وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية و الزهرية

دراسة مقارنة لفعالية الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أستيونيد مقابل التطبيق الموضعي للكلوبيتازول بروبيونات في علاج الحزاز المسطح الفموي

Comparative study of the efficacy of intralesional triamcinolone actionide vs topical clobetazole propionate in the treatment of oral lichen planus

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الأمراض الجلدية والزهرية

مقدم البحث :طالبة الدراسات العليا مريم نقولا الخوري

اشراف :أ.م.د.منال محمد

2019-2018

شكر وتقدير

أشكر الله تعالى و أحمده ، و من بعده أتوجه بالشكر و الإمتنان إلى جميع أساتذتي الكرام و أخص بالشكر الأستاذة منال محمد التي قامت بالإشراف على هذه الدراسة و منحتني الكثير من الوقت و الإهتمام ،و الى روح الأستاذة لينا الحاج ابراهيم التي كانت رمزا للعطاء اللامحدود علما ودعما .

الإهداء

إلى من وهبني حياته و روحه و حصيلة أيامه ، و أضاء لي شمعة في كل طريق مظلم لأبلغ ما بلغت .....

أبي

إلى من علمتني أن وراء كل شتاء بارد ، ربيع يزهر ، و في قلب كل ظلام دامس صباح يشرق ، فكانت التعزية في الحزن و الأمل في القنوط .....

أمي

إلى من ألتجأ إليهم عندما تواجهني خطوب الحياة ليكونوا السند و الراحة و الأمان .....

أخوتي و أصدقائي

إلى والدي و إخوتي الذين انتميت اليهم انتماء الشجر للأرض فكانوا عائلتي الثانية التي بها أعتز .....

أهل زوجي

الى فلذات كبدي فايز و ورد اللذان منحاني معنى الأمومة و الحياة

إلى من تمنيته شريكا و صديقا و زوجا فكان فوق ما تمنيت ....

زوجي عبدالله

الى من علمني و أرشدني و دلني على طريق النجاح ، فكان اليد التي أوصلتني الى بر الأمان .....

أساتذتي الكرام

الفهرس

فهرس الجداول 6
فهرس الأشكال التوضيحية 8
فهرس الصور.....9
الدراسة النظرية.....10

الموضوع	الصفحة
• المقدمة	11
• الوبائيات	11
• الامراضية	12
1-المستضدات الهدف	12
فيروس التهاب الكبد C	12
فيروسات أخرى	13
لقاحات	14
بكتيريا و محسسات تماسية	14
أدوية و مستضدات ذاتية	15
2- الخلايا الفاعلة	16
• التظاهرات و الأشكال السريرية	17
الحزاز المسطح السفعي	18
الحزاز المسطح الحاد (الطفحي)	18
الحزاز المسطح الحلقي	19
الحزاز المسطح الضموري	19
الحزاز الفقاعي والحزاز الفقاعاني	19
الحزاز الضخامي	20
الحزاز المقلوب	20
الحزاز المصطبغ	21
الحزاز المسطح الجريبي	21
الحزاز الخطي	22
التراكب بين الحزاز المسطح و الذأب الحمامي القريصي	22
الحزاز المسطح الظفري	23
الحزاز المسطح الفموي	22
الحزاز التقرحي	24
الحزاز المسطح الفرجي المهبلي	24
الاندفاع الدوائي الحزازاني	25
• التشريح المرضي	27
• التشخيص التفريقي	29
• المعالجة	30
العلاجات المستخدمة في هذه الدراسة	32

المعالجة الجهازية	33
العلاج الضوئي و ال uptodate	35

الدراسة العملية.....37

• خلفيات الدراسة	37
هدف الدراسة	37
الحدود الزمانية و المكانية	37
معايير القبو ل	37
معايير الاستبعاد	37
خطة العمل	38
الاستبيان	40
الاساليب الاحصائية المستخدمة	42
• عينة الدراسة	43
وصف العينة حسب الدواء الموصوف	44
وصف العينة حسب الجنس	45
وصف العينة حسب العمر	47
وصف العينة حسب الأمراض السابقة	49
وصف العينة حسب الإصابة الجلدية المرافقة	51
وصف العينة حسب موقع الآفات	53
وصف العينة حسب الشكل السريري و توصيف الآفات	55
• تقييم الاستجابة بمسبار ويليم السني	57
• مقارنة الشدة	64
• مقارنة الألم	69
• التأثيرات الجانبية	74
• النكس	77
• مناقشة النتائج	78
• المقارنة مع الدراسات العالمية	81
• الخلاصة و التوصيات	85
• المراجع	86

فهرس الجداول

الجدول رقم (1) الخصائص التي تميز الاندفاع الدوائي الحزازاني عن الحزاز المسطح 25

الجدول رقم (2) نظام التسجيل الشبكة \ الحمامى \ التقرح للحزاز المسطح الفموي.....41

الجدول رقم (3) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف واختبار Chi-Square لتوزع العينة حسب الدواء الموصوف.....44

الجدول رقم (4) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس واختبار Chi-Square لتوزع العينة حسب الجنس.....45

الجدول رقم (5) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الجنس وفقاً للدواء الموصوف.....46

الجدول رقم (6) أصغر وأكبر قيمة لأعمار أفراد العينة والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري للأعمار حسب الدواء الموصوف.....47

الجدول رقم (7) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار أفراد العينة ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....48

الجدول رقم (8) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب السوابق المرضية.....49

الجدول رقم (9) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب السوابق المرضية وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات السوابق المرضية وفقاً للدواء الموصوف.....50

الجدول رقم (10) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب إصابة الجلد المرافقة.....51

الجدول رقم (11) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب إصابة الجلد المرافقة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات إصابة الجلد المزمنة.....52

الجدول رقم (12) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب موقع الآفة.....53

الجدول رقم (13) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب موقع الآفة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات موقع الآفة وفقاً للدواء الموصوف.....54

الجدول رقم (14) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة.....55

الجدول رقم (15) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الشكل السريري وتوصيف الآفة وفقاً للدواء الموصوف.....56

الجدول رقم (16) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة قبل العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....58

الجدول رقم (17) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين.....59

جدول رقم (18) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين وفقاً للدواء الموصوف.....60

الجدول رقم (19) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....62

الجدول رقم (20) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الاستجابة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الاستجابة وفقاً للدواء الموصوف..... 63

الجدول رقم (21) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة قبل العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....65

الجدول رقم (22) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-TEST لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين.....66

الجدول رقم (23) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين وفقاً للدواء الموصوف.....67

الجدول رقم (24) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....68

الجدول رقم (25) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم قبل العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....69

الجدول رقم (26) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين.....70

الجدول رقم (27) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين وفقاً للدواء الموصوف.....71

الجدول رقم (28) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم بعد العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين.....73

الجدول رقم (29) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات التأثيرات الجانبية وفقاً للدواء الموصوف.....74

الجدول رقم (30) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب النكس وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات النكس وفقاً للدواء الموصوف.....77

الجدول رقم (31) مقارنة بين دراستنا و الدراسة الإيطالية.....81

الجدول رقم (32) مقارنة بين دراستنا و الدراسة الكورية.....83

فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل رقم (1) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب الدواء الموصوف.....45

الشكل رقم (2) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس.....46

الشكل رقم (3) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغيرالجنس حسب الدواء الموصوف47

الشكل رقم (4) يبين المتوسط الحسابي لأعمار أفراد العينة وفقاً للدواء الموصوف.....48

الشكل رقم (5) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب السوابق المرضية.....49

الشكل رقم (6) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير السوابق المرضية حسب الدواء الموصوف.....51

الشكل رقم (7) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب إصابة الجلد المرافقة.....51

الشكل رقم (8) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير إصابة الجلد المرافقة وفقاً للدواء الموصوف.....53

الشكل رقم (9) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب موقع الآفة.....54

الشكل رقم (10) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير توضع الآفة حسب الدواء الموصوف.....55

الشكل رقم (11) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة.....56

الشكل رقم (12) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الشكل السريري وفقاً للدواء الموصوف.....57

الشكل رقم (13) المتوسط الحسابي للتقييم قبل العلاج حسب طريقة المعالجة.....58

الشكل رقم (14) المتوسط الحسابي للمساحة قبل وبعد العلاج.....59

الشكل رقم (15) المتوسط الحسابي للمساحة قبل وبعد العلاج عند مرضى الكلوبيتازول.....60

الشكل رقم (16) المتوسط الحسابي للمساحة قبل وبعد العلاج عند مرضى التريام.....61

الشكل رقم (17) المتوسط الحسابي للمساحة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة.....62
الشكل رقم (18) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الاستجابة وفقاً للدواء الموصوف.....64
الشكل رقم (19) المتوسط الحسابي للشدة قبل العلاج حسب طريقة المعالجة.....65
الشكل رقم (20) المتوسط الحسابي للشدة قبل وبعد العلاج.....66
الشكل رقم (21) المتوسط الحسابي للشدة قبل وبعد العلاج عند مرضى الكلوبيتازول.....67
الشكل رقم (22) المتوسط الحسابي للشدة قبل وبعد العلاج عند مرضى التريام.....68
الشكل رقم (23) المتوسط الحسابي للشدة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة.....69
الشكل رقم (24) المتوسط الحسابي للألم قبل العلاج حسب طريقة المعالجة.....70
الشكل رقم (25) المتوسط الحسابي للألم قبل وبعد العلاج.....71
الشكل رقم (26) المتوسط الحسابي للألم قبل وبعد العلاج عند مرضى الكلوبيتازول.....72
الشكل رقم (27) المتوسط الحسابي للألم قبل وبعد العلاج عند مرضى التريام.....72
الشكل رقم (28) المتوسط الحسابي للألم بعد العلاج حسب طريقة المعالجة.....73
الشكل رقم (29) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لظهور الحمامى المستمرة وفقاً للدواء الموصوف.....75
الشكل رقم (30) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لوجود الضمور للدواء الموصوف...76
الشكل رقم (31) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً للإحساس بطعم مزعج وفقاً للدواء الموصوف.....76
الشكل رقم (32) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاًلإحساس الألم وفقاً للدواء الموصوف77
الشكل رقم (33) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً للنكس وفقاً للدواء الموصوف.....78

فهرس الصور

الصورة رقم (1) الخواص النسيجية للحزاز المسطح 28
الصورة رقم (2) مسبار ويليم السني 41
الصورة رقم (3) الأدوية المستخدمة في الدراسة 39
الصورة رقم (4) نظام Escudier.....84

الدراسة النظرية

الحزاز المسطح

Lichen Planus

المقدمة Introduction:

الحزاز المسطح هو جلاد التهابي مجهول السبب يصيب الجلد و الأغشية المخاطية ، يتظاهر الشكل الكلاسيكي منه بحطاطات بنفسجية حاكة تفضل الاطراف.

نسيجيا ، رشاحة لمفاوية شريطية كثيفة تشاهد تحت البشرة التي تبدي شواك و فرط تحبب ، وتخرب الطبقة القاعدية .

السبب و الإمراضية بالحزاز المسطح غير مفهومة بشكل واضح لكنه ربط بالعديد من التعرضات البيئية متضمنة الأخماج الفيروسية ،الأدوية ، اللقاحات ، ومواد التعويضات السنية .

الآفات الشبيهة بالحزاز التي تقلد الحزاز مجهول السبب ممكن أن تتطور بداء الطعم ضد المضيف المزمن ،حيث تتعرف الخلايا التائية الفعالة للمضيف على جزيئات معقد التوافق النسيجي الغريبة.

وهذا يدعم فرضية أن الجواب المناعي الذاتي ضد جزيئات EPITOPE على الخلايا الكيراتينية بالآفات التي تعدلت عن طريق الخمج الفيروسي أو مستضدات الدواء ، هي المسؤولة عن تطور الحزاز المسطح . **(1)**

الوبائيات Epidemiology :

حدوث المرض مختلف حسب المنطقة الجغرافية ، فقد ذكرت تقارير أن الحزاز يصيب 0,2-1% من السكان البالغين ، بينما الآفات الفموية لوحظت بأكثر من 1-4% من السكان .

أشيع حدوثا بالعقدين الخامس و السادس ، وفقط 1-4% من المرضى هم من الأطفال و هذه النسبة أعلى بالمجتمعات العربية بدراسات حديثة . **(30)**

بالرغم من الإعتقاد السابق بأنه لا يسود عند جنس معين ، إلا أن بعض الدراسات وجدت أن إصابة الاناث هي ضعفي إصابة الذكور.

الإصابة المخاطية خصوصا الفموية تلاحظ ب 75% من المرضى ذوي الإصابة الجلدية .

لكن الإصابة المخاطية قد تكون التظاهر الوحيد للمرض ، و فقط 10-20 % من المرضى الذين طوروا آفات حزاز مسطح فموي باكرا سوف يطورون آفات جلدية بالنهاية.

الحزاز المسطح يحدث ب< 10% من الأقارب درجة أولى للمصابين .

تميل حالات الحزاز المسطح العائلي للحدوث بالأعمار الأصغر و معدلات النكس أعلى في هذه الفئة ، و الإصابة الفموية تكون متكررة هنا بشكل أكبر . (1)

الإمراضية Pathogenesis:

هناك دليل قوي على أن الحزاز المسطح يمثل أذية للخلايا الكيراتينية القاعدية متواسطة بالخلايا التائية المناعية .

المستضدات الهدف : اقترحت الملاحظات و القصة السريرية العلاقة بين التعرض لعدد من العوامل الخارجية (كالفيروسات ، الأدوية ، المحسسات التماسية) و تطور الحزاز المسطح .

وفق النظرية فالخلايا التائية التي لا تستجيب بالحالة الطبيعية للمستضدات البشروية المقيدة يتم إطلاقها عبر العوامل الخارجية التي تمتلك مستضدات ذات رد فعل متصالب و التي تفعل الخلايا التائية عبر التشابه الجزيئي ، بعبارة أخرى ، مستقبلات الخلايا التائية الموجودة على سطحها و التي تحرض الحزاز المسطح الجلدي المخاطي تملك رد فعل متصالب مع مستضدات عوامل خارجية. **(1)**

فيروس التهاب الكبد C :

من بين المستضدات الخارجية الكامنة ،أولي اهتمام كبير للدور المحتمل للفيروسات خصوصا فيروس التهاب الكبد C .

بالعديد من دراسات حالة- شاهد ،لوحظ وقوع -HCV- أعلى ب2-13,5 أضعاف بمرضى الحزاز عنه عند المرضى الشواهد .

هذا الإرتباط أقوى عند اليابانيين و سكان المتوسط ربما يرجع هذا لإرتفاع حدوث ال HCV بهذه البلدان .

بال US دراسة واحدة حالة –شاهد وجدت أن 12 من اصل 22 مريض حزاز مسطح لديهم أجسام مضادة لل HCV **(2)**

أظهرت مراجعات و دراسات وبائية حديثة ، أن العلاقة بين الحزاز المسطح و الخمج بالHCV تحدث ضمن مناطق جغرافية معينة كشرق و الجنوب الشرقي من آسيا ، جنوب أميركا ، الشرق الأوسط و أوروبا وليست موجودة بغير مناطق كشمال أميركا و أفريقيا . **(3)**

من بين جميع أشكال الحزاز المسطح، يعد الشكل الفموي الأكثر مشاهدة□كتظاهر للخمج بال HCV، وتم اكتشاف RNA الفيروس عن طريق ال PCR ب93% من الإصابات الفموية. **(4)**

مما يقترح تضاعف الفيروس ضمن هذه الآفات لكن نتائج ال PCR هذه لم يتم تأكيدها بدراسات أخرى ، ولوحظ ارتفاع تواتر وجود ألائل HLA-DR6 بالمرضى الإيطاليين ذوي آفات فموية مرتبطة بال HCV رافعا□ احتمالية تفعيل الخلايا التائية إيجابية الCD4 المحرضة عن طريق التعرف على ببتيدات ترميز الHCV المرتبطة بال HLA-DR6 وهي متواسطة مباشرة بإمراضية الحزاز المسطح . **(5)**

و مما دعم هذه الفرضية ، و أكد على الدور الامراضي له ،التحليل الجزيئي لل HCV الذي أظهر موقعا□ خاصا□ بالخلايا التائية إيجابية الCD4 و\أو CD8 تظهر بتواتر أعلى بالآفات الفموية مقارنة□ بتلك الجائلة بالدوران **.(6)**

المرضى المعالجين بمضادات الHCV (انترفيرون –ريبافيرين – و حديثا مثبطات البروتياز و البوليميراز) فإن تأثيرها على الحزاز المخاطي متنوع فمنهم من لاحظ تحسن الافات بينما عانى آخرون من سورات للمرض . **(7)**

فيروسات أخرى :

الHHV6 تم كشفه ب65-100% من الآفات الفموية عبر التهجين بالمكان و المقايسات المناعية الكيميائية و كان غائبا□ بالنسيج الفموي السليم ،بالإضافة لذلك ،أظهرت دراسة راجعة على 18 عينة آفية من أنسجة مصابة بالحزاز المسطح أن 11من أصل 18 عينة احتوت على DNA فيروس ال HHV7. **(8)**

هجوع الحزاز المسطح ارتبط بإنخفاض التعبيرية عن بروتينات الHHV7 ،خاصة□ ضمن ارتشاحات الخلايا المتغصنة البلازمية.**(9)**

وهناك أيضا□ حالات متفرقة لآفات حزاز مسطح متطورة ضمن مناطق أصيبت حديثا بالHSV أو VZV. **(10)**

و تفسيرها المحتمل تضمن ظاهرة كوبنر أو رد فعل مناعي للفيروس، ففي دراسة مناعية كيميائية تضمنت 8 مرضى ،تم كشف مستضد VZV ضمن ظهارة الغدد العرقية الناتحة لآفات الحزاز المسطح التي كانت تتوزع بشكل نطاقي قطاعي جلدي وليس ضمن التي توزعت بشكل خطي على خطوط بلاشكو **.(11)**

الإرتباط بين الHPV و الحزاز المسطح الفموي اقترح أيضا بناءا على انتشارالخلايا التائية إيجابية الCD8 الخاصة بالHPV16 ضمن الآفات. **(12)**

وكما سبق ذكره، فإن الكشف عن الخلايا التائية الخاصة بالفيروسات ضمن الآفات اقترح أن الإمراضية هي نتيجة مباشرة لرد الفعل المناعي للتغيرات المستضدية بالخلايا البشروية المحرضة بالفيروس أكثر من كونه نتيجة الفيروس نفسه ، لكنه من المحتمل أن الخلايا التائية للفيروس بالخاصة والمحتجزة ضمن مناطق الإلتهاب تم تفعيلها جهازيا أو محليا بمواقع أبعد و تتوسط الأذية النسيجية – بالصدفة- نظرا للتفعيل المتصالب مع مستضدات أخرى كالأدوية.(13)

اللقاحات :

العديد من التقارير وصفت ظهور آفات حزاز مسطح بعد إعطاء لقاحات الإنفلونزا و عدة أنماط من لقاحات التهاب الكبد HBV.

الفترة الفاصلة بين الجرعة البدئية و تطور الآفات الجلدية أو المخاطية متنوعة من عدة أيام ل5أشهر ،وذكرت توصية للمرضى اللذين يطورون حزاز مسطح قبل إتمام سلسلة اللقاحات بأن يتجنبوا الحقن الإضافي نظرا لإرتفاع خطر تطوير آفات حزاز شديدة متضمنة الشكل الفقاعي.(14)

البكتيريا :

إن تحري العلاقة المحتملة بين البكتيريا و الحزاز المسطح كانت محدودة وخاصة دور الملوية البوابية لم يتم تأكيده . (15)

المحسسات التماسية :

دور التحسس التماسي للعديد من المعادن في تفاقم أو تحريض الحزاز المسطح الفموي وصف بشكل جيد بناءا على التعرض للتعويضات و التركيبات السنية المعدنية ، و النتائج الإيجابية لإختبار الرقعة و من ثم تراجع أو الإختفاء الكلي للآفات بعد إزالة المعادن المحسسة واستبدالها بمواد أخرى .

ولأن المحسسات المتورطة بالمرض تتحلل و تنتشر عبر اللعاب ،فإن الارتكاس المخاطي ممكن أن يمتد بعيدا عن أماكن التماس، والمعادن التي تفاقم الحزاز الفموي تتضمن :الأملغم (الزئبق) النحاس –و الذهب.

على الرغم من أن حوالي 95% من المرضى تحسنوا بعد إزالة المعدن المتهم ،فإن 75% من المرضى ذوي اختبار الرقعة السلبي أيضا أظهروا زوالا للحزاز المسطح الفموي بعد إزالة المعدن و استبدالة بمادة أخرى.

فسرت هذه الموجودات بأن الزئبق اعتبر مخرشا و حرض الآفات عبر ظاهرة كوبنر .

مع أخذ العلم أن تطور تحسس تماسي للمعادن من التعويضات السنية للمرضى ذوي حزاز مسطح ممكن تفسيره بالإختراق السهل للمعدن عبر المخاطية المتأذية . (16)

الأدوية :

الإندفاعات الجلدية المشابهة أو المماثلة للحزاز المسطح سريريا ونسيجيا تم ربطها بالعديد من الأدوية .

المسميات -حزازاني أو المشابه للحزاز المسطح –استخدمت لوصف هذه الظاهرة.

العديد من الأدوية تم ربطها بالإندفاعات الحزازانية ، لكن نكس الآفات التالي لإعادة إعطاء الدواء لم توثق بأغلبية الأدوية المتهمة . (17)(18)

المستضدات الذاتية بما فيه المستضدات الورمية :

أفادت التقارير أن الحزاز المسطح بالمرضى العرضيين هو ارتكاس مناعي محتمل تم تفعيله عن طريق خباثة مستبطنة أيضا والإرتكاس النسيجي الحزازاني شوهد بالمرضى ذوي الفقاع نظير الورمي . **(86)**

وأن العلاقة بين الحزاز و الخباثة المستبطنة بالمرض اقترحت أن الخباثة ربما تكون حرضت استجابة مناعية متواسطة بالخلايا ضد مستضدات الورم و التي أدت إلى تضخيم الإرتكاس المناعي التائي ضد مستضدات معبر عنها بالخلايا البشروية . **(87)**

على الرغم من أن العديد من التقارير وصفت مرضى حزاز مسطح مع أمراض مناعية أخرى، فإن دراسات أوسع على عدد أكبر من مرضى الحزاز المسطح أظهرت أنه لا زيادة بنسبة وقوع الأمراض المناعية الذاتية .**(88)**

ووصفت العلاقة بين مستضدات HLA معينة و الحزاز ،كمثال على ذلك ازدياد تواتر

الHLA B27 و HLAB51 و HLA BW57 بالحزاز الفموي عند الإنكليز. **(89)**

HLA DR1 بالحزاز الجلدي و الفموي . **(90)**

HLA DR9 الحزاز الفموي عند المرضى في اليابان و الصين . **(91)**

HLA DR6 بالحزاز المرتبط بالHCV . **(92)**

تمكن العلماء من تحريض حزاز عند الفئران عن طريق تحريض خلايا تائية ذاتية التفعيل قادرة على إنتاج انترفيرون غاما و العامل المنخر للورم ألفا. (19)

فالتلقيح داخل الأدمة لنسائل الخلايا التائية ايجابية الCD4 بأقدام الفئران يمكنه أن يحرض تغيرات نسيجية موضعية مشابهة للحزاز المسطح او الجلادات الحزازانية ، فالخلايا التائية تستطيع التفاعل مع مستضدات معقد التوافق النسيجي الثاني الذاتية المعبر عنها على سطح البالعات وخلايا لانغرهانس و بعدها تهاجر هذه الخلايا للبشرة محدثة الأذية البشروية .و لهذا السبب فان هذه الخلايا التائية يمكنها تحريض آفات شبيهة بالحزاز بدون أي تغير بمستضدات البشرة .

أظهرت دراسات لاحقة قدرة الخلايا التائية للديسموغلين بالخاصة على تحريض تغيرات حزازانية نسيجيا. (20)

الخلايا الفاعلة :

هناك معلومات متضاربة حول النمط الظاهري للرشاحة الإلتهابية بآفات الحزاز المسطح ، فبالرغم من أن الدراسات الكيميائية المناعية النسيجية الأولية أظهرت أن الرشاحة الخلوية تضمنت ارتفاعا بنسبة الخلايا +CD8 : +CD4. (21)

وجدت أخرى سيادة للخلايا التائية إيجابية الCD8 خصوصا بالآفات الأقدم .الدليل الذي يدعم الدور الأساسي للخلايا التائية إيجابية الCD8 بالأذية المناعية الذاتية للخلايا الكيراتينية أثبت بعزل الخلايا إيجابية ال CD8 من الآفات. (22)

أذية الخلايا القاعدية المثبتة بشدف الDNA الناتجة عن الموت المبرمج هي الأكثر بالبشرة و الآلية المحتملة لهذا تتلو إنتاج الانترفيرون غاما من الخلايا التائية إيجابية الCD8 عن طريق زيادة تعبير الFAS بالخلايا الكيراتينية .

