الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

تقييم فعالية الميترونيدازول الفموي

في علاج الحزاز المسطح المنتشر

Efficacy of oral metronidazole in treatment of disseminated Lichen Planus

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الأمراض الجلدية والزهرية

أُعدَ في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

بإشراف الأستاذة المساعدة
الدكتورة
لينة الحاج إبراهيم

برئاسة الأستاذ المساعد
الدكتور
أيهم بدران

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. لمى خالد رستم آغا

٢٠٢٠م-١٤٤١هـ

شكر

كل الشكر والامتنان والعرفان لكم أساتذتي الأفاضل, كنتم مصدر الإلهام والنجاح والارتقاء, كنت خير معين لنا في مسيرتنا .

بوركت جهودكم الثمينة وعطاءاتكم العلمية الكبيرة التي لم تبخلوا بها يوماً علينا,

دمتم عوناً لا يخفت بريقه .

أخص بالشكر أستاذتي الفاضلة الدكتورة لينة الحاج إبراهيم على تفضلها بالإشراف على هذا البحث, وعلى المساعدة العلمية الهامة التي قدمتها لي, وعلى لطفها وتواضعها وصبرها أثناء العمل على هذا البحث .

الإهداء

إلى أغلى مافي الوجود ,منبع الأمل الصافي الحنون ,ملحمة الحب وفرحة العمر ومثال التفاني والعطاء الذي لا ينتهي .....والدتي العزيزة.

إلى من علمني كيف أقف بكل ثبات على الأرض, قدوتي ومثلي الأعلى.....والدي العزيز.

إلى شموع أضاءت لي دربي, سندي في هذه الحياة.....إخوتي.

إلى من عشت معهم أجمل اللحظات وكانت لي معهم أجمل الذكريات ....أصدقائي .

الفهرس:

القسم النظري ٦

الحزاز المسطح :التعريف ،الوبائيات ٧

الآلية الإمراضية.....٨

التظاهرات السريرية للحزاز المسطح ١٠

الأنماط السريرية ١١

الاختلاطات والأمراض المرافقة.....٢١

سير المرض والإنذار ٢٢

الاستقصاءات.....٢٣

الحزاز المخطط.....٢٤

داء نيكام.....٢٧

العلاجات المستخدمة في الحزاز المسطح ٢٨

لمحة عن الدواء المستخدم في الدراسة ٣٤

القسم العملي ٣٧

ملخص الدراسة ٣٨

خلفية الدراسة ٣٩

طريقة الدراسة ٤٠

الموافقة المستنيرة ٤٢

استبيان مرضى الحزاز المسطح المنتشر.....٤٤

جمع النتائج وتحليلها ٤٥

الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة ٤٦

الدراسة الإحصائية التحليلية.....٤٨

صور قبل وبعد العلاج.....٧٢

مناقشة النتائج.....٧٨

الاستنتاج.....٨٠

مقارنة مع دراسات عالمية..... .....٨١

التوصيات.....٨٤

المراجع ٨٥

القسم النظري

تمهيد:

الحزاز المسطح lichen planus:(1,2)

كلمة lichen إغريقية الأصل : تعني طحلب الشجرة tree moss

و كلمة planus لاتينية الأصل : تعني مسطح flat

يعد من الآفات الحطاطية الوسفية .

وصف الحزاز المسطح لأول مرة في عام 1969 من قبل (Erasmus Wilson)

على أنه اندفاع التهابي مجهول السبب يصيب الجلد , الأغشية المخاطية, الشعر والأظافر مع احتمالية التحول النادر لخباثة .

يتظاهر كلاسيكياً بشكل حطاطات حاكة بنفسجية تفضل الأطراف ,له سير مزمن مع فترات هجوع ونكس .

الوبائيات :(1,3)

يتراوح حدوث الحزاز المسطح بين 0,22-1% لدى البالغين حول العالم , وعلى العكس يبدو الحزاز الفموي أكثر شيوعا بنسبة تتراوح بين 1-4%.

يصيب بشكل شائع البالغين متوسطي العمر بين العقدين الرابع والسادس .

نادر عند الأطفال1-4%, لكن الدراسات الحديثة تقترح شيوعه عند الأطفال العرب .

لا يوجد تفضيل لعرق معين أو جنس معين لكن بعض الدراسات تقترح ميله لإصابة النساء ضعف الذكور .

الحالات العائلية نادرة وهي تتميز ببدء مبكر ومعدل نكس أعلى وإصابة مخاطية أكثر.

الآلية الإمراضية pathophysiology:

الحزاز المسطح هو مرض مناعي ذاتي متواسط بالخلايا التائية يستهدف الخلايا القاعدية,

ويحرض بعوامل عديدة كالفيروسات ,الأدوية والمؤرجات التماسية .(**4**)

1-الآلية المرضية المناعية immunopathology:(5,6)

لا توجد تبدلات ثابتة في الغلوبولينات المناعية عند مرضى الحزاز المسطح, ويبدو أن استجابة المناعة الخلطية تأتي ثانوية في سياق الحدثيات المناعية, بينما تقوم المناعة المتواسطة بالخلايا بالدورالأساسي في تحفيز التعبير السريري عن المرض.

وجدت الخلايا التائية بنوعيها CD4+,CD8+ في الآفات الجلدية للحزاز المسطح لكن مع ترقي الإصابة يحصل تفضيل لتجمع الخلايا CD8+.

كما تعبر عن مستقبل الخلايا التائية TLRمن النمط ألفا –بيتا, وفي قلة من الحالات تعبر عن النمط غاما-دلتا, وهذا الأخير لا يتواجد عادة في الجلد السليم .إن هذه اللمفاويات تعتبر مسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج ,وهو التبدل الأكثر وصفية في الارتكاس الحزازاني .

تسيطر الخلايا التائية CD4+ و CD8+ في الأدمة, بينما تسيطر الخلايا CD8+ في البشرة , وتم افتراض أن الخلايا التائية السامة CD8+ تتعرف إلى المستضد الخاص بالحزاز المسطح(والذي قد يكون داخلي ذاتي أو خارجي) والمرتبط مع معقد التوافق النسيجي النمط الأول MHC1 على الخلايا الكيراتينية, وتقوم بحلها,ويساهم إزالة تحبب الخلايا البدينة , وإفرازميتالوبروتيازالمطرق MMP9 من قبل الخلايا التائية في أذية الغشاء القاعدي وبالتالي هجرة الخلايا CD8+ نحو البشرة .

تبين الدراسات بالمجهر الإلكتروني زيادة في عدد خلايا لانغرهانس في البشرة (والتي تلعب دور مقدم للمستضد للخلايا التائية CD4+).

وجدت دراسة زيادة التعبير الجيني عن الانترفيرون 1القابل للتحريض (الخلايا الكيراتينية لها دورفي انتاجه) وهو يزيد هجرة الخلايا التائية, والعامل 13aويمكن أن يكون له دور في تفعيل الخلايا التائية.

الأكتين Aهو TGFβوهو كيموكين التهابي يحرض تمايز وتفعيل خلايا لانغرهانس، يزداد في الأدمة والبشرة العليا.

2-العضيات المسببة :causative organisms :

هنالك العديد من الفيروسات المتورطة في إمراضية الحزاز المسطح بما فيها فيروس التهاب الكبد C (تم عزل RNA الفيروس عبر ال PCR في 93%من آفات الحزاز الفموية مما يقترح تناسخ الفيروس ضمن الآفات)**(7)**

كما أن علاج الفيروس ب anti HCV (الانترفيرون والريبافيرين وغيرها) تحسن من آفات الحزاز المسطح .**(8)**

فيروسات أخرى مسببة : فيروس الحلأ الإنساني HHV6 (تم عزله عند 65-100% من الآفات الفموية للحزاز ,فيروس الحلأ HHV7.**(9)**

وقد يظهر الحزاز على أماكن أصيبت حديثاً بفيروس الحلأ البسيط HSV أو الحلأ النطاقي VZV **(10)**,كذلك فإن لقاح الانفلونزا ولقاح التهاب الكبد B قد يحرض المرض لدى بعض المرضى (غالبا بعد الجرعة الثانية منه).**(11)**

3-العوامل الوراثية :Genetics:

قد يكون هناك أهبة وراثية للحزاز المسطح مجهول السبب, وتقدر نسبة الحدوث العائلي ب

7-10%, ذكر ترافق الحزاز المسطح مع جينات مختلفة ل TNFa**.(12)**

وأنماط خاصة من HLA :(B7,A3,A28,DR1,DRw9,DR3) **(21)**

4-العوامل البيئية Environmental factors:

1-الأدوية : هناك العديد من الأدوية التي تسبب الحزاز المسطح أو اندفاع شبيه بالحزاز بما فيها الصادات, خافضات الضغط, خافضات الحرارة, مضادات الملاريا, مضادات الاكتئاب, مضادات الاختلاج ,المدرات ,المعادن ,مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ,الغلوبينات المناعية الوريدية ومثبطات الTNFa .**(13)**

2-الحشوات السنية الزئبقية dental amalgam: من المحرضات الأخرى المفترضة للحزاز الفموي هي الزئبق الموجود في الحشوات السنية المعدنية, لكن الدراسات الحديثة لم تثبت ارتباط جازم بين الحزاز وهذه المواد .(**14**)

3-القلق والاكتئاب والتوتر شائعة عند مرضى الحزاز المسطح وقد تكون من العوامل المطلقة (**15**),(**16**),(**17**).

4-جوز التنبول betel nut: مضغ هذه المادة شائع في الهند وجنوب شرق آسيا وهو مرتبط بتطور الحزاز الفموي. (**18**).

5-قد يتلو علاج شعاعي وقد يتحرض برض

التظاهرات السريرية Clinical features :(4, 19, 20)

التظاهرات الكلاسيكية للحزاز المسطح عبارة عن حطاطات مضلعة بلون أحمر لبنفسجي قاسية لماعة بقطر 1-3 ملم ,على سطحها شبكة خطوط بيضاء تدعى خطوط ويكهام Wickham striae(نسبة للعالم Wickham) والتي تعتبر واسمة للمرض, وترى بشكل أوضح بعد تطبيق الزيت أو الكزيلين Xylene أو الماء على الحطاطات والنظر إليها عبر منظار الجلد أو العدسة المكبرة, وهذا الشكل ينجم عن التسمك الموضع للطبقات الخلوية الحاوية على الكيراتوهيالين ضمن الطبقة الحبيبية مما يعلل التبدلات الشكلية لويكهام .

قد تكون الحطاطات معزولة أو متجمعة بشكل خطي أو حلقي , قد يصيب أي منطقة من الجسم لكنه أشيع على الوجه الراحي للمعصمين, المنطقة العجزية القطنية وحول الكاحلين, أما النمط الضخامي فإنه أشيع مايتوضع على الساقين والكاحلين .

عندما تصاب الراحة والأخمص فإن الآفات تميل لأن تكون قاسية خشنة وذات لون مصفر, وقد يصاب أحد الجفنين بشكل معزول أو الجفنين معاً, كذلك قد تصاب الشفة.

تترك الآفات بعد شفائها عادةً فرط تصبغ بلون بني أو رمادي بسبب ترسب الميلانين في الأدمة الحليمية ,وقد تترك نقص تصبغ لكن ذلك غير شائع .

لابد من التنويه أنه في المراحل الحادة المترقية للإصابة تكون ظاهرة كوبنر المحرضة برض الجلد واضحة إذ تظهر آفات جديدة في هذه الأماكن .

آفات الأغشية المخاطية شائعة جداً, تحدث عند 30-70% من الحالات, وقد تحصل دون وجود آفات جلدية, وهي أقل شيوعاً عند السود, وتعتبر المخاطية الشدقية واللسان هي أشيع المواقع المصابة لكن قد نرى الآفات حول الشرج, على المناطق التناسلية ,الحنجرة وبشكل نادر جدا على غشاء الطبل والمري .

الخطوط البيضاء التي تشكل شبكة على المخاطية الشدقية نوعية للمرض, وقد ترى على السطح الداخلي للخدين, حواف اللثة أو على الشفة .

تأخذ الآفات على اللسان شكل لويحات ثابتة بيضاء منخفضة قليلة بالنسبة للغشاء المخاطي المحيط , الآفات التقرحية غير شائعة في الفم, ويعتبر السكري من الأمراض المحرضة للحزاز الفموي وقد يتراكب مع المبيضات عند بعض المرضى .

في الآفات الفموية قد يشعر المريض بعدم راحة, وخز أو ألم خاصة بحال الآفات المتقرحة, ويثار خاصة بالأطعمة و المشروبات الحارة .

تعتبر الحكة عرضاً ثابتاً إلى حد ما, تتراوح من إحساس بتخريش متردد خفيف إلى شعور مستمر ومزعج يعيق النوم والحياة اليومية, أحياناً تغيب الحكة تماما .

تكون الآفات الضخامية حاكة بشدة, وبشكل تناقضي نادراً مانرى آثار سحجات حيث أن المريض يميل لفرك الآفات .

يعد شعور الوخز والحرقة أقل شيوعا .

الأشكال السريرية للحزاز المسطح صنفت :

أ-حسب طريقة تجمع الآفات :

1-الحزاز المسطح الحلقي annular lichen planus :(22)

يشكل 10%من حالات الحزاز المسطح, يتطور من تجمع حلقي لحطاطات لا يتجاوز قطرها 1سم, أو بشكل تالي لانتشار محيطي وشفاء مركزي للآفات, أكثر الأماكن إصابة هي القضيب, الصفن والإبطين والناحية الإربية .

معظم المرضى لا عرضيين وأحياناً تترافق الآفات مع إصابة شدقية .

هناك مصطلح مختلف يدعى التهاب الجلد الحزازني الحلقي لليافعين (annular lichenoid dermatitis of youth)يتظاهر على شكل بقع مستمرة حمامية لا عرضية مع لطخ مدورة وحلقية مع حواف حمراء بنية ومركز ناقص التصبغ, أكثر ماتظهر على المغبن والخاصرتين, يصيب الأطفال والمراهقين.

بالتشريح المرضي نرى التهاب جلد حزازني مع نخر الخلايا الكيراتينية في ذرا الاستطالات البشروية .

2-الحزاز المسطح الخطي linear lichen planus:(23)

هي عبارة عن آفات تظهر بشكل عفوي بدئي على خطوط بلاشكو, أو ثانوية للرض أو الحك(كوبنر).

يحدث في أواخر العشرينات وبداية الثلاثينات، لكن يمكن أن يحدث من العقد الأول الى الثامن.

يمكن أن يحدث على آفات حلأ نطاقي سابق.

غالبا مؤلف من حطاطات صغيرة تكون متقاربة وتندمج في حالات نادرة وهذا مشاهد في الطفولة .

ب-التصنيف حسب شكل الآفات :

1-الحزاز المسطح الحاد أو الطفحي Acute (exanthematous)LP :(4)

يحدث انتشار سريع للآفات وقد تتلاقى بشكل يحاكي الأكزيما تكون حمراء ثم تتراجع تاركة فرط تصبغ قد يدوم 3-9 أشهر, أكثر ما يصاب به الجذع والرسغ وظهر القدم, قد تأخذ الاندفاعات الدوائية الحزازنية هذ الشكل .

2-الحزاز المسطح الضخامي hypertrophic lichen planus:

يتطورعادة خلال هجمة تحت حادة وقد يتطور بشكل معزول ,هو الشكل الأكثر حكة.

يتظاهر فقط بآفات ضخامية أو ثؤلولية, عادة تصيب الطرفين السفليين (خاصة حول الكاحلين) ويعتقد أن للركودة الوريدية دور فيه.**(4)**

تطور حزاز ضخامي يؤدي الى زيادة مدة المرض وعند زواله يؤدي الى اضطراب تصبغ، تندب، ودرجة من الضمور, (المدة الوسطية للإصابة 6سنوات)

يجب تمييزه عن الحزاز البسيط المزمن و الحزازاني النشواني(الحطاطي).

يمكن مشاهدة قرون جلدية متعددةعلى الآفات **(24)**، كذلك شوكومات قرنية **(25)** بالإضافة لحالات تحول خبيث للسرطانة شائكة الخلايا SCC.**(26)**

ذكرت إحدى الدراسات وجود ارتفاع في الحمضات كنقطة تشخيصية في الحزاز المسطح الضخامي **.(27)**

3-الحزاز المسطح الضموري atrophic LP : (4)

يعد الحزاز الضموري كطور انحلالي ويرجع ذلك إلى رقة البشرة أكثر من تدرك ألياف الإيلاستين ويمكن أن يحدث ضمور بشرة نتيجة استخدام الكورتيزون.

تعد الأطراف السفلية أشيع مكان للإصابة, وتكون على شكل حطاطات بقطر عدة ميلمترات بيضاء, أحيانا لويحات تترك ضموراً مركزياً .

4-الحزاز المسطح الفقاعي والحزاز المسطح الفقاعاني

(Bullous LP and Pemphigoid LP)

كان يتم التمييز بينهما سابقاً سريرياً ونسيجياً , أما حالياً يتم التمييز بينهما بالومضان المناعي .

في الحزاز الفقاعي تظهر الفقاعات فقط على أو قرب آفات الحزاز كنتيجة للتنكس التميعي الشديد في الطبقة القاعدية, نسيجياً يوجد فقاعة تحت بشروية مع التغيرات النموذجية للحزاز المسطح ويكون الومضان المناعي المباشر وغير المباشر سلبيين, ويميل الاندفاع أن يكون قصير الأمد, في الحزاز الفقاعاني يميل الحزاز لأن يكون حاداً ومعمماً ويتبع بظهور مفاجئ لفقاعات كبيرة على الجلد المصاب وغير المصاب, أحياناً تقتصر الآفات على الجلد المصاب . **(28)**

تم وصف حالات من الحزاز الفقاعاني تحرضت بسبب ال PUVA **(29)** وتطورت إلى فقاعاني عقيدي .**(30)**

في الحزاز الفقاعاني يوجد فقاعة تحت بشروية دون وجود دلائل على الحزاز المسطح, بالومضان المناعي المباشر يوجد ترسب خطي ل IGg و C3 في الجلد المحيط .

الأضداد في الحزاز الفقاعاني موجهة تجاه النهاية الكربوكسيلية C من القطعة NC16A من مستضد الفقاعاني الثاني BPAg2 وكذلك تجاه المستضد 200kda. **(31)**

يبدو أن التنكس التميعي في الطبقة القاعدية يكشف المستضدات في الغشاء القاعدي وبالتالي يحرض إنتاج أضداد ذاتية .

سير المرض في النمط الفقاعاني أقل شدة وعمر الآفات أقصر من سيره في النمط الفقاعي .

5-الحزاز المسطح المصطبغ LP pigmentosus (32,33):

ينتشر في الهند والشرق الأوسط بخاصة عند الأنماط الجلدية 3و4, ويمكن أن يترافق أو لا يترافق مع آفات الحزاز النموذجية .

يتظاهر على شكل بقع أو لطخ مفرطة التصبغ من الرمادي الى البني الأسود، يمكن أن يكون منتشراً.

أشيع توضعاته : الوجه والعنق والأطراف العلوية(المناطق المعرضة للضياء), ويعف عادة عن الراحتين والأخمصين والأغشية المخاطية .

تتراوح مدة المرض من شهرين إلى 21سنة في بعض الدراسات .

يوجد نمط بارز مذحي يصيب الابط والثنيات.

6-الحزاز المسطح السفعي Actinic LP :

يصيب الأطفال والبالغين الشباب ذوي البشرة الداكنة في المناطق المدارية.

كل الحالات موجودة في آسيا الوسطى، شرق افريقيا والهند.

تظهر الآفات على المناطق المكشوفة (عادة الوجه والجبهة وظهر اليدين), يتظاهر بشكل لطخ حلقية أو قريصية ، مركز مفرط التصبغ محاط بهالة ناقصة الصباغ.

يعتبر التعرض للشمس أساسي في الآلية الإمراضية في الحزاز السفعي(يمكن أن يقلد الكلف) ويبدأ عادة في فترة الربيع أو الصيف وقد يحدث تحسن عفوي في أشهر الشتاء.**(34)**

*قد يترافق الحزاز السفعي الحمامي مع الحزاز الفموي التآكلي والتهاب الكبد المزمن.**(35)**

ج-التصنيف حسب موقع الإصابة:

1-الحزاز المسطح الشعري Lichen planopilaris:

من المرادفات الأخرى (الحزاز المسطح الجريبي) .

تظهر الآفات الجريبية عادة خلال سير المرض, لكن قد تسيطر أحياناً مما يجعل التشخيص صعباً .

من العلامات النوعية للمرض غياب العضلات الناصبة للأشعار والغدد الزهمية, وجود رشاحة لمفاوية حول الأوعية والجريبات في الأدمة الشبكية , غياب الميوسين داخل الجريبي, إضافة للتندب إسفيني الشكل حول الجريبات ,يوجد حالات بدأت على شكل حاصة على الجذع .

تترافق الآفات الجريبية على الفروة مع بعض الوسوف وتؤدي إلى حاصة ندبية .

من النادر جدا أن تصاب الفروة بشكل معزول .**(36)**

تتألف **متلازمة غراهام ليتل Graham-Little-Piccardi-Lasseur Syndrome ((GLPLS))**: من حاصة ندبية على الفروة متعددة البؤر ,حاصة غير مندبة للإبط و/أو المغبن وحطاطات جريبية حزازانية متقرنة .**(37)**

يجب تمييز الحزاز الجريبي بالخزعة عن التقران الشعري ,داء داريبه ,الداء الموسيني الجريبي, وفي الفروة عن الذئبة الحمامية .

الحاصة الجبهية التليفية frontal fibrosing alopecia: هي حالة تصيب النساء المسنات خاصةً, وتعتبر نوعاً من الحزاز المسطح الجريبي, وقد تترافق مع الحزاز المخاطي الجلدي .**(38).**

2-الحزاز المسطح المخاطيlichen planus of mucous membranes:

الآفات المحدودة بالفم أو مع إصابة جلدية خفيفة هي حالة شائعة وتشكل حوالي 15%من الحالات , وقد يحدث تراكب مع الحزاز التصلبي .(**39**)

لا تختلف الآفات المحدودة عن تلك المترافقة مع آفات جلدية, لكن كونها مقتصرة على الفم يجعل التشخيص صعباً في بعض الأحيان .

يوجد أنماط مختلفة منها الشبكي (وهو الأشيع وأكثر ما يتوضع على المخاطية الشدقية وبشكل متناظر ثنائي الجانب) , الضموري ,الحطاطي ,شبيه اللويحي ,التقرحي (وهو النمط الأكثر تشخيصاً لتسببه بالألم لدى المريض وقد يتطور إلى خباثة SCC),الفقاعي والمصطبغ, وقد يترافق أكثر من نمط.

