

Treatment of keloids with intralesional 5-fluorouracil injections compared with triamcinolone in adults

Lama Georges Elias

Hamid Suleman

Abdullah Alkhayer

Faculty of Medicine || Tishreen University || Syria

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

Objective: Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide injection versus 5-fluorouracil for the treatment of keloids. In addition to, assessment the side effects of both drugs.

Patients and Methods: A prospective comparative study, which included 29 patients (10 males, 19 females) attending the dermatological clinic at Tishreen University Hospital - Lattakia - Syria, their ages ranged from 18 to 53 years, they had 40 keloids distributed into two groups, each group included 20 keloids and treated either by intralesional injection of triamcinolone acetonide or 5-fluorouracil every 3 weeks for up to 6 injections.

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

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

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

علاج الجدرات بالـ 5- فلورويوراسيل مقارنة مع التريامسينولون حقناً ضمن الآفة عند البالغين

لمى جرجس إلياس

حميد سليمان

عبد الله الخير

كلية الطب البشري || جامعة تشرين || سوريا

المستخلص: خلفية الدراسة: الجذرة هي تكاثر حميد للنسيج الليفي والذي يمتد خارج حدود الأذية الأصلية، لا تتراجع عفويًا عادة، وتميل للنكس بعد الاستئصال الجراحي. لا يوجد معيار علاجي محدد بالرغم من الطرق العلاجية المتعددة. الهدف: مقارنة فعالية الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أسيتونيد مقابل 5-فلورويوراسيل لعلاج الجُدُرات. بالإضافة إلى تقييم الآثار الجانبية لكل من الدوائين.

المواد والطرق: دراسة مقارنة مستقبلية، شملت 29 مريضاً (10 ذكور، 19 إناث) من مراجعي العيادة الجلدية في مستشفى تشرين الجامعي - اللاذقية- سوريا، تراوحت أعمارهم بين 18 و 53 سنة، لديهم 40 جذرة تم توزيعها على مجموعتين تضمنت كل مجموعة 20 جذرة ومعالجتها إما بالحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أسيتونيد أو 5- فلورويوراسيل كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات.

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

الخلاصة: يعد الحقن ضمن الآفة لكل من التريامسينولون و5- فلورويوراسيل علاجاً فعالاً وأمناً للجدرات. يُنصح باستعمال 5-فلورويوراسيل كخيار علاجي للجدرات القاسية، بينما يُفضّل التريامسينولون على 5- فلورويوراسيل بالنسبة للجدرات المصبغة.

الكلمات المفتاحية: جذرة، حقن ضمن الآفة، تريامسينولون أسيتونيد، 5- فلورويوراسيل.

المقدمة.

الجُدرة هي تكاثر حميد للنسيج الليفي والذي يمتد خارج حدود الأذية الأصلية، لا تتراجع عفويًا عادة، وتميل للنكس بعد الاستئصال الجراحي. لا ينبغي الخلط بين الجُدُرات والندبات الضخامية وهي ندبات بارزة لا تتجاوز حدود الجرح الأصلي وقد تتراجع بمرور الوقت^[1]. تحدث الجدرات بشكل ثانوي للأذيات الجلدية كالرضح، الجراحة، الحروق، العد الشائع وغيرها، وقد تكون عفوية^[2]. تتظاهر الجُدُرات سريراً كعقيدات أو لويحات مرتفعة، يتراوح قوامها من اللين الطري إلى المطاطي القاسي، قد تكون حاكة أو مؤلمة. ويمكن أن تكون غير عرضية. على الرغم من الطرق العلاجية المتعددة للجدرات لا يوجد معيار علاجي محدد وموحد^[3-2].

تحدث الجدرات بسبب التندب الشاذ الناجم عن خلل في عملية التئام الجروح الطبيعية والتي تمر عادةً بثلاثة أطوار هي طور الالتهاب، طور التكاثر و طور النضج^[4].

تبدي أرومات الليف المعزولة من الجدرات عدداً متزايداً من مستقبلات عوامل النمو، كما أنها تستجيب بشكل أكبر لتأثير عوامل النمو مثل عامل النمو المحول بيتا TGF-B، عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية PDGF، وعامل النمو الشبيه بالأنسولين-11 IGF-11 مما يحرض زيادة إنتاج الكولاجين وبروتينات المطرق خارج الخلوي الأخرى^[5-6].

