

Effectiveness of Localized Injection of Botulinum Toxin versus Localized Injection of Steroids (Triamcinolone) in the Treatment of Keloids

Dr. Abdelhaleem Roumieh*
Amani Mayhoub**

(Received 29 / 5 / 2020. Accepted 30 / 6 / 2020)

□ ABSTRACT □

Objective: Keloid pose aesthetic and functional problems, in addition to being associated with disturbing clinical symptoms such as itching and pain, and current methods of treatment are limited in effectiveness. Clinical studies indicate that botulinum toxin (BTA) may prevent the formation of keloid and treat it, so the aim of this research was to compare the effectiveness of topical injection of botulinum toxin versus topical steroid injection in the treatment of keloid.

Methods: The research sample included 23 patients from the dermatology clinic at Tishreen University Hospital in Lattakia between 2019 and 2020, with keloids. The number of keloids registered with the studied sample was 30 distributed to two groups: Group A receiving IL steroid repeated every 4 weeks for six sessions, Group B IL BTA 5 IU /cm³ repeated every 8 weeks for three sessions. Objective parameters (hardness, elevation, pigmentation and vascularity), subjective complaints (itching, pain, and tenderness), patient satisfaction, and side effects were evaluated.

Results: There was a 58.4% decrease in the Vancouver scale for group A, and 65.8% for group B, without a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). A noticeable decrease in tenderness 85.9% in treatment group A and 82.7% in treatment group B. A significant decrease in elevation in A 79.4% while B had a slight decrease of 27%. For vascularity we observed a slight decrease in treatment group A of 17.7% without statistical significance, whereas in treatment group B there was a decrease of 58%. The itching improvement in treatment group B was shown to be greater with statistically significant differences ($P < 0.05$). Skin atrophy and telangiectasia were evident in 11 patients of group A.

Conclusions: This study showed the efficacy and safety of topical toxin injection in treating keloid by improving objective and subjective criteria when compared to topical injection of corticosteroids. With fewer side effects reported for botulinum toxin.

Keywords: keloids, botulinum toxin, steroids.

* Professor, Dermatology Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Postgraduate Student, Dermatology Department, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

فعالية الحقن الموضعي بالذيفان الوشيقى مقابل الحقن الموضعي للستيروئيد (TRIAMCINOLONE) في علاج الجدرات

د. عبد الحليم رومية*

أماني ميهوب**

تاريخ الإيداع 29 / 5 / 2020. قبل للنشر في 30 / 6 / 2020

□ ملخص □

أهمية وهدف البحث: تشكل الجدرات مشاكل جمالية ووظيفية، إضافة لترافقها مع أعراض سريرية مزعجة كالحكة والألم، وإن طرق العلاج الحالية محدودة الفعالية وغير مرضية في بعض الأحيان. تشير الدراسات السريرية إلى أن الذيفان الوشيقى (BTA) قد يمنع تشكل الجدرات ويعالجها، لذا كان الهدف من هذا البحث مقارنة فعالية الحقن الموضعي للذيفان الوشيقى مقابل الحقن الموضعي للستيروئيد في علاج الجدرات.

طرائق البحث: شملت عينة البحث 23 مريضاً من مراجعي عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين عامي 2019 و2020 والمصابين بالجدرات، بلغ عدد الجدرات المسجلة لدى عينة البحث المدروسة 30 ورعت على مجموعتين: المجموعة A تلقت العلاج بالحقن الموضعي للستيروئيد بمعدل جلسة كل 4 أسابيع على 6 جلسات، والمجموعة B تلقت العلاج بالحقن الموضعي للذيفان الوشيقى بمعدل جلسة كل 8 أسابيع على 3 جلسات. تم تقييم معايير موضوعية (القساوة، الارتفاع، الاحمرار، التصبغ)، ومعايير شخصية (الحكة والألم) قبل وبعد العلاج، كما تم تقييم الآثار الجانبية.

