



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

دراسة فعالية لصاقة النيتروغليسيرين في معالجة عقيدات الصيوان المؤلمة

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالبة الدراسات العليا:

ديانا أحمد عاصي

إشراف:

الأستاذ الدكتور نضال حمادي

العام الدراسي: 2022م

ﺗﺼﺮﯨﺢ

أﺻﺮﺡ بأنّ ﺑﺤﺚ ﺍﻟﻤﻮﺻﻮﻑ ﻓﻲ ﺍﻻطﺮﻭﺡﺔ ﺑﻌﻨﻮﺍﻥ (ﺩﺭﺍﺳﺔ ﻓﻌﺎﻟﯩﺔ ﻟﺼﺎﻗﺔ ﺍﻟﻨﯩﺘﺮﻭﻏﻠﯩﺴﯩﺮﯨﻦ ﻓﻲ ﻣﻌﺎﻟﺠﺔ ﻋﻘﯩﺪﺍﺕ ﺍﻟﺼﯩﻮﺍﻥ ﺍﻟﻤﻮﻟﻤﺔ) ﻻ ﻳﻮﺟﺪ ﺃﻱ ﺟﺰﺀ ﻣﻦ ﻫﺬﺓ ﺍﻻطﺮﻭﺡﺔ ﺃﺧﺪ ﺑﺎﻟﻜﺎﻣﻞ ﻣﻦ ﻋﻤﻞ ﺁﺧﺮ ﺃﻭ ﺁﻧﺠﺰ ﻟﻠﺤﺼﻮﻝ ﻋﻠﻰ ﺷﻬﺎﺩﺓ ﺁﺧﺮﻯ ﻓﻲ ﻫﺬﺓ ﺟﺎﻣﻌﺔ ﺃﻭ ﻓﻲ ﺃﻱ ﺟﺎﻣﻌﺔ ﺁﺧﺮﻯ ﺃﻭ ﺃﻱ ﻣﻌﻬﺪ ﺗﻌﻠﯩﻤﻲ ﻭﺃﻥ ﺍﻟﺄﻋﻤﺎﻝ ﻭﺍﻟﻨﺘﺎﺋﺞ ﺍﻟﻤﺰﻛﻮﺭﺓ ﻛﻠﻬﺎ ﻫﻲ ﻧﺘﯩﺠﺔ ﺟﻬﻮﺩﻯ ﺍﻟﺸﺨﺼﯩﺔ ﻭﺑﺘﻮﺟﯩﻪ ﻣﻦ ﺍﻟﻤﺸﺮﻑ، ﻭﺃﻥ ﺃﻳﺔ ﻣﻌﻠﻮﻣﺎﺕ ﺃﻭ ﻧﺘﺎﺋﺞ ﺁﺧﺮﻯ ﺫﻛﺮﺕ ﻗﺪ ﻧﺴﺒﺖ ﺇﻟﻰ ﻣﺼﺎﺩﺭﻫﺎ ﻭﻣﻮﻟﻔﯩﻬﺎ ﻓﻲ ﺍﻟﻨﺼ ﻭﻓﻲ ﻗﺎﺋﻤﺔ ﺍﻟﻤﺮﺍﺟﻊ.

الإهداء

كلمة شكر...

إلى وطني الثاني الحبيب سوريا التي أتاح لي الفرصة لأحقق حلمي...

إلى والدي الحبيب الذي قدّم الغالي ووقف بجانبني في كل خطوة...

إلى أمي الغالية التي وضعتني على طريق الحياة وعلمتني مواجهة الصعاب...

إلى إخوتي الأعزاء الذين كان لهم الأثر في إزالة الكثير من العقبات...

وشكر خاص إلى أساتذتي الكرام في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق ممّن وهبوني

العلم والمعرفة ولم يتوانوا في مد يد العون لي..

والشكر الكبير للأستاذ الدكتور نضال حمادي لإتاحته الفرصة لي بتقديم هذه الأطروحة تحت

إشرافه مشكوراً...

أهديكم هذا البحث...

فهرس المحتويات

1	الجزء التمهيدي
1	المقدمة
1	مسوّغات البحث وتساؤلاته
2	فرضيّة البحث وأهميّته
3	الدراسات المرجعيّة
6	الفصل الأول: الدراسة المرجعيّة
7	التعريف
7	اللمحة التاريخية والوصف العام
7	المرادفات والإدراج
8	الوبائيات
9	الآليّة المرضية
10	العوامل المؤهّبة
12	الموجودات السريرية
14	التهاب الغضروف والجلد العقيدي نسيجياً
15	التشخيص التفريقي
16	السير والإنذار
17	التشخيص والإستقصاءات
17	العلاج
21	لمحة عامة عن لصاقة النيتروغليسرين
23	الفصل الثاني: مواد الدراسة وطرائقها
24	عيّنة المرضى والحجم
25	معايير القبول
25	معايير الاستبعاد

26	الاعتبارات الأخلاقية
26	طريقة إجراء البحث
27	طرائق البحث وتكاليفه
27	العينات وتحليلها
29	ملحق استمارة الموافقة المستنيرة
30	ملحق الإستبيان
32	الفصل الثالث: الدراسة العملية
33	توزّع عينة الدراسة حسب الجنس
34	وصف العينة حسب العمر
35	التوزّع النسبي لأفراد العينة حسب الشكوى الرئيسية
35	التوزّع النسبي لأفراد العينة حسب الشكل السريري للآفة
36	التوزّع النسبي لأفراد العينة حسب موقع توضع الآفة
38	دراسة العلاقة بين موقع توضع الآفة والجنس
39	التوزّع النسبي لأفراد العينة حسب الاستجابة العلاجية في تحسّن الألم
39	التوزّع النسبي لأفراد العينة حسب الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للآفة
41	التوزّع النسبي لأفراد العينة حسب الاستجابة العلاجية النهائية
43	دراسة العلاقة بين الشكل السريري للآفة والاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للآفة
44	دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الألم والشكوى الرئيسية
45	دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للآفة وتحسّن الألم
46	دراسة التأثيرات الجانبية (الصداع)
47	الفصل الرابع: مناقشة نتائج الدراسة ومقارنتها مع الدراسات العالمية
48	مناقشة نتائج الدراسة
50	مقارنة مع دراسات عالمية
56	الفصل الخامس: الخلاصة والتوصيات
58	المصادر والمراجع
62	الملحق

فهرس الصور

12	الصورة 1: الشكل المتجلب لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي
12	الصورة 2: الشكل المتقرح مع حواف مرتفعة لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي
13	الصورة 3: البوارز الغضروفية لصيوان الأذن
15	الصورة 4: التهاب الغضروف والجلد العقيدي نسيجياً
18	الصورة 5: رغبة ذاتية الالتصاق لتخفيف الضغط على الصيوان
63	الصورة 6: المريض رقم 1 قبل العلاج
63	الصورة 7: المريض رقم 1 بعد العلاج
64	الصورة 8: المريض رقم 2 قبل العلاج
64	الصورة 9: المريض رقم 2 بعد العلاج
65	الصورة 10: المريض رقم 3 قبل العلاج
65	الصورة 11: المريض رقم 3 بعد العلاج

فهرس الجداول:

34	الجدول (1) توزع عينة الدراسة حسب الجنس
34	الجدول (2) متوسط العمر حسب الجنس
35	الجدول (3) توزع عينة الدراسة حسب الشكوى الرئيسية
37	الجدول (4) توزع عينة الدراسة حسب موقع توضع الآفة
38	الجدول (5) العلاقة بين موقع توضع الآفة والجنس
39	الجدول (6) توزع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية في تحسن الألم
40	الجدول (7) توزع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة
42	الجدول (8) توزع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية النهائية
43	الجدول (9) العلاقة بين الشكل السريري للآفة والاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة
44	الجدول (10) العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسن الألم والشكوى الرئيسية
45	الجدول (11) العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة وتحسن الألم
46	الجدول (12) توزع عينة الدراسة حسب وجود الصداع كتأثير جانبي للعلاج
51	الجدول (13) مقارنة دراستنا مع دراسة Colmenero et al. 2014
53	الجدول (14) مقارنة دراستنا مع دراسة Flynn et al. 2011

فهرس المخطّطات البيانية:

36	المخطّط البياني (1) الرسم بالأعمدة لتوزّع عيّنة الدراسة حسب الشكل السريري لآفة
40	المخطّط البياني (2) الرسم بالأعمدة لتوزّع عيّنة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري لآفة
42	المخطّط البياني (3) الرسم بالأعمدة لتوزّع عيّنة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية النهائية

الملخص

المقدمة: التهاب الغضروف والجلد العقيدي أو ما يعرف بعقيدات الصيوان المؤلمة حالة التهابية سليمة تصيب غضروف وجلد صيوان الأذن. تظهر على شكل حطاطة أو عقيدة التهابية قد تتقرح أو تتجلبب وتتوضع عادة على الحتار أو مقابل الحتار. تتميز بالألم الشديد خاصة في أثناء النوم.

هدف البحث: تقييم مدى تأثير لصاقة النيتروغليسرين على إحداث فرق في المعالجة في تخفيف الألم وتحسين الآفة السريرية لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي أو ما يعرف بعقيدات الصيوان المؤلمة. لأنه علاج غير غازي وسهل التطبيق ومتوافر بشكل واسع وليس ذا تكلفة مادية عالية.

طرق البحث: أجريت الدراسة على عينة المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية بشكوى عقيدات مؤلمة على صيوان الأذن فجرى التشخيص سريرياً ألا هو عقيدات الصيوان المؤلمة (التهاب الغضروف والجلد العقيدي) وصورت الآفات تصوير فوتوغرافي قبل البدء بالعلاج وبعد انتهاء مدة العلاج التي كانت شهرين. أخذت الموافقة المستتيرة من المرضى والمعلومات المطلوبة للدراسة وتزويد المرضى باللصاقات وتدريبهم على طريقة التطبيق. تم تحليل البيانات بواسطة برنامج SPSS-V.25 وإجراء الإحصاء على نوعيه الوصفي والإستدلالي بالإستعانة بطرق التحليل الإستدلالي.

النتائج: بلغ عدد أفراد العينة 20 مريضاً مشخّصاً لديه سريرياً عقيدات الصيوان المؤلمة (التهاب الغضروف والجلد العقيدي). أغلبية المرضى كانوا من الذكور (20/17، 85%) مقابل (20/3، 15%) إناث. 15 مريضاً (75%) راجعوا بقصة ألم يحدث فقط عند النوم بينما 5 مرضى (25%) راجعوا بقصة ألم نوبي لا يرتبط فقط مع النوم. الشكل السريري الأشيع للآفات كان على شكل حطاطة حمامية (20/7، 35%)، والموقع الأشيع لتوضع الآفات كان قمة الحتار الأيمن (30%). بعد تطبيق العلاج زال الألم بشكل كامل عند 11 مريضاً (55%)، و5 مرضى

(25%) ذكروا حدوث انخفاض في درجة شدة الألم، بينما لم يحدث أي تحسن في الألم عند 4 مرضى (20%). 9

مرضى (45%) أظهروا تحسناً في الشكل السريري للآفة، وزالت الآفة بشكل كامل عند 7 مرضى (35%). تبين

وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة السريرية في التحسن السريري للآفة والشكل السريري للآفة

($P=0.033$)، أيضاً وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين الشكوى الرئيسية وتحسن الألم ($P=0.032$). وجدت

علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة وتحسن الألم ($P=0.003$)، كما

وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين موقع توضع الآفة والجنس ($P=0.001$). وأخيراً 65% من المرضى لم

يظهروا اختلاط الصداع بوصفه تأثيراً جانبياً للعلاج بلصاقة النيتروجليسيرين خلال مدة العلاج.

الخلاصة: بحسب ما ورد من خلال النتائج والطرق الإحصائية التي طُبِّقت على العينة المدروسة ووفقاً لما سبق، من

الممكن عدّ لصاقة النيتروجليسيرين علاجاً فعالاً غير غاز ومحتمل من قبل المريض مع تأثيرات جانبية ضئيلة لعلاج

عقيدات الصيوان المؤلمة (التهاب الغضروف والجلد العقيدي).

الجزء التمهيدي

المقدمة:

التهاب الغضروف والجلد العقيدي أو ما يعرف بعقيدات الصيوان المؤلمة حالة التهابية سليمة تصيب غضروف وجلد صيوان الأذن. تظهر على شكل عقيدة، مفردة، التهابية، ومؤلمة. تتوضع عادة على الحتار أو مقابل الحتار [1]. على الرغم من أن الآلية المرضية غير معروفة تماماً، يُعدّ الضغط الموضعي على الأذن في أثناء النوم من أهم العوامل المؤهبة المتهمة فإنها أكثر شيوعاً عند الأشخاص الذين ينامون عادة على جهة واحدة بشكل مسيطر [2]. يُعدّ الألم علامة تشخيصية هامة لتفريقها عن الآفات الجلدية الورمية وما قبل الورمية مثل كارسينوما الخلية القاعدية، الكارسينوما شائكة الخلايا والتقران السفعي [2]. نسيجياً يُظهر التهاب الغضروف والجلد العقيدي قرحة مركزية ونخر فيبريني مع رشاحة التهابية في الأدمة ونسيج حبيبي في قعر القرحة. البشرة المحيطة بالقرحة تبدي فرط تصنّع بشروي كاذب [3]. يوجد كثير من الخيارات العلاجية لعلاج عقيدات الصيوان المؤلمة منها: الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة، العلاج الضوئي، العلاج المحافظ عن طريق استخدام وسائل خاصة لمنع الضغط الموضعي على الأذن، والعلاج الجراحي [1].

