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

فعالية التيمولول الموضعي (0.5%) في علاج الحبيبوم المقيح

The Efficacy of topical timolol (0.5%)in the Treatment of pyogenic granuloma

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

برئاسة:
أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

بإشراف:
أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

إعداد الطالبة:

مريم أديب ترمس

العام الدراسي 2019-2020

كلمة شكر وامتنان:

- الى من أعطتنا..وأجزلت بعطائها..إلى من سقتنا..وروتنا علما وثقافة,إلى من ضحت بوقتها وجهدها..ونالت ثمار تعبها..لك استاذتنا الغالية..يا من تعلمنا منك كيف يكون التفاني والإخلاص في العمل ..لك مني كل الشكر والتقدير على جهودك القيمة.
- أخصك بالشكر لإشرافك على رسالتي الى رئيسة قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الأستاذة الدكتورة **منال صلاح الدين محمد**.

- مِهما تقدمنا وفتحت امامنا الطرق ووصلنا لكل ما نحلم به,علينا ان نتذكر من كانو سبب بنجاحنا,من ساندنا وأمسك بيدنا للإستمرار,من وجودهم حفزنا وشجعنا,فمهما عبرنا لكم فكلمات الثناء لا توفيكم حقكم,لهذا أقدم لكم خالص الشكر و الوفاء لمن زرعهم الله في دربنا شمعات تنير دروبنا وتعطينا الخير و المعرفة **الأساتذة و المشرفين الأعزاء**.
- و الشِكر العميق لأعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة و مناقشة البحث بكل أمانة و محبة .

إهداء :

- أعشق رجلا جعلني فتاة مدللة..رجل لا مثيل له..هو مصدر ثقتي وكل شيء بحياتي..ومثالي الأعلى ..الى من يهواه قلبي وعقلي وكل جوارحي,الى حبي الأول,الى القلب الحنون الذي علمني كيف أخطو..علمني مبادىء الحياة وأرشدني ونصحني ومسك بيدي وكان سندي ,فهنيئا لي بك أيها الأب العظيم,فالكلمات لا توفيك حقك,فما في قلبي لك أكبر من أن أوفيه بالكتابة,وما أكنه لك من حب وأحترام ومشاعرلا أستطيع وصفها.فعندما أحتاج لوطن يحميني وصدر يأويني أنادي بإسمك.فأنت خير أب ربيتني فأحسنت تربيتي..فعفوا يا رجال العالم لستم كأبي.إني مدينة لك بكل ما وصلت إليه فجزيل الشكر لمساندتي لوصولي لطموحي.أفتخر فيك دائما أبي الغالي..

- يا قمرا أنار دربي,يا نجمة تلمع في السماء, يا لؤلؤة البحر,يا وردا نشر طيبه في الأفق فأغناه,يا من أنت أغلى من نفسي التي بين جوانحي, وأحب إلي من روحي التي تسري في جسدي,يا من أجد عندها سعة الصدر ولين الجانب,تغمرينني بحنانك وتحريسينني بعيونك وتحميننني من نوائب الدهر وأوجاعه,يا من تتمنى لي الخير الدائم والنجاح والتقدم المستمر,يا من لا تخلو صلاتها من الدعاء لي,يا من جعل الله تعالى جنان الخلد تحت قدميك.أعدك أن أكون عند حسن ظنك وظن والدي الغالي,وأن أكون قرة عين لكما.لك مني حبي وقبلاتي وشكري غاليتي **والدتي الفاضلة.**

- الى نبض القلب,الى الروح الطيبة الساكنة بداخلي,الى نعمة الله علي,الى من أعطاني السعادة والأمان,إلى ملجئي بعد أهلي,إلى من دعمني في نجاحي..أدعو الله أن يحفظك لي من كل مكروه وأن يديم عليك الصحة والعافية والسعادة وأن يزداد حبنا دفئا وتبقى بجانبي دائما يا حب عمري شكرا لك..الى **زوجي الحبيب..**

- ليس هناك أجمل من وجود الأخوة في حياتنا,فهم السند ومصدر قوتنا,هم نعمة من الله نلجأ اليهم وقت الضيق,نجدهم يفرحون لفرحنا ويحزنون لحزننا,ويحفزوننا على النجاح ويقفون معنا وقت الفشل,هم الروح والنفس والحياة لكم مني كل الشكر..**إخوتي الأعزاء..**

- **الى أصدقائي** رفاق الدرب لكم مني كل الأحترام والتوفيق والنجاح...

الفهرس:

الباب الأول:الدراسة النظرية.....7

التعريف 8

المرادفات 8

الوبائيات 9

السببيات والإمراضية 10

التشريح المرضي.....14

المظاهر السريرية.....16

التشخيص والتشخيص التفريقي.....20

سير المرض والإنذار.....26

العلاج.....27

تعريف التيمولول ماليت.....33

الباب الثاني:الدراسة العملية.....34

هدف البحث.....35

مبررات البحث.....35

طريقة الدراسة.....35

الموافقة المستنيرة.....37

استمارة المريض.....38

طريقة تقييم الشفاء.....39

الدراسة الوصفية والإحصائية.....40

الباب الثالث: النتائج والمناقشة.....63

الباب الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....69

الباب الخامس:المقترحات والتوصيات.....71

الباب السادس:ملخص البحث.....72

الباب السابع: المراجع.....73

الدراسة النظرية

الحبيبوم المقيح

التعريف Definition

الحبيبوم المقيح هو ورم وعائي سليم مكتسب وشائع، مفرد غالبا ، معنق أو لاطئ، نازف بسهولة عند رضه، يصيب الجلد و الأغشية المخاطية . وهو عبارة عن عقيدة وعائية تظهر في موقع لإصابة سابقة في كثير من الأحيان، تتطور بسرعة و تتكون من تكاثر للشعيرات الدموية بشكل مفصص داخل لحمة وذمية. (1)

يعد العالمان (Poncet & Dor)أول من وثق هذا المرض وذلك في عام 1897حيث طرحا مصطلح الداء العنقودي الإنساني (Botryomycoma)وشبها هذه الآفة بآفة فطرية.

وطرح (Hartzel)عام 1904مصطلح الورم الحبيبي المقيح لاعتقاده أن سبب الآفة حدثية خمجية. بينما طرح (Kuttner)عام 1905مصطلح الورم الحبيبي ذو الشعيرات المتوسعة، لكن كلا المصطلحين خاطئ حيث لا توجد أدلة على تورط أي عامل خمجي في حدوث الورم، ولا يبدي ارتكاسا حبيبوميا بالفحص النسيجي، فهو ليس آفة خمجية ولا حبيبومية بل الحدثية الرئيسية هي فرط تصنع وعائي ارتكاسي .

مرادفات synonyms(2-1) :

- الورم الحبيبي ذو الشعيرات المتوسعة (Granuloma telangiectaticum)
- الورم الحبيبي الحملي (Granuloma gravidarum)
- الورم الحبيبي القيحي الظفري

- الورم العنقودي (Botryomycoma)
- الورم الوعائي الدموي الشعري الفصيصي (lobular capillary haemangioma)
- ورم الحمل (Tumor of pregnancy)
- الورم الوعائي الطفحي (Eruptive hemangiom)

الوبائيات Epidemiology:

يعتبر الحبيبوم المقيح آفة شائعة الحدوث، تصيب فئة عمرية واسعة مع ذروة إصابة في العقد الثاني من الحياة (3)، حيث يصيب اليافعين والبالغين دون سن الثلاثين، ولكنه غير مألوف عند المسنين أو الأطفال دون 6 أشهر من العمر. (2,4)

هناك ميل لإصابة الذكور باستثناء الآفات التي تظهر في تجويف الفم والتي تعد أكثر شيوعا عند الإناث(4)

ولا يوجد ميل عرقي محدد للحبيبوم المقيح، إذ تصاب به كل الأعراق.



صورة (1) حبيبوم مقيح فوق الشفة العلوية

السببيات و الإمراضية

Etiology and Pathogenesis

إن الآلية الدقيقة لتطور الحبيبوم المقيح غير معروفة. لكن معظم النظريات تدور حول أنه يمثل استجابة لمحرض وعائي المنشأ مع حدوث اضطراب في التوازن بين العوامل المحرضة او العوامل المثبطة للتنشؤ الوعائي(5). حيث تم اكتشاف شذوذات وموجودات مناعية كيميائية ومورثية أهمها :

1. زيادة التعبير عن عوامل النمو ذات المنشأ الوعائي كعامل النمو البطاني الوعائي VEGF (5).
2. زيادة التعبير عن عوامل الانتساخ P-ATF2 و STAT3التي قد تلعب دوراً في عملية تكون الورم(6).
3. زيادة التعبير عن سبل نقل الإشارة الخلوية خاصة MPAK (mitogen-activated protein kinase) حيث وجد أن هناك تعبير قوي عنه في الأورام الوعائية السليمة في حين كان منخفضا بشكل كبير في الأورام الخبيثة، وخلصت الدراسة الى أن وجود تفاعل مناعي إيجابي له يتناسب عكسا مع درجة الخباثة(7).
4. زيادة التعبير عن أكسيد النيتريك البطانية (eNOs)، CD34 ، والتعبير عن (CD105 / endoglin) وهي واسمات لتكوين الأوعية في الأورام الحبيبية القيحية. وذكرت الدراسة أن CD105 له علاقة أكبر مع تكون الأوعية الجديدة(8-9).
5. كشفت إحدى الدراسات عن وجود اشارة مورثية مميزة للحبيبيوم المقيح هي FLT4 ،وهي ترمز مستقبل تيروزين كيناز مرتبط بتكون الأوعية الدموية المرضي.وخلصت إلى أن الحبيبوم المقيح هو آفة ارتكاسية ناجمة عن أذية نسيجية مترافقة بنقص

أكسجة وخلل في آلية شفاء الجروح، مع تكاثر وعائي بإشراف flt4 وسبيل أكسيد النيتريك(10).

6. قد يكون COX-2وIL-10 مشتركين في التسبب في حدوث الأورام الحبيبية المقيحة الفموية(11).
7. تم التعرف على طفرات BRAF و RAS، مما يشير إلى عملية تكون ورمي حقيقي(12-13).

- وقد افترضت عدة عوامل من الممكن أن تلعب دورا بالإمراضية مثل:

1- الرض: وهو غالباً السبب الرئيسي ففي إحدى الدراسات تمكن 58% من المرضى من تذكر قصة رض سابقة خاصة في الحبيبوم القيحي الظفري ، مثل الظفر الناشب(14)، الاحتكاك مع الأحذية(15). كما أن وجود جسم أجنبي قد يعزز تطور الآفة ويؤدي لحدوث النكس في حال عدم إزالته(16).



صورة(2)حبيبوم مقيح تالي لظفر ناشب

2- الأدوية: تعد الأورام الحبيبية المقيحة المتعددة هي السمة الرئيسية للحالات المحرضة دوائياً، وخاصة عندما تظهر على أصابع اليدين والقدمين. اتهم العديد من الأدوية بذلك بما فيها:

- الريتينوئيدات (الجهازية والموضعية)ويمكن الحد من هذا الأثر الجانبي باستخدام جرعة أولية أقل من الريتينوئيدات (18-19).

- العلاجات المضادة للفيروسات القهقرية(إندينافير، لاميفودين)(20-21-22).
- العلاجات المضادة للأورام، مثل مثبطات عامل نمو البشرة EGFR (سيتوكسيماب،جيفيتينيب)(17)، والتي عادة ما تترافق بظهور الحبيبوم المقيح بعد شهرين من بدء العلاج(23).
- أدوية من عائلة فلوروبيريميدين (كابيسيتابين)(24-25-26).

أدوية من عائلة تاكسيل (دوسيتاكسيل، باكليتاكسيل)(17-27)

- اريثروبيوتين(28)
- ليفوتيروكسين (29)
- ميتوزانثرونيس (30)
- السيكلوسبورين (31)
- 5-فلورويوراسيل الجهازي(32)

صورة (3) حبيبوم مقيح متعدد عند مريض عد شديد معالج بالايزوتريتينوئين



صورة(4) حبيبوم مقيح متعدد تالي لاستخدام اندينافير



3-التأثيرات الهرمونية: يظهر الحبيبوم المقيح عند الحوامل في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل، وغالباً ما يكون فموياً.واصطلح على تسميته ب الحبيبوم المقيح الحملي (gravidarum granuloma)(4)كما سجلت حالات ناتجة عن استخدام مانعات الحمل الفموية والعلاج بالهرمونات البديلة(33).

4-مواقع **الحروق** (34)و خاصة الشكل الطفحي منه .

5-الفيروسات (35-36).

6-التشوهات الوعائية المجهرية: قد يظهر الحبيبوم المقيح داخل وحمة قربة النبيذ(37)، كما تم تسجيل حالات من الحبيبومات المقيحة تالية للعلاج بالليزر الصباغي النابض للأورام الوعائية الكرزية ووحمة قربة النبيذ(38-39).

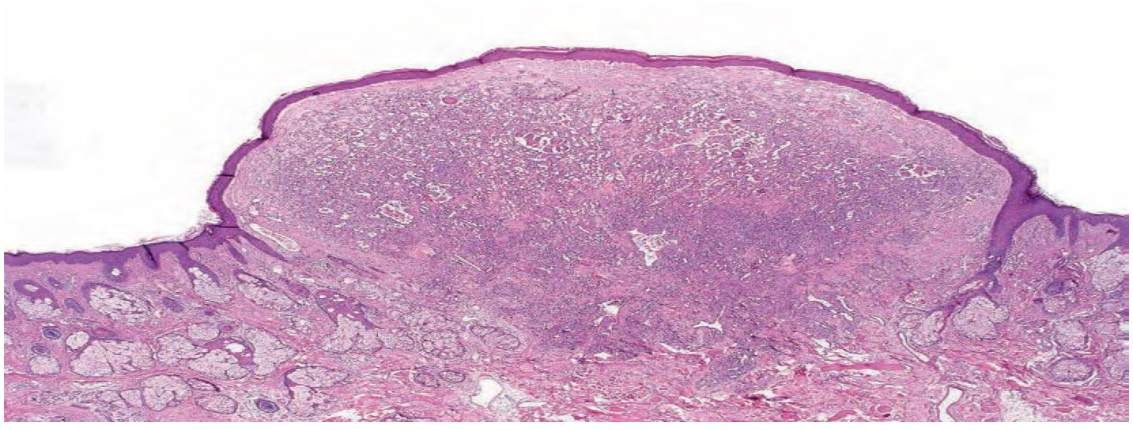
7- أذية الأعصاب الطرفية: تؤدي العديد من الحالات التي تترافق مع أذية الأعصاب الطرفية إلى تبدلات ظفرية وتشكل الحبيبوم المقيح. فالتثبيت غير الصحيح بالجبائر على سبيل المثال يسبب تأذي الأعصاب بالضغط الميكانيكي(40) ،ما يؤدي إلى إحساس

المرضى بالمذل والألم، ثم يحدث انفصال الجزء الداني للصفيحة الظفرية(تساقط الاظافر) بعد بضعة أيام من إزالة الجبيرة، ويترافق مع تورم الطية حول الظفر وتشكل الحبيبوم المقيح تحت الطية الظفرية الدانية. كما لوحظت تبدلات ظفرية مماثلة في الحثل الودي الانعكاسي(41), وتم تسجيل حالات من الحبيبوم المقيح بعد متلازمة غيلان باريه(42), في المرضى الذين يعانون من شلل نصفي(43) وبعد حوادث من نقص الأكسجة(44).

8-الأمراض الجهازية الالتهابية: تم تسجيل تطور حبيبومات مقيحة متعددة حول الأظافر في الساركوئيد الجلدي، الصداف، والتهاب المفاصل الفقاري سلبي المصل(16).

التشريح المرضي Pathology(1):

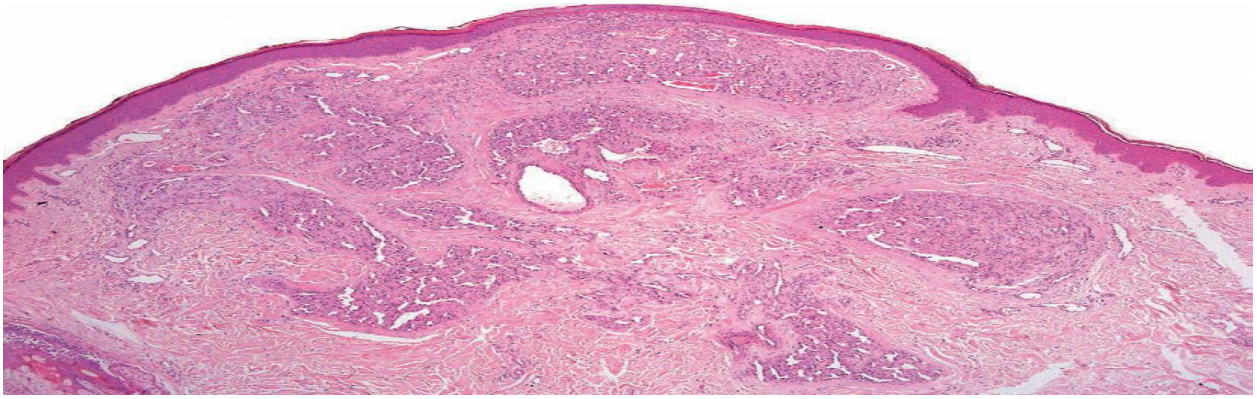
- يتألف الحبيبوم المقيح من تكاثر مفصص من الأوعية الدموية الصغيرة، التي تنبثق من خلال أذية في البشرة لتشكل ورم كروي معنق، مع بقاء حوية (collarette) بشروية تحيط بقاعدة الآفة وتغطي جزء من الورم بطبقة رقيقة (45).
- تتواجد الأوعية المتكاثرة ضمن لحمة كولاجينية مخاطية، وتبطنها طبقة واحدة من خلايا بطانية منتبجة النوى ، كما هو الحال في النسيج الحبيبي الحديث(46).
- تلاحظ مظاهر انقسامية بارزة في الآفة، ويمكن مشاهدة ارتشاح من خلايا التهابية حادة ومزمنة في الآفات المتقرحة فقط وهنا تكون البشرة المجاورة شواكية غالباً.