يدخل في التشخيص التفريقي مع الآفات على اللسان والمخاطية الشدقية :الطلوان , ومع الآفات على حافة اللثة :التهاب اللثة والمبيضات, كما يجب استبعاد الوحمة البيضاء التي تصيب أرضية الفم, والاندفاعات الحزازانية التي تكون غير متناظرة وتحدث بشكل موافق للحشوات السنية الزئبقية (**40**), إذا أثبتت اختبارات الرقعة حساسية للزئبق حينها قد يفيد تغيير نوع الحشوة (**41**).

بشكل استثنائي قد تمتد آفات الحزاز المسطح إلى المري والحنجرة وتؤدي إلى عسرة بلع (**42**).

قد تكون الآفات لدى الذكور الشباب محدودة بالمناطق التناسلية مع أو بدون الفم , وقد تتواجد الآفات التناسلية على جسم القضيب ,الحشفة ,القلفة ,أو الصفن . يكون التقرح نادراً جداً ويمكن استثناء السفلس بسهولة .وجود الآفات على المخاطية الشدقية يساعد في التشخيص ,ويمكن أن يفيد الختان في الشفاء .(**43**)

الآفات على المناطق التناسلية عند الإناث شائعة, قد تحدث بشكل منعزل ,مرافق للآفات الفموية أو كجزء من المرض المنتشر .تتراوح الآفات التي تصيب الفرج من حطاطات شبكية مخاتلة ناعمة إلى مرض تسحجي شديد يؤدي إلى عسرة جماع وقد يتطور إلى خباثة SCC, تندب وتشوه بالمنطقة .(**44**)

حديثاً تم وضع معايير تشخيصية للحزاز المسطح التقرحي الذي يصيب الفرج (ELPV) Erosive Lichen Planus affecting the Vulva وهي :(**45**)

1-تآكلات محددة جيدا ,ومناطق حمامية عند فوهة المهبل .

2-وجود حواف مفرطة التقرن أو شبكة ويكهام .

3-وجود أعراض ألم ,حرقة ,تندب وتشوه الشكل الطبيعي .

4-وجود التهاب مهبل وإصابة الأغشية المخاطية الأخرى .

5-نسيجيا :وجود رشاحة مكونة بشكل أساسي من اللمفاويات تصيب الوصل البشروي الأدمي من علامات تنكس تميعي للطبقة القاعدية .

تم وضع تسمية لترافق الحزاز المسطح التآكلي للفرج مع التهاب اللثة التوسفي باسم المتلازمة اللثوية الفرجية المهبلية .(**46**)

3-الحزاز المسطح على الراحتين والأخمصين

Lichen planus of the palm and soles:

بالرغم من كون الآفات على الوجه الراحي للمعصمين, أو على الكاحلين تحدث في أكثر من 50%من حالات الحزاز, فإن الآفات على الراحة و الأخمص أقل شيوعاً وتفتقد للون وشكل الآفات النموذجية في المناطق الأخرى ,حيث تكون بلون مصفر وقاسية بالجس , قد تأخذ شكل تقرانات نقطية أو لويحات حمامية وسفية وسجلت أشكالاً حويصلية, تغيب خطوط ويكهام وقد تكون الحكة غائبة . (**47**)

عندما تظهر الآفات بشكل معزول فإن التشخيص يكون صعباً ويجب استبعاد الصداف ,الأكزيما مفرطة التقرن ,السفلس الثانوي ,الأثفان .(**48**)

هناك نمط تقرحي نادر مزمن يصيب الراحتين والأخمصين, يبدأ بشكل مخاتل يشبه الصداف أو التهاب الجلد الحزازاني وبعدها تتطور القرحات وقد يحدث فقدان للأظافر, قد لا يكون هناك دليلاً آخراً على الحزاز , لكن قد يترافق مع حاصة ندبية .(**4**)

4-الحزاز المسطح المقلوب Inverse LP:(49)

يعد نمطاً غير شائع, يتظاهر بشكل حطاطات زهرية إلى بنفسجية ولويحات تظهر على المناطق المذحية (الإبط أشيع من المنطقة الاربية وتحت الثدي) وأقل شيوعا الحفرة المأبضية و أمام المرفق.

يشاهد فرط التصبغ عادةً ،و يمكن أن يحدث تراكب مع الحزاز المصطبغ.

5-الحزاز المسطح الظفري Nail LP:

إصابةالأظافر تحدث في 10%من الحالات وهي مظهر أصغري من مظاهر المرض, معظم الحالات تظهر في العقد الخامس والسادس وتكون إصابة أظافر اليد أشيع من أظافرالقدم وتظهر بداية في إصبع أو إصبعين قبل أن تمتد للبقية, أشيع تظاهرة هي زيادة الخطوط الطولانية بسبب ترقق الصفيحة الظفرية وقد يحدث انشقاق قاصي بالظفر.

هذه التغيرات تحدث عادة في سياق الحزاز الشديد المنتشر .قد يحدث التصاق بين الطية الظفرية الدانية وسرير الظفر مما يؤدي إلى تخرب جزئي للظفر (الظفرة الظهرية وهي علامة نوعية).

نادراً ما يسقط الظفر بشكل كامل وعادةً يكون هناك دليل على الإصابة بالحزاز في سرير الظفر قبل سقوطه, قد تعود الأظافر للنمو بشكل جزئي أو تبقى مفقودة بشكل دائم, الأذية الدائمة للأظافر نادرة .**(50)**

يعد حزاز الأظافر نادراً عند الأطفال ويؤدي إلى حثل أظافر مجهول السبب, وهو ذو صلة مع حثل الأظافر العشرين .**(51)**

قد تحدث خطوط طولانية مصطبغة ,فرط تقرن سرير الظفر, انحلال أظافر وقد تحدث تغيرات تشبه متلازمة الأظافر الصفراء .

*أشكال خاصة من الحزاز :

1-الحزاز الدقيق Lichen Nitidus:

هو اندفاع مزمن مجهول السبب, اعتبره البعض نمطاً غير اعتيادي من الحزاز المسطح, على اعتبار أن الآفات الحديثة الحطاطية الصغيرة للحزاز المسطح مشابهة سريرياً ونسيجياً لآفات الحزاز الدقيق.

كما اعتبره البعض الآخر كياناً مستقلاً عن الحزاز المسطح بسبب الاختلاف النسيجي بينهما .

أول من وصفه Pinkus عام 1901 ,يتظاهر سريرياً بحطاطات غير جريبية دقيقة بحجم رأس الدبوس, والتي تكون عادةً لاعرضية, بلون الجلد وبسطح لماع, تبقى عادةً متفرقة لكن قد تتجمع .

قد ترى في أي منطقة لكن غالباً ما تفضل الذراعين ,القضيب ,الصدر ,البطن والإليتين .

عندما تصاب الراحتين والأخمصين يأخذ الحزاز الدقيق شكلاً مفرط التقرن يشبه الأكزيما المزمنة المتشققة , أويكون بشكل حطاطات متفرقة , على الراحتين قد يأخذ مظهر يشبه الفاقوع.**(4)**

قد تتطور الآفات على الفزر الجلدية (stretch mark).

قد يترافق مع التنقرات الظفرية ,أو تأخذ الأظافر مظهراً خشناً بسبب وجود الشقوق الطولانية .

تم وصف نمط سفعي للحزاز الدقيق .**(52)**

تكون آفات الأغشية المخاطية أندر من تلك المرافقة للحزاز المسطح .

على الرغم من عدم ارتباطه بأي مرض جهازي إلا أن بعض الدراسات اعتبرته تظاهرة جلدية لداء كرون **.(54)**, كما قد يترافق الحزاز الدقيق مع داء نيمان بيك النمط B.**(53)**

نسيجياً: نجد في مكان الآفات بشرة ضامرة ومسطحة مع خطل تقرن ,قد نجد تنكس تميعي في الطبقة القاعدية ,الطبقة الحبيبية رقيقة أو غائبة , الرشاحة محددة جيداً وموضعة تحت البشرة تحوي خلايا لمفاوية وخلايا ناسجة و بعض الخلايا العرطلة (لانغهانس) ,تكون الاستطالات البشروية مفرطة التنسج وممتدة لتحيط بالآفة لتعطي مظهر الكرة والمخلب (ball and claw)**.(4)**

2-الحزاز المسطح النقطي Guttate LP:(4)

هنا تكون الآفات منتشرة بشكل واسع وتبقى متفرقة ,قد تكون صغيرة 1-2مم,أو كبيرة حتى 1سم ,تشبه آفات الصداف النقطي والتمييز عنها نسيجياً .

3-الحزاز المختلط Mixed LP:(متلازمة التراكب بين الحزاز المسطح و الذئبة الحمامية القريصية).(55)

يعتبر الحزاز المسطح والذئبة القريصية مرضين مختلفين بالخصائص السريرية والنسيجية والمناعية ,على أي حال يوجد حالات تراكب بين المرضين تحمل المميزات النسيجية والمناعية للمرضين, أما سريرياً فتتظاهر بآفات لويحية حمامية وسفية تكبر, مع آفات ضمورية ناقصة التصبغ أو بلون أحمر بنفسجي, تم تسجيل ترافق آفات الذئبة القريصية الضمورية على الرأس والعنق والجذع مع آفات شبكية بيضاء في المخاطية الفموية ,كذلك ترافق آفات ذئبة قريصية وطفح فراشة مع حطاطات بنفسجية على الأطراف العلوية والسفلية .

4-الحزاز المسطح المحدث دوائيا :Drug-induced LP(56,57)

إن مصطلح الاندفاع الحزازاني يصف مجموعة من الاندفاعات الجلدية التي تتشابه مع الحزاز المسطح ,إلا أنها تحدث بأعمار أكبر وبشكل متساوي بين الجنسين.

وصفت الحالات المحرضة دوائياً بعد تناول أدوية محددة ,استنشاقها ,أو التماس معها .

إن الاندفاعات الدوائية الحزازانية قد تكون نموذجية في بعض الأحيان و لا نموذجية في أخرى, إذ تتطور حطاطات ولويحات أكزيمائية موضعة , أو معممة مع تقشر متغاير, وهذه الاندفاعات تترك فرط تصبغ تالي للالتهاب ,حاصة, وهي لا تبدي شبكة ويكهام الكلاسيكية .

يكون توزعها متناظراً وعادةً على الجذع والأطراف, بشكل مخالف لتوزع الحزاز المسطح على السطوح العاطفة وقد تأخذ بعض الحالات توزعاً ضيائياً, وتتهم بتحريضها عدة أدوية (كمضادات الاختلاج ومضادات الملاريا ,المدرات ,خافضات الضغط ,أملاح الذهب ,خافضات الشحوم وغيرها) .

إن اشتمال الأغشية المخاطية في الاندفاعات الحزازانية أقل شيوعاً, ويرافق أدوية معينة بذاتها.

الفترة الفاصلة بين تناول الدواء وظهور الاندفاع الحزازاني تتراوح بين عدة أشهر لسنوات وذلك حسب الجرعة ,استجابة المضيف ,التعرض السابق للدواء .

أما تراجع هذه الاندفاعات فيحدث خلال عدة أشهر وفي حالات خاصة مثل الناجمة عن أملاح الذهب قد تدوم الاندفاعات حتى عامين بعد إيقاف المعالجة .

الاختلاطات Complications:

.الشعر:(58,59)

الحاصة غير شائعة في الحزاز المسطح، لكن غالباً ما تتظاهر بمناطق صغيرة من الفروة، بشكل حاصة مندبة ضمورية, تنتج عن تدمير الجريب بالرشاحة الالتهابية مع تندب.

يمكن للحاصات أن تظهر أو تنتشر بعد أشهر من زوال الآفات الجلدية, النتيجة النهائية هي حاصة موهمة لبروك و التي تعتبر طيفاً سريرياً مميزاً لعدد كبير من الآفات والتي يعتبر الحزاز أحدها.

.الأغشية المخاطية:

إن تطور السرطانة شائكة الخلايا (SCC)على آفات فموية غير شائع، لكن يوجد خطورة خاصةً مع الآفات المتقرحة, يمكن أن تحدث الآفات على الشفة، المخاطية الشدقية أو حافة اللثة.

زيادة التعبير عن السيكلو أوكسجيناز2في الآفات الفموية للحزاز ذو أهمية في تطور SCC.**(60)**

إن تطور SCCعلى الآفات الجلدية والآفات الشرجية التناسلية نادر.

تم تسجيل حالات التهاب ملتحمة ندبي و انسداد قناة دمعية .**(61)**

الأمراض المرافقة :

قد يترافق الحزاز المسطح مجهول السبب مع عدد من أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب الكولون القرحي, الحاصة البقعية, البهاق, الصداف, جوغرن ,الداء الرثياني, الذئبة الحمامية الجهازية .**(62)** الداء الزلاقي **(63)**, الحزاز التصلبي الضموري, وكذلك سجلت حالات ترافقه مع السكري **(64)** , قصور الدرق**(65)**, الوهن العضلي الوخيم, نقص الغلوبيولينات المناعية, التشمع الصفراوي البدئي**(66)** وخاصة عند المعالجة بالدي بنسلامين, والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي**(67)**, ومع النشواني الحزازاني.**(68)**

سير المرض والإنذار :(4)

بالرغم من كون بعض الحالات تتطور بسرعة وتتراجع خلال بضعة أيام ,فإن البدء عادة ما يكون مخاتلاً .

قد يحدث الزوال العفوي للآفات الجلدية والفموية بعد فترات زمنية متفاوتة وفقاً لشكل الآفات و درجتها ومواقع الاشتمال, فمثلاً يحدث التراجع العفوي للآفات الجلدية عند ثلثي المرضى بعد سنة من ظهور الآفات, بينما أشارت بعض الدراسات إلى أن مدة الآفات الفموية كانت 5 سنوات تقريباً, باستثناء الآفات التقرحية فإن التراجع العفوي فيها نادراً مايحدث وغالباً ما تستمر مدى الحياة .

تتسطح الآفات خلال عدة أشهر في معظم الحالات لتترك فرط تصبغ يستمر عدة أشهر أو سنوات .

قد يكون التصبغ التالي شديداً خاصة عند ذوي البشرة الغامقة وضئيلاً عند ذوي البشرة الفاتحة, وقد تظهر بعض الآفات خلال اختفاء البعض الآخر .

قد تترك الآفات ضموراً أو تندباً خاصةً في النمط الضخامي من الحزاز المسطح .

الاستقصاءات :(69,70,71,72)

يعد التشريح المرضي الوسيلة الأفضل لتأكيد التشخيص ,حديثاً تم استخدام منظار الجلد حيث يمكن ملاحظة خطوط ويكهام بلون أبيض لؤلؤي على أرضية حمامية ,بشكل أفضل بواسطة المنظار.

الصفات النموذجية للآفات بواسطة منظار الجلد هي شبكة من خطوط بيضاء مع كرات حمراء على المحيط.

على الرغم من التنوع السريري لآفات الحزاز المسطح إلا أن الشكل النسيجي موحد تقريبا, المميزات البدئية هي: فرط تقرن دون خطل تقرن, زيادة بؤرية في طبقة الخلايا الحبيبية (تتوافق مع خطوط ويكهام), شواك غير منتظم يعطي مظهر أسنان المنشار Sawtooth , تنكس تميعي في طبقة الخلايا القاعدية , رشاحة لمفاوية (بشكل رئيسي +CD3) شريطية الشكل band-like عند الوصل البشروي الأدمي ,أجسام غروانية (Civatte,hyaline,or cytoid body) ناتجة عن الموت الخلوي المبرمج وعسر تقرن الخلايا الكيراتينية والتي تتواجد عادة في الطبقات السفلية من البشرة والعلوية من الأدمة , التفجي الذي يصيب خلايا الطبقة القاعدية قد يفضي إلى انفصال صغير بين البشرة والأدمة ويسمى هذا الانفصال بمسافة ماكس جوزيف .

الخلايا الميلانية غائبة أو ناقصة العدد بشكل ملحوظ, بينما يكون سلس الصباغ مع بالعات الميلانين الأدمية نوعياً وواضحاً .

عندما يصبح المرض غير فعال تصبح الرشاحة وبالعات الميلانين متفرقة ومحيطة بأوعية الأدمة الحليمية .

يزداد عدد خلايا لانغرهانس في البشرة في الآفات الفعالة.

في آفات الحزاز الفموي: يشاهد خطل التقرن أكثر من فرط التقرن, والبشرة تصبح ضمورية أكثر . وجود عسر تنسج متوسط أو شديد في خزعة الفم يعتبر عامل خطر للتسرطن .

في الحزاز الجريبي: نجد الرشاحة محيطة بالجريبات الشعرية حتى في المراحل الباكرة من المرض ,الالتهاب يشمل النصف العلوي للجريب ويتأثر البرزخ عند ثلث المرضى, في المراحل اللاحقة تتخرب الجريبات, نشاهد ذلك بالأدمة الشبكية مع غياب العضلة الناصبة للشعر وغياب الغدد الزهمية.

في الحزاز الفقاعي: العلامة المميزة نسيجياً للآفات الفقاعية هو الانفصال تحت البشروي وكثرة الخلايا الحمضة ,بينما في الآفات الحطاطية نجد نفس مميزات الحزاز الكلاسيكية .

قد تبدي البشرة في الحزاز الضخامي: مظهر تحلم كاذب مع شواك غير منتظم ,وقد تكون الجريبات متوسعة وتأخذ مظهر الكيسات, قد لا تأخذ الرشاحة شكلاً شريطياً, وقد نرى تليف في الآفات المزمنة .

في الحزاز الضموري: قد تكون البشرة ضامرة للغاية حتى حدود الطبقة الحبيبية , وتكون الاستطالات البشروية عادة ممسوحة بشكل كامل مع قليل من الأجسام الغروانية ,تبدي الأدمة الحليمية تليفاً .

يبدي الومضان المناعي المباشر ترسباً كروياً للغلوبيولينات المناعية IgM وأحياناً IgG وIgA, وهي تمثل الخلايا الكيراتينية المتنخرة في أسفل البشرة وعلى الوصل البشروي الأدمي .

الومضان المناعي المباشر قد يكون مفيداً في تفريق الحزاز المسطح عن الذئبة الحمامية والحزاز الفقاعاني .

أحياناً تصبح الاندفاعات الحزازانية معممة وتماثل التهاب الجلد التوسفي, مثل هذه الاندفاعات عادةً ما تكون محرضة بالأدوية .

التبدلات النسيجية في الاندفاع الدوائي الحزازاني مشابهة للتبدلات المشاهدة في الحزاز المسطح المجهول السبب, ولا يمكن الاعتماد على التشريح المرضي للتمييز بينهما .

*الحزاز المخطط Lichen Striatus:

التعريف:(4)

هو جلاد التهابي لاعرضي محدد لذاته, يتظاهر على شكل حطاطات حمراء أو زهرية بتوزع خطي يأخذ شكل خطوط بلاشكو, يحدث عادة عند الأطفال بعمر 5-15 سنة ويشفى خلال 6-12 شهر.

قد تظهر مناطق من نقص التصبغ التالي وتبقى لفترة أطول .

الأسباب غير مفهومة بدقة ولكن حوالي 40% لديهم بنية تأتبية, الحدوث في فصل الشتاء يقترح عاملاً معدياً غالباً ما يكون فيروسي .

قد تفيد الخزعة في تشخيص المرض .

الوبائيات :(73)

نصف الحالات تحدث عند الأطفال بين 5-15 سنة , لكن الحصول بعمر الطفولة الباكرة أو عند البالغين وارد .

تصاب الإناث ضعف الذكور .

الأمراض المرافقة :(74)

يحدث بنسبة أكبر عند المرضى التأتبيين وسجل حدوثه بنسبة 43% مع التأتبي في إحدى الدراسات .

الآلية المرضية :(75)

بما أن المرض يتطور على خطوط بلاشكو والتي تمثل خطوط الهجرة الجنينية للأديم الظاهر, فقد تم افتراض وجود طفرة بعد الإلقاح تؤدي إلى موزاييكية جلدية .

من ناحية أخرى فإن شفاء الآفات خلال عدة أشهر يقترح استجابة للخلايا التائية محرضة بإصابة فيروسية أو رضية .

التشريح المرضي :(76)

المظهر النسيجي مختلف ويعتمد على مرحلة المرض.

نشاهد عادةً في الآفات القديمة رشاحة شريطية مكونة من اللمفاويات والناسجات مع تغيرات بشروية مختلفة بما فيها خطل التقرن وفرط التقرن تماثل الحزاز المسطح .

التظاهرة الأبكر هي وذمة بين الخلايا, ويكون الشواك مثل السفاج مختلف الدرجة .

الخلايا عسيرة التقرن مثل تلك المشاهدة في داء داريه ترى في حوالي 50% من الحالات .

قد يكون هناك تنكس تميعي بؤري في الخلايا القاعدية .

الأدمة تكون وذمية والأوعية الدموية والملحقات محاطة برشاحة من اللمفاويات والناسجات والتي قد تكون كثيفة وتمتد عميقاً, قد تتسلل لمفاويات متفرقة ضمن البشرة .

مايميز الحزاز المخطط وجود رشاحة التهابية محيطة بالجريبات الشعرية والغدد العرقية .

تزداد خلايا لانغرهانس كلما زاد عمر الآفات .

تظهر التلوينات المناعية سيطرة الخلايا التائية السامة CD8+ بالمقارنة مع CD4+ .

العوامل المؤهبة:(77)

من العوامل المحرضة المحتملة هي الرض والعوامل المعدية ,حيث أشارت بعض الدراسات أن حدوثه غالباً في الفصول الباردة ,مع ترافقه أحياناً مع أعراض بادرية تشير إلى إصابة فيروسية وأحيانا قد يسبق بقصة رض .

من المحرضات الأخرى هي فيروس الحماق ,الحصبة ,النكاف ,لقاح ال BCG .

التظاهرات السريرية : (78,73)

البدء عادةً مفاجئ على شكل حطاطات حزازانية متفرقة تأخذ شكلاً خطياً ,أحياناً يتظاهر على شكل حويصلات. غير عرضي لكن قد يكون حاكاً وهذا أشيع عند البالغين .

سير المرض متغير وعادةً يصل إلى أقصى امتداد خلال 2-3 أسابيع لكن قد يستمر حتى عدة أشهر .