النتائج: كان هناك انخفاض بنسبة 58.4% في مقياس فانكوفر للمجموعة A، وبنسبة 65.8% للمجموعة B، دون فرق احصائي بين المجموعتين ($P<0.05$). انخفاض ملحوظ في درجة القساوة 85.9% في مجموعة العلاج A و82.7% في مجموعة العلاج B. وجد انخفاض ملحوظ في الارتفاع لدى A بنسبة 79.4% بينما لدى B حصل انخفاض بسيط بنسبة 27% مع وجود فارق ذو أهمية إحصائية لمجموعتي العلاج ($P<0.05$). بالنسبة للتوعية لاحظنا انخفاض بسيط في مجموعة العلاج A و17.7% وبدون أهمية إحصائية، بينما في مجموعة العلاج B حصل انخفاض بنسبة 58%. تبين أن تحسن الحكة في مجموعة العلاج B أكبر مع وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$). حدثت التوسعات الشعرية والضمور عند 11 مريض من المجموعة A.

الخلاصة: أظهرت هذه الدراسة فعالية وأمان الحقن الموضعي للذيفان الوشيقى في علاج الجدرات من خلال تحسن المعايير الموضوعية والشخصية عند مقارنتها مع الحقن الموضعي للستيروئيدات القشرية. مع تسجيل آثار جانبية أقل للحقن الموضعي للذيفان.

الكلمات المفتاحية: الجدرات، الذيفان الوشيقى، الستيروئيدات.

* أستاذ - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

الجدرية: هي تكاثر ليفي حميد، يظهر في الأنسجة الندبية عند الأشخاص المؤهبين، وقد تظهر بشكل عفوي، يمتد خارج حدود الجرح الأصلي، لا يتراجع عفويًا عادةً، ويميل للنكس بعد الاستئصال، وقد تترافق بأعراض سريرية شديدة، كالحكة والألم. {1,2} يعزى تشكل الجدرات إلى نمو شاذ لألياف الكولاجين، وعوامل وراثية ومناعية، وآليات أخرى. {3,4}

لا تزال معظم الأساليب العلاجية غير مرضية، ولا يوجد علاج مثالي لعلاج الجدرات، ومن هنا أهمية إيجاد طريقة علاجية جديدة ذات فعالية ملموسة ودون تأثيرات جانبية كبرى. {5}

تشير الدراسات السريرية إلى أن الذيفان الوشيقى (BTA) قد يمنع تشكل الجدرات ويعالجها مما وجه أنظار الأطباء إلى هذا العلاج، لذا كان لابد من إجراء دراسات على هذا العلاج المتوافر لدينا والمطروح حديثاً. مبدأ (BTA) أنه يعمل على تقليل تكاثر أرومات الليف عن طريق حصر التعبير الغشائي لبروتين TGF-beta1 وجزيئات أخرى هامة موجودة على سطح أرومات الليف في نسج الجدرات والندب الضخامية، كما يقلل من شد الألياف العضلية {6}.

الهدف من هذا البحث مقارنة فعالية الحقن الموضعي للذيفان الوشيقى مقابل الحقن الموضعي للستيروئيد في علاج الجدرات، وتقييم الآثار الجانبية لكل منها.

طرائق البحث ومواده:

تم إجراء الدراسة في قسم الجلدية في مستشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الواقعة بين نيسان 2019 ونيسان 2020 وشملت الدراسة جميع المرضى الذين لديهم جدرات بدئية أو ثانوية بمختلف أعمارها ومواقعها، وتم استبعاد المرضى بعمر أقل من 16 سنة، الحوامل والمرضعات، المرضى الذين تلقوا علاج منذ فترة تقل عن 3 أشهر، سوابق حقن Botox في الأشهر الثلاثة الأخيرة، والمرضى الذين لديهم سوابق حساسية على أي من العلاجات.

كما جرى التقييم السريري للجدرية عبر vancouver scar scale (القساوة، الارتفاع، الاحمرار والتوعية، والتصبغ)، ومعايير شخصية (الحكة والألم) بمقياس من صفر (لا يوجد) إلى 2 (الأشد)، قبل بدء المعالجة وبعد شهر من نهاية العلاج. تم تسجيل الآثار الجانبية مثل حس الثقل وضمور الجلد والتوسعات الوعائية بعد نهاية العلاج.