- **صورة(5)يظهر الهيكل السليلي للآفة و الطويق حولها**

تميل الآفات القديمة إلى التليف جزئياً، كما تم تسجيل حدوث استحالات عظمية و تكون الدم خارج النقي بشكل استثنائي(47)، ولوحظ شذوذ خلوي بؤري في حالات نادرة نتيجة تنكس الآفة مما يزيد إمكانية الخباثة.

قد تتطور آفات ساتلة حول الحبيبوم المقيح في حالات نادرة، خاصة عند الأطفال وبعد المعالجة، وهي تمتلك نفس الخواص التشريحية المرضية للآفة البدئية. استجابة هذه الآفات للمعالجات التخريبية البسيطة تنفي احتمالات الخباثة. تتطور السواتل غالباً في الحالات التي تظهر امتداداً للنسيج الشحمي تحت الجلد.(48)



صورة(6)فصيصات متعددة مع لحمة ليفية

تبدي التلوينات المناعية النسيجية الموجودات التالية :

- **إيجابية بروتين (Wilms tumor 1 protein) في حالات الأورام و التكاثرات الوعائية كالحبيبوم المقيح (49)، في حين يكون سلبياً في التشوهات الوعائية.**
- **إيجابية مستضد العامل VIII , CD31, CD34 , Ulex europeus agglutinin lectin(50).**
- **سلبية ناقل الغلوكوز الأول GLUT1، وهذا يميزه عن الأ ورام الوعائية الطفلية.(51).**

المظاهر السريرية :Clinical features(1)

- **الحبيبوم المقيح هو ورم وعائي الطبيعة، يتراوح لونه من الأحمر الساطع إلى الأحمر المائل للبني إلى الأسود المزرق . وهو قابل للانضغاط جزئياً، ولكن لا يشحب تماماً بالضغط وغير نابض.**
- **تغطي سطح الآفات الباكرة ذات اللون الأحمر الفاتح بشرة رقيقة سليمة، أما الآفات الأقدم والأكثر قتامة فغالباً ما تتآكل و تتجلب، مع ميل لحدوث النزف بسهولة. يأخذ السطح أحيانًا الشكل الثؤلولي أو شكل توت العليق (raspberry– like).**
- **ينمو الحبيبوم المقيح بشكل سريع خلال أسابيع إلى أشهر ثم يتوقف النمو ويستقر. يبلغ حجم الورم عادة بين 5–10ملم، ولكن قد يصل إلى 50ملم. و التراجع العفوي نادر الحدوث.**



صورة(7)مظهر سريري لحبيبوم مقيح على طرف الاصبع

يبدو الحبيبوم المقيح كورم مدور معنق غالباً لاطئ أحياناً، تحيط الحوية بقاعدته. ويتظاهر غالباً بشكل آفة وحيدة، لكن ذكرت حالات من حبيبوم مقيح متعدد سنتعرض لأسبابها لاحقاً.

أكثر مناطق الجسم إصابة هي: اليدين، وخاصة الأصابع. كما تصاب القدمان والشفاه والرأس والقسم العلوي من الجذع، والأغشية المخاطية للفم والمنطقة حول الشرج. ولكن تعتبر إصابة الجلد أكثر شيوعاً من إصابة المخاطيات، ففي دراسة شملت 325 حالة حبيبوم مقيح كانت نسبة إصابة الجلد 86%(3).

لوحظ اختلاف بتوزع الآفات بين الأطفال و البالغين، ففي حين تميل الآفات للتوضع على الجذع و الأطراف عند البالغين تميل للتوضع على الرأس والعنق عند الأطفال(3-5-52).



صورة(8)حبيبوم مقيح على العنق عند طفلة

- من الناحية العرضية يكون الحبيبوم المقيح عادة غير مؤلم، لكن قد يلاحظ نزيف، تآكل،تقرح، تقيح، أو تجلب الورم في كثير من الأحيان. وتكون شكوى المريض الأساسية مظهر الكتلة الورمية والنزف المتكرر.
- تتطور حول الحبيبوم المقيح أحياناً بعض الآفات على شكل سواتل (satellite lesions) خاصة على الجذع، ويكون لها نفس إمراضية الآفة البدئية وتستجيب لتدابير مخربة بسيطة، وبالتالي استبعاد الخباثة(48).

- **إن الطيف السريري لهذا الورم الوعائي واسع، فبالإضافة إلى الشكل الشائع المفرد منه توجد أشكال سريرية أخرى أقل حدوثاً. ويجمع بين هذه الأشكال كلها المظهر النسيجي الفصيصي للشعريات الدموية الوصفي للحبيبوم المقيح.**
- **وهذه الأشكال السريرية هي :**

1- الحبيبوم المقيح المنتشر الطفحي Eruptive Pyogenic Granuloma:وهذا قد يكون مرافق ل : الطفوح الدوائية(53)، الحروق (54),وبعد التهاب الجلد التقشري (55) .يصبح تمييزه في هذه الحالة عن الورام الوعائي العصوي ضرورياً لأن الأخير يتظاهر بآفات متعددة.

2- الحبيبوم المقيح ضمن التشوهات الوعائية: يشاهد عند الرضع والأطفال الصغار، ويظهر كتجمع من عدة حبيبيومات مقيحة على حساب تشوه وعائي.ومن ذلك التشوهات الشعرية أو الشريانية الوريدية(56)مثل وحمة قربة النبيذ(57) أو الأورام الوعائية الكرزية المعالجة بالليزر الصباغي النابض (58)

3- الحبيبوم المقيح ذو السواتل المتعددة Granuloma Pyogenicum with multiple saeppitosis(48):تظهر السواتل إما بشكل عفوي أو تالية لعلاج الحبيبوم المقيح البدئي. تحدث عادةً عند الأطفال وتتراجع عفوياً بعد 6-12 شهر عند كل المرضى تقريباً . وتتطور السواتل مع أو دون الآفة البدئية، بعد فترة تتراوح بين أسبوع إلى4 أشهر أو أكثر من معالجة الآفة البدئية. سريرياً نلاحظ حطاطات عقيدية لاطئة، حمراء فاتحة، ملساء، لا عرضية، يتراوح قطرها بين 1مم الى1سم. وتكون السواتل القريبة من الآفة البدئية أكبر وأكثر عدداً وتتطور بغالبيتها على الجذع و خاصة الكتف(52).

4- الحبيبوم المقيح الخلقي: هو حالة نادرة جداً، لا يمكن تمييزه عن الورم الوعائي الطفلي إلا بالفحص النسيجي مع إجراء تلوينات ناقل الغلوكوز الأول GLUT1) ((57-58).

5- الحبيبوم المقيح تحت الجلد Subcutaneous Granuloma Pyogenicum
: تم تسجيل حالتين عند مرضى لديهم إيجابية أضداد الفوسفولبيد.(59-60)

6- الحبيبوم المقيح داخل الوعائي Intravenous Granuloma Pyogenicum:
يشبه نسيجياً الآفة التقليدية إلا أنه يفتقر إلى الارتشاح الالتهابي(61).

7- الآفات الشبيهة بالحبيبوم المقيح أثناء العلاج بالريتينوئيدات Granuloma Pyogenicum – like lesions:تظهر هذه الآفات أثناء العلاج الموضعي أو الفموي للعد الشائع بالإيزوتريتينوئين خاصة على حساب الاندفاعات العدية المتراجعة على الصدر والظهر(18)، سريرياً تبدو كعقيدات من النسيج الحبيبي الزائد تشبه الحبيبوم المقيح(19).

وقد تتطور أيضاً عند مرضى الصداف أثناء معالجتهم بالإيتريتينات في أي منطقة من الجسم مثل الطيات الظفرية. تشبه هذه الآفات نسيجياً الحبيبوم المقيح لكن دون وجود الحوية البشروية(62). يمكن تدبير هذه الحالة بتخفيض الجرعة أو إيقاف العلاج بالريتينوئيدات، ويمكن اللجوء للستيروئيدات في بعض الحالات. (19)

8-إصابة الأظافر(الحبيبوم المقيح الظفري Nail pyogenic granuloma(63):يظهر عادةً في الطية الظفرية الدانية، ولكن قد يتطور تحت الظفر أو على سرير الظفروقد يترافق مع انحلال أظافر. له عدة أسباب منها الرضوض (مثل الظفر الناشب،هوس قضم الاظافر، تشذيب الأظافر العنيف وحوادث اختراق جسم أجنبي)، وتعد السبب الأكثر شيوعاً للحبيبوم القيحي الظفري . يليها من حيث الشيوع الأدوية التي تتميز بإصابة عدة أصابع من اليدين والقدمين(الإصابة المتعددة)(14).إصابة الأعصاب الطرفية، بعض الأمراض الجهازية الالتهابية (الساركوئيد الجلدي،والصداف).

أمام الآفات الوحيدة ودون إمراضية واضحة ينبغي إجراء الفحص النسيجي دائما لاستبعاد الميلانوما اللاميلانية أو السرطانة شائكة الخلايا (17).

9- الحبيبوم المقيح الحملي Granuloma gravidarum:يظهر عادةً في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل. يتوضع بشكل خاص على اللثة أو أي جزء من مخاطية الفم. يزداد حجمه أثناء الحمل ليتراجع عفوياً بعد الولادة.(64)

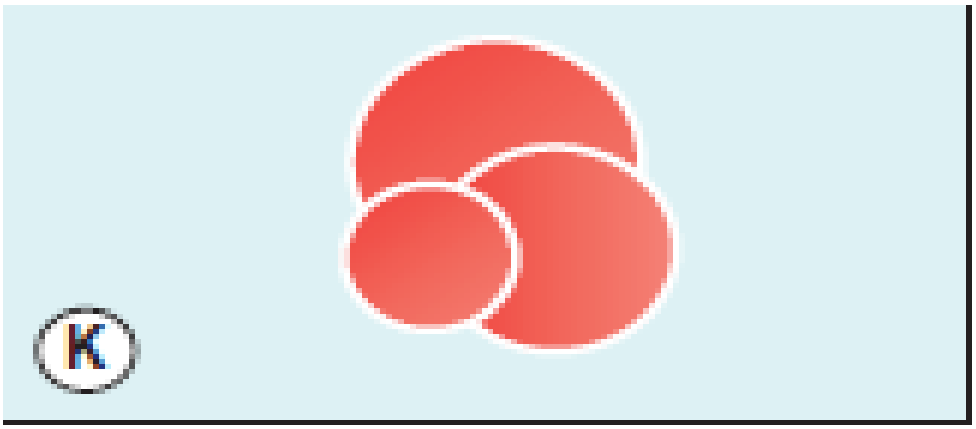
10- الحبيبوم المقيح المخاطي: يحدث عادة في التجويف الفموي، وأكثر الأماكن شيوعاً مخاطية الشفة واللثة(4). قد يحدث وبشكل نادر في باقي أقسام السبيل الهضمي، ليتظاهر بنزف صريح، فقر دم، عسر بلع(65)، أو يكون لاعرضي فيكشف صدفة.

11-قد يظهر الحبيبوم المقيح في المجرى الهوائي العلوي ، العين، الجهاز العصبي المركزي والمثانة(63).

التشخيص و التشخيص التفريقي Diagnosis and differential diagnosis

- **إن تشخيص الحبيبوم المقيح سهل عادةً، فبدء ظهور الورم التالي للرض ونموه السريع ونزفه بالرض الخفيف وظهوره على النواحي المكشوفة كلها معطيات سريرية توجه نحو تشخيص الآفة.رغم ذلك أبدت دراسة سلسلة من الحالات أن التشخيص السريري لدى 38 ٪ من مرضى الحبيبوم المقيح كان خاطئاً.(66)**
- **توصي الدراسات الحديثة بالاستعانة بمنظار الجلد لتحسين تشخيص الحبيبوم المقيح،اعتماداً على الموجودات التالية(67):**
- **1- منطقة زهرية إلى حمراء متجانسة (تشاهد في 92% من الحالات).**
- **2- ياقة بيضاء اللون (تشاهد في 85% من الحالات).**
- **3- السياج الأبيض white rail)(يشاهد في 31 % من الحالات)، وهو عبارة عن خطوط بيضاء اللون متقاطعة تمثل الحواجز الليفية المشاهدة بالفحص النسيجي.**

- 4-التقرح (يشاهد في 46 %من الحالات).
- وخلصت هذه الدراسات إلى أن غياب المعايير المميزة للأورام الجلدية الأخرى، ووجود منطقة حمراء متجانسة، محاطة بياقة بيضاء هو النموذج الأكثر مشاهدة، كما بينت أن منظار الجلد لا يغني عن الفحص النسيجي لأنه قد يصعب في بعض الأحيان نفي الميلانوما.(67)



صورة(9)مناطق حمراء متجانسة تتقاطع مع خطوط بمنظار الجلد

- وبالتالي يتعذر حتى الآن الاستغناء عن تأكيد التشخيص بالفحص النسيجي، خاصة عند الحاجة إلى نفي الحالات التي تقلد الحبيبوم المقيح، لا سيما بعض الأورام الخبيثة. وتعد الخزعة الاستئصالية هي العينة النسيجية الأمثل لنفيها(66-68).



صورة(11)نسيج حبيبومي هش تحت الصفيحة الظفرية لابهام القدم عند مريضة مسنة. تم الشك بالحبيبوم المقيح لكن الفحص النسيجي اظهر انها ميلانوما لاميلانية.

و تشمل الأمراض التي يجب تمييزها عن الحبيبوم المقيح ما يلي :

- **الورام الوعائي العصوي (Bacillary angiomatosis)(69):هو مرض غير شائع يصيب المرضى مضعفي المناعة وبخاصة مرضى الإيدز، ويتميز بحطاطات وعقيدات وعائية هشة. ارتبطت البارتونيلا هنسيلاي و بارتونيلا كوينتانا التي تنتقل عن طريق قمل الجسد بهذا المرض. يظهر الورام الوعائي العصوي تطابق نسيجي تقريبي مع الحبيبوم المقيح. ومع ذلك، في الورام الوعائي العصوي تكون الخلايا البطانية البشرانية الشاحبة بارزة، وتتوزع العدلات والغبار النووي في جميع أنحاء الآفة، كما تظهر تجمعات من عصيات عديمة الشكل بنفسجية اللون يمكن تحديدها بسهولة بصبغة جيمزا أو وارثين–ستاري (70). ويمكن أيضاً تحديد العامل الخمجي المسبب عن طريق pcr(70).**



صورة(11)حطاطة وعقيدة حمراء لامعة على الجبهة

- **الورم الوعائي الطفلي (infantile hemangioma)(71):**

هو ورم سريع النمو ذو طبيعة سليمة يظهر بمرحلة الرضاعة المبكرة ويتظاهر بشكل حطاطات،عقيدات، أو لويحات حمراء قانية. ويكون النزف فيه بخلاف الحبيبوم المقيح غير

شائع وفي حال حدوثه يمكن السيطرة عليه بالضغط القوي على الورم. يعد التراجع العفوي في الورم الوعائي الطفلي ممكن الحدوث بعكس الحبيبوم المقيح. كما يمكن التمييز بينهما نسيجياً حيث يشاهد في مرحلة التكاثر للورم الوعائي الطفلي خلايا بطانية أرومية وعائية متكاثرة مع القليل من اللمع الوعائية كما تظهر إيجابية ناقل الغلوكوز الأول(GLUT1-)بالتلوينات المناعية.



صورة(12)ورم وعائي صغير على الجبهة بالمراحل التكاثرية عند طفل بعمر 3 اشهر

وحمة سبيتز:(72-73) Spitz nevi

تتظاهر بشكل حطاطات قاسية مقببة بلون بني أو أحمر مغطاة ببشرة سليمة. نلاحظ صباغ أزرق ، بني، أو أسود بمنظار الجلد. نسيجياً هي وحمة مركبة متناظرة ذات حدود واضحة، تتألف من خلايا ميلانية مغزلية الشكل أو شبيهة بالظهارة.



صورة(13)حطاطة حمراء مقببة على الأذن عند طفل

- **الورم الكبي Glomus tumour(62):**

يعد الورم الكبي ورم سليم نادر مؤلف من خلايا تشبه الخلايا العضلية الملساء الموجودة بالجسم الكبي الطبيعي، يتوضع عادةً في الأماكن الغنية بالأجسام الكبية (تحت سرير الظفر أو في الادمة العميقة لراحة اليد، المعصم، الذراع، والقدم)، ويتظاهر بشكل حطاطة أو عقيدة وعائية بلون أحمر أرجواني، تترافق بألم انتيابي، حساسية للبرد،ومضض. بخلاف الحبيبوم المقيح لا تميل الأورام الكبية للنزف أو التقرح. يتظاهر نسيجياً ككتلة صلدة مؤلفة من خلايا كبية مدورة أو مغزلية، أقنية وعائية مبطنة بخلايا مسطحة، وخلايا عضلية ملساء.

- **الميلانوما اللاميلانية Amelanotic melanoma(74): تشخص غالباً بشكل خاطئ على أنها حبيبوم مقيح. تظهر الميلانوما اللاميلانية بالفحص بمنظار الجلد بشكل بنى شبكية رقيقة مكونة من الخلايا الميلانية أو نماذج وعائية غير منتظمة. ولابد من إجراء الفحص النسيجي لوضع التشخيص الصحيح.**



صورة(14)ميلانوما لاميلانية على اخمص القدم

- **السرطانة شائكة الخلايا (Squamous cell carcinoma)(75)**

تتظاهر عادةً كآفة بطيئة النمو ذات سطح مفرط التقرن. أما الشوكوم القرني keratoacanthomaوهو أحد أنماط السرطانة حرشفية الخلايا فهو يتطور بشكل

سريع مع وجود مركز متقرن لكنه ليس هشاً. ولابد من الفحص النسيجي لتأكيد التشخيص.



