الجدرات ، والذي يدعم هذا هو شيوع الجدرات الوحيدة أكثر من المتعددة رغم تعرض المريض لأذيات أخرى قد تسبب جدرات، وبالمقابل يوجد عدد قليل جداً من المرضى الذين لديهم جدرات ناتجة عن سببين مختلفين.^(18,28)

السبب الأكثر شيوعاً لحدوث الجدرات يختلف باختلاف ظروف المجتمعات التي تمت فيها الدراسات، فمثلاً كانت الحروق أشيع أسباب تطور الجدرات بحسب بعض الدراسات^(4,35)، بينما وجدت دراسات أخرى أن الرضوض هي أشيع أسباب حدوث الجدرات عند المرضى الأفارقة الكاريبيين.⁽⁵⁾

كما سجل ترافق الجدران مع متلازمات وراثية مثل متلازمة تنخن الجلد و تعظم السمحاق (Pachydermoperiostosis) و التي تتميز بضخامة اليدين و القدمين و تشكل جدران كبيرة.⁽³⁶⁾

وقد تتشكل الجدران بسهولة لدى الأفراد المصابين بضخامة النهايات ، و بعد عمليات استئصال الدرق لدى اليافعين.⁽³⁷⁾

في الآونة الأخيرة تم افتراض أن ارتفاع التوتر الشرياني كمحرض لتشكيل الجدران، كما تبين وجود علاقة بين ضغط الدم و كل من حجم و عدد الجدران ، و قد يعكس هذا الارتباط حقيقة أن ارتفاع الضغط يؤدي الأوعية الدموية و بالتالي يزيد الالتهاب في الأنسجة الموضعية.^(2,38) الجدران العفوية حالة نادرة ، وهناك جدل حول تطورها العفوي ، و قد تتشكل بعد تفاعل التهابي بسيط أو أذية لا يذكرها المريض.⁽³⁹⁾ حيث كانت نسبة الجدران العفوية 13.13% بحسب إحدى الدراسات⁽²⁸⁾ ، بينما وصلت ل 34% في دراسة أخرى⁽²⁹⁾.

والعديد من الدراسات الحديثة تؤكد على أهمية العامل الوراثي في تشكيل الجدران العفوية و ترافقها مع اضطرابات وراثية عديدة مثل : متلازمة Noonan ، و متلازمة Dubowitz ، و متلازمة Rubinstein–Taybi. كما أشارت إحدى الدراسات إلى ترافق الجدران العفوية مع الأمراض التحسسية.^(20,21,40)

الموقع التشريحي:

أشارت دراسات متعددة إلى أهمية دور الموقع التشريحي في تشكيل الجدران ، ما يدعم ذلك هو :

➤ يشكل الأفراد المؤهبين جدران بعد التعرض للرض و لكن ليس في كل المواقع التشريحية.⁽⁵⁾

➤ تميل الجدران للتطور في المناطق التشريحية ذات الشد الأعظمي أو التي تتعرض إلى زيادة في الحركة مثل الكتفين و أمام القص و الرقبة.^(42,41)

➤ يوجد نمط عائلي لتوزع الجدران حسب المواقع التشريحية.⁽⁹⁾

المناطق التشريحية الأكثر عرضة لتشكيل الجدرات هي : الصدر ، الكتف ، فص الأذن ، أعلى العضدين ، الخدين. بينما تعتبر الأجفان ، القرنية ، الراحتين ، الأخمصين ، الأغشية المخاطية، والمنطقة التناسلية هي المناطق الأقل إصابة.⁽¹⁸⁾



الصورة رقم (2) جدرات بمواقع شائعة على الجذع العلوي.⁽³²⁾

الموقع التشريحي الأشيع لتطور الجدرات يختلف باختلاف الدراسات اعتماداً على العرق و العادات و ظروف المجتمع الذي تتم فيه الدراسة. ففي إحدى الدراسات كان فص الأذن هو الموقع الأشيع لتشكيل الجدرات و أن ثقب الأذن هو السبب الأشيع لتطورها⁽⁵⁾، بينما وجدت دراسات أخرى أن القص هو الموقع الأشيع عند ذوي البشرة الداكنة.⁽²⁸⁾



الصورة رقم (3) جدره تالية لثقب أذن عند سيدة أفريقية.⁽³²⁾

أما بالنسبة للجدرات العفوية فقد وجد أن 80% منها تتوضع على القص و الأكتاف.⁽⁴³⁾

عدد المواقع التشريحية المصابة :

بينت بعض الدراسات زيادة التأهب لتطوير الجدران في مواقع تشريحية متعددة عند الإناث و اليفع و ذوي القصة العائلية الإيجابية. (5,20)

الآلية الإمراضية :

يؤدي الخلل في تنظيم آلية شفاء الجروح إلى تندب شاذ ، و تشكل ندب مفرطة التصنع كالجدران و مع ذلك فإن الآلية الإمراضية لتشكل الجدران غير معروفة بدقة. و لكن هناك عدة نظريات حول آلية تشكلها، و جميعها أشارت إلى اضطراب وظيفة أرومات الليف، فبعد أذية الجلد عند الأشخاص المؤهبين و لسبب ما يحدث التئام شاذ للجروح ، مما يؤدي إلى زيادة تصنيع الكولاجين من النمط الأول و الثالث و البروتيوغليكان (Collagen Type1,3 and proteoglycan) كما يزداد معدل انقسام أرومات الليف ، ويتناقص موتها الخلوي المبرمج. والسبب المحرض لأرومات الليف يختلف يختلف باختلاف النظريات ، فبعضها تتهم سيتوكينات معينة، وأخرى تتهم الخلية الكيراتينية، وبالمقابل تقترح نظريات أخرى إن الخلل البدئي يكمن بأرومات الليف نفسها. (44,45,46)

يمكننا تلخيص النظريات التي تفسر تشكل الجدران كالتالي:

1. يبدو أن التكاثر الزائد لأرومات الليف و الإنتاج الزائد الكولاجين ينجم عن تعبير زائد لعدة عوامل ؛ أهمها:

- عامل النمو المحول بيتا (Transforming growth factor- β : TGF- β) ، وعوامل نمو البطانة الوعائية (Vascular endothelial growth factor : VEGF) ، وعوامل نمو النسيج الضام (connective tissue growth factor: CTGF). (48,47)
- كما أثبتت الدراسات أن نشاط عامل النمو TGF- β المنظم لتكاثر أرومات الليف و اصطناع الكولاجين و الذي يتناقص عند اكتمال الشفاء الفيزيولوجي للجروح، يزداد إنتاجه في الجدران ويفقد قدرته التنظيمية. (47)
- كما تزداد مستويات بروتين الصدمة الحرارية HSP 47 في الجدران و الذي يعتبر كمحرض آخر لتشكل الكولاجين. (49)

- يلعب بروتين بيريوستين (Periostin) بشكل خاص دوراً هاماً في الأمراض ، حيث يتم التعبير عنه من قبل أرومات الليف في ظل ظروف نقص الأكسجة، و هو مسؤول عن تحفيز تشكل الكولاجين.⁽⁵⁰⁾
- كما قد يؤثر تبدل تعبيرية البروتيوغليكان على الانتظام ثلاثي الأبعاد لألياف الكولاجين.⁽⁵¹⁾
- 2. يتهم بالآلية المرضية لتشكيل الجدران زيادة عدد مستقبلات عامل النمو المفعّل للصفائح على سطح أرومات الليف ، و زيادة تفعيل إشارات عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1- (IGF-1).⁽⁵²⁾
- 3. تكون أرومات الليف في نسيج الجدران أقل تأثراً بجينات الموت الخلوي المبرمج من أرومات الليف في النسيج الندبي الطبيعي، حيث تفشل أرومات الليف في الجدران في إتمام عملية الموت الخلوي المبرمج لذلك تستمر بإنتاج النسيج الضام لمدة أطول من المتوقع .^(45,47)
- 4. كما أشارت بعض الدراسات إلى وجود دور أساسي للجين P63 (والذي ينتمي لعائلة جينات P53) في تشكيل الجدران ، حيث أن هذا الجين متورط بتحريض تشكيل الخلايا و الحفاظ على التجديد الذاتي للظهارة، ويتم التعبير عنه بشكل مفرط في أرومات الليف في الجدران والندبات الضخامية.⁽⁵³⁾
- 5. انتهت إحدى الدراسات وجود عيوب في بروتين الكونيكسين (connexin) في ممرات الاتصال بين الخلايا؛ حيث يوجد في كثير من الخلايا أو ربما في جميعها قنات صغيرة لتمرير المواد الكيميائية بين خلية و أخرى (gap junction) و قد وجد تناقص في تعبير بروتين الكونيكسين في أرومات الليف المأخوذة من نسيج الجدران و تناقص في ممرات الاتصال بين الخلايا ، و بالتالي قلة تأثيرها بإشارات الموت الخلوي المبرمج مقارنة بأرومات الليف المأخوذة من نسيج ندبي طبيعي.^(54,55)
- 6. قد تكون أرومات الليف في نسيج الجدران طبيعية ، ولكنها تتلقى إشارات شاذة من خلايا مجاورة عند الأشخاص المؤهين.⁽⁵⁶⁾
- فقد أشارت إحدى الدراسات إلى احتمال وجود دور هام للخلايا الكيراتينية في تشكيل الجدران: إما من خلال إنتاجها لإشارات تحريض أرومات الليف في الأدمة لإنتاج المزيد من مكونات المطرق خارج الخلوي، بما فيها : الفيبرونيكتين و الفيرسيكان و الإيلاستين و التيناسين، بالمقابل هناك نقص في التعبير عن الفيبريلين نمط 1 و ديكورين.^(57,58)

- أو من خلال وجود مستضدات خاصة على سطحها قد تساهم في تحريض أرومات الليف.
- فقد بينت عدة دراسات تواجد مستضدات الكريات الحمراء A و B على سطح الخلايا الكيراتينية، وزيادة معدل حدوث الجدرات عند ذوي الزمرة الدموية A قد يكون دليلاً على تأثير المستضدات A الموجودة في البشرة في تشكيل الجدرات.⁽⁵⁹⁾
7. اقترحت دراسات أخرى وجود دور للخلايا البدنية في تشكيل الجدرات ، وذلك لوجود عدد كبير منها في الجدرات الفعالة و ترافقها بالحكة الناجمة عن إفراز الهيستامين ، و دور للمستقبلات الأفيونية التي يزداد التعبير عنها أيضاً و التي تعتبر مسؤولة عن حس عدم الارتياح أو الحكة الذي يحدث لدى المرضى.^(61,60)
8. انتهت بعض الدراسات نمط الاستجابة المناعية المحرصة خلال عملية شفاء الجروح ، ففي الحالات الفيزيولوجية تتفعل للمفاويات المساعدة Th1 و تنتج الإنترفيرون غاما الذي يؤدي إلى إضعاف تشكيل النسيج الليفى، في الجدرات تتفعل للمفاويات المساعدة Th2 و تؤدي لإطلاق العديد من السيتوكينات (IL13 , IL10 , IL5 , Interleukin4) و التي تعزز تشكل النسيج الليفى.^(18,62,63)

التشخيص:

يوضع تشخيص الجدرات اعتماداً على المظهر السريري، و قد نحتاج أحياناً للدراسة النسيجية لتأكيد التشخيص.

التظاهرات السريرية :

تتطور الجدرات في غضون سنة واحدة من الإصابة على الرغم من أن الفترة الفاصلة قد تصل إلى 24 سنة، حتى يمكن لها أن تتشكل عفوياً من دون أذية معروفة، وتستمر لمدة طويلة من الوقت دون أي تراجع عفوي ، لكن أثبتت إحدى الدراسات أن 8% من الجدرات تشفى عفوياً بعد حوالي 5 سنوات من بدء تشكلها.^(18,64,65)

تتظاهر الجدرات كعقيدات ورمية يتراوح قوامها من اللين إلى القاسي ، سطحها لماع مع توسع شعريات أحياناً. أما لونها فقد يكون بين وردي إلى بنفسجي إلى مفرط التصبغ ، و أكثر ما تكون

عند ذوي البشرة الفاتحة وردية ومتوسعة الشعريات ، أما ذوي البشرة الداكنة فتكون مفرطة التصبغ، عادة حواف الجدرات غير منتظمة وتمتد خارج حدود الأذية المحدثة.^(18,66)



الصورة رقم (4) جدرات على الجذع العلوي عند مريض ذو بشرة فاتحة.⁽³²⁾

أما الندب الضخامية فتحدث خلال ٤-٨ أسابيع بعد الأذية، وتكون محددة بحواف الأذية و تتميز بطور نمو سريع خلال الستة أشهر التالية، ثم تتراجع بشكل تدريجي و ذلك خلال بضعة سنوات مؤدية في النهاية إلى ندبة مسطحة غير عرضية. تتظاهر بشكل مشابه للجدرات وعادة ما تكون خطية و ذلك بشكل تالي لخطوط الندب الجراحية ، أو كحطاطات أو عقيدات تالية لآفات التهابية أو تقرحية.⁽¹⁸⁾



الصورة رقم (5) ندبة ضخامية بموقع أذية بسكين.⁽³²⁾

تتشكل الندب الضخامية في المناطق التشريحية ذات الشد الأعظمي مثل: الكتفين و العنق و القص و الركبتين و الكاحلين. بينما الصدر و الكتفين و فص الأذن و الذراعين و الوجنتين فهي أكثر ميلا لتشكيل الجدرات أما بعض المناطق كالأجفان و الراحيتين و الأخمصين و المنطقة التناسلية و الأغشية المخاطية فنادرًا ماتطور ندبات.⁽¹⁸⁾

تكون كلا من الجدرات و الندبات الضخامية حاكّة ، بالإضافة لكون الجدرات مؤلمة و شديدة الحساسية ، و تغيب هذه الأعراض عند توقف نمو الجدرات ، و بحسب الدراسات تتواجد الحكة لدى ٦٨ % من المرضى ، والألم لدى ٦٤ % منهم. و بالنسبة للمضاعفات فإن حدوث الخبثات قد تم تسجيله ببعض الدراسات.^(18,66)

تقييم الندبة :

تعتبر مقاييس تقييم الندب وسيلة قيمة و هامة في التقييم السريري و متابعة الندبات. و المقياسان الأكثر استخداماً لتقييم الندبات هما : مقياس فانكوفر (Vancouver Scar Scale) ، و مقياس تقييم الندبة من قبل المريض والمراقب (Patient and Observer Scar Assessment Scale).^(67,68)

تقوم هذه المقاييس على دراسة العديد من الخصائص أهمها : اللون و المرونة و السماكة ، وغالباً ما يكون الألم و الحكة و التأثير النفسي أكثر إزعاجاً من الندبة نفسها لذلك يتم إدخالها أيضاً في تقييم الندبات.⁽⁶⁷⁾

في الآونة الأخيرة تم اقتراح مقياس جديد Scar Cosmesis Assessment and Rating (SCAR) يتكون من ستة معايير تسجل من قبل المراقب تتضمن : الحمamy، اضطراب التصبغ، انتشار الندبة ، علامات قطب جراحية ، الضمور أو التضخم، الانطباع العام (مرغوب أو غير مرغوب) و سؤالين تتعلق بالحكة و الألم يجيب عنها المريض بنعم أو لا.⁽⁶⁹⁾

الدراسة النسيجية :

من المهم قبل اتخاذ قرار العلاج تمييز الجذرة عن الندبة الضخامية خاصة عندما يكون العلاج الشعاعي مطروحاً لبعض الحالات. و لا يشكل تمييز الجدرات عن الندب الضخامية تحدياً سريرياً فقط ، بل و نسيجياً أيضاً. لذلك لابد من المقارنة النسيجية بين الجدرات والندب الضخامية للحصول على تشخيص نسيجي دقيق. تتم دراسة الجدرات نسيجياً باستخدام صبغة الهيماتوكسولين أيوزين، و هي أكثر الطرق استخداماً للتمييز بين الجدرات و الندبات الضخامية.^(70,71)

التغيرات البشروية :⁽⁷¹⁾

- * فرط التحبب و فرط التقرن : توجد في كل من الجدرات و الندبات الضخامية.
- * السفاج : يوجد في 93.3% من الجدرات و في 30% من الندب الضخامية.
- * تسطح الوصل البشروي الأدمي: يوجد في كل حالات الندب الضخامية و في ثلث حالات الجدرات.
- * الخلايا القاعدية : تتوضع بشكل منتظم في 86.6% من الجدرات و بشكل فوضوي في 90% من الندب الضخامية.

التغيرات الأدمية :⁽⁷¹⁾

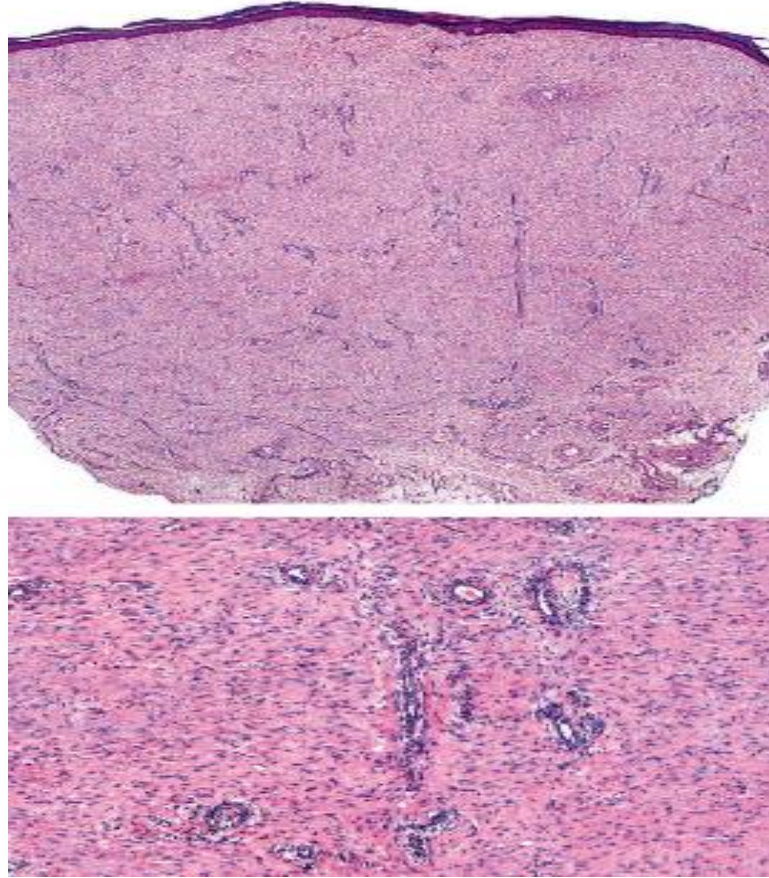
ألياف الكولاجين : تمتد حزم الكولاجين في الجدرات على كامل الأدمة بما فيها الأدمة الحليمية ، أما في الندب الضخامية فتمتد فقط إلى حدود الثلث العلوي من الأدمة الشبكية. ومن المميز أن حزم الكولاجين في الجدرات شاذة ثخينة، موجهة عشوائياً في جميع أنحاء الأدمة أيوزينية تضغط الأدمة الحليمية و تؤدي إلى رقتها، وتسبب ضمور ملحقات الجلد. أما في الندب الضخامية فألياف الكولاجين الرقيقة تشكل عقيدات منفصلة، تتوضع في الطبقة المتوسطة أو العميقة من الندبة وتمتد موازية للمحور الطولي للندبة. أرومات الليف : يزداد عدد أرومات الليف كثيراً في المرحلة البدئية من تطور الجدرات فتوجد بنسبة 66.6% و لكنها تقل مع الوقت ، كما توجد في 100% من الندب الضخامية.