تم التقييم حسب مقياس فانكوفر كالتالي:

- يتم تقييم التوعية حسب لون الجدرية، فهي تأخذ 0 إذا كانت بلون الجلد ودرجة واحدة (1) إذا كانت بلون زهري، و2 إذا كانت بلون أحمر، و3 إذا كان لونها قرمزي.
- أما بالنسبة للتصبغ، تأخذ 0 إذا لم يكن في الجدرية أي اضطراب تصبغ، ودرجة واحدة عند وجود نقص تصبغ، و2 لفرط التصبغ.

- عند تقييم القساوة، تأخذ الجدرية 0 إذا كانت مقاومتها للضغط طبيعية، ودرجة واحدة إذا كانت مطاوعة (أي مرنة مع الحد الأدنى من المقاومة)، و2 إذا كانت مرونتها تفسح مجالاً للضغط، و3 إذا كانت ثابتة (غير مرنة، لا تتحرك بسهولة)، و4 إذا كانت متماسكة مترابطة، تبيض مع تمديد الجدرية، ولكنها لا تحدد من نطاق الحركة، و5 درجات إذا كانت منكمشة وتسبب تشوه وتحّد من نطاق الحركة.

- تعطي الجذرة 0 إذا كانت مسطحة، ودرجة واحدة إذا كان ارتفاعها أصغر أو يساوي 2 مم، ودرجتان إذا كان الارتفاع بين 2-5 مم، و3 درجات إذا كان الارتفاع يساوي أو أكثر من 5 مم. بلغ عدد الجذرات المسجلة لدى عينة البحث المدروسة 30 جذرة وزعت على مجموعتين: المجموعة A تلقت العلاج بالحقن الموضعي للستيروئيد بمعدل جلسة كل 4 أسابيع على 6 جلسات، والمجموعة B تلقت العلاج بالحقن الموضعي للذيفان الوشقي بمعدل جلسة كل 8 أسابيع على 3 جلسات. تم إجراء اختبار Mann Whitney لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين، واختبار Wilcoxon لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مرتبطتين. اختبار Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية، واعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

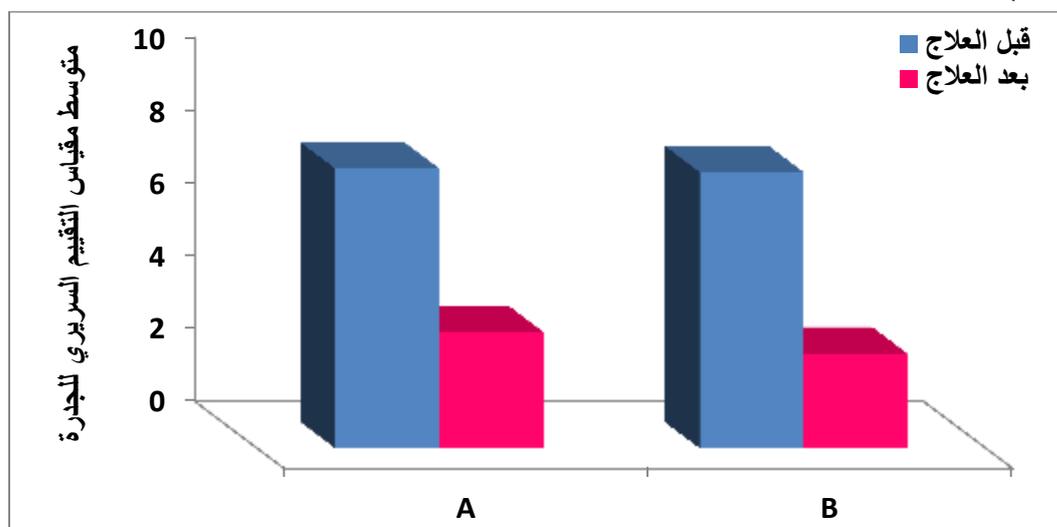
النتائج والمناقشة:

شملت عينة البحث 23 مريضاً (7 ذكر - 16 انثى) من مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والذين لديهم جذرات تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 16 و 59 سنة، بلغ وسطي الأعمار 26 سنة. بلغ عدد الجذرات المسجلة لدى عينة البحث المدروسة 30 جذرة وكانت موزعة حسب الجنس على الشكل التالي: (الذكور 9 بنسبة 30%، الإناث 21 بنسبة 70%). تم توزيع المرضى إلى مجموعتين:

المجموعة (A): 15 حالة تلقت العلاج بالحقن الموضعي للستيروئيد.