مسوّغات البحث وتساؤلاته:

تُعدّ عقيدات الصيوان المؤلمة مشكلة سريرية هامة. ويُعدّ علاجها ضرورياً نظراً لترافق الحالات مع ألم شديد وأنها تسبب إزعاجاً للمريض في أثناء النوم. عامةً توجد عدّة علاجات لعقيدات الصيوان المؤلمة تتضمن العلاج المحافظ، الستيروئيدات من خلال الحقن ضمن الآفة، المعالجة الضوئية، المعالجة القرية، والعلاجات الجراحية. أمّا عن لصاقة النيتروغليسرين: يعمل النيتروغليسرين من خلال تأثيره الموسّع للأوعية. وفي التطبيق فهي سهلة إذ توضع لصاقة النيتروغليسرين على مكان توضع الآفات، لمدة 12 ساعة يومياً. وبذلك يمكن القول إنه إذا وجدت

علاقة بين العلاج والتحسّن فهو يُعد بديلاً علاجياً متوافراً، ذا تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة وذلك لعلاج عقيدات الصيوان المؤلمة.

فرضية البحث:

قدرة النيتروغليسرين على شكل لصاقة على تحسين الألم والشكل السريري للآفات في سياق عقيدات الصيوان المؤلمة. وُضعت فكرة مراقبة التحسّن من خلال تطبيق النيتروغليسرين بشكل لصاقة ومتابعة الحالة سريرياً في تحسّن الآفة بشكلها السريري وتحسّن الألم المرافق، ومن المتوقع وجود حالات مستجيبة على النيتروغليسرين وأنه من الممكن أن يكون له تأثير في تحسين الألم المرافق.

الهدف من البحث:

تقييم فعالية التطبيق الموضعي للصاقة النيتروغليسرين وأمانه في علاج عقيدات الصيوان المؤلمة (التهاب الغضروف والجلد العقيدي).

أهمية البحث:

تُعدّ عقيدات الصيوان المؤلمة أو العقيدات في سياق التهاب الغضروف والجلد العقيدي مشكلة بسبب الألم الشديد الذي تسببه والتحدّي الذي يواجهه الطبيب في العلاج. فبالنّالي تتلخّص أهمية هذا البحث في تقييم العلاج الموضعي باستخدام لصاقة النيتروغليسرين وهل يمكن عدّها وسيلة علاجية وبالتالي سيكون هذا العلاج غير غاز وآمناً وفعّالاً مع تكلفة مادية أقل وتأثيرات جانبية أقل ومطاوعة أفضل من قبل المريض إذا ما تأكّدت فعاليته.

الدراسات المرجعية:

الدراسة الأولى [4]:

عنوان الدراسة: Topical nitroglycerin: a promising treatment option for chondrodermtitis nodulris heliis

الباحثون: Valerie Flynn, Cary Chisholm and Ronald Grimwood

مكان الدراسة: Division of Dermatology, Scott and White Memorial Hospital and Clinic and Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Temple, Texas.

الاقتباس: American Academy of Dermatology. Inc. doi: 10.1016/j.jaad 2010.06.012

عام النشر: نشرت على الانترنت في عام 2011.

محددات الدراسة: صُغر حجم العينة من المرضى المعالجين ونوع الدراسة كونها دراسة رجعية.

هدف الدراسة : تقييم مدى فعالية النيتروغليسرين الموضعي بتركيز 2% في معالجة التهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي.

طرق الدراسة: دراسة رجعية على شكل جدول ل 13 آفة لدى 12 مريضاً مشخّص لديهم التهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي تلقوا علاج باستخدام النيتروغليسرين الموضعي على شكل جل بتركيز 2% يطبق مرتين يومياً. قيّمت الفعالية العلاجية من خلال تحسّن الشكل السريري والألم المرافق للآفات.

النتائج: 12 آفة (92.3%) من أصل 13 آفة حققت استجابة على العلاج. 8 آفات (61.5%) حققت استجابة تامة على العلاج أي زوال الآفة والألم بشكل كامل. 4 آفات (30.8%) حققت استجابة على العلاج فقط في تحسّن الألم المرافق. آفة واحدة (8.3%) لم تحقّق أي استجابة على العلاج.

الخلاصة: أبدى النيتروغليسرين الموضعي فعالية في علاج الآفة السريرية والألم المرافق لالتهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي بطريقة غير غازية مع معدل شفاء عالي.

الدراسة الثانية [5]:

عنوان الدراسة: Nitroglycerin patch for the treatment of chondrodermatitis nodularis helices:

a new therapeutic option

الباحثون: Cristina Garrido Colmenero, Eliseo Martínez García, Gonzalo Blasco Morente

and Jesús Tercedor Sánchez

مكان الدراسة: Dermatology Service of the Virgen de las Nieves Hospital (Granada,

Spain)

الاقتباس: Dermatologic Therapy, Vol.27,2014, 278–280. 2014 Wiley Periodicals, Inc.

عام النشر: نشرت في عام 2014.

هدف الدراسة: تقييم فعالية لصاقة النيتروغليسرين في معالجة التهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي.

طرق الدراسة: أُجريت دراسة تجريبية مستقبلية على 11 مريضاً مشخّص لديهم التهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي تلقوا علاج باستخدام لصاقة النيتروغليسرين 5ملغ/24ساعة توضع على الآفات لمدة 12 ساعة يومياً ولمدة شهرين متتاليين. قُيِّمت الفعالية العلاجية من خلال تحسّن الشكل السريري والألم المرافق للآفات.

النتائج: 7 مرضى (63.6%) من أصل 11 مريضاً حققوا استجابة تامة على العلاج. مريض واحد (9%) حقّق

استجابة متوسطة أي بلغت نسبة الاستجابة للعلاج سواء كانت تامة أو جزئية (72.6%). مريضين (18.1%)

أوقفوا العلاج بسبب الصداع. ومريض واحد (9%) لم يلتزم بالعلاج.

الخلاصة: أبدت لصاقة النيتروغليسرين فعالية في علاج الآفة السريرية والألم المرافق لالتهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي بطريقة غير غازية مع معدل شفاء عالي وتأثيرات جانبية ضئيلة.

بناءً على معدلات الشفاء العالية في الدراستين السابقتين التي تشير إلى فعالية استخدام النيتروغليسرين الموضعي أو على شكل لصاقة في العلاج، أُجري هذا البحث لدراسة فعالية لصاقة النيتروغليسرين في معالجة عقيدات الصيوان المؤلمة (التهاب الغضروف والجلد العقيدي).

الفصل الأول:

الدراسة المرجعية

التعريف:

التهاب الغضروف والجلد العقيدي حالة التهابية سليمة تُصيب غضروف وجلد صيوان الأذن. تتظاهر سريرياً على شكل حطاطة أو عقيدة، مفردة، قاسية، تكون ممّصة أو مؤلمة، قد تتجلبّب أو تتقرّح. تتوضّع عادة على الحتار أو مقابل الحتار. قد يكون لجنس المريض أثر في شيوع موقع الإصابة [19].

اللمحة التاريخية والوصف العام:

يعود أول وصف لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي للطبيب Max Winkler في عام 1915 فإنّه قد ذكر في تقرير قصّة ظهور عقيدات بحجم حبّة الكرز، متجلبّبة في المركز، قاسية الملمس ومؤلمة، متوضّعة على الحتار لدى ثمانية مرضى ذكور. اقترح Winkler وجود أسباب كيميائية أو حرارية أو رضّية تحدث فعاليّة التهابية على مستوى البوارز الغضروفية في الأذن الخارجية [10].

وُصفت الحالة لاحقاً من قبل Foerster عام 1918 [6].

في العقود اللاحقة اقترحت أسباب أخرى لحدوث التهاب الغضروف والجلد العقيدي مثل الأذية السفعيّة، اضطرابات التقرّن، عيوب في الكولاجين، وبعض الأمراض الجهازية. حديثاً تطوّرت فرضيّة Halter التي عُدّت الفرضية الأكثر تقبلاً حول آلية حدوث التهاب الغضروف والجلد العقيدي فرأى أنّ السبب الرئيسي هو حدوث التهاب وتضيّق في الأوعية حول الغضروف وذلك بناءً على الموجودات النسيجية [7,8].

المرادفات والإدراج:

- التهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي.

Chondrodermatitis Nodularis Helicis (CNH)

- التهاب غضروف وجلد الحتار العقيدي المزمن.

Chondrodermatitis Nodularis Chronica Helicis (CNCH)

- التهاب الغضروف والجلد العقيدي.

Chondrodermatitis Nodularis (CN)

- عقيدات الصيوان المؤلمة.

Painful Ear Nodules

- داء وينكلكر.

[9] Winkler's Disease

الوبائيات:

الحدوث والانتشار:

الدراسات الإحصائية حول حدوث التهاب الغضروف والجلد العقيدي وانتشاره تُعد غير كافية [2,9,19] ولكن بشكل عام يُعد مرضاً نادراً [5,11].

العمر:

يحدث التهاب الغضروف والجلد العقيدي عادة عند متوسطي السن وكباره تقريباً بين 40 و 80 سنة [5,11] وقد ذُكرت تقارير حول حدوثه عند الأطفال والمراهقين [12,13,14].

الجنس:

تُعد إصابة الذكور أشيع من إصابة الإناث وبمعدل تقريبي 1:10 [12,15,19].

العرق:

التهاب الغضروف والجلد العقيدي قد يوجد عند جميع الأعراق على الرغم من شيوعه عند الأشخاص ذوي نمط الجلد الفاتح [10,11,20].

الآلية المرضية:

- لا تزال الآلية المرضية لحدوث التهاب الغضروف والجلد العقيدي مجهولة.
- فقد اقترح Winkler، وهو أول من وصف هذا المرض، أن سبب تشكّل الآفات هو حدوث تغيرات تنكسية تؤدي إلى حدوث التهابية على مستوى الغضروف والجلد المغطي له فوقه [5].
- يشير بعضهم إلى أنّ السبب الرئيسي هو حدوث تضيق والتهاب في الشريانات حول الغضروف مما يؤدي إلى تشكّل إحتشاء ونخر موضعي [19].
- هناك جدل حول تصنيف التهاب الغضروف والجلد العقيدي ضمن الأدوية الجلدية الثاقبة وهي مجموعة من الأمراض الجلدية الحطاطية العقيدية التي تتميز بوجود سدادات كيراتينية أو جلّبات عبارة عن محتويات النسيج الضام في الأدمة خاصّة الكولاجين وتنتطح عبر البشرة مفرطة التصنّع إلى سطح الجلد من خلال عملية طرح عبر البشرة [16,17].
- في دراسة أجريت على 45 مريضاً فُحصت 57 آفة مشخّصة بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي نسيجياً إذ تبين غياب التهاب الغضروف مما يدعم أن مصدره من البشرة والأدمة وليس من الغضروف فضلاً عن تشاركه نسيجياً مع كثير من الأدوية الثاقبة [18].

العوامل المؤهبة:

الخصائص التشريحية للصيوان:

يتميز الصيوان بخصائص تشريحية معينة وهي قلة وجود نسيج شحمي تحت الجلد والتصاق الجلد بسمحاق الغضروف.

تؤمن التغذية الدموية للصيوان عن طريق مفاغرات فروع صغيرة من الشريان الصدغي السطحي والشريان الأذني الخلفي [16].

قلة النسيج الشحمي والوارد القليل من التغذية الدموية عبر الفروع آفة الذكر يجعل الصيوان أكثر تأثراً بالآذيات الميكانيكية والحرارية ويؤهب ذلك لحدوث إحتشاء ونخر موضعي خاصة على البوارز الغضروفية الأكثر بروزاً وهي الحتار عند الذكور ومقابل الحتار عند الإناث [4,7,19,21].

العوامل الميكانيكية:

يعدّ الضغط الموضعي الشديد والمستمر على الأذن من أهم العوامل المساهمة في تطوّر التهاب الغضروف والجلد العقيدي مما يؤدي إلى انخفاض الوارد من التغذية الدموية وحدوث تغيرات احتشائية على مستوى الغضروف والجلد المغطي فوقه [9,16,22,23,24].

تُعزى أسباب الضغط الموضعي على الأذن إلى النوم على وسادة قاسية لمدة طويلة خاصة عند النوم على جهة واحدة بشكل مسيطر فإنّ بعض التقارير تشير إلى أن نسبة الأشخاص المصابين بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي الذين ينامون على جهة واحدة غالباً تبلغ نسبتهم حوالي 77-99% [5,16,21].

ومن الأسباب الأخرى للضغط الموضعي على الأذن إرتداء عصابات الرأس أو أغطية الرأس واستخدام الهواتف المحمولة بكثرة وساعات الأذن خاصة سماعات البلوتوث التي تثبت على الأذن لساعات طويلة متواصلة [9,25,27].

