

تقييم فعالية الحقن ضمن الآفة لفيتامين د3 في علاج التآليل الشائعة و الأخصوية المعنّدة على العلاج .

د. فوز حسن *

ندى صهيوني **

(تاريخ الإيداع 13 / 4 / 2021. قُبِلَ للنشر في 11 / 5 / 2021)

□ ملخص □

المقدمة والأهداف: تعد التآليل المعنّدة على العلاج مصدراً للقلق لدى المرضى، و تحدياً علاجياً بالنسبة للطبيب. تتجه الأنظار في السنوات الأخيرة نحو العلاج المناعي للتآليل، و الذي يعتمد على استنفار المناعة المتواسطة بالخلايا. توجد مستقبلات لفيتامين د في الخلايا البشرية و خلايا الجهاز المناعي، وهو قادر على تنظيم تفرز الخلايا البشرية، تعديل إنتاج السيتوكينات، و تفعيل الاستجابة المناعية لا سيما الخلوية . انطلاقاً مما سبق قمنا بهذه الدراسة لتقييم فعالية الحقن الموضعي ضمن الآفة لفيتامين د3 في علاج التآليل الشائعة و الأخصوية المعنّدة على العلاج.

المرضى وطرق الدراسة: كانت دراستنا عبارة عن دراسة من نوع قبل و بعد، شملت 40 مريض من مراجعي العيادة الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، يعانون من تآليل شائعة أو أخصوية موجودة منذ 6 أشهر على الأقل بشكل مستمر و مقاومة على اثنين من العلاجات التقليدية على الأقل، و الذين لم يتلقوا أي معالجة موضعية خلال ثلاثة أسابيع سابقة.

النتائج: من بين 40 مريض الذين شملتهم الدراسة، حدث الشفاء التام لدى 29 مريض (72,5%) و نقصد بالشفاء التام شفاء جميع الآفات لدى المريض المحقونة و غير المحقونة، في حين أن 11 مريض (27,5%) لم يحققوا الشفاء التام من بينهم كان هناك مريضان شفي لديهم فقط التآليل المحقونة دون غير المحقونة و هم يشكلون (5%) من مجمل المرضى. تراوح عدد جلسات المتابعة بين 2 إلى 4 جلسات وبلغ وسطي عدد الجلسات 3 جلسات.

الخلاصة: إن الحقن ضمن الآفة لفيتامين د3 هو طريقة فعالة، آمنة، و غير مكلفة لعلاج التآليل الشائعة و الأخصوية حتى المعنّدة منها .

الكلمات المفتاحية: فيتامين د3، الحقن الموضعي ضمن الآفة، العلاج المناعي، التآليل المعنّدة.

* أستاذة ، قسم الأمراض الجلدية و المنقولة بالجنس، كلية الطب البشري، مشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سورية.
** طالبة ماجستير ، قسم الأمراض الجلدية و المنقولة بالجنس، كلية الطب البشري، مشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سورية.

Efficacy of Intralesional Vitamin D3 in the Treatment of Recalcitrant Common and Plantar Warts

Dr. Foz Hassan*
Nada Sahyouni**

(Received 13 / 4 / 2021. Accepted 11 / 5 / 2021)

□ ABSTRACT □

Background: Recalcitrant warts represent a therapeutic challenge, with often disappointing response and high recurrence rates. Lately, treatment based on stimulating the cell-mediated immunity against HPV Virus has gained momentum.

Vitamin D3 Receptors are found in keratinocytes and on immune system cells .

Vitamin D3 has a role in Regulating epidermal cell proliferation, differentiation, and apoptosis. It also modulates the immune response by regulating cytokines, and Anti Microbial Peptides production.

Patients and methods : forty patients with recalcitrant warts were included in the study.

Vitamin D3 (1 mL, 300,000 IU/mL) was injected into the base of the warts after Lidocaine (0.5 mL, 20 mg/mL) injection. One wart, the greatest in diameter, was injected per session, in every clinically infected part . The sessions were at 2-week intervals until resolution of the injected wart or for a maximum of 4 treatments. Patients were followed up for 2 months after the last injection to evaluate complete Response.

Results: 29 patients (72,5%) showed complete clearance of both injected and non-injected warts. 11 patients (27,5%) didn't show complete clearance of those 2 patients showed partial response by clearance of only the injected warts, whereas 9 patients showed no response.

Conclusion : Vitamin D3 is an effective, safe, and inexpensive method to treat recalcitrant common and palmoplantar warts.

