



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية و الزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية مشاركة الميثوتركسات و العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB مقابل الميثوتركسات وحده في علاج الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد

**Methotrexate plus narrow band ultraviolet B (NBUVB)
versus Methotrexate alone in the treatment of moderate to
severe plaque psoriasis**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية
و الزهرية

أعد في مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي في دمشق

إعداد

طالبة الدراسات العليا : لانا خالد العبد

بإشراف :
م.د. نعمات الصغير

برئاسة :
أ.م.د. أيهم بدران

2021 م – 1442 هـ

إهداء

إلى الذين أعطاني وربياني و علماني ... و وفرا لي من الأسباب و الظروف ما لم يعطيه مخلوق لمخلوق

إليكما يا من أسعى إلى رضاكما دائماً و أبداً إلى العظيمين الرائعين الذين لا يوفيهما كل ما عملت في حياتي من خير حقهما

إلى أبي و أمي

إلى أحبتي الذين ما فتئوا يقفون إلى جانبي ... و الذين شاركوني حياتي ... حلوها و مرّها تشاركنا الأحلام و الآمال ... الذكريات و الطموحات ...

إلى أخوتي ... صديقي ... أقرائي ... رفاقي

😊 إليكم جميعاً أهدي هذا العمل المنواضع 😊

كلمة شكر

إلى الذين مهّدوا لنا طريق العلم والمعرفة ...

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل ...

أتقدم بأسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة ...

و أخص بالشكر والتقدير

الأستاذة الدكتورة نعمات الصغير التي لها الفضل في إتمام هذا البحث والإشراف عليه

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
7	قائمة الجداول (القسم النظري)
8	قائمة الأشكال (القسم النظري)
9	قائمة الجداول (القسم العملي)
9	قائمة الأشكال (القسم العملي)
11	مقدمة
13	الدراسة النظرية
14	مقدمة تاريخية
14	الوبائيات
15	العوامل الوراثية :
15	• دراسة مستضدات التوافق النسيجي HLA
16	• دراسة المورثات المرتبطة بالصداف
18	الآلية الإمراضية :
18	• الآلية المناعية :
18	١. دور الخلايا التائية و الخلايا التغصنية
20	٢. السيتوكينات و الكيموكينات
21	٣. المناعة الفطرية و دور الخلايا الكيراتينية
23	• العوامل المحرضة :
23	١. عوامل محرضة خارجية
23	٢. عوامل محرضة جهازية
24	المظاهر السريرية :
24	• مقدمة
25	• الصدف اللويحي المزمن
27	• الصدف النقطي
28	• الأحمرية الصدفية
28	• الأنماط البثرية :
28	١. الصدف البثري المعمم
30	٢. البثر الراجي الأخمصي
31	٣. التهاب جلد النهايات المستمر ل هالوبو
32	• الصدف ضمن مواقع خاصة :
32	١. صدف الفروة
32	٢. صدف التنيات
33	٣. المخاطية الفموية

33	٤ . صدف الأظافر
34	٥ . التهاب المفاصل الصدافي
36	• اضطرابات ذات صلة مع الصدف :
36	١ . الوحمة البشروية التؤلولية الخطية ILVEN
36	٢ . التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً)
37	٣ . الجلال البشري تحت الطبقة المتقرنة (داء سنيديون ويلكنسون)
38	• الارتباط بين الصدف و الأمراض الأخرى :
38	١ . الارتباط مع الأمراض الجلدية
39	٢ . الارتباط مع الانتانات
39	٣ . الارتباط مع السرطان
39	٤ . الارتباط مع الأمراض الداخلية
40	التشخيص التفريقية
42	التشريح المرضي
42	• الآفات الحطاطية الوسفية
44	• الصدف البشري
44	العلاج :
44	• مقدمة
44	• العلاجات الموضعية :
44	١ . الستيرويدات القشرية Corticosteroids
45	٢ . مشابهات الفيتامين د Vitamin D3 analogues
46	٣ . الأنثرالين Anthralin ديثرانول (Dithranol)
47	٤ . الريتينويدات الموضعية Topical retinoids
48	٥ . علاجات موضعية إضافية
48	• العلاج الضوئي و الأدوية الجهازية :
48	١ . العلاج الضوئي (الكيميائي) : Photo (chemo) therapy
48	✓ مقدمة عن العلاج الضوئي
49	✓ العلاج الضوئي بال UVB :
49	لـ مقدمة تاريخية
50	لـ المبادئ و الآليات
51	لـ مصادر الأشعة و طيف عملها
53	لـ بروتوكولات العلاج Treatment protocols
57	لـ علاج الصيانة
57	لـ استخدام العلاج الضوئي في الصدف
57	لـ الاستخدامات الأخرى للعلاج الضوئي
59	لـ الآثار الجانبية للعلاج الضوئي بال UVB
59	✓ العلاج الضوئي الكيميائي بالبسورينات : (PUVA) psoralens

59	لـ مقدمة
60	لـ استخدام ال PUVA عند مرضى الصدف
60	لـ بروتوكولات العلاج Treatment protocols
62	لـ الآثار الجانبية
63	لـ استطببات و مضادات استطببات العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصدف
64	٢. الأدوية الجهازية :
64	✓ الميثوتركسات Methotrexate :
64	لـ مقدمة
64	لـ آلية العمل
65	لـ الجرعات
67	لـ الآثار الجانبية
70	لـ استطببات الميثوتركسات
71	لـ مضادات استطببات الميثوتركسات
71	لـ الاستخدام في الحمل أو الإرضاع
71	لـ التداخلات الدوائية
71	لـ استخدام الميثوتركسات في علاج الصدف
72	✓ السكلوسبورين Cyclosporine
74	✓ الريتينويدات الجهازية Systemic retinoids
76	✓ معدلات المناعة الهدفية (العلاجات البيولوجية) :
76	لـ مقدمة عن العلاجات البيولوجية
77	لـ استخدام العلاجات البيولوجية من أجل الصدف
79	✓ Apremilast و العلاجات الجهازية الأخرى
80	● الخطة العلاجية :
80	لـ اعتبارات عامة
81	لـ العلاج بالعوامل الموضعية
82	لـ العلاج الضوئي و الأدوية الجهازية الكلاسيكية
83	لـ معدلات المناعة الهدفية (العلاجات البيولوجية)
83	لـ المشاركات العلاجية
84	لـ تدبير الصدف عند الأطفال
84	لـ تدبير الصدف في حال وجود أمراض مرافقة
85	لـ مستقبل تطور المعالجات
86	الدراسة العملية

87	• المشكلة العلمية و مبررات مشروع البحث :
87	١. المشكلة العلمية في مشروع البحث
87	٢. مبررات مشروع البحث
88	• هدف البحث
88	• الطرق و المواد المستعملة في البحث :
88	١. مكان إجراء البحث
88	٢. مدة البحث
88	٣. تكاليف البحث
88	٤. تصميم البحث
88	٥. حجم العينة
89	٦. معايير القبول و الاستبعاد
89	٧. الاعتبارات الأخلاقية
89	٨. طريقة إجراء البحث
91	٩. طريقة جمع البيانات و تنظيمها و تحليلها و الاختبارات الإحصائية المجراة عليها
92	• النتائج :
92	١. توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج
98	٢. تطور مشعر PASI خلال فترة الدراسة
99	٣. تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة
100	٤. تطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة
100	٥. نتائج المعالجة
101	٦. الآثار الجانبية
103	٧. علاقة الشفاء بالمتغيرات الأخرى
107	٨. الجدول الزمني للشفاء
109	• المقارنة مع الدراسة المرجعية
112	• مناقشة النتائج
115	• الخلاصة
115	• التوصيات و المقترحات
116	المراجع
127	ملاحق البحث
128	استمارة المريض
129	استبيان المقياس الجلدي لجودة الحياة DLQI
131	الموافقة المستنيرة

قائمة الجداول (القسم النظري)

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
1	المورثات المتهمة بالصداف	16
2	حساب ال PASI	27
3	أمثلة على أمراض التهابية ذاتية وراثية مع تظاهراتها الجلدية المميزة بالبثرات	29
4	الأشكال الخمسة الرئيسية للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي	35
5	معايير التشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية	40
6	التشخيص التفريقي للبثرات تحت الطبقة المتقرنة	41
7	استطبابات و مضادات استطباب الستيرونيدات القشرية الموضعية	45
8	مشابهات الفيتامين د	46
9	استطبابات و مضادات استطباب الأنثرالين Anthralin	47
10	استطبابات و مضادات استطباب التازاروتين Tazarotene الموضعي	47
11	الأنماط اللونية للجلد حسب مقياس Fitzpatrick	53
12	جرعات التعرض الموصى بها (التدقيق) من أجل حساب ال MED عبر الاختبار الضيائي و ذلك من أجل BBUVB ، NBUVB مقدرة بالميلي جول/سم ²	54
13	العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB	56
14	العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الواسعة BBUVB	56
15	نقاط الاختلاف بين البروتوكولات الأمريكية و الأوروبية المتبعة للعلاج بال PUVA	61
16	العلاج بال PUVA حسب الطريقتين الأمريكية و الأوروبية	61
17	استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصدف	63
18	التعليمات الإرشادية guidelines الموصى بها للمراقبات عند استخدام ال MTX	66
19	عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات	66
20	تصنيف الموجودات المشاهدة في خزعة الكبد	67
21	الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات	67
22	الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشبوع	68
23	عوامل الخطر لتطور نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات	69
24	الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن سن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات	70
25	الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات	70
26	استطبابات و مضادات استطباب العلاج بالميثوتركسات عند مرضى الصدف	71
27	استطبابات و مضادات استطباب العلاج بالسكلوسبورين	73
28	استطبابات و مضادات استطباب العلاج بالأسيتريتين	74
29	التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيتريتين	75
30	طريقة التسمية المستخدمة للأضداد وحيدة النسيلة و البروتينات fusion proteins في الأدوية البيولوجية	77
31	العوامل البيولوجية المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصدف	78
32	استطبابات و مضادات استطباب العلاجات البيولوجية	78
33	تحذيرات و احتياطات خاصة عند استخدام كل من مثبطات TNF-α ،	79

	Ustekinumab ، مثبطات IL17	
80	العلاجات الجهازية الإضافية التي سجلت فوائد في تدبير الصدف	34
82	تدبير الصدف في مواقع خاصة	35
85	التوصيات العلاجية لمرضى الصدف مع وجود أمراض مرافقة	36

قائمة الأشكال (القسم النظري)		
رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
1	الآلية المناعية للصدف	22
2	لويحات حلقة للصدف بسبب الشفاء المركزي	25
3	لويحات الصدف	26
4	لويحات صدف كبيرة متعددة	26
5	صدف راحي أخمصي	26
6	صدف على المنطقة التناسلية	27
7	الصدف النقطي	28
8	صدف بثري معمم	29
9	الصدف البثري الحلقي	30
10	البثر الراحى الأخمصى	31
11	التهاب جلد النهايات المستمر ل هالوبو	31
12	إصابة الفروة بالصدف مع امتداد إلى العنق	32
13	الصدف المقلوب	33
14	صدف الأظافر	34
15	مواقع إصابة المفاصل في سياق التهاب المفاصل الصدفي و التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً)	35
16	التهاب المفاصل الصدفي	36
17	التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً)	37
18	الجلد البثري تحت الطبقة المتقرنة	38
19	البثرة السفاجية ل كوجوي Kogoj	43
20	صدف لويحي مستقر	43
21	الطيف الكهربائي المغناطيسي للأشعة فوق البنفسجية	49
22	طيف عمل العلاج الضوئي في الصدف	51
23	المصابيح التي تصدر الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الواسعة broad band ultraviolet B (BBUVB) والمصابيح التي تصدر الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الضيقة narrow band ultraviolet B (NBUVB) المستخدمة في العلاج الضوئي	52
24	حجرة لعلاج كامل الجسد بأشعة UVB ذات الحزمة الضيقة NBUVB	52
25	مريض صدف يتلقى العلاج بال NBUVB ضمن حجرة لكامل الجسد	52
26	وحدة لعلاج اليدين و القدمين بال NBUVB	53
27	قراءة نتيجة الاختبار الضيائي لحساب ال MED من أجل أشعة NBUVB بعد 24 ساعة	55
28	جهاز يستخدم من أجل الاختبار الضيائي لحساب ال MED	55
29	برنامج العلاج بأشعة BBUVB و NBUVB	55
30	مظهر هدفي لأفات الصدف بشكل ثانوي للسمية الضيائية بال UVB	59
31	مريض صدف تم علاجه بال PUVA	60
32	برنامج العلاج بال PUVA حسب الطريقة الأوروبية	62
33	آلية عمل الميثوتركسات	64
34	استخدام حمض الفولينيك في الحالات الإسعافية و الأدوية الأخرى التي تعمل	65

	على تثبيط تحول حمض الفوليك	
76	آلية عمل مثبطات ال TNF α	35
76	آلية عمل ال Ustekinumab	36
80	آلية عمل ال Apremilast أبريميلاست	37

قائمة الجداول (القسم العملي)

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
1	خصائص العينة المدروسة حسب المتغيرات الديموغرافية لمجموعتي المعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	92
2	تطور مشعر PASI خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	98
3	مقارنة مشعر PASI بين بداية ونهاية المعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة حسب مجموعتي المرضى	99
4	تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة الجدول وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	99
5	تطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	100
6	نتائج الشفاء والمعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	101
7	الآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	101
8	الآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى	102
9	علاقة الشفاء بالمتغيرات الأخرى وقيمة المعنوية للعلاقة بين الشفاء وبقيّة المتغيرات	103
10	الجدول الزمني لشفاء المرضى	107
11	نتائج مقارنة الشفاء حسب المجموعة والزمن	109
12	مقارنة بين الدراسة الحالية والدراسة المرجعية	110

قائمة الأشكال (القسم العملي)

رقم الشكل	عنوان الشكل	الصفحة
1	النسبة المئوية لمجموعتي المعالجة	93
2	المتوسط والانحراف المعياري للعمر حسب طريقة المعالجة	94
3	المتوسط والانحراف المعياري للعمر عند بدء الإصابة حسب طريقة المعالجة	94
4	المتوسط والانحراف المعياري لمدة الإصابة بالمرض حسب طريقة المعالجة	95
5	النسبة المئوية للمرضى حسب الجنس وطريقة المعالجة	95
6	المتوسط والانحراف المعياري مشعر كتلة الجسم حسب طريقة المعالجة	96
7	النسبة المئوية للمرضى حسب وجود القصة العائلية وطريقة المعالجة	96
8	النسبة المئوية للمرضى حسب التدخين وطريقة المعالجة	97
9	النسبة المئوية للمرضى حسب الحكة وطريقة المعالجة	97
10	تطور مشعر PASI خلال فترة الدراسة	98
11	تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة	100
12	تطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة	100
13	النسب المئوية للشفاء والمعالجة حسب مجموعتي المعالجة	101

102	النسب المئوية للآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات حسب مجموعتي المعالجة	14
102	النسب المئوية للآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي حسب مجموعتي المعالجة	15
104	النسب المئوية للشفاء والجنس حسب مجموعتي المعالجة	16
104	النسب المئوية للشفاء والتدخين حسب مجموعتي المعالجة	17
105	النسب المئوية للشفاء والحكة حسب مجموعتي المعالجة	18
105	النسب المئوية للشفاء والقصة العائلية حسب مجموعتي المعالجة	19
106	المتوسط والانحراف المعياري للعمر وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة	20
106	المتوسط والانحراف المعياري للعمر عند بدء الإصابة وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة	21
107	المتوسط والانحراف المعياري لمدة المرض وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة	22
107	المتوسط والانحراف المعياري لـ BMI وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة	23
109	مقارنة الشفاء حسب المجموعة والزمن	24



သံလေ

سنتحدث في بداية البحث عن الصداف و آليته الإمبراضية و تظاهراته السريرية و علاجاته المختلفة.

الصداف : هو اضطراب جلدي متواسط بالمناعة متعدد المورثات polygenic (1).

العديد من العوامل البيئية المحرصة : مثل الرضوض ، الانتانات ، الأدوية قد تثير المرض عند الأشخاص المستعدين له (1) .

هناك العديد من الأنماط السريرية للصداف أكثرها شيوعاً هو الصداف اللويحي (2).

الآفة المميزة عبارة عن لويحة حمامية محددة جيداً مع وسوف على سطحها ، اللويحات قد تكون موضوعة أو منتشرة. نسيجياً : فرط تقرن ، دخل تقرن ، شواك ، أوعية دموية متوسعة و متعرجة ، رشاحة التهابية مكونة بشكل مسيطر من خلايا لمفاوية.

الصداف هو حدثية مرضية جهازية بحيث حوالي 20 - 30% من المرضى سوف يتطور لديهم التهاب مفاصل صدافي ، بالإضافة إلى أن المرضى مع صداف متوسط إلى شديد لديهم زيادة نسبية بخطر حدوث المتلازمة الاستقلابية و الأمراض القلبية الوعائية.

لدى الصداف أيضاً تأثير هام على نوعية الحياة لدى المرضى و من خلال الدراسات تبين أن المرضى يشعرون بأن العلاجات الحالية (رغم أنها عادة فعالة) لا تعطي حل طويل الأمد بشكل مرض (3).

لقد تم استخدام مجموعة كبيرة من وسائل التقييم لتقدير شدة الصداف ، إن مشعر مساحة و شدة الصداف (PASI: Psoriasis Area Severity Index) هو وسيلة مستخدمة بشكل واسع لقياس شدة الصداف و يعد الوسيلة الأكثر مصداقية و موضوعية لقياس شدة الصداف ، يجمع ال PASI بين تقييم شدة الآفات و المساحة المتأثرة في نتيجة واحدة و بمجال من 0 إلى 72 (4).

استراتيجية العلاج تعتمد على شدة المرض ، المجمع الأوروبي European Consensus أقر تعريفاً لشدة الصداف و أهداف علاجه :

يعرف الصداف الخفيف بكون PASI أصغر أو يساوي 10 .

يعرف الصداف المتوسط إلى شديد بكون PASI أكبر من 10.

نعتبر العلاج ناجح عندما تنخفض قيمة PASI لأكثر أو يساوي 75% (5).

إن علاج الصداف ليس آمن بشكل مطلق ، على سبيل المثال : استخدام الميثوتركسات معروف بترافقه مع سمية كبدية عند الاستخدام طويل الأمد ، الريتينوئيدات مشوهة للأجنة و تسبب الكثير من الآثار الجانبية ، السكلوسبورين سام للكلى ، العلاجات بالأشعة فوق البنفسجية قد تسبب شيخوخة الجلد و بشكل أكثر وضوحاً سرطانات الجلد.

لذلك فإن العلاجات الدوارة ، المتعاقبة ، و المشاركة ينصح بها غالباً ، إن مشاركة الأنماط العلاجية يسمح بعلاج الصداف بشكل أسرع و بالتالي تعريض المرضى لجرعات أقل من كل علاج على حدة.



الدراسة النظرية

مقدمة تاريخية History (1):

قام أبقرات و فريقه (377 - 460 قبل الميلاد) بوضع تعريف مفصلة للعديد من الاضطرابات الجلدية، تم تصنيف الاندفاعات الجافة الوصفية مع بعضها ضمن مجموعة واحدة تحت مسمى Lopoï تضم هذه المجموعة الصدف و الجذام.

بين 99 و 129 قبل الميلاد تم استخدام مصطلح Psora و يعني حالة تقشرية desquamative condition للمرة الأولى من قبل Galen لوصف الاضطراب الجلدي الذي يتميز بقشور على الأجزاء ، زوايا العينين ، الصفن، رغم تسميته صدف فإن هذا الاضطراب الحاك قد يكون نوع من الأكزيما.

لم يصنف الصدف ك كينونة مستقلة عن الجذام حتى القرن التاسع عشر.

عام 1809 Robert willan كان أول من وضع توصيف دقيق للصدف ، ثم قام طبيب الجلدية النمساوي Ferdinand Von Hebra عام 1841 بالفصل بشكل قطعي بين المظاهر السريرية للصدف و مظاهر الجذام.

عام 1879 قام Heinrich Koebner بوصف تطور لويحات الصدف بأماكن الأذية الجلدية.

الوبائيات والمورثات Epidemiology and Genetics:

الوبائيات Epidemiology:

يبلغ انتشار الصدف حسب معظم المراجعات 2% من سكان العالم ، لكن الانتشار أعلى في الولايات المتحدة و كندا حيث سجلت 4.6% و 4.7% على التوالي ، على النقيض فإن التواتر عند الأفارقة ، الأفارقة الأمريكية ، النرويجيون ، الآسيويون يبلغ بين 0.4 و 0.7% (1).

ذكرت إحدى الدراسات أن 73% من الأفراد المصابين لديهم صدف خفيف إلى متوسط بينما لدى 27% إصابة شديدة (3).

تبين في إحدى المجموعات الكبيرة من مرضى الصدف (1728 مريض) أن نسبة 79% منهم كان لديهم تبدلات ظفرية (6).

التهاب المفاصل الصدافي يؤثر على 5 - 30% من مرضى الصدف الجلدي (1).

يمكن أن يظهر الصدف لأول مرة بأي عمر من الطفولة حتى العقد الثامن من الحياة.

تم تسجيل ذروتي حدوث :

← واحدة بعمر 20 - 30 سنة.

← الثانية بعمر 50 - 60 سنة.

عند 75% تقريباً من المرضى عمر الحدوث قبل ال 40 سنة (7,8).

عند 35 - 50% قبل عمر ال 20 سنة (8).

رغم أن عمر الحدوث عند النساء أبكر من الرجال إلا أن تطور الحالة متشابه ، مرض مزمن مع هجوع مؤقت.

بإحدى الدراسات الوبائية : 39% من المرضى كان لديهم هجوع لمدة بين 1 و 54 سنة (9).

نسبة انتشار الصدف في أوروبا لدى اليافعين تقريباً 0.7 % حيث يبلغ :

0.37 - 0.55 % بالأعمار بين 0 و 9 سنوات.

1.01 - 1.37 % بالأعمار بين 10 و 19 سنة (7,10).

العوامل الوراثية Genetic factors:

القصة العائلية الإيجابية سجلت ما بين 35 و 90 % من مرضى الصدف (8).

بناءً على دراسة كبيرة في ألمانيا :

إذا كان كلا الوالدين مصابين بالصدف فإن خطر إصابة الأبناء 41%.

إذا كان أحد الوالدين فقط مصاب بالخطر 14%.

إذا كان واحد فقط من الأشقاء لديه صدف الخطر 6% (11).

بدراسة تحليلية للتوائم أحادية البيضة monozygotic و التوائم ثنائية البيضة dizygotic بهدف معرفة تأثير العوامل الوراثية على مرض الصدف كانت النتائج :

من أصل 141 زوج من التوائم أحادية البيضة monozygotic : 82 كانوا متوافقين بالإصابة بالصدف و 59 غير متوافقين.

من أصل 155 زوج من التوائم ثنائية البيضة dizygotic : فقط 31 متوافقين بالإصابة و 124 غير متوافقين (12).

إذاً هناك زيادة خطر الإصابة بالصدف لضعفين أو ثلاثة أضعاف إذا كان أحد الأخوين أحادي البيضة مصاب مما يؤكد أهمية العوامل الوراثية.

توزع الآفات ، شدة المرض ، عمر الحدوث : كانت متشابهة عند التوائم أحادية البيضة بينما كانت المظاهر مختلفة بين التوائم ثنائية البيضة ، هذه الملاحظة تقترح أن العوامل الوراثية تلعب أيضاً دوراً في تحديد المسار السريري للصدف.

دراسة مستضدات التوافق النسيجي HLA : HLA studies :

مستضدات التوافق النسيجي (HLA) the human leukocyte antigen : مستضدات على سطح الخلايا البشرية، وهي تقع على الذراع القصير للصبغي السادس (13).

يرتبط الصدف ب HLA-Cw6 ، بوجود HLA-Cw6 يزداد الخطر النسبي لتطور الصدف 13 مرة عند القوقازيين Caucasian و 25 مرة عند اليابانيين (14).

يرتبط HLA Cw6 بشدة مع عمر حدوث الصدف ، بإحدى الدراسات كان HLA-Cw6 يُعبر عنه لدى 90% من مرضى الصدف مع حدوث مبكر و 50 % من مرضى الصدف مع حدوث متأخر و فقط لدى 7% من مجموعة الشاهد control population (14).

يكون الأفراد الحاملون للأنماط التالية من الأليلات HLA alleles : B57 , CW6 , DRB1*0701 , DQA1*0201 , DQB1*0303 لديهم زيادة خطر تطور صدف باكر الحدوث 26 ضعف (14).

كنتيجة يمكن وضع التصنيف التالي :

مرضى الصدف باكر الحدوث ، قصة عائلية إيجابية ، التعبير عن HLA-Cw6 : من النمط الأول للصدف type I psoriasis.

بينما أولئك مع حدوث متأخر للمرض ، بدون قصة عائلية ، عدم التعبير عن HLA-Cw6 من النمط الثاني type II psoriasis (15).

أليلات أخرى ل HLA قد تكون مرتبطة مع أنماط أخرى للصدف و الحالات التابعة له ، كمثال : HLA B27 واسم لالتهاب المفصل العجزي الحرقفي المرتبط بالصدف sacroiliitis و التهاب المفاصل الارتكاسي reactive arthritis.

دراسة المورثات المرتبطة بالصدف: Genome wide association studies

بدراسة المورثات بشكل واسع تم تحديد 9 مناطق على الأقل لقابلية الإصابة بالصدف PSORS 1-9 على مواقع صبغية مختلفة (16).

المنطقة الوراثية الأكثر أهمية هي PSORS1 (على الصبغي رقم 6) التي يُقدَّر أنها مسؤولة عن أكثر من 50% من خطر الإصابة بالصدف (16).

تحتوي PSORS1 مورثات مثل HLA-C (أليلات HLA-Cw6) و CDSN (Corneodemosin) .

المورثات ضمن PSORS1 تورث ككتلة واحدة as a block لذا يعد تحديد المورثة التي تساهم في آلية الصدف ضمن PSORS1 تحدياً كبيراً.

تم فحص مئات إلى آلاف النكليوتيدات عبر كامل الصبغيات لدى الإنسان human genome عند آلاف مرضى الصدف (17).

المورثات التي لها علاقة بالصدف موجودة في (الجدول 1).

PSORIASIS SUSCEPTIBILITY GENES					
Class	Gene(s)	Pathway	Protein function	OR	Disease overlap
Skin specific	LCE3B/3C/3D	Skin barrier formation	KC structural protein	1.26	
	KLF4	Skin barrier formation IL-17 signaling	Transcription factor	1.12	
	ETSI	Unknown	Transcription factor	1.12	
Innate immunity	IL-28RA	IFN signaling	IL-29 receptor subunit	1.21	
	IFIH1	IFN signaling	Innate antiviral receptor	1.27	
	RNF114	IFN signaling	E3 ubiquitin ligase	1.16	
	ELMO1	IFN signaling	Involved in TLR-mediated IFN-α signaling	1.11	
	DDX58	IFN signaling	Innate antiviral receptor	1.11	
	NOS2	Inflammation	Induced nitric oxide synthase	1.22	
	REL	NF-κB signaling	NF-κB subunit	1.17	RA
	TNIP1	NF-κB signaling	Inhibitor of TNF-induced NF-κB activation	1.59	
	TNFAIP3	NF-κB signaling	Inhibitor of TNF-induced NF-κB activation	1.23	
	NFKBIA	NF-κB signaling	Inhibitor of NF-κB activation	1.16	
	FBXL19	NF-κB signaling	Putative inhibitor of NF-κB activation	1.16	
	CARD14	NF-κB signaling	Activator of NF-κB pathway	1.11	
	CARM1*	NF-κB signaling	Transcriptional coactivator of NF-κB	1.17	
	UBE2L3*	NF-κB signaling	Ubiquitin-conjugating enzyme	1.13	Cel, RA, Cro

At the interface between innate and adaptive immunity	<i>TRAF3IP3</i>	IL-23/IL-17 axis NF-κB signaling	Adaptor molecule mediating IL-17-induced NF-κB activation	1.52	
	<i>IL-12B</i>	IL-23/IL-17 axis	Shared subunit of IL-12/IL-23	1.58	
	<i>IL-23A</i>	IL-23/IL-17 axis	Unique subunit of IL-23	1.39	
	<i>TYK2</i>	IL-23/IL-17 axis IFN signaling	Tyrosine kinase associated with cytokines receptors	1.88	
	<i>HLA-C</i>	Antigen presentation	MHC class 1 antigen	4.32	
	<i>ERAP1</i>	Antigen presentation	Enzyme processing MHC class 1 ligands	1.2	AS
Adaptive immunity	<i>IL-23R</i>	IL-23/IL-17 axis	Unique subunit of IL-23 receptor complex	1.52	AS, UC, Cro
	<i>STAT3*</i>	IL-23/IL-17 axis	Transcription factor	1.15	
	<i>IRF4*</i>	IL-17 signaling	Transcription factor	1.12	
	<i>RUNX3</i>	T-bet pathway	Transcription factor	1.13	AS, Cel
	<i>IL-4/IL-13</i>	IL-4/IL-13 signaling	IL-4 and IL-13 cytokines	1.18	
	<i>TNFRSF9*</i>	T-cell differentiation	Adaptor molecule	1.13	
	<i>TAGAP</i>	T-cell activation	Rho GTPase-activating protein	1.12	RA
	<i>ZMIZ1</i>	TGF-β signaling	Protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family of proteins	1.1	MS
Other	<i>SOCS1</i>	Type II IFN signaling	Suppressor of cytokine signaling	1.13	
	<i>PRDX5</i>	Intracellular redox signaling	Antioxidant enzyme	1.09	
	<i>B3GNT2</i>	Carbohydrate metabolism	Enzyme	1.12	AS
	<i>MBD2*</i>	Unknown	Transcriptional repressor	1.12	
	<i>ZC3H12C</i>	Unknown	Zinc finger protein with putative RNase function	1.14	

*Most notable gene mapped by the identified SNP.

الجدول 1 : المورثات المتهمة بالصداف (18)

PSORS1 = *HLA-C* and *CDSN*, PSORS2 = *CARD14*, and PSORS3–9 are at the following loci: 4q, 1q21, 3q21, 19p13, 1p, 16q, 4q31-q34. AS, ankylosing spondylitis; Cro, Crohn disease; Cel, celiac disease; HLA, human leukocyte antigen; IFN, interferon; IL, interleukin; KC, keratinocyte; LCE, late cornified envelope; MHC, major histocompatibility complex; MS, multiple sclerosis; OR, odds ratio; RA, rheumatoid arthritis; TLR, toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis.

يمكن استخلاص عدة استنتاجات من خلال ما سبق :

أولاً :

معظم المورثات المتورطة تمتلك وظائف مناعية مرتبطة بها (مما يؤكد على أهمية المناعة المكتسبة و البدئية في آلية الصدف) . على النقيض القليل نسبياً من المورثات المتورطة تُرمز بروتينات الجلد النوعية (19,20).

ثانياً :

المورثات المتورطة تُرمز بروتينات لها أدوار ضمن سبل مناعية معينة و إرسال الإشارات خاصةً: العامل المنخر للورم (TNF) tumor necrosis factor ، NF-Kb ، انترفيرونات (INF) interferons ، انترلوكين (IL)-23/Th17 cells (20,21).

ثالثاً :

تم تحديد بعض التفاعلات بين المورثات المنوعة.

أخيراً :

المورثة ERAP1 التي ترمز aminopeptidase الذي يدخل في عملية معالجة مستضد MHC نمط 1 تتفاعل بشكل تآزري مع مورثة HLA-Cw6 مما يمنح برهان إضافي لدور مستضدات ال MHC المرمزة عبر ال HLA في الآلية المرضية للصداف (20).

من خلال الدراسة الدقيقة تم الحصول على صورة شاملة للمورثات التي يُعَبَّر عنها عند مرضى الصدف، أكثر من 1300 مورثة يُعَبَّر عنها بشكل مختلف عند مرضى الصدف مقارنةً بالإنسان الطبيعي (22,23).

هذه المجموعة من المورثات تتضمن مورثات لواسمات في الجلد ، و أخرى لا يُعَبَّر عنها في الجلد مما يثبت (على مقياس وراثي) دور الخلايا التائية T cells و الخلايا التغصنية dendritic cells (DCs) و أيضاً دور مشترك للمورثات المرتبطة بالصدف بأمور أخرى مثل تصلب الشرايين و استقلاب الحموض الدسمة (18).

هناك عائلة أخرى من المورثات يُعَبَّر عنها بشكل مختلف لدى مرضى الصدف تُرمز للببتيدات المضادة للميكروبات Antimicrobial peptides ، هذه الببتيدات يُعَبَّر عنها بمستويات مرتفعة في جلد مرضى الصدف بينما يُعَبَّر عنها بمستويات منخفضة في جلد مرضى التهاب الجلد التأتبي (24).

الآلية المرضية Pathogenesis :

بسبب أن الصدف يؤثر بشكل أساسي على البشرة كان يعتبر لمدة طويلة مرض بشروي ، حيث أن الشذوذ الأساسي الخلوي أو الكيميائي الحيوي biochemical في الخلايا الكيراتينية.

تم تحديد عدد من الوسائط الكيميائية الحيوية ، الأنزيمات ، السبل المتعلقة بوظيفة البشرة : المتهمه بكونها غير طبيعية لدى مرضى الصدف تتضمن AMP الحلقي ، eicosanoids ، protein kinase c ، phospholipase c ، polyamines ، TGF- α (25).

تم ذكر بعض الشذوذات المناعية أواخر 1970s و لكن حدث تحول كبير في فهم الموضوع عندما وُجِدَ أن العناصر المثبطة للخلية التائية T cell مثل cyclosporine (سكلوسبورين) تحقق تحسن كبير للصدف (26,27).

خلال الثلاث عقود الماضية : أصبح يعتبر الصدف مرضاً مشتقاً من الخلايا التائية T cell driven disease (1).

تم استقصاء دور الخلايا للمفاوية و السيتوكينات (التي تضم عوامل الجذب الكيماوي chemotaxis) بتوجيه و تفعيل الخلايا الالتهابية بشكل موسع و تم تنويع ذلك بتطوير مقاربات علاجية جديدة (1).

رغم أن البعض يعتبر الصدف مرض مناعي ذاتي لم يتم (إلى تاريخه) تحديد مستضد مناعي ذاتي autoantigen حقيقي بشكل حاسم ، حيث أن التعرض لمحرضات معينة جرثومية ، فيروسية .. تملك مستضدات تتشابه مع مستضدات بالجلد (مثل : الكيراتين) تسبب تفاعل متصالب cross – reacting (28).

الآلية المناعية immunopathogenesis

دور الخلايا التائية و الخلايا التغصنية :

يدعم دور الخلايا المقدمة للمستضد و الخلايا التائية في إمراضية الصدف: وجود علاقة بين الصدف و أليات نوعية (مثل : HLA-Cw6 و ERAP1) تُعَبَّر عن مستضدات MHC على الخلايا ، حيث تتواجد خلايا تائية نوعية ضمن البشرة و الأدمة في الجلد المصاب (الشكل 1).

أيضاً : عدد من المركبات التي تؤثر على وظيفة الخلايا التائية (مثلاً عن طريق استهداف مستقبلات IL2,CD2 و CD11a و CD4) تؤدي إلى تحسن سريري للصدف (29).

من الأمور الداعمة لدور المناعة المكتسبة : زوال أو تطور الصدف بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (30,31).

من خلال الدراسة على الحيوانات لدعم أهمية T cells في الصدف : تم نقل طعم جلدي من منطقة خالية من الآفات عند مريض صدف إلى فأر مضعف مناعياً فُوجِدَ أن الخلايا المناعية للمعطي donor خاصةً الخلايا التائية المقيمة resident T cells كانت قادرة على إحداث آفة الصدف بشكل كامل (32).

كما أظهرت أن إحداث الآفات يعتمد على $TNF-\alpha$ و $INF-\alpha$ المشتقة من Plasmacytoid DCs (33,34).

عند الإنسان : يتم اتهام عدة أنماط من الخلايا ببداية و استمرار آفات الصدف (الشكل 1) : معظم الخلايا التائية في البشرة $CD8+$ ، بينما رشاحة الأدمة عبارة عن مزيج من الخلايا $CD8+$ و $CD4+$.

معظم الخلايا في البشرة و الأدمة عبارة عن خلايا تائية ذاكرة memory T cells حيث تعبر عن:

CLA : cutaneous lymphocyte antigen مستضد لمفاويات الجلد.

و مستقبلات الكيموكينات chemokine receptors مثل CCR4 .

التعبير عن مستضد $\alpha 1\beta 1$ integrin (VLA-1) على سطح الخلايا التائية يمكنها من التفاعل مع الكولاجين الرابع الموجود في الغشاء القاعدي و بالتالي دخول هذه الخلايا إلى البشرة و بدء الإصابة البشرية (35).

تساهم خلايا تائية أخرى بالآلية المرضية للصدف من خلال إفراز سيتوكينات قبل التهابية proinflammatory cytokines و كيموكينات chemokines تتضمن : الخلايا القاتلة الطبيعية T cells (NK) و الخلايا التائية غاما دلتا gamma delta ($\gamma\delta$) T cells و خلايا لمفاوية بدئية innate lymphoid cells (36,37).

تتواجد الخلايا التغصنية DCs في جلد مريض الصدف سواءً ضمن الآفة أو خارج الآفات ضمن الجلد السليم و تدخل في الآلية المرضية من خلال قدرتها على تحريض جهاز المناعة.

تم التحقق من دور الخلايا التغصنية في الصدف من خلال : البصمة الوراثية لهذه الخلايا و تناقص عددها عند تطبيق العلاجات الهدافية targeted therapy (38).

يوجد زيادة في عدد الخلايا التغصنية الأدمية dermal DCs في جلد مريض الصدف و التي لديها قدرة كبيرة على تفعيل الخلايا التائية (39).

هناك عدة أنماط للخلايا التغصنية حيث تستطيع أن تتمايز إلى :

خلايا تغصنية قبل التهابية proinflammatory DCs و التي تنتج inducible nitric oxide و $TNF-\alpha$ / iNOS synthase لذلك تسمى أيضاً TIP : $TNF-\alpha$ / iNOS producing DCs (40).

خلايا تغصنية Plasmacytoid DCs (p DCs) لها دور في بدء الصدف من خلال إنتاج $INF-\alpha$ (33).

إذاً : لدينا معقدات مؤلفة من : DNA أو RNA ذاتية (مشتقة من الخلايا الكيراتينية) + البيبتيد المضاد للمكروبات antimicrobial peptide 37 (LL37) تؤدي إلى : تحرر $INF-\alpha$ من Plasmacytoid DCs

(pDCs) عبر آلية معتمدة على TLR 9 (الشكل 1) مما يؤدي إلى : كسر آلية التحمل الذاتي أو التجاهل (الموجودة عادةً للحموض النووية الذاتية) و هذا يفسر: بداية سلسلة الحوادث الالتهابية في الصدف (41,42).

يعتبر تواجد العدلات في البشرة سواءً ضمن البثرات السفاجية ل كوجوي spongiform pustules of Kogoj أو الخراجات الدقيقة ل مونرو microabscesses of Munro مظهر نسيجي نموذجي للصداف خاصةً النمط البثري أو الحاد ، تكون العدلات مسيطرة نموذجياً في الآفات الفعالة و حواف اللويحات الآخذة بالاتساع ، و لكنها ليست مظهر ثابت للمرض (على عكس الخلايا التائية) ، فرغم أن العدلات المُفعَّلة يمكن أن تساهم في الآلية الإمراضية لا يمكن اعتبارها سبب بدئي للصداف (18).

يمكن ملاحظة استحداث وعائي ضمن لويحات الصدف حيث يحدث زيادة تعبير عن : vascular endothelial growth factor (VEGF) عامل النمو البطاني الوعائي ، و بالتالي العلاج بمضادات Anti VEGF (VEGF أدت إلى تحسن الصدف في تجارب على الفئران (43,44).

السيتوكينات و الكيموكينات : cytokines and chemokines

يمكن اعتبار الصدف مرضاً تسيطر فيه الخلايا التائية المساعدة T helper cells و السيتوكينات التي تفرزها (45).

تم ملاحظة زيادة كمية سيتوكينات Th1 (IL2 و IFN- γ) بينما مستوى السيتوكين المضاد للالتهاب IL10 يكون منخفضاً (18).

تساهم في آلية الصدف السيتوكينات : IL12, IL23, IL15 (الدليل على ذلك الاستجابة الكبيرة للصداف بفضل Ustekinumab و هو ضد إنساني أحادي النسيلة موجه لتحت الوحدة p40 ضمن IL12 و IL23).

يُحرّض IL23 (المُنْتَج من قِبَل DCs) خلايا Th17 على إفراز السيتوكينات IL17 و IL22 و التي تؤدي إلى تكاثر الخلايا الكيراتينية بالإضافة إلى زيادة الحُدْثِية الالتهابية الأدمية (46).

