الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية اللاتانبروست الموضعي بتركيز0.005% والبيتاميتازون الموضعي بتركيز 0.05% في علاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة

Comparative study of topical latanoprost 0.005 % and topical Betamethasone 0.05 % in the treatment of Localized Alopecia Areata

بحث علمي أعدّ في قسم الأمراض الجلدية والزهرية – جامعة دمشق

لنيل شهادة الماجستير في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد الدكتورة: ليليان سامر موسى الخوري

إشراف: م. د سوزان قطيني برئاسة: ا.م.د أيهم بدران

2021-2020 م

الإهداء

إنسانٌ عظيمٌ ..... زرع فيَّ حب العلم والتفوق

شمعةٌ مضيئةٌ.....أنارت ظلمات دربي

به أعتدّ وأفتخر..... ومنه أستمد قوتي

أبي سامر

نهرٌ من طيبةٍ وحنان ..... يفيض عليٍّ كل يومٍ

أعطتني من أيامها وعمرها

هي الملجأ والسند والداعم الأول والأخير

أمي لينا

إلى من عاشوا معي وحملوا همّي وأدخلوا البهجة إلى قلبي

شركاء النجاح ومنهل الحيوية والعطاء

إخوتي وديع و جورج

كلمة شكر

تتناثر الكلمات حبراً وحباً على صفائح الأوراق لكل من علمني حرفاً...

لكل من أزال غيمة جهلٍ مررت بها برياح العلم الطيبة .....

لكل من أضاء قناديل العلم والمعرفة في قلبي .....

لكل الأساتذة الكرام في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية (جامعة دمشق) وأخص بالذكر الأستاذة الدكتورة سوزان قطيني لتفضلها بالإشراف على هذا البحث والأستاذ الدكتور أيهم بدران رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

الفهرس

المقدمة.....7

الدراسة النظرية 8

التعريف 9

اللمحة التاريخية والوصف العام 9

الوبائيات 10

الفيزيولوجيا المرضية.....11

الإمراضية.....12

العوامل الوراثية 13

العوامل البيئية.....14

الأمراض المرافقة.....15

التظاهرات السريرية.....15

الحاصة البقعية نسيجياً.....19

تقييم شدة المرض 20

التشخيص التفريقي.....21

السير والإنذار.....22

التشخيص والاستقصاءات.....23

العلاج 24

الستيروئيدات القشرية الموضعية 34

اللاتانبروست 39

الدراسة العملية : 42

1-هدف البحث 43

2-مبررات البحث 43

3-الطرق والمواد المستخدمة في البحث.....43

- مكان إجراء البحث.....43
- مدة البحث 43
- تكاليف البحث.....43
- تصميم الدراسة.....43
- عينة الدراسة.....43
- معايير الدخول والاستبعاد.....44
- طريقة الاعتيان 45
- الاعتبارات الأخلاقية 45
- الموافقة المستنيرة.....46
- طريقة إجراء البحث.....47
- استمارة المريض 48
- الأساليب الإحصائية المستخدمة 49

4- الدراسة الوصفية 50

5- دراسة نتائج العلاج في المجموعتين 60

6- دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية ومتغيرات العينة.....68

7- دراسة التأثيرات الجانبية.....77

8- مناقشة النتائج وتحليلها 79

9- المقارنة مع الدراسات العالمية.....81

الخلاصة 84
التوصيات 84
صور بعض المرضى قبل وبعد العلاج 85
الملحق : فهرس الصور والجداول والمخططات البيانية 88
المراجع.....91

المقدّمة

– تعتبر الحاصّة البقعيّة من أشيع الأمراض المناعيّة الذاتيّة المتواسطة بالخلايا التائيّة والتي تصيب الأشعار، حيث تؤدي إلى فقدان أشعار عكوس وغير مندّب(1).

– تلعب العديد من العوامل دوراً في حدوثها منها: العوامل الوراثية، العوامل البيئية، الشّدة النفسيّة وغيرها(1).

– تأخذ الحاصّة البقعيّة أشكالاً سريريةً متعددةً تتراوح من بقعٍ صغيرةٍ موضّعةٍ فاقدةٍ للأشعار إلى حاصّةٍ كلّيةٍ أو شاملةٍ مع خسارة كامل أشعار الجسم(1).

– تشكل الحاصّة البقعيّة تحدياً حقيقياً بالنسبة للمريض والطبيب، إذ تؤثر على نفسية المريض وعلى نوعية الحياة، وقد تؤدي إلى القلق والاكتئاب، وإلى خيبة الأمل في حال عدم الشفاء أوحدوث النكس(2).

– يوجد العديد من الخيارات العلاجية لعلاج الحاصّة البقعية، وإذا أخذنا بعين الاعتبار إمكانية حدوث الشفاء العفوي بنسبة تصل إلى 50 % في الحالات المحدودة من الحاصّة البقعيّة، فمن الحكمة اختيار أكثر الأدوية فائدًة وأقلها ضرراً وإحداثاً للتأثيرات الجانبية(3).

– تعتبر الستيروئيدات الموضعيّة الدّواء الأشيع لعلاج الحاصّة البقعيّة، وهناك العديد من الدّراسات التي تشير إلى فائدة مشابهات البروستاغلانديات ومنها اللاتانبروست في علاجها(4).

– بناءً عما سبق، فقد تم إجراء هذا البحث للمقارنة بين فعالية اللاتانبروست الموضعي 0.005% والبيتاميتازون الموضعي 0.05% في علاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة.

الدّراسة النظريّة

الحاصّة البقعيّة

❖ التّعريف:

– الحاصّة البقعيّة مرضٌ التهابيٌ مزمنٌ وشائع الحدوث، يسبب فقدان أشعار غير منذّب.

– تتراوح شدّة المرض من بقعٍ صغيرةٍ فاقدةٍ للأشعار والتي عادةً ما تتراجع عفوياً، إلى حاصةٍ كلّيّةٍ ذات إنذار سيّء.

– أظهرت الدّراسات الحاليّة أنّ الحاصّة البقعيّة مرضٌ مناعيٌ ذاتيٌ، يحدث بآليّة متواسطة بالخلايا التائيّة عند الأشخاص المؤهبين وراثياً، بالإضافة إلى وجود دور للعوامل البيئيّة في تحريض المرض(1).

❖ اللّمحة التاريخية والوصف العام:

– يعود أول وصف للحاصّة البقعيّة إلى الطبيب الروماني Celsus (بين25 قبل الميلاد –50 بعد الميلاد)، حيث أشار إلى نمطين من فقدان الأشعار تحت عنوان Areae:

– **النمط الأول:** يُعرف باسم الحاصّة، ينتشر فقدان الأشعار بشكل غير محدّد، ويصيب أشعار الفروة واللحية.

– **النمط الثاني:** يدعى الثعبانية، حيث يبدأ تساقط الأشعار بالقسم الخلفي من الرأس ويزحف بكلا الاتجاهين نحو الأُذنين(5).

– استُخدِم مصطلح الحاصّة البقعيّة أول مرة عام 1763 م من قِبل Sauvages.

– وصف Robert Willan بالأدب الإنكليزيّ الحاصّة البقعيّة تحت عنوان porrigo decalvans، ووضّح Thomas Bateman ذلك في الصفحة XL من أطلسه عام 1819م(5).

– ذكر Hebra و Kaposi أول تفاصيل عن المرض، حيث يمكننا أن نجد في الكتب الحديثة العديد من المظاهر التي ذكروها في وصفهم مثل: الخصائص السّريرية، التاريخ الطبيعي للمرض والاستجابة على العلاج(5).

– الأفكار الباكرة حول مسببات المرض عديدة وتضمنت :الإنتانات، الأسباب الاستقلابيّة، الأسباب العصبيّة والعُصابية الاغتذائية.

– اقتُرح حديثاً أنّ الحاصّة البقعيّة هي مرضٌ مناعيٌ ذاتيٌ، وكان Rothman أول من أشار إلى ذلك عند مناقشة ورقة بحث مقدَّمة من Van Scott(6).

❖ الوبائيات:

الحدوث والانتشار:

– تحدث الحاصّة البقعيّة بمعدّل 20.2 لكل 100.000 شخص سنوياً ويوجد خطورة لدى الشخص 2% للإصابة بالحاصّة البقعيّة مدى الحياة(7).

العمر:

– يمكن أن تحدث الحاصّة البقعيّة في أي عمر، ولكن غالباً ما تحدث الهجمة الأولى للمرض قبل عمر 40 سنة، مع ذروة وقوع بين العقد الثاني والرابع(1).

– يتظاهر المرض بأشكالٍ أشد عند حدوثه باكراً بين عمر 5 و10 سنوات(7).

الجنس:

– تحدث الحاصّة البقعيّة عند الذكور والإناث دون وجود انحياز نحو جنسٍ معينٍ(1).

العرق:

– الحاصّة البقعية شائعة الحدوث في كل المجموعات العرقية الكبرى(1).

– لم تظهر الدّراسات وجود أي اختلافات سواءً في نسبة حدوث الحاصّة البقعيّة، عمر البدء، مدة المرض أوأنماطه نسبةً للعرق والجنس(8).

❖ الفيزيولوجيا المرضيّة:

– يوجد العديد من الأدلة التي تشير إلى أنّ الحاصّة البقعيّة مرضٌ مناعّي ذاتيٌ ومنها:

- ✓ زيادة تواتر حدوث أمراض مناعيّة ذاتيّة أخرى لدى مرضى الحاصّة البقعيّة.
- ✓ زيادة تواتر وجود أمراض مناعيّة ذاتيّة نوعيّة ضد عضو محدد لدى مرضى الحاصّة البقعيّة.
- ✓ زيادة تواتر وجود أضداد ضد جريب الشعرة لدى مرضى الحاصّة البقعيّة وعلى الرغم من ذلك، فإنّ هذه الأضداد لا ترتبط مع جريب الشعرة في الأحياء in vivo، وآليتها الإمراضية غير معروفةٍ بشكلٍ واضح.
- ✓ تتميز الإمراضية بارتشاح بصلة الشعرة بخلايا لمفاوية تائيّة مفعّلة(9).
- ✓ يؤدي زوال الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة CD4 والخلايا اللمفاوية الّتائية السّامة CD8 من الحاصّة البقعيّة لدى إجراء التجارب على الحيوان إلى عودة نمو الأشعار(10).
- ✓ تشارُك الحاصّة البقعيّة بارتباطاتٍ جينيةٍ مع العديد من الأمراض المناعيّة الذاتيّة وبشكلٍ خاص جينات معقد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex(MHC)(9).

❖ الامتياز المناعي:

– يكون التعبير عن بروتينات معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1 (HLA –A, –B, –C) غائباً أو قليلاً جداً في الجزء السفلي من ظهارة الجريب الشعري، أدى هذا إلى مفهوم أنَّ جريب الشعرة كغيره من الأنسجة(كالحجرة الأمامية للعين والخصية) هي مواقع امتياز مناعي، مع وجود خطر منخفض لحصول جذب للخلايا اللمفاوية التّائية المفعَّلة ذاتياً، والتي تتعرف على المستضد بالتعاون مع معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1(11).

– يؤدي انخفاض تنظيم معقد التوافق النسيجي الكبير نمط 1، إلى حدوث هجمات عبر الخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer المبرمجة للتخلص من الخلايا التي لا يوجد على سطحها معقّد التّوافق النسيجي الكبير نمط 1، ويملك جريب الشعرة حماية من هذا التأثير عبر تخفيض

التنظيم وقلة التعبير عن الروابط التي تحرض تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعيّة، وعبر إفراز جزيئات تثبط تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا اللمفاويّة التائيّة(11).

– اقتُرح أن الأشخاص المؤهبين لتطوير حاصّة بقعيّة، تعمل لديهم الوسائط قبل الالتهابية مثل الإنترفيرون غاما على تحريض زيادة التعبير عن بروتينات معقّد التوافق النسيجي الكبير، وزيادة روابط تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية مثل MICA ULBP3 في الجريب، وهذا يؤدي الى انهيار الامتياز المناعي لجريب الشعرة ومهاجمته من قبل الخلايا اللمفاوية التائية CD8(11).

– تعد الخلايا اللمفاوية التّائية السّامة CD8 والخلايا القاتلة الطبيعية NKG2D الخلايا الأساسية في إمراضية الحاصّة البقعيّة، وأول الخلايا اللمفاوية التي تراقب ضمن جريب الشعرة.

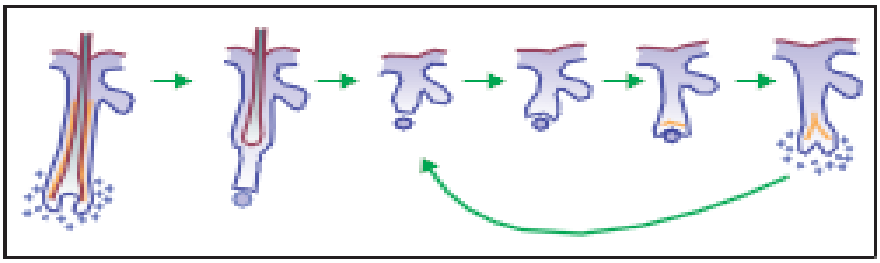
– تفرز الخلايا اللمفاوية التّائية السّامة الإنترفيرون غاما مما يؤدي إلى تحرير الانترلوكين 15 من قبل الخلايا الكيراتينية لجريب الشعرة، وهذا بدوره يؤدي إلى تحريض واستمرار التّفعيل الذاتي للخلايا اللمفاوية التائية السامة CD8 (11).

– يقترح تدخل الإنترفيرون غاما والانترلوكينات (IL2, IL7, IL15, IL21) وجود إشارات موازية عبر سبيل (Janus Kinase (JAK، تدعم هذه الفكرة نتائج دراسة تظهر فعالية مثبطات JAK في عودة نمو الأشعار في التجارب على الحيوان وعددٍ قليل من التجارب على الإنسان(12).

❖ الإمراضية:

– تسبّب الحاصّة البقعيّة اضطراباً في دورة نمو الشعرة، حيث تنتقل أجربة طور النمو قبل الآوان إلى طور الرّاحة(13).

– يكون الجريب في بداية الإصابة قادراً على عودة الدخول إلى طور النمو ولكن مع تقدّم المرض يصبح غير قادرٍ على التطور بعد المرحلة 3 و4 من طور النمو(6)، وتستمر هذه الدورة المبتورة للأجربة الشعرية إلى أن تتلاشى فعّالية المرض (صورة1)(14).



صورة 1 (14)

– توجد أعدادٌ طبيعيّة من الأجربة الشعريّة في البقع الفاقدة للأشعار في الحاصّة الشاملة وتتواجد الأجربة الشعريّة بكلا طوري النمو والراحة في هذه الأماكن، مع زيادة في نسبة أشعار طور الراحة بالمقارنة مع الفروة الطبيعيّة(6).

– تكون الأجربة الشعريّة عند بدء تطور الجريب أصغر من الطبيعي ولا تتطور أجربة شعريّة بعد المرحلة 3 و4 من طور النمو(6).

– يتواجد العديد من الخلايا في بصلة الشعرة بأنواعٍ ومراحلٍ تمايزيّةٍ مختلفةٍ، ولكن لم يعرف أي منها هو المسؤول الأساسي عن الإمراضية، حيث تخضع الخلايا المتواجدة بمطرق بصلة الشعرة لتمايزٍ قشريٍ باكرٍ وقد تبدي تنكّساً فجوياً، وهي الخلايا البدئية التي تُظهر تعبيراً شاذاً عن معقد التوافق النسيجي الكبير(15).

– عدم إصابة الأشعار البيضاء أحياناً لدى مرضى الحاصّة البقعيّة زاد احتمالية كون الحاصّة البقعية بشكلٍ بدئي مرض الخلايا الميلانيّة المتواجدة في البصلة، على الرغم مما سبق لا تفسر نظريّة الخلايا الميلانيّة عدم إصابة الأشعار البيضاء أحياناً كظاهرة مرافقة وإصابتها في بعض الأحيان الأخرى(1).

❖ العوامل الوراثيّة:

– تبلغ نسبة وجود قصةً عائليّةً إيجابيّةً لدى المرضى المصابين بالحاصّة البقعيّة 10–20% من الحالات وهذا ما يؤكد أهمية العامل الوراثي في حدوث المرض(16،17).

– تكون القصة العائليّة إيجابيّةً بنسبة 37% عند حدوث الحاصّة البقعيّة قبل عمر الثلاثين مقارنةً مع 7.1% عند حدوثها بعد عمر الثلاثين(17).

– إنَ الخطورة خلال الحياة لإصابة أول طفل بالحاصّة البقعيّة بوجود قصة عائليّة إيجابية هي تقريباً 6%(18).

– الحدوث عند التوائم: وجدت دراسة صغيرة أجريت على توائم أحادية البيضة الملقّحة وعلى توائم ثنائيّة البيضة الملقّحة، أن نسبة توافق الإصابة بالحاصّة البقعيّة بلغت 55% لدى التوائم أحادية البيضة الملقّحة وعدم وجود توافق بالإصابة لدى التوائم ثنائية البيضة الملقّحة، حيث يكون الأساس الجيني متعدد العوامل(19,20).

❖ **الترافق الجيني:**

– أظهرت دراسات حالة– شاهد وجود ترافق بين الحاصّة البقعيّة والعديد من الجينات المرتبطة بتنظيم المناعة والاستجابات الالتهابيّة(21).

– يعتبر أقوى ترافق جيني إلى الآن مع معقد التوافق النسيجي الكبير(MHC) خاصة ألائل النمط الثاني منه HLA – DQB1*030,HLA DRB1*1104 (22–25).

– أكدت الدّراسات الواسعة على الجينوم وجود ترافق بين جينات معقّد التوافق النسيجي الكبير وحدّدت عدة مناطق أخرى من الجينوم مترافقة مع الحاصّة البقعيّة تضمنت: الجينات المتحكمة بتفعيل وتكاثر الخلايا التائيّة المنظّمة وبعض الجينات الأخرى المعبَر عنها في جريب الشعرة (26).

– وجد ترافق قوي مع جينات (ULBP) المرمّزة للروابط المفعّلة لمستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعيّة NKG2D، وبالتالي تلعب هذه الخلايا القاتلة NK دوراً رئيسياً في حدوث الحاصّة البقعيّة(26).

❖ العوامل البيئيّة:

– قد تفاقم العوامل البيئيّة الحاصّة البقعيّة أو تحرضها، وتعتبر الشّدة النفسيّة العامل الخارجي الأكثر تورطاً في تحريض حدوث الحاصّة البقعيّة (27–29).

– إنّ ارتفاع مستويات الهرمون الموجه لقشر الكظر والكورتيزون والاستراديول يرتبط مع ارتفاع مستويات السيتوكينات ما قبل الالتهابيّة في الجلد، وهذا يقترح الدّور الهام والقوي للشدّات النفسيّة في تطور الحاصّة البقعيّة (30,31).

– من العوامل البيئية الأخرى المتّهمة بالحاصّة البقعيّة هي الإنتانات واللقاحات والتّغيرات الهرمونية والحمية بآلية غير معروفة(34–32).

– ويوجد دراسات جديدة تؤكد على الترابط بين الحاصّة البقعيّة ومستويات فيتامين د، حيث لوحظ نقص مستويات 25 هيدروكسي فيتامين د عند مرضى الحاصّة البقعيّة بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء في دراسة أجريت على 50 مريض، وهذا ما يقترح دور فيتامين د في إمراضية الحاصّة البقعيّة ودور ممكن لمعيضات الفيتامين في العلاج(35).

❖ الأمراض المرافقة:

– تترافق الحاصّة البقعية مع العديد من الأمراض بما فيها الاكتئاب، ونقص الشهية، والأمراض المناعيّة الذاتيّة بما فيها أمراض الغدة الدرقيّة، الذئبة الحماميّة الجهازيّة، البهاق، الصداف التهاب المفاصل الرثياني وأدواء الأمعاء الالتهابيّة(36,37).

– وجدوا في دراسة راجعة في تايوان أنّ مرضى الحاصّة البقعيّة كان لديهم معدلات الحدوث الأعلى مع الأمراض المناعيّة الذاتيّة خلال 3 سنوات من المتابعة بالمقارنة مع الناس الأصحّاء(38).

– الأمراض التأتبيّة كالربو، التهاب الجيوب والتهاب الأنف التحسسي وبشكل خاص التهاب الجلد التّأتبي أكثر شيوعا عند مرضى الحاصّة البقعيّة، وتترافق مع بداية باكرة وأشكال شديدة من فقدان الأشعار(39).

– لا يوجد زيادة في نسبة حدوث الدّاء السّكري نمط أول لدى مرضى الحاصّة البقعيّة مقارنةً مع الأصحّاء، ولكن الداء السكري أشيع لدى أقارب مرضى الحاصّة البقعيّة مما يقترح وجود تأثير حماية من الطفرة الجينية للدّاء السّكري(1).

❖ التظاهرات السريرية: (1)

– الآفة الوصفيّة البدئية للحاصّة البقعيّة هي عبارة عن بقعةٍ فاقدةٍ للأشعار محددةٍ بشكلٍ جيدٍ، سطحها أملس (صورة2) وغير عرضية.

– يكون الجلد في منطقة الإصابة طبيعياً أو حمامياً قليلاً.

– تبدي حواف الآفة الفعّالة أشعار علامة التعجب وهي أشعار قصيرة، متكسّرة وسهلة السحب (صورة 3).

صورة 2(1)

صورة 3(1)

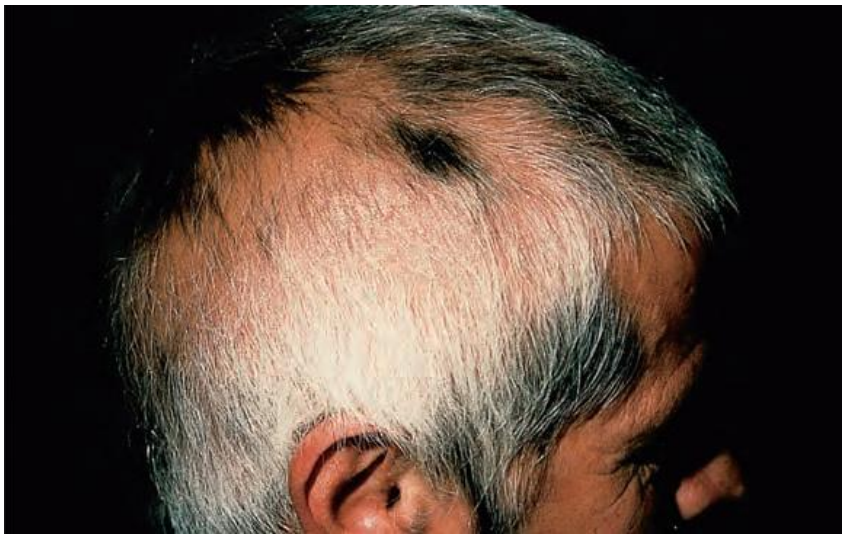
– لا يمكن التنبؤ بسير المرض، حيث قد تنمو الآفة البدئية خلال عدة أشهر أو تتطور آفات جديدة مع مرور الوقت.

