الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التّعليم العالي
جامعة دمشق
كليّة الطبّ البشري
قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة

دراسة مقارنة بين فعاليّة الدّيلتيازم والأملودبين في علاج الشّرث.

Comparative Study between The Efficacy of Diltiazem and Amlodipine in the Treatment of Chilblains.

بحث علميّ أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلديّة والزّهريّة

مقدّم البحث: طالبة الدّراسات آسيا صفوح صوّان .
إشراف :أ. م. د. منال صلاح الدّين محمّد.

2017-2016

الفهرس

- مقدّمة نظريّة عن الشّرث ⟸ 2
- التّشريح المرضي للشّرث ⟸ 6
- أنواع أخرى للشّرث ⟸ 8
- التّشخيص التّفريقي ⟸ 9
- حاصرات الكلس. ⟸ 13
- الدّيلتيازم. ⟸ 21
- الاملودبّين. ⟸ 26
- الدراسة العمليّة :
  - مبررات البحث ⟸ 31
  - الطرق والمواد المستخدمة في البحث ⟸ 32
  - وصف العيّنة ⟸ 41
  - مقارنة بين أوّل زيارة وبعد اسبوعين . ⟸ 53
  - مقارنة بين بعد أسبوعين علاج وبعد شهر. ⟸ 62
  - مقارنة بين بعد شهر من العلاج وبعد شهر من إيقاف العلاج. 70
  - مقارنة التأثيرات الجانبيّة للدّوائين . ⟸ 79
  - مقارنة رضى المرضى عن العلاج . ⟸ 81

- مناقشة النّتائج ⟸ 82
- صور المرضى ⟸ 85
- المقارنة مع الدّراسات العالميّة ⟸ 91
- التّوصيات و الاقتراحات. ⟸ 94
- المراجع ⟸ 95

مقدّمـــــة :

تعريف الشّرث : (1 – 4)

الشّرث هو آفة التهابيّة موضعيّة مسبّبة بالتّعرّض المستمر للبرد بدرجة حرارة لاتصل إلى درجة التّجمّد، بشكل آفات انتهائيّة حماميّة إلى بنفسجيّة حاكّة أو \و مؤلمة، وقد يكون الشّرث بدئي أو ثانوي.

وبائيّات الشّرث : (1)

يشيع الشّرث في المناطق المعتدلة الّتي يكون الشّتاء فيها بارداً و رطباً، وهو أقل ملاحظةً في المناطق ذات المناخ البارد الشّديد حيث تكون تدفئة المنازل والملابس المدفّئة من الأمور الضروريّة.

كما يختلف توزّع الشّرث باختلاف المناخ السّائد، فبريطانيا ذات المناخ الرّطب لديها معدّل وقوع سنوي للشّرث يقدّر ب10%، كما سجّلت تجمّعات لحالات الشّرث من هونغ كونغ خلال شهري كانون الثّاني و شباط ، مع تراجع لمعظم الحالات خلال عدّة أسابيع عندما يعتدل الطّقس (2).

علاقة الشّرث بالعمر :(1)

يشيع الشّرث في الأعمار الفتيّة و النساء متوسّطات العمر والأطفال .

ويجب أن نضع في الاعتبار أنّ ظهوره عند كبار السّنّ قد يكون مؤشّراً على مرض جهازي

علاقة الشّرث بالجنس: (1 – 4)

تصاب النّساء بالشّرث أكثر من الرّجال .

التّظاهرات السّريريّة: (1 – 4)

إنّ تظاهرات الشّرث جلديّة بمعظمها، وتتظاهر الآفات الشّرثيّة الجلديّة بعد 12 -24 ساعة من التّعرّض للبرد كبقع ، حطاطات ، عقيدات أو لويحات حمراء إلى بنفسجيّة، و قد تشكّل حويصلات أو قد تتقرّح.

غالباً ماتتطوّر الآفات بشكل حاد، مفرد أو عديد، وبالنّسبة لآفات الشّرث الّتي تحدث في مناطق النّهايات، تكون مرتبطة بحس حرقة أو حكّة، وتستمر من أسبوع إلى ثلاثة أسابيع.

التّوزّع والانتشار:(1 – 4)

الأماكن الوصفيّة تتضمّن السلاميّات القريبة لأصابع اليدين والقدمين – الوجه الرّاحي لأصابع القدم – الأنف – الأذن، وإنّ اختلاف تموضعها بين شخص و آخر قد يتبع عامل الوراثة.

رجل مسن 63 عام يعاني من شرث يتظاهر كلويحات انتهائيّة بنفسجيّة مع فقاعات.

لويحات وبقع حماميّة على الوجه الرّاحي للأصابع.

منطقة إقفار وبقع حماميّة على إصبع الإبهام .

تظاهرات الشّرث على الوجه الأمامي والجانبي للأصابع عند فتاة 18 عام.

التّشريح المرضي للشّرث : (1، 4_13)

إنّ الشّرث ناجم عن استجابة وعائيّة غير طبيعيّة للبرد حيث يحدث تقبّض وعائي(1)،

كما تبيّن وجود زيادة في القطر للأوعية الشّعريّة للطيّة الظفريّة، وزيادة في القطر القمّي الشّعري عند مرضى الشّرث بغض النّظر عن النشاط الفيزيائي، مما يقترح وجود التّأذّي العضوي في الدوران الشعري.

غالبا ما يشخّص الشّرث بالاعتماد على الموجودات السّريريّة، لكن قد يُستعان بالخزعة لاستبعاد بعض العمليّات الالتهابيّة في الحالات المزمنة الصّعبة.

عادةً ما تكون الخزعة بالمخرم (punch biopsy) كافية، حيث يلاحظ نخر necrosis و سُفاج spongiosis متنوع الشّدّة في البشرة، كما يوجد وذمة كثيفة Intense edema ضمن الأدمة الحليميّة، كما يشاهد رشاحة لمفاويّة حول وعائيّة سطحيّة وعميقة، وهو ما يُوصف ب ((fluffy edema)) لجدر الأوعية، وقد يتواجد التهاب اوعية لمفاوي Lymphocytic Vasculities .

و بالنّتيجة فإنّ التشريح المرضي مبنيّ على مبدأ تأذّي الأوعية الدّقيقة وتراجع في قدرتها على التّقبّض الوعائي مع التّعرّض المتلاحق للبرد.

الأسباب :

السّبب المباشر للشّرث هو التّعرّض للبرد، وبشكل نوعي أكثر، التّعرّض لكل من البرد المعتدل الّذي لا يصل للتّجمّد، إضافةً للرّطوبة، كما أنّ الرّضوض الصّغيرة قد تكون من العوامل المحرّضة للشّرث العرضيّ في مناطق النّهايات. (15-16)

من أسباب الشّرث الأخرى (17):

- قصّة شرث لدى أقرباء الدّرجة الأولى.
- حس نمل وخدر في اصابع اليدين والقدمين.
- تكرار غسل اليدين القدمين وفرط التّعرّق.(3)
- قلّة استهلاك الشّاي خلال اشهر الشّتاء. (18)

الشّرث المزمن قد يكون ثانوي للعديد من الأمراض الجهازيّة (19 - 26)

1. اللوكيميا النقوية المزمنة.
2. القهم العصبي.
3. dysproteinemia
4. فقر الدّم كبير الكريّات.
5. اعتلال الدّم بالرّاصات الباردة، اعتلال الدّم الفيبريني بالرّاصات الباردة .
6. متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
7. داء رينو.
8. الدّاء الزّلاقي.

كمتا أنّ مشعر كتلة الجسم المنخفض قد يؤهّب للشّرث.(3-6)

أنواع أخرى للشّرث:

تورّم القدمين kibes (التهاب السّبلة بالبرد في الفروسيّة):

لويحات حماميّة مزرقّة تحدث على الوجه الوحشي لأعلى الفخذين عند النّساء اللّواتي يمتطين الأحصنة، وهو يوصّف نسيجيّاً بارتشاح حول وعائي كثيف يمتد إلى الشّحم تحت الجلد.