قد تتلاقى الحطاطات لتأخذ شكل شريط أحمر غامق أو بني وسفي قليلاً, يتراوح عرضه من 2مم إلى 2 سم ,غالباً غير منتظم, أحياناً قد تتطور هذه الأشرطة إلى لويحات خاصة على الإليتين .

تكون الحطاطات البدئية زهرية وليست بنفسجية ,لاتبدي تسرراً أو خطوط ويكهام . قد تكون ناقصة التصبغ عند ذوي الجلد الغامق .

قد يحدث نقص تصبغ تالي لدى حوالي 30% من المرضى , أما فرط التصبغ فإنه يحدث بشكل أقل .

تظهر الآفات أكثر على ذراع ,ساق واحدة أو على العنق ,لكن قد يتطور على الجذع .

الآفات المتعددة نادرة والإصابة ثنائية الجانب استثنائية .

إصابة الأظافر قد تؤدي إلى خطوط طولانية ,شقوق أو انحلال أظافر .

قد يحدث الشفاء العفوي خلال 6-12 شهر في معظم الحالات ولكن بعض الآفات قد تستمر أكثر من سنة, لكن النكس شائع بنفس المكان وبنفس الجهة .

داء نيكام :Nekam disease:(79,80)

من مرادفات المرض :**الحزاز الأحمر وحيد الشكل ,والتقران الحزازاني المزمن** .

معظم الحالات تصيب البالغين بين 20-40 سنة , بالرغم من كونه قد يصيب الأطفال أحياناً.

يتظاهر على شكل حطاطات أو عقيدات تأخذ شكلاً خطياً أو شبكياً ,لها سدادة مفرطة التقرن صعبة الاقتلاع تترك مكانها عرى شعرية بارزة .

أكثر ماتشاهد الآفات على الأطراف والإليتين ,وتترافق مع اندفاع يشبه التهاب الجلد المثي على الوجه .

في المرض الشديد تميل الآفات لأن تكون منتشرة ومتناظرة ,حيث تصاب الحفرة أمام المرفق , السطوح الباسطة للذراعين ,المنطقة العجزية القطنية ,الإليتين ,الوجه الخلفي للفخذين والحفرة المأبضية ,وبشكل أقل المنطقة التناسلية وجوف الفم .

تحدث التظاهرات الفموية لدى حوالي 50% من المرضى على شكل قلاعات فموية ناكسة, وقرحات مزمنة أكبر حجماً ,وحطاطات حمامية متقرنة هي أشيع التظاهرات .

تصبح الأظافر متثخنة مع خطوط طولانية .

هناك حالات للمرض تكون تالية للرض أو الأحمرية .

هناك نمط من المرض على شكل حطاطات حمامية متقرنة على الوجه ,تشفى خلال الصيف .

نسيجياً : التغيرات غير نوعية ,على شكل التهاب جلد مزمن, ولكن قد نرى تغيرات حزازانية تشبه الموجودة في الحزاز المسطح, وكذلك الومضان المناعي لا يميزه عن الحزاز المسطح مجهول السبب لذلك فإن البعض يعتقد أن هذا المرض يشكل نمطاً خاصاً من الحزاز المسطح بينما يصنفه البعض الآخر على أنه مرض منفصل عنه .

العلاجات المستخدمة في الحزاز المسطح :

يمثل علاج الحزاز المسطح تحدياً كبيراً, ويعتمد على الشكل السريري, الموقع والشدة .

بالنسبة للحزاز الجلدي والذي قد يشفى بشكل عفوي خلال 1-2 سنة, فإن الهدف الأساسي من العلاج هو تخفيف الحكة وإنقاص مدة المرض .

يجب الامتناع عن علاج الحزاز الفموي اللاعرضي ,أما النمط التقرحي, والمؤلم, فهو بحاجة لعلاج هجومي طويل الأمد .**(81)**

الإصابة بالفروة أو الأظافر والتي قد تترك تندباً **(82,83)** ,وكذلك الإصابة التناسلية **(84)**تتطلب علاج سريع لتجنب التندب والسير المترقي.

العلاج الأساسي للحزاز المسطح هي الستيروئيدات الجهازية ,وبشكل مفاجئ لا تزال الأدلة حول فائدة الستيروئيدات الموضعية أو الجهازية في علاج الحزاز قليلة .**(4)**

الحزاز المسطح الجلدي :

الهدف الأساسي من العلاج هو تخفيف الحكة وإنقاص زمن شفاء الآفات .

الخط الأول :(4)

تعد الستيروئيدات القشرية الموضعية هي الخط الأول لعلاج الحزاز المسطح الجلدي المحدود ويجب استخدام ستيروئيدات موضعية قوية جداً (مرهم كلوبيتازول بروبيونات 0,05%)مرة يومياً مساء حتى الهجوع .

إذا لم يلاحظ تحسن خلال 6 أسابيع عندها يجب استخدام علاجات الخط الثاني .

بعد الهجوع فإن المدة المثالية للاستمرار بعلاج الصيانة غير ثابتة وتختلف من مريض لآخر .

بالنسبة للحزاز الضخامي, يجب استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية جداً تحت ضماد كتيم .

الستيروئيدات الفموية هي الخط الأول لعلاج الحزاز المسطح الجلدي المنتشر (بريدنيزولون0,5-1مغ/يوم)حتى التحسن (عادة 4-6 أسابيع).

هناك دراسات قارنت بين استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية ,مع البريدنيزولون الفموي (30مغ لمدة 10 أيام) بالمشاركة مع الستيروئيدات الموضعية, كانت مدة الشفاء أقصر بشكل ملحوظ مع البريدلون الفموي مقارنة مع الستيروئيدات الموضعية لوحدها (18أسبوع مقابل 29 أسبوع).

بعد الهجوع يجب سحب الستيروئيد الفموي بشكل تدريجي .

الخط الثاني:

بينت الدراسات وجود تراجع ملحوظ وهجوع عند المعالجين بالأسيترتين 30مغ/يوم/8 أسابيع مقارنة مع الدواء الغفل .**(4)**

مع الأخذ بعين الاعتبار التأثيرات الماسخة ,وجفاف الجلد والمخاطيات ,فإن الأسيترتن يعتبر خطاً علاجياً ثانياً للحزاز المسطح .

من علاجات الخط الثاني أيضاً العلاج الضوئي (في تجربة سريرية استخدمت ال PUVA ثلاث مرات أسبوعياً على جانب واحد من الجسم, مقارنة مع عدم علاج الجانب الآخر, لوحظ الشفاء لدى المعالجين بنسبة 50% فقط .

في دراسات أخرى حصل الشفاء خلال متوسط 3 أشهر, لدى 70% من المعالجين ب

NB-UVB.**(85)**

ممكن مشاركة ال PUVA مع الأسيترتين لكن لم يتم تقييمها بعد .

كذلك ممكن مشاركة الستيروئيدات الفموية مع العلاج الضوئي كخط علاجي ثان.

العلاج الضوئي قد يزيد خطر التصبغ التالي عند ذوي الجلد الغامق .

الخط الثالث :

تم إحداث الهجوع عند 14مريضاً من أصل 24 مريضاً باستخدام الميتوتركسات في الأسبوع 24 من العلاج به , لذا يعتبر الميتوتركسات خطاً علاجياً ثالثاً لعلاج الحزاز المسطح المنتشر **(86)**.

يوجد دراسات قيمت فعالية الغريزيوفولفين(حيث أن إعطاءه لفترة طويلة 3-6 أشهر حقق استجابة بنسبة 86% عند المرضى في إحدى الدراسات **(1)**) , كما يعتبر الهيدروكسي كلوروكين, السلفاسالازين,الميترونيدازول الفموي من علاجات الخط الثالث.**(87)**

الحزاز المسطح الفموي :

الهدف من العلاج هو شفاء الآفات التآكلية وذلك لإنقاص الألم وتناول الوارد اليومي من الطعام بشكل طبيعي, يجب تثقيف المريض حول الطبيعة الناكسة للمرض .

يجب الأخذ بعين الاعتبار إمكانية التحول للخباثة والمراقبة الجيدة للآفات .

يجب تجنب التدخين والكحول ,والطعام الحار والحامض ,ويجب العناية الجيدة بصحة الفم والأسنان .

الخط الأول :

تعد الستيروئيدات القشرية الموضعية هي الخط الأول في علاج الحزاز الفموي العرضي .**(4)**

بغياب المستحضرات المناسبة للاستخدام الفموي, ممكن الاستعاضة بمرهم ستيروئيدي قوي جداً(كلوبيتازول بروبيونات 0,05%)يطبق 3 مرات يومياً على الآفات التسحجية, ويوصى بعدم تناول الطعام والشراب لمدة ساعة بعد التطبيق .

بشكل بديل و للآفات الأكثر انتشاراً والأقل شدة أو للصيانة ممكن استخدام محلول أقراص بريدنيزولون(5 مغ في 15 مل ماء ,3 مرات يومياً), أشيع اختلاط للعلاج هو المبيضات البيض **(88).**

إذا لم يلاحظ تحسناً خلال 6 أسابيع عندها يجب استخدام علاجات الخط الثاني .

مدة علاج الصيانة يختلف من مريض لآخر .

في الحزاز الفموي التقرحي الشديد فإن خط العلاج الأول هو الستيروئيدات الفموية بجرعة 1مغ/كغ/يوم حتى الهجوع , عادة 4-6 أسابيع . يجب إنقاص الجرعة تدريجيا لتجنب النكس .

بالنسبة للأشكال الحطاطية واللويحية فإن الرتينوئيدات الموضعية هي الخط الأول للعلاج لوحدها أو بالمشاركة مع الستيروئيدات الموضعية .

يوجد دراسة مقارنة بين العلاج بالدواء الغفل مع الtazarotene ,وكانت نتائج الشفاء أعلى بكثير في المجموعة المعالجة. **(89)**

الخط الثاني :

بالنسبة للحزاز التقرحي, إذا لم تحدث استجابة جيدة على العلاجات الموضعية فإن الخط الثاني للعلاج هو الستيروئدات الفموية بجرعة 1مغ /كغ/يوم حتى الهجوع عادة 4-6 أسابيع .**(4)**

الخط الثالث :

مثبطات مناعة(آزاثيوبرين ،ميكوفينولات موفيتيل ،سكلوسبويرين)**.(4)**

يوجد دراستين قارنتا مرهم تاكروليموس 0,1%مع كلوبيتازول بروبيونات 0,5%, إحداهما أثبتت أفضلية للتاكروليموس, أما الثانية بينت أن لافرق إحصائي بينهما **.(90)**

دراسة أخرى قارنت بين كريم pimecrolimus 1% مع معجون triamcinolone acetonide 0,1%, بينت أنه لا فرق بين الدوائين بالفعالية .(**91**)

وبذلك نستنتج أن مثبطات الكالسينورين الموضعية لم تبد تفوقاً على الستيروئيدات الموضعية لكن يجب استخدامها بحذر بسبب خطر التحول الخبيث للآفات .

تم تجربة العديد من المواد منها الكركم **(92)**,حمض الهيالورنيك **(93)**,الألوفيرا**(94)** ,حقن ال BCG **(95)** , الليكوبين **(96)**, التاليدوميد **(97)** وغيرها .

الحزاز المسطح التناسلي :(98)

العلاج الباكر بالستيروئيدات الموضعية القوية جداً (مرهم كلوبيتازول بروبيونات 0,05% مرة /يوم),يساعد في الشفاء وقد يمنع الالتصاقات .

الهيدروكورتيزون على شكل تحاميل ,رغوة ,أو كريم يستخدم كل يومين للتوضع المهبلي .

تعتبر الجراحة خياراً بعد الشفاء الكامل إذا حدثت التصاقات .

الحزاز المسطح الشعري :

من أجل تجنب الحكة والحاصة غير العكوسة , فإن خط العلاج الأول هو الستيرئيدات القشرية القوية الموضعية (مرهم كلوبيتازول بروبيونات مرتين/يوم), بحال عدم الاستفادة أو بالحالات الشديدة, ممكن الحقن الموضعي ل triamcinolone acetonide(0,5-10مغ/مل) أو ستيروئيدات قشرية فموية (بريدنيزولون 1مغ /كغ/يوم) .**(99)**

الهيدروكسي كلوروكين (بجرعة 200مغ/مرتين /يوم حقق استجابة عند مرضى الحزاز المسطح الجريبي والحاصة الجبهية التليفية في إحدى الدراسات).**(100)**

ميكوفينولات موفيتيل بخواصه المثبطة للمناعة أيضا أعطى فعالية في علاج الحزاز المسطح الجريبي .**(101)**

الحاصة الجبهية التليفية: (4)

قد يكون العلاج ذو فائدة محدودة ,لكن هناك العديد من الخيارات مثل الصادات ,الستيروئيدات القشرية حقن ضمن الآفة ,الهيدروكسي كلوروكين ,التاكروليموس ومثبطات 5 ألفا ريدكتاز .

حزاز الأظافر :

عندما يصاب أقل من 4 أظافر ,يطبق ستيروئيد موضعي قوي جداً مرتين /يوم (مرهم كلوبيتازول بروبيونات0,05%), وإذا كانت الآفات أكثر شدة ممكن حقن triamcinolone acetonide(0,5-10مغ/مل) في المنطقة حول الظفر, عندما يصاب اكثر من 3 أظافر ممكن استخدام البريدنيزولون الفموي (0,5-1مغ/كغ/يوم)لمدة 4-66أسبوع , أو حقن عضلي ل triamcinolone acetonide.**(102)**

يوجد حالة اقترحت استخدام ال Etanercept, بالرغم من أنه سجلت حالات اندفاع مشابه للحزاز تال لاستخدام مثبطات ال TNF **.(103)**

الحزاز المسطح التآكلي الشديد:

الستيروئيدات الجهازية هي خط العلاج الأول , أما المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج أو الذين هم بحاجة لعلاج طويل الأمد ممكن استخدام مثبطات المناعة مثل (ميتوتركسات ,ميكوفينولات موفتيل ,أزاثيوبرين)

يوجد دراسات أثبتت فعالية العلاج الضوئي الكيماوي خارج الجسم لإحداث الهجوع الكامل . **(104)**

الحزازالدقيق:(105)

بما أن المرض لا عرضي ومحدد لذاته ,لا حاجة للعلاج ,ممكن استخدام الستيروئيدات الموضعية إذا كانت هناك حاجة مثل حال التوضع على القضيب .

سجلت حالات شفاء للحزاز الدقيق المعمم بعد التعرض للشمس , كذلك ال NB-UVB, PUVA وastemizole.

وممكن استخدام الأسيترتين لعلاج الحزاز الدقيق الراحي والأخمصي.

داء نيكام :(106)

سير المرض مزمن ومعند على العلاج ,لكنه أبدى استجابة للعلاج الضوئي الكيماوي سواء لوحده أو بالمشاركة مع الأسيترتين .

الحزاز المخطط :(107)

عادة لاحاجة للعلاج حيث أن المرض لا عرضي ويشفى عفوياً, لكن عند المرضى الذين يعانون من الحكة (عادة بالغين),فإن خط العلاج الأول هو الستيروئيدات الموضعية و بحال التعنيد ممكن استخدام مثبطات الكالسينورين الموضعية .

الإصابة الظفرية تستجيب للستيروئيدات القوية تحت ضماد كتيم .

العلاج الضوئي يعتبر من الخيارات العلاجية أيضاً.

*لمحة عن الدواء المستخدم في الدراسة:(المترونيدازول):

صاد مضاد جرثومي ومضاد للأوالي ينتمي إلى زمرة النتروايميدازولات مشتق من ال azomycin, أول ما تم تجريبه كان في عام 1959 في علاج المشعرات المهبلية, حصل على موافقة FDAعام 1963.
من أهم الأدوية المضادة للجراثيم اللاهوائية ويعتبر من العلاجات الفعالة للمشعرات المهبلية والمتحولات الزحارية والجيارديا اللمبلية, فضلاً عن فعاليته في علاج داء كرون ,الإسهال المرافق للصادات والناجم عن المطثيات الصعبة **(108)**, وردية الوجه(**109**)والتهاب الشفة الحبيبومي (**110**) والإصابة بالملوية البوابية,خراجات الكبد وغيرها.

آلية عمله :

يعتبر دواء قاتلاً للمتحول والجراثيم اللاهوائية إذ تقوم بقبط الدواء وإرجاعه ضمن خلاياها إلى الشكل الفعال, والبروتينات الناقلة للإلكترون الموجودة ضمن هذه الأحياء هي المسؤولة عن

هذه العملية .

يقوم الميترونيدازول المرجع بشطر DNA الحلزوني وبالتالي يثبط تركيب الحمض النووي مما يؤدي إلى موت الخلية الجرثومية وهو يؤثر على الخلايا المنقسمة وغير المنقسمة .

وبسبب وزنه الجزيئي المنخفض ,وارتباطه القليل ببروتينات المصل تكون المقاومة عليه شبه معدومة .

إن المترونيدازول أيضا له تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة فهو يؤثر على وظيفة الكريات البيض العدلة وبالتالي يقوم بفعل مضاد للأكسدة .**(111)**

كما أنه يثبط تفاعل فرط الحساسية المتأخر .

سجل فعاليته عند العديد من المرضى المصابين بالحزاز المسطح المجهول السبب وغير المرافق لأخماج طفيلية بالأمعاء أو الجهاز البولي التناسلي (**112**)

التأثيرات غير المرغوبة :(**113**)

1-هضمية :قهم ,غثيان ,إقياء ,إحساس بطعم معدني,التهاب لسان ,إمساك أو إسهال ,,ألم بطني.

2-عصبية : اعتلال أعصاب محيطية ,صداع ,دوخة ,تخليط ذهني ,نوب صرع في بعض الأحيان ,تشوش رؤية .

3-جلدية :طفح حمامي ,شرى .

4-غدية صماوية : Disulfiram like reaction(عند مشاركته مع الكحول)(**114**),اضطراب طمثي

5-قلبية وعائية :تسطح موجة T ,توهج .

6-بولية تناسلية :التهاب مثانة ,عسر تبول ,اغمقاق لون البول .

7-دموية :نقص عدلات (عكوس),نقص صفيحات (عكوس),فقر دم .

8-تنفسية :احتقان أنفي ,التهاب جيوب .

9-عضلية هيكلية :ضعف عضلي ,تعب .

الحرائك الدوائية:**(115)**

يمكن إعطاؤه : فموياً, وريدياً, موضعياً ً وضمن المهبل .

يمتص المترونيدازول المعطى عبر الفم بشكل ممتاز, وتوافره الحيوي 90% على الأقل, ينقص الطعام من امتصاصه وهو ينتشر بشكل واسع في أغلب أنسجة الجسم وسوائله, يرتبط منه 10% فقط مع البروتين, يصل ذروة تركيزه الدموي خلال 1-3 ساعات .

يستقلب 30-60% منه في الكبد من خلال هدركسلة ,أكسدة ,و ارتباط بحمض الغلكوروني .

أهم مستقلب هو 2-هيدروكسي إيتيل مترونيدازول والذي يملك بعض الفعالية المضادة للجراثيم والأوالي .

خلال 24 ساعة يفرز تقريبا 20% من المترونيدازول في البول و3% في البراز, وبعد 5 أيام تقريباً يكون 77% منه قد طرحت عبر البول و14% عبر البراز , يطرح الدواء ومستقلباته في البول والبراز مما قد يلون البول باللون الأحمر إلى البني نتيجة للأصبغة المنحلة بالماء والتي تتشكل خلال الاستقلاب .

نصف العمر الحيوي للدواء حوالي 8 ساعات .

المراقبة قبل العلاج وخلاله:

يجرى تعداد دم كامل CBC, وظائف كبد وكلية قبل البدء بالمعالجة, وتتم مراقبة CBC كل 20يوم خلال فترة العلاج .

أهم التداخلات الدوائية :(115)

بما أن المترونيدازول يثبط cyp3A4 فإنه يزيد من سمية الإيتانول ,وقد يؤدي إلى تفاعل الديسلفرام .

وعند المشاركة مع الوارفرين قد يزداد زمن البروترومبين PT .

السيميتدين قد يزيد مستويات المترونيدازول .

إن أخذه بالمشاركة مع Cisapride قد يؤدي إلى تثبيط استقلاب الأخير وبالتالي تطور لا نظميات .

قد يزيد من مستويات الليثيوم ويؤدي إلى زيادة سميته .

كل من :الفنيتوئين ,الفينوباربيتال قد ينقص من العمر النصفي الحيوي للمترونيدازول وبالتالي يقلل من تأثيراته.

القسم العملي

ملخص الدراسة

مقدمة:

يعتبر الحزاز المسطح من الأمراض الحطاطية الوسفية, ويصيب الجلد والأغشية المخاطية , وقوع المرض يتراوح بين 0,22%-1% بين المرضى المراجعين للعيادات الجلدية **(1)**. يصيب متوسطي العمر, يسبب مشكلة جمالية إضافة للحكة التي قد تكون معيقة للحياة اليومية. تعتبر الستيروئيدات القشرية حجر الأساس في علاج المرض, لكن استخدامها قد يحمل الكثير من الآثار الجانبية ,إضافة لوجود مضادات استطباب تمنع استخدامها في بعض الأحيان .

هدف البحث:

تقييم فعالية الميترونيدازول الفموي في علاج الحزاز المسطح المنتشر.

طريقة ومواد الدراسة :

دراسة سريرية عشوائية شملت 30مريضاً مصابون بالحزاز المسطح المنتشر والمثبت نسيجياً, عولجوا بالميترونيدازول الفموي بجرعة 1 غ في اليوم ولمدة شهرين مع إجراء زيارات في الأيام 20-40-60 من العلاج ,ويتم فيها إعادة فحص المريض وتقييم الاستجابة وإجراء تحاليل مخبرية دموية, وبعدها قمنا بجمع البيانات وتحليلها ودراسة التأثيرات الجانبية الناجمة عن العلاج .

النتائج:

شكلت الإناث نسبة 66,7% من مجمل المرضى .وكان متوسط العمر لدى الذكور والإناث 46سنة وخمسة أشهر, انخفض عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة في نهاية العلاج بنسبة 63%, ولوحظ اختفاء الآفات القديمة بشكل يفوق 80% من مجمل الآفات بنسبة16,7%من المرضى وبشكل يفوق نصف الآفات القديمة بنسبة 56,7% من المرضى ,وتوقف ظهور الاندفاعات الجديدة بنسبة 37%من مجمل المرضى .

بشكل عام كانت نسبة الاستجابة الكلية (تامة 16,7% وجزئية 56,7%)73,4% , أشيع تأثير جانبي كان الغثيان وحدث بنسبة 10%.