يزداد معدل تكاثر أرومات الليف ضمن الجدرات، بينما ينخفض معدل الموت الخلوي المبرمج حيث تبدي هذه الخلايا نقصاً في الجينات المرتبطة بالموت المبرمج مثل P53^[6-2].

تشمل العلاجات الأكثر شيوعاً للجدرات حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة، العلاج بالتبريد، الاستئصال الجراحي، العلاج الشعاعي، العلاج بالليزر وغيرها، ولكن وعلى الرغم من تنوع هذه الطرق العلاجية فإن النتائج لا تزال غير مرضية مع معدل نكس مرتفع وتأثيرات جانبية أهمها توسع الشعريات الدموية، ضمور الجلد، اضطرابات التصبغ (نقص التصبغ أو فرط التصبغ)، التهاب الجلد، النخر والتقرح الجلدي، وهذا ما يدفع للبحث عن المزيد من طرق العلاج^[7-5].

يعتبر العلاج بالحقن الموضعي ضمن الأفة للتريامسينولون أسيتونيد الخط العلاجي الأول للجدرات، حيث استعمل في الجدرات والندب الضخامية منذ عام 1960^[7-5].

يؤثر الحقن الموضعي للتريامسينولون ضمن الجدرات بعدة آليات أهمها^[7]:

- التأثير المضاد للالتهاب عن طريق تثبيط هجرة الكريات البيض والبلعمة.
- هو مقبض وعائي قوي، ما يقلل من توصيل الأوكسجين والمواد المغذية للجرح.
- يملك تأثيراً مضاداً للانقسام الخيطي، مما يثبط تكاثر أرومات الليف، وتشكل الكولاجين الجديد.
- كما أنه يؤدي لانخفاض في مستويات عوامل النمو.

بينما تم استعمال ال-5 فلورويوراسيل لأول مرة في علاج الجدرات والندب الضخامية من قبل فيتزباتريك عام 1999، وبعدها وثقت عدة دراسات فعاليتها في المعالجة^[9-8].

يتكون ال-5 فلورويوراسيل من بيرميدين مفلور الذي يعمل كدواء مضاد للاستقلاب، يثبط الانقسام الخلوي حيث يعود تأثيره لتثبيط اصطناع DNA, RNA ضمن الخلية بسبب نقص اصطناع التايمين^[11-10] Thymien، وبالتالي فهو يثبط تكاثر أرومات الليف، وله تأثير مثبط على TGF-B اللازم للتعبير عن جين الكولاجين من النمط الأول ضمن أرومات الليف^[4]. كما أنه يحث على الموت الخلوي المبرمج لأرومات الليف ضمن الجدرة حيث تُظهر هذه الخلايا بعد التعرض ل ال-5 فلورويوراسيل ارتفاعاً في مستوى P53 وهو البروتين المنظم للتعبير عن مجموعة متنوعة من الجينات المشاركة في موت الخلايا المبرمج وتوقف النمو^[12].

مشكلة البحث:

تعد الجدرات من المشاكل السريرية الهامة نظراً لشيوعها حيث سُجّلت بنسبة تتراوح بين 4,5-16% في دراساتٍ مختلفة^[13-2]، كما أنها تسبب أعراضاً مزعجة للمرضى كالحكة والألم وتحدد الحركة، إضافةً للتشوه الجمالي في بعض الحالات^[15-14]. لا يوجد معيار علاجي محدد للجدرات على الرغم من تنوع طرق العلاج، ولا تزال معظم الأساليب العلاجية غير مُرضية^[9-2].

تهدف دراستنا إلى مقارنة فعالية الحقن ضمن الأفة للتريامسينولون أسيتونيد مقابل ال-5 فلورويوراسيل في علاج الجدرات عند البالغين بالإضافة إلى تقييم الآثار الجانبية لكل من الدوائين.

مواد البحث وطرقه.

- نوع الدراسة: دراسة مقارنة مستقبلية.
- جمع البيانات: تمت هذه الدراسة في قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سورية، خلال الفترة (2020-2021) م، بعد الحصول على موافقة اللجنة الأخلاقية المعنية بالأمر.
- معايير الاشتمال في الدراسة:

المرضى بأعمار ≤18 سنة الذين لديهم جدرات بدئية أو ثانوية بمختلف أعمارها ومواقعها.