الذّئبة الحماميّة الشّرثيّة (85-86) :

لويحات بنفسجيّة شرثيّة تظهر بشكل دائم على الوجه الظّهري للمفاصل بين السّلاميّة، غالباً مع إيجابيّة أضداد النَوى anti nuclear antibodies(ANA)، أو العامل الرّثياني Rhumatoid FACTOR (RF). هنالك دليل نسيجي وتألّقي مناعي على وجود الذّئبة في آفات الجلد. نصف المرضى (50%) لديهم آفات قرصيّة ذئبيّة مشاركة على الوجه، و15%يطوّرون ذئبة جهازيّة.

الشّرث المسبّب بالأدوية :

تمّ تسجيل حالات عن الشّرث المسبّب بدواء ال sulindac .(27)

التّشخيص التّفريقي:

1. زراق النّهايات
2. الصُمة (قيحيّة – كوليستروليّة) embolism.
3. إقفار Ischemia .
4. احمرار الطّرف المؤلم Erythromelalgia .
5. متلازمة Nakajo-Nishimura.
6. متلازمة الأصابع البنفسجيّة التّالية للكومارين.
7. احمرار الدّم Polycythaemia.
8. ظاهرة رينو Raynaud's phenomenon.
9. رض.
10. اختلاطات حادّة للسّاركوئيد.
11. الحمامى عديدة الأشكال Erythema multiformis.
12. التهاب الأوعية مفرط الحساسيّة Vasculitis.

والشّرث مختلف عن عضّة الصّقيع (frostbite) وانخفاض حرارة الجسم (hypothermia)، وهي تظاهرات ثلاث تعتمد على الظّروف الخارجيّة من حرارة ورطوبة، كما تعتمد على على الحالة الاغتذائيّة، درجة التّعب، ترطيب الجسم، الملابس و الحساسيّة للبرد، حيث أنّ (28 – 29 – 30):

Hypothermia : يحدث فيها الوفاة عند انخفاض حرارة الجسم عن 25 درجة مئوية.

Frostbite : تحدث عند تعرّض النّسيج لحرارة(4-) درجة مئويّة أو أقل.

الّدراسات المخبرية:(31)

❖ تعداد وصيغة الدّم CBC Cell Blood Count وسرعة التّثفّل sedimentation rate :

وهي تحاليل يجب أن نقوم بها لاستبعاد اللّوكيميا.

❖ أضداد الفوسفوليبيد Antiphospholipid antibody :

بمراجعة عدد من مرضى الشّرث، تبيّن وجود زيادة بوقوع متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.

❖ اختبارات الأضداد القريّة Cryoglobulins, cryofibrinogen, and cold agglutinin testing :

وهي عادة ما تكون غائبة، ولكن يجب اعتبارها جزء من التّقييم المخبري لمريض الشّرث المزمن.

و بسبب نتائج المسح القرّي السّلبيّة الكاذبة القليلة المصادفة، يمكن اعتبار التحرّي عن أضداد التهاب الكبد سي hepatitis C أو العامل الرّثياني rheumatoid factor كعلامة على اعتلال الدّم بالرّاصّات القرّيّة في الحالات المذكورة.

❖ أضداد النّوى(ANA) Antinuclear antibody : (31)

آفات الشّرث قد تحدث في حالة الذّئبة الحماميّة، كما تبيّن وجود ارتفاع في ANA عند بعض المرضى النّاكسين.

❖ رحلان بروتينات المصل Serum Protein Electrophoresis (SPEP) و quantitative immunoglobulins:

حيث تبيّن برحلان البروتينات وجود ارتفاع في قيمة الألبومين عند بعض مرضى الشّرث.

- ❖ Dysproteinemis و فقر الدّم كبير الكريّات : حيث يسبّبان زيادة في كثافة المصل، و قد يترافق ذلك مع الشّرث.

العلاقة بين الشّرث والحمية الغذائيّة:

الجسم النحيل قد يكون مترابط مع فعاليّة وعائيّة جلديّة مرتفعة، مما يستوجب على الطبيب الحذر، حيث أنّ هذه المجموعة قد تحمل خطورة أو قد تحتاج لمداخلة غذائيّة لتخفيف شدّة الشّرث(6)

علاقة الشّرث مع النّشاط :

التّدفئة الوقائيّة للنّهايات، وتقليل التّعرّض للبرد قد يقي من النّكس، كما أنّ إصلاح الدّوران الدّموي عبر تجنّب اللّاحركيّة قد يكون مساعد.(18)

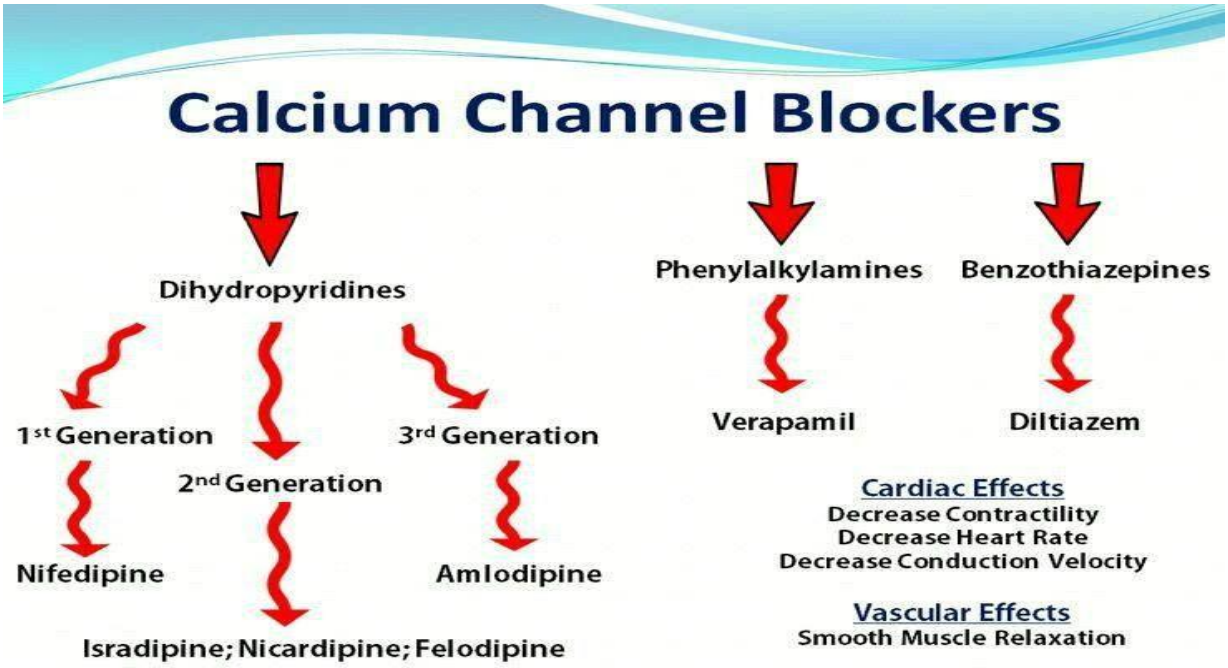
العلاج (34 – 42) :

إذا حدث الشّرث فإنّ العلاج عرضي في البدء مع التدفئة، كما أنّ تجنّب التّدخين قد يساعد في تخفيف الشّرث (33) ثمّ يمكن البدء ب :

1. السّتيروئيدات الموضعيّة أو الجهازيّة.
2. الموسّعات الوعائيّة.
3. oral pentoxifylline
4. كالسيوم وريدي متبوع بحقن عضلي للفيتامين K.
5. التّشعيع بأشّعة B فوق بنفسجيّة (تمّ تداوله في الأدب).
6. Oral nicotinamide

7. تم وصف الأشعة فوق البنفسجيّة بحيث تُعطى في بداية موسم البرد للوقاية من تفشّي الشّرث عند الأشخاص المعرّضين. على كلّ حال، فإنّه على الأقل في دراسة واحدة ثنائيّة التّعمية، فإنّ العلاج الشّعاعي بالأشعّة فوق البنفسجيّة ultraviolet Therapy لم يكن ذو قيمة في الوقاية من الشّرث.(32)

حاصرات الكلس:



آليّة عمل الدّواء: (43 – 51)

•تعمل حاصرات قنوات الكلس عن طَريقِ تَوسيع الأوعية الدَّموية في الجسم لخفض ضَغط الدَّم، وتَحسين إمدادِ القَلب بالدَّم والأكسجين، وتقليل الجهد الواقِع على القلب ليقوم بضخِّ الدم بجهدٍ أقل.