صورة (15)سرطانة شائكة الخلايا غازية عقيدية عند مريضة

مسنة على منطقة معرضة للضياء

- **ساركومة كابوزي (Kaposi sarcoma) (76):**

عبارة عن فرط تكاثر بطاني متعدد البؤر، بسبب فيروس الحلأ الانساني الثامن(human herpesvirus 8) (HHV-8) تتظاهر بشكل بقع وحطاطات ولويحات بنفسجية ذات نمو بطيء، وعادةً بأعداد كبيرة، على الأطراف وخاصة القدمين، النزف الغزير ليس شائعاً. نجري الفحص النسيجي لتأكيد التشخيص.

- **عقيدات الحلابين**(77–78):

الآفات مشابهة جداً للحبيبوم المقيح .تبدأ الآفة كحطاطة صغيرة تتطور خلال أسبوع إلى عقيدة حمراء مزرقة محددة الحواف .تحاط بحلقة حمامية غالباً .الآفات قد تكون وحيدة أو متعددة، على اليدين، الساعدين وأحياناً على الوجه .تشفى دون تندب خلال 4 _6 أسابيع.

الفيروس المسبب هو فيروس بارابوكس فيروس. و المصابين هم الذين على اتصال وثيق مع الحيوانات الحاضنة له، وخاصة المزارعين والحلابين والبيطريين. إن(PCR) هو الآن الأسرع والأكثر موثوقية لتشخيص المرض.

- **أورف (79-80):**

أورف العملاق يمكن أن يكون مشابه للحبيبوم المقيح و يظهر عند شخص مع مناعة ضعيفة غالباً(81). المسبب هو فيروس بارابوكس فيروس، بعد التماس مع حيوان مصاب أو أن إعداد الطعام (الدواجن / لحوم الاغنام) قد يكون أيضاً مصدراً للعدوى حيث تتطور خلال أسبوع لعشرة أيام.تظهر كحطاطة صغيرة حمراء أو زرقاء بنفسجية في موقع التماس ثم تتطور لبثرة نزفية أو فقاعة بحجم 2-3 سم ولكن قد تصل ل 5 سم. كما قد تترافق مع أعراض عامة من التهاب عقد وأوعية لمفاوية وحمى خفيفة(81). أكثر المواقع شيوعاً للإصابة هي على اليدين والساعدين. يمكن إجراء (Pcr) من سائل النفاطة لتأكيد العدوى بفيروس الجدري (pox). (82)

سير المرض و الإنذار:

إن الحبيبوم المقيح عادةً لا يتراجع بشكل تلقائي. لكن هناك استثناءات:

1- قد يتراجع الحبيبوم المقيح المحرض بالأدوية عند إيقاف الدواء المتهم (17)

2-يتراجع الحبيبوم المقيح الحملي عادةً تلقائياً بعد الولادة، ينصح البعض بتأجيل علاج الحبيبوم المقيح الحملي لبعد الولادة وذلك بسبب النكس العالي للآفة أثناء الحمل(64).

3- قد يتراجع الحبيبوم المقيح الساتلي أيضاً بعد 6- 12شهرا (48).

4- في الشكل المنتشر من الحبيبوم المقيح تتراجع غالبية الآفات في النهاية بشكل عفوي(53).

بالنسبة لسير الإصابة الظفرية (63)

1-إذا كان يشتبه بالرض الموضعي، ينبغي معالجة السبب(استئصال جراحي للجسم الأجنبي، وقف التلاعب بالأظافر بمعالجة هوس قضم الاظافر.)

2_ينصح بالعلاج المحافظ في الحبيبوم المقيح دوائي المنشأ لأنه من المرجح أن ينكس حتى يتم إيقاف الدواء المسؤول أو استبداله إذا لزم الأمر.

3-يشفى الحبيبوم المقيح الناجم عن تثبيت الطرف التالي للكسور عادةً باستخدام الكورتيزون الموضعي.

4-يحتاج الحبيبوم المقيح الناجم عن الحثل الانعكاسي الودي أو أي مرض جهازي غالباً إلى عدة جلسات من العلاج الموضعي أو الاستئصال الجرا حي فهو الأكثر صعوبةً بالعلاج.نسبة من الحبيبوم المقيح قد تنكس في حال الاستئصال غير الكامل، لأن الأوعية المتكاثرة في القاعدة تمتد بشكل مخروطي في الأدمة العميقة .إن معدل حدوث النكس التالي للمعالجة يتراوح من0-15%(48)

وهو يعتمد على نوع العلاج المستخدم و مكان توضع الحبيبوم المقيح(5).

العلاج:

- **الكشط أو الاستئصال السطحي مع اجراء كي كهربائي لقاعدة الورم (5) (Simple shave excision/ curettage with electrocautery of the base)**

الكشط و التخثير الكهربائي ناجحة إما لوحدها أو كليهما معاً(83) ، وقد تكون شافية إذا تمت إزالة كامل الآفة .يتم إجراء تخدير موضعي بحقن الليدوكائين ثم استئصال القسم البارز من الحبيبوم المقيح فوق سطح الجلد بوساطة مبضع جراحي، ومن ثم يجرى الكشط لإزالة القسم المتبقي تحت مستوى الجلد من الورم قدر المستطاع، بعد ذلك يتم إجراء كي كهربائي لقاعدة الورم (83). يمكن تنفيذ الكشط في طية الظفر أو على الجانب الراحي من الإصبع (84) .يتميز هذا الإجراء بأنه سهل وفعال، يوفر عينة للفحص النسيجي المجهري المهم.في الآفات غير الشافية او لندبة أقل بالمقارنة مع الاستئصال كامل السماكة، لهذا فإنه يعتبر الأمثل للآفات في منطقة هامة جمالياً عند الأطفال(85)

يمكن حدوث بعض الاختلاطات كالألم، والندبات، وفرط التصبغ، وإنتان الجرح .النكس هو أهم سيئات هذه الطريقة حيث أنها لا تطال كامل نسيج الآفة الذي يمتد عادة بشكل مخروطي في عمق الأدمة، فتصل نسبة النكس الى10%(84)

- **الاستئصال الجلدي كامل السماكة (Full-thickness skin excision) (5):**

يتم إجراء تخدير موضعي بالليدوكائين، ثم استئصال شريحة جلدية إهليلجية ضيقة وعميقة تحت الآفة، ومن ثم الإغلاق بالخياطة الجلدية .يمكن استخدامها للآفات غير المسوقة .كما يؤمن،عينة نسيجية مثالية، ويعد الأقل إحداثاً للنكس حيث أن نسبة النكس تصل ل (2.94%) (86), يعتبر الحل الأخير للحبيبوم المقيح الناكس .التندب هو أهم سيئات هذه الطريقة (87)

- **العلاج بالتبريد(الآزوت السائل)(Cryotherapy):(83)**

درجة حرارة الآزوت تبلغ (196-)درجة مئوية، ويطبق بالإرذاذ بواسطة جهاز خاص .آلية تأثيره تعتمد على إحداث الموت الخلوي، حيث يتم تطبيق دورات تبريد متتالية على الآفة . لكنه يحتاج لعدة جلسات غالباً.

العلاج بالآزوت مفيد بالآفات المخاطية خاصةً ، لكن لا يفضل استخدامه عند المرضى السكريين، وجود الغلوبيولينات القرية في الدم أو شرى البرد، التوضعات الإنتهائية مثل (أطراف الأصابع و جناح الأنف، والتوضع في منطقة سيئة التروية الدموية)(88).

يتميز بسهولة استخدامه ورخص ثمنه .تتراوح تأثيراته الجانبية بين الألم، الوذمة، النخر ،نقص تصبغ أو فرط تصبغ، أذيات عصبية حسية(89) .

- **الكي بنترات الفضة Silver nitrate cautery**:(90)

يطبق نترات الفضة بتركيز (25%-75%) على قاعدة الحبيبوم المقيح بعد إجراء استئصال سطحي له.

- يطبق 3 مرات أسبوعياً ولمدة 2-3 أسابيع(91)

يتميز بكونه إجراء بسيط ذو كلفة منخفضة. تتضمن تأثيراته الجانبية حس حرق وتهيج الجلد السليم المحيط بالآفة وتلون الجلد(91)

- **الليزر الصباغي النابض (pulsed dye laser)**(92):

يعتبر خيار جيد عند الأطفال كونه لا يحتاج للتخدير وخاصة في الآفات صغيرة الحجم (<0.5مم) وبمنطقة تشريحية هامة جمالياً.يتراوح عدد الجلسات بين 2-6 جلسات بفاصل أسبوعين. واحتمال النكس قليل(93)

يتميز بأنه لا يحتاج للتخدير، لا يحتاج لعناية بعد الإجراء(بعكس الإجراءات الجراحية)،ولا يترك ندبة عادة(94). لكنه يحتاج لعدة جلسات لأن اختراقه للأنسجة محدود ولا يؤمن عينة للفحص المجهري، وقد يترك فرط أو نقص تصبغ(92)

- **ليزر Nd-YAG:** (93-95)

استخدم ليزر (Nd-YAG long pulse (1064 nm) (بنجاح بعد الاستئصال الجراحي للحبيبوم المقيح. اقترح للآفات التي تتوضع في أماكن تشريحية صعبة العلاج كاللثة أو رحم الظفر أو لتدبير الآفات الكبيرة اللاطئة أو العميقة.

يتم إجراء 1-4 جلسات لتحقيق الشفاء التام بفارق 2-3 أسابيع. إذاً يعد ليزر(Nd-YAG) خيارًا فعالا ومنخفض الخطورة وذو نتائج تجميلية جيدة خاصةً إذا كان الورم كبيراً وغير ملائم لليزر الصباغي النابض.

تم تسجيل حدوث التندب وخاصة الندبات الضمورية في40 % من الحالات، والنكس في 7% من الحالات في إحدى الدراسات(96).

- **ليزر ثاني اكسيد الكربون (Carbon Dioxide laser)(97)**

تتم إزالة الحبيبوم المقيح بجلسة علاجية واحدة باستخدام ليزر ثاني أكسيد الكربون . حيث يمكن استخدامه لقطع الآفة وبالتالي الحصول على عينة مناسبة للفحص المجهري، أو تخريب الآفة مع تخثير القاعدة. لم يسجل حدوث حمامى أو تبدلات صباغية أو ندبات بعد العلاج به. لذا يمكن أن يكون خيار جيد لعلاج الحبيبوم المقيح في التجويف الفموي.

- **الربط (ligation)**(98-99)

يمكن في بعض الحالات إجراء ربط لقاعدة الحبيبوم المقيح بوساطة خيط ناعم ممتص عند الأطفال خاصة في آفات الوجه.تعد طريقة بسيطة وغير راضة و منخفضة التكلفة، لكنها لا توفر عينة نسيجية للفحص مع إمكانية حدوث إنتانات ثانوية.

- **الإيميكويمود الموضعي (topical Imiquimod)**(100)

استعمل كريم الايميكويمود بتركيز 1% لعلاج الحبيبوم المقيح عند الأطفال والبالغين(101).تباينت النظم العلاجية المتبعة فقد تراوحت بين 6 أيام وحتى 17 أسبوع وتراوح تواتر التطبيق من 3مرات أسبوعياً إلى مرتين يومياً، حسب قدرة المريض على التحمل والاستجابة السريرية، ويمكن تطبيقه تحت غطاء كتيم (100).يتميز بكونه آمن، فعال وسهل الاستعمال وقد يفيد بالحالات المعندة لكن قد يسبب الألم، الحمامى، التخريش، النخر الجلدي، الإنتانات الثانوية، ونقص التصبغ، كما أنه لا يوفر عينة نسيجية للفحص(102).

- **العلاج بالتصليب (Sclerotherapy):(103-104)**

المواد المصلبة مثل ethanolamine oleate, polidocanol, sodium tetradecyl sulfate .يتم حقن هذه المواد حتى الشحوب، وقد تتطلب عدة جلسات حتى يحدث الشفاء. تراوحت تأثيراتها الجانبية بين الألم، الإنتانات الثانوية، اضطرابات التصبغ، و يعد التندب والنخر الجلدي الأكثر خطورة رغم ندرة حدوثهما وينجم عن خروج المادة المصلبة خارج الأوعية أو حقنها المباشر داخل شرين جلدي.

- **الفينول الموضعي :(105)**

استخدم الفينول في علاج الحبيبوم المقيح حول الظفر. بتطبيق قطعة من القطن مبلولة بمحلول الفينول بتركيز 22 % على الآفة لثلاث دورات بمعدل دقيقة للدورة الواحدة وتكرر أسبوعياً حتى الشفاء.

النكس أكثر شيوعاً في العلاج بالفينول منه في الطرق الجراحية. ويعد خياراً علاجياً مقبولا للمرضى الذين يرفضون الجراحة أو في حال الآفات الصغيرة حول الظفر.

- **الستيروئيدات القشرية:(106-107)**

تم استخدام الستيروئيدات الجهازية و الموضعية حقناً ضمن الآفة. تعتمد آلية تأثير هذه المادة على الخواص المضادة للإلتهاب والمقبضة للأوعية التي تمتلكها الستيروئيدات. قد

يستخدم لبعض الحالات الناكسة في مخاطية الفم أو لعلاج الآفات الساتلة. كما أنها تعد الخط الأول في علاج الحبيبوم المقيح الظفري خاصةً دوائي المنشأ حيث يتم استخدام كريم كورتيكوستيروئيد قوي (الفئة الأولى) تحت ضماد كتيم لمدة تصل إلى 6 أسابيع (63).الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة تطبق على عدة جلسات، والجهازية تستخدم في الحالات المنتشرة من الحبيبوم المقيح.

- **مضادات مستقبلات بيتا الأدرينيرجية:**(108)

لقد عالجت مضادات مستقبلات بيتا الأدرينيرجية(تيمولول وبروبرانولول)الموضعية والجهازية بنجاح الحبيبيوم المقيح الجلدي والمخاطي .يعتقد أن حاصرات بيتا تثبط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) وتثبط نمو الأورام الوعائية، مما يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج خلال فترة علاج طويلة نسبيا.

تعد حاصرات بيتا الموضعية حالياً الخط العلاجي الأول في الحبيبوم المقيح عند الأطفال بسبب الفعالية الجيدة والحد الأدنى من الآثار الضارة (109).استخدم التيمولول سابقاً على مدى 12إلى 24 اسبوعاً، لكن الدراسات الحديثة اقترحت إمكانية تقصير الفترة العلاجية .حيث سجلت إحدى الدراسات تراجع ورم حبيبي قيحي عيني خلال 21 يوماً دون نكس لمدة 3 أشهر على الأقل(109) ،دراسة أخرى على 22 طفل تم علاجهم باستخدام مرهم بروبرانولول موضعي 1٪ أدى إلى شفاء تام في 13 طفلاً (59%) خلال 66 يومًا، كما لم يكن هناك نكس لهذه الآفات على مدى سنتين من المتابعة(110).

كما تم استخدام:

1-هلامة (Alitretinoin) بنجاح لعلاج الحبيبومات المقيحة.(111)

2-وصف تقرير من تركيا مريضاً به عدة حبيبومات مقيحة أظهرت تحسناً واضحاً مع العلاج بالأريثروميسين عن طريق الفم .(112)

3-العلاج الضوئي الديناميكي بحقن (5-aminolevulinic acid) ضمن الآفة.(113)

4-تم بنجاح علاج حبيبوم مقيح عملاق متكرر على راحة اليد مع البليومايسين داخل الآفة .(114)

5–للمناطق الجراحية الصعبة أو الكبيرة انصمام الشريان **by transarterial embolisation** قد يكون خيار متاح .(115)

6-كريم إنجينيول 0.015 %(Ingenol mebutate) ، هو عامل سام للخلايا مشتق من نبات الفربيون (Euphorbia) الذي تم استخدامه بنجاح في علاج التقران السفعي. سجلت حالة واحدة في عام 2017 عن زوال كامل للآفة بعد 6 أيام من التطبيق مرة واحدة يومياً، لم يكن هناك أي دليل على النكس خلال ال 5أشهر من المتابعة(116).

7 –(Diode laser-) بطول موجة (808–980 nm) يتميز بحدوث قليل للتندب و الوذمة والنزف أثناء الإجراء.(117)

8-سجلت دراسة شفاء 5 أطفال مصابين بحبيبوم مقيح تالي لحرق باستخدام علاج محافظ من بوفيدون ايودين (1%) و مضاد حيوي وضماد من جزيئات الفضة الصغيرة (silver nanoparticle dressing) و لم يحدث النكس عند أي من الأطفال بمتابعة لمدة 2 سنة.(118)

(119:**Timolol maleate (0.5%)**

- الصيغة الكيميائية:(CH3H24N4O3S.C4H4O4)
- وزنه الجزيئي:432,50
- عبارة عن بودرة بيضاء,لا طعم له,بللوري,يذوب في المياه,الميتانول والكحول,ثابت بدرجة حرارة الغرفة.
- محلول التيمولول ماليت عقيم,سوي التوتر,منظم (buffered) تراكيزه 0.25%و0.5%
- PH=7
- يستخدم في علاج ارتفاع الضغط داخل العين,والزرق مفتوح الزاوية
- يقبض الأوعية الشعرية المغذية للورم الحبيبي المقيح مما يؤدي الى تثبيط عوامل النمو الخاصة بالتشكل الوعائي والموت الخلوي المبرمج للخلايا البطانية المتكاثرة وبالتالي شفاء الأفة.

الدراسة العملية

هدف البحث:

- تقييم فعالية التيمولول الموضعي(0.5%) في علاج الحبيبوم المقيح.

مبررات البحث:

- بالرغم من أن الحبيبوم المقيح لا يحمل خطورة على حياة المريض، إلا أن مظهر الآفة والنزف المتكرر قد يخلق مشكلة نفسية للمريض، وقد تتفاقم المشكلة في حال النكس المتكرر للآفة بعد العلاج

توجد عدة علاجات للحبيبوم المقيح حيث يتم تحديد العلاج الأنسب حسب حجم الآفة ومكان توضعها.