من المُلاحظ أن مستوى السيتوكين IL22 في الدوران يتناسب مع شدة المرض و يُعتَقَد أن نوع مميز من IL22 تنتجه خلايا تائية مساعدة Th22 يساهم في الآلية الإمراضية للصداف (47,48).

كما يوجد لل IL17 نمط مميز يسمى النمط السام للخلايا cytotoxic يسمى Tc17 cells (49).

يُفعِّل IFN- γ المُفرَز من قِبَل الخلايا التائية المُفعَّلة و الخلايا القاتلة الطبيعية NK T cells سبيل النسخ STAT مما يؤدي إلى التعبير عن عدد كبير من المورثات المساهمة في الآلية الإمراضية، إذاً : يعتبر سبيل IFN- γ أمراً هاماً لفهم آلية الصدف.

تزداد سيتوكينات المناعة البدئية TNF- α , IL6, IL1 في جلد مرضى الصدف و خاصةً TNF- α (نستدل على أهميته من خلال فعالية العلاج بمثبطات TNF- α).

الكيموكينات chemokines : عبارة عن وسائط هامة لها علاقة بحركة الكريات البيضاء ، تم ملاحظة زيادة عدد منها لدى مرضى الصدف ، يعتقد أن الكيموكين CXCL8 هو الوسيط في الرشاحة التي يغلب عليها العدلات.

تتهم الكيموكينات : CXCL 9-11 , CCL27 , CCL20 , CCL17 بجذب الخلايا التائية إلى لويحات الصدف (18).

الكيموكين الذي يجذب p DCs يسمى chemerin يزداد في جلد مرضى الصدف و يساهم في حشد p DC ضمن آفات الصدف (50).

المناعة البدئية و دور الخلايا الكيراتينية :

يتواجد في الجلد عدة أنماط من الخلايا التي تدخل في سبل الاستجابة المناعية البدئية تتضمن :

الخلايا التغصنية (DCs (myeloid DCs , Plasmacytoid DCs ، NK T cells ، gamma delta ، $(\gamma\delta)$ T cells ، ILCs ، عدلات ، بالإضافة إلى الخلايا الكيراتينية البشرية.

تعتبر الخلايا الكيراتينية بشكل أساسي عن :

البروتينات المضادة للميكروبات antimicrobial proteins مثل β defensin-1 (hBD1).

مثبط بروتياز الكريات البيض المفرزة (SLPI) secretory leukocyte protease inhibitor و التي لها تأثير مباشر مضاد للميكروبات ضد طيف واسع من العوامل الممرضة.

يمكن أن تعتبر عن أنواع أخرى من مضادات الميكروبات مثل hBD2 و cathelicidin LL37.

كما تعتبر عن TLRs و تفرز جزيئات عبارة عن اشارات مثل : $TNF-\alpha$ ، IL1 ، IL6 ، IL8 (51).

إذاً : الآلية الإمراضية للصداف عبارة عن زيادة كبيرة بمعدل تكاثر الخلايا الكيراتينية و ذلك بتأثير مجموعة من السيتوكينات المفرزة من قبل الخلايا المختلفة (52).

تُعبّر الخلايا الكيراتينية في لوحات الصدف عن STAT3 و هو سبيل نسخ يؤدي إلى زيادة التعبير عن عدد من المورثات ذات العلاقة بالصداف مثل ICAM1 و $TGF-\alpha$ الذي أظهر أنه يحرض تكاثر الخلايا الكيراتينية لدى مرضى الصدف (بدراسة على الحيوانات التعبير عن STAT3 بالبشرة يسبب آفات شبيهة بالصداف عند الفئران) (53).

يمكن تفعيل STAT3 عبر عدة سيتوكينات تتضمن IL22 و IL6 و IL20 و $IFN-\gamma$ و هذا قد يمثل الرابط بين الخلايا الكيراتينية الفعالة و الخلايا المناعية في تطور آفات الصدف (18).

العوامل المحرّضة Triggering factors

يمكن للعوامل المحرّضة سواء الخارجية (تتفاعل مباشرة مع الجلد) أو الجهازية أن تثير الصدف عند الأشخاص المؤهّبين وراثياً.

العوامل المحرّضة الخارجية : External triggering factors

تلاحظ ظاهرة كوبنر Koebner phenomenon (و التي تعني تحريض آفات الصدف عبر أذية الجلد) تقريباً عند 25% من مرضى الصدف (18).

بعض المرضى قد يكون لديهم ظاهرة كوبنر سلبية بنقطة زمنية معينة ثم لاحقاً تصبح إيجابية، توحى ظاهرة كوبنر بأن الصدف مرض جلدي معمم يمكن تحريضه موضعياً.

يمكن تحريض آفات الصدف عبر عدة أشكال للأذية الجلدية : الرضوض ، حرق الشمس ، اندفاع دوائي حصوي الشكل ، طفح فيروسي

الفترة الفاصلة بين الرض و ظهور الآفة الجلدية تتراوح عادةً بين 2 و 6 أسابيع (18).

العوامل المحرّضة الجهازية : Systemic triggering factors

i. الإنتانات :

يمكن للإنتانات خاصةً الجرثومية أن تحدث أو تفاقم الصدف ، تم ملاحظة وجود انتان محرض عند أكثر من 45% من مرضى الصدف (18).

أشيع العوامل المتهمة : إنتانات العقديات streptococcal infections (خاصةً التهاب البلعوم) ، يمكن أيضاً عزل العقديات من مواقع أخرى للإنتانات مثل : الخراجات السنية ، القوباء ، التهاب النسيج الخلوي حول الشرج.

تكون الاستجابة المناعية ضمن اللوزة الحنكية palatine tonsils عند مرضى الصدف غير منتظمة مع زيادة تعبير عن CLA و مستقبل IL23 (54).

ii. HIV :

قد يسبب الانتان بفيروس عوز المناعة المكتسب تفاقم الصدف (18).

iii. عوامل غدية : Endocrine factors

يعتبر نقص كالسيوم الدم عامل محرض للصدف البثري المعمم.

رغم أن إعطاء مشابهات الفيتامين د الفعالة active vitamin D3 يسبب تحسن الصدف ، فإن المستويات الشاذة للفيتامين د لم تظهر أنها تسبب الصدف (18).

قد يتطور لدى الحوامل صدف بثري (يسمى أيضاً القوباء حثئية الشكل impetigo herpetiformis) و الذي قد يكون له علاقة بنقص كالسيوم الدم.

iv. الشدة النفسية : Psychogenic stress

من المعروف أن الشدة النفسية عامل جهازى محرض للصدف حيث أن الاستجابة للشدة تسبب زيادة مستويات الكورتيزول cortisol و التي يمكن قياسها لدى المرضى المصابين (55).

تسبب الشدة النفسية بدء المرض أو تفاقمه .

أثبتت إحدى الدراسات أن القلق و خدش الجلد عند مرضى الصدف لهما ارتباط مع زيادة شدة المرض و الحكة (56).

v. الأدوية Drugs :

تم اتهام عدة أدوية بإحداث الصدف خاصةً : الليثيوم lithium ، حاصرات بيتا β -blockers ، انترفيرونات IFNs ، مضادات الملاريا anti-malarial ، يمكن أن يسبب السحب السريع للستيروئيدات القشرية صدف بثري أو اشتداد الصدف اللويحي (18).

vi. الكحول، التدخين، البدانة Alcohol consumption , smoking and obesity :

ترتبط جميعها مع الصدف. بعض الدراسات تقترح أن التدخين له دور في بدء الصدف بينما البدانة من عواقب الصدف ، بينما دراسات أخرى تقترح أن كسب الوزن غالباً يسبق تطور الصدف (18).

المظاهر السريرية Clinical features :

مقدمة

الصدف اللويحي المزمن أشيع نمط للصدف الشائع يتميز بآفات حمامية وسفية محددة جيداً ، و بشكل أقل شيوعاً الأحمريّة الصدفية (إصابة كل سطح الجسم تقريباً) و الصدف النقطي (حطاطات و لويحات صغيرة متعددة منتشرة بشكل واسع) ، أحياناً تشاهد بثرات واضحة بالعين المجردة كما في الصدف البثري المعمم أو الصدف البثري الراجي الأخصي (18) .

من الملاحظ أن مرضى الصدف اللويحي المزمن من النمط الأول (HLA-Cw6+) type I psoriasis لديهم حدوث أبكر للصدف ، مرض منتشر أكثر، و تواتر نكس أكبر مقارنةً مع النمط الثاني type II psoriasis .

رغم أن حجم الآفات قد يتراوح من حطاطة دقيقة إلى أكثر من 20 سم كقطر فإن الموصفات الأساسية للآفة عادةً دائرية أو بيضوية أو متعددة الحلقات.

تشكّل آفات الصدف نتيجة ظاهرة كوبنر يعكس دور الرضوض.

بالإضافة إلى أن آفات الصدف محددة جيداً تكون أحياناً محاطة بحلقة شاحبة يشار إليها بـ Woronoff's ring.

الموجودات الكلاسيكية (وسوف ، حمامى ، سماكة) تعكس الموجودات النسيجية (تقرن غير سوي ، ارتشاح خلوي ، شواك ، تطاول و توسع الأوعية الشعرية القريبة من سطح الجلد).

نرى عند إزالة الوسوف البضاء الفضية السطحية سطح رطب يتميز بنزوف نقطية تسمى علامة أوسبيتز Auspitz sign هي الانعكاس السريري لتطاول الأوعية الدموية في الحليمات الأدمية مع ترقق البشرة فوق هذه الحليمات.

تكون آفات الصدف حاكّة غالباً خلال الطور المتفقم للمرض.

وجود حطاطات دقيقة تحيط بلويحات الصدف الموجودة أصلاً توحي بأن المريض بالطور غير المستقر للمرض بالإضافة إلى وجود حافة فعالة مع حمامى أكثر شدة حول آفات الصدف الأخذة بالاتساع.

قد تكون الآفات ممضة قليلاً.

تراجع الآفة يبدأ عادةً من المركز مما ينتج عنه آفات الصدف الحلقية (الشكل 2) .



الشكل 2 : لويحات حلقية للصداف بسبب الشفاء المركزي (18)

الصداف اللويحي المزمن Chronic plaque psoriasis:

يوجد توزع متناظر نسبياً في الصدف اللويحي المزمن للويحات حمامية وسفية محددة جيداً (الشكل 3 & 4) .

درجة إصابة سطح الجسد تتراوح من إصابة محدودة إلى إصابة واسعة الانتشار.

المناطق المفضلة للإصابة : الفروة ، المرفقين ، الركبتين ، المنطقة القطنية العجزية و كذلك اليدين و القدمين (الشكل 5).

تصاب المنطقة التناسلية عند أكثر من 45% من المرضى (18) (الشكل 6) .

قد تبقى اللويحات ثابتة في نفس المواقع لمدة أشهر إلى سنوات.

رغم أن مسار المرض مزمن فإن فترات من الهجوع التام يمكن أن تحدث (الهجوع لمدة 5 سنوات تم تسجيله عند حوالي 15% من المرضى) (18).

بما أن النسبة المئوية لإصابة سطح الجسد لا تعكس لوحدها شدة الآفات عند المريض تم اعتماد مؤشر المساحة و الشدة في الصدف (PASI : Psoriasis Area Severity Index) (الجدول 2).

حيث يوجد ناتج حسابي واحد لل PASI يعتمد على المساحة المصابة من سطح الجسد (بكل من المناطق التشريحية الأربعة : الرأس ، الطرفين العلويين ، الجذع ، الطرفين السفليين) و وضع درجة حسب التقييم السريري للآفات من حيث الحمamy ، الجسوء ، الوسوف .

يعتبر PASI حساب مرهق و يستخدم في الدراسات السريرية أكثر من العلاج الروتيني لمرضى الصدف.



الشكل 3 : لويحات الصدف. **A,B** لويحات محددة بشدة مع وسوف فضية على مناطق شائعة للإصابة (18)



الشكل 4 : لويحات صدف كبيرة متعددة. يوجد تناظر واضح في توزع اللويحات (18)



الشكل 5 : صدف راحي أخمصي. لويحات حمامية وسفية على الراحتين (**A**) و الأخمصين (**B**) (18)



الشكل 6 : صدف على المنطقة التناسلية. لويحات حمامية محددة جيداً مع وسوف على الحشفة و جسم القضيب عند البالغين (A) . صدف عند طفل : لويحة حمامية محددة جيداً بمنطقة الحفاض مع إصابة القضيب و الصفن (هذا يعاكس التهاب الجلد التأتبي الذي يعف عادةً عن منطقة الحفاض) (B) (18)

CALCULATION OF THE PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX				
Severity of psoriatic lesions				
[0, none; 1, slight; 2, moderate; 3, severe; 4, very severe]				
	Head	Trunk	Upper limbs	Lower limbs
Erythema	0 to 4	0 to 4	0 to 4	0 to 4
Induration	0 to 4	0 to 4	0 to 4	0 to 4
Scaling	0 to 4	0 to 4	0 to 4	0 to 4
Total score = ①	Sum of the above	Sum of the above	Sum of the above	Sum of the above
Area of psoriatic involvement				
[0, none; 1, <10%; 2, 10 to <30%; 3, 30 to <50%; 4, 50 to <70%; 5, 70 to <90%; 6, 90-100%]				
Degree of involvement = ②	0 to 6	0 to 6	0 to 6	0 to 6
Multiply ① × ②	① × ②	① × ②	① × ②	① × ②
Correction factor for area of involvement = ③	0.10	0.30	0.20	0.40
① × ② × ③	A	B	C	D
A + B + C + D = total PASI				

الجدول 2 : حساب مشعر المساحة و الشدة في الصدف PASI : Psoriasis Area Severity Index
مجال يتراوح من 0 إلى 72 (18)

الصدف النقطي Guttate psoriasis :

يشاهد الصدف النقطي بشكل أشيع عند الأطفال و المراهقين و يُسبق عادةً بإنتان بالطرق التنفسية العلوية (الشكل 7).

يوجد عند أكثر من نصف المرضى ارتفاع بعيار antiDNase B , antistreptolysin O , streptozyme titer مما يوحي بإنتان سابق بالعقديات (18).



الشكل 7 : الصدف النقطي. **A** حطاطات متعددة صغيرة منفصلة وسفية على الفخذين. **B** لدى المريض دليل على ظاهرة كوبنر الخطية بالإضافة إلى آفات نقطية مبعثرة. **C** حطاطات متعددة نتيجة ظاهرة كوبنر متعلقة بحرق شمسي (18)

الأحمرية الصدفية Erythrodermic psoriasis :

يتميز هذا النوع من الصدف بحمامي معممة و وسوف قد تحدث بشكل تدريجي أو بشكل حاد.

رغم وجود عدة أسباب للأحمرية فإن الدلائل التي تساعد على تشخيص الأحمرية الصدفية : لويحات سابقة بمواقع نموذجية ، تبدلات أظافر نموذجية ، الإصابة تعف عن مركز الوجه (18).

الأنماط البثرية Pustular variants :

الصدف البثري المعمم Generalized pustular psoriasis

في الصدف البثري المعمم تسيطر رشاحة العدلات على الصورة النسيجية مما يفسر البثرات العقيمة ، إضافة إلى وجود حمامي واسعة (الشكل 8).

يعتبر تظاهرة غير شائعة للصدف.

تتضمن العوامل المحرزة : الحمل ، السحب السريع للستيروئيدات أو العلاجات الجهازية الأخرى ، نقص كالسيوم الدم ، الانتانات ، و في حالة النمط الموضع استخدام المخدرات الموضعية.

الصدف البثري المعمم خلال الحمل يسمى أيضاً القوباء حلئية الشكل.

هناك عدة اضطرابات وراثية (مثل DIRA ، DITRA ، CARD14) تتميز بتظاهرات سريرية تشابه الصدف البثري المعمم موجودة في (الجدول 3) (57).

EXAMPLES OF INHERITED AUTOINFLAMMATORY DISEASES WITH CUTANEOUS MANIFESTATIONS						
Disease	Protein product of mutated gene (gene)	Mode of inheritance	Predominant ethnic group(s)	Age of onset	Clinical features	Treatment
DIRA (deficiency of interleukin-1 receptor antagonist)	Interleukin [IL]-1 receptor antagonist (<i>IL1RN</i>)	AR	Puerto Rican, Brazilian, Lebanese, Newfoundlanders, Dutch	Neonatal	Pustules within areas of erythema – appearance similar to pustular psoriasis (Fig. 45.11A) Sterile osteolytic bone lesions Neonatal distress	IL-1 antagonists, e.g. anakinra, rilonacept, canakinumab – often dramatic response
DITRA (deficiency of IL-36 receptor antagonist)*	Interleukin [IL]-36 receptor antagonist (<i>IL36RN</i>)	AR	Tunisian, Lebanese	Childhood to adulthood; can flare with pregnancy	Pustules within areas of erythema – resembles generalized pustular psoriasis (Fig. 45.11B)	Retinoids IL-1 antagonists – pustules may respond better than papulosquamous lesions Secukinumab
CAMPS (CARD14-mediated pustular psoriasis)*	Caspase-recruitment domain-containing [CARD], member 14 (<i>CARD14</i>)	AD	Caucasian	Early childhood	Generalized pustular psoriasis <i>CARD14</i> mutations also occur in familial (AD) pityriasis rubra pilaris <i>CARD14</i> is a psoriasis susceptibility gene (PSORS2)	Not known

الجدول 3 : أمثلة على أمراض التهابية ذاتية وراثية مع تظاهراتها الجلدية المميزة بالبثرات (58)

يمكن مشاهدة أربعة أنماط مميزة للصداف البثري المعمم :

١. تمط فون زومبوش Von Zumbusch pattern :

عبارة عن اندفاع معمم يبدأ فجأة بحمامى و تشكل بثرات (الشكل 8) .

يكون الجلد مؤلم خلال هذا الطور بالإضافة إلى وجود حمى و اعياء لدى المريض ، بعد عدة أيام يحدث شفاء للبثرات و يلاحظ تقشر واسع .

قد تحدث تسع دورات من الصدف البثري خلال فترة عشر سنوات (18).



الشكل 8 : صدف بثري معمم. منطقة حمامية واسعة مع بثرات عديدة و تشكل تجمعات قححية (18)

٢. النمط الحلقي Annular pattern:

يتميز بأفات حلقية مكونة من حمامى و قشور مع بثرات على المحيط (الشكل 9).

تكبر الآفات و تتوسع بنموذج centrifugal خلال فترة ساعات إلى أيام ، ثم يحدث شفاء مركزي.



الشكل 9 : الصدف البثري الحلقي. A,B لويحات حلقية التهابية متعددة حيث الحواف الفعالة مرصعة بالبثرات يتبعها التوسف. بينما تتوسع هذه الآفات يحدث شفاء مركزي (18)

٣. النمط الطفحي Exanthematic type:

هو طفح حاد لبثرات صغيرة تظهر فجأة و تختفي خلال عدة أيام ، يحدث عادةً بعد انتان أو قد يحدث نتيجة تناول أدوية معينة مثل الليثيوم.

لا يترافق عادةً مع أعراض جهازية (18).

يوجد تداخل overlap بين هذا النمط من الصدف البثري و الاندفاع البثري الدوائي الذي يسمى الطفح البثري الحاد المعمم AGEP : Acute generalized exanthematous pustulosis.

٤. النمط الموضع Localized pattern:

تظهر البثرات أحياناً على حافة لويحات الصدف الموجودة أصلاً ، يمكن مشاهدة ذلك خلال الطور غير المستقر للصدف اللويحي المزمن و بعد تطبيق مخرشات مثل القطران tars و الأنثرالين anthralin (18).

البثرات الراحى الأخمصى Pustulosis of the palms and soles

يتميز البثرات الراحى الأخمصى ببثرات عقيمة على سطح الراحيتين و الأخمصين مختلطة مع بقع صفراء بنية (الشكل 10) ، قد تشاهد أيضاً لويحات حمامية وسفية.

جزء قليل من المرضى لديهم صدف لويحي مزمن في مكان آخر من الجسد.

على عكس الصدف البثري المعمم ، البثرات تبقى موضوعة على الراحيتين و الأخمصين و مسار المرض مزمن.

الانتانات الموضعية و الشدة تعتبر عوامل محرضة ، التدخين قد يفاقم الحالة.

يعتبر البثر الراجي الأخصي واحداً من الكينونات الأكثر شيوعاً بالارتباط مع الآفات العظمية الالتهابية العقيمة ضمن متلازمة SAPHO التي تتألف من : التهاب غشاء زليل ، عد ، بثرات ، فرط تنسج عظمي ، التهاب عظام.



الشكل 10 : البثر الراجي الأخصي.
حطاطات متعددة عقيمة مختلطة مع بقع بنية
صفراء على راحة اليد (18)

التهاب جلد النهايات المستمر هالوبو Acrodermatitis continua of Hallopeau

يعتبر تظاهرة نادرة للصداف (18).

سريراً : بثرات على الجزء البعيد لأصابع اليد و أحياناً أصابع القدم (الشكل 11).

تشكل البثرات يتبعه عادةً التوسف و التجلب.

قد تتشكل البثرات أيضاً في سرير الظفر (تحت الصفيحة الظفرية) و قد تتساقط الصفيحة الظفرية.

قد يتحول إلى أشكال أخرى للصداف ، و قد يترافق مع اللسان الجغرافي.



الشكل 11 : التهاب جلد النهايات
المستمر ل هالوبو. حمامي و تقشر خفيف
للجزء البعيد من الاصبع ، بثرات ضمن سرير
الظفر و فقدان جزئي في الصفيحة الظفرية
(18)

صداف الفروة Scalp psoriasis

تعتبر الفروة واحدة من أشيع مواقع الإصابة بالصداف (18).

تكون الآفات منفصلة و محددة جيداً (و قد تلتحم الآفات بشكل كامل) بينما تكون أقل تحديداً في التهاب الجلد المثي، و مع ذلك يصعب التمييز بين الصدف و التهاب الجلد المثي و كلا الاضطرابين قد يتواجدان معاً.

عادةً تتقدم آفات الصدف لتصل إلى محيط الوجه و المناطق خلف الأذن و الوجه الخلفي العلوي للعنق (الشكل 12).

قد تأخذ الوسوف أحياناً مظهر شبيه بالأسبستوس asbestos و يمكن أن تكون ملتصقة بالشعر على شكل كتل تسمى السعفة الأميانتية pityriasis amiantacea (تشاهد السعفة الأميانتية أيضاً عند مرضى التهاب الجلد المثي و التهاب الجلد التأتبي مع انتان ثانوي و سعفة الفروة و لكن الصدف السبب الأشيع لها).

أحياناً تتطور حاصة في المناطق المصابة (18).

مرضى التهاب الجلد و العضل الذين لديهم إصابة بالفروة قد يكون لديهم آفات شبيهة الصدف.



الشكل 12 : إصابة الفروة بالصداف مع امتداد إلى العنق. الإصابة موجودة في مجرى السمع الخارجي أيضاً (18)

صداف الثنيات Flexural psoriasis

يتميز صدف الثنيات بلويحات رقيقة محددة جيداً زهرية إلى حمراء لماعة تتواجد عليها وسوف بشكل أقل بكثير من آفات الصدف اللويحي المزمن غير المعالج (الشكل 13).

أشيع مناطق الإصابة : الطية خلف الأذن ، الشق بين الإليتين ، الطية الإربية ، الإبط ، المنطقة تحت الثدي.

يستخدم مصطلح الصدف المقلوب (المعكوس) عندما تكون منطقة الثنيات هي الوحيدة المصابة.

الإنتانات الجرثومية أو الفطرية بالمبيضات يمكن أن تكون محرض لصداف الثنيات.

الشكل 13 : الصدف المقلوب.
لويحات حمامية لماعة في المنطقة تحت
الثدي تقتقر إلى الوسوف (18)



المخاطية الفموية Oral mucosa

تم ملاحظة آفات حمامية حلقية هاجرة مع توسف أبيض رطب عند مرضى التهاب جلد النهايات المستمر ل هالوبو و مرضى الصدف البثري المعمم ، أشيع موقع هو اللسان و قد تشاهد الآفات أيضاً على المخاطية الشدقية (18).

صدف الأظافر Nail psoriasis

تم تسجيل إصابة الأظافر عند 10 - 80% من مرضى الصدف (18).

تصاب أظافر اليدين بشكل أشيع من أظافر القدمين (الشكل 14).

المرضى الذين لديهم إصابة بالأظافر لديهم ميل أعلى لحدوث التهاب المفاصل الصدافي (18).

يصيب الصدف : مطرق الظفر ، سرير الظفر ، الطية تحت الظفر.

تبدلات الأظافر المتعلقة بالمطرق :

← خلل تقرن بشكل بؤري في الجزء القريب من مطرق الظفر تؤدي إلى تنقرات في الأظافر.

← إصابة الجزء المتوسط من المطرق تؤدي إلى ابيضاض الأظافر و فقدان شفافيتها (موجودات أقل شيوعاً).

← عند إصابة كامل مطرق الظفر يصبح الظفر هش و ضعيف الالتصاق مع السرير.

تبدلات الأظافر المتعلقة بالسرير :

← ظاهرة بقعة الزيت أو اللطخة السلمونية salmon patch التي تعكس تسرب الكريات البيضاء تحت الصفيحة الظفرية.

← النزوف الشظوية بسبب زيادة هشاشية الأوعية الشعرية في سرير الظفر.

← فرط تقرن تحت الظفر و انفكاك الظفر بسبب خلل تقرن بالجزء البعيد من سرير الظفر.

الشكل 14 : صدف الأظافر.
تنقرات على الصفيحة الظفرية ،
انفكك أظافر ، ظاهرة بقعة الزيت ،
فرط تقرن تحت الظفر، التهاب الطية
الظفرية القريبة مع فقدان الجلدية
خاصةً اصبع السبابة (18)



التهاب المفاصل الصدافي Psoriatic arthritis

يحدث التهاب المفاصل الصدافي عند 5 - 30% من مرضى الصدف الجلدي ، تظهر أعراض التهاب المفاصل الصدافي قبل إصابة الجلد عند نسبة صغيرة من المرضى 10 - 15% (1).

لا يوجد اختبارات مصلية نوعية لوضع تشخيص التهاب المفاصل الصدافي .

المشعر الهام هو تبدلات تآكلية على الصورة الشعاعية و التي قد تحدث بعد سنوات من حدوث التهاب المفاصل الصدافي.

التهاب المفاصل الصدافي أكثر انتشاراً بين المرضى الذين لديهم صدف شديد نسبياً.

عوامل الخطورة لإصابة شديدة بالتهاب المفاصل الصدافي تتضمن : بدء المرض في عمر مبكر ، الجنس الأنثوي ، إصابة مفاصل متعددة ، استعداد وراثي ، علامات شعاعية بشكل مبكر في سياق المرض (18).

الأشكال الخمسة الرئيسية للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي موجودة في (الجدول 4) (59).

حسب دراسة على 1511 مريض لديهم صدف لويحي مزمّن تبين أن :

20% من المصابين لديهم التهاب مفاصل صدافي.

إصابة المفصل البعيد بين السلاميات (DIP (distal interphalangeal) تُلاحظ عند قرابة 40% من مرضى التهاب المفاصل الصدافي.

التهاب المفاصل المشوه (الجادع) عند 5% (60).

يمكن أن يحدث لدى مرضى التهاب المفاصل الصدافي أيضاً : التهاب الأوتار و التهاب المراكز و انتفاخ (تورم) الأصابع ، نسبة تواجد انتفاخ الأصابع و التهاب المراكز عند مرضى التهاب المفاصل الصدافي 20% تقريباً (18).

إصابة الأظافر عند مرضى الصدف هي مشعر يمكن التنبؤ من خلاله بإصابة مصاحبة بالتهاب المفاصل الصدافي (61).

من المهم التشخيص المبكر لالتهاب المفاصل الصدافي حيث أن تقدم المرض ينتج عنه عادةً تدمير غير عكوس للمفاصل و فقدان وظيفتها.

الأشكال الخمسة الرئيسية للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي

النمط	الموجودات السريرية
١- التهاب قليل المفاصل غير متناظر و التهاب مفاصل مفرد (النمط الأكثر شيوعاً)	١- التهاب مفاصل الـ DIP والـ PIP في اليدين و القدمين (الشكل 15) ١- إصابة الـ PIP أو كلا الـ DIP و PIP لإصبع واحد يمكن أن ينتج عنه إصبع النقانق sausage digit (الشكل 16) ١- إصابة مفاصل MCP غير شائعة (على عكس التهاب المفاصل الرثياني) ١- قد تترافق مع التهاب في المفاصل الكبيرة
٢- التهاب المفاصل البعيدة بين السلاميات DIP	١- الإصابة حصراً في مفاصل الـ DIP ١- تظاهرة كلاسيكية لكن غير شائعة ١- قد تصبح المفاصل ثابتة على وضعية معينة
٣- الشكل الشبيه بالتهاب المفاصل الرثياني (يصعب التمييز بينهما سريرياً)	١- التهاب مفاصل عديد متناظر يصيب المفاصل الصغيرة و متوسطة الحجم خاصة MCP و PIP و الرسغ و الكاحل و المرفق ١- العامل الرثياني RF سلبي لدى معظم المرضى
٤- التهاب المفاصل المشوه (النمط الأقل شيوعاً)	١- التهاب مفاصل شديد سريع التطور ينتج عنه تدمير المفاصل و تشوه دائم ١- تصبح الأصابع أقصر ، أعرض ، أكثر طراوةً بالجس بسبب انحلال العظم، كما تحدث ظاهرة التليسكوب telescoping phenomenon
٥- التهاب الفقار و المفصل العجزي الحرقفي	١- يشبه التهاب الفقار الذي يشاهد في التهاب الفقار المقسط بالإضافة إلى التهاب مفاصل محوري و إصابة الركبتين و المفصل العجزي الحرقفي ١- يكون الـ HLA-B27 ايجابي لدى غالبية المرضى و قد يكون لديهم ارتباط مع داء معوي التهابي و/أو التهاب العنبة

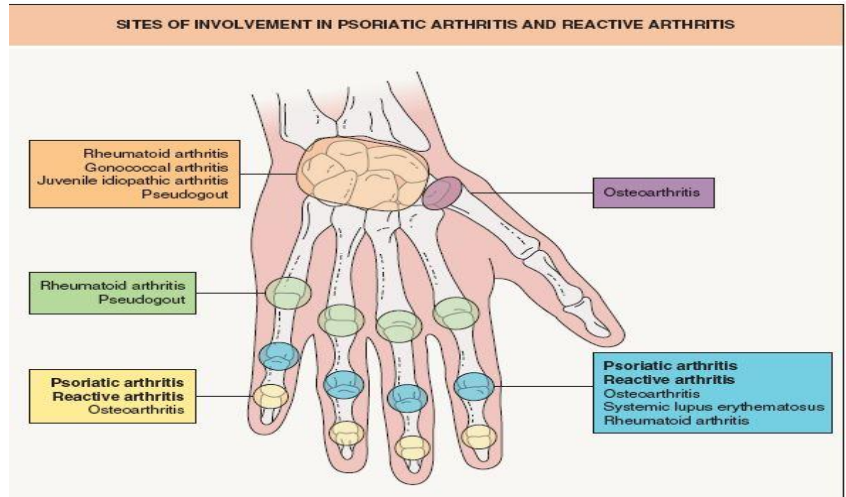
الجدول 4: الأشكال الخمسة الرئيسية للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي. المرضى الذين لديهم التهاب مفاصل صدافي قد يكون لديهم أيضاً التهاب أوتار ، التهاب مرتكزات ، انتفاخ بالأصابع (18)

DIP: distal interphalangeal المفاصل البعيدة بين السلاميات

PIP: proximal interphalangeal المفاصل القريبة بين السلاميات

MCP : metacarpophalangeal المفاصل السنية السلامية

الشكل 15 : مواقع إصابة المفاصل في سياق التهاب المفاصل الصدافي و التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً) (18)



الشكل 16 : التهاب المفاصل
الصدافي. إصابة غير متناظرة
للمفاصل البعيدة بين السلاميات
DIP و المفاصل القريبة بين
السلاميات PIP. إصبع النفاق
(الإصبع الثالث من الجانبين)
ناتج عن إصابة ال DIP و ال
PIP لنفس الإصبع

ملاحظة : يوجد تسمك و تلون
أصفر و تفتت عدة أطراف (18)



اضطرابات ذات صلة مع الصدف : Disorders related to psoriasis

تتشارك بعض الاضطرابات مع الصدف بمظاهر سريرية و نسيجية هامة لكنها تعتبر كينونات مرضية مستقلة بناءً على المورثات ، الوبائيات ، المظاهر السريرية.

الوحمة البشرية الثلوية الخطية الالتهابية ILVEN

تتميز بأفات خطية صدفية الشكل (لويحات حمامية و وسفية) تتبع خطوط بلاشكو.

بالاعتماد على الازمان و التعنيد على العلاج يعتقد أنها كينونة منفصلة عن الصدف الخطي.

التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً)

مظاهر هذه المتلازمة : التهاب إحليل ، التهاب مفاصل ، موجودات عينية ، قرحات فموية بالإضافة إلى آفات جلدية شبيهة بالصداف.

الاضطراب غير شائع عند الأطفال ، يحدث عند الرجال بشكل أكثر تواتراً مقارنةً بالنساء (18).

له علاقة قوية بإيجابية HLA-B27.

قد يكون التهاب الإحليل خفيف أو شديد مترافق مع اختلالات مثل التهاب المثانة ، التهاب عنق الرحم ، التهاب البوق.

الكلاميديا التراخومية chlamydia trachomatis هي المسبب الرئيسي لالتهاب الإحليل و قد تحرض كامل المتلازمة ، كما يمكن لانتانات أخرى مثل الشيغيلا shigellosis أن تسببها (18).

الموجودة العينية الشائعة عند الأفراد المصابين هي التهاب الملتحمة كما قد يحدث أيضاً التهاب القرنية ، التهاب العنبة ، الزرق ، التهاب القرنية.

التظاهرات المفصالية الأكثر تواتراً هي التهاب عديد المفاصل و التهاب المفصل العجزي الحرقفي.

تحدث الآفات الجلدية عند حوالي 5% من مرضى التهاب المفاصل الارتكاسي مع ميل لإصابة الأخمصين ، السطوح الباسطة للساقين ، القضيبي ، الجزء الظهري لليدين ، أصابع اليدين ، الأظافر ، الفروة (18) (الشكل 17). عادةً تكون آفات الأخمصين بثرية و غالباً تُغطى بقشرة صفراء سميكة.

اللويحات الصدفية على القضيبي تسمى التهاب الحشفة الدائري *blanitis circinate*.

مسار المرض عادةً محدد لذاته (الاستمرار أسابيع إلى أشهر) ، بعض المرضى يكون المرض لديهم مزمن و يسبب العجز.

قد يحدث هذا الاضطراب عند المرضى المصابون بال HIV و يكون شديد لديهم.



الشكل 17 : التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً). **A** و **B** آفات أخمصية تسمى تقرن الجلد السيلاني، كمية الوسوف متفاوتة ، عند تشكل البثرات العقيمة تختلط الآفات عادةً مع بقع بنية صفراء . **C** آفات حطاطية وسفية على جسم القضيبي (18)

الجلاد البشري تحت الطبقة المتقرنة (داء سنيديون ويلكنسون Sneddon –Wilkinson)

يتميز هذا الاضطراب بآفات حلقة تبدأ عادةً في الثنيات (الشكل 18 A) و بثرات عقيمة سطحية جداً (تحت الطبقة المتقرنة) (الشكل 18 B).

قد يتشكل نتيجة الجاذبية خط فاصل في بعض البثرات بحيث يكون السائل الرائق في الأعلى و القيح في الأسفل. تستبدل البثرات التي تشفى بتقشر سطحي ثم تتشكل بثرات جديدة.

قد يرتبط المرض مع اضطراب دموي هو *IgA paraproteinaemia*.

يعتبر هذا الاضطراب كينونة مستقلة عن الصدف البثري ، رغم أن بعض المؤلفين لديهم تساؤلات حول ذلك.



الشكل 18: الجلاد البشري تحت الطبقة المتقرنة. **A** لويحات حلقيه على الإبط مع بثرات صغيرة ، تآكلات ، وسوف على المحيط . **B** العديد من البثرات الهشة ، تحت الطبقة المتقرنة تنشأ على أرضية حمامية. يمكن أن يحدث تجمع للبثرات مشكلةً آفات أكبر بالحجم. يوجد تقاطع overlap هام مع الصدف البشري (18)

الارتباط بين الصدف و الأمراض الأخرى :

الارتباط مع الأمراض الجلدية

يوجد تباين واضح في نسبة الإصابة بالأمراض الجلدية الأرجية بين مرضى الصدف و مجموعة الشاهد المماثلة بالعمر غير المصابة بالصدف :

تواتر التهاب الجلد التأتبي ، الربو ، الشرى ، التهاب الجلد التماسي الأرجي أقل عند مرضى الصدف.

في دراسة على مرضى التهاب الجلد التأتبي : نسبة الإصابة عند مرضى الصدف أقل 50 مرة مقارنةً مع المرضى غير المصابين بالصدف (1) .

تفسير ذلك هو الاختلاف المناعي بين هاتين الحالتين حيث تسيطر Th1 في الصدف و Th2 في التهاب الجلد التأتبي.

توجد علاقة بين الصدف و الحزاز البسيط المزمن :

إذا كانت آفة الصدف حاككة قد يتطور عليها حزاز بسيط مزمن بشكل متراكب فيصبح السطح لماع مع زيادة وضوح خطوط الجلد.

بما أن الحزاز البسيط المزمن حاكك بحد ذاته فإن الفك قد يسبب ظهور آفات الصدف (ظاهرة كوبنر) عندها يدخل المريض بحلقة مفرغة و خطة العلاج يجب أن تشمل كلا الاضطرابين.

يتميز التهاب الجلد المني بلطخ زهرية إلى حمراء مع وسوف صفراء دهنية أحياناً ، المواقع المفضلة : الفروة ، مركز الوجه ، الأذنين ، المنطقة أمام القص ، المناطق المذحية ، يمكن مشاهدة التظاهرات السريرية للصدف و التهاب الجلد المني معاً عند بعض المرضى لذلك بعض المؤلفين يفضلون استخدام مصطلح الصدف المني (18) seborrheic dermatitis.

الارتباط مع الإنتانات

آفات الصدف نادرًا ما تصاب بالانتان الثانوي بالجراثيم (مثل القوباء) على عكس التهاب الجلد التأتبي. قد يكون تفسير هذه المقاومة ضد الانتانات الجرثومية الثانوية هو زيادة إنتاج الببتيدات المقاومة للميكروبات antimicrobial peptides المشتقة من الجلد مثل ال defensins (18). يزداد عند مرضى الصدف انتشار الإصابة الظفرية الفطرية (بأنصاف المبيضات المبيض أو الفطور الجلدية dermatophytes) بمعدل تقريباً 18% مقارنةً مع مجموعة الشاهد (62). يلاحظ في صدف الثنيات زيادة الإصابة بالانتانات المرافقة بالمبيضات و تم اتهامها كعامل محرض موضعي.

الارتباط مع السرطان

قد يكون لدى مرضى الصدف معدل وقوع أعلى قليلاً لجميع الخباثات مقارنةً مع عموم الأشخاص ، و معدل أعلى بشكل هام لسرطانات الجلد غير الميلانية non melanoma skin cancer عند المرضى الذين تلقوا علاج ضوئي (63). أظهرت الدراسات أن مرضى الصدف الذين تلقوا أكثر من 200 جلسة علاج بال PUVA لديهم زيادة خطر تطور سرطانات الجلد خاصةً SCCs (squamous cell carcinoma) سرطانة شائكة الخلايا. كما أن استخدام السكلوسبورين عند مرضى سبق علاجهم بال PUVA يزيد معدل حدوث ال SCCs بشكل هام. يوجد جدل فيما اذا كان المرضى الذين تلقوا علاج بال PUVA لديهم زيادة خطر وقوع الميلانوما الجلدية أم لا (18).

الارتباط مع الأمراض الداخلية

تكون الأمراض القلبية الوعائية مثل : احتشاء العضلة القلبية ، أمراض الشرايين المحيطية ، الحوادث الوعائية الدماغية أكثر شيوعاً عند مرضى الصدف الشديد.

يلاحظ عند مرضى الصدف الشديد :

زيادة ثلاثة أضعاف في خطر حدوث احتشاء العضلة القلبية.

نقص بين 3.5 - 4.4 سنة عن العمر المتوقع .

ذلك ناتج عن زيادة خطر حدوث المتلازمة الاستقلابية (الجدول 5) (66 - 64).

تكون المستويات المصلية للبروتين الارتكاسي C (CRP) مرتفعة عند مرضى التهاب المفاصل الصدافي و ارتفاع مستويات ال CRP يمثل عامل خطر لتطور الأمراض القلبية الوعائية (18).

أظهرت الدراسات أن IL6, TNF- α (التي تدخل في الآلية المرضية للصداف) يمكن أن تؤثر على الخلايا الشحمية و تحدث اضطراب في شحوم الدم dyslipidemia (لم يظهر بشكل واضح أن العلاج بمثبطات ال TNF- α تنقص خطر تطور المرض القلبي الوعائي).