الميوسين : تزداد كمية الميوسين كثيراً في المطرق خارج الخلوي في المرحلة البدئية من تشكل الجدران ثم تقل مع الوقت ، وغير موجود أو موجود بكميات صغيرة جداً في المطرق خارج الخلوي في الندب الضخامية.

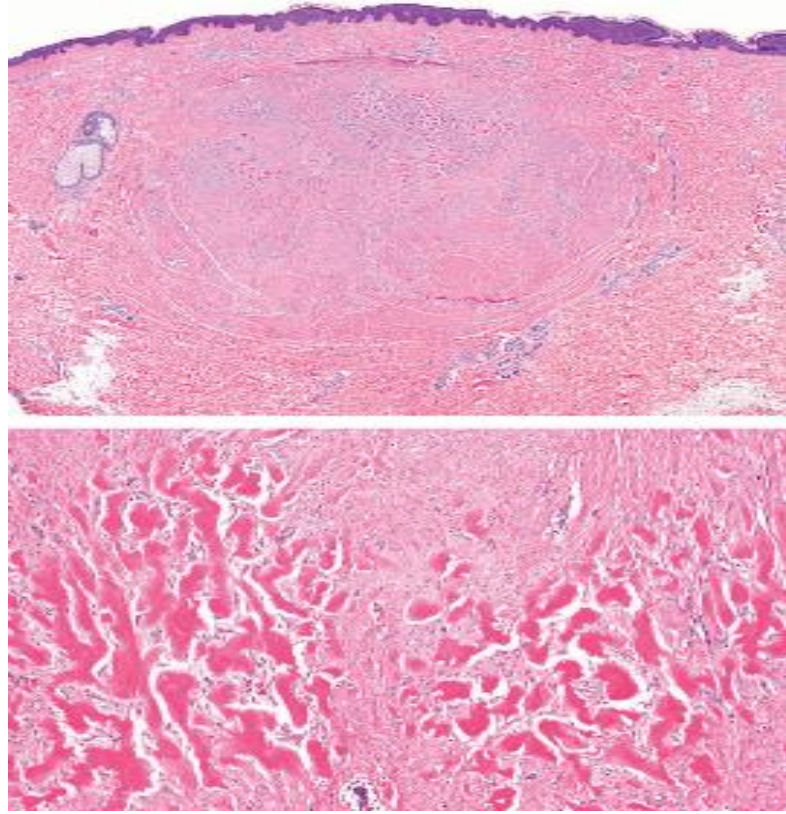
الأوعية الدموية: تتجمع الأوعية الدموية تحت البشرة في الجدران ، أما في الندب الضخامية فتتوضع عمودياً حول العقيدات.

الرشاحة الالتهابية: تكون الرشاحة في الجدران مزمنة بدرجة متوسطة و تتوضع حول الأوعية الدموية مع وجود خلايا بدينة متناثرة ، أما الرشاحة في الندب الضخامية فتكون مزمنة بدرجة خفيفة و تتوضع أيضاً حول الأوعية مع نسبة قليلة من البدينات.

إحدى الدراسات أوضحت أن التعبير عن α -smooth muscle actin (α -SMA) وجد في كل من الندب الضخامية بنسبة 70% و الجدران بنسبة 45%.⁽⁷⁰⁾ كما أن التعبير عن Cyclooxygenase (COX)-1 لوحظ في 100 % من الجدران ، وفي 50% من الندب الضخامية، أي أن COX-1 يفضل الجدره لكن لا يحددها بشكل خاص.⁽⁷²⁾



الصورة رقم (6) الندبات الضخامية نسيجياً.⁽⁷³⁾



الصورة رقم (7) الجدرات نسيجياً.⁽⁷³⁾

التشخيص التفريقي:⁽⁷³⁾

التشخيص التفريقي السريري يتضمن :

النمط التصليبي للصفروم المنتشر ، داء الفطريات الفصيصي Lobomycosis ، النمط الجدي للقسيسة و الصلبة ، و نادراً قد تظهر كارسينوما الدرع carcinoma en cuirasse على شكل عقيدة جدريّة، بالإضافة إلى أن النمط الوعائي من متلازمة إهلر دانلوس قد يطور لويحات جدريّة على الأطراف السفلية.

أما التشخيص التفريقي النسيجي فيتضمن :

أورام الخلايا المغزلية ، الورم الليفي الجلدي (Dermatofibroma DF) ، الساركوما الليفية الناشئة (Dermatofibrosarcoma Protuberans DFSP) ، الندبة الشبيهة بالسرطانة شائكة الخلايا ، الميلانوما المكونة الليف (desmoplastic melanoma).

العلاج :

لا توجد طريقة علاجية وحيدة فعالة لمعالجة جميع الجدرات و الندبات الضخامية. فهناك عدة عوامل تلعب دوراً في اختيار و تحديد العلاج الأمثل ، أهمها : الموقع و الحجم و امتداد الآفة و عمر المريض و الاستجابة السابقة للعلاج ، و بالتالي سيوجد خيارات علاجية متعددة.⁽⁷⁴⁾

حقن الستيروئيدات القشرية ضمن الآفة : Intralesional corticosteroids injection

تعتبر الخط الأول الفعال و حجر الأساس في علاج الجدرات، إما كعلاج مفرد أو بالمشاركة مع العلاجات الأخرى. تعمل على إنقاص اصطناع الكولاجين و الغلوكوز أمينوغليكان ، وإنقاص اصطناع الوسائط الالتهابية و تثبيط تكاثر أرومات الليف خلال فترة شفاء الجروح ، كما و تقوم أيضاً بتحريض مباشر لعامل نمو أرومات الليف الأساسية (Basic fibroblast growth factor BFGF) و تثبيط إنتاج TGF-B1 و هذا ما يؤدي إلى تقليل التندب.^(75,76)

الستيروئيد القشري الأشيع و الأكثر استخداماً هو Triamcinolone acetonide بتركيز

10-40 ملغ/مل ، يحقن بإبرة قياس 25-27g كل 4-6 أسابيع حتى تتسطح الندبة و تتم السيطرة على شعور عدم الارتياح ، و يجب أن يحقن ضمن الأدمة الحليمية مع تجنب حقنه بالنسيج تحت الجلد لأنه قد يسبب ضمور الشحم و بالتالي سيعاكس الغرض المطلوب.⁽⁷⁵⁾

العديد من الدراسات أظهرت فائدة العلاج بالستيروئيدات كعلاج وحيد أو مرافق للاستئصال الجراحي ، حيث أبدى الحقن المفرد بدون استئصال معدل استجابة يتراوح بين 50-100% ، ومعدل نكس يتراوح بين 9-50% في الندب الشافية بالكامل، بينما كانت معدلات النكس في الحقن بعد الاستئصال الجراحي في معظم الدراسات أقل من 50%. وبحسب إحدى الدراسات فإن اتباع البرتوكول التالي : (حقن ستيروئيد قشري موضعي مباشرة بعد الاستئصال الجراحي للجدرات و الندبات الضخامية و تكرار الحقن مرة كل أسبوعين لخمس مرات مع استخدام مراهم ستيروئيدات مرتين يومياً ل 6 أشهر) سجل معدلات نكس تقدر ب 14.3% و 16.7% فقط في الجدرات و الندبات الضخامية على الترتيب.⁽⁷⁵⁾

لكن الحقن المتكرر سجل العديد من الاختلاطات مثل : ضمور الجلد و توسع الشعريات و اضطرابات التصبغ و نخر و تقرح و جميعها قد نتجنب ظهورها عند حقن أقل جرعة مفيدة ممكنة من الستيروئيد و بطبقة الأدمة.⁽⁷⁵⁾

الضمادات السادة أو الكتيمة: Occlusive Dressings

وهي تتضمن شرائح و ضمادات جل السيليكون ، الشرائح الكتيمة غير المعتمدة على السيليكون و شرائط كوردران.

شرائح و ضمادات جل السيليكون: Silicone gel sheets and dressings

آلية عملها تكون بزيادة درجة الحرارة و الرطوبة و ضغط الأوكسجين في الندبة المغلقة مما يؤدي إلى تسطحها و طراوتها، بالإضافة للتأثير المباشر لزيت السيليكون و الشحنة الكهربائية المستقطبة التي تؤدي إلى انكماش الندبة. ولكن الدراسات تقترح أن آلية التأثير العلاجي لشرائح جيل السيليكون ناتجة عن الانسداد والترطيب أكثر من كونها ناتجة عن تأثير السيليكون. لكن يجب تجنبها على الجروح المفتوحة و يمكن تطبيقها حالما يشفى الجرح، ويوجد منتجات متعددة لضمادات السيليكون : كالشرائح و الهلامات و الشرائط و البخاخات و المنتجات الرغوية وهي غالية الثمن ، و لكي نحصل على الفعالية من الشرائح يجب تطبيقها لمدة 12-24 ساعة يومياً ثم تغسل الندبة و الشريحة بالماء و الصابون، و يعاد استخدامها مرة أخرى. هذه الشرائح تبقى صالحة للاستخدام حتى تتحلل.^(77,78,79)

الشرائح الكتيمة غير المعتمدة على السيليكون : Nonsilicone Occlusive Sheets

عبارة عن ضمادات شبه مغلقة وشبه قابلة للنفاذ وغير معتمدة على السيليكون، تم استخدامها لعلاج مجموعة من المرضى لمدة 8 أسابيع ، فكانت النتيجة أن 60% من المرضى تسطحت لديهم الجدران، و 71% قل لديهم الألم ، و 78% قل لديهم المضض ، و 80% خفت لديهم الحكة ، و 87.5% خفت لديهم الحماى ، و 90% كانوا راضين عن العلاج.⁽⁷⁴⁾

شريط كوردران : Cordran tape

عبارة شريط جراحي يحتوي على فلوراندرينوليد (Flurandrenolide)، وهو عبارة ستيروئيد يتم توزيعه بشكل متساوي في كل سنتيمتر مربع من الشريط، وقد ثبت أنه يخفف الجدران ويسطحها بمرور الوقت.⁽⁷⁴⁾

العلاج بالضغط : Compression Therapy

لقد أوضح المجهر الإلكتروني نتائج تأثير العلاج بالضغط الذي يؤدي إلى نقص تماسك و تنكس ألياف الكولاجين في الجدران ، إضافة إلى تفعيل المستقبلات الميكانيكية الخلوية التي تؤدي بدورها إلى زيادة الموت الخلوي المبرمج. وإن تأثير نقص الأكسجة الناتج عن الضغط يؤثر على هجرة و تكاثر و تمايز أرومات الليف.و رغم أن ضمامات الضغط لا تزال مقبولة في الممارسة المعيارية في العديد من المراكز و خاصة عند التعامل مع الندب التالية للحروق، فإنه لم يتم إثبات فائدة ذات أهمية، ومن الواضح أن الدراسات الإضافية ضرورية.(80,74)

الجراحة القرية : Cryosurgery

يؤثر الآزوت السائل على الأوعية الدموية الدقيقة مسبباً ركودة و خثرات و انتشار السوائل و بالتالي نقص أكسجة الخلايا ، كما و يؤدي إلى تشكيل بلورات داخل خلوية و بالتالي تلف وأذية الخلايا. نحتاج بين 1 إلى 3 دورات تجميد تستغرق كل واحدة 10-30 ثانية مع تكرار العلاج كل 20-30 يوم، و أشيع التأثيرات الجانبية للعلاج بهذه الطريقة هي الألم و نقص التصبغ. و قد حقق العلاج القري بمفرده نسبة شفاء تراوحت بين 51-74% و بدون نكس بعد 30 شهراً من المتابعة.(79,74)

الطريقة الأحدث للعلاج القري تكون باستخدام إبرة بزل قطني تمر عبر المحور الطولي للجذرة و يتم تمرير الآزوت بداخلها عبر قنطرة وريدية، يحتاج العلاج بهذه الطريقة دورتي تجميد لمدة 20-30 ثانية لكل منها و لمدة 5-10 جلسات. وقد وصلت نسبة الشفاء حتى 75%.(81)

إحدى الدراسات بينت أن العلاج بطريقة Intralesional Cryosurgery للجدران أعطى نتائج إيجابية حيث انخفض الحجم بنسبة 63% بعد 12 شهراً من العلاج ، و كانت نسبة النكس ٤٢ % ، كما انخفضت كثيراً نسبة الحكة و الألم لكن نسبة نقص التصبغ سجلت في 69%.(82)

الاستئصال الجراحي: Surgical Excision

يجب إجراء الاستئصال الجراحي للجذرات بحذر شديد بسبب معدل النكس العالي ، وذلك بإجراء شق جراحي يتبع خطوط الجلد ، و استخدام أدوات جراحية دقيقة و خيوط ناعمة و إبر خياطة صغيرة و محاولة تقريب حواف الجرح بأقل ضغط ممكن ، مع إمكانية استخدام خياطة داخلية عند الضرورة لإغلاق طبقات الجلد و إنقاص الشد على الحواف، ثم تطبيق ضمادات ضاغطة على الجرح مباشرة بعد الاستئصال الجراحي عند المرضى المؤهلين لتطوير الجذرات و الندبات الضخامية، وقد انخفضت معدلات النكس بعد الاستئصال الجراحي عند مشاركته مع العلاج الشعاعي أو حقن الستيروئيد أو الانتريفرون.⁽⁷⁴⁾

أظهر الاستئصال الجراحي لوحده معدل نكس يتراوح بين 45-100% لذلك من النادر استخدامه بمفرده، ولكن مشاركته مع العلاجات الأخرى قد يكون شافياً، فقد بينت معظم الدراسات أن حقن الستيروئيد بعد الجراحة يؤدي إلى نسبة نكس أقل من 50%. كما وتشير دراسات كثيرة أن التشيع بعد الاستئصال الجراحي الجذرات يقلل بشكل كبير نسبة النكس، حيث تصل إلى 10% أو أقل مقارنة مع الجراحة لوحدها. (75,83,84)

وعند تطبيق كريم ايميكيمود 5% موضعياً اعتباراً من يوم الاستئصال الجراحي وحتى ٨ أسابيع بعده ، لم يلاحظ أي نكس عند متابعة المرضى لمدة 24 أسبوع بعد انتهاء العلاج.⁽⁸⁵⁾

العلاج الشعاعي :

لسوء الحظ لم يتم تحديد آلية عمل الأشعة بشكل كامل ، ولكن تبين أن تطبيق جرعة صغيرة من الأشعة 5 Gy يعتبر فعال في القضاء على الخلايا المولدة للليف الشاذة و المحافظة على بقية الخلايا المولدة للليف الطبيعية.⁽⁸⁶⁾

وإن الخلايا المولدة للليف التي تم تدميرها من قبل الأشعة لا يمكن استبدالها بخلايا ليفية جديدة، إضافة إلى إحداث ضرر مباشر للحمض النووي DNA و تحريض الموت الخلوي المبرمج. كما أثبتت الدراسات المخبرية دور الأشعة في إحداث شيخوخة و بلعمة ذاتية أو نخر و موت للخلايا في الطور الانقسامى.^(87,88)

يمكن استخدام العلاج الشعاعي كعلاج مفرد أو بالمشاركة مع الاستئصال الجراحي للوقاية من النكس، حيث لم يكن نجاح العلاج المفرد مقبولاً و كانت معدلات النكس جداً عالية ، أما عند استخدامه بعد الاستئصال الجراحي فقد ثبتت فعالية العلاج الشعاعي بإنقاص نكس الجدران، وإن الوقت الأفضل و الأكثر فعالية لإعطاء جرعات الأشعة هو خلال ال 72 الأولى التالية للجراحة لأن الخلايا المولدة للليف تكون بطور التكاثر.⁽⁸⁰⁾

وفي دراسة أجريت في عام 2020 تم فيها استخدام العلاج الشعاعي السطحي بعد الاستئصال الجراحي لجدران عند 61 مريضاً ، لم يتم فيها تسجيل أي نكس بمتابعة المرضى لمدة سنة بعد العلاج.⁽⁸⁹⁾

ولكن تبين بإحدى الدراسات أن الاستئصال الجراحي المتبوع بحقن 5-فلورويوراسيل أو التريامسنولون أكثر فعالية من الاستئصال الجراحي المتبوع بالعلاج الشعاعي بالنسبة لجدران الأذن، ولم يسجل المرضى أي معدل نكس بالمتابعة لمدة 6 أشهر.⁽⁹⁰⁾

العلاج بالليزر : Laser Therapy

إن تفاعل الليزر مع النسيج الندبي يقلل الحثية الالتهابية من خلال تعطيل المطرق الكولاجيني وإعادة ترتيب ألياف الكولاجين و تقليل إنتاج الكولاجين ذو النمط الثالث، بالإضافة لدور الليزر في تغيير مستويات الهستامين الأمر الذي يفسر إمكانية السيطرة على الألم بعد العلاج بالليزر.^(91,92)

يوجد نوعين من الليزر التي تستخدم لعلاج الجدران هي : الليزر الكاشطة و الليزر غير الكاشطة.⁽⁷⁴⁾

أولاً : الليزر الكاشطة : Ablative lasers

1) Carbon dioxide laser 10600 nm

يقوم ليزر الكربون دي أوكسايد ذو طول الموجة 10600 نانومتر بقطع و تخثير الجدران والندبات الضخامية و تهيئة جو جراحي جاف بدون نزف مع أذية نسيجية طفيفة. وهكذا فإن

استخدامه كطريقة علاجية مفردة توافقت بنسبة نكس تتراوح بين 39-92% ، أما عند مشاركته بالحقن التالي بالستيروئيد فإن نسبة النكس تنخفض حتى 25-74%.(93)

الدراسات حديثة تقترح فعالية و أمان المشاركة بين CO2 laser الكاشط المجزأ و التطبيق الموضعي ل ٥-فلورويوراسيل أو الفيراباميل كلورايد في علاج الجدرات والندبات الضخامية.(94)

(2 Argon laser 484 nm :

بشكل مشابه لليزر الكربون دي أوكسايد Co2 laser ، فإن ليزر الأرجون يحرض انكماش الكولاجين عبر توليد حرارة موضعية عالية، و سجل الأرجون ليزر معدلات نكس تتراوح بين 45-93%.(74)

(3 Erbium:Yttrium,Aluminum,Garnet Laser (ER:YAG) :

في إحدى الدراسات أظهر استخدام ليزر ER:YAG على الجدرات انخفاض بالحمامى بنسبة 51.3% ، و بالقساوة بنسبة 48.9% ، و بالارتفاع بنسبة 50% ، و لم يسجل أي معدل نكس.(95)

ثانياً : الليزر غير الكاشطة : Nonablative Lasers

(1 Pulsed-dye Laser 585 nm :

يؤدي الليزر الصباغي النابض ذو طول الموجة 585 نانومتر إلى انحلال ضوئي حراري ، وتشكيل خثرات وعائية مجهرية مما يجعل الندب أقل احمراراً و أصغر حجماً. يستغرق العلاج سنة تقريباً بفاصل 4-6 أسابيع بين كل جلستين. وبسبب فعالية العلاج بهذا الليزر وأمانه و تكلفته المنخفضة نسبياً فقد اعتبر العلاج النوعي و المختار للجدرات والندبات الضخامية . وعند مقارنة العلاج بهذا الليزر مع الحقن بالستيروئيدات ضمن الجدة فإن العلاج المشترك بينهما أفضل من كل منهما على حدى. كما أن العلاج بهذا الليزر يعزز الشفاء الطبيعي للجرح عند تطبيقه على الجروح الحديثة و يؤدي لتراجع التأثيرات غير المرغوب بها، و تكون النتائج مقبولة في 75% من الحالات ، مع بعض التأثيرات الجانبية كالحمامى و نقص التصبغ.(96,97)

Neodymium :Yttrium, Aluminum,Garnet Laser (Nd:YAG 1064 nm) (2)