•تُؤثِّر حاصرات الكلس في القلب والأوعية الدَّموية؛ وهي تبطِئ حركةَ الكالسيوم من خلال الخَلايا العضليَّة التي تُوجَد في جدران الأوعية الدَّموية، وبذلك تؤدِّي إلى اثنتين من النَّتائج:

أَوَّلاً: تقلِّل من سرعة القلب؛ ونتيجةً لذلك، يَستخدِم القلبُ طاقةً أقل، وتَخفُّ آلامُ الذَّبحة الصَّدرية.

ثانياً: يكون للدَّواء تأثيرٌ في تَوسيع الأوعية الدَّموية، ممَّا يُقلِّل من ضغط الدَّم.

و تقسم حاصرات الكلس إلى ثلاث مجموعات (43، 50) :

1) البيريدين ثنائي الهيدروجين ، وتشمل النيفيدبّين Nifedipine، الأملودبّين Amlodipine والفيلودبّين Felodipine .
2) البيريدين غير ثنائي الهيدروجين ، وتشمل ديلتيازم Diltiazem، فيراباميل Verapamil.
3) هناك نوع ثالث لايمكن اعتباره من حاصرات الكالسيوم وإنما يعتبر مضاد للهستامين مع نشاط لغلق قنوات الكالسيوم وهناك دواء واحد من هذا الصنف وإسمه فلونارزين.

كما تبيّن أنّ حاصرات الكلس تلعب دوراً هامّاً في تثبيط نمو وتكاثر العضلات الملس في جدران الاوعية وفي تثبيط الخلايا صانعات اللّيف، كما انّها تثبّط صناعة وتركيب اللّحمة خارج الخلويّة البروتينيّة (الكولاجين – الفيبرونكتين – البروتيوغليكان).(52 - 55)

وهي تلعب دور معدّل مناعي بحيث تؤثّر على اللّمفاويّات وتثبّط تشكل الجذور الأكسجينيّة الحرّة وعمليّة البلعمة الذتي تقوم بها العدلات، كما أنّ تجمّع الصفيحات ونزع تحبّب الخلايا البدينة يتراجع أيضاً.(56 – 72)

كل هذه الميّزات جعلت من حاصرات الكلس علاج منتخب لعدد من الأمراض الجلديّة : (73 – 78)

1. Erythromelalgia احمرار الأطراف المؤلم
2. idiopathic- or CREST-related calcinosis cutis الكلاس الجلدي مجهول السّبب أو المرتبط بمتلازمة CREST
3. primary and secondary Raynaud phenomenon ظاهرة رينو البدئيّة أو الثّانويّة

4. chilblains الشّرث
5. chronic anal fissures الشّقوق الشّرجيّة المزمنة
6. keloids الجدرات
7. burn scars. ندبات الحروق

يتمتّع كل من (verapamil, diltiazem, and nicardipine) بخواص تخديريّة للألم تجعلهم قادرين على تسكين الألم العصبي التّالي للحلأ النّطاقي في حال تطبيقهم لوحدهم أو بالتّشارك مع اللّيدوكائين الموضعي، ربّما تفسّر هذه الآليّة بأن هذه الأصناف الدّوائيّة مسؤولة عن تحرير الكاتيكولامينات والنّواقل العصبيّة .(79 – 85)

Table 1:Calcium channel subtypes (adapted from refs [1,3])

Type	Voltage	Distribution	Major functions
L	High	Myocardium, vascular smooth muscle(arterioral and venous), nonvascular smooth muscle (bronchial, gastrointestinal, genitourinary, uterine), noncontracticle tissues (pancreas, pituitary, adrenal glands, salivary glands, gastric mucosa, white cells, platelets, lacrimal tissue)	Muscular contraction
N(neuronal)	High	Presynaptic nerve terminals	Catecholamine release
P(Purkinje)	High	Presynaptic nerve terminals, mainly in cerebellar Purkinje neurons	Neurotrasmitter release
Q	High	Presynaptic nerve terminals	Neurotrasmitter release
R	High	Neural tissue	Neurotrasmitter release
T(transient)	Low	Postsynaptic nerve terminals and nodal tissue(sinoatrial, atrioventricular)	Pacemaker activity

يشترك الأملودبّين مع الديلتيازم في آليّة تثبيط تكاثر العضلات الملس في جدران الأوعية وتثبيط البلعمة وتجمّع الصّفيحات ، لكنّه يتميّز عنه بإمكانيّة تثبيط المناعة من النّمط الرابع (نمط فرط التّحسّس او المناعة المتأخّرة)، ربّما لدوره في تقليل تدفّق البوتاسيوم .(57، 61 – 66)

موانع استعمال الدّواء: (43)

•إذا كان لدى المَريض تَحَسُّسٌ تجاه حاصرات الكلس.

•يجب إطلاعُ مُقدِّم الرِّعاية الصحِّية إذا كان لدى المَريض تَحَسُّس لأي دواء آخر.

•يجب الإبلاغُ عن التَّحسُّس الذي أصابَ المريضَ والكيفيَّة التي أثَّر بها فيه. ويتضمَّن ذلك الكشفَ عن وجود طفح أو بثور أو حكَّة جلديَّة أو ضيق في التنفُّس أو صَفير عندَ الشَّهيق أو سُعال أو تَورُّم الوجه أو الشَّفتين أو اللِّسان أو الحَلق، أو أيَّة أعراض أخرى مُصاحبَة لِاستِعمال الدَّواء.

•بالنّسبة للدّيلتيازم يمنع استخدامه إذا كان المَريضُ يعانِي من إحدى الحالاتِ التَّالية:

انخفاض ضغط الدَّم، ضعف كهربائيَّة القلب، ضعف شَديد بالقلب.

ما هي التّأثيرات الجانبيّة الشّائعة لهذا الّدواء؟ (50)

1. الشُّعور بالدُّوار أو الدوخة, النعاس, تَشوُّش أو تغيُّم الرؤية, أو تغيُّر في طريقة التفكير السليم, لذلك يجب تَجنُّبُ القيادة, وتَجنُّب القيام بالمهام والأنشطة التي تحتاج إلى يقظة ورؤية واضحة حتَّى يظهرَ مدى تأثير هذا الدَّواء في المريض.
2. الإحساس بدوخة عندَ القيامِ من وضعيَّة الجلوس أو الرُّقاد, لذلك يجب التحرُّكُ ببطء، والحذر عندَ صُعود الأَدراج.
3. صُداع (يمكن علاجُه بمسكِّنات الأَلَم البسيطة.)

4. إمساك. وقد يساعد تناولُ السَّوائل والأطعمة المحتوية على أليافٍ أو المواظبة على أداء الرياضة البدنيةٍ في تخفيفه. ويجب استشارةُ مقدِّم الرِّعاية الصحِّية إذا ما كان من الممكن تناول المليِّنات أو المُسهلات.
5. تورُّم أو انتفاخ.
6. هبوط في ضغط الدم. (2)
7. وهن.
8. فرط تنسج اللثه.
9. ارتفاع في انزيمات الكبد.
10. حساسيه للضوء.
11. حمامى، التهاب الجلد التقشري.
12. الدّيلتيازم قد يضعف من التوصيل القلبي.