- أكثر العلاجات استخداماً هي الآزوت السائل والمعالجة بالكي مع الكي الكهربائي وهي تعتبر علاجات ناجحة بأغلب الحالات لكنها غيرمتوفرة بكل العيادات ومؤلمة و سجلت حالات فشل علاج ونكس بعد المعالجة كما سجلت حالات حدوث تندب تالي .
- الحصول على بدائل علاجية أخرى متوفرة, فعالة ويستطيع المريض استخدامها في المنزل ,ودون الم خاصة لدى الاطفال وذات تكلفة محدودة من أجل علاج الحبيبوم المقيح.

طريقة الدراسة:

مكان وزمان الدراسة :

- تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية- كلية الطب - جامعة دمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة على مدى عام من أيلول 2017وحتى أيلول 2018

تكاليف الدراسة:

- لايوجد.

تصميم الدراسة:

- **دراسة تجريبية مستقبلية غيرمعماة وغير مضبوطة بشاهد .**
- Experimental prospective randomized noncontrolled open labeled study.

معايير الدخول:

- مرضى لديهم حبيبوم مقيح ولم يتلقوا أي علاج منذ شهر.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

مرضى لديهم:

- مشاكل قلبية:(قصور قلب,حصار قلب,اضطراب نظم القلب).
- ربو قصبي,ومرضى COPD.
- مرضى السكري.
- مرضى لديهم اضطراب بالغدة الدرقية.
- مرضى الصداف.
- تحسس على احد مكونات الدواء.

حجم العينة:

- مراجعي قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي ممن تتحقق لديهم معايير الدخول إلى الدراسة.
- يجب ألا يقل حجم العينة عن **25 مريض،** علماً أنه تم حساب حجم العينة اعتمادا على الموقع www.power and sample size.com وفق المعادلة:

$$n = \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu - \mu_0} \right)^2$$

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:
فعالية التيمولول الموضعي (0.5%)في علاج الحبيبوم المقيح
The Efficacy of topical timolol (0.5%)in the treatment of pyogenic granuloma

أنا الطبيبة مريم أديب ترمس طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري-جامعة دمشق, أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى :
تقييم فعالية التيمولول الموضعي 0.5% بعلاج الحبيبوم المقيح
ويتضمن هذا البحث إجراء (الاستقصاءات,العلاجات,الإجراءات) التالية:
1-العلاج بالتيمولول ماليت قطرة بتركيز0.5% 4 مرات باليوم نقطتين كل مرة لمدة شهر
2-التقييم والمتابعة حتى حدوث الشفاء السريري
إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث, علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية ,و أود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الإطلاع عليها,كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء)كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.
كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض/الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي,كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات , وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة . وعليه المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت ,فمن يود المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الإستمارة.
المخاطر والفوائد :
الحصول على بدائل علاجية أخرى:
- فعالة.
- متوفرة.
- غير مؤلمة
- و أقل تكلفة .

الموافقة على المشاركة

لقد أطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق على أن أكون مشاركاً في البحث أدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشارك
التوقيع
التاريخ / /

ملاحظة : بالنسبة للأشخاص الذين لايجيدون القراءة والكتابة ,تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في /
2017/

استمارة المريض:

الاسم: العمر: الجنس:

السكن: رقم الهاتف:

موقع الآفة: تاريخ ظهور الآفة:

سوابق مرضية: سوابق جراحية:

سوابق تحسسية: تطبيق أي علاج سابق:

رقم الزيارة	قطر الآفة	الضغط	النبض	النتيجة	التكس

الآثار الجانبية:

حكة	ألم	اكزيما	حس الحرق

طريقة الدراسة:

- شارك في الدراسة25 مريض أتموا معايير الدخول
- قمنا بإطلاع المريض على الدراسة وأخذ الموافقة المستنيرة منه وإعلام المريض بطريقة العلاج، ثم قياس ضغط ونبض وتسجيل قطر الآفة بواسطة مسطرة ميليمترية وتصوير فوتوغرافي للافات قبل العلاج و بعد كل زيارة وتسجيل البيانات في استمارة خاصة بكل مريض.
- ثم اعطينا التيمولول ماليت قطرة بتركيز 0.5%للمريض واعطيناه التعليمات بتطبيقها 4 مرات باليوم نقطتين بكل مرة لمدة شهر مع المراجعة كل اسبوع لإعادة التقييم والسؤال عن الاثار الجانبية.

وفي حال شفاء الأفة كان يتم تقييم النكس بعد 3 أشهر من شفائها.

طريقة تقييم الشفاء:

- **الشفاء: زوال الآفة اثناء فترة العلاج .**
- **التحسن الجزئي: نقص قطر وحجم الآفة.**
- **أما فشل العلاج: عدم تغير أو ازدياد حجم الآفة بعد شهرمن العلاج.**
- **قمنا بدراسة حدوث النكس وهو عودة ظهور عقيدة أو حطاطة بعد شفاء الآفة بعد 3 أشهر.**
- **قمنا بتسجيل التأثيرات الجانبية المحتملة مثل الألم أو الحكة أو الاكزيما او حس حرق في حال ظهورها.**
- **لم يستكمل الدراسة 4 مرضى ، وبالتالي بلغ حجم العينة النهائي 21 مريض.**

جمع النتائج وتحليلها:

- **الأساليب الإحصائية المستخدمة في البحث:**

- اعتمدنا في الدراسة الإحصائية على برنامج الحزمة الإحصائية الحاسوبية (SPSS V24),حيث استخدمنا ما يأتي:

1.استخدمنا التكرارات والنسب المئوية لدراسة توزع عينة البحث حسب المتغيرات المدروسة.

2.استخدمنا اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) لدراسة دلالة الفروق في قياسات الضغط والنبض لدى المرضى أفراد عينة البحث بين مراحل المعالجة.

3.استخدمنا اختبار كاي مربع (Chi Square)لدراسة العلاقة بين استجابة الشفاء وبين متغيرات جنس المرضى وقطر الآفات ومكان توضعها.

4.استعنا ببرنامج (Microsoft Excel)لتوضيح النتائج التي تم التوصل إليها بالمخططات البيانية المناسبة.

الدراسة الوصفية والاحصائية:

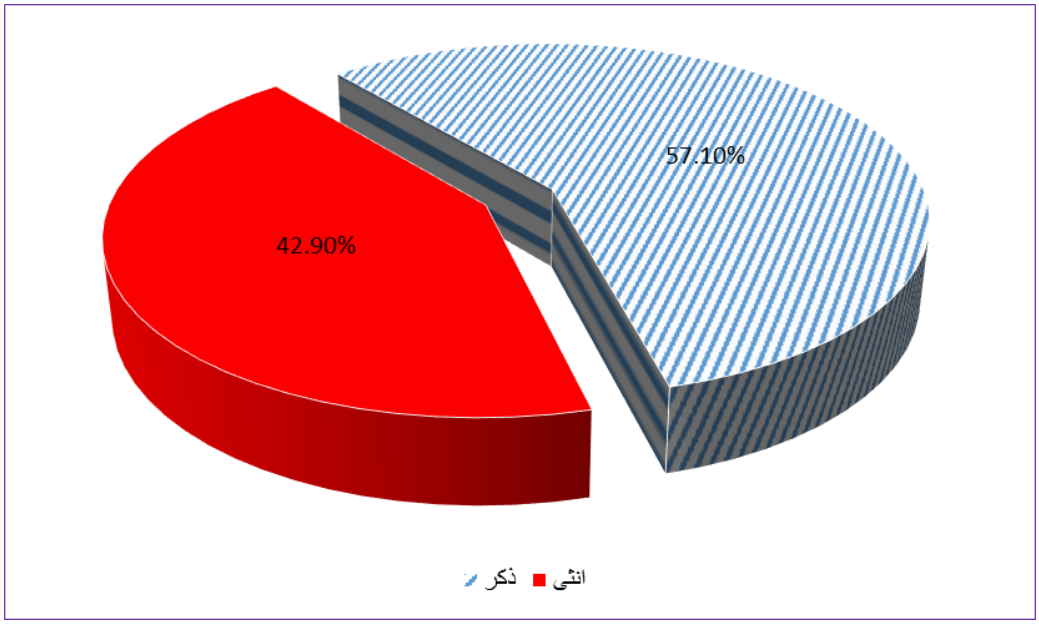
- قمنا بدراسة صفات عينة الدراسة الحالية من حيث توزعها حسب التركيب الجنسي، وعمر المرضى، وعمر الآفات وقطرها ومكان توضعها، ووجود قصة رض سابق، وذلك من خلال تنظيم البيانات الوصفية لمرضى عينة الدراسة في جداول وأشكال بيانية مناسبة، وكذلك قمنا بتقييم الاستجابة العلاجية من حيث الفعالية والآثار الجانبية والنكس، وقمنا بدراسة العلاقة بين استجابة الشفاء ومتغيرات جنس المرضى وقطر الآفات ومكان توضعها.

1- توزع عينة الدراسة حسب جنس المرضى:

قمنا بتسجيل جنس المرضى المنضمين إلى عينة الدراسة، وذلك لمعرفة نسبة كل من المرضى الذكور والاناث المنضمين لعينة البحث. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (1) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب جنس المريض

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكر	12	%57.1
انثى	9	%42.9
المجموع\	21	%100



المخطط البياني (1) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب جنس المريض

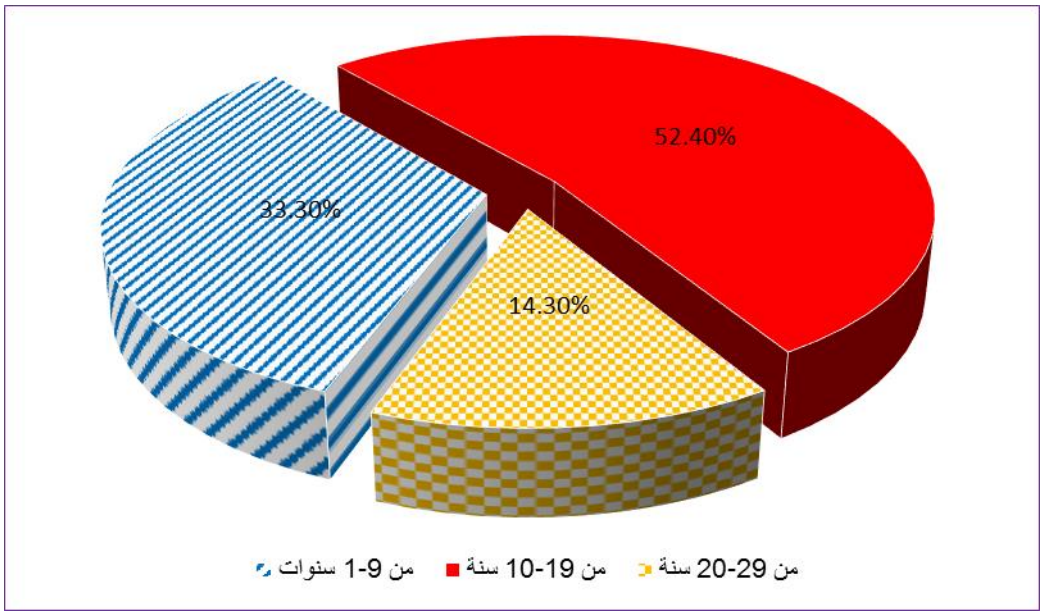
يتبين من الجدول رقم (1) أنَّ نسبة انتشار الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة من الذكور بلغ (57.1%) فيما بلغت نسبة الانتشار لدى الاناث (42.9%).

2- توزع عينة الدراسة حسب عمر المرضى:

قمنا بدراسة عمر المرضى أفراد عينة الدراسة لمعرفة نسب توزع المرضى حسب الفئات العمرية الثلاث المدروسة في البحث الحالي، والتي يشيع ظهور آفة الحبيبوم المقيح فيها. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (2) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب عمر المرضى

الفئات العمرية للمرضى	العدد	النسبة المئوية
من 1-9 سنوات	7	%33.3
من 10-19 سنة	11	%52.4
من 20-29 سنة	3	%14.3
المجموع	21	%100



المخطط البياني (2) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب عمر المرضى

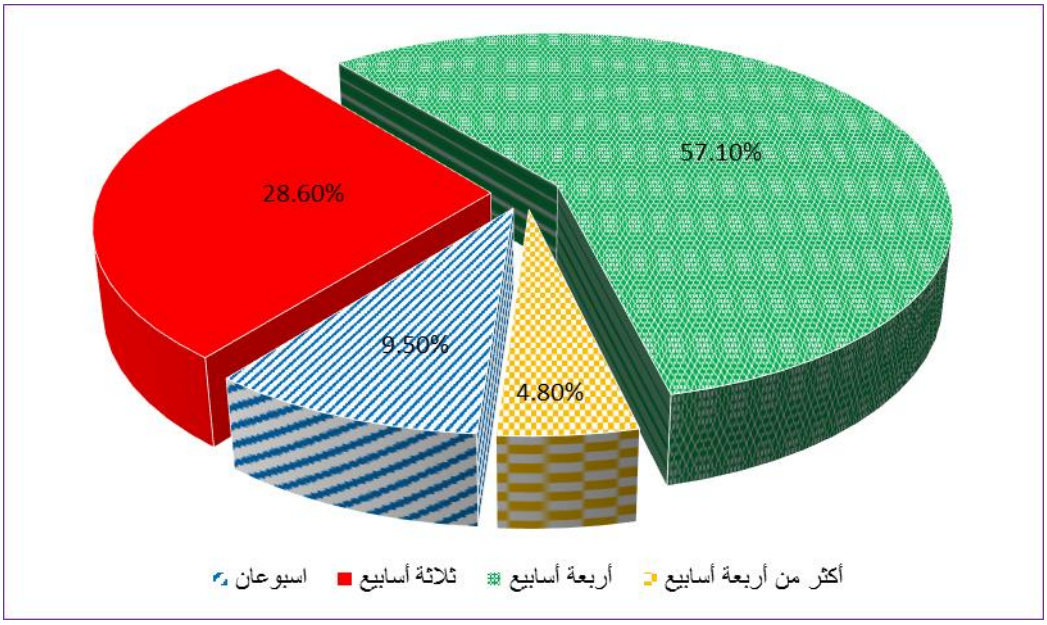
يتبين من خلال النتائج في الجدول رقم (2) أنَّ نسبة انتشار الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة من الفئة العمرية من 1–9 سنوات بلغ (33.3%)، وبلغت نسبة انتشار الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة من الفئة العمرية من 10–19 سنة (52.4%)، فيما بلغت نسبة انتشار الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة من الفئة العمرية من 20–29 سنة (14.3%).

3- توزع عينة الدراسة حسب عمر الآفة (بالأسابيع):

قمنا بدراسة عمر الآفة لدى المرضى أفراد عينة الدراسة لمعرفة نسب توزع المرضى حسب عمر الآفات الموجودة لديهم. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (3) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب عمر الآفة

عمر الآفة	العدد	النسبة المئوية
اسبوعان	2	%9.5
ثلاثة أسابيع	6	%28.6
أربعة أسابيع	12	%57.1
أكثر من أربعة أسابيع	1	%4.8
المجموع	21	%100



المخطط البياني (3) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب عمر الآفة

يُلاحظ من خلال النتائج في الجدول رقم (3) أنَّ عمر الآفات قد تراوحت بين اسبوعين وأكثر من أربعة أسابيع، حيث بلغت النسبة المئوية لحالات الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة التي كان عمرها اسبوعان (9.5%)، وبلغت النسبة المئوية لحالات الحبيبوم المقيح

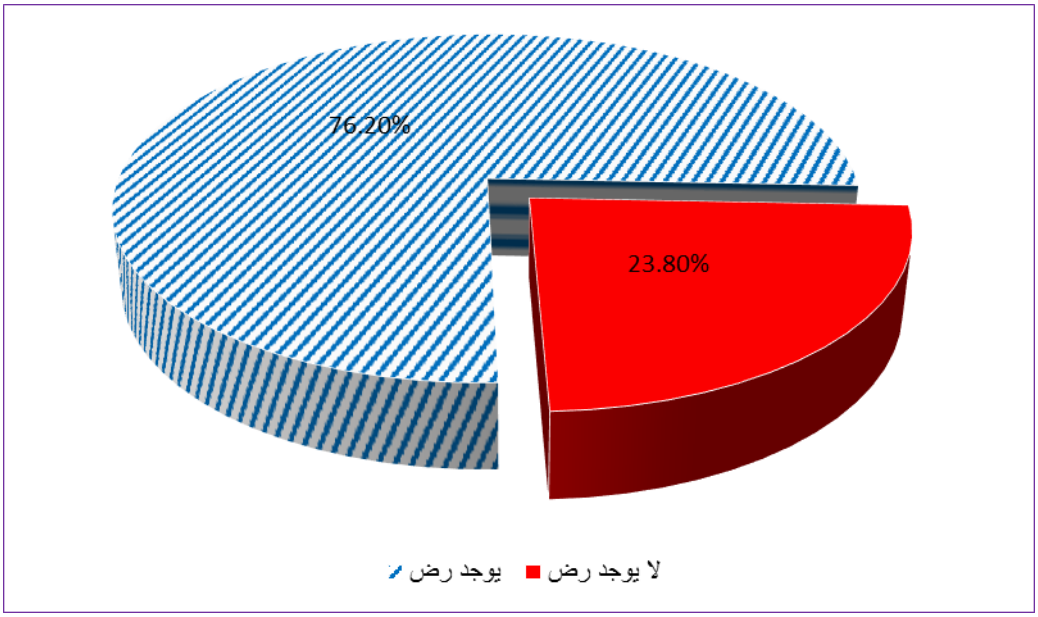
في مرضى عينة الدراسة التي كان عمرها ثلاثة أسابيع (28.6%)، وبلغت النسبة المئوية لحالات الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة التي كان عمرها أربعة أسابيع (57.1%)، بالمقابل بلغت النسبة المئوية لحالات الحبيبوم المقيح في مرضى عينة الدراسة التي كان عمرها أكثر من أربعة أسابيع (4.8%).