يقوم هذا الليزر بأذية الأوعية الدموية في الأدمة العميقة للجدرات، ويثبط التعبير عن الخلايا المولدة للليف من خلال تفاعله المباشر معها وتأثيره على الوظيفة البيولوجية لها ، وربما أنه قد يحرض تسرب بروتينات البلازما و إحداث تغيرات في حزم ألياف الكولاجين.^(98,99)

و يبدو أن هذا الليزر يحسن المظهر الجمالي للجدرات، و ربما يكون كليزر غير كاشط أفضل من الليزر الصباغي النابض بعلاج الجدرات السمكة كون عمق اختراقه للجلد أكبر.⁽⁹⁸⁾

و أشارت دراسة حديثة عن فعالية و نجاح علاج الجدرات عند مشاركة ليزر Nd:YAG مع 5- فلوروراسيل مع حقن الستيروئيد بتحسين الحامى و الحكة و الجساءة.⁽⁹⁹⁾

وعن دراسة نشرت في عام 2020م على مجموعة مرضى لديهم جدرات، كان أهم أعراضها الألم عولجوا بتمريرتين من ليزر 1064 nm long-pulsed Nd:YAG كل 3-8 أسابيع ، و كانت نتيجتها تحسن هام و ملحوظ بأعراض الألم الحاد أو المستعصي على العلاجات الأخرى.⁽¹⁰⁰⁾

العلاج الضوئي : Light Therapies

1) Intense Pulsed Light :

وجد أن فعالية IPL بتحسين مظهر الندبات الضخامية الجراحية مساوية لفعالية 595 nm long-pulsed PDL ، و لكن IPL يقلل من خطر الإصابة بالفرفرية التالية للعلاج بالليزر و التي تلاحظ كثيراً عند المرضى الذين عولجوا ب PDL.⁽¹⁰¹⁾

اقترحت إحدى الدراسات أن ال IPL فعال ليس فقط بتحسين مظهر الجدرات و الندبات الضخامية، و إنما فعال أيضاً بتقليل ارتفاع و احمرار و قساوة هذه الندب بالإضافة إلى أن رضا المرضى عن العلاج بهذه الطريقة كان مرتفعاً جداً.⁽¹⁰²⁾

Photodynamic Therapy : العلاج الضوئي الحركي (2)

يستخدم الـ PDT أدوية محسسة ضيائياً مثل (ALA :5-aminolevulinic acid) تنتج الأوكسجين الأحادي في الموقع عند تعريضها للإشعاع بالضوء. وتبين أن الـ ALA-PDT قد يكون علاجاً مساعداً بعد الاستئصال الجراحي للجذرات ،حيث وجد أن 5-aminolevulinic acid و 635 -nm diode laser تؤثر على الخلايا الكيراتينية و تقلل تقلص الأنسجة و اصطناع الكولاجين ، كما تقلل من تكاثر و هجرة الخلايا المولدة للليف الطبيعية الأدمية ، و أيضاً تقلل من التعبير عن TGF-B1 و Basic FGF.(103,104)

في سلسلة حالات نشرت عن 20 مريض لديهم جذرات تم تطبيق

Methyl aminolevulinate :MAL-PDT الموضعي ثلاث مرات بفواصل أسبوعي ، أظهرت نتائج العلاج انخفاضاً بمستوى تدفق الدم ، و انخفاضاً باصطناع الكولاجين و زيادة المرونة مع نقص الحجم و تحسن هام بالحكة و الألم و القساوة و بدون نكس بعد 9 أشهر من المتابعة.(105)

الحقن داخل الآفة أو التطبيق الموضعي للأدوية التالية :

الإنترفيرون : Interferon

ينقص الإنترفيرون خاصة IFN-a2b إنتاج نمطي الكولاجين الأول و الثالث من أرومات الليف و يزيد نشاط الكولاجيناز . يطبق حقناً ضمن الآفة بمقدار (5.1×10^6) وحدة دولية مرتين يومياً لمدة 4 أيام، ووجد أنه بعد 9 أيام من تطبيقه ينقص حجم الجذرات بنسبة 50%، وبالتالي فهو أكثر فعالية من حقن الستيروئيد ضمن الآفة ، ولكن حد من استخدامه كلفته المرتفعة.(18)

يستخدم الإنترفيرون لإنقاص نسبة النكس بعد الاستئصال الجراحي للجذرات، حيث وجدت إحدى الدراسات أن الحقن الموضعي لـ 5 مليون وحدة دولية في موقع الاستئصال الجراحي، نتج عنه معدل نكس قدر بـ 18 % فقط مقابل 51.1 % بعد الاستئصال الجراحي لوحده.(106)

ه-فلورويوراسيل: 5-Fluorouracil

هو مشابه بيريميدين يثبط أنزيم thymidylate synthase مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع الحمض النووي و تكاثر أرومات الليف، كما يثبط تكون الأوعية و TGF-B1 الذي يحرض التعبير عن الكولاجين الأول، كما يزيد الموت الخلوي المبرمج لأرومات الليف بدون إحداث نخر.⁽¹⁰⁷⁾

أظهرت إحدى الدراسات أن أكثر من 85 % من الجدران تحسنت بنسبة أكثر من 50% بعد الحقن الموضعي ل 5-فلورويوراسيل (50 ملغ /مل) مرة أسبوعياً لمدة سبعة أسابيع متتالية، مع معدل نكس 47% خلال سنة من المتابعة بعد العلاج.⁽¹⁰⁸⁾

كما أن مشاركته مع التريامسنولون أعطت نتائج أفضل، حيث وجدت إحدى الدراسات فعالية عالية عند إعطاء 0.9 مل من 5- فلورويوراسيل (50 ملغ/مل) مع 0.1 مل من التريامسنولون 40 ملغ/مل ، ونتائج جيدة إلى ممتازة عند 84% من المرضى و بدون نكس عند المتابعة لمدة 6 أشهر بعد العلاج.⁽¹⁰⁹⁾

الدوكسوروبوسين : Doxorubicin (Adriamycin)

من الأدوية المضادة للنتشؤ يثبط أنزيم Prolyl 4-hydroxylase في أرومات الليف، مما يؤدي إلى تثبيط تجمع سلاسل الكولاجين ألفا. كما أنه يثبط أنزيم البروليداز Prolidase ، و هو مفتاح عملية اصطناع الكولاجين.⁽¹¹⁰⁾

البليومايسين : Bleomycin

تقوم سلفات البليومايسين بتحريض أذية ال DNA و الموت الخلوي المبرمج و تثبيط اصطناع الكولاجين بسبب إنقاص مستوى TGF-B1.⁽¹¹¹⁾

في إحدى الدراسات على 20 مريض لديهم جذرات و ندبات ضخامية غير مستجيبة على العديد من العلاجات الأخرى ، عولجوا بجلسة واحدة أو أكثر من العلاج الكهروكيميائي، حيث تم إعطاء البليومايسين عن طريق الوريد ثم تم تطبيق نبضات كهربائية على الآفات باستخدام جهاز

تشكيل الثقوب الكهربائي النابض Electroporator ، حيث سجلت هذه الطريقة انخفاضاً هاماً بحجم و قساوة الآفات و كذلك الحمamy و الحكة و الألم.⁽¹¹²⁾

وفي دراسة أخرى أجريت عل 50 مريض لديهم جدرات و ندبات ضخامية تم علاجهم بحقن البليومايسين داخل الآفة بمعدل 3 حقن يفصل بينها 15 يوماً ، ثم حقنة رابعة أخيرة بعد شهرين من الحقنة الثالثة و كانت النتائج جيدة.⁽¹¹³⁾

كما اقترحت إحدى الدراسات مشاركة الحقن الموضعي للبليومايسين و التريامسنولون، و كانت النتائج جيدة و أفضلها سجلت على الجدرات الأكبر من 1 سم.²⁽¹¹⁴⁾

الفيراباميل: Verapamil

هو أحد حاصرات قنوات الكالسيوم ، حيث يعمل على قنوات الكلس نمط L-TYPE الموجودة على الغشاء الخلوي، وبالتالي يمنع دخول شاردة الكالسيوم من المطرق خارج الخلوي إلى داخل الخلايا وهذا ما يؤدي إلى سلسلة من التبدلات الشكلية و الوظيفية في هذه الخلايا.

ولقد ثبت أن الفيراباميل يزيد من إنتاج طلائع الكولاجيناز في الجدرات و الندبات الضخامية، كما يؤدي إلى إزالة بلمرة خيوط الأكتين، و هذا ما يؤدي إلى تبدل شكل الخلية و إحداث موت خلوي مبرمج فيها و بالتالي نقص في إنتاج النسيج الليفي.

كما و يعمل على تثبيط تركيب و إفراز المطرق خارج الخلوي و زيادة عدد المحاور العصبية المغمدة بالنخاعين كما ويثبط إنتاج النمطين الأول و الثالث للكولاجين، إضافة إلى تثبيط عمل ال VEGF, TGF-B1, IL6، وكذلك تثبيط تكاثر أرومات الليف ، بالإضافة إلى أنه يمنع تكس و تراكم الصفائح الدموية و يقلل نشاط العدلات و بالتالي يقلل حدوث الالتهاب.^(115,116,136)

يستخدم الفيراباميل حقناً داخل الجدرات والندبات الضخامية بتركيز 2.5 ملغ/مل و بفاصل شهر بين الجلسات أو 3 أسابيع حسب الدراسات التي أثبتت فعاليته.⁽¹¹⁶⁾

أما عدد الجلسات فيختلف بحسب الدراسات فمثلاً في دراسة Ahuja تم تطبيقه 8 جلسات بفاصل 3 أسابيع ، أثبتت فعاليته و دوره بتسطح الندبات و أشارت هذه الدراسة أنه قد يكون بديل علاجي للتريامسنولون في الحالات التي يكون فيه استخدام التريامسنولون مضاد استطباب. (137)

الكثير من الدراسات أكدت فائدة و أمان العلاج بالفيراباميل ، ففي دراسة حديثة نشرت في عام 2021م ،تم فيها استخدام الفيراباميل حقناً ضمن الجدران بتركيز 2.5 ملغ/مل و بفاصل 3 أسابيع ل 6 جلسات كحد أقصى أو حتى تتسطح الآفات ، وكانت النتيجة أن نسبة 39.5% من المرضى أبدوا تحسناً ممتازاً بالمراقبة السريرية وعند الدراسة النسيجية قبل وبعد العلاج به. (138)

بينما كشفت إحدى الدراسات الحديثة أن تطبيق ليزر CO2 متبوعاً بالحقن الموضعي للفيراباميل ل 4 جلسات بفاصل شهر بين كل جلسة و أخرى ، أدى إلى انخفاض ملحوظ بمستوى TGFB-1 ، فضلاً عن أمان العلاج وقلة التأثيرات الجانبية. (94)

حمض الريتينويك : Retinoic acid

يعدل حمض الريتينويك إنتاج الكولاجين وتكاثر أرومات الليف الطبيعية أو الشاذة في نسيج الجدران كما يثبط اصطناع ال DNA . و يمكن استخدام الريتينويدات كعلاج وقائي ، ففي إحدى الدراسات تم مقارنة استخدام جل السيليكون و كريم تريتينوين على 44 ندبة بعد استئصالها جراحياً ، فكانت كلتا الطريقتين العلاجيتين متساويتي الفعالية في منع تشكل الجدران و الندبات الضخامية. (117)

الإيميكيمود 5% : Imiquimod 5% cream

معدل مناعي يحفز الإنترفيرون ألفا interferon-a بمكان التطبيق ، و بالتالي يزيد من هدم الكولاجين. (85) يمكن استخدامه لمنع نكس الجدران بعد استئصالها الجراحي ، فقد أشارت إحدى الدراسات أنه لا دليل على نكس الجدران بعد 12 شهر من المتابعة بعد العلاج بتطبيق كريم الإيميكيمود الموضعي مرة يومياً لمدة 6-8 أسابيع. (118)

التاموكسفين: Tamoxifen

مضاد أستروجيني صناعي يستخدم بعلاج سرطان الثدي ، ينقص إنتاج TGF- α . وأثبتت إحدى الدراسات أن حقن التاموكسفين داخل الجدران يثبط تكاثر أرومات الليف و بالتالي يثبط اصطناع الكولاجين، وأنه قد يكون علاج بديل مثير للاهتمام.⁽¹¹⁹⁾

التاكروليموس : Tacrolimus

معدل مناعي يثبط TNF- α و الجين الورمي Gli-1، حيث وجد تعبير زائد لهذا الجين في أرومات الليف الموجودة في الجدران ، وبالتالي فإن تثبيط هذا الجين ينقص تكاثر أرومات الليف و يزيد الموت الخلوي المبرمج. ففي إحدى الدراسات على 11 مريض ، أدى التطبيق الموضعي لمرهم التاكروليموس 0.1% مرتين يومياً لمدة 12 أسبوعاً إلى إحداث نقصاً في قساوة الجدران والحمامى و المضض و الحكة لدى معظم المرضى.⁽¹²⁰⁾

الذيفان البشقي: Botulinum toxin A (BTX-A)

يؤدي لشلل العضلات الصغيرة في الجلد و بالتالي ينقص الشد على الجرح و يخفف الالتهاب الحاصل. و يقلل من التليف عن طريق إنقاص تكاثر الخلايا المولدة للليف وتعديل نشاط و فعالية TGF-B1 ، و تقليل التعبير عن السيبتوكينات المشتقة من أرومات الليف في الجدران و الندبات الضخامية، كما يعدل من ترسب الكولاجين، إضافة لقدرته على منع تشكل أو علاج الجدران و الندبات الضخامية في المرضى الذين لديهم قصة عائلية أو شخصية.^(121,122)

وبحسب إحدى الدراسات الحديثة فإن الحقن المشترك للتريامسنولون أسيتونويد و BTX-A داخل الجدران متفوق على أي من العلاجين بمفرده ، وأنه أفضل استجابة وأكثر أماناً مع آثار جانبية أقل.⁽¹²³⁾

طرق علاجية جديدة للجدران والندبات الضخامية :

• البلازما الغنية بالصفائح : Platelet Rich Plasma

هي عبارة عن مصل ذاتي يحوي تراكيز عالية من الصفائح الدموية و عوامل النمو. و لقد أثبتت الدراسات أن العلاج بالمشاركة بين التريامسنولون و البلازما الغنية بالصفائح أدى إلى نتائج أفضل من الناحية التجميلية في علاج الجدران، مع انخفاض نسبة حدوث الآثار الجانبية التي يسببها التريامسنولون خاصة الضمور و نقص التصبغ.⁽¹²⁴⁾

• السايروليموس : Sirolimus

ينظم التعبير عن الكولاجين ويثبطه ، كما يثبط VEGF و الذي يتواجد بنسبة عالية بالطبقة القاعدية للبشرة و الأوعية الدموية في نسيج الجدر.⁽¹²⁵⁾

• Vascular endothelial growth factor inhibitors :

يلعب عامل نمو البطانة الوعائية VEGF دوراً مهماً في تعزيز تكون أوعية دموية جديدة و نمو الخلايا في طور شفاء الجروح سواء الطبيعي أو المرضي ، كما يزيد من نفاذية الأوعية و ويدعم ترسب الفيبرين في المطرق خارج الخلوي.⁽¹²⁶⁾

دراسات متعددة أشارت أنه يتم التعبير عن VEGF بمستويات عالية في الخلايا الكيراتينية و خلايا بطانة الأوعية و الأدمة و أرومات الليف في الجدران مقارنة بالجلد الطبيعي. و إن استخدام الحمض الريبي قصير السلسلة siRNA لتنشيط جين VEGF يمثل استراتيجية علاجية محتملة للجدران.^(127,128)

• Basic fibroblast growth factor :

يعزز عامل نمو أرومات الليفية الأساسية نمو و تمايز الكثير من الخلايا و تكوين أوعية جديدة ويحسن شفاء الجروح و جودة الندبات ، وقد يمثل وسيلة علاجية واعدة في المستقبل لعلاج الجدران والندبات الضخامية.⁽¹²⁹⁾

• عامل نمو الخلية الكبدية : Hepatocyte growth factor

هو سيتوكين ذو خصائص متعددة كمحرض لتكون الأوعية و مضاد تليف ، كما يعدل مستويات بعض السيتوكينات مثل : TGF-B1 و VEGF و بالتالي يلعب دور رئيسي بمنع تشكل الندبات، و لكن نحتاج إلى المزيد من التجارب السريرية لتأكيد الاستخدام العلاجي لهذا السيتوكين .⁽¹³⁰⁾

• الإنترلوكين ١٠ : (Interleukin 10)

مثبط رئيسي للاستجابة الالتهابية، و يقلل من مستويات IL6 و IL8 و هما من محفزات التليف، و حالياً تجرى العديد من التجارب لتحديد أي الجرعات داخل الجلد هي الأكثر فعالية و أماناً في تقليل التندب.⁽¹³¹⁾

• Transforming growth factor beta TGF-B :

TGF-B هو سيتوكين ينتج و يطلق من الصفائح و أرومات الليف و الخلايا البطانية و الخلايا البشرية و البالعات و اللمفاويات إذا حدث جرح، و يشارك بعملية تنظيم تكاثر الخلايا و إصلاح الأنسجة.⁽¹³²⁾

TGF-B1 و TGF-B2 يعززان اصطناع الكولاجين و التندب ، أما TGF-B3 يشارك بمنع التندب، ولذلك هناك الحاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد دورها في علاج الجدران.⁽¹³³⁾

• البروستاغلاندين E2 : Prostaglandin E2

PGE2 هو مثبط قوي لهجرة الخلايا المولدة للليف وتكاثرها في الجدران ، كما يثبط TGF-B1 المحرض لاصطناع الكولاجين.⁽¹³⁴⁾

المراقبة بعد الشفاء:

بعد الوصول للشفاء يجب المراقبة على الأقل لمدة سنة بسبب معدل النكس العالي.⁽⁷⁴⁾

الوقاية : (80,27)

التوصيات التي يجب أن يتبعها المرضى المصابون بجدران سابقة :

- i. تجنب رضح الجلد كالنقب و الوشم.
- ii. العلاج السريع والملائم للعد الالتهابي و كافة الآفات الالتهابية.
- iii. تجنب الجراحات غير الضرورية كالجراحة التجميلية من ثقب الأذن و استئصال الوحامات و غيرها في المواقع التشريحية المؤهبة لتشكيل الجدران.

عندما تكون الجراحة ضرورية ولابد من إجرائها ، فهناك مجموعة من النصائح يجب على المريض اتباعها:

- i. تجنب الحركة الزائدة التي تؤدي إلى التمدد المفرط للجروح.
- ii. تجنب الاحتكاك المباشر مع الجرح.
- iii. من المهم جداً المحافظة على نظافة الجروح و الوقاية من الإنتان لتقليل الاستجابة الالتهابية.

التوصيات التي على الجراح اتباعها عند المرضى ذوي الاستعداد العالي لتطویر الجدرات :

- i. الحذر عند التعامل مع الجروح في المرضى ذوي العرق الأسود.
- ii. يجب أن يكون الشق الجراحي مسائراً لخطوط الجلد.
- iii. استخدام أدوات جراحية دقيقة و إبر خياطة صغيرة قدر الإمكان.
- iv. يجب أن تكون الخيوط قوية لتجنب تقزير الجلد، كما يجب أن تستوعب وذمة الجرح و السماح بالتمدد الكافي، و يعد استخدام الخيوط غير القابلة للامتصاص أفضل في مناطق التوتر الجلدي المرتفع مثل جدار الصدر الأمامي. كما تفضل الخيوط المفردة على الخيوط المجدولة لأنها تسبب التهاب أقل.
- v. تقريب حواف الخياطة بأقل ضغط ممكن.
- vi. تنظيف الجرح كلياً و نزع الأجسام الأجنبية مع تنضير جراحي مناسب.
- vii. أخذ كل التدابير المناسبة للوقاية من إنتان الجروح.
- viii. توفير بيئة رطبة من خلال استخدام الضمادات المناسبة، ففي الجروح السطحية الكبيرة من الشائع استخدام كريم سلفاديازين الفضة تحت ضماد شاش.
- ix. تطبيق الضغط على الندب ذات الخطورة العالية لتطویر الجدرات.
- x. متابعة دورية للندب من أجل الكشف المبكر عن تطور الجدرات.