يزداد أيضاً لدى مرضى الصدف خطر تطور خثرات وريدية.

في دراسة أجريت على 142 بالغ مصابون بالصداف : بلغت نسبة الإصابة بتشحم الكبد غير الكحولي 59% من المرضى و يرتبط مع وجود بدانة ، ارتفاع شحوم الدم ، متلازمة استقلابية و التهاب مفاصل صدافي (67).

استخدام الميثوتركسات لفترة طويلة يرتبط مع خطر هام للأذية الكبدية عند مرضى الصدف بينما نفس الجرعة عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني لا ترتبط مع نفس الاحتمالية للسمية الكبدية (سبب هذا الاختلاف غير معروف بشكل واضح ، أحد التفسيرات وجود المتلازمة الاستقلابية عند مرضى الصدف) (18).

يتشارك الصدف مع داء كرون و التهاب الكولون القرصي بالعلاقة مع التهاب المفصل العجزي الحرقفي و إيجابية ال HLA-B27 (68).

أمراض أخرى تتشارك مع الصدف من خلال المورثات المتورطة في آليتها المرضية (المورثات المتهمه في الصدف موجودة في الجدول 1).

إحدى الدراسات اقترحت وجود علاقة بين الصدف و أمراض الكلية (69).

معايير التشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية

- ← قياس محيط الخصر المرتفع (حسب معايير خاصة بكل بلد).
- ← ارتفاع الشحوم الثلاثية TG (أكبر أو يساوي 150 مغ/دل).
- ← انخفاض ال HDL (أقل من 40 مغ/دل عند الذكور و أقل من 50 مغ/دل عند الاناث).
- ← ارتفاع ضغط الدم (الانقباضي أكبر أو يساوي 130 و /أو الانبساطي أكبر أو يساوي 85 مم زئبقي).
- ← ارتفاع سكر الدم الصيامي (أكبر أو يساوي 100 مغ/دل).

الجدول 5 : معايير التشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية. يتم تعريف المتلازمة الاستقلابية بوجود ثلاثة من هذه المعايير الخمسة (70)

التشخيص التفريقي Differential diagnosis :

يعتبر التهاب الجلد المثي و كذلك الحزاز البسيط المزمن من التشخيص التفريقية للصداف ، لكن من الممكن أن يتواجد أياً منهما مع الصدف.

يمكن أن يتطور الصدف في أماكن التهاب الجلد التماسي (بسبب ظاهرة كوبنر).

عند تواجد لوحة مفردة أو عدد محدود من اللويحات الحمامية (خاصةً عندما تكون معندة على العلاج) يجب إجراء فحص نسيجي لاستبعاد أن تكون SCC in situ سرطانة شائكة الخلايا موضعة في المكان (مثل بوفن Bowen أو أحمرية كيرات) (18).

أحياناً تكون الخزعة النسيجية ضرورية للتمييز بين الصدف اللويحي المزمن و الفطار الفطرائي.

آفات الصدف محدودة العدد و ذات الشكل الحلقي تدخل كتشخيص تفريقي مع سعة الجسد.

بما أن التهاب الجلد و العضل يمكن أن يصيب الفروة ، المرفقين ، الركبتين قد يشخص بشكل خاطئ على أنه صدف.

عندما تصيب لوحيات الصدف الوجه الأمامي للساقين يمكن أن تشخص بشكل خاطئ على أنها حزاز مسطح ضخامي (وجود آفات بنفسجية نموذجية في أماكن أخرى و إصابة مخاطية يشير إلى الحزاز).

يوجد تقاطع سريري overlap ما بين الصدف اللويحي الراحي الأخصي و الأكزيما المتقرنة على الراحيتين و الأخصيين (كلاهما يتفاقم بالرضوض المتكررة و يحتوي على تشققات) ، لكن الحواف المحددة للآفات ترجح الصدف كذلك وجود إصابة بالفروة أو أماكن أخرى تمنح أدلة على تشخيص الصدف.

التشخيص التفريقي للأحمرية الصدفية : الأسباب الأخرى للأحمرية مثل متلازمة سيزاري ، النخالية الشعرية الحمراء ، التفاعلات الدوائية.

التشخيص التفريقي للصدف النقطي : نظير صدف صغير اللويحات ، النخالية الحزازانية المزمنة ، السفلس الثانوي ، النخالية الوردية.

التشخيص التفريقي لصدف الثنيات : التهاب الجلد المثي ، التهاب الجلد التماسي ، داء المبيضات الجلدي (من الممكن تواجد الصدف و المبيضات بشكل متزامن) ، سعة، داء باجيت خارج الثدي ، داء الناسجات بخلية لانغرهانس يجب أخذه بعين الاعتبار (عند الأطفال أكثر من البالغين).

تدخل سعة الفروة أحياناً كتشخيص تفريقي مع صدف الفروة.

عند وجود بثرات واسعة الانتشار على أرضية حمامية يجب التفكير بالصدف البثري المعمم و كذلك الاندفاع الدوائي البثري (يسمى الاندفاع البثري الطفحي الحاد المعمم AGEF) ، الموجودات النسيجية متشابهة لكلا الاضطرابين تتضمن بثرات سفاجية ل كوجوي Kogoj و خراجات دقيقة ضمن الطبقة المتقرنة (تواجد الحمضات يرجح الاندفاع الدوائي البثري).

التشخيص التفريقي عند وجود بثرات على الراحيتين الأخصيين و كذلك التهاب جلد النهايات المستمر ل هالوبو هي الفطور الجلدية dermatophytes و التهاب جلد مع انتان ثانوي.

التشخيص التفريقي للشكل الحلقي من الصدف البثري تتضمن Sneddon-Wilkinson و الأسباب الأخرى للبثرات تحت الطبقة المتقرنة موجودة في (الجدول 6).

التشخيص التفريقي للبثرات تحت الطبقة المتقرنة	
المرض	الأدلة النسيجية
✓ القوباء	١٤ جراثيم إيجابية لتلوين غرام ضمن جوف الفقاعة
✓ داء المبيضات	١٤ خمائر و خيوط كاذبة ضمن الطبقة المتقرنة
✓ انتانات الفطور الجلدية dermatophytes	١٤ خيوط متفرعة ضمن الطبقة المتقرنة
✓ التهاب الأجرية الشعرية	١٤ بثرات عند فوهة الجريب الشعري و ضمن القمع
✓ الفقاع الورقي ، الفقاع الحمامي	١٤ DIF : خلايا منحلة الأشواك ١٤ IIF : تواجد أضداد IgG موجهة للديسموغلين 1
✓ فقاع ال IgA ، نمط الجلاد البثري	١٤ DIF>IIF : توضع أضداد IgA بين الخلايا موجهة

تحت الطبقة المتقرنة	للديسموكولين 1
✓ الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرنة (داء سنيدون ويلكنسون) (Sneddon-Wilkinson)	✗ لا يمكن تمييزه عن فقاع ال IgA إلا من خلال سلبية DIF
✓ الصدف البثري	✗ بثرات سفاجية
✓ الاندفاع البثري الطفحي الحاد المعمم AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis)	✗ بثرات سفاجية خفيفة (أقل سيطرة من الصدف البثري) بالإضافة إلى حمضات
✓ الملان البثري الوليدي العابر	✗ بثرات تحت الطبقة المتقرنة و ضمن الطبقة المتقرنة ✗ القليل من الحمضات
✓ البثور الطرفي عند الأطفال	✗ بثرات تحت الطبقة المتقرنة ، القليل من الحمضات

الجدول 6 : التشخيص التفريقي للبثرات تحت الطبقة المتقرنة (18)

DIF : direct immunofluorescence التآلق المناعي المباشر

IIF : indirect immunofluorescence التآلق المناعي غير المباشر

التشريح المرضي Pathology :

الآفات الحطاطية الوسفية

① الآفة البدئية :

المظاهر النسيجية للآفة البدئية للصداف (حطاطة بحجم رأس الدبوس) لا تكون مشخصة بعد.

تشاهد رشاحة سطحية حول وعائية من اللمفاويات و البالعات ضمن الأدمة بالإضافة إلى وذمة بالحليمات و توسع بالأوعية الشعرية.

في الآفات الطفحية النقطية الحادة : يكون زوال تحبب الخلايا البدنية مظهر ثابت (18).

يوجد شواك خفيف في البشرة بدون خلل تقرن ، الخلايا الكيراتينية تبدو متوذمة.

يتم تحديد البالعات من خلال الواسم CD 68 ، تظهر اللمفاويات في البشرة مترافقة مع سفاج بؤري خفيف (18).

لا يمكن الكشف عن العدلات في طور الباكر.

② الآفة الفعالة :

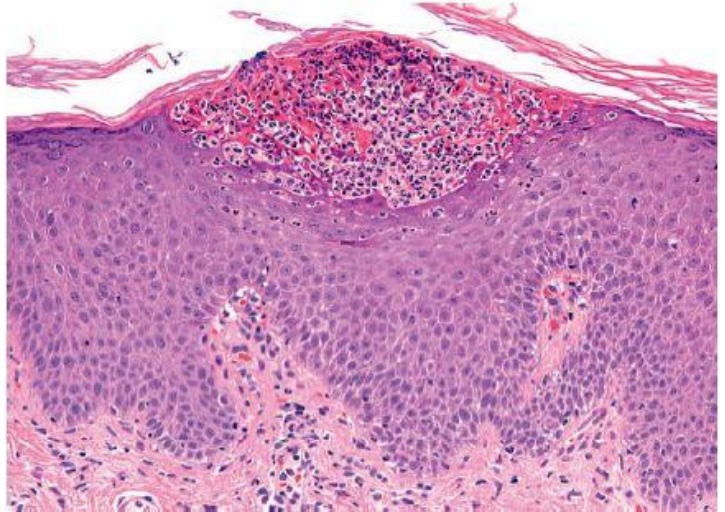
توصف الآفة النقطية المتطورة بشكل كامل أو حافة لويحة صدف آخذة بالاتساع كأفة فعالة active lesion.

المظاهر النسيجية للآفة الفعالة مشخصة للصداف.

يزداد عدد و طول الأوعية الشعرية ضمن الأدمة الحليمية و تأخذ مظهر متعرج ، و ذمة خاصة في ذرى الحليمات ، رشاحة حول وعائية مختلطة من اللمفاويات و البالعات و العدلات.

ضمن البشرة : شواك مع تراكم بؤري للعدلات و اللمفاويات ، سفاج ، تغيب الطبقة الحبيبية فوق بؤر السفاج و نشاهد خطل تقرن في الطبقة المتقرنة (الخلايا المتقرنة لا تزال تحتفظ بنوى مسطحة).

تراكم العدلات ضمن البثرات السفاجية يسمى البثرات السفاجية ل كوجوي spongiform pustules of Kogoj (الشكل 19) و تراكم العدلات في الطبقة المتقرنة (تكون محاطة بخطل التقرن) يسمى الخراجات الدقيقة ل مونرو microabscesses of Munro (18).



الشكل 19 : البثرة السفاجية ل كوجوي Kogoj. تجمع العدلات في الجزء العلوي من الطبقة الشائكة (18)

③ الآفة المستقرة :

ضمن الأدمة الحليمية : تكون الأوعية الشعرية متطاولة و متعرجة تمتد إلى الأعلى على كامل الحليمات الأدمية المتطاولة التي تأخذ شكل الهراوة club-shaped ، طبقة رقيقة من الخلايا البشروية تغطي ذرى هذه الحليمات الأدمية (مما يفسر ظاهرة أوسبيتز) ، تشاهد رشاحة بسيطة حول وعائية تتألف بشكل أساسي من لمفاويات و بالعات (18).

ضمن البشرة : فرط تكاثر البشرة يصل إلى النموذج المميز في هذه المرحلة (الشكل 20) ، تكون الاستطالات البشروية متطاولة و لها مظهر مربع ، قاعدة بعض الاستطالات البشروية تندمج مع بعضها ، خطل تقرن بؤري مع غياب الطبقة الحبيبية ، في بعض الآفات يمكن مشاهدة بثرات Kogoj و Munro أيضاً (18).



الشكل 20 : صدف لويحي مستقر. فرط تصنع بشروي مع شكل مربع للاستطالات البشروية ، تطاول الحليمات الأدمية ، توسع الأوعية الدموية السطحية ، نقص الطبقة الحبيبية، خطل تقرن ، إضافة إلى العدلات (خراجات مجهرية ل Munro) (18)

الصداف البشري

تراكم العدلات هو المظهر المسيطر في الصدف البشري.

البثرات السفاجية ل كوجوي spongiform pustules of Kogoj و الخراجات الدقيقة ل مونرو microabscesses of Munro تشاهد في الصدف البشري بشكل واضح (18).

العلاج Treatment:

مقدمة

عند تدبير مريض الصدف يجب التركيز على الجلد إضافة إلى الأمراض الأخرى المرافقة أو التي قد تتطور لديه.

يتم اختيار العلاج المناسب لكل مريض على حدة حسب اعتبارات هي : امتداد المرض و تأثيره على نوعية حياة المريض بالإضافة إلى الفوائد المحتملة و الآثار الجانبية المتوقعة للعلاجات المتوافرة الموضعية أو الجهازية أو العلاج الضوئي.

الطبيعة المزمنة للصداف جعلت من الضروري اعتماد مقاربة طويلة الأمد و تجنب الحلول السريعة قصيرة الأمد التي قد تسبب حالة مرضية ارتكاسية أشد (18).

من الضروري تقديم المشورة للمريض و أفراد عائلته فيما يتعلق بتطور المرض و استراتيجيات العلاج.

العلاجات الموضعية

تم تطوير القواعد الإرشادية Guidelines لعلاج الصدف بالعلاجات الموضعية من قبل الأكاديمية الأمريكية الجلدية American Academy Of Dermatology (71).

١. الستيروئيدات القشرية Corticosteroids

أصبحت الستيروئيدات القشرية الموضعية أساسية في علاج الصدف منذ بداية استخدامها في بداية ال 1950s (18).

تعتبر خط أول في علاج الصدف الخفيف إلى متوسط الشدة و في مواقع مثل الثنيات أو المنطقة التناسلية حيث يمكن أن تسبب العوامل الموضعية الأخرى تخريشاً للجلد ، لها فعالية مضادة للالتهاب بشكل مثبت.

تتوفر الستيروئيدات الموضعية بعدة أشكال : مرهم ointment ، رهم cream ، دهن lotion ، هلام gel ، رغوة foam ، بخاخ spray ، شامبو shampoo (72).

الشكل الأكثر فعالية عموماً هو المرهم من خلال خواصه المحبة للدسم ، التطبيق تحت غطاء بلاستيكي يعزز امتصاص الستيروئيدات الموضعية.

أظهر تطبيق الستيروئيدات الموضعية مرة يومياً فعالية مماثلة لتطبيقها مرتين يومياً و يمكن الحفاظ على هجوع طويل الأمد من خلال تطبيقها مرة كل عدة أيام (كل 2 أو 3 أيام أو بنهاية الأسبوع لتجنب ظاهرة الارتداد التي تحدث سريعاً بعد إيقاف العلاج خلال أيام إلى أسابيع) (73).

استطبابات و مضادات استطباب الستيروئيدات القشرية الموضعية يمكن تلخيصها في (الجدول 7).

في دراسة أجريت لمدة 12 أسبوع لاختبار تطبيق مرهم betamethasone dipropionate كعلاج صيانة بالمقارنة مع دواء غفل placebo كانت النتيجة حدوث هجوع لدى 74% من مجموعة العلاج ب betamethasone dipropionate مقابل 21% من مجموعة الدواء الغفل (73).

لا معلومات متوافرة عن الاستخدام المطول للستيروئيدات الموضعية لأكثر من ثلاثة أشهر.

المشاركة بين العلاجات الموضعية يمكن أن يحقق فوائد مثل الاستفادة من التأثير السريع للستيروئيدات الموضعية و إمكانية العلاج طويل الأمد بعوامل موضعية أخرى مثل مشابهات الفيتامين د.

استطبابات و مضادات استطباب الستيروئيدات القشرية الموضعية

الاستطبابات :

- ١٤ صداف خفيف إلى متوسط الشدة : خط أول كعلاج مفرد أو كمشاركة.
- ١٤ صداف شديد : غالباً كمشاركة مع مشابهات الفيتامين د ، ريتنويد موضعي ، أنثرالين anthralin ، قطران tar ، أيضاً كمشاركة مع العلاجات الجهازية أو العلاج الضوئي.
- ١٤ صداف الثنيات أو الوجه : كعلاج مفرد (عادةً ستيروئيد موضعي ضعيف القوة).
- ١٤ اللويحات المعنّدة على العلاج : يمكن تطبيقها تحت غطاء بلاستيكي.

مضادات الاستطباب :

- ١٤ الانتانات الجرثومية ، الفيروسية ، الفطرية.
- ١٤ ضمور الجلد.
- ١٤ التهاب جلد تماسي أرجي بسبب الستيروئيدات أو مكونات السواغ.
- ١٤ الحمل أو الإرضاع*.

الجدول 7 : استطبابات و مضادات استطباب الستيروئيدات القشرية الموضعية. الكميات القصوى

المسموح بها : 50 غ/أسبوع للستيروئيدات القوية جداً ، 100 غ/أسبوع للستيروئيدات القوية

*يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام الستيروئيدات الموضعية الضعيفة أو متوسطة القوة (18)

٢. مشابهات الفيتامين د Vitamin D3 analogues

أصبحت مشابهات الفيتامين د متوفرة كعلاج موضعي للصداف في بداية 1990s (18).

تنشط مشابهات الفيتامين د تكاثر البشرة و تؤدي إلى تمايز طبيعي من خلال تحسين تشكل الغلاف المتقرن و تفعيل أنزيمات Transglutaminase ، كما أنها تثبط عدة وظائف للعدلات (18).

بفضل فعاليتها العلاجية و سميتها المحدودة أصبح calcipotriene (calcipotriol) و مشابهات أخرى للفيتامين د خط أول في علاج الصداف (74).

يلخص (الجدول 8) الخواص الرئيسية لمشابهات الفيتامين د المتوفرة تجارياً.

أظهر calcipotriene عند استخدامه كعلاج مفرد فعالية في خفض قيمة ال PASI 60% تقريباً بعد 8 أسابيع من العلاج (18).

بالممارسة السريرية يتم استخدامه كعلاج مشترك مع الستيروئيدات الموضعية .

عند مشاركة calcipotriene مع betamethasone dipropionate على شكل مرهم يلاحظ انخفاض قيم ال PASI 70% تقريباً ، و عند استخدامه على شكل جيل يؤدي إلى شفاء صدف الفروة عند 70% تقريباً من المرضى (75,76).

VITAMIN D ₃ ANALOGUES			
	Calcipotriene/calcipotriol	Calcitriol	Tacalcitol
Concentration	50 mcg/g	3 mcg/g	2 mcg/g; 4 mcg/g
Formulations	Ointment, cream, lotion, solution, foam	Ointment	Ointment, lotion
Frequency	BID	BID	BID; daily
Maximum weekly amount*	100 g	200 g	70 g; 70 g [†]
Chemical structure	26,27-cyclo-vitamin D ₃ 22,23 double bond Transposition of the 25-OH to the 24 position	1 α ,25-dihydroxy vitamin D (active natural vitamin D ₃)	1 α ,24-dihydroxy vitamin D ₃
Inactivating enzymes	22,23-reductase; 24-oxido-reductase	24-hydroxylase	25-hydroxylase

*To avoid hypercalcemia.
[†]Maximum weekly amount for 8 weeks of treatment.

الجدول 8 : مشابهاة الفيتامين د. يجب تجنب هذه الأدوية أو الحد من استخدامها عند المرضى الذين لديهم خلل في العظام أو استقلاب الكالسيوم (مثل مرضى الساركويد) أو قصور كلوي ، تصنف C بالحمل. إذا استخدمت كعلاج مساعد مع العلاج الضوئي يجب تطبيقها بعد الجلسة أو قبلها بعدة ساعات على الأقل لأنها قد تقلل اختراق الضوء للجلد (18)

BID : twice daily مرتين يومياً

٣. الأنثرالين Anthralin ديثرانول (Dithranol)

لا يزال يستخدم كعلاج للصداف (متوفر منذ 1916) لكن بشكل أقل من السابق ، له تأثير مضاد للتكاثر (يثبط تكاثر البشرة) كما يثبط إنتاج الخلايا اللمفاوية التائية و الجذب الكيميائي للعدلات (18).

يستخدم في أوروبا غالباً للمرضى المقبولين في المشافي أو مراكز الرعاية اليومية day care centers (يحدث شفاء تام للصداف عند 80% من المرضى على الأقل خلال 3 – 5 أسابيع من العلاج) (77).

تكون الفعالية أقل بشكل ملحوظ عند العلاج بالأنثرالين ضمن المنزل.

يمكن تلخيص استطبابت و مضادات استطبابت استخدام الأنثرالين في علاج الصدف في (الجدول 9).

استطبابات ومضادات استطباب الاثرالين Anthralin

الاستطبابات :

← صدف خفيف إلى متوسط إلى شديد كعلاج مفرد (خط ثاني) أو كمشاركة.

مضادات الاستطباب :

← صدف لويحي غير مستقر في طور التطور.

← صدف بثري.

← أحمرية صدفية.

٤. الريتينويدات الموضعية Topical retinoids

يمكن استخدام ال Tazarotene الموضعي (يرتبط بشكل انتقائي مع مستقبلات retinoic acid حمض الريتينويك RAR β و RAR γ) في علاج الصدف.

ينقص Tazarotene تكاثر الخلايا البشرية و يثبط التمايز المتعلق بالصدف (مثل التعبير عن الكيراتين 16) (18).

متوافر على شكل هلام gel و رهم cream و يطبق مرة أو مرتين يومياً.

يمكن تلخيص استطبابات و مضادات استطباب استخدام التازاروتين Tazarotene في علاج الصدف في (الجدول 10).

بسبب فعاليته المتواضعة كعلاج مفرد للصدف يتم وصفه كخط ثانٍ للعلاج (18).

يحد من استخدام ال Tazarotene آثاره الجانبية : تخريش الجلد ، حرق ، حكة ، حمى (لهذا السبب من المفيد استخدامه كعلاج مشترك مع ستيروئيد موضعي) .

المساحة القصوى التي يمكن تطبيق ال Tazarotene عليها 10-20% من مساحة سطح الجسد ، معلومات الأمان متوفرة للعلاج بال Tazarotene لمدة سنة واحدة (18).

استطبابات ومضادات استطباب التازاروتين Tazarotene الموضعي

الاستطبابات :

← صدف خفيف إلى متوسط الشدة : كعلاج مفرد (خط ثاني) أو كمشاركة.

مضادات الاستطباب :

← صدف لويحي غير مستقر في طور التطور.

← أحمرية صدفية.

← التهاب جلد تماسي أرجي لل Tazarotene أو مكونات السواغ.

← الحمل أو الإرضاع.

الجدول 10 : استطبابات و مضادات استطباب التازاروتين Tazarotene الموضعي (18)

٥. علاجات موضعية إضافية

نحتاج عند مرضى الصدف الذين لديهم لوحات ذات وسوف سميكة إلى انقاص السماكة من أجل تعزيز اختراق الأدوية الموضعية أو العلاج الضوئي.

تتضمن الخيارات : حمامات ماء مالح salt water baths ، حمض الصفصاف الموضعي salicylic acid (SA) ، ريتينويدات فموية ، يمتلك حمض الصفصاف 5 - 10% تأثير حال للقرنين بشكل فعال ، في حالة صدف الفروة يمكن استخدامه ضمن سواغ قوامه زيت أو مرهم (18).

يمكن تطبيق حمض الصفصاف بشكل يومي عندما تكون الإصابة محدودة ، لكن للإصابة الواسعة يفضل تطبيقه مرتين أو ثلاث مرات بالأسبوع لتجنب السمية الجهازية خاصة عند الأطفال أو مرضى القصور الكلوي.

يمتلك قطران الفحم coal tar فعالية مضادة للالتهاب إضافة إلى فعالية مضادة للحكة (القطران مضاد استطباب في الحمل أو الإرضاع) (18).

تستخدم مثبطات الكالسينورين Calcineurin inhibitors في علاج صدف الوجه و الثنيات ، أثبتت فعالية و أمان من خلال الدراسات (78,79).

العلاج الضوئي والإدوية الجهازية

تم تطوير الدليل الإرشادي المثبت بالدليل لعلاج الصدف بالأدوية الجهازية الكلاسيكية و العلاج الضوئي من قبل عدة منظمات للأمراض الجلدية (80 - 82,82a).

١. العلاج الضوئي (الكيميائي) Photo (chemo) therapy

مقدمة عن العلاج الضوئي

حدث تطور كبير في العلاج الضوئي خلال النصف قرن المنصرم مما أحدث تأثيراً كبيراً في المفاهيم العلاجية الجلدية.

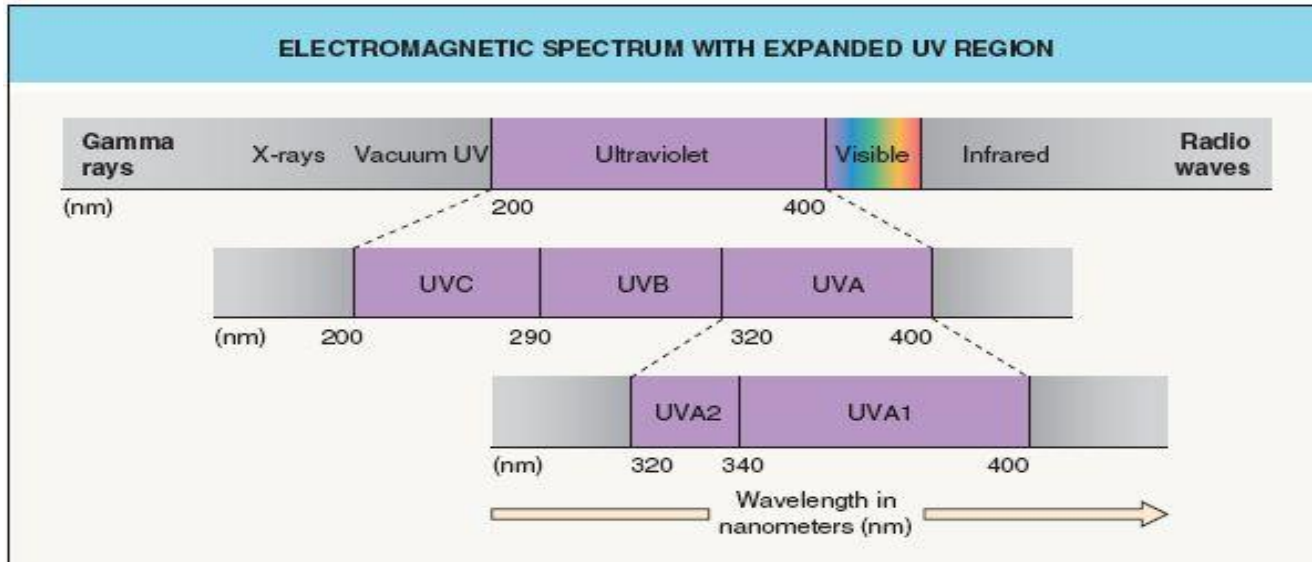
تم استخدام الأشعة فوق البنفسجية (UVR) ultraviolet radiation في علاج بعض الأمراض الجلدية الشائعة مثل الصدف و التهاب الجلد التأتبي منذ فترة طويلة.

يستخدم العلاج الضوئي في علاج الصدف متوسط الشدة إلى شديد.

من الخيارات العلاجية الكلاسيكية للصدف الأشكال التالية للعلاج الضوئي :

- لـ الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الواسعة (broad band ultraviolet B (BBUVB)
- لـ الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الضيقة (narrow band ultraviolet B (NBUVB)
- لـ الأشعة فوق البنفسجية A (UVA) مع تطبيق البسورالين psoralen موضعياً أو تناوله فمويّاً (PUVA)
- لـ ليزر اكزايمر Excimer laser : ضوء وحيد اللون بطول موجة 308 نانو متر .

يوضح (الشكل 21) الطيف الكهربائي المغناطيسي للأشعة فوق البنفسجية.



الشكل 21 : الطيف الكهربائي المغناطيسي للأشعة فوق البنفسجية (83)

UV (200-400nm)

UVC (200-290nm)

UVB (290-320nm)

UVA2 (320-340nm)

UVA1 (340-400nm)

العلاج الضوئي بال UVB

مقدمة تاريخية :

DR Niels Finsen هو طبيب الجلدية الوحيد الحائز على جائزة نوبل في الطب حتى تاريخه و ذلك في عام 1903 ، كانت الجائزة تقديراً لإثباته التأثير المفيد للأشعة فوق البنفسجية UV على الذأب الشائع lupus vulgaris و أطلق عليه لقب father of photo medicine (83).

تمت مشاركة العلاج الموضعي بقطران الفحم مع العلاج بال UV عند مرضى الصدف من قبل Coeckerman عام 1925 و أصبحت هذه المشاركة العلاج الأساسي للصداف لمدة نصف قرن خاصة في الولايات المتحدة الأمريكية.

في ال 1970s تم استخدام الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الواسعة broad band ultraviolet B (BBUVB) و كانت تؤدي وحدها إلى شفاء الصدف عند استخدامها بجرعات تسبب حمى خفيفة.

بداية استخدام ال PUVA في منتصف ال 1970s (83).

ثم حدث تقدم كبير في العلاج الضوئي و هو تطوير مصابيح مفلورة fluorescent bulbs تعطي الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الضيقة narrow band ultraviolet B (NBUVB) (311 - 313 نانومتر) وذلك في منتصف ال 1980s ، تتفوق هذه التقنية في تحقيق الشفاء عند مرضى الصدف (83).

يُمثل الصدف الاستخدام الأكثر فعالية و الأكثر تواتر للعلاج الضوئي بال UVB كما أنه مفيد في علاج عدة أمراض جلدية أخرى كانت سابقاً تعالج بال PUVA.

المبادئ و الآليات :

يشير مصطلح العلاج الضوئي بال UVB إلى استخدام الأشعة فوق البنفسجية B من مصدر صناعي بدون إضافة محسسات ضيائية خارجية.

يتم امتصاص الأشعة من قبل حاملات لون داخلية chromophores حيث تحدث تفاعلات كيميائية ضوئية بينها و بين الأشعة الممتصة تنتج عنها تأثيرات حيوية مختلفة تقود إلى الفعالية العلاجية.

حامل اللون الأهم لل UVB هو ال DNA النووي (83).

امتصاص الأشعة من قبل النكليوتيدات يسبب تشكيل المنتجات الضوئية لل DNA بشكل أساسي pyrimidine dimers (84).

التعرض لل UVB يقلل اصطناع ال DNA و لهذا يستخدم العلاج بال UVB لكبح الاصطناع المتسارع لل DNA ضمن خلايا البشرة عند مرضى الصدف.

تحت أشعة ال UVB على التعبير عن الجين الكابح للورم TP53 (tumor suppressor gene) و هذا مفيد من أجل الحماية من التسرطن الناتج عن الأشعة الضوئية (يقود TP53 إلى إيقاف الدورة الخلوية من أجل منح الوقت اللازم لإصلاح ال DNA أو حدوث الموت الخلوي المبرمج apoptosis للخلايا الكيراتينية في حال أذية ال DNA أشد من أن يتم إصلاحه) (83).

بالإضافة إلى تأثير هذه الأشعة على الدورة الخلوية فإنها تحت على تحرير : بروتستاجلاندينات و سيتوكينات تُفرز من قبل الخلايا الكيراتينية استجابة لل UVB على سبيل المثال :

IL1, IL6 يلعبان أدوار هامة في إحداث الأعراض الجهازية لل UV (الحرق الشمسي) و التنشيط المناعي.

بروتستاجلاندين E2 ، TNF- α .

تكبح أشعة UVB الوسائط الالتهابية للخلايا Th1 أي IL8, INF γ , IL12 (84).

قد تنتج العديد من التأثيرات العلاجية لل UVB عن خصائصها الكابحة للمناعة و التي تم ربطها بتشكيل pyrimidine dimers.

خلايا لانغرهانس حساسة جداً اتجاه ال UVB و التي تعدل وظيفتها بتقديم المستضد.

تؤثر الأشعة (بالإضافة إلى تأثيرها على ال DNA النووي) على أهداف جزيئية خارج النواة تتواجد في الهيولى cytoplasm و غشاء الخلية ، تساهم هذه التأثيرات النووية – السيتوبلاسمية – الغشائية في الفعالية الحيوية المتعددة لل UVB.

بالنسبة إلى الصدف :

يتم استهداف كل من الخلايا الكيراتينية البشرية و اللمفاويات الجلدية بواسطة ال UVB.

تساهم آليات الكبح المناعي ، تعديل التعبير عن السيتوكينات ، إيقاف الدورة الخلوية في كبح فعالية المرض في لويحات الصدف (85).

أيضاً يحدث نقص في التعبير عن الخلايا Th17 التي تلعب دور مركزي في الآلية المرضية للصداف بواسطة بال UVB (86).

الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكيراتينية قد يكون آلية مفتاحية للشفاء في لويحات الصدف (87).

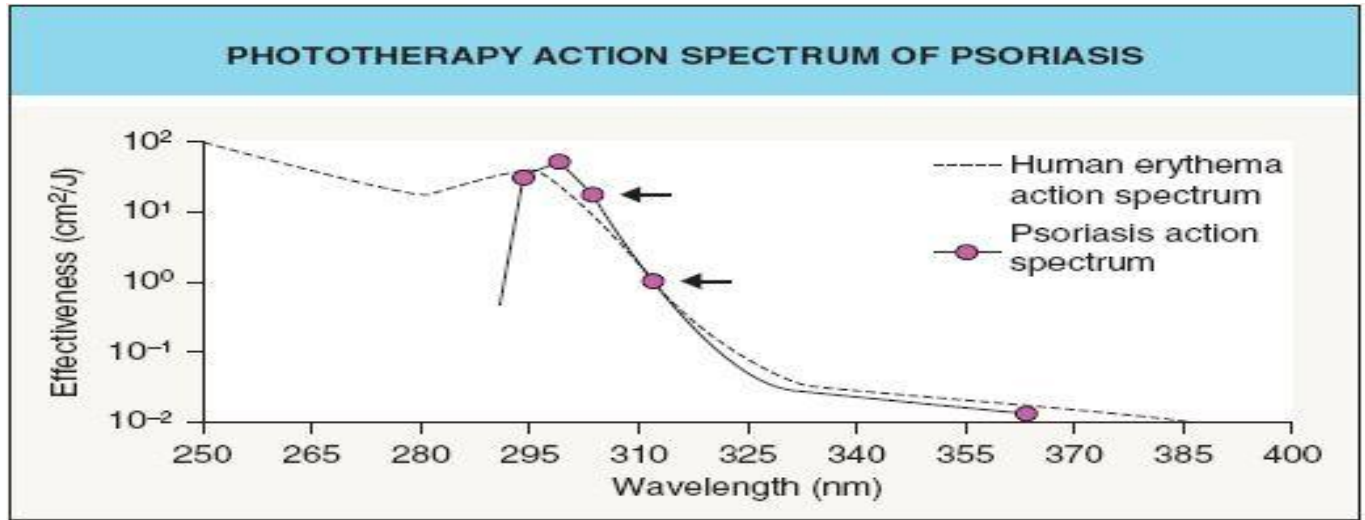
مصادر الأشعة و طيف عملها :

أثبت كل من Parrish and Jaenicke أن الفعالية المضادة للصداف لأشعة UVB تكون بالشكل الأمثل عند طول الموجة 304 نانو متر و كذلك عند 313 نانو متر (حتى بجرعات أقل من إحداث حمامى) (الشكل 22) (88).

تم تصنيع المصباح المفلور fluorescent lamp نوعية Philips TL01 الذي يعطي الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الضيقة narrow band ultraviolet B (NB-UVB) (311 - 313 نانومتر) لإحداث فعالية مضادة للصداف بالشكل الأمثل (الشكل 23) (83).

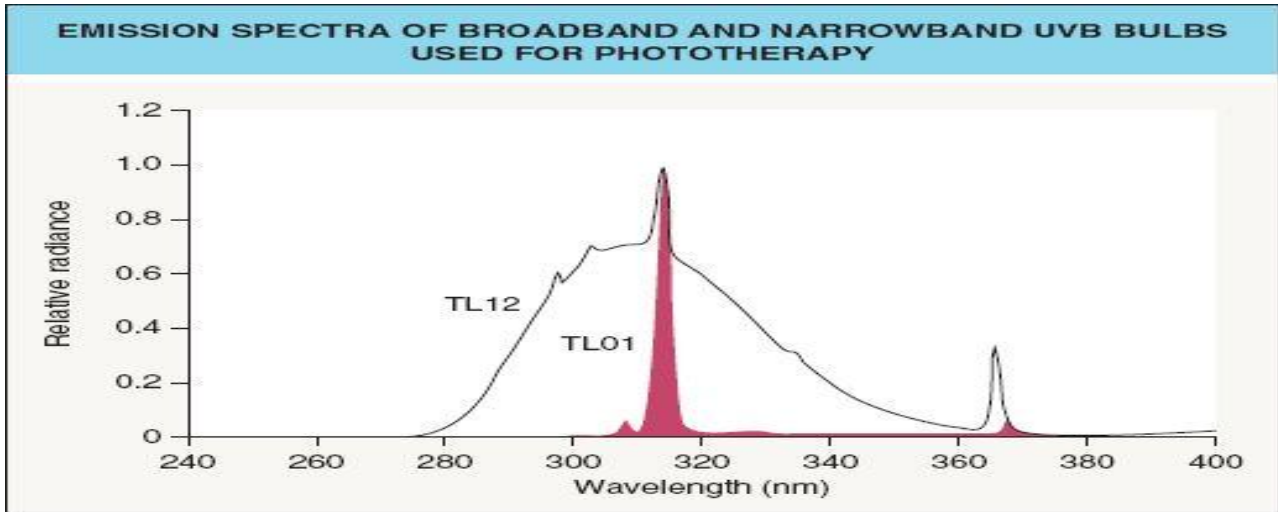
الأجهزة التي تحتوي على مصابيح لإصدار UV متوافرة بعدة أحجام و تصاميم ، قد تكون حجرات مغلقة تتضمن كامل الجسد (الشكل 24 و الشكل 25) أو أجهزة مخصصة لعلاج مناطق محددة من الجسد (الشكل 26) أو أجهزة محمولة و وحدات تمسك باليد.

تم تصميم وحدات UVB للاستخدام المنزلي من أجل المرضى الذين يقطنون بعيداً عن المراكز الطبية التي تقدم العلاج الضوئي أو لأسباب أخرى لا يستطيعون القدوم لإجراء عدة جلسات علاجية في الأسبوع ، تم نشر الدليل الإرشادي للعلاج الضوئي المنزلي (89).



الشكل 22 : طيف عمل العلاج الضوئي في الصدف (83)

يجمع مخطط طيف عمل العلاج الضوئي في الصدف بين أقل جرعة يومية فعالة من الأشعة لتحقيق الشفاء و طول الموجة. تمثل الدوائر الجمع بين أقل جرعة يومية فعالة من الأشعة و طول الموجة التي تؤدي إلى شفاء الصدف (295 - 300 - 304 - 313 - 365 نانومتر)، تشير الأسهم إلى طولي الموجة الأمثل كفعالية (304 - 313 نانومتر)



الشكل 23 : المصابيح التي تصدر الأشعة فوق البنفسجية B ذات الحزمة الواسعة
broad band ultraviolet B (BBUVB) والمصابيح التي تصدر الأشعة فوق
البنفسجية B ذات الحزمة الضيقة narrow band ultraviolet B (NBUVB)
المستخدمة في العلاج الضوئي (83)
Philips TL12, broadband UVB bulb
Philips TL01, narrowband UVB bulb.



الشكل 25 : مريض صداف يتلقى
العلاج بال NBUVB ضمن حجرة
لكامل الجسد (90)



الشكل 24 : حجرة لعلاج كامل
الجسد بأشعة UVB ذات الحزمة
الضيقة NBUVB (90)

الشكل 26 : وحدة لعلاج اليدين و القدمين
بال NBUVB (90)



برتوكولات العلاج : Treatment protocols

في البداية يتم تحديد جرعة البدء بأشعة ال UVB (NBUVB أو BBUVB) بإحدى طريقتين :

١. بالاعتماد على حساب ال MED : minimal erythema dose الجرعة الحمامية الدنيا.
٢. بالاعتماد على النمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick ، يوضح (الجدول 11) الأنماط اللونية للجلد حسب مقياس Fitzpatrick .

FITZPATRICK SCALE OF SKIN PHOTOTYPES		
Skin phototype	Skin color	Response to UV irradiation
I	White	Always burns, does not tan
II	White	Burns easily, tans with difficulty
III	Beige	Mild burns, tans gradually
IV	Brown	Rarely burns, tans easily
V	Dark brown	Very rarely burns, tans very easily
VI	Black	Never burns, tans very easily

الجدول 11 : الأنماط اللونية للجلد حسب مقياس Fitzpatrick (91)

١. بالاعتماد على حساب ال MED : minimal erythema dose الجرعة الحمامية الدنيا :
- يوصى قبل البدء بالعلاج الضوئي أن يتم إجراء اختبار ضيائي للمرضى حيث أن النمط اللوني للجلد لا يعكس دائماً الحساسية الضيائية الفعلية عند كل شخص.