– الفروة هي أول الأماكن التي تصاب في معظم الحالات ولكن يمكن أن تصاب أي منطقة مشعّرة أخرى.

– تصاب الحواجب والأهداب في كثيرٍ من الحالات وقد تكون المكان الوحيد للإصابة.

– الإصابة وحيدة في 80% من الحالات.

– من المظاهر المميزة للحاصّة البقعيّة أنّ الإصابة تعف عن الأشعار البيضاء عند ذوي الشعر الرمادي وهذا ما يفسر تطور الشيب لديهم بشكلٍ سريعٍ (graying overnight) (صورة4) ولكن غالباً ما تستعيد الأشعار اصطباغها بشكلٍ تام، في بعض الحالات الاستثنائية لا تستعيد الأشعار اصطباغها وعندها يجب نفي وجود بهق مرافق(1).



صورة 4 (1)

- **<u>أنماط خاصة من الحاصّة البقعيّة:</u>**

– **الحاصّة الكلّية:** إصابة كل أشعار الفروة (صورة 5).

– **الحاصّة الشاملة:** إصابة كل أشعار الجسم.

– **الحاصّة الثعبانية:** يمتد فقدان الأشعار على طول النّاحية القفوية والصدغية للفروة وتترافق مع إنذار سيء(صورة 6).

– **الحاصّة الثعبانية المعكوسة Sisaipho:** يمتد فقدان الأشعار على طول الناحية الجبهية والجدارية للفروة.

– قد تتظاهر الحاصة البقعية برقة أشعار **منتشرةٍ** بما يشبه نفحة طور الراحة أو **بنمطٍ شبكيٍ** والذي يتظاهر بفقدان أشعار في منطقة مع شفاء عفوي في منطقة أخرى(40).

صورة 5 (40)

صورة 6 (40)

- **الشّذوذات الظفريّة:**

– تشاهد إصابة الأظافر بنسبة 10–20 %من مرضى الحاصّة البقعيّة، حيث يزداد حدوثها بازدياد شدة المرض و تحدث بالتوازي مع المرض الفعّال أو بشكلٍ سابق أو لاحقٍ له(41).

– أكثرها مشاهدةً : تنقرات الصفيحة الظفرية، تخدد أظافر، تكسّر الأظافر، خطوط بو، تسمك أوترقق أظافر، تساقط أظافر، ابيضاض أظافر معترض أونقطي والهليل الأحمر(41).

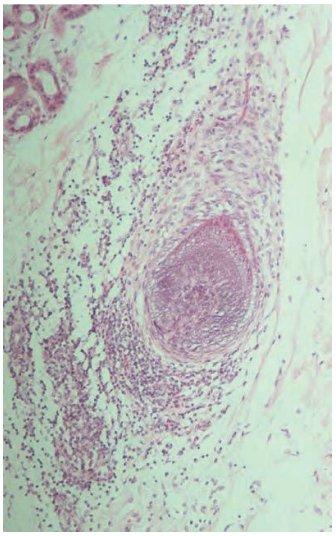
❖ الحاصّة البقعيّة نسيجياً:

– تختلف الموجودات السريرية باختلاف كون الإصابة حادة أومزمنة في المنطقة المأخوذ منها الخزعة.

في المرحلة الحادة الفعّالة من المرض نجد رشاحة التهابيّة كثيفة حول البصلة، تحيط بأشعار طور النمو، تأخذ مظهراً وصفياً يدعى سرب النحل(swarm of bees) (صورة7)(42).

– تتألف الرشاحة الالتهابية بشكلٍ رئيسيٍ من الخلايا التّائية المفعّلة (CD4) ومزيجٍ من البالعات وخلايا لانغرهانس وخلايا تبدي واسمات الخلايا القاتلة الطبيعية(43).

– بالمقارنة مع الحاصّات المندّبة الالتهابية لا نجد أونجد القليل من الارتشاح الالتهابي حول برزخ جريب الشعرة حيث تتواجد الخلايا الجذعية للجريب وهذا ما يفسر عدم تدمير الأجربة في الحاصّة البقعية(44).



صورة 7 (42)

– بالإضافة لما سبق، قد نجد مظاهر تدل على أذية الجريب مثل: وذمة جريبية، نخر خلوي وسلس صباغ.

– **في المرحلة المزمنة** تكون الرشاحة الالتهابيّة متغيرة وأقل وضوحاً مما هي عليه في الحالات الحادة وقد نجد استدقاقاً في الأجربة الشعريّة(42).

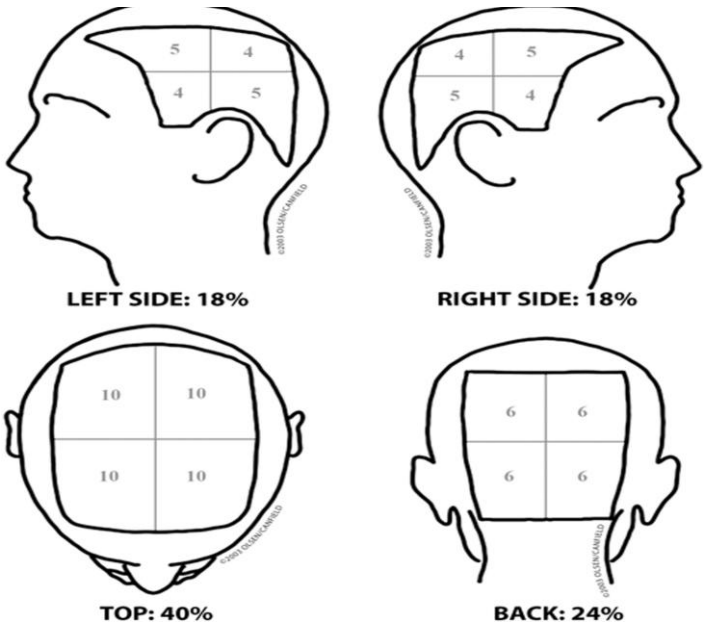
❖ تقييم شدّة المرض:

– تصنّف الحاصة البقعية بشكلٍ عام إلى حاصّة بقعّية رقعية، حاصّة كلّية وحاصّة شاملة(1).

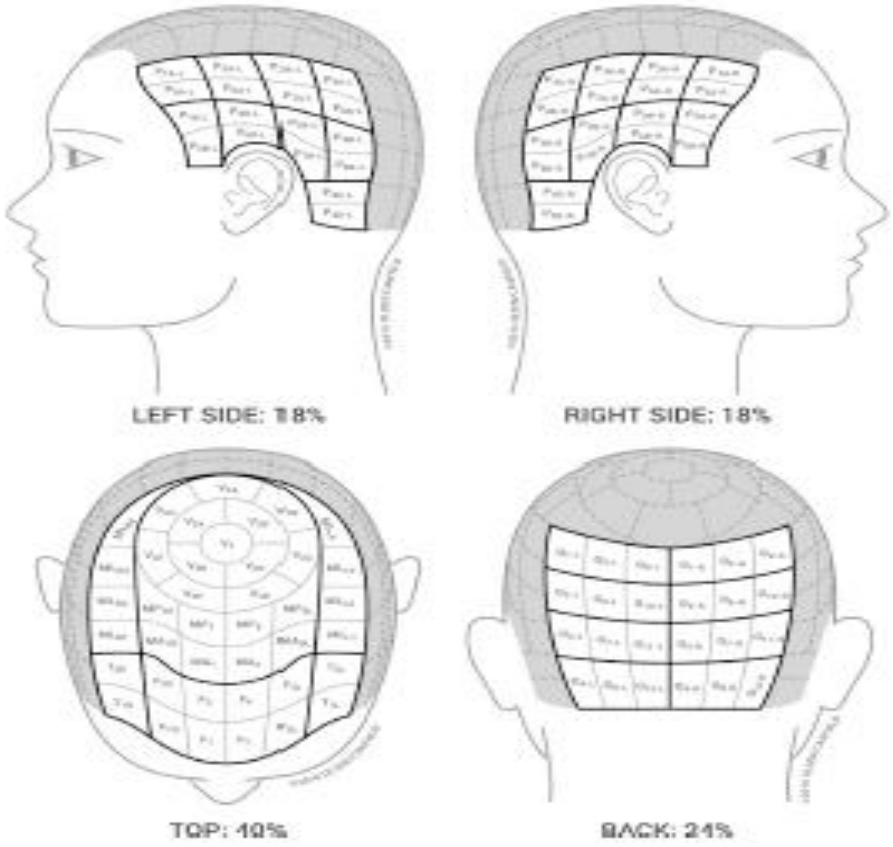
– هناك معايير أخرى يجب أخذها بعين الاعتبار عند تقييم شدّة المرض وهي: (1)

- مدّة المرض
- امتداد المرض
- وجود حاصّة ثعبانية
- وجود إصابة ظفريّة مرافقة

– يتم قياس شدة المرض بواسطة SALT(Severity Alopecia Tool)، حيث يعادل كل 7سم^2 من مساحة سطح الفروة 1% (صورة 8)(صورة 9) وحسب مساحة المنطقة المصابة يتم تحديد شدة المرض (45).



صورة 8 (45) تقسيم نواحي الفروة حسب SALT



صورة 9 (45) تقسيم نواحي الفروة حسب SALT II

❖ التشخيص التفريقي:

1- سعفة الفروة: يجب دائماً أخذها بعين الاعتبار عند وجود فقدان أشعار بقعي عند طفل، حيث تتظاهر على شكل بقع فاقدة للأشعار مع وسوف، ويؤكد التشخيص بالتحري الفطري المباشر بعد إضافة هيدروكسيد البوتاسيوم أو بالزرع (46).

2- هوس نتف الأشعار: يتظاهر بشكل بقعٍ تأخذ أشكالاً مختلفةً، يكون الشعر ضمنها متكسر وبأطوال مختلفة تعطي مظهر WIRE BRUSH ، وغالبا ًالقصة والفحص السريري كافيان للتشخيص والخزعة تساعد في تفريقه عن الحاصّة البقعيّة عندما تكون ضرورية(47).

3- الحاصّة المثلثية: هي خلل في تطور الأجربة الشعرية، تشاهد منذ الولادة أو في مرحلة الطفولة الباكرة، وتتظاهر بفقدان أشعار بقعي يأخذ شكلاً مثلثياً أو مدوراً في المنطقة

الجبهية الصدغية، أحادي او ثنائي الجانب، نجد بالخزعة والفحص السريري الدقيق أشعاراً زغابيةً(48).

4- الحاصّة الأندروجينية: تحدث بنموذجٍ ذكريٍ أوأنثوي وتتظاهر بترقق أشعار مترقي ببطء أكثر من تظاهرها بفقدان أشعار بقعي بشكل حاد المميز للحاصّة البقعيّة، وقد يشابه النمط SISAIPHO من الحاصّة البقعيّة الحاصّة الأندروجينية بنموذجها الذكري وحتى التفريق بينهم نسيجياً يشكل تحدياً(49).

5- الحاصّات الندبية: تكون نتيجةً لأمراضٍ مختلفةٍ و تتميز بتدمير دائم للجريب وحدوث تندب وغياب فوهات الأجربة الشعرية سريرياً، بالإضافة إلى المظاهر السريرية الخاصة بالمرض الأساسي المسبب في مراحلها الباكرة(50).

6- الإفرنجي الثانوي: يتظاهر عند إصابته للفروة بشكل بقعٍ فاقدةٍ للأشعار تعطي مظهر الشعر المأكول بالعث و يؤكَد التشخيص بإجراء الفحوص المصلية للإفرنجي(51).

7- الشكل المنتشر من الحاصّة البقعيّة قد يصعب تفريقه سريرياً عن نفحة طور الراحة خاصةً في الحالات غير الشديدة منها وتساعد الخزعة النسيجية في التمييز بينهم(52).

❖ السير والإنذار

- لا تدمّر الحاصّة البقعيّة الأجربة الشعريّة، وتبقى القدرة على عودة نمو الأشعار محفوظة لعدّة سنوات وممكن مدى الحياة(1).

- اقترحت بعض الدراسات حدوث الشفاء العفوي بنسبة 34-50% من المرضى خلال سنة واحدة، بينما ستتطور الحاصة البقعية لدى 14-25% من المرضى إلى حاصّة شاملة أو كلّية حيث تكون عندها نسبة الشفاء التّام أقل من 10%(3).

- يبدأ الشفاء وعودة نمو الأشعار بشكل شعرٍ زغابيٍ رقيق وغير مصطبغٍ(1).

❖ عوامل الإنذار السّيء: (53)

- الحدوث في الطفولة
- المرض الشديد خاصةً الحاصّة الكلّية والشاملة
- مدة المرض أكثر من سنة
- الحاصّة الثعبانية

- إصابة الأظافر
- التّأتب
- القصة العائلية الإيجابية

❖ التشخيص والاستقصاءات:

– من السهل تشخيص الحاصّة البقعيّة سريرياً في معظم الحالات وغالباً لا نحتاج إلى أي استقصاء إضافي.

– هناك العديد من الاستقصاءات التي تساعد في وضع التشخيص الصحيح كالخزعة الجلدية ومنظار الجلد(1).

– الموجودات المشاهدة بمنظار الجلد: نقاط صفراء، نقاط سوداء، أشعار متكسرة، أشعار بشكل علامة التعجب وأشعار زغابية قصيرة تدل على عودة نمو الأشعار(54).

– تتضمن الاستقصاءات الأخرى: (1)

- زرع فطري
- اختبارات مصلية للذئبة الحمامية
- اختبارات مصلية للافرنجي
- اختبارات مسح لوظيفة الغدة الدرقية: لا يزال هناك جدال حول ضرورة إجراء دراسة درقية لكل المرضى المصابين بالحاصّة البقعيّة، حيث تشير إحدى الدراسات إلى ضرورة إجراء اختبار مسح للبالغين والأطفال المصابين بالحاصّة البقعيّة نظراً لترافق المرضين معاً وارتفاع نسبة حدوث الأمراض الدرقية في المجتمع بشكلٍ عام، و قد تتظاهر الاظطرابات الدرقية عند تشخيص الحاصّة البقعيّة أوتتطور لاحقاً خلال سير المرض لذلك يجب إعادة تقييم الغدة الدرقية عند تطور أي أعراض(55).

– اقترحت دراسة راجعة أجريت عام 2017 على ضرورة إجراء مسح لوظيفة الغدة الدرقية فقط عند مجموعة معينة من الأطفال المصابين بحاصة بقعية بناءً على وجود مجموعة من العوامل التي تزيد من خطورة وجود اظطراب درقي مرافق وهي: (56)

- وجود قصة شخصية للتأتب
- المرضى المصابين بمتلازمة داون

- قصة عائلية لأمراض درقية
- حدوث المرض باكراً
- استمرار المرض لفترة طويلة
- نمط الحاصّة البقعيّة (الكلية والشاملة)
- وجود أمراض مناعيّة ذاتيّة أخرى

❖ العلاج

➢ الخط الأول

❖ الحالات المحدودة:

تعتبر الستيروئيدات القشرية حقناً ضمن الآفة أو تطبيقاً موضعياً الخيار العلاجي البدئي المفضّل للمرضى المصابين بحاصّة بقعيّة محدودة (<50% من مساحة الفروة)(4).

1- الستيروئيدات حقناً ضمن الآفة:

- هي العلاج الأكثر فعّاليةً في علاج الحاصّة البقعيّة المحدودة، يتم حقن الستيروئيدات بطيئة التحرّر مثل: هيدروكورتيزون أسيتات بتركيز 25ملغ/مل أو تريامسينولون أسيتينوئيد، ويمكن أيضاً استعمال البيتاميتازون ولكن لانزال نحتاج إلى دراسات إضافية لإثبات فعّاليته(1,57).

- تشير بعض الدراسات لنقص عدد الخلايا التائية CD8,CD3 والخلايا التغصنية CD11c وخلايا لانغرهانس CD1a داخل وحول الأجربة الشعرية في الحاصّة البقعيّة بعد حقن الستيروئيدات ضمن الآفة، إضافةً لنقص تنظيم العديد من الإنترلوكينات والكيموكينات مثل IL12b,CCL18,IL32 وزيادة تنظيم الجينات المرمّزة لكيراتينات متعددة مثل KRT86, KRT35,KRT75 ، اقترحت هذه النتائج أن هذه الجينات قد تكون واسمات حيوية مفيدة في مراقبة العلاج بالستيروئيدات عند مرضى الحاصّة البقعيّة(58).

- الدواء الأكثر استعمالاً هو التريامسينولون اسيتينوئيد بتركيز بين 2.5 و10ملغ/مل حيث تستخدم التراكيز المنخفضة لعلاج الحاصّة البقعيّة على الوجه، يمدد بمحلول ملحي معد للحقن قبل الاستعمال ويتم الحقن باستخدام إبرة رفيعة ضمن الأدمة بفواصل تتراوح بين 4-6 أسابيع(59,60).

– وجد في إحدى الدراسات التي أجريت لمقارنة تأثير استعمال تراكيز مختلفة تتراوح بين 2.5ملغ/مل و 10 ملغ/مل من الترياميسينولون أسيتينوئيد في علاج الحاصّة البقعيّة على الفروة، أنّ التراكيز السابقة حققت عودة نمو الأشعار بنفس النسبة تقريباً، ولكن ضمور الجلد كتأثير جانبي كان أشيع باستعمال تركيز 10ملغ/مل(61)، بينما أظهرت دراسة أخرى أجريت عام 2020 تضمنت 543 مريض مصابين بحاصّة بقعيّة، أنّ التراكيز الأعلى من 5 ملغ /مل هي الأكثر فعّالية(62).

– لا يمنع حقن الستيروئيدات ضمن الآفة من تطور حاصّةٍ بقعيّةٍ جديدةٍ في أماكن أخرى ويعتبر غير ملائم للمرضى المصابين بحاصّةٍ بقعيةٍ مترقية بسرعة أوحاصّةٍ شاملة أوكلّية(1).

– يعتبر الضمور الجلدي من التأثيرات الجانبية الشائعة نسبياً وقد يتراجع بعد عدة أشهر من إيقاف العلاج (1).

2– الستيروئيدات الموضعية:

– تستخدم الستيروئيدات الموضعية القوية كالكلوبيتازول بروبيونات أو البيتاميتازون ديبروبيونات في علاج الحاصّة البقعيّة المحدّدة، وتعتبر خياراً علاجياً عند المرضى الذين لا يتحملون حقن الستيروئيدات(63,64).

– يجب الاستمرار في العلاج لمدة 3 أشهر على الأقل(1).

– لا تفيد الستيروئيدات الموضعية في علاج الحاصّة البقعيّة الشاملة والكلّية(1).

❖ **الحالات الشديدة**

1– العلاج المناعي الموضعي:

– هو العلاج الأكثر فعاليةً والأفضل توثيقاً لعلاج الحاصّة البقعيّة(65).

– يتراوح معدل حدوث عودة نمو للأشعار عند المرضى المصابين بحاصةٍ بقعيةٍ شديدةٍ (تشمل أكثر من 50% من مساحة الفروة) بعد العلاج المناعي الموضعي بين 22 و68%(66).

– يهدف العلاج المناعي الموضعي إلى إحداث التهاب جلد تماسي أرجي على الفروة عبر استعمال محسس موضعي قوي يؤدي إلى حدوث تغيرات في الاستجابة المناعية وتحريض عودة نمو الأشعار(65).

– آلية عمله في تحريض نمو الأشعار غير معروفة، ولكن اقترحت عدة آليات منها:

1–اقترح Happel أنّ المؤرج التماسي يتنافس على الخلايا التائية إيجابية الCD4 ويقوم بجذبها بعيداً عن بصلة الجريب الشعري عبر منافسة مستضدية antigenic competition .

2– تحريض غير نوعي للخلايا التائيّة الكابحة الموضعّية.

3– زيادة التعبير عن عامل النمو النسيجي (tissue growth factor B)TGFB والذي بدوره يثبط الاستجابة الالتهابيّة(67).

– تتضمن المحسسات التماسية:

- squaric acid djbutyl ester(SADB)الاسترات ثنائية البوتيل لحمض الاسكواريك
- Diphenyl cyclopropenon (EDPCP) الدي فينيل سيكلوبروبينون(65).

– بدايةً يتم إجراء تحسس لدى المريض بتطبيق المحسس الموضعي على منطقة صغيرة من الفروة، ومن ثم يطبق نفس المحسس على كامل الفروة بفواصل أسبوعية وبتركيز كافي ليحرض التهاب جلد تماسي خفيف الشدة (65).

– نحتاج إلى عدة أسابيع حتى نلاحظ نمو الأشعار عادةً (8–12) أسبوعاً.

– التأثيرات الجانبية: اعتلال عقد لمفاوية قفوية أو رقبية عادةً ما تكون عابرة ولكن قد تستمر طيلة فترة العلاج، التهاب جلد شديد وهو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً، شرى واظطرابات تصبغية خاصةً عند استعمال الدواء عند ذوي البشرة الداكنة(1).

2– الستيروئيدات القشريّة الموضعيّة:

تستخدم عند المرضى المصابين بحاصّة بقعيّة شديدة ومنتشرة لعلاج أماكن خاصة مثل خط الشعر الجبهي والحواجب، حيث قليلًا ما تستخدم كعلاج مفرد بسبب فعاليتها القليلة في مثل هذه الحالات(68,69).

3- الستيروئيدات جهازياً:

- تستعمل الستيروئيدات القشرية جهازياً لمدة طويلة في علاج الحالات الشديدة والمترقية بسرعة من الحاصّة البقعيّة، حيث تؤدي إلى عودة نمو الأشعار عند بعض المرضى ولكن مع معدل نكس عالي بعد إيقافها (70).

- أظهرت دراسة صغيرة عودة نمو الأشعار بنسبة أكثر من 25% لدى 30-47% من المرضى المصابين بحاصة بقعية بعد 6 اسابيع من العلاج بالبريدنزولون الفموي بجرعة بدئية 40 ملغ مع التخفيض التدريجي، ولكن احتاج معظم المرضى إلى علاج صيانة للحفاظ على الاستجابة العلاجيّة(70).

- هناك العديد من الدراسات والحالات التي أظهرت وجود فائدة للجرعات النبضية العالية من الستيرويدات القشرية سواءً فموياً أو وريدياً(71,72).

