الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

جودة الحياة عند مرضى الفقاع الشائع

Quality of life in patients with pemphigus vulgaris

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)

في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد

الدكتورة آيات خضر شعيتو

رئاسة

م.د. منال محمد

إشراف

أ.م.د فايز الدغلاوي

2016

مخطط البحث

الصفحة

القسم النظري 4

تعريف الفقاع الشائع:..... 5

الوبائيات: 5

التوزع الجغرافي: 5

الآلية الإمراضية :..... 5

الموجودات الجينية والترافقات مع ال HLA :..... 6

الآلية الإمراضية وفرضياتها: 6

التشريح المرضي : (الموجودات الهيستوباتولوجية)..... 7

مثيرات الفقاع:..... 10

التظاهرات السريرية للمرض:..... 11

مصطلحات في الفقاع: 14

الأنماط السريرية للفقاع: 14

فعالية المرض:..... 16

الفقاع الشائع والحمل: 16

فقاع الوليد: 16

سير وإنذار المرض :..... 17

معاييرالتشخيص:..... 17

تشخيص تفريقي للفقاع الشائع 17

علاجات الفقاع الشائع:..... 18

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية:..... 20

مقاربة علاجية للفقاع الشائع:..... 27
القسم العملي..... 27
مفهو منوعية الحياةفي الأمراض الجلدية:..... 29
تعاريف عامة تتعلق بمفهوم نوعية الحياة:..... 29
طرق دراسة نوعية الحياة: 30
خلفية الدراسة: 34
النتائج: 37
المناقشة:..... 51
المقارنة مع الدراسات العالمية: 52
التوصيات: 54
المراجع:..... 55

القسم النظري

جودة الحياة عند مرضى الفقاع الشائع

Quality of life in patients with pemphigus vulgaris

تعريف الفقاع الشائع:

هو مرض مناعي ذاتي نادر مهدد للحياة ، وصلت نسبة الوفيات منه الى 70% قبل إدخال الستيروئيدات في علاجه يتميز بوجود فقاعات رخوة سهلة التمزق تسبب تآكلات مؤلمة و تقرحات نازفة متعددة .[1]

له ثلاث انماط : جلدي شائع ، جلدي مخاطي ، مخاطي مسيطر.

الوبائيات:

يصيب كلا الجنسين على الرغم من أن البعض يذكرون غلبة إصابة الإناث على الذكور، وهو مرض منتصف العمر يميل لإصابة العقدين الرابع والخامس، ويتراوح وسط العمر بين 36 -53 سنة، ونادرا ما يصيب الأطفال واليافعين .[2]

التوزع الجغرافي:

يرتفع حدوثه في منطقة حول البحر المتوسط[3] حيث نسبة حدوثه بين 0.1-0.5 حالة لكل 100000 نسمة بينما يرتفع الرقم الى 1.6 حالة لكل 100000 نسمة في السنة عند اليهود من اصل شرقي في الولايات المتحدة .

الآلية الإمراضية :

عام 1964 اكتشف بوتنر وجوردن اضداد من النمط IgG موجهة ضد سطح الخلية القرنية عند مرضى الفقاع الشائع حيث أثبت قدرة هذه الأضداد الإمراضية على إحداث فقاعات أوانحلال أشواك من مزارع الجلد وتمكنت من إحداث فقاعات عند نقلها إلى الفئران حديثة الولادة بشكل منفعل عبر مصل مرضى الفقاع الشائع.[4,5]

مع بداية التسعينات تم تحديد الديسموغلين1 وهو بروتين سكري وزنه الجزئي (160 كيلودالتون)، والديسموغلين 3 هو بروتين سكري وزنه الجزئي (130 كيلودالتون) كادهيرينات

(cadherin) في جزيئات الاتصاق بين الخلايا . تتواجد في الجلد والأغشية المخاطية [70,71,84,85,86].

وهكذا فإن الأضداد من نمط IGg الموجهة لسطح الخلية القرنية (Dsg_3) مع أو دون (Dsg_1) هي المسؤولة عن الآلية الإمراضية للفقاع حيث وجد :

ارتباط فعالية المرض وعيار أضداد المصل عند مرضى الفقاع الشائع .

أضداد IGg موجهة ضد Dsg3 عند مرضى الفقاع الشائع دونا عن الأشخاص الطبيعيين .

أضداد المرضى ذوي النمط المخاطي موجهة فقط ضد Dsg3 بينما المرضى ذوي النمط الجلدي المخاطي الأضداد لديهم موجهة لل DSG 1+3. [6,7,60]

الموجودات الجينية والترافقات مع ال HLA :

هناك الكثير من الأدلة على وجود إستعداد وراثي للإصابة بالفقاع الشائع حيث كشفت تحت أنماط أضداد IGg الخاصة بالفقاع الشائع عند أقارب الدرجة الأولى لمرضى الفقاع الشائع.

لوحظ وجود مرافقات الHLA نمط II مثلHLA DR4 DRW14 [8,9]

بالإضافة الى $HLA - B_{15}$ حيث لوحظ إرتفاعه عند مرضى الفقاع الشائع في اليابان .

الآليةالإمراضية وفرضياتها:

الأضداد الموجهة ضد أضداد الديسموغلين DSG1 تؤدي إلى إصابة الأغشية المخاطية .

أما الأضداد الموجهة ضد $DSG_{1و3}$ فإن الإصابة تكون جلدية مخاطية واسعة الامتداد .

هذه الDsg تتوزع في البشرة الجلدية والمخاطية ووجود نمط واحد منها فقط كاف لتماسك البشرة .

نظرية معاوضة Dsg:

يختلف توزع ال Dsg على البشرة في الجلد حيث يكثر Dsg_1 في الأقسام السطحية من البشرة بينما Dsg_3على الطبقة القاعدية فما فوقها بينما في الأغشية المخاطية يتواجد $Dsg_{1\&3}$عبر كامل طبقات البشرة.

لذا فإن أضداد IGg الموجهة ضد Dsg1 تسبب فقاعات في القسم السطحي من البشرة و Dsg3 يعاوض وظيفته (لذا لا تتشكل فقاعات في البشرة المخاطية) بسبب المعاوضة .

أما عندما تكون أضداد ال IGg موجهة ضد Dsg3 عندها لا تحدث فقاعات في الجلد بسبب معاوضة ال DSg1عن Dsg3 انما تحدث تآكلات مخاطية فموية دون إصابة جلدية تذكر.

لكن عندما تكون أضداد ال IGg موجهة ضد Dsg1و Dsg3 يحدث إنسلاخات واسعة جلدية وفي الأغشية المخاطية أيضا (هذا نشاهده في النمط الجلدي المخاطي) .

هناك أضداد أخرى غير Dsg موجهة ضد مكونات جسيمات الوصل -ecadherin desmocollin)، أضداد الميتوكوندريا [11,57,58] .

التشريح المرضي : (الموجودات الهيستوباتولوجية).

الموجودات النسيجية :

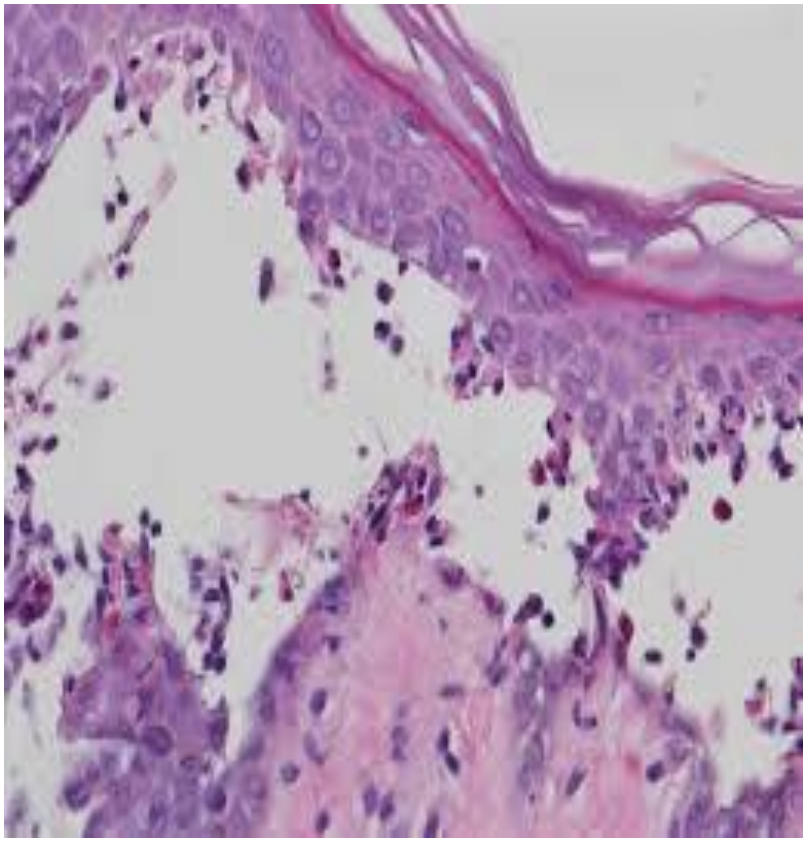
يحدث في المرحلة الباكرة وذمة بين الخلايا مع فقدان إتصال بين الخلايا في الطبقة القاعدية (انحلال أشواك)acantholysis

تنفصل الخلايا البشروية فوق القاعدية عن الخلايا القاعدية لتشكل شقوق وفقاعات.

تبقى الخلايا ملتصقة بالغشاء القاعدي لكنها تنفصل عن بعضها (علامة شواهد القبور) في قاع الفقاعة .

يحتوي الجوف على خلايا منحلة الأشواك.

ترتشح الأدمة العلوية بخلايا إلتهابية تحوي بعض الحمضات[12,60].

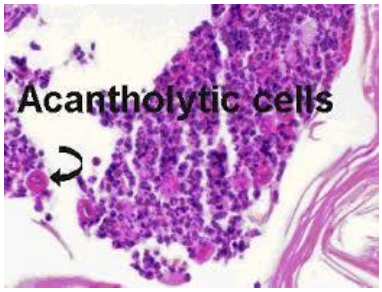


© Elsevier Ltd 2005. McKee et al.: Pathology of the Skin with Clinical Correlations 3e

يوجد أيضا طريقة سهلة وسريعة للتشخيص وهي:

لطاخة تزانك :

حيث تؤخذ اللطاخة من قاع الفقاعة وتلون بملون غيمزا ، فنشاهد وجود عدد من الخلايا منحلة الأشواك ، تكون خلية قرنية كبيرة دائرية مع نواة كبيرة وسيتوبلاسما قاعدية التلون.



المجهر الإلكتروني:

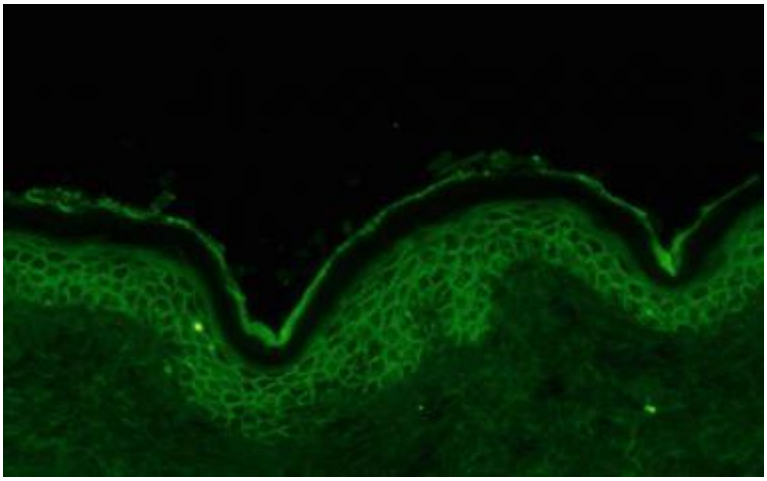
نرى توسع المسافة بين خلوية بين جسيمات الوصل مع بقاء الجسيمات سليمة. يلي ذلك تمزق للصفيحة الوصلية عن الخيوط الموترة في الهيكل الخلوي.

بعد هذا التمزق تظهر الجسيمات سليمة في المسافة بين خلوية "وهي العلامة الوصفية للفقاع .

الومضان المناعي المباشر"DIF":

يعتبر ال DIF الوسيلة التشخيصية الأمثل، حيث تصل حساسيته إلى 100% ، حيث يظهر توضع أضداد من نوع IGgعلى كامل طبقات البشرة وخاصة IGg1 و IGg4 كما نلاحظ أيضا توضعاً للمتممة C3 على كامل طبقات البشرة.

يجب أخذ خزعة الومضان من الجلد سليم حول الفقاعة وليس المصاب تجنبا لحدوث سلبية كاذبة .13,14,95,96



الومضان المناعي غير المباشر"IDIF":

تتفاوت حساسية هذا الومضان بين 75-100% وتكون الأضداد الموجهة ضد البشرة من نوع IGg.

وتبقى حساسية هذا الومضان أقل مقارنة بالومضان المناعي المباشر.كما أنها تحتاج ليد خبيرة وغالبا ما تفشل في التمييز بين الفقاع الشائع والورقي ونظير الورمي.[95,96,98,57]

طريقة الإليزا : ELISA

تستخدم للكشف المباشر عن أضداد ال DSG_{1+3} في المصل ، هذه الطريقة أفضل من الومضان المناعي الغير المباشر وأكثر حساسية كما يمكن استخدامها لمراقبة فعالية المرض.

مثيرات الفقاع:

لوحظ وجود عدة عوامل تعتبر عاملا مطلِقا للمرض منها:

1- الحمية:

الأطعمة الحاوية على التانينTANINSوالفينولات تتفاعل مع بروتينات المصل وتطلق المرض من الأطعمة المذكورة ، الثوم والكرات وزيت الخردل...

2- الأدوية :

هناك الكثير من الأدوية التي اتهمت بإثارة الفقاع منها الحاوية على مجموعات التيول THIOL والفينول، كابتوبريل وال PENICILLAMINE.[61,64]

3- الفيروسات:

قد يثير الخمج الفيروسي الفقاع عند مريض مؤهب وراثيا، حيث يحدث انحلال أشواك متواسط بالأضداد.من هذه الفيروسات CMV، HSV

4- عوامل فيزيائية:

تثير الفقاع عند مريض مؤهب وراثيا أو مصاب بالفقاع سابقا مثل الحروق الحرارية ،الأشعة فوق البنفسجية، والتداخلات الجراحية.

5- التماس مع مواد مؤرجة:

كالمبيدات الحشرية وتحميض الأفلام...

6- الشدة النفسية :

حيث لوحظ عند أغلب المرضى مرورهم بشدة نفسية خلال السنة السابقة للمرض. لذا لا يجب تجاهل مدى تأثير العامل النفسي في إطلاق المرض.

التظاهرات السريرية للمرض:

الإصابة الجلدية: تبدأ الآفة على شكل فقاعة رخوة تحتوي على سائل يكون رائقا في البداية ثم يصبح عكرا وما تلبث أن تتمزق الفقاعة تاركة تآكلات مؤلمة.الآفة الأكثر مشاهدة هي التآكلات التي غالبا ما تكون مؤلمة ، وقد تتطور لتشكل قشرة سميكة، تصبح متنبتتا أكثر ما تحدث في مناطق الثنيات، الوجه والفروة .