يتم إجراء الاختبار من خلال تعريض الجلد بمنطقة غير متعرضة للشمس (عادةً أسفل الظهر أو الإلية) بعد تقسيمها إلى 4 – 6 مناطق صغيرة (مربعات أو دوائر بقطر 1سم) لسلسلة جرعات متزايدة من الـ UVB ، في هذه المناطق الخاضعة للاختبار يمكن أن تكون الزيادات التدريجية ثابتة (مثل 10 أو 20 ميلي جول/سم²) أو بشكل نسبية مئوية (مثل زيادة 40% بالمربعات المتتالية) (83). الجدول 12 يوضح ذلك.

RECOMMENDED EXPOSURE DOSES (FLUENCES) FOR MED ASSESSMENT WITH BROADBAND AND NARROWBAND UVB SOURCES (mJ/cm ²)						
Broadband UVB	20	40	60	80	100	120
Narrowband UVB	200	400	600	800	1000	1200
Time (sec) = $\frac{\text{Fluence (delivered dose of UV in mJ/cm}^2 \text{ [UVB] or J/cm}^2 \text{ [UVA])}}{\text{Irradiance (measured UV intensity expressed in mW/cm}^2 \text{ [UVB] or W/cm}^2 \text{ [UVA])}}$						

الجدول 12 : جرعات التعرض الموصى بها (التدفق) من أجل حساب الـ MED عبر الاختبار الضيائي و ذلك من أجل BBUVB ، NBUVB مقدرة بالميلي جول/سم² (83)

نلاحظ من (الجدول 12) أن الجرعات المستخدمة (مقدرة بالميلي جول /سم²) تعتمد على نمط أشعة الـ UVB حيث أن NBUVB أقل قدرة على إحداث الحمى من BBUVB و بناءً على ذلك تتطلب جرعات أعلى.

تعريف الجرعة الحمامية الدنيا (MED (minimal erythema dose) : أقل جرعة أشعة يمكن أن تسبب حمى بالحد الأدنى الذي يمكن تحديده بعد 24 ساعة من التعرض (الشكل 27 و الشكل 28) (83).

الجرعة الموصى بها للبدء بالعلاج عبارة عن 70% من قيمة الـ MED (83).

عدد الجلسات العلاجية بين 2 - 5 جلسات أسبوعياً ، تحدث ذروة الحمى بعد التعرض لأشعة UVB خلال 24 ساعة (83).

معدل زيادة الجرعات خلال الجلسات يعتمد على تواتر العلاج و كيفية الاستجابة على الجلسات السابقة.

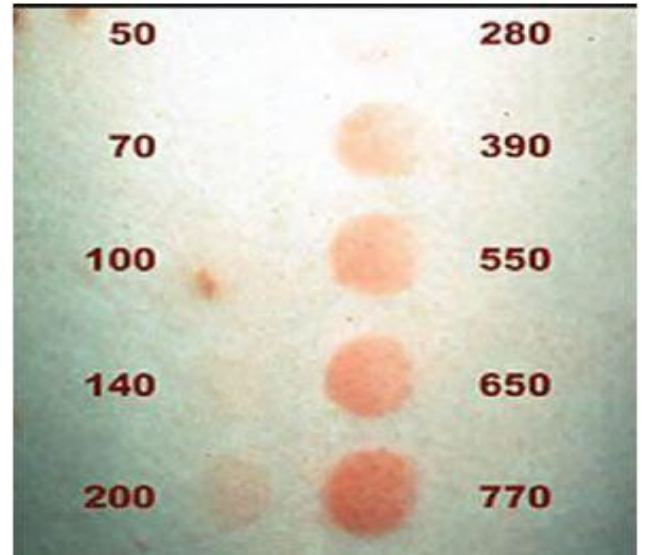
الهدف من زيادة الجرعة هو الوصول إلى ارتكاس حمى بالحد الأدنى الذي يمكن تحديده كمؤشر سريري و مقياس لتحديد الجرعة المثالية.

في حال تلقي 3 جلسات بالأسبوع يمكن زيادة الجرعات 40% كحد أقصى في حال عدم ظهور حمى و 20% كحد أقصى في حال ظهور حمى بسيطة (83).

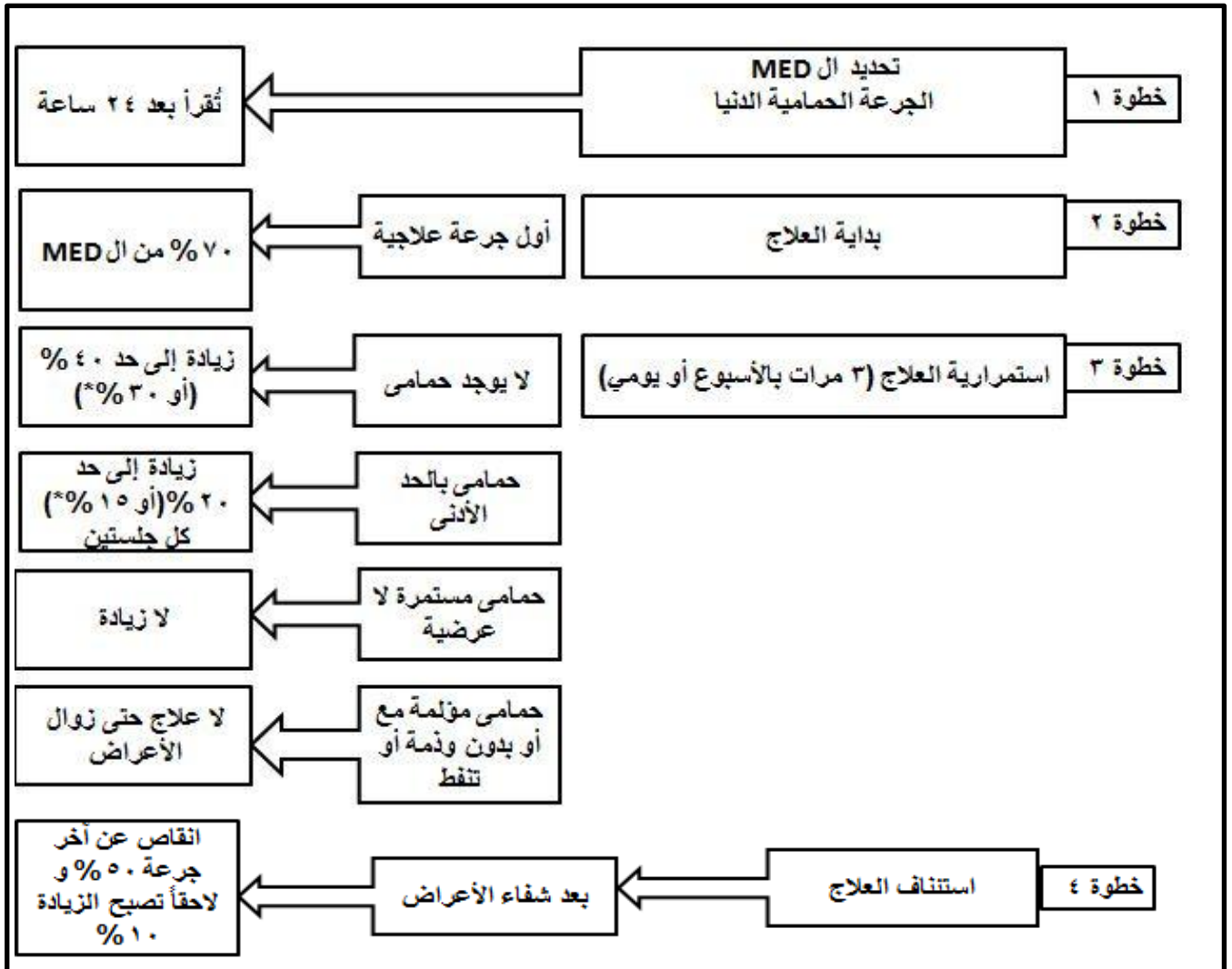
عند العلاج بشكل يومي (أي 5 مرات أسبوعياً) تصبح الزيادة 30% في حال عدم ظهور حمى و 15% في حال ظهور حمى بسيطة ، في حال استمرت الحمى غير العرضية نقوم بتثبيت الجرعة (عدم الزيادة) ، إذا تطورت حمى مؤلمة أو شديدة يتم إيقاف العلاج حتى زوال الأعراض (83) (الشكل 29).



الشكل 28 : جهاز يستخدم من أجل
الاختبار الضيائي لحساب ال MED
(90)



الشكل 27 : قراءة نتيجة الاختبار
الضيائي لحساب ال MED من أجل
أشعة NBVB بعد 24 ساعة (90)



الشكل 29 : برنامج العلاج بأشعة BBVB و NBVB . * في حال عدد الجلسات العلاجية
خمسة بالأسبوع (بشكل يومي) (83)

٢. بالاعتماد على النمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick :

و هي الطريقة البديلة : يتم تحديد الجرعة البدئية للعلاج الضوئي بالاعتماد على النمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick (يتم تحديد الجرعة البدئية لكل نمط لوني و الجرعة القصوى بناءً على أسس تجريبية) و طريقة رفع الجرعات كالسابق حسب ارتكاس الجلد ، (الجدول 13 و الجدول 14) يلخصان طرق العلاج الضوئي بال UVB (92).

العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB

١. بالاعتماد على تحديد ال MED:

- ← تحديد ال MED : تعريض عدة مناطق (1سم²) أسفل الظهر أو الجزء الداخلي للساعد إلى جرعات متزايدة من الأشعة : 200 - 400 - 600 - 800 - 1000 - 1200 ميلي جول/سم² تُقرأ بعد 24 ساعة.
- ← الجرعة البدئية : 50 - 70% من ال MED.
- ← نظام الجلسات : 2 - 5 جلسات أسبوعياً مع زيادة الجرعات تدريجياً (الشكل 29).

٢. بالاعتماد على النمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick : يتم تحديد الجرعة البدئية و الجرعة القصوى للأشعة كالتالي :

النمط اللوني للجلد	الجرعة البدئية NBUVB (ميلي جول/سم ²)	الجرعة القصوى (ميلي جول/سم ²)
I	130	2000
II	220	2000
III	260	3000
IV	330	3000
V	350	5000
VI	400	5000

الجدول 13 : العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB (92)

العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الواسعة BBUVB

١. بالاعتماد على تحديد ال MED:

- ← تحديد ال MED : تعريض عدة مناطق (1سم²) أسفل الظهر أو الجزء الداخلي للساعد إلى جرعات متزايدة من الأشعة : 20 - 40 - 60 - 80 - 100 - 120 ميلي جول/سم² تُقرأ بعد 24 ساعة.
- ← الجرعة البدئية : 50 - 70% من ال MED.
- ← نظام الجلسات : 2 - 5 جلسات أسبوعياً مع زيادة الجرعات تدريجياً (الشكل 29).

٢. بالاعتماد على النمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick : يتم تحديد الجرعة البدئية للأشعة كالتالي :

النمط اللوني للجلد	الجرعة البدئية BBUVB (ميلي جول/سم ²)
I	20
II	25
III	30
IV	40
V	50
VI	60

الجدول 14 : العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الواسعة BBUVB (92)

تقوم بعض المراكز بعلاج صيانة من أجل مرضى الصدف عبارة عن جلستين أسبوعياً لمدة شهر ثم جلسة أسبوعياً لمدة شهر آخر (83).

جرعة الأشعة المستخدمة في علاج الصيانة : آخر جرعة UVB فعالة تم الوصول إليها أثناء العلاج ، إذا حدث نكس خلال هذه المرحلة يتم رفع عدد الجلسات من جديد حتى حدوث الشفاء (83).

تقترح بعض الدراسات أن علاج الصيانة قد يقود إلى فترة هجوع أطول عند مرضى الصدف اللويحي (93).

استخدام العلاج الضوئي في الصدف :

أشعة ال BBUVB أقل فعالية من ال NBUBV و ال PUVA من حيث تحقيق الشفاء و فترة هجوع للصدف، بالاعتماد على عدة دراسات تبين أن العلاج الضوئي بال NBUBV أقل فعالية بقليل من ال PUVA (83).

يمكن مشاركة العلاج الضوئي مع عوامل موضعية من أجل تحسين الفعالية و خفض جرعة ال UVB التراكمية (بهدف تقليل حدوث آثار جانبية على المدى الطويل) ، تم مشاركة NBUBV بشكل ناجح مع المطريات ، الأنثراين، مشابهاً الفيتامين د ، الستيروئيدات الموضعية (83).

الأدوية الجهازية مثل الريتينوئيدات تزيد من فعالية العلاج الضوئي خاصةً عند مرضى الصدف اللويحي المزمن بالإضافة إلى أن الريتينوئيدات قد تقلل من الآثار المسرطنة المحتملة للعلاج الضوئي بال UVB (94,95).

القليل من الدراسات المتوفرة فيما يتعلق بمشاركة العلاج الضوئي بال UVB مع العلاجات البيولوجية (96,97).

الاستخدامات الأخرى للعلاج الضوئي :

اللمفوما الجلدية التائية خاصة الفطاري

يمكن استخدام ال UVB في المراحل الباكرة من الفطاري الفطاري IA,IB,IIA أما المراحل الأكثر تقدماً بحاجة إلى العلاج بال PUVA بالمشاركة مع علاجات أخرى (83).

البهاق

يُلاحظ عند العديد من مرضى البهاق حدوث عودة اصطباغ حول الأجرة الشعرية بعد التعرض للشمس.

في السابق كان العلاج بال PUVA هو الأكثر استخداماً من أجل مرضى البهاق ثم أصبح العلاج بال NBUBV رائج جداً في السنوات الأخيرة و يحقق تأثير علاجي جيد إذا أعطي لفترة طويلة (83).

بدراسة مقارنة بين ال PUVA و ال NBUBV تبين أن فعالية ال NBUBV مماثلة لل PUVA و الآثار الجانبية أقل بينما في دراسة أخرى تفوق ال NBUBV على ال PUVA من حيث اللون الناتج عن إعادة الاصطباغ (لون الجلد أفضل عند المرضى المعالجين بال NBUBV) (98).

التهاب الجلد التأتبي

تم استخدام العلاج بال BBUVB من أجل التهاب الجلد التأتبي منذ 1970s (83).

دراسات أكثر حداثة أوضحت أن مشاركة أشعة UVA مع UVB (العلاج UVA/UVB) يتفوق على العلاج التقليدي بال BBUVB أو ال UVA أو العلاج بجرعة منخفضة من UVA1 من أجل تدبير التهاب الجلد التأتبي المزمن متوسط الشدة (بينما إضافة ال UVA لا تؤدي إلى تعزيز الفعالية العلاجية لل UVB عند مرضى الصدف) (83).

أوضحت إحدى الدراسات وجود فروق هامة إحصائياً لمصلحة العلاج بال UVA/UVB مقابل العلاج بال BBUVB (99).

الأمراض الجلدية الضيائية

يُلاحظ عند غالبية مرضى الاندفاع الضيائي عديد الأشكال انحسار تدريجي للمرض عند التعرض المستمر لأشعة الشمس ، يمكن استخدام العلاج الضوئي بال NBUVB عند مرضى الاندفاع الضيائي عديد الأشكال بشكل وقائي من أجل زيادة تحمل الجلد للضياء (83).

يتم عادةً إجراء جلستين أو ثلاثة بالأسبوع بمجموع 15 جلسة في فترة الربيع ، جرعات ال UVB المستخدمة أقل من الجرعات المستخدمة عند مرضى الصدف لكن يمكن أن تحدث اندفاع ضيائي عابر (يستجيب عادةً على الستيروئيدات الموضعية) (83).

النخالية الحزازانية

يمكن أن تملك النخالية الحزازانية الحادة PLEVA أو المزمنة PLC مسار طويل و معقد على العلاج. بما أن ضوء الشمس قد يؤدي إلى بعض التحسن تم تجربة العلاج الضوئي بال UVB و الذي حقق نجاح من أجل مرضى النخالية الحزازانية (83).

أظهرت ال PUVA فعالية أكبر خاصةً من أجل ال PLEVA (يوصي بعض المؤلفين بال PUVA كعلاج مختار من أجل ال PLEVA) كما يمكن استخدام ال PUVA من أجل حالات ال PLC المعقدة على ال UVB (100).

التهاب الجلد المثي

عموماً يحدث تحسن عند مرضى التهاب الجلد المثي في فصل الصيف (83). في إحدى الدراسات : أظهر العلاج بال NBUVB فعالية في الحالات الشديدة (101).

الحكة

يمكن للعلاج بال NBUVB و ال BBUVB أن يكون مفيد للحكة خاصةً تلك المتعلقة بالداء السكري أو الاضطرابات الكبدية أو مجهولة السبب (83).

في إحدى الدراسات أظهر العلاج بال NBUVB فعالية في تحسن الحكة اليوريمائية uremic pruritus (102).

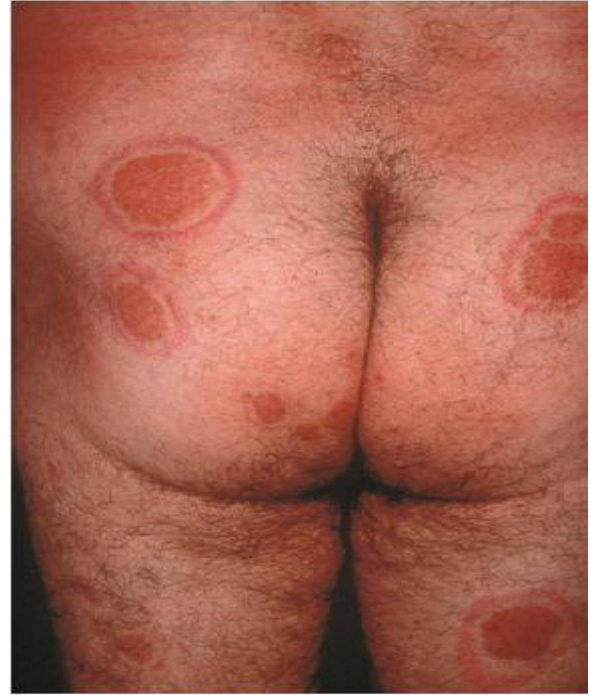
الآثار الجانبية للعلاج الضوئي بال UVB:

تتضمن الآثار الجانبية قصيرة الأمد : حمى (الشكل 30) ، جفاف جلد ، حكة ، أحياناً تشكل نفاطات ، زيادة تواتر نكس الانتانات الفيروسية بالحلأ البسيط ، تعالج الحمى الناتجة عن التعرض لل UVB بالستيروئيدات القشرية الموضعية ، في الحالات الشديدة يمكن استخدام أدوية جهازية مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الستيروئيدات (83).

تتضمن الآثار الجانبية طويلة الأمد : شيخوخة الجلد و تشكل سرطانات ، قدرة أشعة ال UVB على إحداث سرطان جلدي أقل بكثير من ال PUVA (83).

بدراسة بريطانية تضمنت 3867 مريض صدف تمت معالجتهم بال NBUVB لم يتم ايجاد ارتباط بين ال NBUVB و حدوث BCC (سرطانة قاعدية الخلايا) أو SCC (سرطانة حرشفية الخلايا) أو ميلانوما (103).

الشكل 30: مظهر هدفي لآفات
الصداف بشكل ثانوي للسمية
الضیائية بال UVB (83)



العلاج الضوئي الكيميائي بالبسورالينات Photochemotherapy with psoralens (PUVA)

مقدمة :

PUVA عبارة عن اختصار يستخدم للتعبير عن المشاركة بين البسورالينات Psoralens و الأشعة فوق البنفسجية ذات الموجة الطويلة (UVA 320 - 400 نانو متر) (104).

ترتبط البسورالينات مع ال DNA و عندما يتم تفعيلها بواسطة ال UVA تسبب أذية دائمة لل DNA ينتج عنها موت الخلية (104).

آليات تأثير العلاج بال PUVA: ينقص تكاثر الخلايا الكيراتينية ، ينقص الخلايا المقدمة للمستضد الموجودة في الأدمة ، يقلل استحداث الأوعية ، يسبب موت خلوي مبرمج للخلايا التائية مما يؤدي إلى شفاء و هجوع الصدف (107 - 105).

البسورالينات المستخدمة عادةً : 8 – ميثوكسي بسورالين (8-MOP) و 5-methoxypsoralen (5-MOP) و تريوكسي بسورالين (T-MOP) و 8-methoxypsoralen (8-MOP) و 5-methoxypsoralen (5-MOP) و تريوكسي بسورالين (T-MOP).
تستخدم البسورالينات بشكل موضعي أو جهازى بالمشاركة مع الـ UVA.

8 – ميثوكسي بسورالين يُعطى عادةً بجرعة 0.6 مغ/كغ قبل ساعتين من التعرض للـ UVA (104).
عدد جلسات العلاج عادةً اثنتين في الأسبوع و الرقم الوسطي لعدد الجلسات للوصول إلى الشفاء 18 (فعالية جلستي العلاج تماثل فعالية الثلاث جلسات في الأسبوع) (104).
جلد الصفن و المنطقة التناسلية أكثر حساسية و عرضة لتطويع سرطانات الجلد المحدثة بالـ PUVA لذلك يجب حمايتها من الأشعة.

استخدام الـ PUVA عند مرضى الصدف :

يعتبر العلاج بالـ PUVA فعال بشكل كبير من أجل مرضى الصدف مع تسجيل معدلات شفاء تتجاوز الـ 90% (111 - 108).

من خلال مقارنة نتائج الـ PASI 75 تفوقت الـ PUVA على العلاجات الجهازية و البيولوجية (112).
متوسط فترة الهجوع 6 أشهر تقريباً (104).

تم نشر الدليل الإرشادي لاستخدام الـ PUVA في علاج الصدف (113).

تستجيب جميع أنماط الصدف للعلاج بالـ PUVA (الشكل 31) رغم أن تدبير الصدف البشري المعمم و الأحمرية الصدفية أكثر صعوبة (83).

الشكل 31: مريض صدف تم
علاجه بالـ PUVA (83)
A قبل العلاج
B بعد 6 أسابيع من العلاج



بروتوكولات العلاج : Treatment protocols

البروتوكولات الأمريكية و الأوروبية المتبعة للعلاج بالـ PUVA تختلف فيما بينها بعدة نقاط يمكن تلخيصها (بالجدول 15).

يلخص (الجدول 16) العلاج بال PUVA حسب الطريقتين الأمريكية و الأوروبية.

يلخص (الشكل 32) برنامج العلاج بال PUVA حسب الطريقة الأوروبية.

نقاط الاختلاف بين البروتوكولات الأمريكية والأوروبية المتبعة للعلاج بال PUVA		
الاختلاف من حيث	الأوروبية	الأمريكية
حساب جرعة ال UVA	جرعة فردية لكل مريض تبعاً لل MPD	جرعة مقررّة بشكل مسبق تبعاً للنمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick
تواتر العلاج	4 مرات بالأسبوع	2-3 مرات بالأسبوع
طريقة زيادة الجرعة	فردية	محددة مسبقاً
مبدأ المقاربة	مرن ، هجومي	ثابت ، حذر
الهدف	تحقيق شفاء سريع قبل حدوث تصبغ في الجلد بشكل كبير	تحقيق شفاء بدون القيام باختبار ضيائي صعب و آثار جانبية حادة

الجدول 15 : نقاط الاختلاف بين البروتوكولات الأمريكية و الأوروبية المتبعة للعلاج بال

PUVA (83)

MPD: minimal phototoxicity dose الجرعة السمية الضيائية الدنيا

العلاج بال PUVA حسب الطريقتين الأمريكية والأوروبية

✍ تناول البسورالين : 8-MOP بجرعة 0.6 مغ /كغ قبل ساعتين من التعرض لل UVA

✍ بالنسبة لحساب جرعة الأشعة UVA لدينا طريقتين :

١. بالاعتماد على حساب ال MPD (الطريقة الأوروبية) :

← تحديد ال MPD : تعريض عدة مناطق (1سم²) أسفل الظهر أو الجزء الداخلي للساعد إلى

جرعات متزايدة من أشعة UVA : 0.5 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 جول/سم² تُقرأ النتيجة بعد 72 ساعة.

← الجرعة البدئية : 50 - 70% من ال MPD.

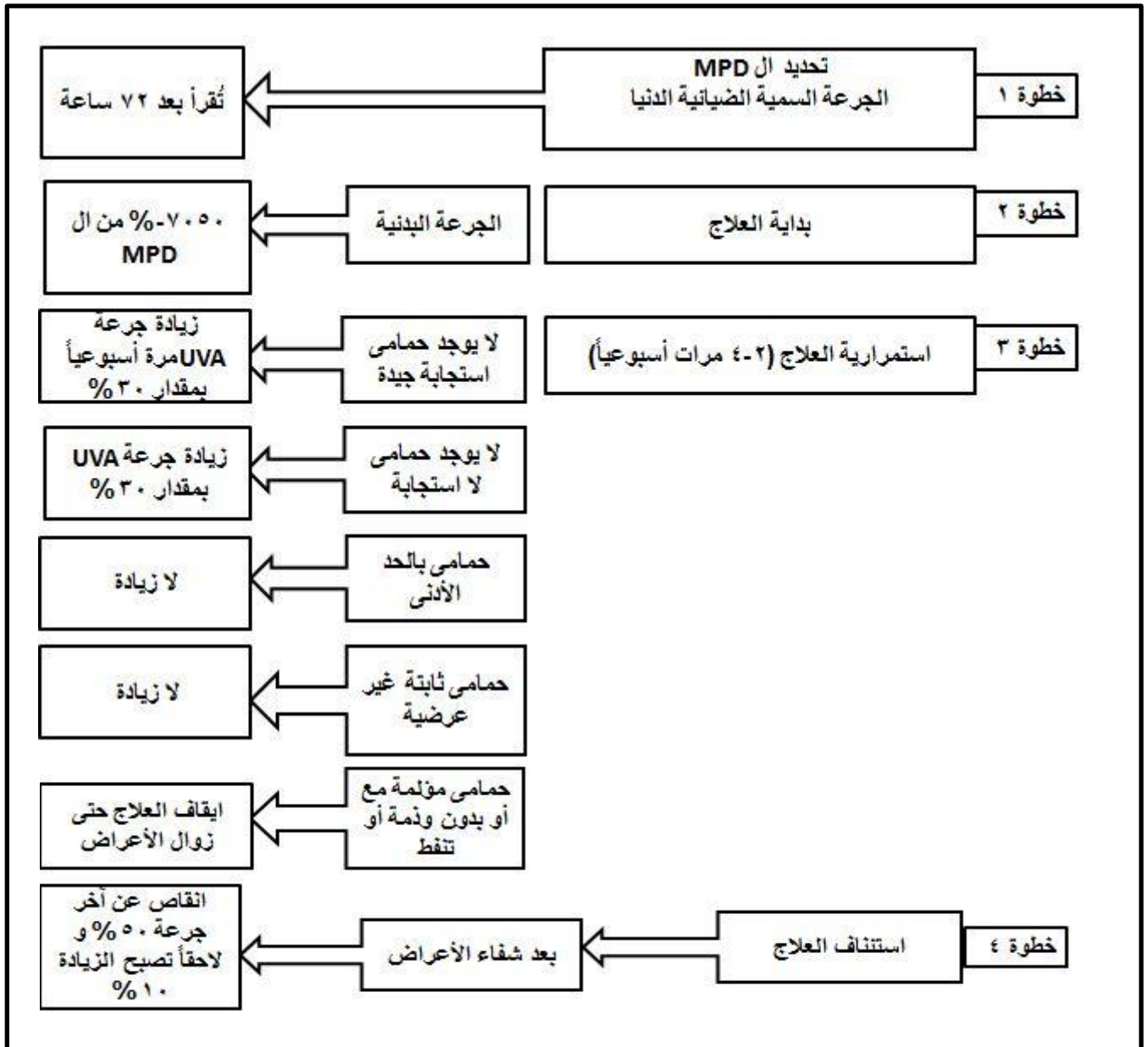
← نظام الجلسات : 2 - 4 جلسات أسبوعياً مع زيادة الجرعات تدريجياً (الشكل 32).

٢. بالاعتماد على النمط اللوني للجلد حسب مقياس Fitzpatrick (الطريقة الأمريكية) : يتم تحديد

الجرعة البدئية للأشعة و مقدار الزيادة الأسبوعي كالتالي :

النمط اللوني للجلد	الجرعة البدئية لل UVA (جول/سم ²)	مقدار زيادة الجرعة (بعد أول أسبوع)
I	0.5	0.5
II	1	0.5
III	1.5	1
IV	2	1
V	2.5	1.5
VI	3	1.5

الجدول 16 : العلاج بال PUVA حسب الطريقتين الأمريكية و الأوروبية (92)



الشكل 32 : برنامج العلاج بال PUVA حسب الطريقة الأوروبية (83)

الآثار الجانبية :

يمكن أن يسبب العلاج بال PUVA آثار جانبية حادة و مزمنة تتضمن :

حمامي (ذروة حدوث الحمامي بعد 72-96 ساعة) و تشكل نفاطات : تتعلق بالجرعة و النمط اللوني للجلد (104).

حكة : PUVA itch أشيع بالأنماط اللونية الفاتحة و عادةً مرتبطة بالجرعة (114).

زيادة وقوع سرطانات الجلد غير الميلانية : SCC أكثر من BCC (115 - 117).

يزداد خطر الـ SCC مع : زيادة عدد الجلسات العلاجية ، ارتفاع الجرعة الكلية للـ UVA ، النمط اللوني الفاتح ، تثبيط مناعي بسبب تناول السكلوسبورين ، يزداد الخطر النسبي لحدوث SCC جلدية عند الوصول إلى 250 جلسة PUVA خلال الحياة (104).

توصي المجموعة البريطانية للعلاج الضوئي الجلدي بعدم القيام بأكثر من 200 جلسة PUVA للمريض خلال الحياة (104).

دراسة واحدة سجلت زيادة خطر حدوث الميلانوما بعد أكثر من 400 جلسة PUVA (118).

يسبب العلاج بال PUVA تشكل ساد عند الفئران (أما عند الإنسان لا يزال إلى تاريخه الخطر النسبي لتشكل الساد عند المرضى غير مثبت و مع ذلك لا تزال التوصيات بارتداء المرضى عدسات للوقاية من ال UVA خلال أيام العلاج) (104).

البسورالين له تأثيرات ماسخة حتى عند الاستخدام الموضعي (104).

يمكن مشاركة العلاج بال PUVA مع الريتينويدات الجهازية بشكل فعال و هذا يسمح بانقاص جرعة ال UVA و لكن فترة الهجوع تكون أقصر عادةً (119).

استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصدف :
يمكن تلخيصها في (الجدول 17).

استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصدف

الاستطبابات :

← صدف متوسط الشدة إلى شديد: خط أول كعلاج مفرد أو كمشاركة

مضادات الاستطباب (المطلقة أو النسبية) :

- ← الاضطرابات الوراثية التي تتميز بزيادة الحساسية الضيائية أو زيادة خطر سرطانات الجلد (UVB,PUVA)
- ← تلقي عدد كبير من الجلسات العلاجية بال PUVA سابقاً (أكثر من 150 - 200 جلسة علاجية) (PUVA)
- ← تناول السكلوسبورين بشكل متزامن (UVB,PUVA)
- ← قصة سابقة لسرطان جلدي (UVB,PUVA)
- ← الحمل أو الإرضاع (PUVA)
- ← النمط اللوني I للجلد (UVB,PUVA)
- ← الأمراض الجلدية التي تتضمن حساسية ضيائية (UVB,PUVA)
- ← البهاق (UVB,PUVA)
- ← قصة تعرض للزرنيخ ، إشعاعات مؤينة (UVB,PUVA)
- ← تناول أدوية مثبطة للمناعة (UVB,PUVA)
- ← وجود وحمات ميلانية لا نموذجية (UVB,PUVA)
- ← المرضى غير المتعاونين (UVB,PUVA)
- ← ساد (PUVA)
- ← ضعف وظيفة الكبد أو تناول أدوية سامة للكبد (PUVA)
- ← النساء أو الرجال بسن النشاط التناسلي مع عدم استخدام وسيلة لمنع الحمل (PUVA)

الجدول 17 : استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصدف (18)

٢. الأدوية الجهازية :

١. الميثوتركسات Methotrexate

مقدمة :

تم ملاحظة فعالية الميثوتركسات MTX (مشابه لحمض الفوليك) في علاج الصدف في بداية الـ 1950s ولكن لم يحصل على موافقة الـ FDA حتى الـ 1960s ، عام 1971 تم الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء و الدواء الأمريكية في علاج الصدف (120).

تأثيره على اللمفاويات (في الجلد و الدوران) قد يفسر فعاليته المضادة للصدف (120).

الميثوتركسات سهل الاستخدام و تناوله الفموي يحقق مستويات دموية موثوقة لا تتأثر بتناول الطعام (120).

يتوزع الميثوتركسات بشكل واسع عبر الجلد لكن اختراقه للحاجز الدموي الدماغي ضعيف ، يكتمل توزع الـ MTX و قبضه الفعال من قبل الخلايا خلال ساعة من تناوله (120).

يرتبط الـ MTX ضمن البلازما بالبروتينات بنسبة 50% و الباقي حر يرتبط بشكل غير عكوس مع dihydrofolate reductase (120).

خلال 4 ساعات تطرح الكليتين الجزء البلازمي من الدواء ، خلال 10-27 ساعة يتم تحرير الدواء ببطء من أنسجة الجسد (121).

آلية العمل :

أنزيم dihydrofolate reductase (DHFR) يحول dihydrofolate إلى tetrafolate (أي من حالة ثنائية إلى رباعية) و هو أمر ضروري من أجل اصطناع نكليوتيدات purine , thymidylate و التي تدخل بدورها في اصطناع الـ DNA/RNA ، الميثوتركسات تثبط تنافسي للـ DHFR ، يمكن خفض هذا التنشيط بشكل جزئي من خلال تناول حمض الفوليك بشكل مرافق (لتخفيف الآثار الجانبية) (120).

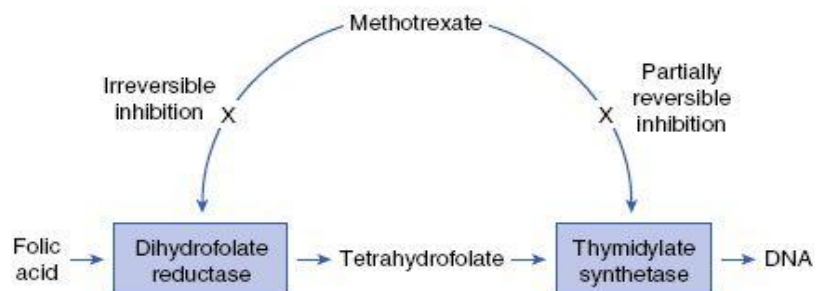
يوضح (الشكل 33) آلية عمل الـ MTX .

يثبط الـ MTX انقسام الدورة الخلوية خلال الطور S (122).

كان الاعتقاد القديم أن MTX يكبح تكاثر الخلايا الكيراتينية ، حالياً من المرجح أكثر أنه يثبط اصطناع الـ DNA في الخلايا المناعية الفعالة (120).

يخفض الـ MTX الالتهاب من خلال آليات أخرى مثل : تنشيط اصطناع الوسيط قبل الالتهابي المسمى S-adenyl methionine (123).

الشكل 33: آلية عمل
الميثوتركسات (124)



يتم إعطاء ال MTX بجرعة وحيدة أسبوعياً تصل إلى 30 مغ بالنسبة للأمراض الجلدية و الرئوية ، يمكن أن يعطي أطباء الأورام جرعة 20 - 40 مغ/م² كل 1- 4 أسابيع (120).

يتم اللجوء إلى حمض الفولينيك folinic acid للإنقاذ في حال حدوث تسمم بال MTX و تثبيط بالنقي (الشكل 34 كما يوضح الشكل أيضاً الأدوية الأخرى التي تعمل على تثبيط تحول حمض الفوليك).

في السابق كانت تقسم جرعة الميثوتركسات الكُلية إلى ثلاث جرعات تُعطى خلال 24 ساعة (8 ص - 8 م - 8 ص من اليوم التالي) ، رغم الفوائد النظرية لنظام تقسيم الجرعة من وجهة نظر حركية الدارة الخلوية إلا أن النتائج السريرية متماثلة بالنسبة لنظام الجرعة الوحيدة (و التي هي أسهل و أقل ارباكاً للمريض و الصيدلاني) لذلك يوصى بها حالياً (120).

على المريض أن يلتزم بمواعيد الجرعات و بالكمية الموصوفة حيث أن زيادة الجرعة من المرجح أن تسبب اختلاطات دموية هامة و زيادة خطر تليف الكبد.

يمكن إعطاء الميثوتركسات حقن عضلي أو تحت الجلد خاصة بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون احتمال ال MTX فموياً أو الذين لديهم أحمرية صدافية (قد يحدث نقص امتصاص للدواء من الجهاز الهضمي) أو لديهم مشكلة بالالتزام.

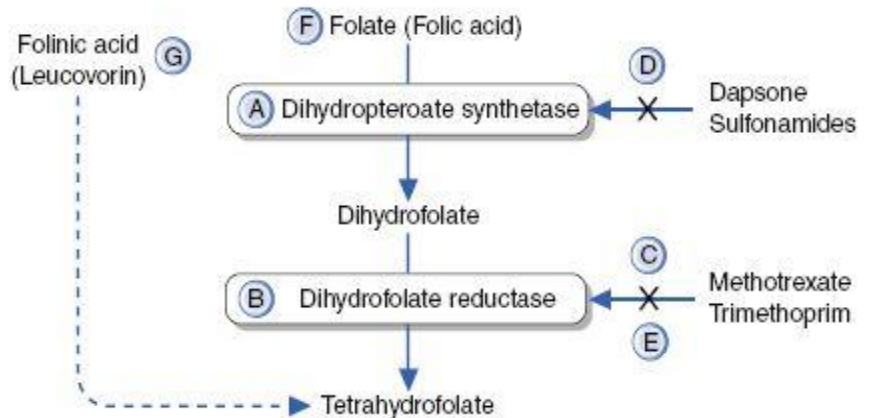
يتوافر ال MTX على شكل أقراص 2.5 مغ ، يجب أن يبدأ العلاج بجرعة تجريبية 2.5 - 5 مغ ثم بعد 5 - 6 أيام يُجرى تحليل CBC (تعداد دم كامل) و التحاليل المتعلقة بالكبد ، يمكن زيادة الجرعة تدريجياً 2.5 - 5 مغ كل 2-4 أسابيع حتى حدوث تحسن مرض مع أقل سمية ممكنة (120).

بعد تحقيق سيطرة على المرض لمدة 1- 2 شهر على الأقل يمكن انقاص جرعة ال MTX 2.5 مغ كل 1- 2 أسبوع للوصول إلى أقل جرعة تحافظ على المرض تحت السيطرة (120).

الجرعة الأسبوعية التي تُعطى لمرضى الصدف عادةً 10- 15 مغ (رغم أن استخدام جرعة 25 مغ بالأسبوع أمر ممكن باستثناء مرضى القصور الكلوي) (120).

عموماً الجرعة و مدة العلاج قد تكون أعلى و أطول في الصدف بالمقارنة مع الأمراض الرئوية ، بالنسبة لأخذ خزعة للكبد أثناء المتابعة لا يوصى بها روتينياً من قبل أطباء المفاصل بينما بالنسبة لأطباء الجلدية يتم الالتزام بالتعليمات الإرشادية الأخيرة لعلاج الصدف في 2009 (حيث المرضى بدون عوامل خطر لتليف الكبد يمكن عدم القيام بخزعة الكبد أو خفض تواتر أخذ الخزعات الكبدية بشكل ملحوظ مقارنة مع التوصيات السابقة) (125) (الجدول 18).