- **الخط الثاني**

الأنترالين:

- هو عامل مخرِش يستعمل بشكل أساسي لعلاج الصداف.

- الدّليل حول فعاليته في علاج الحاصّة البقعيّة محدود بسلسلة حالات دون وجود دراسات مضبوطة.

- فعّاليته قليلة مقارنةً مع الستيروئيدات الموضعية والعلاج المناعي الموضعي.

- يتم تطبيق الانترالين بتركيز 0.5% أو 1% بشكل كريم على المنطقة المصابة لمدة 20-30 دقيقة يوميا ثم يتم غسله بالماء، وتزداد مدة التطبيق بمعدل 10 دقائق كل أسبوعين أوحتى حدوث تخريش خفيف.

- يسبب الأنترالين تصبغاً في الشعر والجلد والملابس بلونٍ بني، ويجب غسل اليدين مباشرةً بعد تطبيقه(73-75).

➢ **علاج الحالات المعنّدة**

1- الأزاثيوبرين:

- اقترحت عدة دراسات وجود فائدة للأزاثيوبرين في تحريض نمو الأشعار عند بعض المرضى المصابين بحاصّةٍ بقعيّةٍ متوسطةٍ لشديدةٍ(76).

- في دراسة أخرى أجريت على 14 مريض مصابين بحاصّةٍ بقعيّةٍ شاملةٍ، تمت عودة نمو أشعار الفروة بنسبة 75 % أو أكثر عند 6 مرضى بعد 4-6 أشهر من العلاج بالأزاثيوبرين بجرعة 2.5ملغ /كغ يومياً، وحدثت التأثيرات الجانبية للعلاج عند 5 مرضى وتضمنت: إسهال، ارتفاع خمائر الكبد، التهاب بنكرياس وتثبيط نقي العظم(77).

2- مثبطات سبيل الJAk Janus kinase inhibitor: (78)

- **Tofacitinib:** (79)

-يعتبر من أكثر مثبطات سبيل ال JAK دراسةً لعلاج الحاصّة البقعيّة.

- يستعمل فموياً بجرعة 5-10ملغ مرتين يومياً، لمدة 4 أشهر على الأقل.

- يفيد في علاج الحاصّة البقعيّة عبر تثبيط تفعيل الخلايا التائية.

- **Ruxolitinib:** (80)

- في إحدى الدراسات حقق 9 مرضى من أصل 12 مريض مصابين بحاصةٍ بقعيةٍ متوسطةٍ لشديدةٍ استجابةً بنسبة 50% على الأقل وذلك بعد 3-6 أشهر من العلاج بRuxolitinib بجرعة 20 ملغ مرتين يومياً.

- تبيّن من خلال الدراسات الأخرى وجود فائدةً لمثبطات سبيل JAk الموضعية في علاج الحاصّة البقعيّة رغم كونها غير متوفرة تجارياً(81).
- تدعم عدة دراسات فائدة مثبطات سبيل الJAk في علاج الحاصّة البقعيّة عند الأطفال (82).

3- الميثوتركسات:

- قد يكون للميتوتركسات فائدةً في علاج الحاصّة البقعيّة وفقاً لبعض الدراسات وذلك بمشاركته مع الستيروئيدات القشرية الجهازية، حيث تمّ علاج المرضى بالميتوتركسات بجرعةٍ تتراوح بين 7.5 و25 ملغ بالأسبوع، وحقق 65% من المرضى عودة نمو الأشعار بنسبة أكثر من 50% وذلك بعد عدة أشهر من العلاج.

- تبدأ الأشعار بالنمو بعد 3 أشهر من العلاج ونحتاج غالباً حوالي 6 – 12 شهر لتحقيق الشفاء التام ولكن النكس شائع عند إيقاف العلاج(83).

4- السلفاسالازين:

- له خصائص معدّلة وكابتة للمناعة.

- أثبتت دراسات عديدة فعاليته في علاج الحاصّة البقعيّة مع معدل نكس يبلغ 45 %.

- يتم البدء بالعلاج بجرعة منخفضة 0.5 ملغ مرتين يومياً لشهر، ثم 1 ملغ مرتين يومياً لشهر ثم 1.5 ملغ مرتين يوميا لمدة 3 أشهر على الأقل.

- التأثيرات الجانبية: انزعاج هضمي، صداع، حرارة ، طفح وبشكل أقل تواتراً: اظطرابات دموية وسمية كبدية.

- يجب إجراء تعداد كريات دم كامل ووظائف كبد كل 2-4 أسابيع خلال أول 3 أشهر من العلاج ثم كل 3 أشهر فيما بعد(84).

- **علاجات أخرى**

❖ **علاجات موضعيّة**

1- المينوكسيديل:

- وجد في التجارب العشوائية فائدةً للمينوكسيديل في علاج الحاصّة البقعيّة المحدودة ولم يظهر له فائدةً في علاج الحاصّة البقعيّة الكلّية.

– آلية التأثير غير معروفة بدقة ولكن تبيّن أنه يحفز نمو الأشعار عن طريق إطالة مرحلة النمو وتحفيز الأجربة الشعرية على إنتاج الأشعار، حالياً لا يعتقد أنّ التوسع الوعائي يلعب دوراً رئيسياً في فعالية المينوكسيديل على الخلايا الجذعيّة في جراب الشعرة، وقد ثبت أنّ للمينوكسيديل تاثيرات مباشرة مولدة للانقسام على الخلايا البشروية في الزجاج وضمن الأحياء، وأظهرت بصيلات الأشعار المأخوذة من أشخاص يطبقون المينوكسيديل زيادة ملحوظة في مشعر الانقسام.

– يستعمل مرتين يومياً كعلاجٍ مفردٍ لمدة 3 أشهر على الأقل أو بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية الموضعية، ويعتبر تركيز 5% أكثر فائدة من تركيز 2%.

– تشاهد عودة نمو الأشعار بعد 12 أسبوعاً، ولكن التطبيق المستمر ضروري للوصول إلى النتيجة المطلوبة تجميلياً.

– يعتبر المينوكسيديل موضعياً جيد التحمل وتتضمن التأثيرات الجانبية الأشيع التخريش وفرط الأشعار في الأماكن القريبة من مكان تطبيقه(85,86).

2– مشابهات البروستاغلاندين:

– فرط أشعار الأهداب تأثيراً جانبياً شائعاً لاستخدامها كقطرات عينية لمعالجة الزرق (87).

– في دراسة مضبوطة غير عشوائية استُخدم فيها اللاتانبروست كقطرة عينية عند مرضى حاصة شاملة، كانت النتائج مقبولة (عودة نمو أشعار متوسط وكامل) عند 45% من المرضى(88).

3– الريتينوئيدات الموضعية:

– في دراسة مقارنة بين Tretinoin الموضعي 0.05% و محلول البيتاميتازون ومعجون الديترانول 0.025%، كانت الاستجابة جيدة عند 55 % من مجموعة التريتينوئين مقابل 70% و35% لمجموعتي الستيروئيد والديترانول على الترتيب.

– آلية عملها في الحاصّة البقعيّة غير مفهومة بشكلٍ كاملٍ ولكن التهاب الجلد المحرض بالتريتينوئين قد يساهم في عودة نمو الأشعار(89).

– أجريت دراسة على 42 مريض لديهم حاصّة بقعيّة كلّية، تم فيها استخدام البيكساروتين بشكل هلام 1%على جانب واحد من الفروة، مرتين يومياً لمدة 24 أسبوع، حقق في نهاية الدراسة 5 مرضى عودة نمو للأشعار بنسبة 50% على الأقل في الجهة المعالجة، بينما حقق 6 مرضى

آخرين عودة نمو للأشعار بكلتا جهتي الفروة المعالجة وغير المعالجة وتفسير ذلك غير مفهوم إلى الآن(90) .

4- الكابساسين:

حقق العلاج بالكابساسين في دراسة عشوائية غير معمّاة عودة نمو الأشعار بشكلٍ مقبولٍ جمالياً عند 9.5% بعد 12 أسبوع من تطبيقه بشكل مرهم(91).

5- ليزر الاكزيمر (308 نانومتر):

- يفيد في علاج الحاصّة البقعيّة من خلال دوره في تحريض الموت الخلوي للخلايا التائية ويطبق العلاج مرتين أسبوعياً لمدة 12 أسبوع(92,93).

- تبيّن في دراسات قليلة أن له فائدة في علاج الحاصّة البقعيّة على الفروة، بينما لم يلاحظ له أي فائدة في علاج الآفات المتوضعة على الأطراف لدى مرضى الحاصّة البقعيّة الشاملة(94).

6- البلازما الغنية بالصفيحات:

- قد تكون علاجاً مفيداً للحاصّة البقعيّة بما تحويه من عوامل نمو ضرورية لتمايز وتكاثر الخلايا بالإضافة لخصائصها المضادة للالتهاب.

- أجريت دراسة على 45 مريض مصابين بحاصّةٍ بقعيّةٍ مزمنةٍ وناكسةٍ، تم فيها مقارنة حقن البلازما مع حقن الترياميسينولون ضمن الآفة مرة شهرياً، كان حقن البلازما أكثر فعاليّة في تحريض نمو الأشعار(95).

- أظهرت دراسة حديثة أخرى وجود فعالية متماثلة بين حقن البلازما الغنية بالصفيحات وحقن الستيروئيدات ضمن الآفة في علاج الحاصّة البقعيّة(96).

7- العلاج الكيميائي الضوئي:

- يتراوح معدل نجاح العلاج بالإعطاء الموضعي أو الفموي للبسورالين متبوعاً بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية A من 15% إلى 70%(97,98).

- تؤثر البوفا على عمل الخلايا التائية وتقديم المستضد، ومن الممكن أنها تثبط الهجوم المناعي الموضعي اتجاه الجريب الشعري عبر إنقاص خلايا لانغرهانس(99).

- عمامة البوفا Puva turban: تتم عبر تطبيق محلول البسورالين الممدد (8 ميتوكسي سورالين0.001%) بشكل انتقائي على الفروة لمدة 20 دقيقة باستخدام منشفةٍ قطنيةٍ ومن ثم

تعريض فروة المريض إلى الأشعة فوق البنفسجة A، وتعتبر طريقةً فعّالةً عند 70% من المرضى المعالجين بها.

- تتراوح جلسات العلاج بين 2-3 جلسات أسبوعياً.

- ينقص العلاج بعمامة البوفا من التأثيرات الجانبية للبسورالين الفموي ويعتبر خياراً بديلاً عند مرضى الحاصّة البقعيّة(100).

❖ **علاجات جهازية**

1- السيكلوسبورين:

- يتراوح معدل نجاح العلاج بالسيكلوسبورين الفموي بين 25%- 76%(101,102).

- بينت دراسة حديثة أن الاستجابة الجيدة للسيكلوسبورين الفموي يمكن توقعها بارتفاع مستويات الانترلوكين 18 المصلي وانخفاض مستويات مستقبل الانترلوكين 2 المنحل (103).

- لا يفضل علاج الحاصة البقعية بالسيكلوسبورين بسبب تأثيراته الجانبية ومعدل النكس العالي الذي قد يصل إلى 100% (104).

2- الإيزيتيميب ، السيمفاستاتين:

- أظهرت دراسة مستقبلية وجود دور لخافضات الشحوم وهي الإيزيتيميب والسيمفاستاتين بجرعة 40 ملغ مرة واحدة يومياً لمدة 24 أسبوع على الأقل في تحريض نمو الأشعار عند مرضى لديهم حاصّة بقعيّة تشمل 40-70% من مساحة الفروة (105).

- لها دور أيضاً في علاج الحاصّة البقعيّة الشاملة والكلّية (106,107).

3- الجرعات المنخفضة من الانترلوكين 2 المأشوب:

- الانترلوكين 2 هو عبارة عن سيتوكين له دور في تنظيم توازن الخلايا التائية.

- يستعمل لعلاج المراحل المتقدمة من الميلانوما وسرطان الكلية بالإضافة لدوره في علاج الحاصّة البقعيّة حيث وجد في الخزعات المأخوذة من الفروة بعد العلاج بالانترلوكين 2 زيادة

في عدد الخلايا التائية المنظمة T regulatory cell وذلك عند الأشخاص الذين أبدوا استجابةً سريريةً على العلاج(108,109).

4- الزنك:

- يعتبر الزنك عنصراً أساسياً لعمل العديد من الأنزيمات، ويساهم في الفعاليات الوظيفية الهامة للجريب الشعري، وهو مثبطٌ قويٌ لتراجع الجريب الشعري(111,110)

- أظهرت إحدى الدراسات وجود علاقة بين مستويات الزنك المنخفضة في المصل وشدّة الحاصّة البقعيّة وإزمانها وتعنيدها على العلاج(112).

- وجد في بعض الدراسات دوراً لغلوكونات الزنك بجرعة 30-50ملغ يومياً بالمشاركة مع الPUVA في علاج الحاصّة البقعيّة الكلّية (113).

5- العلاج بالخلايا الجذعية:

- تعتبر الخلايا الجذعية المشتقة من طبقة الجلد المتوسطة (mesoderm) علاجاً واعداً للحاصّة البقعيّة(114).

- **علاجات غير دوائية**

- تلجأ بعض النساء إلى وضع أشعاراً مستعارةً، بينما يلجأ بعض الذكور إلى حلاقة أشعار الفروة كاملةً وأحياناً إلى وضع أشعاراً مستعارةً أيضاً.

- يمكن للوشم أن يكون خياراً مناسباً لعلاج حاصّة الحواجب(1).

وبعد هذه اللمحة الموجزة عن العلاجات المستخدمة في تدبير الحاصة البقعية، سنتطرق بشيءٍ من التفصيل للعلاجين الموضعيين الذين تمت دراستهما في هذا البحث:

❖ الستيروئيدات القشرية الموضعية

آلية عمل الستيروئيدات القشريّة الموضعيّة:

– تملك الستيروئيدات تأثيرات نوعيّة وغير نوعية، تتضمن تأثيرات مضادة للالتهاب، كابتة للمناعة، مضادة للتكاثر وتأثيرات مقبّضة للأوعية(115).

– يتواسط عملها مستقبل داخل خلوي يدعى Glucocorticoid receptor (GR).

– يقع المستقبل ألفا GRa ضمن السيتوبلاسما، يرتبط به الستيروئيد فيتفعّل المستقبل وينقل الستيروئيد إلى منطقة من DNA النووي تعرف بسرعة الاستجابة، وعندها تقوم الستيروئيدات بتحريض أو تثبيط نسخ العديد من الجينات التي تنظّم العمليّة الالتهابيّة(116).

التأثيرات المضادة للالتهاب:

– تعمل الستيروئيدات على تثبيط تحرر الفوسفولیباز A2، وهو الأنزيم المسؤول عن تشكيل البروستاغلاندين واللوكوترين والمشتقات الأخرى من سبيل حمض الأراشيدونيك(115).

– تثبّط أيضاً عوامل النسخ التي تساهم في تفعيل الجينات ما قبل الالتهابيّة(115).

– هذه الجينات تنظّم الستيروئيدات القشرية وتلعب دوراً في تراجع الالتهاب وهي

Lipocortin و calpactin-binding proteins /11 p وكلاهما له دور في تحرر حمض الأراشيدونيك(116-118).

– يثبط الليبوكورتين الفوسفولیباز A2، وينقص تحرر حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات(116).

– تنقص الستيروئيدات من تحرر الانترلوكين1(115).

– ومن الآليّات الأخرى تثبيط البلعمة، وتثبيت الجسيمات الحالة للخلايا البلعميّة(119).

التأثيرات المعدّلة للمناعة:

– تثّبط الستيروئيدات االقشرية إنتاج العوامل الخلطيّة التي تساهم في الاستجابة الالتهابيّة، كما تثبّط هجرة الكريات البيض إلى موقع الالتهاب، وتتدخل في عمل الخلايا البطانية والمحببات والخلايا البدينة وأرومات الليف(120).

– تنقص تكاثر الخلايا التائيّة وتحرّض الموت الخلوي وتثبط إنتاج الانترلوكين 2 (عامل نمو الخلايا التائيّة)(116).

التأثيرات المضادة للتكاثر:

– تنتج هذه التأثيرات عبر تثبيط اصطناع DNA والانقسام الخلوي وهذا ما يوضح دورها في علاج الجلادات الوسفيّة(121).

– تنقص حجم الخلايا الكيراتينية وتكاثرها(115).

– تثبّط فعّالية أرومات الليف وتشكيل الكولاجين(115).

التأثير المقبّض للأوعية:

– الآلية غير واضحة تماماً، ويعتقد أنها مرتبطة مع تثبيط الموسّعات الوعائيّة الطبيعيّة كالهيستامين والبراديكينين والبروستاغلاندين(116).

– تؤدي إلى تقبّض الشعريات في الأدمة السطحية فتنقص الحمامى(115).

التأثيرات الجانبية :

أولاً: التأثيرات الموضعية:

1– التبدّلات الضّمورية:

– ضمور الجلد هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً ويصيب البشرة والأدمة(115).

– ينتج الضمور الأدمي من التأثيرات المباشرة المضادّة للتكاثر للستيروئيدات الموضعية على أرومات الليف، مع تثبيط الكولاجين واصطناع عديدات السكاكر المخاطية، مما ينتج عنه نقص الدعم الأدمي(115).

– شوهد نقص اصطناع الكولاجين 1و3 بعد تطبيق الستيروئيدات الموضعيّة في دراساتٍ عديدةٍ(122,123).

– ينقص مستوى الهيالورونان (الغلوكوزأمينوغليكان الأكثر وفرةً في الجلد) بسرعةٍ بعد الاستخدام قصير الأمد للستيروئيدات القشرية بسبب نقص اصطناعه(124).

– تتشدف الألياف المرنة بتأثير الستيروئيد في الطبقات العليا من الأدمة بينما تشكل الألياف المرنة في الطبقات العميقة شبكةً كثيفةً ومتراصةً(115).

– وكنتيجةٍ لهذه التبدلات الضمورية يحدث توسّع أوعية وتوسّع شعريات وفرفريات وتقرحات(115).

2– الارتكاس عدّي الشكل:

يؤدي العلاج المطوّل بالستيروئيدات إلى حدوث العد الستيروئيدي والذي يتظاهر على شكل بثرات التهابية بنفس المرحلة التطورية على الوجه والصدر والظهر(115).

3– فرط الأشعار:

يحدث فرط الأشعار بشكلٍ نادرٍ عند النساء والأطفال الذين يطبقون الستيروئيدات القوية على الوجه، ولا تزال آلية حدوث ذلك مجهولةً(116).

4–التبدلات الصباغية:

نقص التصبغ تأثير جانبي شائع نسبياً للاستخدام الموضعي للستيروئيدات ويتراجع عادةً بعد إيقاف العلاج(115).

5– تطور الإنتانات أو تفاقمها:

– تكون الستيروئيدات الموضعية مسؤولةً عن مفاقمة أو تقنيع الأمراض الجلدية الانتانية(115).

– يوصى بتجنب استعمال الستيروئيدات الموضعية في حال وجود إصابة فيروسية فعّالة مثل الحلأ البسيط، الثآليل والمليساء السارية(115).

– تؤدي معالجة السعفات بشكلٍ خاطئٍ بالستيروئيدات االموضعيّة إلى تحسنٍ عابرٍ بالأعراض فقط ولكن مع تبدل الشكل السريري وانتشار الخمج وهذا ما يسمّى بالسعفة المقنّعة(115).

– يتطور الحبيبوم الإليوي الطفلي عند الأطفال المصابين بالتهاب الجلد الحفاضي بعد المعالجة بالستيروئيدات الموضعية، قد يكون السبب هو حدوث خلل في الاستجابة المناعيّة ضد المبيضات(125).

6–الارتكاسات الأرجية:

يتم الاشتباه بالتهاب الجلد التماسي على الستيروئيدات عند ملاحظة عدم تحسن التهاب الجلد أو سوء الحالة رغم العلاج (115).

– أكثر ما يشاهد عند مرضى خلل وظيفة الحاجز البشروي كمرضى الأكزيما الركودية وقرحات الساق والأكزيما التأتبية(126).

– تتراوح نسبة انتشار الحساسية على الستيروئيدات الموضعية بين 0.2– 6 %، وتزداد بزيادة مدة التعرض للدواء(127).

ثانياً: التأثيرات الجهازية:

1– تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري:

– وُثّق حدوث تثبيطاً للمحور بعد الاستعمال المكثّف للستيروئيدات متوسطة القوة أوالاستعمال المعتدل للستيروئيدات فائقة القوة(128) .

– حيث طوّر في إحدى الدراسات 8 مرضى من أصل 40 مريض تثبيطاًا كظرياً عكوساً بعد تطبيق 98 غرام من الستيروئيد فائق القوة خلال أسبوعين(129).

– الأطفال والرضع لديهم مساحة سطح كبيرة نسبةً للحجم وبالتالي معرضين بشكلٍ أشيع لحدوث تثبيط المحور النخامي الكظري بعد استعمال الستيروئيدات (حتى المنخفضة القوة منها مثل الهيدروكورتيزون) بسبب زيادة الامتصاص الجهازي (130).

2- الداء السكري:

قد يحدث فرط سكر الدم والداء السكري نتيجة الامتصاص الجلدي العالي للستيروئيدات الموضعية بعد تطبيقها لفترة طويلة وعلى مساحات واسعة من الجسم(131).

3- التأثيرات القشرانية المعدنية:

لا تملك الستيروئيدات الموضعية تأثيرات معدنية، وإن وجدت فهي بالحد الأدنى، فيما عدا الهيدروكورتيزون و9 ألفا فلوروبريدنيزولون لديهم تاثيرات معدنية قابلة للقياس(131).

نظام الجرعات:

- تطبّق الستيروئيدات القوية جداً مرة واحدة يومياً، بينما يوجد اختلاف طفيف بين التطبيق اليومي لمرة أومرتين بالنسبة للستيروئيدات القوية أومتوسطة القوة(115).

- اقترح أن التطبيق لمرة واحدة يومياً لا يقلل من فعّالية الدواء وإنما ينقص من خطر حدوث التأثيرات الجانبية، وحدوث ظاهرة تسرع المقاومة tachyphylaxis وتكلفة العلاج، ويحسن من مطاوعة المريض(132).

- تم إثبات ظاهرة تسرّع المقاومة في الدراسة التجريبية من خلال حدوث نقص في التقبّض الوعائي وعودة تصنيع الدنا بعد التطبيق طويل الأمد للستيروئيدات الموضعية(133).

- وكقاعدة عملية لا يستخدم عند البالغين أكثر من 45 غ/أسبوع من الستيروئيدات القوية، أو100غ/أسبوع من الستيروئيدات المتوسطة وضعيفة القوة لتجنب الامتصاص الجهازي(134).