المجموعة (B): 15 حالة تلقت العلاج بالحقن الموضعي للذيفان الوشقي.

مدة العلاج والمتابعة كانت لمدة 6 أشهر. تراوح عمر الجذرات المسجلة عند مجموعة البحث ما بين شهر واحد إلى 14 سنة وبلغ متوسط عمر الجذرة 2.4 ± 1.7 سنة. بلغ متوسط قيمة vancouver-scar-scale عند بدء الدراسة لدى المجموعة A 7.7 ± 1.8 وأصبح بعد شهر من الجلسة الأخيرة 3.2 ± 1.2 أي هناك انخفاضاً بنسبة 58.4%، وبلغ متوسط المقياس لدى المجموعة B عند بدء الدراسة 7.6 ± 1.7 وأصبح بعد شهر من الجلسة الأخيرة 2.6 ± 1.2 أي هناك انخفاضاً بنسبة 65.8%، إلا أنه ما بين المجموعتين بعد العلاج لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية حيث كانت $P=0,02$.



الشكل (1) متوسطات درجة مقياس التقييم السريري للجذرة لدى المرضى قبل وبعد العلاج

وجدنا أن غالبية الحالات في المجموعتين كان التحسن لديها كبير (50–75%) بنسبة 40% لدى المجموعة A و30% لدى المجموعة B، دون وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن وزمن بدء الجذرة مع $p\text{-value}=0.4$. عند مقارنة القساوة وجد انخفاض ملحوظ في درجة القساوة عند البدء بالعلاج مقارنة مع القيم بعد العلاج حيث كان هناك انخفاضاً 85.9% في مجموعة العلاج A و82.7% في مجموعة العلاج B مع وجود فارق ذي أهمية إحصائية لمجموعتي العلاج إلا أنه ما بين المجموعتين قبل العلاج وكذلك بعد العلاج لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية.

عند تقييم درجة الارتفاع وجد انخفاضاً ملحوظاً في الارتفاع لدى A بنسبة 79.4% بينما لدى B حصل انخفاض بسيط بنسبة 27% مع وجود فارق ذي أهمية إحصائية لمجموعتي العلاج، وكانت درجة الارتفاع متقاربة بين المجموعتين ($p\text{-value}=0.4$) إلا أنه في نهاية العلاج كانت درجة الارتفاع أخفض في مجموعة العلاج A بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($p\text{-value}=0.002$).

أما عند تقييم درجة التوعية الدموية فقد لاحظنا انخفاضاً بسيطاً في مجموعة العلاج A 17.7% وبدون أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.5$)، بينما في مجموعة العلاج B حصل انخفاض بنسبة 58% مع وجود فارق ذي أهمية إحصائية، لكن ما بين المجموعتين بعد العلاج كان الانخفاض ملحوظ عند المجموعة B مع $p\text{-value}=0.008$. بالنسبة لدرجة التصبغ لاحظنا انخفاضاً بسيطاً في مجموعة العلاج A 12.3% وبدون أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.5$) وفي مجموعة العلاج B أصبحت درجة التصبغ صفر عند جميع الحالات. رغم أنه ما بين المجموعتين قبل العلاج كانت درجة التصبغ متقاربة ($p\text{-value}=0.3$) إلا أنه في نهاية العلاج أصبحت درجة التصبغ في مجموعة العلاج B صفر بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($p\text{-value}=0.01$).