دراسات أحدث أظهرت أن الexocytosis للبيرفورين و الغرانزيم B- أكثر من إرتباط الFAS مع ربيطتها - هو السبيل الرئيسي بالسمية الخلوية المتواسطة بالخلايا إيجابية الCD4 و الCD8 بالبشر. (23)

دخول الخلايا التائية الفاعلة الى البشرة :

تعتبر هجرة الخلايا التائية للذاكرة من الدوران إلى موقع جلدي معين، الحدث الأهم بإطلاق الجواب المناعي بآفات الحزاز.

فتحرر الإنترفيرونات كال IFN- α من الخلايا المتغصنة و الخلايا الكيراتينية أساسي بتحريض هجرة التائيات المفعلة الموجهة للجلد، وتمثل تعبيرية ال TLRs على سطح الخلايا المتغصنة و الكيراتينية عبر العوامل الممرضة أو الروابط الداخلية المحرضة بأذية الجلد الحدثية الأبكر و هي كافية لتحريض انتاج الإنترفيرون .**(24)**

هناك أيضا عدد من التآثرات الجزيئية كال CCR4/TARC, CCR10/CTACK

و LFA- 1/ICAM-1 المعبر عنها على سطح الخلايا التائية و الخلايا الكيراتينية لها دور في حشد الخلايا التائية للذاكرة و الخلايا المتغصنة إلى الوصل البشروي الأدمي . **(25)**

ولأن ال IFN- α المنتج من الخلايا المتغصنة يحرض انتاج ال IFN- γ من الخلايا التائية و الذي بدوره يحافظ على انتاج ال IFN- α عبر حلقة تلقيم راجع إيجابي ضمن آفات الحزاز المسطح ، فهذه المتتالية المنظمة من الحدثيات تقدم التفسير لتطور آفات الحزاز ضمن مناطق الرضح و الآفات المحرضة فيروسيا .

بالرغم من أن الكيموكينات المنتجة بموقع الاصابة الجلدية الإلتهابية يعتقد بدورها بتنظيم تركيب الرشاحة الخلوية من TH1 أو TH2 ، فالخلايا التائية للذاكرة التي تملك وظيفة المراقبة تستطيع أيضا الهجرة لمواقع الجلد بظروف غير التهابية .**(26)**

اضطراب التعرق:

يحوي العرق انترلوكينات IL1، IL6، IL8 ، و TNF- α

و سيتوكينات قبل التهابية متورطة بتحريض تجمع الخلايا التائية في الجلد . (27)(28)

وفق النظرية ، فتسرب العرق يفسر هجرة الخلايا التائية للغدد العرقية الناتحة التي تشاهد عادة بالآفات الباكرة للحزاز المسطح .

وعلى حد سواء ، تسرب العرق بالروابط البشروية الأدمية أيضا يمثل حدثية باكرة بشلال الإلتهاب . (29)

التظاهرات السريرية Clinical Features:

الآفة الأولية النموذجية للحزاز المسطح هي عبارة عن حطاطة مضلعة الشكل بنفسجية اللون ذات سطح أملس وأحيانا تكون الحطاطات مسررة .

السطح لماع بشكل خفيف أو شفاف،و هناك شبكة من الخطوط البيضاء الناعمة و تدعى (خطوط ويكهام) أو نقاط بيضاء رمادية صغيرة تشاهد أيضا ضمن الآفات ،وهذه توازي نسيجيا مناطق من التثخن البؤري بالطبقة الحبيبية.

خطوط ويكهام تميز بسهولة عبر الديرموسكوب ، والتصبغ التالي للإلتهاب هو أيضا موجودة شائعة .

حطاطات الحزاز المسطح ممكن أن تكون متباعدة و متفرقة أو تكون متجمعة و تتكتل في لويحات أكبر ،و الحزاز عادة حاك .

بالرغم من أن ظاهرة كوبنر شائعة بالحزاز ، فالتسحج و الخمج التالي الناتج عن الحك غير شائعة .

التشعع الخطي للآفات يشاهد أيضا كنتيجة لظاهرة كوبنر أو ارتكاس أحادي الجانب بموقع شفاء الحلأ النطاقي كما في الشكل الخطي للحزاز الذي يتبع خطوط بلاشكو.

المواقع الأشيع للإصابة هي الناحية العاطفة للمعصم ، السواعد ، ظهر اليدين ، الساقين ، و المنطقة قبل العجزية ، والأغشية المخاطية خصوصا المخاطية الفموية تصاب بأكثر من نصف الحالات و هي غالبا الموقع الوحيد للإصابة.

الآفات أيضا شائعة على حشفة القضيب و التي تكون هنا بشكل حلقي محددة و ممكن أن تكون متآكلة .

تتنوع مدة المرض بناءا على شكل الحزاز ،فبينما تختفي آفات الحزاز المسطح الطفحية خلال سنة ، فإن المفرطة التصنع ، الفموية، الظفرية تميل لتكون أكثر استمرارية -و بشكل خاص - فإن الحزاز الفموي التقرحي ممكن أن يستمر مدى الحياة. (30)

الحزاز المسطح السفعي :

هذا الشكل ذكر تحت عدة مسميات تتضمن الحزاز السفعي ، الحزاز المداري ، تحت المداري ، تملن الجلد الحزازاني .

بالرغم من أن أغلب التقارير الواردة حول هؤلاء المرضى كانت من الدول الشرق أوسطية ،فإن هذا الشكل يشاهد بكل دول العالم ، وأغلب المرضى بأعمار الطفولة و اليفع لكن ليس هناك ميل لجنس معين .

يحدث هذا الشكل من الحزاز خصوصا بالربيع و الصيف و الآفات تتضمن الجلد المعرض للضياء للوجه ،متبوعا بالرقبة و ظهر اليدين و الساعدين .

الآفات تتألف من لويحات بنية حمراء مع تشكل حلقي حولها ، اللطخ مفرطة التصبغ المشابهة للكلف وصفت أيضا .

بالمناطق ذات المناخ المعتدل التراجع العفوي ممكن الحدوث خلال أشهر الشتاء. (30)

الحزاز المسطح الحاد(الطفحي) :

ولأن الآفات هنا عادة منتشرة بشكل واسع و سريع فإن هذا الشكل يعرف أيضا بالطفحي أو النفاطي.

الأماكن الأكثر شيوعا□ للإصابة تتضمن الجذع ، النواحي الداخلية للمعصم و ظهر القدمين .

التقارير بالأدب الطبي لهذا الشكل ربما تتضمن الاندفاعات الدوائية الحزازانية .

السير السريري عادة محدد لذاته و بالعموم الآفات تشفى خلال 3-9أشهر تاركة□ فرط تصبغ تالي. (30)

الحزاز الحلقي :

هذا الشكل يعتقد بحدوثه عندما تنتشر الحطاطات محيطيا□ و تشفى مركزيا□ .

الحافة الحلقية مرتفعة قليلا□ و بنفسجية لبيضاء بشكل نموذجي ،بينما الجزء المركزي مفرط التصبغ أو بلون الجلد .

الآفات مشابهة للتقران المسامي ، السعفات، او الحبيبوم الحلقي .

الآفات الحلقية تحدث بحوالي 10% من مرضى الحزاز المسطح و هي عادة□ متناثرة ضمن الآفات النموذجية لكنها ممكن أن تمثل الموجودات السائدة .

المكان الأشيع للإصابة هو الإبط ، القضيب ، الأطراف و المغبن .

أغلب المرضى لاعرضيين بينما يعاني البعض من حكة. (30)

الحزاز الضموري :

ممكن أن يمثل مرحلة التراجع للحزاز المسطح .

الحطاطات تميل لأن تشكل لويحات أكبر والتي تصبح مع مرور الزمن ضامرة المركز مع تصبغ تالي .

التظاهر السريري للحزاز الضموري من المحتمل أن يكون نتيجة ترقق البشرة أكثر من انحلال ألياف الإيلاستين و الضمور البشروي ممكن أن يتفاقم نتيجة استخدام الستيروئيدات القشرية الموضعية القوية.

الأماكن الأشيع للإصابة تتضمن المناطق المذحية و الأطراف السفلية .

ذكر الحدوث المتزامن للحزاز المسطح و الحزاز التصلبي، كما وجد أيضا تنوع حلقي تصلبي ضموري مع زوال تام للألياف المرنة من مركز الآفات. **(30)**

الحزاز الفقاعي و الحزاز الفقاعاني :

الحزاز الفقاعي : الحويصلات و الفقاعات تتطور ضمن آفات موجودة سابقا□ للحزاز كنتيجة للإلتهاب الحزازاني الشديد و الأذية البشروية الواضحة .

هذا يؤدي لإنفصال بشروي أدمي كمثال: مسافات ماكس جوزيف مبالغ فيها .

بالمقابل مرضى الحزاز الفقاعاني لديهم أضداد ذاتية IgG جائلة بالدوران موجهة ضد (Bb180-BbAG2) كما في الفقاعاني الفقاعي مجهول السبب .

لكن مقارنة بالفقاعاني الفقاعي فان الحزاز الفقاعاني يحدث بأعمار أصغر .

بهذا التنوع ، الفقاعة ممكن أن تحدث إما ضمن آفات حزاز مسطح أو على جلد غير مصاب سابقا ،لكن تشخيص الحزاز المسطح يسبق الحزاز الفقاعاني .
هذه الموجودات تقترح أن أذية الطبقة القاعدية بالرشاحة اللمفاوية الحزازانية تعرض مستضدات مخفية على الخلايا التائية ذاتية التفعيل و تؤدي لتشكيل أجسام مضادة و فقاعة تحت بشروية .**(30)**
هناك نتائج متضاربة حول المستضد الذاتي بالحزاز الفقاعاني لكن دراسة واحدة اقترحت EPITOPE جديد ضمن النهاية C للمجال NC16Aمن ال BP180 .(31)
لحد الآن لم تسجل فاعلية ضد مستضد الBP230 ، أو الكولاجين السابع أو تحت وحدات اللامينين5 .
اختلاف اضافي بين هذين الشكلين من الحزاز هو وجود كميات وفيرة من الوحيدات و البدينات الحاوية على مستضد الVZV بالأدمة العلوية للحزاز الفقاعي بعكس الحزاز الفقاعاني النادر وجود هكذا خلايا فيه. (30)

الحزاز الضخامي:

يشار لهذا الشكل أيضا باسم الحزاز الثؤلولي .

حاك بشدة ، عبارة عن لويحات مفرطة التقرن ثخينة تشاهد بشكل رئيسي على الساقين و النواحي الظهرية من من القدمين و ممكن أن تكون مغطاة بقشرة رقيقة ملتصقة .
الآفات عادة متناظرة و تميل للإزمان نتيجة التخريش المتكرر.
متوسط الفترة اللازمة لزوال الآفات كانت حوالي 6 سنوات .
الركودة الوريدية المزمنة تشارك بتطور هذه الحالة .
كما بالذأب الحمامي الضخامي، فإن السرطانة شائكة الخلايا ممكن أن تتطورعلى آفات حزاز ضخامي مزمنة لفترة طويلة ،وتمييز فرط التصنع الظهاري الكاذب عن الSCC صعب.(30)
بدراسة راجعة أظهرت أن وجود ارتفاع بأعداد الحمضات يشيرلتشخيص الحزاز الضخامي.(32)

الحزاز المقلوب:

شكل غير اعتيادي ، عبارة عن حطاطات و لويحات وردية الى بنفسجية تظهر بالمناطق المذحية (الأبط> من المغبن و الثنيات تحت الثدي)و بشكل أقل بالحفرتين المأبضية و أمام المرفق .

أحيانا هناك آفات حزاز مسطح بأماكن أخرى من الجسم .

فرط التصبغ عادة يظهر كما لو كان التظاهرة الوحيدة مؤديا لتراكب مع الحزاز المسطح المصطبغ. **(30)**

الحزاز المصطبغ :

يتظاهر نموذجيا كبقع بنية رمادية بالمناطق المعرضة للشمس كالوجه و الرقبة ،عادة غير مسبوقة بحمامى و غالبا تتطور الى تصبغ منتشر أو شبكي .

هذا الشكل يفضل الأفراد ذوي نمط جلدي 3و 4 و خاصة من مناطق جنوب آسيا ، أميركا اللاتينية ،و الشرق الأوسط .

إصابة المناطق المذحية يشاهد أحيانا و التوزع الخطي يتبع خطوط بلاشكو .

بالأشكال المتوزعة ضيائيا، فإن التطبيق الموضعي لزيت الخردل والحاوي على محسسات ضيائية كامنة ،اعتبر عامل مطلق .

نظرا للموجودات النسيجية المتماثلة فإن تمييزه عن الحمامى عسيرة التصبغ المستمرة يعتمد بشكل أساسي على الخواص السريرية .

بالحمامى عسيرة التصبغ المستمرة ASHY،هناك غالبا إصابة جذعية ، و متوسط الأعمار بالمرضى المصابين أصغر ، و قلة آفات الحزاز المسطح المرافقة(يشاهد ب 20% من مرضى الحزاز المصطبغ) أو التصبغ المنتشر . **(30)**

الحزاز المسطح الجريبي :

في هذا الشكل ، إصابة الجريب الشعري ملاحظة سريريا و نسيجيا .
عدة سدادات قرنية تحاط ب حافة بنفسجية ضيقة و تشاهد أولا على الفروة ،بالرغم من أن المناطق المشعرة الأخرى ممكن إصابتها .
الحدثية الإلتهابية تنتهي بالتندب و خسارة البنية الجريبية ، و ينتج عنها حاصة دائمة .
و مع الزمن المناطق المصابة غالبا تخسر بنيتها و يصعب تمييزها عن الأسباب الأخرى للمرحلة النهائية للحاصة الندبية ،لكن بالفحص الدقيق للمحيط ممكن أن يظهر الآفات البدئية .
النساء أكثر اصابة من الرجال و هذا الشكل ممكن أن يحدث لوحده أو مع آفات حزاز مسطح نموذجية بمكان آخر .
هناك شكل خاص من الحزاز المسطح الجريبي عرف بمتلازمة Graham-Little–Piccardi- Lassueur تتألف نموذجيا من ثلاثي :
1- خسارة أشعار غير مندبة بمنطقة الإبط و العانة و حطاطات جريبية لامعة أو شوكية منتشرة .
2- حزاز مسطح نموذجي جلدي أو مخاطي .

3- حاصة ندبية بالفروة مع أو بدون ضمور .
هذه الخواص ليس بالضرورة أن تظهر بشكل متزامن .
وهناك أيضا شكل أكثر حداثة من الحزاز المسطح على الفروة هو الحاصة الجبهية المليفة ، و التي تحدث عند النساء كبيرات السن بشكل خاص و ممكن أن تصيب الحاجبين أيضا.**(30)**

الحزاز الخطي :

على الرغم من حدوث آفات حزازية بمواقع التخريش أو الرضح بمرضى الحزاز المسطح كنتيجة لظاهرة كوبنر ، فتسمية الحزاز الخطي احتفظ بها للآفات التي تظهر بشكل عفوي على خطوط بلاشكو .
هذا الشكل أشير إليه أيضا بالشكل النطاقي ، لكن باستثناء الحزاز المسطح ضمن مناطق أصيبت سابقا بحلأ النطاقي ،توزع الحزاز المسطح عادة لا يأخذ قطاع جلدي . (30)
كما ذكر سابقا ، تم كشف مستضد الVZV بالشكل النطاقي للحزاز المسطح و ليس بالشكل الخطي .(10)

التراكب OVERLAP بين الحزاز المسطح و الذأب الحمامي القريصي :

بالنسبة للمرضى ذوي الآفات التي تملك خواص متراكبة بين الحزاز و الذأب الحمامي .
هذه الآفات تفضل النهايات .
بالدراسة النسيجية و بالتألق المناعي المباشر وجدت خواص لكلا الحزاز المسطح و الذأب الحمامي. **(30)**

الحزاز المسطح الظفري:

تصاب الأظافر بحوالي 10% من مرضى الحزاز المسطح و عادة تكون الإصابة بعدة أظافر .
الشذوذات الظفرية النموذجية تتضمن ترقق جانبي ، تثلم طولاني، و شقوق .
هذه التغيرات تعتبر تظاهرات للأذية بالمطرق والتي تؤدي لتندب و تشكل الظفرة الظهرية إذا تركت بدون علاج .
التغيرات غير النموذجية بسرير الظفر تتضمن التلون الأصفر ، انحلال الظفر، و فرط التقرن تحت الظفري .
ببعض المرضى ، حثل الأظافر العشرين ممكن أن يمثل شكلا من الحزاز المسطح ، وهو أكثر شيوعا عند الأطفال منه عند البالغين ، على الرغم من أن الأشكال الأخرى من الحزاز الظفري نادرة بهذه الفئة العمرية .(30)

الحزاز المسطح الفموي :

يظهر بسبع أشكال على الأقل وهي تحدث بشكل مفرد أو متزامن و هي :

ضموري ،فقاعي ، تآكلي ، حطاطي ، مصطبغ ، لويحي ، والشكل الأشيع بل وأكثر أشكال الحزاز الفموي نموذجية هو الشكل الشبكي و الذي يبدو نموذجيا بشكل خطوط مبيضة و مرتفعة بشكل خفيف إما بشكل الدانتيل أوبشكل حلقات ذات بوارز قصيرة متشععة بشكل خفيف.
هذا الشكل عادة غير عرضي و المواقع الأشيع للاصابة هي المخاطية الشدقية ، الآفات عادة متناظرة ثنائية الجانب .
إصابة اللثة شائعة و الحزاز الفموي يصيب اللثة بالخاصة بحوالي 10% من الحالات ، و نموذجيا تظهر كالإلتهاب لثة توسفي .
التهاب اللثة أيضا يحدث كمركب للمتلازمة اللثوية –الفرجية المهبلية .
الآفات الضمورية ، التآكلية و الفقاعية مرتبطة بأعراض تتراوح بين انزعاج خفيف الى ألم شديد .
هناك نسبة أعلى لوقوع الآفات لويحية الشكل بين مدخني التبغ .
ولأسباب غير معروفة ، الحزاز المسطح الفموي غير شائع عند اليافعين و بدراسات عدة إصابة الإناث ضعفي الذكور.(30)
المرضى ذوي الحزاز المسطح الفموي يجب استجوابهم بدقة عند حدوث أعراض ذات العلاقة بالإصابة المريئية،و يجب فحصهم للبحث عن آفات مخاطية أخرى ، خصوصا الآفات التناسلية ، و العكس صحيح لأن 70% من المرضى ذوي الحزاز المخاطي الفرجي المهبلي لديهم علامات سريرية تدل على حزاز مسطح فموي . (33)
الحزاز المريئي تمت ملاحظته بشكل متزايد و هو يميل ليكون أكثر ازمانا و مرتبط بتطور عسرة بلع ، تضيقات و حتى SCC.
و بحسب التقارير الواردة ، فإن الشكل التآكلي أو التقرحي من الحزاز المسطح الفموي هو الأقل ارتباطا مع الحزاز الجلدي من غيره من الأشكال الأخرى للحزاز المسطح الفموي .
هذه الآفات السابقة هي الأكثر مقاومة للعلاج و الأقل ميلا للتراجع العفوي من الآفات الجلدية.
خطر التحول الخبيث للآفات الحزازية الفموية طويلة الامد ، و المعندة على العلاج ذكرت أيضا ،لكن يجب تمييزها عن فرط التصنع البشروي الكاذب .
عرفت منظمة الصحة العالمية WHO الحزاز المسطح الفموي على أنه (حالة قبل خبيثة) بسبب وجود هذا الخطر .
ذكرت عدة تقاريرعن العلاقة بين الحزاز الفموي و الأمراض الكبدية المزمنة ، خصوصا ذات العلاقة بال HCV .(4)،(5)
الآفات الفموية كانت أكثر توضعا على اللسان ، مخاطية الشفة ، و اللثة .(34)

الحزاز المسطح التقرحي :

التقرحات ممكنة الحدوث ضمن الآفات الراحية الأخمصية للحزاز المسطح ، خصوصا التي تقع على الكعبين .
الحزاز المسطح الراحي الأخمصي ليس نادرا كما كان يعتقد سابقا ، وعادة يظهر بين العقدين الثالث و الخامس .

بالرغم من أن الحزاز المسطح الراحي الأخمصي أشيع عند الذكور منه عند الاناث ، فإن الشكل التقرحي يسود لدى المرضى الإناث، الآفات النموذجية للحزاز المسطح تظهر بأماكن أخرى من الجسم
التقرحات مؤلمة بشدة و عادة معندة على العلاجات التقليدية ، و المزمنة منها تحمل خطر تطوير SCC .**(30)**

الحزاز المسطح الفرجي المهبلي :

الحزاز المسطح الفرجي ممكن أن يظهر بأشكال متنوعة ، لكن الأشيع ظهوره هو الشكل التآكلي. (35)
الإصابة المهبلية تحدث بأكثر من 70% من المريضات ذوي حزاز مسطح فرجي تآكلي ، وبسبب ترافقه عادة مع إصابة فموية أطلق مصطلح المتلازمة اللثوية –الفرجية المهبلية .
التشخيص التفريقي للحزاز الفرجي المهبلي تضمن الحزاز التصلبي والأمراض الفقاعية.**(30)**
ولأن التندب قد يكون نتيجة الحزاز الفرجي المهبلي ،فالمرضى يجب مراقبتهم بحذر لوجود خطر تطور SCC حتى بعد زوال المرض الحاد. (36)

الإندفاع الدوائي الحزازاني (الحزاز المحرض بالدواء):

بالرغم من التراكب الواضح بين الحزاز و الإندفاع الدوائي الحزازاني ، هناك دلائل نسيجية و سريرية ترجح أحد التشخيصين على الآخر. (37)

الخاصية	الاندفاع الدوائي الحزازاني	الحزاز مجهول السبب
العمر الوسطي	65 سنة	50 سنة
الموقع	أكثر تعمما (يشمل الجذع) و متناظر و غالبا يعف المواقع النموذجية للحزاز المسطح	المعصمين، الاوجه العاطفة للساعدين، المنطقة قبل العجزية ، الساقين ، المنطقة التناسلية
الشكل	أكزيمائي بشكل أكبر ، صدافي أو بشكل يشبه النخالية الوردية	حطاطات بنفسجية لماعة ذات سطح أملس
خطوط ويكهام	غير شائعة	موجودة
فرط التصبغ	شائع جدا ، و ببعض الأحيان مستمر	شائع
التوزع الضيائي	متكرر الحدوث	غير معتاد
اصابة الأغشية المخاطية	عادة يعف عنها	غالبا مصابة
التشريح المرضي النسيجي	درجات متفاوتة من الرشاحة بالحمضات و \أو الخلايا البلاسمية رشاحة حول وعائية عميقة(<50% من الحالات) خطل تقرن بؤري و انقطاع بؤري للطبقة الحبيبية جسيمات خلوية بالطبقة القرنية ، الحبيبية و الطبقة الشائكة العلوية	الحمضات و البلاسميات غير شائعة رشاحة لمفاوية كثيفة بشكل الشريط بالأدمة الحليمية خطل التقرن غير شائع الأجسام الخلوية بالطبقة الشائكة السفلية

الجدول رقم (1) الخصائص التي تميز الاندفاع الدوائي الحزازاني عن الحزاز المسطح

هناك عادة فترة كمون من عدة أشهر بين التعرض للدواء و ظهور الإندفاع الجلدي .

في سلسلة من 17 مريض اندفاع جلدي حزازاني محرضة بعدة أدوية ،كان متوسط فترة الكمون 12 شهرا. (17)

الفترة الكامنة تتنوع تبعا للدواء لكن أيضا هناك عدة عوامل كتكرار الإعطاء ، الجرعة ، و شدة الارتكاس الشخصي للدواء المعطى ، كمثال على ذلك ،كانت الفترة الكامنة بين شهرين و 3 سنوات بالنسبة للبنسلامين ، حوالي السنة بالنسبة لحاصرات بيتا ، و 4-6 أسابيع بالنسبة للكيناكرين .

بالمقارنة مع الاندفاعات الحصبوية كانت المدة بين إيقاف الدواء و زوال الآفات تتراوح من عدة أسابيع لأشهر.

هناك مدى واسع للإندفاعات الجلدية المشابهة بالمرضى الموضوعين على مثبطات TNFa و تتضمن ظهور جديد أو سوء تناقضي للصداف (تتضمن البثار الراحي الأخمصي)، إندفاعات أكزيمائية ، التهاب جلد حبيبومي خلالي ، التهاب أوعية صغيرة جلدي ، ذأب حمامي جلدي ، و اندفاعات حزازانية ،و الأخير غير محدد لأي نوع من مثبطات الTNFa ، وبينما يظهر لدى بعض المرضى تظاهرات سريرية مشابهة للحزاز مجهول السبب ، يشاهد لدى آخرين اندفاعات جلدية أقل نوعية ،لكن بالفحص النسيجي تشاهد تغيرات وصلية حزازانية .

الفترة الفاصلة بين بدء حصار الTNFa و ظهور الإندفاع الحزازاني تتنوع من 3 أسابيع ل6 أشهر.