الخلاصة :

الميترونيدازول الفموي ذو فعالية متوسطة في علاج الحزاز المسطح المنتشر مع مطاوعة جيدة وقلة التأثيرات الجانبية .

خلفية الدراسة :

تتضمن هذه المقدمة مبررات وهدف البحث .

مبررات البحث :

إن الحزاز المسطح من الأمراض الجلدية المنتشرة في دول العالم كله بما فيها بلادنا ويعاني غالبية المرضى من حكة شديدة ,عدا عن العيب الجمالي الذي يسببه المرض وكذلك المضاعفات التالية من فرط تصبغ وحاصة ندبية وفقدان الأظافر وغيرها.

رغم أن الستيروئيدات الجهازية تنجح عادة في ضبط المرض, إلا أن النكس بعد إيقاف العلاج غالباً مايحدث, كما أن تكرار العلاج يحمل في طياته الكثير من التأثيرات الجانبية للمعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات, فكان لابد من البحث عن خيارت علاجية أخرى تضبط المرض وبتأثيرات جانبية أقل .

يعتبر المترونيدازول من الأدوية المتوفرة ,رخيصة الثمن ,كما أن تداولها شائع في الأمراض الداخلية ,وقد أعطت بعض الدراسات العالمية نسبة تحسن جيدة على هذا الدواء في علاج المرض , من هنا كان الدافع لتجربته سريرياً في مشفانا لإثبات فعاليته وأمانه في علاج الحزاز المسطح المنتشر .

هدف البحث :

دراسة فعالية الميترونيدازول الفموي في علاج الحزاز المسطح المنتشر.

مكان وزمان الدراسة :

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية _كلية الطب البشري_جامعة دمشق .

امتدت الدراسة على مدى عام كامل من بداية شهر أيلول 2018-وحتى نهاية شهر آب 2019, وذلك على المرضى المراجعين للمشفى ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة لدخول الدراسة .

تكاليف الدراسة :

لا يوجد .

تصميم الدراسة :

دراسة تجريبية سريرية مستقبلية غير مضبوطة بشاهد .

prospective open labeled uncontrolled clinical trial

معايير القبول في الدراسة :

-أن يكون المريض مصاباً بالحزاز المسطح المنتشر (و يعتبر الحزاز المسطح منتشراً عندما يشمل على الأقل 20 % من مساحة سطح الجلد)**(116)**

-أن يكون عمر المريض بين 14_70سنة.

-ألا يكون هناك حمل أو إرضاع.

-ألا يكون هناك مرض كلوي أوكبدي شديد.

-إيقاف جميع العلاجات السابقة المستخدمة للمرض لفترة شهرين قبل البدء بالعلاج.

-المرض مثبت بالخزعة النسيجية.

معاييرالاستبعاد:

-العمر أقل من 14 وأكبر من 70 سنة.

-الحمل والإرضاع .

-التحسس للميترونيدازول أو أي دواء من زمرة النتروايميدازولات.

-وجود مرض كبدي او كلوي شديد.

حجم العينة :

بلغ حجم العينة 30 مريضاً من المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق والذين حققوا معايير الدخول خلال فترة الدراسة .

طريقة الدراسة :

يتم في الزيارة (0)اطلاع المريض على الدراسة والتأكد من تحقيق معايير القبول وغياب معايير الاستبعاد , وبعد أخذ الموافقة المستنيرة, يتم فحص المريض فحصاً سريرياً كاملاً لتقييم شدة وانتشار المرض, ويتم طلب التحاليل المخبرية التالية :CBC,ALT,AST,CR,Urea,كما أنه يتم إجراء خزعة نسيجية لتأكيد التشخيص .

في الزيارة رقم (1) وبعد ظهور النتائج (لكل من الخزعة المؤكدة للتشخيص والتحاليل الدموية والتي يجب أن تكون ضمن المجالات الطبيعية), يعطى كل مريض رقماً متسلسلاً حسب تاريخ المراجعة , ويتم وضعه على خطة العلاج وهي جرعة فموية من الميترونيدازول مقدرة ب 1غ مقسومة على مرتين خلال اليوم الواحد ولمدة شهرين مع التأكيد على استخدام المطريات .

يعاد فحص المرضى سريرياً في الأيام 20_40_60 من استمرار العلاج (وهي الزيارات 2و3و4), كما يعاد فحصCBC لهم مع الانتباه بحال حدوث أية تأثيرات جانبية للدواء(هضمية كالغثيان والمغص والإحساس بطعم معدني _جلدية كالشرى _عصبية كالصداعوالدوار _بولية كاغمقاق لون البول _دموية كنقص العدلات العكوس).

قسمنا الاستجابة حسب ثلاثة معايير (نفس المعايير المعتمدة في دراسات أخرى عالمية) **(117)** وهي :

1-تراجع الحكة .

2-تراجع الآفات القديمة .

3-توقف ظهور اندفاعات جديدة .

تقييم نتائج الدراسة :

تقييم الاستجابة كان كالتالي :(118)

-Complete response (الشفاء التام): هي توقف ظهور آفات جديدة مع زوال 80-100% من الآفات القديمة مع زوال الحكة.

-Partialy response (التحسن الجزئي): تراجع 50_80% من الآفات القديمة مع نكس موضعي لبعض الآفات خلال فترة المتابعة أواستمرار ظهور آفات جديدة, مع تحسن الحكة.

-None response (عدم الاستجابة): تراجع أقل من 50% من مجمل الآفات القديمة مع استمرار تشكل آفات جديدة و استمرار الحكة.

استمارة الموافقة على المشاركة في البحث بعد تفهم محتواه :

أنا الطبيبة لمى خالد رستم آغا ,طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمرض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري –جامعة دمشق –أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى :تقييم فعالية الميترونيدازول الفموي في علاج الحزاز المسطح المنتشر ويتضمن هذا البحث إجراء (الاستقصاءات ,العلاجات)التالية :

1-العلاج بالميترونيدازول الفموي بجرعة يومية 1 غ لمدة شهرين .

2-التقييم والمتابعة حتى نهاية فترة العلاج .

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا, يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث ,علماً أن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية , و أود أن أؤكد لكم أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها .

كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم 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 لن يحصل على أي تعويض أو مقابل مادي ,كما أن رفض المشاركة أو الانسحاب ليس له أية تبعات ,وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة .

وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت ,فمن يود المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة .

الموافقة على المشاركة :

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

الرقم المتسلسل للمشارك

التوقيع

التاريخ: / /

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

دمشق في / /

استبيان مرضى الحزاز المسطح المنتشر

التاريخ:

المعلومات الشخصية:

الاسم الثلاثي:	**الهاتف:**	**الجنس:**
العنوان:	**المهنة:**	**العمر:**

السوابق المرضية والدوائية والتحسسية :

مخبرياً:

ALT	**AST**	**CBC**
	CR	**UREA**

الفحص السريري للآفات خلال الفترة العلاجية:

رقم الزيارة	المناطق التشريحية المشتملة	وجود الحكة قبل البدء	تراجع الأفات القديمة	توقف ظهور آفات جديدة	تراجع الحكة	التحاليل المخبرية	تقييم الاستجابة
الزيارة (0)							
الزيارة (1)							
الزيارة (2)(اليوم 20 من العلاج)							
الزيارة(3)(اليوم40)							
الزيارة(4)(اليوم 60)							

العلاج المطبق:

الميترونيدازل الفموي 500مغ/مرتين باليوم ولمدة شهرين.

جمع النتائج وتحليلها :

تم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية مع حساب النسب , والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات ,وتساعد على فهمها بشكل أفضل ,كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة .

- تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (الجنس/العمر/توضّع الآفة/الحكة بمختلف مراحل المعالجة/ظهور افات جديدة/تقييم تراجع الآفات القديمة/نتيجة المعالجة/التأثيرات الجانبية)فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين فترات العلاج واتم استخدام اختبارات هي :

- تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:
- Normality Tests
- Frequencies
- Descriptive
- Chi Square
- AnovaT test

وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروق الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات .

وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من 0,05 يعتبر الفرق الملاحظ من أجلها محض صدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً,والعكس بالعكس ,حيث أن قيمة

P-Valueأقل من 0,05 يعتبر الفرق الملاحظ مهم إحصائياً.

النتائج :

أولاً:الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة :

وصف العينة :

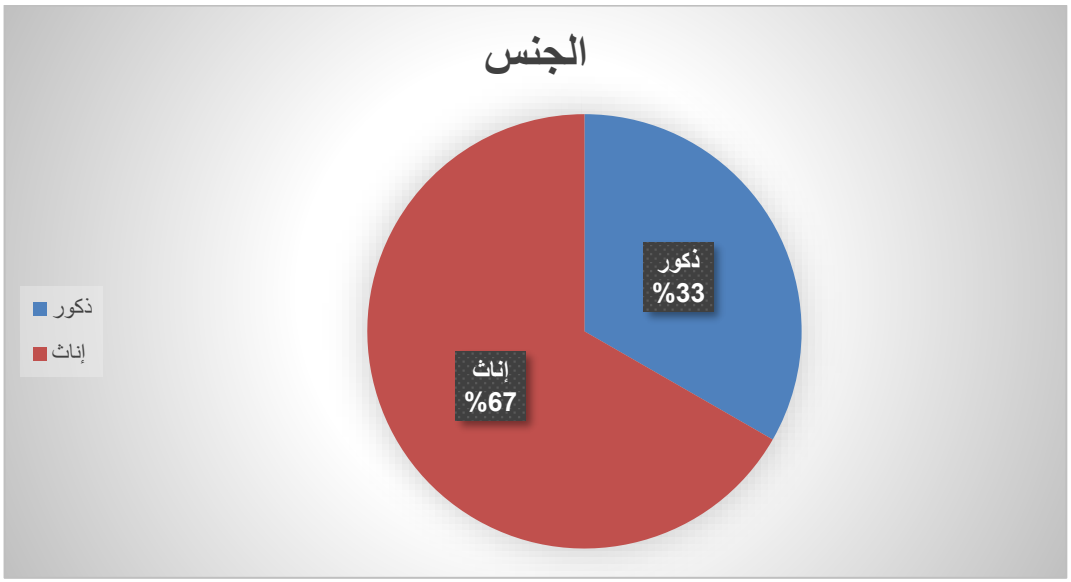
شملت عينة الدراسة 30 مريضاً مصابين بالحزاز المسطح المنتشر , تراوحت أعمارهم بين (16-69) سنة.

كان توزع المرضى في عينة البحث كما يلي:

أ-توزع عينة الدراسة وفقاً لجنس المريض :

يبين الجدول رقم(1)أن الفئة المسيطرة في عينة الدراسة هي فئة الإناث بنسبة 66,7%, أما الذكور فقد شكلوا نسبة 33,3% ويمكن رؤية هذا التوزع واضحاً في المخطط رقم (1)

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	10	%33.3
إناث	20	%66.7
المجموع	30	%100



مخطط رقم (1)

ب_توزع عينة الدراسة وفقاً لعمر المريض :

بلغ متوسط عمر المرضى 46سنة و5 أشهر, فيما شملت العينة مرضى تتراوح أعمارهم بين 16سنة و69 سنة.

جدول (2) يبيّن عدة معايير إحصائية كمتوسط العمر لمرضى الدراسة

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
	46 سنة و5 أشهر	13 سنة	16 سنة	69 سنة

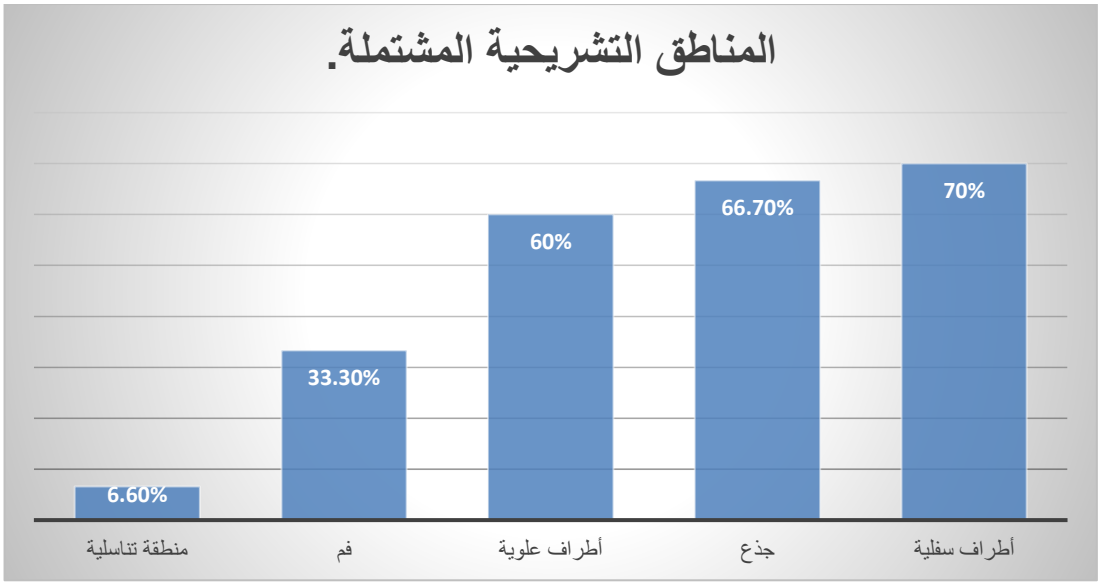
ج-توزع عينة الدراسة حسب أماكن توضع الآفات :

كانت النسبة الأعلى لتوزع الإصابة في عينة الدراسة تشمل الأطراف السفلية بنسبة 70%, بينما كانت أدنى نسبة للمنطقة التناسلية بنسبة 6,6%.

وهذا ما يوضحه الجدول رقم (3),والمخطط رقم (2).

جدول (3)يبيّن توزّع العينة بحسب توضّع الآفة

توضّع الآفة	العدد	النسبة المئوية
أطراف سفلية	21	%70
جذع	20	%66.7
أطراف علوية	18	%60
فم	10	%33.3
منطقة تناسلية	2	%6.6



مخطط رقم(2)

د-الاستقصاءات المخبرية :

تم إجراء التحاليل المخبرية لكافة المرضى وكانت كلها ضمن القيم الطبيعية .

ثانياً:الدراسة الإحصائية التحليلية :

تمت دراسة كل من وجود أو عدم وجود الحكة خلال أربع فترات زمنية (قبل البدءبالعلاج ,و بعد 20يوم , و40يوم ,و60يوم من العلاج), كذلك درسنا شفاء الآفات القديمة خلال ثلاث فترات (بعد العلاج ب20يوم ,و40يوم ,و60يوم), أيضاً ظهوراندفاعات جديدة خلال نفس الفترات السابقة .

كما درسنا الأعراض الجانبية الناجمة عن العلاج .

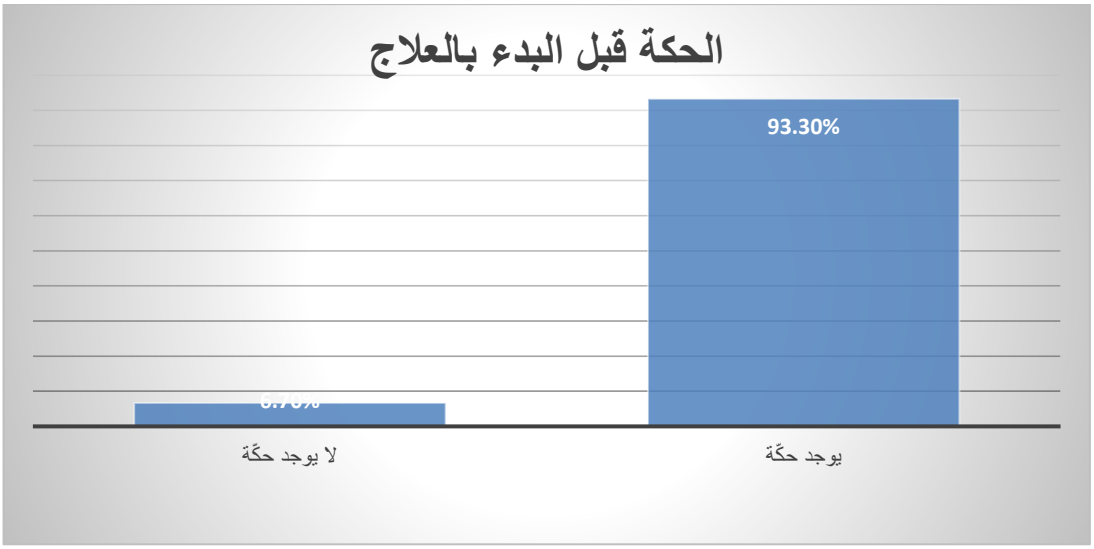
ا-دراسة الشعور بالحكة :

قبل العلاج كان عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة 28 مريضاً وهم يشكلون نسبة 93,3%, وفي نهاية الدراسة أصبح عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة 9 مرضى وهم يشكلون نسبة 30 %. وهذا يوضحه الجداول والمخططات التالية .

جدول (4)يبيّن توزّع العينة بحسب وجود الحكة قبل البدء بالعلاج

الحكة قبل البدء بالعلاج	العدد	النسبة المئوية
يوجد حكّة	28	%93.3
لا يوجد حكّة	2	%6.7
المجموع	30	%100

مخطط رقم (3)

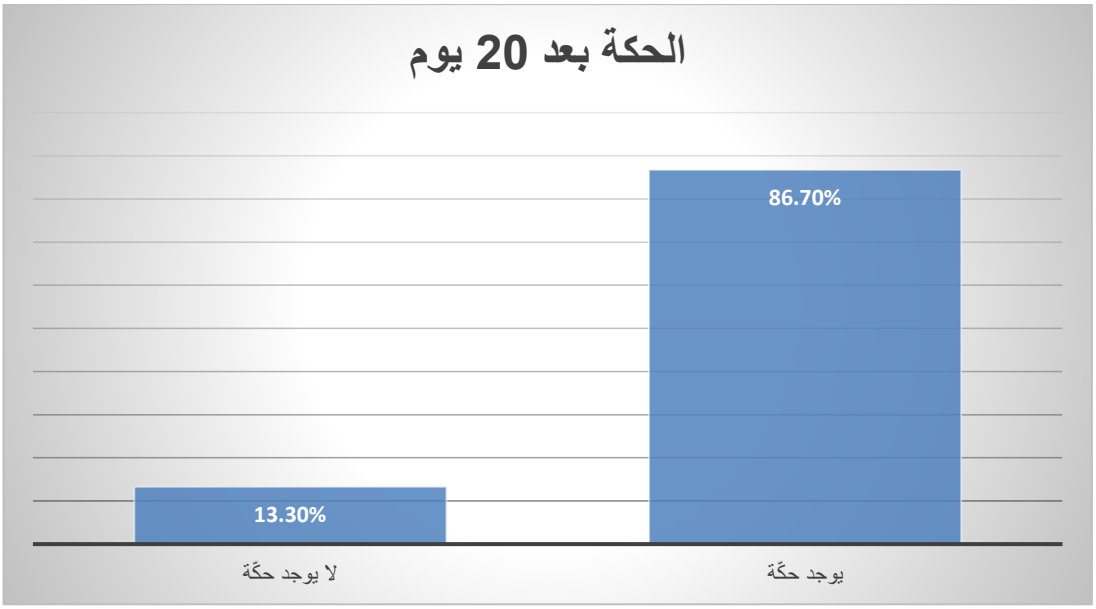


جدول (5)يبيّن توزّع العينة بحسب وجود الحكة بعد 20 يوم.

الحكة بعد 20 يوم	العدد	النسبة المئوية
يوجد حكّة	26	%86.7
لا يوجد حكّة	4	%13.3
المجموع	30	%100

يوضح الجدول السابق انخفاض ضئيل في عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة بعد 20 يوم من الاستمرار بالعلاج, حيث أصبح عددهم 26 مريض وهم يشكلون نسبة 86,7%.

كما يوضح ذلك المخطط التالي:

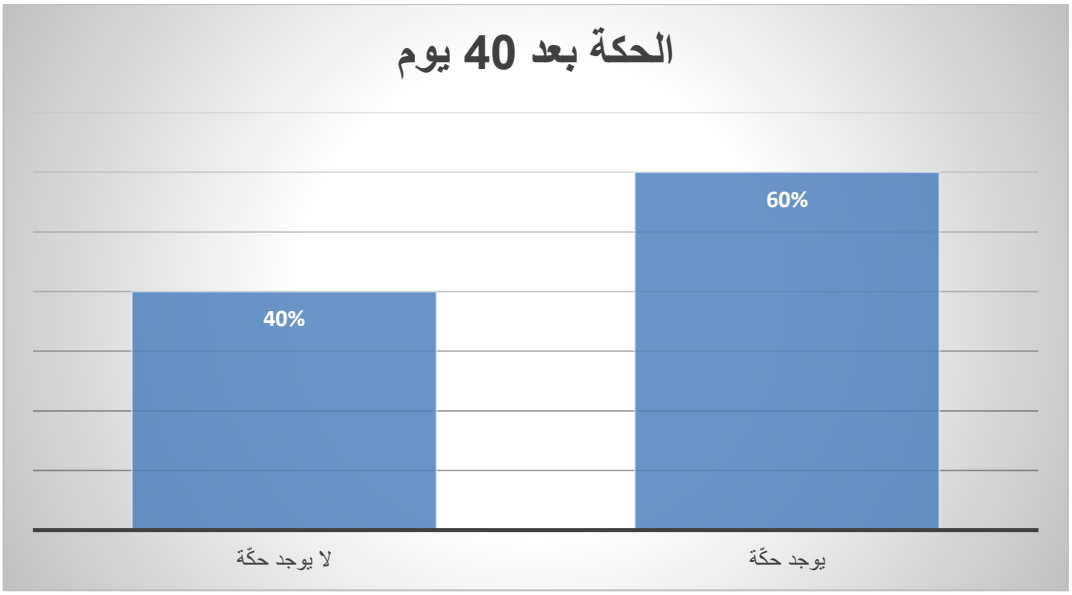


مخطط رقم (4)

جدول (6)يبيّن توزّع العينة بحسب وجود الحكة بعد 40 يوم.

الحكة بعد 40 يوم	العدد	النسبة المئوية
يوجد حكّة	18	%60
لا يوجد حكّة	12	%40
المجموع	30	%100

يوضح الجدول السابق أنه بعد 40يوم من البدء بالعلاج انخفض عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة إلى 18 مريض وهم يشكلون نسبة 60% ,وهذا ما يوضحه المخطط التالي .