- معايير الاستبعاد من الدراسة:

1- المرضى بعمر >18 سنة.

2- الحوامل.

3- المرضعات.

4- مرضى القصور الكلوي أو الكبد.

- 5- المثبطين مناعياً.
- 6- الإنتان الموضعي أو الجهازى.
- عينة الدراسة: شملت الدراسة 29 مريضاً لديهم 40 جدره تم توزيعها ضمن مجموعتين 20 جدره في كلّ منها:
 - 1- المجموعة الأولى: تلقت العلاج بالحقن الموضعي ضمن الأفة للستيروئيد (تريامسينولون أسيتونيد) بتركيز 20ملغ/مل مع تمديد بالليدوكائين بنسبة 1:1 بحيث يصبح التركيز النهائي للتريامسينولون 10ملغ/مل، والحقن بواسطة سيرنغ الأنسولين 1مل قياس الإبرة G28 وذلك ضمن الجدره حتى حدوث الابيضاض، بمعدل جلسة كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات.
 - 2- المجموعة الثانية: تلقت العلاج بالحقن الموضعي ضمن الأفة لل 5-فلورويورسيل بتركيز 50ملغ/مل بدون تمديد بالليدوكائين وإنما بعد التخدير الموضعي باستعمال lidocaine cream، الحقن بواسطة سيرنغ الأنسولين 1مل قياس الإبرة G28 وذلك ضمن الجدره حتى حدوث الابيضاض (بحيث لا تتجاوز الجرعة الكلية 100ملغ/جلسة)، بمعدل جلسة كل 3 أسابيع حتى 6 جلسات.
 - تم تصوير الجدرات وإجراء التقييم السريري لها عبر معايير موضوعية تتضمن (الارتفاع، المساواة، التوعية، التصبغ) حسب مقياس فانكوفر Vancouver scar scale حيث تم قياس الارتفاع باللم، وجس المساواة، تقييم التوعية عياناً عبر مقياس لوني، وتقييم التصبغ بعد تبييض الجدره بواسطة شريحة زجاجية ومقارنتها بالجلد المحيط. بالإضافة للتقييم الشخصي عبر معايير ذاتية تتضمن (الألم والحكة) حسب مقياس: 3-point scale لا يوجد ألم / حكة، 1 ألم/حكة خفيفة، 2 ألم/حكة متوسطة، 3 ألم/حكة شديدة، وذلك قبل البدء بالعلاج، وقبل الحقن في كل جلسة، وبعد نهاية المعالجة بشهر.
 - تم تسجيل الآثار الجانبية أثناء وبعد نهاية العلاج.
 - تم إجراء تحاليل مخبرية تشمل تعداد الدم الكامل CBC، وظائف الكبد والكلية AST-ALT-Crea-Urea، وذلك قبل بداية العلاج وبعد نهاية المعالجة بشهر.
 - سجلنا درجة التحسن السريري حسب مقدار النقص في مجموع درجات مقياس فانكوفر VSS:
 - تحسن خفيف: $\geq 25\%$
 - تحسن جيد: 26-50%
 - تحسن جيد جداً: 51-75%
 - تحسن ممتاز: $\leq 76\%$

التحليل الإحصائي:

تم التعبير عن المتغيرات الكمية بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت، وعن المتغيرات النوعية بالتكرارات والنسب المئوية في الإحصاء الوصفي. تم استعمال اختبار Friedman Test للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة ضمن مجموعة العلاج ذاتها خلال فترات المتابعة المختلفة. اختبار Independent T student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين عند كل نقطة متابعة زمنية بين مجموعتي العلاج، واختبار Chi-square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية وذلك بالنسبة للإحصاء الاستدلالي. اعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع $P\text{-value} > 0.05$ كما تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج.