ببعض المرضى الزوال التام و التحسن الواضح يتلو إيقاف حاصرات TNFa بينما يحدث ذلك بمرضى آخرين بالرغم من استمرار إعطاء الدواء .

بحاصرات TNFa المستخدمة لعلاج الحزاز المسطح الشديد فالتفسير المحتمل للتحريض التناقضي للإندفاعات الحزازانية هو قلب التوازن بين الإستجابة المناعية لل Th1 مقابل الTh2 و الإستجابة الخلوية لل TREG مقابل Th17 أو إنتاج ال INFa مقابل INFγ.

وربما كان تثبيط الTNFa يتيح المجال لتنظيم أعلى-upregulation- للسيتوكينات كالINFa. (30)

التهاب الجلد الحزازاني بالخلايا العرطلة هي تسمية جديدة عادة مرتبطة بالدواء ، تتظاهر بإلتهاب جلد حزازاني ذو رشاحة حبيبومية تتألف من خلايا ناسجة و خلايا عرطلة عديدة النوى ممكن أن تتطور خلال الطور الفعال أو المتراجع للخمج الفيروسي.

المرضى يطورون حطاطات و لويحات حمراء بنفسجية و التشخيص يستند الى الموجودات النسيجية . (38)

الأدوية المرتبطة بهذا الاضطراب تتضمن مضادات الإلتهاب، مثبطات أنزيم قالب الأنجيوتنسين ، حاصرات B ،خافضات الدسم ،فينولفتالين، و مضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية . (30)

التشريح المرضيPathology :

بالرغم من اختلاف التظاهرات السريرية ، التشريح المرضي النسيجي للحزاز المسطح هو تقريبا موحد.

الخواص الرئيسية تتضمن : فرط تقرن بدون خطل تقرن ، ازدياد بؤري بالطبقة الحبيبية ،شواك غير منتظم بشكل أسنان المنشار ، تنكس فجوي بالطبقة القاعدية ، ورشاحة لمفاوية بشكل الشريط على الوصل البشروي الأدمي .

الأجسام الغروانية تمثل خلايا موت خلوي كيراتينية أو خلايا عسيرة التقرن ، ويشار اليها أيضا باسم(أجسام سيفات أو الأجسام الهيالينية أو الأجسام الخلوية) وهي عادة تظهر بالمستويات السفلية من البشرة و الأدمة السطحية .

التغيرات الفجوية ضمن الطبقة القاعدية ممكن أن تندمج وينتج عنها فواصل صغيرة بين البشرة و الأدمة تدعى مسافات ماكس جوزيف .

هناك غالبا سلس للصباغ ضمن عدد من الخلايا بالعات الميلانين الأدمية .

عدد خلايا لانغرهانس البشروية تزداد عادة بالآفات الفعالة ، و أغلبية الخلايا بالرشاحة الإلتهابية هي من اللمفاويات بشكل رئيسي خلايا تائية إيجابية الCD3 لكن ال exocytosis للخلايا اللمفاوية لداخل البشرة عادة غير غزير بالحزاز .

الخلايا البلازمية ، البالعات ، الحمضات ، و البدينات ممكن أن تشاهد بالأدمة لكن ليس بشكل معتاد .

أحيانا الإلتهاب و تدمير النهايات القريبة و البعيدة من الأنابيب العرقية من الموجودات المشاهدة أيضا .

آفات الحزاز الفموي تظهر غالبا خطل تقرن أكثر من فرط التقرن و البشرة تصبح ضمورية .

الآفات بالحزاز المسطح الجريبي تتظاهر برشاحة إلتهابية خلوية حول جريبات الأشعار حتى بالمراحل الباكرة ، غالبيتها تشمل النصف العلوي من الجريب مع إصابة البرزخ بثلثي المرضى ،وتدمير الجريب يمثل مرحلة متأخرة.

بالحزاز الفقاعاني ، الخاصية النسيجية الأولية للآفات الفقاعية هي انفصال تحت بشروي يحوي على عدد وفير من الحمضات (أحيانا رشاحة غنية بالعدلات) ،بينما الآفات الحطاطية تملك الخواص المعتادة للحزاز المسطح ،ويظهربالتألق المناعي المباشر تلون الأجسام الغروانية بشكل يشبه الاسفنج بتلوين الIgM,IgA,IgG,C3 وهي موجودة نموذجية .

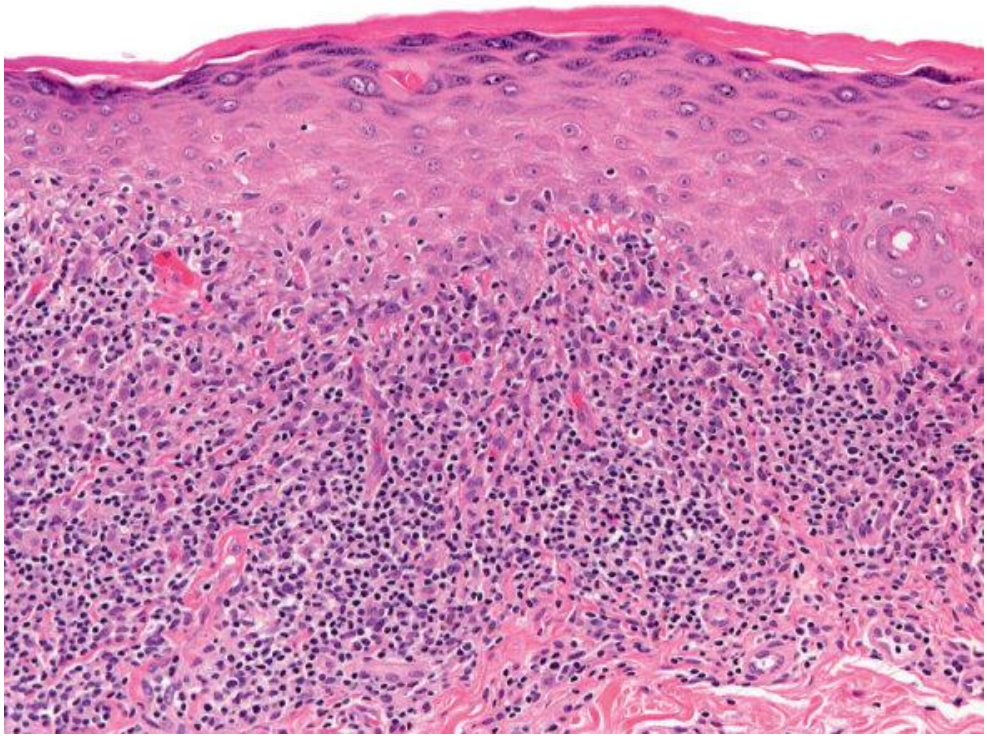
بآفات الحزاز المسطح الجريبي الIgM,IgG,IgA توجد بمزيج متنوع على طول السطح الجريبي الأدمي .

التغيرات النسيجية بالإندفاع الدوائي الحزازاني هي مشابهة بشكل كبير لتلك المشاهدة بالحزاز مجهول السبب .

بدراسة راجعة ل15 مريض حزاز مجهول السبب و 15 مريض إندفاع دوائي حزازاني ، لم يشاهد ما يميز أحدهما عن الآخر نسيجيا. (37)

بالرغم من أن الحمضات كانت المشاهدة الأكثر خصوصية بالإندفاع الدوائي الحزازاني فقد تمت مشاهدتها فقط بحالتين من أصل 15 مريض، وهذه النتائج تدل على أن غياب الحمضات لايمكن اعتبارها علامة على الحزاز مجهول السبب ،بالاضافة لذلك الحمضات يمكن أيضا مشاهدتها بالحزاز مجهول السبب التقليدي .

لذلك فإنه من غير المنصوح به وضع تشخيص الاندفاع الدوائي الحزازاني فقط بناءا على المعايير النسيجية. (30)



الصورة رقم (1) الخواص النسيجية للحزاز المسطح :فرط التقرن ، تسمك بؤري بالطبقة الحبيبية ، علامة أسنان المنشار بالطبقة القاعدية ، و الرشاحة الحزازانية ، الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكيراتينية أيضا موجود .

التشخيص التفريقيDifferential Diagnosis :

الحزاز المسطح يمكن أن ينظر له كأحد نماذج رد الفعل للعوامل الخارجية المتنوعة كالأدوية ، الفيروسات ، و المحسسات التماسية .

لتعريف المرضى على أنهم مرضى حزاز مسطح مجهول السبب ، يجب اجراء دراسة معمقة للتعرف على أي عامل محرض لأنه لا يوجد معيار حتمي (لا سريري ولا نسيجي) يستطيع تمييز الحزاز المحرض دوائيا عن الحزاز مجهول السبب .

المرضى ذوي حزاز فموي مقابل التعويضات السنية المعدنية يجب أن يخضعوا لإختبار الرقعة للمعادن ذات العلاقة ،وهذه المعادن تتضمن الأملغم (الزئبق) ، النحاس ، والذهب .

الإرتكاس الحزازاني (ID) يشاهد في الاطفال ذوي الإلتهاب الجلدي التماسي للنيكل.

الحالات الإلتهابية الأخرى التي توضع بالتشخيص التفريقي للحزاز المسطح تتضمن : الذأب الحمامي ، الحمامى عسيرة التصبغ المستمرة ، و أيضا الجلادات الحطاطية الوسفية كالنخالية الوردية ، الصداف ، و السفلس الثانوي و الجلادات الحزازانية الأخرى متضمنة الحزاز الدقيق ، الحزاز المخطط ، التقران الحزازاني المزمن و بالمنطقة الشرجية التناسلية الحزاز التصلبي الضموري .

الحزازالمسطح الضخامي يجب أن يميز عن الحزاز المزمن البسيط ،لكن ببعض المرضى فالأخير ممكن أن يتطور عن آفة حزاز مسطح سابقة.

مرضى الفقاع نظير الورمي ممكن أن يشاهد لديهم تظاهرات سريرية لإندفاعات حزازانية جلدية مخاطية.

التقرانات الحزازانية الموجودة على الجلد المتأذي بالضوء يمكن أن يخطأ تشخيصها كاندفاع دوائي حزازاني . (30)

تمييز الحزاز المسطح عن الذأب الحمامي ممكن أن يكون صعب خصوصا عندما يكون هناك آفات فموية أو على الفروة و قد يتطلب مراقبة و خزعات اضافية و دراسة التألق المناعي المباشر.

التوضعات الحبيبية أو الشريطية المتجانسة للغلوبولينات المناعية بمنطقة الغشاء القاعدي ظهرت بوضوح بالمخاطية المصابة عند مرضى الذأب الحمامي بنسبة (100%) و بنسبة (73%)بمرضى الذأب القريصي لكنها كانت نادرة (4%) بمرضى الحزاز المسطح .

الحالة تصبح أكثر تعقيدا عند وجود سورة للمرض flare بمرضى الذأب الحمامي الجلدي المعالجين بمضادات الملاريا و الذي يعتبر من أشيع أسباب الإندفاعات الدوائية الحزازانية.(39)

عندما يصيب الحزاز المسطح السطح المخاطي للفرج فالآفات يمكن أن تصبح صعبة التمييز سريريا أو نسيجيا عن غيرها من الجلادات الإلتهابية خصوصا الحزاز التصلبي ،فبينما يصيب الحزاز المسطح نموذجيا الأوجه الداخلية للشفرين الصغيرين (سطح حمامي لماع ينزف بسهولة على اللمس) ، يشاهد الحزاز التصلبي نموذجيا على الأوجه الخارجية للشفرين الصغيرين أما المهبل و المخاطية الفموية عادة لاتصاب .

هذا الشكل المخاطي الفرجي للحزاز المسطح عادة يصيب الإناث البالغات و لم تذكر التقارير حدوثه بأعمار ما قبل البلوغ ، بينما يشاهد الحزاز التصلبي عادة عند الاطفال. (30)

المعالجةTreatment :

من الصعب تقييم فعالية مختلف أشكال العلاج بالحزاز المسطح بسبب أن أغلب التوصيات العلاجية ترتكز على سلسلة حالات قليلة ،بالإضافة إلى أن التراجع العفوي للآفات الجلدية و الفموية ممكن الحدوث بعد فترات مختلفة من الزمن ، وكمثال على ذلك التراجع العفوي لآفات الحزاز المسطح الجلدي شوهد بأكثر من ثلثي المرضى بعد سنة واحدة بينما المتوسط المسجل للتراجع العفوي بالنسبة لمرضى الحزاز الفموي هو حوالي 5 سنوات و الشكل التآكلي منه نادرا ما يتراجع عفويا. (34)

بكل الحالات احتمالية الحزاز المحرض بالأدوية يجب أخذه بعين الإعتبار قبل الشروع بالعلاج.

تشخيص الإندفاع الدوائي الحزازاني يتم إثباته عبر سحب الدواء المشتبه متبوعا بالزوال التدريجي للآفات و نكسها عند التعرض التالي لهذا الدواء لكن هذا غالبا غير مفضل.

الخطوة التالية هي تحديد الدواء أو الأدوية -إذا كانت متعددة – التي يجب سحبها ،ودرجة الصعوبة تعتمد على القدرة على استبدال الأدوية الغير متورطة لكن المساوية بالفعالية.

أخيرا : كلا المريض و الطبيب الذي وصف الدواء يجب نصحه بأن سحب الدواء المسبب ممكن ألا يؤدي الى شفاء سريع للإندفاعات الجلدية و العلاج المستخدم للحزاز المسطح مجهول السبب مستطب بهذه الحالة . (17)

العلاجات التي وصفت بشكل جيد للحزاز المسطح تتضمن الستيروئيدات القشرية بكل أشكالها الموضعية و المحقونة ضمن الآفة و الجهازية ، الريتينوئيدات الجهازية ، NB-UVB , PUVA ، مثبطات الكالسينيورين الموضعية ، مضادات الملاريا ، وتترك مثبطات المناعة الفموية للحالات الشديدة أو المعندة على العلاج.

بالحالات الخفيفة : المعالجة العرضية تتضمن الستيروئيدات الموضعية و مضادات الهيستامين الفموية لتقليل الحكة ،الستيروئيدات الموضعية شائعة الاستخدام خصوصا عند الأطفال .

آفات الحزاز المسطح الضخامي ممكن أن تستفيد على العلاج بحقن الستيروئيدات ضمن الآفات أو الستيروئيدات الموضعية تحت الضماد الكتيم.(30)

الحزاز الفرجي المهبلي أفضل ما استخدم بعلاجه هو الستيروئيدات القوية جدا و مثبطات الكالسنيورين، بالإضافة للستيروئيدات داخل مهبلية ، لكن بحال فشلها فإن مثبطات المناعة الفموية (الميتوتركسات ، الأزاثيوبرين ، ميكوفينولات الموفيتيل)و \أو الجرعات المنخفضة من البريدنيزولون ممكن استخدامها . (40)

الأشكال الإستنشاقية من الستيروئيدات استعملت ببعض حالات الحزاز المسطح الفموي ،و بالرغم من استخدامها الواسع في العالم كركن أساسي بعلاج الحزاز المسطح الجلدي ، فإنه لم يتم تقييم الستيروئيدات الموضعية جهازيا .(30)

وجد -بعدة دراسات- أن مرهم التاكروليموس 0,1% فعال بتخفيف الأعراض بالحزاز الفموي غير المستجيب على العلاجات التقليدية ، بما فيه الشكل التآكلي ،أغلب المرضى تحسنت أعراضهم خلال أقل من شهر بعد تطبيقه لمرتين يوميا ،لكن أظهرت دراسة أن النكس حصل خلال متوسط زمن نحو 5 أسابيع ، و غالبا ما احتاج المرضى علاج تناوبي لمنع حدوث سورات لاحقة للمرض .

إحساس الحرق اختفى بمتابعة تطبيق المرهم ، وحتى الآن لم تذكر التقارير أن الإستخدام الطويل (أكثر من سنة) كان له تأثيرات جانبية خطيرة ،لكن الFDA حذرت من استخدام مثبطات الكالسينيورين الموضعية و خطرها المحتمل لتطوير سرطانات جلدية و سرطانة شائكة بمكان الحزاز المسطح االتآكلي الفموي و الفرجي ، والمراقبة المستمرة منصوح بها .

أظهرت دراسة لسلسلة حالات قليلة ، أن تطبيق السيروليموس الموضعي أدى الى استجابة تامة ب 4 من أصل 6 مرضى ، و إستجابة جزئية بمريضين في مرضى حزاز فموي تآكلي معند .(41)

بدراسة تجريبية عشوائية ، كان للكالسيبوتريول و البيتاميتازون فاليرات فعالية متماثلة.(42)

العلاجات المستخدمة في هذه الدراسة :

التريامسينولون أستيونيد: هو مشتق مفلور من البردنيزولون ، و هذه الفلورة نتج عنها تعزيز الخواص المضادة للإلتهاب. (43)

فعالية العلاج بالتريامسينولون بالحزاز المسطح الفموي يستند بشكل أساسي على التأثيرات الموضعية المضادة للإلتهاب والمثبطة للمناعة الناتجة عن كبت وظيفة الخلايا التائية.(44)

حقن الستيروئيد ضمن الآفات قدم على أنه طريقة فعالة و بسيطة تهدف لتحقيق تراكيز كافية من الدواء محليا لتعزيز الخواص الكابتة للمناعة بأقل سمية جهازية. (45)

المعلق المائي للتريامسنولون أستيونيد المعد للحقن يبقى لفترة أطول ضمن المنطقة المحقونة نظرا لكونه غير ذواب .(46)

الحقن الموضعي ضمن الآفات عرف كعلاج ناجح للتليف الفموي تحت المخاطي، الفصال العظمي بالمفصل الفكي الصدغي ، الحبيبوم المركزي ذو الخلايا العرطلة ، و التهاب الشفة الحبيبومي ، لكن بالنسبة لفعاليته بتدبير الحزاز المسطح الفموي ، كانت التقارير الواردة قليلة بهذا الشأن .(47)

ذكرت دراسة XIA et al فائدة حقن التريامسينولون ضمن الآفات بتخفيف الأعراض و العلامات ب 84,4 % من المرضى ذوي حزاز فموي تقرحي . (48)

XIONG et al ذكر بدراسته عن الحزاز الفموي أن الحقن الموضعي بالتريامسينولون أظهر تحسنا ب 88% من المرضى . (49)

لكن بعض الباحثين شككوا بنجوع هذه الطريقة بسبب قلة الأدلة على تفوقها على الستيروئيدات الموضعية ، و الألم الناتج عن الحقن .(50)

الكلوبيتازول بروبيونات :

يذاب الكلوبيتازول بكحول ايتيلي بتركيز 95% ، و يذاب هيدروكسي إيثيل السللوز بماء مغلى ليتحول ببطء الى جل ، ومن ثم بدرجة حرارة 30 يتم خلط 4% هيدروكسي إيثيل السللوز مع كمية معادلة من الكلوبيتازول بروبيونات الذواب فينتج لدينا جل كلوبيتازول بروبيونات بتركيز 0,05% ،و هذه التركيبة تجعله أكثر ارتبطا بالمخاطية الفموية . (51)

و يعتبر بالإضافة للفلوسينونيد ، و التريامسينولون أستيونيد ، من أكثر الستيروئيدات الموضعية المستخدمة بعلاج الحزاز المسطح الفموي. (52)

وذكرت تقارير عدة عن فعالية الكلوبيتازول بعلاج الحزاز المسطح الفموي عبر إيقافه للحدثية الإلتهابية كالوذمة ، تشكل الفيبرين ،التوسع الوعائي، و البلعمة .(53)

علاوة على ذلك ، استنادا□ لدراسة حديثة فالتطبيق الموضعي للكلوبيتازول (0,05%، 0,025%)يجب اعتباره الخط الأول بتدبير الحزاز المسطح الفموي التآكلي .(54)

العلاج الجهازي :

تبقى الستيروئيدات القشرية الجهازية الخيار الأول بالحزاز المسطح الشديد الحاد بالرغم من ذكر طرق مختلفة للجرعات المعطاة ،أقل جرعة يومية فعالة من البردنيزولون هي عادة 15-20 ملغ.

العلاج يستمر لنحو 2-6 أسابيع ثم بعدها يخفض تدريجيا□ على مدى عدة أسابيع ، وعودة ظهور الآفات و نكسها ممكن الحدوث لكن الإستمرار بالعلاج طويل الأمد بالستيروئيد يجب تجنبه.(1)

بدراسة أظهرت أن متوسط المدة لزوال الآفات كانت 18 أسبوع بالمجموعة المعالجة بالستيروئيد الجهازي مقابل 29 أسبوع لمجموعة الدواء الغفل. (55)

الأسيتريتين: هو الريتينوئيد الوحيد الذي أظهر فعالية جيدة نسبيا بعلاج الحزاز المسطح الجلدي ،طريقة العلاج كانت بإعطاء 30 ملغ /يوم لمدو 8 أسابيع أظهرت تحسنا□ واضحا□ أو هجوعا□ بنسبة 64% من المرضى المعالجين به بالمقارنة مع 13% بمجموعة الدواء الغفل. (56)

الريتينوئيدات أكثر استخداما□ بالحزاز المسطح المعند و لذلك فالنكس ممكن الحدوث بعد إيقاف الدواء و كنتيجة لذلك فالإستمرار به لفترة طويلة مبرر.

ذكرت بحالات عدة أن الألتريتينوئين حتى 25 ملغ/ يوم لمدة 4 أسابيع كان له دور بشفاء الآفات الفموية ، المريئية و الجلدية من الحزاز المسطح . (57)

أيضا ذكر أن الاعطاء الطويل للغريزوفولفين (3-6 أشهر) حقق استجابة تامة ب86% من مرضى الحزاز المسطح الموضوعين عليه، لكن الطرق المستخدمة بهذه الدراسة لم تذكر التفاصيل كاملة ، وكانت الآفات الفموية التآكلية خصوصا□, الأكثر استجابة□ لهذا الدواء . (1)

الإستجابة التامة أو التحسن الملحوظ للحزاز المعمم (بنسبة 79%) ذكرت باستخدام المترونيدازول 500 ملغ مرتين يوميا□ لمدة 20-60 يوم . (58)

و حديثا بدراسة راجعة ،كان لإعطاء هيدروكسي كلوروكين 200 ملغ مرتين يوميا الدور الملحوظ بتحسن الحزاز المسطح الجريبي و الحاصة الجبهية المتليفة و الأخيرة عولجت بالتشارك مع مثبطات a5 ريدكتاز الفموية . (59)

السلفاسالازين الفموي بجرعة متزايدة من 1,5 -3 غ/ اليوم لمدة لا تقل عن 4 أسابيع أظهرت فعالية بالآفات الجلدية للحزاز المسطح و لكن ليس بالآفات المخاطية ، بدراسة حديثة ثنائية التعمية استخدمت جرعة قصوى من السلفاسالازين (2,5غ /يوم) لوحظ تحسن (< 50%من المساحة) 82,6% مقابل 9,6% من المرضى خلال 6 أسابيع. (60)

بناءا على سلسلة حالات ،كانت جرعة اسبوعية منخفضة من الميتوتركسات كفيلة بإظهار تحسن بالحزاز الفموي.

فعالية الميتوتركسات بالحزاز المعمم وصفت أيضا ، الاستجابة التامة حققت ب10 من أصل 11 مريض خلال شهر واحد و الدواء كان جيد التحمل بدون آثار جانبية . (61)

بدراسة سلسلة حالات قليلة، كان السيكلوسبورين الفموي فعال بإحداث هجوع بعدة حالات حزاز مسطح مقاوم على العلاج الجهازي بالريتينوئيدات و الستيروئيد ، والاستجابة التامة لوحظت بجرعات تراوحت بين 1-6 ملغ/كغ/يوم ، غالبية المرضى عانوا من نكس خلال فترة المتابعة (عدة أشهر) ،لكن عودة تفعيل المرض ممكنة الحدوث بعد إيقافه. (62)

نتائج مشابهة وصفت بالحزاز المسطح الجريبي ، فتخفيف شدة الأعراض ، زوال الفعالية السريرية ، و إيقاف خسارة الأشعار تم الوصول اليها خلال 3-5 أشهر.

لكن الاستخدام المطول للسيكلوسبورين ارتبط بالسمية الكلوية ، ارتفاع الضغط ، و زيادة خطر تطوير سرطانة شائكة الخلايا على الجلد . (63)

الميكوفينولات الموفيتيل : عامل مثبط للمناعة ،يثبط بشكل عكوس و نوعي تكاثر الخلايا التائية المفعلة، و ذكر بالتقارير الواردة عن فعاليته بتدبير الحزاز المسطح المنتشر التآكلي ، المفرط التصنع ، الفقاعي ، و أيضا الجريبي ، وهو مفضل عن غيره من كابتات المناعة كالسيكلوسبورين نظرا لكونه أكثر أمانا من حيث التأثيرات الجانبية . (64)

التاليدوميد ذكر أيضا كعلاج فعال .

مثبطات TNFa استخدمت بمرضى ذوي حزاز مسطح شديد معند .