ماذا يجب على المرء مراقبته عند استعمال هذا الدّواء؟ (43)

- التغيُّر الذي يَطرأ على الحالة الخاضعة للعِلاج: هل حدث تَحسُّن, هل ساءت الحالةُ أم لم يطرأ عليها أي تَحسُّن؟
- متابعة ضغط الدَّم، ومعدَّل ضربات القلب بانتظام.
- لابدَّ من العناية جيِّداً بالأسنانٍ مع القِيام بزيارة طبيب الأسنان بانتظام.
- المتابعة باستمرار، واستشارة مُقدِّم الرِّعاية الصحِّية.

ما هي الأسباب التي تدعو لاستدعاء الطّبيب على الفور؟ (43)

- عندَ الشكِّ في تناول جرعةٍ زائدة، يجب الاتِّصالُ بمركز معلومات الأَدويَة والسُّموم المَحلِّي أو الطَّبيب على الفَور.
- ظُهور عَلامات حُدوث ردَّة فعل خَطيرة على الحياة، ويتضمَّن ذلك الصَّفيرَ خلال التنفُّس والإحساس بضيق في الصَّدر, الحمَّى, الحكَّة, سُعال شديد, ازرقاق في لون الجلد, نوبات صرعيَّة, أو تورُّم في الوجه أو الشَّفتين أو اللِّسان أو الحلق.
- دوخة شَديدَة أو فقدان الوعي.
- صُعوبة في التنفُّس.
- صُداع شديد.
- الإحساس بإرهاقٍ شَديد أو وهن.
- الطَّفح.
- عَدَم حُدوث تَحسُّن في الحالةِ المرضيَّة أو الشُّعور بأنَّها تَسوء.

ما هي الاحتياطات التّي يجب مراعاتها لدى استعمال هذا الّدواء؟ (43)

- إذا كان المَريضُ يعانِي من ضعف بالقلب, يجب استِشارة مُقدِّم الرِّعاية الصحِّية.
- يجب مُراجَعةُ الأَدويَة الأخرى مع مقدِّم الرِّعاية الصحِّية, لأنَّ هذا الدَّواءَ قد لا يمتزج جيِّداً مع

غيره من الأَدويَة.

- إذا كانَ المريضُ يَتناول هذا الدَّواء، وكان يُعانِي من ارتفاع ضغط الدَّم, فلابُدَّ من استشارةِ مقدِّم الرِّعاية الصحِّية قبلَ تَناوُل الأدوية التي تُصرَف من دون وصفةٍ طبِّية، والتي ربَّما تسبِّب ارتفاع ضغط الدَّم، وتَشتمِلُ على أدوية عِلاج السُّعال وأدوية علاج نزلات البَرد وتخفيف الوزن والمنبِّهات والإيبوبروفين والمنتجات المشابهة له وبعض المنتجات الطبيعيَّة والمكمِّلات.
- يجب تَجنُّبُ المَشروبات الكحوليَّة.
- يجب إخبارُ مُقدِّم الرِّعاية الصحِّية إذا كانت المَريضَةُ حاملاً أو تُخَطِّط للحَمل.
- يجب إخبارُ مُقدِّم الرِّعاية الصحِّية إذا كانت المَريضَةُ تُرضِع رضاعةً طبيعيةً من الثَّدي.

ماذا إذا تأخر المريض عن موعد إحدى الجرعات؟ (43)

- يجب تَناولُ الجرعة المنسيَّة في أسرع وقتٍ ممكن.
- إذا حانَ الوقتُ للجرعة التالية، فلا يجوزُ تناولُ الجرعة المنسيَّة، بل تُتبَّع مَواعيدُ الجدول المنتظم المعتاد.
- يجب تَجنُّبُ تناول الدَّواء أكثر من مرة كلَّ 24 ساعة بالنّسبة للأملودبّين، وكل 12ساعة بالنّسبة للدّيلتيازم، ما لم تكن تعليماتُ مقدِّم الرِّعاية الصحِّية خلاف ذلك.
- يجب تَجنُّبُ تَناوُل جرعةٍ مزدوجة أو جرعات زائدَة.
- لا يَجوزُ تَغييرُ الجرعة أو التوقُّفُ عن تناول الدَّواء، إلاَّ بعدَ استشارة مُقَدِّم الرِّعاية الصحِّية .

ما المفروض اتباعه لدى تخزين هذا الدواء؟ (43)

- يُحفَظ الدَّواءُ في درجة حرارة الغرفة.
- يُحفَظ الدَّواءُ بَعيداً عن الضَّوء.
- يُحفظ الدَّواءُ بعيداً عن الرُّطوبة، ولا يَجري تَخزينُه في الحمَّام أو المطبخ.
- يُحفَظ الشَّراب "المعلَّق" في درجة حرارة الغرفة أو في الثلاَّجة، مع التخلُّص من أيِّ جزء من الدَّواء غير المستعمل، وذلك بعدَ شهرين من بداية تناوله.
- يُحفَظ المحلولُ "المعلَّق" بَعيداً عن الضَّوء.

الدِّيلتيازم Diltiazem (86) :

الأسماء التجارية:

كارديزيمCARDIZEM

با – تيلاديمBI-TILDIEM

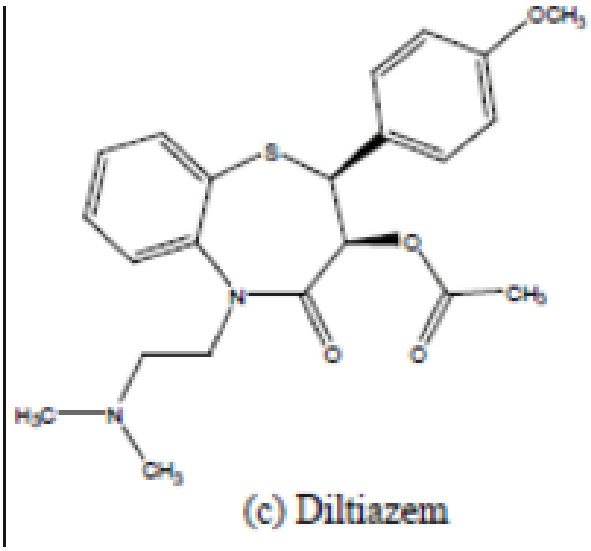
ديليزيمDILZEM

ريازيم RIAZEM

نوفو-ديلتازمNOVO-DILTAZEM

مونوتيلديمMONO TILDIEM

أبو تيلدازAPO-DILTAZ



(c) Diltiazem

الامتصاص : (86)

- Bioavailability: 40% (PO)
- Onset: 30-60 min

الاستقلاب :(86)

بواسطة CYP3A4 الكبديّة

الإطراح :(86)

- البول (2-4% as unchanged; 6-7% as metabolites).

- البراز.

ذروة التّكيز المصلي : 2-4سا.

نصف العمر: 3-4.5سا.

التّوزّع :(86)

الارتباط بالبروتين : 70-80%.

الصيغة الكيميائيّة الجزيئيّة (86) : C22H26N2O4S

التّصنيف العلاجي للدّواء والجرعة الدّوائيّة: (43 – 50)

•الدِّيلتيازم Diltiazem هو من حاصِرات قَنوات الكالسيوم، يَعمَل كخافضٍ لضَغط الدَّم-calcium channel blocking agents.، وهو من النّوع البيريديني غير ثنائي الهيدروجين الذّي يتركّز نشاطه على عضلة القلب وضابطات النّبض ويؤدي إلى إبطاء التّوصيل الذي يتم من خلال العقدة الأذينيّة البطينيّة، مع تأثير أقل على الأوعية الدّمويّة.

•تختلفُ جرعةُ الدِّيلتيازم بحسب نوع المستحضَر (مَديد التَّأثير، سريع التَّأثير، متوسِّط التَّأثير) والحالة والعمر. وبشكلٍ عام يُعطى الدَّواءُ كما يلي:

-الجرعة الأوَّلية للبالغين المُصابين بارتفاع ضَغط الدَّم، الرَّجفان الأذيني أو تسرُّع القلب فوق البُطيني Supraventricular Tachycardia أو الرَّفرفة هي 30-60 ملغ عن طَريق الفَم ثلاثَ إلى أربع مرَّات باليوم؛ أمَّا جرعةُ الصِّيانة فهي 180-360 ملغ عن طَريق الفَم باليوم على دفعات.