ذُكر تقرير عن حالة شاب يبلغ من العمر 20 عاماً راجع بقصّة ظهور حطاطة مؤلمة تتوضع على المحارة concha وذكّر قصّة استخدام سماعات البلوتوث (اللاسلكية) المثبتة على الأذن لساعات طويلة يومياً. تأكّد التشخيص من خلال إجراء خزعة نسيجية من الآفة التي أبدت مظاهر التهاب الغضروف والجلد العقيدي [25].

العوامل المناعية:

ذُكرت بعض الحالات التي ترافق فيها التهاب الغضروف والجلد العقيدي مع اضطرابات مناعية ذاتية أخرى وأمراض النسيج الضامة مثل: التهاب الدرق المناعي الذاتي، الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الجلد والعضل والصلابة الجهازية [27,28].

هذا وقد عُزلت أعداد للكولاجين من النمط الثاني التي قد تكون مساهمة في جزء من الأمراض [30].

العوامل الوراثية:

ذُكرت حالة واحدة بإصابة توأم أحادي الزيجوت بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي بشكل متزامن لدى ذكور متوسطي العمر ممّا يقترح وجود أثر للعامل الوراثي في إحداث الأمراض [1].

ومن العوامل المؤهبة الأخرى:

- التقدّم في العمر الذي يؤدي إلى نقص في سماكة الجلد المغطّي للصبيان وحدوث تنكّس على مستوى الأوعية الدموية المغذية والنسيج الضام المرن [31].
- تشوهات بنوية ولادية في هيكل الأذن الخارجية وأجزائها [19].
- التعرّض المزمّن لكل من أشعة الشمس المباشرة أو البرد الشديد [19].

الموجودات السريرية:



الصورة (1) الشكل المتجلب لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي [2]

الآفة الوصفية لإلتهاب الغضروف والجلد العقيدي هي حطاطة أو عقيدة كروية أو بيضوية الشكل يتراوح قطرها

بين 4-6 ملم مع حواف مرتفعة وجلبة مركزية أو انخفاض مركزي. تكون العقيدة قاسية باللمس وملتصقة

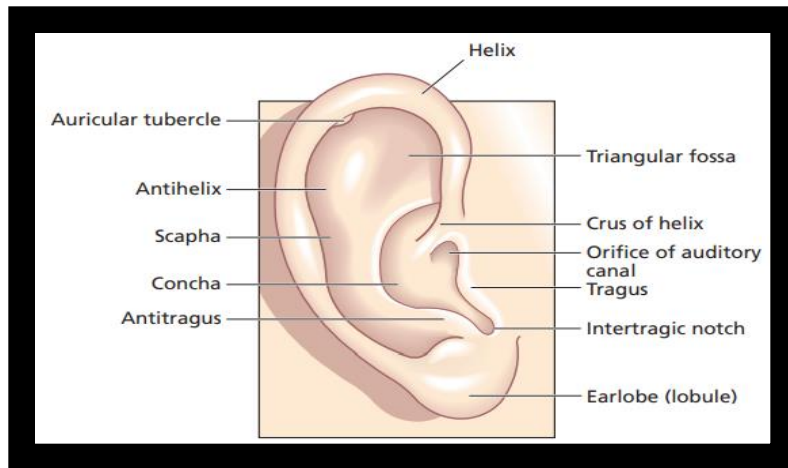
بالغضروف الذي تحتها ومحاطة بحمامى [2,3,32].



الصورة (2) الشكل المتقرح مع حواف مرتفعة لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي [2]

قد لا يكون الشكل العقيدي النموذجي موجوداً دائماً. قد يظهر التهاب الغضروف والجلد العقيدي بأشكال سريرية مختلفة نجد منها:

- شكل حطاطي حمامي.
 - شكل حطاطي مفرط التقرن.
 - شكل كيسي عقيدي مع مركز منخفض متجلب مملوء بالكيراتين يشبه فوهة البركان.
 - شكل عقيدي مع تقرح مركزي.
 - شكل مسطح متجلب مع حواف غير منتظمة وحمامي مُحيطَة [2].
- على الرغم من حدوث الإصابة بشكل نموذجي في جهة واحدة وتكون عادة جهة النوم المسيطرة عند المريض، ذُكرت عدة تقارير حول إمكانية حدوث إصابات ثنائية الجانب عند المريض نفسه مع معدل حدوث يبلغ 3-7% [33].
- في أغلب الحالات يتطوّر التهاب الغضروف والجلد العقيدي على القطب العلوي أو قمة الحتار apex of helix وبشكل أقل توارداً على البوارز الغضروفية الأخرى للصيوان وهي: مقابل الحتار anti helix، الزنمة tragus، مقابل الزنمة anti tragus، المخارة concha، والمصباح scapha [19].



الصورة (3) البوارز الغضروفية لصيوان الأذن [19]

وقد ذُكرت حالات توضع فيها الآفات في الناحية الخلفية للصيوان [33] وأيضاً في مجرى السمع الظاهر [34] هذا وقد ذُكرت حالتان في الأدب الطبي حول حدوث التهاب الغضروف والجلد العقيدي على الأنف [3,35].

عند الحديث عن توارد مكان الإصابة حسب الجنس فإنّ أغلب الحالات عند الذكور تتطوّر على حتار الصيوان أما عند الإناث فإنه من الغالب أن تتطوّر الآفة على مقابل الحتار [4,32,37]. والجدير بالذكر أنّ إصابة الجهة اليمنى أشيع من إصابة الجهة اليسرى والإصابة ثنائية الجانب أو تعدّد الآفات في الجهة نفسها هو أمر نادر [9,21,32].

الآفات تكون ممّصة أو مؤلمة فيراجع المريض عادة بسبب الألم ليلاً عند النوم وضعف قدرته على النوم في الجانب المصاب لأنّ الضغط على الآفة يسبّب إحساساً مؤلماً أو إزعاجاً شديداً. يكون الألم ضارباً أو ثاقباً وقد يحدث بشكل نوبي دون أي محرّض أو يتحرّض بالضغط الموضعي بالأخص عند النوم حين تلامس الأذن الوسادة وتضغط على الآفة ويستمر الألم من دقائق لساعات [9,19,32].

التهاب الغضروف والجلد العقيدي نسيجياً:

تظهر غالباً قرحة تحوي حطام كيراتيني والبشرة المحيطة بالقرحة تبدي فرط تصنّع بشروي كاذب وفرط

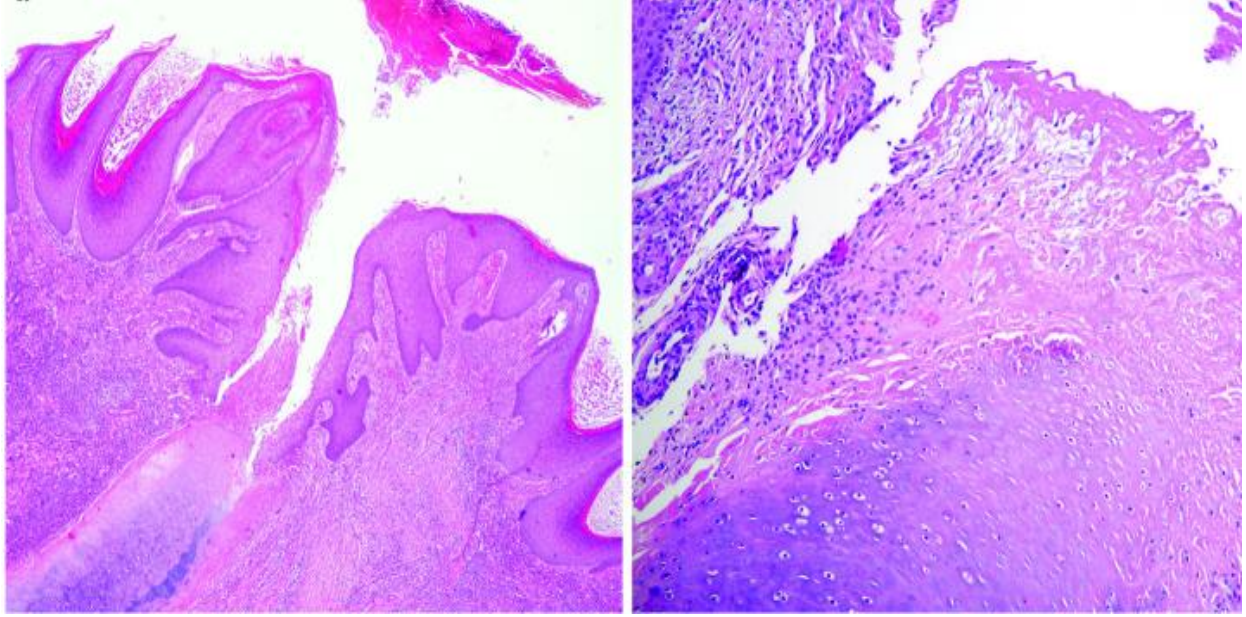
تقرّن وشواك غير منتظم.

يوجد نخر فيبريني للكولاجين الأدمي ورشاحة التهابية تحوي خلايا التهابية هي العدلات. أيضاً يوجد في قعر القرحة

ترسّب فيبريني ونسيج حبيبي غني بالأوعية الشعرية الدموية الصغيرة.

في حين أنّ الآفات المتقدّمة تُظهر من خلال الخزعات والفحص النسيجي تكاثر للخلايا مصورات الليف ورشاحة

التهابية تحوي لمفاويات وخلايا ناسجة.



الصورة (4) التهاب الغضروف والجلد العقيدي نسيجياً [32]

بالحديث عن التغيرات التنكسية المرافقة فهي تمتد للغضروف فنشاهد تنكساً هيالينياً وفقداناً للخلايا المحبة للأساس وتليفاً موضعياً فضلاً عن زيادة في الخلوية أو موت للخلايا الغضروفية [3].

قد نشاهد تضيق أوعية حول الغضروف [7] وقد يوجد زيادة في عدد أو سماكة الألياف العصبية ومن المقترح أنه المسؤول عن الألم المرافق للحالة الذي يُعدّ العرض السريري الأبرز المميز [9,15,19].

التشخيص التفريقي:

إنّ التشخيص التفريقي لالتهاب الغضروف والجلد العقيدي يعتمد على المظهر السريري للآفة الذي قد يشترك مع عدة تشخيص فينفي الأشيع والأخطر بإجراء الخزعة النسيجية اللازمة والمطلوبة لتأكيد التشخيص المتعلق بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي.

1- الشكل العقيدي الكيسي للآفات مع انخفاض أو بوجود التقوّح المركزي يقدّ بشكله السريري كارسينوما الخلية

القاعدية Basal Cell Carcinoma، أما الآفات الأكبر حجماً والملتهبة أو المتقرّحة فقد تقلّد في مظهرها

السريري الكارسينوما شائكة الخلايا Squamous Cell Carcinoma. لكن يجب التركيز على فكرة أنّ

الآفات هنا تكون غير مؤلمة حتى بوجود التقرّح بعكس ما يشاهد في سياق التهاب الغضروف والجلد العقيدي وفيه يُعدّ الألم علامة تشخيصية مهمّة وبارزة تميّز هذه الآفة.

2- الشوكوم القرني: الذي عادة ما يكون أكبر حجماً وينمو بسرعة أكبر من الآفات الموصوفة.

3- الأشكال مفرطة التقرّن قد تقلّد في مظهرها كلاً من: التقران السفعي، التقران المني والثآليل الشائعة.

4- توفات النقرس قد تُؤخذ بالحسبان لكن الآفات بسياق النقرس تكون عادة متعدّدة وتظهر أيضاً على أصابع اليدين والقدمين بشكل شبه دائم.

5- الأورام الجلدية المؤلمة مثل الورم الكبي، الورم العصبي، الورم العضلي الأملس، الورم الغدي العرقي المفترز، لكنها تفضّل مواقع أخرى كالجزع والأطراف [2].

ومن التشخيص التفريقيّة الأخرى: تليّن الغضروف الكيسي، الأدوية الجلدية الثاقبة، كيسة صيوان كاذبة، عقيدات مرنة على الصيوان، عقيدات الطقس [9].

السير والإنذار:

سير آفات التهاب الغضروف والجلد العقيدي تتميّز بالإزمان ولا تميل للشفاء العفوي عادة. فالنكس يُعدّ حالة

شائعة بعد مختلف أنواع العلاجات المطبقة.

ولكن عموماً فالإنذار جيد فإنّ المرض ذو سير وطبيعة سليمة ولا يتحول إلى خبائث [9].

التشخيص والإستقصاءات:

من السهل تشخيص التهاب الغضروف والجلد العقيدي سريرياً في معظم الحالات وغالباً لا يحتاج إلى أي استقصاء إضافي. أظهرت دراسة أجريت في عام 2018 فائدة استخدام منظار الجلد في تشخيص التهاب الغضروف والجلد العقيدي فكانت الموجودات المشاهدة من خلال منظار الجلد: أشكالاً كروية تشبه زهرة الأقحوان وخطوطاً بيضاء سمكية متشعبة تحيط بكتلة دائرية ذات لون أصفر إلى بني [37].