فبشكل تناقضي يمكن أن تحرض مثبطات TNFa اندفاعات جلدية شبيهة بالحزاز المسطح عادة خلال شهرين من بدء الإعطاء ،لكن الشفاء لوحظ في قلة من المرضى بالرغم من استمرار العلاج . (65)

في دراسة على مرضى حزاز مسطح متوسط لشديد أظهرت فعالية الأبريميلاست (مثبط فوسفودي استراز) بالسيطرة على المرض و تحسن سريري ملحوظ بكل المرضى بعد 12 اسبوع. (66)

وبدراسة حالة على مريض حزاز مسطح فموي معند على العلاج بالستيروئيد التحسن كان واضحا بعد دورتين من تسريبIVIG (0,4) غ/كغ/اليوم ل 5 أيام متتالية مشاركة مع الإعطاء الفموي للبريدنيزولون 20 ملغ /اليوم. (67)

العلاج الضوئي :

بالمرضى ذوي حزاز مسطح طويل الأمد معند ، شوهد التحسن بعد إعطاء ال PUVA جهازيا أو موضعيا كمغطس ،لكن خطر التسرطن خصوصا بنمطي الجلد 1 و 2 يجب موازنته مع الفائدة المرجوة .

فائدة الPUVA دفعت بنا لتقييم الفصادة الضوئية خارج الجسم بمرضى الحزاز المسطح المعند على العلاج .

بدراسة واحدة على عدة حالات ،أظهرت زوال آفات الحزاز المسطح الفموي التآكلي بجميع المرضى بعد متوسط جلسات (24جلسة) للفصادة خارج الجسم بجلستين متتاليتين بالشهر ، و بمتابعة الحالات بعدها حتى 24 شهر لم يلاحظ أي نكس. (68)

أيضا استخدم الUVB ضيق الحزمة بتدبير الحزاز المسطح المعند، فبدراسة مستقبلية على 10 مرضى حزاز مسطح معند ، حدث الزوال التام للآفات بعد 30 جلسة (بجرعة تراكمية17,7 جول/سم2) بخمس مرضى ، بينما الإستجابة الجزئية حدثت بالبقية .
ليزر EXCIMER 308 نانومتر استخدم ايضا بعلاج الحزاز المسطح المقاوم للعلاج التقليدي و كانت نتائجه ممتازة و فترات الهجوع تراوحت بين 2-17 شهر ، وكان مرضى الHCV المزمن هم الأقل استجابة .(69)

.....UPTODATE

البلازما الغنية بالصفيحات :

تم التركيز مؤخرا على دورها بالعديد من الحالات المعندة للحزاز المسطح الفموي ، فالصفيحات المفعلة تحرر العديد من عوامل النمو التي تساهم في الهجرة ، التكاثر ، و التمايز الخلوي و أيضا التخلق الوعائي و إزالة الحطام الخلوي و هذا ما يساعد على شفاء النسيج المتأذي. (70)

و بدراسة حديثة خلصت أن الحقن ضمن الآفات للبلازما الغنية بالصفيحات كانت بنفس فاعلية الحقن الموضعي للستيروئيد بتدبير الحزاز المسطح الفموي لكن بدون آثار جانبية وكانت معدلات النكس فيها أقل .(71)

QUERCETIN

و هو علاج عشبي (مستخلص من التوت البري) له خواص مضادة للالتهاب و منها كبح السيتوكينات الالتهابية كال IL12, INFγ, INF α, IL8, prostaglandinE , cyclooxigenase 2 (72)

و خواص مضادة للأكسدة عبر ازالة الجذور الحرة و الNO(73)

و أكدت الدراسات الحديثة بأن هذا المستخلص يحمي الخلايا الكيراتينية الفموية من الأذية المحرضة بعوامل عدة (74)

(BCG-PSN) Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid

الحقن ضمن الآفات للحمض النووي عديد السكريد المستخلص من لقاح الBCG له دور بتعديل المناعة و إعادة خلل النسبة بين Thl/Th2 لحال التوازن .(75)

وفي دراسة مقارنة بين الحقن ضمن الآفات للترياميسينولون أستيونيد و حقنها بال BCG-PSN وجدت أن مستخلصات اللقاح بديل آمن و فعال في علاج الحزاز المسطح الفموي خصوصا عند وجود مضاد استطباب لإستخدام الستيروئيد.(76)

القسم العملي:

دراسة مقارنة لفعالية الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أستيونيد مقابل التطبيق الموضعي للكلوبيتازول بروبيونات جل في علاج الحزاز المسطح الفموي

1. خلفيات الدراسة:

1.1.هدف الدراسة:

يهدف البحث إلى مقارنة بين فعالية الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أستيونيد مقابل التطبيق الموضعي للكلوبيتازول بروبيونات في علاج الحزاز المسطح الفموي .

2.1. الحدود الزمانية والمكانية للدراسة:

الحدود الزمانية: امتدت الدراسة على مدى عام كامل بين عامي2018-2019.

الحدود المكانية: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب – جامعة دمشق.

3.1. معايير القبول:

المرضى المراجعين مشفى الأمراض الجلدية والزهرية، والذين يعانون من الحزاز المسطح الفموي، وتتحقق فيهم الصفات التالية:

- مرضى من كلا الجنسين وأكبر من 18 سنة.
- مرضى الحزاز المسطح الفموي المثبت سريريا.
- المرضى غير المعالجين جهازيا للحزاز الجلدي.
- موافقة المريض بعد الإطلاع على الموافقة المستنيرة.

4.1. معايير الاستبعاد:

تم استبعاد الحالات التي تحقق الصفات التالية:

- وجود آفات فموية أخرى (فقاع، ستيفن جونسون....).

- المرضى الموضوعين على كابتات المناعة خلال ثلاثة أشهر الماضية.
- تطبيق أي علاج موضعي على الآفات خلال أسبوع من الدراسة.
- المرضى المؤهبين للنزف.
- المرضى ذوي خمج فيروسي أو جرثومي أو فطري حالي.
- الخمج ب الحلأ الفموي الناكس.
- التحسس على الستيروئيدات.

5.1. خطة العمل:

في الزيارة الأولى سيتم إطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد ،وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص سريري للمريض ، ثم سيتم قياس وتسجيل مساحة الآفات بواسطة مسبار ويليم السني .

وبعد أخذ الموافقة المستنيرة سيتم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائيا :

1) المجموعة الأولى 15مريض : المرضى ذوي الرقم المفرد سيتم علاجهم بالحقن الموضعي للتريامسينولون أستيونيد ضمن الافة بتركيز20ملغ\مل (0,1مل بمسافة 1سم ين كل نقطة حقن)كل اسبوع لمدة اسبوعين (جلستين).

2) المجموعة الثانية 15مريض : المرضى ذوي الرقم الزوجي سيتم علاجهم بالكلوبيتازول بروبيونات جل بتركيز 0,05 % مرتين يوميا لمدة ثلاث اسابيع بعد مسح الآفات بقطن ناشف و الإمتناع عن تناول الطعام و الشراب و التدخين لمدة نصف ساعة بعد التطبيق ثم غسل الفم بمحلول نستاتين (100000وحدة \مل) لمنع الخمج الفطري بالمبيضات .

بالنسبة للأدوية المستخدمة بالدراسة : المجموعة الأولى تم حقنهم بأمبولات ألفا كورت 1 مل(40ملغ تريامسينولون استيونيد /مل) تحل ب 0,5 سيروم ملحي و 0,5 ليدوكائين للحصول عالتركيز المطلوب.

أما المجموعة الثانية فقد تم تركيب المادة الدوائية لقسم من المرضى (جل الكلوبيتازول بروبيونات 0,05%) بصيدلية ابن سينا و القسم الآخر ابتاعها من خارج القطر بتركيبة جاهزة (tenovate).





الصورة رقم (3) الأدوية المستخدمة في الدراسة

الاستبيان:

الاسم : **تاريخ المراجعة:**
العمر: **السكن:**
الجنس: **رقم الهاتف:**

السوابق الشخصية: - المرضية:
- الدوائية:
- القصة العائلية للحزاز و مشاركة الجلد :

الفحص السريري وتوصيف الآفات و تحديد نمطها :
موقع الآفات و مساحتها مقاسة بمسبار لويس :
الدواء الموصوف للتطبيق خلال فترة الدراسة:

تقييم الاستجابة بنقصان المساحة :

الجلسة	استجابة تامة	استجابة جيدة	استجابة جزئية	لا استجابة	سوء الآفات

تقييم الشدة بنظام تسجيل الشبكة\ الحمامى \التقرح 0

الشبكة (R)	0= لا خطوط بيضاء ، 1= وجود خطوط بيضاء او حطاطات متقرنة
الحمامى (E)	0= لا افات ،1= افات اقل من 100 ملم² 2=افات بين 100-300 ملم² 3= افات اكبر من 300 ملم²
التقرح (U)	0= لا افات متقرحة 1= افات اقل من 100 ملم² 2=افات بين 100-300 ملم² 3= افات اكبر من 300 ملم²
المجموع الكلي	$\sum R + \sum(E\times1,5) + \sum(U\times2,0)$
	1,5 عامل الحمامى ، 2,0 عامل التقرح

تقييم الألم عند بدرجة من 1 الى 10 (0 لا ألم ⟵ 10أسوأ ألم ممكن تخيله)

في كل جلسة متابعة سيتم تقييم الآفات لتقييم فعالية العلاج.

تقييم المرضى بناءا على الإستجابة للحقن او التطبيق الموضعي بناءا على :

1) نقصان السطح : حاصل ضرب القطر الاعظمي للآفة مع أطول عرض عمود عليها مقاسا ب مسبار ويليم السني .



الصورة رقم (2) مسبار ويليم السني

الإستجابة تم تصنيفها ك إستجابة تامة (نقصان السطح80-100%)،إستجابة جيدة (50-79%)،إستجابة جزئية (20-49%)، لا استجابة (اقل من 20%) أوسوء الافات. (77)

2)تقييم الشدة بنظام تسجيل الشبكة\ الحمامى \التقرح (78)

3)الألم تم تقييمه بمقياس رقمي بسؤال المرضى بتقدير شدة الألم من 0-10 (0 لا ألم – 10 أسوأ ألم ممكن تخيله) (79)

الشبكة (R) 0= لا خطوط بيضاء ، 1= وجود خطوط بيضاء أو حطاطات متقرنة
الحمامى (E) 0= لا افات ،1= آفات أقل من 100 ملم² 2=آفات بين 100-300 ملم² **3= آفات أكبر من 300 ملم²**
التقرح (U) 0= لا آفات متقرحة 1= آفات أقل من 100 ملم² 2=آفات بين 100-300 ملم² 3= آفات أكبر من 300 ملم²
المجموع الكلي ∑R + ∑(E×1,5) + ∑(U×2,0) **1,5 عامل الحمامى ، 2,0 عامل التقرح**

الجدول رقم (2) نظام التسجيل الشبكة \ الحمامى \ التقرح للحزاز المسطح الفموي .**(78)**

- ستتم متابعة المرضى وفقا للتالي :

1. الجلسة (0) : تشخيص الحزاز سريريا وقياس السطح عبر مسبار ويليم وتسجيل معلومات المريض و يتم إعطاء الجلسة الأولى من الحقن بالنسبة للمجموعة الاولى و تعليم المريض على التطبيق الموضعي بالنسبة للمجموعة الثانية .
2. الجلسة (1): بعد اسبوع من بدء العلاج ،سيتم تقييم التحسن وتقييم حدوث أي تأثير جانبي بالنسبة للمجموعتين و إعطاء الجلسة الثانية من الحقن بالنسبة للمجموعة الأولى.
3. الجلسة (2) : بعد ثلاث أسابيع من بدء العلاج ، سيتم تقييم التحسن وتقييم حدوث أي تأثير جانبي بالنسبة للمجموعتين و إيقاف العلاج بالنسبة للمجموعة الثانية .
4. الجلسة (3) :المتابعة بعد 3 شهور من بدء العلاج وتقييم النكس.

6.1. الأساليب الإحصائية المستخدمة:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V25) وجرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- الجداول التكرارية (Frequency Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس (كالجنس – العمر).
- المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts) لتوضيح تقييم العلاج حسب طريقتي العلاج خلال جلسات المراجعة.
- المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) وتم حسابها للمتغيرات الكمية (الرقمية) كالعمر.
- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الإختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة تكرارات الجنس (ذكر – أنثى) حسب العلاج الموصوف.
- اختبار ت ستيودنت (T-Test): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الكمي، ويعتمد هذا الإختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة الألم حسب الدواء الموصوف.

- دلالة قيمة P-value:
  - فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية.
  - أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

2. عينة الدراسة:

لتحقيق أهداف الدراسة تم اختيار عينة عشوائية من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية -جامعة دمشق بشكوى الحزاز المسطح الفموي، وتم تحديد حجم العينة بحسب القانون التالي:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B)\right)\left(\frac{z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}}{p_A-p_B}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(\frac{|p_A-p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A}+\frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha}\right)$$

حيث:

Z: القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدراسة الحالة تم تقدير مستوى الثقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.

$$1-\alpha = 0.95 \Rightarrow Z = 1.96 \Rightarrow Z^2 = 3.8416$$

P: نسبة انتشار المرض لدى المرضى المراجعين، ومن خلال الدراسات المرجعية تبين أن نسبة انتشار مرض الحزاز المسطح الفموي لدى المجتمع المدروس تتراوح بين (0.5%) إلى (3%).

d: نسبة الخطأ وتساوي قيمة α.

SE: أكبر خطأ يسمح به عند تقدير نسبة حدوث الظاهرة وتم تقدير قيمته في الدراسة الحالية 5% كون أن مستوى الثقة في الدراسة الحالية 95%.

نطبق المعادلة السابقة فنجد أن حجم العينة المطلوب (30) حالة حيث تم توزيعهم على طريقتي المعالجة، وتوزعت العينة المدروسة حسب المتغيرات الديموغرافية .

بلغ حجم العينة البدئية 30 مريضاً من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق والذين حققوا معايير الدخول خلال فترة الدراسة تم استبعاد مريض واحد بسبب عدم التزامه بكامل الجلسات العلاجية لتصبح العينة المعتمدة 29 مريض.

المجموعة الأولى وتضمنت 15 مريض تمت معالجتهم بجل الكلوبيتازول بروبيونات الموضعي بتركيز 0,05 % و14 مريض بالمجموعة الثانية المعالجين بالحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أستيونيد بتركيز 20 ملغ \مل.

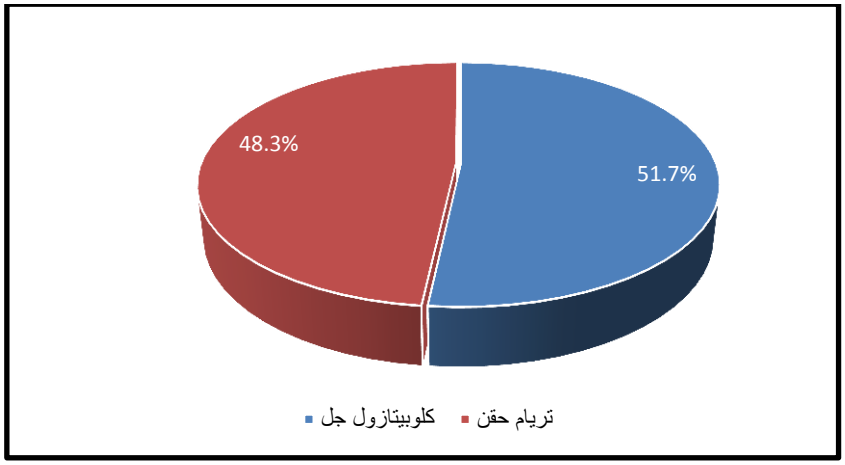
1.2. وصف العينة حسب الدواء الموصوف:

الجدول رقم (3) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الدواء الموصوف واختبار Chi-Square لتوزع العينة حسب الدواء الموصوف

الدواء الموصوف	Frequency	Percent	Chi-Square	Df	P-Value
كلوبيتازول جل	15	51.7%	0.034	1	.853
تريام حقن	14	48.3%			
Total	29	100.0%			

تمت معالجة المرضى بوصف كلوبيتازول جل والتريام حقناً، حيث بلغت نسبة المرضى الذين تم وصف لهم كلوبيتازول جل (51.7%)، ونسبة المرضى الذين تم وصف لهم التريام حقناً بلغت نسبتهم (48.3%)، كما تمت مقارنة توزع العينة حسب الدواء الموصوف باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-Square) فتبين أن قيمة المعنوية (P-value =0.853) أكبر من الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، أي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين تكرار المرضى الذين تم وصف لهم الكوبيتازول وتكرار المرضى الذين تم وصف لهم التريام حقناً في عينة الدراسة، أي أن العينة متجانسة من حيث الدواء الموصوف.

الشكل رقم (1) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب الدواء الموصوف



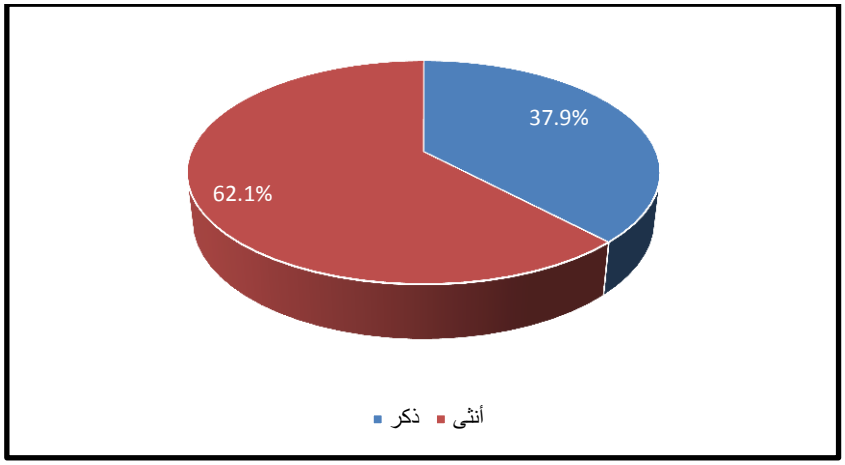
2.2. وصف العينة المدروسة حسب الجنس:

الجدول رقم (4) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس واختبار Chi-Square لتوزع العينة حسب الجنس

الجنس	Frequency	Percent	Chi-Square	Df	P-Value
ذكر	11	37.9%	1.69	1	.194
أنثى	18	62.1%			
Total	29	100.0%			

تكونت عينة الدراسة من الذكور والاناث، فبلغت نسبة الذكور المرضى (37.9%) مقابل (62.1%) من المرضى الاناث، كما تمت مقارنة توزع الجنس في العينة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-Square) فتبين أن قيمة المعنوية (P-value =0.194) أكبر من الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، أي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين تكرار المرضى الذكور وتكرار المرضى الاناث في عينة الدراسة، أي أن العينة متجانسة من حيث التوزع الجنسي.

الشكل رقم (2) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس



كما تمت دراسة التوزع الجنسي لأفراد العينة حسب الدواء الموصوف:

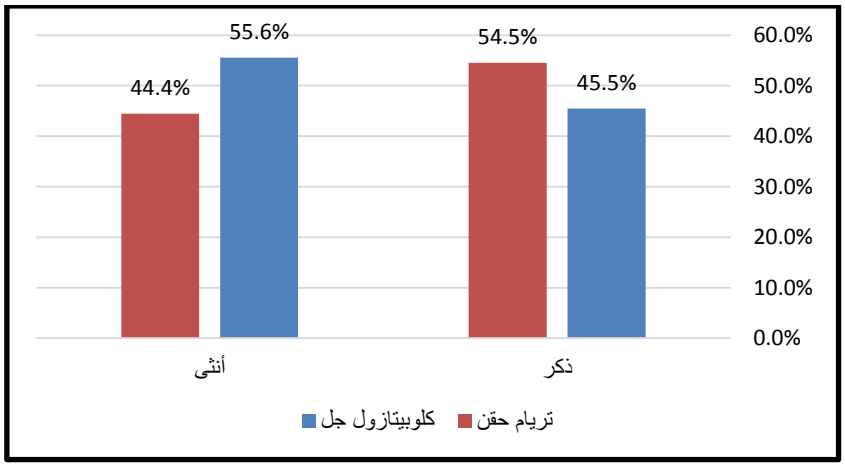
الجدول رقم (5) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الجنس وفقاً للدواء الموصوف

الجنس		الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن				
ذكر	Count	5	6	11	0.279	1	0.597
	Percent	45.5%	54.5%	100.0%			
أنثى	Count	10	8	18			
	Percent	55.6%	44.4%	100.0%			
Total	Count	15	14	29			
	Percent	51.7%	48.3%	100.0%			

توزعت عينة الدراسة على الذكور والإناث بنسب مختلفة حسب الدواء الموصوف، فبلغت نسبة الذكور الذين تمت معالجتهم باستخدام كلوبيتازول جل (45.5%)، والذين تمت معالجتهم باستخدام التريام حقناً بلغت نسبتهم (54.5%)، أما الاناث اللاتي تمت معالجتهن باستخدام كلوبيتازول جل فبلغت نسبتهن (55.6%) واللاتي تمت معالجتهن باستخدام التريام حقناً بلغت نسبتهن (44.4%).

وبمقارنة التكرارات بين الذكور والاناث باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.597) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور وتكرارات الاناث في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف**، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية التركيب الجنسي، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (3) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حسب الدواء الموصوف



3.2. وصف العينة المدروسة حسب العمر:

الجدول رقم (6) أصغر وأكبر قيمة لأعمار أفراد العينة والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري للأعمار حسب الدواء الموصوف

الدواء الموصوف	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
كلوبيتازول جل	15	29	71	48.00	13.49
تريام حقن	14	36	65	53.36	9.04
Total	29	29	71	50.59	11.68

تراوحت أعمار أفراد العينة من (29) سنة إلى (71) سنة بمتوسط (50.59) وانحراف معياري (11.68) سنة، أما أفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام **كلوبيتازول جل** فتراوحت أعمارهم من (29) سنة إلى (71) سنة بمتوسط (48) وانحراف معياري (13.49) سنة، وأفراد العينة المرضى الذين تعالجوا باستخدام **التريام حقناً** فتراوحت أعمارهم من (36) سنة إلى (65) سنة بمتوسط (53.36) وانحراف معياري (9.04) سنة.