- شملت عينة البحث 29 مريضاً (10 ذكور، 19 إناث) من المرضى الذين لديهم جدرات بدئية أو ثانوية ممن حققوا معايير الدخول في الدراسة.
 - بلغ عدد الجدرات المسجلة لدى عينة البحث المدروسة 40 جدره، 20 منها في المجموعة الأولى و20 في المجموعة الثانية.
 - تراوح عمر مرضى عينة البحث بين 18 و53 سنة، بمتوسط 27.17 ± 6.8 سنة.
 - تراوح عمر الجدره في عينة البحث بين 6 أشهر إلى 15 سنة، وبلغ وسطي مدة الإصابة 6 سنوات.
 - توزعت مواقع الجدرات بين الكتف، الصدر، العضد، الوجه، الأذن والمرفق، وكان أغلبها على الكتف بنسبة 37.5% يليها الصدر بنسبة 30%. لم يختلف تأثير العلاج باختلاف موقع ثل نكس مرتفع بالإضافة للرُضية، و، الجدرات، فعند دراسة علاقة التحسن السريري مع موقع الجدره تبين عدم وجود علاقة إحصائية هامة في كلا مجموعتي العلاج.
 - تنوعت أسباب الجدرات بين عد شائع، عمل جراحي، حدوث عفوي، حرق، ثقب الأذن، حيث كان العد الشائع أكثرها بنسبة 37.5%.
 - عند دراسة فروقات التوزيع الديموغرافية بين مجموعتي البحث بالنسبة لكل من عمر المرضى، النوع (ذكر-انثى)، عمر الجدره - موقع - وسبب الجدره لم يتم تسجيل أي فارق هام إحصائياً بين المجموعتين.
- جدول (1): فروقات متوسطات درجة الارتفاع حسب مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجدره، قبل الحقن في كل جلسة وبعد شهر من الجلسة الأخيرة.

المتغير	المجموعة	أسبوع 0	أسبوع 3	أسبوع 6	أسبوع 9	الأسبوع 12	الأسبوع 15	الأسبوع 19	P-value
الارتفاع	تريامسينولون	0.4±2.25	0.4±2.20	0.2±2.05	0.3±2	0.3±2	0.5±1.60	0.8±1.20	0.0001
	-5 فلورويوراسيل	0.4±2.20	0.4±2.20	0.3±2.10	0±2	0.3±1.90	0.4±1.80	0.6±1.40	0.0001
P-value									
0.7 1 0.5 1 0.3 0.2 0.4									

*تم التعبير عن القيم بالمتوسط \pm الانحراف المعياري

نلاحظ من الجدول (1) حدوث انخفاض تدريجي في درجة الارتفاع عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها (P-value=0.0001) في كل من مجموعتي العلاج، إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($P\text{-value} < 0.05$).

جدول (2): فروقات متوسطات درجة المساواة حسب مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجدره، قبل الحقن في كل جلسة وبعد شهر من الجلسة الأخيرة.

المتغير	المجموعة	الأسبوع 0	الأسبوع 3	الأسبوع 6	الأسبوع 9	الأسبوع 12	الأسبوع 15	الأسبوع 19	P-value
المساواة	تريامسينولون	0.7±2.40	0.7±2.40	0.8±2.30	0.6±1.90	0.7±1.65	0.9±0.95	0.9±0.95	0.0001
	-5 فلورويوراسيل	0.5±2.60	0.8±2.05	0.6±1.80	0.6±1.40	0.7±1.15	0.6±0.50	0.6±0.45	0.0001
P-value									
0.3 0.07 0.001 0.01 0.03 0.04 0.04									

*تم التعبير عن القيم بالمتوسط \pm الانحراف المعياري

نلاحظ من الجدول (2) حدوث انخفاض تدريجي في درجة القساوة عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها (P-value = 0.0001) في كل من مجموعتي العلاج، أما بين المجموعتين عند كل نقطة متابعة زمنية فقد كان هنالك فروقات ذات دلالة إحصائية بدءاً من الأسبوع السادس (P-value > 0.05).

جدول (3): فروقات متوسطات درجة التوعية حسب مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجدرية، قبل الحقن في كل جلسة وبعد شهر من الجلسة الأخيرة.