-يمكن إعطاءُ الدَّواء عن طريق الوَريد، حيث يُعطى حقناً وريدياً بمقدار 0.25 ملغ/كغ خلال دقيقتين، ثمَّ جرعة ثانية بمقدار 0.35 ملغ عندَ الضَّرورة. أمَّا جرعةُ التَّسريب فهي 5 ملغ/الساعة، وجرعة الصيانة حتَّى 15 ملغ/السَّاعة.

-الجرعةُ الأوَّلية للبالغين المُصابين بفشل القلب الاحِتقانِي أو للوقاية من الذبحة الصَّدريَّة هي 30-60 ملغ عن طَريق الفَم ثلاثَ إلى أربع مرَّات باليوم؛ أمَّا جرعةُ الصِّيانة فهي 180-360 ملغ عن طَريق الفَم باليوم على دفعات .

دواعي استعمال الدّواء: (86)

- ❖ يُستخدَم هذا الدَّواءُ للوقاية من نوبات القلب.
- ❖ يُستخدَم هذا الدَّواءُ في مُعالجَة ألم أو ضيق الصدر.
- ❖ يُستخدَم هذا الدَّواءُ في مُعالجَة ارتفاع ضغط الدَّم.
- ❖ يُستخدَم هذا الدَّواءُ في مُعالجَة الحركات اللاإرادية في الجسم.
- ❖ يُستخدَم هذا الدَّواءُ في مُعالجَة داء رينو Raynaud's disease (88)
- ❖ حديثاً يستخدم الدّيلتيازم لعلاج الشقوق الشّرجيّة موضعيّاً او جهازيّاً . (89- 94)

ما هي الطّريقة المثلى لاستعمال الدّواء؟ (43 ، 86)

- يَجري تناولُ هذا الدَّواء قبلَ الوجبة.
- يَجري تناولُ هذا الدَّواء مع كوب مليء بالماء.

- بالنِّسبَةِ للأَقراص الطَّويلة المفعول، يجب القيامُ ببلعها كاملةً دون مضغها أو كسرها أو سحقها أو طحنها.
- يمكن رشُّ محتويات الكبسولة الطَّويلة المفعول على الأطعمة الليِّنة أو السوائل.

تداخل الدّواء مع الأدوية الأخرى: (86)

-الأميودارون Amiodarone دَواءٌ لمُعالَجَةِ اضطِرابات النَّظم القَلبِي.

-الكَربامازبِّين Carbamazepine مُضادُّ صَرع ومعدِّل للمِزاج.

-السِّيميتيدين Cimetidine دَواءٌ لقَرحَةِ المَعِدَة.

-السِّيكلوسبورين Cyclosporin دَواءٌ مُثبِّط للمناعَة.

-الدِّيجوكسين Digoxin دَواءٌ مقوٍّ للقلب.

-الكِينيدين Quinidine دَواءٌ مُبَطِّىءٌ لِلقَلب.

-الرِّيفامبين Rifampin

-المضادَّات الحيويَّة الماكروليديَّة، مثل الإريثروميسين Erythromycin والكلاريثروميسين Clarithromycin

-الأَدوية المضادَّة للفُطريَّات، مثل الإتراكونازول Itraconazole والكيتوكونازول KetoconazoleوالفلوكونازولFluconazole

-حاصِرات بيتا، مثل البروبرانولولPropranolol

-أدوية خفض الكولستيرول، مثل اللوفاستاتينLovastatin ، والفلوفاستاتينFluvastatin

-مُثبِّطات البروتياز protease inhibitors التي تُعالَج بها العَدوى بفيروس الإيدز، مثل الأَمبرينافير Amprenavir والأَتازانافير Atazanavir واللُّوبينافير Lopinavir والرِّيتونافير Ritonavir ... إلخ.

-البِنـزوديازبِّينات Benzodiazepine من الأَدويةِ المُهَدِّئة والمُرخِية للعَضَلات، مثل الديازيبام DiazepamوالتِّيمازيبامTemazepam .

الأَملوديبِّين Amlodipine : (100،98 - 95)

الأسماء التجارية:

أملورAMLOR

نورفاسكNORVASC

كادوتCADUET

لوتينسLOTENSE

فاسكوديبِّينVASCODIPINE

أملوبينAMLOPINE

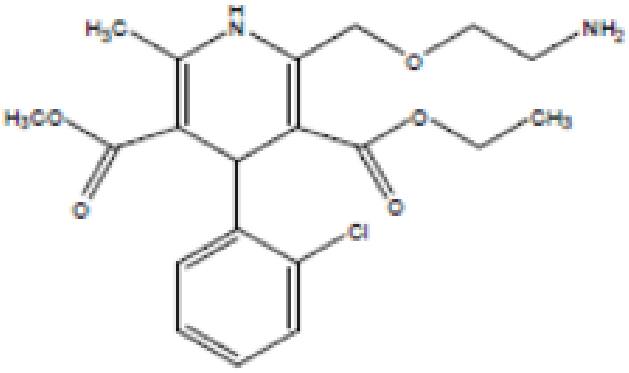
أموبريسAMOPRESS

أمفاسكAMVASC

دوكاتينDUACTIN

لوراكLOWRAC

لوفاسكLOWVASC



(b) Amlodipine

الاستقلاب :(100)

بواسطة CYP3A4 الكبديّة.

الإطراح :(100)

1. عبر البول70 %.
2. عبر البراز.

ذروة التّركيز المصليّ : 12-6 سا

نصف العمر :30-50 سا

التّوزّع (100):

الارتباط بالبروتين : 93- 98 %

التّصنيف العلاجي للدّواء والجرعة الدّوائيّة: (100)

•الأَمْلوديبِّين Amlodipine هو من حاصِرات قنوات الكالسيوم، يَعمَل كخافضٍ لضَغط الدَّم، من النّوع البيريديني الثنائي الهيدروجين الّذي له قابليّة عالية لتوسيع الأوعية الدّمويّة و انبساط العضلات الملساء المبطّنة للشرايين مع تأثير أقل على عضلة القلب و ضابطات النّبض، كما أنّه يسبّب استرخاء العضلات الملس الإكليليّة، ممّا يسبّب توسّع وعائي إكليلي، و الّذي بدوره يحسّن وصول الأكسجين للعضلة القلبيّة.

•يُعطى الأَمْلوديبِّين بمقدار 5 ملغ مرَّةً باليوم عن طَريق الفَم، وتبلغ جرعةُ الصِّيانة 5-10 ملغ مرَّةً باليوم عن طَريق الفَم. ويمكن إنقاصُ الجرعة إلى 2,5 ملغ في البالغين صغار الحَجم.

دواعي استعمال الدّواء: (96 – 100)

- ❖ يُستعمَل هذا الدَّواءُ في معالجة ألم وضيق الصَّدر.
- ❖ يُستعمَل هذا الدَّواءُ في معالجة ارتفاع ضغط الدَّم.
- ❖ حديثاً في علاج الشّقوق الشّرجيّة.

ما هي الطّريقة المثلى لاستعمال الدّواء؟ (100 – 102)

- يجب تَناوُلُ هذا الدَّواء في الأَوقات نَفسِها من اليوم بانتظام.
- يمكن تَناوُلُ هذا الدَّواء على مَعدةٍ فارغة أو بعدَ تَناوُل الطَّعام، ولكن يُفضَّل تناولُه بعد الطَّعام إذا كان يتسبَّب في تهيُّج أو اضطراب المعدة.
- هذا الدَّواء مُتَوفِّر على شكل سائل (مُعلَّق) إذا كان المريضُ لا تستطيع بلعَ الأقراص. قم برجِّ السَّائِل جيِّداً قبل الاستعمال. وبالنِّسبة لمن يتناول الطَّعام عبرَ أنابيب فهؤلاء بِمَقدورهم استخدام السَّائِل, لكن يجب شطفُ أنبوبة التَّغذية قبلَ تناول الدَّواء وبعده.