الدراسة العملية

مبررات البحث

لا يزال تدبير الندبات الضخامية والجدرات يمثل مشكلة سريرية صعبة، لذلك يوجد حاجة إلى إيجاد علاج مناسب وفعال.

وهي في الغالب تسبب مشاكل فيزيولوجية كبيرة ماعدا منظرها المشوه فهي تشكل عبء ثقيل على المريض.العديد من العلاجات تم تطبيقها من بينها الجراحة القرية و الاستئصال الجراحي وتطبيق الضغط أو الجمع بين العلاجات السابقة.

هناك استراتيجيات تعتبر كخط أول بعلاج الجدرات : مثل الستيروئيدات القشرية و الستيروئيد الأكثر شيوعاً في الاستخدام هو التريامسنولون أسيتونيد، لكن تبقى فعاليته محدودة وحتى مع العلاج به تبقى المشكلة غير محلولة تماماً.

ومن هنا تتبع أهمية البحث عن علاج أكثر فعالية من التريامسنولون لوحده.

أحد الخطوط العلاجية المقترحة هو الفيراباميل ، التأثيرات النافعة للفيراباميل على الجدرات والندبات الضخامية درست تجريبياً.

حيث تبين أن المعالجة بالمشاركة بين الفيراباميل و التريامسنولون أكثر احتمالاً لأن تحسن الندبات عبر الوقت ، ربما أن للمادتين الدوائيتين خصائص تأزيرية عندما تستخدم معاً في علاج الجدرات والندبات الضخامية.

خلفيات الدراسة

1.1. هدف البحث:

تقييم فعالية العلاج بالمشاركة بين التريامسنولون و الفيراباميل حقناً ضمن الجدران و الندبات الضخامية ومقارنتها مع الحقن بالتريامسنولون فقط.

2.1. مكان و زمان البحث:

قسم الأمراض الجلدية و الزهرية – جامعة دمشق

تمتد هذه الدراسة على مدى عام كامل (من أيلول 2019 و حتى أيلول 2020).

3.1. معايير القبول:

- 1- المرضى الذين لديهم جدران أو ندبات ضخامية .
- 2- الذكور و الإناث الذين أعمارهم بين 18 و 60 سنة.
- 3-الطول الأعظمي للندبة أقل من 10 سم و تشكلت منذ أقل من خمس سنوات.

4.1. معايير الاستبعاد:

- 1-استخدام علاج إضافي مثل الضغط أو السيليكون تقريباً في وقت بدء الدراسة
- 2- الحمل والإرضاع.
- 3-المرضى الذين يعانون من أمراض جهازية: سكري أو أمراض قلب أو سرطان أو اضطرابات عقلية.
- 4- الخمج مكان الحقن.
- 5- رفض المريض.

✓ نوع الدراسة :

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة.

5.1. حجم العينة و مجموعات الدراسة:

تمّ إحصاء عدد المرضى الذين يعانون من الجدرات و الندبات الضخامية و المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية خلال السنة السابقة بهدف تحديد حجم العينة المقترحة، حيث كان حجم العينة لا يقلّ عن 48 مريض وفق معادلة ريتشارد جيجر:

$$N = \frac{\left(\frac{Z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N} \left[\left(\frac{Z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

N حجم المجتمع

Z الدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95 وتساوي 1.96

D نسبة الخطأ

بلغ عدد المرضى الذين يحققون معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى (48) مريضاً، و تمّ الحصول على موافقتهم المستتيرة. انسحب منهم (4) مرضى منهم في مراحل مختلفة من البحث و ذلك بسبب السفر إلى محافظة أخرى، لذا استبعدت بياناتهم و أجريت الدّراسة الإحصائية على بيانات (44) مريضاً الباقيين.

6.1. طريقة الاعتيان:

تمّ أخذ العينة بطريقة عشوائية، حيث تمّ ترتيب المرضى حسب قدومهم بحيث وضع المرضى ذوي الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى، و المرضى ذوي الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية.

7.1. الاعتبارات الأخلاقية :

تمّ أخذ موافقة مستتيرة من المرضى و إعلامهم بكافة المعلومات الهامة عن مرضهم، و كيفية الطّرق العلاجية و إيضاح كافة التّساؤلات و إعلامهم بإمكانية الخروج من الدّراسة في أيّ وقت، و التأكيد على سرّية المعلومات الشخصية و أنّه لا يترتّب عليهم أيّ تكاليف ماعدا تكلفة المادّة الدوائية.

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الموضوع:.....

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

التصنيف:.....

الرقم:.....

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الطبي

الاسم :..... الجنس:.....العمر:.....

عنوان البحث باللغة العربية: تقييم فعالية العلاج بالمشاركة بين التريامسنولون و الفيراباميل حقناً ضمن الجدرات و الندبات الضخامية و مقارنتها مع الحقن بالتريامسنولون فقط.

الفريق البحثي : ستقوم بالبحث طالبة الدراسات العليا هديل محمد جاويش بإشراف أ.م.د.نضال حمادي بمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

ما سيتم إجراؤه في البحث: تطبيق إحدى طريقتين علاجيتين وهي إما التريامسنولون و الفيراباميل حقناً ضمن الجدرات و الندبات الضخامية أو الحقن بالتريامسنولون فقط، بحيث يتضمن العلاج أفضل النتائج من حيث الفعالية.

البدائل المتاحة: في حال رفضك الاشتراك بهذا البحث سنتلقى علاجك المعتاد، كما يمكنك الانسحاب متى شئت و دون أي عواقب سلبية عليك.

سرية معلوماتك : سوف تعامل معلوماتك بسرية تامة، ولن يطلع على بياناتك سوى الباحث الرئيسي. و عند انتهاء الدراسة سيتم إبلاغك بنتائج البحث، كما سيتم إبلاغك بأيّة نتائج تتعلق بحالتك الصحية الخاصة.

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك الاتصال ب: طالبة الدراسات العليا هديل محمد جاويش 0933850155

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:.....

طريقة إجراء البحث

الاستجواب و الفحص السريري :

بالتأمل و الجس و ملء استمارة المريض و تصوير الآفات و حفظ المعلومات السابقة. كما تم إعطاء المريض رقمه القائم بالبحث.

طريقة المعالجة :

يتم في الزيارة الأولى إطلاع المريض على الدراسة و التأكد من توفر شروط القبول في الدراسة عند المريض و غياب شروط الاستبعاد، وبعد أخذ الموافقة المستنيرة منه سيتم توزيع المرضى عشوائياً في مجموعتين :

المجموعة الأولى :

تتضمن العلاج بالمشاركة بين (verapamil) و (triamcinolone acetonide)

✓ حيث العلاج يتألف من 1 : 1 من خليط :

(verapamil 2,5 mg/ml) و (triamcinolone acetonide 40 mg/ml)

و من ثم تحقق الآفة : الحقن يتم ضمن الأدمة بمحقن ذو قياس 27 g حتى ابيضاض سطح الآفة .

✓ المجموعة الثانية : تتضمن العلاج بمادة (triamcinolone acetonide 40 mg/ml)

حيث تحقق الآفة ضمن الأدمة بمحقن ذو قياس 27 g حتى ابيضاض سطح الآفة .

مع ضرورة تطهير الآفة قبل وبعد الحقن.

عدد الجلسات العلاجية :

يتم تكرار الجلسة العلاجية كل 3 أسابيع بعدد جلسات أقصاه خمس جلسات (أو حتى يتم الشفاء و الذي يعرف على أنه تسطح الندبة) ، والجلسة الأخيرة هي تقييم فقط للزيارة 5.

تحديد شدة الندب:

يتم تحديد درجة الندب عند الدخول بالدراسة و في زيارات المتابعة 1 و 2 و 3 و 4 و 5 و ذلك باستخدام مقياس فانكوفر Vancouver Scar Scale⁽¹³⁵⁾ الموضح في الجدول التالي:

النقاط	الوصف	المشعرات
0	طبيعي	التوعية
1	زهري	
2	أحمر	
3	بنفسجي	
0	طبيعي	التصبغ
1	نقص تصبغ	
2	فرط تصبغ	
0	طبيعي	
1	طري	المرونة
2	لدن	
3	قاسي	
4	شريطية	
5	منكمشة	
0	مسطحة	الارتفاع
1	>2 ملم	
2	2-5 ملم	
3	<5 ملم	

الجدول رقم (1) مقياس فانكوفر .

متابعة المرضى :

في كل جلسة علاجية يتم تصوير الآفة و تقييم درجة التحسن حسب مقياس فانكوفر الذي تم ذكره بالتفصيل: و الذي يعتمد التصبغ و التوعية و المرونة و الارتفاع.

استمارة المريض:

استبيان بحث علمي

رقم تعريف المريض: تاريخ الدخول في الدراسة :

اسم المريض: جنس المريض: عمر المريض:

رقم الهاتف : العنوان :

السوابق المرضية: السوابق الدوائية:

نوع المعالجة : سبب الجذرة أو الندبة الضخامية :

موقع الندبة: مدة تشكل الندبة:

تقييم الندبة حسب مقياس فانكوفر عند التشخيص :

المقياس	الوصف	عدد القاط عدد التشخيص	الأسبوع 3	الأسبوع 6	الأسبوع 9	الأسبوع 12	الأسبوع 15
التوعية	طبيعي	0					
	زهر	1					
	أخر	2					
	بنفسجي	3					
التصبغ	طبيعي	0					
	نقص تصبغ	1					
	فرط تصبغ	2					
المرونة	طبيعي	0					
	طرية	1					
	لدن	2					
	قاس	3					
	شريطية	4					
	منكمشة	5					
الارتفاع	طبيعي	0					
	> 2 ملم	1					
	2 - 5 ملم	2					
	< 5 ملم	3					
المجموع							

تقييم الشفاء (تسطح الندبات):

1.1. الأساليب الإحصائية المستخدمة:

- عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V18) ، و جرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:
- الجداول التكرارية (Frequency Tables): و هي جداول تبين التكرار و النسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس.
- المخططات البيانية (Charts): و هي مخططات القرص (Pie Charts) و مخططات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات و الخطوط البيانية (Line Charts) لتوضيح تبدلات الندبة خلال المراجعات.
- المتوسط الحسابي (Mean) و الانحراف المعياري (Standard Deviation) للمتغيرات الكمية (الرقمية).
- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الاسمي، و يعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة الجنس (ذكر – أنثى) حسب مجموعة العلاج الموصوف (المجموعة الأولى – المجموعة الثانية).
- اختبار ت ستيودنت (T-Test): و هو اختبار يستخدم لمقارنة المتوسطات بين مجموعتي المعالجة أي لعينتين مستقلتين، و يعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- اختبار مان وتني (Mann-Whitney U): وهو اختبار لا معلمي يستخدم عندما تكون الحالات المدروسة قليلة (أقل من 30 حالة) و الهدف من استخدامه مقارنة التكرارات لعينتين مستقلتين، و يعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- تدل قيمة P-value:
 - إذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.
 - أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

2. وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:

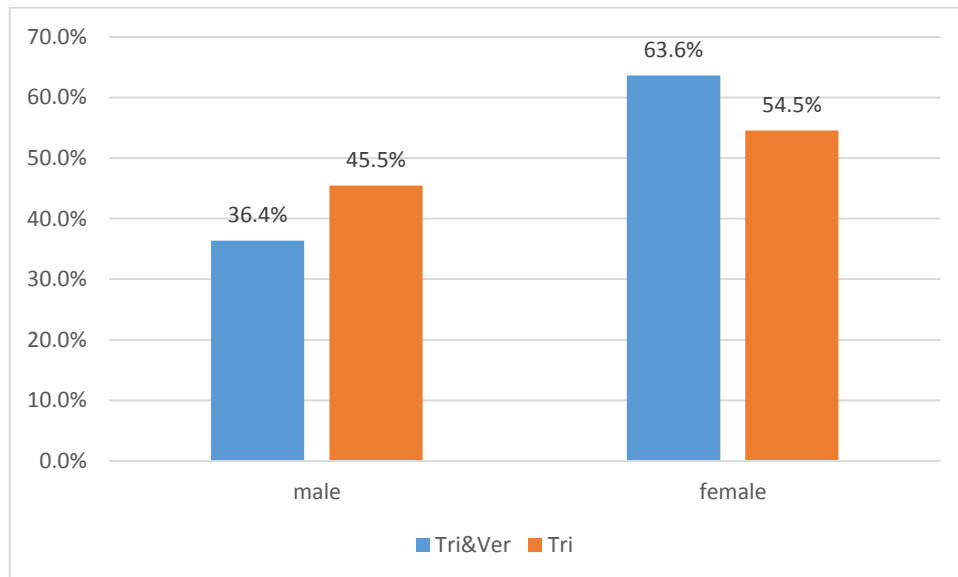
1.2. وصف عينة الدراسة حسب الجنس :

الجدول رقم (2) التوزيع التكراري و النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس و العلاج الموصوف و نتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) و قيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الجنس حسب نوع العلاج:

Gender		Treatment		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Ver&Tri	Tri				
Male	Frequency	8	10	18	0.376	1	0.54
	Percent	36.4%	45.5%	40.9%			
Female	Frequency	14	12	26			
	Percent	63.6%	54.5%	59.1%			
Total	Frequency	22	22	44			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بمقارنة التكرارات بين الذكور والإناث باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج الموصوف نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.540$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) ، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور و تكرارات الإناث في عينة الدراسة حسب نوع العلاج، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية التركيب الجنسي، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (1) النسبة المئوية لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حسب نوع العلاج



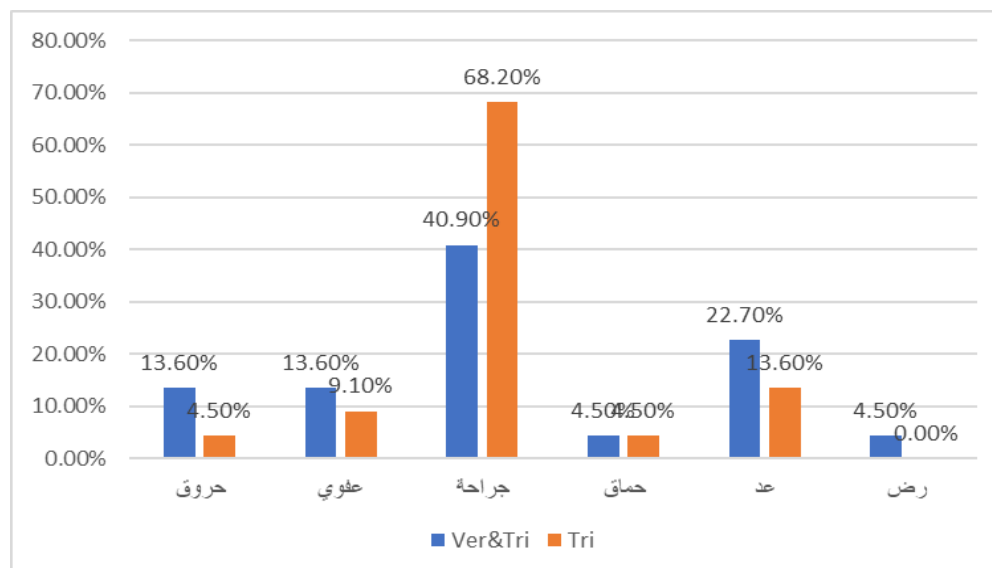
2.2. وصف عينة الدراسة حسب السبب:

الجدول رقم (3) التوزيع التكراري و النسبي لعينة الدراسة حسب السبب و نوع العلاج و نتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) و قيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات السبب حسب نوع العلاج:

السبب		Treatment		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Ver&Tri	Tri				
حروق	Frequency	3	1	4	4.2	5	0.521
	Percent	13.6%	4.5%	9.1%			
عفوي	Frequency	3	2	5			
	Percent	13.6%	9.1%	11.4%			
جراحة	Frequency	9	15	24			
	Percent	40.9%	68.2%	54.5%			
حماق	Frequency	1	1	2			
	Percent	4.5%	4.5%	4.5%			
عد	Frequency	5	3	8			
	Percent	22.7%	13.6%	18.2%			
رض	Frequency	1	0	1			
	Percent	4.5%	0.0%	2.3%			
Total	Frequency	22	22	44			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بمقارنة التكرارات بين السبب باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب نوع العلاج نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = .521) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات السبب في عينة الدراسة حسب نوع العلاج، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية السبب، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (2) النسبة المئوية لأفراد العينة وفقاً لمتغير السبب حسب نوع العلاج:



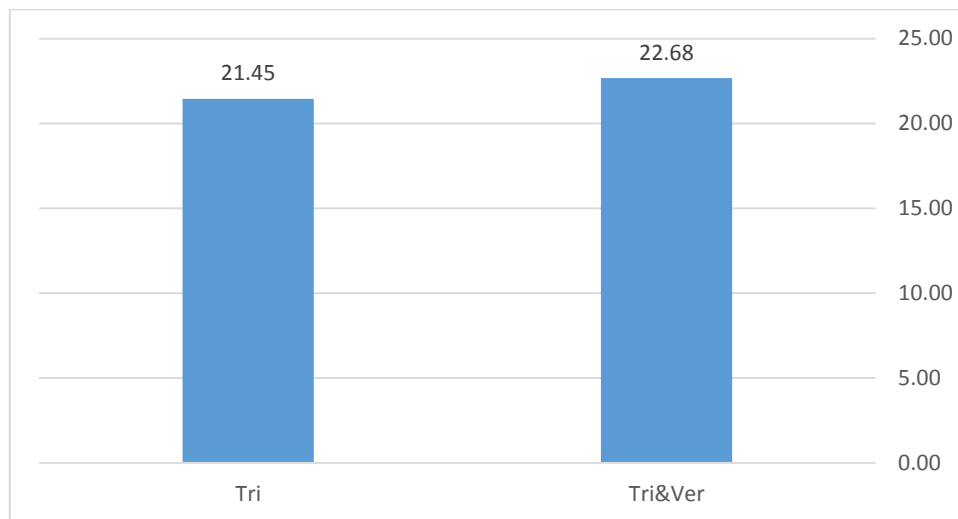
3.2. وصف عينة الدراسة حسب العمر:

الجدول رقم (4) العدد و المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و قيمة اختبار ت و معنويته لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين:

AGE								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Tri&Ver	22	22.68	6.387	1.362	19.850	25.514	18	60
Tri	22	21.45	6.139	1.309	18.733	24.176	18	60
Total	44	22.07	6.222	0.938	20.176	23.960	18	60

من الجدول رقم (4) نجد أن متوسط أعمار المرضى الذين خضعوا للعلاج بطريقة الفيرباميل مع التريامسنولون (22.68 ± 6.387)، بينما متوسط أعمار المرضى الذين خضعوا للعلاج بطريقة التريامسنولون (21.45 ± 6.139)، كما أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-value} = 0.487$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار المرضى حسب نوع العلاج، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية التركيب العمري، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (3) يبين متوسط أعمار المرضى حسب العلاج الموصوف