المتغير	المجموعة	الأسبوع 0	الأسبوع 3	الأسبوع 6	الأسبوع 9	الأسبوع 12	الأسبوع 15	الأسبوع 19	P-value
التوعية	تريامسينولون	0.8 \pm 1.40	0.8 \pm 1.40	0.8 \pm 1.40	0.8 \pm 1.25	0.3 \pm 0.95	0.3 \pm 0.85	0.3 \pm 0.85	0.001
	5-فلورويوراسيل	0.6 \pm 1.15	0.6 \pm 1.15	0.6 \pm 1.15	0.7 \pm 1	0.5 \pm 0.75	0.5 \pm 0.65	0.5 \pm 0.65	0.003
P-value									
0.3 0.3 0.3 0.3 0.1 0.2 0.2									

*تم التعبير عن القيم بالمتوسط \pm الانحراف المعياري

نلاحظ من الجدول (3) حدوث انخفاض تدريجي في درجة التوعية عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية في مجموعة العلاج ذاتها (P-value = 0.001) في مجموعة التريامسينولون، (P-value = 0.003) في مجموعة 5-فلورويوراسيل) إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

جدول (4): فروقات متوسطات درجة التصبغ حسب مقياس فانكوفر للتقييم السريري للجدرية، قبل الحقن في كل جلسة وبعد شهر من الجلسة الأخيرة.

المتغير	المجموعة	الأسبوع 0	الأسبوع 3	الأسبوع 6	الأسبوع 9	الأسبوع 12	الأسبوع 15	الأسبوع 19	Pvalue
التصبغ	تريامسينولون	0.4 \pm 0.10	0.4 \pm 0.10	0.4 \pm 0.10	0	0	0	0	0.4
	5-فلورويوراسيل	0.6 \pm 0.20	0.5						
P-value									
0.5 0.5 0.5 0.1 0.1 0.1									

*تم التعبير عن القيم بالمتوسط \pm الانحراف المعياري

نلاحظ من الجدول (4) عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بالنسبة لدرجة التصبغ في كل مجموعة من مجموعتي العلاج، وكذلك الأمر في كل نقطة زمنية بين المجموعتين لم يكن هنالك أي فرق هام إحصائياً.

جدول (5): توزع عينة 40 جدرية حسب درجة التحسن السريري.

درجة التحسن	مجموعة التريامسينولون	مجموعة 5-فلورويوراسيل
خفيف	2 (10%)	1 (5%)
جيد	9 (45%)	5 (25%)
جيد جداً	5 (25%)	12 (60%)
ممتاز	4 (20%)	2 (10%)

نلاحظ من الجدول (5) أن 45% من حالات العلاج بالتريامسينولون كانت درجة التحسن لديها جيد (الشكل 1-2)، مقابل 60% ذات تحسن جيد جداً في مجموعة ال-5-فلورويوراسيل (الشكل 3-4).

الشكل (1): جدرة قبل وبعد 6 جلسات علاج بالتريامسينولون



بعد 6 جلسات حقن تريامسينولون

قبل العلاج

الشكل (2): جدرة قبل وبعد 6 جلسات علاج بالتريامسينولون



قبل العلاج



بعد 6 جلسات حقن تريامسينولون
الشكل (3): جدرة قبل وبعد 6 جلسات علاج ب 5- فلورويوراسيل



بعد 6 جلسات حقن 5- فلورويوراسيل

قبل العلاج

الشكل (4): جدرة قبل وبعد 6 جلسات علاج ب 5- فلورويوراسيل



بعد 6 جلسات حقن 5- فلورويوراسيل

قبل العلاج

جدول (6): فروقات متوسطات درجة الحكة لدى المرضى قبل الحقن في كل جلسة وبعد شهر من الجلسة الأخيرة.

المتغير	المجموعة	الأسبوع 0	الأسبوع 3	الأسبوع 6	الأسبوع 9	الأسبوع 12	أسبوع 15	أسبوع 19	P-value
الحكة	تريامسينولون	0.5±2.25	0.5±2.25	0.5±2.10	0.4±1.80	0.5±1.25	0.5±1	0.6±0.95	0.0001
	5-فلورويوراسيل	0.9±2.05	0.9±2.05	0.9±1.65	0.7±1.25	0.6±0.95	0.7±0.80	0.7±0.80	0.0001
	P-value	0.4	0.4	0.08	0.05	0.1	0.3	0.4	

*تم التعبير عن القيم بالمتوسط ± الانحراف المعياري

حسب الجدول (6) نلاحظ حدوث انخفاض تدريجي في درجة الحكة عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ضمن المجموعة الواحدة (P-value=0.0001) في كل من مجموعتي العلاج، إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية (P-value<0.05).

جدول (7): فروقات متوسطات درجة الألم لدى المرضى قبل الحقن في كل جلسة وبعد شهر من الجلسة الأخيرة.