قد يصيب الفقاع كامل الجسم لكن أكثر المناطق إصابة هي الفروة، الوجه،الجذع،الإبط وأماكن الضغط ونادرا ما تنحصر في مكان واحد .تشفى الآفات عادة دون تندب إنما قد تترك فرط تصبغ[15,89,91,87].

إصابة الأغشية المخاطية:

المخاطية الفموية :

تظهر الفقاعات عادة في البداية في الأغشية المخاطية الفموية بنسبة تتراوح بين 50-90% من الحالات وقد تبقى موضعة لمدة تصل الى ستة أشهر.

الفقاعات الفموية جدارها رقيق، سهلة التهتك مما يسبب تآكلات وقرحات مزمنة،مؤلمة ونازفة. يشكو المريض من حس ألم وحرق أثناء تناول الطعام. أكثر الأماكن إصابة هي الحنك الرخو، المخاطية الشدقية، الشفة السفلية.

قد تدوم الآفات الفموية لمدة أطول من الآفات الجلدية الإلعاب ورائحة الفم الكريهة من مرافقاتها .

قد تترافق الآفات الفموية مع إصابة فطرية أو فيروسية بسبب المعالجة بمثبطات المناعة، لذا يجب التفكير بهذه الآفات عند التعنيد على العلاج[16,17].

قد تصاب أيضا المخاطيات الأخرى:

الملتحمة تعتبر إصابتها نادرة في سياق الفقاع، لكن وجودها دليل على شدة الإصابة.[18]

الأنف والحنجرة والبلعوم:

الشكل السريري لإصابة الأنف هي التآكلات عند غالبية المرضى بالإضافة إلى الإنسداد ، النزف، المفرزات المخاطية المدماة.

إصابة البلعوم شائعة تتظاهر بألم عند البلع.

أما إصابة الحنجرة فتتجلى بألم عند البلع وبحة صوت.

المري: عسرة البلع والإيلام هما العرضان الرئيسيان لإصابته تشاهد الإصابة بالتنظير الهضمي العلوي على شكل فقاعات وتآكلات وخطوط حمامية وهي أكثر شيوعا عند الإناث[19].

المنطقة التناسلية: ذكرت حالات إصابة في الفرجوالمهبل وعنق الرحم وعادة ما تكون الإصابة على شكل تآكلات أو تقرحات مؤلمة في هذه المناطق.[20]

مصطلحات في الفقاع:

علامة نيكولسكي المباشرة: إمكانية حدوث انفصال في البشرة في جلد بعيد عن الآفات الموجودة مسبقا بواسطة تطبيق ضغط إصبعي عليها تجاه الخارج.

علامة نيكولسكي الهامشية : إمكانية حدوث إنفصال في البشرة في جلد بعيد عن الآفات الموجودة مسبقا بواسطة حك الجلد المحيط بالآفة.

علامة الإجاصة: تأخذ الفقاعات القديمة شكل الإجاصة بسبب وزن النتحة ورخاوة الفقاعات.

علامة (ASBOE-HANSEN-LUTZ) أو امتداد الفقاعة: إمكانية حدوث إمتداد في الفقاعة إتجاه المحيط عند تطبيق ضغط ميكانيكي على سطح الفقاعة السليمة.

الأنماط السريرية للفقاع:

قسم الفقاع إلى ثلاثة أنماط سريرية:

الفقاع الشائع المخاطي المسيطر: يتميز بتآكلات شديدة في الأغشية المخاطية ، مع إصابة جلدية محدودة.

الأضداد تكون من نوع IGg موجهة ضد DSG3 فقط

الفقاع الشائع الجلدي المخاطي: يتميز بإصابة جلدية واسعة بالإضافة للإصابة الفموية. الأضداد تكون من نوع IGg6 موجهة ضد DSg1و3.

الفقاع الشائع الجلدي: يتميز إنحصار الإصابة في الجلد فقط دون وجود إصابة في المخاطيات. تكون الأضداد من نوع IGg موجهة ضد DSg1و3. إنما الأضداد الموجهة DSG1 أعلى بكثير في مصل المرضى من تلك الموجهة ضد DSG3.[21,22]

فعالية المرض:

يدل على فعالية الفقاع الشائع:

- ظهور فقاعات جديدة.
- امتداد محيطي لآفات سابقة مع عدم ميلها للشفاء العفوي.
- إيجابية علامة نيكولسكي.
- كشف أضداد الDSG بالمصل.

الفقاع الشائع والحمل:

ذكر عدد محدود من الحالات التي حدث فيها ترافق للحمل مع الفقاع الشائع، وذلك لأن المرض أصلا يحدث إنخفاضا في الخصوبة شأنه شأن الأمراض المناعية الذاتية الاخرى.

يمكن أن يعتبر الحمل محرض فيزيولوجي يساهم في ظهور المرض لأول مرة أو تفعيله وغالبا يكون خفيف الشدة خلال الحمل، تسهل السيطرة عليه بالستروئيدات الموضعية.

وقد ذكرت حالات إرتفاع في نسبة ولادة وليد ميت عند مريضات الفقاع الشائع.[23,24,25,26,30]

فقاع الوليد:

هو إختلاط نادر.غالبا ما تتراجع الفقاعات خلال أسابيع من الولادة ، عادة تظهر، في الجلد فقط دون الأغشية المخاطية .أما بالنسبة للمعالجة خلال الحمل فيعتبر البريدنيزولون والآزاثيوبرين هما الأكثر أمنا . كذلك الستيروئيدات الموضعية وال IVIG وفصادة البلازما .

سير وإنذار المرض :

قبل اكتشاف المعالجة بالستيروئيدات كانت نسبة الوفيات تصل إلى 70-90%. وبعد الستيروئيدات انخفضت النسبة كثيراً إلى 5-6%.

عادة يحدث تحسن سريري خلال أيام من بدء المعالجة بالستيروئيدات الجهازية. نحتاج حوالي أسبوعين إلى ثلاثة لتوقف ظهور إندفاعات جديدة. وستة إلى ثمانية أسابيع لحدوث شفاء تام .

معايير التشخيص:

وجود فقاعات جلدية أو مخاطية عيانيا

انحلال أشواك فوق الطبقة القاعدية نسيجيا

ترسب أضداد IGg بين الخلايا المالبيكية بالومضان المباشر.

التشخيص التفريقي للفقاع الشائع:

- الفقاعان فقاعي
- إلتهاب جلد حلئي الشكل
- الفقاع المحرض بالأدوية
- حمامى عديدة الأشكال
- الفقاع العائلي السليم"هيلي هيلي"
- الجلاد الخطي IGA
- الفقاع نظير الورمي
- الفقاع الحمامي
- الفقاع الورقي
- داء داريه
- داء غروفر

علاجات الفقاع الشائع:

إن هدفنا في معالجة الفقاع الشائع هو السيطرة على المرض وإحداث هجوع كامل مع المعالجة، بالإضافة إلى الإستمرار بجرعة الصيانة بعد الهجوع بالجرعات الدنيا لمنع حصول النكس، للوصول أخيرا إلى الشفاء التام وسحب جميع الأدوية

يعتمد اختيار العلاج على شدة المرض بالإضافة إلى أمور أخرى تتعلق بالمريض كالعمر، الحالة العامة، الترافق مع أمراض أخرى كالضغط، السكري وغيره..

المعالجة الموضعية:

بالرغم من أن أساس معالجة الفقاع هي جهازية، إنما قد تفيد المعالجة الموضعية خاصة في الفقاع خفيف الشدة.

حين تكون الإصابة في الأغشية المخاطية فإن المحاليل المطهرة بالإضافة إلى المخدرات الموضعية تساعد في تخفيف الألم الفموي . كما يمكن إستخدام الستيروئيدات كغسولات فموية بحل الستيروئيد في الماء والمضمضة به لعدة دقائق.

التريامسينولون أسيتونيد 0.1% (على شكل معجون)يفيد في الآفات الفموية الوحيدة، وكذلك الحقن الموضعي له يفيد في تخفيف جرعة الستيروئيدالجهازي .

نستطيع إستخدام الستيروئيدات الموضعية القوية كالكلوبيتازول، إنما النكس وارد وقد يكون شديدا لذلك يفضل إستخدامه كمعالجة داعمة للمعالجة لجهازية.

ذكرت فائدة لمركبات التكروليموسTACROLIMUS 0.1% ومشتقاته في الحالات المعندة بالتشارك مع المعالجة الجهازية [27].

الستيروئيدات الفموية:

تعد الستيروئيدات الفموية الخيار العلاجي الأفضل للفقاع الشائع، وقد ساهم بتخفيض نسبة الوفيات بشكل كبير من 70-90% إلى 5-6% .

البريدنيزولون هو الستيروئيد الأكثر إستخداما في الفقاع. الجرعة هي 1- 1.5 ملغ/كغ باليوم مقسومة[28]على دفعتين.عادة يبدأ التحسن السريري خلال أيام من بدء المعالجة.لكن الشفاء التام يحتاج من 4-12 أسبوع[29].

نرفع الجرعة تدريجيا في حال لم نحصل على إستجابة خلال 5-7 أيام حتى نتمكن من السيطرة على المرض بأخفض جرعة ممكنة.

بعد السيطرة على المرض تثبت الجرعة التي حققت الهدف لمدة أسبوعين قبل البدء بتخفيضها.

تخفض الجرعة بمقدار 10-20 ملغ كل 2-4 أسابيع .

عندما تصل الجرعة إلى 40ملغ يوميا ، عندها يتم الإنتقال إلى نظام العلاج بالجرعة المتناوبة ، وهذا يحدث بالحفاظ على جرعة اليوم الأول 40ملغ باليوم وتخفيض جرعة اليوم الثاني بمقدار 5-10 ملغ كل 2-4 أسابيع . عندما تصل الجرعة إلى 40ملغ كل يومين (أي 40 في اليوم الأول – صفر في اليوم) عندها يصبح التخفيض بمعدل 5ملغ كل 2-4 أسابيع.

إذا لم يحصل نكس، يستمر المريض بأخذ علاج دائم بمعدل 5ملغ كل يومين.وقد نستمر على هذه الجرعة لعدة سنوات.

1BEFORE AFTER

العلاج النبضي المتقطع بالستيروئيدات :

عادة نلجأ للعلاج النبضي بالستيروئيد في حال:

تجاوزت جرعة البردنيزولون الفموي ال100مغ/يوم .

الوصول الى فعل التثبيط المناعي للستيروئيدات القشرية بشكل سريع.

تجنب الآثار الجانبية طويلة الأمد للستيروئيدات .

إذا لم نحقق النتائج المطلوبة بعد استخدام جرعات عالية من الستيروئيد الفموي

يسرب عادة المتيلبردنيزولون وريديا بجرعة 1غ/يوم خلال 1-3ساعات لعدة أيام (عادة 3 أيام)، في المستشفى وتحت رقابة طبية.وقد ينجم عن هذه الطريقة اضطرابات شوارد ارتفاع توتر شرياني ، التهاب بنكرياس ، اضطرابات نظم.

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية:

تنجم التأثيرات الجانبية للستيروئيدات القشرية عادة عن الإستعمال المديد لها أو سحبها المفاجئ.

السحب المفاجئ يؤدي إلى قصور قشر الكظر الحاد، والذي يتظاهر ب: حمى،وهن، آلام عضلية ومفصلية ،أعراض ورم دماغي كاذب.[30]

أما التأثيرات الناتجة عن الإستخدام المديد فهي:

تأثيرات إستقلابية:

- فرط سكر الدم
- ارتفاع الضغط الشرياني
- فرط ليبيدات الدم
- تغيرات شبيهة بكوشينغ

تأثيرات عظمية :

- اضطراب نمو
- ترقق عظام
- نخرة عظمية (خاصة عنق الفخذ)

تأثيرات جلدية :

- شعرانية
- كدمات وفرفريات
- فزر
- عد ستيروئيدي

هضمية:

قرحة معوية

انثقاب أمعاء

تأثيرات أخرى مثل: الساد، اعتلال عضلي، اضطرابات نفسية وسلوكية (اكتئاب، ميول انتحارية).

يجب مراقبة: ضغط الدم، الوزن، سكر الدم ، الشحوم الثلاثية، البوتاسيوم، تقييم عيني عند المرضى المعالجين بالستيروئيدات لفترة طويلة.

في حال فشلت الستيروئيدات القشرية وحدها في السيطرة على المرض أو تطورت أعراض جانبية شديدة جراء استخدامها، عندها نلجأ إلى العلاج المثبط المناعي الداعم.

آزاتيوبرين:AZATHIOPRINE

يستخدم الآزاتيوبرين بشكل شائع كمعالجة مساعدة في الفقاع حيث هناك العديد من الدراسات التي أثبتت تأثيره الفعال والموفر للستيروئيد ويعد خيارا علاجيا جيدا.

ينتمي إلى مجموعة مضادات الإستقلاب، ويؤثر على عمل اللمفاويات التآئية والبائية. ويخفض عدد خلايا لانغرهانس وقدرتها على تقديم المستضد، مما يزيد القدرة التثبيطية لهذا الدواء.

الجرعة المستخدمة هي 1-3 ملغ/كغ أو 100-150مغ يوميا ويحتاج بين 3-5 أسابيع ليبدأ تأثيره. إستخدامه كمعالجة وحيدة نحتفظ به للحالات الخفيفة فقط.

تأثيراته غير المرغوبة: تثبيط نقي وهو الأخطر، غثيان ، إرتكاسات تحسسية، طفوح حصبوية الشكل،حاصة، سمية كبدية ، زيادة فرصة التعرض للأخماج والخباثات، خاصة عند مرضى زرع الأعضاء. لا يعطى للحوامل أو الذين لديهم فرط تحسس لهذا الدواء.

سيكلوفوسفاميد:CYCLOPHOSPHAMIDE

يعمل السيكلوفوسفاميد بآليتين: الأولى كمعدل مناعي عبر تثبيط وظيفة اللمفاويات البائية بشكل أكبر من التآئية.أما التأثير الثاني فهو مؤلكل يؤدي إلى إحداث طفرات في DNA الذي بدوره يزيد إحتمال حدوث خباثة .

الجرعة المستخدمة منه 2-3مغ/كغ باليوم وقد أثبت فعاليته في عدة دراسات عند استخدامه بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية في السيطرة على المرض بشكل أسرع وكذلك في التخفيض السريع لجرعة البريدنيزون المستخدمة. إنما لم تثبت فعاليته بإستخدامه كعلاج وحيد في الفقاع .

تأثيراته الغير مرغوبة: فقر دم، نقص صفيحات، إرتفاع بسيط في نسبة حدوث الأخماج.

الكلورامبوسيل:CHLORAMBUCIL

ممكن أن يحل محل السيكلوفوسفاميد في تخفيض جرعة الستيروئيدات المستخدمة خاصة عند مرضى إلتهاب المثانة النزفي.

الجرعة المستخدمة هي 4 ملغ باليوم وقد نرفعها إلى 10ملغ.