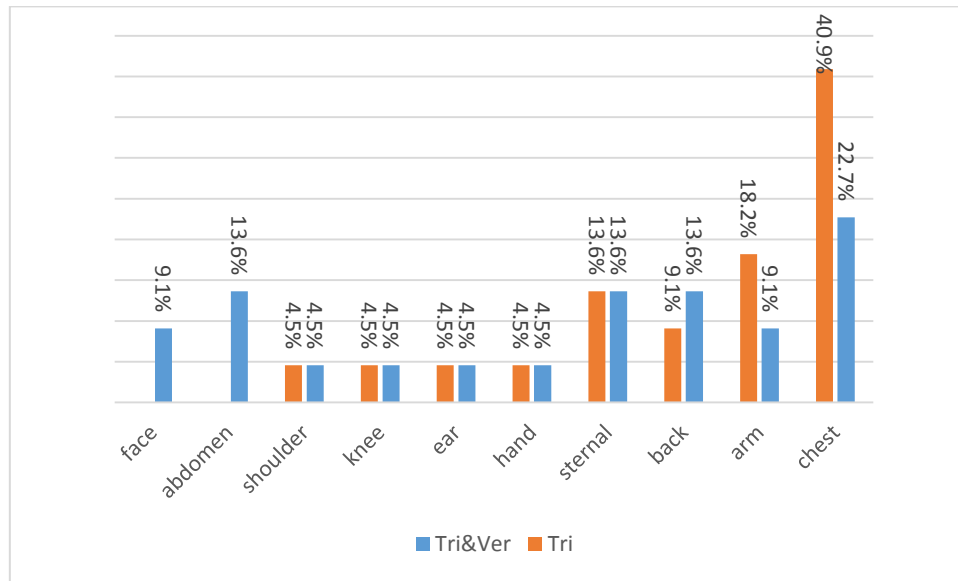
4.2. وصف عينة الدراسة حسب موقع الإصابة:

الجدول رقم (5) التوزيع التكراري و النسبي لعينة الدراسة حسب موقع الإصابة و نوع العلاج و نتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات موقع الإصابة حسب نوع العلاج:

Location		Treatment		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Ver&Tri	Tri				
chest	Frequency	5	9	14	7.01	9	0.636
	Percent	22.7%	40.9%	31.8%			
arm	Frequency	2	4	6			
	Percent	9.1%	18.2%	13.6%			
back	Frequency	3	2	5			
	Percent	13.6%	9.1%	11.4%			
sternal	Frequency	3	3	6			
	Percent	13.6%	13.6%	13.6%			
hand	Frequency	1	1	2			
	Percent	4.5%	4.5%	4.5%			
ear	Frequency	1	1	2			
	Percent	4.5%	4.5%	4.5%			
knee	Frequency	1	1	2			
	Percent	4.5%	4.5%	4.5%			
shoulder	Frequency	1	1	2			
	Percent	4.5%	4.5%	4.5%			
abdomen	Frequency	3	0	3			
	Percent	13.6%	0.0%	6.8%			
face	Frequency	2	0	2			
	Percent	9.1%	0.0%	4.5%			
Total	Frequency	22	22	44			
	Percent	100.0%	100.0%	100.0%			

بمقارنة التكرارات بين موقع الإصابة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب نوع العلاج نجد من الجدول رقم (5) أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = .636$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) ، و بالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات مكان انتشار الآفة في عينة الدراسة حسب نوع العلاج، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية موقع الآفة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (4) النسبة المئوية لأفراد العينة وفقاً لمتغير موقع الإصابة حسب نوع العلاج



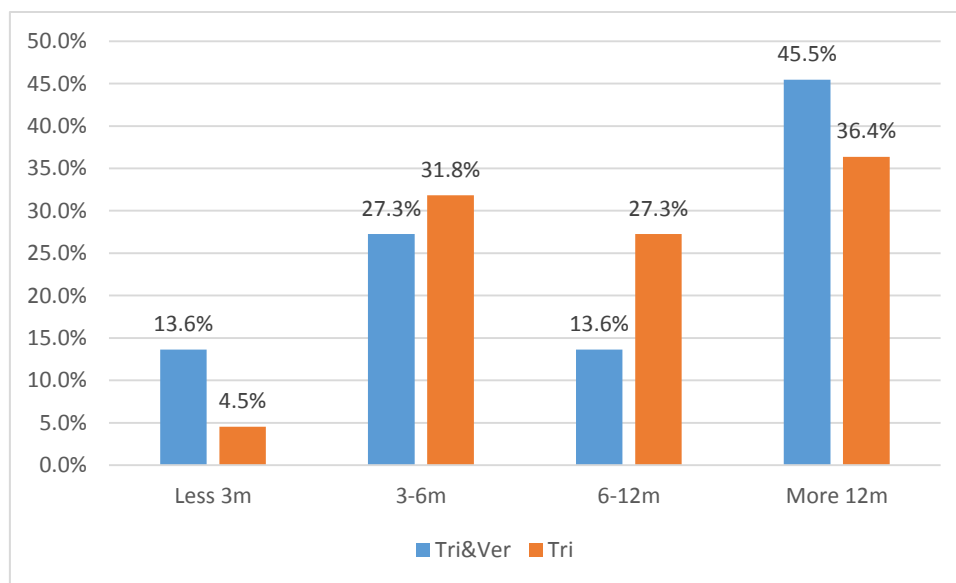
6.2. وصف عينة الدراسة حسب مدة الشكاية:

الجدول رقم (6) التوزيع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب مدة الشكاية والعلاج الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات مدة الشكاية حسب العلاج الموصوف:

Duration		Treatment		Total	Chi-Square	df	P-Value
		Ver&Tri	Tri				
Less 3m	Frequency	3	1	4	2.299	3	0.513
	Percent	13.64%	4.55%	9.09%			
3-6m	Frequency	6	7	13			
	Percent	27.27%	31.82%	29.55%			
6-12m	Frequency	3	6	9			
	Percent	13.64%	27.27%	20.45%			
More 12m	Frequency	10	8	18			
	Percent	45.45%	36.36%	40.91%			
Total	Frequency	22	22	44			
	Percent	100.00%	100.00%	100.00%			

تمت مقارنة التكرارات بين مدة الشكاية باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب العلاج الموصوف كما يبينه الجدول رقم (6) ، وكانت قيمة المعنوية (P-Value = .513) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) ، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات مدة الشكاية في عينة الدراسة حسب نوع العلاج، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية مدة الشكاية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (5) النسبة المئوية لعينة الدراسة حسب مدة الشكاية و العلاج الموصوف



3. دراسة النتائج العلاجية

والتي تشمل مايلي :

1. حسب مقياس شدة الندب :

✓ بين مجموعتي العلاج.

✓ في مجموعة الفيراباميل و التريامسنولون.

✓ في مجموعة التريامسنولون.

2. حسب درجة التوعية :

✓ بين مجموعتي العلاج.

✓ في مجموعة الفيراباميل و التريامسنولون.

✓ في مجموعة التريامسنولون.

3. حسب درجة التصبغ :

✓ بين مجموعتي العلاج.

✓ في مجموعة الفيراباميل و التريامسنولون.

✓ في مجموعة التريامسنولون.

4. حسب درجة المرونة :

✓ بين مجموعتي العلاج.

✓ في مجموعة الفيراباميل و التريامسنولون.

✓ في مجموعة التريامسنولون.

5. حسب درجة الارتفاع :

✓ بين مجموعتي العلاج.

✓ في مجموعة الفيراباميل و التريامسنولون.

✓ في مجموعة التريامسنولون.

6. الشفاء : والذي يعرف على أنه تسطح الندبة.

1.3. مقياس شدة الندب:

1.1.3. مقياس شدة الندب حسب مجموعتي الدراسة:

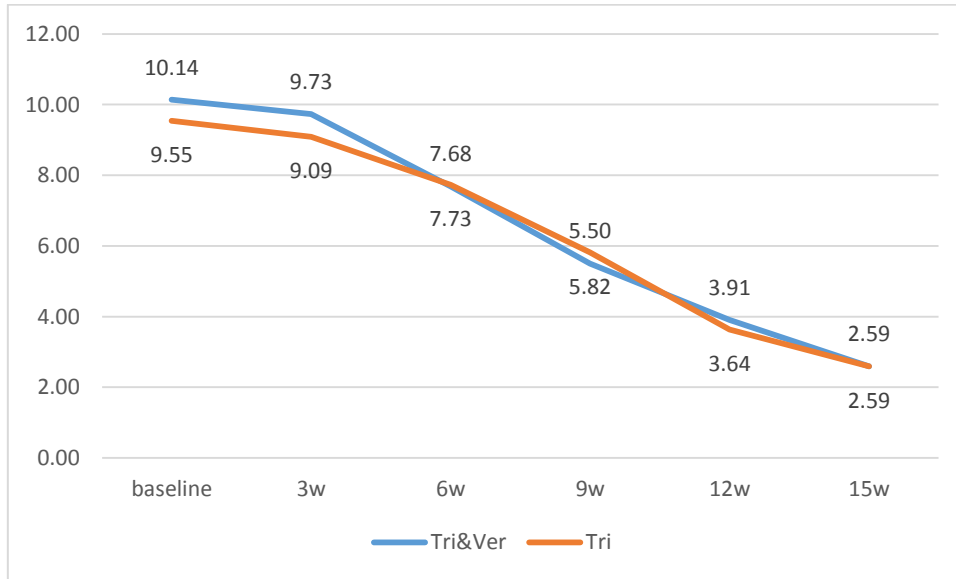
تم قياس شدة الندب لدى كل مريض من مجموعتي العلاج باستخدام مقياس Vancouver و ذلك عند التشخيص و كل في زيارات المتابعة و ذلك من قبل نفس الفاحص.

متوسطات نتائج شدة مقياس فانكوفر في مجموعتي العلاج و ذلك في أول جلسة عند التشخيص قبل البدء بالعلاج و لاحقاً في كل جلسة علاجية، مبينة في الجدول رقم (7):

الجدول رقم (7) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية و مجال الثقة حول مقياس شدة الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

Duration	Treatment	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	P_Value
					Lower Bound	Upper Bound			
baseline	Tri & Ver	22	10.14	1.356	9.54	10.74	8	12	0.131
	Tri	22	9.55	1.184	9.02	10.07	7	11	
	Total	44	9.84	1.293	9.45	10.23	7	12	
3w	Tri & Ver	22	9.73	1.609	9.01	10.44	7	12	0.143
	Tri	22	9.09	1.192	8.56	9.62	7	11	
	Total	44	9.41	1.436	8.97	9.85	7	12	
6w	Tri & Ver	20	7.68	1.810	6.88	8.48	5	11	0.928
	Tri	20	7.73	1.486	7.07	8.39	5	10	
	Total	40	7.70	1.636	7.21	8.20	5	11	
9w	Tri & Ver	16	5.50	1.566	4.81	6.19	2	8	0.504
	Tri	17	5.82	1.563	5.13	6.51	3	8	
	Total	33	5.66	1.554	5.19	6.13	2	8	
12w	Tri & Ver	11	3.91	1.571	3.21	4.61	2	7	0.471
	Tri	13	3.64	0.790	3.29	3.99	2	5	
	Total	24	3.77	1.236	3.40	4.15	2	7	
15w	Tri & Ver	11	2.59	1.368	1.98	3.20	1	5	1.000
	Tri	13	2.59	0.590	2.33	2.85	2	4	
	Total	24	2.59	1.041	2.27	2.91	1	5	

الشكل رقم (6) متوسطات شدة الندب خلال سير الدراسة حسب مجموعتي العلاج الموصوف



أما نتائج الدراسة الإحصائية لفروقات الفعالية العلاجية بين مجموعتي المعالجة أظهرت نتائج اختبار ت ستيودنت أن قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

و بالتالي لا يوجد فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بخفض شدة الندبة حسب المقياس في كل النقاط الزمنية للمقياس.

2.1.3. مقياس شدة الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون :

تمت مقارنة شدة الندب خلال سير الدراسة في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستيودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (8) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية حول مقياس شدة الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون

	Mean	N	.Std Deviation	P_Value
baseline	10.14	22	1.356	0.047
3w	9.73	22	1.609	
baseline	10.14	22	1.356	0.001
6w	7.68	20	1.810	
baseline	10.14	22	1.356	0.001
9w	5.50	16	1.566	
baseline	10.14	22	1.356	0.001
12w	3.91	11	1.571	
baseline	10.14	22	1.356	0.001
15w	2.59	11	1.368	

من الجدول السابق نجد أنه يوجد فرقاً إحصائياً في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون عند مقارنة شدة الندبة بين الزيارة الأولى عند التشخيص وكل تقييم لاحق ،حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) ، وهذا يدل على تحسن شدة الندبة بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.

3.1.3. مقياس شدة الندب في مجموعة التريامسنولون:

تمت مقارنة شدة الندب خلال سير الدراسة في مجموعة التريامسنولون بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستيودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (9) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية حول مقياس شدة الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عینتين في مجموعة التريامسنولون

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	9.55	22	1.184	0.015
3w	9.09	22	1.192	
baseline	9.55	22	1.184	0.001
6w	7.73	17	1.486	
baseline	9.55	22	1.184	0.001
9w	5.82	13	1.563	
baseline	9.55	22	1.184	0.001
12w	3.64	13	0.790	
baseline	9.55	22	1.184	0.001
15w	2.59	13	0.590	

من الجدول السابق نجد أنه توجد فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة التريامسنولون عند مقارنة شدة الندبة بين الزيارة عند التشخيص وكل تقييم لاحق حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وهذا يدل على تحسن شدة الندبة بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة التريامسنولون.

2.3. حسب درجة توعية الندب:

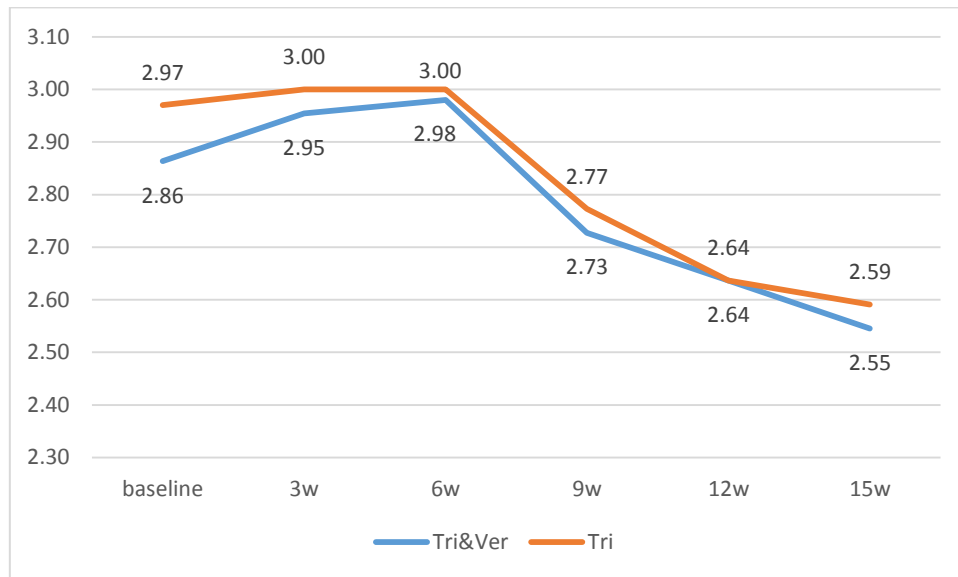
1.2.3. نتائج توعية الندب حسب مجموعتي الدراسة:

الجدول رقم (10) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية و مجال الثقة حول درجة توعية الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستيودنت (T_{test}) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين :

Duration	Treatment	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	P_Value
					Lower Bound	Upper Bound			
baseline	Tri&Ver	22	2.86	0.351	2.71	3.02	2	3	0.529
	Tri	22	2.97	0.213	2.86	3.05	2	3	
3w	Tri&Ver	22	2.95	0.213	2.86	3.05	2	3	0.767
	Tri	22	3.00	0.000	3.00	3.00	3	3	
6w	Tri&Ver	20	2.95	0.213	2.86	3.05	2	3	0.778
	Tri	20	3.00	0.294	2.78	3.04	2	3	
9w	Tri&Ver	16	2.73	0.456	2.53	2.93	2	3	0.689
	Tri	17	2.77	0.612	2.50	3.04	1	3	
12w	Tri&Ver	11	2.64	0.658	2.34	2.93	1	3	0.716
	Tri	13	2.64	0.658	2.34	2.93	1	3	
15w	Tri&Ver	11	2.55	0.800	2.19	2.90	1	3	0.999
	Tri	13	2.59	0.796	2.24	2.94	1	3	

تم قياس درجة توعية الندب لدى كل مريض من مجموعتي العلاج وذلك عند التشخيص وفي كل زيارات المتابعة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (7) المتوسطات الحسابية لنتائج توعية الندب خلال سير الدراسة حسب مجموعتي العلاج الموصوف



أما نتائج الدراسة الإحصائية لفروقات الفعالية العلاجية بين مجموعتي المعالجة أظهرت نتائج اختبار ت ستودنت أن قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). و بالتالي لا توجد فروقاً هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بتوعية الندب حسب المقياس في كل النقاط الزمنية للمقياس.

2.2.3. نتائج توعية الندب في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون:

تمت مقارنة توعية الندبة خلال سير الدراسة في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون بين الزيارة عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، و ذلك باستخدام اختبار ت ستودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (11) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج توعية الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون:

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	2.86	22	0.351	0.162
3w	2.95	22	0.213	
baseline	2.86	22	0.351	0.329
6w	2.98	20	0.213	
baseline	2.86	22	0.351	0.083
9w	2.73	16	0.456	
baseline	2.86	22	0.351	0.021
12w	2.64	11	0.658	
baseline	2.86	22	0.351	0.016
15w	2.55	11	0.800	

من الجدول السابق نجد أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط توعية الندب عند التشخيص والأسبوع الثالث، وبين متوسط توعية الندب عند التشخيص و الأسبوع السادس و الأسبوع التاسع، بينما هناك فرق إحصائي في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون عند مقارنة متوسط توعية الندب بين الزيارة عند التشخيص والأسبوع الثاني عشر والخامس عشر حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) ، وهذا يدل على تحسن توعية الندب بشكل دال إحصائياً بعد جلسة الأسبوع الثاني عشر.