المتغير	المجموعة	الأسبوع 0	الأسبوع 3	الأسبوع 6	الأسبوع 9	الأسبوع 12	الأسبوع 15	الأسبوع 19	P-value
الألم	تريامسينولون	0.7±0.90	0.7±0.90	0.7±0.90	0.6±0.85	0.4±0.25	0.3±0.15	0.3±0.15	0.0001
	5-فلورويوراسيل	0.7±0.80	0.7±0.80	0.7±0.80	0.7±0.80	0.5±0.40	0.4±0.20	0.4±0.20	0.0001
	P-value	0.6	0.6	0.8	0.06	0.7	0.6	0.6	

*تم التعبير عن القيم بالمتوسط ± الانحراف المعياري

حسب الجدول (7) نلاحظ حدوث انخفاض تدريجي في درجة الألم عند مقارنة القيم المتوسطة ما بين القيم قبل البدء بالعلاج والقيم بعد نهاية العلاج بشهر بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ضمن المجموعة الواحدة (P-)

value=0.0001) في كل من مجموعتي العلاج، إلا أنه ما بين المجموعتين في كافة النقاط الزمنية لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($P\text{-value} < 0.05$).

جدول (8): أهم الآثار الجانبية لدى مجموعتي الدراسة.

مجموعة 5- فلورويوراسيل	مجموعة التريامسينولون	الآثار الجانبية
-	6(30%)	توسع الشعريات الدموية
-	2(10%)	ضمور الجلد
-	1(5%)	زيادة موضعية بنمو الشعر
8(40%)	-	حس حرق
1(5%)	-	تقرح سطحي

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

المناقشة:

تشملُ العلاجات الأكثر شيوعاً للجدرات حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة، العلاج بالتبريد، الاستئصال الجراحي، العلاج الشعاعي، العلاج بالليزر وغيرها^[2] ولكن يمكن أن تترافق هذه الطرق العلاجية مع معدل نكس مرتفع و آثار جانبية أهمها توسع الشعريات الدموية، ضمور الجلد، اضطرابات التصبغ (نقص التصبغ أو فرط التصبغ)، التهاب الجلد، النخر والتقرح الجلدي، حيث يعتبر العلاج بالحقن الموضعي للتريامسينولون الخط العلاجي الأول للجدرات^[5]، ولكن تشير الدراسات الحديثة أن حوالي 50% من الجدرات لا تستجيب لحقن الستيروئيد و9-50% من الجدرات التي تستجيب بالبداية للحقن تنكس لاحقاً، وتقريباً حوالي نصف الجدرات المعالجة بحقن الستيروئيد تترافق مع آثار جانبية كضمور الجلد وتوسع الشعريات الدموية^[16]. لذا تمّ البحث عن خيارات علاجية أخرى ومن بينهم المضاد الورمي 5-فلورويوراسيل.

أجري هذا البحث لمقارنة فعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة لل 5-فلورويوراسيل مقابل الحقن الموضعي للستيروئيد (تريامسينولون أسيتونيد) في علاج الجدرات عند البالغين ودراسة الآثار الجانبية لكل منهما.

حيث بلغ الانخفاض في درجة الارتفاع 46.7% في مجموعة التريامسينولون مقابل 36.4% في مجموعة 5-فلورويوراسيل بدون وجود فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين. أما بالنسبة لدرجة قساوة الجدرات فقد بلغ الانخفاض 60.4% في مجموعة التريامسينولون مقابل 82.7% في مجموعة 5-فلورويوراسيل مع ملاحظة وجود فروقات ذات أهمية إحصائية بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس ($P\text{-value} = 0.001$) بالإضافة لوجود فروقات هامة إحصائياً في جلسات الحقن التالية، وبعد شهر من نهاية العلاج ($P\text{-value} = 0.04$).

عند تقييم درجة التوعية، لاحظنا حدوث انخفاض بنسبة 39.3% في مجموعة التريامسينولون مقابل 43.5% في المجموعة الأخرى بدون وجود فارق هام إحصائياً بين مجموعتي العلاج. وعند تقييم درجة التصبغ لاحظنا حدوث تحسن في مجموعة التريامسينولون حيث انخفضت قيمة متوسط درجة التصبغ من 0.4 ± 0.10 قبل بداية العلاج إلى صفر بعد العلاج، مقارنة بمجموعة 5-فلورويوراسيل حيث لم تشاهد أي تغيرات في درجة التصبغ، ولم تُسجل فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين.