هو أقل فعالية من السيكلوفوسفاميد إلا أنه أقل سمية ويجب الإحتفاظ به للحالات المعندة بسبب وجود خطورة عالية لتطوير خباثات عند المعالجين به.

ميتوتريكساتMETHOTREXATE:

هو مشابه حمض الفوليك، يخفض عمل اللمفاويات ويثبطها مناعيا. يعطى عضليا وفمويا ووريديا، يبدأ التحسن بعد 2-3 أيام عند مشاركته مع البريدنيزولون، بجرعة 10-50مغ أسبوعيا.

يعتبر بحسب الدراسات موفرا جيدا للستيروئيد إنما أقل فعالية من الأدوية الأخرى.

تأثيراته غير المرغوبة: تثبيط نقي ، قرحات هضمية، حاصة، ذات رئة خلالية ،سمية كلوية ، سوء في إنتاج النطاف والبويضات، أذية كبدية قد تتطلب إيقاف الدواء.

الذهب GOLD:

يتوافر الذهب بشكلين فموي وعضلي.

في الحقن العضلي نبدأ بجرعة 10مغ في الأسبوع ثم بعد أسبوع 25مغ ثم 50مغ أسبوعيا حتى الحصول على إستجابة عندها نزيد الفواصل بين الجرعات.

أما في الشكل الفموي نبدأ بجرعة 3مغ مرتين يوميا وعندما نحقق الإستجابة نخفض الجرعة إلى 3مغ يوميا كجرعة صيانة.

يعتبر الذهب علاج داعم جيد وموفر للستيروئيد بالرغم من أنه أقل فعالية من سائر العلاجات الأخرى الداعمة، ومفعوله بطيء إلا أنه مفضل للإستخدام عند المرضى في سن النشاط التناسلي بسبب عدم وجود آثار مسرطنة ومسببة للعقم كتلك الموجودة في مثبطات المناعة الأخرى.

تأثيراته غير المرغوبة: إندفاعات حززانية ،إلتهاب جلد تقشري، فقر دم لا مصنع.

سيكلوسبورينCYCLOSPORINE:

يثبط السيكلوسبورين المناعة الخلوية بشكل واضح والمناعة الخلطية بشكل أقل.جرعته هي 6مغ/كغ في اليوم.

تعتبر إستجابة الفقاع الشائع على السيكلوسبورين موضع جدل إذ أنه لا يبدو فعالا عند استخدامه كمعالجة وحيدة وحتى كمعالجة مساعدة.

تأثيراته غير المرغوبة: أورام ، شعرانية، فرط شحوم الدم، فرط توتر شرياني، ضخامة لثة .

التيتراسيكلين مع النياسين أميد:

التيتراسيكلين صاد موقف للنمو الجرثومي. بالإضافة لتأثيراته المضادة للإلتهاب فإنه يملك تأثيرات معدلة للمناعة بآلية غير معروفة.

وآلية عمل النيكوتينيكآميد غير معروفة أيضا في الفقاع.

جرعة التيتراسيكلين المعطاة هي 2غ يوميا.

هناك دراسات أظهرت أن لا ضرورة لإضافة النياسين إلى التيتراسيكلين للحصول على إستجابة جيدة.

يفيد التيتراسيكلين في تخفيض مدة الإستشفاء والحاجة للبريدنيزون.

تأثيراته غير المرغوبة معظمها هضمي.[52]

- **الميكوفينولات موفيتيل: mycophenolate mophetil**

هو مضاد إستقلاب يثبط تشكيل بادئات الDNAو RNA من البداية.

هو حديث نسبيا في معالجة الفقاع الشائع، الجرعة اليومية الكلية هي 2 غرام تقسم على دفعتين، تعطى مع البردنيزولون.

له تأثير موفر للستيروئيد كما أنه أعطى تحسنا حين إستخدم لوحده.

هو دواء جيد التحمل وتأثيراته الغير مرغوبة قليلة، منها: فقر دم، نقص صفيحات ، زيادة في نسبة حدوث الأخماج .

الدابسونDAPSON:

ينتمي لمجموعة السلفوناميدات.

آلية عمله غير مفهومة بشكل جيد، يعتقد أنه يلعب دورا في تخريب النسيج الحادث بالعدلات والحمضات.

الجرعة المستخدمة في الفقاع الشائع هي 100-150مغ/اليوم.

لا يوجد دراسات كافية تدل على دوره المساهم في تخفيض الستيروئيد.

تأثيراته غير المرغوبة، إنحلال دم مرتبط بالجرعة ، إرتفاعميتهيموغلوبين الدم ، إنعدام محببات، إعتلال أعصاب محيطي، صداع، إندفاعات دوائية جلدية.

الغلوبولينات المناعية الوريدية IVIG:

هو الIgg الإنساني المستخلص من البلازما.

يستخدم عادة بجرعة2غ/كغ للدورة الواحدة مقسمة على 3-5 أيام متتالية ويسرب ببطئ خلال 8 ساعات.

تكرر المعالجة كل 3-4 أسابيع حتى تحقيق الهجوع.

تأثيراته غير المرغوبة: حرارة،صداع،آلام عضلية، غثيان، إرتكاس تأقي، إلتهاب جلد،قصور كلوي.

بحسب نتيجة الدراسات فالغلوبولينات المناعية الوريدية فعالة عند المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجة تقليدياً أو تحدث لديهم تأثيرات جانبية خطيرة جراء المعالجة بالستيروئيدات الجهازية أو المعالجات الأخرى المساعدة. إضافة الى ذلك فمفعولها سريع ويبدأ باكرا.

هي فعالة إذا استخدمت كعلاج وحيد، لكنها اكثر فعالية إذا استخدمت كمعالجة مساعدة وموفرة للستيروئيد.

المعالجات البيولوجية: Biological therapy

RITUXIMAB:

هو دواء يحوي على أضداد وحيدة النسيلة تستهدف المستضد CD20 على سطح اللمفاويات البائية .

الجرعة المستخدمة هي 375مغ/متر^2 من مساحة سطح الجسم،يسرب وريديا مرة في الأسبوع والدورة الواحدة هي 4 تسريبات أسبوعية.

تأثيراته غير المرغوبة هي أخماج،حلأ نطاقي،فقر دم إنحلالي، نقص عدلات.

بنتيجة الدراسات يعتيرالريتوكسيماب علاجاً فعالً وجيد التحمل على المديين القصير والبعيد وإبتكارا هاما في عالم معالجات الفقاع الشائع.لكن فعاليته تخف على المدى البعيد، حيث تصبح نسبة النكس نفسها عند المعالجين به لوحده أو عند مشاركته بالستيروئيدات.

إنما خفف كثيرا من التأثيرات الجانبية للستيروئيدات لذا فهو أكثر أمانا منها.[51]

مضادات العامل المنخر للورم anti TNF:

أثبتت الأدوية التي تعمل كأضداد وحيدة النسيلة ضد العامل المنخر للورم فعاليتها في معالجة الفقاع الشائع سواء لوحدها أو بالمشاركة مع المعالجات الأخرى،فعاليتها في الإستخدام وكذلك آمنة وموفرة للستيروئيد.[80,81]

من هذه الأدوية : Etanercept Inifliximab Adalimemab[82].

فصادة البلازما PLASMAPHERESIS:

هي عبارة عن سحب دم المريض وفصل المكونات الخلوية عن البلازما ثم إعادة الخلايا الى الجسم، وبذلك نكون قد أزلنا الأضداد الممرضة.

تستخدم هذه الطريقة لعلاج الحالات الشديدة من الفقاع الشائع والمعندة على البريدنيزون ومثبطات المناعة.إلا أن فعاليتها لا تزال موضع جدل.

بشكل عام بينت الدراسات أن فصادة البلازما متبوعة بعلاج مناعي مثبط يكون فعال في الحالات المعندة من الفقاع كذلك للحالات التي تكون فيها الإصابة السريرية واسعة الإنتشار، لكنه ليس علاج روتيني للفقاع.

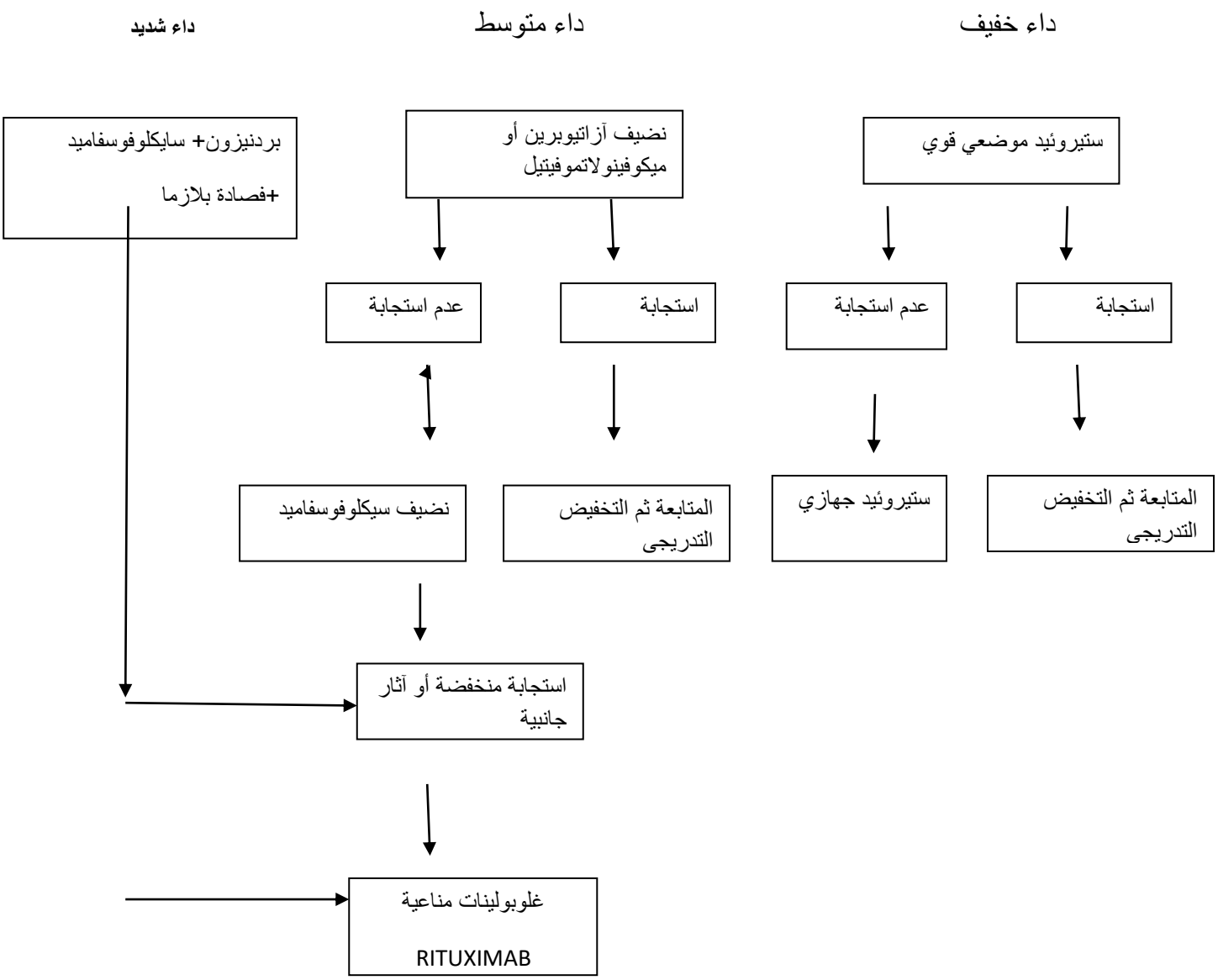
الفصادة الضوئية خارج الجسم EXTRACORPORAL PHOTOPHERESIS:

يقوم الإجراء على ابتلاع المريض مادة ميتوكسي بسورالين قبل الإجراء بنصف ساعة، ثم يؤخذ الدم من المريض ويعرض للأشعة فوق البنفسجية، ويعاد تسريبه للمريض من جديد.تستمر العملية لمدة 3 ساعات، تعاد مرة أخرى في اليوم التالي، تسمى كل جلستين دورة ، يخضع لها المريض كل 4 أسابيع.

يستخدم هذا العلاج عند مرضى الفقاع الشائع المعندين على أنواع العلاج الأخرى.حتى الآن لم يذكر هذا العلاج كخط أول بعلاج الفقاع سواء وحيد أو مشارك مع علاجات أخرى.

نحتفظ به حاليا للمرضى الذين فشلت لديهم الطرق التقليدية في العلاج.

مقاربة علاجية للفقاع الشائع:



القسم العملي

مفهوم نوعية الحياة في الأمراض الجلدية:

إن مفهوم نوعية الحياة المتعلقة بالصحة HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE هو مفهوم حديث نسبيا، يستخدم العديد من المعايير لتقييم مدى تأثر حياة الإنسان ونوعيتها بالصحة العامة، سواء من الناحية النفسية أو الجسدية أو الإجتماعية.

ان طرق تقييم نوعية الحياة تعتمد على تقييم الأعراض والعلامات السريرية وبذلك فإن استخدام علاج ما سوف يغير من الأعراض وبالتالي يؤثر على نتائج نوعية الحياة. لذلك فإن التحكم بمدى فعالية علاج[31] ما، في مرض معين، يعتبر من التطبيقات الهامة لهذا المفهوم.

قامت منظمة الصحة العالمية عام 1995 بوضع تعريف لنوعية الحياة: هي إدراك الفرد لوضعه في الحياة في سياق الثقافة والقيم التي يعيش فيها، ومدى تطابق ذلك مع أهدافه، وتوقعاته، قيمه واهتماماته المتعلقة بصحته البدنية، حالته النفسية[32]، معتقداته الشخصية وعلاقته بالبيئة بصفة عامة.

تعاريف عامة تتعلق بمفهوم نوعية الحياة:

التعاريف الثلاثة التي تعتمد منظمة الصحة العالمية عليها:

العطل: IMPAIRMENT: هو اضطراب أو فقدان لأي درجة في البنى الجسدية، النفسية او التشريحية.

العجز: DISABILITY: نقص في القدرة على القيام بالنشاطات الطبيعية لدى الإنسان

الإعاقة:HANDICAP: عدم القدرة على القيام بدور ما يعتبر طبيعي لشخص ما[33].

لماذا ندرس نوعية الحياة عند مرضى الفقاع الشائع.

نقيس نوعية الحياة عند مرضى الفقاع الشائع لأهداف عديدة:

رغبة الأطباء عادة بمعرفة مدى تأثر حياة مرضاهم بالفقاع عند اتخاذ القرارات العلاجية، كما أن المريض يعتبر عادة هذه الجداول منفذا للتعبير عن مدى معاناته مع المرض الجلدي.

تساعد جداول تقييم نوعية الحياة في توجيه القرارات العلاجية خاصة في حال الرغبة بإستخدام علاجات مكلفة.[34]

هي طريقة إضافية لتقييم الفائدة العلاجية لدواء ما، في مرض جلدي معين.