الشكل 34: استخدام حمض الفولينيك في الحالات الإسعافية و الأدوية الأخرى التي تعمل على تثبيط تحول حمض الفوليك (124)



التعليمات الإرشادية guidelines الموصى بها للمراقبة عند استخدام الـ MTX

التحاليل قبل البدء	التحاليل خلال المتابعة	اعتبارات خاصة
← CBC مع تعداد صفيحات ← CMP لوحة تحاليل استقلابية شاملة ← اختبار حمل عند النساء في سن الانجاب ← تحاليل مصلية لالتهابات الكبد A,B,C ← اختبار HIV (فيروس عوز المناعة المكتسب) إذا كان هناك مؤشر لاحتمال الإصابة	← CBC مع تعداد صفيحات ، AST/ALT بعد جرعة البدء (2.5- 5 مغ) ← CBC مع تعداد صفيحات ، ALT/AST كل أسبوع لمدة 2- 4 أسابيع و بعد كل زيادة في الجرعة ثم شهرياً لمدة 2- 4 أشهر ثم كل 3- 4 أشهر إذا كان الوضع مستقر ← BUN (يوريا و كرياتينين الدم) كل 6 – 12 شهر	← حسب الإرشادات الحديثة لعلاج الصدف 2009 بالنسبة للمرضى بدون عوامل خطر لتليف الكبد يمكن عدم القيام بخزعة الكبد أو خفض تواتر أخذ الخزعات الكبدية بشكل ملحوظ مقارنة مع التوصيات السابقة (125) ← بالنسبة للمرضى قليلي الخطورة: أخذ خزعة كبد بشكل قاعدي baseline ثم كل 1.5- 2 غرام ← بالنسبة للمرضى مع عوامل خطر : أخذ خزعة كبد بشكل قاعدي baseline ثم كل 1 غرام ، المرضى الذين لديهم تبدلات درجة IIIA بخزعة الكبد كل 6 أشهر أو حسب توصيات طبيب أخصائي بالكبد ← الأخذ بعين الاعتبار تصفية الكرياتينين خاصة عند المرضى المسنين

الجدول 18 : التعليمات الإرشادية guidelines الموصى بها للمراقبة عند استخدام الـ MTX (120)

CBC : complete blood count تعداد الدم الكامل
CMP: comprehensive metabolic pane لوحده تحاليل استقلابية شاملة بما فيها وظائف الكبد
BUN : blood urea nitrogen

يوضح (الجدول 19) عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات ، قبل وصف الميثوتركسات يجب مناقشة وجود هذه العوامل و استشارة أخصائي الكبد (121).

يلخص (الجدول 20) تصنيف الموجودات المشاهدة في خزعة الكبد.

عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات

← اختبارات غير طبيعية لوظائف الكبد بشكل ثابت ← قصة إصابة بأمراض كبدية تتضمن التهاب الكبد B أو C ← تناول مفرط للكحول قبل أو أثناء العلاج ← قصة عائلية لمرض كبد وراثي ← الداء السكري ← البدانة ← ارتفاع شحوم الدم ← قصة تعرض لدواء أو مادة كيميائية سامة للكبد ← نقص تعويض الفولات folate

الجدول 19 : عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات (120)

Biopsy Grade	Liver Histopathologic Findings
Grade I	Normal; fatty infiltration—mild; portal inflammation—mild
Grade II	Fatty infiltration—moderate to severe; portal inflammation—moderate to severe
Grade IIIA	Fibrosis—mild
Grade IIIB	Fibrosis—moderate to severe
Grade IV	Cirrhosis

الجدول 20 : تصنيف الموجودات المشاهدة في خزعة الكبد (124)

الآثار الجانبية :

يلخص (الجدول 21) الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتريكسات.

الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتريكسات	
تأثيرات دموية : ١٤ نقص الكريات البيضاء ١٤ نقص الصفائح ١٤ فقر دم	أعراض شخصية : ١٤ الأكثر شيوعاً : غثيان ، إقياء ، ألم بطني ، تعب ، صداع ١٤ أحياناً : نقص الشهوة الجنسية ، ضعف بالذاكرة
تأثيرات كبدية : ١٤ التهاب كبد ١٤ تشمع كبد	تأثيرات جلدية مخاطية : ١٤ تآكلات فموية ١٤ حاصة ١٤ سمية ضيائية متأخرة ١٤ مضض و /أو نخر الآفات بسبب جرعة زائدة ١٤ نادراً : شرى ، وذمة وعائية ، التهاب أوعية
تطور الأجنة : ١٤ شذوذات جنينية قحفية و غياب الأصابع	تأثيرات رئوية : ١٤ ذات رئة خلالية (بدء حاد للسعال و ضيق التنفس)
ارتكاس تسممي : ١٤ بشكل باكر أثناء العلاج ١٤ ذات رئة شديدة ١٤ نزيف هضمي ١٤ نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia	تأثيرات مسرطنة : * ١٤ زيادة خطر اللومفا لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني ١٤ عامل خطر لتطور SCC جلدية عند المرضى المعالجين بال PUVa
تأثيرات إضافية /غير شائعة : ١٤ اعتلال عظمي (ألم ، تخلخل عظام ، كسور) ١٤ اضطرابات نظم قلبية بطينية ١٤ خفض عتبة الاختلاج	الأخماج الانتهازية : ١٤ ذات رئة بالمتكيس الرئوي الكاريني ١٤ داء المستخفيات ١٤ داء النوسجات المنتشر ١٤ حلاً نطاقاً منتشر

الجدول 21 : الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتريكسات (18)

*لم يلاحظ زيادة خطر تطور الخباثة في دراسة كبيرة أجريت على مرضى الصدف (126,127)

يلخص (الجدول 22) الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشروع.

الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشروع		
شائعة :	غير شائعة :	نادرة :
<u>دموياً :</u> ١- نقص الكريات البيضاء	<u>جلدياً :</u> ١- حساسية ضيائية ١- حاصة ١- قرحات فموية <u>هضمياً :</u> ١- ارتفاع خمائر الكبد ١- غثيان ١- إقياء ١- قهم anorexia ١- تشمع الكبد <u>دموياً :</u> ١- نقص الصفائح	<u>جلدياً :</u> ١- نخر آفات الصدف ١- تسريع حدوث العقيدات الجلدية الرثوية <u>دموياً :</u> ١- نقص عناصر الدم الشامل ١- اضطراب تكاثري لمفاوي (عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني) <u>مناعياً :</u> ١- انتانات <u>رئوياً :</u> ١- ذات رئة ١- تليف

الجدول 22 : الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشروع (120)

الآثار الجانبية الأكثر أهمية لل MTX تتضمن نقص عناصر الدم الشامل و السمية الكبدية ، يتطور نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia عادةً بشكل باكر مقارنةً مع تليف و تشمع الكبد (قد تحتاج سنوات لحدوث تشمع الكبد) (120).

يلخص (الجدول 23) عوامل الخطر لتطور نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات.

لا يزال المعيار الذهبي لكشف تليف الكبد إجراء الخزعة الكبدية ، قد يحمل هذا الإجراء مساوئ تتضمن النزف تحت المحفظة – خطأ أخذ العينة – اختلاف بين الفاحصين (120).

تم تطوير عدد من الواسمات المصلية و الإجراءات التصويرية غير الغازية لمحاولة تحديد تليف الكبد :

ارتفاع مستويات procollagen III aminopeptide (PIIINP) في المصل يعبر عن التليف ، لكن هذا الفحص لا يميز أي عضو هو الذي حدث فيه التليف و يمكن أن يكون غير موثوق عند مرضى التهاب المفاصل الصدفى أو أمراض التهابية أخرى.

FIBROSpect : يقيس مستويات $\alpha 2$ - macroglobulin في الدوران.

FIBROTest : يقيس مستويات $\alpha 2$ - macroglobulin ، haptoglobin ، total bilirubin في الدوران.

تمتلك هذه الفحوصات دقة تشخيصية جيدة مع حساسية بين 47 - 77% و نوعية بين 78 - 90%.

بالنسبة للإجراءات التصويرية تتضمن : Fibroscan (يعتمد على الأمواج فوق الصوتية ، غير موثوق عند المرضى البدينين) و Magnetic resonance elastography (التصوير الطبي باستخدام المرونة)، لا يتم استخدام هاتين التقنيتين بشكل واسع و لا تزال تعاني من المحدودية (128).

يمكن انقاص عدم التحمل الهضمي بمشاركة العلاج بحمض الفوليك (1- 5 مغ فموياً بشكل يومي) (120).

الآثار الجانبية الأخرى لل MTX تتضمن : تسريع حدوث العقيدات الجلدية الرثوية و اضطراب تكاثري لمفاوي عكوس.

عند استخدام ال MTX بجرعات كبيرة جداً قد يسبب قلة نطاف بشكل عكوس (121).

يلخص (الجدول 24) الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن سن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات (هذا الدواء يصنف X ضمن الحمل).

عوامل الخطر لتطور نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات	
عوامل الخطورة الأكثر شيوعاً :	
التعليقات	عامل الخطر
يمكن أن تسبب pancytopenia بأي فترة أثناء العلاج بال MTX خاصة بالمشاركة مع TMP/SMX و ال NSAID	التداخلات الدوائية
حتى مع الزيادة الطفيفة بأرقام الكرياتينين (المجال بين 1.5- 2 يعتبر عامل خطر هام)	المرض الكلوي
تحدث معظم الحالات عند المرضى بالأعمار بين 65- 70 سنة (المسبب الأهم تراجع الوظيفة الكلوية)	المرضى المسنون
نوهت الدراسات إلى أن pancytopenia لا تحدث عملياً عند تعويض الفولات	عدم تعويض الفولات folate
عوامل الخطورة الأقل شيوعاً :	
التعليقات	عامل الخطر
بغيباب التداخلات الدوائية أو وجود مرض هام ، معظم الحالات تحدث باكراً أثناء العلاج	أول 4- 6 أسابيع من العلاج
ذلك يقلل من البروتينات الرابطة لل MTX مما ينتج عنه زيادة المستويات الحرة من الدواء	ألبومين المصل أقل من 3 غرام/دل
انتانات بحالة متقدمة ، جراحة كبرى ، النزف المتكرر قد يكون عامل خطر في بعض الحالات	وجود مرض هام

الجدول 23 : عوامل الخطر لتطور نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات (124)

TMP/SMX : Trimethoprim/Sulfamethoxazole
NSAID : nonsteroidal anti inflammatory drugs

الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن سن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات

النساء :

- ← ممنوع الحمل خلال فترة تناول ال MTX
- ← يمكن أن يسبب ال MTX عيوب ولادية أو إجهاض
- ← يجب استخدام وسائل منع حمل عالية الفعالية (مثل حبوب منع الحمل ، الوسائل داخل الرحم ، الواقي الذكري + قاتلات النطاف عند الشريك)
- ← بعد إيقاف تناول ال MTX يجب الانتظار على الأقل دورة إباضية واحدة قبل محاولة أن تصبح حامل

الرجال :

- ← قد يسبب ال MTX نقص في تعداد النطاف
- ← يتواجد ال MTX في السائل المنوي
- ← يجب استخدام وسائل منع حمل عالية الفعالية (مثل الواقي ذكري + قاتلات النطاف ، حبوب منع الحمل و وسائل داخل الرحم عند الشريكة)
- ← بعد إيقاف تناول ال MTX يجب الانتظار 3 أشهر على الأقل قبل محاولة إحداث الحمل عند الشريكة

الجدول 24 : الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن سن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات (120)

استطبابات الميثوتركسات :

مسموح استخدام ال MTX لعلاج الصدف من قبل ال FDA ، لكن يتم استخدامه عند الأفراد الذين لديهم مرض شديد أو معند.

أمراض أخرى تستجيب على العلاج بال MTX موجودة في (الجدول 25).

الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات

- ← فقاعاني فقاعي
- ← لمفوما جلدية تائية
- ← ذئبة جلدية
- ← التهاب جلد و عضل
- ← داء الناسجات بخلية لانغرهانس
- ← حطاطاني لمفوماني
- ← البثر الراجي الأخصي
- ← النخالية الشعروية الحمراء
- ← PLEVA النخالية الحزازانية الحادة حصبوية الشكل
- ← الصدف
- ← الصلابة الجهازية

الجدول 25 : الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات (120)

تحتاج النخالية الشعروية الحمراء غالباً لجرعة أعلى بمرتين من الجرعة المستخدمة في الصدف بينما تستجيب ال PLEVA عادةً لجرعات صغيرة (2.5- 5 مغ بالأسبوع) (120).

يمكن استخدام ال MTX لتجنب الستيرويدات الجهازية (عند المسنين) و ذلك عند مرضى الفقاعاني الفقاعي (120).

مضادات استطباب الميثوترسكات :

مضادات الاستطباب المطلقة لاستخدام ال MTX هي الحمل أو الإرضاع.

مضادات الاستطباب النسبية تتضمن : مرض كبدى هام ، ارتفاع خمائر الكبد ، تناول الكحول بشكل مفرط ، وجود انتان فعال ، عوز مناعي ، الرغبة في الحمل خلال فترة قريبة.

يجب الحذر و انقاص الجرعة في حال استخدام ال MTX عند مرضى لديهم تراجع في الوظيفة الكلوية (120).

الاستخدام في الحمل أو الإرضاع :

ممنوع استخدام ال MTX خلال الحمل بسبب تأثيراته المطفرة.

تعتبر الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال الإرضاع الوالدي مضاد استطباب لتناول ال MTX نظراً لإحداثه تثبيط مناعي ، تأخر في النمو ، تأثير مسرطن لدى الطفل (129).

التداخلات الدوائية :

الأدوية التي ترفع مستويات ال MTX في الدم تتضمن : Sulfonamides ، Salicylates ، NSAIDS ، Dapsone ، Tetracyclines ، Phenytoin ، Phenothiazines ، Chloramphenicol ، Trimethoprim (120).

قد تسبب الـريتينوئيدات الجهازية ، تناول الكحول أذية تآزرية للكبد عند مشاركتها مع تناول ال MTX.

استخدام الميثوترسكات في علاج الصدف :

يعتبر ال MTX خط أول من العلاجات الجهازية للصداف و فعال جداً من أجل المرض الشديد و جميع الأشكال السريرية للصداف ، في **الصداف اللويحي المزمن** : يلاحظ التحسن السريري المبدئي بين 1 - 7 أسابيع أما الاستجابة القصوى يمكن توقعها بعد 8 - 12 أسبوع من العلاج بال MTX (18).

النسبة المئوية للمرضى الذين يحققون PASI 75 (أي انخفاض ال PASI بقيمة 75%) تتراوح بين 24-60% بعد 12 - 16 أسبوع من العلاج (130,131).

بسبب التأثيرات الجانبية لل MTX يتم تقييد استخدامه بعلاج الصدف متوسط الشدة إلى شديد ، المعند على العلاجات الموضعية و العلاج الضوئي.

تسمح التعليمات الإرشادية guidelines باستخدام ال MTX كعلاج فعال طويل الأمد بشرط المتابعة الحذرة (18).

يلخص (الجدول 26) استطبابات و مضادات استطباب العلاج بال MTX عند مرضى الصدف.

استطبابات و مضادات استطباب العلاج بالميثوترسكات عند مرضى الصدف

الاستطبابات :

- 1- صدف لويحي مزمن (TBSA أكبر من 10-15 % أو يؤثر على الحياة الاجتماعية أو العمل)
- 1- صدف بثري (موضع أو معمم)
- 1- أحمرية صدفية
- 1- التهاب مفاصل صدافي (متوسط الشدة إلى شديد)
- 1- صدف أظافر شديد
- 1- عدم استجابة الصدف على العلاجات الموضعية ، العلاج الضوئي و/أو الـريتينوئيدات الجهازية

مضادات الاستطباب :

- ١٤ فقر دم شديد ، نقص الكريات البيضاء و/أو نقص الصفيحات
- ١٤ شذوذات هامة في وظيفة الكبد ، التهاب كبد فعال أو كامن ، تليف كبد ، تشمع كبد ، تناول مفرط للكحول
- ١٤ ضعف في وظيفة الكلية (تصفية الكرياتينين اقل من 60 مل/دقيقة)
- ١٤ تناول الأدوية التي ترفع مستويات ال MTX في الدم
- ١٤ تراجع الوظيفة الرئوية بشكل هام
- ١٤ الحمل أو الإرضاع
- ١٤ التخطيط للحمل خلال فترة قريبة (عند الطرفين)
- ١٤ انتانات شديدة أو انتانات فعالة
- ١٤ قرحة هضمية (فعالة) أو التهاب معدة
- ١٤ فرط حساسية لل MTX
- ١٤ المرضى غير الموثوقين
- ١٤ انصباب جنب
- ١٤ استخدام الأدوية السامة للكبد بشكل متزامن
- ١٤ متلازمات عوز المناعة
- ١٤ العلاج الإشعاعي المتزامن

الجدول 26 : استطبابات و مضادات استطباب العلاج بالميثوتريكسات عند مرضى الصدف
(18)
TBSA :total body surface area المساحة الكلية المصابة من الجسد

٢. السكلوسبورين Cyclosporine

عبارة عن دواء معزول من فطر يسمى Tolypocladium inflatum (18).

هو دواء فعال جداً من أجل التظاهرات الشديدة للصداف .

يعمل على تثبيط الكالسينورين و بالتالي يمنع تفعيل الخلايا التائية و تحرير سيتوكينات هامة مثل IL2 (18).

يمكن استخدام السكلوسبورين بأمان من خلال اتباع التعليمات الإرشادية بشكل صارم.

بمراجعة التأثيرات السامة للكلية التي يحدثها السكلوسبورين (ينقص معدل الرشح الكبي ، يسبب ضمور أنبوبي) يوصى بأن يتم إعطاؤه على شكل دورات لعدة أشهر (حد أقصى سنة رغم أن المدة لا تزال موضع نقاش) بالتناوب مع علاجات أخرى (18).

من المهم تقييم وظيفة الكلية و حساب تصفية الكرياتينين creatinine clearance باستخدام طريقة Cockroft – Gault :

(140- العمر بالسنوات) × (الوزن بالـكغ)

كرياتينين المصل (مغ/ 100مل) × 72

عند المرضى المسنين و المرضى الذين لديهم قصة ارتفاع توتر شرياني يزداد خطر الأذية الكلوية.

يمكن تلخيص استطبابات و مضادات استطباب السكلوسبورين في (الجدول 27).

عند مرضى الصدف المعالجين بالسكلوسبورين تزداد احتمالية حدوث ال SCC خاصةً عند المرضى المعالجين سابقاً بال PUVA (و ذلك بسبب انقاص الترصد المناعي في الجلد خاصةً عند المرضى الذين تلقوا جرعة عالية من ال UVA تزداد احتمالية تطور الخباثات الجلدية).

رغم أن السكلوسبورين عامل منقصر للمناعة لم تسجل زيادة في حدوث الانتانات الخطيرة عند المرضى المعالجين به لوحده (18).

تتضمن الآثار الجانبية للسكلوسبورين : انزعاج هضمي ، تضخم أشعار hypertrichosis ، تضخم لثة ، صداع ، ألم عضلي ، تنميل ، دوار ، رعشة (132).

تتضمن الآثار الجانبية الاستقلابية للسكلوسبورين : فرط البوتاسيوم ، انخفاض المغنيزيوم ، ارتفاع حمض البول في الدم (بسبب انخفاض تصفية حمض البول) ، ارتفاع الكوليسترول و الشحوم الثلاثية.

أظهرت إحدى الدراسات : أن جرعة 1.25 , 2.5 – 3 , 5 مغ/كغ/اليوم من السكلوسبورين تؤدي إلى انخفاض ال PASI بمقدار 35% ، 57% ، 86% على التوالي (133).

تحسن ال PASI بمقدار 75% تم تحقيقه عند 24% ، 52% ، 88% من المرضى (133).

تم إثبات فعالية السكلوسبورين في كل أشكال الصدف (بما فيها صدف الأظافر) و لكن بشكل أقل للصداف المفصلي، عموماً يتم الوصول إلى انخفاض ال PASI بمقدار 60-70% خلال فترة 4 أسابيع من العلاج بالسكلوسبورين (18).

استطبابات ومضادات استطباب العلاج بالسكلوسبورين

الاستطبابات :

- ١٤ صدف شديد
- ١٤ عندما تكون العلاجات التقليدية (العلاجات الموضعية ، العلاج الضوئي ، الميثوتركسات ، الأسيتريتين) غير فعالة أو غير مناسبة

مضادات الاستطباب :

- ١٤ تدني وظيفة الكلية
- ١٤ ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط
- ١٤ وجود خبثة سابقة أو حالية
- ١٤ قصة تلقي علاج ضوئي : أكثر من 200 جلسة PUVA أو علاج ضوئي متزامن
- ١٤ علاج إشعاعي Radiotherapy
- ١٤ علاجات متزامنة تؤثر على الحرائك الدوائية للسكلوسبورين (يستقلب الدواء بواسطة جملة Cytochrome P450 3A)
- ١٤ انتانات شديدة
- ١٤ فرط حساسية على السكلوسبورين
- ١٤ المرضى غير الموثوقين
- ١٤ عوز مناعي بدئي أو ثانوي
- ١٤ علاج متزامن بمثبطات المناعة
- ١٤ الحمل أو الإرضاع
- ١٤ قصة تعرض للزرنبيخ
- ١٤ إعطاء متزامن للميثوتركسات
- ١٤ مرض كبدي هام

- ← ارتفاع البوتاسيوم ، ارتفاع حمض البول
- ← التلقيح بلقاحات حية
- ← داء سكري غير مضبوط
- ← الإدمان على الكحول أو المخدرات
- ← سوء الامتصاص
- ← قصور عضو شديد بشكل مزمن

الجدول 27 : استطببات و مضادات استطببات العلاج بالسكلوسبورين (18)
جرعة البدء الموصى بها 3 مغ/كغ /باليوم مقسمة على جرعتين ، يمكن زيادة الجرعة تدريجياً للوصول إلى الحد الأقصى 5 مغ /كغ /باليوم

٣. الريتينويدات الجهازية Systemic retinoids

مقدمة تاريخية : كان من المعروف منذ 1930s أن عوز الفيتامين A يسبب مرض جلدي يسمى phrynoderma (فرط تقرن في الجلد) ، بعد حوالي 30 سنة تم إجراء تعديلات على مركبات الفيتامين A أدت إلى إنتاج الجيل الأول من الريتينويدات التي تتضمن : tretinoin (all- trans- retinoic acid) تريتينوين و isotretinoin(13-cis- retinoic acid) ايزوتريتينوين ، ثم حدثت أبحاث لاحقة نتج عنها تطور الجيل الثاني من الريتينويدات التي تتضمن : etretinate ايتريتينات و مستقلبه الحر acitretin أسيتريتين (18).

يعتبر الأسيتريتين علاج فعال للصداف و لكن المشكلة الرئيسية للريتينويدات الجهازية تأثيراتها الماسخة للأجنة مما يجعل منع الحمل إلزامي عند النساء في سن الإنجاب خلال العلاج و لفترة معينة بعد إيقاف العلاج (3 سنوات بالنسبة للأسيتريتين).

يلخص (الجدول 28) استطببات و مضادات استطببات العلاج بالأسيتريتين ، يلخص (الجدول 29) التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيتريتين.

الجرعة البدئية عند مرضى الصدف اللويحي المزمن 0.5 مغ /كغ / باليوم و التي يمكن زيادتها بناءً على الاستجابة السريرية و التأثيرات الجانبية ، الجرعة البدئية عند مرضى الأحمريّة الصدفية 0.25 مغ / كغ / باليوم ، أما الجرعة البدئية في الصدف البثري تصل إلى 1 مغ / كغ / باليوم (18).

فعالية الأسيتريتين كعلاج مفرد للصداف اللويحي المزمن محدودة مع نسبة 70 % تقريباً من المرضى يحققون استجابة متوسطة أو أفضل قليلاً ، بينما استخدام الأسيتريتين بالمشاركة مع العلاج الضوئي و / أو مشابهات الفيتامين د ينتج عنه تحسن جوهري في الاستجابة السريرية (18).

في إحدى الدراسات تبين أن 23% من المرضى المعالجين ب 50 مغ يومياً أسيتريتين لمدة 8 أسابيع حدث لديهم تحسن في قيمة ال PASI بنسبة 75 % (134) ، تحدث الاستجابة السريرية القصوى بعد 2 - 3 أشهر من استخدامه ، كما أثبت أنه علاج صيانة فعال (18).

يعتبر فعال جداً كعلاج مفرد في الصدف البثري و الأحمريّة الصدفية بينما فعاليته في صدف الأظافر و التهاب المفاصل الصدافي متواضعة.

استطببات و مضادات استطببات العلاج بالأسيتريتين

الاستطببات :

- ← صدف شديد لا يمكن تدبيره بالعلاجات الموضعية أو العلاج الضوئي

١٤ علاج مفرد في الصدف البثري أو الأحمرية الصدفية

١٤ علاج مشارك في الصدف اللويحي المزمن

مضادات الاستطباب :

١٤ اضطراب شديد في وظيفة الكبد

١٤ اضطراب شديد في وظيفة الكلية

١٤ الحمل أو الإرضاع

١٤ النساء في سن النشاط التناسلي الذين لا يستطيعون ضمان منع الحمل بشكل موثوق خلال فترة تناول الدواء و

لمدة 3 سنوات بعد إيقافه

١٤ ارتفاع شحوم الدم خاصة الشحوم الثلاثية

١٤ تناول الكحول بشكل مفرط

١٤ المرضى غير الموثوقين

١٤ تناول أدوية سامة للكبد مثل الميثوتريكسات بشكل متزامن

١٤ تناول أدوية تؤثر على التوافر الحيوي للريتينيويديات بشكل متزامن

١٤ داء سكري غير مضبوط

١٤ قصة التهاب بنكرياس

١٤ استخدام عدسات لاصقة

١٤ تصلب شرايين

الجدول 28 : استطبابات و مضادات استطباب العلاج بالأسيتريتن (18)

التبرع بالدم ممنوع عند المرضى المعالجين بالأسيتريتن

التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيتريتن

قبل البدء بالأسيتريتن :

١٤ أخذ قصة مرضية مفصلة لاستبعاد مضادات الاستطباب

١٤ CBC تعداد الدم الكامل

١٤ اختبارات وظيفة الكبد (AST, ALT, YGT, فوسفاتاز قلبية ALP , بيلروبين)

١٤ معايرة الشحوم الثلاثية ، الكولسترول ، HDL في المصل

١٤ السكر

١٤ كرياتينين المصل

١٤ اختبار حمل

١٤ صورة بسيطة X-RAY للعمود الفقري (خلال أول ثلاثة أشهر من العلاج في حال كان من المتوقع استمرار

المعالجة فترة طويلة)

أثناء العلاج بالأسيتريتن :

١٤ مراقبة الآثار الجانبية الجلدية المخاطية

١٤ معايرة الشحوم الثلاثية ، الكولسترول ، HDL ، اختبارات وظيفة الكبد (كل شهر أول شهرين ثم كل 2-3

أشهر)

١٤ كرياتينين المصل (المرضى المسنون أو المرضى الذين لديهم قصور كلوي خفيف إلى متوسط)

١٤ مراقبة تطور فرط التعظم من خلال الفحص و الاستجواب (مرتين سنوياً) و من خلال X-RAY للعمود

الفقري (مرة سنوياً أو كل سنتين مرة عند المرضى الذين يستخدمونه لفترة طويلة)

١٤ اختبار حمل (مرتين سنوياً خلال العلاج)

الجدول 29 : التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيتريتن (18)

ALT : alanine aminotransferase

AST : aspartate aminotransferase

YGT : gamma glutamyl transpeptidase

HDL : high density lipoproteins بروتينات شحمية عالية الكثافة

٤. معدلات المناعة الهدافية (العلاجات البيولوجية) Targeted immunomodulators (biologic therapies)

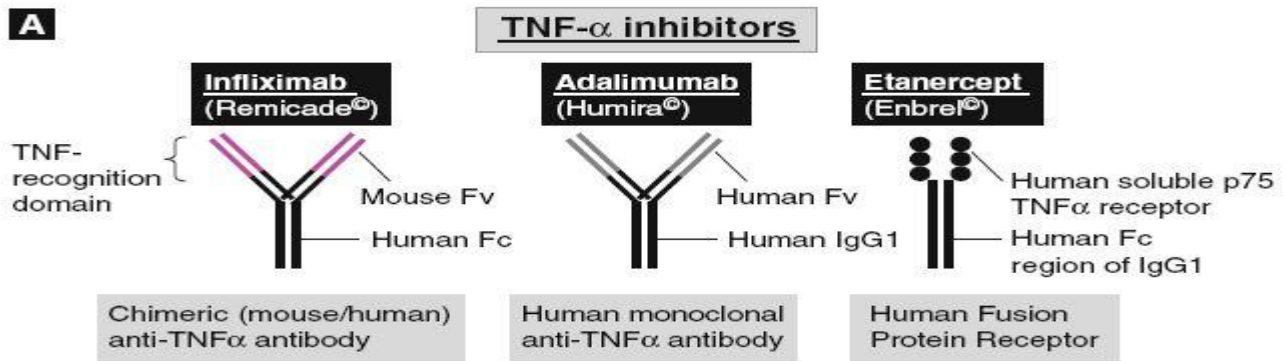
مقدمة عن العلاجات البيولوجية :

ساهمت التطورات التقنية على المستوى الجزيئي في تطوير أدوية تستهدف بروتينات ذات صلة بالآلية المرضية للأمراض المتنوعة مما نتج عنه علاجات فعالة في العديد من الأمراض الجلدية المتوسطة بالمناعة بما فيها : الصدف ، التهاب الجلد التأتبي ، الفقاع الشائع ، الشرى ، التهاب الغدد العرقية المقيح ، اللفوما الجلدية البائية ، داء كرون ، الساركويد ، التهابات الأوعية (135).

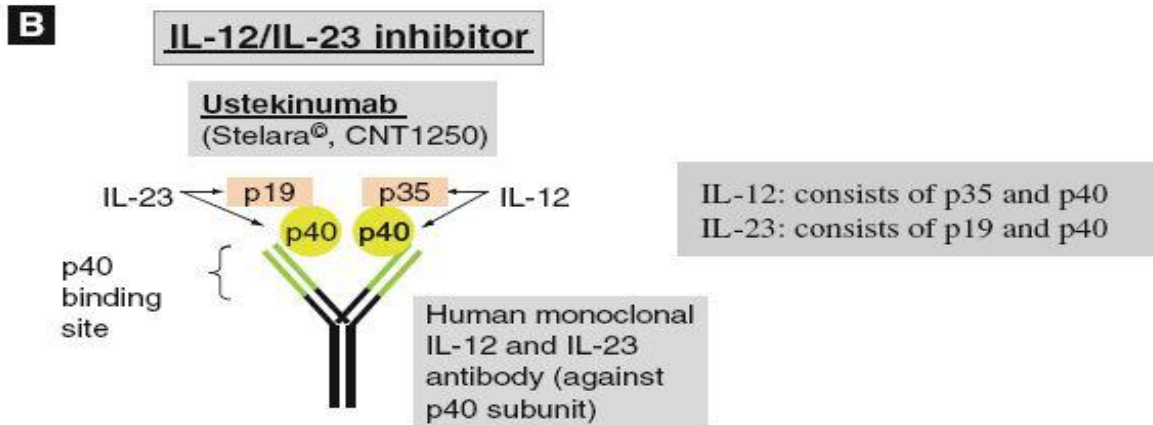
يُشار إلى هذه الأدوية بالعوامل البيولوجية ، تعمل من خلال آليات تتضمن تعديل تفعيل الخلايا التائية و تمايزها إلى Th1 ، Th2 ، أو Th17 ، و أيضاً من خلال حجب مستقبلات السيتوكينات ، أو تتدخل في وظيفة الخلايا البائية B cells (135).

يوضح (الشكل 35) آلية عمل مثبطات ال TNF α ، يوضح (الشكل 36) آلية عمل ال Ustekinumab.

يوضح (الجدول 30) طريقة التسمية المستخدمة للأضداد وحيدة النسيلة و البروتينات fusion proteins في الأدوية البيولوجية.



الشكل 35 : آلية عمل مثبطات ال TNF α (136)



الشكل 36 : آلية عمل ال Ustekinumab (136)

NOMENCLATURE FOR MONOCLONAL ANTIBODIES AND FUSION PROTEINS

Prefix	Sub-stem A: target system [previous nomenclature system]		Sub-stem B: source system		Suffix	
Variable "Peg-" can be used if pegylated (or can add pegol as a second word)	-anibi-	Angiogenesis	-a-	Rat	-mab	Immunoglobulin variable domain
	-b(a)- [-ba(c)-]	Bacterial	-e-	Hamster		
	-f(u)- [-fung-]	Fungal	-i-	Primate	-cept	Receptor (takes the place of a variable domain)
	-k(i)- [-ki(n)-]	Interleukin	-o-	Mouse		
	-l(i)- [-li(m)-]	Immunomodulating	-u-	Human	-nib	Tyrosine kinase inhibitor
	-n(e)- [-ne(u)(r)-]	Nervous system	-xi-	Chimeric†		
	-tox(a)-	Toxin*	-zu-	Humanized‡		
	-t(u)-	Tumor				
	-v(i)-	Viral				

الجدول 30 : طريقة التسمية المستخدمة للأضداد وحيدة النسيلة و البروتينات fusion

proteins في الأدوية البيولوجية (135)

مثال : Ada-lim-mab

Inf-li-xi-mab

عبارة عن غلوبولينات مناعية معدلة للمناعة الأول إنساني ، الثاني كيميائي

استخدام العلاجات البيولوجية من أجل الصدف :

تم إدخال العلاجات البيولوجية (الحيوية) في مجال علاج التهاب المفاصل الصدافي و الصدف المتوسط الشدة إلى شديد في بداية ال 2000 (18).

تستهدف هذه العلاجات الخلايا التائية و السيتوكينات التي تتدخل في الآلية المرضية للصداف و هي بشكل أساسي : TNF-α و IL12/23 و IL17 ، يوضح (الجدول 31) العوامل البيولوجية المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصدف.

تم تطوير قواعد إرشادية guidelines من أجل علاج مرضى الصدف بمثبطات TNF-α (adalimumab , etanercept , infliximab) و كذلك من أجل ال Ustekinumab (139 - 137).

تُستطب العلاجات البيولوجية من أجل مرضى الصدف متوسط الشدة إلى شديد و /أو التهاب المفاصل الصدافي، عدة قواعد إرشادية تُقيد استخدامها للمرضى ذو الحاجة العالية high need patients الذين لم يحدث لديهم تحسن مرض على العلاجات الأخرى أو لديهم مضاد استتباب لها (نظراً للتكلفة الكبيرة لهذه الأدوية) (18).

يلخص (الجدول 32) استتبابات و مضادات استتباب العلاجات البيولوجية .

عموماً : أثبتت مثبطات TNF-α و مضادات IL12/23 فعالية و قدرة في السيطرة طويلة الأمد على الصدف (140).

تمت الموافقة على أضداد IL17 (secukinumab و ixekizumab) مؤخراً لعلاج الصدف (أظهر ixekizumab فعالية أكبر من etanercept و من Ustekinumab بالدراسات السريرية) (141,142).

COMMERCIALLY AVAILABLE BIOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS

Biologic agent	Target	Molecule	Approved*
Etanercept	TNF- $\alpha^{\dagger}$	Human fusion protein	FDA + EMA
Infliximab	TNF- $\alpha^{\dagger}$	Chimeric antibody	FDA + EMA
Adalimumab	TNF- $\alpha^{\dagger}$	Human antibody	FDA + EMA
Ustekinumab	p40 subunit of IL-12/23	Human antibody	FDA + EMA
Secukinumab	IL-17A	Human antibody	FDA + EMA
Ixekizumab	IL-17A	Humanized antibody	FDA + EMA
Brodalumab	IL-17 receptor	Human antibody	FDA + EMA
Guselkumab	IL-23	Human antibody	FDA

*By registration authorities for the treatment of psoriasis as of July 2017. Biosimilar products, e.g. adalimumab-atto, etanercept-szss, infliximab-dyyb, are also commercially available.

$\dagger$ Soluble form.

$\ddagger$ Soluble form and transmembrane TNF receptor.

الجدول 31 : العوامل البيولوجية المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصدف (18)

EMA: European Medicines Agency وكالة الطب الأوروبية

FDA : Food Drug Administration هيئة الغذاء و الدواء

استطبابات ومضادات استطباب العلاجات البيولوجية

الاستطبابات :

١. استطبابات عامة :

- ١٤ مرضى الصدف متوسط الشدة إلى شديد و بحاجة علاج جهازى
- ١٤ مرضى التهاب المفاصل الصدفاى خاصةً الذين فشلت لديهم الأدوية المضادة للروماتيزم بتعديل المرض

٢. الاستطبابات الحصرية :

- ١٤ المرضى الذين لديهم صدف متوسط الشدة إلى شديد و الذين لا يستجيبون على العلاجات الموضعية ، العلاج الضوئى ، العلاجات الجهازية الكلاسيكية بسبب ضعف فعاليتها أو لديهم مضاد استطباب لها

مضادات الاستطباب :

- ١٤ انتان جرثومى ، فيروسى ، فطري هام
- ١٤ سل فعال
- ١٤ رد فعل تحسسي تجاه العلاج البيولوجي
- ١٤ قصة انتان بفيروس التهاب الكبد B (HBV)
- ١٤ قصة انتان بفيروس التهاب الكبد C (HCV)
- ١٤ المرضى المثبطون مناعياً
- ١٤ الحمل (مثبطات TNF- α ، Ustekinumab ، secukinumab فئة B خلال الحمل)
- ١٤ الإرضاع
- ١٤ وجود خبائة خلال ال 5 سنوات السابقة (لا تتضمن BCC أو SCC جلدية مفردة تم علاجها بشكل كافٍ)
- ١٤ التعرض المزمن للشمس أو العلاج الضوئى
- ١٤ تحذيرات و احتياطات خاصة عند استخدام كل من مثبطات TNF- α ، Ustekinumab ، مثبطات IL17 موجودة في (الجدول 33)

الجدول 32 : استطبابات و مضادات استطباب العلاجات البيولوجية (18)

ممنوع استخدام اللقاحات الحية عند المرضى الذين يتلقون علاجات بيولوجية للصدف

تحذيرات واحتياطات خاصة عند استخدام كل من مثبطات TNF- α ، Ustekinumab ، مثبطات IL17

مثبطات TNF- α : infliximab ، golimumab ، etanercept ، certolizumab ، adalimumab

- 14- تزيد خطر تفعيل الانتانات الخطيرة متضمنة : السل ، الانتانات الفطرية الجهازية (مثل داء النوسجات) و الانتانات بسبب عوامل ممرضة انتهازية
- 14- خطر إعادة تفعيل فيروس التهاب الكبد B (HBV)
- 14- الخباثات خاصةً للمفوما (تم تسجيلها عند المرضى الذين يتلقون هذه العوامل حتى عند الأطفال و المراهقين) ، تشاهد للمفوما بشكل أشيع عند استخدام infliximab (تم تسجيل حدوث لمفوما كبدية طحالية قاتلة)
- 14- زيادة خطر تطور سرطانات الجلد غير الميلانية و الميلانوما
- 14- قصور قلب احتقاني (يسبب حدوثه أو يفاقمه)
- 14- مرض مزيل للنخاعين (الميلين) (يسبب حدوثه أو يفاقمه)
- 14- صدمة تأقية أو ارتكاسات تحسسية شديدة يمكن أن تحدث
- 14- الآثار الجانبية الأخرى المحتملة تتضمن : التهاب كبد مناعي ذاتي ، متلازمة شبيهة بالذئبة أو مرض مناعي ذاتي بالنسيج الضام ، قلة الكريات (اعتلال دموي)

:Ustekinumab

- 14- يزيد خطر الانتانات و إعادة تفعيلها
- 14- المرضى الذين لديهم عوز وراثي في IL12/23 لديهم زيادة خطر الانتانات الشديدة بالمتفطرات mycobacteria و السالمونيلا salmonella
- 14- يجب عدم إعطاء لقاح السل (BCG) قبل سنة من إعطاء الدواء أو بعد سنة من إيقاف العلاج بال ustekinumab
- 14- يزيد خطر الخباثات
- 14- ارتكاسات تحسسية (صدمة تأقية ، وذمة وعائية)
- 14- تم تسجيل متلازمة اعتلال دماغي خلفي ضمن المادة البيضاء و تكون عكوسة

مثبطات IL17 : brodalumab ، secukinumab ، ixekizumab

- 14- يزيد خطر الانتانات و إعادة تفعيلها
- 14- المرضى الذين لديهم عوز وراثي في IL17 معرضون لداء المبيضات المزمن الجلدي المخاطي
- 14- حدوث أو تفاقم الأدوية المعوية الالتهابية (داء كرون الفعال يعتبر مضاد استطباب لاستخدامها)
- 14- ارتكاسات تحسسية (صدمة تأقية ، وذمة وعائية)
- 14- بالنسبة ل brodalumab : قد يحدث أفكار انتحارية و سلوك يقود في النهاية إلى الانتحار

الجدول 33 : تحذيرات و احتياطات خاصة عند استخدام كل من مثبطات TNF- α ،
Ustekinumab ، مثبطات IL17 (135)

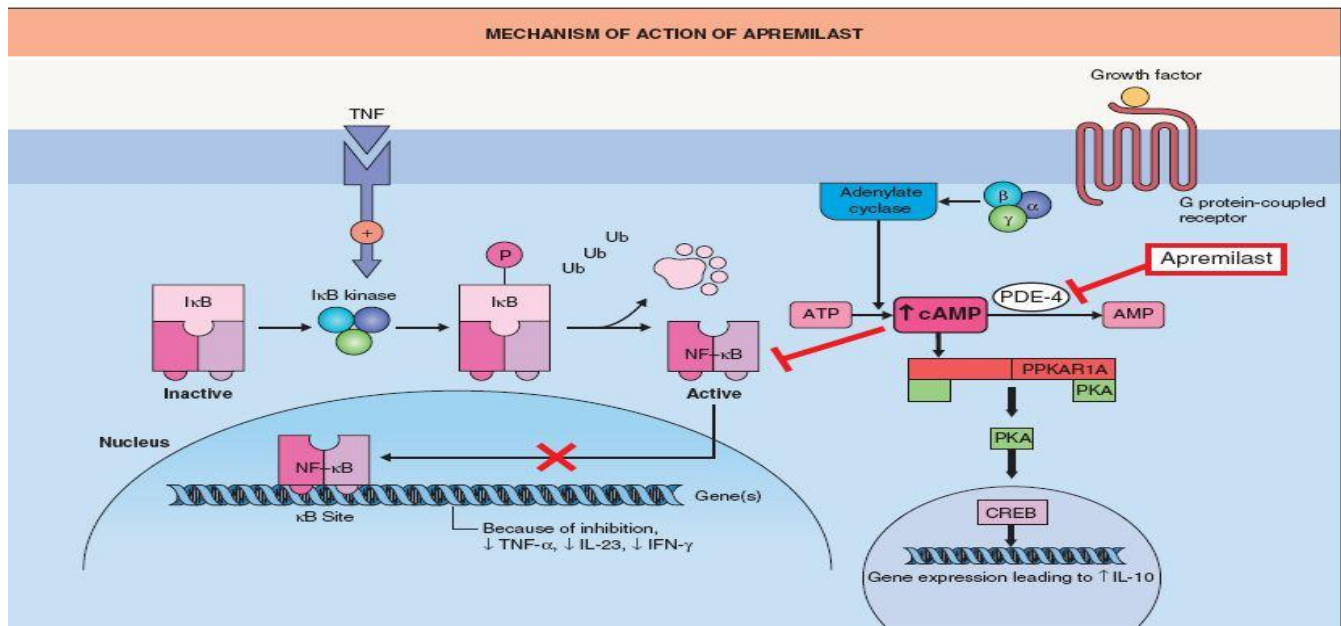
٥. Apremilast و العلاجات الجهازية الأخرى

Apremilast أبريميلاست عبارة عن دواء مثبط ل 4 phosphodiesterase مما يحول دون تدرك ال AMP الحلقي بواسطة الخلايا المناعية و الذي بدوره ينقص التفعيل المناعي ككل عند مرضى الصدف (18).