بلغ مقدار الانخفاض في قيمة متوسط مقياس فانكوفر بعد شهر من نهاية العلاج 52.03% في مجموعة التريامسينولون مقابل 56.09% في مجموعة 5- فلورويوراسيل بدون وجود فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين. أما بالنسبة للتقييم الشخصي للمرضى، فقد لاحظنا حدوث انخفاض في درجة الحكمة عند مقارنة القيم المتوسطة قبل البدء بالعلاج وبعد نهاية العلاج بشهر حيث بلغ الانخفاض 57.8% في مجموعة التريامسينولون مقابل 61% في مجموعة 5- فلورويوراسيل، كما انخفضت درجة الألم بنسبة 83.3% عند العلاج بالتريامسينولون مقابل 75% في المجموعة الأخرى، بدون وجود فروقات هامة إحصائياً بين المجموعتين.

كان الأثر الجانبي الأكثر حدوثاً خلال فترة الدراسة في مجموعة العلاج بالتريامسينولون هو توسع الشعريات الدموية بنسبة 30% بالإضافة لحدوث ضمور جلد وزيادة موضعية بنمو الشعر كما هو موضح في الجدول (8). بينما في مجموعة 5- فلورويوراسيل فقد كان الأثر الجانبي الأكثر حدوثاً هو حس الحرق أثناء الحقن بنسبة 40% وقد استمر لمدة تتراوح بين نهاية الحقن مباشرة حتى 30 دقيقة أحياناً، أما التقرح السطحي للجذرة فقد حدث عند حالة واحدة فقط (بنسبة 5%)، شفيت بالتطبيق الموضعي لل fusidic acid مرتين يومياً.

أظهرت نتائج دراستنا وجود انخفاض في قيمة مقياس فانكوفر بنسبة 52,03% مع تحسن كل من الارتفاع - القساوة - التوعية - التصبغ - الحكمة والألم في مجموعة التريامسينولون، وبنسبة 56,09% في مجموعة 5- فلورويوراسيل مع تحسن الارتفاع - القساوة - التوعية - الحكمة والألم دون تحسن درجة التصبغ. لم نلاحظ وجود فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج إلا فيما يخص درجة القساوة حيث كان التحسن الأفضل في مجموعة 5- فلورويوراسيل.

قارنت العديد من الدراسات بين فعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة لكل من التريامسينولون وال 5- فلورويوراسيل في علاج الجذرات، وقد توافقت نتائج دراستنا مع كل من دراسة Hietanen et al في فنلندا التي شملت 50 جذرة: 25 في مجموعة التريامسينولون و25 في مجموعة 5- فلورويوراسيل، إذ لم يُسجَل فارق إحصائي هام في معدلات التحسن بين المجموعتين حيث بلغ معدل التحسن 60% في مجموعة التريامسينولون مقابل 46% في مجموعة 5- فلورويوراسيل^[16]، وأيضاً مع دراسة Saha et al في الهند التي شملت 44 جذرة: 24 في مجموعة التريامسينولون و20 في مجموعة 5- فلورويوراسيل حيث أظهر كل من العلاجين فعالية متقاربة بدون وجود فروقات هامة إحصائياً في معدلات التحسن بين المجموعتين^[17]، بينما اختلفت نتائج دراستنا عن كل من الدراستين السابقتين فيما يخص درجة القساوة حيث أشار بحثنا لتحسن أفضل في مجموعة 5- فلورويوراسيل بوجود فارق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج بدءاً من الأسبوع السادس.

بينما لا تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة Prabhu et al في الهند والتي شملت 30 جذرة: 15 منها في مجموعة التريامسينولون و15 في مجموعة 5- فلورويوراسيل حيث حَقِّض التريامسينولون حجم الجذرة بشكل أفضل من ال 5- فلورويوراسيل بوجود فارق هام إحصائياً^[18]، وتختلف أيضاً عن نتائج الدراسة الإيرانية التي أجراها Sadeghinia et al حيث شملت 40 جذرة: 20 في مجموعة التريامسينولون و20 في مجموعة 5- فلورويوراسيل والتي أظهرت أن 5- فلورويوراسيل كان أكثر فعاليةً من التريامسينولون في علاج الجذرات وأدى لتحسن أفضل بوجود فارق هام إحصائياً^[11]

الخلاصة:

- أظهر كل من العلاجين فعالية متقاربة بالنسبة لتحسن كل من ارتفاع وتوعية الجذرات، وكذلك بالنسبة للأعراض الشخصية للمرضى كالحكة والألم، دون تسجيل فوارق إحصائية ذات قيمة بين مجموعتي العلاج.