إن جداول نوعية الحياة ضرورية لمقارنة تأثير أمراض الجلد بالأمراض الأخرى أو حتى بمرض جلدي آخر .

طرق دراسة نوعية الحياة:

هناك العديد من جداول قياس نوعية الحياة في الممارسة الطبية وقد تم تطوير عدد منها ليتلاءم مع الأمراض الجلدية ومن ضمنها وربما أهمها الفقاع الشائع أهمها:

1- منسب جودة الحياة الجلدي(DLQI)DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX::

هي طريقة تم تطويرها من قبل FINALY تدرس تأثير الأمراض الجلدية على الصحة العامة ومن ضمنها السلوكية والنفسية وتأثيرها على نوعية الحياة.تتألف من 10 اسئلة. يتم تقييم الجواب بدرجات من 0الى 3 .

2- مقياس نوعية الحياة الخاص بالجلدية DERMATOLOGY SPECIFIC QUALITY OF LIFE (DSQL): يتألف من 34 سؤال وقد استخدم في دراستين واسعتين حول إلتهاب الجلد بالتماس الأرجي والعد الشائع.
3- منسب جودة الحياة الجلدي عند الأطفال CHILDREN DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX.
4- منسب الجلد SKINDEX.

بالإضافة الى ما سبق تم تطوير جداول خاصة بعدد من الأمراض الجلدية مثل:

أ- مؤشر العجز الناجم عن الصداف : PSORIASIS DISABILITY INDEX.
ب- لائحة الشدة النفسية المتعلقة بالصداف :PSORIASIS LIFE STRESS INVENTORY.
ج- مؤشر العجز لكارديف بسبب العد :CARDIFF ACNE DISABILITY.
د- مؤشر العجز الناجم عن إلتهاب الجلد التأتبي ATOPIC DERMATITIS DISABILITY INDEX

ه- استبيان جودة الحياة عند مرضى الحلأ التناسلي الناكس RECURRENT GENITAL HERPES QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE.

نوعية الحياة عند مرضى الفقاع الشائع:

الفقاع الشائع مرض مناعي ذاتي نادر يشتمل على ظهور فقاعات مؤلمة في كل أماكن الجسم حتى المخاطيات، مما ينتج عنه أذى جسدي ومعنوي للمريض، فضلا عن مظهر الفقاعات الخارجي المزعج، فقد يؤدي إلى صعوبة للمريض في تناول الطعام، أو حتى في وضع ملابسه وإعاقته عن القيام بأعماله اليومية كالعمل أو التسوق وغيره، ناهيك عن الألم الناتج عن تمزق الفقاعات والإنسلاخات الناتجة عنه، مما يؤدي إلى اضطرابات نفسية وسلوكية وزيادة حالات الإكتئاب والقلق وغيرها. كل هذا دفعنا إلى دراسة جودة الحياة عند مرضى الفقاع الشائع مع أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة وهذا ما يعرف بالموافقة المستنيرة.

الموافقة المستنيرة

الاسم : النوع

السن : تاريخ الميلاد:

العنوان: . الهاتف:

عنوان البحث:

اسم الباحث:

تحت اشراف

الخلفية العلمية و الهدف من إجراء البحث :

ما سوف يتم إجراءه :

المخاطر المحتملة من إجراء البحث :.

حقوق المشترك :

امضائك على هذا الاقرار يعنى أنك قد قرأت أو استمعت الى البيانات المتعلقة بهذا البحث وأنك موافق على الاشتراك سوف يتم اعطاؤك نسخة من هذا الاقرار للاحتفاظ به

الحق فى الانسحاب : ان مشاركتك فى هذه الدراسة مسألة تطوعية تماما ، ومن حقك ان ترفض الاجابة على أى سؤال لا ترغب فى الاجابة عليه ، ومن حقك الانسحاب من الدراسة بدون أى غرامة أو بدون تأثير على مستوى الرعاية الطبية المقدمة لك ، سوف يتم اخبارك بأى معلومات جديدة تظهر خلال فترة البحث والتى من الممكن أن تؤثر على رغبتك فى

الاستمرار فى الدراسة

سرية البحث: جميع المعلومات عنك سرية للغاية ولن يشار اليك شخصيا فى نهاية التقرير وعرض النتائج.

إقرار الطبيب المشرف على البحث:

أتعهد بالحفاظ على سرية المعلومات الخاصة بالشخص محل البحث .

توقيع الطبيب المشرف :..... التاريخ .....

مقياس جودة الحياة الجلدي:

هو أول أداة للقياس النوعي لجودة الحياة عند مرضى الجلد وهو مؤلف من 10 أسئلة ومترجم إلى 55 لغة وهو الأكثر إستخداما في الدراسات العشوائية الجلدية.[50]

منسب جودة الحياة الجلدي للبالغين ≤ 16 سنة

Dermatology like quality index (DLQI)

الاسم:

نوع الفقاع:

العمر: التاريخ: العلامة:

خلال الاسبوع الماضي، هل كان جلدك حاك مؤلم او حارق؟	كثيراً جداً	3	0
	كثيراً	2	
	قليلاً	1	
خلال الاسبوع الماضي، هل كنت محرجاً بسبب جلدك؟	كثيراً جداً		
	كثيراً		
	قليلاً		
خلال الاسبوع الماضي، هل شعرت بصعوبة في الخروج للتسوق او العناية المنزلية؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		
خلال الاسبوع الماضي، هل أثّر جلدك في الملابس التي تلبسها؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		
خلال الاسبوع الماضي، هل أثّر جلدك في اي من نشاطاتك الاجتماعية؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		
خلال الاسبوع الماضي، هل عانيت من صعوبة في أداء اي رياضة بسبب جلدك؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		

خلال الاسبوع الماضي، هل منعك جلدك من العمل او الدراسة؟ نعم كلا اذا كان الجواب لا، فهل كان جلدك مشكلة في العمل او الدراسة؟ كثيراً جداً كثيراً قليلاً			غير ذي أهمية
خلال الاسبوع الماضي، هل سبب جلدك مشاكل مع شريك او اي اصدقائك او اقربائك؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		
خلال الاسبوع الماضي، هل سبب جلدك اي مشاكل جنسية لديك؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		
خلال الاسبوع الماضي، هل سببت لك العلاج الجلدي اي مشكلة لديك بالنسبة للوقت او غيره؟	كثيراً جداً		غير ذي أهمية
	كثيراً		
	قليلاً		

خلفية الدراسة:

الفقاع الشائع هو مرض مناعي ذاتي مهدد للحياة يتصف بظهور فقاعات وتآكلات على الجلد والأغشية المخاطية مؤلمة وحارقة.

الطرائق العلاجية على المدى الطويل لها أيضا تأثيراتها السلبية الإضافية على نوعية حياة هؤلاء المرضى.

هناك القليل من الدراسات التي تناولت هؤلاء المرضى قبل المعالجة بالستيروئيدات الجهازية ومثبطات المناعة مع ما يحمله العلاج من آثار جانبية سلبية.

هدف هذه الدراسة هو دراسة تأثير المرض على نوعية حياة المرضى وتقييم حالتهم النفسية قبل حصولهم على العلاج.

العينة وطرق الدراسة:

دراستنا هي دراسة مقطعية عرضية (CROSS SECTIONAL) شملت مرضى الفقاع الشائع المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية من تاريخ كانون الثاني 2013 حتى أول كانون الثاني 2014 والذين شخص لديهم فقاع شائع بواسطة الفحص السريري والتشريح المرضي (أخذ خزعة) والومضان المناعي المباشر.

شملت عينة دراستنا 70 مريضا ما بين رجال ونساء.

معايير القبول: عمر فوق 16 سنة

مشخص حديثا ولم يتناول بعد أي علاج جهازي

أن يكون المريض مدرك،متوجه للزمان والمكان.

استبعد المرضى دون 16 سنة والذين تلقوا علاجات جهازية أو الذين لديهم تدني في القدرة العقلية.

تم أخذ الموافقة الأخلاقية (الموافقة المستنيرة) للمريض على الدخول في الدراسة وتم توزيع استبيان لكل مريض يشمل معلومات تتعلق بالبيانات الديموغرافية مثل (العمر،الجنس،العمل،الحالة الإجتماعية، درجة التعليم) والسريرية(مدة المرض،الأعراض،توزعه، أماكن الإصابة تحت النمط السريري.

تم إجراء فحص سريري كامل للمرضى وتقييم نوع الفقاع بعد تأكيد التشخيص بالخزعة النسيجية والومضانية.

تم ملء استبيان خاص لتقييم شدة المرض عند الذين لديهم اصابة بالمخاطية الفموية(0 لاعرضي 1 خفيف 2 متوسط 3 شديد).

تم توزيع استبيان منسب جودة الحياة على المرضى وطلب منهم ملء الإستبيان.

منسب جودة الحياة الجلدي هو استبيان سهل الملء لا يأخذ الكثير من وقت المريض، تقسم الأسئلة فيه الى ست عناوين عريضة: الأعراض والمشاعر(سؤال 1و2 النشاطات اليومية سؤال

(3و4)، أوقات الفراغ والنشاطات الترفيهية سؤال (5و6)، العمل والدراسة (سؤال 7)،العلاقات الشخصية مع الآخرين سؤال (8و9)، المعالجة (سؤال 10). كل عبارة تأخذ علامة بين 0 (العلامة الدنيا)، 3(العلامة القصوى).

تحسب العلامة النهائية للDLQI بجمع علامات جميع الأسئلة وهذا يؤدي إلى علامة إجمالية دنيا هي 0 وقصوى هي 30 وكل ما كانت العلامة المحققة أعلى كلما كانت تدهور نوعية الحياة أكبرلدى المريض.[35]

معالجة المعطيات وتحليلها:

بعد الإنتهاء من جمع المعطيات من المرضى وملئهم للإستمارات قمنا بإستخدام برنامج SPSS لتحليل البيانات النسخة 17 لتحليلها.

تم استخدام طرائق الإحصاء الوصفي الممنهجة من جداول عشوائية وتكرارية ومخططات بيانية مع حساب النسب والمتوسطات والإنحرافات المعياريةبعدها أجريالتحليل الإحصائيبإعتماد مستوى الدلالة(P=0.05) حيث طبق اختبار T-STUDENT لحساب قيم P عند مقارنة المتوسطات الحسابية لنتائج الإختبارات كما اننا اجرينا اختبار وكذلك اجرينا اختبار معامل الأرتباط PERSON'Sلنرى العلاقة اذا كانت سلبية ام ايجابية ما بين المتغيرات المطلوبة.36

كما أجرينا تحليل ONE WAY ANNOVA (تحليل التباين الأحادي)

- **T-STUDENT:** هو أحد أهم الإختبارات الإحصائية وأكثرها إستخداما في الأبحاث والدراسات التي تهدف للكشف عن دلالة الفروق الإحصائية ببين متوسطي عينتين .
- **معامل الأرتباط PERSON'S :** : لقياس درجة الارتباط بين المتغيرات الكمية و التي لها توزيع طبيعي.
- **تحليل التباين الأحادي(ONE WAY ANNOVA)**: يستخدم للمقارنة بين المتوسطات أو التوصل إلى قرار يتعلق بوجود أو عدم وجود فروق بين متوسطات الأداء عند المجموعات التي تعرضت لمعالجات مختلفة بهدف التوصل إلى العوامل التي تجعل متوسط من المتوسطات يختلف عن المتوسطات الأخرى.

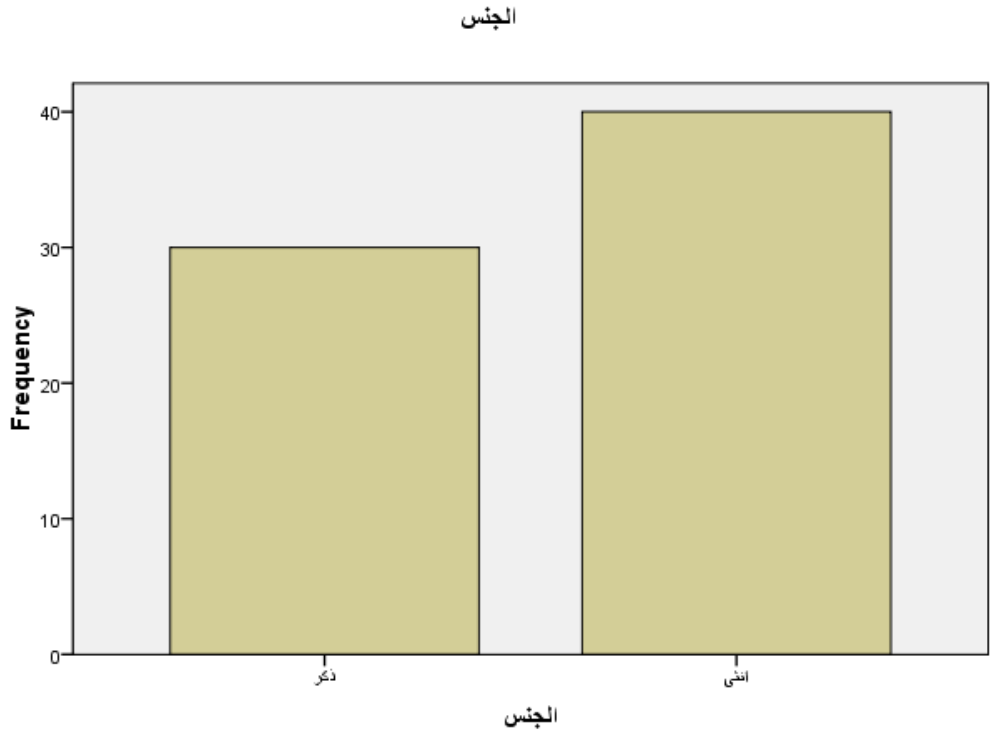
النتائج:

شملت العينة 70 مريض.

1- التوزع حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	30	43
أنثى	40	57
المجموع	70	100

- نلاحظ من الجدول أعلاه ان مجموع العينة هي 70 مريض(N=70)تتضمن 30 ذكر و 40 أنثى اي ما يعادل 42% ذكور 57% إناث وان نسبة الإناث المصابين بالمرض هي اكبر من الذكور



2- التوزع حسب العمر:

بلغ عدد المرضى الكلي 70 مريض.