Key words : Vitamin D3, Intralesional therapy , Immunotherapy , Recalcitrant warts

* Professor of Dermatology, Department of Dermatology, Tishreen University Hospital, Latakia, Syria
**Postgraduate Student, Department of Dermatology, Tishreen University Hospital, Latakia, Syria

مقدمة:

التآليل عبارة عن أورام سليمة في الجلد و المخاطية، تنمو بسبب إجبار الخلية القرنية على التكاثر بواسطة خمج بفيروس الورم الحليمومي البشري [HPV [Human Papilloma Virus] [1]. تكون عادة غير عرضية، ولكنها تشكل مشكلة جمالية و مصدرًا للقلق عند المرضى، كما قد تسبب آلام و تعيق الحركة خاصة عند توضعها في مناطق الضغط في أخصص القدم [2]. تعتبر التآليل من أكثر الشكاوى الجلدية انتشاراً و من بين أكثر الآفات شيوعاً التي يعالجها أطباء الجلد، شائعة في جميع أنحاء العالم و تصيب ما يقارب 10% من السكان [2] [1]. يمكن أن تحدث في أي عمر و نسبة الذكور إلى الإناث متساوية تقريباً [3].

التآليل المعنّدة، هي التآليل التي توجد لدى المريض منذ 6 أشهر على الأقل بشكل مستمر، و مقاومة على اثنين من العلاجات التقليدية على الأقل [5] [4].

تنوعت الطرق المتبعة في علاج التآليل مع عدم وجود علاج معتمد Gold Standard . تشمل الطرق التقليدية المتبعة في علاج التآليل تلك التي تعتمد على التخريب الخارجي للتؤلؤل مثل : الأزوت السائل، التخثير الكهربائي مستحضرات الساليسليك أسيد موضعياً، المستحضرات الحاوية على 5 فلورويوراسيل موضعياً، والليزر الجراحي . قد تكون هذه الطرق مستهلكة للوقت، غالية الثمن، أو مندبة في بعض الأحيان. كما أن هناك احتمال للنكس من جهة و التعنيد على العلاج من جهة أخرى [8] [7] [6].

يعد العلاج المناعي، الذي يعتمد على استنفار المناعة المتوسطة بالخلايا من التوجهات الحديثة نسبياً في علاج التآليل، و هناك العديد من الدراسات حول حقن المواد المحرّضة للمناعة ضمن التآليل مثل مستضدات المبيضات البيض و لقاح ال MMR (الحصبة ، الحصبة الألمانية ، النكاف) [4].

يقوم فيتامين د3 بتنظيم عملية النمو و التكاثر الخلوي للخلايا الكيراتينية، حيث تؤدي التراكيز العالية (الدوائية) منه إلى إنقاص التكاثر الخلوي و تحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكيراتينية [5] ، كما يقوم بتحفيز المناعة الخلوية، حيث ينشط عمل البلاعم و الوحيدات و الخلايا المقدمة للمستضد و يحفز الانجذاب الكيميائي و القدرة البلعمية، و ينشط عمل للمفاويات البائية و التائية، و يملك القدرة على تنظيم اصطناع السيتوكينات الالتهابية [4]. توجد مستقبلات للفيتامين د3 في الخلايا الكيراتينية، و هي تملك أنزيمات تستطيع من خلالها هدركلسة الفيتامين د و تحويله للشكل الفعال، مما يفسر قدرته على أداء فعله الحيوي عند حقنه موضعياً حيث يتفعل مباشرة في موضع الحقن ضمن الجلد [9].

أهمية البحث و أهدافه

بما أنه لا يوجد علاج فيروسي نوعي، كان لا بد من البحث عن العلاج المثالي (فعال، سريع، غير مؤلم، غير مندب، متوفر ، قليل التكلفة) . و في حين أن معظم العلاجات الشائعة تدور في فلك تخريب البشرة و ما يحمله ذلك من خطر التندب و النكس كان لا بد من الاتجاه إلى علاجات أخرى تعتمد على تفعيل مناعة المريض و من ضمنها فيتامين D3 .

الهدف الأساسي : تقييم فعالية الحقن الموضعي للفيتامين D3 في علاج التآليل الشائعة و الأخصمية.
الأهداف الثانوية :

1. تقييم فعالية العلاج في شفاء الآفات غير المحقونة في المنطقة المعالجة .
2. مراقبة حدوث اختلاطات لهذه الطريقة العلاجية .

طرائق البحث ومواده

أجريت دراستنا في عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020. وهي دراسة من نوع قبل وبعد (Before and after study) ، شملت عينة البحث 40 مريض من المراجعين لعيادة الأمراض الجلدية، و الذين يعانون من تآليل شائعة أو أخصمية و المحققين لمعايير الاشتمال في البحث .