4-توزع عينة الدراسة حسب قصة وجود رض سابقة:

قمنا بإحصاء حالات المرضى الذين كان لديهم قصة وجود رض سابقة وذلك لدى المرضى الذين تذكروا وجود قصة رض سابقة. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (4) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب قصة وجود رض سابقة

قصة وجود رض سابقة	عدد المرضى	النسبة المئوية
يوجد رض	16	%76.2
لا يوجد رض	5	%23.8
المجموع	21	%100



المخطط البياني (4) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب قصة وجود رض سابقة

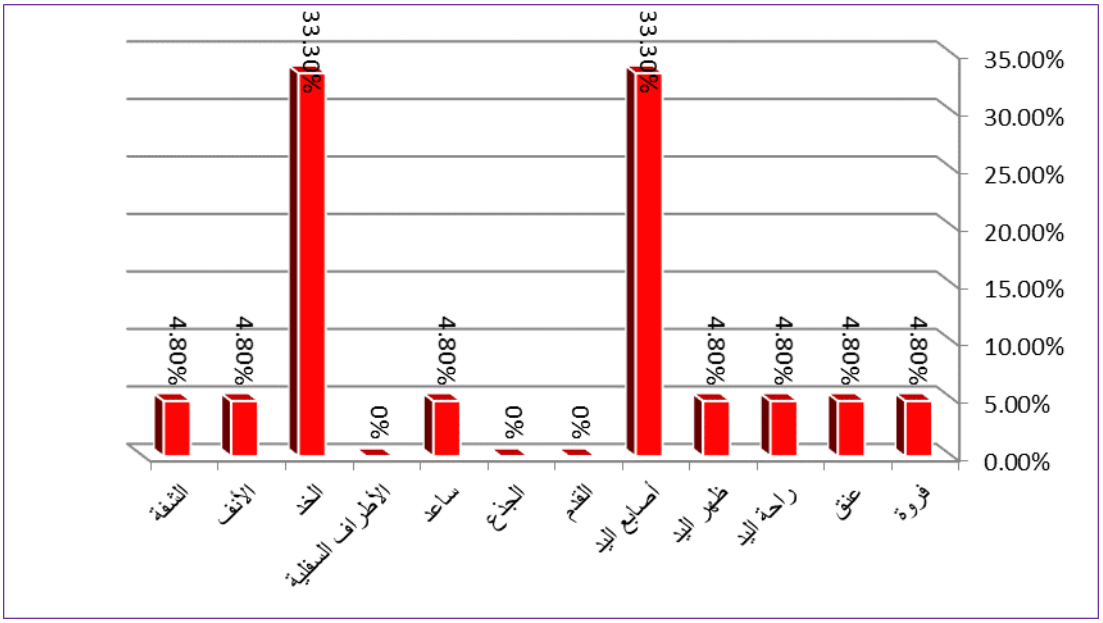
يُلاحظ من خلال النتائج في الجدول رقم (4) أنَّ نسبة مرضى الحبيبوم المقيح الذين لديهم قصة وجود رض سابقة (76.2%) فيما بلغت نسبة مرضى الحبيبوم المقيح الذين ليس لديهم قصة وجود رض سابقة (23.8%).

5- توزع عينة الدراسة حسب مكان توضع الآفة:

قمنا بتسجيل مكان توضع الآفة لدى المرضى أفراد عينة الدراسة لمعرفة نسب توزع الآفات في كل منطقة من مناطق الجسم. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (5) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب مكان توضع الآفة

مكان توضع الآفة	عدد المرضى	النسبة المئوية
فروة	1	%4.8
عنق	1	%4.8
راحة اليد	1	%4.8
ظهر اليد	1	%4.8
أصابع اليد	7	%33.37
القدم	0	%0
الجذع	0	%0
ساعد	1	%4.8
الأطراف السفلية	0	%0
الخد	7	%33.37
الأنف	1	%4.8
الشفة	1	%4.8
المجموع	21	%100



المخطط البياني (5) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب مكان توضع الآفة

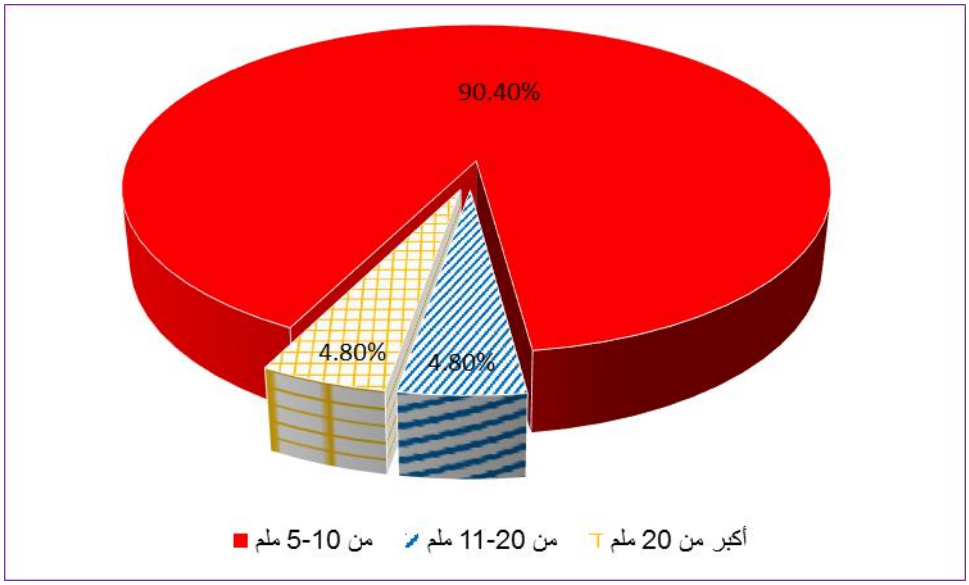
يتبين من خلال النتائج في الجدول رقم (5) أنَّه بلغت نسبة انتشار الحبيبوم المقيح لدى مرضى عينة الدراسة 4.8%) في كل من المناطق التالية (فروة/ عنق/ راحة اليد/ ظهر اليد/ الساعد/ الأنف/ الشفة)، وبلغت نسبة انتشار الحبيبوم المقيح (33.37%) في كل من منطقتي (أصابع اليد/ الخد)، بينما لم تكن هناك أي حالة لانتشار الحبيبوم المقيح لدى مرضى عينة الدراسة في مناطق (القدم/ الجذع/ الأطراف السفلية).

6- <u>توزع عينة الدراسة حسب قطر الآفة:</u>

قمنا بتسجيل قطر الآفة لدى كل مريض من أفراد عينة الدراسة لمعرفة نسب توزع الآفات حسب قطرها. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (6) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب قطر الآفة

قطر الآفة	عدد المرضى	النسبة المئوية
من 5–10 ملم	19	%90.4
من 11–20 ملم	1	%4.8
أكبر من 20 ملم	1	%4.8
المجموع	21	%100



المخطط البياني (6) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب قطر الآفة

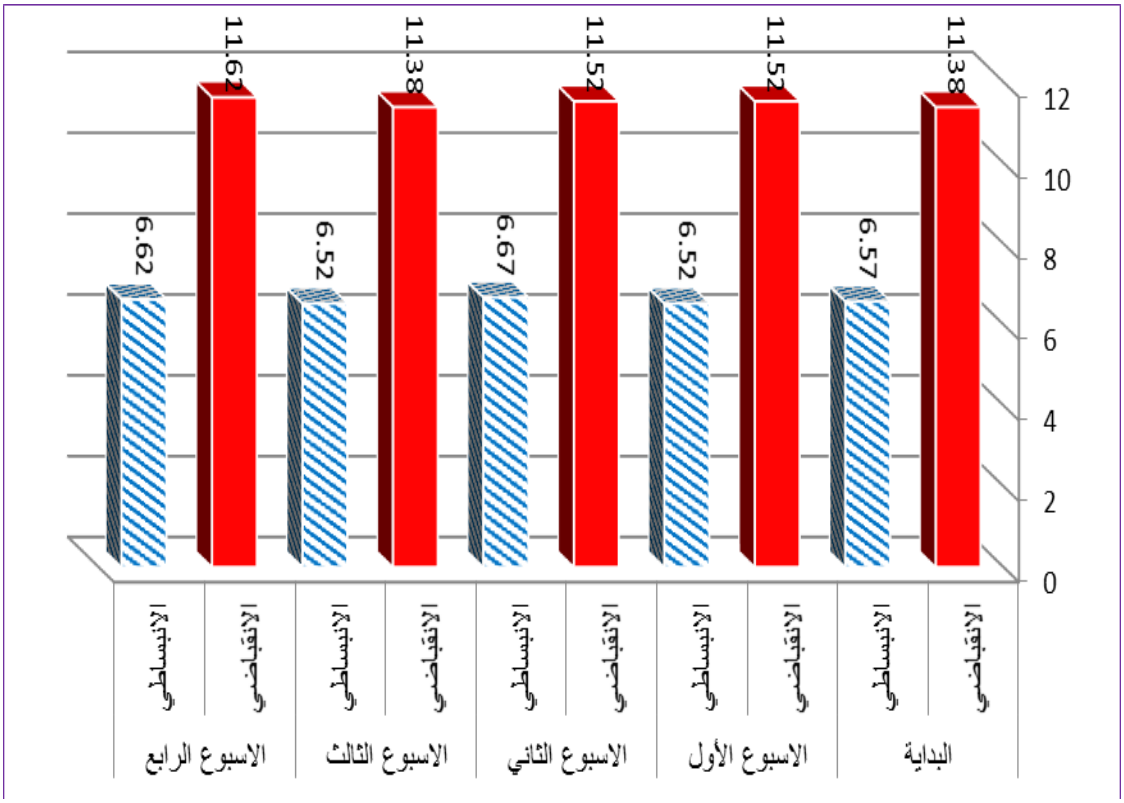
يتضح من النتائج في الجدول رقم (6) أنَّه بلغت النسبة المئوية للمرضى أفراد عينة الدراسة الذين كان قطر الآفة لديهم يتراوح من 5–10 ملم (90.4%) ، وبلغت النسبة المئوية للمرضى أفراد عينة الدراسة الذين كان قطر الآفة لديهم يتراوح من 11–20 ملم (4.8%) ، كذلك الأمر بلغت النسبة المئوية للمرضى أفراد عينة الدراسة الذين كان قطر الآفة لديهم أكبر من 20 ملم (4.8%).

7– دراسة تغيرات الضغط والنبض أثناء المعالجة بالتيمولول ماليبت الموضعي 0.5%:

قمنا بقياس كل من ضغط المرضى ونبضهم أثناء فترة المعالجة في الزيارة الأولى إلى المشفى وأثناء متابعة العلاج في الاسبوع الأول والثاني والثالث والرابع، حيث قمنا بتسجيل بيانات قياس الضغط والنبض لدى كل مريض، ثم تم تطبيق اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) لدراسة وجود فروق دالة احصائياً في تغيرات الضغط والنبض أثناء المعالجة بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5%. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول (7) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تغيرات قيم قياس الضغط أثناء المعالجة بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% في مراحل المعالجة

	المقارنات الثنائية	متوسط الضغط	الانحراف المعياري	قيمة ت	درجة الحرية	القيمة الاحتمالية Sig	دلالة الفروق
الضغط الانقباضي	البداية	11.38	0.699	0.591	20	0.561	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الأول	11.52	0.679				
	الاسبوع الأول	11.52	0.679	0.000	20	1.000	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الثاني	11.52	0.512				
	الاسبوع الثاني	11.52	0.512	0.767	20	0.452	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الثالث	11.38	0.589				
	الاسبوع الثالث	11.38	0.859	1.227	20	0.234	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الرابع	11.62	0.589				
الضغط الانبساطي	البداية	6.57	0.507	0.271	20	0.789	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الأول	6.52	0.679				
	الاسبوع الأول	6.52	0.679	1.00	20	0.329	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الثاني	6.67	0.658				
	الاسبوع الثاني	6.67	0.658	1.00	20	0.329	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الثالث	6.52	0.679				
	الاسبوع الثالث	6.52	0.679	0.568	20	0.576	لا توجد فروق دالة
	الاسبوع الرابع	6.62	0.669				

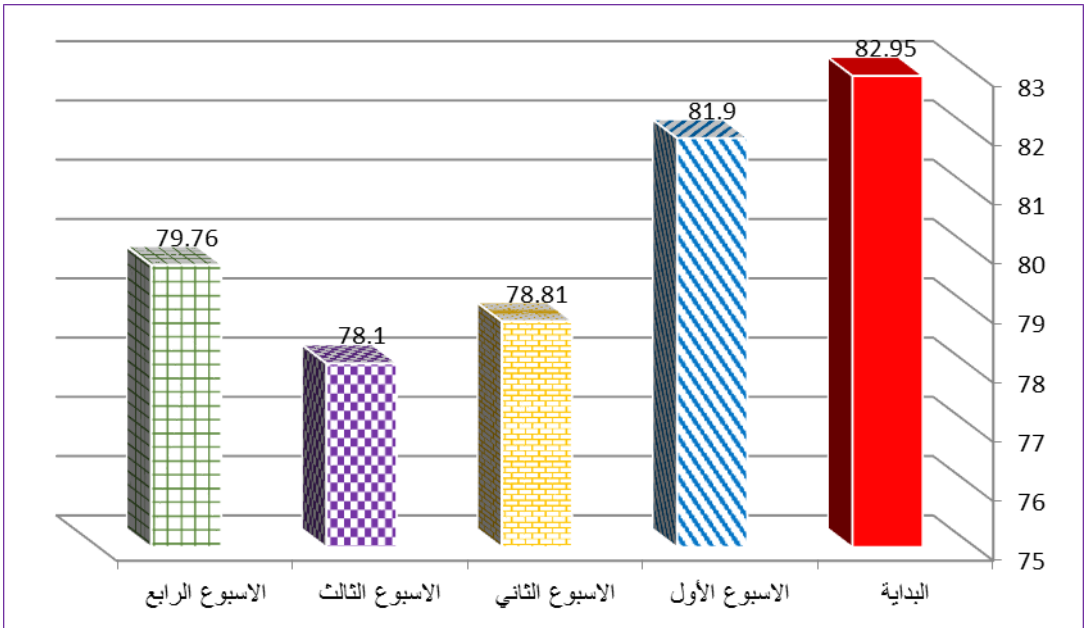


المخطط البياني (7) يبين المتوسطات الحسابية لقياسات الضغط لدى مرضى عينة الدراسة في مراحل المعالجة

يتبين من خلال النتائج في الجدول رقم (7) أنَّ القيم الاحتمالية لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تغيرات قيم قياس الضغط الانقباضي والانبساطي أثناء المعالجة بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% في مراحل المعالجة كانت جميعها أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا توجد فروق دالة احصائياً في تغيرات قيم قياس الضغط الانقباضي والانبساطي أثناء المعالجة بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% في مراحل المعالجة.

المقارنات الثنائية	متوسط النبض	الانحراف المعياري	قيمة ت	درجة الحرية	القيمة الاحتمالية Sig	دلالة الفروق
البداية	82.95	6.368	0.794	20	0.436	لا توجد فروق دالة
الاسبوع الأول	81.90	7.155				
الاسبوع الأول	81.90	7.155	2.087	20	0.051	لا توجد فروق دالة
الاسبوع الثاني	78.81	6.875				
الاسبوع الثاني	78.81	6.875	0.471	20	0.642	لا توجد فروق دالة
الاسبوع الثالث	78.10	6.610				
الاسبوع الثالث	78.10	6.610	1.323	20	0.201	لا توجد فروق دالة
الاسبوع الرابع	79.76	7.661				

الجدول (8) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تغيرات قيم قياس النبض أثناء المعالجة بالتيمولول ماليبت الموضعي 0.5% في مراحل المعالجة



المخطط البياني (8) يبين المتوسطات الحسابية لقياسات النبض لدى مرضى عينة الدراسة في مراحل المعالجة

يتضح من خلال النتائج في الجدول رقم (8) أنَّ القيم الاحتمالية لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تغيرات قيم قياس النبض في الزيارة الأولى للمشفى وأثناء متابعة المعالجة في الاسبوع الأول والثاني والثالث والرابع كانت جميعها أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا توجد فروق دالة احصائياً في تغيرات قيم قياس النبض أثناء المعالجة بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% في مراحل المعالجة.