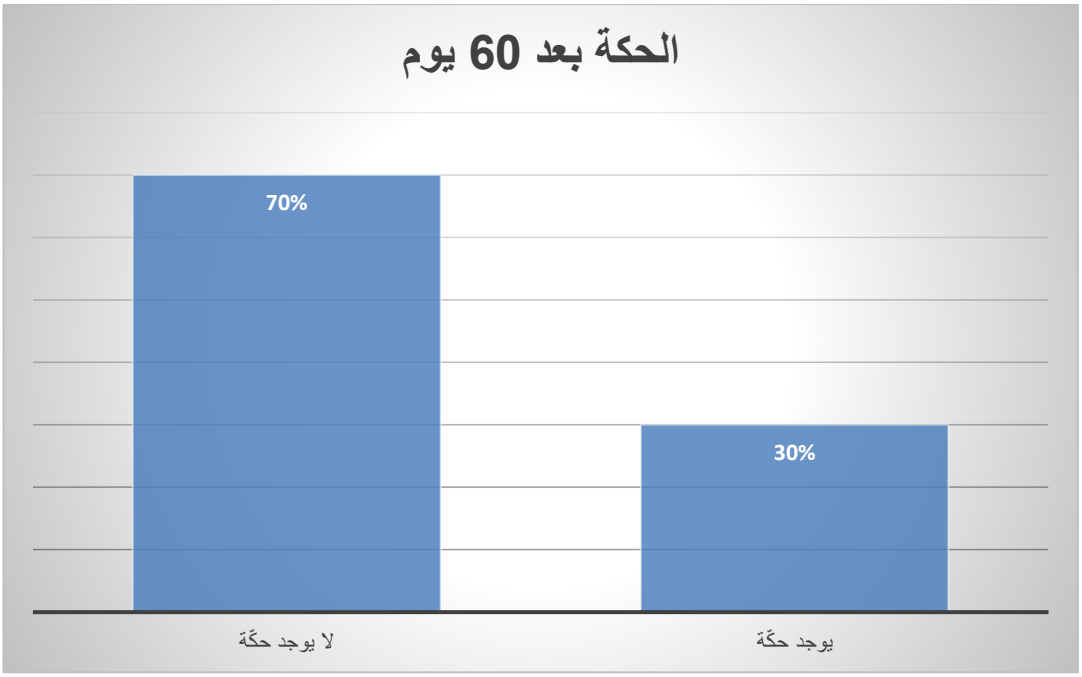


مخطط رقم (5)

أما بعد 60يوم أي في نهاية فترة العلاج فقد انخفض عدد المرضى الذين يشعرون بالحكة إلى 9 مرضى أي ما يعادل 30%.وهذا ما يوضحه الجدول والمخطط التاليين :

جدول (7)يبيّن توزّع العينة بحسب الحكة بعد 60 يوم

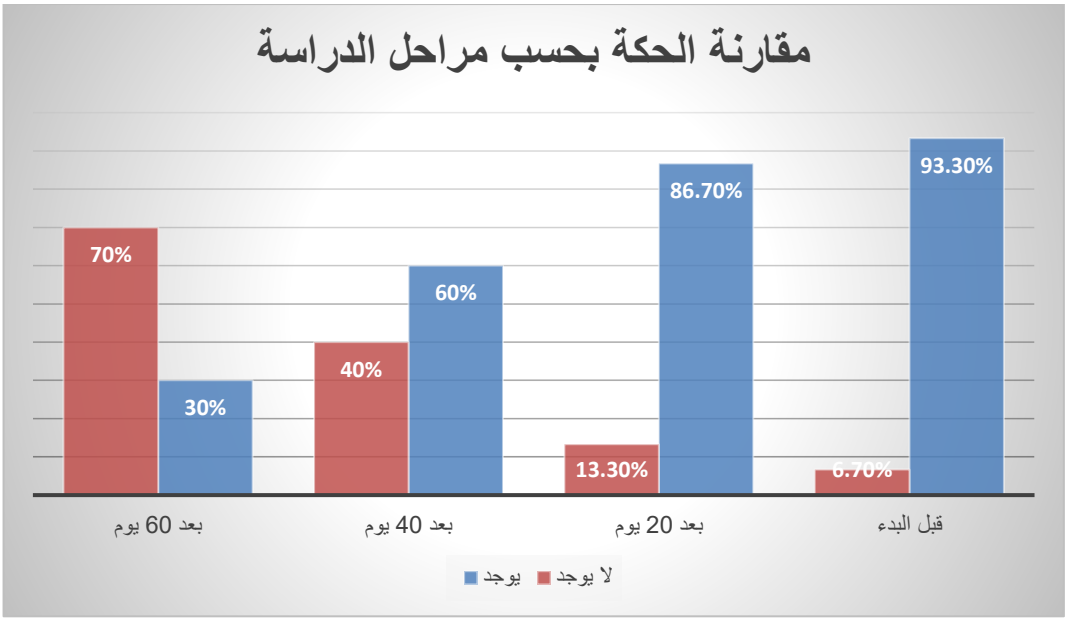
الحكة بعد 60 يوم	العدد	النسبة المئوية
يوجد حكّة	9	%30
لا يوجد حكّة	21	%70
المجموع	30	%100



مخطط رقم (6)

جدول (8)يبيّن المقارنة بوجود الحكة بحسب مراحل الدراسة.

مقارنة الحكة بحسب مراحل الدراسة	قبل البدء	بعد 20 يوم	بعد 40 يوم	بعد 60 يوم
يوجد	%93.30 (28 مريض)	%86.70 (26 مريض)	%60 (18 مريض)	%30 (9 مرضى)
لا يوجد	%6.70 (2 مريض)	%13.30 (4 مرضى)	%40 (12 مريض)	%70 (21 مريض)



مخطط رقم (7)

درسنا العلاقة ما بين وجود الحكة قبل البدء بالعلاج مع وجودها بعد 60 يوم من البدء به وذلك بحساب بالقيمة الاحتمالية P (بتطبيق اختبار كاي مربع) فكانت (P-Value=0.009) أصغر من مستوى الدلالة(0,05) وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام ذو دلالة معنوية بين الفترتين السابقتين بالنسبة لتراجع الحكة.

ب-دراسة توقف ظهور اندفاعات جديدة :

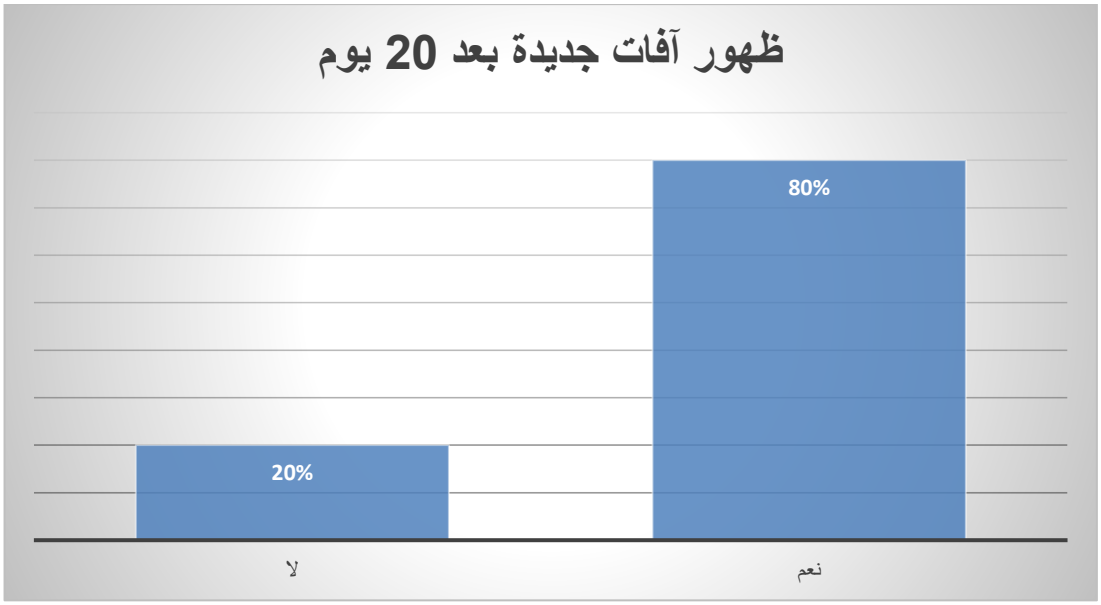
كان هناك انخفاض بعدد المرضى الذين ظهرت لديهم اندفاعات جديدة حيث بلغت نسبة 43% في نهاية فترة العلاج بعد أن كانت 80% بعد 20 يوم من البدء به.

جدول (9)يبيّن توزّع العينة بحسب ظهور آفات جديدة بعد 20 يوم.

ظهور آفات جديدة بعد 20 يوم	العدد	النسبة المئوية
نعم	24	%80
لا	6	%20
المجموع	30	%100

يبين الجدول السابق استمرار ظهور اندفاعات جديدة لدى 24 مريض بعد 20 يوم من الاستمرار بأخذ الدواء أي ما يعادل 80 % من المرضى .

وكذلك يتوضح ذلك في المخطط التالي :



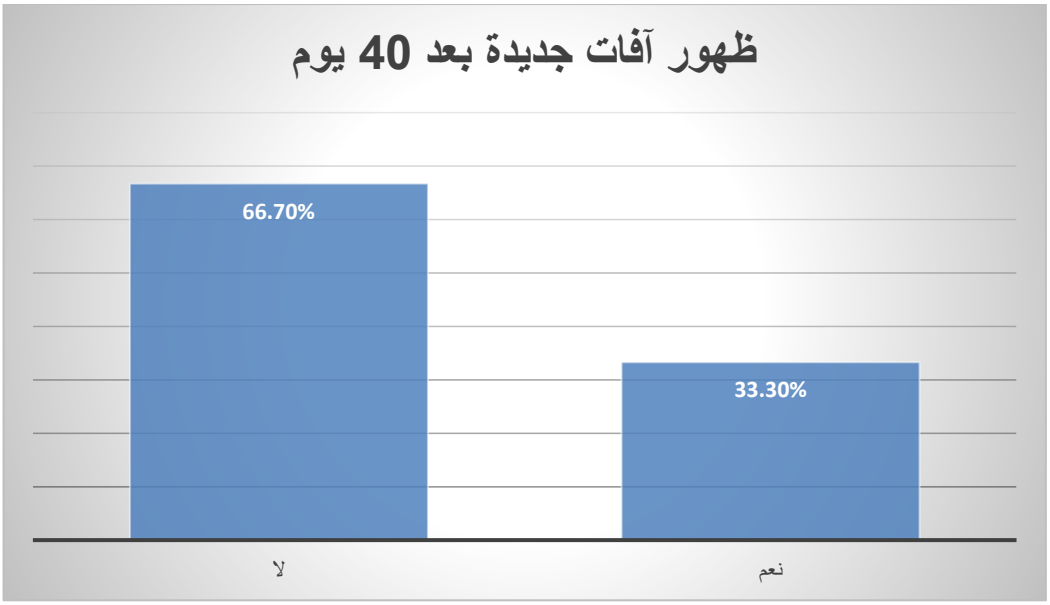
مخطط رقم (8)

أما بعد 40 يوم من الاستمرار بالعلاج فقد أبدى 10 مرضى من أصل 30 مريضاً استمرارية في ظهور اندفاعات جديدة فكانت نسبتهم 33,3%.

يتوضح ذلك في الجدول والمخطط التاليين :

جدول (10)يبيّن توزّع العينة بحسب ظهور آفات جديدة بعد 40 يوم.

ظهور آفات جديدة بعد 40 يوم	العدد	النسبة المئوية
نعم	10	%33.3
لا	20	%66.7
المجموع	30	%100

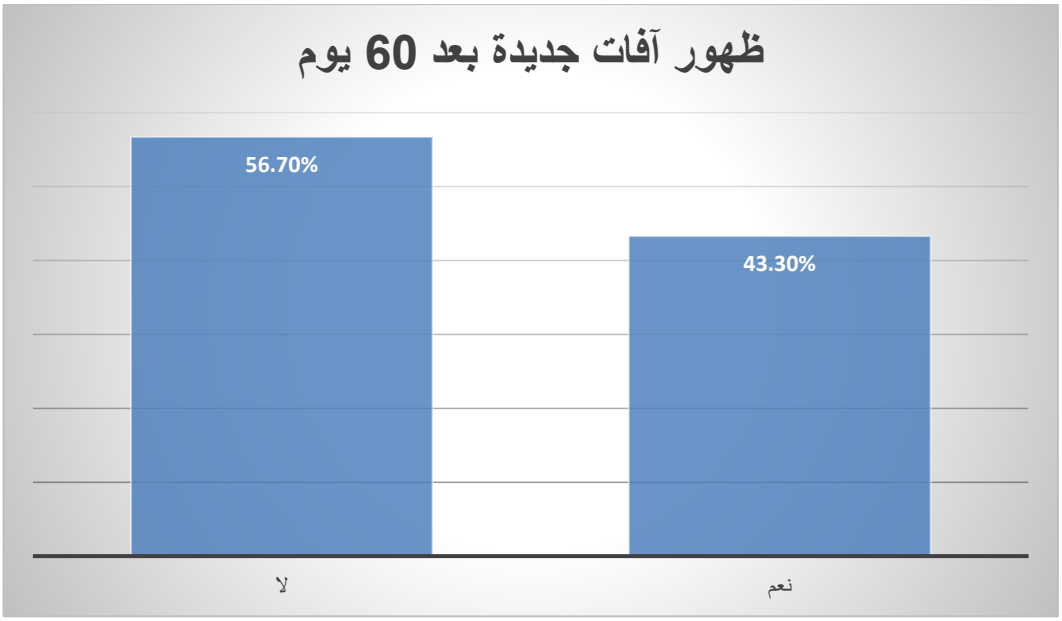


مخطط رقم (9)

وبعد 60 يوم من الاستمرار بالعلاج ارتفع عدد المرضى الذين ظهرت لديهم اندفاعات جديدة إلى 13 مريضاً فكانت نسبتهم 43,3% .وهذا ما يوضحه الجدول والمخطط التاليين :

جدول (11)يبيّن توزّع العينة بحسب ظهور آفات جديدة بعد 60 يوم.

ظهور آفات جديدة بعد 60 يوم	العدد	النسبة المئوية
نعم	13	%43.3
لا	17	%56.7
المجموع	30	%100

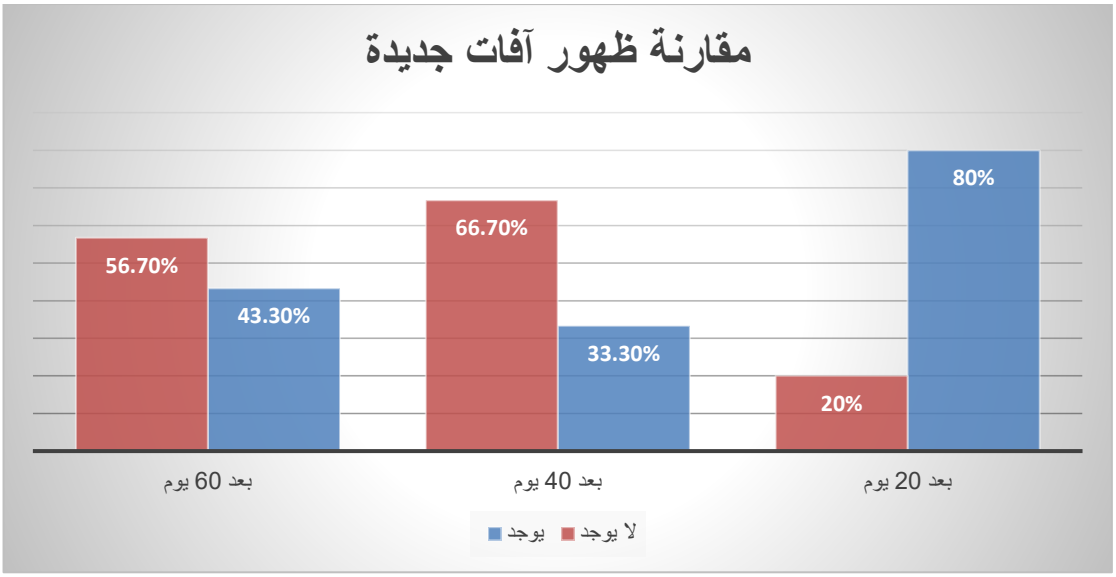


مخطط رقم (10)

- فيما يلي جدول ومخطط يوضحان المقارنة بنسب المرضى الذين أبدوا ظهور اندفاعات جديدة في فترات التقييم في الدراسة .

جدول (12)يبيّن المقارنة بظهور آفات جديدة بحسب مراحل الدراسة.

مقارنة ظهور آفات جديدة	بعد 20 يوم	بعد 40 يوم	بعد 60 يوم
يوجد	%80 24 مريض	%33.30 10 مرضى	%43.30 13 مريض
لا يوجد	%20 6 مرضى	%66.70 20 مريض	%56.70 17 مريض



مخطط رقم(11)

درسنا العلاقة ما بين ظهور آفات جديدة بعد 20 يوم من البدء بالعلاج وبعد 60 يوم من البدء به, وذلك بحساب القيمة الاحتمالية (P) بتطبيق اختبار كاي مربع , فكانت P- Value=0.017وهي أصغر من مستوى الدلالة (0.05)،وبالتالي يوجد فروق إحصائية هامة ذو دلالة معنوية بينهما بالنسبة لظهور آفات جديدة .

ج-دراسة تراجع الآفات القديمة :

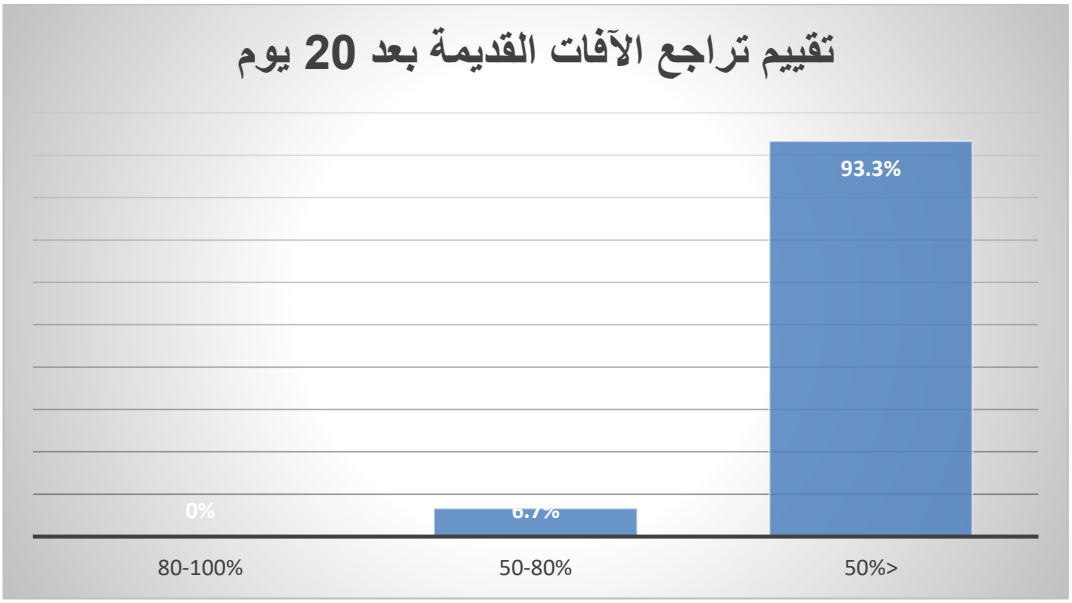
درسنا نسب المرضى الذين أبدوا تراجعاً في الآفات القديمة على 3 فترات (بعد 20 يوم وبعد 40 يوم وبعد 60 يوم من العلاج), كما يلي:

يبين الجدول التالي أن تراجع الآفات القديمة حدث بنسبة تقل عن 50 % من مجمل الآفات لدى 28 مريض (يشكلون نسبة 93,3%), كما حدث تراجعاً بنسبة 50-80%من مجمل الآفات القديمة لدى مريضين (يشكلون نسبة 6,7%),وذلك بعد 20 يوم من البدء بالعلاج .

جدول (13)يبيّن توزّع العينة بحسب تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 20 يوم.

تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 20 يوم	العدد	النسبة المئوية
<%50	28	%93.3
%80-50	2	%6.7
%100-80	0	%0
المجموع	30	%100

وهذا ما يوضحه المخطط التالي :

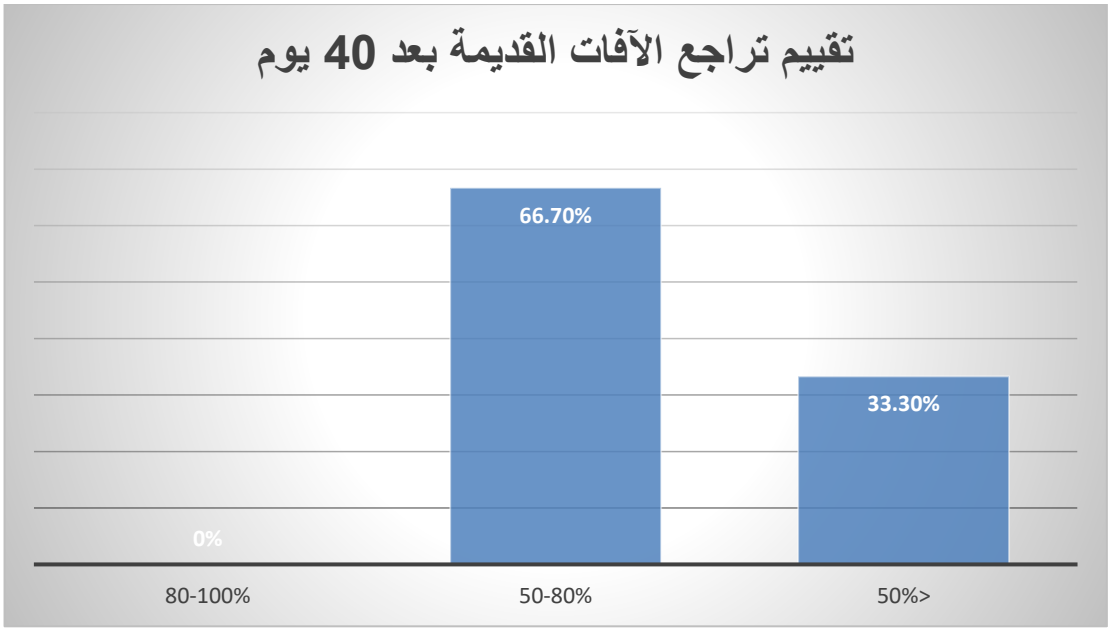


مخطط رقم (12)

أما بعد 40 يوم من البدء بالعلاج فقد أصبح عدد المرضى الذين تراجعت لديهم الآفات بنسبة 50-80% من مجمل الآفات القديمة, 20 مريضاً وتقدر نسبة هؤلاء المرضى ب 66,7%, نرى ذلك في الجدول والمخطط التاليين :

جدول (14)يبيّن توزّع العينة بحسب تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 40 يوم.

تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 40 يوم	العدد	النسبة المئوية
<%50	10	%33.3
%80-50	20	%66.7
%100-80	0	%0
المجموع	30	%100

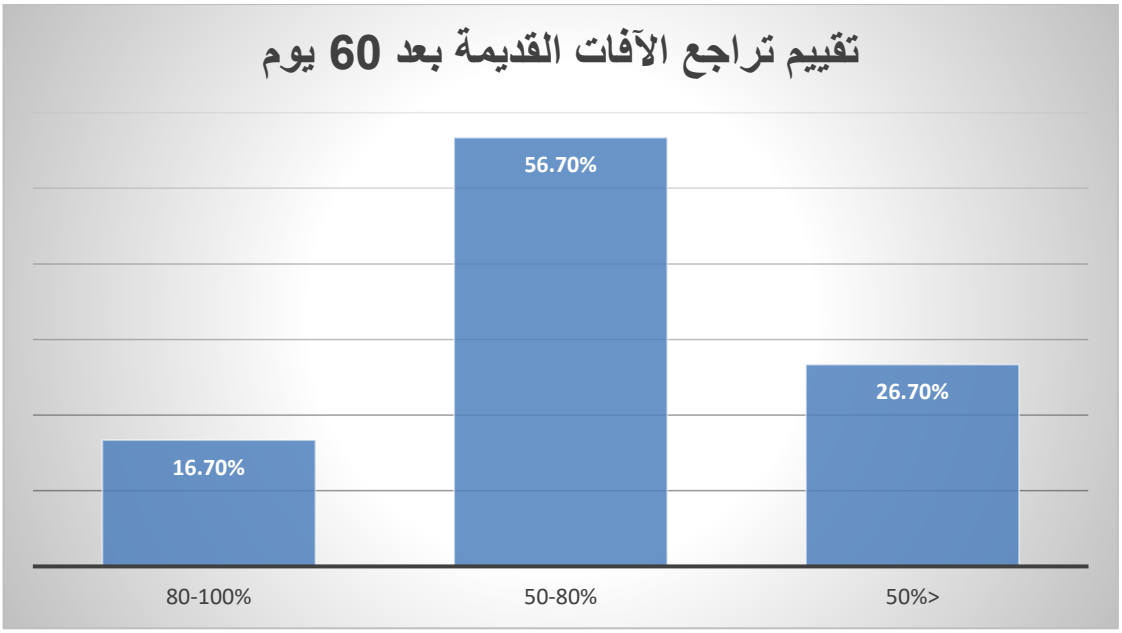


مخطط رقم(13)

أما بعد 60 يوم من العلاج فقد ظهرت مجموعة من المرضى (5 مرضى) ,تقدر نسبتهم ب(16,7%), تراجعت لديهم الآفات القديمة بنسبة تفوق 80% من مجمل الآفات, كما أصبحت نسبة المرضى الذين تراجعت لديهم الآفات بنسبة 50-80% من مجمل الآفات القديمة (56,7%), وهذا ما يوضحه الجدول والمخطط التاليين :

جدول (15)يبيّن توزّع العينة بحسب تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 60 يوم.

تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 60 يوم	العدد	النسبة المئوية
<%50	8	%26.7
%80-50	17	%56.7
%100-80	5	%16.7
المجموع	30	%100

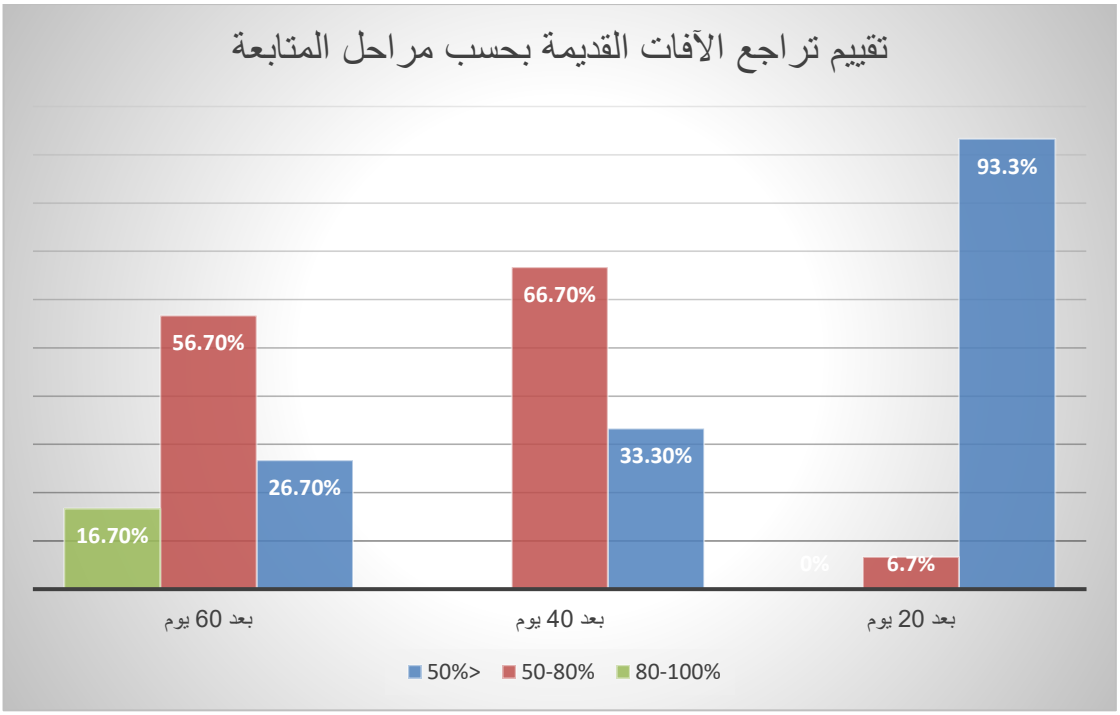


مخطط رقم (14)

وفيما يلي جدول ومخطط للمقارنة بعدد ونسب المرضى الذين تراجعت لديهم الآفات القديمة خلال فترات التقييم الثلاث :

جدول (16)يبيّن المقارنة بتقييم تراجع الآفات القديمة بحسب مراحل الدراسة:

تقييم تراجع الآفات القديمة بحسب مراحل المتابعة	بعد 20 يوم	بعد 40 يوم	بعد 60 يوم
<%50	% 93,3 (28 مريض)	%33.3 (10 مرضى)	%26.7 (8مرضى)
%80-50	% 6,7 (2 مريض)	%66.7 (20 مريض)	%56.7 (17 مريض)
%100-80	%0	%0	%16.7 (5 مرضى)



مخطط رقم (15)

سجلت الآفات القديمة بعد 20 يوم من أخذ الدواء تراجعاً بنسبة تقل عن 50 % لدى غالبية المرضى(28 مريضاً, نسبتهم 93,3%),بينما في الزيارة التالية أي بعد 40 يوم لوحظ تراجعاً أكبر للآفات القديمة بنسبة 50-80% لدى 20 مريضاً (نسبتهم66,7%) ,بينما سجل 5 مرضى (نسبتهم 16.7%) بنهاية الدراسة شفاء لما يتجاوز ال 80 % من الآفات القديمة .

درسنا العلاقة ما بين تراجع الآفات القديمة بعد 20 يوم من البدء بالعلاج و بعد 60 يوم من البدء به , وذلك من خلال حساب القيمة الاحتمالية P بتطبيق اختبار كاي مربع فكانت (P-Value=0.005) أصغر من مستوى الدلالة (0.05), وبالتالي يوجد فروق إحصائية هامة ذات دلالة معنوية بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لتراجع الآفات القديمة .

د-دراسة حالة الشفاء :

- في نهاية فترة العلاج :حقق (5 مرضى) شفاءً تاماً أي بنسبة (16,7%).
- و(17 مريض) حقق تحسناً جزئياً أي بنسبة (56,7%).
- وبالتالي حقق (22 مريض) من أصل 30 مريض استجابة (بين تامة وجزئية) أي بنسبة (73,4%).
- بينما كان عدد المرضى الذين لم يحققوا أية استجابة على العلاج(8 مرضى) أي بنسبة (26,7%).

فيما يلي ثلاثة جداول توضح موجودات المرضى بحسب نتيجة معالجتهم (شفاء تام-تحسن جزئي-عدم استجابة):

- حيث أن حدوث الشفاء التام يتطلب تحقيق ثلاثة معايير **(118)** (زوال الحكة , توقف ظهور آفات جديدة, تراجع الآفات القديمة بنسبة تزيد عن 80% من مجمل هذه الآفات), وهذا ما توفر لدى 5 مرضى من مجمل العينة ,وهذا ما يوضحه الجدول التالي :

حالات الشفاء التام			
العدد	5مريض	**النسبة من أصل العينة**	%16.7
وجود الحكة بعد 60 يوم	يوجد	0	%0
	لا يوجد	5 مريض	%100
ظهور اندفاعات جديدة بعد 60 يوم	نعم	0	%0
	لا	5 مريض	%100
تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 60 يوم	<%50	0	%0
	%80-50	0	%0
	%100-80	5 مريض	%100

جدول رقم(17)

- أما حدوث التحسن الجزئي فهو يتطلب تحقيق ما يلي **(118)** (تراجع الآفات القديمة بنسبة 50-80% من مجمل هذه الآفات ,سواء كانت الآفات لدى المريض حاكة أو غير حاكة, وسواء ظهرت لديه آفات جديدة أو لم تظهر), وهذا ما توفر لدى 17 مريضاً من مجمل العينة .يوضح ذلك الجدول التالي :

حالات التحسن الجزئي			
العدد	17 مريض	النسبة من أصل العينة	%56.7
وجود الحكة بعد 60 يوم	يوجد	1 مريض	%5.9
	لا يوجد	16مريض	%94.1
ظهور اندفاعات جديدة بعد 60 يوم	نعم	5مريض	%29.4
	لا	12مريض	%70.6
تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 60 يوم	<%50	0	%0
	%80-50	17مريض	%100
	%100-80	0	%0

جدول رقم (18)

- أما المرضى الذين لم يحققوا أية استجابة فهم من استمرت لديهم الحكة واستمر ظهور آفات جديدة لديهم وتراجعت الآفات القديمة بنسبة تقل عن 50% من مجمل هذه الآفات, هذا ما يوضحه الجدول التالي .

حالات عدم الاستجابة			
العدد	8 مرضى	النسبة من أصل العينة	%26.7
وجود الحكة بعد 60 يوم	يوجد	8 مرضى	%100
	لا يوجد	0	%0
ظهور اندفاعات جديدة بعد 60 يوم	نعم	8 مرضى	%100
	لا	0	%0
تقييم تراجع الآفات القديمة بعد 60 يوم	<%50	8 مرضى	%100
	%80-50	0	%0
	%100-80	0	%0

جدول رقم (19)

فيما يلي جدول يوضح تقاطع المتغيرات الثلاثة (وجود الحكة –ظهور آفات جديدة –تراجع الآفات القديمة) لدى المرضى بنهاية فترة العلاج لمعرفة نسب توزع العينة بحسب نتيجة العلاج ,نلاحظ من الجدول (بنهاية فترة العلاج): أن 8 مرضى استمرت لديهم الحكة وظهور الاندفاعات الجديدة وكان تراجع الآفات القديمة لديهم بنسبة تقل عن 50 %, وأن 17 مريض تراجعت لديهم الآفات الآفات القديمة بنسبة 50 -80% (1 مريض منهم استمرت لديه الحكة وغابت الاندفاعات الجديدة , و5 مرضى غابت لديهم الحكة واستمرت الاندفاعات الجديدة, و11 مريض دون حكة ودون اندفاعات جديدة), كما يوضح الجدول أن 5 مرضى تراجعت لديهم الآفات القديمة بنسبة 80 -100% مع غياب الحكة وغياب الاندفاعات الجديدة.

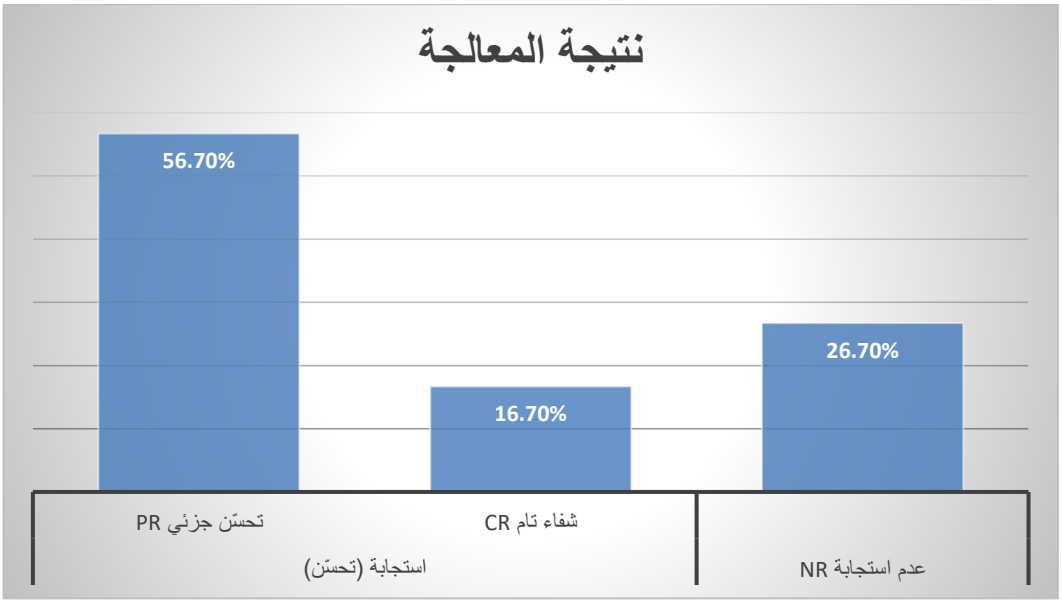
جدول (20)تقاطع (وجود الحكة-ظهور آفات جديدة-تراجع الآفات القديمة) للمرضى بعد 60 يوم من العلاج

		تقييم تراجع الآفات القديمة					
		<%50		%80-50		%100-80	
يوجد حكة	يوجد اندفاعات جديدة	8مرضى	%26.7	0	%0	0	%0
	لا يوجد اندفاعات جديدة	0	%0	1 مريض	%3.3	0	%0
لا يوجد حكة	يوجد اندفاعات جديدة	0	%0	5مرضى	%16.7	0	%0
	لا يوجد اندفاعات جديدة	0	%0	11مرضى	%36.6	5مرضى	%16.7

فيما يلي جدول ومخطط يوضحان توزع العينة بحسب نتيجة العلاج (شفاء تام-تحسن جزئي-عدم استجابة)

جدول (21)يبيّن توزّع العينة بحسب نتيجة المعالجة

نتيجة المعالجة		العدد	النسبة المئوية
عدم استجابةNR		8	%26.7
استجابة	شفاء تام CR	5	%16.7
	تحسن جزئي PR	17	%56.7
المجموع		30	%100



مخطط رقم (16)

ه-دراسة الأعراض الجانبية :

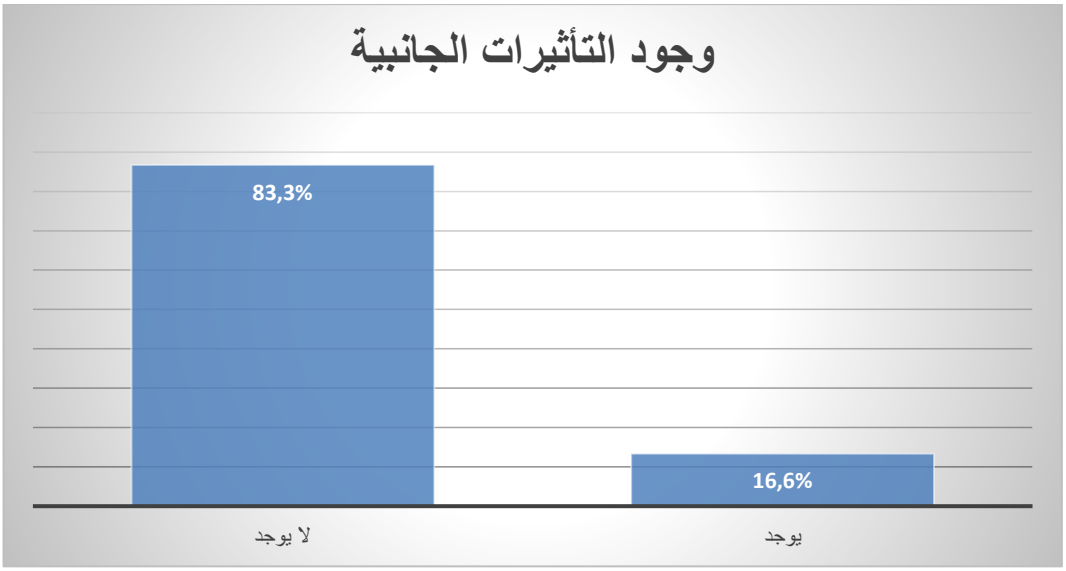
ظهرت تأثيرات جانبية للدواء خلال فترة المعالجة لدى 5 مرضى وهم يشكلون نسبة 16,66% توزعوا كالتالي (إحساس بطعم معدني +غثيان لدى مريضين , غثيان +ألم بطني لدى مريض واحد , صداع خفيف لدى مريض واحد , نقص عدلات طفيف وفقر دم خفيف لدى مريض واحد), دون أن تكون هذه التأثيرات سبباً في إيقاف العلاج.

بينما لم يكن هناك تأثيرات جانبية للدواء لدى 25 مريض وهم يشكلون نسبة 83,33% .

وهذا ما يوضحه الجدول والمخطط التاليين :

جدول (22)يبيّن توزّع العينة بحسب وجودالتأثيرات الجانبية

التأثيرات الجانبية	العدد	النسبة المئوية
يوجد	5	%16,66
لا يوجد	25	%83,33
المجموع	30	%100

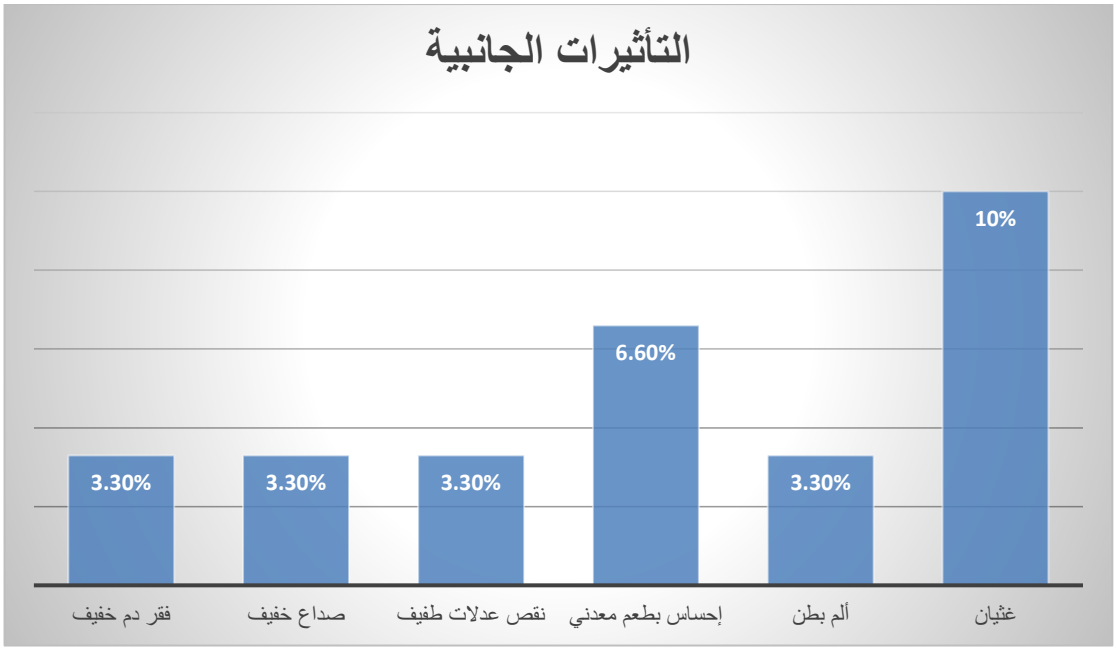


مخطط (17)

- فيما يلي جدول ومخطط يوضحان نسبة حدوث كل تأثير جانبي لدى مجموعة المرضى وكان أشيعها الغثيان والذي ظهر لدى 3 مرضى :

جدول (23)يبيّن توزّع العينة بحسب التأثيرات الجانبية.