معايير الاشتمال Inclusion criteria:

- 1- مرضى التآليل الشائعة أو الأخصمية 12 سنة و أكبر .
- 2- مرضى التآليل الشائعة أو الأخصمية المعنّدة (موجودة منذ 6 أشهر على الأقل و لم تستجب على اثنين من العلاجات التقليدية على الأقل) .
- 2- مرضى التآليل الشائعة أو الأخصمية الذين لم يتلقوا أي معالجة موضعية خلال ثلاثة أسابيع سابقة .

معايير الاستبعاد Exclusion criteria:

- 1- الحوامل والمرضعات .
- 2- وجود تحسس على الفيتامين D أو أي من مشتقاته .
- 3- المرضى مثبتو المناعة .

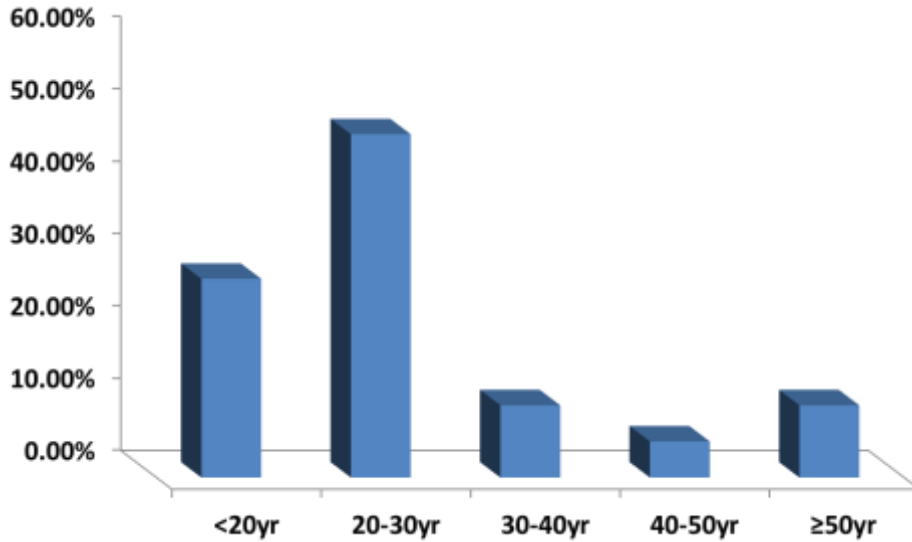
طريقة العمل :

تم اختيار الثؤلول الأكبر في كل منطقة لحقن الفيتامين D3 في قاعدته . بعد التخدير بالليدوكائين الموضعي تم الحقن ببطء باستخدام ابرة ذات رأس (26 Gauge) ل (0,4 - 1) مل من فيتامين د3 (300,000 IU in 1ml) ، و ذلك في قاعدة الثؤلول. تضمنت المعالجة 4 جلسات كحد أقصى أو حتى الشفاء التام للآفة المحقونة، بفارق أسبوعين بين الجلسة و الأخرى . تم في كل جلسة قياس البعد الأكبر للثؤلول و تحديد نوعه (شائع أم أخصمي)، و عمر وجوده لدى المريض و مراقبة تغير قياس الثؤلول في كل جلسة . قمنا بتحديد وجود أو عدم وجود تآليل أخرى في المنطقة المعالجة نفسها غير الثؤلول المحقون و تم مراقبة استجابتها أو عدم استجابتها عند انتهاء جلسات العلاج و ذلك في جلسة المتابعة النهائية. تم تقييم النتيجة النهائية على أساس الشفاء التام أو عدم الشفاء في جلسة المتابعة النهائية بعد شهرين من آخر جلسة حقن .

قمنا بتقييم الشفاء من عدمه بالنسبة لكل ثؤلول محقون على حدى ، و اعتبر المريض شاف بشكل تام في حال شفيت لديه جميع الثآليل المحقونة و غير المحقونة ، و اعتبر غير شاف في حال لم يشف لديه أي من الثآليل أو في حال شفاء الثآليل المحقونة فقط دون غير المحقونة .

النتائج و المناقشة

شملت عينة البحث 40 مريضاً (20ذكر ، 20انثى بنسبة 50%) ، تراوحت أعمار المرضى بين 13 إلى 62 سنة وبلغ وسطي أعمارهم Median = 23سنة. تراوح حجم الثؤلول بين 0.40 إلى 4.80 سم وبلغ متوسط حجم الثؤلول 1.12 ± 0.9 سم. تراوح عمر الثؤلول بين 7 إلى 120شهر وبلغ وسطي عمر الثؤلول 12 شهر . تراوح عدد جلسات المتابعة بين 2 إلى 4جلسات وبلغ وسطي عدد الجلسات 3 جلسات .