تداخل الدّواء مع الطّعام: (100)

- يجب تَناوُلُ هذا الدَّواء في الأَوقات نَفسِها من اليوم بانتظام.
- يمكن تَناوُلُ هذا الدَّواء على مَعدةٍ فارغة أو بعدَ تَناوُل الطَّعام، ولكن يُفضَّل تناولُه بعد الطَّعام إذا كان يتسبَّب في تهيُّج أو اضطراب المعدة.
- هذا الدَّواء مُتَوفِّر على شكل سائل (مُعلَّق) إذا كان المريضُ لا تستطيع بلعَ الأقراص.
- يمكن أن يُصابَ المريضُ بسُهولة جداً بحروق الشمس, لذلك يجب تَجنُّبُ التعرُّض للشمس والأسرَّة المستخدَمة لإضفاء السُّمرَة على بشرة الجلد. كما يجب استعمالُ الواقي الشَّمسي وارتداء الملابِس الواقية وغطِاء العين.

تداخل الدّواء مع الأدوية الأخرى: (100)

•هذا الدَّواءُ سوف يكون له تأثير مُضاف مع غيره من الأدوية التي تقلِّل ضغطَ الدم، لاسيَّما الأدوية الأخرى المستخدَمة لعلاج ارتفاع ضغط الدم antihypertensives ؛ وخاصة في الأشخاص الذين يتناولون أدوية مدرَّة للبول، مثل الفوروسيميد.Furosemide

•من الأدوية الأخرى التي تقلِّل ضغط الدم ما يلي:

-مثبِّطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسينACE ، مثل الكابتوبريلCaptopril

-حاصِرات ألفا، مثل البرازوسينPrazosin

-حاصِرات بيتا، مثل البروبرانولول Propranolol دَواءٌ مُحصِرٌ لمستقبلاتِ بيتا.

-حاصِرات قَنوات الكالسيُوم، مثل الفيراباميلVerapamil دواءٌ للذَّبحة الصَّدرية والنِّيفيديبين Nifedipine.

-الكلونيدين.Clonidine

-مُدرَّات البول، مثل الفوروسيميد Furosemide والبِندروفلوميثيازيد.Bendroflumethiazide

-النِّترات، مثل النِّتروغِليسِرين Nitroglycerin دَواء موسِّع وعائي يُستعمَل في مُعالجةِ الذَّبحة.

-بعض مُضادَّات الاكتئاب.

-بعض مُضادَّات الذُّهان.

-الأَلبروستاديل Alprostadil دَواءٌ موسِّع للأوعيَة.

-الباكلوفين Baclofen دَواءٌ مرخٍ للعَضَلات.

-البِنـزوديازبِّينات Benzodiazepine من الأَدويةِ المُهَدِّئة والمُرخِية للعَضَلات، مثل الديازيبام Diazepam والتِّيمازيبام Temazepa .

الدّراسة العمليّة

مبرّرات البحث :

- إنّ الشّرث حالة مرضيّة مزعجة للمريض ومؤثّرة على نوعيّة حياته، وعادةً ما يكون التّحسّن على العلاج الموضعي بطيء الفعاليّة وسريع النّكس، لذا تمّ البحث عن بدائل علاجية أخرى متفرة ،فعالة ذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج الشّرث.
- إنّ حاصرات الكلس عادةً ما توصف لمرضى ارتفاع الضّغط الشّرياني، وهناك حاجة لتحديد الجرعة الفعّالة و الآمنة من هذه المجموعة الدّوائيّة، إضافةً إلى الحاجة لقياس التّفاضل فيما بينها، ومعرفة خواص كل منها أثره وفعاليّته.
- تتميّز حاصرات الكلس بالمجمل بخواص مشتركة، إلاّ أنّ لكل منها أيضاً ميّزات خاصّة تنعكس على الاستجابة والتأثيرات الجانبيّة، وبإجراء هذه الدّراسة يمكن تسليط الضّوء على هذه الفوارق في الآليّة و الاستفادة منها.
- ذكرت الدّراسات السّابقة فوائد النيفدبّين في علاج الشّرث، لكن استخدامه كان متزامناً مع مجموعة من التّأثيرات الجانبيّة لا سيما هبوط الضّغط الشّرياني، سيما أنّ الدّراسات السّابقة كانت تتّفق جميعها في إعطاء جرعات عالية نسبيّاً من الدّواء ولفترات ممتدّة، ويهدف هذا البحث لدراسة خواص الدّيلتيازم غي علاج الشّرث ومقارنة فعاليّته بالأملودبّين المشابه في خواصّه للنّيفدبّين ومقارنة تأثيراته الجانبيّة، إضافةً لإيضاح إمكانيّة استخدام جرعات أكثر أماناً من الأملودبّين ولأقل فترة فعّالة ممكنة.

الطّرق والمواد المستخدمة في البحث:

هدف البحث :

مقارنة بين فعاليّة الدّيلتيازم و فعاليّة الأملودبين في علاج الشّرث .

مكان الدّراسة :

قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة - كليّة الطّبّ - جامعة دمشق.

مدّة الدّراسة :

تمتد هذه الدّراسة على مدى عام (من بداية عام 2016 و حتى بداية عام2017) .

تكاليف الدّراسة :

لا يوجد .

تصميم الدّراسة :

الدراسة ستكون دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة غير معمّاة مضبوطة بمقارنة .

Randomized prospective open labeled controlled comparison clinical trial.

حجم العيّنة :

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في دمشق والذين يحقّقون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدّراسة (على ألّا يقلّ عددهم عن 36 مريض) وذلك حسب معادلة ريتشارد جيجر:

$$N = \frac{\left(\frac{Z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2}{1 + \frac{1}{N}\left[\left(\frac{Z}{d}\right)^2 \times (0.50)^2 - 1\right]}$$

Nحجم المجتمع

Zالدرجة المعيارية المقابلة لمستوى الدلالة 0.95وتساوي 1.96

Dنسبة الخطأ

طريقة الدّراسة :

دراسة سريرية عشوائية على المرضى الذين يحققون المعايير التالية:

1. مريض شرث متوسط إلى شديد.
2. مرضى أعمارهم بين 6 سنوات و 65 سنة.
3. موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة.

معايير الاستبعاد:

- مرضى الاحتشاء القلبي أو التسرع القلبي البطيني .
- Wolff-Parkinson-white syndrome / lown- ganong- levine syndrome
- فرط الحساسية على الديلتيازم .
- قصور قلب احتقاني ، حصار أذيني بطيني
- استخدام متزامن مع beta-blockersأو digitalis
- قصور كبدي / كلوي
- قصة هبوط ضغط عرضيّ
- الحمل و الإرضاع
- رفض المريض

تم في الزّيارة الأولى إطلاع المريض على الدراسة والتّأكد من توفّر شروط الدّراسة عند المريض و غياب شروط الاستبعاد، حيث تمّ إجراء التّحاليل التّالية (سواء داخل المشفى دون مقابل أو خارجيّاً والتّكلفة على المريض):

1. GPT(Alanine Transaminase)(ALT)
2. GOT(Aspartate Transaminase) (AST)
3. كرياتنين (Creatinine)
4. يوريا الدم (Plasma Urea)
5. قياس الضّغط الشّرياني .

تمّ إعلام المريض بطريقة استخدام العلاج و أخذ الموافقة المستنيرة منه.

بلغ عدد عيّنة المرضى 40 مريض،، تمّ توزيعهم عشوائياً في مجموعتين، انسحب مريض من كل مجموعة فبلغ عدد المرضى:

- ✓ المجموعة الأولى 19 مريض وضعت على ديلتيازم 60ملغ3 مرات يومياً لمدة4 أسابيع .
- ✓ المجموعة الثانية 19 مريض وضعت على 5 ملغ أملودبين مرتين يومياً لمدة 4 أسابيع .
- ✓ تمّ وضع هذه الجرعات كميّةً وتواتراً بالأخذ بعين الاعتبار نصف عمر كل دواء، والفترة الزّمنيّة اللازمة للوصول لذروة التركيز البلاسمي، وباستخدام أقل جرعة ممكنة ،فعّالة ومتوافرة من الدّواء والّتي تؤدي الفعل الموسّع الوعائي دون التأثيرات الجانبيّة.