التأثيرات الجانبية	العدد	النسبة المئوية
غثيان	3	%10
ألم بطن	1	%3.3
إحساس بطعم معدني	2	%6.6
نقص عدلات طفيف	1	%3.3
صداع خفيف	1	%3.3
فقر دم خفيف	1	%3.3



مخطط(18)

*دراسة تأثير الجنس على نتيجة العلاج :

كانت نسبة الاستجابة لدى الإناث أعلى من نسبة الاستجابة لدى الذكور في عينة الاستجابة (حيث استجاب 7 ذكور من أصل 22 مريضاً مستجيباً على العلاج وهم يشكلون نسبة 31,8%, بينما استجابت 15 إناث من أصل 22 مريضاً مستجيباً على العلاج وهم يشكلون نسبة 68,2%).يتوضح ذلك في الجدول التالي :

	نتيجة المعالجة			
	استجابة		عدم استجابة	
ذكور	7	%31.8	3	%37.5
إناث	15	%68.2	5	%62.5

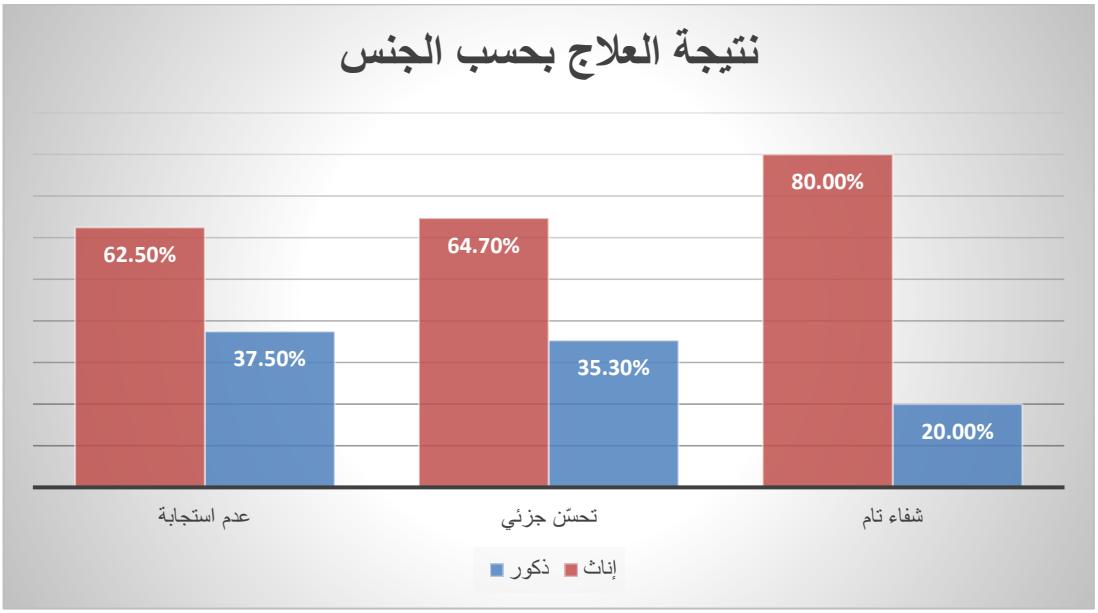
جدول رقم (24)

يوضح الجدول والمخطط التاليين :

أن الشفاء التام قد حدث عند مريض ذكر واحد بينما حدث لدى 4 إناث ,بينما حدث التحسن الجزئي لدى 6 مرضى ذكور , و11 مرضى إناث .أما عدم الاستجابة للعلاج فقد حدثت لدى 3 مرضى ذكور و5 مرضى إناث.

جدول (25) يبيّن علاقة الجنس بنتيجة المعالجة

	نتيجة المعالجة					
	شفاء تام		تحسن جزئي		عدم استجابة	
ذكور	1	%20	6	%35.3	3	%37.5
إناث	4	%80	11	%64.7	5	%62.5



مخطط (19)

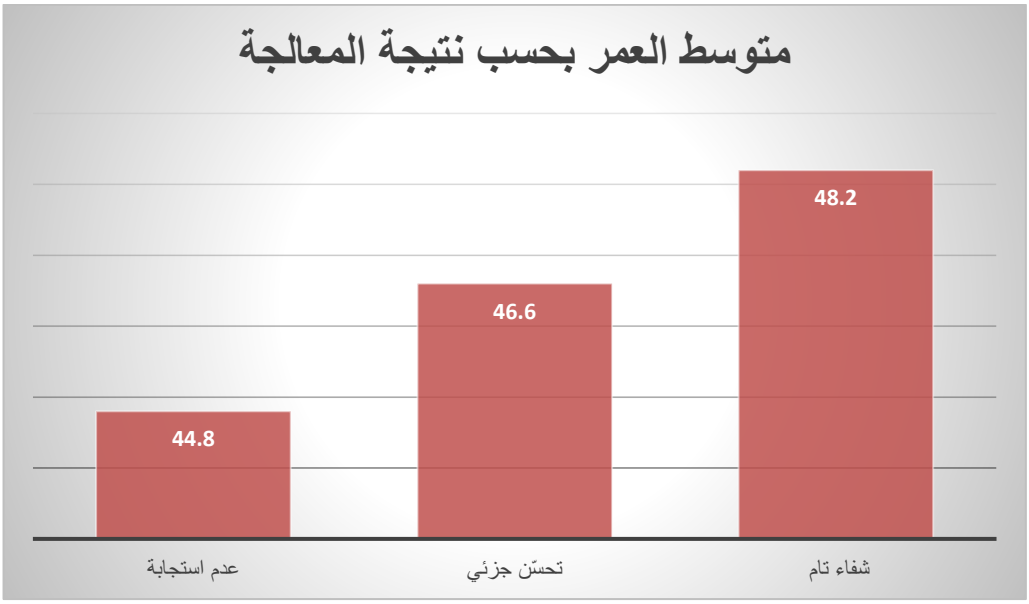
- قمنا بدراسة العلاقة ما بين جنس المريض و نتيجة المعالجة لنبحث فيما إذا كان هناك تأثير للجنس على الاستجابة للعلاج, وذلك بتطبيق اختباركاي مربع , حيث بلغت القيمة الاحتمالية (P-Value=0.782) وهي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) ,أي لا يوجد فارق إحصائي هام وبالتالي لا يوجد تأثير للجنس على نتيجة العلاج .

*دراسة تأثير العمر على نتيجة العلاج :

يوضح الجدول والمخطط التاليين أن متوسط عمر المرضى الذين حققوا شفاءً تاماً كان 48,2 سنة, بينما بلغ متوسط عمر المرضى الذين حققوا تحسناً جزئياً 46,6سنة ,أما متوسط عمر المرضى الذين لم يحققوا أية استجابة فقد بلغ 44,8 سنة .

جدول رقم (26)يوضح متوسط عمر المرضى بحسب نتيجة العلاج

	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
شفاء تام	48.2	18	16	60
تحسن جزئي	46.6	12	30	69
عدم استجابة	44.8	12	21	62



مخطط رقم (20)

- قمنا بدراسة العلاقة بين متوسط عمر المرضى ونتيجة المعالجة باستخدام اختبار الفروق لنبحث فيما إذا كان هناك تأثير لمتوسط عمر المريض على الاستجابة للعلاج، وذلك بتطبيق اختبار Anova , حيث بلغت القيمة الاحتمالية(P-

Value=0.905)وهي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام أي لا يوجد تأثير لعمر المريض على نتيجة العلاج .

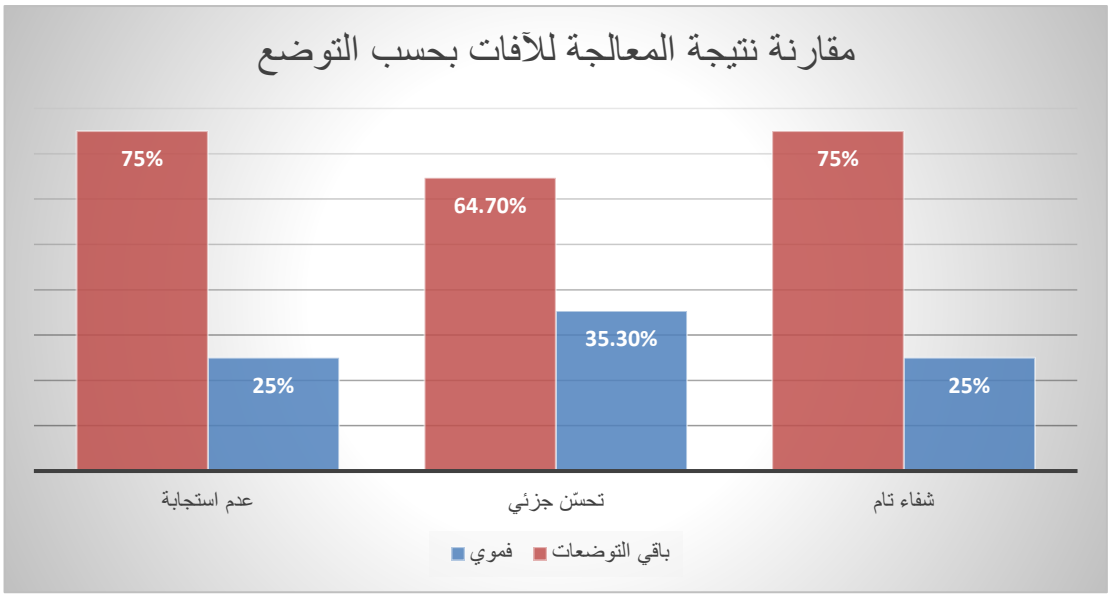
*دراسة تأثير التوضع المخاطي الفموي على نتيجة العلاج:

بلغ عدد المرضى الذين لديهم إصابة بالمخاطية الفموية والذين حققوا استجابة على العلاج (كلية وجزئية) 8 مرضى (2 شفاء تاماً و6 مرضى تحسن جزئي) ,بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يكن لديهم إصابة مخاطية فموية وحققوا استجابة على العلاج 14 مريض (3 شفاء تاماً و11 تحسن جزئي).

.وهذا ما يوضحه الجدول والمخطط التاليين :

التوضّع	نتيجة المعالجة					
	شفاء تام		تحسن جزئي		عدم استجابة	
حزاز مسطح منتشر متضمن إصابة مخاطية فموية	2	%25	6	%35.3	2	%25
حزاز مسطح منتشر دون إصابة مخاطية فموية	3	%75	11	%64.7	6	%75

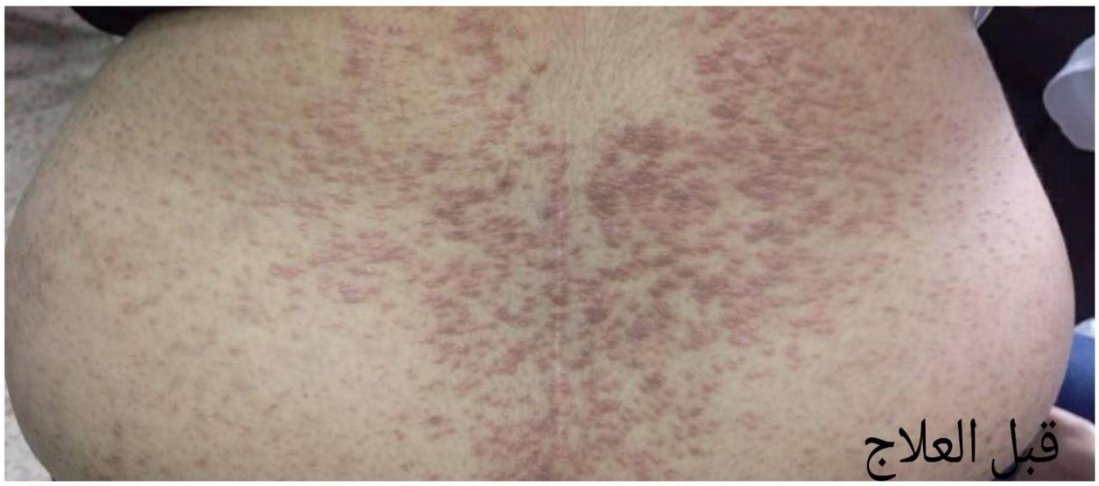
جدول (27) يبيّن علاقة التوضّع الفموي بنتيجة المعالجة.



مخطط رقم (21)

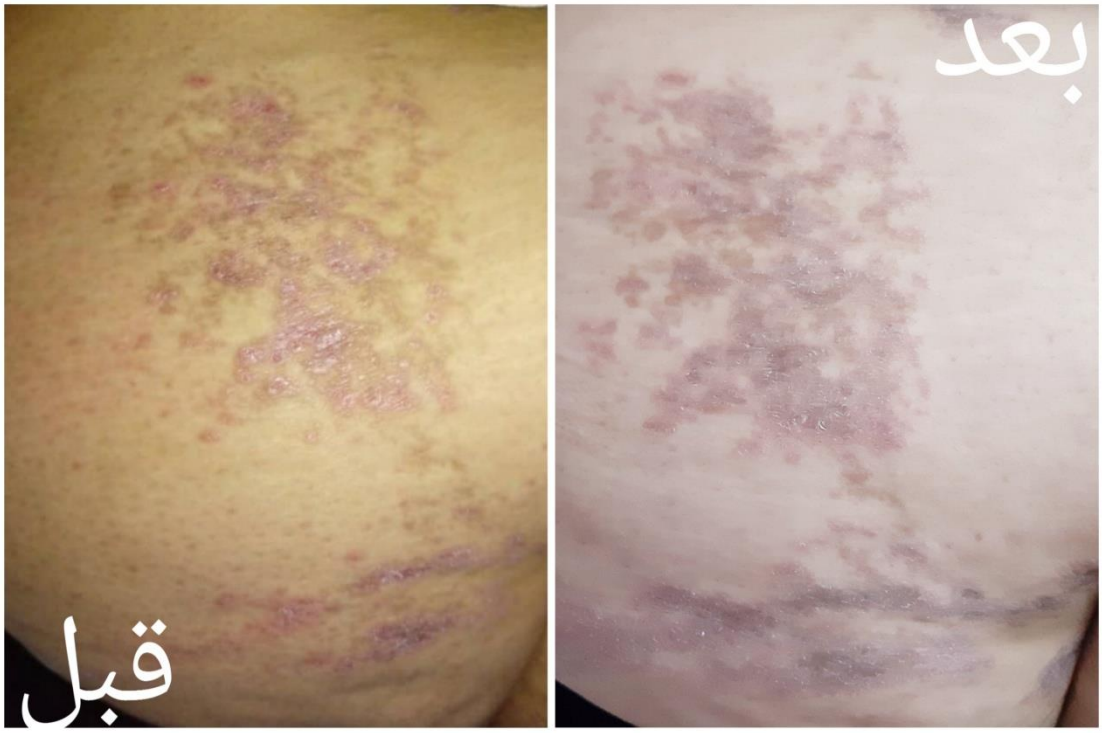
قمنا بدراسة العلاقة بين نتيجة العلاج وتوضع الآفات (حزاز مسطح متضمن إصابة مخاطية فموية وحزاز مسطح غير متضمن إصابة مخاطية فموية) لمعرفة ما إذا كان هناك تأثير للتوضع على نتيجة العلاج وذلك بحساب القيمة الاحتمالية P بتطبيق اختبار كاي مربع فكانت (P-Value=0.827) وهي أكبر من مستوى الدلالة(0,05) , أي لا يوجد فرق إحصائي هام وبالتالي لا يوجد تأثير للتوضع المخاطي الفموي على نتيجة العلاج .

فيما يلي صور لبعض مرضى الدراسة قبل وبعد العلاج:



قبل البدء بالعلاج

بعد انتهاء العلاج


قبل
بعد

قبل البدء بالعلاج

بعد انتهاء العلاج

قبل

بعد

قبل

بعد

التحليل والمناقشة :

سنقوم بمناقشة صفات العينة المدروسة ونتائج الطريقة العلاجية المطبقة ,ومن ثم مقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية حول طريقة علاجية مماثلة للحزاز المسطح.

- تم إجراء دراسة تجريبية سريرية مستقبلية غير مضبوطة بشاهد ,لتقييم فعالية الميترونيدازول الفموي في علاج الحزاز المسطح المنتشر على 30 مريض ,لم ينسحب أي مريض من الدراسة ,تمت مراقبتهم كل 20يوم على مدى شهرين .

- تم تقييم النتائج عن طريق تراجع الشعور بالحكة ,توقف ظهور اندفاعات جديدة , وتراجع الآفات القديمة .

- التوزع حسب الجنس : شكلت الإناث في هذه الدراسة حوالي ثلثي المرضى بنسبة 66,7% , قد يعود ذلك للعامل الهرموني كمسبب في إحداث الحزاز المسطح , وهذا يتوافق مع كثير من الدراسات العالمية والتي طغت فيها نسبة الإناث على الذكور .

- التوزع بحسب العمر :بلغ المتوسط الحسابي لأعمار عينة الدراسة 46 سنة وخمسة أشهر ,وبالتالي شكل متوسطو العمر النسبة الأكبر من مرضى الدراسة ,وهذا ما يتوافق مع ما تذكره أغلب المراجع بأن المرض أشيع لدى متوسطي العمر بين العقدين الرابع والسادس .**(1)**

وعند دراسة العلاقة بين العمر ونتيجة العلاج لم نجد أي فروق إحصائية ,وبالتالي لم يكن للعمر تأثير على نتيجة العلاج .

- من حيث التوضعات :كانت النسبة الأعلى لتوزع الإصابة في عينة الدراسة تشمل الأطراف السفلية بنسبة 70%, بينما كانت أدنى نسبة للمنطقة التناسلية بنسبة 6,6%.

بينما شكلت إصابة المخاطية الفموية نسبة 33,3%, وقد درسنا علاقة التوضع الفموي والتوضعات الأخرى بالمقارنة مع نتيجة العلاج ولم نجد أي فروق إحصائية ,فلم يكن للتوضع الفموي تأثير على نتيجة العلاج .

- بالنسبة للشعور بالحكة (وهو عرض شخصي بالأصل ويختلف من مريض لآخر وبالتالي يصعب تقدير شدته المبدئية ومدى تحسن هذه الشدة مع المعالجة) .

حقق العلاج انخفاض واضح بنسبة المرضى الذين يشعرون بالحكة بلغ هذا الانخفاض 63,3% بنهاية العلاج ,وكان الانخفاض بطيء وخفيف عند أغلب المرضى بعد 20يوم من العلاج ,إلا أنه ومع استمرار العلاج كان التحسن ملحوظاً .

قد يكون سبب تراجع الحكة إضافة إلى فعالية العلاج في تخفيفها هو التزام المرضى بالمطريات بعد التأكيد عليها .

- بالنسبة لشفاء الآفات القديمة فقد لاحظنا تحسناً منذ الزيارة الثانية (بعد 20 يوم من البدء بالعلاج) بنسبة أقل من 50% من الآفات عند 93,3% من المرضى, ارتفعت نسبة شفاء الآفات القديمة إلى 50-80% من مجمل هذه الآفات عند 66,7% من المرضى, وحققت تراجعاً بنسبة 80-100% بنهاية فترة العلاج عند مايقارب 17% من المرضى.

- كذلك سيطر العلاج نسبياً على ظهور اندفاعات جديدة وكان ذلك واضحاً في الفترة المتوسطة من العلاج حيث انخفضت نسبة ظهور الآفات الجديدة إلى 33%, لكنها عادت للارتفاع قليلاً بالفترة الأخيرة من العلاج بسبب حدوث نكس موضعي لبعض الآفات التي شفيت في الفترة المتوسطة ,وقد يكون ذلك مؤشر على حدوث نكس تالي للعلاج إلا أننا لم نتابع المرضى بعد فترة العلاج, كما قد يعود السبب لظاهرة كوبنر في هذا المرض .

- بالنسبة للتأثيرات الجانبية : ظهرت تأثيرات جانبية للدواء خلال فترة المعالجة لدى(5) مرضى وهم يشكلون نسبة 16,66% توزعوا كالتالي (إحساس بطعم معدني +غثيان لدى مريضين , غثيان +ألم بطني لدى مريض واحد ,صداع خفيف لدى مريض واحد ,نقص عدلات طفيف لدى و فقر دم خفيف لدى مريض واحد), وبالتالي كانت أشيع التأثيرات الجانبية هضمية لدى مرضى العينة , ولم تكن هذه التأثيرات سبباً في إيقاف العلاج.

- حقق العلاج نسبة استجابة جيدة 73,4%(بين تامة وجزئية)حيث كان هناك فرق واضح بين بداية العلاج ونهايته .

وكانت السيطرة أكبر كلما تقدمنا بالوقت في فترة العلاج وهذا يؤكد الخواص المضادة للالتهاب والمعدلة للمناعة التي يمتلكها الميترونيدازول والتي عدلت من سير المرض.

الاستنتاج:

استناداً إلى ما توصلنا إليه في دراستنا من نسب لكل من الاستجابة وعدم الاستجابة فإننا نجد أن الميترونيدازول قادر على تعديل سير المرض وتحقيق استجابة لدى غالبية المرضى بنسبة 73,4% في دراستنا ,إلا أنه وعند التفصيل في شكل هذه الاستجابة فإننا نجد أن غالبية حالات الاستجابة كانت جزئية بنسبة 56,7% من مجمل مرضى العينة ,وأما الاستجابة التامة فكانت نسبتها 16,7%.

بناء على ما سبق يمكننا القول أن المترونيدازول يمتلك فعالية متوسطة في علاج الحزاز المسطح المنتشر .

مقارنة مع دراسات عالمية :

أشارت بعض التقارير عن فعالية الميترونيدازول الفموي في علاج الحزاز المسطح الجلدي والمخاطي المعند على العلاجات التقليدية كما تم استخدامه في دراسات أخرى مثل :

دراسة أجريت في تركيا عام 2000(**118**)

شملت الدراسة 20مريضاً مصابون بالحزاز المسطح المنتشر (14 أنثى ,6 ذكر), انسحب مريض من الدراسة .

عولجوا بنفس جرعة دراستنا (500 ملغ / مرتين /يوم) ولمدة 60 يوم, وتمت المراقبة لمدة 36 شهر.

تم تقييم النتائج اعتماداً على نفس معايير دراستنا (الشفاء التام والجزئي وعدم الاستجابة):

-Complete response (الشفاء التام):هي توقف ظهور آفات جديدة مع زوال 80-100% من الآفات القديمة مع زوال الحكة.
(-Partialy responseالتحسن الجزئي):تراجع 50_80% من الآفات القديمة مع نكس موضعي لبعض الآفات خلال فترة المتابعة أواستمرار ظهور آفات جديدة مع تحسن الحكة .
-None response (عدم الاستجابة):تراجع أقل من 50% من مجمل الآفات القديمة مع استمرار تشكل آفات جديدة و استمرار الحكة.

كانت النتائج في هذه الدراسة كالتالي :

استجاب للعلاج 15 مريضاً أي بنسبة 78,9% (13 مريضاً منهم شفي شفاءً تاماً أي بنسبة 68,4%, ومريضان تحسنا تحسناً جزئياً أي بنسبة 10,5%), أما ال 4 مرضى الباقيين فلم يستجيبو للعلاج (أي بنسبة 21%).

وكانت التأثيرات الجانبية للعلاج خفيفة لم تمنع الاستمرار به.

تمت متابعة المرضى بعد العلاج ولم يحدث نكس للمرضى الذين حققوا الشفاء التام .

بينما في دراستنا كانت نسبة الاستجابة الكلية 73,4% وهي نتيجة قريبة لنتيجة الاستجابة الكلية في الدراسة التركية .

لكن في تفصيل هذه الاستجابة فإننا نجد أن نسبة الشفاء التام كانت 16,7% (5 مرضى)بينما نسبة التحسن الجزئي فكانت 56,7%(17 مريضاً).