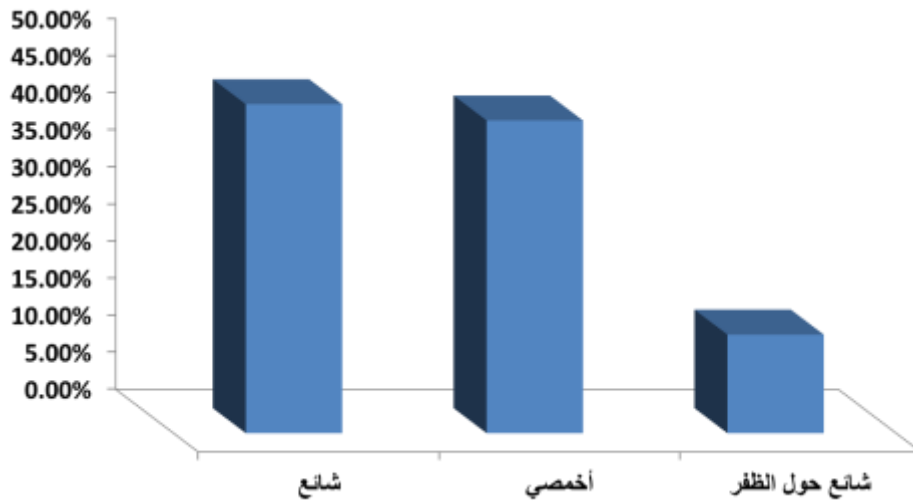


الشكل (1) توزع عينة 40 مريضاً من المرضى المراجعين لعيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020 تبعاً للفئات العمرية .

أغلب أنواع الثآليل المدروسة في عينة البحث كانت من النوع شائع بنسبة 44.4% وأحمصي بنسبة 42.2% .

جدول (1) توزع عينة 40 مريضاً من المرضى المراجعين لعيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020 تبعاً لنوع الثؤلول .

| نوع الثؤلول | العدد | النسبة |
|----------------|-------|--------|
| شائع | 20 | 44.4% |
| أحمصي | 19 | 42.2% |
| شائع حول الظفر | 6 | 13.3% |
| المجموع | 45 | 100% |



الشكل (2) توزع عينة 40 مريضاً من المرضى المراجعين لعيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020 تبعاً لنوع التآليل .

تم تقييم الشفاء من عدمه بالنسبة لكل تآليل محقون على حدى أولاً و كانت النتائج كالتالي : كان عدد التآليل المحقونة لدى ال 40 مريض هو 45 تآليل وصل منها إلى الشفاء التام 35 تآليل (77,8%) في حين أن 10 تآليل لم تشف بنسبة (22,2%) .



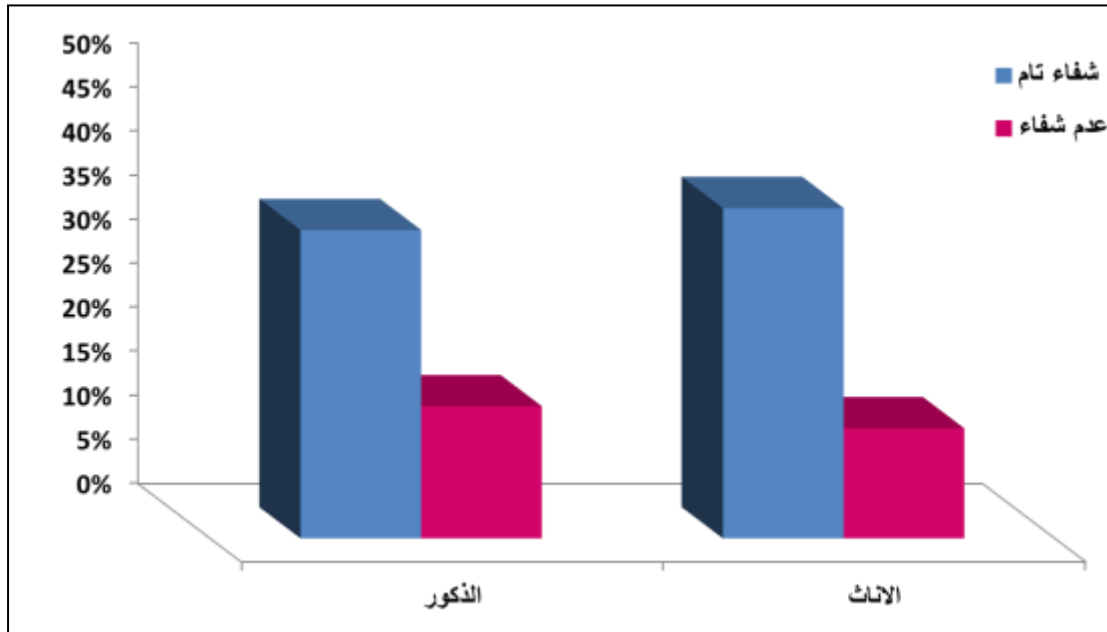
الشكل (3) مخطط يظهر نتائج العلاج تبعاً لعدد التآليل المعالجة .