طريقة الاعتيان:

طريقة الاعتيان العشوائي (حسب قدومهم لزيارة قسم الامراض الجلديّة و الزّهريّة بحيث وضع المرضى ذوي الرّقم الفرديّ ضمن المجموعة الأولى ، والمرضى ذوي التّرتيب الزّوجيّ ضمن المجموعة الثّانية وهكذا..).

استبيان مرضى الشّرث

التاريخ :.....

الاسم:..... الجنس :ذكر☐ أنثى ☐. العمر:.....سنة .

الوضع الاجتماعي :.....

رقم الهاتف :..... السّكن :.....

الوزن:.....كغ . الطّول :.....سم .

السّوابق المرضيّة والدّوائيّة

والتّحسسيّة:.....

التدخين: نعم ☐ لا☐ .

عدد السّنوات الّتي شكى المريض فيها سابقاً من الشرث :.....سنة.

التّحاليل المجراة للدّخول في الدّراسة:

ناقلة الأمين الاسبارتيّة :.....IU/L. ناقلة الأمين الألانينيّة :.....IU/L.

mg/dL . بولة : ..... قياس الضّغط الشّرياني :.....مم. ز

كرياتينين:.....

التّوصيف السّريري :**عند أوّل زيارة :**

مكان الآفة :أصابع القدمين☐ أصابع اليدين☐ الأنف☐ الأذن☐

توزّع الآفة :الوجه الظهري☐ الوجه البطني☐

التظاهرات:حمامى☐ تورم☐ فقاعات☐ قرحات مغلقة☐ قرحات مفتوحة ☐

زرقة نهايات ☐

وجود ألم : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد☐

وجود حكّة : خفيف☐ متوسط ☐ شديد☐

وجود حس حرق: خفيف ☐ متوسط☐ شديد☐

حس خدر ونمل : خفيف ☐ متوسط☐ شديد☐

الدّواء الموصوف : ديلتيازم ☐ أملودبّين ☐

بعد أسبوعين من العلاج :

مكان الآفة :أصابع القدمين☐ أصابع اليدين☐ الأنف☐ الأذن☐

توزّع الآفة :الوجه الظهري☐ الوجه البطني ☐ التّأثيرات الجانبيّة لعلاج

:.....

التظاهرات:حمامى ☐ تورم ☐ فقاعات ☐ قرحات مغلقة ☐ قرحات مفتوحة ☐
زرقة نهايات ☐

وجود ألم : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

وجود حكّة : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

وجود حس حرق: خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

حس خدر ونمل : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

في نهاية العلاج (بعد شهر) :

مكان الآفة :أصابع القدمين ☐ أصابع اليدين ☐ الأنف ☐ الأذن ☐

توزّع الآفة :الوجه الظهري ☐ الوجه البطني ☐ التّأثيرات الجانبيّة لعلاج :.....

التظاهرات:حمامى ☐ تورم ☐ فقاعات ☐ قرحات مغلقة ☐ قرحات مفتوحة ☐
زرقة نهايات ☐

وجود ألم : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

وجود حكّة : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

وجود حس حرق: خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

حس خدر ونمل : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

بعد شهر من إيقاف الدّواء :

مكان الآفة :أصابع القدمين ☐ أصابع اليدين ☐ الأنف ☐ الأذن ☐

توزّع الآفة :الوجه الظهري ☐ الوجه البطني ☐

التظاهرات:حمامى ☐ تورم ☐ فقاعات ☐ قرحات مغلقة ☐ قرحات مفتوحة ☐
زرقة نهايات ☐

وجود ألم : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

وجود حكّة : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

وجود حس حرق: خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

حس خدر ونمل : خفيف ☐ متوسط ☐ شديد ☐

رضى المريض عن المعالجة: سيء ☐ متوسط ☐ جيد ☐ ممتاز ☐

توقيع المريض: .....

مخطّط التّحليل الإحصائيّ:

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية بحيث شملت المرضى المراجعين للمشفى المصابين بالشّرث على مدار شتاء عام 2016 الّذين حقّقوا شروط الدّخول في الدّراسة .

أجريت دراسة إحصائية تتضمن : العمر – الجنس- وتواتر ظهور الشّرث في السّنوات السّابقة ، وجود التّدخين ، و شدة الشرث : (حمامى – تورّم – فقاعات – قرحات مفتوحة أو أفات قبل قرحيّة - زرقة نهايات) و تمّ تقييمها حسب ملاحظة الطّبيب، وشكوى المريض : (ألم – حكّة – حس حرق – حس خدر ونمل) حسب

* Visual Analogue Scale (VAS) ,في جداول بيانية، بحيث:

أشار الرّقم0: لا يوجد\1 :خفيف\2 :متوسّط\3 :شديد.

بعد جمع البيانات العلاجية تم مقارنة شدة الشرث بين بداية فترة المعالجة ونهايتها، نسب ظهور الآثار الجانبية وأنواعها، تقييم المجموعتين العلاجيتين من حيث ظهور الآثار الجانبية و الفعالية العلاجية, ومن حيث رضى المريض عن العلاج (سيء – مقبول – جيد – ممتاز)

تم بعد الإنتهاء من جمع المعطيات استخدام طرائق الإحصاء الوصفي من جداول عشوائيه وتكرارية ومخططات بيانية مع حساب النسب والمتوسطات والانحرافات المعيارية واختبارات كاي مربع Mann-Whitney، Parried Sample للوصول إلى الاستنتاجات المطلوبة.

---

*هو عبارة عن مشعر قياس يستخدم للمتغيّرات الّتي تكون صعبة القياس بالشّكل المباشر، وهو يعتمد على تقييم المريض مثلا بالنّسبة للألم \خفيف – متوسط – شديد \ و إعطائها قيم رقميّة تراتبيّة.

الموافقة المستنيرة

أنا الطّبيبة آسيا صوّان أقوم بإجراء دراسة بعنوان:

دراسة مقارنة بين فعاليّة الدّيلتيازم والأملودبين في علاج الشّرث.

Comparative Study between The Efficacy of Diltiazem and Amlodipine in the Treatment of Chilblains.

هدف البحث :مقارنة بين فعاليّة الدّيلتيازم و فعاليّة الأملودبين في علاج الشّرث

لمحة عن العلاج :

- **الدّيلتيازم** دواءيعمل علىغلق قنوات الكالسيوم في عضلة القلب والأوعيه الدمويّة، بحيث يخفض تدفّق الكالسيوم ،كما يؤدي إلى إبطاء التّوصيل الذي يتم من خلال العقدة الأذينيّة البطينيّة، وبالتالي يخفّض من سرعة نبضات القلب ويقلّل من مقاومة الأوعية الدمويّة لتدفّق الدم.

- الأعراض الجانبية:

* صداع-وذمه-هبوط في ضغط الدم- وهن- فرط تنسج اللثه- ارتفاع في انزيمات الكبد - حساسيه للضوء- حمامى - التهاب الجلد التقشري- قد يضعف من التوصيل القلبي- حدوث اضطرابات متعلقه بالجهاز الهضمي من تقيؤ و إمساك أوإسهال، فقدان للشهيه

لم تذكر بالجرعات المستخدمة في البحث .

- **الأملودّبين:**حاصر كلس يمنع تدفق شوارد الكالسيوم الخارج خلويّة عبر الغشاء القاعدي للخلايا العضليّة الملساء في الأوعية الدّمويّة والعضلة القلبيّة دون التأثير على تركيز الكالسيوم البلاسمي ، ممّ يثبّط التّقلّص العضلي لهذه الخلايا ,ممّا يحسّن التروية الدّمويّة ويزيد من وصول الأكسجين.