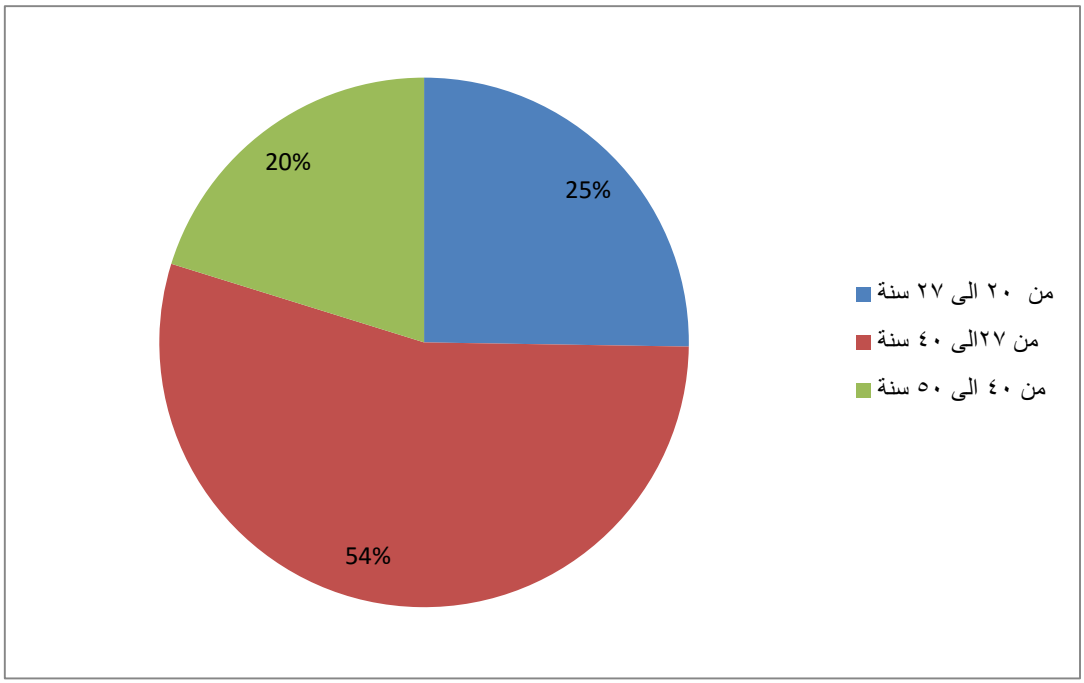
كان متوسط العمر 33.56.

شملت العينة 18 مريض من 20-30 سنة بنسبة 25%

38 مريض بين 30-40 سنة بنسبة 54%

14 مريض بين 40-50 سنة بنسبة 20%

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
بين 20و30	18	25
بين 30و40	38	54
بين 40و50	14	20
Total	70	100.0



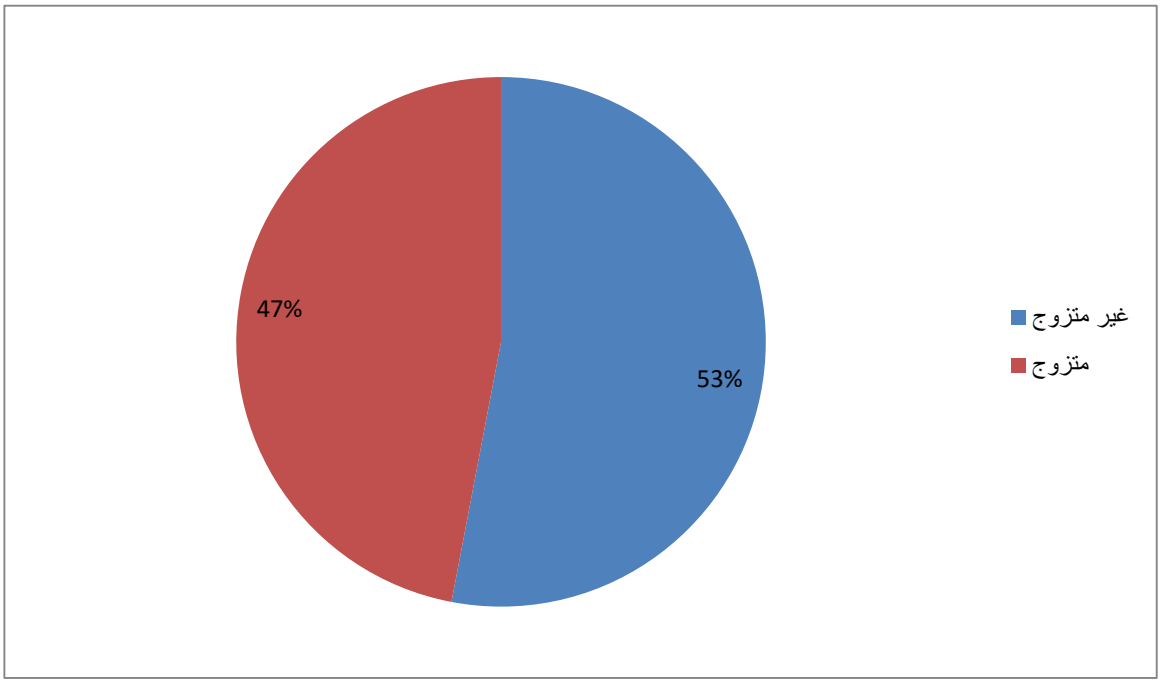
توزع أفراد العينة حسب العمر

3- التوزع حسب الحالة الإجتماعية:

كان عدد المتزوجين والمتزوجات 33 مريض أي بنسبة 47%

وعدد الغير متزوجين هو 37 مريض أي بنسبة 53%

الحالة الإجتماعية	العدد	النسبة المئوية
غير متزوج	37	53
متزوج	*33*	*47*
Total	70	100.0



توزع أفرادالعينة حسب الحالة الإجتماعية

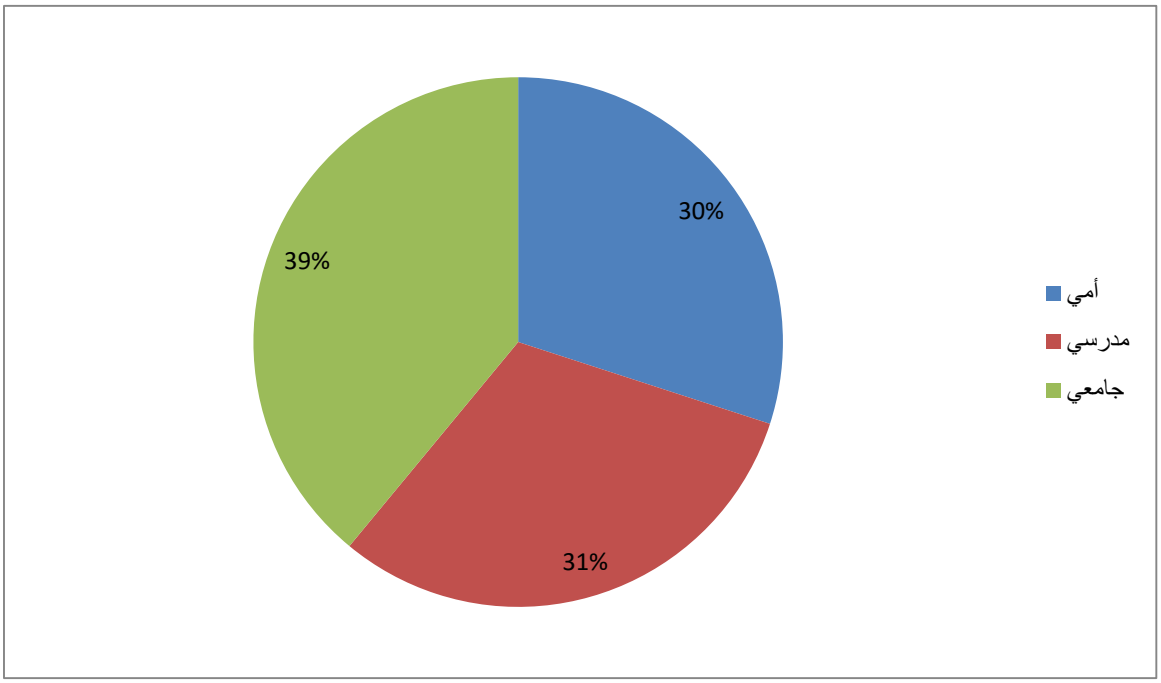
4- التوزع حسب درجة التعليم:

بلغ عدد المرضى ذوي المستوى الأمي21 مريض أي بنسبة 30%

وعدد المرضى ذوي المستوى التعليمي المدرسي 22 مريض أي بنسبة 31%

وعدد المرضى ذوي الإختصاص الجامعي 27 مريض اي بنسبة 39% وهي النسبة الأعلى

المستوى التعليمي	العدد	النسبة المئوية
أمي	21	30
مدرسي (ابتدائي- متوسط -ثانوي)	22	31
جامعي	27	39
Total	70	100.0

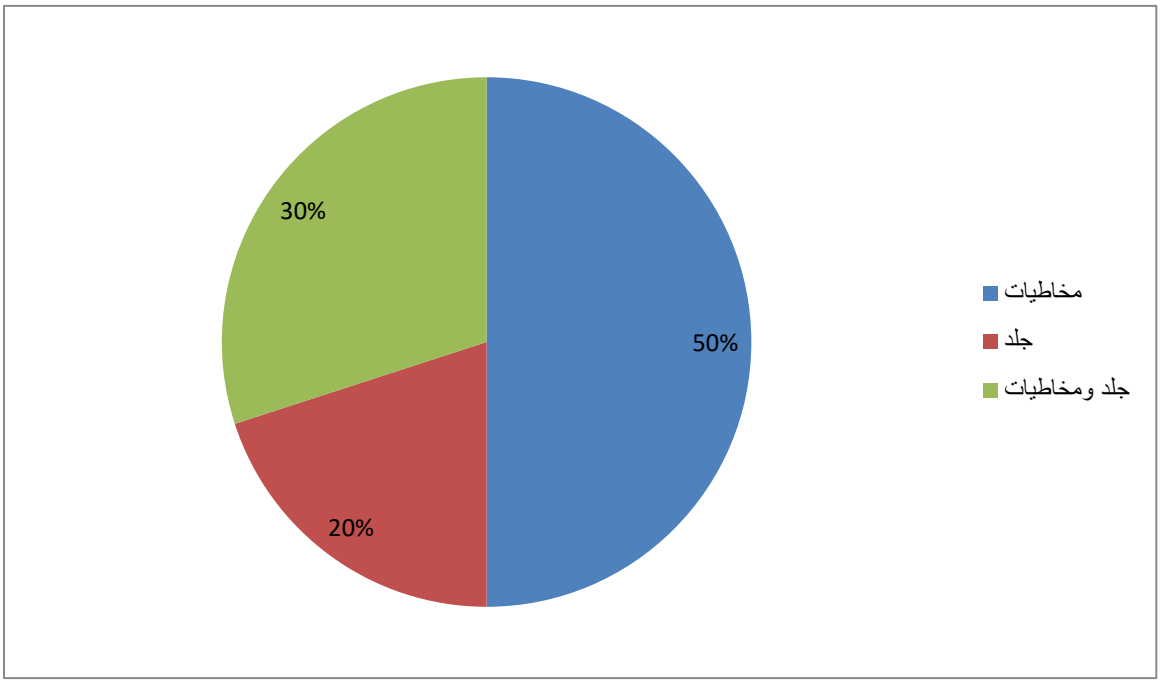


توزع أفرادالعينة حسب المستوى التعليمي

5- التوزع حسب مناطق الإصابة:

نجد أن إصابة المخاطيات أكثر توزعا من الجلد وحده أوالجلد والمخاطيات حيث أن عدد الإصابة بالمخاطيات هي 35 مريض أي بنسبة 50% وعدد الإصابة بالجلد هي 14 مريض بنسبة 20% والجلد والمخاطيات بلغت 21 مريض أي بنسبة 30%.

مناطق الإصابة	العدد	النسبة
مخاطيات	35	50.0
جلد	14	20.0
جلد ومخاطيات	21	30.0
Total	70	100.0

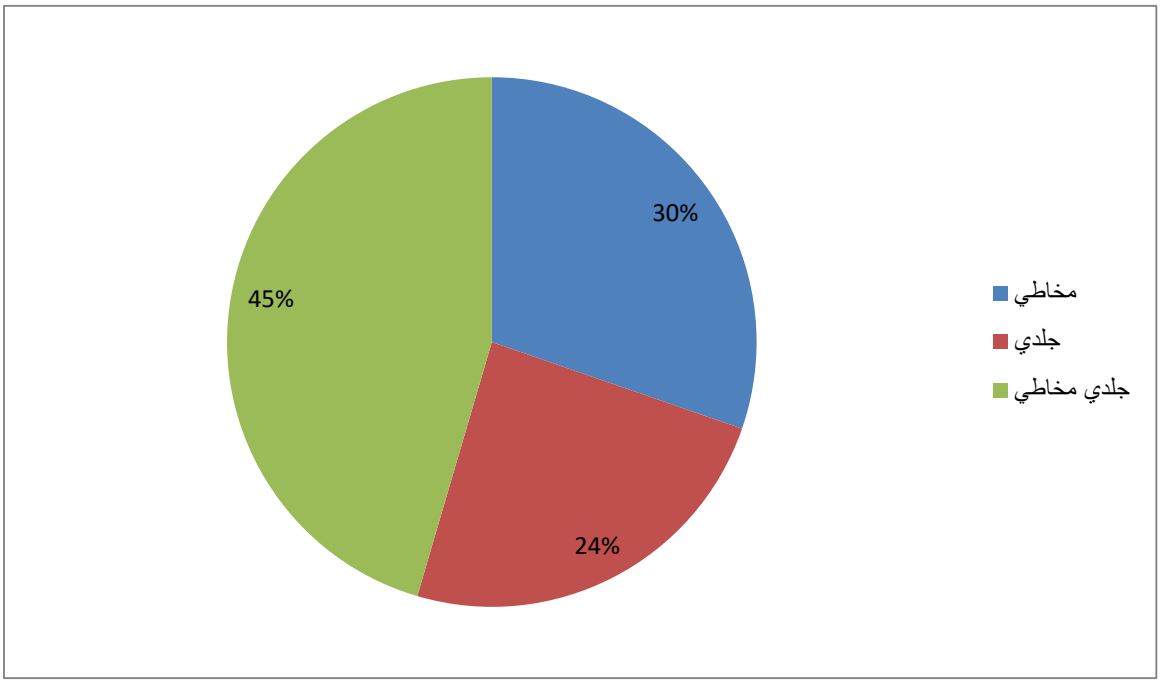


توزع فرادالعينة حسب مكان الإصابة

6- التوزع حسب النمط السريري للفقاع:

نجد أن النمط الجلدي المخاطي هو المسيطر حيث وصل عدد الجلدي المخاطي إلى 32 مريض أي بنسبة 46% والجلدي 17 مريض بنسبة 24% والمخاطي 21 مريض بنسبة 30%.