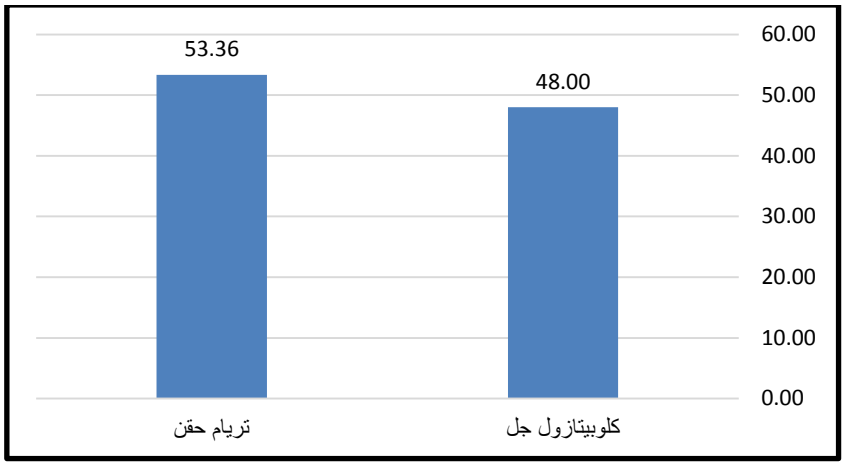
كما تمت مقارنة أعمار أفراد العينة حسب الدواء الموصوف:

الجدول رقم (7) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار أفراد العينة ونتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
العمر	كلوبيتازول جل	15	48.00	13.49	-1.247	27	0.223
	تريام حقن	14	53.36	9.04			

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية لاختبار **(T-Test)** قد بلغت (P-Value =.223) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة حسب الدواء الموصوف**، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية التركيب العمري، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (4) يبين المتوسط الحسابي لأعمار أفراد العينة وفقاً للدواء الموصوف



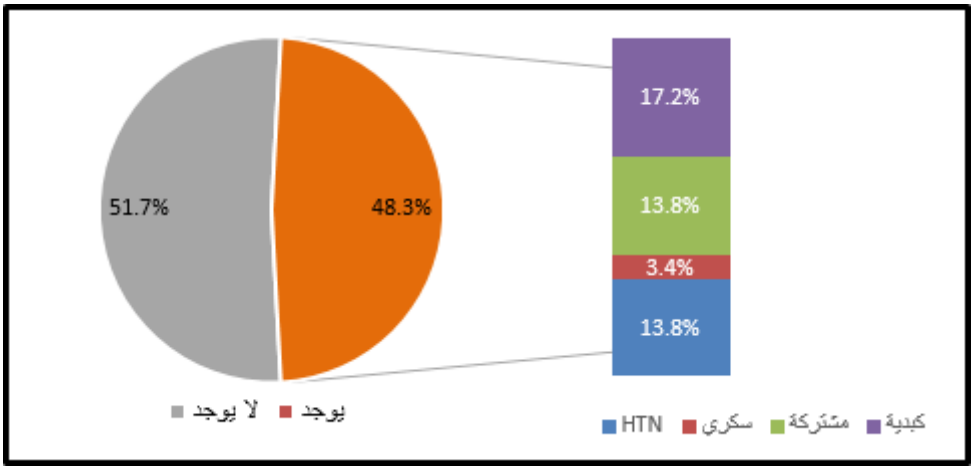
4.2. وصف العينة المدروسة حسب الأمراض السابقة:

الجدول رقم (8) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب السوابق المرضية

السوابق المرضية		Frequency	Percent	Chi-Square	Df	P-Value
لا يوجد		15	51.7%	0.034	1	0.853
يوجد	HTNضغط	4	13.8%			
	سكريDM	1	3.4%			
	مشتركة(HTN ،DM)	4	13.8%			
	كبدية	5	17.2%			
Total		29	100.0			

شملت عينة الدراسة على مرضى لديهم سوابق مرضية فبلغت نسبتهم (48.3%) وتوزعت أمراضهم السابقة إلى HTN بنسبة (13.8%) وكبدية بنسبة (17.2%) ومشتركة (DM،HTN)(13.8%) وسكرية (3.4%)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (5) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب السوابق المرضية



وبمقارنة السوابق المرضية حسب الدواء الموصوف نجد الجدول التالي:

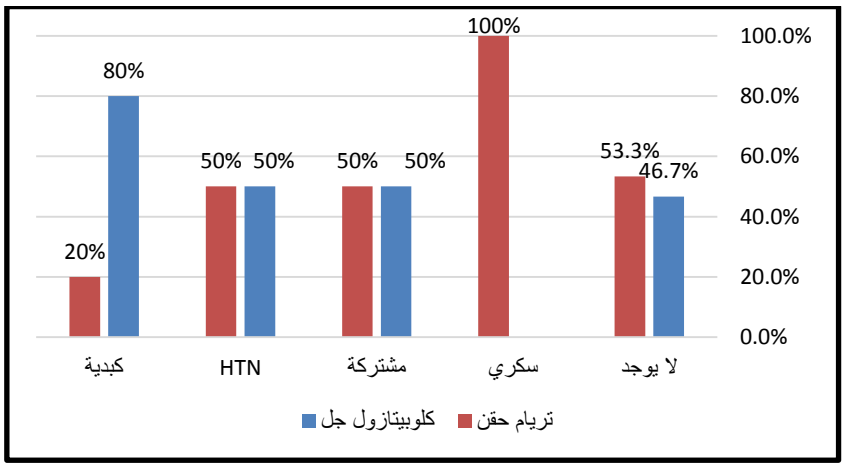
الجدول رقم (9) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب السوابق المرضية وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات السوابق المرضية وفقاً للدواء الموصوف

السوابق المرضية		الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن				
لا يوجد	Count	7	8	15	2.836	4	0.586
	Percent	46.7%	53.3%	100.0%			
سكري	Count	0	1	1			
	Percent	0.0%	100.0%	100.0%			
مشتركة(DM،HTN)	Count	2	2	4			
	Percent	50.0%	50.0%	100.0%			
HTN	Count	2	2	4			
	Percent	50.0%	50.0%	100.0%			
كبدية	Count	4	1	5			
	Percent	80.0%	20.0%	100.0%			
Total	Count	15	14	29			
	Percent	51.7%	48.3%	100.0%			

من الجدول السابق نجد أن نسبة المرضى الذين ليس لديهم سوابق مرضية وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (46.7%) مقابل (53.3%) تمت معالجتهم بتريام حقن، والسوابق المرضية هي (سكري ومشتركة وHTN وكبدية) لكلا طريقتي العلاج.

وبمقارنة تكرارات السوابق المرضية باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.586) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات السوابق المرضية في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف**، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية السوابق المرضية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (6) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير السوابق المرضية حسب الدواء الموصوف



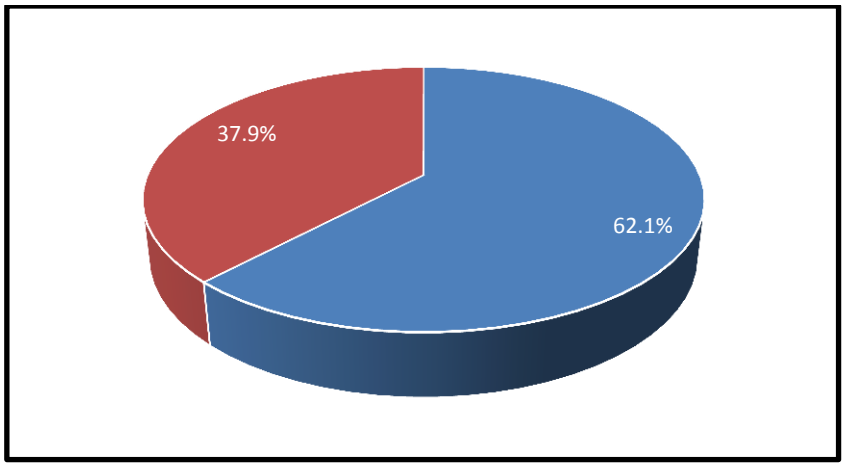
5.2. وصف العينة المدروسة حسب إصابة الجلد المرافقة:

الجدول رقم (10) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب إصابة الجلد المرافقة

إصابة الجلد المرافقة	Frequency	Percent
لا يوجد إصابة مرافقة	18	62.1%
يوجد إصابة مرافقة	11	37.9%
Total	29	100.0%

من خلال فحص الجلد، تبين أن (62.1%) من المرضى لم تكن لديهم إصابة جلد مرافقة، و(37.9%) لديهم إصابة جلد مرافقة.

الشكل رقم (7) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب إصابة الجلد المرافقة



وبمقارنة إصابة الجلد حسب الدواء الموصوف نجد الجدول التالي:

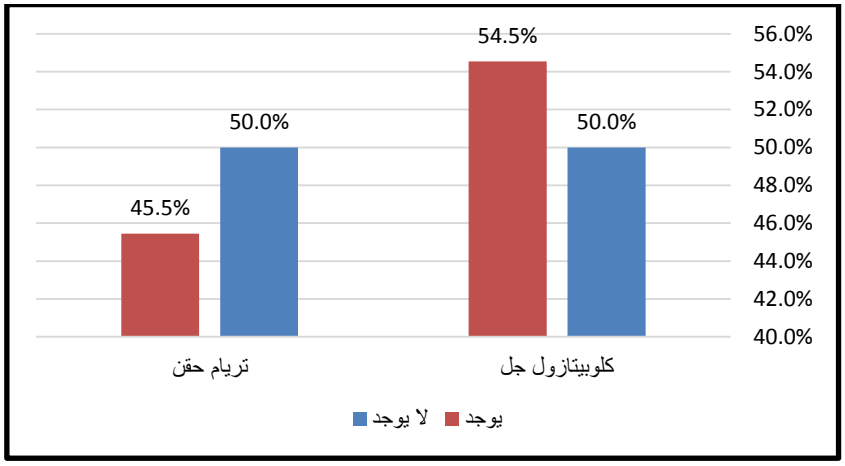
الجدول رقم (11) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب إصابة الجلد المرافقة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات إصابة الجلد المزمنة

إصابة الجلد المرافقة		الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن				
لا يوجد إصابة مرافقة	Count	9	9	18	0.056	1	.812
	Percent	50.0%	50.0%	100.0%			
يوجد إصابة مرافقة	Count	6	5	11			
	Percent	54.5%	45.5%	100.0%			
Total	Count	15	14	29			
	Percent	51.7%	48.3%	100.0%			

من الجدول السابق نجد أن نسبة المرضى الذين ليس لديهم إصابة جلد مرافقة وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (50%) مقابل (50%) تمت معالجتهم بتريام حقن، والذين لديهم إصابة جلد مرافقة وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل بلغت نسبتهم (54.5%) مقابل (45.5%) تمت معالجتهم بتريام حقن.

وبمقارنة تكرارات إصابة الجلد المرافقة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.812) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات إصابة الجلد المرافقة في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية إصابة الجلد المرافقة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (8) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير إصابة الجلد المرافقة وفقاً للدواء الموصوف



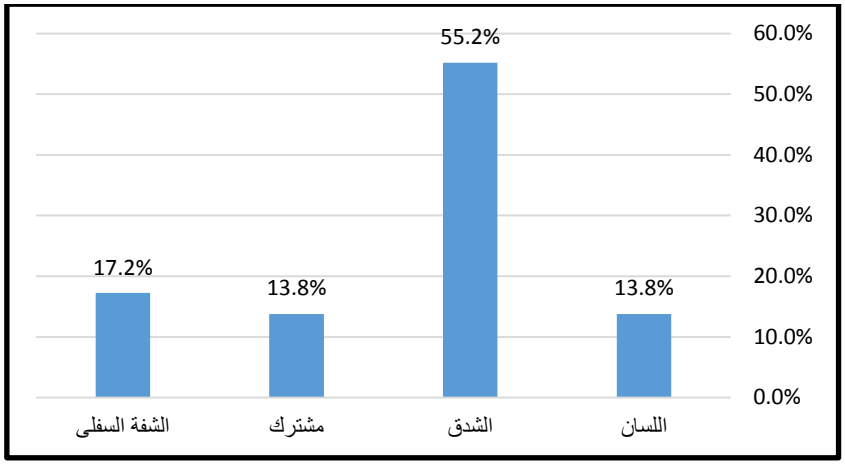
6.2. وصف العينة المدروسة حسب موقع الآفة:

الجدول رقم (12) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب موقع الآفة

موقع الآفة	Frequency	Percent
اللسان	4	13.8%
الشدق	16	55.2%
مشترك	4	13.8%
الشفة السفلى	5	17.2%
Total	29	100.0%

توزع موقع الآفة في أماكن مختلفة حيث بلغت نسبة المرضى الذين توضعت عندهم الآفة في الشدق (55.2%) والذين توضعت عندهم في الشفة السفلى (17.2%)، وفي اللسان ومشترك بنفس النسبة (13.8%).

الشكل رقم (9) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب موقع الآفة



وبمقارنة موقع الآفة حسب الدواء الموصوف نجد الجدول التالي:

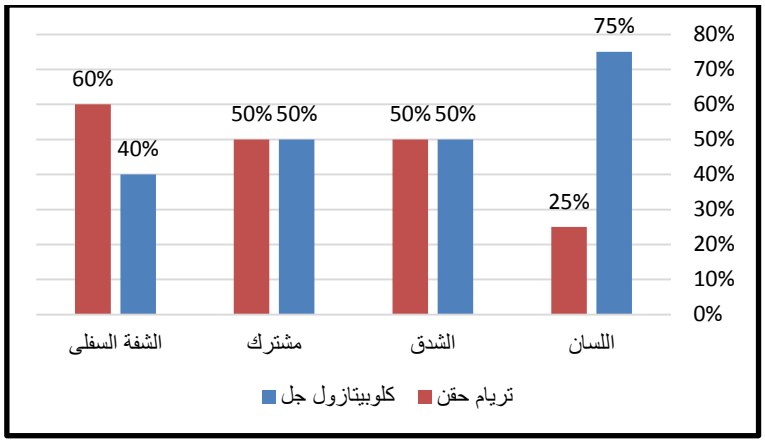
الجدول رقم (13) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب موقع الآفة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات موقع الآفة وفقاً للدواء الموصوف

موقع الآفة		الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن				
اللسان	Count	3	1	4	1.167	3	.761
	Percent	75.0%	25.0%	100.0%			
الشدق	Count	8	8	16			
	Percent	50.0%	50.0%	100.0%			
مشترك	Count	2	2	4			
	Percent	50.0%	50.0%	100.0%			
الشفة السفلى	Count	2	3	5			
	Percent	40.0%	60.0%	100.0%			
Total	Count	15	14	29			
	Percent	51.7%	48.3%	100.0%			

من الجدول السابق نجد أن نسبة المرضى الذين توضعت لديهم الآفة في اللسان وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (75%) مقابل (25%) تمت معالجتهم بتريام حقن، والذين توضعت لديهم في الشدق وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (50%) مقابل (50%) تمت معالجتهم بتريام حقن، ونفس النسبة للمشترك، أما الذين توضعت لديهم في الشفة السفلى وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (60%) مقابل (40%) تمت معالجتهم بتريام حقن.

وبمقارنة تكرارات توضع الآفة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.761) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توضع الآفة في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف**، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية توضع الآفة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (10) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير توضع الآفة حسب الدواء الموصوف



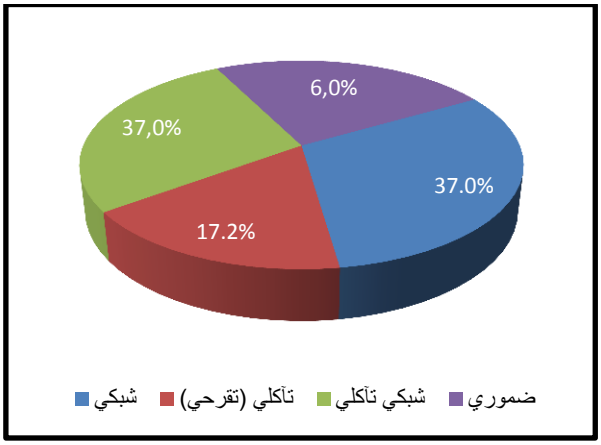
7.2. وصف العينة المدروسة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة:

الجدول رقم (14) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة

الشكل السريري	Frequency	Percent
شبكي	11	37.0%
تآكلي (تقرحي)	5	17.2%
شبكي تآكلي	11	37.0%
ضموري	2	6.0%
Total	29	100.0%

من خلال دراسة الشكل السريري للآفة تبين أنها من الشكل الشبكي عند (37%) من المرضى، ومن الشكل التآكلي عند (17.2%) من المرضى، و(37%) من الشكل الشبكي التآكلي، وضموري عند (6%).

الشكل رقم (11) التوزع النسبي لأفراد العينة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة



وبمقارنة إصابة الجلد حسب الدواء الموصوف نجد الجدول التالي:

الجدول رقم (15) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الشكل السريري وتوصيف الآفة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الشكل السريري وتوصيف الآفة وفقاً للدواء الموصوف

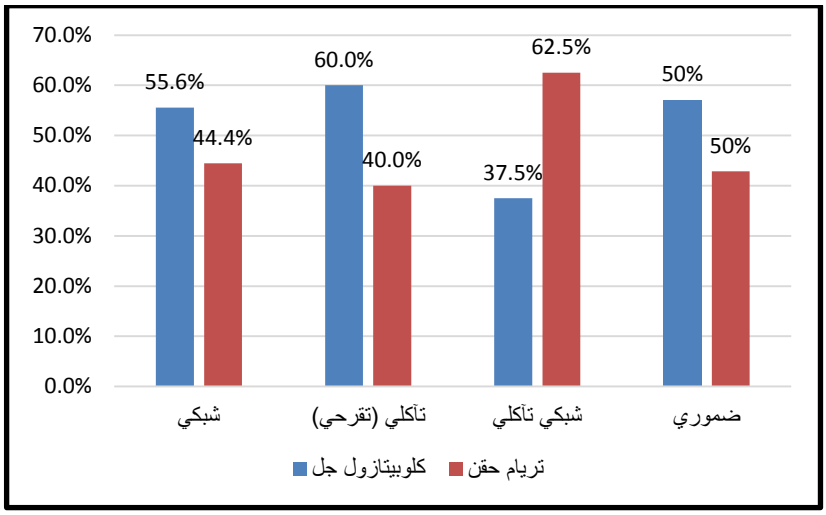
الشكل السريري		الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن				
شبكي	Count	6	5	11	0.921	3	.820
	Percent	55.6%	44.4%	100.0%			
تآكلي (تقرحي)	Count	3	2	5			
	Percent	60.0%	40.0%	100.0%			
شبكي تآكلي	Count	4	7	11			
	Percent	37.5%	62.5%	100.0%			
ضموري	Count	1	1	2			
	Percent	50,0%	50,0%	100.0%			
Total	Count	15	14	29			
	Percent	51.7%	48.3%	100.0%			

من الجدول السابق نجد أن نسبة المرضى الذين شكل الآفة شبكي وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (55.6%) مقابل (44.4%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، أما الذين لديهم شكل الآفة تآكلي

وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (60%) مقابل (40%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، والذين لديهم شكل الآفة شبكي تآكلي وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (37.5%) مقابل (62.5%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، أما الذين لديهم شكل الآفة ضموري وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (50%) مقابل (50%) تمت معالجتهم بالتريام حقن.

وبمقارنة تكرارات الشكل السريري وتوصيف الآفة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.820) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الشكل السريري وتوصيف الآفة في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف،** وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية الشكل السريري، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (12) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الشكل السريري وفقاً للدواء الموصوف



3. تقييم الاستجابة بمسبار ويليم السني:

تم تقييم المرضى بناءً على الإستجابة للحقن أو التطبيق الموضعي بناءً على نقصان السطح والذي هو حاصل ضرب القطر الاعظمي للآفة مع أطول عرض عمود عليها مقاساً بمسبار ويليم السني ومقدرا بالملم2.

الإستجابة تم تصنيفها:

- استجابة تامة: نقصان السطح من 80 إلى100 %.
- استجابة جيدة: نقصان السطح من 50 إلى 79%.
- استجابة جزئية: نقصان السطح من 20 إلى 49%.
- لا استجابة اقل من 20%.
- سوء الآفة

1.3. مقارنة الاستجابة قبل العلاج:

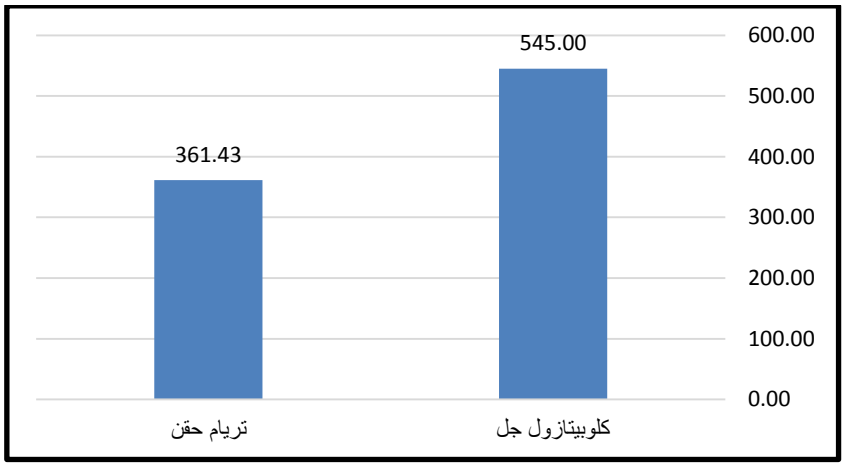
تمت مقارنة الاستجابة قبل العلاج وفقاً للدواء الموصوف باستخدام استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي المساحة قبل العلاج وفقاً لنوع العلاج، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (16) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة قبل العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
المساحة	كلوبيتازول جل	15	545.00	225.634	1.869	27	.073
	تريام حقن	14	361.43	300.458			

من الجدول السابق نجد أن متوسط المساحة قبل العلاج (545ملم2) للمرضى الذين تمت معالجتهم بكلوبيتازول أما متوسط المساحة للمرضى الذين تعالجوا بالتريام فقد بلغ (361.43ملم2)، وبمقارنة متوسط المساحة قبل العلاج لطريقتي العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.073) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي المساحة قبل العلاج حسب طريقتي العلاج**، وهذا يدل على تجانس العينة بالنسبة للمساحة قبل العلاج، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (13) المتوسط الحسابي للتقييم قبل العلاج حسب طريقة المعالجة



2.3. مقارنة المساحة قبل وبعد العلاج:

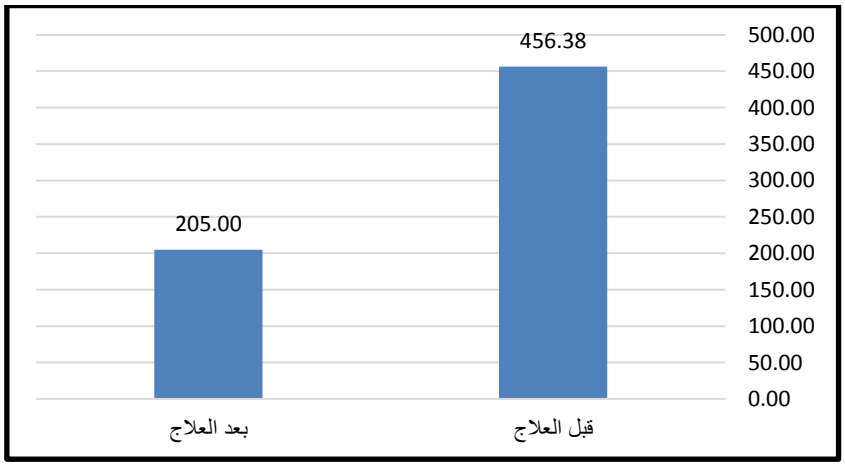
تمت مقارنة المساحة قبل العلاج وبعد العلاج وذلك بحساب المتوسط الحسابي لها قبل العلاج وبعده، وذلك باستخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي المساحة قبل العلاج وبعد العلاج كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (17) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين

		Mean	N	Std. Deviation	T	Df	P-Value
المساحة	قبل العلاج	456.38	29	275.833	7.029	28	.000
	بعد العلاج	205.00	29	231.432			

من الجدول السابق نجد أن متوسط المساحة قبل العلاج (456.38) بانحراف معياري (275.833)، بينما متوسط المساحة بعد العلاج (205.00) بانحراف معياري (231.432)، وبمقارنة متوسط المساحة قبل العلاج وبعد العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط المساحة قبل العلاج وبعد العلاج، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في انقاص مساحة الآفات وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (14) المتوسط الحسابي للمساحة قبل وبعد العلاج



كما تمت المقارنة بين المساحة قبل العلاج وبعد العلاج حسب الدواء الموصوف، كما يبينه الجدول التالي:

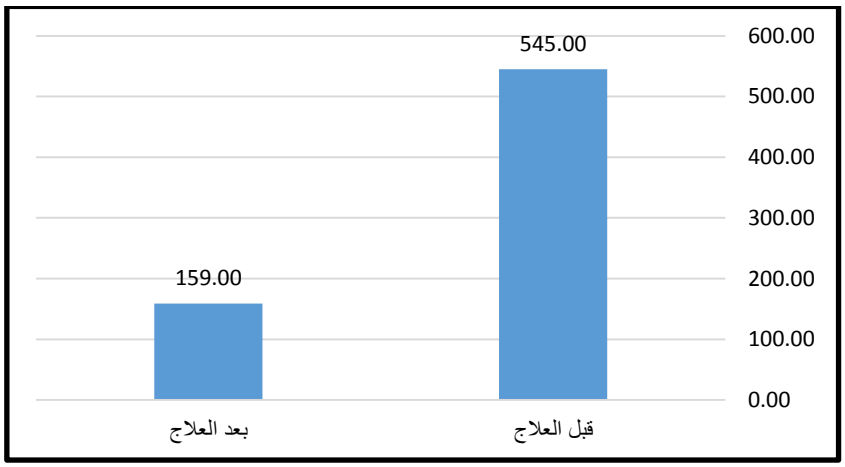
جدول رقم (18) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين وفقاً للدواء الموصوف

	الدواء الموصوف		Mean	N	Std. Deviation	T	Df	P-Value
المساحة	كلوبيتازول جل	قبل العلاج	545.00	15	225.634	8.817	14	0.000
		بعد العلاج	159.00	15	67.462			
	تريام حقن	قبل العلاج	361.43	14	300.458	5.347	13	0.000
		بعد العلاج	254.29	14	283.025			

من الجدول السابق نجد:

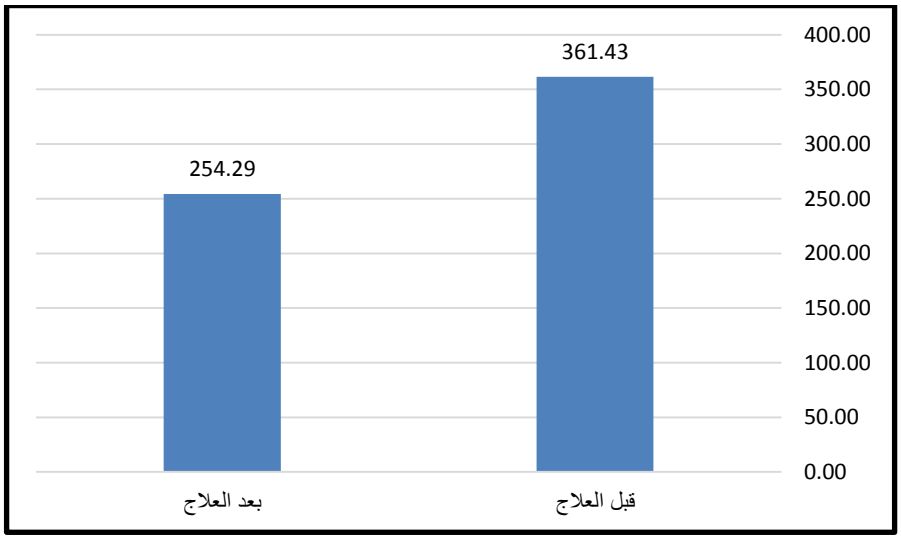
- **كلوبيتازول جل:** نجد أن متوسط المساحة قبل العلاج (545) بانحراف معياري (225.634)، بينما متوسط المساحة بعد العلاج (159) بانحراف معياري (67.462)، وبمقارنة متوسط المساحة قبل العلاج ومتوسط المساحة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول جل بواسطة اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط المساحة قبل العلاج ومتوسط المساحة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (15) المتوسط الحسابي للمساحة قبل وبعد العلاج عند مرضى الكلوبيتازول