كما تم تقييم النتيجة النهائية للشفاء بالنسبة لكل مريض، حيث اعتبر المريض شاف بشكل تام في حال شفيت لديه جميع التآليل المحقونة و غير المحقونة، و اعتبر غير شاف في حال لم يشف لديه أي من التآليل أو في حال شفاء التآليل المحقونة فقط دون غير المحقونة، و كانت النتيجة كالتالي : من بين 40 مريض وصل إلى الشفاء التام 29 مريض بنسبة (72,5%) في حين أن 11 مريض (27,5%) لم يحقق الشفاء ، هذا و تضمنت حالات عدم الشفاء حالتين شفيت فيهما التآليل المحقونة فقط دون غير المحقونة و هي تشكل 5% من مجمل العينة . و قد بلغ وسطي عدد الجلسات اللازمة للشفاء التام 3 جلسات .

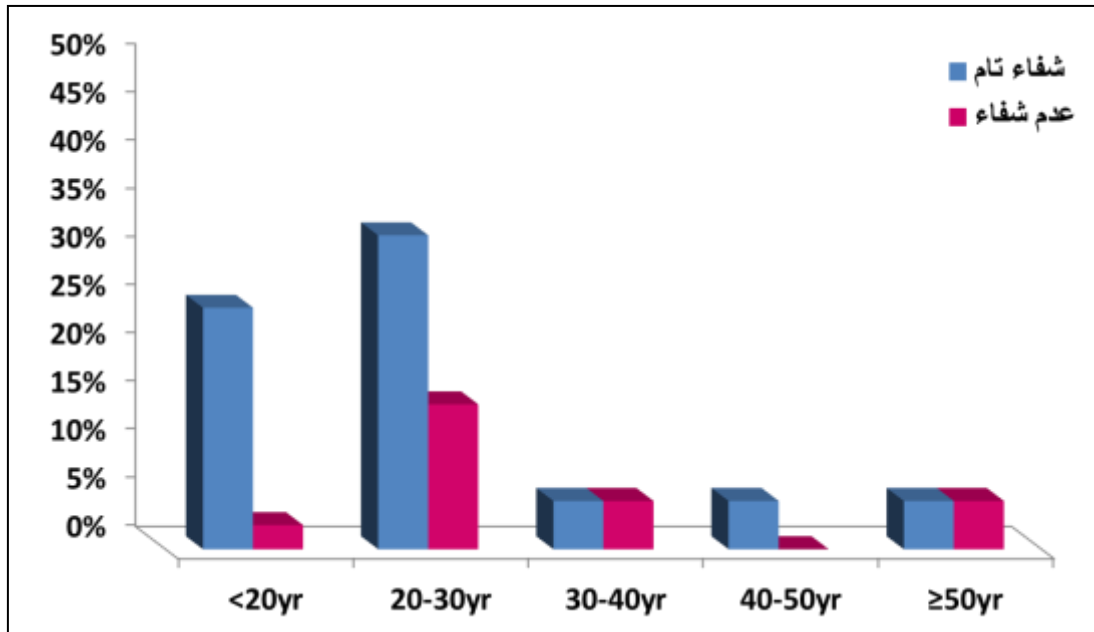


الشكل (4) مخطط يظهر توزيع عينة المرضى تبعاً لنتيجة العلاج.

لم تظهر الدراسة علاقة بين الشفاء التام و جنس المريض، و عند دراسة العلاقة بين الشفاء التام و الفئات العمرية تبين أن حالات الشفاء التام كانت مرتفعة ضمن الفئتين العمريتين الأولى والثانية و بلغ متوسط الأعمار في حالات الشفاء التام 25.6 ± 10.8 سنة مقابل 31.7 ± 14.7 سنة لحالات عدم الشفاء.