الجدول (1) معايير التقييم قبل وبعد المعالجة لدى مجموعتي العلاج

P value	المجموعة B	المجموعة A	
0.4	3.06 ± 0.7	3.26 ± 0.7	القساوة
0.7	0.53 ± 0.6	0.46 ± 0.6	قبل العلاج
	0.0001	0.0001	بعد العلاج
			P value
0.4	1.73 ± 0.4	1.60 ± 0.5	الارتفاع
0.002	1.26 ± 0.5	0.33 ± 0.4	قبل العلاج
	0.04	0.001	بعد العلاج
			P value
0.5	2.06 ± 0.7	1.86 ± 1.06	التوعية
0.008	0.86 ± 0.6	1.53 ± 0.6	قبل العلاج
	0.002	0.1	بعد العلاج
			P value
0.3	0.73 ± 0.9	1.06 ± 1.03	التصبغ
0.01	0	0.93 ± 0.7	قبل العلاج
	0.02	0.5	بعد العلاج
			P value

أما عندما درسنا الحكمة كعرض شخصي وجدنا انخفاضاً بسيطاً في درجة الحكمة في مجموعة العلاج A بنسبة 10% وبدون أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.1$)، بينما في مجموعة العلاج B كان الانخفاض ملحوظاً 75.3% مع أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.001$) مما يبين أن تحسن الحكمة في مجموعة العلاج B أكبر مع وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($p\text{-value}=0.03$).

بالنسبة للألم لاحظنا انخفاضاً بسيطاً في مجموعة العلاج A بنسبة 6.2% وبدون أهمية إحصائية ($p\text{-value}=0.3$)، بينما في مجموعة العلاج B انخفاضاً ملحوظاً 69.9% مع ($p\text{-value}=0.004$) إلا أنه ما بين المجموعتين لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية. تم تسجيل حدوث توسعات وعائية و ضمور كأثار جانبية لدى مرضى المجموعة A بنسبة 40% لكل منها، هناك حالة واحدة فقط حصل لديها ضمور وتوسع شعريات معاً. بينما لدى مرضى المجموعة B فقد تم تسجيل حالة واحدة لمریضة حدث لديها حس ثقل بعد الجلسة، مع العلم أنه قد زال بعد مدة لا تتجاوز الـ 48 ساعة.

الدراسات المقارنة:

- الدراسة المصرية التي أجرتها shaarawy وزملاؤها عام 2015 على 24 مریضة، 12 منهن تلقوا العلاج بالحقن الموضعي للذيفان الوشبيقي و 12 بالحقن الموضعي للستيروئيد، أظهرت تحسناً هاماً في القساوة مع تفوق الستيروئيد الموضعي بينما في دراستنا لم يوجد فرق هام إحصائياً بين مجموعتي العلاج بتحسناً القساوة. {1}
- وعند دراسة الارتفاع والتوعية لم تجد الدراسة المصرية فرق هام بين مجموعتي العلاج، بينما في دراستنا كان تحسناً الارتفاع في المجموعة A أكبر، وتحسناً التوعية أكبر في المجموعة B. {1}
- بينما توافقت دراستنا مع الدراسة المصرية بتفوق الذيفان الوشبيقي بتحسين أعراض الجذرة من حكة وألم. {1}
- لم تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج الدراسة الألمانية التي أجراها Gauglitz وزملاؤه على أربعة مرضى لديهم جذرات منذ أكثر من سنتين وبجرعة 70-140 وحدة دولية في الجلسة وبمعدل جلسة كل شهرين لمدة 6 أشهر، حيث لم تظهر الجذرات أي تحسناً في ارتفاع وحجم الجذرات، بينما لم يدرس الحجم في دراستنا كمياري لتقييم الجذرة. {8}
- في الدراسة التي أجراها Zhibo وزملاؤه في الصين على 12 مریض لديهم جذرات وحيدة أو متعددة [31]، كانت جرعة 70 - 140 BTx وحدة دولية في كل جلسة، بمعدل جلسة كل 3 أشهر ولمدة 9 أشهر، أظهر جميع المرضى تحسناً على العلاج:
- أقل من 25%: 4 مرضى (33.3%)، في دراستنا مریض (6.6%).
- 26%-50%: 5 مرضى (41.6%)، في دراستنا 0 مریض.
- 51%-75%: 3 مرضى (25%)، في دراستنا 9 مرضى (60%).
- فوق 75%: ولا مریض بينما في دراستنا 5 مرضى (33.3%).
- إلا أن الباحث وزملاؤه قاموا بتقييم الحجم والارتفاع والنمو المستمر للجذرة والحكة، بينما في دراستنا تم تقييم التوعية و التصبغ والقساوة ولم يتم تقييم الحجم والنمو. {12}
- كما تم إجراء تقييم قصير وطويل الأمد بعد شهر و 3 أشهر وسنة أظهر عدم وجود نكس، بينما في دراستنا أجرينا تقييم قصير الأمد بعد شهر واحد من آخر جلسة.