3.2.3. نتائج توعية الندب في مجموعة التريامسنولون:

تمت مقارنة توعية الندب خلال سير الدراسة في مجموعة التريامسنولون بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستيودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (12) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج توعية الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة التريامسنولون:

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	2.97	22	0.213	0.329
3w	3.00	22	0.000	
baseline	2.97	22	0.213	0.576
6w	3.00	20	0.294	
baseline	2.97	22	0.213	0.213
9w	2.77	17	0.612	
baseline	2.97	22	0.213	0.050
12w	2.64	13	0.658	
baseline	2.97	22	0.213	0.057
15w	2.59	13	0.796	

من الجدول السابق نجد أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط توعية الندب عند التشخيص وفي كل تقييم لاحق، حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

3.3. حسب درجة التصبغ:

1.3.3. نتائج تصبغ الندب حسب مجموعتي الدراسة:

الجدول رقم (13) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية و مجال الثقة لنتائج تصبغ الندب خلال سير الدراسة و

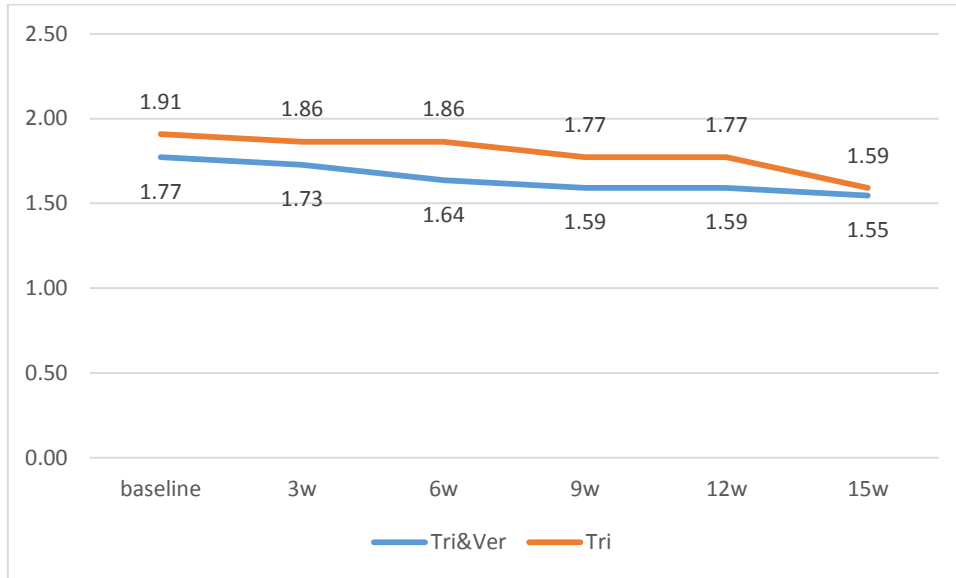
نتائج اختبارات ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين:

Duration	Treatment	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	P_Value
					Lower Bound	Upper Bound			
baseline	Tri&Ver	22	1.77	0.429	1.58	1.96	1	2	0.226
	Tri	22	1.91	0.294	1.78	2.04	1	2	
3w	Tri&Ver	22	1.73	0.456	1.53	1.93	1	2	0.273
	Tri	22	1.86	0.351	1.71	2.02	1	2	
6w	Tri&Ver	20	1.64	0.492	1.42	1.85	1	2	0.085
	Tri	20	1.86	0.351	1.71	2.02	1	2	
9w	Tri&Ver	16	1.59	0.503	1.37	1.81	1	2	0.204
	Tri	17	1.77	0.429	1.58	1.96	1	2	
12w	Tri&Ver	11	1.59	0.503	1.37	1.81	1	2	0.204
	Tri	13	1.77	0.429	1.58	1.96	1	2	
15w	Tri&Ver	11	1.55	0.510	1.32	1.77	1	2	0.767
	Tri	13	1.59	0.503	1.37	1.81	1	2	

تم مقارنة نتائج تصبغ الندب لدى كل مريض من مجموعتي العلاج و ذلك عند الزيارة الأولى

وفي كل زيارات المتابعة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (8) المتوسطات الحسابية لنتائج تصبغ الندب خلال سير الدراسة حسب مجموعتي العلاج الموصوف



أما نتائج الدراسة الإحصائية لفروقات الفعالية العلاجية بين مجموعتي العلاج الموصوف أظهرت نتائج اختبار ت ستودنت عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بنتائج التصبغ في بداية العلاج وفي الفترات الزمنية اللاحقة بين مجموعتي الدراسة حيث قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

و بالتالي لا توجد فروقاً هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بتصبغ الندب حسب المقياس في كل النقاط الزمنية للقياس.

2.3.3. نتائج تصبغ الندب في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون:

تمت مقارنة نتائج تصبغ الندب خلال سير الدراسة في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (14) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج تصبغ الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عینتين في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون :

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	1.77	22	0.429	0.329
3w	1.73	22	0.456	
baseline	1.77	22	0.429	0.083
6w	1.64	20	0.492	
baseline	1.77	22	0.429	0.62
9w	1.59	16	0.503	
baseline	1.77	22	0.429	0.104
12w	1.59	11	0.503	
baseline	1.77	22	0.429	0.057
15w	1.55	11	0.510	

من الجدول السابق نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون عند مقارنة متوسط درجة التصبغ بين الزيارة الأولى عند التشخيص وكل تقييم لاحق، حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). و هذا يدل على عدم تحسن تصبغ الندب بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة الفيرباميل مع التريامسنولون.

2.2.3. نتائج تصبغ الندب في مجموعة التريامسنولون:

تمت مقارنة نتائج تصبغ الندب خلال سير الدراسة في مجموعة التريامسنولون، بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (15) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج تصبغ الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة التريامسنولون :

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	1.91	22	0.294	0.329
3w	1.86	22	0.351	
baseline	1.91	22	0.294	0.329
6w	1.86	20	0.351	
baseline	1.91	22	0.294	0.062
9w	1.68	17	0.477	
baseline	1.91	22	0.294	0.083
12w	1.77	13	0.429	
baseline	1.91	22	0.294	0.180
15w	1.55	13	0.596	

من الجدول السابق نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة التريامسنولون عند مقارنة متوسط درجة التصبغ بين الزيارة الأولى عند التشخيص وكل تقييم لاحق حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

و هذا يدل على عدم تحسن تصبغ الندب بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة التريامسنولون.

4.3. نتائج درجة مرونة الندب:

1.4.3. نتائج مرونة الندب حسب مجموعتي الدراسة:

الجدول رقم (16) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية و مجال الثقة لنتائج مرونة الندب خلال سير الدراسة

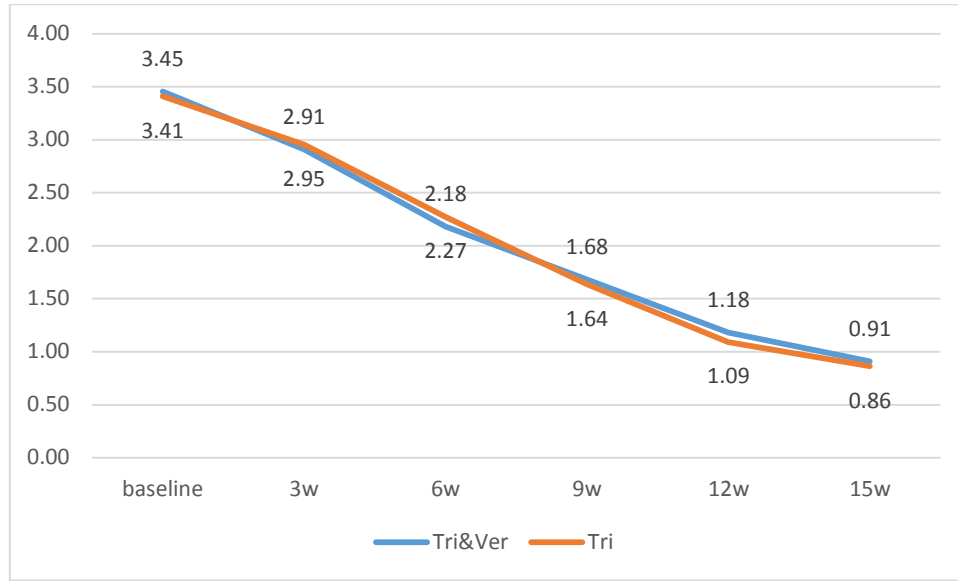
وننتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

Duration	Treatment	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	P_Value
					Lower Bound	Upper Bound			
baseline	Tri&Ver	22	3.45	0.510	3.23	3.68	3	4	0.561
	Tri	22	3.41	0.590	3.15	3.67	2	4	
3w	Tri&Ver	22	2.91	0.684	2.61	3.21	2	4	0.161
	Tri	22	2.95	0.575	2.70	3.21	2	4	
6w	Tri&Ver	20	2.18	0.501	1.96	2.40	1	3	0.204
	Tri	20	2.27	0.703	1.96	2.58	1	3	
9w	Tri&Ver	16	1.68	0.780	1.34	2.03	1	3	0.155
	Tri	17	1.64	0.581	1.38	1.89	1	3	
12w	Tri&Ver	11	1.18	0.395	1.01	1.36	1	2	0.226
	Tri	13	1.09	0.294	0.96	1.22	1	2	
15w	Tri&Ver	11	0.91	0.426	0.72	1.10	0	2	0.273
	Tri	13	0.86	0.351	0.71	1.02	0	1	

تم قياس نتائج مرونة الندبة لدى كل مريض من مجموعتي العلاج وذلك عند الزيارة الأولى وفي

زيارات المتابعة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (9) المتوسطات الحسابية لنتائج مرونة الندب خلال سير الدراسة حسب مجموعتي العلاج الموصوف



أما نتائج الدراسة الإحصائية لفروقات الفعالية العلاجية بين مجموعتي العلاج الموصوف فقد أظهرت نتائج اختبار ت ستيودنت عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بمرونة الندب في الزيارة الأولى عند التشخيص وخلال فترات المعالجة بين مجموعتي الدراسة حيث قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

و بالتالي لا توجد فروقا هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بمرونة الندبة حسب المقياس في كل النقاط الزمنية للمقياس.

2.4.3. نتائج مرونة الندب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون:

تمت مقارنة مرونة الندب خلال سير الدراسة في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (17) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج مرونة الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون:

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	3.45	22	0.510	0.001
3w	2.91	22	0.684	
baseline	3.45	22	0.510	0.001
6w	2.18	20	0.501	
baseline	3.45	22	0.510	0.001
9w	1.68	16	0.780	
baseline	3.45	22	0.510	0.001
12w	1.18	11	0.395	
baseline	3.45	22	0.510	0.001
15w	0.91	11	0.426	

من الجدول السابق نجد أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون عند مقارنة مرونة الندبة بين الزيارة الأولى وكل تقييم للعلاج في الجلسات اللاحقة حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). وهذا يدل على تحسن مرونة الندبة بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.

3.4.3. نتائج مرونة النذب في مجموعة التريامسنولون:

تمت مقارنة مرونة النذب خلال سير الدراسة في مجموعة التريامسنولون بين الزيارة الأولى و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (18) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج مرونة النذب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة التريامسنولون:

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	2.64	22	0.492	0.162
3w	2.45	22	0.510	
baseline	2.64	22	0.492	0.005
6w	2.32	20	0.477	
baseline	2.64	22	0.492	0.001
9w	1.86	17	0.351	
baseline	2.64	22	0.492	0.001
12w	1.18	13	0.395	
baseline	2.64	22	0.492	0.001
15w	0.91	13	0.426	

من الجدول السابق نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في مجموعة التريامسنولون عند مقارنة مرونة النذب بين الزيارة الأولى عند التشخيص و الأسبوع الثالث، بينما هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين الجلسة الأولى عند التشخيص و كل تقييم للعلاج في الجلسات اللاحقة بعد الأسبوع الثالث، حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). و هذا يدل على تحسن مرونة النذب بشكل دال إحصائياً بعد جلسة الأسبوع الثالث في مجموعة التريامسنولون.

5.3. نتائج درجة ارتفاع الندب:

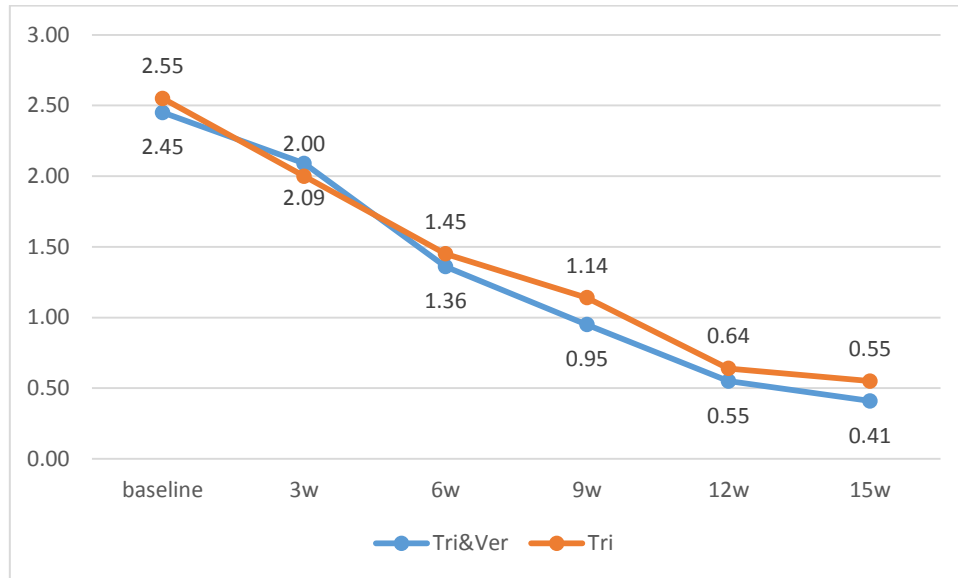
1.5.3. نتائج درجة ارتفاع الندب حسب مجموعتي الدراسة:

الجدول رقم (19) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية و مجال الثقة لنتائج ارتفاع الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين:

Duration	Treatment	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	P_Value
					Lower Bound	Upper Bound			
baseline	Tri&Ver	22	2.45	0.51	2.23	2.68	2	3	0.557
	Tri	22	2.55	0.51	2.32	2.77	2	3	
3w	Tri&Ver	22	2.09	0.868	1.71	2.48	1	3	0.691
	Tri	22	2	0.617	1.73	2.27	1	3	
6w	Tri&Ver	20	1.36	1.049	0.9	1.83	0	3	0.741
	Tri	20	1.45	0.739	1.13	1.78	0	2	
9w	Tri&Ver	16	0.95	0.95	0.53	1.38	0	2	0.516
	Tri	17	1.14	0.889	0.74	1.53	0	2	
12w	Tri&Ver	11	0.55	0.739	0.22	0.87	0	2	0.669
	Tri	13	0.64	0.658	0.34	0.93	0	2	
15w	Tri&Ver	11	0.41	0.503	0.19	0.63	0	1	0.377
	Tri	13	0.55	0.51	0.32	0.77	0	1	

تم قياس نتائج ارتفاع الندب لدى كل مريض من مجموعتي العلاج و ذلك عند الزيارة الأولى وفي زيارات المتابعة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (10) المتوسطات الحسابية لنتائج ارتفاع الندب خلال سير الدراسة حسب مجموعتي العلاج الموصوف



أما نتائج الدراسة الإحصائية لفروقات الفعالية العلاجية بين مجموعتي العلاج الموصوف أظهرت نتائج اختبار ت ستيودنت أن قيم المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

و بالتالي لا توجد فروقاً هامة إحصائية بين مجموعتي العلاج فيما يتعلق بارتفاع الندب حسب المقياس في كل النقاط الزمنية ، و أن كلا مجموعتي العلاج ساهمت في خفض ارتفاع الندب.

2.5.3. نتائج ارتفاع النذب في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون:

تمت مقارنة ارتفاع النذب خلال سير الدراسة في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون بين الزيارة الأولى عند التشخيص و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستيودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (20) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج ارتفاع النذب خلال سير الدراسة ونتائج اختبار ت ستيودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	2.45	22	0.51	0.001
3w	2.09	22	0.868	
baseline	2.45	22	0.51	0.001
6w	1.36	20	1.049	
baseline	2.45	22	0.51	0.001
9w	0.95	16	0.95	
baseline	2.45	22	0.51	0.001
12w	0.55	11	0.739	
baseline	2.45	22	0.51	0.001
15w	0.41	11	0.503	

من الجدول السابق نجد أنه يوجد فروقاً ذات دلالة إحصائية في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون عند مقارنة ارتفاع النذب بين الزيارة الأولى عند التشخيص وكل تقييم للعلاج في الجلسات اللاحقة حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

وهذا يدل على خفض ارتفاع النذب بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون.

3.4.3. نتائج ارتفاع الندب في مجموعة التريامسنولون:

تمت مقارنة ارتفاع الندب خلال سير الدراسة في مجموعة التريامسنولون بين الزيارة الأولى و كل زيارة لاحقة، وذلك باستخدام اختبار ت ستودنت لمقارنة العينات المرتبطة (Paired Sample T-Test) كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (21) المتوسطات الحسابية و الانحرافات المعيارية لنتائج ارتفاع الندب خلال سير الدراسة و نتائج اختبار ت ستودنت (T_test) لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين في مجموعة التريامسنولون:

	Mean	N	Std. Deviation	P_Value
baseline	2.55	22	0.51	0.001
3w	2	22	0.617	
baseline	2.55	22	0.51	0.001
6w	1.45	20	0.739	
baseline	2.55	22	0.51	0.001
9w	1.14	17	0.889	
baseline	2.55	22	0.51	0.001
12w	0.64	13	0.658	
baseline	2.55	22	0.51	0.001
15w	0.55	13	0.51	

من الجدول السابق نجد أنه يوجد فروقاً ذات دلالة إحصائية في مجموعة التريامسنولون عند مقارنة ارتفاع الندب بين الزيارة الأولى عند التشخيص وكل تقييم للعلاج في الجلسات اللاحقة، حيث كانت قيم المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). و هذا يدل على خفض ارتفاع الندبة بشكل دال إحصائياً بعد كل جلسة علاجية في مجموعة التريامسنولون.

6.3. دراسة التأثيرات الجانبية:

✓ توسع الشعريات:

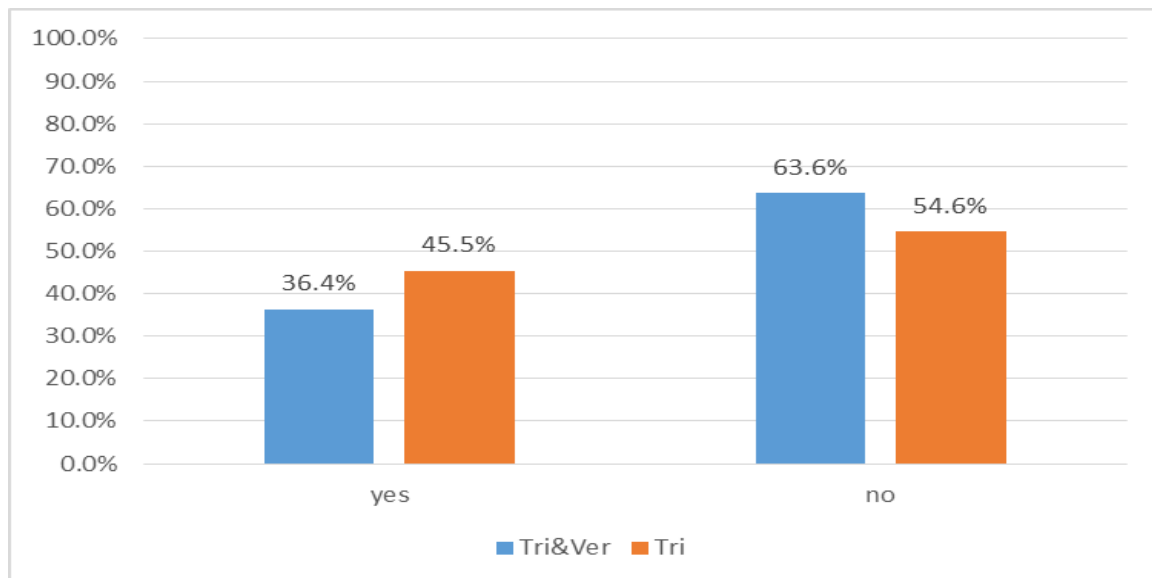
الجدول رقم (22) التوزيع التكراري والنسبي لتوسع الشعريات حسب العلاج الموصوف ونتائج

المقارنة حسب العلاج الموصوف

		Treatment		Chi-Square	df	P-Value
		Tri&Ver	Tri			
yes	Frequency	8	10	0.708	1	0.4
	Percent	36.36%	45.45%			
no	Frequency	14	12			
	Percent	63.64%	54.55%			
total	Frequency	22	22			
	Percent	100.00%	100.00%			

من الجدول رقم (22) نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين توسع الشعريات حسب العلاج الموصوف.