- تريام حقن: نجد أن متوسط المساحة قبل العلاج (361.43ملم2) بانحراف معياري (300.458ملم2)، بينما متوسط المساحة بعد العلاج (254.29ملم2) بانحراف معياري (283.025ملم2)، وبمقارنة متوسط المساحة قبل العلاج ومتوسط المساحة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام تريام حقن بواسطة اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط** المساحة **قبل العلاج ومتوسط** المساحة **بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام تريام حقن**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في انقاص المساحة عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام التريام حقن، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (16) المتوسط الحسابي للمساحة قبل وبعد العلاج عند مرضى التريام



3.3. مقارنة المساحة بعد العلاج:

تمت في نهاية العلاج مقارنة المساحة وفقاً للدواء الموصوف باستخدام استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي المساحة بعد العلاج وفقاً للدواء الموصوف، كما يبينه الجدول التالي:

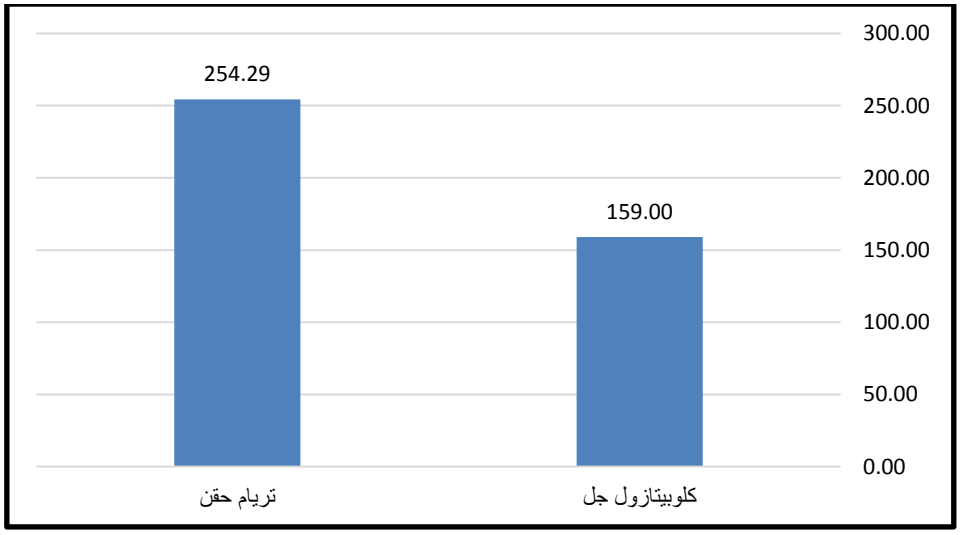
الجدول رقم (19) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمساحة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

المساحة	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
	كلوبيتازول جل	15	159.00	67.462	-3.403	27	.002
	تريام حقن	14	254.29	283.025			

من الجدول السابق نجد أن متوسط المساحة بعد العلاج (159ملم2) للمرضى الذين تمت معالجتهم بكلوبيتازول أما متوسط المساحة للمرضى الذين تعالجوا بالتريام فقد بلغ (254.29ملم2)، وبمقارنة متوسطي المساحة بعد العلاج لطريقتي العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =0.002) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي المساحة بعد العلاج حسب طريقتي العلاج و تفوق الكلوبيتازول على التريامسينولون بإنقاص مساحة الآفات**

وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (17) المتوسط الحسابي للمساحة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة



4.3. مقارنة الاستجابة بعد العلاج:

الجدول رقم (20) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الاستجابة وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الاستجابة وفقاً للدواء الموصوف

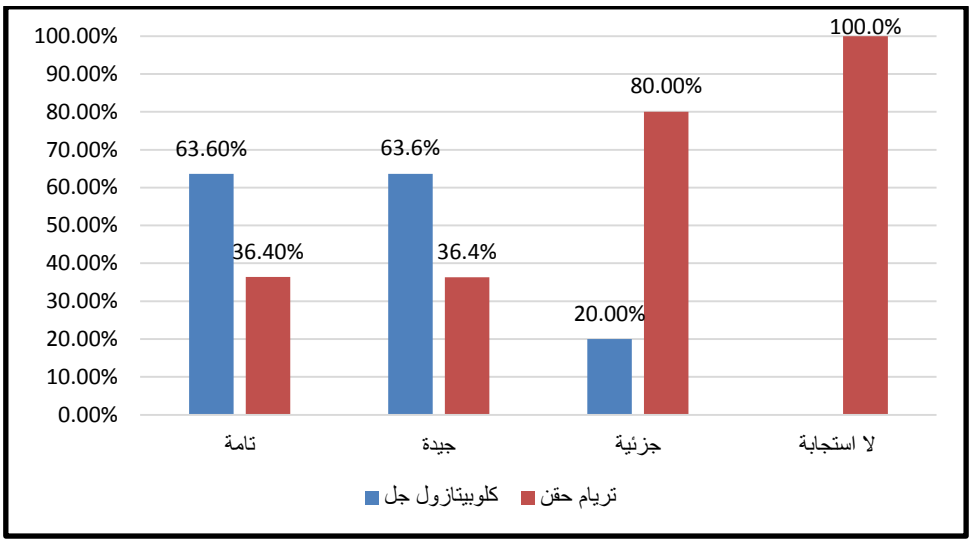
الاستجابة		الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن				
تامة	Count	7	4	11	3.995	3	0.046
	Percent	63.60%	36.40%	100.00%			
جيدة	Count	7	4	11			
	Percent	63.60%	36.40%	100.00%			
جزئية	Count	1	4	5			
	Percent	20.00%	80.00%	100.00%			
لا استجابة	Count	0	2	2			
	Percent	0.00%	100.00%	100.00%			
سوء الآفات	Count	0	0	0			
	Percent	0.00%	0.00%	0.00%			
Total	Count	15	14	29			
	Percent	51.70%	48.30%	100.00%			

من الجدول السابق نجد أن نسبة المرضى الذين كانت الاستجابة عندهم استجابة تامة وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (63.60%) مقابل (36.40%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، أما الذين حصلت لديهم استجابة جيدة وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (63.6%) مقابل (36.4%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، والذين حصلت لديهم استجابة جزئية وتم علاجهم وفق كلوبيتازول جل (20%) مقابل (80%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، أما الذين لم يحصل عندهم استجابة

فجميعهم تمت معالجتهم بالتريام حقن، أما سوء الآفات فلم يظهر عند أي من مجموعتي الدراسة.

وبمقارنة تكرارات الاستجابة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.046) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الاستجابة في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف**، وهذا يدل على أن المرضى الذين تمت معالجتهم بالكلوبيتازول جل لديهم استجابة أكبر من المرضى الذين تمت معالجتهم بالتريام حقن، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (18) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الاستجابة وفقاً للدواء الموصوف



4. مقارنة الشدة:

تم تقييم الشدة عند المرضى بنظام تسجيل الشبكة \ الحمامى \ التقرح كما ذكر سابقا بالجدول رقم (1)

ثم تمت مقارنة الشدة عند المرضى قبل العلاج حسب الدواء الموصوف، بعدها تمت مقارنة الشدة قبل وبعد العلاج حسب الدواء الموصوف، ثم تمت مقارنة الشدة بعد العلاج حسب الدواء الموصوف.

1.4. مقارنة الشدة قبل العلاج:

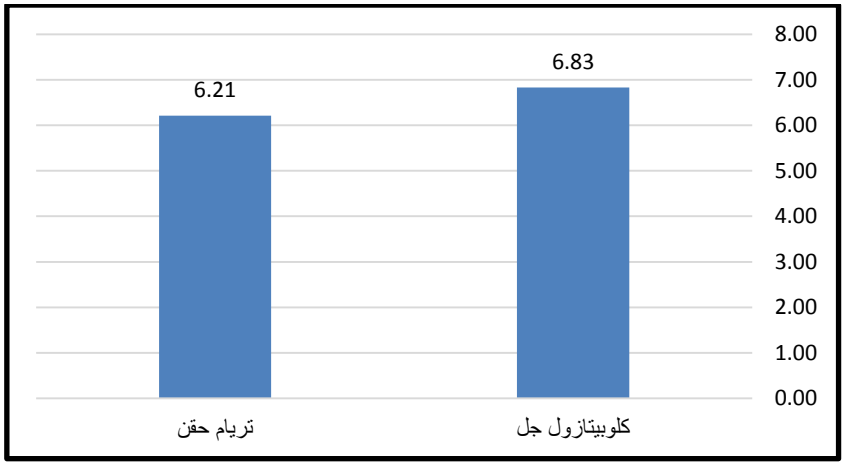
تمت في البداية مقارنة الشدة قبل العلاج وفقاً للدواء الموصوف باستخدام استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي الشدة قبل العلاج وفقاً لنوع العلاج، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (21) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة قبل العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
تقييم الشدة بنظام تسجيل الشبكة /الحمامى / التقرح	كلوبيتازول جل	15	6.83	1.6220	0.810	27	.425
	تريام حقن	14	6.21	2.4394			

من الجدول السابق نجد أن متوسط الشدة قبل العلاج (6.83) للمرضى الذين تمت معالجتهم بجل الكلوبيتازول أما متوسط الشدة للمرضى الذين تعالجوا بالتريام فقد بلغ (6.21)، وبمقارنة متوسط الشدة قبل العلاج لطريقتي العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.425) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الشدة قبل العلاج حسب طريقتي العلاج**، وهذا يدل على تجانس العينة بالنسبة للشدة قبل العلاج، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (19) المتوسط الحسابي للشدة قبل العلاج حسب طريقة المعالجة



2.3. مقارنة الشدة قبل وبعد العلاج:

تمت مقارنة الشدة قبل العلاج وبعد العلاج وذلك بحساب المتوسط الحسابي للشدة قبل العلاج والمتوسط الحسابي للشدة بعد العلاج، ثم تم استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي الشدة قبل العلاج وبعد العلاج كما يبينه الجدول التالي:

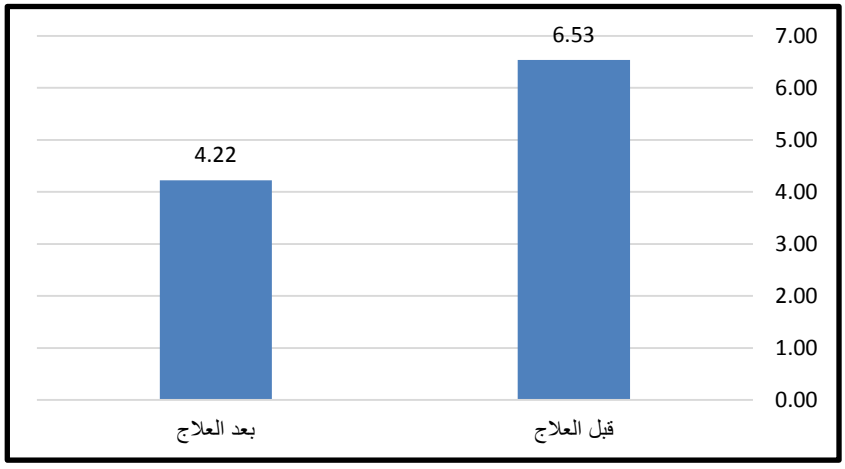
الجدول رقم (22) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة قبل العلاج وبعده ونتائج

		Mean	N	Std. Deviation	T	Df	P-Value
تقييم الشدة بنظام تسجيل الشبكة /الحمامى / التقرح	قبل العلاج	6.53	29	2.044	8.216	28	.000
	بعد العلاج	4.22	29	2.094			

اختبار T-TEST لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين

من الجدول السابق نجد أن متوسط الشدة قبل العلاج (6.53) بانحراف معياري (2.044)، بينما متوسط الشدة بعد العلاج (4.22) بانحراف معياري (2.094)، وبمقارنة متوسط الشدة قبل العلاج ومتوسط الشدة بعد العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الشدة قبل العلاج ومتوسط الشدة بعد العلاج**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في تخفيف الشدة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (20) المتوسط الحسابي للشدة قبل وبعد العلاج



كما تمت المقارنة بين نتائج الشدة قبل العلاج وبعد العلاج حسب الدواء الموصوف، كما يبينه الجدول التالي:

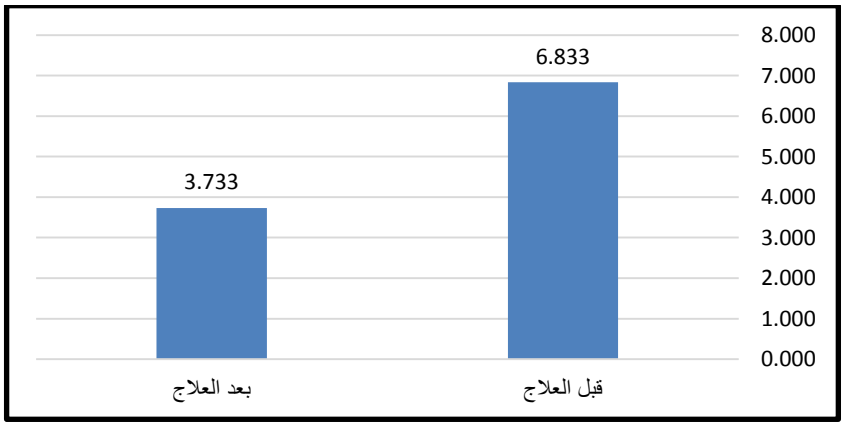
الجدول رقم (23) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين وفقاً للدواء الموصوف

	الدواء الموصوف		Mean	N	Std. Deviation	T	Df	P-Value
تقييم الشدة بنظام تسجيل الشبكة /الحمامى / التقرح	كلوبيتازول جل	قبل العلاج	6.833	15	1.6220	9.057	14	.000
		بعد العلاج	3.733	15	1.4251			
	تريام حقن	قبل العلاج	6.214	14	2.4394	4.392	13	.001
		بعد العلاج	4.750	14	2.5851			

من الجدول السابق نجد:

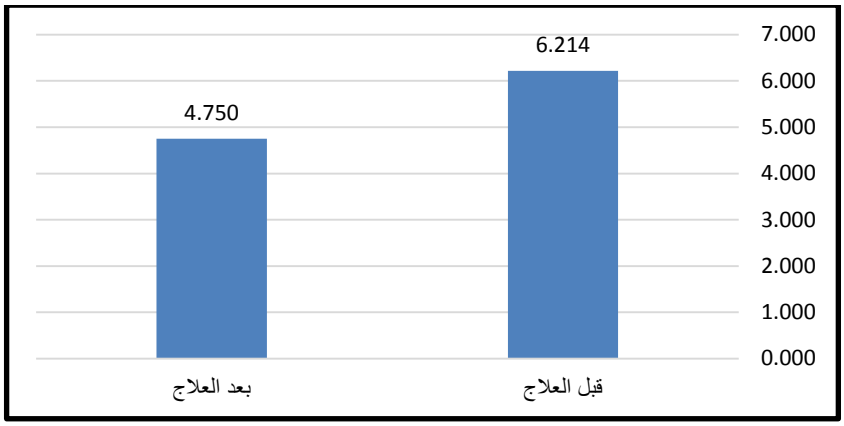
- **كلوبيتازول جل:** نجد أن متوسط الشدة قبل العلاج (6.83) بانحراف معياري (1.622)، بينما متوسط الشدة بعد العلاج (3.73) بانحراف معياري (1.425)، وبمقارنة متوسط الشدة قبل العلاج ومتوسط الشدة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول جل بواسطة اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الشدة قبل العلاج ومتوسط الشدة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في تخفيف الشدة عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (21) المتوسط الحسابي للشدة قبل وبعد العلاج عند مرضى الكلوبيتازول



- تريام حقن: نجد أن متوسط الشدة قبل العلاج (6.21) بانحراف معياري (2.439)، بينما متوسط الشدة بعد العلاج (4.75) بانحراف معياري (2.585)، وبمقارنة متوسط الشدة قبل العلاج ومتوسط الشدة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام تريام حقن بواسطة اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الشدة قبل العلاج ومتوسط الشدة بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام تريام حقن**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في تخفيف الشدة عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام التريام حقن، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (22) المتوسط الحسابي للشدة قبل وبعد العلاج عند مرضى التريام



3.3. مقارنة الشدة بعد العلاج:

تمت في نهاية العلاج مقارنة الشدة وفقاً للدواء الموصوف باستخدام استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي الشدة بعد العلاج وفقاً للدواء الموصوف، كما يبينه الجدول التالي:

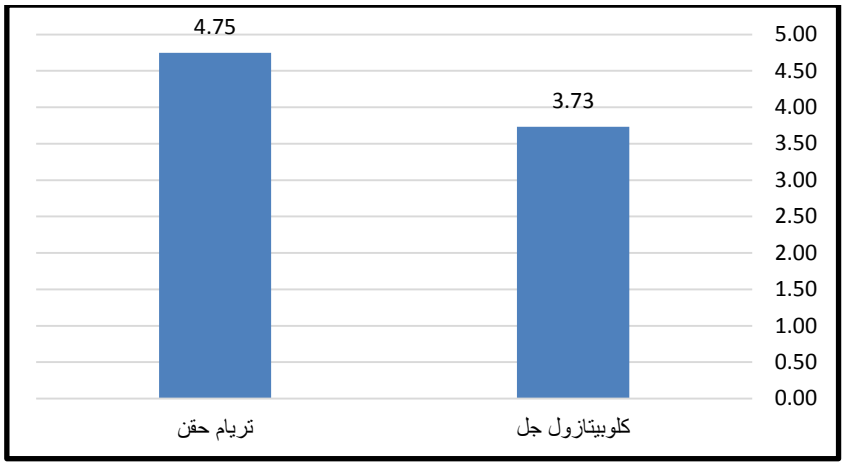
الجدول رقم (24) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للشدة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

تقييم الشدة بنظام تسجيل الشبكة /الحمامى / التقرح	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
	كلوبيتازول جل	15	3.73	1.425	-1.324	27	.197
	تريام حقن	14	4.75	2.585			

من الجدول السابق نجد أن متوسط الشدة بعد العلاج (3.73) للمرضى الذين تمت معالجتهم بكلوبيتازول أما متوسط الشدة للمرضى الذين تعالجوا بالتريام فقد بلغ (4.75)، وبمقارنة متوسط الشدة بعد العلاج لطريقتي العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-

Value =.197) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الشدة بعد العلاج حسب طريقتي العلاج**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (23) المتوسط الحسابي للشدة بعد العلاج حسب طريقة المعالجة



5. مقارنة الألم:

الألم تم تقييمه بمقياس رقمي بسؤال المرضى بتقدير شدة الألم من 0 إلى 10 حيث يدل الصفر إلى عدم وجود الألم و10 أسوأ ألم ممكن تخيله.

1.5. مقارنة الألم قبل العلاج:

الالم تم تقييمه بمقياس رقمي بسؤال المرضى بتقدير شدة الالم من 0-10

(0 لا الم – 10 اسوأ الم ممكن تخيله)

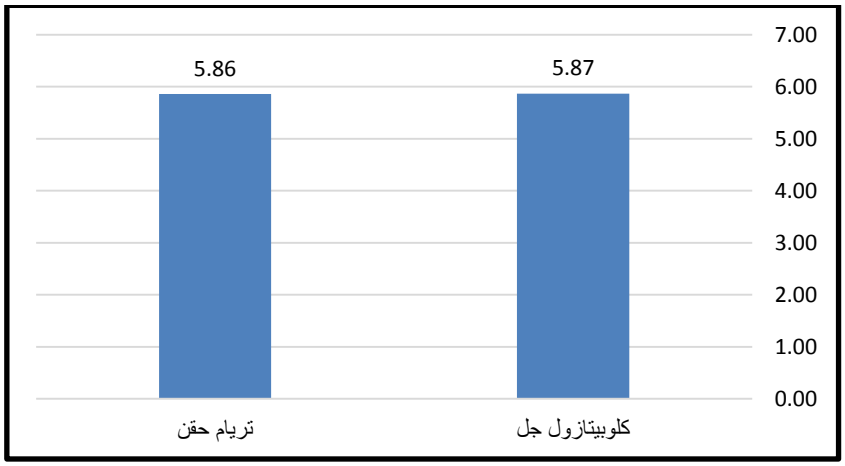
تمت مقارنة الألم قبل العلاج وفقاً للدواء الموصوف باستخدام استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي الألم قبل العلاج وفقاً لنوع العلاج، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (25) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم قبل العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
الألم	كلوبيتازول جل	15	5.87	1.598	0.013	27	.990
	تريام حقن	14	5.86	2.282			

من الجدول السابق نجد أن متوسط الألم قبل العلاج (5.87) للمرضى الذين تمت معالجتهم بكلوبيتازول أما متوسط الألم للمرضى الذين تعالجوا بالتريام فقد بلغ (5.86)، وبمقارنة متوسط الألم قبل العلاج لطريقتي العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.990) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الألم قبل العلاج حسب طريقتي العلاج**، وهذا يدل على تجانس العينة بالنسبة للألم قبل العلاج، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (24) المتوسط الحسابي للألم قبل العلاج حسب طريقة المعالجة



2.5. مقارنة الألم قبل وبعد العلاج:

تمت مقارنة الألم قبل العلاج وبعد العلاج وذلك بحساب المتوسط الحسابي للألم قبل العلاج وبعده، وذلك باستخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي الألم قبل العلاج وبعد العلاج كما يبينه الجدول التالي:

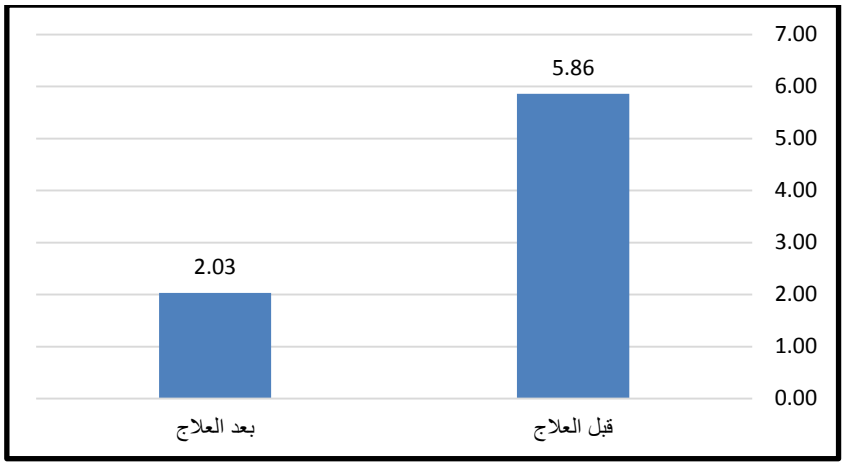
الجدول رقم (26) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين

		Mean	N	Std. Deviation	T	Df	P-Value
الألم	قبل العلاج	5.86	29	1.922	13.836	28	.000
	بعد العلاج	2.03	29	1.349			

من الجدول السابق نجد أن متوسط الألم قبل العلاج (5.86) بانحراف معياري (1.922)، بينما متوسط الألم بعد العلاج (2.03) بانحراف معياري (1.349)، وبمقارنة متوسط الألم قبل العلاج وبعد العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000)

أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الألم قبل العلاج وبعد العلاج**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في تخفيف الألم، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (25) المتوسط الحسابي للألم قبل وبعد العلاج



كما تمت المقارنة بين تقييم الألم قبل العلاج وبعد العلاج حسب الدواء الموصوف، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (27) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم قبل العلاج وبعده ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مرتبطتين وفقاً للدواء الموصوف

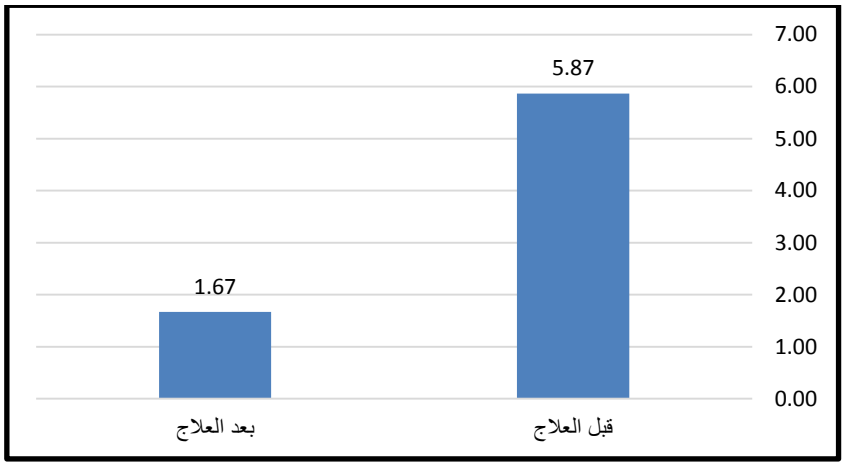
	الدواء الموصوف		Mean	N	Std. Deviation	T	Df	P-Value
الألم	كلوبيتازول جل	قبل العلاج	5.87	15	1.598	15.029	14	0.000
		بعد العلاج	1.67	15	1.047			
	تريام حقن	قبل العلاج	5.86	14	2.282	7.186	13	0.000
		بعد العلاج	2.43	14	1.555			