- توافقت دراستنا مع الدراسة المصرية التي أجراها Elhefnawy على 20 مريض لديهم ندبات ضخامية، حيث أظهرت تحسنا هام إحصائيا في كل من الاحمرار (التوعية) والقساوة والحكة بعد العلاج بالحقن الموضعي بالذيفان الوشيقى، لكن العلاج كان بجرعة 2.5 U/cm 3 مرة كل شهر لمدة 3 أشهر. {13}
- في الدراسة التحليلية التي أجراها Minglei وزملاؤه في الصين عام 2019 تبين أن جرعات الذيفان الوشيقى المستعملة في علاج الجدرات والندب الضخامية كانت كالتالي:
 - دراسة wang عام 2009 5 units/point.
 - دراسة Liu عام 2017 5 units/point.
 - دراسة Zhao عام 2016 أقل أو تساوي 55 units في الجلسة.
 - دراسة Zhang عام 2017 أقل أو تساوي 55 units في الجلسة.
 - دراسة Shaarawy عام 2015 5 units/cm³ في الجلسة وهذه تتوافق مع دراستنا.
- وأظهرت الدراسة التحليلية تفوق الذيفان الوشيقى على الستيروئيد والدواء الغفل، مع التنويه إلى أهمية إجراء دراسات أخرى لتحديد بروتوكولات العلاج بالحقن الموضعي للذيفان الوشيقى. {14}

الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت هذه الدراسة فعالية وأمان الحقن الموضعي للذيفان الوشيقى بجرعة 5 وحدة دولية/سم³ في علاج الجدرات من خلال تحسن المعايير الموضوعية والشخصية عند مقارنتها مع الحقن الموضعي للستيروئيدات القشرية. مع تسجيل آثار جانبية أقل للحقن الموضعي للذيفان.

References:

1. Shaarawy, E., Hegazy, R. A., & Abdel Hay, R. M. (2015). Intralesional botulinum toxin type A equally effective and better tolerated than intralesional steroid in the treatment of keloids: a randomized controlled trial. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14 (2), 161–166.
2. Burrows NP, Lovell CR. Rook textbook of dermatology. 8th edition. Volume 3. Chapter 45.54. keloids and hypertrophic scars.
3. Burton CS, Vaishali E. Bologna text book. Second edition. Volume 2. Section 15. Chapter 98. Dermal Hypertrophies.
4. Nicholas J. Lowe. Rook textbook of dermatology. Chapter 158. Aesthetic uses of Botulinum Toxins.
5. Roques C, Teot L. The use of corticosteroids to treat - keloids: a review. *Int J Low Extrem Wounds* 2008; 7: 137–45.
6. Xiao Z, Zhang F, Lin W et al. Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor beta1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34: 424–7.
7. Menezes N, Moreira A, Furtado A et al. Eruptive keloids: spontaneous reactivation after 60 years. *Dermatol Online J* 2009; 15: 2.
8. Gauglitz GG, Bureik D, Dombrowski Y et al. Botulinum toxin A for the treatment of keloids. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 313–8.

9. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 286– 300.
10. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044–9.
11. Oh SH, Lee Y, Seo YJ et al. The potential effect of botulinum toxin type A on human dermal fibroblasts: an in vitro study. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1689–94.
12. Zhibo, Xiao M.D., Ph.D.; Miaobo, Zhang M.D. Intralesional Botulinum Toxin Type A Injection as a New Treatment Measure for Keloids 2009.
13. Elhefnawy AM. Assessment of intralesional injection of botulinum toxin type A injection for hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [serial online] 2016; 82:279-83.
14. Minglei Bi, et al. Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019 Apr 22; 25: 2950-2958.