يوضح (الشكل 37) آلية عمل ال Apremilast أبريميلاست.

يقود Apremilast إلى تحسن ال PASI بمقدار 75% عند ثلث مرضى الصدف اللويحي المعالجين به و ينقص الحكة بشكل هام (18).

يلخص (الجدول 34) العلاجات الجهازية الإضافية التي سجلت فوائد في تدبير الصدف ، تستخدم بشكل أقل شيوعاً من الأدوية السابق ذكرها.



الشكل 37 : آلية عمل ال Apremilast أبريميلاست (120)

العلاجات الجهازية الإضافية التي سجلت فوائد في تدبير الصدف	
الأثار الجانبية	الدواء
انزعاج هضمي ، التهاب البلعوم الأنفي ، صداع ، نقص وزن ، اكتئاب (عند 1% من المرضى تقريباً)	← Apremilast أبريميلاست 30 مغ مرتين يومياً
انزعاج هضمي ، صداع ، تعب ، أذية كلوية ، توهج ، متلازمة فانكوني ، اعتلال المادة البيضاء الدماغية المتقدم عديد البؤر (نادر)	← Fumarates فيوماريتس (143)
انزعاج هضمي ، فقر دم ، نقص الكريات البيضاء ، نقص الصفائح ، انتانات انتهازية ، عسر تبول ، دوار ، أرق ، طنين	← Mycophenolate ميكوفينولات mofetil موفيتيل (144)
فرط كالسيوم الدم ، فرط كالسيوم البول	← كالسيتريول فموي oral calcitriol (145) 0.5 - 3 ميكروغرام باليوم
تنشيط نقي ، سمية كبدية ، انزعاج هضمي	← 6-Thioguanine 40 - 160 مغ باليوم
فقر دم ، فرط تصبغ ، آفات شبيهة بالتهاب الجلد و العضل ، قرحات الساق ، حاصة ، نقص كريات بيضاء ، نقص صفائح ، التهاب كبد ، أذية كلوية ، خباثات ، لوكيميا حادة	← Hydroxyurea هيدروكسي يوريا

الجدول 34 : العلاجات الجهازية الإضافية التي سجلت فوائد في تدبير الصدف (18)

الخطة العلاجية

اعتبارات عامة :

قبل إعطاء أي دواء لمريض الصدف يجب استبعاد العوامل المحرصة (الانتانات ، الأدوية ، الشدة النفسية ... التي سبق ذكرها و تجنبها).

من المهم تقييم جميع نواحي المرض من حيث :

الشدة و المساحة : مشعر PASI (تم شرحه في الجدول 2).

التأثير على نوعية الحياة : من حيث وضوح الآفات و وجود الحكّة و تسبب المرض بشدة نفسية أو ردة فعل بين العائلة و الأصدقاء ، يمكن قياس تأثير الصدف على نوعية الحياة من خلال استبيانات مثل : DLQI dermatology life quality index .

الاستجابة على العلاجات السابقة : يسجل المرضى اختلافات كبيرة في الاستجابة السريرية على العلاجات المختلفة (بعض المرضى يحققون تحسن ممتاز على العلاج الموضعي البسيط بينما آخرون قد يحدث لديهم تعنيد حتى على العلاجات الجهازية بجرعات عالية) (146).

يجب إدراك مضادات الاستطباب النسبية و المطلقة للخيارات العلاجية المختلفة خاصةً في حال استخدام العلاج الضوئي أو الأدوية الجهازية و كذلك على المرضى التأقلم ليس فقط مع مرضهم بل أيضاً مع العلاجات المختلفة و تكلفتها لفترة طويلة من الزمان (نظراً للطبيعة المزمنة للصدف).

أخيراً : اختيار العلاج يتم بشكل مختلف بناءً على عدة عوامل (منها قبول المريض لوجود الآفات أو العكس) و ليس حسب سلم علاجي متدرج بشكل بسيط.

العلاج بالعوامل الموضعية :

العلاجات الموضعية هي الخيار الأول عند مرضى الصدف الخفيف إلى متوسط الشدة ، يجب الشرح للمرضى أن العلاجات الموضعية لا تمنع ظهور آفات جديدة.

تم تقييم فعالية العديد من العلاجات الموضعية من خلال دراسة تحليلية كانت نتائجها كما يلي :

الستيروئيدات الموضعية القوية جداً تميل لأن تكون أكثر فعالية من العلاج المفرد بمشابهات الفيتامين د calcipotriene .

عند المرضى غير المقبولين في المشفى كان calcipotriene أكثر فعالية من ال anthralin ، قطران الفحم ، المشابهات الأخرى للفيتامين د (tacalcitol , calcitriol) ، الريتنويد الموضعي Tazarotene .

من الصعب تقييم فعالية قطران الفحم و ال anthralin و نجاح هذه الأدوية الموضعية يعتمد على الالتزام بالعلاج ضمن المشفى أو مراكز الرعاية (147).

المشاركات العلاجية يُنصح بها لدى غالبية المرضى (من أجل زيادة الفعالية و تقليل الآثار الجانبية) مثال على ذلك: تطبيق العلاج المشترك calcipotriene مع betamethasone dipropionate مرة يومياً أثبتت فعالية تتفوق على تطبيق calcipotriene مرتين يومياً أو betamethasone dipropionate مرتين يومياً كعلاجات مفردة (148).

يمكن استخدام الستيروئيدات الموضعية تحت ضمامد من أجل الآفات المعنّدة.

بالنسبة لعلاج الصيانة : يمكن استخدام مشابهات الفيتامين د بشكل آمن يومياً و لفترة طويلة ، و اذا كانت الاستجابة غير كافية يمكن تطبيق ستيروئيد موضعي بشكل متقطع (مرة أو مرتين أسبوعياً).

عندما تكون العلاجات الموضعية غير كافية لتحقيق التحسن المطلوب يمكن اللجوء إلى العلاج الضوئي أو العلاجات الجهازية (18).

يلخص (الجدول 35) تدبير الصدف في مواقع خاصة.

تدبير الصدف في مواقع خاصة	
الموقع	علاجات عملية
الفروة	١٤ إزالة الوسوف بتطبيق حمض الصفصاف salicylic acid الموضعي تركيز 10-15% ١٤ تطبيق ستيررويد موضعي قوي أو فائق القوة (إما لوحده أو بالمشاركة مع calcipotriene) على شكل دهون lotion، هلام gel ، رغوة foam ، شامبو shampoo
الوجه ، المنطقة الإربية ، الإبط و باقي ثنيات الجسد	١٤ خط أول : ستيرويدات موضعية ضعيفة ١٤ خط ثاني : مثبطات الكالسينورين الموضعية (149) أو tacalcitol / calcitriol كمشاركة مع ستيررويد موضعي ضعيف
الأظافر	١٤ الجزء البعيد من الوحدة الظفرية : مشابهات الفيتامين د (دليل محدود) ١٤ الجزء القريب من الوحدة الظفرية : ستيرويدات ضمن الآفات و /أو علاجات جهازية للصداف ١٤ يجب الأخذ بعين الاعتبار احتمالية وجود إصابة فطرية مرافقة

الجدول 35 : تدبير الصدف في مواقع خاصة (18)

العلاج الضوئي و الأدوية الجهازية الكلاسيكية :

قد تكون العلاجات الموضعية غير فعالة بالنسبة لمرضى الصدف متوسط الشدة إلى شديد ، تم تقييم فعالية العلاج الضوئي و الأدوية الجهازية الكلاسيكية من خلال دراسة تحليلية كانت نتائجها كما يلي :

تملك ال PUVA النسب الأعلى للشفاء (70%)

ثم ال UVB (67.9%)

ثم السكلوسبورين (64%) (150).

تم تطوير دليل إرشادي عملي فيما يخص العلاج ب : PUVA ، UVB ، ميثوتركسات ، أسيتريتين ، سكلوسبورين (150).

يتم اختيار العلاج المناسب لكل مريض على حدة ، كمثال : لدى مريض لديه تعرض مفرط للأشعة UV لا يتم اختيار العلاج الضوئي بينما يكون العلاج بالريتينوئيدات الجهازية خياراً مناسباً (نظراً لتأثيراتها المضادة لسرطانات الجلد) ، الميثوتركسات غير مناسب عند مريض يتناول الكحول بشكل مفرط أو لديه التهاب كبد فعال، السكلوسبورين غير مناسب عند مرضى القصور الكلوي أو ارتفاع التوتر الشرياني.

يمكن وضع بعض التوصيات العامة :

عندما تكون الاستجابة على العلاجات الموضعية غير مرضية ، الخطوة التالية التي يجب أخذها بعين الاعتبار هي العلاج بال NBUBV.

في حال عدم تحقيق تحسن واضح بعد عدة أشهر من العلاج بال UVB أو لم يحدث هجوع لفترة طويلة يجب اختيار واحد من الأدوية الجهازية التي تم ذكرها سابقاً (مع الأخذ بعين الاعتبار عوامل الخطر الفردية لكل مريض).

من المهم معرفة فيما إذا كان العلاج المستخدم مناسب كعلاج صيانة أم غير مناسب (الكلوسبورين لا يجب استخدامه كعلاج صيانة بينما الميثوتركسات ، الأسيتريتين ، فيوماريتس يمكن أن تستخدم كعلاجات طويلة الأمد للسيطرة على الصدف).

في حال لم يحقق العلاج الضوئي أو الأدوية الجهازية الكلاسيكية تحسن كافٍ يمكن استخدام العوامل البيولوجية (18).

معدلات المناعة الهدفية (العلاجات البيولوجية) :

تستطيع العلاجات البيولوجية أن تحقق تحسن بالمرض الجلدي إضافة إلى التهاب المفاصل الصدافي (خاصةً مثبطات TNF-α) حيث تمنع التبدلات المخربة الدائمة بالمفاصل ، تعتبر مناسبة للمرضى الذين لديهم مضاد استجابة للعلاج الضوئي أو العلاجات الجهازية أو لم تحقق فعالية أو اعتبارات أخرى تتعلق بالأمان أو الازعاج المسبب بها (151).

اقترحت بعض الدراسات أن انقاص الحالة الالتهابية الناتجة عن الصدف قد يؤثر بشكل ايجابي في منع تطور المتلازمة الاستقلابية و الأمراض القلبية الوعائية (152).

الآثار الجانبية للعلاجات البيولوجية مختلفة جداً عن تلك الموجودة في العلاج الضوئي أو الأدوية الجهازية الكلاسيكية و لا دليل على وجود سمية تراكمية (18).

تبلغ تكلفة الدورة العلاجية بالأدوية البيولوجية لمدة سنة (60 ألف دولار في الولايات المتحدة الأمريكية و 35 ألف يورو في أوروبا) ، في العديد من البلدان تستخدم العلاجات البيولوجية بشكل حصري لمرضى الصدف الشديد الذين لا يمكن علاجهم بشكل كافٍ بالعلاجات الكلاسيكية (18).

المشاركات العلاجية :

أهداف المشاركات العلاجية : تعزيز الاستجابة السريرية و انقاص الآثار الجانبية ، تعتبر بعض المشاركات غير مسموحة لكونها غير آمنة.

المشاركات المفيدة

كما ذكرنا سابقاً من المفيد مشاركة calcipotriene مع ستيرويد موضعي قوي.

تم ملاحظة فعالية أكبر من خلال مشاركة (cyclosporine + calcipotriene حيث مشاركة calcipotriene الموضعي مع جرعة منخفضة من ال cyclosporine الجهازية 2ملغ/كغ/اليوم تحقق الشفاء عند 90% من المرضى) (153).

كذلك الأمر بالنسبة لمشاركة (acitretin + calcipotriene) نلاحظ فعالية أكبر مقارنةً بكل علاج لوحده و جرعة أقل (154).

تسمح مشاركة calcipotriene مع ال PUVA بانقاص الجرعة التراكمية لل UVA و تحقق فعالية أكبر مقارنةً بكل علاج لوحده ، و بشكل أقل فائدة مشاركة calcipotriene مع ال UVB (18).

مشاركة etanercept (25 مغ تحت الجلد مرة بالأسبوع) مع الـ acitretin تحقق فعالية مماثلة لفعالية etanercept (25 مغ تحت الجلد مرتين بالأسبوع) (155).

مشاركة العلاج الضوئي مع الـ anthralin تحقق اختصار في وقت العلاج (لكن قد تحدث حمى بسبب المشاركة).

المشاركات الممنوعة - المشاركات باستخدامات مقيدة

مشاركة acitretin مع cyclosporine : تحمل خطورة تراكم الـ cyclosporine لأنه يعتمد على جملة cytochrome p450 و التي يتم تثبيطها بواسطة الـ acitretin (18).

زيادة خطورة حدوث الـ SCC عند المرضى المعالجين بالـ PUVA و الـ cyclosporine كمشاركة إما بشكل متزامن أو متعاقب ، كنتيجة من الممنوع مشاركة الـ PUVA و الـ cyclosporine (156).

تعتبر مشاركة الـ PUVA و الميثوتركسات مسموحة (لكن لا تتوافر معلومات هل هي آمنة على المدى الطويل) (157).

مشاركة الـ PUVA مع القطران الفحمي coal tar ممنوعة لأنها قد تحدث ارتكاسات سمية ضيائية شديدة (18).

مشاركة الميثوتركسات و cyclosporine تعتبر عالية الخطورة لأن كلاهما مثبط للمناعة ، لكن هذه المشاركة تم استخدامها بشكل ناجح من قبل أطباء المفاصل و أثبتت فعالية كبيرة بدون تأثيرات جانبية خطيرة (18).

مشاركة الميثوتركسات و الـ acitretin تم استخدامها لدى المرضى الذين فشلت لديهم كل العلاجات الأخرى (رغم أن هذه المشاركة فعالة جداً لكن قد تسبب سمية كبدية شديدة لذلك لا بد من المراقبة الحذرة) (158).

تدبير الصدف عند الأطفال :

تم من خلال إحدى الدراسات مراجعة فعالية و أمان العلاجات المختلفة في علاج الصدف عند الأطفال (159).

يعتبر العلاج الموضعي بالـ calcipotriene خط أول في علاج الصدف الخفيف إلى متوسط الشدة (كما يمكن مشاركته مع ستيررويد موضعي ضعيف أو متوسط القوة عند الحاجة) (18).

بالنسبة للصدف على الوجه أو الثنيات : يمكن استخدام مرهم Tacrolimus 0.1 % و في حال عدم فعالية العلاج يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام الـ anthralin (18).

في الحالات الشديدة أو عدم الاستجابة على العلاج يمكن اللجوء إلى NBUB خاصة عند المراهقين (18).

يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام الصادات الحيوية عند مرضى الصدف النقطي في حال الاشتباه بإنتان مرافق بالعقديات.

بالنسبة لاستخدام الأدوية الجهازية : الميثوتركسات هو الدواء المختار ، يمكن استخدام الـ ريتينويدات من أجل الصدف البثري و الأحمرية الصدفية . يمكن أحياناً استخدام السكلوسبورين في حالات استثنائية ، يجب الأخذ بعين الاعتبار استخدام etanercept كخط ثالث في علاج الصدف المعند (159).

تدبير الصدف في حال وجود أمراض مرافقة :

تشاهد الأمراض المرافقة و خاصة المتلازمة الاستقلابية مع الحالات متوسطة الشدة إلى شديدة من الصدف (18).

يوضح (الجدول 36) التوصيات العلاجية لمرضى الصدف مع وجود أمراض مرافقة.

TREATMENT OF PSORIASIS IN THE SETTING OF COMORBIDITIES							
Comorbidity or special situation	Preferred treatments						
	Topical therapies		Phototherapy	Systemic therapies			
	Corticosteroids	Other topical agents		Retinoids	MTX	CSA	Immunomodulators ("biologics")
Liver disease	√	√	√ (UVB)				√
Hepatitis B* or C viral infection	√	√	√ (UVB)				√ (etanercept > adalimumab, ustekinumab > secukinumab)
Metabolic syndrome	√	√	√	√**	√**	√	√
Immunosuppression (e.g. HIV/AIDS)	√	√	√ (UVB)	√			
Pregnancy	√ (mild to moderate strength)		√ (UVB)			√ (pregnancy category C)	√ (TNF inhibitors, ustekinumab, secukinumab; pregnancy category B)
History of internal malignancy (e.g. lymphoma, lung cancer)	√	√	√ (UVB)	√			
History of frequent skin cancers	√	√ (vitamin D ₃ analogues, retinoids)		√			

*If HBsAg-positive, measure HBV DNA and treat with antiviral agent (e.g. tenofovir, entecavir, telbivudine) prior to immunosuppressive therapy. Monitor for reactivation in those with anti-HBs or -HBe antibodies who are HBsAg-negative (see Table 128.8).

**Used with caution in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

الجدول 36 : التوصيات العلاجية لمرضى الصدف مع وجود أمراض مرافقة (18)

CSA : cyclosporine

MTX : methotrexate

UVB : ultraviolet B

مستقبل تطور المعالجات :

إلى تاريخه المقاربة العلاجية للصداف تعتمد التدرج من العلاجات الموضعية إلى العلاج الضوئي ثم الأدوية الجهازية الكلاسيكية انتهاءً بالأدوية البيولوجية.

في المستقبل سيكون هناك العديد من الأدوية البيولوجية الإضافية لعلاج الصدف (مثل مثبطات IL20 و IL22 و GM-CSF) و أدوية أخرى تستهدف Jak 1/2 ، protein kinase C ، P38 kinase ، Toll like ، receptors 7,8,9 ، سبيل STAT 3 (18).



الدراسة العملية

١. المشكلة العلمية و مبررات مشروع البحث :

المشكلة العلمية في مشروع البحث:

الصداف اللويحي المنتشر مرض مزمن مؤثر على نوعية حياة المريض.

التظاهرات السريرية للمرض قد تبدأ بأي عمر مع وجود قصة عائلية إيجابية غالباً عند المرضى ذوي البدء الباكر.

دورة المرض تتضمن فترات من الهجوع و النكس.

العرض الأشيع هو الحكة غالباً ولكنها ليست شديدة كما في الأكزيما التأتبية ، الألم بأماكن الشقوق خاصةً بإصابة الثنيات أو الصدف الراحي الأخمصي ، تساقط الوسوف خاصةً بحالة صدف الفروة يؤثر سلباً على المريض ويسبب له الإحراج.

العلاج الموضعي هو العلاج الرئيسي للصداف محدود المساحة.

المعالجة الضوئية بواسطة NBUBV هي خط العلاج الأول الموصى به لمرضى الصدف المتوسط إلى الشديد.

العلاج الجهازى يُستخدم عادةً للمرض شديد الامتداد غير المستجيب للعلاج الموضعي أو الضوئي.

العلاجات الجهازية الأكثر استخداماً هي الميثوتريكسات، سكلوسبورين، أستيريتين.

مبررات مشروع البحث:

بسبب أن معظم الآثار السلبية الناتجة عن الأنماط العلاجية المذكورة آنفاً تحدث بعد العلاجات المديدة ، فإن العلاجات الدوارة ، المتعاقبة و المشاركة ينصح بها غالباً.

إن المشاركات العلاجية تسمح بتصفية الصدف بشكل أسرع ، بالتالي تعريض المرضى لجرعات أقل من كل علاج على حدة.

الريتينوئيدات ، السكلوسبورين ، و العلاجات الحيوية باهظة الثمن ، و بالتالي الميثوتريكسات هو أساس العلاج عند وضع التكلفة بعين الاعتبار و بشكل متصل فإن العلاج الضوئي آمن و يعد طريقة علاجية فعالة جداً .

إن دراستنا صممت لتقييم فعالية العلاج بالميثوتريكسات في الصدف و تقييم فعالية العلاج الضوئي NBUBV المشارك مع الميثوتريكسات و مقارنتها مع نتائج دراسات الدول الأخرى.

٢. هدف البحث :

مقارنة فعالية وأمان مشاركة الميثوتركسات و العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB مقابل الميثوتركسات وحده في علاج الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد.

٣. الطرق و المواد المستعملة في البحث :

مكان إجراء البحث :

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب – جامعة دمشق.

مدة البحث :

امتدت الدراسة على مدى عام كامل (من عام 2018 حتى عام 2019).

تكاليف البحث :

لا يوجد.

تصميم البحث :

دراسة تجريبية سريرية مستقبلية مقارنة غير معماة open labled comparative prospective clinical trial.

حجم العينة :

لتحقيق أهداف الدراسة تم سحب عينة من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية - جامعة دمشق، وتم تحديد حجم العينة بحسب قانون مورغان (160).

$$n = \frac{Z^2 * p(1-p)}{(SE)^2}$$

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.

P: نسبة انتشار المرض لدى المرضى ومن خلال الدراسات المرجعية تبين أن نسبة انتشار مرض الصدف لدى المجتمع المدروس هي 0.02.

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%.

$$\left. \begin{array}{l} P = 0.02 \\ 1 - P = 0.98 \end{array} \right\} \Rightarrow P.(1 - P) = 0.0196$$
$$SE = 0.05 \Rightarrow (SE)^2 = 0.0025$$
$$1 - \alpha = 0.95 \Rightarrow Z = 1.96 \Rightarrow Z^2 = 3.8416$$

كما سبق نجد المعطيات التالية:

نطبق معادلة مورغان:

$$n = \frac{Z^2 * p(1-p)}{(SE)^2} = \frac{(0.001)^2 * 0.0196}{0.0025} = 30.118 = 30$$

وبذلك يكون حجم العينة (30) مريض على الأقل.

✍ معايير القبول و الاستبعاد :

معايير القبول:

١٤- المرضى المراجعين مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية، والذين يعانون من الصدف اللويحي، وتتحقق فيهم الصفات التالية:

- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.
- TBSA أكثر من 10% + PASI أكثر من 10.
- العمر فوق 18 سنة.

معايير الاستبعاد:

- مضادات استطباب الميثوتركسات.
- مضادات استطباب العلاج الضوئي.

✍ الاعتبارات الأخلاقية :

تم أخذ موافقة المرضى على الدخول في الدراسة بعد إعلامهم بكافة المعلومات الضرورية عن مرضهم والطرق العلاجية الممكنة والتأثيرات الجانبية المتوقعة والإجابة عن كافة تساؤلاتهم بوضوح وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاؤوا وأنه لا يترتب عليهم أي تكاليف وأن معلوماتهم الشخصية ستبقى سرية تماماً وذلك عبر موافقة مستنيرة تم توقيعها من قبل المرضى.

✍ طريقة إجراء البحث :

○ في الزيارة الأولى :

تم اطلاع المريض على الدراسة و التأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة لديه و عدم وجود مضاد استطباب و ذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة و حساب مساحة الإصابة TBSA و حساب شدة المرض PASI و الطلب من المريض الإجابة على استبيان لحساب DLQI.

تم حساب مشعر الشدة و المساحة PASI من خلال الجدول رقم 2 الصفحة رقم 27 في الدراسة النظرية.
تم حساب مشعر المساحة الكلية المصابة TBSA من خلال قاعدة راحة اليد (راحة يد المريض تمثل نسبة 1% من مساحة جسده) (161).

تم حساب مشعر المقياس الجلدي لجودة الحياة DLQI من خلال الاستبيان الموجود في الصفحة 130 (مقياس مؤلف من 10 بنود تقيس الأعراض و المشاعر و الفعاليات اليومية و أوقات الفراغ و العمل و العلاقات و المعالجة

بحيث يعطى كل بند درجة من 0 إلى 3 مع مجموع درجات أعظمي 30 و تشير القيم الأعلى إلى نتيجة أسوء (162).

تم طلب تحاليل قاعدية للبدء بالميثوتركسات (CBC - وظائف كبد و كلية - تفاعل السليين - صورة صدر - واسمات فيروسية B و C - اختبار حمل عند النساء) في كلا المجموعتين. تصوير فوتوغرافي للآفات في كل زيارة ، تم طلب توقيع موافقة مستنيرة من كل مريض بعد شرح بنودها بشكل واضح. **○ في الزيارات اللاحقة :**

تم متابعة المرضى و تقييم PASI و TBSA و DLQI كما يلي :

PASI (psoriasis area severity index) في الأسابيع 6 ، 12 ، 16 ، 20 ، 24.

TBSA (total body surface area) في الأسابيع 6 ، 12 ، 16 ، 20 ، 24.

DLQI (dermatology life quality index) حسب استبيان لتقييم جودة الحياة في الأسابيع 12 ، 24.

تقييم الآثار الجانبية :

التأثيرات الهضمية ، الحمى ، التشنجات ، البثرات ، الحكة ، التهاب الكبد ، التعب.

متابعة التحاليل :

CBC مع صفيحات و ALT/AST كل أسبوع لمدة 4 أسابيع و بعد كل زيادة في الجرعة ثم شهرياً لمدة 2 - 4 أشهر .

○ تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

١- المجموعة الأولى : مجموعة MTX فقط : المجموعة A :

تم البدء بجرعة اختبارية (بين 2.5 و 5 ملغ مرة بالأسبوع) ثم رفع تدريجي للجرعة 2.5 ملغ كل أسبوعين في حال عدم وجود أي اضطراب من خلال المتابعة حتى الوصول إلى جرعة تحقق استجابة سريرية (تحسن سريري أي PASI 50) بما لا يتجاوز الجرعة القصوى (و التي هي 0.4 ملغ /كغ بالأسبوع بشرط ألا تتجاوز 25 ملغ بالأسبوع) ثم الاستمرار على هذه الجرعة التي حققت التحسن مدة 12 أسبوع ثم بدأنا بالتخفيض التدريجي 2.5 ملغ بالأسبوع كل أسبوعين حتى انتهاء مدة الدراسة المحددة ب 24 أسبوع.

علماً أنه تم إعطاء الفوليك أسيد خلال جميع أيام الأسبوع عدا يوم تناول الجرعة.

٢- المجموعة الثانية : مجموعة المشاركة : المجموعة B :

تم إجراء جلستي NBUVB بالأسبوع لمدة 12 أسبوع.

و إعطاء الميثوتركسات بنفس الطريقة السابقة بيوم لا يتلقى فيه المريض جلصة NBUVB لمدة 24 أسبوع.

بالنسبة لل NBUVB تم اعتماد الجرعة البدئية و مقدار الزيادة (مقدرةً بالجول /سم^٢) حسب الجمعية الأمريكية لطب الجلد (AAD (American Academy Of Dermatology وفقاً لنمط البشرة اللوني ، التزايد : يتألم الجلد للعلاج بالتسمك و زيادة الاصطباج لذا من الضروري زيادة الجرعة تدريجياً 20- 40 % حسب استجابة المريض و ذلك بواسطة جهاز العلاج الضوئي في مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي UV7001K و هو لشركة Waldmann Medizintechnik الألمانية.

طريقة جمع البيانات و تنظيمها و تحليلها و الاختبارات الإحصائية المجراة عليها:

لتحقيق أهداف الدراسة تم تصميم استمارة خاصة لمرضى الصدف اللويحي في مشفى الأمراض الجلدية والزهريّة - جامعة دمشق تضم :

- معلومات شخصية عن المرضى المراجعين مشفى الأمراض الجلدية والزهريّة بشكوى الصدف اللويحي، وهي: العمر بالسنوات، العمر عند بدء المرض، مدة المرض، القصة العائلية للصدف، التدخين، الحكة، الجنس.
- تطور PASI ، TBSA ، DLQI خلال فترة الدراسة، وتقييم الشفاء ، و الآثار الجانبية التي عانى منها المرضى.

تم تعريف نتائج المعالجة بالاعتماد على تغير قيمة PASI بين بداية و نهاية الدراسة كالتالي :

← شفاء : انخفاض قيمة PASI البدئية بنسبة 90% أو أكثر.

← تحسن كبير : انخفاض قيمة PASI البدئية بين 50 و 89%.

← تحسن طفيف : انخفاض قيمة PASI البدئية بين 30 و 49%.

← 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 – القصة العائلية).
- المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts) لتوضيح تطور المشعرات خلال جلسات المراجعة.
- المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) وتم حسابها للمتغيرات الكمية (الرقمية) كالعمر ومدة المرض و.....
- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- اختبار مان وتني (Mann-Whitney U): وهو اختبار لا معلمي يستخدم عندما تكون الحالات المدروسة قليلة، والهدف من استخدامه مقارنة التكرارات لعينتين مستقلتين، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.
- اختبار T (T- test) : للكشف عن دلالة الفروق الإحصائية بين متوسطي عينتين ، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.

○ قيمة P-value:

لـ إذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

لـ أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

٤. النتائج :

٧/ توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج :

فيما يلي وصف العينة حسب المتغيرات الديموغرافية:

الجدول رقم (1) خصائص العينة المدروسة حسب المتغيرات الديموغرافية لمجموعتي المعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى :

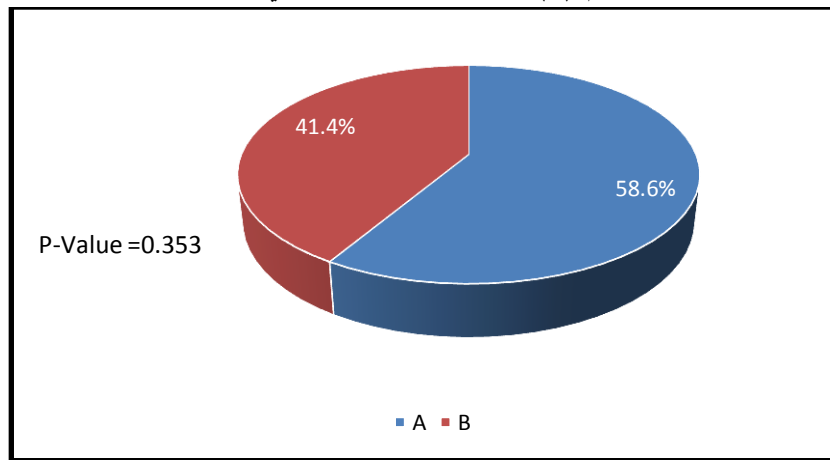
P-Value	المجموعة		المشعر		
	B	A			
0.353	12 (41.4%)	17 (58.6%)	N (%)	العدد	
0.973	42.417±10.149	42.294±9.211	Mean±SD	العمر (سنوات)	
0.907	31.750±5.739	31.471±6.625	Mean±SD	العمر عند بدء الإصابة (سنوات)	
0.929	10.667±5.532	10.824±3.925	Mean±SD	مدة المرض (سنوات)	
0.979	7 (58.3%)	10 (58.8%)	N (%)	ذكر	الجنس
	5 (41.7%)	7 (41.2%)	N (%)	أنثى	
0.625	28.075±3.281	27.512±2.831	Mean±SD	BMI (kg/m ²)	
0.845	9 (75%)	12 (70.6%)	N (%)	غير موجودة	القصة العائلية للصداف
	3 (25%)	5 (29.4%)	N (%)	موجودة	
0.979	7 (58.3%)	10 (58.8%)	N (%)	غير مدخن	التدخين
	5 (41.7%)	7 (41.2%)	N (%)	مدخن	
0.679	4 (33.3%)	4 (23.5%)	N (%)	غير موجودة	الحكة
	8 (66.7%)	13 (76.5%)	N (%)	موجودة	

من الجدول رقم (1) نجد:

مجموعة المعالجة:

بلغ عدد أفراد العينة المشتركين في الدراسة (30) مريض يتوزعون على مجموعتي المعالجة حيث بلغ عدد المرضى في المجموعة A (17) مريض بنسبة (58.6%)، وعدد المرضى في المجموعة B (13) مريض انسحب منهم واحد فبقي العدد النهائي 12 مريض بنسبة (41.4%)، وبمقارنة تكرار مجموعتي المعالجة نجد **من خلال تطبيق اختبار كاي مربع** من أجل (العدد - الجنس - القصة العائلية للصداف - التدخين - الحكة) و **اختبار T من أجل** (العمر - العمر عند بدء الإصابة - مدة المرض - ال BMI) أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.353) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات المرضى في المجموعة (A) وتكرارات المرضى في المجموعة (B) في عينة الدراسة، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية طريقة المعالجة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

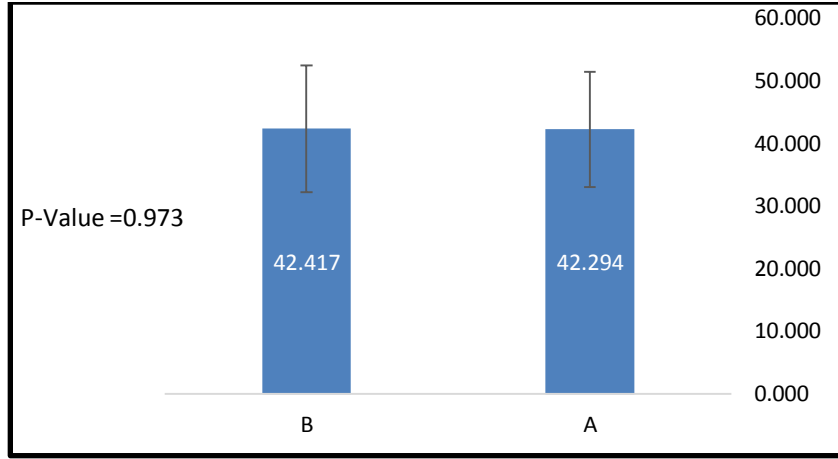
الشكل رقم (1) النسبة المئوية لمجموعتي المعالجة



العمر:

تراوحت أعمار أفراد العينة من (28) سنة إلى (62) سنة، بمتوسط (42.345 ± 9.431) ، حيث بلغ متوسط العمر عند المرضى في المجموعة A (42.294 ± 9.211) ومتوسط العمر عند المرضى في المجموعة B (42.417 ± 10.149) ، وبمقارنة متوسط أعمار المرضى حسب طريقة المعالجة نجد أن (P-Value = 0.973) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار المرضى حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية العمر، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

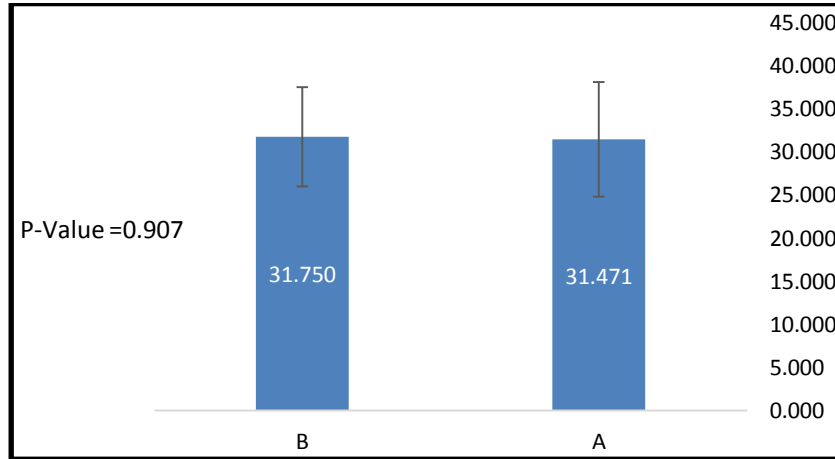
الشكل رقم (2) المتوسط والانحراف المعياري للعمر حسب طريقة المعالجة



العمر عند بدء الإصابة:

تراوحت أعمار بدء الإصابة بالمرض عند أفراد العينة من (22) سنة إلى (44) سنة، بمتوسط (31.586 ± 6.167) ، حيث بلغ متوسط عمر بدء الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة A (31.471 ± 6.625) ، ومتوسط عمر بدء الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة B (31.750 ± 5.739) ، وبمقارنة متوسط عمر بدء الإصابة بالمرض حسب طريقة المعالجة نجد أن P -Value = 0.907 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عمر بدء الإصابة بالمرض حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية العمر عند بدء الإصابة ، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

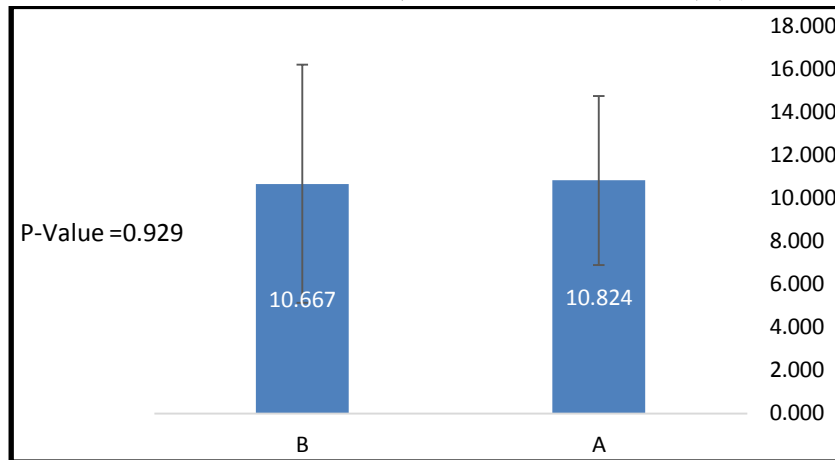
الشكل رقم (3) المتوسط والانحراف المعياري للعمر عند بدء الإصابة حسب طريقة المعالجة



مدة الإصابة بالمرض:

تراوحت مدة الإصابة بالمرض عند أفراد العينة من (5) سنة إلى (25) سنة، بمتوسط (10.759 ± 4.564) ، حيث بلغ متوسط مدة الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة A (10.824 ± 3.925) ومتوسط مدة الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة B (10.667 ± 5.532) ، وبمقارنة متوسط مدة الإصابة بالمرض حسب طريقة المعالجة نجد أن P -Value = 0.929 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha =$

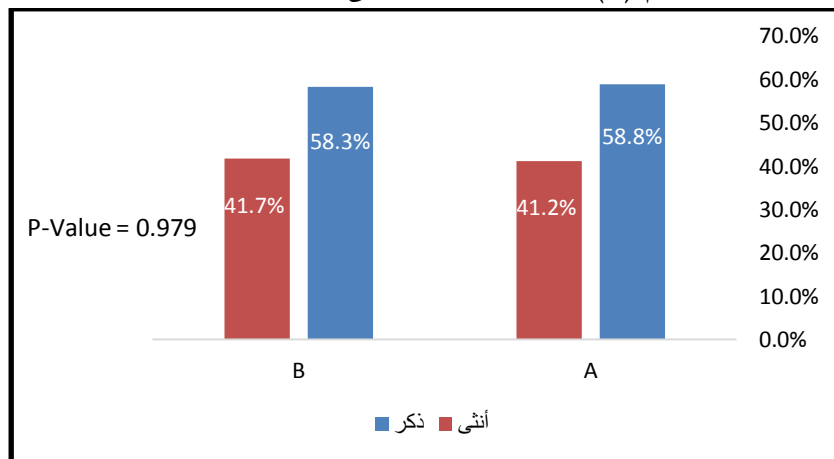
0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط مدة الإصابة بالمرض حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية مدة الإصابة بالمرض، وهذا ما يبينه الشكل التالي: الشكل رقم (4) المتوسط والانحراف المعياري لمدة الإصابة بالمرض حسب طريقة المعالجة