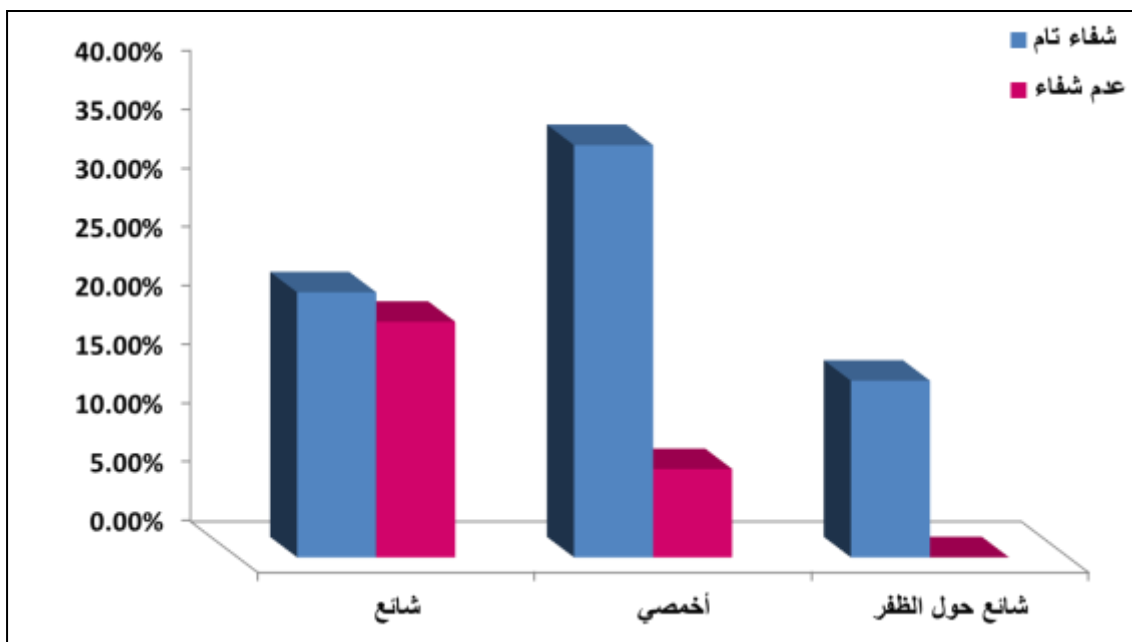


الشكل (5) توزيع عينة المرضى تبعاً لحدوث الشفاء التام وعلاقتها مع الفئات العمرية .



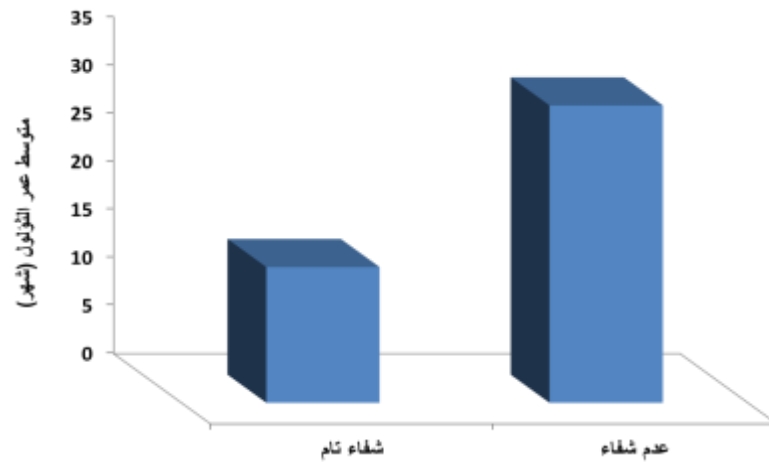
الشكل (6) توزع عينة 40 مريضاً تبعاً لحدوث الشفاء التام وعلاقتها مع الفئات العمرية من المرضى المراجعين لعيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019-2020.

قمنا بدراسة العلاقة ما بين حدوث الشفاء التام ونوع الثؤلول، تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية لتوزع حالات الشفاء التام تبعاً لنوع الثؤلول مع $p\text{-value}=0.04$ حيث نجد أن 35% من عينة البحث المدروسة التي وصلت الى الشفاء التام كان نوع الثؤلول أحمصي و 22.5% من النوع الشائع .



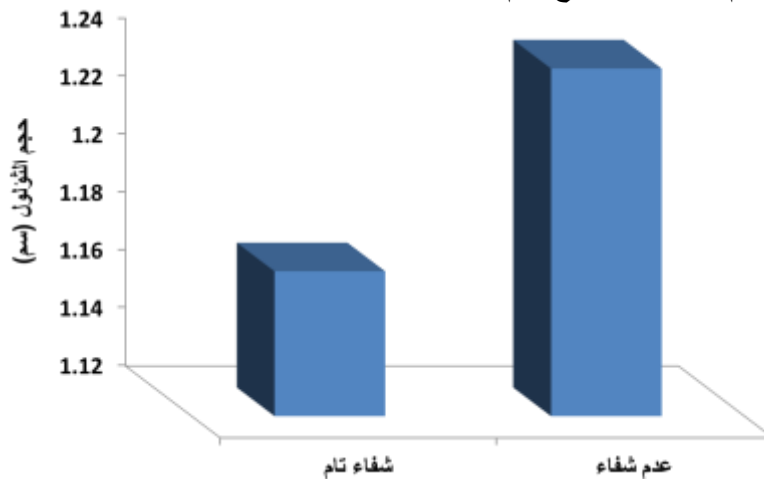
الشكل (7) توزع عينة المرضى تبعاً لحدوث الشفاء التام وعلاقتها مع نوع الثؤلول .