- تفوق العلاج ب 5-فلورويوراسيل على العلاج بالتريامسينولون في تحسين قساوة الجدرات بوجود فارق هام إحصائياً.
- تفوق حقن التريامسينولون على 5- فلورويوراسيل في تحسين التصبغ دون فارق هام إحصائياً.

التوصيات والمقترحات

1. أهمية تسليط الضوء على فعالية العلاج بالحقن الموضعي لل 5- فلورويوراسيل في تحسين قساوة الجدرات.
2. يُنصح باستعمال الحقن الموضعي لل 5-فلورويوراسيل كخيار علاجي بالنسبة للجدرات القاسية.
3. يُفضّل العلاج بالتريامسينولون على 5- فلورويوراسيل في الجدرات المصطبغة.
4. مراقبة المرضى لفترة أطول.

المراجع.

- Carswell L, Borger J. Hypertrophic Scarring Keloids. StatPearls. 2021 Jan.
- Chike-Obi CJ, Cole PD, Brisset AE. Keloids: Pathogenesis, Clinical Features, and Managment. Seminars in Plast Surg 2009;23;178-184.
- Noishiki C, Hayasaka Y, Ogawa R. Sex differences in keloidogenesis: an analysis of 1659 keloid patients in Japan. Dermatology and therapy. 2019 Dec;9(4): 747-54.
- Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. Dermatologic Surgery. 2017 Jan 1;43: S3-18.
- Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. Molecular medicine. 2011 Jan;17(1): 113-25.
- Andrews JP, Marttala J, Macarak E, Rosenbloom J, Uitto J. Keloids: The paradigm of skin fibrosis - Pathomechanisms and treatment. Matrix Biol. 2016 Apr. 51: 37-46.
- Roques C, Teot L. The use of corticosteroids to treat keloids: a review. Int J Low Extrem Wounds. 2008;7(3): 137–145.
- Fitzpatrick RE. Treatment of inflamed hypertrophic scars using Intralesional 5-FU. Dermatol Surg. 1999;25(3): 224–232.
- Srivastava S, Patil A, Prakash C, Kumari H. Comparison of intralesional triamcinolone acetonide, 5-fluorouracil, and their combination in treatment of keloids. World journal of plastic surgery. 2018 May;7(2): 212-219.
- Kakar AK, Shahzad M, Haroon TS. Keloids: clinical features and management. Part II. Journal of Pakistan Association of Dermatology. 2017 Jan 3;16(3): 162-72.
- Sadeghinia A, Sadeghinia S. Comparison of the efficacy of intralesional triamcinolone acetonide and 5-fluorouracil tattooing for the treatment of keloids. Dermatol Surg. 2012;38(1): 104–109.

- Huang L, Wong YP, Cai YJ, et al. Low-dose 5-fluorouracil induces cell cycle G2 arrest and apoptosis in keloid fibroblasts. *Br J Dermatol*. 2010;163(6): 1181–1195.
- Wang JC, Fort CL, Hom DB. Location Propensity for Keloids in the Head and Neck. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2020 Jun 8.
- Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg*. 2006;8(6): 362–368.
- Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P, Mrowietz U. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Archives of dermatological research*. 2006 Apr 1;297(10): 433.
- Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, Tolonen TT, Kuokkanen HO, Kaartinen IS. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections—a randomized controlled trial. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2019 Jan 1;72(1): 4-11.
- Saha AK, Mukhopadhyay M. A comparative clinical study on role of 5-fluorouracil versus triamcinolone in the treatment of keloids. *Indian JSurg*. 2012;74(4): 326–329.
- Prabhu A, Sreekar H, Powar R, Uppin VM. A randomized controlled trial comparing the efficacy of intralesional 5-fluorouracil versus triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Journal of the Scientific Society*. 2012 Jan 1;39(1): 19.