الجنس:

توزعت عينة البحث إلى ذكور وإناث بنسب مختلفة حيث بلغت نسبة الذكور المرضى في عينة المجموعة (A) (58.8%) مقابل (58.3%) في المجموعة (B)، وبلغت نسبة الإناث في المجموعة (A) (41.2%) مقابل (41.7%) في المجموعة (B)، وبمقارنة تكرارات الذكور والإناث حسب طريقة المعالجة نجد أن (P-Value = 0.979) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة الجنسي، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (5) النسبة المئوية للمرضى حسب الجنس وطريقة المعالجة

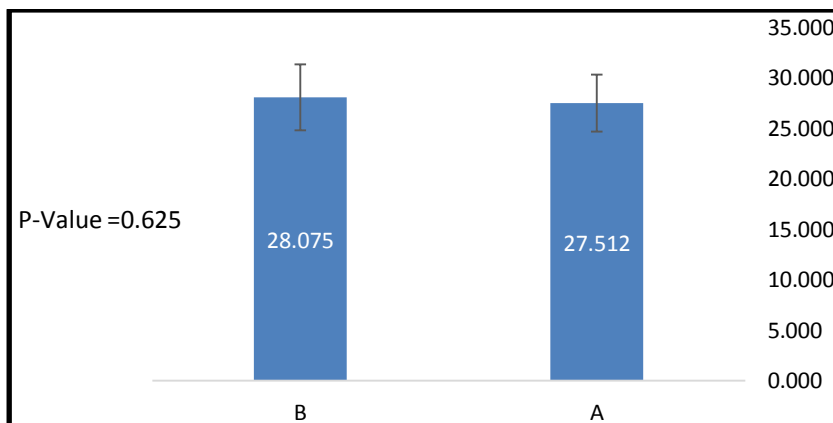


مشعر كتلة الجسم:

تراوحت قيمة مشعر كتلة الجسم عند أفراد العينة من (22.4) (كغ/م²) إلى (35.3) (كغ/م²)، بمتوسط (27.745±2.981)، حيث بلغ متوسط مشعر كتلة الجسم عند المرضى في المجموعة A (27.512±2.831)، ومتوسط مشعر كتلة الجسم عند المرضى في المجموعة B (28.075±3.281)، وبمقارنة متوسط مشعر كتلة الجسم حسب طريقة المعالجة نجد أن (P-Value = 0.625) أكبر من مستوى

الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط مشعر كتلة الجسم حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية مشعر كتلة الجسم، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

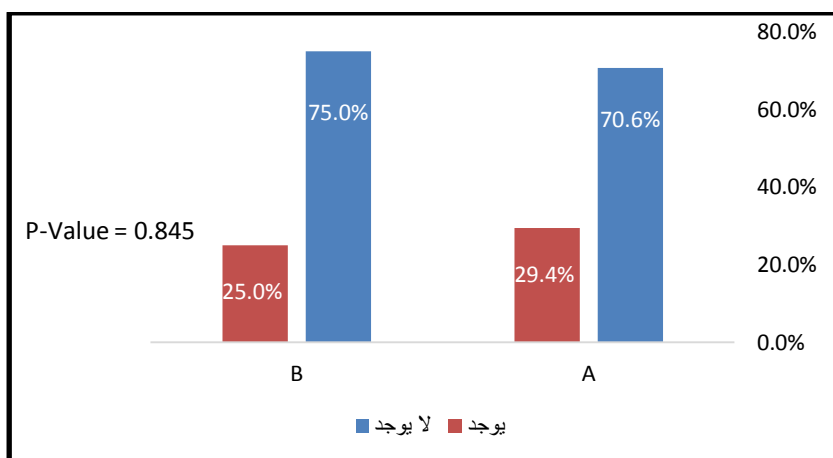
الشكل رقم (6) المتوسط والانحراف المعياري مشعر كتلة الجسم حسب طريقة المعالجة



وجود القصة العائلية:

تبين من خلال الدراسة أن 12 مريض (70.6%) من المجموعة A ليس لديهم قصة عائلية للصداف مقابل 9 مرضى (75%) من المجموعة B، والمرضى الذين لديهم قصة عائلية في المجموعة A بلغ عددهم 5 مرضى (29.4%) مقابل 3 مرضى (25%) في المجموعة B، وبمقارنة تكرارات القصة العائلية حسب طريقة المعالجة نجد أن ($P\text{-Value} = 0.845$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات وجود قصة عائلية حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة حسب القصة العائلية، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (7) النسبة المئوية للمرضى حسب وجود القصة العائلية وطريقة المعالجة

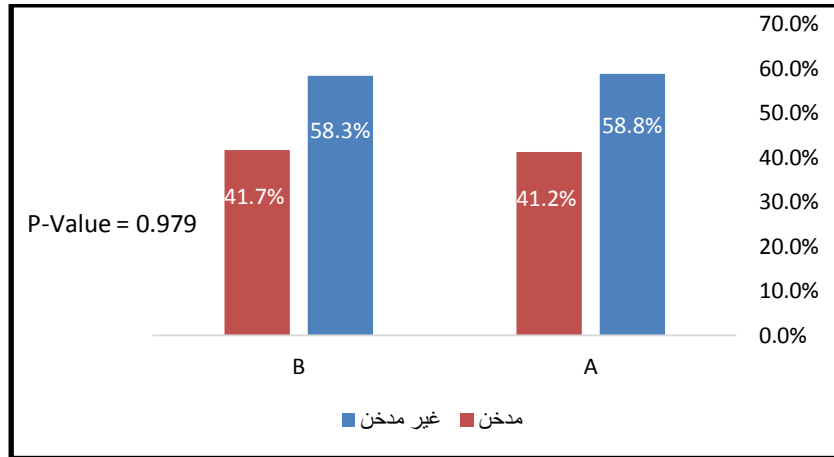


التدخين:

تبين من خلال الدراسة أن 10 مرضى (58.8%) من المجموعة A غير مدخنين مقابل 7 مرضى (58.3%) من المجموعة B، والمرضى المدخنين في المجموعة A بلغ عددهم 7 مرضى (41.2%) مقابل

5 مرضى (41.7%) في المجموعة B، وبمقارنة تكرارات التدخين حسب طريقة المعالجة نجد أن $P=0.979$ (Value = 0.979) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات التدخين حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة حسب التدخين، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

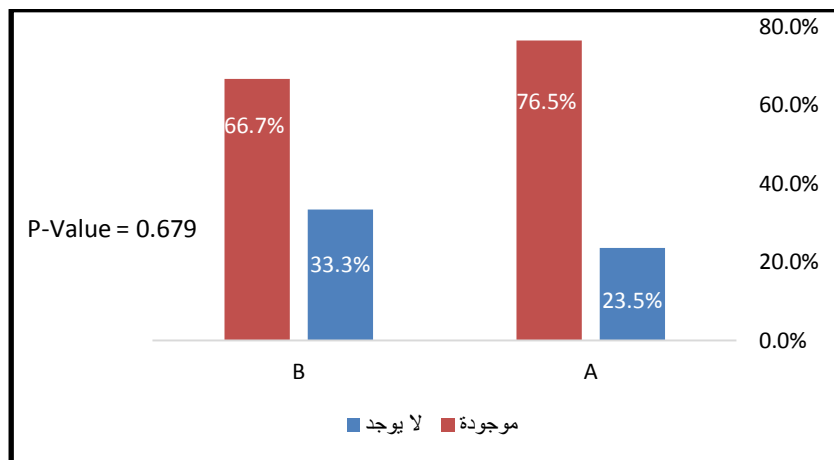
الشكل رقم (8) النسبة المئوية للمرضى حسب التدخين وطريقة المعالجة



الحكة:

تبين من خلال الدراسة أن 4 مرضى (23.5%) من المجموعة A لا يعانون من الحكة مقابل 4 مرضى (33.3%) من المجموعة B، والمرضى الذين لديهم الحكة موجودة في المجموعة A بلغ عددهم 13 مريض (76.5%) مقابل 8 مرضى (66.7%) في المجموعة B، وبمقارنة تكرارات الحكة حسب طريقة المعالجة نجد أن $P=0.679$ (P-Value = 0.679) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الحكة حسب طريقة المعالجة، وهذا يدل على تجانس العينة حسب الحكة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (9) النسبة المئوية للمرضى حسب الحكة وطريقة المعالجة

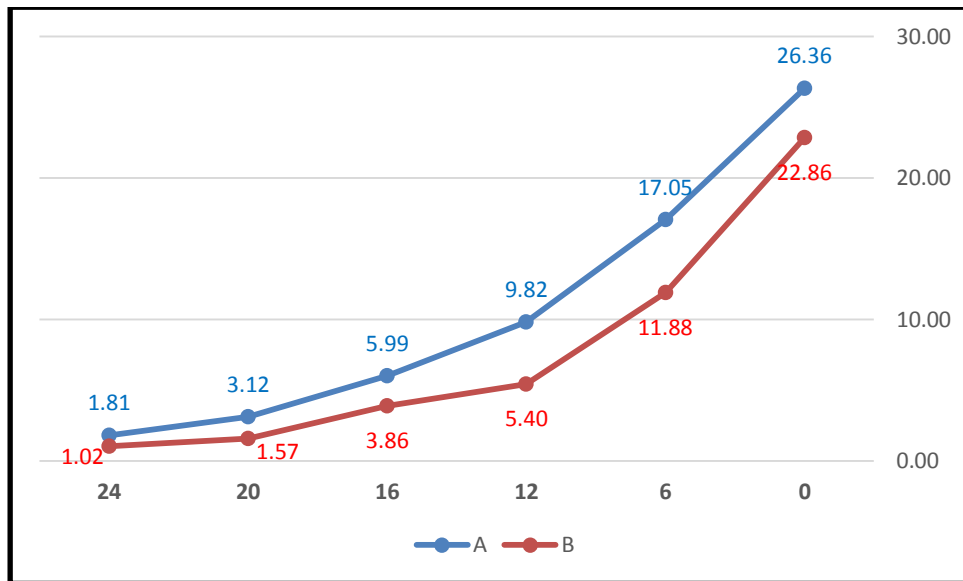


تطور مشعر PASI خلال فترة الدراسة:

الجدول رقم (2) تطور مشعر PASI خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		PASI	
	B	A	Mean±SD	الأسبوع
0.213	22.858±5.307	26.359±8.365	Mean±SD	الأسبوع 0
0.028	11.883±4.347	17.047±7.584	Mean±SD	الأسبوع 6
0.010	5.4±2.466	9.818±5.793	Mean±SD	الأسبوع 12
0.197	3.858±3.021	5.994±4.974	Mean±SD	الأسبوع 16
0.135	1.567±1.837	3.118±3.117	Mean±SD	الأسبوع 20
0.371	1.017±1.292	1.812±2.814	Mean±SD	الأسبوع 24

من الجدول رقم (2) نجد من خلال تطبيق اختبار T أن قيمة المعنوية أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية لتطور مشعر PASI في الأسبوع (6) والأسبوع (12) لكلا من مجموعتي المعالجة، أما في باقي أسابيع الدراسة فإن قيمة المعنوية لمشعر PASI أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي المعالجة في الأسابيع (0) و(16) و(20) و(24).
الشكل رقم (10) تطور مشعر PASI خلال فترة الدراسة



كما تمت المقارنة قيمة PASI بين بداية العلاج ونهاية العلاج حسب كل مجموعة مرضى على حدا، كما يبينه الجدول التالي:

الجدول رقم (3) مقارنة مشعر PASI بين بداية ونهاية المعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة حسب مجموعتي المرضى

المجموعة				PASI
B		A		
P-Value	Mean ± SD	P-Value	Mean ± SD	
.001	22.858±5.307	.001	26.356±8.365	PASI_0
	1.017±1.292		1.812±2.814	PASI_24

من الجدول رقم (3) نجد من خلال تطبيق اختبار T (هنا تم استخدام اختبار T الخاص بالعينات المرتبطة بينما في بقية الدراسة تم استخدام اختبار T للعينات المستقلة) أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value) للمقارنة بين قيمة PASI في بداية المعالجة (PASI_0) ونهاية المعالجة (PASI_24) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، والنتيجة يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيمة PASI في بداية المعالجة (PASI_0) ونهاية المعالجة (PASI_24) حسب مجموعتي العلاج.

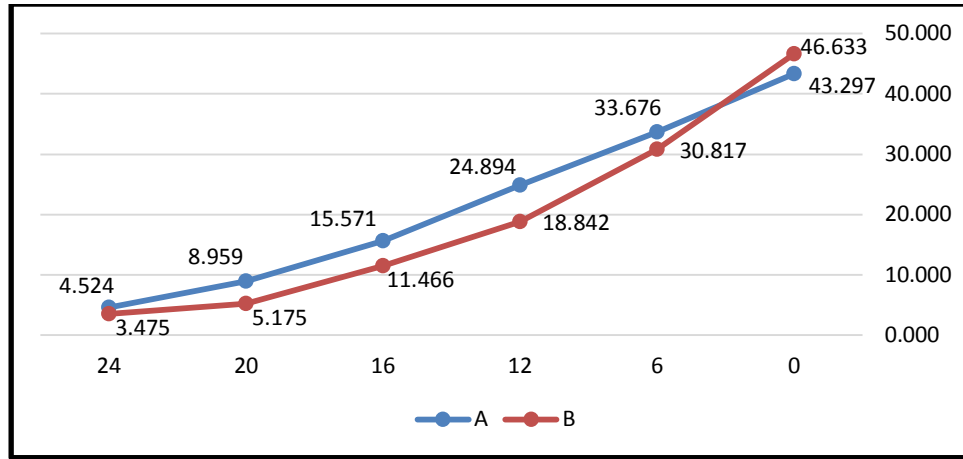
تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة:

الجدول رقم (4) تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة الجدول وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		TBSA	
	B	A		
0.457	46.633 $\pm$ 11.236	43.297 $\pm$ 12.042	Mean $\pm$ SD	الأسبوع 0
0.469	30.817 $\pm$ 9.288	33.676 $\pm$ 10.978	Mean $\pm$ SD	الأسبوع 6
0.095	10.405 $\pm$ 7.339	24.894 $\pm$ 18.842	Mean $\pm$ SD	الأسبوع 12
0.194	8.203 $\pm$ 8.138	15.571 $\pm$ 11.466	Mean $\pm$ SD	الأسبوع 16
0.102	6.233 $\pm$ 5.474	8.959 $\pm$ 5.175	Mean $\pm$ SD	الأسبوع 20
0.529	4.741 $\pm$ 3.750	4.524 $\pm$ 3.475	Mean $\pm$ SD	الأسبوع 24

من الجدول رقم (4) نجد من خلال تطبيق اختبار T أن قيمة المعنوية أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية لتطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة لكلا من مجموعتي المعالجة، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي المعالجة خلال فترة الدراسة لتطور مشعر TBSA.

الشكل رقم (11) تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة



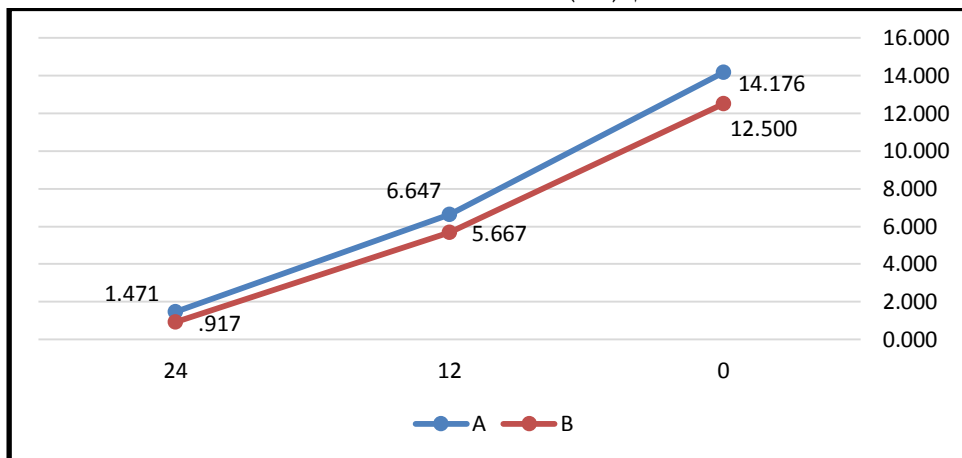
تطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة:

الجدول رقم (5) تطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		DLQI	
	B	A		
0.267	12.500±3.289	14.176±4.305	Mean±SD	الأسبوع 0
0.397	5.667±2.229	6.647±3.463	Mean±SD	الأسبوع 12
0.380	0.917±1.084	1.471±1.940	Mean±SD	الأسبوع 24

من الجدول رقم (5) نجد من خلال تطبيق اختبار T أن قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) لتطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة لكلا من مجموعتي المعالجة، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي المعالجة خلال فترة الدراسة لتطور مشعر DLQI.

الشكل رقم (12) تطور مشعر DLQI خلال فترة الدراسة



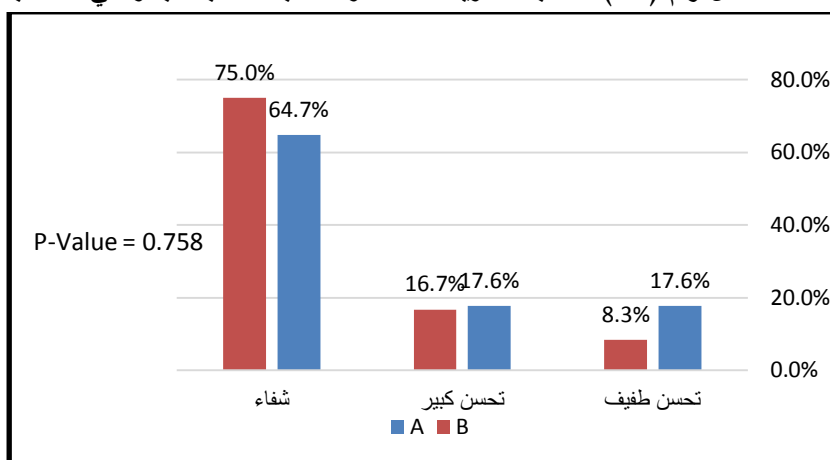
نتائج المعالجة:

الجدول رقم (6) نتائج الشفاء والمعالجة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		الشفاء	
	B	A		
0.758	1 (8.3%)	3 (17.6%)	N (%)	تحسن طفيف
	2 (16.7%)	3 (17.6%)	N (%)	تحسن كبير
	9 (75%)	11 (64.7%)	N (%)	شفاء

من الجدول رقم (6) نجد من خلال تطبيق اختبار مان وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) لنسبة الشفاء من الصدف، أي أن نسبة الشفاء والتحسين لا يختلف إحصائياً بين مجموعتي الدراسة.

الشكل رقم (13) النسب المئوية للشفاء والمعالجة حسب مجموعتي المعالجة



الآثار الجانبية:

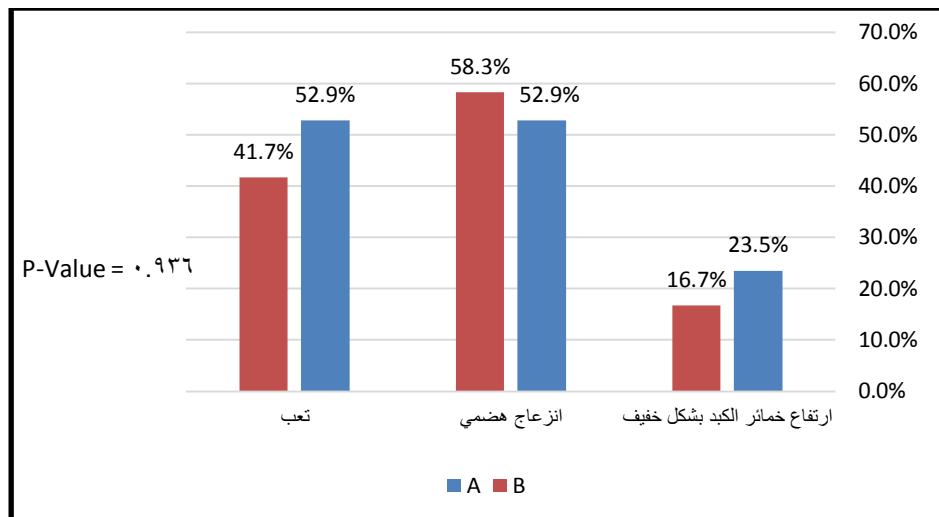
الآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات:

الجدول رقم (7) الآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		الآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات	
	B	A		
0.936	2 (16.7%)	4 (23.5%)	N (%)	ارتفاع خماثر الكبد بشكل خفيف
	7 (58.3%)	9 (52.9%)	N (%)	الانزعاج الهضمي
	5 (41.7%)	9 (52.9%)	N (%)	التعب

يبين الجدول رقم (7) الآثار الجانبية لمجموعتي المرضى، ونجد من خلال تطبيق اختبار مان وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) لتكرار الآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات في مجموعتي المرضى، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة.

الشكل رقم (14) النسب المئوية للآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات حسب مجموعتي المعالجة



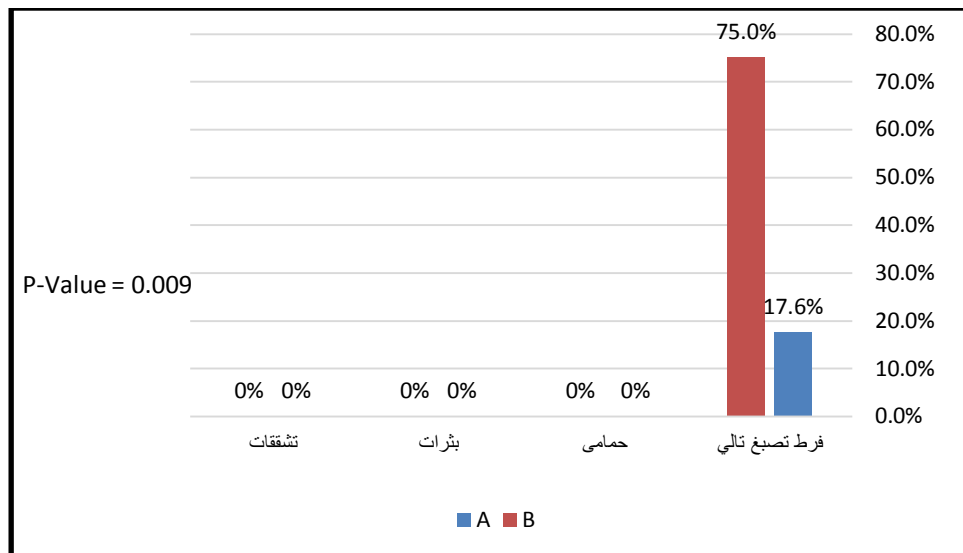
الآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي :

الجدول رقم (8) الآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي المرضى

P-Value	المجموعة		الآثار الجانبية	
	B	A		
0.009	9 (75%)	3 (17.6%)	N (%)	فرط التصبغ التالي
	0 (0%)	0 (0%)	N (%)	حمى
	0 (0%)	0 (0%)	N (%)	بثرات
	0 (0%)	0 (0%)	N (%)	تشققات

يبين الجدول رقم (8) الآثار الجانبية لمجموعي المرضى، ونجد من خلال تطبيق اختبار مان وتني أن قيمة المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) لتكرار الآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي في مجموعتي المرضى، أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة من حيث حدوث فرط التصبغ التالي.

الشكل رقم (15) النسب المئوية للآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي حسب مجموعتي المعالجة



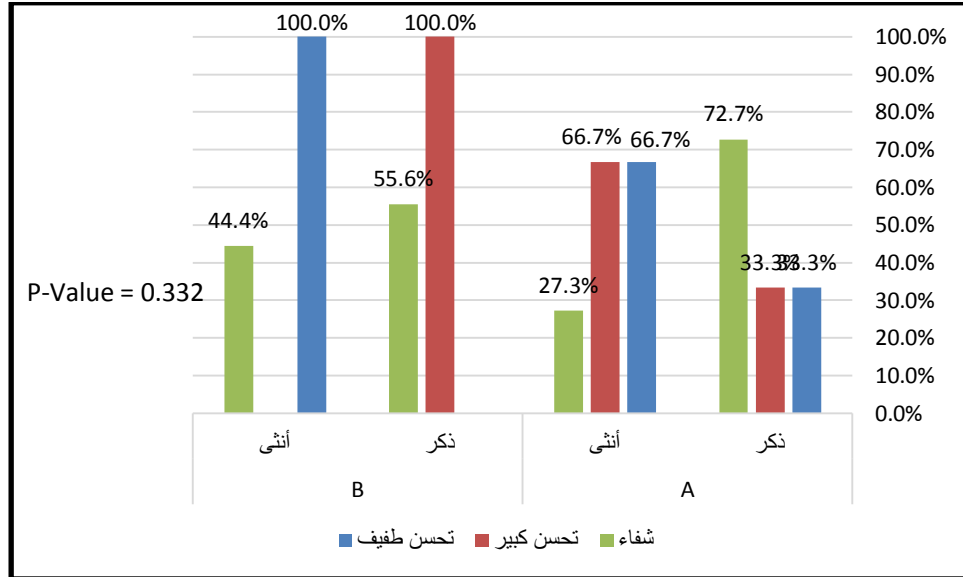
علاقة الشفاء بالمتغيرات الأخرى:

الجدول رقم (9) علاقة الشفاء بالمتغيرات الأخرى وقيمة المعنوية للعلاقة بين الشفاء وبقية المتغيرات

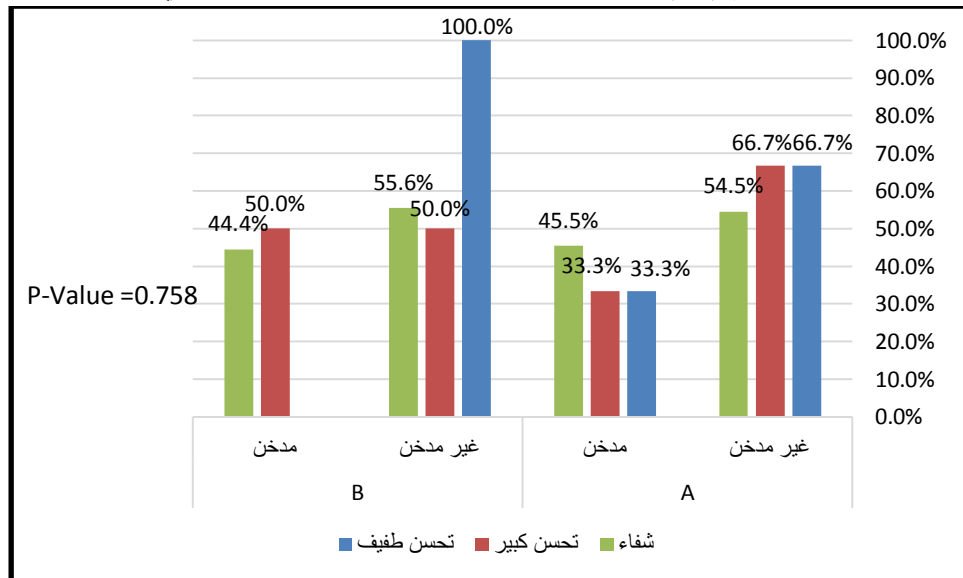
P- Value	نتائج المعالجة								
	شفاء		تحسن كبير		تحسن طفيف				
	B	A	B	A	B	A			
0.332	5 (55.6%)	8 (72.7%)	2 (100%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	N (%)	ذكر	الجنس
	4 (44.4%)	3(27.3%)	0 (0%)	2 (66.7%)	1 (100%)	2 (66.7%)	N (%)	أنثى	
0.758	5 (55.6%)	6 (54.5%)	1 (50%)	2 (66.7%)	1 (100%)	2 (66.7%)	N (%)	غير مدخن	التدخين
	4 (44.4%)	5 (45.5%)	1 (50%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	N (%)	مدخن	
0.792	3(33.3%)	2 (18.2%)	1 (50%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	N (%)	غير موجودة	الحكة
	6 (67.7%)	9 (81.8%)	1 (50%)	2 (66.7%)	1 (100%)	2 (66.7%)	N (%)	موجودة	
0.291	6 (67.7%)	7 (63.6%)	2 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	2 (66.7%)	N (%)	غير موجودة	القصة العائلية للصداف
	3(33.3%)	4 (36.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	N (%)	موجودة	
0.604	42±11.169	43±9.798	47.5±6.364	42±3.606	36±0.00	40±13.229	Mean±SD	العمر	
0.594	31±5.916	32.182±6.706	36.5±4.950	30.33±3.055	29±0.00	30±10.440	Mean±SD	العمر عند بدء الإصابة (سنوات)	
0.912	11±6.325	10.818±4.285	11±1.414	11.667±3.215	7±0.00	10±4.359	Mean±SD	مدة المرض	
0.619	27.733±3.409	27.573±2.140	30.8±1.980	29.233±2.818	25.7±0.00	25.567±4.809	Mean±SD	BMI	

من الجدول رقم (9) نجد:

علاقة الشفاء بالجنس: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين متغير الجنس والشفاء من خلال تطبيق اختبار كاي مربع ($P\text{-Value} = 0.332$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).
الشكل رقم (16) النسب المئوية للشفاء والجنس حسب مجموعتي المعالجة

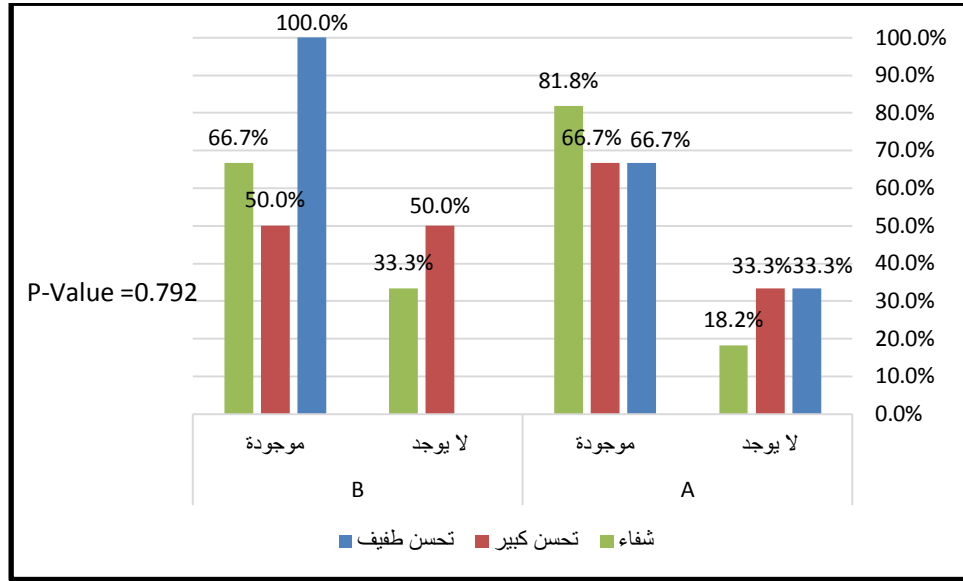


علاقة الشفاء بالتدخين: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين متغير التدخين والشفاء من خلال تطبيق اختبار كاي مربع ($P\text{-Value} = 0.758$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين التدخين والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).
الشكل رقم (17) النسب المئوية للشفاء والتدخين حسب مجموعتي المعالجة



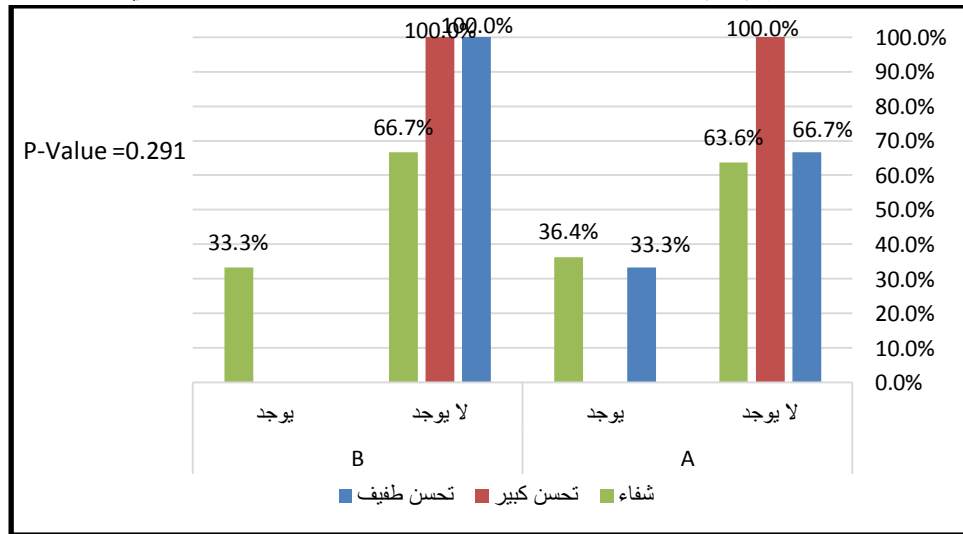
علاقة الشفاء بالحكة: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين متغير الحكة والشفاء من خلال تطبيق اختبار كاي مربع ($P\text{-Value} = 0.792$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الحكة والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).

الشكل رقم (18) النسب المئوية للشفاء والحكة حسب مجموعتي المعالجة



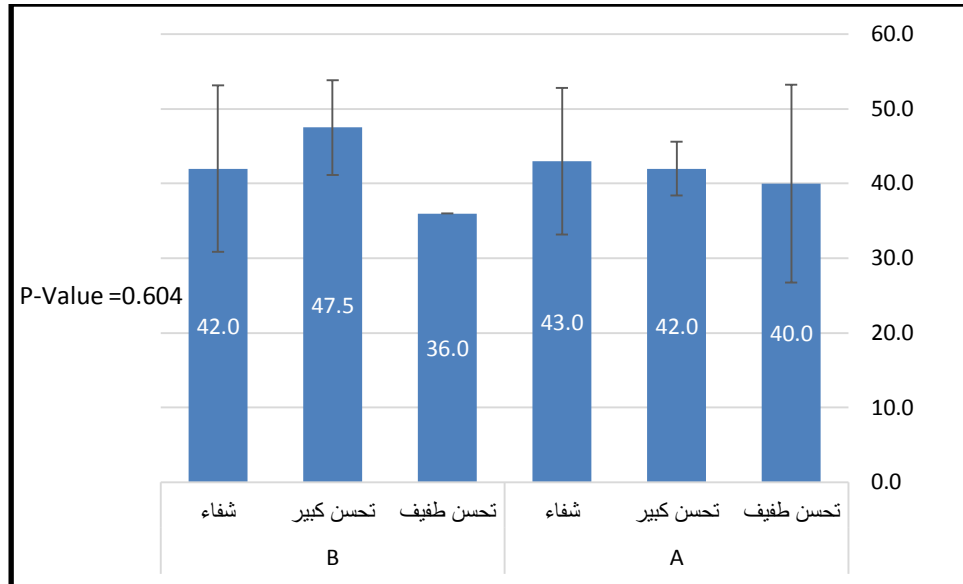
علاقة الشفاء بالقصة العائلية للصداف: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين متغير القصة العائلية للصداف والشفاء من خلال تطبيق اختبار كاي مربع ($P\text{-Value} = 0.291$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين القصة العائلية للصداف والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).

الشكل رقم (19) النسب المئوية للشفاء والقصة العائلية حسب مجموعتي المعالجة



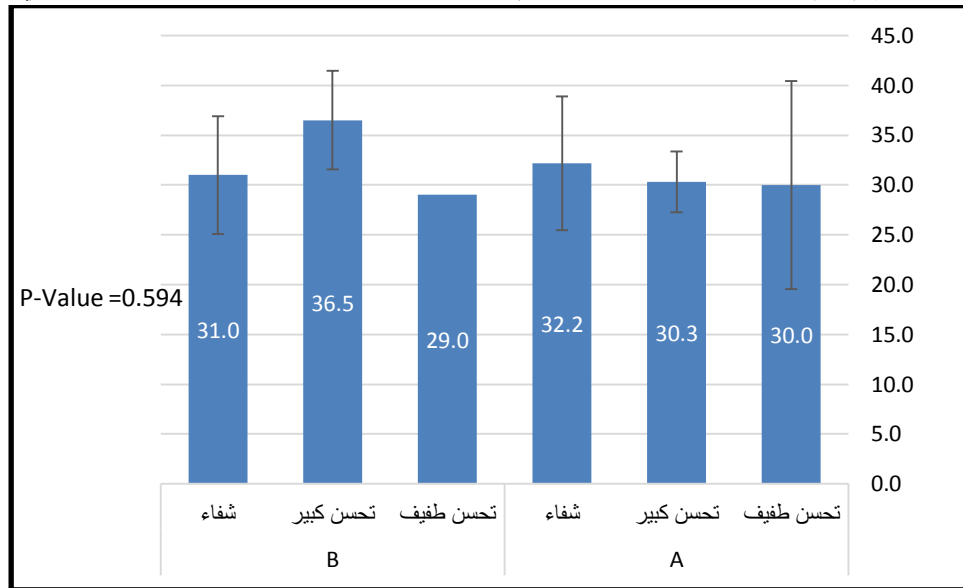
علاقة الشفاء بالعمر: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين متغير العمر والشفاء من خلال تطبيق اختبار T ($P\text{-Value} = 0.604$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).

الشكل رقم (20) المتوسط والانحراف المعياري للعمر وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة



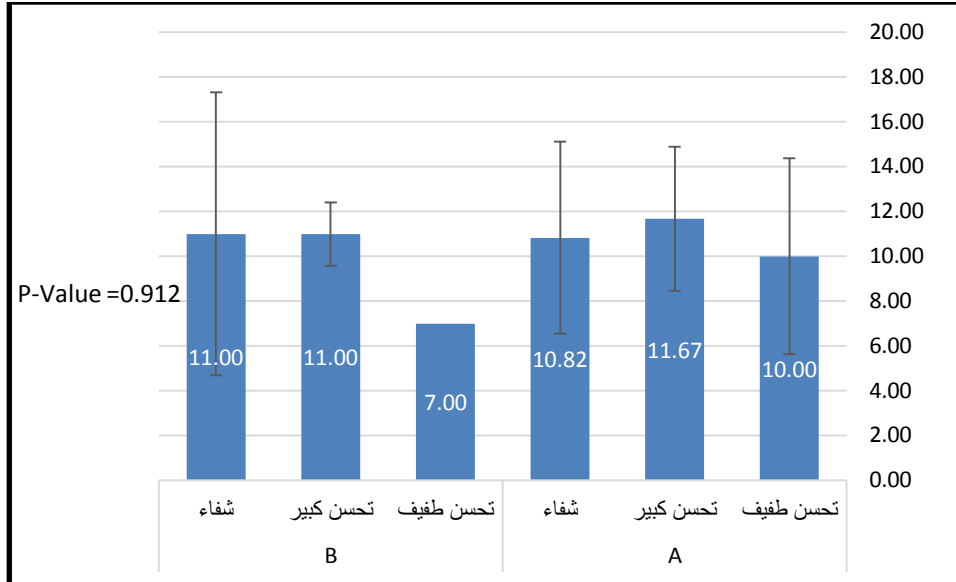
علاقة الشفاء بالعمر عند بدء الإصابة: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين متغير العمر عند بدء الإصابة والشفاء **من خلال تطبيق اختبار T** ($P\text{-Value} = 0.594$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر عند بدء الإصابة والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).

الشكل رقم (21) المتوسط والانحراف المعياري للعمر عند بدء الإصابة وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة



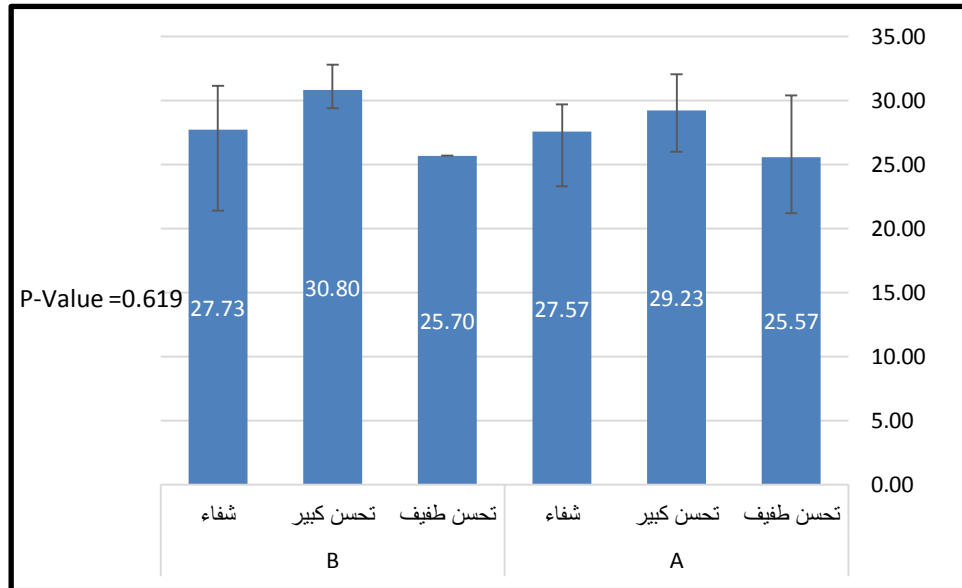
علاقة الشفاء بمدة المرض: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين مدة المرض والشفاء **من خلال تطبيق اختبار T** ($P\text{-Value} = 0.912$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين مدة المرض والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).