من الجدول السابق نجد:

- **كلوبيتازول جل:** نجد أن متوسط الألم قبل العلاج (5.87) بانحراف معياري (1.598)، بينما متوسط الألم بعد العلاج (1.67) بانحراف معياري (1.047)، وبمقارنة متوسط الألم قبل

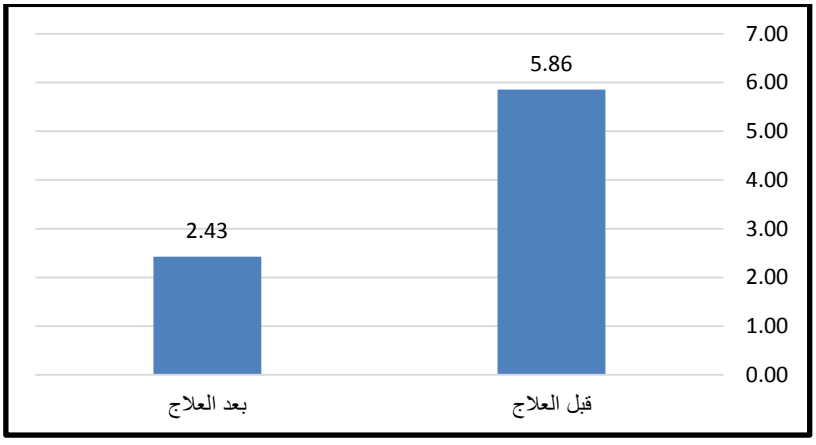
العلاج ومتوسط الألم بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول جل بواسطة اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الألم قبل العلاج ومتوسط الألم بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في تخفيف الألم عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام الكلوبيتازول، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (26) المتوسط الحسابي للألم قبل وبعد العلاج عند مرضى الكلوبيتازول



- تريام حقن: نجد أن متوسط الألم قبل العلاج (5.86) بانحراف معياري (2.282)، بينما متوسط الألم بعد العلاج (2.43) بانحراف معياري (1.555)، وبمقارنة متوسط الألم قبل العلاج ومتوسط الألم بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام تريام حقن بواسطة اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط** الألم **قبل العلاج ومتوسط** الألم **بعد العلاج عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام تريام حقن**، وهذا يدل على فعالية الدواء الموصوف في تخفيف الألم عند المرضى الذين تمت معالجتهم باستخدام التريام حقن، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (27) المتوسط الحسابي للألم قبل وبعد العلاج عند مرضى التريام



3.5. مقارنة الألم بعد العلاج:

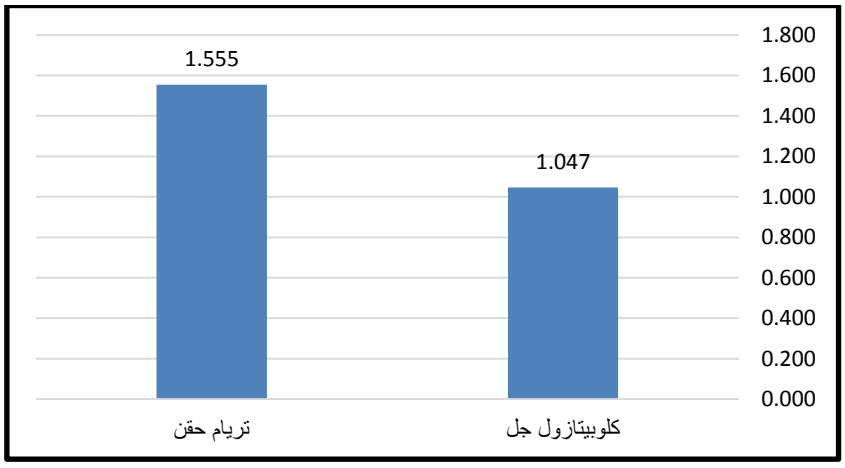
تمت في نهاية العلاج مقارنة الألم وفقاً للدواء الموصوف باستخدام استخدام اختبار T-Test لمقارنة متوسطي الألم بعد العلاج وفقاً للدواء الموصوف، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (28) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للألم بعد العلاج حسب طريقة المعالجة ونتائج اختبار T-Test لمقارنة متوسطي عينتين مستقلتين

	الدواء الموصوف	N	Mean	Std. Deviation	T	Df	P-Value
الألم	كلوبيتازول جل	15	1.67	1.047	-1.558	27	.131
	تريام حقن	14	2.43	1.555			

من الجدول السابق نجد أن متوسط الألم بعد العلاج (1.67) للمرضى الذين تمت معالجتهم بكلوبيتازول أما متوسط الألم للمرضى الذين تعالجوا بالتريام فقد بلغ (2.43)، وبمقارنة متوسط الألم بعد العلاج لطريقتي العلاج باستخدام اختبار (T-Test) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value =.131) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الألم بعد العلاج حسب طريقتي العلاج**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (28) المتوسط الحسابي للألم بعد العلاج حسب طريقة المعالجة



6. التأثيرات الجانبية:

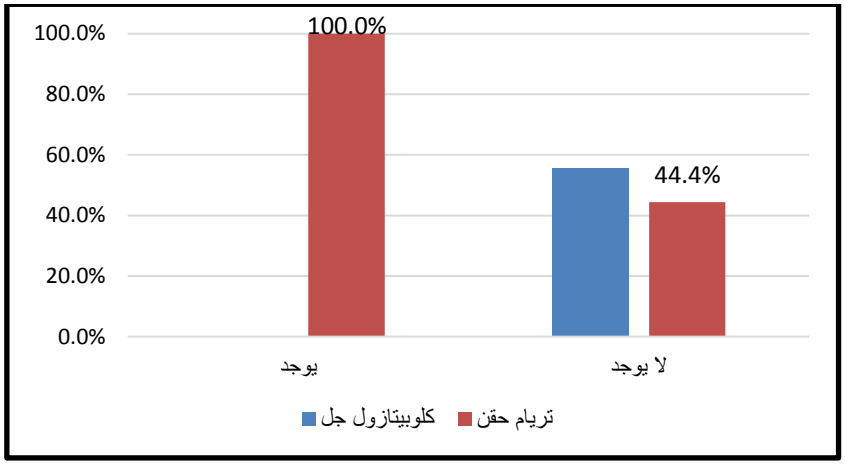
الجدول رقم (29) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب التأثيرات الجانبية وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات التأثيرات الجانبية وفقاً للدواء الموصوف

التأثيرات الجانبية			الدواء الموصوف		Total	Chi-Square	df	P-Value
			كلوبيتازول جل	تريام حقن				
حمامى مستمرة بعد العلاج	يوجد	Count	0	2	2	2.302	1	0.129
		Percent	0.0%	100.0%	100.0%			
	لا يوجد	Count	15	12	27			
		Percent	55.6%	44.4%	100.0%			
ضمور	يوجد	Count	0	2	2	2.302	1	0.129
		Percent	0.0%	100.0%	100.0%			
	لا يوجد	Count	15	12	27			
		Percent	55.6%	44.4%	100.0%			
احساس بطعم مزعج	يوجد	Count	15	0	15	30	1	0.000
		Percent	100.0%	0.0%	100.0%			
	لا يوجد	Count	0	14	14			
		Percent	0.0%	100.0%	100.0%			
الألم خلال الجلسة	يوجد	Count	0	14	7	30	1	0.000
		Percent	0.0%	100.0%	100.0%			
	لا يوجد	Count	15	0	2			
		Percent	100.0%	0.0%	100.0%			

من الجدول السابق نجد:

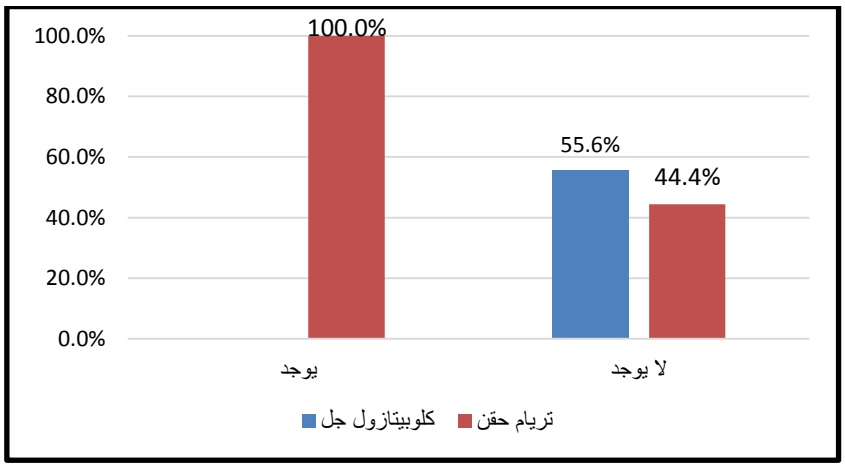
1. بالنسبة لحمامى مستمرة: جميع المرضى الذين تم علاجهم وفق كلوبيتازول جل لا يوجد لديهم حمامى مستمرة مقابل (44.4%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، فيما ظهرت الحمامي المستمرة عند حالتين تمت معالجتهم بالتريام حقن، وبمقارنة تكرارات ظهور الحمامى باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.129) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات ظهور الحمامى في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف.**

الشكل رقم (29) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لظهور الحمامى المستمرة وفقاً للدواء الموصوف



2. بالنسبة للضمور: جميع المرضى الذين تم علاجهم وفق كلوبيتازول جل لا يوجد لديهم ضمور مقابل (44.4%) تمت معالجتهم بالتريام حقن، فيما يوجد ضمور عند حالتين تمت معالجتهم بالتريام حقن، وبمقارنة تكرارات الضمور باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.129) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الضمور في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف.**

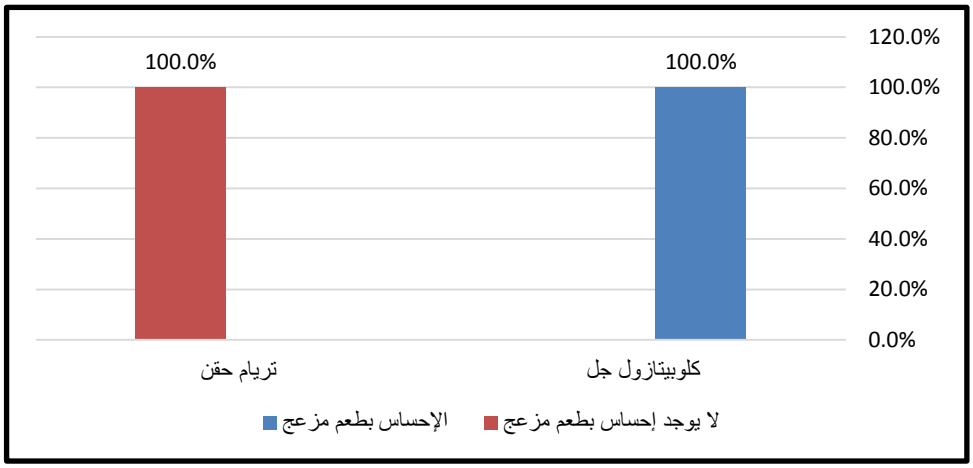
الشكل رقم (30) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لوجود الضمور وفقاً للدواء الموصوف



3. بالنسبة للإحساس بطعم مزعج: بينت الدراسة أن جميع المرضى الذين تم علاجهم وفق كلوبيتازول جل يوجد لديهم إحساس بطعم مزعج، والذين تمت معالجتهم بالتريام حقن لا يوجد مثل هذا الإحساس.

وبمقارنة تكرارات الإحساس بطعم مزعج خلال الجلسة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الإحساس بطعم مزعج في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف.**

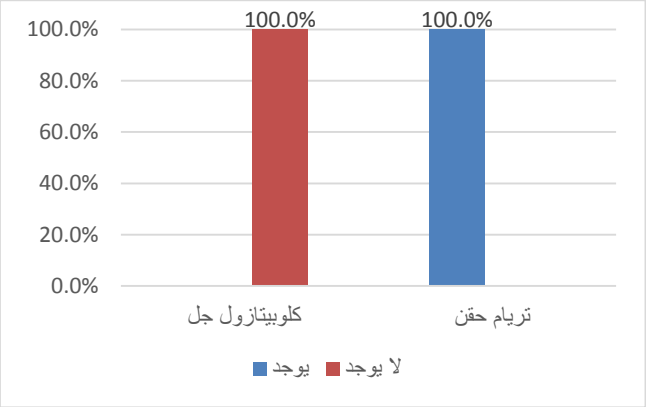
الشكل رقم (31) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً للإحساس بطعم مزعج وفقاً للدواء الموصوف



2. بالنسبة للألم: بينت الدراسة أن جميع المرضى الذين تم علاجهم وفق كلوبيتازول جل لا يوجد لديهم ألم خلال الجلسة، والذين تمت معالجتهم بالتريام حقن لديهم إحساس بالألم طيلة فترة الجلسة.

وبمقارنة تكرارات ظهور الألم خلال الجلسة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات إحساس الألم في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف.**

الشكل رقم (32) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لإحساس الألم وفقاً للدواء الموصوف



7. النكس:

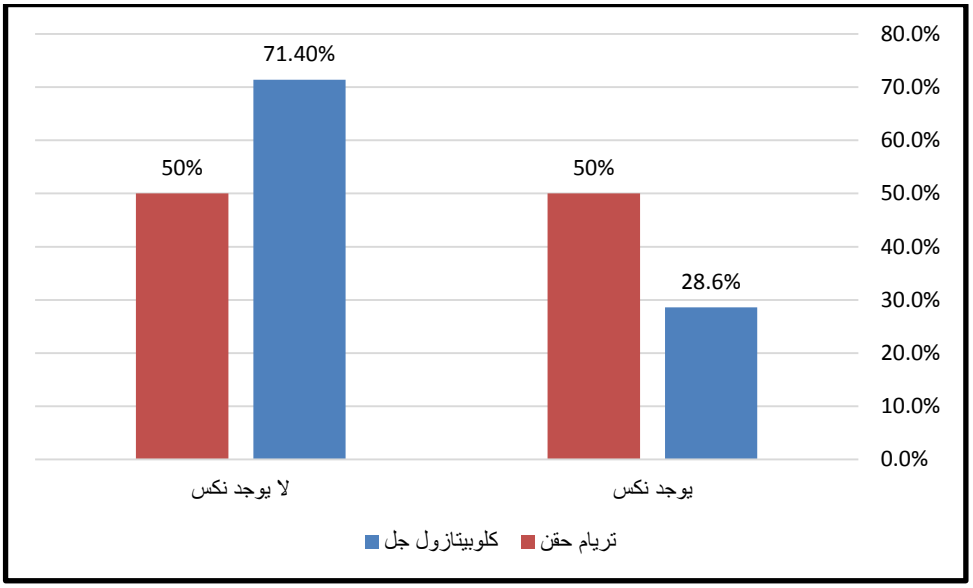
تبين من خلال الدراسة أن حالتين حصل لديهم نكس بعد ثلاثة أشهر من أصل أربعة حالات كان لديهم استجابة تامة بعد العلاج بالحقن الموضعي بالتريام، بينما في مجموعة الكلوبتنازول حصل نكس لحالتين بعد ثلاثة أشهر من العلاج من أصل سبعة حالات حصل لديهم استجابة تامة بعد العلاج.

الجدول رقم (30) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب النكس وفقاً للدواء الموصوف ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات النكس وفقاً للدواء الموصوف

النكس		الدواء الموصوف		Chi-Square	Df	P-Value
		كلوبيتازول جل	تريام حقن			
يوجد نكس	Count	2	2	0.505	1	.477
	Percent	28.6%	50.0%			
لا يوجد نكس	Count	5	2			
	Percent	71.4%	500.0%			
Total	Count	7	4			
	Percent	100.0%	100.0%			

وبمقارنة تكرارات النكس بعد ثلاث أشهر من العلاج باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =.477) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النكس في عينة الدراسة حسب الدواء الموصوف.**

الشكل رقم (33) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً للنكس وفقاً للدواء الموصوف



مناقشة النتائج:

شملت عينة الدراسة 30 مريض ، انسحب مريض واحد لتصبح العينة 29 مريض ، المجموعة الأولى تضمنت 15 مريض عولجوا بجل الكلوبيتازول بروبيونات الموضعي بتركيز 0,05% مرتين يوميا لمدة 3 أسابيع، أما المجموعة الثانية فقد تضمنت 14 مريض عولجوا بالحقن الموضعي ضمن الآفات للتريامسينولون أستيونيد بتركيز 20 ملغ\مل مرة اسبوعيا لمدة أسبوعين بفاصل أسبوع .

تراوحت أعمار المرضى بين 29-71 سنة ، بلغ متوسط أعمار مجموعة الكلوبيتازول 48 سنة ، بينما كان 53 سنة بالنسبة لمجموعة التريامسينولون أستيونيد .

تضمنت العينة 11 ذكرا ، و 18 أنثى توزعوا الى 5 ذكور بمجموعة الكلوبيتازول و 6 ذكوربمجموعة التريامسينولون ، أما الاناث كانوا 10 بمجموعة الكلوبيتازول و 8 بمجموعة التريام

بالنسبة للأمراض المرافقة : شملت عينة الدراسة على 14مريض بسوابق مرضية بنسبة 48,3% و توزعت أمراضهم الى ضغط بنسبة 13,8%، سكري بنسبة 3,4% ، مشتركة(سكري و ضغط) بنسبة 13,8% و أمراض كبدية بنسبة 17,2%، بمقابل 15 مريض

بدون سوابق مرضية ، توزع المرضى على طريقتي العلاج عشوائيا و لم تكن هناك فروق احصائية بين تكرارات السوابق المرضية حسب الدواء الموصوف .

تضمنت الدراسة 18 مريضا بدون إصابة جلدية مرافقة بالحزاز مقابل 11 مريض ذوي اصابة مرافقة لكن بدون فروق احصائية هامة.

و حسب موقع الآفات الفموية توزع المرضى الى 4 مرضى مع آفات على اللسان فقط ، 16 مريض كانت الآفات لديهم على الشدق فقط ، و 5 مرضى بآفات على الشفة السفلية، و 4 مرضى مع آفات مشتركة بأكثر من موقع ، و بمقارنة التكرارات لتوضع الآفات حسب طريقة المعالجة لم تكن هناك فروق احصائية هامة مما يدل على تجانس العينة من ناحية توضع الآفات.

أما بالنسبة لشكل الآفات سريريا : توزع المرضى الى 11 مرضى ذوي حزاز فموي من النمط الشبكي ، 5 من النمط التآكلي ، 11 نمط شبكي تآكلي ، و 2من النمط الضموري ، و بالدراسة لم تكن هناك من فروق احصائية بين تكرارات الشكل السريري بين مجموعتي العلاج و كانت العينة متجانسة بالنسبة للشكل السريري.

تقييم الاستجابة بنقصان السطح: كانت هناك فروق ذات دلالة احصائية بين متوسطي المساحة قبل و بعد العلاج بالنسبة للدوائين مما يدل على فعاليتهما في انقاص مساحة الآفات عند المرضى لكن بمقارنة الدوائين تبين أن فعالية الكلوبيتازول بإنقاص المساحة أكبر منها بمجموعة التريامسينولون ، وكانت نسبة المرضى الذين حصلت لديهم إستجابة تامة و المعالجين بجل الكلوبيتازول 63,6% مقابل 36,4% تمت معالجتهم بالتريامسينولون حقنا" ضمن الآفة ،أما الذين كانت استجابتهم جيدة و تمت معالجتهم بالكلوبيتازول 63,6% مقابل 36,4% حقنوا بالتريامسينولون ضمن الآفة ،و الذين حصلت عندهم استجابة جزئية و تم علاجهم وفق الكلوبيتازول جل 20% مقابل 80% تمت معالجتهم بالتريامسينولون ، أما الذين لم يحصل عندهم استجابة فجميعهم تمت معالجتهم بالتريام حقن، وسوء الآفات لم يظهر عند أي من مجموعتي الدراسة.

و بمقارنة التكرارات السابقة كانت قيمة الدلالة الاحصائية أصغر من 0,05 و بالتالي يوجد فروق احصائية تدل على أن المرضى الذين تمت معالجتهم بالكلوبيتازول جل لديهم استجابة أكبر من المرضى الذين تمت معالجتهم بالتريام حقن.

مقارنة الشدة بنظام شبكة\حمامى\تقرح : كانت الP-VALUE أكبر من مستوى الدلالة الاحصائية و بالتالي لم تكن هناك فروق بين متوسط الشدة قبل العلاج بالنسبة للمجموعتين مما يدل على تجانس العينة بالنسبة للشدة قبل العلاج .

أما بعد العلاج كانت قيمة ال P-VALUE أصغر من الدلالة الاحصائية مما يدل على فعالية الدوائين بانقاص شدة المرض عند المرضى بكلا المجموعتين ، و بمقارنة متوسط الشدة بعد العلاج لمجموعة الكلوبيتازول مع متوسط الشدة بعد العلاج لمجموعة التريام نجد أن ال-P

VALUE كانت أكبر من مستوى الدلالة الاحصائية و بالتالي لا يوجد فروق بين الدوائين بإنقاص شدة المرض .

مقارنة الألم : بقيمة من 1-10 يعطيها المريض تمت مقارنة الألم قبل العلاج حسب الدواء الموصوف وكانت العينة متجانسة بالنسبة للألم قبل العلاج ،. و بمقارنة الألم قبل و بعد العلاج حسب المتوسط الحسابي للألم كانت الP-VALUE أصغر من قيمة الدلالة الاحصائية و بالتالي الدوائين فعالين بتخفيض الألم عند المرضى .

و بمقارنة الدوائين لم تكن هناك فروق احصائية تفضل أحدهما على الآخر بإنقاص الالم .

تمت دراسة التأثيرات الجانبية للدوائين : بالنسبة للحقن الموضعي للتريامسينولون ، ظهرت في مريضين من أصل 14 حمامى مستمرة بعد الجلسات بينما لم تحدث بمرضى الكلوبيتازول و بمقارنة النتائج كانت ال P-VALUEأكبر من قيمة الدلالة a و لم تكن هناك فروق هامة احصائيا

أما الضمور حدث بمريضين من أصل 14 حقنوا موضعيا بالتريامسينولون ، بينما لم يحدث بأي مريض من مجموعة الكلوبيتازول ،قارنّا النتائج احصائيا أيضا لم تكن هناك فروق هامة ، و يمكن ارجاع هذه النتائج بالنسبة للضمور و الحمامى المستمرة لقلة عدد المرضى المدروسين.

الألم خلال الجلسات حصل بجميع مرضى الحقن الموضعي للتريام ولم يحدث بمرضى التطبيق الموضعي للكلوبيتازول ، أما الإحساس بطعم مزعج كان بالعكس فقد كان الشكاية الرئيسية لجميع مرضى التطبيق الموضعي لجل الكلوبيتازول و لم يكن موجوداً عند مرضى الحقن بالتريام ،من الدراسة الاحصائية كانت هناك فروق بين الدوائين من ناحية الألم خلال الجلسات و الإحساس بطعم مزعج .

النكس : تمت متابعة فقط المرضى الذين حصلت عندهم استجابة تامة بكلتا المجموعتين ، فالإستجابة التامة حدثت ب7 من أصل 15 مريض من مجموعة الكلوبيتازول ، و 4 من أصل 14 مريض من مجموعة التريامسينولون ، فبعد الانتهاء من الجلسات كانت متابعة المرضى ذوي الاستجابة التامة شهريا ل 3 أشهر بعد العلاج و كانت النتيجة أن مريضين من أصل 7 حدثت عندهم الاستجابة التامة نكسوا بعد 3 أشهر من نهاية تطبيق الكلوبيتازول جل الموضعي ، و مريضين من أصل 4 حدثت عندهم الاستجابة التامة بعد تطبيق جلستين حقن ضمن الآفة للتريامسينولون نكسوا بعد 3 أشهر من الجلسة الثانية ، و بمقارنة تكرارات النكس احصائيا كانت قيمة الP-VALUE أكبر من قيمة الدلالة a و بالتالي لم تكن هناك فروق هامة ، ويمكن إرجاع ذلك لقلة عدد المرضى المدروسين .