تُجرى خزعة نسيجية وذلك لتأكيد التشخيص في حال الشك بالأورام الجلدية الخبيثة خاصة عند وجود أدية سفعية مزمنة أو سوابق سرطانات جلدية عند المرضى [19].

العلاج:

1-العلاج المحافظ:

مع الملاحظة المتكررة أن جهة الإصابة بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي هي نفسها الجهة المسيطرة للنوم عند المريض مما يقترح بشدة أن الضغط الموضعي على الأذن يُعدّ من أهم العوامل المؤهبة، لهذا اقترح علاج محافظ يتضمّن وسائل تساعد على تخفيف الضغط على الأذن في أثناء النوم [32] منها:

- وسادة على شكل الدونات (الكعكة المفرغة) [11]

- رغوة ذاتية الالتصاق [38]

- بطانة للأذن تحميها من الضغط [9]

- وسادة على شكل حرف U [39]



الصورة (5) رغوة ذاتية الالتصاق تساعد على تخفيف الضغط على الصيوان [38]

أيضاً أُجريت عدّة دراسات حول استخدام العلاج المحافظ خطأً أول في العلاج مع مختلف الوسائل المقترحة لتخفيف الضغط على الأذن في أثناء النوم. وتراوحت معدلات الشفاء بين 57 - 92% أي وصلت إلى نسب عالية من الشفاء أحياناً لدى بعض المرضى باعتماد العلاج المحافظ فقط [32].

2-الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة:

تُستخدم بسبب تأثيرها المضاد للالتهاب ويعدّ بعضهم أن الآلية المرضيّة في حدوث التهاب الغضروف والجلد العقيدي تتضمن التهاباً ثانوياً ناجماً عن ارتكاس لجسم أجنبي [32].

أظهرت دراسة أجريت في عام 2002 وتضمّنت 60 مريضاً مصابين بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي وتمّت معالجتهم عبر حقن تريامسينولون أسيتينوئيد بجرعة واحدة وبتركيز 10ملغ/مل حقناً ضمن الآفة. لكن وبحسب الأرقام لمعدلات الشفاء فإن معدل الشفاء كان منخفضاً وبلغت حوالي 40 % فقط من المرضى الخاضعين لهذا النوع من

المعالجة [40].

3-حقن الكولاجين:

ذُكر تقرير واحد من قبل Greenbaum الذي قام بحقن الكولاجين لخمسة مرضى. وذُكر التقرير أنّه جرى الحقن ضمن النسيج تحت الجلد وتعمل هذه الآلية على تشكيل وسادة بين الجلد والغضروف الذي تحته ممّا يخفّف الضغط والألم الناتج عنه. ذكر التقرير أيضاً أنّه قد بلغت نسبة الشفاء باستخدام هذه الطريقة ما يقارب 100 % من المرضى المعالجين [41] لكن وبالنظر إلى عدد العينة القليلة من المرضى المطبق عليهم هذا النمط من المعالجة فقد لا يمكننا الاعتماد على النتيجة التي أقرتها الدراسة. ولم تظهر دراسات أخرى كافية تدعم تأثير حقن الكولاجين.

4-العلاج القوي:

ذكر Senel في عام 2010 تقريراً عن حالة مريضة لديها آفة مؤلمة مفرطة التقرّن شُخصت على أنها التهاب الغضروف والجلد العقيدي. بناءً على ذلك فقد تلقّت علاجاً بالأزوت السائل بفواصل ثلاثة أسابيع إلى أن حققت الشفاء التام. أيضاً ذُكر أنّه لم يكن هناك أي نكس لآفة لمدة عام من المتابعة بعد العلاج الموصوف من قبل الباحث [42].

5-النيتروغليسرين الموضعي:

إنّ النيتروغليسرين وبخصائصه الدوائية الموسّعة للأوعية الدموية المعروفة، ولأنّ التهاب الغضروف والجلد العقيدي يحدث نتيجة لاحتشاء موضعي يسبّبه تضيق الأوعية حول الغضروف، فقد يُعدّ النيتروغليسرين دواءً فعالاً في زيادة التروية الدموية للمنطقة المطبّق عليها الدواء الموضعي [5].

6-العلاج الضوئي:

استخدام العلاج الضوئي مع حمض الليفولينيك (Aminolevulinic Acid) في معالجة التهاب الغضروف والجلد العقيدي قد يصل لمعدل شفاء 80% ويُعتقد أنّه يؤثّر من خلال:

- أنَّ له فعالية مضادة للالتهاب وفعالية معدّلة للمناعة.

- يؤثّر على الأوعية الدموية والكولاجين.

- قد يكون له تأثير وقائي على الغضروف [43].

7-ليزر ثاني أوكسيد الكربون (CO2) والأرغون ليزر:

أظهرت دراسة أجريت على 11 مريضاً مصابين بالتهاب الغضروف والجلد العقيدي الذين تلقّوا علاجاً باستخدام ليزر CO2 وأجريّ تبخير للآفات وتبخير جزئي للغضروف تحتها وتُركت للشفاء بالمقصد الثاني. وكما طلب من المرضى وضع رباط ضاغط وآلا يناموا جهة الإصابة لمدة 3-4 أسابيع. أظهرت النتائج أنه قد وصلت معدلات الشفاء لـ 100% مع مدّة متابعة 2-24 شهراً [44].

أمّا في دراسة أخرى استخدام الأرغون ليزر وذكر التقرير أنه بلغ معدل الشفاء باستخدام الأرغون ليزر إلى ما يقارب الـ 56% من المرضى المراجعين [45].

8-العلاج الجراحي:

العلاج الجراحي قد يكون شافياً بنسبة 83% لكن يظهر أنه يترافق مع معدلات نكس عالية تصل لحوالي 34% من الحالات [5].

فقد أجريت عدّة دراسات استخدمت فيها عدّة تقنيات منها: التجريف مع أو دون التخثير الكهربائي [46]، خزعة استئصالية ثاقبة مع طعم جلدي [47]، فضلاً عن استئصال الغضروف وحده مع إبقاء الجلد فوقه [48,49,50,51] أو من خلال استئصال الجلد والغضروف معاً [21,52,53].

لمحة عامة عن لصاقة النيتروغليسيرين:

ينتمي عقار النيتروغليسيرين إلى مجموعة النترات العضوية وله تأثير موسّع للأوعية الدموية. يتحول إلى أحادي أوكسيد النيتروجين عن طريق أنزيم mitochondrial aldehyde dehydrogenase في العضلات الملساء ويفعل أنزيم guanylyl cyclase وبالتالي يزيد مستويات cyclic guanosine monophosphate (cGMP) مما يؤدي إلى إرتخاء في العضلات الملساء. يُستخدم النيتروغليسيرين بشكل رئيسي في علاج نوب خناق الصدر وذلك بسبب تأثيره الموسّع للأوعية الدموية. يتوفّر النيتروغليسيرين على شكل مضغوطات توضع تحت اللسان لتمتص المادة الدوائية بشكل سريع عبر المخاطية الفموية، بشكل رذاذ، أو عبر الجلد transdermal على شكل لصاقة، أو موضعي على شكل جل أو مرهم [54].

- الحرائك الدوائية للنيتروغليسيرين المتوفّر على شكل لصاقة :

- ✓ يبدأ تأثيره بعد حوالي نصف ساعة ويصل للتركيز الأعظمي في البلازما خلال 120 دقيقة.
- ✓ مدة التأثير حوالي 10 إلى 12 ساعة.
- ✓ ارتباطه مع بروتينات البلازما حوالي 60%.
- ✓ يُستقلب النيتروغليسيرين في الكبد إلى glycerol di and mononitrate عن طريق إنزيم reductase enzyme. ويُستقلب بشكل أقل في البلازما.
- ✓ نصف عمره الاطراحي حوالي 1 إلى 4 دقائق.
- ✓ يُطرح بشكل رئيسي عن طريق البول.
- قد يتشكل تحمّل على النيتروغليسيرين لذلك يفضّل استخدام اللصاقة 12 ساعة يومياً فقط للحفاظ على فعاليته العلاجية.

التأثيرات الجانبية للنيتروغليسرين:

يُعدّ الصداع التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً الذي يبلغ عنه من قبل المرضى. من التأثيرات الجانبية الأخرى تعب عام، دوخة، بطء في القلب، تسرّع القلب الانعكاسي، التوهّج، الغثيان والاقياء.

أما التأثيرات الجانبية الجلدية تشمل حمامى خفيفة بسبب التخریش الموضعي عند تطبيق اللصاقة وأحياناً الطفح الحمامي بسبب التحسّس على مادة النترات أو المستحضرات الداخلة في تركيب الدواء [54].

الفصل الثاني:

مواد الدراسة وطرائقها

عينة المرضى:

العينة شملت على المرضى المراجعين بعقيدات الصيوان المؤلمة الذين راجعوا مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق والمتوفرة لديهم معايير القبول في الدراسة، وذلك ضمن المدة المحددة للدراسة.

نوع الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية.

A prospective trial study.

حجم العينة:

يجب ألا يقل حجم العينة عن 20 مريضاً.

حُسبَ حجم العينة بحسب معادلة خاصة لاحتمالية النسبة المئوية للتحسن المحتمل المقبول، وقُدِّرَ حجم مجتمع الدراسة 20 مريضاً على الأقل:

لتحقيق أهداف الدراسة اختيرت عينة من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق بقصة عقيدات صيوان مؤلمة وحُدد حجم العينة بحسب القانون الآتي:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B) \right) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{p_A - p_B} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi \left(\frac{|p_A - p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A} + \frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha} \right)$$

$$n = \left(\frac{p(1-p)}{k} + P(1-P) \right) \left(\frac{Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta}}{P_A - P_B} \right)^2$$

حيث:

Z: القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدراسة الحالية قُدِّرَ مستوى الثقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.

$$1 - \alpha = 0.95 \Rightarrow Z = 1.96 \Rightarrow Z^2 = 3.8416$$

P: نسبة التهاب الغضروف والجلد العقيدي لدى المرضى المراجعين.

معايير القبول في الدراسة:

تشمل معايير القبول ودخول العينة في الدراسة الآتي:

- لا يوجد مضاد إستطباب لاستخدام لصاقة النيتروغليسرين.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة .

معايير الاستبعاد من الدراسة:

أما معايير الاستبعاد من الدراسة التي شملت العينة:

- حساسية لمادة النترات
- امراض قلبية
- تناول خافضات الضغط
- هبوط الضغط الشرياني
- فقر دم شديد

• حمل أو إرضاع

الاعتبارات الأخلاقية:

أُخذت موافقة مستنيرة من المرضى وإعلامهم بالمعلومات المهمة كلّها عن مرضهم، الطرق العلاجية، والآثار الجانبية الممكنة. أيضاً أوضحت لهم التساؤلات كلّها وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة في أي وقت والتأكيد على سرية المعلومات الشخصية وأنه لا يترتب عليهم أي تكاليف.

طريقة إجراء البحث:

بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض والإستجواب والفحص السريري أُجري تصوير فوتوغرافي للآفات وشرح طريقة تطبيق العلاج للمريض، أيضاً شرح عما إذا كان الدواء يحمل في طياته أيّاً من التأثيرات الجانبية المتوقعة وذلك من خلال تطبيق المريض للصاقة النيتروغليسرين بتركيز (5ملغ/24سا) لـ 12 ساعة يومياً ولمدة شهرين متتاليين. ويجب التأكيد على أنه طُلب من المرضى قص نصف اللصاقة قبل تطبيقها وبذلك الوصول لتركيز هو 2.5 ملغ/24سا أي 0.1 ملغ/سا ولمدة 12 ساعة في اليوم.

نُظمت بيانات المرضى في جداول تبين النسب المئوية والتكرارية للاستجابة على العلاج على الشكل الآتي: استجابة تامة (زوال الآفة والألم بشكل كامل)، استجابة متوسطة (تحسن الشكل السريري للآفة وانخفاض درجة شدة الألم أو زوال الألم)، لا استجابة (لا تحسن في الشكل السريري للآفة ولا تحسن في الألم) وذلك بعد انتهاء مدة العلاج المقترحة. وجرى تتبع الآثار الجانبية التي عانى منها المرضى خلال مدة تطبيقهم للدواء الموصوف من قبلنا. في النهاية جرى تقييم النتيجة النهائية بعد انتهاء مدة العلاج المقترحة والتي بلغت شهرين متتاليين من الالتزام بالدواء الموصوف من قبلنا، وجرى تصوير فوتوغرافي للآفات والمقارنة بين الشكل السريري للآفة وتقييم التحسن في درجة شدة الألم من أول زيارة وبنهاية مدة العلاج.

بعد الحصول على جميع المعلومات المتعلقة بالمرضى أُدخلت البيانات على برنامج الـ excel ويليه إجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة لاختبار الفرضية البحثية مثل كاي مربع، فضلاً عن التحليل الوصفي وذلك باستخدام برنامج SPSS v.25.