و عند دراسة العلاقة بين الشفاء التام و عمر التؤلؤل : تبين أن متوسط عمر التؤلؤل في مجموعة الشفاء التام أقل من مجموعة عدم الشفاء مع وجود فروقات ذات دلالة إحصائية .



الشكل (8) القيم المتوسطة لعمر التؤلؤل بين مجموعتي المرضى .

كما قمنا بدراسة العلاقة بين الشفاء التام و حجم التؤلؤل، و قد كان متوسط حجم التؤلؤل في مجموعة الشفاء التام أقل من مجموعة عدم الشفاء بقليل مع عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية .



الشكل (9) القيم المتوسطة لحجم التؤلؤل بين مجموعتي المرضى .

قمنا بتقييم الآثار الجانبية بعد كل جلسة علاج و في جلسة المتابعة النهائية، وقد لاحظنا أن أكثر الآثار الجانبية الحاصلة بعد كل جلسة علاج كانت الوذمة والحكة وتلاها الألم .

جدول (2) تقييم الآثار الجانبية بعد كل جلسة .

| جلسات العلاج | الآثار الجانبية | | | | | |
|------------------------|-----------------|-----------|----------|---------|---------|----------|
| | الوذمة | الحكة | الأم | التقرح | التندب | فرط تصبغ |
| بعد الجلسة الأولى | 29(64.4%) | 31(68.9%) | 8(17.8%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) |
| بعد الجلسة الثانية | 23(51.1%) | 30(66.7%) | 6(13.3%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) |
| بعد الجلسة الثالثة | 15(33.3%) | 17(37.8%) | 8(17.8%) | 4(8.9%) | 2(4.4%) | 0(0%) |
| بعد الجلسة الرابعة | 8(17.8%) | 9(20%) | 2(4.4%) | 1(2.2%) | 1(2.2%) | 1(2.2%) |
| جلسة المتابعة النهائية | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 4(8.9%) | 2(4.4%) |

و قد قمنا بربط الأثران الجانبيان الأشيع مع الشفاء و عدم الشفاء، و لاحظنا أن كلاً من الوذمة والحكة كانت أكثر تزامناً مع حالات الشفاء التام مقارنة بحالات عدم الشفاء .

جدول (3) توزيع الآثار الجانبية (الوذمة والحكة) بعد كل جلسة علاج تبعاً لحدوث الشفاء التام و عدم الشفاء .

| جلسات العلاج | الوذمة | | الحكة | |
|------------------------|-----------|----------|-----------|----------|
| | شفاء تام | عدم شفاء | شفاء تام | عدم شفاء |
| بعد الجلسة الأولى | 22(55%) | 5(12.5%) | 24(60%) | 5(12.5%) |
| بعد الجلسة الثانية | 17(42.5%) | 4(10%) | 23(57.5%) | 5(12.5%) |
| بعد الجلسة الثالثة | 10(25%) | 4(10%) | 12(30%) | 4(10%) |
| بعد الجلسة الرابعة | 4(10%) | 4(10%) | 5(12.5%) | 4(10%) |
| جلسة المتابعة النهائية | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) |

بالمقارنة مع الدراسات العالمية : في دراسة أجراها Deepak Jakhar و زملاؤه في الهند عام 2019 ، تبين أن الفيتامين د3 فعال جداً في علاج التآليل حول الظفر المعنّدة على العلاج و هذا يتوافق مع دراستنا، وفي دراسة أجرتها Sonia Raghukumar و زملاؤها عام 2018 حدثت استجابة تامة لدى 90% من المرضى و هذا المعدل أعلى من دراستنا و كان وسطي عدد الجلسات اللازمة للشفاء التام 3.66 و هذا يتوافق مع دراستنا و قد لوحظت أفضل النتائج في هذه الدراسة عند علاج التآليل الراحية الأخمصية و هذا أيضاً يتوافق مع نتائج دراستنا . في دراسة أجراها Habibullah Aktas و زملاؤه عام 2016 قاموا بإجراء الحقن بمعدل جليستين كحد أقصى بفاصل شهر بين الجلسة و الأخرى و هذا يختلف عن بروتوكول العمل لدينا و لكن بناء على دراستهم وجد الشفاء التام لدى 70% من المرضى بعد شهر أي بعد أول جلسة و ارتفعت النسبة إلى 80% بعد شهرين أي بعد الجلسة الثانية في حين كان وسطي المدة في دراستنا لتحقيق الاستجابة التامة شهر و نصف بفاصل أسبوعين بين الجلسة و الثانية . لم يلاحظ في دراستهم أي من الآثار الجانبية (حمى ، وذمة ، حكة ، اضطراب تصبغ) لدى أي من المرضى، وهذا لا يتوافق مع نتائج دراستنا .