مراقبة العلاج:

- إن تطبيق الستيروئيدات القشرية على مساحاتٍ واسعةٍ بالإضافة لاستعمالها تحت ضماد كتيم أواستعمالها بتراكيزٍ عاليةٍ أوتطبيق الستيروئيدات فائقة القوة يسبب زيادة في خطورة حدوث التثبيط الوطائي النخامي الكظري(115).

- في حال الشك بحدوث هذا الاختلاط يجب إجراء تحليل المستوى القاعدي للكورتيزول الصباحي، وفي حال إثبات وجود تثبيط للمحور يلجأ إلى تأسيس الإدخال الفموي للستيروئيدات، وبنفس الوقت إنقاص كلاً من قوة وكمية الستيروئيد الموضعي(135).

❖ اللاتانبروست:

– يعتبر اللاتانبروست من مشابهات البروستاغلاندين F2a، وأول مركب يأخذ FDA كقطرة عينية لمعالجة ارتفاع الضغط داخل العين عند مرضى الزرق مفتوح الزاوية، عن طريق زيادة تدفق الخلط المائي عبر تحسين التصريف العنبي الصلبي.

– يستخدم نقطة واحدة، مرة واحدة يومياً، مساءً(136).

آلية العمل:

– يتم تركيب البروستاغلاندين ضمن الخلية بدءاً من حمض الأراشيدونيك، والذي هو عبارة عن جزيئة مؤلفة من 20 ذرة كربون، حيث يستقلب إلى لوكوترين بواسطة ليبوأوكسيجيناز، أويتم تحويله إلى إندوبيروكسيداز حلقي بواسطة السيكلوأوكسيجيناز(136).

– يستقلب الإندوبيروكسيداز الحلقي إلى بروستاغلاندين F2a بواسطة (prostaglandine synthase and reductase) وإلى ترومبوكسان بواسطة (thromboxane synthase).

– يدعى البروستاغلاندين، الترومبوكسان واللوكوترين بالإيكوزانوئيدات (eicosanoids).

– تتواجد عدة مستقبلات للإيكوزانوئيدات : DP – EP – FP – IP – TP (136).

– **مستقبلات البروستاغلاندين F:**

– لها نمطان:

1– نمط A: النمط ذو الطول الكامل.

2– نمط B: النمط المشطور.

حيث تعمل هذه المستقبلات كمستقبلات رابطة للبروتين G، ويتم التعبير عنها في العديد من الأنسجة العينية بما فيها العضلات الملساء الهدبية، وبالتالي يكون دور اللاتانبروست في خفض ضغط العين من خلال إرخاء هذه العضلات الهدبية الملساء وإعادة قولبة المطرق خارج الخلوي للسبيل العنبي الصلبي عن طريق زيادة ال metalloproteinases ضمن المطرق مما يؤدي إلى زيادة جريان الخلط المائي وبالتالي إنقاص الضغط(136).

– أيضاً تتواجد مستقبلات للبروستاغلاندين F2a ضمن أجربة الأشعار وبشكلٍ خاص ضمن الخلايا الكيراتينية لغمد الشعرة الخارجي، الخلايا الصانعة لليف في الحليمة الأدمية والخلايا المتواجدة ضمن البصلة وبالتالي يكون لمشابهات البروستاغلاندين F2a (اللاتانبروست) دوراً في نمو الأشعار من خلال:

- نقل الجريب من طور الراحة إلى طور النمو.

- تحريض فرط تصنع جريبي باكر في طور النمو.

- زيادة مدة طور النمو وبالتالي زيادة طول الشعرة.

- تحريض الفعالية الانقسامية وزيادة جزيئات التصاق الخلية والبروتياز المسؤولين عن زيادة حجم وإعادة قولبة جريب الشعرة(137-139).

التأثيرات الجانبية:

- وذمة أجفان، ضبابية رؤية، جفاف العين، حكة، زيادة معدل نمو الأهداب وتبدّل في اصطباغ الأجفان والأهداب والقزحية (تصبح أغمق)، التهاب ملتحمة أرجي وكيسات قزحية(136).

- تأثيره على الأشعار: تصبح الأهداب أثخن، أطول وأغمق، يزداد عددها وتصبح مبعثرةً، هذه التبدلات عادةً عكوسةً بعد إيقاف الدواء(136).

- يحدث فرط التصبغ نتيجةً لزيادة الميلانين ضمن الخلايا الميلانية دون زيادة عددها، من خلال تحريض فعّالية خميرة التيروزيناز ويزداد التصبغ بزيادة مدة استعمال الدواء(140).

- تبدل لون القزحية إلى بنيٍ يكون دائماً ويحدث بنسبة 10% من الحالات، ولكن تصبغ الأجفان، الأنسجة حول الحجاج والأهداب قد يكون عكوساً(136).

- مجموعة من الدراسات حول دوره في تحريض نمو الشعر:

1- دراسة Johnstone :

- كان Johnstone أول من وثّق دور اللاتانبروست كمحرض لنمو الأشعار عام 1997م، في دراسته التي أجراها على 43 مريض مصابين بالزرق للبحث عن أي دليل على تأثير اللاتانبروست على فرط نمو الأهداب وزيادة اصطباغها.

- تم في الدراسة علاج فقط عين واحدة عند المرضى باللاتانبروست والعين الثانية لم تعالج وكانت كشاهد.

- بنتيجة الدراسة كان هناك زيادة بطول أهداب الجفن السفلي بنسبة 19.5% بالعين المعالجة باللاتانبروست، ومريضين لم يلاحظ لديهم زيادة بطول الأهداب ولكن وجد لديهم زيادة في عددها(141).

2- تعتبر الدراسة التي قام بها Uno et al من أكثر الدراسات ذات الصلة بتأثير اللاتانبروست على نمو أشعار الفروة.
- حيث أجرى الدراسة على 8 قرود مصابين بحاصة أندروجينية (4 حالات و4 شواهد)، بنهاية الدراسة وجد أن استعمال اللاتانبروست بتركيز 50 مكغ /مل يومياً لمدة 5 أشهر، سبب زيادة طفيفة بنمو الأشعار، بينما حرض العلاج بتركيز 500 مكغ/مل يومياً لمدة 3 أشهر نمو أشعار بشكلٍ متوسطٍ لملحوظ، وكانت نسبة تحول الشعر الزغابي إلى شعرٍ متوسطٍ أو نهائيٍ 5-10% بمجموعة الحالات بينما لم يوجد تغير ملحوظ عند الشواهد(142).

3- تم في عدة دراسات أخرى ملاحظة أن المينوكسيديل يحرض نمو الشعر عند الأحياء عبر تفعيل prostaglandin -H synthase(PGHS-1UFV) مما يؤدي إلى إنتاج البروستاغلاندين PGE2، وهذا ما أدى إلى استنتاج أن استخدام مشابهات البروستاغلاندين الأكثر نوعية قد تؤدي إلى نتائج أفضل(143).
4 - وجد دور للاتانبروست أيضاً في تحريض نمو الأشعار في دراسة مصرية أجريت على 100 مريض، حيث تم فيها المقارنة بين اللاتانبروست، البيتاميتازون، المينوكسيديل، المشاركة بين اللاتانبروست والبيتاميتازون والدواء الغفل وحققت المشاركة بين اللاتانبروست والبيتاميتازون أفضل استجابة علاجية (144).

الدّراسة العمليّة

الدراسة العملية

1-هدف البحث:

مقارنة بين فعالية اللاتانبروست الموضعي 0.005% والبيتاميتازون الموضعي 0.05% في علاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة.

2-مبررات البحث:

الحاصّة البقعيّة مرضٌ مناعيٌ ذاتيٌ، من أكثر أسباب تساقط الأشعار الموضع شيوعاً، لها تأثيراً نفسياً كبيراً على المرضى، وتعتبر الستيروئيدات القشرية الموضعية الخط الأول في علاج الحاصة البقعية الموضعة وهناك العديد من تقارير حالات تشير إلى فعالية البروستاغلانديات في علاج الحاصة البقعية لذلك قمنا بهذا البحث للمقارنة بين فعالية وآمان الستيروئيدات الموضعية (البيتاميتازون) والبروستاغلانديات (اللاتانبروست) في علاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة.

3-الطّرق والمواد المستخدمة في البحث:

- **مكان إجراء البحث:**

مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة – كلّية الطب البشري – جامعة دمشق.

- **مدة البحث:**

عام كامل، من بداية شهر أيلول 2019 حتى نهاية شهر أيلول 2020.

- **تكاليف البحث:**

تكاليف المادة العلاجيّة فقط على حساب المريض.

- **تصميم الدّراسة:**

دراسة مقارنة، مستقبليّة، تجريبيّة، عشوائيّة وغير معمّاة.

- **عينة الدّراسة:**

جميع المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية المصابين بحاصة بقعية على الفروة ممن تتوفر لديهم معايير الدخول في الدراسة، على أن لا يقل حجم العينة عن 30 مريض وفق المعادلة التالية:

$$n = p_0(1-p_0)\left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}\sqrt{\frac{p(1-p)}{p_0(1-p_0)}}}{p-p_0}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{p(1-p)}}\left(\frac{|p-p_0|\sqrt{n}}{\sqrt{p_0(1-p_0)}} - z_{1-\alpha}\right)\right)$$

- بلغ حجم العينة النهائي 40 مريض، حيث تم توزيع المرضى عشوائياً على مجموعتين:

1- المجموعة الأولى: 20 مريض يحملون أرقاماً فرديةً تم علاجهم باللاتانبروست 0.005%.

2- المجموعة الثانية: 20 مريض يحملون أرقاماً زوجيةً تم علاجهم بالبيتاميتازون 0.05%.

- تم فقدان التواصل مع أربع مرضى خلال مراحل مختلفة من البحث لذلك استبعدت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على بيانات 36 مريضاً الباقين (17 مريض في المجموعة الأولى و19 مريض في المجموعة الثانية).

- بلغ عدد الآفات الكلّي عند المرضى 45 آفة (22 آفة في المجموعة الأولى و23 آفة في المجموعة الثانية).

➢ **معايير الدخول والاستبعاد:**

1- معايير الدخول:

- مرضى من كلا الجنسين وبكل الأعمار.
- مرضى لديهم حاصّة بقعيّة موضّعة على الفروة غير معالجة موضعياً خلال 15 يوم السابقة لمراجعة المشفى، وغير معالجة جهازياً خلال الشهر السابق للمراجعة.
- حاصة بقعية أو حاصات متعددة تشمل مساحة أقل من 40% من الفروة.
- عدد الآفات 5 أو أقل للمريض الواحد.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

2- معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين يعانون من اظطراب في الشعر مرافق للحاصة (نفحة طور راحة- حاصة أندروجينية _ هوس نتف الأشعار).
- الحامل والمرضع.

- وجود مضاد استطباب لاستعمال الستيروئيد الموضعي (خمج مكان التطبيق أو ضمور جلدي) أو مضاد استطباب للاتانبروست (التهاب جلدي أو حساسية على الدواء).
- إصابة واسعة تشمل أكثر من 40% من مساحة الفروة أو عدد الآفات أكثر من 5.
- المضعفين مناعياً.

➢ **طريقة الاعتيان:**

تم أخذ العينة بطريقة عشوائية، وتم ترتيب المرضى حسب قدومهم إلى المشفى بحيث وضع المرضى ذوي الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوي الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية.

➢ **الاعتبارات الأخلاقية:**

تم أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى وإعلامهم بكافة المعلومات الهامة عن مرضهم، الطرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، إيضاح كافة التساؤلات، إعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة في أي وقت، التأكيد على سرّية المعلومات، وأنه لا يترتب عليهم أي تكاليف ماعدا تكاليف المادة العلاجية.

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الطبي:

الاسم :.....الجنس..... العمر .....

عنـوان البحـث باللغـة العربيّـة: دراسـة مقارنـة بـين فعاليّـة اللاتانبروسـت الموضـعي بتركيـز 0.005% والبيتاميتازون الموضعي بتركيز 0.05% في علاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة.

الفريـق البحثـي: ستقوم بالبحث الدكتورة ليليان سامر موسى الخوري بإشراف المدّرسة الّدكتورة سوزان قطيني في مستشفى الأمراض الجلدّية والزهرية الجامعي بدمشق.

ما سوف يتم إجراؤه بالبحث: تطبيق إحدى طريقتين علاجيتين للحاّصة البقعيّة على الفروة إما اللاتانبروست أو البيتاميتازون بحيث يضمن العلاج نتائج جيدة من حيث الفعّالية وأقل تأثيرات جانبيـة ممكنـة ونأمـل بـأن تعـود الدّراسـة بأفضـل النتـائج لتـدبير الحـالات المماثلـة وبإمكانيـة استخدامها الفعّال والآمن.

الآثـار الجانبيـة المتوقـع حدوثها: تتمثل بالحكة أو حس الحرقة، الحمامى، اظطرابات التصبغ والضمور وهي نادرة ومحدودة.

البدائل المتاحـة: في حال رفضك الاشتراك في هذا البحث ستتلقى علاجك المعتاد، كما يمكنك الانسحاب من الدّراسة متى شئت ودون أي عواقب سلبية عليك.

سـرّيـة معلوماتـك: سوف تعامل معلوماتك بسّرية كاملة ولن يطّلع على بياناتك سوى الباحث الرئيسي، وعند انتهاء الدّراسة سيتم إبلاغك بأي نتائج تتعلق بحالتك الصحّية الخاصة.

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك الاتصال بالرقم التالي:

د ليليان الخوري 0955931807

اسم المريض:.....التوقيع.....

اسم الباحث:.....التوقيع.....

التاريخ ا ا م

➢ **طريقة إجراء البحث:**

– تم فرز المرضى إلى مجموعتي الدراسة:

1– المجموعة الأولى: 20 مريض ممن يحملون أرقام فردية تم علاجهم باللاتانبروست0.005% (المتوافر بشكل قطرة عينية)، طبق على الآفة مرة يومياً لمدة 4 أشهر.

2– المجموعة الثانية: 20 مريض ممن يحملون أرقام زوجية تم علاجهم بالبيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% بشكل كريم، طبق على الآفة مرتين يومياً لمدة 4 أشهر.

– تم أخذ صور فوتوغرافية للآفات قبل البدء بالعلاج ثم تم تقييم الاستجابة العلاجية وحدوث أي تأثير جانبي كل شهر بعد إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.

– تم فحص المرضى والتأكد من تحقيق معايير الدخول وعدم وجود أي من معايير الاستبعاد وتم شرح طريقة استعمال الدواء، النتائج المتوقعة والآثار الجانبية المحتملة.

– تم ملء استمارة االمرضى بالمعلومات المطلوبة وتصوير الآفات وتم حفظ المعلومات السابقة في ملف على الحاسوب.

– طُلب من المرضى المراجعة كل شهر لحين انتهاء فترة العلاج وهي 4 أشهر وتم تصوير الآفات في كل جلسة متابعة.

– تم تنظيم البيانات الوصفية لعينة الدراسة من حيث الجنس والعمر، عدد الآفات ومدتها ومكان توضعها على الفروة في الجداول، ثم تم تقييم الاستجابة العلاجية وعلاقتها مع متغيرات العينة والتأثيرات الجانبية.

➢ **متابعة المرضى:**

كانت فترة متابعة المرضى 4 أشهر:

الجلسة 0: تمّ تشخيص الحاصة البقعية على الفروة سريرياً وقياس القطر الأكبر عبر مسطرة مليمترية، وتسجيل معلومات المريض وأخذ الموافقة المستنيرة وبدء العلاج.

الجلسة 1: كانت بعد شهر من بدء العلاج، تمّ تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانبي.

الجلسة 2: كانت بعد شهرين من بدء العلاج وتّم التقييم كالسابق.

الجلسة 3: كانت بعد 3 أشهر من بدء العلاج وتّم التقييم كالسابق.

الجلسة 4: كانت بعد 4 أشهر من بدء العلاج وتّم التقييم كالسابق وإيقاف العلاج.

➢ **تقييم الاستجابة على العلاج:**

- الشفاء التّام: عودة نمو الأشعار بشكل تام خلال فترة العلاج.
- الشفاء الجزئي: عودة نمو الأشعار بشكل جزئي خلال فترة العلاج.
- عدم الشفاء أوعدم الاستجابة: عدم عودة نمو الأشعار خلال فترة العلاج.

❖ استمارة المريض:

الرقم: **الاسم:** **العمر:** **الجنس:**

- **رقم الهاتف:**
- **السوابق الشخصية:** - **المرضية:**
- **الدوائية:**
- **التحسسية:**
- **الدواء الموصوف خلال فترة الدراسة:**
- **عدد الآفات:**
- **عمر الآفات (مدة الشكاية):**
- **القطر الأكبر للآفة:**
- **مكان توضع الآفات:**

الجلسة	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم استجابة (عدم شفاء)
1			
2			
3			
4			

الآثار الجانبية	نعم	لا
فرط تصبغ		
نقص تصبغ		
ضمور		
التهاب أجربة		
حكة		
حس حرق		
حمامى		

➢ **الأساليب الإحصائية المستخدمة:**

1- frequencies:

أحد خيارات البرامج الإحصائية يقوم بإظهار الأعداد والنسب المئوية المتعلقة بكل متغير في العينة.

2- chi square:

اختبار يدرس وجود فروق أو علاقة بين متحولين فئويين كل منهما بفئتين أو أكثر وذلك باستخدام معدلات إحصائية وتكون نتيجته ممثلة بقيمة احتمالية نقارنها بمستوى الدلالة **a=0.05** لنحكم بالنتيجة:

- اذا كانت قيمة P value أصغر من 0.05 هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.
- اذا كانت p value أكبر من 0.05 هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

- كل ماسبق تم باستخدام برمجيات office 2016 وبرنامج spss.

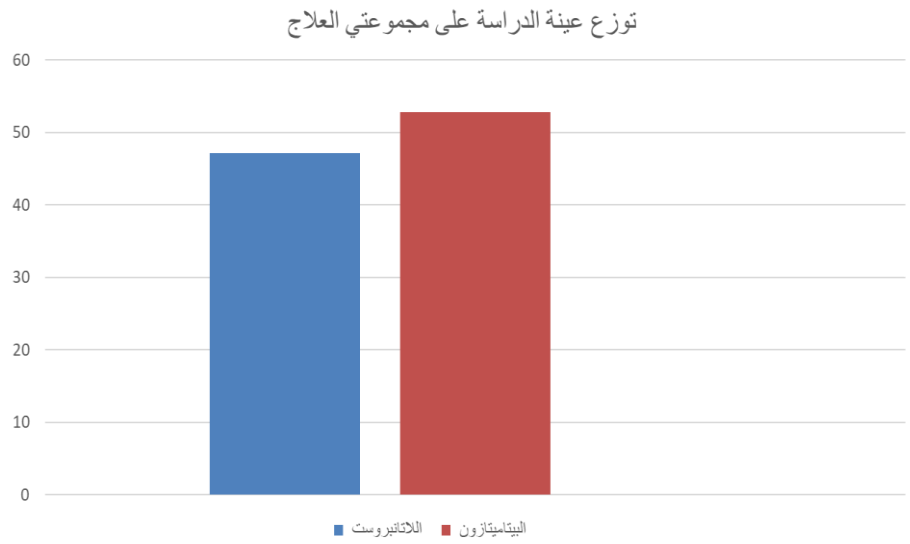
4-الدراسة الوصفية

1- توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج:

كان عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول في الدراسة 40 مريض، حيث دخل في كل مجموعة 20 مريض، فقد التواصل مع 4 مرضى (3 مرضى من المجموعة الأولى ومريض واحد من المجموعة الثانية) فتم استبعاد بياناتهم من الدراسة، وهكذا شملت المجموعة الأولى المعالجة باللاتانبروست 17 مريض (47.2%) والمجموعة الثانية المعالجة بالبيتاميتازون 19 مريض (52.8%).

الجدول رقم (1) توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج

N%	Count	نوع العلاج
47.2%	17	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)
52.8%	19	المجموعة الثانية (البيتاميتازون)
100%	36	Total

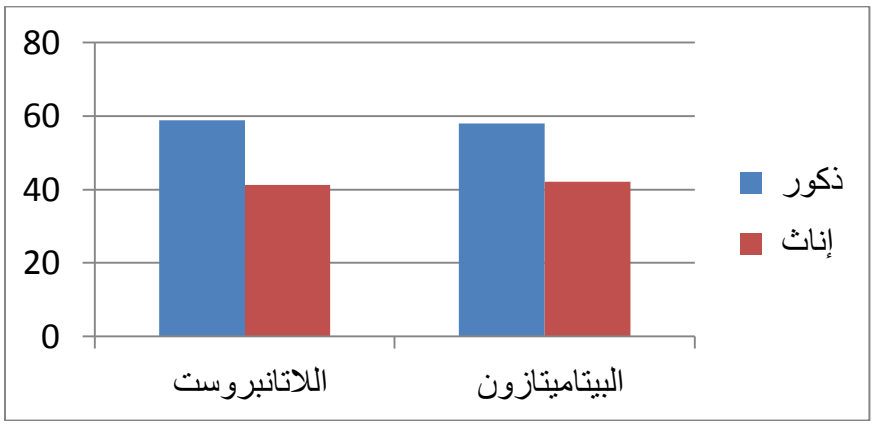


المخطط البياني رقم (1) توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج

2-توزّع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

الجدول رقم (2) توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج

الجنس	العلاج					
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		Total	
	Count	N%	Count	N%	count	N%
ذكور	10	58.8%	11	57.9%	21	58.3%
إناث	7	41.2%	8	42.1%	15	41.7%
Total	17	100%	19	100%	36	100%



المخطط البياني رقم (2) توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج

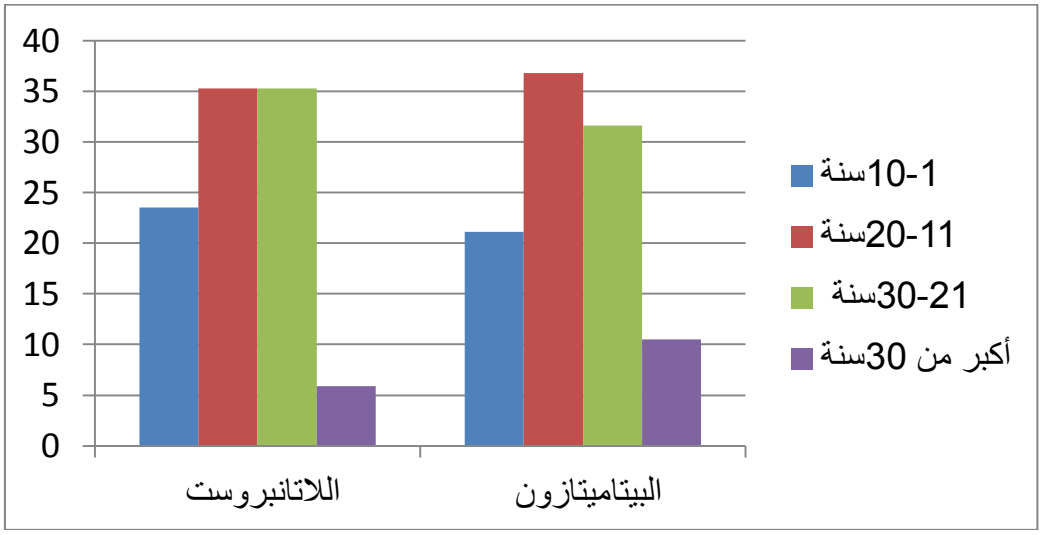
- بلغ عدد المرضى الذكور في العينة 21 مريض (58.3%) بينما بلغ عدد المريضات الإناث 15 مريضة (41.7%)، حيث شملت المجموعة الأولى على 10 مرضى ذكور (58.8%) و7 مريضات إناث (41.2%) وشملت المجموعة الثانية على 11 مريض ذكر (57.9%) و8 مريضات إناث(42.1%).

- لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي chi-square على تكرارات الذكور والإناث في المجموعتين فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **P value=0.955** وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

3-توزع المرضى حسب الفئة العمرية على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

الجدول رقم (3) توزع المرضى بحسب الفئات العمرية على مجموعتي العلاج

الفئة العمرية (سنة)	العلاج					
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		Total	
	Count	N%	Count	N%	Count	N%
1-10سنوات	4	23.5%	4	21.1%	8	22.2%
11-20سنة	6	35.3%	7	36.8%	13	36.1%
21-30سنة	6	35.3%	6	31.6%	12	33.4%
أكبر من 30 سنة	1	5.9%	2	10.5%	3	8.3%
Total	17	100%	19	100%	36	100%



المخطط البياني رقم(3) توزع المرضى بحسب الفئات العمرية على مجموعتي العلاج

- تراوحت أعمار أفراد العينة بين 1 و 51 سنة وتم التقسيم إلى فئات عمرية وفق الجدول السابق.

- بلغ عدد مرضى المجموعة الأولى (اللاتانبروست) ممن تراوحت أعمارهم بين 1-10 سنوات 4 مرضى (23.5%)، وبلغ عدد المرضى ممن تراوحت أعمارهم بين 11-20 سنة 6 مرضى (35.3%) وهي النسبة الأكبر في المجموعة الأولى، وبلغ عدد المرضى ممن تراوحت أعمارهم بين 21-30 سنة 6 مرضى أيضا (35.3%) وهي النسبة الأكبر، بينما بلغ عدد المرضى بعمر أكبر من 30 سنة مريض واحد (5.9%).

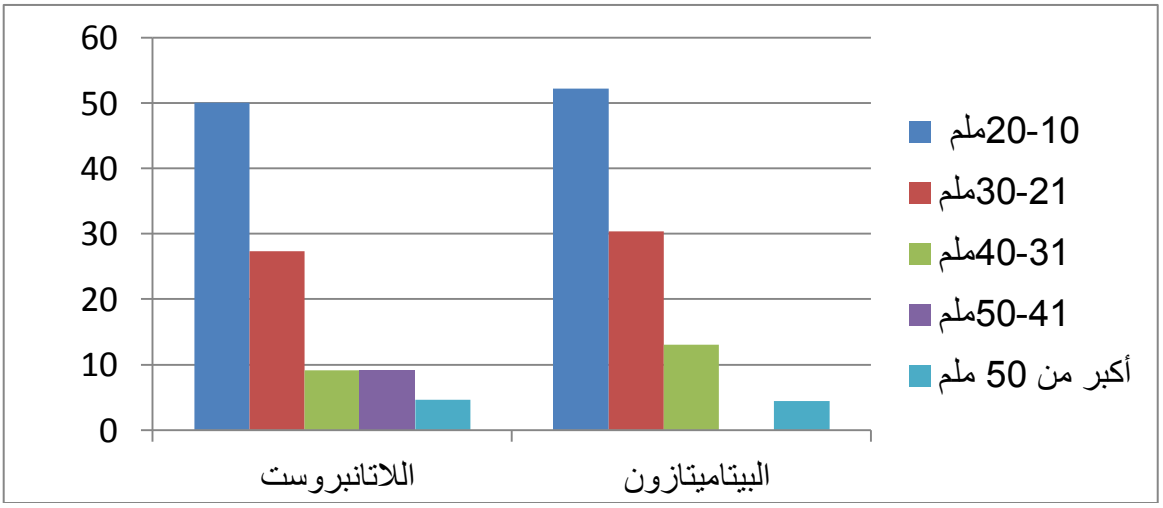
- بلغ عدد مرضى المجموعة الثانية (البيتاميتازون) ممن تراوحت أعمارهم بين 1-10 سنوات 4 مرضى (21.1%)، وبلغ عدد المرضى ممن تراوحت أعمارهم بين 11-20 سنة 7 مرضى (36.8) وهي النسبة الأكبر، بينما بلغ عدد المرضى ممن تراوحت أعمارهم بين 21-30 سنة 6 مرضى(31.6%)، وبلغ عدد المرضى بعمر أكبر من 30 سنة مريضين (10.5%).

- لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي chi-square على تكرارات الفئات العمرية في المجموعتين فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **P value=0.960** وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب الفئات العمرية على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

4- توزع الآفات حسب فئة القطر الأكبر للآفة على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

الجدول رقم (4) توزع الآفات بحسب القطر الأكبر للآفة على مجموعتي العلاج

فئة القطر الأكبر للآفة	نوع العلاج					
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		Total	
	Count (آفة)	N%	Count(آفة)	N%	(آفة)Count	N%
10-20ملم	11	50%	12	52.2%	23	51.2%
21-30ملم	6	27.3%	7	30.4%	13	28.9%
31-40 ملم	2	9.1%	3	13%	5	11.1%
41-50ملم	2	9.1%	0	0%	2	4.4%
أكبر من 50ملم	1	4.5 %	1	4.4%	2	4.4%
Total	22	100%	23	100%	45	100%



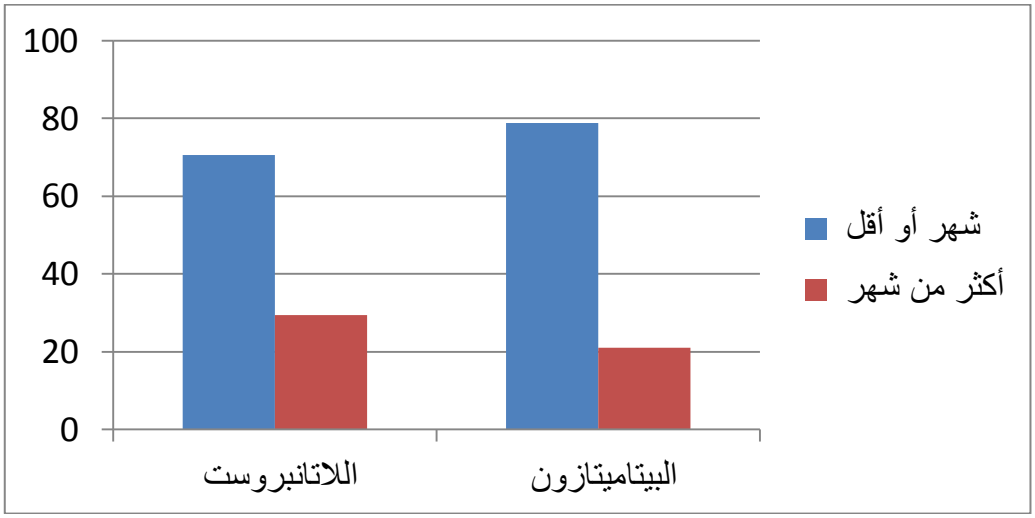
المخطط البياني رقم (4) توزع الآفات بحسب القطر الأكبر للآفة على مجموعتي العلاج

- تراوح قطر الآفات بين 10ملم و68 ملم حيث تم التقسيم إلى فئات وفق الجدول السابق.
- بلغ عدد آفات المجموعة الأولى (اللاتانبروست) التي كان قطرها الأكبر بين 10-20 ملم 11 آفة (50%) وهي النسبة الأكبر، والتي كان قطرها الأكبر بين 21-30 ملم 6 آفات (27.3%)، والتي كان قطرها الأكبر بين 31-40 ملم آفتان (9.1%)، بينما بلغ عدد الآفات التي كان قطرها بين 41-50 أيضا آفتان (9.1%)، والتي كان قطرها أكبر من 50 ملم آفة واحدة (4.5 %).
- بلغ عدد آفات المجموعة الثانية (البيتاميتازون) التي كان قطرها الأكبر بين 10-20 ملم 12 آفة (52.2%) وهي النسبة الأكبر، والتي كان قطرها الأكبر بين 21-30 ملم 7 آفات (30.4%)، وبلغ عدد الآفات التي كان قطرها الأكبر بين 31-40 ملم 3 آفات (13%) بينما لم توجد أي آفة بقطر بين 41-50 وبلغ عدد الآفات التي كان قطرها الأكبر أكبر من 50 ملم آفة واحدة (4.4%).
- لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي chi-square على تكرارات القطر الأكبر للآفات في المجموعتين فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **P value=0.758** وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع الآفات حسب فئات القطر على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

5- توزع المرضى حسب مدة الشكاية (عمر الآفة) على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

الجدول رقم (5) توزع المرضى حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج

مدة الشكاية	نوع العلاج					
	المجموعةالأولى(اللاتانبروست)		المجموعة الثانية(البيتاميتازون)		Total	
	Count	N%	Count	N%	Count	N%
شهر أوأقل	12	70.6%	15	78.9%	27	75%
أكثر من شهر	5	29.4%	4	21.1%	9	25%
Total	17	100%	19	100%	36	100%



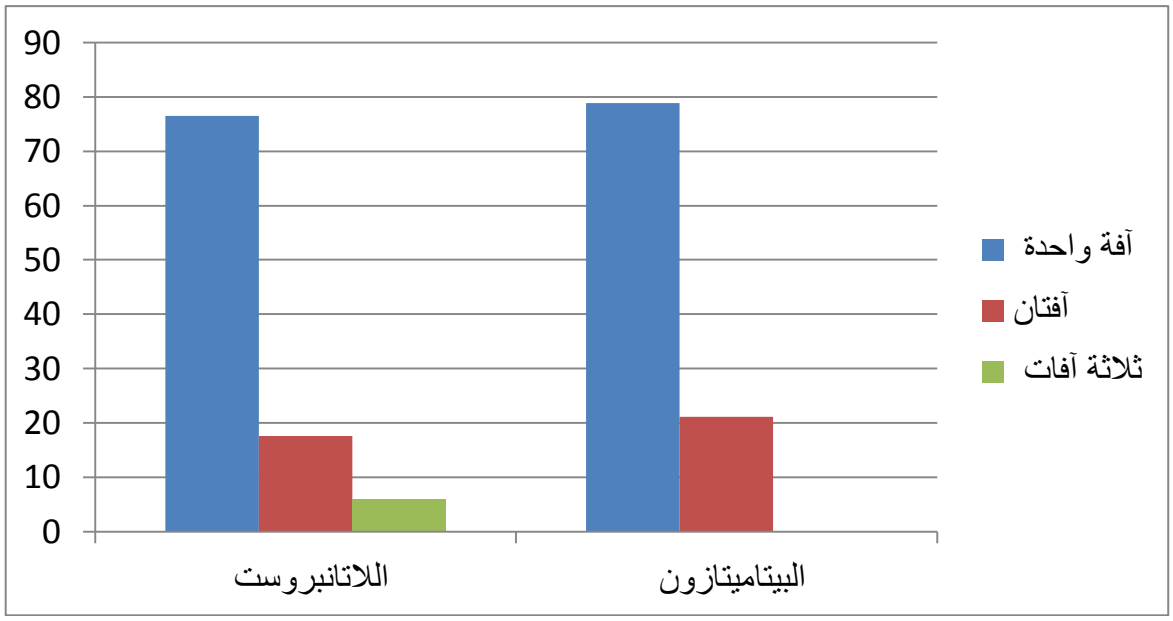
المخطط البياني رقم (5) توزع المرضى حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج

- تراوحت مدة الشكاية (عمرالآفة) عند أفراد العينة بين 3 أيام وسنة حيث تم تقسيمها إلى فئتين حسب الجدول السابق، ومعظم المرضى كانت مدة الشكاية لديهم شهر أوأقل.
- بلغ عدد مرضى المجموعة الأولى (اللاتانبروست) ممن كانت لديهم مدة الشكاية شهر أوأقل 12 مريض (70.6%) وهي النسبة الأكبر، بينما بلغ عدد المرضى ممن كانت مدة الشكاية لديهم أكثر من شهر 5 مرضى (29.4%).
- بلغ عدد مرضى المجموعة الثانية (البيتاميتازون) ممن كانت لديهم مدة الشكاية شهر أوأقل 15 مريض (78.9%) وهي النسبة الأكبر، بينما بلغ عدد المرضى ممن كانت لديهم مدة الشكاية أكثر من شهر 4 مرضى (21.1%).
- لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي chi-square على تكرارات مدة الشكاية (عمر الآفات) في المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **P value = 0.420** وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

6- توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

الجدول رقم (6) توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج

عدد الآفات	نوع العلاج					
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		total	
	Count	N%	count	N%	count	N%
1	13	76.5%	15	78.9%	28	77.8%
2	3	17.6%	4	21.1%	7	19.4%
3	1	5.9%	0	0.0%	1	2.8%
total	17	100%	19	100%	36	100%



المخطط البياني رقم (6) توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج

- بلغ عدد مرضى المجموعة الأولى (اللاتانبروست) الذين لديهم آفة واحدة 13 مريض (76.5%) وهي النسبة الأكبر، والذين لديهم آفتين 3 مرضى (17.6%) أما المرضى الذين لديهم ثلاثة آفات فبلغ عددهم مريض واحد (5.9%).

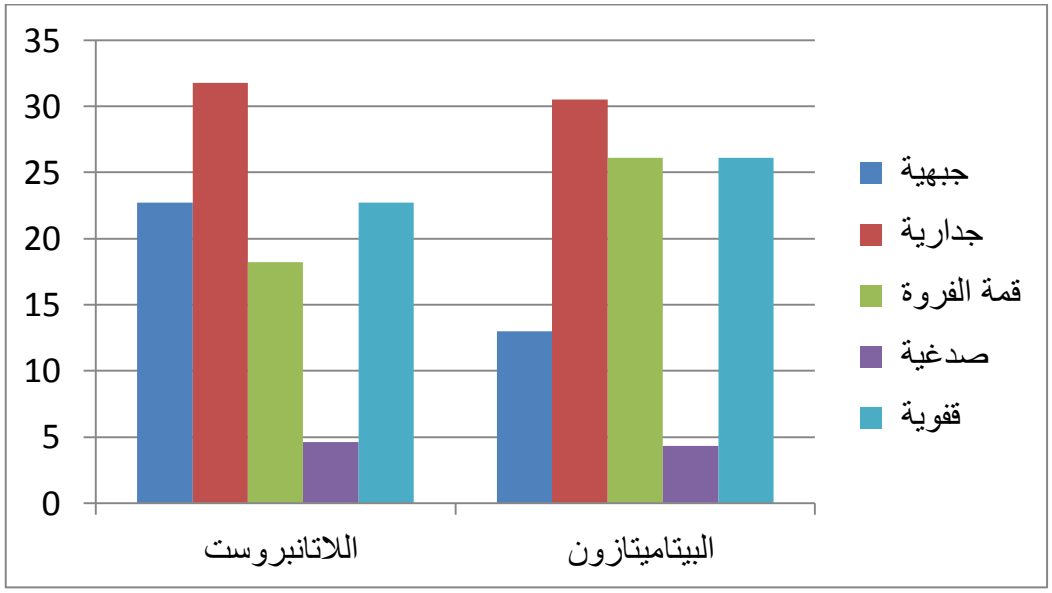
-بلغ عدد مرضى المجموعة الثانية (البيتاميتازون) الذين لديهم آفة واحدة 15 مريض (78.9%) وهي النسبة الأكبر، والذين لديهم آفتين 4 مرضى (21.1%)، بينما لم يوجد أي مريض لديه ثلاثة آفات.

-لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي chi-square على تكرارات عدد الآفات في المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **P value=0.55** وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

7- توزع الآفات حسب مكان توضعها على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك :

الجدول رقم (7) توزع الآفات حسب مكان توضعها على مجموعتي العلاج

مكان الآفة	نوع العلاج					
	المجموعةالأولى(اللاتانبروست)		المجموعة الثانية(البيتاميتازون)		Total	
	Count (آفة)	N%	Count (آفة)	N%	(آفة)Count	N%
الناحية الجبهية	5	22.7%	3	13%	8	17.8%
الناحية الجدارية	7	31.8%	7	30.5%	14	31.1%
قمة الفروة	4	18.2%	6	26.1%	10	22.2%
الناحية الصدغية	1	4.6%	1	4.3%	2	4.4%
الناحية القفوية	5	22.7%	6	26.1%	11	24.5%
Total	22	100%	23	100%	45	100%



المخطط البياني رقم (7) توزع الآفات حسب مكان توضعها على مجموعتي العلاج

- تم تقسيم الآفات حسب مكان توضعها بالفروة على نواحي حسب الجدول السابق حيث كان للناحية الجدارية النسبة الأكبر(31.1%).
- بلغ عدد آفات المجموعة الأولى (اللاتانبروست) المتوضعة في الناحية الجبهية 5 آفات (22.7%)، بينما بلغ عدد الآفات في الناحية الجدارية 7 آفات (31.8%) وهي النسبة الأكبر وبلغ عدد الآفات في قمة الفروة 4 (18.2%)، وعدد الآفات في الناحية الصدغية آفة واحدة (4.6%)، أما عدد الآفات في الناحية القفوية فكان 5 آفات (22.7%).
- بلغ عدد آفات المجموعة الثانية (البيتاميتازون) المتوضعة في الناحية الجبهية 3 آفات (13%)، بينما بلغ عدد الآفات في الناحية الجدارية 7 آفات (30.5%) وهي النسبة الأكبر وبلغ عدد الآفات في قمة الفروة 6 آفات (26.1%)، وعدد الآفات في الناحية الصدغية آفة واحدة (4.3%)، أما عدد الآفات في الناحية القفوية فكان 6 آفات (26.1%).
- لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات تم إجراء الاختبار الإحصائي chi-square على تكرارات مكان توضع الآفات في المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **P value=0.489** وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع الآفات حسب مكان توضعها على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.

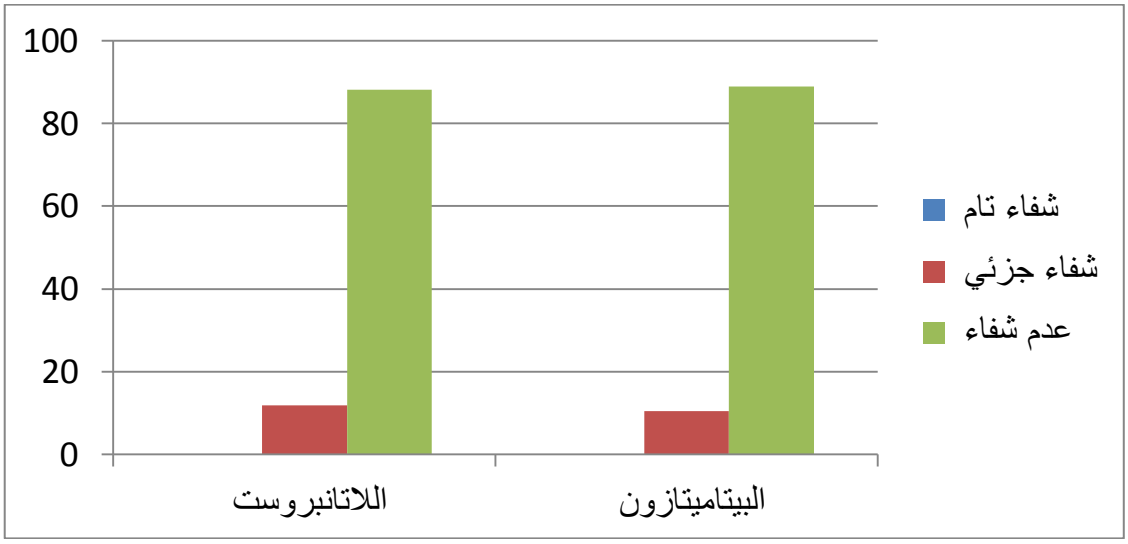
❖ **من خلال ما سبق نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أفراد العينة حسب المتغيرات (العمر – الجنس – عدد الآفات – مكان الآفات – مدة الشكاية – قطر الآفات) وفقاً لطبيعة المعالجة عند مستوى الدلالة الإحصائية (a= 0.05)، أي أن المقارنة ممكنة بين المجموعتين.**

5- دراسة نتائج العلاج في المجموعتين

1- دراسة علاقة نوع العلاج وتأثيره على الاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى:

الجدول رقم (8) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى

الاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى	نوع العلاج			
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)	
	Count	N%	Count	N%
شفاء تام	0	0.0%	0	0.0%
شفاء جزئي	2	11.8%	2	10.5%
عدم استجابة	15	88.2%	17	89.5 %
Total	17	100%	19	100%



المخطط البياني رقم (8) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى

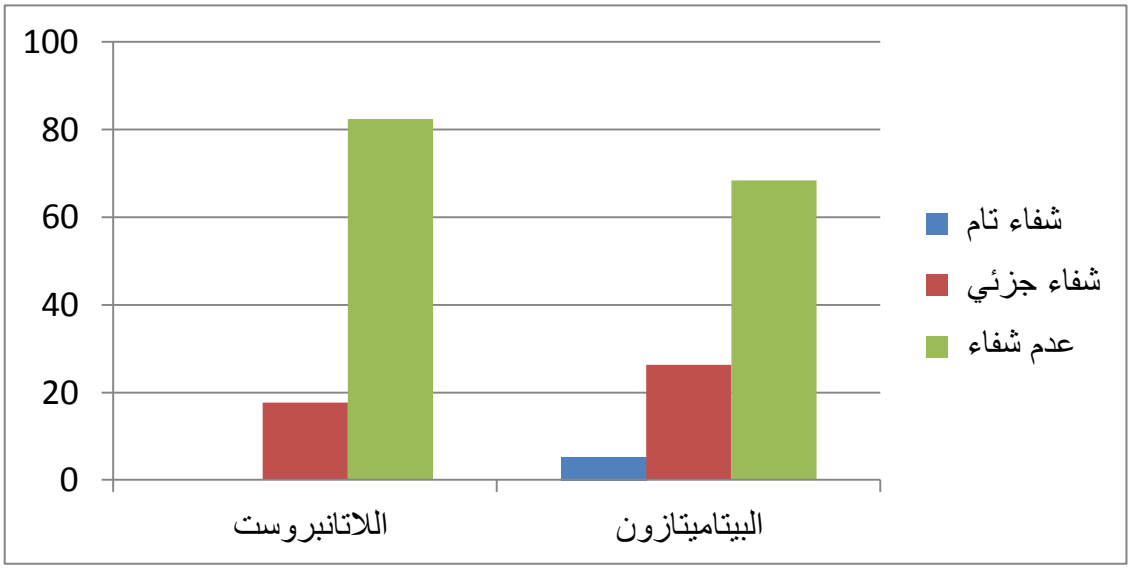
– لم يحقق أي مريض من كلا المجموعتين شفاء تام بالجلسة الأولى، بينما كان عدد المرضى الذين حصل لديهم شفاء جزئي مريضين من المجموعة الأولى (اللاتانبروست) بنسبة(11.8%)، ومريضين من المجموعة الثانية (البيتاميتازون) بنسبة (10.5%)، وبلغ عدد المرضى ممن لم يحققوا أي استجابة 15 مريض في المجموعة الأولى بنسبة (88.2%) و17 مريض في المجموعة الثانية بنسبة(89.5%).