النتائج المتوقعة:

أن يكون للصاقه النيتروغليسرين بتركيز 2.5ملغ/24سا تأثير في تدبير الآفات وتحسين الألم المرافق لعقيدات الصيوان المؤلمة مع المدة الموصوفة ألا وهي شهرين متتاليين للحصول على النتائج المرجوة.

الطرق المستعملة في البحث ومواده:

لصاقه النيتروغليسرين 2.5ملغ/24سا تطبق مكان الآفة من قبل المرضى أنفسهم 12 ساعة يومياً لمدة شهرين متتاليين.

مكان وزمان البحث:

المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، جامعة دمشق. الجمهورية العربية السورية. وذلك لمدة عام كامل من 2019/9/1م إلى 2020/8/1م.

تكاليف البحث:

لم يترتب أي تكاليف مادية على المرضى. تكلفة المادة الدوائية التي ستطبق بشكلها وهو اللصاقه الجلدية كانت على عاتق الباحث.

جمع العينات وتحليل النتائج:

جُمعت العيّنات وأُضيفت المعلومات للمرضى وفق استمارة صُمّمت من قبل الباحث وعُيّنَت تبعاً لمعطيات المرضى المراجعين.

بعد الانتهاء من جمع المعطيات استُخدمت طرائق الإحصاء الوصفي من جداول عشوائية وتكرارية ومخططات بيانية مع حساب النسب والمتوسطات والانحرافات المعيارية واختبارات كاي مربع عند لزومها للوصول إلى الاستنتاجات المطلوبة.

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS V.25 في تحليل البيانات التي جمعت واستُخدمت بعض الأساليب الإحصائية:

1. الإحصاء الوصفي: يتمثل في دراسة انتشار بيانات متغيرات الدراسة ودراسة بعض الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ..) مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

2. الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة اعتمدَ على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة البيانات المتاحة ونوعها التي كانت كالآتي:

- اختبار الاستقلال (Test for Independence) لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (

لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق

إحصائية كاي تربيع (Chi Square).

حُدّدت الدلالات الإحصائية مع اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى P-value أصغر من 0.05 وبالتالي

توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

الموافقة المستنيرة:

أنا الطبيبة ديانا أحمد عاصي أقوم بإجراء بحث بعنوان: دراسة فعالية لصاقة النيتروغليسيرين في

معالجة عقيدات الصيوان المؤلمة.

وصف البحث: الفحص والتشخيص السريري لمرضى عقيدات الصيوان المؤلمة للمراجعين لمشفى الأمراض الجلدية

والزهريّة الجامعي في دمشق، ثم تزويد المرضى بلصاقة النيتروغليسيرين (5ملغ/24سا) والطلب من المرضى قص

اللصاقة لقسمين لنحصل على تركيز 2.5ملغ/24سا علاجاً للآفات وإرشاد المريض حول كيفية استخدام اللصاقة.

تطبق اللصاقة مكان الآفة لمدة 12 ساعة يومياً، على أن يتابع المريض العلاج لمدة شهرين متتاليين. وستُجمع

المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث: تقييم فعالية التطبيق الموضعي للصاقة النيتروغليسيرين وأمانه في علاج عقيدات الصيوان المؤلمة.

- المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
- سيفحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
- ستؤخذ صور فوتوغرافية للآفات قبل العلاج وبعده.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طبي السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك

أقر بأنني قرأتُ/ قرئتُ عليّ هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيحت لي أن أسأل

جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا

البحث الذي تجريه الطبيبة ديانا أحمد عاصي في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في توقيع المشارك:

يُملأ من قبل الباحث:

أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في توقيع الباحث:

استبيان الدراسة:

الاسم: تاريخ المراجعة:

العمر: السكن:

الجنس: رقم الهاتف:

السوابق الشخصية:

• المرضية:

• الدوائية:

1. الفحص السريري وتوصيف الآفات:

2. العلاجات السابقة في حال استخدامها:

3. في الزيارة الأولى: تصوير فوتوغرافي للآفة قبل البدء بالعلاج:

4. الأدوية الموصوفة للتطبيق خلال مدة الدراسة:

5. الاستجابة العلاجية النهائية: تحدّد من خلال تحسّن الشكل السريري للآفة وتحسّن درجة الألم عند المريض. تُقيّم

في نهاية مدة العلاج وذلك بعد شهرين من تطبيق لصاقة النيتروجليسرين 2.5 ملغ/24 ساعة على الآفة 12 ساعة يومياً ولمدة شهرين متتاليين.

تقسم الاستجابة العلاجية النهائية إلى ثلاث درجات:

1. استجابة تامة: زوال الآفة وزوال الألم بشكل كامل.
2. استجابة متوسطة: تحسن الشكل السريري للآفة وانخفاض في درجة شدة الألم أو زوال الألم.
3. لا استجابة: لا تحسن في شكل الآفة السريري ولا تحسن في الألم.

الفصل الثالث:

الدراسة العملية

تحليل البيانات:

استُخدمت الأساليب الإحصائية التالية:

1. الإحصاءات الوصفية لمتغيرات البحث الممثلة بالسمات الشخصية للمرضى والتوزيعات التكرارية النسبية.

2. اختبار الاقتران/العلاقة Chi-Square.

اعتمد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن

اعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P-value كما يأتي:

في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات،

أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

الجزء الأول: التحليل الوصفي لمتغيرات الدراسة:

التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية: من أجل التعرف على خصائص العينة التي أُجريَ البحث عليها

فأُجريت التوصيفات التالية:

1-توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور 17 مريضاً وذلك بنسبة 85% من الحالات، بينما بلغ عدد الإناث 3 مرضى وذلك بنسبة 15% من الحالات.

الجدول (1) توزع عينة الدراسة حسب الجنس

النسبة المئوية	العدد		
85%	17	ذكر	الجنس
15%	3	أنثى	
100%	20	المجموع	

2- وصف العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى في العينة المدروسة بين 42 و 78 سنة.

بتقسيم العينة حسب العمر لدى كل من الجنسين كان المتوسط الحسابي لعمر الذكور 61.65 سنة في حين كان

متوسط العمر لدى الإناث 50.67 سنة.

الجدول (2) متوسط العمر حسب الجنس

61.65	المتوسط الحسابي	ذكر
11.538	الانحراف المعياري	
50.67	المتوسط الحسابي	أنثى
5.859	الانحراف المعياري	

3-التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الشكوى الرئيسية:

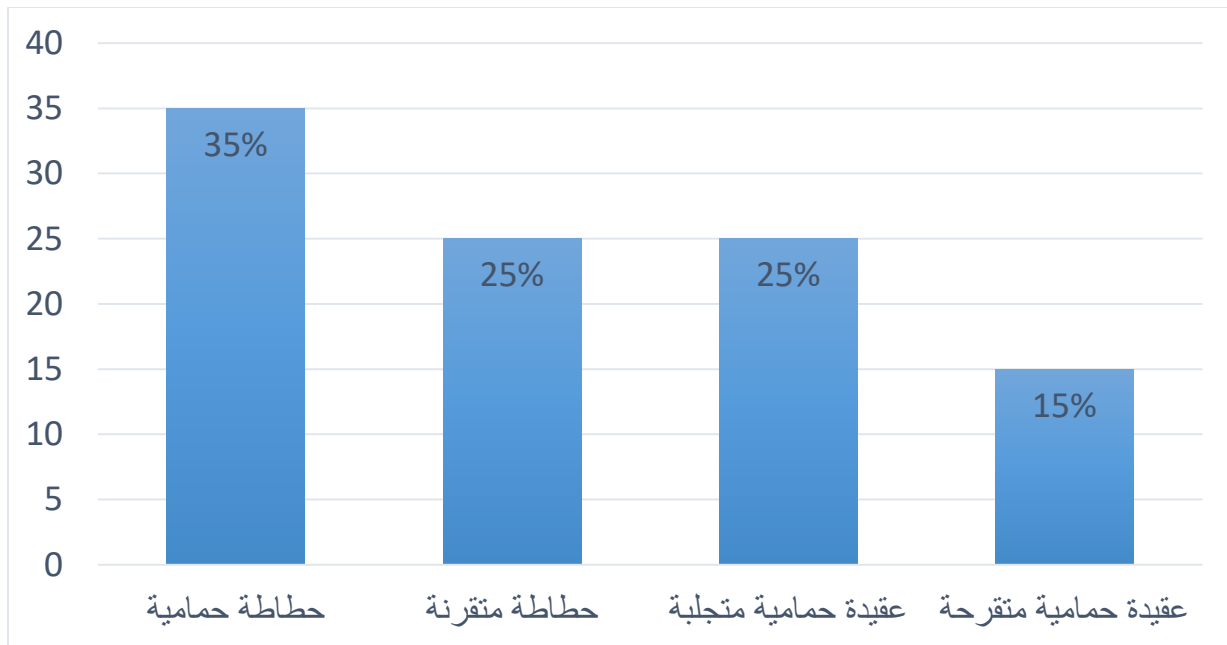
بلغ عدد المرضى المراجعين بقصة ألم يحدث فقط عند النوم 15 مريضاً وذلك بنسبة 75% وكما بلغ عدد المرضى المراجعين بقصة ألم نوبي (لا يرتبط فقط مع النوم) 5 مرضى وذلك بنسبة 25%.

الجدول (3) توزع عينة الدراسة حسب الشكوى الرئيسية

الشكوى الرئيسية	العدد	النسبة المئوية
ألم فقط عند النوم	15	75%
ألم نوبي	5	25%
المجموع	20	100%

4-التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الشكل السريري للآفة:

بلغ عدد المرضى المراجعين بقصة ظهور حطاطة حمامية 7 مرضى وذلك بنسبة 35% وهي النسبة الأكبر، تليها الحالات المراجعة بقصة ظهور حطاطة متقرنة أو عقيدة حمامية متجلبة التي بلغت 5 مرضى لكل منهما وذلك بنسبة 25% لكل منهما، وبلغ عدد المرضى المراجعين بقصة ظهور عقيدة حمامية متقرحة 3 مرضى وذلك بنسبة 15%.



المخطط البياني (1) الرسم بالأعمدة لتوزع عينة الدراسة حسب الشكل السريري للآفة

5-التوزع النسبي لأفراد العينة حسب موقع توضع الآفة:

بلغ عدد المرضى الذين توضع عندهم الآفة على قمة الحتار الأيمن 6 مرضى وذلك بنسبة 30% وهي النسبة الأكبر، وبلغ عدد المرضى الذين توضع عندهم الآفة على حافة الحتار الأيسر 5 مرضى وذلك بنسبة 25%، أما المرضى الذين توضع عندهم الآفة على حافة الحتار الأيمن بلغ عددهم 4 مرضى وذلك بنسبة 20%، وتوضع الآفات على قمة الحتار الأيسر ومقابل الحتار الأيسر لدى مريضين لكل منهما وذلك بنسبة 10% لكل منهما، وتوضع الآفة مقابل الزنمة لدى مريض واحد وذلك بنسبة 5%.

الجدول (4) توزّع عيّنة الدراسة حسب موقع توضع الآفة

النسبة المئوية	العدد	موقع توضع الآفة
30%	6	قمة الحتار الأيمن
25%	5	حافة الحتار الأيسر
20%	4	حافة الحتار الأيمن
10%	2	قمة الحتار الأيسر
10%	2	مقابل الحتار الأيسر
5%	1	مقابل الزنمة الأيمن
100%	20	المجموع

دراسة العلاقة بين موقع توضع الآفة والجنس:

الجدول (5) العلاقة بين موقع توضع الآفة والجنس

المجموع	الجنس					
	أنثى	ذكر				
4	0	4	العدد	حافة الحتار الأيمن	موقع توضع الآفة	
20.0%	0.0%	20.0%	النسبة			
1	1	0	العدد	مقابل الزنمة الأيمن		
5.0%	5.0%	0.0%	النسبة			
5	0	5	العدد	حافة الحتار الأيسر		
25.0%	0.0%	25.0%	النسبة			
2	0	2	العدد	قمة الحتار الأيسر		
10.0%	0.0%	10.0%	النسبة			
2	2	0	العدد	مقابل الحتار الأيسر		
10.0%	10.0%	0.0%	النسبة			
6	0	6	العدد	قمة الحتار الأيمن		
30.0%	0.0%	30.0%	النسبة			
20	3	17	العدد	المجموع		
100.0%	15.0%	85.0%	النسبة			

P-value= 0.001

وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين موقع توضع الآفة والجنس وكانت $p\text{ value}=0.001$ وهي أصغر من 0.05

وتبين ذلك من المرضى الذكور حيث كانت النسبة الأكبر للإصابات لديهم في قمة الحتار الأيمن بنسبة 30%.

الجزء الثاني: دراسة تأثير الاستجابة العلاجية عند انتهاء مدة العلاج:

1- التوزيع النسبي لأفراد العينة حسب الاستجابة العلاجية في تحسن الألم:

بلغ عدد المرضى الذين زال عندهم الشعور بالألم بشكل كامل 11 مريضاً وذلك بنسبة 55% وكانت النسبة الأكبر، في حين انخفضت درجة شدة الألم (بقاء ألم خفيف الشدة بحسب تعبير المريض) لدى 5 مرضى وذلك بنسبة 25% ولم يحدث أي تحسن في الألم لدى 4 مرضى وذلك بنسبة 20%.