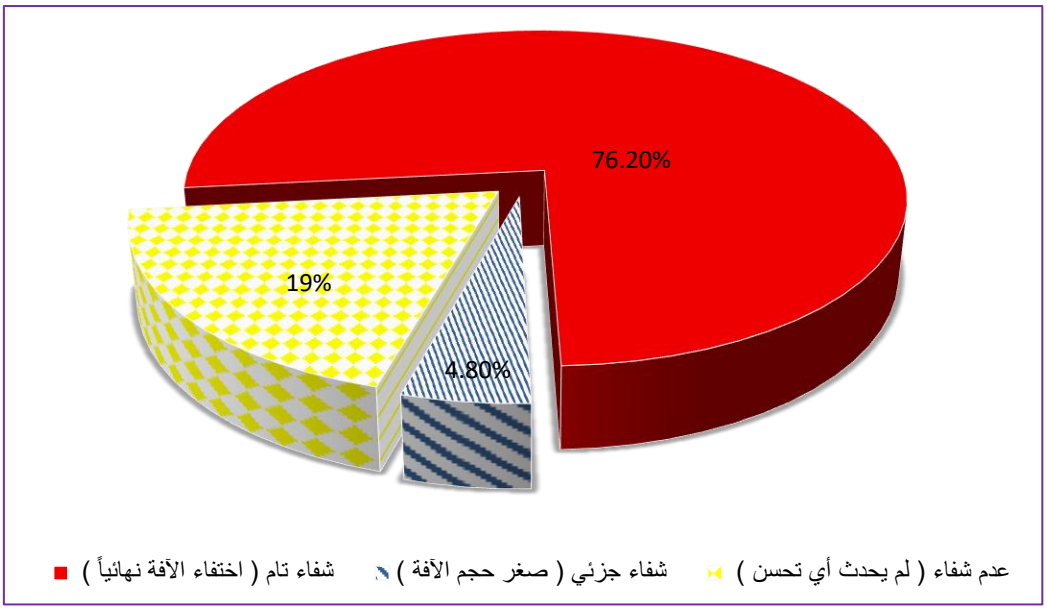
8- توزع عينة الدراسة حسب الشفاء نتيجة المداواة بالتيمولول ماليت الموضعي (استجابة الشفاء):

قمنا بتسجيل نتائج استجابة الشفاء نتيجة المداواة بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% ، حيث قمنا بإحصاء عدد حالات المرضى الذين حصل لديهم شفاء تام، وعدد حالات المرضى الذين حصل لديهم شفاء جزئي (صغر حجم الآفة)، وعدد المرضى الذين لم يكن لديهم استجابة شفاء. مع الإشارة إلى أنَّ هناك أربعة حالات لم تُكمل الدراسة والمداواة

بالتيمولول ماليت الموضعي حيث انسحبت قبل اتمام فترة العلاج والمتابعة. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (9) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب الشفاء نتيجة المداواة بالتيمولول ماليت الموضعي

استجابة الشفاء	عدد المرضى	النسبة المئوية
شفاء تام (اختفاء الآفة نهائياً)	16	%76.2
شفاء جزئي (صغر حجم الآفة)	1	%4.8
عدم شفاء (لم يحدث أي تحسن)	4	%19
المجموع	21	%100



المخطط البياني (9) يبين توزع عينة الدراسة من مرضى الحبيبوم المقيح حسب نسبة الشفاء نتيجة المداواة بالتيمولول الموضعي

يتبين من خلال النتائج في الجدول رقم (9) أنَّه بلغ عدد حالات الشفاء التام لدى مرضى الحبيبوم المقيح أفراد عينة الدراسة ستة عشر مريضاً بنسبة مئوية قدرها (76.2%) ، وبلغ

عدد حالات الشفاء الجزئي أي المرضى الذين صغُر لديهم حجم الآفة لكنها لم تختفي بشكل كامل مريض واحد بنسبة مئوية قدرها (4.8%)، بالإضافة إلى ذلك بلغ عدد حالات عدم الشفاء أي المرضى الذين لم يحدث لديهم أي تحسن أربعة مرضى بنسبة مئوية قدرها (19%).

9- توزع عينة الدراسة حسب النكس (بعد ثلاثة أشهر) :

قمنا بمتابعة ظهور أي حالات نكس لدى المرضى أفراد عينة الدراسة لمعرفة بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5%. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (10) يبين توزع مرضى الحبيبوم المقيح حسب النكس (بعد ثلاثة أشهر)

النكس	عدد المرضى	النسبة المئوية
يوجد نكس	0	%0
لا يوجد نكس	17	%100
المجموع	17	%100

يتضح من النتائج في الجدول رقم (10) عدم حصول أية حالات نكس لدى المرضى أفراد عينة الدراسة بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5%، حيث أنَّ نسبة النكس كانت (0%) لدى مرضى عينة الدراسة التي حصلت على شفاء تام.

10- دراسة التأثيرات الجانبية للعلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5%:

قمنا بتحري التأثيرات الجانبية للعلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% لدى المرضى أفراد عينة الدراسة عند كل زيارة. والنتائج موضحة في الجدول والشكل البياني التاليين:

الجدول رقم (11) يبين عدد المرضى الذين ظهر لديهم تأثيرات جانبية نتيجة العلاج بالتيمولول ماليت الموضعي

التأثيرات الجانبية	عدد المرضى	النسبة المئوية
الحكة	0	%0
الألم	0	%0
الأكزيما	0	%0
الحرق	0	%0

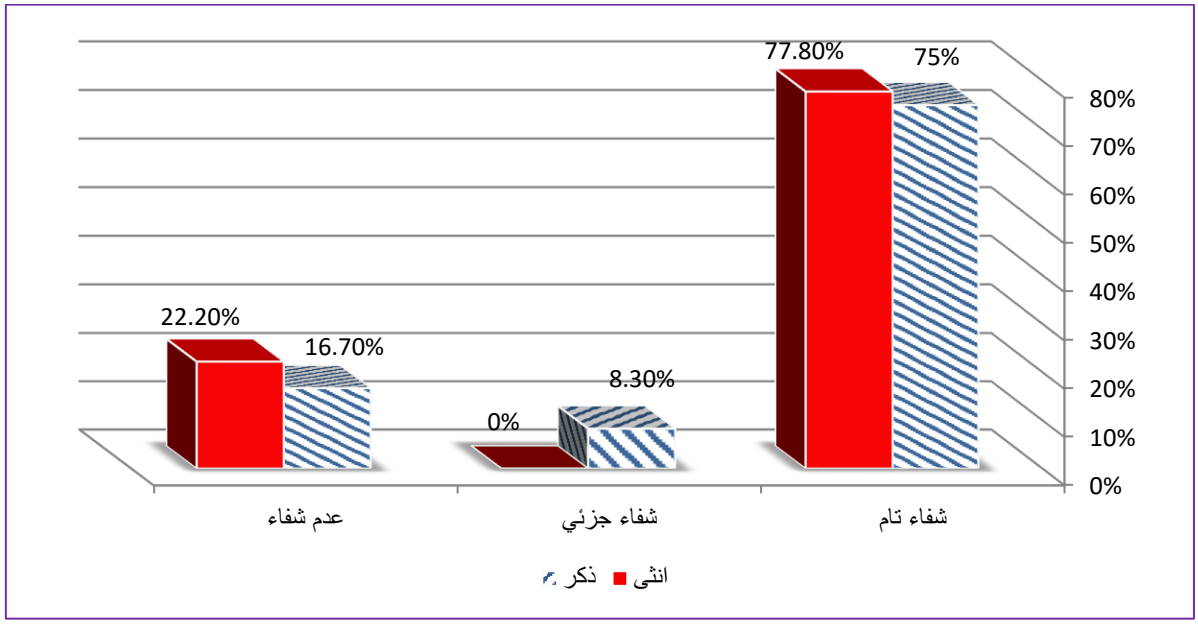
يتضح لنا من خلال النتائج في الجدول رقم (11) عدم ظهور أية تأثيرات جانبية للعلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% لدى المرضى أفراد عينة الدراسة لمعرفة، حيث أنَّه لم تظهر أية حالة حكة أو ألم أو أكزيما أو حروق لدى المرضى، مما يدل على فعالية العلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% دون احداث أية تأثيرات جانبية لدى مرضى عينة الدراسة.

<u>دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام والجنس:</u>

لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وجنس المرضى تم احصاء عدد المرضى من الذكور والاناث الذين حصل لديهم شفاء تام أو شفاء جزئي أو عدم شفاء من الحبيبوم المقيح، والنتائج موضحة في الجدول رقم (12).

الجدول رقم (12) توزع المرضى وفقاً للحصول على شفاء تام والجنس

		الشفاء				النسبة المئوية			
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	المجموع	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	المجموع
الجنس	ذكر	9	1	2	12	%75	%8.3	%16.7	%100
	أنثى	7	0	2	9	%77.8	%0	%22.2	%100
المجموع		16	1	4	21	%76.2	%4.8	%19	%100



المخطط البياني (10) يبين توزع المرضى وفقاً للحصول على شفاء تام والجنس

ومن أجل التحقق من وجود علاقة بين الحصول على شفاء تام والجنس لدى مرضى عينة الدراسة، تم استخدام اختبار كاي مربع (Chi Square)، ونتائج ذلك موضحة في الجدول رقم (13).

الجدول رقم (13) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام والجنس

المتغيران المدروسان = الحصول على شفاء تام × جنس المريض				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	القيمة الاحتمالية Sig	دلالة العلاقة
21	0.839	2	0.658	لا توجد علاقة دالة إحصائياً

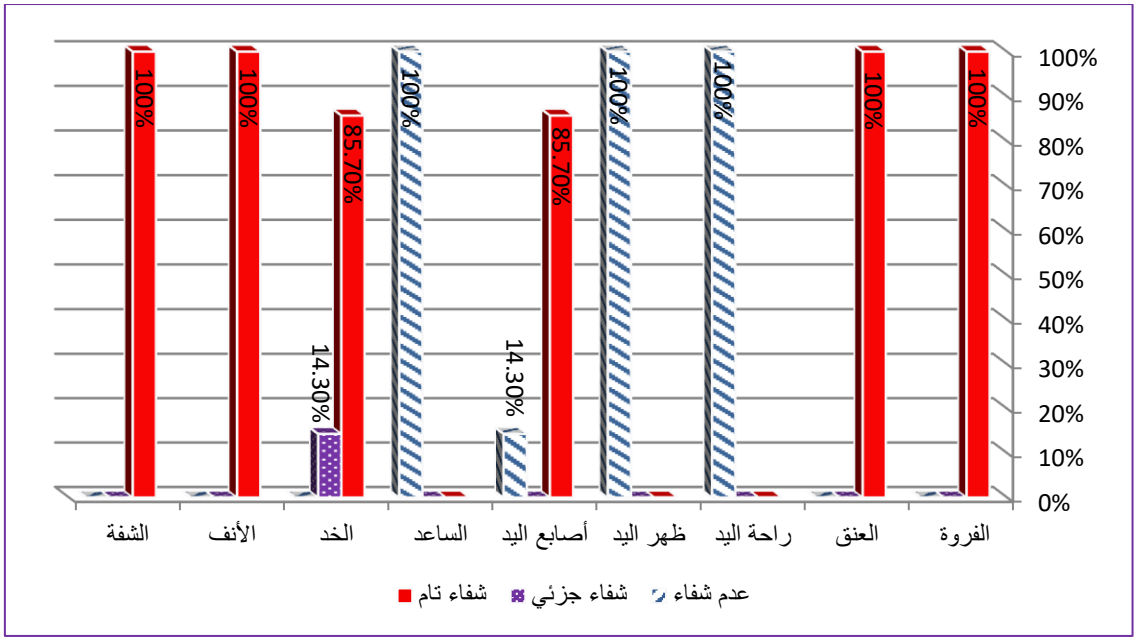
يتبين من خلال النتائج الموضحة في الجدول رقم (13) أنَّ قيمة اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام والجنس لدى مرضى عينة الدراسة قد بلغت (0.839) وبلغت القيمة الاحتمالية له (0.658) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة احصائية في تكرارات الشفاء التام حسب جنس المرضى بين في عينة الدراسة. أي أنه لا توجد علاقة دالة احصائياً بين جنس المريض والحصول على شفاء تام، حيث أننا نلاحظ من الجدول رقم (11) أنَّ النسب المئوية لتكرارات المرضى الذكور والاناث كانت متقاربة في الحالات الحاصلة على شفاء تام (75% من الذكور مقابل 77.8% من الاناث) والحالات التي لم تُشفى (16.7% من الذكور مقابل 22.2% من الاناث).

دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام ومكان الآفة:

لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام ومكان توضع الآفة تم احصاء عدد المرضى الذين حصل لديهم شفاء تام أو شفاء جزئي أو عدم شفاء من الحبيبوم المقيح ومكان توضع آفاتهم، والنتائج موضحة في الجدول رقم (14).

الجدول رقم (14) توزع المرضى وفقاً للحصول على شفاء تام ومكان الآفة

		الشفاء				النسبة المئوية			
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	المجموع	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	المجموع
مكان توضع الآفة	الفروة	1	0	0	1	%100	%0	%0	%100
	العنق	1	0	0	1	%100	%0	%0	%100
	راحة اليد	0	0	1	1	%0	%0	%100	%100
	ظهر اليد	0	0	1	1	%0	%0	%100	%100
	أصابع اليد	6	0	1	7	%85.7	%0	%14.3	%100
	الساعد	0	0	1	1	%0	%0	%100	%100
	الخد	6	1	0	7	%85.7	%14.3	%0	%100
	الأنف	1	0	0	1	%100	%0	%0	%100
	الشفة	1	0	0	1	%100	%0	%0	%100
المجموع		16	1	4	21	%76.2	%4.8	%19	%100



المخطط البياني (11) يبين توزع المرضى وفقاً للحصول على شفاء تام ومكان الآفة

ومن أجل التحقق من وجود علاقة بين الحصول على شفاء تام ومكان توضع الآفة لدى مرضى عينة الدراسة، تم استخدام اختبار كاي مربع (Chi Square)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (15).

الجدول رقم (15) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام ومكان الآفة

المتغيران المدروسان = الحصول على شفاء تام × مكان توضع الآفة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	القيمة الاحتمالية Sig	دلالة العلاقة
21	17.250	16	0.370	لا توجد علاقة دالة إحصائياً

يتضح من خلال النتائج في الجدول رقم (15) أنَّ قيمة اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام ومكان توضع الآفة لدى مرضى عينة الدراسة قد بلغت (17.250)

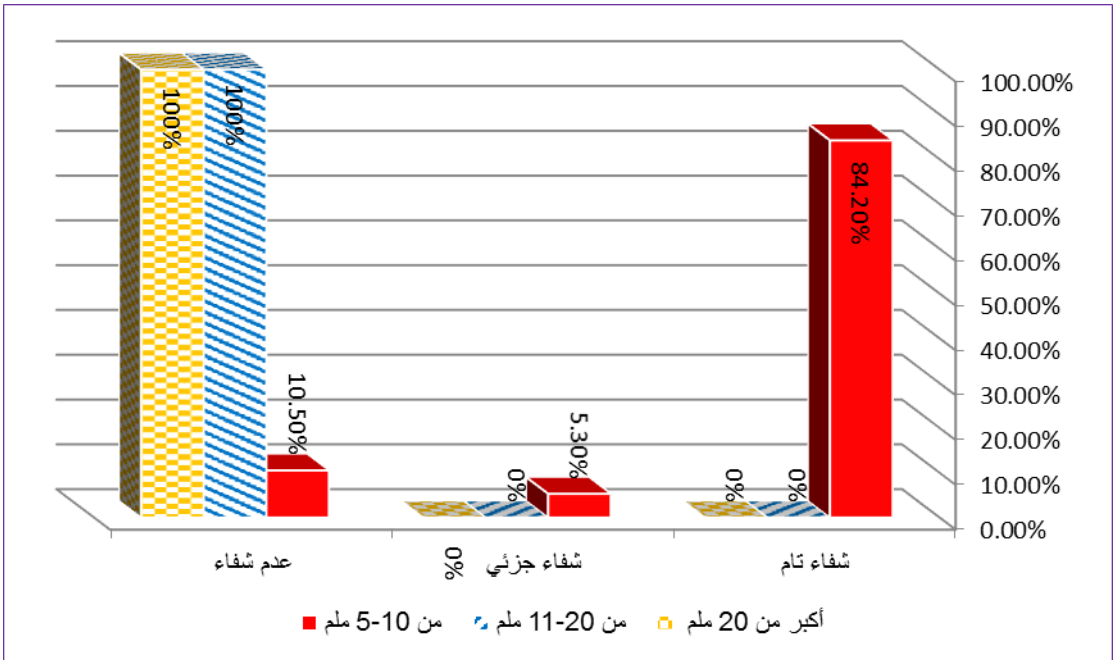
وبلغت القيمة الاحتمالية له (0.370) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي فإنَّه لا توجد علاقة دالة احصائياً في تكرارات الشفاء التام حسب مكان توضع الآفة في عينة الدراسة. أي أنه لا توجد علاقة ذات دلالة احصائية بين مكان الآفة والحصول على شفاء تام، حيث أنَّ النسب المئوية لتكرارات المرضى بحسب مكان توضع الآفة كانت متقاربة في أغلب الحالات الحاصلة على شفاء تام.

<u>دراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وقطر الآفة:</u>

لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وقطر الآفة تم احصاء عدد المرضى الذين حصل لديهم شفاء تام أو شفاء جزئي أو عدم شفاء من الحبيبوم المقيح وقطر الآفة لديهم، ونتائج لك يوضحها الجدول رقم (16).

الجدول رقم (16) توزع المرضى وفقاً للحصول على شفاء تام وقطر الآفة

		الشفاء				النسبة المئوية			
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	المجموع	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	المجموع
قطر الآفة	من 5–10 ملم	16	1	2	19	%84.2	%5.3	%10.5	%100
	من 11–20 ملم	0	0	1	1	%0	%0	%100	%100
	أكبر من 20 ملم	0	0	1	1	%0	%0	%100	%100
المجموع		16	1	4	21	%76.2	%4.8	%19	%100



المخطط البياني (12) يبين توزع المرضى وفقاً للحصول على شفاء تام وقطر الآفة

وبهدف التحقق من وجود علاقة هامة احصائياً بين الحصول على شفاء تام وقطر الآفة لدى مرضى عينة الدراسة، قمنا باستخدام اختبار كاي مربع (Chi Square)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (17).