–بلغت القيمة الاحتمالية لدراسة علاقة نوع العلاج بالاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى **P value =0.906** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى.

2-دراسة علاقة نوع العلاج وتأثيره على الاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية:

الجدول رقم (9) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية

الاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية	نوع العلاج			
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)	
	Count	N%	Count	N%
شفاء تام	0	%0.0	1	%5.3
شفاء جزئي	3	%17.6	5	%26.3
عدم استجابة	14	%82.4	13	%68.4
Total	17	100%	19	100%



المخطط البياني رقم (9) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية

- لم يحقق أي مريض من المجموعة الأولى شفاء تام في الجلسة العلاجية الثانية بينما حقق مريض واحد من المجموعة الثانية شفاء تام بنسبة 5.3%.

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا شفاء جزئي في المجموعة الأولى 3 مرضى بنسبة (17.6%)، بينما كان عدد المرضى الذين حققوا شفاء جزئي في المجموعة الثانية 5 مرضى بنسبة (26.3%).

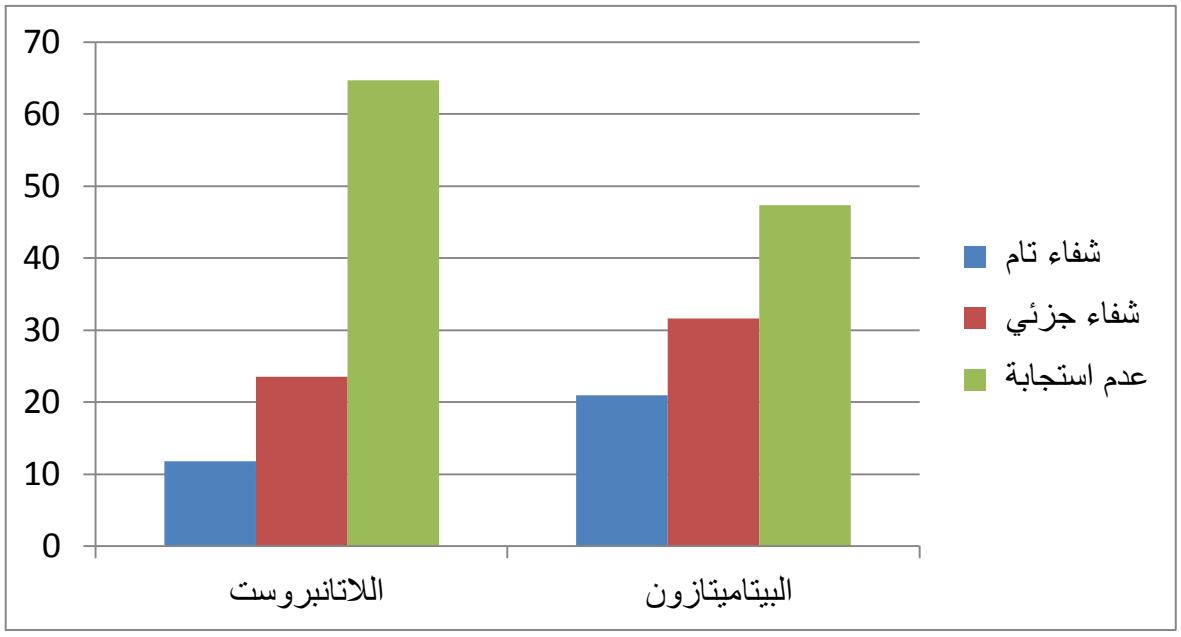
- لم يحقق أي استجابة علاجية 14 مريض (82.4%) في المجموعة الأولى و13 مريض (68.4%) في المجموعة الثانية.

- بلغت القيمة الإحصائية لدراسة علاقة نوع العلاج بالاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية **P value=0.391** وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية.

3-دراسة علاقة نوع العلاج وتأثيره على الاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة:

الجدول رقم (10) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة

الاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة	نوع العلاج			
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)	
	Count	N%	Count	N%
شفاء تام	2	11.8%	4	21%
شفاء جزئي	4	23.5%	6	31.6%
عدم استجابة	11	64.7%	9	47.4%
Total	17	100%	19	100%



المخطط البياني رقم (10) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا شفاء تام في الجلسة الثالثة، مريضين من المجموعة الأولى بنسبة (11.8%) و4 مرضى من المجموعة الثانية بنسبة (21%).

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا شفاء جزئي، 4 مرضى في المجموعة الأولى بنسبة (23.5%) و6 مرضى من المجموعة الثانية بنسبة (31.6%).

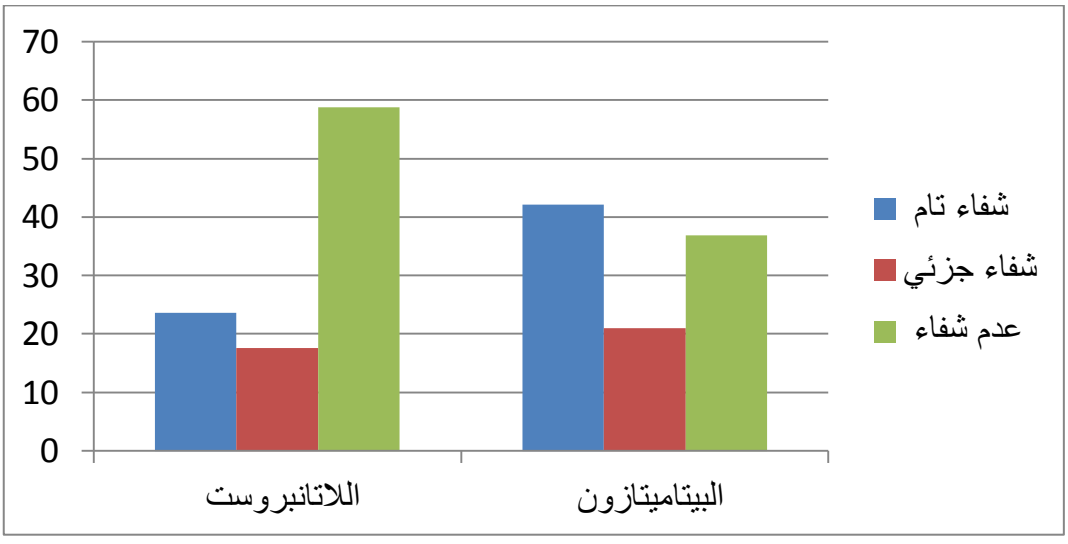
- بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يحققوا أي استجابة، 11 مريض من المجموعة الأولى بنسبة (64.7%) و9 مرضى من المجموعة الثانية بنسبة (47.4%).

- بلغت القيمة الإحصائية لدراسة علاقة نوع العلاج بالاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة **P value=0.144** وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة.

4 –دراسة علاقة نوع العلاج وتأثيره على الاستجابة العلاجية في الجلسة الرابعة :

الجدول رقم(11) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الرابعة:

الاستجابة العلاجية بالجلسة الرابعة	نوع العلاج			
	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)	
	Count	N%	Count	N%
شفاء تام	4	23.5%	8	42.1%
شفاء جزئي	3	17.6%	4	21%
عدم شفاء	10	58.9%	7	36.9%
Total	17	100%	19	100%



المخطط البياني رقم(11) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الرابعة

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا شفاء تام في الجلسة الرابعة، 4 مرضى من المجموعة الأولى بنسبة (23.5%) و8 مرضى من المجموعة الثانية بنسبة (42.1%).

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا شفاء جزئي 3 مرضى في المجموعة الأولى بنسبة (17.6%) و4 مرضى من المجموعة الثانية بنسبة (21%).

- بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يحققوا شفاء 10 مرضى من المجموعة الأولى بنسبة (58.9%) و7 مرضى من المجموعة الثانية بنسبة (36.9%).

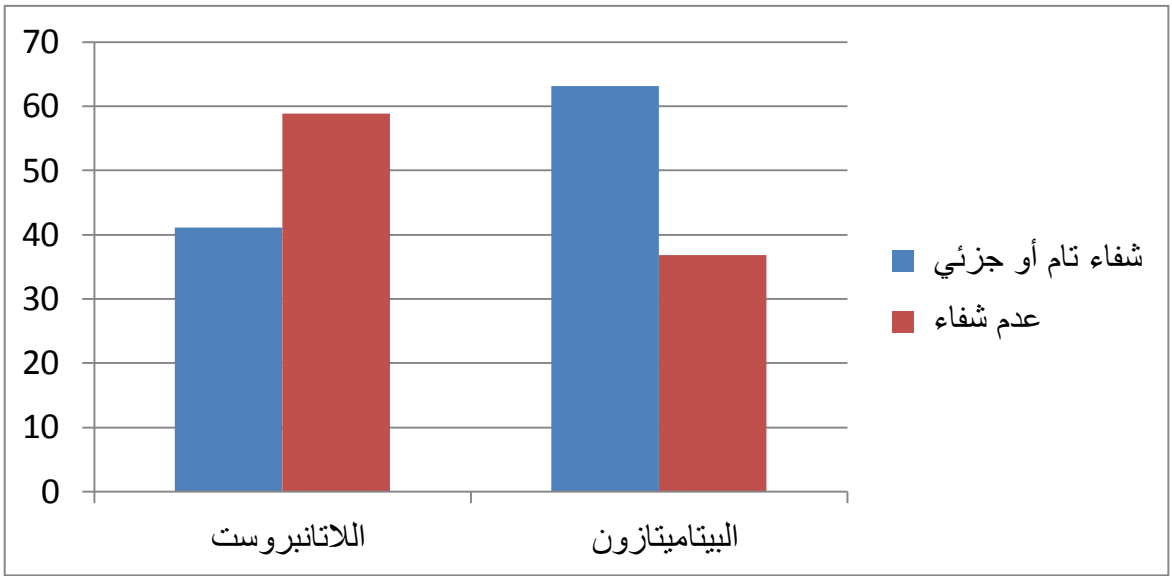
- بلغت القيمة الإحصائية لدراسة علاقة نوع العلاج بالاستجابة العلاجية في الجلسة الرابعة

P value=0.362 وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الرابعة.

5- دراسة علاقة نوع العلاج وتأثيره على الاستجابة العلاجية في نهاية الدراسة:

الجدول رقم (12) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية الدراسة

الاستجابة العلاجية في نهاية الدراسة	المجموعة الأولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		المجموعتين معا	
	Count	N%	Count	N%	Count	N%
شفاء(تام أو جزئي)	7	41.1%	12	63.1 %	19	52.8%
عدم شفاء	10	58.9%	7	36.9 %	17	47.2%
Total	17	100%	19	100%	36	100%



المخطط البياني رقم (12) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية الدراسة

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا شفاء (تام أو جزئي) في نهاية فترة الدراسة 19 مريض بنسبة 52.8%(7 مرضى في المجموعة الأولى بنسبة 19.5 % و 12 مريض في المجموعة الثانية بنسبة 33.3%).
- بلغ عدد المرضى الذين لم يحققوا شفاء في نهاية فترة الدراسة 17 مريض بنسبة 47.2% (10 مرضى في المجموعة الأولى بنسبة 27.8% و7 مرضى في المجموعة الثانية بنسبة19.4%) والتحسن الأكبر هو للعلاج بالبيتاميتازون.

بلغت القيمة الاحصائية لدراسة علاقة نوع العلاج بالاستجابة العلاجية في نهاية فترة الدراسة

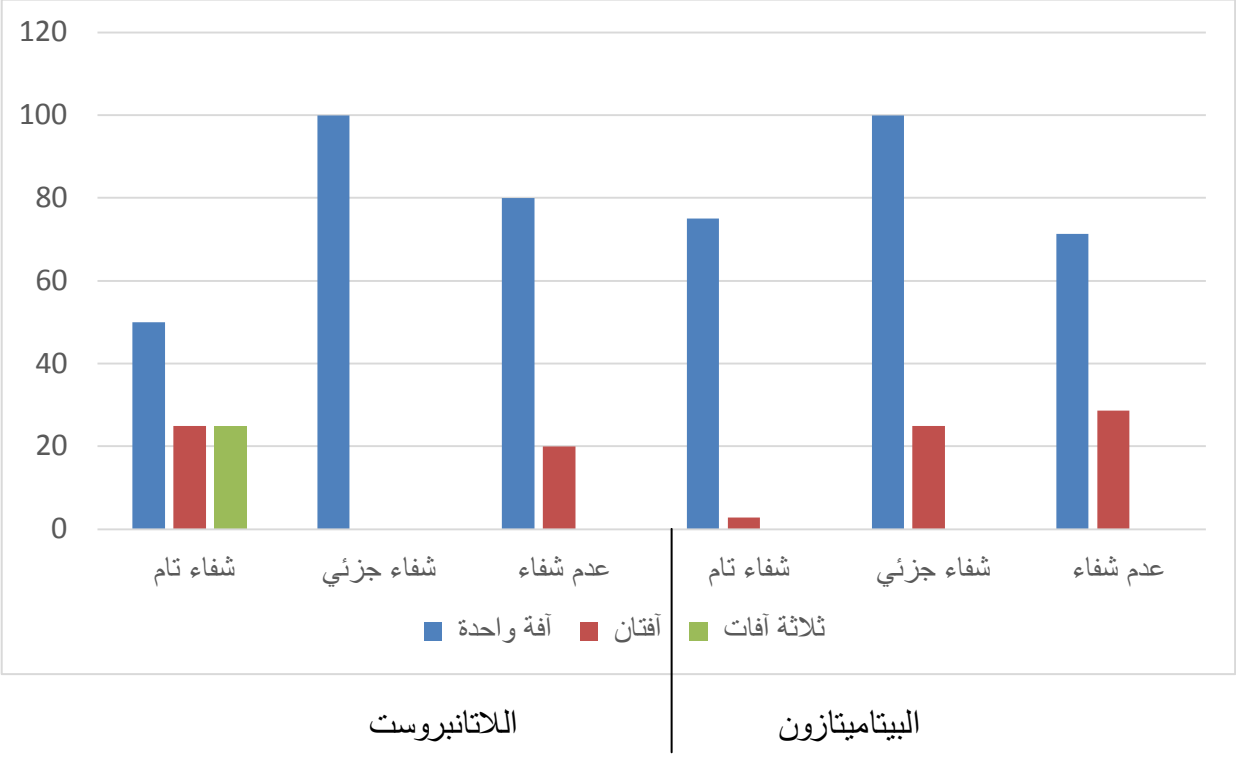
P value = 0.081 وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية الدراسة.

6- دراسة تأثير الاستجابة العلاجية عند انتهاء فترة العلاج على متغيرات العينة:

1-دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية وعدد الآفات:

الجدول رقم (13) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية وعدد الآفات على مجموعتي العلاج

الاستجابة العلاجية / عدد الآفات		المجموعة الأولى (اللاتانبروست)			المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
آفة واحدة	Count	2	3	8	6	4	5
	N%	50%	100%	80%	75%	100%	71.4%
آفتين	Count	1	0	2	2	0	2
	N%	25%	0.0%	20%	25%	0.0%	28.6%
ثلاثة آفات	count	1	0	0	0	0	0
	N%	25%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
Total	Count	4	3	10	8	4	7
	N%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P –Value		0.339			0.502		



المخطط البياني رقم (13) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية وعدد الآفات على مجموعتي العلاج

– في المجموعة الأولى: بلغ عدد المرضى الذين لديهم آفة واحدة وحصل لديهم الشفاء التام مريضين بنسبة 50%، بينما بلغ عدد المرضى ممن لديهم آفتين وحصل لديهم الشفاء التام مريض واحد بنسبة 25 %، وكان عدد المرضى الذين لديهم ثلاثة آفات وحصل لديهم الشفاء التام أيضاً مريض واحد بنسبة 25%.

– في المجموعة الثانية: بلغ عدد المرضى الذين لديهم آفة واحدة وحققوا الشفاء التام 6 مرضى بنسبة 75% بينما حقق الشفاء التام ممن لديهم آفتين مريضين بنسبة 25%.

– إن القيم الاحتمالية الناتجة عن اختبار ارتباط الاستجابة العلاجية بعدد الآفات هي:

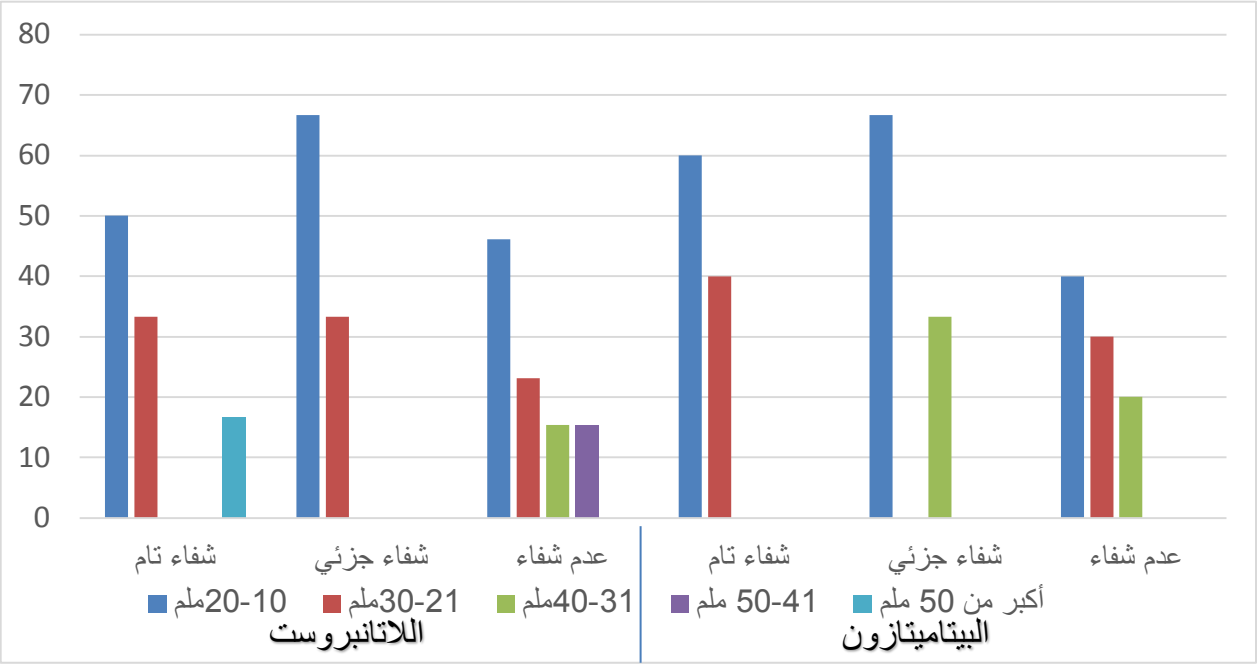
بالنسبة للمجموعة الأولى كانت **P value=0.339** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعدد الآفات.

بالنسبة للمجموعة الثانية كانت **P value =0.502** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعدد الآفات.

2- دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية وقطر الآفات:

الجدول رقم (14) توزع الآفات حسب الاستجابة العلاجية وقطر الآفة على مجموعتي العلاج

الاستجابة العلاجية / القطر الأكبر للآفة		المجموعة الأولى (اللاتانبروست)			المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
10-20ملم	Count(آفة)	3	2	6	6	2	4
	N%	50%	66.7%	46.1%	60%	66.7%	40%
21-30ملم	Count (آفة)	2	1	3	4	0	3
	N%	33.3%	33.3%	23.1%	40%	0.0%	30%
31-40ملم	Count (آفة)	0	0	2	0	1	2
	N%	0.0%	0.0%	15.4%	0.0%	33.3%	20%
41-50ملم	Count (آفة)	0	0	2	0	0	0
	N%	0.0%	0.0%	15.4%	0.0%	0.0%	0.0%
أكبر من 50 ملم	Count (آفة)	1	0	0	0	0	1
	N%	16.7%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10%
Total	Count (آفة)	6	3	13	10	3	10
	N%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P-Value		0.713			0.744		



المخطط البياني رقم (14) توزع الآفات حسب الاستجابة العلاجية وقطر الآفة على مجموعتي العلاج

- في المجموعة الأولى: كان عدد الآفات مما يتراوح قطرها الأكبر بين 10- 20 ملم والتي حصل فيها شفاء تام 3 آفات بنسبة 50% وشفاء جزئي آفتان بنسبة 66.7%، بينما بلغ عدد الآفات التي يتراوح قطرها بين 21-30 ملم وحصل فيها شفاء تام آفتان بنسبة 33.3% وشفاء جزئي آفة واحدة بنسبة 33.3%، ولم يحصل شفاء تام أو جزئي في أي من الآفات التي قطرها بين 31-40 ملم وبين 41-50 ملم، بينما حصل الشفاء التام في آفة واحدة قطرها أكبر من 50 ملم بنسبة 16.7%.

- في المجموعة الثانية: كان عدد الآفات التي يتراوح قطرها الأكبر بين 10-20 ملم والتي حصل فيها شفاء تام 6 آفات بنسبة 60 % وشفاء جزئي آفتان بنسبة 66.7%، بينما بلغ عدد الآفات بقطر بين 21-30 ملم وحققت الشفاء التام 4 آفات بنسبة 40% ولم يحصل الشفاء التام في أي من الآفات التي قطرها أكبر من 30 ملم.