الجدول (6) توزيع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية في تحسن الألم

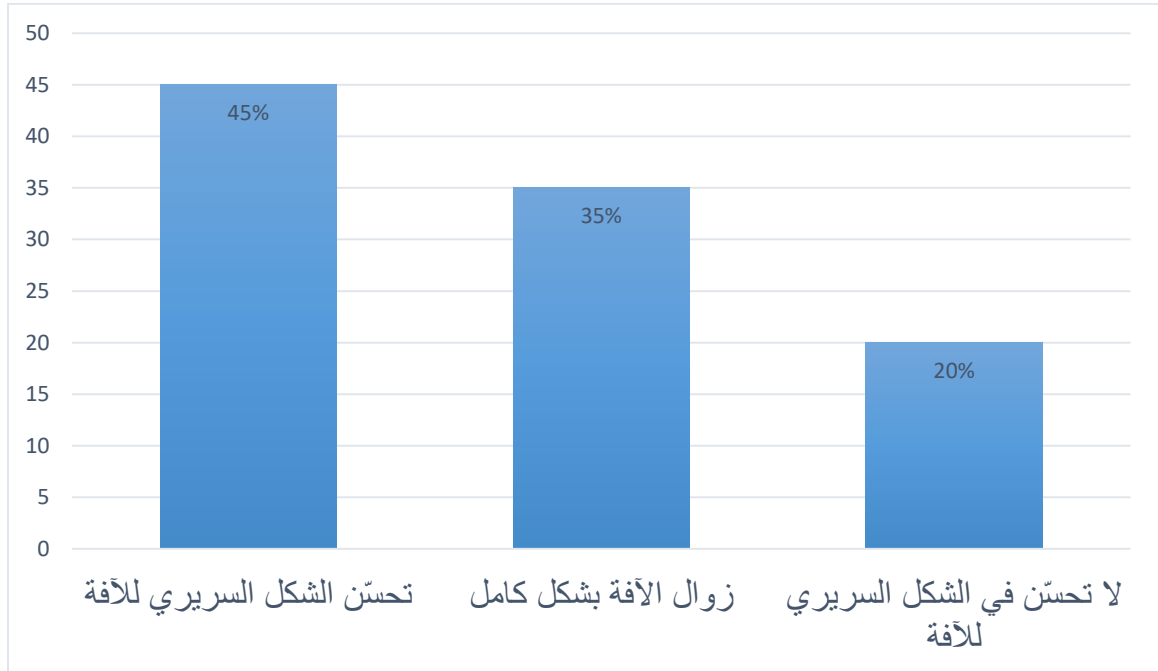
النسبة المئوية	العدد	
55%	11	زوال الألم بشكل كامل
25%	5	انخفاض درجة شدة الألم
20%	4	لا تحسن في الألم
100%	20	المجموع

2- التوزيع النسبي لأفراد العينة حسب الاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة:

فُيِّمَ التحسن في الشكل السريري للآفة في صغر حجم الآفة وزوال مظاهر الالتهاب (حمامي، تقرح، تجلّب، فرط تقرن). بلغ عدد المرضى الذين أظهروا تحسناً في الشكل السريري للآفة 9 مرضى وذلك بنسبة 45% وهي النسبة الأكبر، أما المرضى الذين زالت الآفة عندهم بشكل كامل فقد بلغ عددهم 7 مرضى وذلك بنسبة 35% ولم يحدث أي تحسن في الشكل السريري للآفات عند 4 مرضى وذلك بنسبة 20% من الحالات.

الجدول (7) توزع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للآفة

النسبة المئوية	العدد	
35%	7	زوال الآفة بشكل كامل
45%	9	تحسّن الشكل السريري للآفة
20%	4	لا تحسّن في الشكل السريري للآفة
100%	20	المجموع



المخطط البياني (2) الرسم بالأعمدة لتوزّع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للآفة

3- التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الاستجابة العلاجية النهائية:

فُصِّمَت الاستجابة العلاجية النهائية إلى ثلاث درجات وهي استجابة تامة، استجابة

متوسطة ولا استجابة للعلاج كالآتي:

1. استجابة تامة: زوال الآفة والألم بشكل كامل.
2. استجابة متوسطة: تحسّن الشكل السريري للآفة وانخفاض درجة شدة الألم أو زوال الألم.
3. لا استجابة: لا تحسّن في الشكل السريري للآفة والألم.

بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا استجابة تامة 7 مرضى وذلك بنسبة 35% من الحالات، وبلغ عدد المرضى

الذين حقّقوا استجابة متوسطة 9 مرضى وذلك بنسبة 45% فإنّ 4 مرضى (20%) أظهروا تحسّناً في

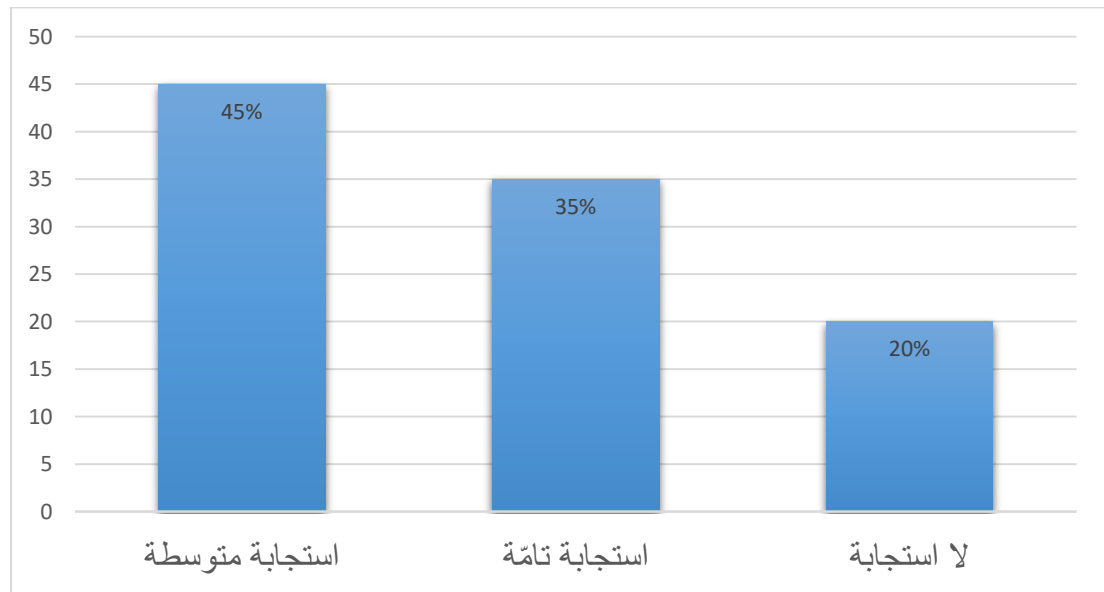
الشكل السريري للآفة وزال الألم عندهم أمّا 5 مرضى (25%) أظهروا تحسّناً في الشكل السريري للآفة

وانخفضت درجة شدة الألم عندهم. بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يحقّقوا أي استجابة للعلاج

4 مرضى وذلك بنسبة 20%.

الجدول (8) توزع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية النهائية

الاستجابة العلاجية النهائية	العدد	النسبة المئوية
استجابة تامة	7	35%
استجابة متوسطة	4	20%
	5	25%
لا استجابة	4	20%
المجموع	20	100%



المخطط البياني (3) الرسم بالأعمدة لتوزع عينة الدراسة حسب الاستجابة العلاجية النهائية

الجزء الثالث: دراسة العلاقة بين تأثير الاستجابة العلاجية على متغيرات العينة:

1-دراسة العلاقة بين الشكل السريري للآفة والاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة:

الجدول (9) العلاقة بين الشكل السريري للآفة والاستجابة العلاجية في تحسن الشكل السريري للآفة

المجموع	الشكل السريري للآفة						
	عقيدة حمامية مقترحة		عقيدة حمامية متجلبة	حطاطة مقترنة	حطاطة حمامية		
9	2	5	1	1	العدد	تحسّن الشكل السريري للآفة	الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للاّفة
45.0%	10.0%	25.0%	5.0%	5.0%	النسبة		
7	0	0	2	5	العدد	زوال الآفة بشكل كامل	
35.0%	0.0%	0.0%	10.0%	25.0%	النسبة		
4	1	0	2	1	العدد	لا تحسّن في الشكل السريري للآفة	
20.0%	5.0%	0.0%	10.0%	5.0%	النسبة		
20	3	5	5	7	العدد	المجموع	
100.0%	15.0%	25.0%	25.0%	35.0%	النسبة		

P-value= 0.033

بلغت نسبة المرضى الذين ظهرت عندهم الآفة على شكل حطاطة حمامية وزالت الآفة بشكل كامل 25%، وكما

بلغت نسبة المرضى الذين ظهرت عندهم الآفة على شكل عقيدة حمامية متجلبة وأبدت تحسناً في الشكل السريري

للآفة 25%.

إنّ القيم الاحتمالية الناتجة عن اختبار ارتباط الاستجابة العلاجية مع الشكل السريري للآفة كانت

P value=0.033 وهي أصغر من 0.05 وبالتالي تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة العلاجية

في تحسّن الشكل السريري للآفة والشكل السريري للآفة.

2-دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الألم والشكوى الرئيسية:

الجدول (10) العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الألم والشكوى الرئيسية

المجموع	الشكوى الرئيسية				
	ألم عند النوم	ألم نوبي			
5	1	4	العدد	إنخفاض درجة شدة الألم	الاستجابة العلاجية في تحسّن الألم
25.0%	5.0%	20.0%	النسبة		
11	1	10	العدد	زوال الألم بشكل كامل	
55.0%	5.0%	50.0%	النسبة		
4	3	1	العدد	لا تحسّن في الألم	
20.0%	15.0%	5.0%	النسبة		
20	5	15	العدد	المجموع	
100.0%	25.0%	75.0%	النسبة		

P-value= 0.032

بلغت نسبة المرضى الذين كانت الشكوى الرئيسية عندهم ألماً فقط عند النوم وزال الألم عندهم بشكل كامل 50% أما

نسبة المرضى الذين انخفضت عندهم درجة شدة الألم (بقي عندهم ألم خفيف الشدة) كانت 20%.

إنّ القيم الاحتمالية الناتجة عن اختبار ارتباط الاستجابة العلاجية في تحسّن درجة الألم والشكوى الرئيسية كانت $p\text{-value}=0.032$ وهي أصغر من 0.05 وبالتالي تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الألم والشكوى الرئيسية.

3-دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للأفة وتحسّن الألم:

الجدول (11) دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للأفة وتحسّن الألم

المجموع	الإستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للأفة					
	لا تحسّن في الشكل السريري للأفة	زوال الآفة بشكل كامل	تحسّن الشكل السريري للأفة	العدد	إنخفاض درجة شدة الألم	الإستجابة العلاجية في تحسّن الألم
5	0	0	5	النسبة		
25.0%	0.0%	0.0%	25.0%	العدد	زوال الألم بشكل كامل	
11	0	7	4	النسبة		
55.0%	0.0%	35.0%	20.0%	العدد	لا تحسّن الألم	
4	4	0	0	النسبة		
20.0%	20.0%	0.0%	0.0%	العدد		المجموع
20	4	7	9	النسبة		
100.0%	20.0%	35.0%	45.0%			

$p\text{-value}= 0.003$

تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للأفة وتحسّن الألم وكانت $p\text{-value}=0.003$ وهي أصغر من 0.05 وتبين ذلك من نسبة المرضى الذين زال عندهم الألم بشكل كامل مع زوال الآفة وكانت النسبة (35%).

الجزء الرابع: دراسة التأثيرات الجانبية (الصداع):

بلغ عدد المرضى الذين تطوّر عندهم صداع كتأثير جانبي للعلاج باستخدام لصاقة النيتروغليسرين 7 مرضى وذلك بنسبة 35%، بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يعانون من صداع 13 مريضاً وذلك بنسبة 65%.

الجدول (12) توزع عيّنة الدراسة حسب وجود صداع كتأثير جانبي لاستخدام لصاقة النيتروغليسرين

النسبة المئوية	العدد	
35%	7	يوجد صداع
65%	13	لا يوجد صداع
100%	20	المجموع

الفصل الرابع:

مناقشة نتائج الدراسة

ومقارنتها مع الدراسات

العالمية

مناقشة نتائج الدراسة:

بتلخيص النتائج المتعلقة بدراستنا بلغ عدد أفراد العينة 20 مريضاً مشخصاً لديهم سريراً عقيدات الصيوان

المؤلمة (التهاب الغضروف والجلد العقيدي). جميع المرضى طُبّقوا العلاج باستخدام لصاقة النيتروغليسرين 2.5

ملغ/24 ساعة يومياً ولمدة شهرين متتاليين ولم ينسحب أحد من الدراسة.

أغلبية المرضى كانوا من الذكور (85%، 20/17) مقابل 15% إناث (20/3).