نمط الجلد	العدد	النسبة
مخاطي	21	30.0
جلدي	17	24.3
جلدي محاطي	32	45.7
Total	70	100.0

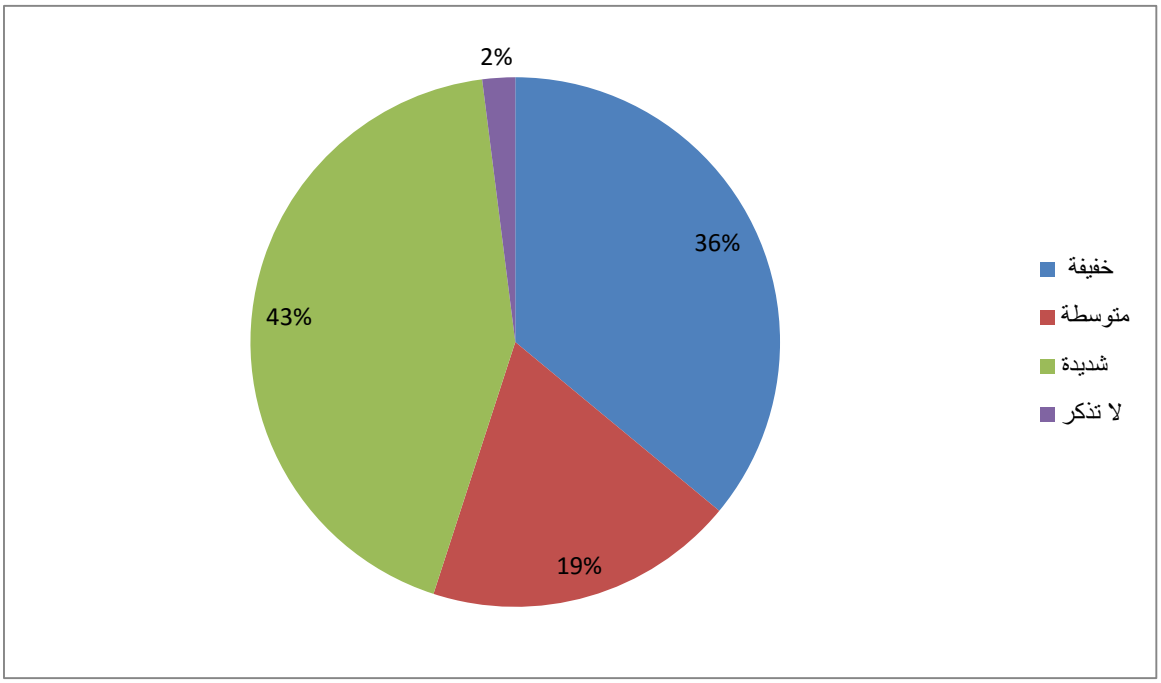


توزع أفرادالعينة حسب النمط السريري للفقاع

7- التوزع حسب شدة الإصابة الفموية:

بلغ عدد المرضى المصابين إصابة خفيفة 25 مريض بنسبة 36% والمتوسطة بلغت 13 مريض بنسبة 19% والشديدة وهي الأعلى بلغت 30 مريض بنسبة 43% والإصابات التي لا تذكر بلغت شخصين فقط بنسبة 2%

الشدة	العدد	النسبة
خفيفة	25	36
متوسطة	13	19
شديدة	30	43
لا تذكر	2	2
Total	70	100.0

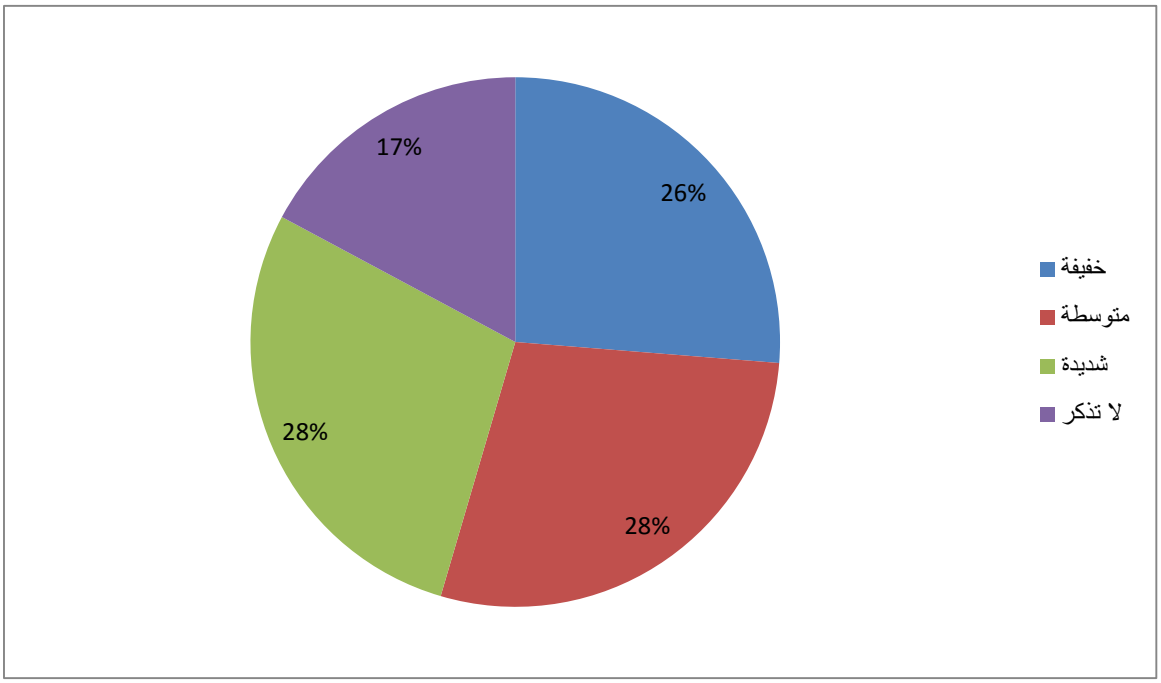


توزع أفراد العينة حسب شدة الإصابة الفموية

8- **التوزع حسب شدة الإصابة الجلدية:**

نجد هنا أن النسب تتساوى بين الإصابة المتوسطة والشديدة حيث بلغتا 20 مريض أي بنسبة 28% .

الشدة	العدد	النسبة
خفيفة	18	26
متوسطة	20	28
شديدة	20	28
لا تذكر	12	17
Total	70	100.0

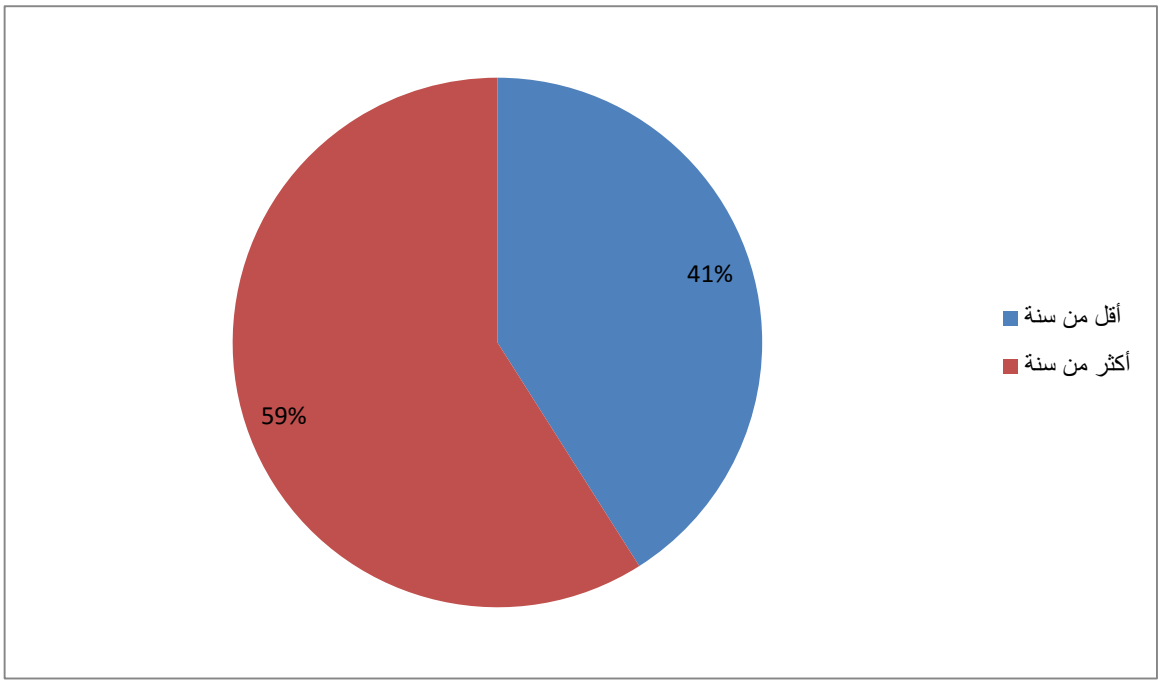


توزع أفراد العينة حسب شدة الإصابة الفموية

9- التوزع حسب مدة الإصابة :

نلاحظ من خلال الجدول أدناه أن الأكثرية للمرضى المصابين لأكثر من سنة حيث وصل عددهم إلى 41 مريض أي بنسبة 59% خلافا للمصابين لأقل من سنة حيث وصل عددهم إلى 29 مريض بنسبة 41%.

المدة	العدد	النسبة
اقل من سنة	29	41
اكثر من سنة	41	59
Total	70	100.0



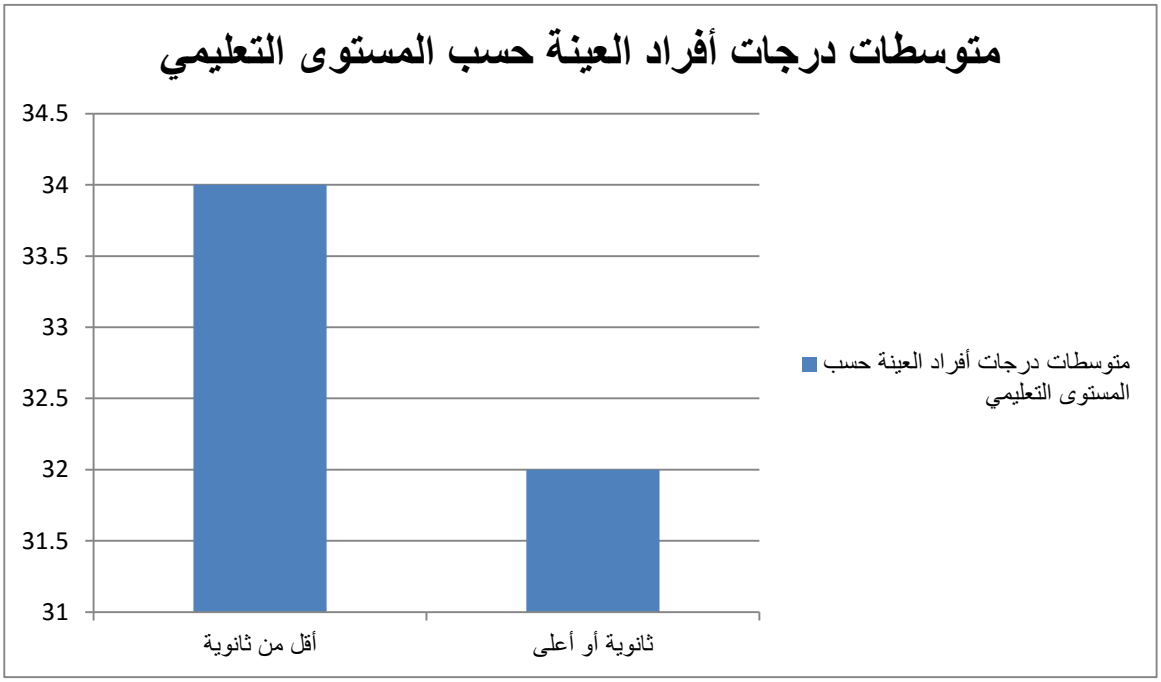
توزع أفرادالعينة حسب مدة الإصابة

10- إختبارt-student لدلالة الفروقات بين متوسطات المرضى المتعلمين والغير متعلمين وتأثيرها على نوعية الحياة.

المستوى التعليمي	العدد	المتوسط	الإنحراف المعياري	ت(قيمة T)	دح(درجة الحرية) df	الدلالة
أقل من ثانوية	21	34.57	5.74	1.049	68	0.06
ثانوية أو أعلى	49	32.80	8.300			

نلاحظ من الجدول لأعلاه أن قيمة ت قد بلغت 1.049 فإن قيمة tعند مستوى دلالة 0.06 وهي أكبر من مستوى الدلالة الأفتراضي المعتمد في البحث (0.05) مما يشير إلى عدم وجود فروق جوهرية في نوعية الحياة لدى مرضى الفقاع بين ذوي المستوى التعليمي الأعلى وذوي المستوى التعليمي الأقل.

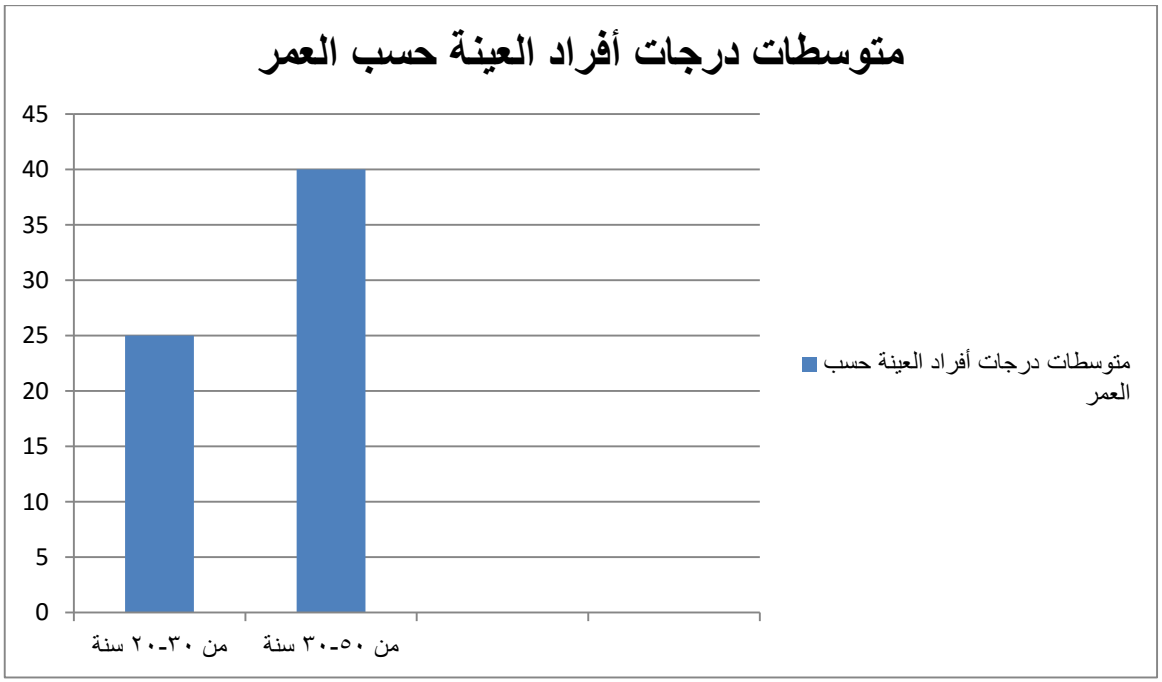
درجة الحرية: هي عدد القيم القابلة للتغير في حساب خاصية إحصائية ما.