في دراسة أجراها Kavaya M و زملاؤه عام 2018 وجد الشفاء التام في 82.60% من الثآليل الأخصوية ، و 77.77% من الثآليل الشائعة و هذا يتماشى مع نتائج دراستنا و بلغ وسطي عدد الجلسات اللازمة للشفاء التام 3 جلسات بفواصل اسبوعين بين الجلسة و الأخرى و هذا يتطابق مع نتائج دراستنا. وجدت الآثار الجانبية لدى 80% من المرضى و كانت جميعها خفيفة و غير مهددة للحياة و أشيعها الودمة و أقلها شيوعاً اضطراب التصبغ الذي شوهد لدى مريض واحد فقط و هذا يتوافق بشكل كبير مع نتائج دراستنا .

الاستنتاجات و التوصيات

من خلال بحثنا تبين أن الحقن الموضعي للفيتامين د3 طريقة آمنة و غير مكلفة في علاج الثآليل بنوعها الشائعة و الأخصوية، و تأتي أهميتها و أمانها من كونها تعتمد على تفعيل مناعة المريض تجاه فيروس ال HPV مما قد يعطي مناعة طويلة الأمد و بالتالي يمنع النكس الذي يشاهد بنسبة عالية عند العلاج بالطرق الأخرى . انحصرت الآثار الجانبية بالخفيفة منها و المحمولة في معظم الأحيان ، حتى أن التندب و فرط التصبغ المشاهدان في بعض الحالات في جلسة المتابعة النهائية كانا بالحدود الدنيا و المتقبلة من قبل المريض . نوصي من خلال بحثنا بالفيتامين د3 كعلاج فعال للثآليل و نوصي باتباعه كخط علاجي أول خاصة في الثآليل الأخصوية المتعددة، و الثآليل كبيرة الحجم .

Reference

- 1 – Jakhar D , Kaur I , Misri R . Intralesional Vitamin D3 In Periungal Warts . Journal Of the American Academy of Dermatology , 2019 .
- 2- Raghukumar S , Ravikumar BC , Vinay KN , et al . Intralesional Vitamin D3 Injection in the treatment of Reclacitrant Warts : A Novel Proposition.J Cutan Med Surg 2017;21:320-4.
- 3 - Kavaya M, Shashikumar BM, Harish MR, Shweta BP. Safety and Efficacy of Intralesional Vitamin D3 in Cutaneous Warts: An open uncontrolled trial. J Cutan Aesthet Surg 2017;10:90-4.
- 4- Aktas H , Ergin C , Demir B , Ekiz O . Intralesional Vitamin D Injection May Be an Effective Treatment Option for Warts . J Cutan Med Surg 2016 Mar-Apr;20(2):118-22.
- 5- Khozeimeh F , Jabbari Azad F , Mahboubi Oskouei Y , et al . Intralesional immunotherapy compared to cryotherapy in the treatment of warts .Int J Dermatol 2017;56:474-8
- 6- Lynch MD , Cliffe J ,Morris – Jones R . Management of cutaneous viral warts .BMJ 2014;348:g3339.
- 7- Kwok CS , Gibbs S , Bennett C , Hollar R , Abbott R . Topical treatments for cutaneous warts . Chochrane Database Syst Rev 2012:CD001781.
- 8 – Coulston AM , Boushey C FM . Nutrition in the prevention and treatment of Disease . 2013 .
- 9 – Garg S , Dasgupta A , Maharana S , Paul B , Bandyopadhyay L , Bhattacharya A . Sun exposure and Vitamin D in rural India : A cross – sectional study . Indian J Public Health;62:175.
- 10 – Micali G , Dal'Oglio F , Nasca MR , Tedeschi A . Management of Cutaneous Warts . Am J Clin Dermatol 2004;5:311-7 .

ملحق (2) قبل و بعد :



ملحق (3) قبل و بعد :