15 مريضاً (75%) راجعوا بقصة ألم يحدث فقط عند النوم بينما 5 مرضى (25%) راجعوا بقصة ألم نوبي لا يرتبط

فقط مع النوم. الشكل السريري الأشيع للآفات كان على شكل حطاطة حمامية (35%، 20/7) والموقع الأشيع لتوضع

الآفات كان قمة الحتار الأيمن (30%). بعد تطبيق العلاج باستخدام لصاقة النيتروغليسرين زال الألم بشكل كامل

عند 11 مريضاً (55%)، و5 مرضى (25%) انخفضت درجة شدة الألم عندهم، بينما لم يحدث أي تحسن في الألم

عند 4 مرضى (20%). من ناحية الشكل السريري للآفة فقد تحسن الشكل السريري للآفة عند 9 مرضى (45%)

وزالت الآفة بشكل كامل عند 7 مرضى (35%) بينما لم يحدث أي تحسن في الشكل السريري للآفة عند 4 مرضى

(20%). بحسب تقسيم الاستجابة العلاجية النهائية نجد أن 7 مرضى (35%) حققوا استجابة تامة بينما 9 مرضى

(45%) حققوا استجابة متوسطة و4 مرضى (20%) لم يستجيبوا على العلاج. وبالتالي فقد بلغت نسبة الاستجابة

للعلاج سواء كانت تامة أو جزئية 80%. بالحديث عن العلاقات الموجودة في دراستنا، تبين وجود علاقة ذات دلالة

إحصائية بين الاستجابة السريرية في التحسن السريري لشكل الآفة والشكل السريري للآفة ($P=0.033$) وتبين ذلك

من نسبة المرضى الذين ظهرت عندهم الآفة على شكل حطاطة حمامية وزالت الآفة بشكل كامل بنسبة 25% وأيضاً

المرضى الذين ظهرت الآفة عندهم على شكل عقيدة حمامية متجلبة وأبدت الآفة تحسن في الشكل السريري بنسبة

25%. أيضاً وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين الشكوى الرئيسية وتحسن الألم ($P=0.032$) وتبين ذلك من

المرضى الذين راجعوا بقصة ألم يحدث فقط عند النوم وزال الألم بشكل كامل حيث كانت نسبتهم 50%. ووجدت

علاقة ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة العلاجية في تحسّن الشكل السريري للآفة وتحسّن الألم ($P=0.003$) وتبيّن ذلك من نسبة المرضى الذين زال الألم عندهم بشكل كامل مع زوال الآفة بنسبة 35%. كما وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين موقع توضع الآفة والجنس ($P=0.001$) وتبيّن ذلك من المرضى الذكور فكانت النسبة الأكبر لتوضع الاصابات لديهم على قمة الحتار الأيمن 30%. بالحديث عن التأثيرات الجانبية (الصداع) التي عانى منها المرضى أثناء مدّة العلاج تبيّن أنّ 13 مريضاً (65%) لم يظهروا اختلاط الصداع كتأثير جانبي للعلاج.

ندرس تالياً تحليل نتائج دراستنا ومقارنتها مع الدراسات العالمية المذكورة بشكل موثق في الأدب الطبي ومراجعتها لمعرفة نقاط التوافق والاختلاف.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

أولاً-مقارنة مع دراسة Colmenero et al. 2014 [5] :

أجريت في عام 2012-2013 ونُشرت في عام 2014.

عنوان الدراسة:

Nitroglycerin patch for the treatment of chondrodermatitis nodularis
helicis: a new therapeutic option

مكان الدراسة: Dermatology Service of the Virgen de las Nieves Hospital
(Granada, Spain)

الباحثون: Cristina Garrido Colmenero, Eliseo Martínez García, Gonzalo Blasco
Morente & Jesús Tercedor Sánchez

الجدول (13) مقارنة دراستنا مع دراسة Colmenero et al. 2014

Colmenero et al. 2014	دراستنا	
دراسة تجريبية مستقبلية Prospective Trial Study	دراسة تجريبية مستقبلية Prospective Trial Study	نوع الدراسة
11 مريضاً (6 ذكور/5 إناث) 3 مريضاً أوقفوا العلاج	20 مريضاً (17 ذكور/3 إناث) الجميع أكمل العلاج	عدد المرضى
8 آفات	20 آفة	عدد الآفات المعالجة
شهرين متتاليين	شهرين متتاليين	مدة الدراسة
لصاقة النيترو غليسرين 5ملغ/24سا 12 ساعة يومياً	لصاقة النيترو غليسرين 2.5ملغ/24سا 12 ساعة يومياً	العلاج
7 مريضاً (63.6%) حققوا استجابة تامة: زوال الآفة والألم بشكل كامل. - مريض واحد (9%) حقق استجابة متوسطة وخضع بعدها للجراحة.	7 مريضاً (35%) حققوا استجابة تامة: زوال الآفة والألم بشكل كامل. 9 مريضاً (45%) حققوا استجابة متوسطة: تحسن الشكل السريري للآفة وزوال الألم (20%) أو انخفاض درجة شدة الألم (25%).	النتائج

	• 4 مرضى (20%) لم يستجيبوا على العلاج.	
صداع عند مريضين (18.1%) أوقفوا العلاج بسببه.	صداع عند 7 مرضى 35% (تم وصف باراسيتامول ولم يوقف أحد العلاج بسبب الصداع).	التأثيرات الجانبية
لم يدرس	لم يدرس	النكس

2-مقارنة مع دراسة Flynn et al. 2011 [4]:

أجريت في عام 2011.

العنوان:

Topical nitroglycerin: a promising treatment option for chondrodermatitis nodularis heliis.

مكان الدراسة:

Division of Dermatology, Scott and White Memorial Hospital and Clinic and Texas A&M Health Science Center College of Medicine, Temple, Texas.

الباحثون: Valerie Flynn, Cary Chisholm and Ronald Grimwood

الجدول (14) مقارنة دراستنا مع دراسة Flynn et al. 2011

Flynn et al. 2011	دراستنا	
دراسة رجعية Retrospective Study	دراسة تجريبية مستقبلية Prospective Trial Study	نوع الدراسة
12 مريضاً (4 ذكور/8 إناث) مريض واحد أوقف العلاج	20 مريضاً (17 ذكور/3 إناث) الجميع أكمل العلاج	عدد المرضى
12 آفة (يوجد مريض لديه آفتين)	20 آفة	عدد الآفات المعالجة
لم تذكر	شهرين متتاليين	مدة الدراسة
نيتروغليسرين موضعي على شكل جل بتركيز 2% مرتين يومياً	لصاقة النيتروغليسرين 2.5ملغ/24سا 12 ساعة يومياً	العلاج
8 آفات (61.5%) حققت استجابة تامة: زوال الآفة والألم بشكل كامل. 4 آفات (30.8%) حققت استجابة علاجية	7 مرضى (35%) حققوا استجابة تامة: زوال الآفة والألم بشكل كامل. 9 مرضى (45%) حققوا استجابة متوسطة: تحسن الشكل السريري للآفة وزوال الألم (20%)	النتائج

فقط من ناحية تحسن الألم (زوال الألم).	أو انخفاض درجة شدة الألم (%25). • 4 مرضى (20%) لم يستجيبوا على العلاج.	
صداع عند مريضين (17%) مريض واحد عانى من صداع ودوخة طلب منه تطبيق الدواء مرة واحدة يومياً، ومريض واحد عانى فقط من صداع طلب منه تمديد الدواء ليصل إلى تركيز 1% (المريضان أكملوا العلاج).	صداع عند 7 مرضى (35%) (تم وصف باراسيتامول ولم يوقف أحد العلاج بسبب الصداع).	التأثيرات الجانبية
نكس 0% خلال فترة متابعة تراوحت بين 2-13 شهر.	لم يدرس	النكس

مقارنة النتائج مع الدراستين السابقتين:

في دراستنا: 7 مرضى (35%) حققوا شفاءً تاماً و9 مرضى (45%) حققوا شفاءً جزئياً أي بلغت نسبة الاستجابة للعلاج سواء كانت تامة أو جزئية 80%.

في دراسة **Colmenero et al. 2014**: 7 مرضى (63.6%) حققوا شفاءً تاماً ومريض واحد (9%) حقق شفاءً جزئياً أي بلغت نسبة الإستجابة للعلاج سواء كانت تامة أو جزئية 72.6%.

في دراسة **Flynn et al. 2011**: 8 من الآفات المعالجة (61.5%) حققت شفاءً تاماً و4 من الآفات المعالجة (30.8%) حققت شفاءً جزئياً أي بلغت نسبة الإستجابة للعلاج سواء كانت تامة أو جزئية 92.3%.

يعود الفارق في نسبة الشفاء لصالح دراسة **Flynn et al. 2011** ربما إلى اختلاف الشكل الصيدلاني للدواء المطبق فكان النيتروغليسيرين على شكل جل 2% وزيادة تواتر تطبيقه ولمدة علاج غير محدّدة

قد تكون أكثر من شهرين قد يكون لها تأثير على الاستجابة للعلاج.

بلغت نسبة المرضى الذين أوقفوا العلاج بسبب الصداع 18.1% في دراسة **Colmenero et al. 2014**، أمّا في دراسة **Flynn et al. 2011** 17% من المرضى عانوا من صداع شديد حيث تمّ تخفيف تركيز الدواء المطبق من أجل إكمال العلاج.

في دراستنا 35% من المرضى عانوا من صداع ووصف الباراسيتامول عند اشتداد الصداع ولم يوقف أحد العلاج

قد يعود سبب الصداع الشديد أو إيقاف العلاج بسبب الصداع إلى التركيز الأعلى أو اختلاف الشكل الصيدلاني

للدواء المستخدم في الدراستين السابقتين مقارنةً مع دراستنا (في دراسة **Colmenero et al. 2014** كان

النيتروغليسيرين على شكل لصاقة بتركيز 5ملغ/24سا، في دراسة **Flynn et al. 2011** كان النيتروغليسيرين على

شكل جل 2% أمّا في دراستنا كان على شكل لصاقة بتركيز 2.5ملغ/24سا).

الفصل الخامس:

الخلاصة والتوصيات

الخلاصة:

بحسب ما ورد من خلال النتائج والطرق الإحصائية التي طُبِّقت على العينة المدروسة ووفقاً لما سبق ممكن عدّ لصاقة النيتروغليسرين علاجاً فعالاً غير غازي ومحتماً من قبل المريض مع تأثيرات جانبية ضئيلة أبرزها الصداع والذي يمكن تخفيف حدّته بالمركبات المتداولة للصداع كالباراسيتامول.

التوصيات والمقترحات:

نوصي باستخدام لصاقة النيتروغليسرين لعلاج عقيدات الصيوان المؤلمة مع إجراء دراسات أكثر في مراكز أخرى ومراقبة النكس (لم يدرس لدينا) وذلك لتعزيز النتائج.

المصادر والمراجع

- 1- Chan HP, Neuhaus IM, Maibach HI. Chondrodermatitis nodularis chronica helices in monozygotic twins. Clin Exp Dermatol 2009;34: 358–359.
- 2- Wagner G, Liefelth J, Sachse MM. Clinical appearance, differential diagnoses and therapeutical options of chondrodermatitis nodularis chronica helices Winkler. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9: 287–291.
- 3- Kasitinon SY, Vandergriff T. Chondrodermatitis nodularis nasi. J Cutan Pathol. 2020 Nov;47(11):1046-1049.
- 4- Flynn V, Chisholm C, Grimwood R. Topical nitroglycerin: a promising treatment option for chondrodermatitis nodularis helices. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 531–536.
- 5- Garrido Colmenero C, Mart'inez Garc'ia E, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Nitroglycerin patch for the treatment of chondrodermatitis nodularis helices: a new therapeutic option. Dermatol Ther 2014;27: 278–80.
- 6- O. H. Foerster. Painful nodular growth of the ear. Archives of Dermatology and Syphilology. vol. 11. no. 2.1925p: 149–165.
- 7- Upile T, Patel NN, Jerjes W, Singh NU, Sandison A, Michaels L. Advances in the understanding of chondrodermatitis nodularis chronica helices: the perichondrial vasculitis theory. Clin Otolaryngol 2009; 34(2): 147–50.
- 8- Halter K. Zur Pathogenese der Chondrodermatitis nodularis chronica helices. Dermatol Z (Berlin) 1936, 73, 270–84.
- 9- Naquash MM, Salati SA. Chondrodermatitis nodularis chronica helices – a review. J Pak Assoc Derma.2013;23: 320-326.
- 10- Winkler M. Knoetchenfoermige Erkrankung am Helix. Chondrodermatitis nodularis chronica helices. Archives of Dermatological Research. 1915;121:278-85. Sanu A, Koppa R, Snow DG. Management of chondrodermatitis nodularis chronica helices using a 'doughnut pillow'. J Laryngol Otol. 2007;121:1096-1098.
- 11- Avitia S, Hamilton JS, Osborne RF. Chondrodermatitis nodularis chronica helices. Ear Nose Throat J 2005; 84: 406– 408.
- 12- Rickli H, Hardmeier T. Chondrodermatitis nodularis chronica helices Winkler. Pathologie 1988;9:25-9.
- 13- Karabulut YY, Senel E, Dolek Y. Frequency and etiology of chondrodermatitis nodularis chronica helices. Indian J Otol. 2013;19:140-142.
- 14- Cribier B, Scrivener Y, Peltre B. Neural hyperplasia in chondrodermatitis nodularis chronica helices. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006;55(5):844-848.
- 15- Dreiman BB. Chondrodermatitis nodularis chronica helices treated with antia-buch reconstruction: review and case report. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:1378-1382.
- 16- Najaraj B, Ravi G, Reddy S. An unusual case of winkler's disease of pinna. Biomed.2012;3:1-4.