الجدول رقم (17) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وقطر الآفة

المتغيران المدروسان = الحصول على شفاء تام × قطر الآفة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	القيمة الاحتمالية Sig	دلالة العلاقة
21	25.421	4	0.000	توجد علاقة دالة إحصائياً

يتبين من خلال قراءة النتائج في الجدول رقم (17) أنَّ قيمة اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين الحصول على شفاء تام وقطر الآفة لدى مرضى عينة الدراسة قد بلغت (25.421) وبلغت القيمة الاحتمالية له (0.000) وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي هناك علاقة دالة احصائياً في تكرارات الشفاء التام حسب قطر الآفة في عينة الدراسة. أي

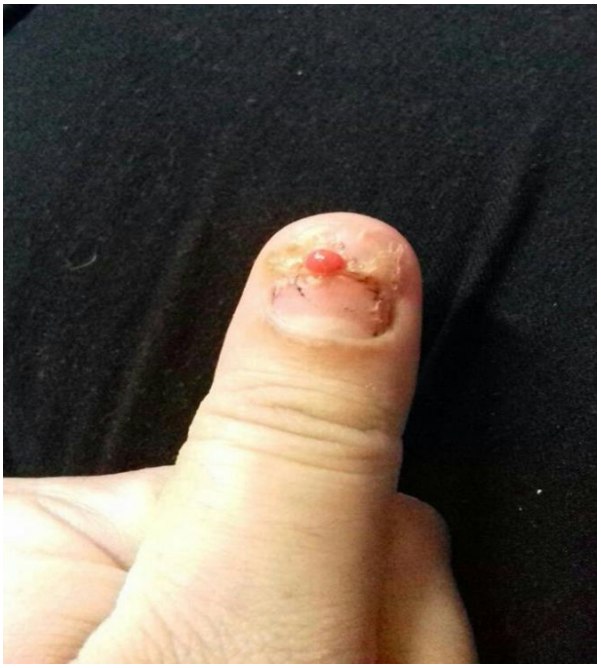
أنه توجد علاقة ذات دلالة احصائية بين قطر الآفة والحصول على شفاء تام، وهي هامة إحصائياً لصالح المرضى الذين كان قطر الآفة لديهم (من 5–10 ملم) حيث كانت نسبة الشفاء التام لديهم (84.2%)، بينما لم تكن هناك أية حالة شفاء تام لدى المرضى الذين كان قطر الآفة لديهم (من 11–20 ملم / أو أكبر من 20 ملم).

مناقشة النتائج:

- شارك بالدراسة 25مريضاً واستكمل الدراسة 21مريضاً منهم.
- بلغ عدد الذكور 16 و الإناث 9 أي أن هناك أرجحية طفيفة لدى للذكور وهذا يتوافق مع المراجع العالمية التي تذكر وجود أرجحية للذكور.
- تراوحت أعمار المرضى من 10 سنة و حتى 30 سنة مع أرجحية الأعمار بين (10–20سنة) أي العقد الثاني وهذا يتوافق مع المراجع العالمية.
- مدة الإصابة كانت بين أسبوعين و حتى 8 أسابيع أو أكثر لكن أغلب المراجعات كانت خلال شهر من ظهور الآفة.
- 20مريضا تمكنوا من تذكر قصة رض سابق بنسبة 80% وهو يعتبر السبب الرئيسي لحدوث الورم الحبيبي المقيح . حيث ذكرت إحدى الدراسات نسبة 58% لقصة رض سابق .
- تراوح قطر الآفات بين 5 مم و حتى 20 مم ، بمتوسط 9.32 مم . توزعت بمناطق تشريحية مختلفة من الجسم كالأطراف و الوجه و الجذع ، وكانت النسبة الأعلى من الآفات على الأطراف وخاصة اليد وعلى الخد مما يتناسب مع الدراسات العالمية حيث تعد منطقة مكشوفة و معرضة للرض .
- تم قياس الضغط للمريض مع كل زيارة دون وجود أي تأثير.

- تم قياس النبض للمريض مع كل زيارة دون وجود أي تاثير للدواء.
- حصل زوال كامل للآفات عند 16مريض بنسبة 76.2% ، وبلغ عدد حالات الشفاء الجزئي أي المرضى الذين صغُر لديهم حجم الآفة لكنها لم تختفي بشكل كامل مريض واحد بنسبة مئوية قدرها (4.8%)، بالإضافة إلى ذلك بلغ عدد حالات عدم الشفاء أي المرضى الذين لم يحدث لديهم أي تحسن أربعة مرضى بنسبة مئوية قدرها (19%).
- مع عدم حدوث النكس بمتابعة شهرية لمدة 3 أشهر عند أي من هؤلاء المرضى .
- بالنسبة للتأثيرات الجانبية(حكة,ألم,أكزيما,حرق):لم نجد أي من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة لدى المرضى وهذا يعد إيجابيا.
- كان لقطر الآفات علاقة بحدوث الشفاء حيث كانت الآفات بمتوسط قطر 7.48 مم الأفضل استجابة للعلاج من الأقطار الأكبر التي قد تحتاج لعلاجات بديلة.
- لم نجد تأثير للجنس أو مكان الآفة التشريحي على الاستجابة للعلاج .

حالة رقم 1 : شفاء الآفة



قبل العلاج



بعد العلاج باسبوعين

حالة رقم 2 : شفاء تام

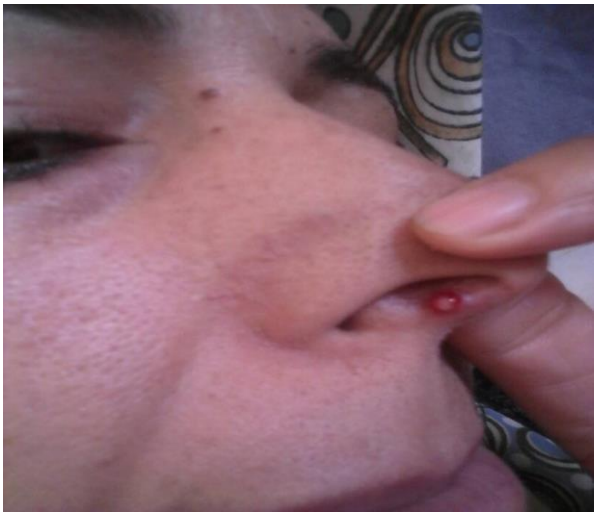


قبل العلاج

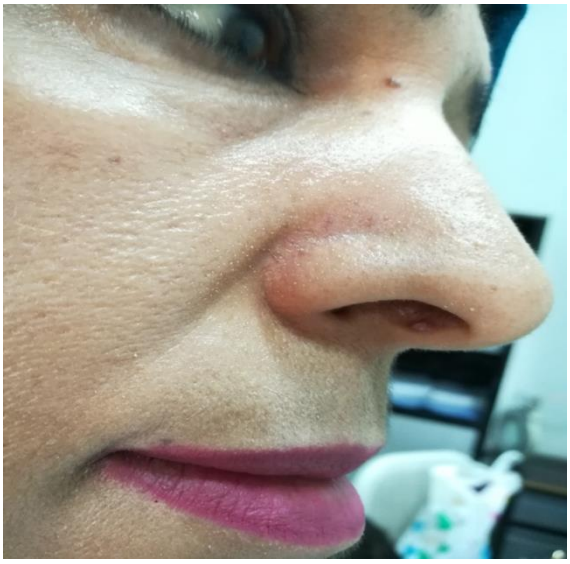


بعد العلاج ب 3 أسابيع

حالة 3:شفاء جزئي

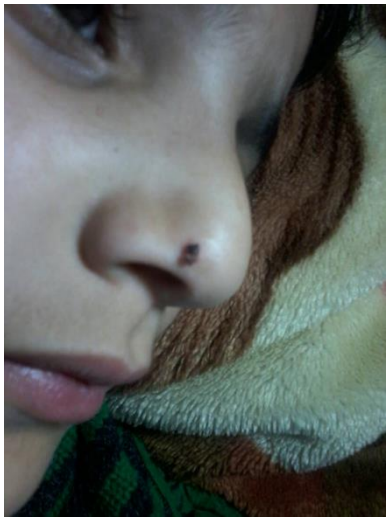


قبل العلاج

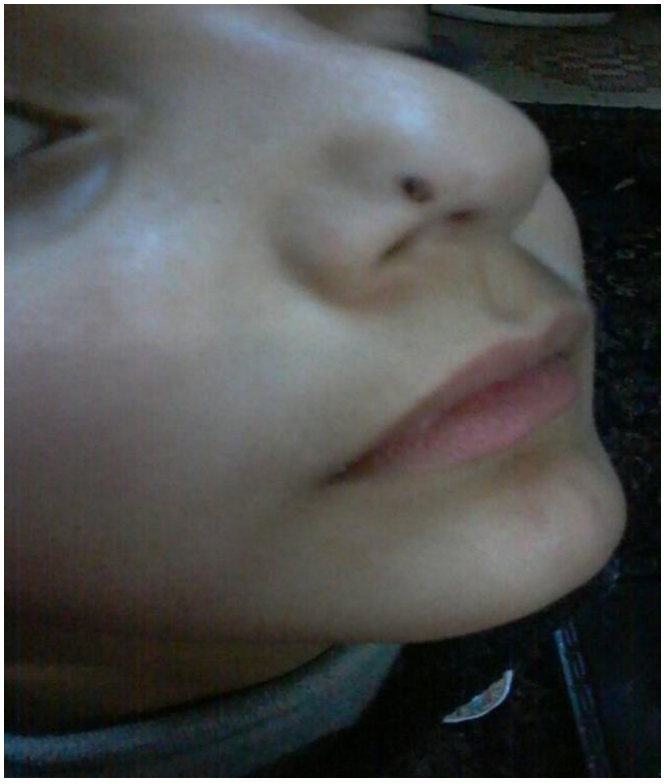


بنهاية العلاج

حالة4:عدم شفاء



قبل العلاج



بعد شهر من العلاج

المقارنة مع الدراسات العالمية:

1-المقارنة مع دراسة عام (2018):(120)

	دراستنا	دراسة2018
اسم الباحث	Mariam T	McGinness A,Gillam A,Yeh I,Mathes EF.
عنوان الدراسة	The efficacy of topical timolol (0.5%) in the treatment of pyogenic granuloma	Topical timolol:an effective treatment option for agminated pyogenic granuloma
مكان الدراسة	سوريا	امريكا
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير مضبوطة بشاهد غير معماة	دراسة رجعية
طريقة العلاج	فعالية التيمولول ماليت الموضعي 0.5 % في علاج الحبيبوم المقيح	فعالية التيمولول ماليت الموضعي 0.5 % في علاج الحبيبوم المقيح
عدد المرضى	21 مريض	17 مريض
استجابة الشفاء بعد أربعة أسابيع من العلاج والمداواة	حصل الشفاء التام لدى (16) مريض، وشفاء جزئي لدى مريض واحد، مقابل أربعة مرضى لم يستفيدوا من المعالجة	حصل الشفاء التام لدى 15 , ولم يستفيد مريضان من العلاج
تقييم النكس بعد ثلاثة أشهر	لا يوجد	لا يوجد
الاثار الجانبية	لا يوجد	لا يوجد

حسب الدراستين كانت النتائج متقاربة وخلصت كل من الدراستين إلى فعالية التيمولول الموضعي 0.5 % في علاج الحبيبوم المقيح

2-_المقارنة مع دراسة (2016): (121)

	دراستنا	دراسة 2016
اسم الباحث	Mariam T	GuPta D,Singh N,ThaPPa
عنوان الدراسة	The efficacy of topical timolol (0.5%) in the treatment of pyogenic granuloma	IS timolol an effective treatment for pyogenic granuloma?
مكان الدراسة	سوريا	الهند
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير مضبوطة بشاهد غير معماة	دراسة تجريبية غير مضبوطة بشاهد
طريقة العلاج	فعالية التيمولول الموضعي 0.5 % في علاج الحبيبوم المقيح	فعالية التيمولول الموضعي 0.5 % في علاج الحبيبوم المقيح
عدد المرضى	21 مريض	10 مرضى
استجابة الشفاء بعد أربعة أسابيع من العلاج والمداواة	حصل الشفاء التام لدى (16) مريض، وشفاء جزئي لدى مريض واحد، مقابل أربعة مرضى لم يستفيدوا من المعالجة	حصل الشفاء التام لدى أربعة مرضى، وشفاء جزئي لدى ثلاثة مرضى، مقابل ثلاثة مرضى لم يستجيبوا للعلاج ولم تتحسن حالة الحبيبوم المقيح لديهم
تقييم النكس بعد ثلاثة أشهر	لا يوجد نكس	لا يوجد نكس
الاثار الجانبية	لا يوجد	لم تتم الدراسة
كان عدد مرضى دراستنا اكثر مما زاد تأكيد النتيجة أكثر وخلصت كل من الدراستين إلى فعالية التيمولول الموضعي 0.5 % في علاج الحبيبوم المقيح		

التوصيات:

- يمكن استخدام العلاج بمحلول تيمولول ماليت بتركيز 0.5% في علاج الورم الحبيبي المقيح ويتوقع الحصول على أفضل النتائج كلما كان قطر الآفات أقل,كما يعتبر علاج آمن.
- لا داعي لمراقبة الضغط والنبض أثناء المعالجة في الافات الوحيدة.

ملخص البحث

مقدمة : إن الورم الحبيبي المقيح عبارة عن آفة وعائية مكتسبة سليمة يصيب الجلد و الأغشية المخاطية وقد استخدمت علاجات متنوعة لتدبيره مع معدلات شفاء متفاوتة

هدف البحث : دراسة إحصائية لمرضى الورم الحبيبي المقيح وتقييم فعالية التيمولول الموضعي 0.5% بالعلاج

مادة البحث و طريقة العمل :تضمنت الدراسة 25 مريض 16ذكر و 9 أنثى من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية تراوحت أعمارهم بين سنة ل 30 سنة. ثم اعطاءهم التيمولول ماليت قطرة بتركيز 0.5%للمريض واعطاءه التعليمات بتطبيقها 4 مرات باليوم نقطتين بكل مرة لمدة شهر مع المراجعة كل اسبوع لإعادة التقييم والسؤال عن الاثار الجانبية.وفي حال شفاء الأفة كان يتم تقييم النكس بعد 3 أشهر من شفائها.

النتائج : حدث الشفاء عند 16 مريض بنسبة 76.2% خلال شهر من العلاج، ولم نلاحظ أي تأثير جانبي أو نكس للآفات بعد الشفاء بالمتابعة لمدة 3 أشهر.

الخلاصة

لقد بينت هذه الدراسة أن العلاج بالتيمولول ماليت الموضعي 0.5% لتدبير الورم الحبيبي المقيح آمن و فعال وذو تكلفة منخفض,وليس له آثار جانبية.

المراجع (References)

1- John's St, Thomas St, et.al. Soft tissue Tumours and Tumour like Conditions. Rooks Textbook of Dermatology (9thed, CHAPTER 137).UK.John Wiley and sons, ltd (2016) :3750-52
2- Paula E. North. Vascular Neoplasms and Neoplastic-Like Proliferations. Dermatology (Fourth Edi, CHAPTER 114) .Elsevier. ltd(2018): 2026-27
3- Harris MN, Desai R,et al. Lobular capillary hemangioma: an epidemiologic report, with emphasis on cutaneous lesions. J Am Acad Dermatol 2000;42:1012–16.
4- Jafarzadeh H, Sanatkhani M, et.al. Oral pyogenic granuloma: a review. J Oral Sci2006;48:167–75.

5- Giblin AV, Clover AJ,et al. Pyogenic granuloma – the quest for optimum treatment: audit of treatment of 408 cases. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60(9):1030-5
6- Chen SY, Takeuchi S,et al. Overexpression of phosphorylated-ATF2 and STAT3 in cutaneous angiosarcoma and pyogenic granuloma. J Cutan Pathol. 2008 Aug. 35(8):722-30.
7- Arbiser JL,Weiss SW,et.al.Differential expression of active mitogen-activated protein kinase in cutaneous endothelial neoplasms: implications for biologic behavior and response to therapy. J am Acad Dermatol 2001؛44:193.

8- Vassilopoulos SI, Tosios KI, et.al. Endothelial cells of oral pyogenic granulomas express eNOS and CD105/endoglin: an immunohistochemical study. J Oral Pathol Med. 2011 Apr. 40(4):345-51.
9- Vasconcelos MG, Alves PM, et.al. Expression of CD34 and CD105 as markers for angiogenesis in oral vascular malformations and pyogenic granulomas. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Aug. 268(8):1213-7.

10- Godfraind C, Calicchio ML, et.al. Pyogenic granuloma, an impaired wound healing process, linked to vascular growth driven by FLT4 and the nitric oxide pathway. Mod Pathol. 2013 Feb. 26(2):247-55.

11- Guzmán DM, Carrero CB, et.al. Assessment of clinicopathological characteristics and immunoexpression of COX-2 and IL-10 in oral pyogenic granuloma. Arch Oral Biol. 2012 May. 57(5):503-12.

12- Groesser L, Peterhof E,et.al. BRAF and RAS Mutations in Sporadic and Secondary Pyogenic Granuloma. J Invest Dermatol. 2016 Feb. 136 (2):481-6. 13- Lim YH, Douglas SR, et al. Somatic Activating RAS Mutations Cause Vascular Tumors Including Pyogenic Granuloma. J Invest Dermatol. 2015 Jun. 135 (6):1698-700.

14- Richert B, Duhard E, et.al. Retronychia: proximal ingrowing of the nail plate. J Am AcadDermatol2008;58:978–83.

15- RichertB. Frictional pyogenic granuloma of the nail bed. Dermatology2001;202:80–1

16- Piraccini BM, Bellavista S, et.al. Periungual and subungual pyogenic granuloma. Br J Dermatol2010;163:941–53.

17- PiracciniBM, IorizzoM. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. Dermatol Clin 2007;25:215–21.

18- TeknetzisA, IoannidesD, et.al. Pyogenic granulomas following topical application of tretinoin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:337–9.

61

19- Dawkins MA, Clark AR, et.al. Pyogenic granuloma-like lesion associated with topical tazarotene therapy. J Am Acad Dermatol 2000;43:154-5.

20- Bouscarat F, Bouchard C, et.al. Paronychia and pyogenic granuloma of the great toes in patients treated with indinavir. N Engl J Med1998;338:1776–7.

21- Tosti A, Piraccini BM, et.al. Paronychia associated with antiretroviral therapy. Br J Dermatol1999;140:1165–8.

22- Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. Eur J Dermatol2000;10:292–6.