- إن القيم الاحتمالية الناتجة عن اختبار ارتباط الاستجابة العلاجية بقطر الآفات هي :

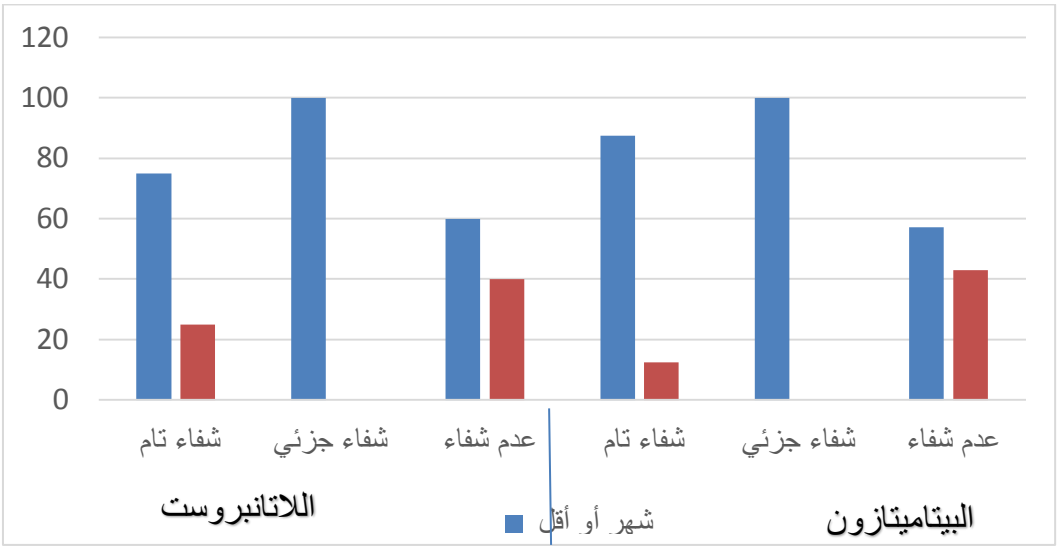
بالنسبة للمجموعة الأولى كانت **P value=0.713** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وقطر الآفات.

بالنسبة للمجموعة الثانية كانت **P value =0.744** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وقطر الآفات.

3-دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية ومدة الشكاية (عمر الآفة):

الجدول (15) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية ومدة الشكاية على مجموعتي العلاج

الاستجابة العلاجية / مدة الشكاية		المجموعة الأولى (اللاتانبروست)			المجموعة الثانية(البيتاميتازون)		
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
شهر أو أقل	Count	3	3	6	7	4	4
	N%	75%	100%	60%	87.5%	100%	57.1%
أكثر من شهر	Count	1	0	4	1	0	3
	N%	25%	0.0%	40%	12.5%	0.0%	42.9%
Total	Count	4	3	10	8	4	7
	N%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
P-Value		0.560			0.181		



المخطط البياني رقم (15) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية ومدة الشكاية على مجموعتي االعلاج

– في المجموعة الأولى: كان عدد المرضى الذين حققوا الشفاء التام وعمر آفاتهم شهر أوأقل 3 مرضى بنسبة 75%، بينما بلغ عدد المرضى الذين حققوا الشفاء التام وكان عمر آفاتهم أكثر من شهر مريض واحد بنسبة 25%.

– في المجموعة الثانية: كان عدد المرضى الذين حققوا الشفاء التام وعمر آفاتهم شهر أوأقل 7 مرضى بنسبة 87.5 %، بينما بلغ عدد المرضى الذين حققوا الشفاء التام وكان عمر آفاتهم أكثر من شهر مريض واحد بنسبة 12.5%.

– إن القيم الاحتمالية الناتجة عن اختبار ارتباط الاستجابة العلاجية بعمر الآفات هي:

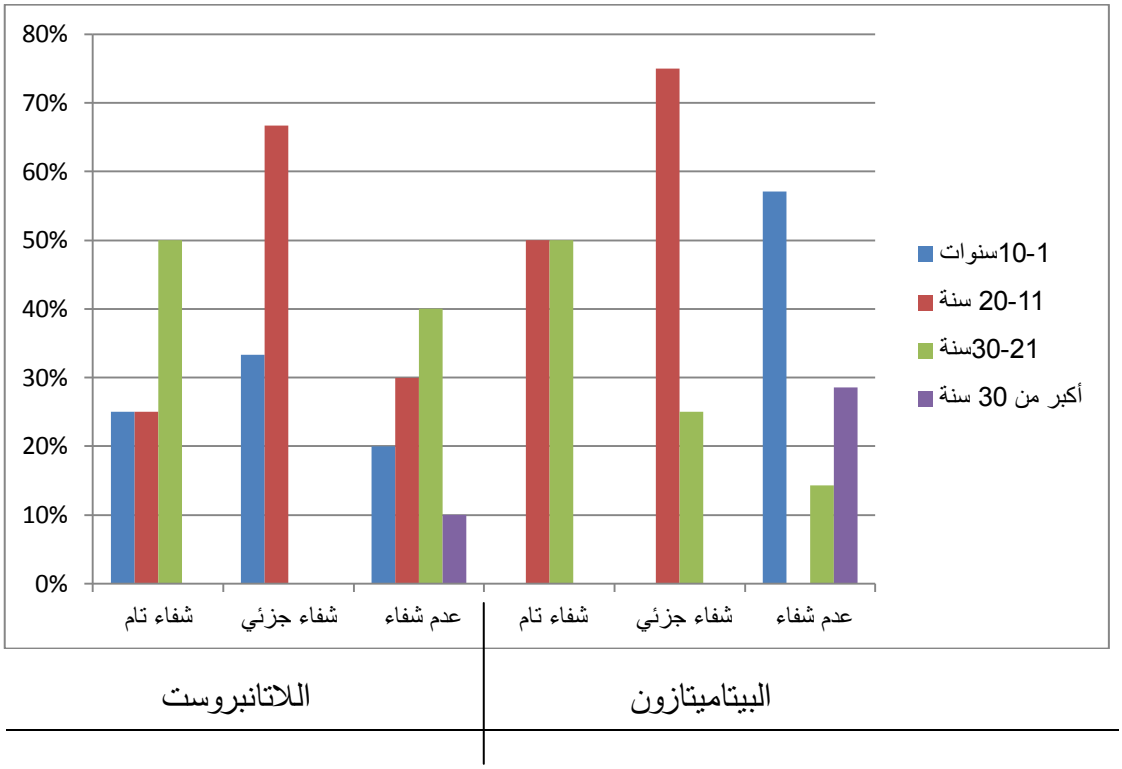
بالنسبة للمجموعة الأولى كانت **P value=0.560** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعمر الآفات.

بالنسبة للمجموعة الثانية كانت **P value =0.181** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعمر الآفات.

4-دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية وعمر المريض:

الجدول (16) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية و الفئات العمرية على مجموعتي العلاج

الاستجابة العلاجية / الفئة العمرية		المجموعة الأولى (اللاتانبروست)			المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		
		شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
1-10 سنوات	Count	1	1	2	0	0	4
	N%	%25	%33.3	%20	%0.0	%0.0	%57.1
11-20 سنة	Count	1	2	3	4	3	0
	N%	%25	%66.7	%30	%50	%75	%0.0
21-30 سنة	Count	2	0	4	4	1	1
	N%	%50	0.0%	%40	%50	%25	%14.3
أكبر من 30 سنة	Count	0	0	1	0	0	2
	N%	0.0%	0.0%	%10	0.0%	0.0%	%28.6
Total	Count	4	3	10	8	4	7
	N%	%100	%100	%100	%100	%100	%100
P-Value		0.0773			0.012		



المخطط البياني رقم (16) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية والفئات العمرية على مجموعتي العلاج

– في المجموعة الأولى: كان عدد المرضى بعمر بين سنة و10سنوات والذين حصل لديهم شفاء تام مريض من أصل 4 مرضى بنسبة 25% ، ومريض واحد أيضا حصل لديه شفاء جزئي من أصل 3 مرضى بنسبة 33.3% ولم يحدث الشفاء عند مريضين من أصل 10 بنسبة 20%، بينما بلغ عدد المرضى بعمر بين 11–20 سنة الذين حققوا الشفاء التام مريض واحد بنسبة 25% والشفاء الجزئي مريضين بنسبة 66.3%، بينما 3 مرضى لم يحققوا الشفاء بنسبة 30%،كان عدد المرضى بعمر بين 21–30سنة والذين حصل لديهم شفاء تام مريضين بنسبة 50% و، أما عند المرضى بعمر أكبر من 30 سنة ، فلم يحقق أي منهم شفاء تام أو جزئي ولم يحدث الشفاء عند مريض واحد بنسبة 10%.

– في المجموعة الثانية: لم يحدث الشفاء التام أو الجزئي عند أي مريض بعمر بين سنة و10سنوات و4 مرضى من أصل 7 مرضى لم يحدث لديهم الشفاء بنسبة 57.1%، بينما بلغ عدد المرضى بعمر بين 11–20 سنة الذين حققوا الشفاء التام 4 مرضى من أصل 8 مرضى بنسبة 50% والشفاء الجزئي 3 مرضى من أصل 4 مرضى بنسبة75 %،كان عدد المرضى

بعمر بين 21–30سنة والذين حصل لديهم شفاء تام 4 مرضى بنسبة 50% والذين حصل لديهم شفاء جزئي مريض واخد بنسبة 25% ومريض واحد لم يحصل لديه شفاء بنسبة 14.3%، أما عند المرضى بعمر أكبر من 30 سنة ، فلم يحقق أي منهم شفاء تام أو جزئي ولم يحدث الشفاء عند مريضين بنسبة28.65.

– إن القيم الاحتمالية الناتجة عن اختبار ارتباط الاستجابة العلاجية بعمر المريض هي :

بالنسبة للعينة كاملة: كانت **P value = 0.045** وهي أكبر من 0.05% وبالتالي يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعمر المريض.

بالنسبة للمجموعة الأولى كانت **P value=0.775** وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعمر المريض.

بالنسبة للمجموعة الثانية كانت **P value =0.012** وهي أصغر من 0.05 وبالتالي يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية و عمر المريض.

8-دراسة التأثيرات الجانبية

الجدول رقم(17) تقييم التأثيرات الجانبية لدى المرضى في نهاية الدراسة بين مجموعتي العلاج

التأثير الجانبي		المجموعة الاولى (اللاتانبروست)		المجموعة الثانية (البيتاميتازون)		P value
		Count	N%	Count	N%	
فرط تصبغ	نعم	3	17.6%	0	0.0%	0.041
	لا	14	82.4 %	19	100%	
نقص تصبغ	نعم	0	0.0%	0	0.0%	
	لا	17	100%	19	100%	
ضمور	نعم	0	0.0%	0	0.0%	
	لا	17	100%	19	100%	
التهاب أجربة	نعم	0	0.0%	1	5.3%	0.961
	لا	17	100%	18	94.7%	
حكة	نعم	1	5.9%	0	%0.0	0.988
	لا	16	94.1%	19	%100	
حس حرقة	نعم	1	5.9%	0	0.0%	0.988
	لا	16	94.1%	19	100%	
حمامى	نعم	0	0.0%	1	5.3%	0.961
	لا	17	100%	18	%94.7	

– فرط التصبغ: حدث لدى 3 مرضى في المجموعة الأولى بنسبة 17.6% ولم يحدث عند أي مريض من المجموعة الثانية وبالمقارنة بين المجموعتين كانت **P value=0.041** وهي أصغر من 0.05 **وبالتالي يوجد فارق إحصائي لحدوث فرط التصبغ بين المجموعتين.**

– التهاب الأجربة: لم يحدث عند أي مريض من المجموعة الأولى بينما حدث عند مريض واحد من المجموعة الثانية بنسبة 5.3%، وبالمقارنة بين المجموعتين كانت P– value=0.961 وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي لحدوث التهاب أجربة بين المجموعتين.

– الحكة: حدثت عند مريض واحد من المجموعة الأولى بنسبة 5.9% ولم تحدث عن أي مريض من المجموعة الثانية، بالمقارنة بين المجموعتين كانت p value =0.988 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي لحدوث الحكة بين المجموعتين.

– حس الحرق: حدث لدى مريض واحد من المجموعة الأولى بنسبة 5.9% بينما لم يحدث عند أي مريض من المجموعة الثانية، بالمقارنة بين المجموعتين كانت0.988 = p value وهي أكبر من 0.05% وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي لحدوث حس الحرق بين المجموعتين.

– الحمامى: لم تحدث عند أي مريض من المجموعة الأولى، بينما حدثت عند مريض واحد من المجموعة الثانية بنسبة 5.3%، بالمقارنة بين المجموعتين كانت 0.961 =p value وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي لحدوث الحمامى بين المجموعتين.

– لم يحدث ضمور الجلد أو نقص التصبغ عند أي من المرضى في المجموعتين.

8- مناقشة النتائج وتحليلها:

- دخل الدراسة 40 مريض مصابين بحاصة بقعية موضعة على الفروة، تم تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعتين: المجموعة الأولى شملت 20 مريض تم علاجهم باللاتانبروست 0.005% لمدة 4 أشهر والمجموعة الثانية شملت أيضا 20 مريض تم علاجهم بالبيتاميتازون 0.05% لمدة 4 أشهر.

- أكمل الدراسة 36 مريض كان لديهم 45 آفة (حاصة بقعية) توزعوا على المجموعتين:
  - المجموعة الأولى 17 مريض لديهم 22 آفة.
  - المجموعة الثانية 19 مريض لديهم 23 آفة.

- توزع أفراد العينة إلى ذكور وإناث حيث بلغت نسبة الذكور في العينة 58.3% ونسبة الإناث 41.7% وهذا يتفق مع ما ذكر أنه لا يوجد فارق إحصائي بين إصابة الذكور والإناث(1).

- تراوحت أعمار أفراد العينة بين 1 -51 سنة، تم تقسيمهم إلى فئات عمرية، حيث كانت النسبة الأكبر(36.1%) للمرضى الذين تراوحت أعمارهم بين 11-20 سنة وبالمرتبة الثانية بنسبة 33.4% للمرضى الذين تراوحت أعمارهم بين 21-30 سنة، وهذا يتوافق مع ما ذكر سابقاً أن الهجمة الأولى للمرض تحدث غالبا قبل عمر الأربعين مع ذروة حدوث بين العقد الثاني والرابع(1).

- توزعت الآفات لدى أفراد العينة إلى آفة وحيدة ، آفتان وثلاثة آفات، حيث معظم المرضى كان لديهم آفة واحدة بنسبة 77.8% وهذا يوافق ما ذكرناه سابقاً أن الإصابة وحيدة في 80% من الحالات(1).

- تراوح قطر الآفات لدى أفراد العينة بين 10 -68 ملم وكانت النسبة الأكبر 51.2% للآفات بقطر بين 10-20ملم (50% في المجموعة الأولى و52.2% في المجموعة الثانية).

- توزعت الآفات حسب توضعها على الفروة إلى 5 نواحي: ناحية جبهية، جدارية، قفوية، صدغية وقمة الفروة، حيث كان أشيع توضع في الناحية الجدارية بنسبة 31.1%(31.8% في المجموعة الأولى و30.5% في المجموعة الثانية).

- تراوحت مدة الشكاية (عمر الآفات) بين 3 أيام وسنة ومعظم الآفات كانت بعمر شهر أوأقل بنسبة 75%(70.6% في المجموعة الأولى و78.9% في المجموعة الثانية)، مقابل 25% من الآفات كانت بعمر أكبر من شهر.

– من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة، وجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أفراد العينة حسب المتغيرات (الجنس – العمر –عدد الآفات – قطر الآفات – مكان التوضع – عمر الآفات) وفقاً لطبيعة المعالجة عند مستوى دلالة إحصائية a=0.05 أي أن المجموعتين متجانستين حسب المتغيرات السابقة.

– لدى مقارنة معدل الاستجابة العلاجية بين المجموعتين خلال فترة الدراسة لم نجد دلالة إحصائية على وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث الاستجابة للعلاج.

– **ولدى مقارنة الاستجابة العلاجية بين المجموعتين عند نهاية الدراسة،** حقق كلا الدوائين استجابة علاجية بنسبٍ متفاوتة، حيث بلغت نسبة المرضى الذين حققوا شفاءً سواء جزئياً أو تاماً **(41.1%**) في المجموعة الأولى (23.5% شفاء تام و17.6% شفاء جزئي) بينما في المجموعة الثانية كانت(**63.1%**) (42.1% شفاء تام و21% شفاء جزئي) **دون وجود فارق إحصائي بين المجموعتين ربما يعود ذلك إلى صغر حجم العينة المدروسة.**

– عند دراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية ومتغيرات العينة (عدد الآفات – عمر الآفات – قطر الآفات ،عمر المريض):

لم نجد فارق إحصائي بين الاستجابة العلاجية وعدد الآفات وكذلك لم نجد فارق إحصائي بين الاستجابة العلاجية وقطر الآفات، وأيضا لم نجد فارق إحصائي بين الاستجابة العلاجية وعمر الآفات نظراً لكون معظم المرضى كانت مدة الشكاية لديهم شهر أوأقل، ولكن وجد فارق إحصائي بين الاستجابة العلاجية وعمر االمرضى، حيث كانت الاستجابة للعلاج أقل عند المرضى بعمر أصغر من 10 سنوات وهذا يفسر بكون العمر الصغير للمرضى بين 5 و 10 سنوات من عوامل الإنذار السيء وإلى شيوع الأمراض التأتبية في هذا العمر والتي أيضاً تعتبر عامل إنذاري سيء .

عند دراسة التاثيرات الجانبية :

–**وجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث حدوث فرط التصبغ،** حيث حدث عند 3 مرضى من المجموعة الأولى بنسبة 17.6% ولم يحدث عند أي مريض من المجموعة الثانية، **وهذا يعود كما ذكرنا سابقاً إلى دور اللاتانبروست في تحريض خميرة التيروزيناز وزيادة تصنيع الميلانين ضمن الخلية الميلانية(140).**

-لم نجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث حدوث التهاب الأجربة، الحكة والحمامى وحس الحرقة وحدثت هذه التأثيرات عند نسبة ضئيلة جداً من المرضى.-لم يحدث ضمور جلدي أو نقص تصبغ عند أي مريض من مجموعتي الدراسة.

9 -المقارنة مع الدراسات العالمية

مقارنة مع دراسة مصرية بعنوان:

Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata (144)

أجريت عام 2013 -2014 وتم نشرها عام 2018

- حيث شملت الدراسة السابقة 100 مريض تم توزيعهم عشوائياً إلى 5 مجموعات، كل مجموعة تضم 20 مريض:

المجموعة الأولى: عولجوا باللاتانبروست بشكل دهون (lot) وبتركيز 0.1% مرتين يومياً.

المجموعة الثانية: عولجوا بالمينوكسيديل 5% بشكل دهون (lot).

المجموعة الثالثة: عولجوا بالبيتاميتازون فاليرات 0.05% بشكل محلول مرتين يوميا.

المجموعة الرابعة: عولجوا بالمشاركة بين اللاتانبروست والبيتاميتازون فاليرات.

المجموعة الخامسة: عولجوا بالدواء الغفل.

- وتم تقييم الإستجابة العلاجية بناءً لمقياس SEVERITY ALOPECIA (SALT) TOOL قبل وبعد العلاج حيث تم اعتماد مقياس يتراوح من 0 إلى 5 بحيث تكون:
  - A0: لاعودة نمو للأشعار (عدم شفاء)
  - A1: عودة نمو الأشعار بنسبة 1-24%(شفاء جزئي)
  - A2: عودة نمو الأشعار بنسبة 25-49%(شفاء جزئي)
  - A3: عودة نمو الأشعار بنسبة 50-74%(شفاء جزئي)
  - A4: عودة نمو الأشعار بنسبة 75-99%(شفاء تام)
  - A5: عودة نمو الأشعار بنسبة 100%(شفاء تام)

*سوف نقارن دراستنا فقط مع المجموعة الأولى والثالثة من الدراسة المصرية.

	دراستنا	الدراسة المصرية
نوع الدراسة	دراسة مقارنة تجريبية عشوائية غير معماة	دراسة مقارنة تجريبية عشوائية أحادية التعمية
مكان الدراسة	سورية، مشفى الأمراض الجلدية والزهرية	مصر، مشفى الأمراض الجلدية والزهرية وقسم التقانات الصيدلانية
سنة الدراسة	2020-2019	2014-2013
عدد المرضى	36 مريض	40 مريض
مدة الدراسة	4 أشهر متابعة المرضى كل شهر	20 أسبوع للعلاج و12 أسبوع لمتابعة النكس متابعة المرضى كل أسبوعين
ذراعي المقارنة	• Latanoprost 0.005% (eye drops) مرة يومياً • Betamethasone dipropionate 0.05% (cr) مرتين يومياً	• Latanoprost 0.1%(lot) مرتين يومياً • Betamethasone valerate (sol) مرتين يومياً
النتائج	مجموعة اللاتانبروست: • شفاء تام: 23.5 % • شفاء جزئي: 17.6% • عدم شفاء: 58.9% مجموعة البيتاميتازون: • شفاء تام: 42.1% • شفاء جزئي: 21% • عدم شفاء: 36.9%	مجموعة اللاتانبروست: • شفاء تام: 30% • شفاء جزئي: 30% • عدم شفاء: 40% مجموعة البيتاميتازون: • شفاء تام: 50% • شفاء جزئي: 20% • عدم شفاء: 30%

التأثيرات الجانبية	• فرط تصبغ: 17.6% في مجموعة اللاتانبروست • حس حرقة: 5.9 % في مجموعة اللاتانبروست • التهاب أجربة: 5.3 % في مجموعة البيتاميتازون • حكة: 5.9% في مجموعة اللاتانبروست • حمامى: 5.3 % في مجموعة البيتاميتازون	• حس حرقة: 10% في مجموعة اللاتانبروست • التهاب أجربة: 10% في مجموعة البيتاميتازون • حكة: 10 % في مجموعة اللاتانبروست
النكس	لم يدرس لدينا	• نكس حالة واحدة من مجموعة اللاتانبروست • نكس 4 حالات من مجموعة البيتاميتازون

- **مقارنة بين نتائج الدراستين :**

– في دراستنا: حقق الشفاء (جزئي أو تام) 7 مرضى بنسبة 41.1% في مجموعة اللاتانبروست و 12 مريض بنسبة 63.1% في مجموعة البيتاميتازون.