- 17- Ru JA, Lohui PJ, Saleh HA, Vuyk HD. Treatment of chondrodermatitis with removal of the underlying cartilage alone: retrospective analysis of experience in 37 lesions. *J Laryngol Otol*.2002;116:677-681.
- 18- Shuman R, Helwig EB. Chondrodermatitis helices. *Am J Clin Pathol* 1954; 24: 126–44.
- 19- Cameron Kennedy, *Dermatoses of the External Ear*. In: Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chamlers, R., & Creamer D, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. John Wiley & Sons; 2016 p: 108.8-108.9.
- 20- Olezner S, Elsner P. Bilateral chondrodermatitis nodularis helices on the free border of the helix in a woman. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:720-722.
- 21- Kulendra K. Upile T, Salim F. O'Connor T, Hasnie A, Phillips DE. Long-term recurrence rate following excision and cartilage rim shave of chondrodermatitis nodularis chronica helices and antihelices. *Clin Otolaryngol*.2014;39:121-126.
- 22- Calnan J, Rossatti B. On the histopathology of chondrodermatitis nodularis helices chronica. *J Clin Pathol*.1959;12:179.
- 23- Ramay H, Garrido M, Smith A. Chondrodermatitis nodularis helices chronica-a clinic-pathologic study. *Br J Dermatol*. 1999;141:121.
- 24- Kechichian E, Jabbour S, Haber R, Abdelmassih Y, Tomb R. Management of chondrodermatitis nodularis helices: a systemic review and treatment algorithm. *Dermatol Surg*. 2016;42:1125-1134.
- 25- C Huffman, M A Cardis. Atypical chondrodermatitis nodularis due to in-ear headphones. *Br J Dermatol*.2021 Dec;185(6):e199.
- 26- Berardino F D, Zanetti D. The direct use of mobile phone and the occurrence of chondrodermatitis nodularis in the antihelix: an exemplificative case. *Indian Dermatol Online J*. Nov-Dec 2018;9(6):438-440.
- 27- T Sasaki, H Nishizawa, Y Sugita. Chondrodermatitis nodularis helices in childhood dermatomyositis. *Br J Dermatol*. 1999 Aug;141(2):363-5.
- 28- Sehgal VN, Singh N. Chondrodermatitis nodularis. *Otolaryngol*. 2009;30:331-336.
- 29- Sifuentes Giraldo WA, Gonzalez-Garcia C, de la Heras Alonso E, de la Puente Bujidos C. Chondrodermatitis nodularis chronica helices in a patient with systemic sclerosis associated with biliary cirrhosis (Reynolds syndrome): a case report. *Eur J Rheumatol*. 2014;1:161-163.
- 30- Rogers NE, Farris PK, Wang AR. Juvenile chondrodermatitis nodularis helices: a case report and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2003;20:488-90.
- 31- Nielsen L J, Olsen C H, Anderson J L. Therapeutic options of chondrodermatitis nodularis helices. *Plast Surg Int*. 2016.
- 32- Yaneza M, Sheikh S. Chondrodermatitis nodularis chronica helices excision and reconstruction. *J Laryngol Otol*. 2013;127:63-64.
- 33- Cox NH. Posterior auricular chondrodermatitis nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:324-7.
- 34- Magliulo G, Lannella G, Moretti V, Re M. Chondrodermatitis nodularis chronica and external auditory canal. *Otol Neurotol*. 2014 Apr;35(4):e157-8.
- 35- Motaparathi K, Chu A, Cockerell C. Chondrodermatitis nodularis nasalis: a new variant of chondrodermatitis nodularis helices: poster 107 fellow. *J Cutan Pathol*. 2014;41(2):188.

- 36- Thompson LDR. Chondrodermatitis nodularis helices. *Ear Nose Throat J* 2007;86:734-5.
- 37- Garcia-Garcia B et al. Dermoscopy of chondrodermatitis nodularis helices. *Arch Dermatol Res.* 2018 Sep;310(7):551-560.
- 38- C. R. Travelute, "Self-adhering foam: a simple method for pressure relief during sleep in patients with chondrodermatitis nodularis helices," *Dermatologic Surgery*, vol. 39, no. 2, pp. 317– 319, 2013.
- 39- Mohammed A, Isaacs M, Rahnema S. U-shaped neck pillow for chondrodermatitis nodularis helices: A budget-friendly, simple alternative. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Feb;82(2):e41-e42.
- 40- N. H. Cox and P. F. Denham. Intralesional triamcinolone for chondrodermatitis nodularis: a follow-up study of 60 patients. *British Journal of Dermatology*, vol. 146, no. 4, pp. 712–718, 2002.
- 41- S. S. Greenbaum. The treatment of chondrodermatitis nodularis chronica helices with injectable collagen. *International Journal of Dermatology.* 1991. vol. 30, no. 4, p: 291-294.
- 42- E. Senel. Chondrodermatitis nodularis chronica helices. *Clinical Medicine Insights: Dermatology.* 2010. vol. 3, p: 11-13.
- 43- Y. Gilaberte, M. P. Frias, and J. B. Perez-Lorenz. Chondrodermatitis nodularis helices successfully treated with photodynamic therapy. *Archives of Dermatology.* 2010. vol 146, no. 10, p: 1080-1082.
- 44- M. B. Taylor. Chondrodermatitis nodularis chronica helices: successful treatment with the carbon dioxide laser. *Journal of Dermatologic Surgery and Oncology.* 1991. vol. 17, no. 11, p. 862–864.
- 45- G. Hesse, C. Schmoekkel, A. Wichmann-Hesse. Argon laser therapy for chondrodermatitis nodularis chronica helices. *Hautarzt.* 1994. vol. 45, no. 4, p: 222–224.
- 46- N. Kromann, H. Hoyer, F. Reymann . Chondrodermatitis nodularis chronica helices treated with curettage and electrocauterization: follow-up of a 15-year material. *Acta DermatoVenereologica.* 1983. vol. 63, no. 1, p: 85–87.
- 47- Rajan N, Langtry JA. The punch and graft technique: a novel method of surgical treatment for chondrodermatitis nodularis helices. *Br J Dermatol.* 2007;157:744-7.
- 48- Lawrence CM. The treatment of chondrodermatitis nodularis with cartilage removal alone. *Arch Dermatol.* 1991;127:530-5.
- 49- Hudson-Peacock M J, Cox N H, Lawrence C M. The long-term results of cartilage removal alone for the treatment of chondrodermatitis nodularis. *Br J Dermatol.* 1999 Oct;141(4):703-5.
- 50- De Ru JA, Lohuis PJFM, Saleh HA, Vuyk HD. Treatment of chondrodermatitis nodularis with removal of the underlying cartilage alone: retrospective analysis of experience in 37 lesions. *J Laryngol Otol* 2002;116:677–81.
- 51- Hussain W, Chalmers RJG. Simplified surgical treatment of chondrodermatitis nodularis by cartilage trimming and sutureless skin closure. *Br J Dermatol* 2009;160:116–8.
- 52- Rex J, Ribera M, Bielsa I, Mangas C, et al. Narrow elliptical skin excision and cartilage shaving for treatment of chondrodermatitis nodularis. *Dermatol Surg* 2006;32:400–4.
- 53- Zimmerman MC. Chondrodermatitis nodularis chronica helices; a nondeforming surgical cure for painful nodule of the ear. *AMA Arch Dermatol* 1958;78:41–6.

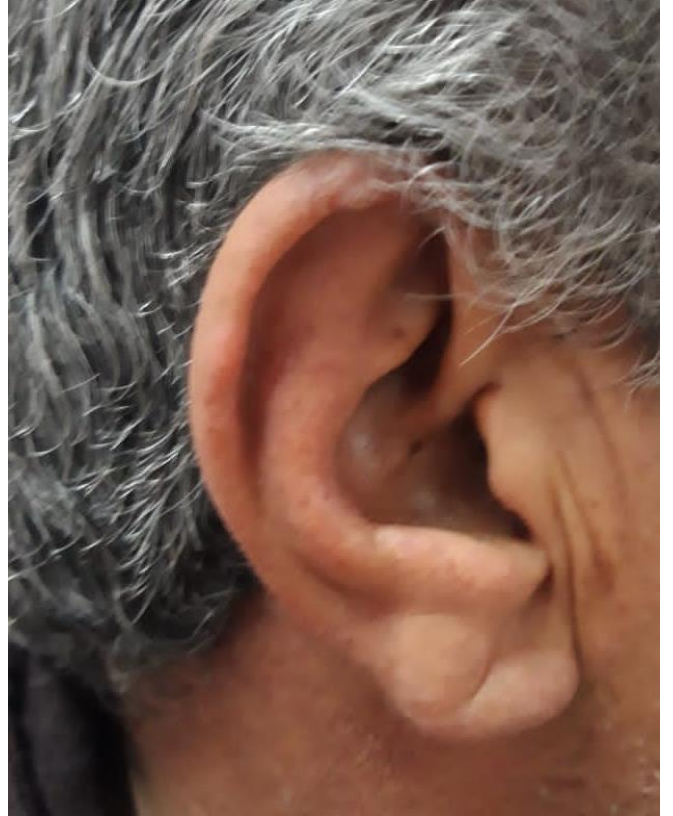
- 54- Todd PA, Goa KL, Langtry HD. Transdermal nitroglycerin (glycerol trinitrate). A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs*.1990 Dec;40(6):880-902.

الملحق

في ما يلي صور لبعض المرضى قبل العلاج وبعده:



الصورة (7) المريض رقم 1 بعد العلاج



الصورة (6) المريض رقم 1 قبل العلاج

حقّق المريض رقم 1 استجابة تامّة على العلاج: زوال الآفة والألم بشكل كامل.



الصورة (9) المريض رقم 2 بعد العلاج



الصورة (8) المريض رقم 2 قبل العلاج

حقّق المريض رقم 2 استجابة متوسطة على العلاج: تحسّن الشكل السريري للآفة وزوال الألم.



الصورة (11) المريض رقم 3 بعد العلاج



الصورة (10) المريض رقم 3 قبل العلاج

حقّق المريض رقم 3 استجابة متوسطة على العلاج: تحسّن الشكل السريري للآفة وانخفاض درجة شدّة الألم.

Abstract

Introduction: Chondrodermatitis nodularis which is known as painful ear nodules is an inflammatory process that affects the cartilage and overlying skin of the pinna. It appears as an inflammatory papule or nodule that can be crusted or ulcerated. It is often located on the helix or antihelix. It is characterized by severe pain especially during sleep.

Objectives: This study aimed to evaluate the effects of nitroglycerin patches on treating, relieving pain, and clinically improving the lesions of chondrodermatitis nodularis (painful ear nodules), accounting for their easy application, wide availability, and inexpensiveness.

Methods: The study was conducted on a sample of patients visiting the out-patient clinic department of the Hospital of Dermatology and Venereal Diseases who complained of painful ear nodules and were clinically diagnosed to have chondrodermatitis nodularis. Informed consent was obtained from each of the selected patients. The patients were provided with the patches. The lesions were photographed before and after treatment, separated by a period of two months. The data was collected and analysed using spss-25 program.

Results: A total of 20 patients diagnosed with chondrodermatitis nodularis were included in the study. Males formed the majority of the sample (85%, 17/20) versus 15% (3/20) for females. Fifteen patients (75%) presented with pain only upon sleeping, whereas five (25%) reported episodic pain unrelated to sleep. The most common clinical form of the lesions was an erythematous papule (35%, 7/20), and the most common location was the apex of the right helix (30%). After treatment, eleven (55%) patients reported complete resolution of pain, and five

(25%) reported a decrease in the intensity of the pain, whereas pain was unchanged in four (20%) patients. Clinical improvement of lesions was achieved in nine (45%) of the cases, and resolved completely in seven (35%). The study found a statistical significance between clinical improvement of the lesions and the clinical form of the lesion ($P=0.033$), as well as between the type of the main complaint and the improvement of pain ($P=0.032$). Also, there was a statistical significance between clinical improvement of lesion and improvement of pain ($P=0.003$). There was also a statistical significance between gender and the location of the lesion ($P=0.001$). Headache, as a side effect of treatment, was absent in thirteen (65%) of the subjects.

Conclusion: Nitroglycerin patches can be considered as an effective, non-invasive, and a well-tolerated drug with minimal side effects in the treatment of chondrodermatitis nodularis (painful ear nodules).



Syrian Arab Republic

The Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereal Diseases

The Efficiency of Nitroglycerin Patch for the Treatment of Painful Ear Nodules

Medical research achieved to get the master degree in Dermatology and
Venereal Diseases

Edited by:

Diana Ahmad Assi

Supervised by:

Prof. Nidal Hammadi

Year 2022