الشكل رقم (11) التوزيع النسبي لتوسع الشعريات حسب العلاج الموصوف



✓ الضمور:

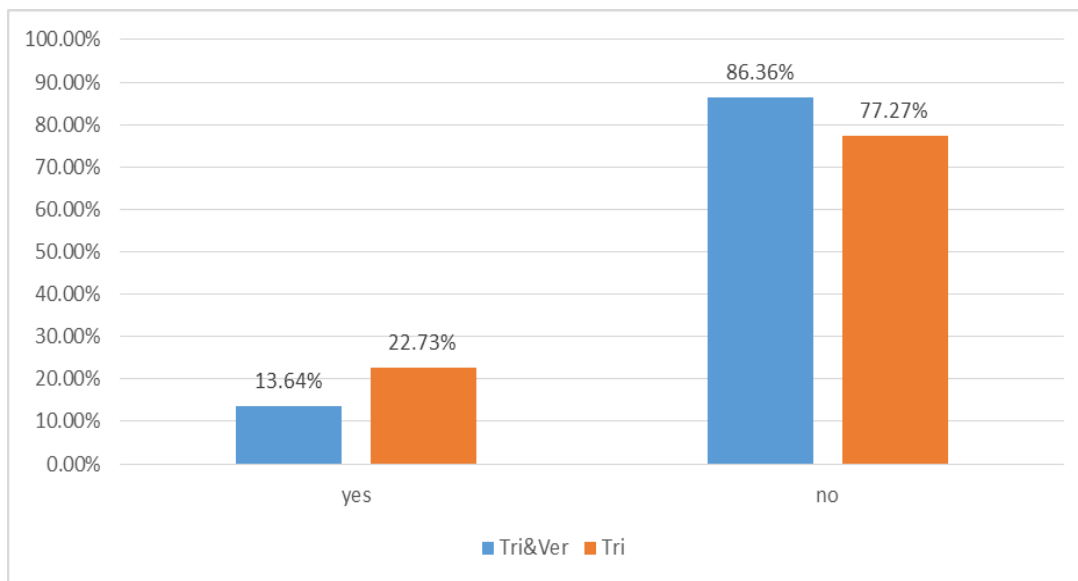
الجدول رقم (23) التوزيع التكراري والنسبي للضمور حسب العلاج الموصوف ونتائج المقارنة

حسب العلاج الموصوف

		Treatment		Chi-Square	df	P-Value
		Tri&Ver	Tri			
yes	Frequency	3	5	0.611	1	0.349
	Percent	13.64%	22.73%			
no	Frequency	19	17			
	Percent	86.36%	77.27%			
total	Frequency	22	22			
	Percent	100.00%	100.00%			

من الجدول رقم (23) نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية للدخليات حسب العلاج الموصوف.

الشكل رقم (12) التوزيع النسبي للضمور حسب العلاج الموصوف



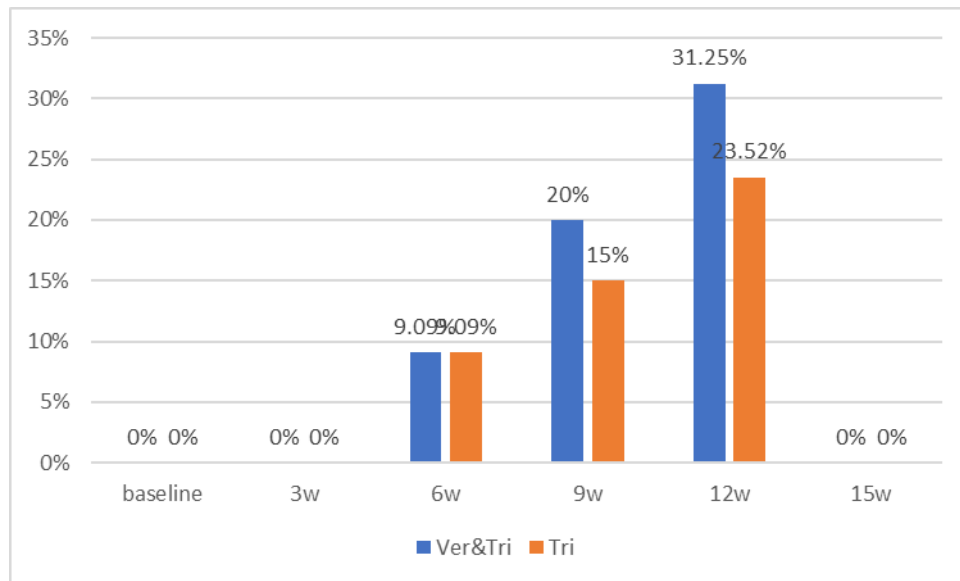
6.4. تقييم الشفاء (تسطح الندب):

الجدول رقم (24) التوزيع التكراري والنسبي لتقييم الشفاء حسب العلاج الموصوف ونتائج اختبار مان وتني (Mann-whitney) للمقارنة بين تقييم الاستجابة النهائية للعلاج حسب العلاج الموصوف:

		Treatment		Chi-Square	df	P-Value
		Ver&Tri	Tri			
baseline	Frequency	0	0	5.4	1	0.14
	Percent	0.0%	0.0%			
3w	Frequency	0	0			
	Percent	%0.0	%0.0			
6w	Frequency	2	2			
	Percent	9.09%	%9.09			
9w	Frequency	4	3			
	Percent	20%	15%			
12w	Frequency	5	4			
	Percent	31.25%	23.52%			
15w	Frequency	0	0			
	Percent	%0.0	%0.0			

يبين الجدول رقم (24) أنه في تقييم الأسبوع السادس تم تسجيل تسطح ندب لدى مريضين في كل مجموعة على حدٍ ، وفي تقييم الأسبوع التاسع تم تسجيل تسطح ندب ل 4 مريض في مجموعة المشاركة مقابل 3 مريض في مجموعة التريامسولون ، أما في تقييم الأسبوع الثاني عشر تم تسجيل تسطح 5 مريض في مجموعة المشاركة مقابل 4 مريض في مجموعة التريامسولون ، ولم يظهر تقييم الأسبوع الخامس عشر أي تسطح عند باقي المرضى المتابعين.

الشكل رقم (13) نسب الشفاء التام في مجموعتي العلاج في كل تقييم



كما بينت نتائج الدراسة الإحصائية أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.14$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي أنه لا يوجد فروقاً ذات دلالة إحصائية بين الشفاء في كلا مجموعتي العلاج.

مناقشة النتائج

ضم هذا البحث 44 مريضاً موزعين على مجموعتي العلاج ، حيث ضمت المجموعة الأولى 22 مريضاً عولجوا بالتريامسنولون و الفيراباميل حقناً ضمن الجدران و الندبات الضخامية ، كما ضمت المجموعة الثانية 22 مريضاً عولجوا بالحقن بالتريامسنولون فقط. تمت دراسة صلاحية المجموعتين للمقارنة فيما بينهما من الناحية العمرية و التوزع حسب الجنس و مدة تشكل الندب و أسباب تشكلها و موقعها في الجسم ، و لم يكن هناك فرقاً إحصائياً هاماً بينهما وبالتالي كانت المجموعتين صالحتين للدراسة.

بدراسة الفعالية العلاجية أثبتت كلا طريقتي العلاج نقصاً ملحوظاً و هاماً إحصائياً بمتوسط شدة مقياس فانكوفر وذلك عند مقارنة هذا المتوسط بين التقييم القاعدي و كل النقاط الزمنية التالية في مجموعتي العلاج كلا على حدى طبعاً، وبالتالي فعالية كلا الطريقتين المستخدمتين بهذا البحث في علاج الجدران والندبات الضخامية.

في المجموعة الأولى و هي المجموعة التي عولجت بالمشاركة بين الفيراباميل و التريامسنولون كان متوسط شدة المقياس عند التقييم القاعدي 10.14 وفي تقييم الأسبوع الخامس عشر كان متوسط شدة المقياس 2.59 ، أما المجموعة الثانية التي عولجت بالتريامسنولون فقط فكان متوسط شدة المقياس عند التقييم القاعدي 9.55 ، و في الأسبوع الخامس عشر كان متوسط شدة المقياس 2.59 و بالتالي فإن لكلا المجموعتين نفس الفعالية العلاجية في خفض شدة الندبات.

من حيث الشفاء تم الحصول على تسطح الندب في 11 مريضاً في مجموعة المشاركة بين الفيراباميل و التريامسنولون مقابل 9 مرضى في مجموعة التريامسنولون ، قد نفسر ذلك بالتأثير التآزري للمادتين الدوائيتين عندما تحقق في نسيج الجدران الليفي ، و كانت قيمة $(P\text{-Value} = 0.14)$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي العلاج من حيث شفاء الندبات.

عند تحليل بيانات المرضى تبعاً لعناصر المقياس الأربعة و هي التوعية و التصبغ و المرونة و الارتفاع كانت النتائج كالتالي :

فيما يتعلق بتوعية الندب :

لم يلاحظ farkاً إحصائياً هاماً من حيث التوعية بين المجموعتين ، و لاحظنا أن تبدل التوعية بشكل هام إحصائياً لم يحدث في مجموعة التريامسنولون ، أما في مجموعة الفيرياميل مع التريامسنولون فكان هناك fark إحصائياً هاماً عند مقارنة متوسط توعية الندبة بين الزيارة عند التشخيص والأسبوع الثاني عشر، مما يدفعنا للقول بأن التوعية من الصفات التي تتأخر بالتحسن، بقي أن نذكر أن مخطط التوعية أبدى ارتفاعاً طفيفاً في بداية العلاج بكلا المجموعتين ربما يرد ذلك لتوسع الشرعيات الذي يسببه التريامسنولون.

فيما يتعلق بدرجة تصبغ الندبة:

لاحظنا أن تبدل درجة تصبغ الندب لم يحدث بشكل هام في مجموعتي العلاج عند مقارنة متوسط درجة التصبغ بين التقييم القاعدي و كل النقاط الزمنية التالية، مما يدفعنا للقول أن درجة التصبغ من الصفات التي لا تبدي تحسناً ملحوظاً و هاماً إحصائياً عند المعالجة بالتريامسنولون و الفيرياميل أو عند العلاج بالتريامسنولون فقط.

و أما بالنسبة لمرونة الندب:

لاحظنا أن تبدل المرونة بشكل هام إحصائياً حدث في مجموعة العلاج بالتريامسنولون بعد جلسة الأسبوع الثالث ، أما في مجموعة العلاج بالفيرياميل مع التريامسنولون فإن تبدل المرونة حدث بشكل هام إحصائياً مباشرة بعد أول جلسة وعند مقارنة التقييم القاعدي بكل النقاط الزمنية التالية ، مما يدفعنا للقول أن المرونة من الصفات التي تتحسن بشكل مبكر عند العلاج بكلا الطريقتين.

و فيما يتعلق بارتفاع الندب:

لاحظنا أن تبدل الارتفاع حدث بشكل هام إحصائياً في كلا المجموعتين مباشرة بعد أول جلسة و عند مقارنة التقييم القاعدي بكل النقاط الزمنية التالية ، مما دفعنا للقول أن الارتفاع من الصفات التي تتحسن بسرعة و بشكل مبكر خلال المعالجة بكلا الطريقتين العلاجيتين، وأن كلاهما حقق خفض هام إحصائياً في معدل الارتفاع بدءاً من الأسبوع السادس.

المقارنة مع الدراسات العالمية

دراسة نشرت في 8 حزيران عام 2017 بعنوان ⁽¹³⁶⁾:

A new treatment of hypertrophic and keloids scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospective study.

أجريت هذه الدراسة في جامعة Maastricht في هولندا من قبل Kant ، ضمت 58 مريضاً تراوحت أعمارهم بين 9 و 82 عاماً عولجوا بالمشاركة بين :

(verapamil 2,5 mg/ml) و (triamcinolone acetone 40 mg/ml)

والتي أثبتت كما في دراستنا فعالية هذه الطريقة العلاجية في علاج الجدرات و الندبات الضخامية تجلى ذلك بانخفاض الشدة الكلية لمقياس POSAS و كذلك بانخفاض مشعراته.

الدراسة الهولندية	دراستنا	
58 مريضاً	22 مريضاً	عدد المرضى
M : F 40–60%	M : F 36.4–63.6%	الجنس
بين 9 و 82 عاماً	بين 18 و 60 عاماً	أعمار المرضى
Mean time 3.84 years	Mean time 11.72 months	مدة الندبات
Verapamil + Triamcinolon	Verapamil + Triamcinolon	ذراع المقارنة
1:1 Verapamil 2.5 mg/ml + Triamcinolon 40 mg/ml	1:1 Verapamil 2.5 mg/ml + Triamcinolon 40 mg/ml	تركيز الدواء المدروس
T1= w0 T2= after 1W T3= 3w after w0	Every 3 weeks 5 sessions or less when flattened	تواتر الحقن
POSAS	VANCOUVER	مقياس شدة الندبة

النتائج	انخفض مقياس الشدة الكلية من 10.14 إلى 2.59	انخفض مقياس الشدة الكلية من 67.66 إلى 39.00
	انخفض مشعر التوعية من 2.86 إلى	انخفض مشعر التوعية من 7.62 إلى
	2.55	6.33
	انخفض مشعر التصبغ من 1.77 إلى	انخفض مشعر التصبغ من 5.28 إلى
	1.55	4.89
	انخفض مشعر المرونة من 3.45 إلى	انخفض مشعر المرونة من 5.00 إلى
	0.91	2.00
	انخفض مشعر الارتفاع من 2.45 إلى	انخفض مشعر الارتفاع من 4.63 إلى
	0.41	2.33

المناقشة:

- ✓ أبدى مشعرا التصبغ و التوعية في الدراسة العالمية عدم وجود فروق إحصائية جوهرية تجلى ذلك بالتحسن القليل و البطيء وهذا يتوافق مع دراستنا ربما نعزي ذلك للتركيز العالي للتريامسنولون في الخليط ، و الذي من أهم تأثيراته توسع الشعريات و اضطرابات التصبغ.
- ✓ بينما بالنسبة لمشعر المرونة : ففي الدراسة العالمية وكذلك في دراستنا كان هناك فروق إحصائية جوهرية مع تحسن باكر وسريع ربما هذا يتوافق مع آلية العمل المتآزر بين التريامسنولون و الفيراباميل بزيادة إنتاج طلائع الكولاجيناز وبالتالي تقليل النسيج الليفي والكولاجين في الجدران.
- ✓ بالنسبة لمشعر الارتفاع بالدراسة العالمية ودراستنا فقد حقق انخفاضاً إحصائياً هاماً ومبكراً وبعد أول جلسة علاجية.

الخلاصة

أثبتنا في دراستنا هذه أن لكلا الطريقتين المطبقتين في علاج الجدرات و الندبات الضخامية نفس الفعالية العلاجية في خفض شدة الندبات، ولم يكن هناك فروق إحصائية هامة من حيث الشفاء. و بالنسبة لعناصر مقياس فانكوفر فإن مرونة و ارتفاع الندبة حققا الاستجابة الأكبر لكلا نوعي العلاج ، بينما تأخرت التوعية بالاستجابة في نوعي العلاج ، أما بالنسبة للتصبغ فلم تحقق المجموعتين أي فعالية إحصائية هامة.

التوصيات

- نظراً لأن طريقة الحقن بالمشاركة بين الفيراباميل و التريامسنولون كان لها نفس فعالية العلاج بطريقة الحقن بالتريامسنولون فقط ، فإننا نوصي بعدم إضافة الفيراباميل للتريامسنولون عند علاج الجدرات و الندبات الضخامية.
- نوصي بإجراء دراسات من أجل تقييم فعالية التناوب بين المادتين في كل جلسة أو مشاركة الفيراباميل و التريامسنولون مع طريقة علاجية أخرى للحصول على نتائج أفضل.

صور لمريض قبل وبعد العلاج بالحقن بالمشاركة بين الفيراباميل و التريامسنولون:



صور لمريض قبل و بعد العلاج بالحقن بالتريامسنولون:



صور لمريض قبل وبعد العلاج بالحقن بالمشاركة بين الفيراباميل والتريامسنولون :



صور لمريض قبل وبعد العلاج بالحقن بالمشاركة بين الفيراباميل والتريامسنولون:



REFERENCES

1. Lee HJ and Jang YJ. "Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids." *Int J Mol Sci.* 2018 Mar; 19(3): 711.
2. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:606.
3. Köse O, Wasseem A. Keloids and hypertrophic scars: are they two different sides of the same coin? *Dermatol Surg* 2008;34:336–46.
4. Shaheen A, Khaddamand J, Kesh F. Risk factors of keloids in Syrians. *BMC Dermatology.* 2016; 16: 13.
5. Bayat A, Arscott G, Ollier W. "Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars." *British journal of plastic surgery* 58.1 (2005): 28-37.
6. Olaitan PB, Olabanji JK, Oladele AO. Symptomatology of keloids in Africans. *Sierra Leone Journal of Biomedical Research.* 2013; 5: 29-33.p
7. Marneros AG, Norris JEC, Olsen BR. Clinical genetics of familial keloids. *Arch Dermatol* 2001;137:1429–34.
8. Sukari HA, Emami Z, Salahshourifar I. Keloid scarring: understanding the genetic basis, advances, and prospects. *Archives of plastic surgery.* 2012; 39: 184-189.
9. Clark JA, Turner ML, Howard L. "Description of familial keloids in five pedigrees: evidence for autosomal dominant inheritance and phenotypic heterogeneity." *BMC dermatology.* (2009):9:1-9.
10. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J. On the nature of hypertrophic scars and keloids : a review *Plast Reconstr Surg* 1999 ; 104:1435–58
11. Brown JJ, Bayat A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. *Br J Dermatol* 2006;161:8–18.
12. Chen GY, Cheng YW, Wang CY. Prevalence of skin diseases among school-children in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *J For-mos Med Assoc* 2008;107:21–9.
13. Sun LM, Wang KH, Lee YG. "Keloid incidence in Asian people and its comorbidity with other fibrosis-related diseases: a nationwide population-based study." *Archives of dermatological research* 306.9 (2014): 803-808.
14. Shih B and Bayat A. "Genetics of keloid scarring." *Archives of dermatological research* 302.5 (2010): 319-339.

15. Nakashima M, Chung S, Takahashi A. "A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population". *Nat Genet.* 2010; 42: 768-771.
16. Marneros AG, Norris J E, Watanabe S. "Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11". *J Invest Dermatol.* 2004; 122: 1126-1132.
17. Brown JJ, Ollier WE, Thomson W. Positive association of HLADRB1* 15 with keloid disease in Caucasians. *Int J Immunogenet.* 2008; 35: 303-307.
18. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Mol Med.* 2011; 17: 113-125.
19. Lu WS, Zheng XD, Yao XH. "Clinical and epidemiological analysis of keloids in Chinese patients". *Arch Dermatol Res.* 2015 Mar. 307 (2):109-14.
20. Park TH, Park JH, Tirgan MH. "Clinical Implications of Single-Versus Multiple-Site Keloid Disorder: A Retrospective Study in an Asian Population." *Annals of plastic surgery* 74.2 (2015): 248-251.
21. Mandal A, Imran D, and Rao GS. "Spontaneous keloids in siblings." *Irish medical journal* 97.8 (2004): 250-251.
22. Collins J, Foley AR, Straub V. Spontaneous keloid formation in patients with Bethlem myopathy. *Neurology* 2012;79:2158.
23. English RS ,Shenefelt PD. Keloid and hypertrophic scars *Dermatol Surg*1999;25:631–8.
24. Berman B, Elston DM. Keloid and Hypertrophic Scar Clinical Presentation. *Medscape.* May 29.2020.
25. Philandrianos C, Kerfant N, Jaloux C. Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis. *Annales de chirurgieplastique et esthétique*. 2016; 61: 128- 135.
26. Robles DT, Moore E, Draznin M. Keloids: Pathophysiology and management. *Dermatology Online Journal.* 2007; 13: 9.
27. Wolfram D, Tzankov A, Pulzl P. "Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management." *Dermatologic Surgery* 35.2 (2009): 171-181.
28. Toure AM, Saka B, Walla KT. Is There an Association between Keloids and Blood Groups? *International Scholarly Research Network ISRN Dermatology.* 2012; 4.