11- نتائج اختبار t-student لدلالة الفروق بين متوسطي درجات المرضى الأصغر سنا (20-30) والمرضى الأكبر سنا (30-50) على منسب جودة الحياة:

الفئة العمرية	العدد	المتوسط	الإنحراف المعياري	ت	دح	الدلالة
من 20-30 سنة	18	25	6.4	6.7	68	0.07
30-50 سنة	52	40	6.7			

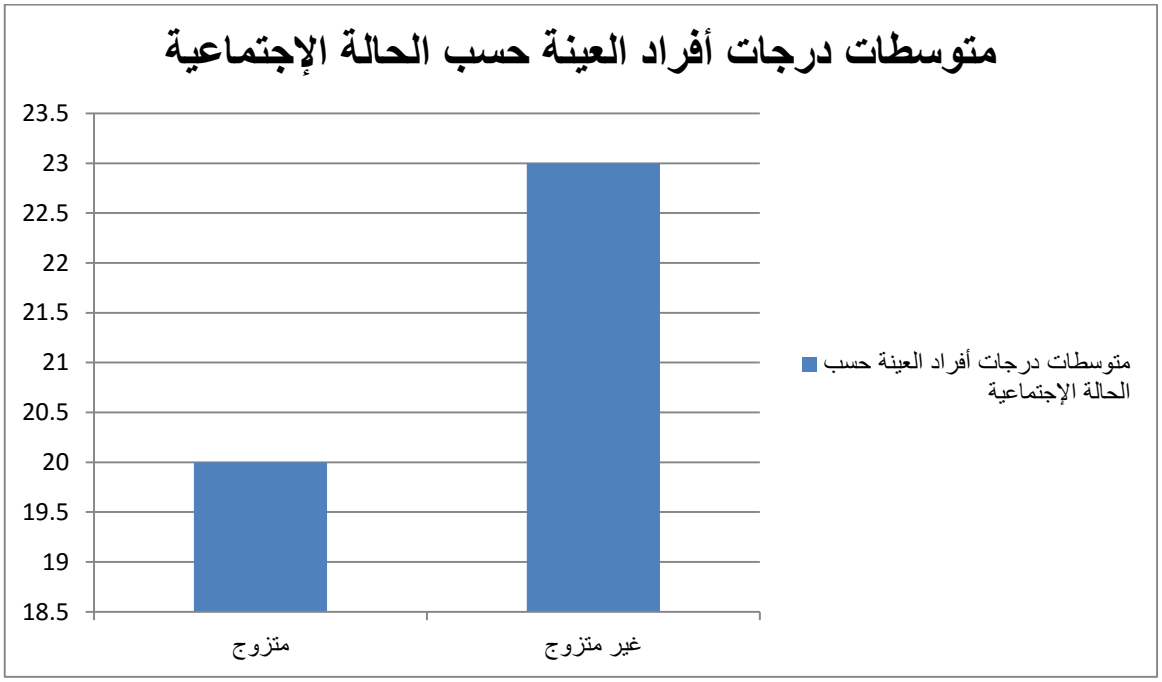
نلاحظ من الجدول لأعلاه أن قيمة ت قد بلغت 6.7 فإن قيمة t عند مستوى دلالة 0.07 وهي أكبر من مستوى الدلالة الأفتراضي المعتمد في البحث (0.05) مما يشير إلى عدم وجود فروق جوهرية في نوعية الحياة لدى مرضى الفقاع بإختلاف أعمارهن وبالتالي نقبل الفرض العدمي أي أننا نقبل H0 في عدم وجود فروق جوهرية.



12- نتائج إختبار t-student لدلالة الفروق بين متوسطي درجات المرضى المتزوجين والغير متزوجين على منسب جودة الحياة:

الفئة العمرية	العدد	المتوسط	الإنحراف المعياري	ت	دح	الدلالة
متزوج	33	20	4.3	4.5	68	0.08
غير متزوج	37	23	5.4			

نلاحظ من الجدول لأعلاه أن قيمة ت قد بلغت 4.5 فإن قيمة t عند مستوى دلالة 0.08 وهي أكبر من مستوى الدلالة الأفتراضي المعتمد في البحث (0.05) مما يشير إلى عدم وجود فروق جوهرية في نوعية الحياة لدى مرضى الفقاع بين المتزوجين وغير المتزوجين وبالتالي نقبل الفرض العدمي أي أننا نقبل H0 .



13- نتائج إختبارANNOVA لدلالة الفروق بين متوسط نتيجة المرضى بحسب تأثير شدة الإصابة الفموية:

الإحصاء الوصفي

الشدة	العدد	المتوسط	الإنحراف القياسي
خفيفة	25	17	4.5
متوسطة	13	18	5.5
شديدة	30	17.5	6.4
لا تذكر	2	17	3
Total	70	17.37	4.85

تحليل التباين الأحادي

مصدر التباين	مجموع المربعات	دح(df)	متوسط المربعات	ف المحسوبة	الإحتمال
بين المجموعات	130.226	2	65.113	3.816	0.036
داخل المجموعات	426.631	25	17.065	*	*
الكلي	556.857	27	*	*	*

يتضح من الجدول السابق:أن قيمة p value تساوي 0.036 اي (3.6%) وهي أقل من مستوى المعنوية المفترض في البحث 0.05 ، وبالتالي نرفض الفرض العدمي ونقبل الفرض البديل القائل بأن هناك إثنين على الأقل من المتوسطات غير متساوية ، بمعنى أنه يوجد فروقات جوهرية في نوعية الحياة لدى مرضى الفقاع بما يختص بشدة الإصابة الفموية أي أن شدة الإصابة الفموية تؤثر سلبا على نوعية الحياة لدى مرضى الفقاع.

14- دراسة تأثير مدة الإصابة على نوعية الحياة بحسب معامل إرتباط بيرسون

بلغ معامل ارتباط بيرسون بين درجات أفراد العينة على مقياس نوعية الحياة ودرجاتهم على مقياس مدة الإصابة 0.7 عند مستوى دلالة (P=0.20) وهو دال إحصائيا والنتيجة أنه توجد علاقة إيجابية قوية ارتباطية بين درجات أفراد العينة على مقياس نوعية الحياة ودرجاتهم على مقياس مدة الإصابة أي أن مدة الإصابة تؤثرسلبا على نوعية الحياة فالإصابة الحديثة أكثر تأثيرا سلبيا على نوعية الحياة.

ملاحظة: بحسب "بيرسون" فإن الدلالة تقع ما بين -1 و1 فكلما بلغ لدينا المعامل أقرب إلى 1 تكون العلاقة إيجابية وكلما كانت أقرب إلى -1 تكون العلاقة سلبية.

15- دراسة تأثير المرض على جودة الحياة:

بدراسة منسب جودة الحياة عند مرضى الفقاع الشائع استخلصنا النتائج التالية:

- **التأثير على الأعراض والمشاعر والأحاسيس:(سؤال1و2)**

1- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة لمظهر الحالة الجلديةهو2.31 أي ما يساوي 23.1% .

2- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة للإحراج هو 2.24 أي ما يساوي 22.4%

- **التأثير على النشاطات اليومية:(3و4)**

1- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة لصعوبة الخروج للتسوق أو القيام بالأعمال اليومية هي 2.57 أي بنسبة 25.7%.

2- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة لصعوبة إرتداء للملابس 2.10 أي بنسبة 21%.

- **التأثير على الهوايات:(5و6)**

1- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة للقيام بالنشاطات الإجتماعية 2.19 أي بنسبة 22%.

2- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة لصعوبة أداء الرياضة هي 2.27 أي بنسبة 23%.

- **التأثير على العمل وللدراسة:(7)**

1- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة للذهاب إلى العمل أو الدراسة هي 1.59 أي بنسبة 16%.

- **التأثير على العلاقات الشخصية:(8و9)**

1- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة للعلاقات مع الشريك أو الأصدقاء أو الأقارب هي 2.46 أي بنسبة 24%.

- **تأثير العلاج:(10)**

1- بلغ متوسط التأثير السلبي على جودة الحياة بالنسبة للعلاج 2.09 أي بنسبة 21%.

البند	العدد(N)	المتوسط	النسبة
س1	70	2.31	%23
س2	70	2.24	%22
س3	70	2.57	%25
س4	70	2.10	%21
س5	70	2.19	%21
س6	70	2.27	%22
س7	70	1.59	%15
س8و9	70	2.46	%24
س10	70	2.09	%20
الدرجة الكلية	70	19.88	

نلاحظ أن النسب متقاربة لكن أكثر تأثير سلبي هو على الصعوبة بالقيام بالأعمال اليومية.

المناقشة:

نلاحظ في دراستنا هذه التأثير الكبير الذي يسببه المرض على نوعية حياة المرضى. وبشكل خاص في بدايته .

- تأثرت نوعية حياة المرضى بشدة في حالات بداية المرض خاصة قبل تلقي العلاج حيث أن دراستنا لم تشمل المرضى المعالجين.
- تأثرت نوعية الحياة أيضا بشكل كبير عند إصابة المخاطيات وخاصة الفموية والأنفية حيث تزيد من حدة الألم والشعور بالوخز والحرقة وبالتالي يؤثر على نفسية المريض .
- ونلاحظ أيضا تعسر قيام المريض بأعماله اليومية المعتادة ونشاطاته الإعتيادية وكذلك بعلاقاته مع الشريك، مما يؤثر سلبا أيضا على جودة الحياة .
- بالمقابل لم يكن للعمر تأثير على نتائج نوعية الحياة لدينا .

- كذلك لم يؤثر الجنس على نوعية الحياة .
- أيضا الحالة الإجتماعية لم يكن لها تأثير على جودة الحياة فلم يكن هنالك فرق بين المتزوج والأعزب في النتائج التي وصلنا إليها.
- حتى مستوى التعليم لم يؤثر على نتائج منسب جودة الحياة.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

- قليلة جدا الدراسات التي أجريت على نوعيات حياة مرضى الفقاع الشائع.

هناك دراسة أجريت في مشفى الرازي في أيران التابع لقسم العلوم الطبية في جامعة طهران ، عام 2011.[37]

Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Bullous Diseases Research Center, Razi Hospital, Tehran,S.ZAHRA GHODSI, CHEYDA CHAMS- DAVATCHI et al

شملت الدراسة 61 مريض بينهم 23 ذكور و38 إناث، بلغ الإنحراف المعياري +-15. متوسط مدة الإصابة كان 5.3 أشهر.

النمط المسيطر كان الجلدي المخاطي بنسبة 72% يليه نمط المخاطي 20% وأخيرا النمط الجلدي 8% .النتائج مماثلة لدراستنا مع إختلاف في النسب (الجلدي المخاطي 45.7% ، الجلدي 24.3%، المخاطي 30%).

كذلك حجم العينة التي أخذناها 70 مريض أكبر من حجم العينة في هذه الدراسة.

البند	العدد(N)	المتوسط(دراستنا)	الدراسة المقارنة
س1(الأعراض والمشاعر س2	70	2.275	2.75
س3و4 (الأعمال اليومية)	70	2.33	2.21
	70		
س5 و6(الهوايات)	70	2.23	1.83
	70		
س7(العمل والدراسة)	70	1.59	1.47
س8و9(العلاقات الشخصية)	70	2.46	1.63
س10(العلاج والوقت)	70	2.09	1.13

بحسب هذه الدراسة لا يوجد تأثير للعمر والجنس ودرجة التعلم وكذلك أماكن توزع المرض على نوعية الحياة وهذه مطابقة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.

نلاحظ في هذه الدراسة تأثر كبير لجودة الحياة ومدة المرض حيث تأثيره أكثر شدة في بدايته($p=0.029$) .كذلك التاثير كبير في هذه الدراسة في حال إصابة المخاطيات الأنفية أو الفموية حيث ($p=0.003$) أي يعتد بها إحصائيا.

❖ **دراسة MAYRSHOFER ET AL:**

- هذه الدراسة أجريت في ألمانيا وشملت 30 مريضا مصابين بالفقاع الشائع، مشخصين حديثا وغير معالجين جهازيا: كان متوسط جودة الحياة 10.

في هذه الدراسة حس الألم والحرقة كان الأكثر مساهمة في تدهور جودة الحياة عند المرضى.لا ننسى أننا تناولنا المرضى في بداية مرضهم أي قبل الحصول على العلاج الجهازي مع ما يحمله العلاج من تأثيرات جانبية سلبية تزيد من إضطراب المريض نفسيا ومعنويا وبالتالي تدهور جودة الحياة .[40]

التوصيات:RECOMMENDATIONS

1- من الضروري تثقيف المريض حول المرض وكيفية العناية النفسية والجسدية به.
2- الدعم النفسي والمعنوي مهم جدا في مقاومة المرض ونجاح العلاج.
3- الإهتمام بنوعية الحياة عند وضع الخطة العلاجية للمريض. كذلك في متابعة المريض أثناء العلاج والتحسن.
4- قد يتتطلب الأمر أحيانا إجراء معالجة نفسية إما دوائية أو بالمداخلات المعرفية لدى مرضى الفقاع الشائع حتى نحصل على التحسن المطلوب مع المعالجة الدوائية.
5- تصحيح المفاهيم الخاطئة لدى مريض الفقاع الشائع حول نفسه وحول نظرته إلى العالم المحيط تساعد على تقبله العلاج وبالتالي تحسن الإستجابة.
6- توعية عامة للمجتمع حول مرض الفقاع الشائع للإبتعاد عن المعتقدات الخاطئة حول هذا المرض والتي تضيف عبئا إضافيا على المريض وأيضا على الطبيب.
7- الدعم النفسي والمعنوي لأقارب المريض والمحيطين به والسلام.

REFERENCES:

1- CARSON P J,Hameed A,A.R AHMAD,Influence of treatment on clinical course of pemphigus vulgaris.j Am Acad DERMATOL 1996;34(A):645-52

2- KORMAN NJ.Pemphigus.DERMATOLClin 1990;8:689-700

3- Camacho-Alomsof,LOPEZ-JornetP,Bermejo-FenollA.Pemphigus vulgaris>A presentation of 14 cases and review of the literature.Med Oral patol oral Cir Bucal 2005 Aug-oct;10:282-8

4- Chmurova N ,SvecovaD.Pemphigus Vulgaris : a 11year review .BratislLekListy 2009 ;110(8) :500-503

5- Chams-Davatchic,ValikhaniM,DaneshpazhoohM,et al .Pemphigus :Analysis of 1209 cases.Intl J Dermatol 2005,44,470-476

6- TallabT,JoharjiH,Bahamdan K , et al.The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia .Int J Dermatol 2001;40:570-572

7- AnhaltGj ,LabibRS,Voorhees JJ ,et al . Introduction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IGg from patients with the disease .N EnglJMed 1982;306:1189-96

8- Ishii K ,Amagai M ,Hall RP ,et al .Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus –expressed recombinant desmogleins .J Immunol 1997;159:2010-2017

9- Sams W M J ,Jordan R E ,correlation of pemphigoid and pemphigus antibody titers with activity of disease .Br J Dermatol 1971:84:7-13

10- Ding x ,AOKI V ,Mascaro JM Jr ,et al .Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles .J Invest Dermatol 1997;109(4) 592-596.

11- Amagai M ,Tsunoda K ,Zillikens ,et al .The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile .J Am AcadDermatol 1999:40:167-170

12- KricheliD ,David M , Frusic –Zloktion M ,et al ..The distribution of pemphigus vulgaris –IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their firstdegree relatives .Br J dermatol 2000;143:337-342.

13- Ahmed AR ,Yunis EJ, Khatri K ,et al . Major histocompatability complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris .ProcNtlAcadSci USA 1990;87:7658-7662.