المقارنة مع الدراسات العالمية :

تمت مقارنة دراستنا مع الدراسة التالية : (80)

Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations

M. Carbone, P. G. Arduino, M. Carrozzo, G. Caiazzo, R. Broccoletti, D. Conrotto, C.

والتي أجريت في

Department of Biological sciences and Human Oncology, Oral Medicine Section, University of Turin, Turin, Italy

ونشرت بال2009

	الدراسة الإيطالية	دراستنا
نوع الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة
الأدوية	مقارنة فعالية تركيزين لجل الكلوبيتازول بروبيونات 0,05% و 0,025 %	مقارنة بين التطبيق الموضعي لجل الكلوبيتازول بروبيونات0,05% و الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أستيونيد
عدد المرضى بالدراسة	35 مريض (27 أنثى ،8 ذكور)	29 مريض (18 أنثى ، 11 ذكر)
طريقة التطبيق	مرتين يوميا لمدة شهرين مع إضافة جل الميكونازول لإيقاف الخمج بالمبيضات	تم تطبيق الكلوبيتازول بروبيونات جل مرتين يوميا لمدة ثلاث أسابيع مع اضافة محلول نستاتين (100000وحدة \مل) لمنع الخمج الفطري بالمبيضات .
تقييم الاستجابة	التقييم السريري بمعيار Thongprasom*(81) تقييم الألم كما في دراستنا بدرجة من 1-10	نظام REU شبكة \حمامى \تقرح الألم من 1-10 نقصان المساحة المقاسة بمسبار ويليم
المتابعة	بعد إيقاف العلاج لمدة شهرين	بعد إيقاف العلاج لمدة 3 أشهر
الآثار الجانبية	من حساسية على الكلوبيتازول بروبيونات و أعراض كوشينغ و الاصابة بالمبيضات لم تسجل بأي مريض بالمجموعتين	بالنسبة للكلوبيتازول بروبيونات فقط كانت الشكاية الاساسية هي الإحساس بطعم مزعج عند جميع المرضى و لم يتم تسجيل ضمور او حمامى مستمرة بعد العلاج
النتائج	لم تكن هناك فروق هامة بالنتائج في الإستجابة و الألم بين التركيزين بعد العلاج	لم تكن هناك فروق إحصائية بين المجموعتين من حيث الألم أو الشدة لكن بمقارنة المساحة و الإستجابة لوحظ تفوق التطبيق الموضعي للكلوبيتازول بروبيونات على الحقن ضمن الآفة للتريام
النكس	النكس حدث بنسبة أقل بمجموعة التركيز0,05% بعد شهرين من المتابعة لكن بدون فارق إحصائي هام بين المجموعتين	النكس حدث بشكل اقل بالمرضى المعالجين بالكلوبيتازول بروبيونات لكن أيضا بدون فارق احصائي هام بين المجموعتين

الجدول رقم (31) مقارنة بين دراستنا و الدراسة الإيطالية

* التقييم السريري بمعيار Thongprasom (81)

درجة 0 لا يوجد آفات

درجة 1 آفات مفرطة التقرن

درجة 2 مناطق ضمورية ≥ 1سم2

درجة 3 مناطق ضمورية > 1 سم2

درجة 4 مناطق تآكلية ≥ 1سم2

درجة 5 مناطق تآكلية > 1سم2

المناقشة : الدراسة الإيطالية هي دراسة مقارنة بين تركيزين لجل الكلوبيتازول بروبيونات 0,05% و 0,025% .
بلغ حجم العينة 35 مريض (27 اناث ، 8 ذكور).
طبق العلاج مرتين يوميا لمدة شهرين مع اضافة ميكونازول جل لمنع الخمج الفطري.
تم التقييم السريري بمعيار Thongoprasomو الألم قيم كما في دراستنا.
تمت متابعة المرضى لمدة شهرين بعد ايقاف العلاج .
الآثار الجانبية من حساسية على الكلوبيتازول بروبيونات و كوشينغ الدوائي لم تشاهد عند أي من المرضى بعد العلاج .
لم تكن هناك فروق لا بالإستجابة ولا بالألم بين المجموعتين .
النكس حدث بنسبة أقل بمجموعة الكلوبيتازول بروبيونات 0,05% بعد شهرين من المتابعة لكن بدون فارق احصائي هام .
بينما كانت دراستنا :
دراسة مقارنة بين الحقن ضمن الافات للتريامسينولون أستيونيد و التطبيق الموضعي لجل الكلوبيتازول بروبيونات 0,05%.
بلغ حجم العينة 29 مريض .
طبق الكلوبيتازول بروبيونات مرتين يوميا لمدة ثلاث أسابيع مع النستاتين لمنع الخمج الفطري.
التقييم :نظام REU شبكة \حمامى \تقرح.
الألم من 1-10.
نقصان المساحة المقاسة بمسبار ويليم .
المتابعة بعد إيقاف العلاج لمدة ثلاث أشهر.
الآثار الجانبية : كانت شكاية المرضى الأساسية بمجموعة الكلوبيتازول بروبيونات هي الإحساس بطعم مزعج فقط و سجل عند جميع المرضى.
تفوق الكلوبيتازول على التريامسينولون أستيونيد بإنقاص المساحة و تحسين الإستجابة أما من حيث الألم و الشدة فلم تكن هناك فروق إحصائية بين المجموعتين.
النكس بشكل أقل بمجموعة الكلوبيتازول بروبيونات بدون فارق احصائي.

أيضا قارننا دراستنا مع الدراسة التالية:(82)

Intralesional Injection versus Mouth Rinse of Triamcinolone Acetonide in Oral Lichen Planus: A Randomized Controlled Study

Young Chan Lee, MD, Seung Youp Shin, MD, PhD, Sung Wan Kim, MD, PhD1, and Young Gyu Eun, MD, PhD

التي أجريت في :

Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Kyung Hee .University School of Medicine, Seoul, Korea و نشرت ب 2013

	الدراسة الكورية	دراستنا
نوع الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة
الأدوية	مقارنة بين فعالية الحقن الموضعي و الغسول الفموي 0,4% للتريامسينولون أستيونيد	مقارنة بين التطبيق الموضعي لجل الكلوبيتازول بروبيونات 0,05% و الحقن ضمن الآفة للتريامسينولون أستيونيد
عدد المرضى	38 مريض	29 مريض
طريقة العلاج	بمجموعة الحقن ضمن الآفة فكما في دراستنا بتركيز 20ملغ\مل لكن مرة اسبوعيا لمدة 4 أسابيع ثم حقنة اضافية بعدها بأسبوعين	
تقييم الأستجابة	بالنسبة للألم كان التقييم كما في دراستنا بدرجة تعطى من قبل المريض من1-10 وتم تقييم نوعية الحياة عند المرضى عبر Oral Health Impact Profile–14 (OHIP-14) (83)* شدة المرض و امتداد الآفات تم تقييمها بنظام Escudier(84)**	نظام REU شبكة \حمامى \تقرح الألم من 1-10 نقصان المساحة المقاسة بمسبار ويليم
المتابعة	تمت متابعة المرضى لمدة سنة بعد ايقاف العلاج لتحري النكس	بعد ايقاف العلاج لمدة 3 أشهر
الآثار الجانبية	الآثار الجانبية كانت أقل بمجموعة الحقن الموضعي ضمن الآفات	
النتائج	لم تكن هناك فروق احصائية بين المجموعتين	
النكس	حدث ب8 من أصل 20 مريض حقنوا بالتريامسينولون أستيونيد (بنسبة 40%) لكن لم تكن هذه النسبة ذات فارق احصائي	النكس حدث بشكل أكبر بالمرضى المعالجين بالتريام لكن أيضا بدون فارق احصائي هام بين المجموعتين

الجدول رقم (32) مقارنة بين دراستنا و الدراسة الكورية

- (OHIP-14) (83)استبيان شخصي يقيم نوعية الحياة باستخدام 14 عنصر لقياس 7 مناحي :التحدد الوظيفي، الألم الجسدي ، الإنزعاج النفسي ، العجز الفيزيائي ، العجز النفسي ،العجز الإجتماعي، و الإعاقة .

كل منحى يقاس بسؤالين و الإجابات تأخذ نقاط من 0-4 (0 أبدا ، 1 صعب الحدوث، 2 أحيانا،3 غالبا الى حد ما ، 4غالب الأحيان) .

القيمة الكلية تأخذ درجة من(0-56)نقاط . (85)

نظام**Escudier(84)

Table 1. Scoring Methodology Showing Sites Examined, Criteria Used for Numerical Scores and Maximum Scores Possible, and Clinical Extent of Each Site

Site	Site Score (a)	Severity Score (b)	Activity Score (a × b)
Outer lips	0 or 1	0-3	0-3
Inner lips	0 or 1	0-3	0-3
Left buccal mucosa	0, 1, or 2	0-3	0-6
Right buccal mucosa	0, 1, or 2	0-3	0-6
Gingiva	0, 1, or 2		
Lower right (distal)	0 or 1	0-3	0-3
Lower central	0 or 1	0-3	0-3
Lower left (distal)	0 or 1	0-3	0-3
Upper left (distal)	0 or 1	0-3	0-3
Upper central	0 or 1	0-3	0-3
Upper right (distal)	0 or 1	0-3	0-3
Dorsum of tongue	0, 1, or 2	0-3	0-6
Right lateral tongue	0 or 1	0-3	0-3
Left lateral tongue	0 or 1	0-3	0-3
Floor of mouth	0, 1, or 2	0-3	0-6
Hard palate	0, 1, or 2	0-3	0-6
Soft palate	0, 1, or 2	0-3	0-6
Oropharynx	0, 1, or 2	0-3	0-6
Maximum score	24		72

Site score: 0, no detectable lesion present; 1, evidence of lichen planus seen; 2, >50% of buccal mucosa, dorsum of tongue, floor of mouth, hard palate, soft palate, or oropharynx affected. Severity score: 0, keratosis only; 1, keratosis with mild erythema (<3 mm from gingival margins); 2, marked erythema (eg, full thickness of gingivae, extensive with atrophy or edema on nonkeratinized mucosa); 3, ulceration present. Pain score: on a scale of 0 to 10, how painful has the lichen planus been over the past 2 weeks? Reproduced by permission from Escudier et al.[10]

الصورة رقم (4) نظام Escudier

المناقشة:الدراسة الكورية هي دراسة مقارنة بين فعالية الحقن الموضعي و الغسول الفموي 0,4%للتريامسينولون أستيونيد.

شملت العينة 38 مريض.

بمجموعة الحقن ضمن الآفة كان تركيز التريامسينولون أستيونيد كما في دراستنا 20 ملغ\مل لكن كانت حقنة اسبوعيا لمدة 4 أسابيع ثم حقنة اضافية بعدها باسبوعين .

بالنسبة للألم قيم كما في دراستنا بدرجة من 1 الى 10.

وتم تقييم نوعية الحياة عند المرضى عبر Oral Health Impact Profile–14 (OHIP-14)

شدة المرض و امتداد الآفات تم تقييمها بنظام Escudier.

الآثار الجانبية كانت أقل بمجموعة الحقن الموضعي ضمن الآفات.

تمت متابعة المرضى لمدة سنة بعد ايقاف العلاج لتحري النكس.

النكس :حدث ب8 من أصل 20 مريض حقنوا بالتريامسينولون أستيونيد (بنسبة 40%) لكن لم تكن هذه النسبة ذات فارق احصائي .

الخلاصة :

كلا الدوائين المستخدمين بالدراسة أثبت فعاليته بتخفيف الأعراض و شدة الحزاز المسطح الفموي بنفس الدرجة مع تفوق التطبيق الموضعي لجل الكلوبيتازول بروبيونات 0,05% بإنقاص مساحة الآفات و إعطاء استجابة أفضل من الحقن الموضعي للتريامسينولون أستيونيد 20 ملغ\مل .

كلا الدوائين كانا آمنين ، و التأثيرات الجانبية من حمامى مستمرة و ضمور كانت بحدها الأدنى ، و الألم خلال الحقن و الطعم المزعج الذي يلي تطبيق الجل كانا محتملين بالنسبة للمرضى .

التوصيات :

التأكيد على ضرورة علاج الحزاز المسطح الفموي بكل أشكاله السريرية ، و التأكيد على دور الستيروئيدات القشرية بكافة أشكالها كعلاج أساسي له بحال عدم وجود مضاد استطباب لها .

استخدام التطبيق الموضعي لجل الكلوبيتازول بروبيونات مفضل على الحقن بحال كون المرض منتشر داخل الفم وعلما أنه خيار آمن نسبيا يمكن تطبيقه بيد المريض دون الحاجة للمراجعة الدورية للطبيب لإجراء الجلسات ، و يجب اجراء دراسات أوسع لتحديد الجرعة و المدة اللازمين لتقليل النكس و تحقيق استجابة أفضل .

المراجع:

1. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. J Am Acad Dermatol 1991;25:593–619.
2. Chuang T-Y, Stitle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 340 patients. J Am Acad Dermatol 1999;41:787–9.
3. Shengyuan L, Songpo Y, Wen W, et al. Hepatitis C virus and lichen planus. A reciprocal association determined by a meta-analysis. Arch Dermatol 2009;145:1040–7.
4. Nagao Y, Kameyama T, Sata M. Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue [letter]. Am J Gastroenterol 1998;93:850.
5. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. Br J Dermatol 2001;144:803–8.
6. Pilli M, Zerbini A, Vescovi P, et al. Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immune response. Hepatology 2002;36:1446–52.
7. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. Lancet 2015;385:1124–35.
8. De Vries HJ, van Marle J, Teunissen MB, et al. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. Br J Dermatol 2006;154:361–4.
9. De Vries HJ, Teunissen MB, Zorgdrager F, et al. Lichen planus remission is associated with a decrease of human herpes virus type 7 protein expression in plasmacytoid dendritic cells. Arch Dermatol Res 2007;299:213–19.
10. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, et al. Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: an expanded spectrum. J Dermatol 1998;138:161–8.
11. Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T.Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. Dermatology 2012;225:22–6.
12. Viguier M, Bochelez H, Poirier B, et al. Peripheral and local human papillomavirus 16-specific CD8+ T-cell expansions characterize erosive oral lichen planus. J Invest Dermatol 2015;135:418–24.
13. Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, Kano Y. Pathomechanisms of lichen planus autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. Curr Dir Autoimmun 2008;10:206–26.
14. Al-Khenaizan S. Lichen planus occurring after hepatitis B vaccination: a new case. J Am Acad Dermatol 2001;45:614–15.
15. S Araneda, C Castillo , B venegas ..et al. Probable association between OLP and Presence of Helicobacter Pylori. odontostomatol 2020; 131-135.
16. James A Yiannias , Rokea A El-Azhary , Jennefer H Hand et al . Relevant contact sensitivities in patient with oral lichen planus . Journal Of American Academy of Dermatology 2000; 42:177-182.
17. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruption. J Am Acad Dermatol 1993;29:249–55.

18. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016;60:190–209.
19. Shiohara T, Moriya N, Mochizuki T, Nagashima M. Lichenoid tissue reaction (LTR) induced by local transfer of la-reactive T-cell clones. II. LTR by epidermal invasion of cytotoxic lymphokine-producing autoreactive T cells. J Invest Dermatol 1987;89:8–14.
20. Takahashi H, Kouno M, Nagao K, et al. Desmoglein 3-specific CD4+ T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice. J Clin Invest 2011;121:3677–88.
21. Shiohara T, Moriya N, Nagashima M. Induction and control of lichenoid tissue reactions. Springer Semin Immunopathol 1992;13:369–85.
22. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. Br J Dermatol 2000;142:449–56.
23. Yasukawa M, Ohminami A, Arai J, et al. Granule exocytosis, and not the fas/fas ligand system, is the main pathway of cytotoxicity mediated by alloantigenspecific CD4(+) as well as CD8(+) cytotoxic T lymphocytes in humans. Blood 2000;95:2352–5.
24. Dutz JP. T-cell-mediated injury to keratinocytes:insights from animal models of the lichenoid tissue reaction. J Invest Dermatol 2009;129:309–14.
25. Scheler M, Wenzel J, Tüting T, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (TDO). The antagonist of type 1interferon-driven skin inflammation. Am J Pathol 2007;171:1936–43
26. Sontheimer RD. Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis: clinical and histological perspectives. J Invest Dermatol 2009;129:1088–99.
27. Dai X, Okazaki H, Hanakawa Y, et al. Eccrine sweat contains IL-1α, IL-1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. PLoS ONE 2013;8:e67666.
28. Jones AP, Webb LM, Anderson AO, et al. Normal human sweat contains interleukin-8. J Leukoc Biol 1995;57:434–7.
29. Faulkner SH, Spilsbury KL, Harvey J, et al. The detection and measurement of interleukin-6 in venous and capillary blood samples, and in sweat collected at rest and during exercise. Eur J Appl Physiol 2014;114:1207–16.
30. Tetsuo Shiohara , Yoshiko Mizukawa. Lichen Planus and Lichenoid Dermatoses. Bolognia dermatology 4th ED 2018;11:192-196
31. Zillikens D, Caux F, Mascaru JM Jr, et al. Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180. J Invest Dermatol 1999;113:117–21.
32. Alomari A, McNiff JM. The significance of eosinophils in hypertrophic lichen planus. J Cutan Pathol 2014;41:347–52.
33. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. J Am Acad Dermatol 2011;65:175–83.
34. Mignogna MD, Muzio LL, Russo LL, et al. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. Int J Dermatol 2000;39:134–9.

35. Goldstein AT, Metz A. Vulvar lichen planus. Clin Obstet Gynecol 2005;48:818–23.
36. Regaver S, Reich O, Eberz B, et al. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2014;71:698–707.
37. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruptions and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. Dermatologica 1989;179:10–13.
38. Córdoba S, Fraga J, Bartolomé B, et al. Giant cell lichenoid dermatitis with herpes zoster scars in a bone marrow recipient. J Cutan Pathol 2000;27:255–7.
39. Orteuu CH, Buchanan JAG, Hutchison I, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed Br J Dermatol 2001;144:1219–23.
40. Byrd JA, Davis MDP, Rogers RS III, et al. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus. Response to topical tacrolimus. Arch Dermatol 2004;140:715–20.
41. Byrd JA, Davis MDP, Bruce AJ, et al. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. Arch Dermatol 2004;140:1508–12.
42. Lavanya N , Jayanthi P, et al . OLP :an update on pathogenises and treatment . J Oral Maxillofac Pathol . 2011; 15 :127-132.
43. Kumar S, Singh RJ, Reed AM, Lteif AN. Cushing's syndrome after intra-articular and intradermal administration of triamcinolone acetonide in three pediatric patients. Pediatrics. 2004;113:1820-1824.
44. Khanna J, Andrade N. Oral submucous fibrosis: a new concept in surgical management: report of 100 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 1995;24:433-439.
45. Lai D, Chen H, Lin L, Huang YL, Tsai CC. Clinical evaluation of different treatment methods for oral submucous fibrosis: a 10-year experience with 150 cases. J Oral Pathol Med. 1995;24:402-406.
46. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. Drugs. 1997;53:257.
47. Kurtz M, Mesa M, Alberto P. Treatment of a central giant cell lesion of the mandible with intralesional glucocorticosteroids.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91:636-637.
48. Xia J, Li C, Hong Y, Yang L, Huang Y, Cheng B. Short-term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2006;35:327-331.
49. 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;38:551-558.
50. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies.Clin Dermatol. 2010;28:100-108.
51. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M *et al* .Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. J Oral Pathol Med 2009 : **38**: 227-233.

52. Gupta S, Ghosh S, Gupta S .Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. Oral Dis 2017 Jan 5. doi:10.1111/odi.12634.
53. Chamani G, Rad M, Zarei MR, Lotfi S, Sadeghi M, Ahmadi Z Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and metaanalysis. Int J Dermatol 2015; **54**:996-1004.
54. Garcia-Pola MJ, Gonzalez-Alvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. Med Clin 2017 (Barc) S0025-7753(17)30510
55. Cribier B, Frances C, Chosidow O. Treatment of lichen planus. Arch Dermatol 1998;134:1521–30.
56. Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. J Am Acad Dermatol 1991;24:434–7.
57. M Kunz, M Urosevic-Maiwald , S.M Goldinger et al .Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus .Journal of the online library 2016.
58. Büyük AY, Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. J Am Acad Dermatol 2000;43:260–2.
59. 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.
60. Omidian M, Ayoobi A, Mapar MA, et al. Efficacy of sulfasalazine in the treatment of generalized lichen planus: randomized double-blinded clinical trial on 52 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:1051–4.
61. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus. Arch Dermatol 2007;143:511–15.
62. Ho VC, Gupta AK, Nickoloff FJ, Voorhees JJ. Treatment of severe lichen planus with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 1990;22:64–8.
63. Mirmirani P, Willey A, Price VH. Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris. J Am Acad Dermatol 2003;49:667–71.
64. Cho BK, Sah D, Chwalek J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil for lichen planopilaris. J Am Acad Dermatol 2010;62:393–7.
65. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-α antagonists. J Am Acad Dermatol 2009;61:104–11.
66. Paul J, Foss CE, Hirano SA, et al. An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus; a case series. J Am Acad Dermatol 2013;68:255–61.
67. Armin B, C Fix , V Eubel , et al . Adjuvant intravenous immunoglubulins for recalcitrant erosive OLP . Eropean journal of Springer 2018 .
68. Bécherel PA, Bussel A, Chosidow O, et al. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. Lancet 1998;351:805.
69.Trehan M, Taylor CR. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. Arch Dermatol2004;140:415–20

70. Anitua E, Troya M, Orive G. Plasma rich in growth factors promote gingival tissue regeneration by stimulating fibroblast proliferation and migration and by blocking transforming growth factor-b1-induced myodifferentiation. J Periodontol.2012;83:1028.
71. US Ahuja, N Puri, R Gupta , et al. comparative evaluation of effectiveness of autologous platelet rich plasma and intralesional corticosteroid in the management of erosive OLP . Journal of Oral Biology 2020.
72. Ying B, Yang T, Song X, Hu X, Fan H, Lu X, et al. Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. *Mol Biol Rep* 2009;36:1825-32.
73. Kao TK, Ou YC, Raung SL, Lai CY, Liao SL, Chen CJ. In-hibition of nitric oxide production by quercetin in en-dotoxin/cytokine-stimulated microglia*. Life Sci* 2010;86:315-21.
74. F Wang , Y Ke , F J Wang . Quercetin protects human keratinocytes from lipopolysaccharide- induced injury by downregulating micro RNA-22. Human and Experimental Journals 2020.
75. Jin TH, Nguyen L, Qu T. Improved formulation and lyophilization cycle for BCG vaccine. Vaccine 2011; 29:4848-4852.
76. Mohamed I. Metwalli, Ayman M. Marei, et al. Bacillus Calmette-Guerin polysaccharide nucleic acid extract versus triamcinolone acetonide intralesional injection in the treatment of oral lichen planus.Egyptian Journal of Dermatology and Venereology 2018, 38:1-11
77. Xia J, Li C, Hong Y. Short term clinical evaluation of intralesional triamcinolone acetonide injection for ulcerative oral lichen planus. J Oral Pathol Med 2006; 35:327-331.
78. Piboonuiyom S, Treister N, Pitiphat W. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: a preliminary study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radial Endod 2005; 99:696-703.
79. Closs SJ, Barr B, Briggs M. A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. J Pain Symptom Manage 2004; 27:196-205.
80. M.Carbone , PG Audrino, M Carrozzo . Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus:–journal of oral pathology & medicine 2009 ; 38:227-233
81. Thongprasom K, Luang Jarmekorn L, Seretat T, et al. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1992; 21: 456–8.
82. YC.Lee , SY Shin , SW Kim. Intralesional Injection versus Mouth Rinse of Triamcinolone Acetonide in Oral Lichen Planus:Otolaryngology- head and neck surgery 2013; 148: 443-449
83. Slade GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community Dent Oral Epidemiol. 1997; 25:284-290

84. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw P, et al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. Br J Dermatol. 2007;157:765-770.
85. Slade GD, Nuttall N, Sanders AE, Steele JG, Allen PF, Lahti S. Impacts of oral disorders in the United Kingdom and Australia. Br Dent J. 2005;198:489-493. 67.
86. Anhalt GJ , et al . Paraneoplastic pemphigus and lichenoid eruption. Journal of investigative Dermatology Symposium. 2004 ;9: 29-33 .

87. Agha F , Sheykhbahaei N , et al . Evaluation of potential risk factors that contribute to malignant transformation of oral lichen planus . J Contempt Dent Pract . 2016;17,692-701.

88. Lopez P , Parra F , et al . Association of autommune disease with oral lichen planus . Journal of the Europian Academy of Dermatology .2014; 28, 895-899.

89. Porter SR, Kirby A , Olsen I . Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus . Oral Surgery,Oral Medicine, Oral Pathology ,and Endontology . 1997;83,358-366.

90. Powel FC, Rogers RS , Dickson ER . An association between HLA DR1 and lichen planus . British Journal of Dermatology .1986;114, 473-478.

91. Chyr Lin S, Sun A . HLA DR9 and DQ antigens in Chinese patients with oral lichen planus . Journal of oral pathology& medicine .1990; 19, 298-300.

92. Carrozzo M, Francia P, et al . Increased frequency of HLA DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus- associated oral lichen planus . British journal of Dermatology .2001; 144, 803-808.