– في الدراسة المصرية: تم الشفاء (سواء جزئي أو تام) عند 12 مريض بنسبة 60% في مجموعة اللاتانبروست وعند 14 مريض بنسبة 70% في مجموعة البيتاميتازرون.

– يعود الفارق في نسبة الشفاء لصالح الدراسة المصرية في مجموعة اللاتانبروست ربما إلى استعمال تركيز أعلى وإلى اختلاف الشكل الصيدلاني للدواء وزيادة تواتر تطبيقه (في دراستنا كان اللاتانبروست بشكل محلول بتركيز 0.005%، طبق مرة واحدة أما في الدراسة المصرية فكان بشكل لوشن بتركيز 0.1%، طبق مرتين يومياً).

– لوحظ في دراستنا وجود فرق تصبغ كتأثير جانبي للعلاج باللاتانبروست، بينما لم يلاحظ ذلك في الدراسة المصرية.

❖ الخلاصة:

يعتبر كلاً من اللاتانبروست والبيتاميتازون فعالاً وآمناً في علاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة مع تأثيرات جانبية ضئيلة جداً.

❖ التوصيات:

– نوصي باستعمال اللاتانبروست 0.005% لعلاج الحاصّة البقعيّة الموضّعة مع الأخذ بعين الاعتبار إمكانية حدوث فرط تصبغ كأثر جانبي بنسبة ضئيلة، وذلك عند معالجة الحاصة البقعية في أماكن هامة جمالياً.

– إجراء دراسة على مجموعة أكبر من المرضى لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها.

– إجراء دراسات يتم فيها العلاج لمدة أطول مع دراسة النكس (لم يدرس لدينا).

– إجراء دراسات حول فعالية اللاتانبروست بتركيز أعلى وبأشكالٍ صيدلانيةٍ أخرى.

– إجراء دراسات لتقييم فعالية مشاركة اللاتانبروست والبيتاميتازون في علاج الحاصة البقعية.

❖ صور بعض المرضى قبل بدء العلاج وبعد العلاج

المجموعة الأولى (اللاتانبروست)

(1)

قبل العلاج

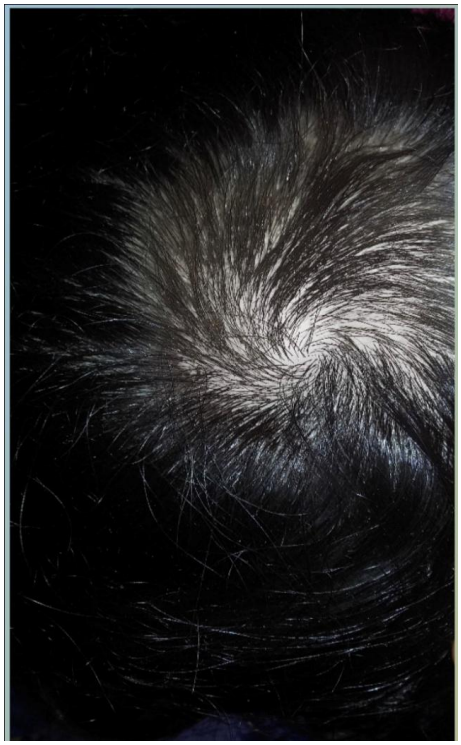
بعد العلاج (شفاء تام)

(2)

قبل العلاج

شفاء جزئي

شفاء تام



المجموعة الثانية(البيتاميتازون)

قبل العلاج

بعد العلاج (شفاء تام)

❖ الملحق

فهرس الصور

صورة (1) الدورة الشاذة للأجربة الشعرية في الحاصة البقعية 13

صورة (2) الحاصة البقعية سريرياً.....16

صورة (3) أشعار علامة التعجب 16

صورة (4) عدم إصابة الأشعار البيضاء.....17

صورة (5) حاصة كلية.....18

صورة (6) حاصة ثعبانية.....18

صورة (7) مظهر سرب النحل (الرشاحة اللمفاوية).....19

صورة (8) تقييم شدة الحاصة SALT I.....20

صورة (9) SALT II.....21

فهرس الجداول

جدول (1) توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج 50

جدول (2) توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج 51

جدول (3) توزع المرضى حسب الفئات العمرية على مجموعتي العلاج.....52

جدول (4) توزع الآفات حسب القطر الأكبر للآفة على مجموعتي العلاج 54

جدول (5) توزع المرضى حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج.....55

جدول (6) توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج 57

جدول (7) توزع الآفات حسب مكان توضعها على مجموعتي العلاج.....58

جدول (8) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى 60

جدول (9) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية.....62

جدول (10) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة.....63

جدول (11) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الرابعة.....65

جدول (12) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية الدراسة 66

جدول (13) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية وعدد الآفات على مجموعتي العلاج 68

جدول (14) توزع الآفات حسب الاستجابة العلاجية و قطر الآفة على مجموعتي العلاج.....70

جدول (15) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية ومدة الشكاية على مجموعتي العلاج.....72

جدول (16) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية والفئات العمرية على مجموعتي العلاج.....74

جدول (17) تقييم التأثيرات الجانبية لدى المرضى في نهاية الدراسة بين مجموعتي العلاج.....77

فهرس المخططات البيانية

مخطط (1) توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج 50

مخطط (2) توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج 51

مخطط (3) توزع المرضى حسب الفئات العمرية على مجموعتي العلاج.....53

مخطط (4) توزع الآفات حسب القطر الأكبر للآفة على مجموعتي العلاج 54

مخطط (5) توزع المرضى حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج.....56

مخطط (6) توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج 57

مخطط (7) توزع الآفات حسب مكان توضعها على مجموعتي العلاج.....59

مخطط (8) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الأولى 61

مخطط (9) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثانية.....62

مخطط (10) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة الثالثة.....64

مخطط (11) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في الجلسة
الرابعة.....65

مخطط (12) توزع العينة حسب نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية
الدراسة.....67

مخطط (13) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية وعدد الآفات على مجموعتي
العلاج.....69

مخطط (14) توزع الآفات حسب الاستجابة العلاجية و قطر الآفة على مجموعتي
العلاج.....71

مخطط (15) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية ومدة الشكاية على مجموعتي
العلاج.....72

مخطط (16) توزع المرضى حسب الاستجابة العلاجية والفئات العمرية على مجموعتي
العلاج.....75

❖ المراجع

1. Messnger A, Sinclair R. Aquired Disorders of Hair. Rook's Textbook of Dermatology 9th ed, chapter 89.UK. 2016:2292-98.
2. Koo JY, Shello WV, Hallman CP, et al. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders*. Int J Dermatol* 1994;33: 849-50.
3. Tosti A, Bellavista S. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:438–41.
4. Messenger AG,McKillop J, Farrant P, *et al*. British Association of Dermatologists guidlines for the management of alopecia areata 2012*. Br J Dermatol* 2012; 166:916.
5. Hebra F, Kaposi M. On Disease of the Skin Including the Exanthemata. Translated by W Tay. London: New Sydenham Society, 1867:206–18.
6. Van Scott EJ. Morphologic changes in pilosebaceous units and anagen hairs in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1958;31:35–43.
7. Pratt CH, King LE, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 16;3:17011.
8. Fricke ACV, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:397-403.
9. McDonagh AJ, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata*. Dermatol Clin* 1996;14:661–70.
10. McElwee KJ, Yu M, Park SW, *et al*. What can we learn from animal models of alopecia areata? Dermatology 2005;211:47–53.
11. Paus R, Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013;16:S25–7.

12. Xing L, Dai Z, Jabbari A, *et al*. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lympho- cytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med* 2014;20(9):1043–9.

13. Eckert J, Church RE, Ebling FJ. The pathogenesis of alopecia areata. *Br J Dermatol* 1986;114:337-47.

14. Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986;114:337–47.

15. Thies W. Vergleichende histologische Untersuchungen bei Alopecia areata und narbig-atrophisierenden. *Arch Klin Exp Dermatol* 1966;227:541-9.

16. McDonagh AJG, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. *Dermatol Clin* 1996;14:661–70.
17. Van der Steen P, Traupe H, Happle R, *et al*. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol* 1992;72:373–5.
18. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, *et al*. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:627–32.
19. Omens DV, Omens HD. Alopecia areata in twins. *Arch Dermatol* 1946;53:193.
20. Weidmann AI, Ziion LS, Mamelok AE. Alopecia areata occurring simultaneously in identical twins. *Arch Dermatol* 1956;74:424–6.
21. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007;117:2019–27.
22. Morling N, Frentz G, Fugger L, *et al*. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. *Dis Markers* 1991;9:35–42.
23. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, *et al*. Human leukocyte antigen-DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;103:758–63.
24. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, *et al*. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:757–64.
25. De Andrade M, Jackow CM, Dahm N*, et al*. Alopecia areata in

families: association with the HLA locus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:220–3.
26. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, *et al*. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature* 2010;466:113–17.
27. Greeberg SI. Alopecia areta: a psychiatric survey. *Arch adermatol* 1955;72:454-7.
28. De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DM, *et al*. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata-a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:429–33.
29. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia:A psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:8.
30. Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, *et al*. Roles of stress, stress perception and triat-anxiety in the onest and course of alopecia areata.*J Dermatol*. 2003;30:871-8.
31. Zhang X, Weinberg J, Shapiro J, *et al*. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1527-38.
32. Rodriguez TA, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. Onest of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:137-9.
33. Wise R, Kiminyo K, Salive M. hair loss after vaccination. *JAMA*.1997;278:1176-1178.
34. McCusker M, Sidbury R. Nutrition and skin: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2016;34:698-709.
35. Yasmeen J B, Insha L, Rauf M, Iffat H, et al. Vitamin D Level in Alopecia Areata. *Indian J Dermatol*. 2017;62:407-10.
36. Chen CH, Wang KH, Lin HC, *et al*. Follow-up study on the relationship between alopecia areata and risk of autoimmune diseases. *J Dermatol*. 2015;43:228-229.
37. Garzorz N. Dissecting susceptibility from exogenous triggers: the model of alopecia areata and associated inflammatory

skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2429-35.

38. Ranawaka RR, An observational study of alopecia areata in Sri Lankan adult patients*. Ceylon Med J*. 2014;59:128-31.
39. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M, National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases of alopecia areata. J *Am Acad Dermatol* 2009;61:581-91.
40. Alkhalifah A, Alopecia areata update*. Dermatol Clin*. 2013;31:93-108.
41. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:240.
42. Whiting DA, Histopathologic features of alopecia areata: a new look, *Arch Dermatol* 2003;139:1555.
43. Wiesner-Menzel L, Happle R. Intrabulbar and peribulbar accumulation of dendritic OKT 6-positive cells in alopecia areata*. Arch Dermatol Res* 1984;276:333–4.
44. Cotsarelis G, Sun TT. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell* 1990;61:1329–37.
45. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, *et al*. Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. National Alopecia Areata Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:440–7.
46. Pomeranz AJ, Sabnis SS. Tinea capitis: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs*. 2002;4:779-83.
47. Walsh KH, McDougle CJ. Trichotillomania. Presentation, etiology, diagnosis and therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:327-33.
48. Feureman EJ. Congenital temporal triangular alopecia. Cutis 1981;28:196-7.
49. Sinclair R. Male pattern androgenic alopecia. BM/1998;317:865-9.
50. Olsen EA. Bergteld VF, Costarelis G, *et al*. Summary of Northe America Hair. Research society (NAHRS)-sponsored

workshop on cicatricial alopecia, Duke University Medical Center, Feb 10 and 11, 2001. *J Am Dermatol* 2003;48:103-10.

51. Lee JY, Hsu ML. Alopecia syphilitica, a simulator of alopecia areata: histopathol- ogy and differential diagnosis. *J Cutan Pathol* 1991;18:87–92.
52. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J am Acad Dermatol* 2002; 47:809.
53. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, *et al*. Alopecia areata update: part 1. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis, *J Am Dermatol* 2010: 62:177.
54. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, *et al*. Evaluation, diagnosis of the hair loss patient: part 2, Trichoscopic and laboratory evaluations. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71: 431.
55. Lee S, Lee YB, Kim BJ, *et al*. Screening of thyoid function and autoantibodies in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1410.
56. Patel D, Li P, Bauer AJ, *et al*. Screening Guidelines for Thyroid Function in children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol* 2017; 153:1307.
57. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs*. East African Ned J.* 1994;71:674-5.
58. Fuentes-Duculan J. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment*. Exp Dermatol*. 2016;25:282-6.
59. Frank Spano, Jeff C Donovan. Alopecia areata . part2: treatment. Can Fam Physician. 2015;61:757-61.
60. Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections*. J Drugs Dermatol*. 2009;8:909-12.
61. Chu TW, Aljasser M, Alharbi A, *et al*. Benefit of different concentration of intralesional triamcinolon acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73:338.

62. Yee BE, Tong Y, Goldenberg A, *et al*. Efficacy of different concentration of intralesional triamcinoloe acetonide for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr. 82 (4):1018-1012.
63. Charuwichitratana S, Wattanakari P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream*. Arch Dermatol*. 2000;136:1276-7.
64. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, *et al*. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial*. J Eur Acad Dermatol venereal*. 2006;20:1243-7.
65. Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1983;63:49–52.
66. Wiesman MC, Shapiro J, MacDonald N, *et al*. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol*. 2001 Aug. 137(8):1063-8.
67. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1980;267:109-14.
68. Lew BL, Shin MK, /sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jan; 60(1):85-93.
69. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, *et al*. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Dermatol* 2003; 49:96.
70. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1467–73.
71. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996;35:133–6.
72. Nakajima T, Inui S, Itami S. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata: study of 139 patients. *Dermatology* 2007;215:320–4.
73. Adel Alsantal. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4:107-115.
74. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, *et al*. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidile plus anthralin*. Arch Dermatol*. 1990;126:756-9.

75. Fiedler-Weiss VC, buys CM. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata*. Arch Dermatol* 1987;123:1491-3.
76. Farshi S, Mansouri P, Safar F, *et al*. Could azathioprine be considered as atherapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. *Int J Dermatol* 2010; 49:1188.
77. Vano-Galvan S, Hermosa-Gelbard A, Sanchez-Neila N, *et al*. Treatment of recalcitrant adult alopecia areata universalis with oral azathiorine. *J Am Dermatol* 2016; 74:1007.
78. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata; a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:850.
79. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, *et al*. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. *JAMA Dermatol* 2019; 153:600.
80. Liu LY, King BA. Ruxolitinib for the treatment of severe alopecia areata*. J Am Acad Dermatol* 2019; 80:566.
81. Bokhari L, Sinclair R, Treatment of alopecia universalis with topical janus kinase inhibitors- a double blind, placebo, and active controlled pilot study*. Int J Dermatol* 2018; 57:1464.
82. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol 2018*; 78:1207.
83. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80:120.
84. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:541.
85. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol. 2000;42:549-66.
86. Rossi A, Cantisani C, Melis L. et al.Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2012;6(2):130-136.
87. Bearden W, Anderson R, Trichiasis associated with prostaglandin analog use. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2004;20:320-2.
88. Coronel-Perez IM, Rodrigues-Rey EM, Camacho-Martinez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia areata universalis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:481-5.

89. Das C, Ghorami RC, Chatterjee T, et al. Comparative assessment of topical steroids, topical tretenoin (0.05%) and dithranol paste in alopecia areata*. Indian J Dermatol*. 2010;55:148-9.
90. Talpur R, Vu J, Bassett R, *et al*. Phase I/II randomized bilateral half- head comparison of topical bexarotene 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol 2009*; 61:592.e1.
91. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, *et al*. Capsaicin vs clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1451-3.
92. Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, *et al*. 308-nm excimer laser therapy in alopecia areata. *Am Acad Dermatol* 2004; 51:837.
93. Al-Mutairi N. 308 excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007; 33:1483.
94. Raulin C, Gundogan C, Greve B, *et al*. Excimer laser therapy of alopecia areata –side-by-side evaluation of a representative area. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:524.
95. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P*, et al*. A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled, half-head study of evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata *Br J Dermatol* 2013; 169:690.
96. Albalat W, Ebrahim HM, Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2019 May 10.
97. Taylor CR, Hawk JL, PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years, experience at St John Institute of Dermatology*. Br J Dermatol*. 1995;133:914-8.
98. Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, *et al*. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen*. J Eur Acad Dermatol Vevereol*. 2005;19:552-5.
99. Mitchell AJ, Douglass MC: Topical photochemotherapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1985;12:644-9.

100. Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, *et al*. Effects of psoralen-UVA-Turban in alopecia areata. *Skinmed*. 2006;5:64-8.
101. Shapiro J, Lui H, Tron V, *et al*. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:114-7.
102. Kim BJ, Min SU, Park KY, *et al*. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. *J Dermatol Treat*. 2008;19:216-20.
103. Lee D, Hong SK, Park SW, *et al*. Serum levels of IL-18 and s IL-2R in patients with alopecia areata receiving combined therapy with oral cyclosporine and steroids*. Exp Dermatol*. 2010;19:145-7.
104. Gupata AK, Ellis CN, *et al*. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis*. J Am Acad Dermatol* 1990; 22:242-50.
105. Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti, et al. Treatment of alopecia areta with simvastatine/ezetimibe*. J Am Acad Dermatol* 2015;72:359.
106. Ali A, Martin JM 4th. Hair growth in patients with alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe. *J Drugs Dermatol* 2010; 9:62.
107. Robins DN. Case reports: Alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:946.
108. Shin BS, Furuhashi T, Nakamura M, *et al*. Impaired inhibitory function of circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in alopecia areata. *J Dermatol Sci* 2013; 70:141.
109. Castela E, Le Duff F, Butori C, *et al*. Effects of low-dose recombinant interlukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol* 2014; 150:748.
110. Plonka PM, Handjiski B, Popik M, *et al*. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo-preliminary observations*. Exp Dermatol*. 2005;14:844-53.

111. Lee SY, Nam KS, Seo YW*, et al*. Analysis of serum zinc and copper levels in alopecia areata*. Ann Dermatol*. 1997;9:239-41.
112. Abdel Fattah NS, Atef MM, Al-Qaradaghi SM. Evaluation of serum zinc level in patients with newly diagnosis and resistant alopecia areata*. Int J Darmatol*. 2016 Jan. 55 (1):24-9.
113. Lux-Battistelli C. Combination therapy with zinc gluconate and PUVA for alopecia areata totalis: an adjunctive but crucial role of zinc supplementation. *Dermatol Ther*. 2015 Jul-Aug. 28 (4)235-8.
114. Anderi R, Makdissy N, Azar A, *et al*. Cellular therapy with human autologous adipose-derived adult cells of stromal vascular fraction for alopecia areata. Stem Cells Res Ther. 2018 May 15. 9 (1):141.
115. Isabel C, Francisco A. Topical Corticosteroids. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th Ed, chapter 216. 2017; 2655-9.
116. Brazzini B, Pimpinelli N: New and established corticosteroids in dermatology*. Am J Clin Dermatol*. 2002;3:47.
117. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G: Mechanism of anti-inflammatory action of immunosuppression by glucocorticoids: Negative interference of activated glucocorticoid receptor with transcription factors. *J Neuroimmunol*. 2000;109:16.
118. Biola A, Ballardy M: Mode of action of glucocorticoids. *Presse Med*. 2000;29:215.
119. Katchman SD: A transgenic mouse model provides a novel biological assay of topical corticosteroid potency*. Arch Dermatol*. 1995;131:1274.
120. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS: Glucocorticosteroids in T cell development and function. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:309.
121. Almawi WY: Partial mediation of glucocorticoid antiproliferative efects by lipocortins*. J Immunol*. 1996;157:5321.

122. Schoepe S: Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol*. 2006;15:406.
123. Oikarinen A : The molecular basis of glucocorticoid-induced skin atrophy topical glucocortcoid apparently decreases both collagen synthesis and the corresponding collagen mRNA level in human skin in vivo*. Br J Dermatol*. 1998;139:1106.
124. Gebhardt C: Dermal hyaluronan is rapidly reduced by topical treatment with glucocorticoids. *J Invest Dermatol*. 2010;130:141.
125. Bonifazi E, Garofalo L, Lospalluti M. Granuloma gluteal infantum with atrophic scar: clinical and histological observation in eleven cases. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:23-9.
126. Mimesh S, Pratt M: Allergic contact dermatitis from corticosteroids: Reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. Dermatitis. 2006;17:137.
127. Issakson M: Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. A multicentre study of the EECDRG. Contact Dermatitis.2000;42:27.
128. Cor nell RC, Stoughton RB. Six month controlled stydy of effect of desoximetasone and betamethasone-17-valerate on the pituitary-adrenal axis. *Br J Dermatol* 1981;105:91-5.
129. Walsh P, Aeling JL, Huff L, *et al*. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:501-3.
130. Turpienen M. Adrenocortical respons to adrenocorticotrophic hormone in relation to duration of topical therapy and percutaneous absorption of hydrocortisone in children with dermatitis*. Eur J Paediatr* 1989;148:729-31.
131. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, *et al*. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1-15.
132. Lagos BR, Maibach HI: Frequency of application of topical corticosteroids: An overview*. Br J Dermatol*. 1998;139:763.
133. Singh G et al: Tachyphylaxis to topical steroids measured by histamine-induced wheal suppresion. *Int J Dermatol*.1986;25:324.

134. Hughes J, Rustin M: Corticosteroids*. Clin Dermatol*. 1997;15:715.
135. Gilbertson EO. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppresion: Clinical considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:318.
136. Tripathy K, Greetha R. Latanoprost. Updated 2021 Feb 14. StatPearls.
137. Colombe L, Vindrios A, Michelet JF*, et al.* Prostaglandin metabolism in human hair follicle*. Exp Dermatol*. 2007;16:762-9.
138. Bernard BA, Michelet JF, Colombe L. Prostanoid receptors in anagen human hair follicles*. Exp Dermatol*.2008;17:63-72.
139. Wolf R, Matz H, Zalish M*, et al*. Prostaglandin analogs for hair growth: great expectations. *Dermatol Online J*. 2003;9:7.
140. Grieson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and pigmentation*. Jpn J Ophthalmol*. 2004 Nov-Dec;48(6):602-12.
141. Johnstone M. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophtalmol* 1997;124:544-547.
142. Uno H, Zimbrick M, Albert D, *et al*. Effect of latanoprost on hair growth in the bald scalp of the stump-tailed Macaque: A pilot study*. Acta Derm Venereol (Stockh)* 2002;82:7-12.
143. Michelet J, Commo S, Billoni N, *et al*. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possiple explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol* 1997;108:205-209.
144. El-Ashmawy A, El-Maadaw I, El-Maghraby G. Efficacy of topical latanoprost versus minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata, *Journal of Dermatological Treatment*, 2018;29:1, 55-64.