14- Ahmed AR , Wagner R , Khatri K ,et al . Major histocompatability complex haplotype and class II genes in non - Jewish patients with pemphigus vulgaris .ProcNtlAcadSci USA 1991;88:5056-5060

15- Amagai M, tsunoda K, ZILLIKENS, et al. the clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile . J Am AcadDermetol 1999:40: 167-170

16- Marchenko S, Chernyvasky al, Arredondo J et al. Antimitochondrial autoantibodies in pemphigus vulgaris: a missing link in disease pathophysiology.J boil chem. 2010; 285:3695-704

17- RuoccoV ,ruocco E.TZANCK smear, an old test for the new millennium:when and how? Int J Dermatl 1999;38:830-4

18- Hu CH,Michel B, SchiltzJR.Epidermalacantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody: an ultrastructuralstudy.Am j pathol 1978;90:345-61

19- Helander SD, Rogers RS III .the sensitivity and specifi city of direct immunofeluorescence testing in disorders of micousmembranes.J Am AcadDermatol 1994;30:65-75

20- Yesudian PD, Krishnan SG jayaraman M et al. POST pemphigus acanthomata: a sign of clinical activity?Int J Dermatol 1997;36: 1194-6

21- Lever WF .Methotrexate and prednisone in pemhigus vulgaris Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. Arch Dermatol 1972; 106: 491-497

22- Camacho-Alonso F lopez-jornet P, BERMEJO-FENOLL A.PEMHIGUS vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature. Med oral Patol oral cirBucal 2005 Aug-Oct;10(4):282-8

23- HODAK E, Kremer I, DAVID M et al .conjunctivalinvolment in pemphigus vulgaris: a clinical, histhopathological and immunofeluorescence study .Br J Dermatol 1990;123: 615-20

24- Mignongna MD , lo Muzio L, Glloro G Satriano RA, Ruocco V, Bucci E, Oral pemphigus: clinical significance of esophageal involvement: report of eight cases. Oral Med Oral pathol Oral RadiolEndod. 1997;84:179-184.

25- Salopek TG. Nikolsky'ssign:Dry or wet? Br J Dermatol.1997;136:762-7
26- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens,et al. the clinical phenotype of pempphigus is defined by the anti-desmoglein profile. J Am AcadDermatol 1999:40: 167-70.
27- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens,et al. the clinical phenotype of pempphigus is defined by the anti-desmoglein profile. J Am AcadDermatol 1999:40: 167-70
28- Kaedos M, LEVINE D, Gurcan HM, Ahmed RA. Pemephigus vulgaris in pregnancy: Analysis of current data on the management and outcomes. ObstetGynecolsurv 2009;64:739-49
29- Ouahes N, Tabarak AQ, Razzaque A. Infertility in women with pempphigus vulgaris and other autoimmune diseases.J Am AcadDermatol 1997;36:383-387.
30- Daneshpazhooh M, Chames-DavatchC ,Valikhani M et al .Pemphigus and pregnancy:A 23-years experience.IndianJ DematolVenereolLeprol 2011;77(4):534-536.
31- Storer JS, Galen WK, Nesbit LT Jr, et al.Neonatal pemphigus vulgaris.J Am AcadDermatol 1982;6:929-32.
32- Dumas v,Roujeau J C, WOLKENSTEIN P, et al.The treatment of mild pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with a topical corticosteroid.Br J Dermatol 1999;140:1127-1129
33- Bystryn J-C.Adjuvant therapy of pemphigus.an update.ArchDermatol 1996;132:203-12
34- Rosenberg FR, SANDERS s, Nelson CT,pemphigus.A 20-years review of 107 patients treated with corticosteroids.ArchDermatol 1976;112:962-70
35- Mustasim DF, Mangment of autoimmune bullous diseases:pharmacology and theraprutics.J Am Acad Dermatol.2004 dec;51(6):859-77;quiz 878-80
36- Ruach M, Ohel G, RahavD,etal.Pemphigus vulgaris and pregnancy. ObstetGynecolSurv 1995;50:755-60.
37- Correspondance:S Zahra ghodsi, MD Departement of Dermatology,Tehran University of medical Sciences,RaziHospital,VahdatIslami Square.
38- A Y finlay quality of life measurement in Dermatology, a practical guide. British Journal of Dermatology 136:305-314,1997:

39- Dujovne CA, AzarnoffDL:Clinical complications of corticosteroid therapy.MedClin North Am 1973;57:1331-1342
40- Mayrshofer F, Hertl M, Sinkgraven R et al. Significant decrease in quality of life in patients with pempphigus vulgaris, result from the German bullous Skin disease(BSD) Study Group.JDtshDermatolGes 2005; 431-435.
41- Correspondance:S Zahra ghodsi, MD Departement of Dermatology,Tehran University of medical Sciences,RaziHospital,VahdatIslami Square.
42- Kawana S, Hashimoto T, Nishikawa T, et al, Changes in Clinical Features, Histologic Findings, and Antigen Profiles With Development of Pemphigus Foliaceus From Pemphigus Vulgaris .Arch Dermatol. 1994; 130(12): 1534-1538.
43- Chorzelski TP., hashimoto T, Jablonska S, et al, Pemphigus vulgaris transforming into pemphigus foliaceus and their coexistence, Eur J Dermatol, 1995;5:386-90.
44- Mertob P, Metzker A, Haza B, et al. Neonatal pemphigus, Pediatrics 1986; 98:1102-1105.
45- Tope WD. Kamino H. briggaman RA, et al. neonatal pemphigus vulgaris in a child born to a woman in remission. J Am AcadDermatol 1993; 29: 480-485.
46- Amagai M, Hashimoto T. shimizu N, et al. absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. J Clin Invest. 1994 Jul;94(1):59-67.
47- Mahoney M G. wang Z. Rothenberger K et al. explanations for the clinical microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. J Clin Invest 1999: 103: 461-468.
48- Koch PJ. Mahoney MG. Ishikawa H, et al. targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of ketatinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. J. Cell Bio1997. 137: 1091-1102.
49- Loannides D. hytirogolou P. phelps R.G, et al. regional variation in the expression of pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, and pemphigus vulgaris antigens in human skin. J Invest Dermatol1991, 96:159-161.

50- Finlay AY , KHAN GK. Dermatology life Qality index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol, 1994; 19:210-216

51- Reguiai Z Tabary T Maizieres M, et al. Rituximab treatment of severe pemphigus : Long-term results including immunologic follow-up.Am Acad Dermatol.2012 Oct; 67(4):623-9

52- Allan Berkm, Lorinez al. the treatment of bullous prmphigus with tetracycline and nicotinamide. Arch Dermatol 1986; 122: 670-674.

53- Amagai M. Pemphigus as a paradigm of autoimmunity and cell adhesion. Keio J Med 2002; 51 (3):133-139.

54- Bhol K. Mohimen A. Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. Dermatology 1994; 189(Suppl. 1): 85-9.

55- Bhol K. Natarajan K. Nagarwalla N, et al. correlation of peptide specify city and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. ProcNatiAcadSci USA 1995; 92: 5239-43.

56- Dmochowski M. Hashimoto T. Garrod DR et al. desmocollins I and II are organized by certain sera from patients with various types of pemphigus, particularly Brazilian pemphigus foliaceus. J Invest Dermatol 1993: 100: 380-4.

57- Evangelista F. Dasher DA. Diaz LA et al. E-cadherin is an additional immunological target for pemphigus autoantibodies. J Invest Dermatol 2008; 128:1710-8.

58- Nguyen VT. Ndoye A. Shultz LD et al. antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induse pemphigus vulgaris-like lesions. J Clin Invest 2000; 106: 1467-79

59- Grando SA. Pittokow MR. Shultz LD, et al. pemphigus: an unfolding story. J Invest Dermatol 2001;117: 990-4

60- Aoyama Y. Nagai M. Kitajima Y. binding of pemphigus vulgaris IgG to antigens in desmosome core domains excludes immune complexes rather than directly splitting desmosomes. Br J Dermatol 2010; 162: 1049-65.

61- Stanely JR. Amagai M. pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. N Engl J Med 2006;355: 1800-10.

62- Bystryn JC, Akman A, Jiao D, Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. Arch Dermatol 2002; 138:1252-3.
63- Kitajima Y, Inoue S, Yaoita H, Effects of pemphigus antibody on the organization of microtubules and keratin-intermediate filaments in cultured human keratinocytes. Br J Dermatol 2004; 150:1070-80.
64- Baroni A, Buommino E, Paoletti I, et al. pemphigus serum and captopril induce heat shock protein 70 and inducible nitric oxide synthase overexpression, triggering apoptosis in human keratinocytes. Br J Dermatol 2004; 150:1070-80.
65- Hu CH, Michel B, Schilitz JR, Epidermal acantholysis induced in vitro by pemphigus autoantibody: an ultrastructural study. Am J Pathol 1978;90:345-61.
66- Bystryn JC, Grando SA, Anovel explanation for acantholysis in pemphigus vulgaris: the basal cell shrinkage hypothesis, J Am AcadDermatol 2006; 54: 513-16.
67- Wang X, Bregegere F, Frusic-Zlotkin M et al. possible apoptotic mechanism in epidermal cell acantholysis induced by pemphigus vulgaris autoimmunoglobulins. Apoptosis 2004; 9: 131-43.
68- Puviani M, Marconi A, Cozzanni E, Pincelli C, Fas ligand in pemphigus sera induces kerantinocyte apoptosis through the activation of caspase-8. J Invest Dermatol 2003; 120: 164-7.
69- Schmidt E, Gutberlet J, Siegmund D et al, Apoptosis is not required for acantholysis in pemphigus vulgaris. Am J Physiol Cell Physiol 2009; 296: C162-72.
70- Grando SA, Bystryn JC, Chernyavsky Al ET AL. Apoptolysis: A novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasalacantholysis, ExpDermatol 2009; 18: 764-70.
71- Schiltz JR, Michel B, Papay R, Apprearance of “pemphigus acantholysis factor” in human skin cultures with pemphigus antibody. J Invest Dermatol 1979; 73: 575-581.
72- Naito K, Morioka S, Nakajima S, et al. proteinase inhibitors block formation of pemphigus acantholysis in experimental models of neonatal mice and skin

explants: effects of synthetic and plasma proteinase inbitors on pemphigus acantholysis. J Invest Dermatol 1989; 93: 173-17.

73- Hashimoto K, Wun TC, Baird J, et al Characterization of kerantocyte plasminogen activator inhibitors and demonstration of the prevention of pemphigus IgG-induced acantholysis by a purified plasminogen activator inhibitor, J Invest Dermatol 1989; 92: 310-314.

74- Mahoney MG, Wang ZH, Stanley JR. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antibodies are pathogenic in plasminogen activator knockout mice. J Invest Dermatol 1999; 113: 22-25.

75- Kawana S, Geoghegan WD, Jordon RE, et al, Deposition of the membrance attack complex of complement in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus skin. J Invest Dermatol 1989; 92: 588-92.

76- Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA et al. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. J Immunol 1986; 137: 2835-40.

77- Grando SA, Glukhenky BT, Drannik GN et al. Mediators of inflammation in blister fluids from patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1989; 125: 925-30.

78- Zilikens D, Ambach A, ZenterA et al. Evidence for cell-mediated immune mechanisms in the pathlogy of pemphigus. BR J Dermatol 1993; 128: 636-43.

79- Herti M, Humoral and cellular autoimmunity in autoimmune bullous skin disorders. Int Arch Allergy Immunol 2000; 122: 91-100.

80- Feliciani C, Toto P, In vitro C3 m RNA expression in Pemphigus vulgaris: complement activation is increased by IL-1alpha and TNF-alpha. J Cutan Med Surg 1999; 3: 140-4.

81- Feliciani C, Toto P, Wang B et al. Urokinase plasminogen activator m RNA is induced by IL-1alpha and TNF-alpha in vitro acantholysis. ExpDermatol 2003; 12: 466-71.

82- Jacobi A, Shuler G, Hertl M, Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. Br J Dermatol 2005; 153: 448-9.

83- Chiapa-lebastida M, Zentella-Dehesa A, Leon-Dorantes G, et al. pemphigus vulgaris: accumulation of apoptotic cells in dermis and epidermis possibly

relates to pathophysiology through TNF-alpha production by phagocytes, Eur J Dermatol, 2011 Nov-Dec;21(6):874-88.

84- Zhao M, Huang W, Zhang Q, et al.Aberrant epigenetic modifications in peripheral blood mononuclear cell from patients with pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 2012 [Epub ahead of print]

85- Bhol KC, Desai A, Kumari S et al. pemphigus vulgaris: the role of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in pathogenesis and effects of intravenous immunoglobulin on their production. ClinImmunol 2001; 100: 172-80.

86- Caproni M, Giomi B, Cardinali C et al. Further support for a role for Th2-like cytokines in blister formation of pemphigus. ClinImmunol 2001; 98: 264-71.

87- Yesilova Y, Ucmak D, Selek S, et al. Oxidative stress index may play a key role in patients with pemphigus vulgaris J EurAcadDermatolVenereol 2012; [Epud ahead of print].

88- Yokoyama T, Amagai M, Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. J Dermatol 2010; 37: 205-13.

89- Yamagami J, Takahashi H, Ota T et al. genetic characterization of human Dsg3-specific B cells isolated by flow cytometry from the peripheral blood of patients with pemphigus vulgaris. J DermatolSci 2008; 52: 98-107.

90- Leena, Vijaya B, Manjunath G V, et al. A Clinico-pathological Study Of 22 Cases Of Pemphigus. J ClinDiagnos Res. 2010 June; (4):2446-2451.

91- Arya SR, Valand AG, Krishna KA. Clinicopathological study of 70 cases of pemphigus. Indian J DermatolVenereolLeprol 1999; 168-71.

92- Weigan DA, Transfollocular extrusion of sebaceous glands Natural phenomenon or artifact?. J CutanPathol 1976; 3: 239-44.

93- Diercks G F H, Pas H H, Jonkman M F. The ultrastructure of acantholysis in pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2009; 160(2): 460-461.

94- Muller EJ, Williamson L, Kolly C, et al. Outside-in signaling through integrins and cadherins: a central mechanism to control epidermal growth and differentiation? J Invest Dermatol 2008; 128:501-16.

95- Helander SD, Rogers RS III. The sensitivity and specifi city of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membrances, J Am AcadDermatol 1994; 30: 65-75.

96- Aold V 1 Sousa Jr J X, L M I F uxumori, et al. Direct and indirect immunofluorescence. An Bras Dermatol. 2010; 85(4): 490-500.
97- Jones C C, Hamilton RG, Jordan RE, Subclass distribution of IgG SUBCLASSES IN PATIENTS WITH PEMPHIGUS WITH ACTIVE DISEASE AND IN REMISSION. Arch Dermatol 1989;125: 787-90.
98- Lebe B, NIFLOGLU G G, Seyre KS, et al. Evaluation of clinical and Histopathlogic/Direct Immunofluorescence Diagnosis in Autoimmune Vesiculobullous Dermatitis: Utility of Direct Immunofluorescence. Turkish J Pathol 2012; 28(1): 11-16.