23- High WA. Gefitinib: a cause of pyogenic granuloma like lesions of the nail. Arch Dermatol2006;142:939.
24- Piguet V, Borradori L. Pyogenic granuloma like lesions during capecitabine therapy. Br J Dermatol2002;147:1270–2.
25- Duran E, Díaz MJ, et.al. Pyogenic granuloma like lesions caused by capecitabine therapy. Clin Exp Dermatol 2008;33:652–3.
26- VaccaroM, BarbuzzaO, et.al. Nail and periungual toxicity following capecitabine therapy. Br J Clin Pharmacol 2008;66:325–6.
27- Paul LJ, Cohen PR. Paclitaxel associated subungual pyogenic granuloma: report in a patient with breast cancer receiving paclitaxel and review of drug induced pyogenic granulomas adjacent to and beneath the nail. J Drugs Dermatol2012;11:262–8.
28- Cabanillas M, Monteagudo B, et.al. [Disseminated pyogenic granuloma induced by erythropoietin?]. Actas Dermosifiliogr. 2009 Jun. 100(5):439-40.
29- Keles MK, Yosma E, et.al. Multiple Subungual Pyogenic Granulomas Following Levothyroxine Treatment. J Craniofac Surg. 2015 Sep. 26 (6):e476-7.
30- Freiman A, Bouganim N, et.al. Case reports: mitozantrone induced onycholysis associated with subungual abscesses, paronychia, and pyogenic granuloma. J Drugs Dermatol 2005;4:490–2.
31- Higgins EM, Hughes JR, et.al. Cyclosporin induced periungual granulation tissue. Br J Dermatol1995;132:829–30.
32- Curr N, Saunders H, et.al. Multiple periungual pyogenic granulomas following systemic 5 - fluorouracil. Australas J Dermatol2006;47:130–3.
33- Johnson TM, Demsar WJ, et.al. Pyogenic granuloma occurring in a postmenopausal woman on hormone replacement therapy. US Army Med Dep J. 2011 Jan-Mar. 86-90.
34- Bozkurt M, Kulahci Y, et al. Multiple giant disseminated pyogenic granuloma in a burn lesion. J Burn Care Res2006;27:247–9.
35- Paurobally D, Fassotte MF, et.al. Herpes simplex virus type-I

and pyogenic granuloma: a vascular endothelial growth factor-mediated association?. Case Rep Dermatol. 2013. 5(2):236-43.
36- Cerda MC, Welsh O, et al. Human papillomavirus type 2 associated with pyogenic granuloma in patients without clinical evidence of warts. Int J Dermatol. 2015 Oct 22.
37- Sheehan DJ, Lesher JL . Pyogenic granuloma arising within a port - wine stain. Cutis2004;73:175–80.
62
38- Cheah S, DeKoven J. Pyogenic granuloma complicating pulsed-dye laser therapy for cherry angioma. Australas J Dermatol. 2009 May. 50(2):141-3.
39- Liu S, Yang C, et.al. Pyogenic granuloma arising as a complication of 595 nm tunable pulsed dye laser treatment of port-wine stains: report of four cases. Dermatol Surg. 2010 Aug. 36(8):1341-3.
40- Tosti A, Piraccini BM, et.al. Onychomadesis and pyogenic granuloma following cast immobilization. Arch Dermatol 2001;137:231–2.
41- Tosti A, Baran R, et.al. Reflex sympathetic dystrophy with prominent involvement of the nail apparatus. J Am Acad Dermatol1993;29:865–8.
42- Hautier J, BonaféJ L. Bilateral Beau's lines and pyogenic granulomas following Guillain Barré syndrome. Dermatology2004;209:237–8.
43- Siragusa M, Schepis C, Cosentino FI, Spada RS, Toscano G, Ferri R. Nail pathology in patients with hemiplegia. Br J Dermatol2001;144:557–60.
44- Guhl G, Torrelo A, Hernández A, Zambrano A. Beau's lines and multiple periungueal pyogenic granulomas after long stay in an intensive care unit. Pediatr Dermatol2008;25:278–9.
45- Kapadia SB, Heffner DK. Pitfalls in the histopathologic diagnosis of pyogenic granuloma. Eur Arch Otorhinolaryngol . 1992;249(4):195-200.
46- Patrice SJ, Wiss K, et.al. Pyogenic granuloma: a clinicopathlogic study of 178 cases. Pediatr dermatol Dec 1991;8(4):267-76

47- Vega Harring SM, Niyaz M, et.al. extramedullary hematopoiesis in a pyogenic granuloma: a case report and review.J Cutan Pathol 2004;31:555-7

48- George SM, Gossain SR, et al. Recurrent pyogenic granuloma with satellitosis. BMJ Case Rep. 2012 Mar 20;2012.

49- Trindade F,Tellechea O,et.al. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. Am J Dermatopathol. Aug 2011;33(6): 569-72.

50- Kuzul Bicknell R, Harris AL,et.al. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. J Clin Pathol 1992;45:143

51- Waner M, Mihm MC, et.al. GLUT1 : a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. Jan 2000;31(1):11-22.

52- Pagliai KA, Cohen BA. Pyogenic granuloma in children. Pediatr Dermatol 2004;21:10.

53- Palmero ML, Pope E. Eruptive pyogenic granulomas developing after drug hypersensitivity reaction. J Am Acad Dermatol. 2009 May. 60(5):855-7.

54- Netchiporouk E, Moreau L, Ramirez LP, Castillo PA, Bravo FP, Del Solar MC,et.al.Eruptive Disseminated Pyogenic Granulomas following Lightning Injury.Dermatology.2015Feb 18.

55- Torres JE, Sánchez JL. Disseminated pyogenic granuloma developing after an exfoliative dermatitis. J Am Acad Dermatol1995;32:280–2.

56- Baselga E, Wassef M, et.al. Agminated, eruptive pyogenic granuloma – like lesions developing over congenital vascular stains. Pediatr Dermatol2012;29:186.

57- Benmously R,Hammami H.et.al.Violaceous papules of the back : a quiz.diagnosis: recurrent pyogenic granuloma or warner and Wilson –jones syndrome. Acta Derm Venereol2001;91:491.

58- Browning JC, Eldin KW, Kozakewich HP, Mulliken JB, Bree AF. Congenital disseminated pyogenic granuloma. Pediatr Dermatol. 2009 May-Jun. 26(3):323-7.

59- Fortna RR, Junkins Hopkins JM. A case of lobular capillary hemangioma (pyogenic granuloma). Localized to the subcutaneous tissue, and a review of the literature. Am J Dermato pathol 2007;29:408–11.

60- Kuroda K, Mizoguchi M. Subcutaneous granuloma pyogenicum in patients with antiphospholipid antibodies. Dermatology 2004; 208:331–4.

61- Ghekiere O, Galant C, et.al . Intravenous pyogenic granuloma or intravenous lobular capillary hemangioma. Skeletal Radiol. 2005 Jun;34(6):343-6.

62- Cochran Alistair . Connective tissue tumors. McKee's Pathologyof the Skin.(4thed, chapter 35).Elsevier. ltd(2012): 1714-16

63- David A. ,R.de Berker, Bertrand Richert ,et.al. Acquired Disorders of the Nails and Nail Unit. . Rooks Textbook of Dermatology (9thed, CHAPTER 95).UK.John Wiley and sons, ltd (2016) :2495-7

64- Kroumpouzoos G, Cohen LM. Dermatosis of pregnancy.J Am Acad Dermatol 2001;45:1.

65- Moffatt DC, Warwryko P,et.al. Pyogenic granuloma: an unusual cause of massive gastrointestinal bleeding from the small bowel. Can J Gastroenterol 2009;23:261.

66- Zaballos P, Rodero J, Serrano P, Cuellar F, Guionnet N, Vives JM. Pyogenic granuloma clinically and dermoscopically mimicking pigmented melanoma. Dermatol Online J. 2009 Oct 15. 15(10):10.

67- Zaballos P, Carulla M, Ozdemir F, Zalaudek I, Bañuls J, Llambrich A, et al. Dermoscopy of pyogenic granuloma: a morphological study. Br J Dermatol. 2010 Dec. 163(6):1229-37.

68- Odile Enjolras. Vascular Malformations. Dermatology (Fourth Edi, CHAPTER 104) .Elsevier. ltd(2018): 51

69- Lacy L. Sommer, Annette C. Reboli.et.al. Bacterial Diseases. Rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 74).uk.john wiley and sons, ltd(2016).1284

70- Relman DA, Sadler KN, et .al. Phylogenetic relationships among the agent of bacillary angiomatosis, Bartonella bacilliformis and other alpha proteobacteria. Mol Microbiol 1992;6:1801–7.
71- Elisabeth M. Higgins and Mary T. Glover. Dermatoses and Haemangiomas of Infancy. Rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 117).uk.john wiley and sons, ltd (2016) .3312-19
72- Luo S, Sepehr A, Tsao H. Spitz nevi and other Spitzoid lesions part I. Background and diagnoses. J Am Acad Dermatol 2011;65:1073–84.
73- Harold S Rabinovitz and Raymond L Barnhill. Benign Melanocytic Neoplasms. Bolognia dermatology(4thed, chapter 112) .Elsevier. ltd(2018) :2019-20-21.
74- Grob Jean Jacques, Gaudy Caroline. Melanoma . Rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 143).uk.john wiley and sons, ltd(2016):3973-4008
75- Girish Gupta , Vishal Madan.et.al. Squamous Cell Carcinoma and its Precursors. rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 142).uk.john wiley and sons, ltd(2016):3931-70
76- Kenneth Y. Tsai. Kaposi Sarcoma. rooks textbook of dermatology (9thed, CHAPTER 139).uk.john wiley and sons, ltd(2016):3845-50
77- Lederman ER, Tao M, Reynolds MG, et. al. An investigation of a cluster of parapoxvirus cases in Missouri, Feb–May 2006: Epidemiologic, clinical and molecular aspects. Animals 2013; 3**:142–57.**
78- Abrahão JS, Silva Fernandes AT, Assis FL, et .al. Human Vaccinia virus and Pseudocowpox virus coinfection: clinical description and phylogenetic characterization. J ClinVirol 2010; 48**:69–72.**
79- Frandsen J, Enslow M, Bowen AR. Orf parapox virus infection from a cat scratch. Dermatol Online J2011;17:9.
80- Kitchen M, Müller H, Zobl A, et .al. Orf virus infection in a hunter in Western Austria, presumably transmitted by game. Acta Derm Venereol2013;94:212–14.

81- Ballanger F, Barbarot S, Mollat C, et .al. Two giant orf lesions in a heart/lung transplant patient. Eur J Dermatol 2006 ;16:284–6.
82- Du H, Li W, Hao W, et .al. Taqman real time PCR assay based on ORFV024 gene for rapid detection of orf infection. Toxicol Mech Methods2013;23:308–14.
83- Ghodsi SZ, Raziei M, Taheri A, Karami M, Mansoori P, Farnaghi F. Comparison of cryotherapy and curettage for the treatment of pyogenic granuloma: a randomized trial. Br J Dermatol. 2006 Apr. 154(4):671-5.
84- Richard H. Flowers, Jessica Maglione, et.al. Removing Pyogenic Granulomas A Simple and Effective Surgical Technique. 2014 nov;54(10)1003-1005
85- Pagliai KA1, Cohen BA. Pyogenic granuloma in children. Pediatr Dermatol. 2004 Jan-Feb;21(1):10-3.
86- Wang SQ, Goldberg LH.et.al. Treatment of recurrent pyogenic granuloma with excision and frozen section for margin control. Dermatol Surg. 2008 Aug;34(8):1115-6.
87- Lee J, Sinno H, Tahiri Y, Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: a review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Sep. 64(9):1216-20.
88- Mirshams M, Daneshpazhooh M.et.al. Cryotherapy in the treatment of pyogenic granuloma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Aug;20(7):788-90.
89- Gupta R, Gupta S. Cryo-therapy in granuloma pyogenicum. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 Mar-Apr;73(2):141.
90- Quitkin HM, Rosenwasser MP,et.al. The efficacy of silver nitrate cauterization for pyogenic granuloma of the hand. J Hand Surg Am. 2003 May;28(3):435-8.
91- Dollery W. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Curettage or silver nitrate for pyogenic granulomas on the hand. J Accid Emerg Med. 1999: 16(2): 140-1
92- C. Vibhagool, L.D. Falo, et.al. Treatment of pyogenic granulomas with the 585 nm pulsed dye laser. Journal of the American Academy of Dermatology 1996; 35: 428-431.

93- C. Srinivas, M. Kumaresan. Lasers for vascular lesions: Standard guidelines of care. Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology 2011; 77: 349. 1
94- A.R. Sud, S.T. Tan. Pyogenic granuloma–treatment by shave-excision and/or pulsed-dye laser. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2010; 63: 1364-1368
95- R. Bourguignon, P. Paquet, et.al. Treatment of pyogenic granulomas with the Nd-YAG laser. Journal of dermatological treatment 2006; 17: 247-249.
96- S. Hammes, K. Kaiser, et.al. Pyogenic Granuloma: Treatment with the 1,064 - nm Long - Pulsed Neodymium - Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser in 20 Patients. Dermatologic Surgery 2012; 38: 918-923.
97- Raulin C, Greve B, Hammes S. The combined continuous-wave/pulsed carbon dioxide laser for treatment of pyogenic granuloma. Arch Dermatol. 2002 Jan;138(1):33-7.
98- Holbe HC, Frosch PJ, Herbst RA. Surgical pearl: ligation of the base of pyogenic granuloma-an atraumatic, simple, and cost-effective procedure. J Am Acad Dermatol. 2003 Sep. 49(3):509-10.
99- Masu T, Aiba S, et.al. Ligation of pyogenic granuloma on a face . Int J Dermatol 2010;49:1075
100- Fallah H, Fischer G, Zagarella S. Pyogenic granuloma in children: treatment with topical imiquimod. Australas J Dermatol 2007;48:217–20.
101- Tritton SM, Smith S, Wong LC, Zagarella S, Fischer G. Pyogenic granuloma in ten children treated with topical imiquimod. PediatrDermatol. 2009 May-Jun. 26(3):269-72.
102- Musumeci ML, Lacarrubba F, Anfuso R, Li Calzi M, Micali G. Two pediatric cases of pyogenic granuloma treated with imiquimod 5% cream: combined clinical and dermatoscopic evaluation and review of the literature. G Ital Dermatol Venereol. 2013 Feb. 148 (1):147-52.
103- Samatha Y, Reddy TH, Jyothirmai L, et. al. Management of oral pyogenic granuloma with sodium tetra decylsulphate. N Y State Dent J2013;79:55–7.

104- Carvalho RA, Neto V. Letter: Polidocanol sclerotherapy for the treatment of pyogenic granuloma. Dermatol Surg. 2010 Jun.36(2):1068-70.
105- Losa Iglesias ME, Becerro de Bengoa Vallejo R. Topical phenol as a conservative treatment for periungual pyogenic granuloma. Dermatol Surg. 2010 May. 36(5):675-8.
106- Parisi E, Glick PH, Glick M. Recurrent intraoral pyogenic granuloma with satellitosis treated with corticosteroids. Oral Dis. 2006 Jan. 12(1):70-2.
107- Tursen U, Demirkan F, Ikizoglu G. Giant recurrent pyogenic granuloma on the face with satellitosis responsive to systemic steroids. ClinExpDermatol. 2004 Jan. 29(1):40-1.
108- Wine Lee L, Goff KL, Lam JM, Low DW, Yan AC, Castelo-Soccio L. Treatment of pediatric pyogenic granulomas using β-adrenergic receptor antagonists. Pediatr Dermatol. 2014 Mar-Apr. 31 (2):203-7.
109- Oke I, Alkharashi M, Petersen RA, Ashenberg A, Shah AS. Treatment of Ocular Pyogenic Granuloma With Topical Timolol. JAMA Ophthalmol. 2017 Apr 1. 135 (4):383-385.
110- Baraldi C, Balestri R, Piraccini BM, Patrizi A. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: An open-label study in 22 children. Pediatr Dermatol. 2017 Dec 20.
111- Maloney DM, Schmidt JD, Duvic M. Alitretinoin gel to treat pyogenic granuloma. J Am AcadDermatol. 2002 Dec. 47(6):969-70.
112- Ceyhan AM, Basak PY, Akkaya VB, Yildirim M, Kapucuoglu N. A case of multiple, eruptive pyogenic granuloma developed on a region of the burned skin: can erythromycin be a treatment option?. J Burn Care Res. 2007 Sep-Oct. 28(5):754-7.
113- Lee DJ, Kim EH, Jang YH, Kim YC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid intralesional injection for pyogenic granuloma. Arch Dermatol. 2012 Jan. 148(1):126-8.
114- Daya M. Complete resolution of a recurrent giant pyogenic granuloma on the palm of the hand following single dose of intralesional bleomycin injection. J Plast ReconstrAesthet Surg. 2010 Mar. 63(3):e331-3.

115- Tsai KY, Wang WH, Chang GH, Tsai YH. Treatment of pregnancy-associated oral pyogenic granuloma with life-threatening haemorrhage by transarterial embolisation. J Laryngol Otol. 2015 Jun. 129 (6):607-10.
116- Jung HJ, Eun DH, Kim JY, Lee WJ, Kim DW, Lee SJ, et al. Treatment of paediatric facial pyogenic granuloma with topical ingenol mebutate. Clin Exp Dermatol. 2017 Dec. 42 (8):912-913.
117- Asnaashari M, Mehdipour M, MoradiAbbasabadi F, Azari-Marhabi S. Expedited removal of pyogenic granuloma by diode laser in a pediatric patient. J Lasers Med Sci. 2015 Winter. 6(1):40-4.
118- Zhao H, Zhang C,et.al. Multiple Pyogenic Granulomas After Burns: Response to Conservative Treatment in Five Children. Pediatr Dermatol. 2015 Jul-Aug;32(4):e175-6
119-Metheetrairut A,et al.A comparison of 0.1% timolol eye gel and 0.5% timolol eye droP in Patients with chronic angel-closure glacouma.J Med Assoc Thai.2012
120-McGinness A,Gillam A,Yeh I ,Mathes EF et al. Topical timolol:an effective treatment option for agminated pyogenic granuloma. pediatr Dermatol.2018 Sep:35(5):e300-e303.
121-Gupta D,Singh N,Thapp DM,el al.Is timolol an effective treatment for pyogenic granuloma?.Int J Dermatol.2016 May,55(5):592-5.