29. Sharquie KE, Al-Dhalimi MA. Keloid in Iraqi Patients: A Clinicohistopathologic Study. *Dermatol Surg.* 2003; 29: 847-851.
30. Roble DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloid.. *Clin Dermatol* 2007;25:26–32.
31. Gao FL, Jin R, Zhang L. The contribution of melanocytes to pathological scar formation during wound healing. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2013; 6: 609-613.
32. Machan S , Monila-Ruis AM and Requena L. Hypertrophic scars and keloids. In: Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al. editors. *dermatology.* 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p.1713-1714.
33. Perdanakusuma David S. "The Effect of Melanin Concentration on Collagen Accumulation in Keloid." *Folia Medica Indonesiana* 42.4 (2006): 218-227.
34. Ramakrishnan KM, Thomas KP, Sundararajan CR. Study of 1,000 patients with keloids in south India. *Plast Reconstr Surg.* 1974; 53: 276-280.
35. Aref S, Jannati AA, Moravvej H. Comparison of Therapeutic Response of Keloids to Cryotherapy Plus Intralesional Triamcinolone Acetonide or Verapamil Hydrochloride. *Journal of Skin and Stem Cell.* 2015; 2: e29284.
36. Ghatnatti V, Sarma D, Saikia U. Enlarged hands and feet: not always acromegaly. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16(Suppl. 2):S318–20.
37. C.R.L. Keloids and Hypertrophic Scars. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., & Creamer D, editor. *Rook's Textbook of Dermatology.* 9th ed. John Wiley & Sons; 2016. p.2587.
38. Huang C, Ogawa R. The link between hypertension and pathological scarring: does hypertension cause or promote keloid and hypertrophic scar pathogenesis? *Wound Repair* 2014;22:462–6.
39. Monarca C, Maruccia M, Palumbo F. A rare case of Postauricular Spontaneous Keloid in an Elderly Patient. *In Vivo.* 2012; 26: 173-175.
40. Oittinen, Henna AL, and Michael O. "Multiple nonsyndromic spontaneous keloids in allergic disease." *Plastic and reconstructive surgery* 119.2 (2007) :.763-762 .
41. Naylor MC, Brissett AE. Current concepts in the etiology and treatment of keloids. *Facial Plastic Surgery.* 2012; 28: 504-512.

42. Tokumura F, Mori K, Ohmori Y. The relationship between skin stretching/contraction and pathologic scarring: The important role of mechanical forces in keloid generation. *The International Journal of Tissue repair and Regeneration*. 2012; 20: 149-157.
43. Kelly AP. Update on the Management of Keloids. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2009; 28: 71-76.
44. Shih B, Garside E, Bayat A. "Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease." *Wound repair and regeneration* 18.2 (2010): 139-153.
45. Russell SB, Trupin KM, Russell JD . "Epigenetically altered wound healing in keloid fibroblasts." *Journal of Investigative Dermatology* 130.10 (2010): 2489-2496.
46. Muthusubramaniam L, Martin G, Desai T. "Effect of collagen nanotopography on keloid fibroblast proliferation and matrix synthesis: implications for dermal wound healing." *Tissue Engineering Part A* 20.19-20 (2014): 2728-2736.
47. He S, Liu X, Yang Y. "Mechanisms of transforming growth factor β 1/Smad signalling mediated by mitogen-activated protein kinase pathways in keloid fibroblasts." *British Journal of Dermatology* 162.3 (2010): 538-546.
48. Li J, Coa J, Li M. "Collagen triple helix repeat containing-1 inhibits transforming growth factor- β 1-induced collagen type I expression in keloid." *British Journal of Dermatology* 164.5 (2011): 1030-1036
49. Chen JJ, Zhao S, Cen Y. Effect of heat shock protein 47 on collagen accumulation in keloid fibroblast cells. *Br J Dermatol* 2007;156:1188–95
50. Zhang Z, Nie F, Kang C. 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.
51. Hunzelmann N, Anders S, Sollberg S. Coordinate induction of collagen type I and biglycan expression in keloids. *Br J Dermatol* 1996;135:394–9.
52. Valdovinos MR, Flisser A, Karasik SK. "Keloid skin scars: the influence of hyperbaric oxygenation on fibroblast growth and on the expression of messenger RNA for insulin like growth factor and for transforming growth factor." *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal* 47.7 (2011): 421-424.

53. Felice BD, Ciarmiello LF, Garbi C. "Differential p63 and p53 expression in human keloid fibroblasts and hypertrophic scar fibroblasts." *DNA and cell biology* 26.8 (2007): 541-547.
54. Lu F, Gao J, Ogawa R. "Variations in gap junctional intercellular communication and connexin expression in fibroblasts derived from keloid and hypertrophic scars." *Plastic and reconstructive surgery* 119.3 (2007): 844-851.
55. Vinken Mathieu. "Role of connexin-related signalling in hepatic homeostasis and its relevance for liver-based in vitro modelling." *World J. Gastrointest. Pathophysiol* 2 (2011) :82- 87.
56. Sidgwick GP, Bayat A. "Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 26.2 (2012): 141-152.
57. Hahn JM, Glaser K, McFarland KL. "Keloid-derived keratinocytes exhibit an abnormal gene expression profile consistent with a distinct causal role in keloid pathology." *Wound Repair and Regeneration* 21.4 (2013): 530-544.
58. Jumper N, Paus R, Bayat A. Functional histopathology of keloid disease. *Histol Histopathol* 2015;30:1033–57.
59. Ravn V, Dabelsteen E. "Tissue distribution of histo-blood group antigens." *Apmis* 108.1 (2000): 1-28.
60. Wulff BC, Parent AE, Meleski MA. "Mast cells contribute to scar formation during fetal wound healing." *Journal of Investigative Dermatology* 132.2 (2012): 458-465.
61. Cheng B, Liu HW, Fu XB. Coexistence and up-regulation of three types of opioid receptor, mu, delta and kappa, in human hypertrophic scars. *Br J Dermatol* 2008;158:713–20.
62. Profyris C ,Tziotzios C ,Do Vale I.Cutaneous scarring : Pathophysiology ,molecular mechanisms ,and scar reduction therapeutics PartI The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:1–10.
63. Sziksz E, Pap D, Lippai R. "Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family." *Mediators of inflammation* 2015 (2015).
64. Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars *J Dermatol Surg On col* 1993;19:738–46.

65. Smith O J, McGrouther DA. "The natural history and spontaneous resolution of keloid scars." *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 67.1 (2014): 87-92.
66. Chike-Obi CJ, Cole PD, Brissett AE. "Keloids: pathogenesis, clinical features, and management." *Seminars in plastic surgery*. Vol. 23. No. 03. © Thieme Medical Publishers, 2009.
67. Brusselaers N, Pirayesh A, Hoeksema H. Burn scar assessment: a systematic review of different scar scales *J Surg Res* 2010;164:e115–23.
68. Van de Kar A, Corion L, Smeulders M. Reliable and feasible evaluation of linear scars by the Patient and Observer Scar Assessment Scale. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:514–22.
69. Kantor J. The SCAR (Scar Cosmesis Assessment and Rating) scale: development and validation of a new outcome measure for postoperative scar assessment. *Br J Dermatol* 2016;175:1394–6.
70. Lee JY, Yang CC, Chao SC. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol* 2004;26:379–84.
71. Meshref SS and Mufti ST. "Keloid and hypertrophic scars: comparative histopathological and immunohistochemical study." *Medical Science* 17.3 (2010).
72. Abdou AG, Maraee AH, Saif HF. Immunohistochemical evaluation of COX-1 and COX-2 expression in keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol* 2014;36:311–17.
73. Machan S, Monila-Ruis AM and Requena L. Hypertrophic scars and keloids. In: Bologna JL, Schaffer J V, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al, editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p1715.
74. Berman B, Elston DM. Keloid and Hypertrophic Scar Treatment & Management. *Medscape*. May 29, 2020.
75. Hayashi T, Furukawa H, Oyama A. A New Uniform Protocol of Combined Corticosteroid Injections and Ointment Application Reduces Recurrence Rates After Surgical Keloid/Hypertrophic Scar Excision. *Dermatol Surg*. 2012 Jan 24.
76. Lisa A, Matthew M, Anthony A. "Triamcinolone Stimulates bFGF Production and Inhibits TGF- β 1 Production by Human Dermal Fibroblasts." *Dermatologic surgery* 28.8 (2002): 704-709.

77. Berman B, Perez OA, Konda S. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg*. 2007;33(11):1291–1302.
78. Reish RG, Eriksson E. Scar treatments: preclinical and clinical studies. *J Am Coll Surg*. APRIL 2008;206(4):719–730.
79. Juckett G, Hartman-Adams H. "Management of keloids and hypertrophic scars." *American family physician* 80.3 (2009): 253-60.
80. Tziotzios C, Profyris C, Sterling J .Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures .*J Am Acad Dermatol* 2012 Jan;66(1):13-24; quiz 25-6. doi: 10.1016/j.jaad.2011.08.035.
81. Gupta S, Kumar B. Intralesional cryosurgery using lumbar puncture and/or hypodermic needles for large, bulky, recalcitrant keloids. *Int J Dermatol*. 2001 May. 40(5):349-53.
82. Van Leeuwen MC, Molier J, Niessen BF. "Intralesional cryotherapy for treatment of keloid scars: a prospective study." *Plastic and reconstructive surgery* 135.2 (2015): 580-589.
83. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy: a randomized, prospective study and review of the literature. *Dermatol Surg*. 1996 Jun. 22(6):569-74.
84. Akita S, Akino K, Yakabe A. Combined surgical excision and radiation therapy for keloid treatment. *J Craniofac Surg*. 2007 Sep. 18(5):1164-9.
85. Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Oct. 47(4 Suppl):S209-11.
86. Basan M, Elgeti J, Hannezo E. Alignment of cellular motility forces with tissue flow as a mechanism for efficient wound healing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:2452-9.
87. Jing Xu , Elan Yang, Nan-Ze Yu .The radiation therapy in keloids treatment: a comprehensive review of pathomechanism, damage mechanisms and cellular response. *Plast Aesthet Res* 2017;4:116-126.10.20517.

88. Yamamori T, Ike S, Bo T. Inhibition of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein 1 (Drp1) impairs mitochondrial fission and mitotic catastrophe after x-irradiation. *Mol Biol Cell* 2015;26:4607-17.
89. Berman B, Nestor MS, Gold MH. A retrospective registry study evaluating the long-term efficacy and safety of superficial radiation therapy following excision of keloid scars. *J Clin Aesthetic Dermatol.* Oct. 2020.
90. Rabbani J, Khan KU, Mehrose Y. The efficacy of excision followed by intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone acetonide versus excision followed by radiotherapy in the treatment of ear keloids: A randomized control trial *Burns*. 2018 Sep;44(6):1489-1495.
91. Chan HH, Wong DS, Ho WS. The use of pulsed dye laser for the prevention and treatment of hypertrophic scars in Chinese persons. *Dermatol Surg* 2004;30(7):987–994; discussion 994.
92. Obara I, Telezhkin V, Alrashdi I. Histamine, histamine receptors, and neuropathic pain relief. *Br J Pharmacol* 2020;177(3):580–599.
93. Kim JH, Roh MR, Chang HS. "The combination of copper bromide laser, a 10 600 nm ablative carbon dioxide laser and intralesional triamcinolone for the treatment of hypertrophic thyroidectomy scars." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26.1 (2012): 125-126.
94. Sabry HH, Abdel Rahman SH, Hussein MS. The Efficacy of Combining Fractional Carbon Dioxide Laser With Verapamil Hydrochloride or 5-Fluorouracil in the Treatment of Hypertrophic Scars and Keloids: A Clinical and Immunohistochemical Study. *Dermatologic Surgery*. 45(4):536–546, APRIL 2019.
95. Wagner JA, Paasch U, Bodendorf MO. Treatment of keloids and hypertrophic scars with the triple-mode Er:YAG laser: A pilot study. *Med Laser Appl*. 2011. 26:10–5.
96. De las Alas JM, Siripunvarapon AH and Dofitas BL. Pulsed dye hypertrophic scars: a systematic laser for the treatment of keloid and review." *Expert review of medical devices* 9.6 (2012): 641-650.
97. Alster T. Laser scar revision: comparison study of 585-nm pulsed dye laser with and without intralesional corticosteroids. *Dermatol Surg*. 2003 Jan. 29(1):25-9.
98. Philipp CM, Scharschmidt D, Berlien HP. Laser treatment of scars and keloids – How we do it. *Medical Laser Application*. 2008; 23:79–86.

99. Akaishi S, Koike S, Dohi T. Nd:YAG Laser Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars. *Eplasty*. 2012; 12:e1.
100. Patel PM ,Bakus AD, Garden BC.Treatment of Pain in Keloids Using Only a Long-Pulsed 1064 nm Nd:YAG Laser.Lasers in Surgery and Medicine/Volume 53, Issue 1/ p. 66-69.25 November 2020.
101. Bellew SG, Weiss MA, Weiss RA. Comparison of intense pulsed light to 595-nm long-pulsed dye laser for treatment of hypertrophic surgical scars: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2005 Jul-Aug. 4(4):448-52.
102. Erol OO, Gurlek A, Agaoglu G. Treatment of hypertrophic scars and keloids using intense pulsed light (IPL). *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Nov. 32(6):902-9.
103. Chiu LL, Sun CH, Yeh AT. Photodynamic therapy on keloid fibroblasts in tissue-engineered keratinocyte-fibroblast co-culture. *Lasers Surg Med*. 2005 Sep. 37(3):231-44.
104. Heckenkamp J, Aleksic M, Gawenda M. Modulation of human adventitial fibroblast function by photodynamic therapy of collagen matrix. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 651–659.
105. Ud-Din S, Thomas G, Morris J.Photodynamic therapy: an innovative approach to the treatment of keloid disease evaluated using subjective and objective non-invasive tools. *Arch Dermatol Res* 2013; 305:205–14.
106. Shockman S, Paghdal KV, and Cohen G. "Medical and surgical management of keloids: a review." *Journal of drugs in dermatology: JDD* 9.10 (2010): 1249-1257.
107. Bijlard E, Steltenpool S, Niessen FB. Intralesional 5-fluorouracil in keloid treatment: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(7): 778–782.
108. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Mar. 52(3 Pt 1):474-9.
109. Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(9):1003–1007.

110. Berman B, Maderal A, and Raphael B. "Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment." *Dermatologic Surgery* 43 (2017): S3-S18.
111. Viera MH, Caperton CV, Berman B. Advances in the treatment of keloids. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(5):468-80.
112. Manca G, Pandolfi P, Gregorelli C. Treatment of keloids and hypertrophic scars with bleomycin and electroporation. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Oct. 132(4):621e-630e.
113. Aggarwal H, Saxena A, Lubana PS. "Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleomycin." *Journal of cosmetic dermatology* 7.1 (2008): 43-49.
114. Camacho-Martínez FM, Rey ER, Serrano FC. "Results of a combination of bleomycin and triamcinolone acetonide in the treatment of keloids and hypertrophic scars." *Anais brasileiros de dermatologia* 88.3 (2013): 387-394.
115. Giugliano G, Pasquali D, Notaro A. Verapamil inhibits interleukin-6 and vascular endothelial growth factor production in primary cultures of keloid fibroblasts. *Br J Plast Surg*. 2003;56(8):804–809.
116. Wang RU, MaoYU , Zhengyong LI. "Role of verapamil in preventing and treating hypertrophic scars and keloids." *International wound journal* (2015).
117. Kwon SY, Park SD, Park K. Comparative effect of topical silicone gel and topical tretinoin cream for the prevention of hypertrophic scar and keloid formation and the improvement of scars. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Aug. 28(8):1025-33.
118. Stashower ME. Successful treatment of earlobe keloids with imiquimod after tangential shave excision. *Dermatol Surg* 2006; 32:380–6.
119. Soares-Lopes LR, Alencar AP, da Silva BB. Morphological and morphometric analysis of the effects of intralesional tamoxifen on keloids. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 May;242(9):926-929.
120. Berman B, Poochareon V, Villa AM. "An open-label pilot study to evaluate the safety and tolerability of tacrolimus ointment 0.1% for the treatment of keloids." *COSMETIC DERMATOLOGY-CEDAR KNOLLS*- 18.6 (2005): 399-406.

121. Gauglitz GG, Bureik D, Pavicic T. "Botulinum toxin A for the treatment of keloids." *Skin pharmacology and physiology* .25.6 (2012): 313-8.
122. Austin E, Koo E, Jagdeo J. The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatologic Surgery*. 44(2):149–157, FEBRUARY 2018.
123. Gamil HD, Khattab FM, El Fawal MM. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, botulinum toxin type A, and their combination for the treatment of keloid lesions. *J Dermatolog Treat*. 2020 Aug;31(5):535-544.
124. Hewedy ES, Sabaa BE, Hegab DS. Combined intralesional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus intralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids. *J Dermatolog Treat*. 2020 Mar 4;1-7.
125. Ong CT, Khoo YT, Mukhopadhyay A. mTOR as a potential therapeutic target for treatment of keloids and excessive scars. *Exp Dermatol*. 2007;16:394–404.
126. Ong CT, Khoo YT, Tan EK. Epithelial-mesenchymal interactions in keloid pathogenesis modulate vascular endothelial growth factor expression and secretion. *J Pathol*. 2007;211:95–108.
127. Salem A, Assaf M, Helmy A. Role of vascular endothelial growth factor in keloids: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol*. 2009;48(10):1071–1077.
128. Zhang GY, Yi CG, Li X. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression in keloid fibroblasts by vector-mediated vascular endothelial growth factor shRNA: a therapeutic potential strategy for keloid. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(4):177–184.
129. Tiede S, Ernst N, Bayat A. Basic fibroblast growth factor: a potential new therapeutic tool for the treatment of hypertrophic and keloid scars. *Ann Anat*. 2009;191(1):33–44.
130. Naim R, Naumann A, Barnes J. Transforming growth factor-beta1-antisense modulates the expression of hepatocyte growth factor/scatter factor in keloid fibroblast cell culture. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(2):346–352.
131. Liechty KW, Kim HB, Adzick NS. Fetal wound repair results in scar formation in interleukin-10-deficient mice in a syngeneic murine model of scarless fetal wound repair. *J Pediatr Surg*. 2000;35:866–872. discussion 872–863.

132. Liu W, Wang DR, Cao YL. TGF-beta: a fibrotic factor in wound scarring and a potential target for anti-scarring gene therapy. *Curr Gene Ther.* 2004;4(1):123–136.
133. Meier K, Nanney LB. Emerging new drugs for scar reduction. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2006;11(1):39–47.
134. Sandulache VC, Parekh A, Li-Korotky H. Prostaglandin E2 inhibition of keloid fibroblast migration, contraction, and transforming growth factor (TGF)-beta1-induced collagen synthesis. *Wound Repair Regen.* 2007;15(1):122–133.
135. Thompson CM, Sood RF, Honari S. What score on the Vancouver Scar Scale constitutes a hypertrophic scar? Results from a survey of North American burn-care providers *Burns.* 2015 Nov;41(7):1442-8.
136. Kant SB, van den Kerckhove E, Colla C. A new treatment of hypertrophic and keloid scars with combined triamcinolone and verapamil: a retrospective study. *Eur J Plast Surg.* 2018;41(1):69-80. doi: 10.1007/s00238-017-1322-y. Epub 2017 Jun 8. PMID: 29398785.
137. Ahuja RB, Chatterjee P. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids. *Burns.* 2014 Jun;40(4):583-8. doi: 10.1016/j.burns.2013.09.029. Epub 2013 Oct 31.
138. Abou-Taleb DA, Badary DM. Intralesional verapamil in the treatment of keloids: A clinical, histopathological, and immunohistochemical study. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Jan;20(1):267-273. doi: 10.1111/jocd.13476. Epub 2020 May 27.