الشكل رقم (22) المتوسط والانحراف المعياري لمدة المرض وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة



علاقة الشفاء بالـ BMI: بلغت قيمة المعنوية للعلاقة بين BMI والشفاء من خلال تطبيق اختبار T (P-Value = 0.619) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين BMI والشفاء عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$).

الشكل رقم (23) المتوسط والانحراف المعياري لـ BMI وفقاً للشفاء ومجموعتي المعالجة



الجدول الزمني للشفاء:

الجدول رقم (10) الجدول الزمني لشفاء المرضى

الشفاء	الزمن اللازم لتحقيق الشفاء (أسبوع)	الجنس	العمر	المجموعة	رقم المريض
شفاء	16	ذكر	32	A	1
شفاء	16	أنثى	45	A	3
شفاء	20	ذكر	36	A	5
شفاء	20	أنثى	33	A	7

شفاء	20	أنثى	50	A	9
شفاء	24	ذكر	48	A	11
شفاء	16	ذكر	47	A	13
شفاء	20	ذكر	42	A	15
شفاء	16	ذكر	28	A	17
شفاء	20	ذكر	52	A	19
شفاء	12	ذكر	60	A	21
تحسن كبير	لم يحقق الشفاء	ذكر	39	A	23
تحسن كبير	لم يحقق الشفاء	أنثى	46	A	25
تحسن كبير	لم يحقق الشفاء	أنثى	41	A	27
تحسن طفيف	لم يحقق الشفاء	أنثى	35	A	29
تحسن طفيف	لم يحقق الشفاء	ذكر	30	A	31
تحسن طفيف	لم يحقق الشفاء	أنثى	55	A	33
تحسن كبير	لم يحقق الشفاء	ذكر	52	B	2
تحسن كبير	لم يحقق الشفاء	ذكر	43	B	4
تحسن طفيف	لم يحقق الشفاء	أنثى	36	B	6
شفاء	16	أنثى	36	B	8
شفاء	16	ذكر	57	B	10
شفاء	16	أنثى	34	B	12
شفاء	12	أنثى	44	B	14
شفاء	12	ذكر	32	B	16
شفاء	16	ذكر	62	B	18
شفاء	20	ذكر	38	B	20
شفاء	20	ذكر	30	B	22
شفاء	20	أنثى	45	B	24

من الجدول (10) : 20 مريض (69% من المرضى) حققوا الشفاء :

11 مريض في المجموعة A منهم : مريض واحد (9.1 %) في الأسبوع 12 ، 4 مرضى (36.4%) في الأسبوع 16 ، 5 مرضى (45.5%) في الأسبوع 20 ، مريض واحد (9.1%) في الأسبوع 24.

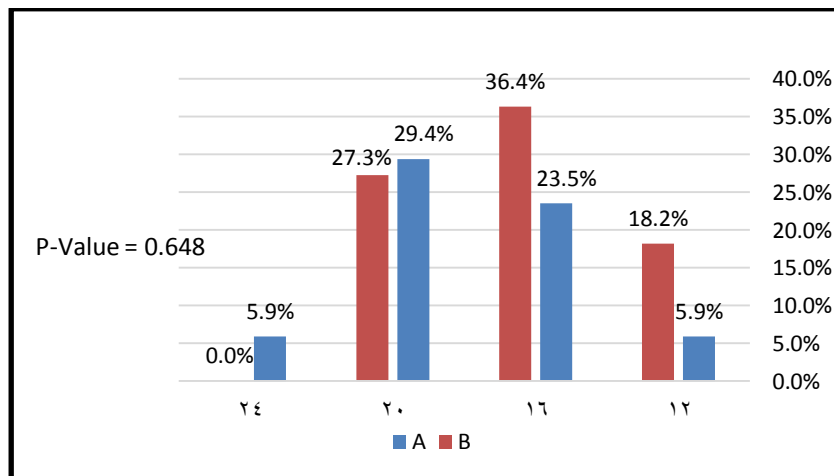
مقابل 9 في المجموعة B منهم : مريضين في الأسبوع 12 (22.2 %) ، 4 مرضى (44.4 %) في الأسبوع 16 ، و 3 مرضى (33.3%) في الأسبوع 20.

الجدول رقم (11) نتائج مقارنة الشفاء حسب المجموعة والزمن

P-Value	المجموعة		أسبوع الشفاء	
	B	A	N (%)	
0.648	2 (18.2%)	1 (5.9%)	N (%)	12
	4 (36.4%)	4 (23.5%)	N (%)	16
	3 (27.3%)	5 (29.4%)	N (%)	20
	0 (0%)	1 (5.9%)	N (%)	24

من الجدول رقم (11) نجد **من خلال تطبيق اختبار مان وتي** أن قيمة المعنوية ($P\text{-Value} = 0.648$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نتائج الشفاء و الزمن حسب كل مجموعة من مجموعتي الدراسة.

الشكل رقم (24) مقارنة الشفاء حسب المجموعة والزمن



٥. المقارنة مع الدراسة المرجعية :

تم إجراء مقارنة بين الدراسة الحالية ودراسة بعنوان (163):

Methotrexate plus narrow band ultraviolet B (NBUB) versus methotrexate alone in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis

أجراها الدكتور Dahan Keshar Khadka و زملاؤه في النيبال عام 2015 م

وتبين من خلال المقارنة ما يلي:

الجدول رقم (12) مقارنة بين الدراسة الحالية والدراسة المرجعية

المقارنة	الدراسة الحالية	الدراسة المرجعية
العلاجات المستخدمة	المجموعة A ميثوتركسات فقط ، المجموعة B مشاركة ميثوتركسات مع العلاج الضوئي بال NBUVB	المجموعة A ميثوتركسات فقط ، المجموعة B مشاركة ميثوتركسات مع العلاج الضوئي بال NBUVB
عدد أفراد مجموعة الدراسة و توزعهم حسب الجنس	30 مريض ، 17 مريض في المجموعة A (10 ذكور و 7 إناث) و 13 مريض في المجموعة B (7 ذكور و 5 إناث) (هناك مريض واحد لم يتابع العلاج من هذه المجموعة) ، فبقيت العينة المدرسة (29) مريض	76 مريض ، 38 في المجموعة A (22 ذكور و 16 إناث) و 38 في المجموعة B (32 ذكور و 6 إناث) ، هناك 5 مرضى لم يكملوا في المجموعة A (فبقيت العينة 33) و 2 لم يكملوا في المجموعة B (فبقيت العينة 36)
المتغيرات الديموغرافية الأخرى	← العمر : المجموعة A : 42.29 ± 9.21 المجموعة B : 42.417 ± 10.149 ← مدة المرض : المجموعة A : 10.824 ± 3.925 المجموعة B : 10.667 ± 5.532 ← العمر عند بدء الإصابة : المجموعة A : 31.471 ± 6.625 المجموعة B : 31.750 ± 5.739 ← المتغيرات الأخرى التي تم دراستها لدينا و غير موجودة في الدراسة المرجعية : القصة العائلية للصداف، التدخين ، الحكة ، BMI	← العمر : المجموعة A : 37.3 ± 10.940 المجموعة B : 36.9 ± 11.480 ← مدة المرض : المجموعة A : 12.350 ± 8.960 المجموعة B : 6.80 ± 5.090 ← العمر عند بدء الإصابة : المجموعة A : 29.950 ± 8.540 المجموعة B : 30.10 ± 10.960
PASI عند البدء	المجموعة A : 26.359 ± 8.365 المجموعة B : 22.858 ± 5.307	المجموعة A : 14.44 ± 2.8 المجموعة B : 16.020 ± 3.510
TBSA عند البدء	المجموعة A : 43.297 ± 12.042 المجموعة B : 46.633 ± 11.236	المجموعة A : 14.650 ± 3.4 المجموعة B : 19.5 ± 8.850
معايير القبول	TBSA أكبر من 10% PASI أكبر من 10	فقط TBSA أكبر من 2 %
طريقة الدراسة	← المجموعة A : MTX فقط : تم البدء بجرعة اختبارية (بين 2.5 و 5	← المجموعة A : MTX فقط : إعطاء ميثوتركسات بجرعة 0.4 مغ /كغ

بما لا يتجاوز 25 مغ بالأسبوع لمدة 12 أسبوع المجموعة B : المشاركة : إعطاء ميثوتركسات بنفس الطريقة السابقة لمدة 12 أسبوع و علاج ضوئي 3 جلسات بالأسبوع لمدة 3 أشهر أو الوصول إلى PASI 90	ملغ مرة بالأسبوع) ثم رفع تدريجي للجرعة 2.5 ملغ كل أسبوعين في حال عدم وجود أي اضطراب من خلال المتابعة حتى الوصول إلى جرعة تحقق استجابة سريرية (تحسن سريري أي PASI 50 %) بما لا يتجاوز الجرعة القصوى (و التي هي 0.4 ملغ /كغ بالأسبوع بشرط ألا تتجاوز 25 مغ بالأسبوع) ثم الاستمرار على هذه الجرعة التي حققت التحسن مدة 12 أسبوع ثم بدأنا بالتخفيض التدريجي 2.5 ملغ بالأسبوع كل أسبوعين حتى انتهاء مدة الدراسة المحددة ب 24 أسبوع المجموعة B : المشاركة : تم إجراء جلستي NBUVB بالأسبوع لمدة 12 أسبوع و إعطاء الميثوتركسات بنفس الطريقة السابقة بيوم لا يتلقى فيه المريض جلسة NBUVB لمدة 24 أسبوع	
3 أشهر علاج ثم 3 أشهر متابعة	6 أشهر	مدة العلاج و مدة المتابعة
المجموعة B : تطور PASI : في الأسابيع 16-24-20 المجموعة B : تطور TBSA : في الأسابيع 16-24-20 المجموعة B : تطور DLQI : في الأسابيع 12-24	المجموعة B : تطور PASI : في الأسابيع 6-24-20-16-12 المجموعة B : تطور TBSA : في الأسابيع 6-24-20-16-12 المجموعة B : تطور DLQI : في الأسابيع 12-24	طريقة التقييم
من خلال مشعر PASI 75 تم تحقيقه لدى : 32 مريض (85%) من المجموعة A و 34 مريض (89%) من المجموعة B	من خلال مشعر PASI 90 تم تحقيق الشفاء لدى : 11 مريض (64.7%) من المجموعة A و 9 مرضى (75%) من المجموعة B	تقييم المعالجة
ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف : المجموعة A : مريضين (5.7%) المجموعة B : 3 مرضى (9.6%) انزعاج هضمي : المجموعة A : 9 مرضى (25.7%)	ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف : المجموعة A : 4 مرضى (23.5%) المجموعة B : مريضين (16.7%) انزعاج هضمي : المجموعة A : 9 مرضى (52.9%)	الآثار الجانبية

المجموعة B : 7 مرضى (58.3%) ← تعب : المجموعة A : 9 مرضى (52.9%) المجموعة B : 5 مرضى (41.7%) ← الأثر الجانبي الذي لم يحدث لدينا و لم يحدث في الدراسة المرجعية : فرط التصبغ التالي	المجموعة B : 11 مريض (35.4%) ← تعب : المجموعة A : 6 مرضى (17.1%) المجموعة B : 7 مرضى (22.5%) ← الآثار الجانبية التي حدثت في الدراسة المرجعية و لم تحدث لدينا: حمامى ، تشققات ، بثرات
--	--

من الجدول رقم (12) نجد :

- في الدراسة الحالية أرقام TBSA أعلى من الدراسة المرجعية (لأن معايير القبول لدينا TBSA أكبر من 10% بينما في الدراسة المرجعية معايير القبول TBSA أكبر من 2% فقط) و كذلك الأمر بالنسبة لمشعر ال PASI .
- تقييم المعالجة في الدراسة الحالية بالاعتماد على مشعر PASI 90 بينما في الدراسة المرجعية بالاعتماد على مشعر PASI 75 .
- حدث في الدراسة الحالية أثر جانبي غير موجود في الدراسة المرجعية هو فرط التصبغ التالي ، كذلك حدثت آثار جانبية في الدراسة المرجعية غير موجودة لدينا هي : حمامى ، تشققات ، بثرات (قد تكون ناتجة عن اختلاف البروتوكول المتبع في العلاج الضوئي حيث اعتمدنا في الدراسة الحالية على الطريقة الثانية الموجودة في الجدول رقم 13 الصفحة رقم 56 في الدراسة النظرية التي تحدد الجرعة البدئية و الجرعة القصوى حسب النمط اللوني للبشرة بينما في الدراسة المرجعية تم اعتماد الطريقة الأولى من الجدول نفسه التي تعتمد على حساب ال MED و تكون أكثر هجومية من حيث الجرعات ، و لأن عدد الجلسات العلاجية الأسبوعية في الدراسة المرجعية ثلاثة بينما في الدراسة الحالية اثنتان لذلك حدثت الآثار الجانبية الحادة من حمامى و بثرات و تشققات في الدراسة المرجعية بينما حدث لدينا الأثر الجانبي المزمن و هو فرط التصبغ التالي).

٦. مناقشة النتائج :

- شملت الدراسة 30 مريض منهم 17 مريض (58.6%) في المجموعة A (تم علاجهم بالميثوتركسات لوحده) و 13 مريض (انسحب منهم واحد فأصبح العدد 12 مريض) (41.4%) في المجموعة B (تم علاجهم بالمشاركة بين الميثوتركسات و الأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB).
- نسبة المرضى الذكور كانت أعلى في المجموعتين مقارنةً بالإناث : حيث بلغت نسبة الذكور المرضى في عينة المجموعة (A) (58.8%) مقابل (58.3%) في المجموعة (B)، وبلغت نسبة الإناث في المجموعة (A) (41.2%) مقابل (41.7%) في المجموعة (B).
- لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين A و B من حيث العدد و من حيث الجنس و كذلك الأمر بالنسبة ل :

١٤- **العمر** : تراوحت أعمار أفراد العينة من (28) سنة إلى (62) سنة، بمتوسط (42.345 ± 9.431) ، حيث بلغ متوسط العمر عند المرضى في المجموعة A (42.294 ± 9.211) ومتوسط العمر عند المرضى في المجموعة B (42.417 ± 10.149) .

١٤- **العمر عند بدء الإصابة** : تراوحت أعمار بدء الإصابة بالمرض عند أفراد العينة من (22) سنة إلى (44) سنة، بمتوسط (31.586 ± 6.167) ، حيث بلغ متوسط عمر بدء الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة A (31.471 ± 6.625) ومتوسط عمر بدء الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة B (31.750 ± 5.739) .

١٤- **مدة الإصابة بالمرض** : تراوحت مدة الإصابة بالمرض عند أفراد العينة من (5) سنة إلى (25) سنة، بمتوسط (10.759 ± 4.564) ، حيث بلغ متوسط مدة الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة A (10.824 ± 3.925) ومتوسط مدة الإصابة بالمرض عند المرضى في المجموعة B (10.667 ± 5.532) .

١٤- **مشعر كتلة الجسم BMI** : تراوحت قيمة مشعر كتلة الجسم عند أفراد العينة من (22.4) (كغ/م^٢) إلى (35.3) (كغ/م^٢)، بمتوسط (27.745 ± 2.981) ، حيث بلغ متوسط مشعر كتلة الجسم عند المرضى في المجموعة A (27.512 ± 2.831) ومتوسط مشعر كتلة الجسم عند المرضى في المجموعة B (28.075 ± 3.281) .

١٤- **وجود القصة العائلية** : تبين من خلال الدراسة أن 12 مريض (70.6%) من المجموعة A ليس لديهم قصة عائلية للصداف مقابل 9 مرضى (75%) من المجموعة B، والمرضى الذين لديهم قصة عائلية في المجموعة A بلغ عددهم 5 مرضى (29.4%) مقابل 3 مرضى (25%) في المجموعة B.

١٤- **التدخين** : تبين من خلال الدراسة أن 10 مرضى (58.8%) من المجموعة A غير مدخنين مقابل 7 مرضى (58.3%) من المجموعة B، والمرضى المدخنين في المجموعة A بلغ عددهم 7 مرضى (41.2%) مقابل 5 مرضى (41.7%) في المجموعة B.

١٤- **الحكة** : تبين من خلال الدراسة أن 4 مرضى (23.5%) من المجموعة A لا يعانون من الحكة مقابل 4 مرضى (33.3%) من المجموعة B، والمرضى الذين لديهم الحكة موجودة في المجموعة A بلغ عددهم 13 مريض (76.5%) مقابل 8 مرضى (66.7%) في المجموعة B.

○ لم نجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الشفاء و جميع هذه المتغيرات (الجنس - العمر - العمر عند بدء الإصابة- مدة المرض - BMI - القصة العائلية للصداف - الحكة - التدخين).

○ **درسنا تطور مشعر ال PASI خلال فترة الدراسة (الممتدة 24 أسبوع) :** و ذلك في الأسبوع 0 (أي PASI عند البدء) و الأسبوع 6 و الأسبوع 12 و الأسبوع 16 و الأسبوع 20 و الأسبوع 24 و وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في الأسبوع 6 و الأسبوع 12 (التحسن الأسرع لصالح مجموعة المشاركة) بينما لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في باقي الأسابيع.

- كما تم مقارنة قيمة ال PASI بين بداية و نهاية العلاج حسب كل مجموعة مرضى : تبين وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين قيمة ال PASI في بداية المعالجة (PASI 0) و نهاية المعالجة (PASI 24) حسب مجموعتي العلاج مما يدل على فعالية المعالجة في كلا المجموعتين.
- درسنا تطور مشعر ال TBSA خلال فترة الدراسة (الممتدة 24 أسبوع) : و ذلك في الأسبوع 0 (أي TBSA عند البدء) و الأسبوع 6 و الأسبوع 12 و الأسبوع 16 و الأسبوع 20 و الأسبوع 24 و لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين خلال فترة الدراسة.
- درسنا تطور مشعر ال DLQI خلال فترة الدراسة (الممتدة 24 أسبوع) : و ذلك في الأسبوع 0 (أي DLQI عند البدء) و الأسبوع 12 و الأسبوع 24 و لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين خلال فترة الدراسة.
- بالنسبة إلى نتائج المعالجة : لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة إلى تحقيق الشفاء بين المجموعتين (أي أن نسبة الشفاء و التحسن لا يختلف إحصائياً بين مجموعتي الدراسة) و توزعت النتائج كما يلي :
 - ← تحسن طفيف : 3 مرضى (17.6%) في المجموعة A مقابل مريض واحد (8.3%) في المجموعة B.
 - ← تحسن كبير : 3 مرضى (17.6%) في المجموعة A مقابل مريضين (16.7%) في المجموعة B.
 - ← شفاء : 11 مريض (64.7%) في المجموعة A مقابل 9 مرضى (75%) في المجموعة B.
- بالنسبة إلى الآثار الجانبية التي حدثت أثناء الدراسة : لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين بالنسبة للآثار الجانبية المتعلقة بالميثوتركسات ، بينما وجدنا فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي المعالجة بالنسبة للآثار الجانبية المتعلقة بالعلاج الضوئي (فرط التصبغ التالي يحدث بشكل أكبر في مجموعة المشاركة).
- الآثار الجانبية التي حدثت توزعت كما يلي :
 - ← ارتفاع خمائر الكبد بشكل خفيف : 4 مرضى (23.5%) في المجموعة A مقابل مريضين (16.7%) في المجموعة B (الارتفاع في الأرقام عموماً كان بسيط و لم يستدعي إيقاف المعالجة).
 - ← الانزعاج الهضمي : 9 مرضى (52.9%) في المجموعة A مقابل 7 مرضى (58.3%) في المجموعة B.
 - ← فرط التصبغ التالي : 3 مرضى (17.6%) في المجموعة A مقابل 9 مرضى (75%) في المجموعة B (فرط التصبغ التالي حدث بشكل أكبر في مجموعة المشاركة و ذلك بسبب العلاج الضوئي بال NBUVB الذي يشكل عامل إضافي لفرط التصبغ التالي للالتهاب الذي يحدث بعد شفاء الصدف أحياناً).
 - ← التعب : 9 مرضى (52.9%) في المجموعة A مقابل 5 مرضى (41.7%) في المجموعة B.
- درسنا الجدول الزمني لشفاء المرضى في المجموعتين : حيث كانت النتيجة كما يلي : 20 مريض (69% من المرضى) حققوا الشفاء :

- ١٤ 11 مريض في المجموعة A منهم : مريض واحد (9.1 %) في الأسبوع 12 ، 4 مرضى (36.4%) في الأسبوع 16 ، 5 مرضى (45.5%) في الأسبوع 20 ، مريض واحد (9.1%) في الأسبوع 24.
- ١٥ مقابل 9 في المجموعة B منهم : مريضين في الأسبوع 12 (22.2 %) ، 4 مرضى (44.4 %) في الأسبوع 16 ، و 3 مرضى (33.3%) في الأسبوع 20.
- ١٦ لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نتائج الشفاء و الزمن حسب كل مجموعة من مجموعتي الدراسة.

٧. الخلاصة :

- أظهرت الدراسة أن كلا الطريقتين العلاجيتين (ميثوتركسات لوحده أو مشاركة الميثوتركسات و الأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB) فعاليتين في تدبير الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد.
- مشاركة الميثوتركسات و العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة (NBUVB) تمنح استجابة سريرية أسرع (بالنسبة لمشرع ال PASI) مقارنةً بالعلاج بالميثوتركسات لوحده في علاج الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد.
- الآثار الجانبية الناتجة عن المشاركة و عن العلاج المفرد بالميثوتركسات محتملة بالمجمل من قبل المرضى و تحدث بشكل أكبر في مجموعة المشاركة.
- لا علاقة بين حدوث الشفاء و كل من (الجنس – التدخين – الحكة – القصة العائلية للصداف – العمر – العمر عند بدء الإصابة – مدة المرض – ال BMI).

٨. التوصيات و المقترحات :

- نوصي البدء بالميثوتركسات لوحده أو العلاج الضوئي لوحده من أجل تدبير الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد و في حال عدم الاستجابة يمكن الأخذ بعين الاعتبار المشاركة بين الميثوتركسات و الأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB.
- أهمية إجراء دراسات لاحقة على أعداد أكبر من المرضى لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.
- أهمية إجراء دراسات لاحقة يتم فيها تقييم العلاج لفترة أطول من المدة المدروسة في بحثنا و تقييم النكس (لم يتم دراسة النكس لدينا).
- إمكانية إجراء دراسات لاحقة يتم فيها المشاركة بين الميثوتركسات و العلاج الضوئي بال NBUVB ثلاث مرات أسبوعياً (بدلاً من مرتين كما في دراستنا).
- إمكانية إجراء دراسات لاحقة يتم فيها المقارنة بين مشاركة الميثوتركسات و العلاج الضوئي بال NBUVB و العلاج المفرد بال NBUVB.



المراجع

1. Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496–509.
2. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*. 1974;148(1):1-18.
3. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871–81.
4. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2004;15:27-29.
5. Mrowietz U, Kragballe K, Reich ET. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*.2011;303:1-10.
6. De Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients; results of a recent interview with 1728 patients. *Dermatology* 1996;193:300–3.
7. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2000;17:174–8.
8. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633–6.
9. Farber EM, Nall ML. The natural history of 5600 patients. *Dermatologica* 1974;148:1–18.
10. De Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat* 2009;20:254–8.
11. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis .Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* 1982;33:214–17.
12. Farber E, Nall L. Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI, editors. *Psoriasis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 107–58.
13. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343:702–9.
14. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701- DQA1*0201-DQB1*0303: a population- and family-based study. *J Invest Dermatol* 1996;106:711–14.
15. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol* 1992;11:261–6.
16. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005;5:699–711.
17. Manolio TA, Collins PC, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53.
18. Peter C. M. van de Kerkhof and Frank O. Nestlé. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p. 138-160.
19. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009;41:199 204.
20. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010;42:985–90.

21. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007;122:201–6.
22. Ainali C, Valeyev N, Perera G, et al. Transcriptoma classification reveals molecular subtypes of psoriasis. *BMC Genomics* 2012;13:472.
23. Tian S, Krueger JG, Li K, et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the “core” pathogenesis of disease. *PLoS ONE* 2012;7:e44274.
24. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151–60.
25. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annu Rev Med* 1977;28:467–73.
26. Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J, et al. Immunological aspects of psoriasis. II. Dissociated impairment of thymus-dependent lymphocytes. *Br J Dermatol* 1976;95:295–301.
27. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, et al. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:731–2.
28. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995;155:4078–83.
29. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:1–30.
30. Eady DJ, Burrows D, Bridges JM. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990;300:908.
31. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, et al. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990;126:1523.
32. Boyman O, Heft HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med* 2004;199:731–6.
33. Nestlé FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 2005;202:135–43.
34. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alphabeta integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007;13:836–42.
35. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN- γ production by NK-T cells. *J Immunol* 2000;165:4076–85.
36. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol* 2011;187:2783–93.
37. Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44⁺ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014;134:984–91.
38. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2075–80.

39. Nestlé FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94:202–9.
40. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF- α and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:19057–62.
41. Lande R, Gregorio J, Faccinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564–9.
42. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009;206:1983–94.
43. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141–6.
44. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:21264–9.
45. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl. 2):ii30–6.
46. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestlé FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339–50.
47. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573–85.
48. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10:857–63.
49. Ortega C, Fernandez AS, Carrillo JM, et al. IL-17-producing CD8⁺ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol* 2009;86:435–43.
50. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009;206:249–58.
51. Gallo RL, Huttner KM. Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1998;111:739–43.
52. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninjured, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest* 1995;95:317–27.
53. Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 2005;11:43–9.
54. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased

- expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. *Clin Exp Immunol* 2013;174:139–51.
55. De Brouwer SJ, van Middendorp H, Stormink C, et al. The psychophysiological stress response in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2014;170:824–31.
 56. Verhoeven EW, Kraaijaat FW, De Jong EM, et al. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:295–9.
 57. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620–8.
 58. Dan Lipsker and Marco Gattorno. Other Rheumatologic Disorders and Auto inflammatory Diseases. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p.736.
 59. Moll JMH. Psoriatic arthropathy. In: Mier PD, van de Kerkhof PCM, editors. *Textbook of Dermatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986. p. 55–82.
 60. Reich K, Krüger K, Mossner R. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:1040–7.
 61. Eder L, Hadad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis-a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:915–23.
 62. Klaassen KMG, Dulak MG, van de Kerkhof PCM, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients; a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;28:533–41.
 63. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, et al. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005–09. *Br J Dermatol* 2014;170:366–73.
 64. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225–30.
 65. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–41.
 66. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:490–7.
 67. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:778–86.
 68. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2012;90:636–47.
 69. Wan J, Wang S, Haynes K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ* 2013;347:f5961.
 70. Kathryn Schwarzenberger and Jeffrey P. Callen. Dermatologic Manifestations in Patients with Systemic Disease. . In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p. 829.
 71. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643–59.

72. Van de Kerkhof PC, Kragballe K, Segaert S, et al. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1130–9.
73. Katz HI, Hien NT, Prower SE, et al. Betamethasone in optimized vehicle. Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1308–11.
74. Kragballe K. *Vitamin D in Dermatology*. New York: Marcel Dekker; 2000.
75. Van de Kerkhof PCM, Wasel N, Kragballe K, et al. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology* 2005;210:294–9.
76. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:159–66.
77. Van de Kerkhof PCM. Dithranol treatment for psoriasis: after 75 years, still going strong. *Eur J Dermatol* 1991;1:79–88.
78. Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:419–420.
79. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731–8.
80. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114–35.
81. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277–94.
82. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:95–102.
- 82a. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451–85.
83. Herbert Hnigsmann and Thomas Schwarz. Ultraviolet Therapy. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p. 2325-2340.
84. Weichenthal M, Schwarz T. Phototherapy. How does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:260–6.
85. Hnigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:343–50.
86. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 2007;13:242–4.
87. Weatherhead SC, Farr PM, Jamieson D, et al. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation. *J Invest Dermatol* 2011;131:1916–26.

88. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359–62.
89. Anderson KL, Feldman SR. A guide to prescribing home phototherapy for patients with psoriasis: the appropriate patient, the type of unit, the treatment regimen, and the potential obstacles. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:868–78.
90. Kevin McKenna and Sally Ibbotson. Principles of Phototherapy. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. John Willey & Sons; 2016. p. 21.1-21.17.
91. Whitney A. High, Carlo Francesco Tomasini, Giuseppe Argenziano and Iris Zalaudek. Basic Principles of Dermatology. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p.9.
92. Herbert Hönigsmann, Rolf-Markus Szeimies, & Robert Knobler. Photochemotherapy and Photodynamic Therapy. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 2019. p. 3664-3682.
93. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, et al. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol* 2006;45:245–50.
94. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114–35.
95. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(Suppl. 2):1–70.
96. Wolf P, Hofer A, Legat FJ, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol* 2009;160:186–9.
97. Calzavara-Pinton PG, Sala R, Arisi M, et al. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2013;169:130–6.
98. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2007;143:578–84.
99. Jekler J, Lark O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8:151–6.
100. Honig B, Morison WL, Karp D. Photochemotherapy beyond psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:775–90.
101. Pirkhammer D, Seeber A, Hnigsmann H. Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;143:964–8.
102. Ada S, Seçkin D, Budakoğlu I. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:149–51.
103. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, et al. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159:931–5.

104. A. David Burden and Brian Kirby . Psoriasis and Related Disorders . In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology. 9th ed. John Willey & Sons; 2016. p. 35.1-35.48.
105. Vallat VP, Gilleaudeau P, Battat L, et al. PUVA bath therapy strongly suppresses immunological and epidermal activation in psoriasis: a possible cellular basis for remittive therapy. *J Exp Med* 1994;180:283–96.
106. Laskin JD, Lee E, Laskin DL. Psoralens potentiate ultraviolet light-induced inhibition of epidermal growth factor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:8211–15.
107. Erkin G, Ugur Y, Gurer CK, et al. Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J Cutan Pathol* 2007;34:213–19.
108. Wolff KW, Fitzpatrick TB, Parrish JA, et al. Photochemotherapy for psoriasis with orally administered methoxsalen. *Arch Dermatol* 1976;112:943–50.
109. Lakshmipathi T, Gould PW, Mackenzie LA, et al. Photochemotherapy in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1977;96:587–94.
110. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328–35.
111. Rogers S, Marks J, Shuster S, et al. Comparison of photochemotherapy and dithranol in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Lancet* 1979;1:455–8.
112. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4:1–125.
113. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246–55.
114. Rogers S, Marks J, Shuster S. Itch following photochemotherapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1981;61:178–80.
115. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Fitzpatrick TB and Participating Investigators. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;300:809–13.
116. Stern RS, Laird N, Melski J, et al. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med* 1984;310:1156–61.
117. Nijsten TE, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252–8.
118. Stern RS, Nichols KT. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997;336:1041–5.
119. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P, et al. Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218–24.
120. Mary P. Maiberger, Julia R. Nunley and Stephen E. Wolverton. Other Systemic Drugs. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p. 2278-2295.
121. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20:216–28.

122. Stern DK, Tripp JM, Ho VC. The use of systemic immune moderators in dermatology: an update. *Dermatol Clin* 2005;23:259–300.
123. Olsen EA. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:739–55.
124. Jeffrey P. Callen and Carol L. Kulp-Shorten. Methotrexate .In: *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Stephen E. Wolverton, Jashin J. Wu. FOURTH EDITION. Elsevier 1600 John F. Kennedy Blvd.2020.p.156-168.
125. Kalb RE, Strober V, Weinstein G. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824–37.
126. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Methotrexate used for psoriasis and the risk of noncutaneous or cutaneous malignancy. *Cancer* 1982;50:869–72.
127. Nyfors A, Jensen H. Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 1983;167:260–1.
128. Schmeltzer PA, Talwalkar JA. Noninvasive tools to assess hepatic fibrosis: ready for prime time? *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:507–21.
129. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
130. Flytström I, Stenberg B, Svensson A. Methotrexate vs ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:116–21.
131. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate to severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:658–65.
132. De Rie MA, Bos JD. Cyclosporine immunotherapy. *Clin Dermatol* 1997;15:811–21.
133. Timonen P, Friend O, Abeywickrama K, et al. Efficacy of low dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose finding studies. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl. 36):33–40.
134. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:458–69.
135. J . Mark Jackson and Jeffrey P. Callen. Systemic Immunomodulators. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p. 2242-2262.
136. Sima Jain. *Pharmacology and Drug Reactions* .In: *Illustrated Study Guide and Comprehensive Board Review*. Springer New York Dordrecht Heidelberg London LLC 2012. e-ISBN 978-1-4419-0525-3 .p.279-289.
137. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851–64.
138. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58: 826–50.
139. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists’ guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987–1019.

140. Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167(Suppl. 3):3–11.
141. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38
142. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400–9.
143. Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P, for the German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. *Br J Dermatol* 1999;141:424–9
144. Grundmann-Kollman M, Korting HC, Behrens S, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:835–7.
145. Perez A, Raab R, Chen TC, et al. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;134: 1070–8.
146. Kirby B, Fortune DG, Blushan M, et al. The Salford Psoriasis Index: a holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000;142:728–32.
147. Mason AR, Mason J, Cork MJ, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD0050028.
148. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, et al. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:931–51.
149. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723–30.
150. Spuls PI, Bossuyt PM, van Everdingen JJ, et al. The development of practice guidelines for the treatment of severe plaque form psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134:1591–6.
151. Christophers E, Griffiths CEM, Gaitanis G. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:921–5.
152. Davidovici BB, Naveed S, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;130:1785–96.
153. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporin: result of multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:68–74.
154. Van de Kerkhof PCM, Cambazard F, Hutchinson F, et al. The effect of the addition of calcipotriol ointment (50 µg/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84–9.
155. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1345–9
156. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1942–5.

157. Morrison WL, Momtaz K, Parrish A, et al. Combined methotrexate PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:46–51.
158. Vanderveen EE, Ellis CN, Campbell JP, et al. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1982;118:660–2.
159. De Jager ME, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1013–30.
160. Jan W, Kuzma A, Stephen E. *Basic Statistics for the Health Sciences*, McGraw-Hill Higher Education, 5th ed, 2004, P21.
161. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 124: 56570.
162. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 2004; 19: 21016.
163. Khadka DK, Agrawal S, Dhali TK. Methotrexate plus narrow band ultraviolet B (NB-UVB) versus methotrexate alone in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *NJDVL : the Nepal Journal Of Dermatology And Venereology And Leprology*. Vol 13, No.1, 2015. Available from : <https://www.nepjol.info/index.php/NJDVL/article/view/14298/11625>.



ملاحف البحث

معلومات شخصية

الاسم :	الجنس :
العنوان :	رقم الهاتف :
العمر :	العمر عند بدء المرض :
مدة المرض :	قصة عائلية للصداف :
التدخين :	الحكة :
BMI :	

تطور PASI و TBSA

المشعر	الأسبوع	0	6	12	16	20	24
PASI							
TBSA							

تطور DLQI

المشعر	الأسبوع	0	12	24
DLQI				

تقييم المعالجة :

- ١- تحقيق انخفاض ال PASI بمقدار 30 إلى 49 % (أي تحسن طفيف) : نعم أم لا ؟
- ١- تحقيق انخفاض ال PASI بمقدار 50 إلى 89 % (أي تحسن كبير) : نعم أم لا ؟
- ١- وصول المريض إلى PASI 90 (أي انخفاض ال PASI بمقدار 90 % و تحقيق الشفاء) : نعم أم لا ؟

تقييم الآثار الجانبية :

- ١- ما هي الآثار الجانبية التي عانى منها المريض : اسمرار ، فرط تصبغ بمواقع الشفاء ، حكة ، حمamy ، اشتداد الصداف ، انزعاج هضمي ، تعب ، تشققات ، نقص تصبغ ، حرق الخ.

استبيان : المقياس الجلدي لجودة الحياة DLQI

○ استبيان مؤلف من 10 أسئلة تقيس :

- ✓ الأعراض (سؤال واحد) .
- ✓ المشاعر (سؤالان) .
- ✓ الفعاليات اليومية (سؤالان) .
- ✓ أوقات الفراغ (سؤالان) .
- ✓ العمل / المدرسة (سؤال) .
- ✓ العلاقات (سؤالان) .
- ✓ المعالجة (سؤال) .

○ كل سؤال يعطى درجة من 0 - 3 مع مجموع أعظمي 30.
و تشير القيم الأعلى إلى نتيجة أسوء – يجيب المريض على الأسئلة بحسب الأيام السبعة الماضية.

الاسم :

التاريخ :

مجموع النقاط :

○ في هذه الأسئلة نسعى إلى قياس الحجم الحقيقي لمشكلتك الجلدية خلال الأسبوع الماضي .الرجاء اختيار حقل واحد من الأجوبة لكل سؤال :

1-خلال الأسبوع الماضي ما مقدار الحكّة ، الألم بأشكاله المختلفة أو الإحساس بالوخز أو اللسع بسبب جلدك ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

2-خلال الأسبوع الماضي ما مقدار إحراجك أو ارتباكك بسبب جلدك ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

3-خلال الأسبوع الماضي ما مدى ما أعاقك جلدك في تأدية بعض أعمالك مثل التسوق أو العمل المنزلي أو العمل في حديقة الدار ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

4-خلال الأسبوع الماضي ما مدى تأثير جلدك في أسلوب اختيارك لملابسك التي ترتديها ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

5-خلال الأسبوع الماضي هل أثر جلدك على أي نشاط اجتماعي أو نشاط تقوم به في وقت فراغك ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

6-خلال الأسبوع الماضي ما مدى صعوبة القيام بأي نشاط رياضي بسبب جلدك ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

7-خلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك جلدك في العمل و الدراسة ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

8-خلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك جلدك مع شريكك أو مع أصدقائك المقربين أو أقاربك ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

9-خلال الأسبوع الماضي ما مقدار تسبب مرضك الجلدي بمشاكل في علاقتك الزوجية في حال كنت متزوجاً ، في حال كنت عازباً هل أثر المرض الجلدي على فكرة الارتباط بالطرف الآخر ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

10 - خلال الأسبوع الماضي ما مقدار ما سبب لك العلاج الجلدي من مشاكل ؟ على سبيل المثال كم كان مقدار الفوضى التي حدثت في منزلك ؟أو كم من الوقت استهلكت ؟

-كثير جداً -كثير -قليل -معدوم

الرجاء التأكد من الإجابة على جميع الأسئلة

الموافقة المستنيرة :

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

مقارنة مشاركة الميثوتركسات و العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB مقابل الميثوتركسات وحده في معالجة الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد .

اسم الباحث: د.لانا خالد العبد: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: أ.د نعمات الصغير : أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية.

✓ يعتبر الصدف مرض مزمن التهابي يعبر عن حالة تكاثيرية في الجلد و العوامل الوراثية و البيئية تلعب دوراً كبيراً فيه.

✓ الشكل السريري :حطاطات و لويحات قاسية حمامية وسفية ذات حدود واضحة مع وسوف فضية تظهر على السطوح الباسطة و الفروة تتفاوت بالسعة و الامتداد و تختلف مدة المرض.

✓ نهدف في هذا البحث إلى المقارنة بين فعالية وأمان مشاركة الميثوتركسات و العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة NBUVB مقابل الميثوتركسات وحده في معالجة الصدف اللويحي المتوسط إلى شديد .

✓ Methotrexate الميثوتركسات : هو واحد من الأدوية المضادة للاستقلاب الأكثر استعمالاً في طب الجلد ، يرتبط بشكل لا عكوس إلى dihydrofolate reductase و يثبطه ، إن المخاوف من استعمال Methotrexate يمكن التعامل معها على نحو جيد من خلال زيادة الوعي الدوائي والاختيار المنطقي للمريض والمراقبة المخبرية الملائمة ، والأكثر حداثة هو تعويض الفولات.

✓ Narrow band ultraviolet B العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ذات الحزمة الضيقة (NBUVB): تشير إلى الأشعة فوق البنفسجية بطول موجة 311-313 نانو متر .

✓ للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريرياً كاملاً مع تحديد شدة و مساحة المرض بالاعتماد على معايير معينة.

✓ نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحد سواي ، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم.

✓ لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فعالية العلاج المطبق وهل له آثار جانبية. يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

✓ هل لديك أية أسئلة ؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة ؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشارك المشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملاء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة لانا العبد جاهزة للإجابة عن أسئلتي و أنا أدرك تماماً أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م