	الدراسة التركية(**118**)	دراستنا
عدد المرضى المشاركين	20	30
العمر	62-14 سنة	69-16 سنة
التوزع حسب الجنس	70%إناث 30%ذكور	66,7% إناث 33,3%ذكور
جرعة الدواء	500مغ/مرتين/يوم/شهرين	500مغ/مرتين/يوم/شهرين
طريقة التقييم	الاعتماد على : 1-تراجع الحكة 2-شفاء الآفات القديمة 3-توقف ظهور آفات جديدة تعتبر الحالة شفاء تاماً,أو جزئياً,أو عدم استجابة بنفس طريقة التعريف المذكورة في دراستنا .	الطريقة ذاتها
النتائج	حقق 13مريض شفاء تاماً, و2 مريض شفاء جزئياً, و4 مرضى لم يستجيبوا على العلاج وبالتالي كانت نسبة الاستجابة 78,9%	حقق 5 مرضى شفاء تاماً, و17 مريض شفاء جزئياً, و8 لم يستجيبوا على العلاج وبالتالي كانت نسبة الاستجابة 73,4%
الفعالية	العلاج فعال في تحقيق استجابة كلية> جزئية	العلاج فعال في تحقيق استجابة جزئية > كلية
دراسة النكس	تمت دراسة النكس	لم تتم دراسته

كما يوجد دراسة إيرانية نشرتها مجلة Journal Of Drugs in Dermatology عام 2010:(**119**)

تضمنت الدراسة 49 مريضاً (24 ذكر و 25 أنثى)لديهم حزاز مسطح جلدي ومخاطي.

عولجوا بالميترونيدازول الفموي بجرعة 250ملغ /3 مرات /باليوم دون أي علاج مشارك .تم فحص المرضى بعد 21 يوم و42و63و84 يوم وتمت المتابعة لمدة 3 أشهر.

النتائج كانت كالتالي :20 مريضاً (40,82%)حدث لهم الشفاء التام.

16 مريضاً (32,65%)حدث لهم التحسن الجزئي.

13 مريضاً (26,53%)لم يستجيبوا للعلاج.

وبالتالي كانت نسبة الاستجابة الكلية في هذه الدراسة 73,47% , وهي نسبة مشابهة لنسبة الاستجابة الكلية في دراستنا.

وكانت نسبة تراجع الشعور بالحكة في الدراسة الإيرانية 75% بينما كانت في دراستنا 63%.

	الدراسة الإيرانية 2010(**119**)	دراستنا
عدد المرضى المشاركين	49	30
التوزع حسب الجنس	51,1%إناث 48,9%ذكور	66,7%إناث 33,3%ذكور
الجرعة والمدة	250مغ/3مرات/يوم/3شهور	500مغ/مرتين/يوم/شهرين
فترات التقييم	قبل البدء وبعد 21و42و63و84يوم	قبل البدء وبعد 20 و40 و60 يوم
نسبة تراجع الشعور بالحكة	75%	63,3%
النتائج	40,82%شفاء تام 32,65%شفاء جزئي نسبة الاستجابة الكلية 73,47%	**16.7**%شفاء تام 56,7%شفاء جزئي نسبة الاستجابة الكلية 73,4%
الفعالية	الدواء فعال في إحداث استجابة كلية > جزئية	الدوا فعال في إحداث استجابة جزئية > كلية

يمكن تفسير اختلاف نتائج الدراسات العالمية عن نتائج دراستنا بما يلي:

1-المادة الدوائية الفعالة المتوافرة في الأدوية المحلية.

2-مطاوعة المرضى ومدى التزامهم بالدواء.

3-مدة أخذ الدواء .

4-مدة المرض قبل البدء بالعلاج لدى المرضى .

5-الشدة النفسية الموجودة لدى غالبية مرضى الدراسة .

التوصيات :

-لا يمكن استخدام الميترونيدازول الفموي كخط أول في علاج الحزاز المسطح المنتشر.

- إجراء دراسات مقارنة بين الميترونيدازول والستيروئيدات الجهازية من حيث الفعالية وحدوث النكس نظراً لما وجدناه من فعالية للمترونيدازول في السيطرة على الأعراض عند نسبة جيدة من المرضى دون إحداث التأثيرات الجانبية التي تحدثها الستيروئيدات الجهازية .

- إجراء دراسات حول إمكانية استخدامه كعلاج مساعد لعلاجات الخط الأول كالستيروئيدات الموضعية بحيث نقلل من مدة تطبيق الستيروئيد.

- إجراء دراسات أخرى تقيم النكس عند المرضى الذين يحققون الشفاء التام بعد انتهاء فترة العلاج بالمترونيدازول الفموي .

- إجراء دراسات على الميترونيدازول في علاج الحزاز المسطح لكن بجرعات أعلى ولفترات أطول وعلى عينة أكبر من المرضى لعلنا نحقق نسبة استجابة كلية أعلى في علاج المرض.

المراجع

1.Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991;25:593–619.

2.Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J* 2014 ;2014:742826.

3. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med* 2012;366(8):723–32.

4. Piguet V, M. Breathnach S, Le CleachL , et al. Lichen Planus. In: Griffiths C, Barker J,Bleiker T (eds). Rook's textbook of Dermatology, 9th edn. UK,Oxford :Wiley– Blackwell Publishing .2016 ;2: (37.1 - 37.20).

5. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. AutocytotoxicT-cell clones in lichen planus. Br J Dermatol 2000;142:449–56.

6. Deguchi M, Aiba S, Ohtani H, Nagura H, Tagami H. Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte-mediated dermatoses: CD1a+, factor XIIIa+, and CD68+ cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen planus and graft-versus-host disease *Arch Dermatol Res* 2002;294(7):297–302.

7. Asaadtonsi, AJS. Association of lichen planus with hepatitis C virus infection. Ann Saudi Med. 2005; 25(3): 243-246.

8. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C.Lancet 2015;385:1124–35.

9. De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, et al. Lichenplanus is associated with human herpesvirus type 7replication and infiltration of plasmacytoid dendriticcells. Br J Dermatol 2006;154:361–4.

10. Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, ShioharaT.Detection of varicella-zoster virus antigens inlesional skin of zosteriform lichen planus but notin that of linear lichen planus. Dermatology2012;225:22–6.

11. Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitisB vaccination: a new case. J Am Acad Dermatol2001;45:614–15.

12. Jin X, Wang J, Zhu L, *et al*. Association between –308 G/A polymorphism in TNFalpha gene and lichen planus: a meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2012;68(3):127–34.

13.Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, *et al*. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(1):104–11.

14. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F. Do metal restorations in mouth alter clinical and histological appearance of oral lichen planus? *NY State Dent J* 2008;74(6):40–3.

15. Lundqvist EN,Wahlin YB,Bergdahl M , Bergdahl J.Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):661–6.

16. Gavic L, Cigic L, BiocinaLukenda D, Gruden V, Gruden Pokupec JS. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2014;43(6):410–17.

17. ManolacheL ,Seceleanu-Petrescu D, andBenea V, "Lichen planus patients and stressful events," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 22, no. 4, pp. 437–441, 2008.

18. Stoopler ET, Parisi E, Sollecito TP. Betel quid-induced oral lichen planus: a case report. *Cutis* 2003;71(4):307–11.

19. Sanchez-Perez J, Rios Buceta L, Fraga J, Garcia-Diez A. Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients. *Br J Dermatol* 2000;142(2):310–14.

20. Sharma R, Singhal N. Lichen planus of the eyelids. A report of 5 cases. *Dermato Online J* 2001;144(2):424–5.

21. NisheethSaawarn, Swati Saawarn,Shashikant MC, Pinakapani R, NidhiDhakar, Raju Ragavendra T, Pearl Helena Chand. Familial lichen palnus and genetic influence: a brief commentary. Asia Pacific Journal of Scientific Research 2016;1(1):16-18.

22. Di MercurioM , et al . Annular Lichenoid Dermatitis of Youth:Report of Six New Cases with Review of the literature . Dermatology 2015.

23. Ang P, Tay YK, Giam YC. Pruritic linear eruption on a child. Arch Dermatol 2001; 137: 85-90.

24. Sharma VK, Achar A, Ramam M, Singh MK. Multiple cutaneous horns overlying lichen planus hypertrophicus. *Br J Dermatol* 2001;144(2):424–5.

25. Chave TA, Graham-Brown RA. Keratoacanthoma developing in hypertrophic lichen planus. *Br J Dermatol* 2003;148(3):592.

26. Krasowska D, Bogaczewicz J, Chodorowska G. Development of squamous cell carcinoma within lesions of cutaneous lichen planus. *Eur J Dermatol* 2007;17(5):447–8.

27. Alomari A, McNiff JM. The significance of eosinophils in hypertrophic lichen planus. J CutanPathol2014;41:347–52.

28. Demircay Z, Baykal C, Demirkesen C. Lichen planus pemphigoides: report of two cases. *Int J Dermatol* 2001;40(12):757–9.

29. Kuramoto N, Kishimoto S, Shibagaki R, Yasuno H. PUVA-induced lichen planus pemphigoides. *Br J Dermatol* 2000;142(3):509–12.

30. Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Albert S, Oyama N, Bhogal BS, Black MM. Lichen planus pemphigoides evolving into pemphigoid nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(6):613–16.

31. Yoon KH, Kim SC, Kang DS, Lee IJ. Lichen planus pemphigoides with circulating autoantibodies against 200 and 180 kDa epidermal antigens. *Eur J Dermatol* 2000;10(3):212–14.

32. Kanwar AJ, Dogra S, Handa S, Parsad D, Radotra BD. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(5):481–5.

33. Keshavamurthy Vinay, Sheetanshu Kumar, Anuradha Bishnoi, Divya Aggarwal, Bishan DassRadotra, Davinder Parsad, Muthu Sendhil Kumaran, A clinico-demographic study of 344 patients with lichen planus pigmentosus seen in a tertiary care center in India over an 8-year period, International Journal of Dermatology, 10.1111/ijd.14540, 59, 2, (245-252), (2019).

34. Meads SB, Kunishige J, Ramos-Caro FA, Hassanein AM. Lichen planus actinicus.*Cutis* 2003;72(5):377–81.

35. Skowron F, Grezard P, Merle P, Balme B, Perrot H. Erythematosus actinic lichen planus: a new clinical form associated with oral erosive lichen planus and chronic active hepatitis B. *Br J Dermatol* 2002;147(5):1032–4..

36. Soares VC, Mulinari-Brenner F, Souza TE. Lichen planopilaris epidemiology: a retrospective study of 80 cases. An Bras Dermatol. 2015 Sep-Oct;90(5):666-70.

37. Griffiths AAC, Sancho MI, Plaza AI. Piccardi-Lassueur-Graham-Little syndrome associated with frontal fibrosing alopecia. An Bras Dermatol. 2017 Nov-Dec;92(6):867-869.

38.Strazzulla LC, Avila L, Li X, Lo Sicco K, Shapiro J. Prognosis, treatment, and disease outcomes in frontal fibrosing alopecia: A retrospective review of 92 cases. J Am Acad Dermatol. 2018 Jan;78(1):203–5.

39. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis,diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2):89–106.

40. Hirota S, Sugaya N, Migliari D. Oral lichenoid contact reaction to amalgam occurring as a leukoplakia-like lesion: a case report. Int J Res Dermatol 2020;6:115-7.

41. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer IN, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol* 2003;148(1):70–6.

42. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of theesophagus: what dermatologists need to know. J AmAcad Dermatol 2011;65:175–83.

43. Porter WM, Dinneen M, Hawkins DA, Bunker CB. Erosive penile lichen planus responding to circumcision. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2001;15(3):266–8.

44. Regaver S, Reich O, Eberz B, et al. Vulvar cancers inwomen with vulvar lichen planus: a clinicopathologicalstudy. J Am Acad Dermatol 2014;71:698–707.
45. Simpson RC, Thomas KS, Leighton P, Murphy R. Diagnostic criteria for erosive lichen planus affecting the vulva: an international electronic-Delphi consensus exercise. *Br J Dermatol* 2013;169(2):337–43.

46. Rogers RS, 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003;21(1):91–8, vi–vii.

47. Sinha S, Sarkar R, Garg VK. Palmoplantar lesions of lichen planus. Indian J Dermatol. 2018;63:57–61. doi: 10.4103/ijd.IJD_161_17.

48. Solak B, Kara RO, Kosem M. Palmoplantar lichen planus successfully treated with acitretin. BMJ Case Rep. 2015;2015 doi: 10.1136/bcr-2015-211115. bcr-2015211115.

49. Kashima A , Tajiri A, Yamashita Y, Asada M. SetoyamaTwoJapanesecases of lichen planus pigmentosus-inversus. Int J Dermatol, 46 (7) (2007), pp. 740-742.

50. Goettmann S, Zaraa I, Moulonguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:1304–9.

51. Yokozeki H, Niiyama S, Nishioka K. Twenty-nail dystrophy (trachyonychia) caused by lichen planus in a patient with gold allergy. Br J Dermatol. 2005;152(5):1087–9.

52. Summey BT, Cusack CA. Actinic lichen nitidus. *Cutis* 2008;81(3):266–8.

53. Teixeira VB, Coutinho I, Cardoso JC, Tellhechea O. Generalized lichen nitidus in a boy with Niemann-Pick disease type B. *An Bras Dermatol* 2013;88(6):977–8.

54. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Erythemanodosum, lichen planus and lichen nitidus in Crohn'sdisease: report of a case and analysis of T cell receptor V gene expression in the cutaneous and intestinallesions. Dermatology 1995;190:59-63.

55. Van der Horst JC, Cirkel PK, Nieboer C. Mixed lichen planus-lupus erythematosus disease: a distinct entity? Clinical, histopathological and immunopathological studies in six patients. Clin Exp Dermatol. 1983 Nov;8(6):631-40. doi: 10.1111/j.1365-2230.1983.tb01833.x. PMID: 6362928.

56. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruption. J Am AcadDermatol 1993;29:249–55.

57. Forouzan P, Riahi R R, Cohen P R (March 01, 2020) Atorvastatin-induced Lichenoid Drug Eruption: A Case Report and Review of Statin-associated Cutaneous Adverse Events. Cureus 12(3): e7155. doi:10.7759/cureus.7155.

58. Amato L, Mei S, Massi D, Gallerani I, Fabbri P. Cicatricial alopecia; a dermatopathologic and immunopathologic study of 33 patients (pseudopelade of Brocq is not a specific clinico-pathologic entity).*Int J Dermatol* 2002;41(1):8–15.

59. Sehgal VN, Bajaj P, Srivastva G. Lichen planopilaris [cicatricial (scarring) alopecia] in a child. *Int J Dermatol* 2001;40(7):461–3.

60. Lysitsa S, Samson J, Gerber-Wicht C, Lang U, Lombardi T. COX-2 expression in oral lichen planus. *Dermatology* 2008;217(2):150–5.
61. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari HC. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol* 2003;136(2):239–43.

62. López-Jornet P, Parra-Perez F, Pons-Fuster A. Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jul;28(7):895-9. doi: 10.1111/jdv.12202. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23802853.

.

63. Cigic L, Gavic L, Simunic M, Ardalic Z, Biocina-Lukenda D. Increased prevalence of celiac disease in patiens with oral lichen planus. Clin Oral Investig. 2015. Apr;19(3):627–35. 10.1007/s00784-014-1288-0.

64. Ahmed I, Nasreen S, Jehangir U, Wahid Z. Frequency of oral lichen planus in patients withnoninsulin dependent diabetes mellitus. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2012;22(1):30–34.

65. Siponen M, Huuskonen L, Laara E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case–control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*2010;110(3):319–24.

66. Terziroli Beretta-Piccoli, B., Guillod, C., Marsteller, I. *et al.* Primary Biliary Cholangitis Associated with Skin Disorders: A Case Report and Review of the Literature. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 65**,** 299–309 (2017).

67. Tong DC, Ferguson MM. Concurrent oral lichen planus and primary sclerosing cholangitis. *Br J Dermatol* 2002;147(2):356–8.

68. Hongcharu W, Baldassano M, Gonzalez E. Generalized lichen amyloidosis associated with chronic lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(2 Pt 2):346–8.

69. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, *et al*. Accuracy of dermoscopiccriteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol* 2012;166(6):1198–205.

70. Neppelberg E, Johannessen AC, Jonsson R. Apoptosis in oral lichen planus. Eur J Oral Sci 2001;109(5):361–4.

71. Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Directimmunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol* 2007;32(5):275–81.

72. Lage D, Juliano PB, Metze K, de Souza EM, Cintra ML. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: A histological and immunohistochemical study. Int J Dermatol. 2012;51:1199–205.

73. Patrizi A, Neri I, Fiorentini C, *et al*. Lichen striatus: clinical and laboratory features of 115 children. *Pediatr Dermatol* 2004;21:197–204.

74. Peramiquel L, Baselga E, Dalmau J, *et al*. Lichen striatus: clinical and epidemiological review of 23 cases. *Eur J Pediatr*2006;165:267–9.

75. Muller CS, Schmaltz R, Vogt T, Pfohler C. Lichen striatus and blaschkitis: reappraisal of the concept of blaschkolinear dermatoses. *Br J Dermatol* 2011;164:257–62.

76. Zhang Y, McNutt NS. Lichen striatus. Histological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 37 cases. J CutanPathol2001;28:65–71.

77. Hafner C, Landthaler M, Vogt T. Lichen striatus (blaschkitis) following varicella infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2006;20:1345–7.

78. Feely MA, Silverberg NB. Two cases of lichen striatus with prolonged active phase. *Pediatr Dermatol* 2014;31:e67–8.

79. Haas N, Czaika V, Sterry W. [Keratosis lichenoideschronica following trauma. A case report and update of the last literature review.] *Hautarzt*2001;52(7):629–33.

80. Criado PR, Valente NY, Sittart JA, Juang JM, Vasconcellos C. Keratosis lichenoides chronica: report of a case developing after erythroderma. *Australas J Dermatol*2000;41(4):247–9.

81. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, *et al*. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009;15(3):235–43.

82. Goettmann S, Zaraa I, Moulonguet I. Nail lichen planus: epidemiological, clinical, pathological, therapeutic and prognosis study of 67 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2012;15(3):235–43.

83. Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *SeminCutan Med Surg* 2009; 28(1):3–10.

84. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142(3):289–94.

85.Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, Shpiro D, Trau H. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photomed*2008;24(2):83–6.

86. Kanwar AJ, De D. Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2013;27(3):e410–13.

87. Omidian M, Ayoobi A, Mapar MA, Feily A, Cheraghian B. Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double-blinded clinical trial on 52 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2010;24(9):1051–4.

88. Malhotra AK, Khaitan BK, Sethuraman G, Sharma VK. Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: a randomized comparative study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(4):596–602.

89. Petruzzi M, De Benedittis M, Grassi R, Cassano N, Vena G, Serpico R. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis* 2002;8(6):291–5.

90. Radfar L, Wild RC, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*2008;105(2):187–93.

91. Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, *et al*. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(5):806–13.

92. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S, Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(5):752–60.

93. Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):299–303.

94. Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(3):573–7.

95. Xiong C, Li Q, Lin M, *et al*. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009;38(7):551–8.

96. Saawarn N, Shashikanth MC, Saawarn S, Jirge V, Chaitanya NC, Pinakapani R. Lycopene in the management of oral lichen planus: a placebo-controlled study. *Indian J Dent Res* 2011;22(5):639–43.

97. Wu Y, Zhou G, Zeng H, Xiong CR, Lin M, Zhou HM. A randomized doubleblind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*2010;110(2):188–95.

98. Cooper SM, Wojnarowska F. Influence of treatment of erosive lichen planus of the vulva on its prognosis. *Arch Dermatol* 2006;142(3):289–94.

99. Sperling LC, Nguyen JV. Commentary: treatment of lichen planopilaris: some progress, but a long way to go. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):398–401.

100. Chiang C, Sah D, Cho BK, et al. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. J Am Acad Dermatol 2010;62:387–92.

101. Cho BK, Sah D, Chwalek J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. J AmAcad Dermatol 2010;62:393–7.

102. Piraccini BM, Saccani E, Starace M, Balestri R, Tosti A. Nail lichen planus: response to treatment and long term follow-up. *Eur J Dermatol*2010;20(4):489–96.

103. Irla N, Schneiter T, Haneke E, Yawalkar N. Nail lichen planus: successful treatment with etanercept. *Case Reports Dermatol* 2010;2(3):173–6.

104. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, *et al*. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156(3):553–6.

105. Arizaga AT, Gaughan MD, Bang RH. Generalized lichen nitidus. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(2):115–17.

106. Kunte C, Kerschenlohr K, Rocken M, Schirren C. Keratosis lichenoideschronica: treatment with bath-PUVA. *Acta DermVenereol*2007;87(2):182–3.

107. Sorgentini C, Allevato MA, Dahbar M, Cabrera H. Lichen striatus in an adult: successful treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004; 150:776–7.

108. Ong GK, Reidy TJ, Huk MD, Lane FR. Clostridium difficile colitis: a clinical review. Am J Surg 2017; 213: 565-571.

109. Alfredo Rebora, The Management of Rosacea, American Journal of Clinical Dermatology, 10.2165/00128071-200203070-00005, 3, 7, (489-496), (2002).

110. Tambe S, Patil P, Modi A, Jerajani H. Metronidazole as a monotherapy in the management of granulomatous cheilitis. Indian J Dermatol VenereolLeprol2018;84:491-5.

111. Miyachi, Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: Implications for rosacea management. *Adv Therapy* 18**,** 237–243 (2001).

112. Wahba-Yahav AV. Idiopathic lichen planus: treatment with metronidazole. J AM Acad Dermatol 1995:33:301-2.

113. Hernández Ceruelos A, Romero-Quezada LC, RuvalcabaLedezma JC, López Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jan;23(1):397-401.

114. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? Ann Pharmacother. 2000 Feb;34(2):255-7.

115. Weir CB, Le JK. Metronidazole. [Updated 2020 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-.

116. Habib F, Stoebner PE, Picot E, et al. [Narrow band UVB phototherapy in the treatment of widespread lichen planus]. Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2005 Jan;132(1):17-20.

117. Indian Journal Of Dermatology, Venereology and Leprology . Year :1999, Volume:65,Issue :2, Page:66-68.

118. Büyük, A.Y., Kavala, M.(Affiliation: Division of Dermatology, SSK Göztepe Educational Hospital. Istanbul, Turkey.). Oral metronidazole treatment of lichen planus.Journal of the American Academy of Dermatology (J Am Acad Dermatol) Vol. 43 Issue 2 pt 1 pg. 260-2 (Aug 2000)ISSN:0190-9622 UNITED STATES.

119. Rasi A, Behzadi AH, Davoudi S, et al. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus. Journal of Drugs in Dermatology : JDD. 2010 Oct;9(10):1186-1190.