مضادات الاستطباب:وجود حساسيّة على الدواء- هبوط ضغط شرياني عرضي ,خاصّةبوجود تضيّق أبهري - قصور قلب احتقاني

التاثيرات الجانبية :

وذمة – وذمة رئوية – صداع – غثيان – ألم بطني – طفح جلدي- تعب – ضعف عضلي – دوار

نسبة ظهور هذه التأثيرات أقل من 10% و بالجرعات العالية.

- **المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.**
- **لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.**
- **يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج.**

- **سيتم فحص المشارك فحصا" سريرياً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.**
- **تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.**
- **يُملأ من قبل المشارك في البحث**

في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي :

الطّبيبة آسيا صوّان : 0944843541

اسم المشارك .....

قُرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة آسيا صوّان في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

توقيع المشارك: ..... دمشق في .....

يُملأ من قبل الباحث:

أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذاالخصوص.

توقيع الباحث دمشق في .....

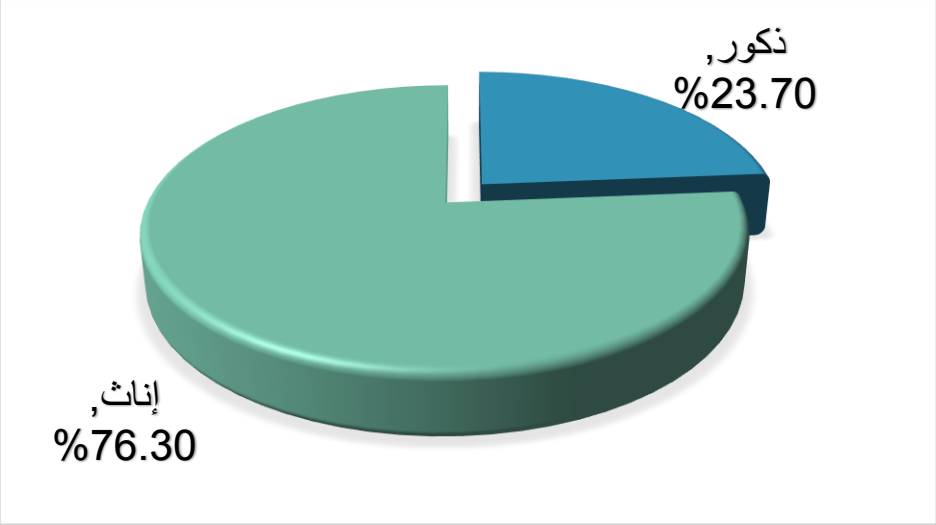
.....

وصف عينة الدراسة:

جدول (1) توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

			العدد	النسبة %
جنس المريض	ذكر		9	23.7
	أنثى		29	76.3
	Total		38	100.0
الوضع الاجتماعي	طالب مدرسة		16	42.1
	مرحلة بعد الدراسة	أعزب	17	44.7
		متزوج	5	13.2
	Total		38	100.0

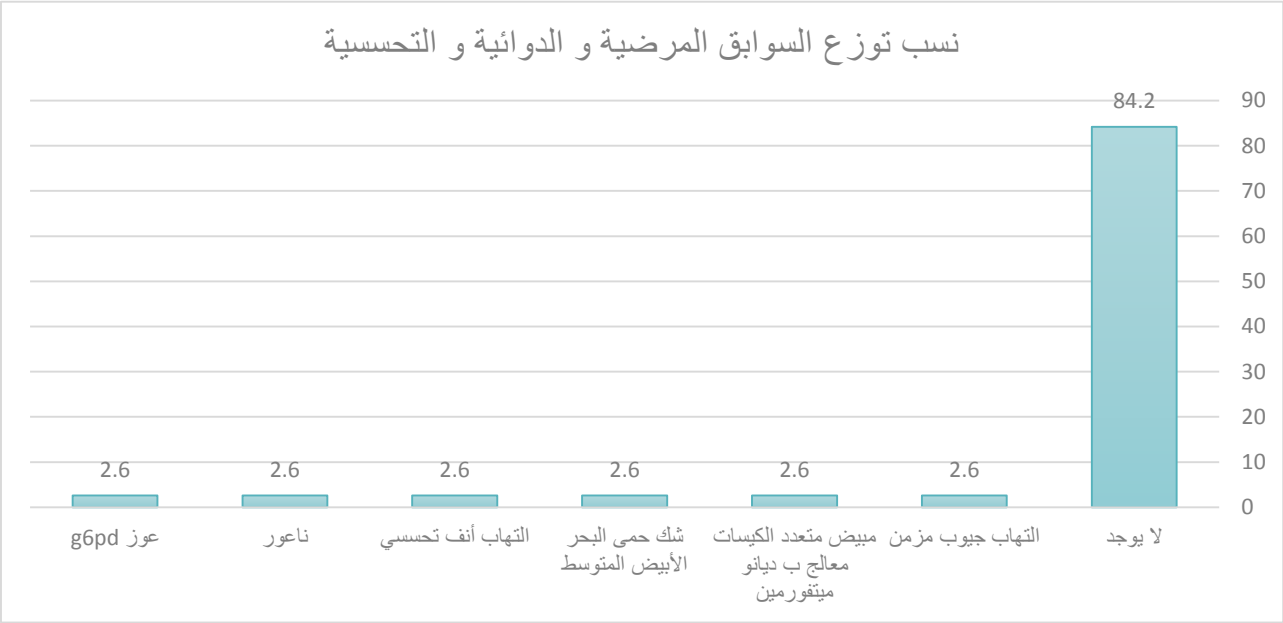
توزّعت عيّنة الدّراسة من المرضى حسب الجنس إلى 76.3 % أناث و 23.7 % ذكور، وهذا يتوافق مع ماذكر سابقاً من شيوع الشّرث بين الإناث، أمّا من حيث الوضع الاجتماعي نجد أن 44.7 % من أفراد عينة الدراسة المرضى هم من فئة العازبين و 42.1 % طلاب و 13.2 % متزوجين.



جدول (2) توزع عينة الدراسة حسب السوابق المرضية:

السوابق المرضية و الدوائية و التحسسية		
	العدد	النسبة %
لا يوجد	32	84.2
التهاب جيوب مزمن	1	2.6
مبيض متعدد الكيسات معالج ب ديان و ميتفورمين	1	2.6
شك حمى البحر الأبيض المتوسط	1	2.6
التهاب أنف تحسسي	1	2.6
ناعور	1	2.6
عوز g6pd	1	2.6
Total	38	100.0

من حيث السوابق المرضية لمرضى عينة الدراسة نجد أن 84.2 % لايوجد سوابق مرضية و 2.6 % التهاب جيوب مزمن ثم 2.6 % مبيض متعدد الكيسات معالج ب ديان و ميتفورمين 2.6 % و شك حمى البحر الأبيض المتوسط بنسبة 2.6 % و 2.6 % التهاب أنف تحسسي و 2.6 % ناعور و عوزG6PD 2.6 % .



جدول (3) توزع عينة الدراسة حسب السوابق المرضية ونوع الدواء المعطى:

		الدّواء الموصوف					
		ديلتيازم		أملودبّين		Total	
		العدد	%	العدد	%	العدد	%
السوابق المرضية و الدوائية و التحسسية	لا يوجد	18	94.7%	14	73.7%	32	84.2%
	التهاب جيوب مزمن	0	0.0%	1	5.3%	1	2.6%
	مبيض متعدد الكيسات معالج ب ديان و ميتفورمين	0	0.0%	1	5.3%	1	2.6%
	شك حمى البحر الأبيض المتوسط	0	0.0%	1	5.3%	1	2.6%
	التهاب أنف تحسسي	0	0.0%	1	5.3%	1	2.6%
	ناعور	0	0.0%	1	5.3%	1	2.6%
	عوز g6pd	1	5.3%	0	0.0%	1	2.6%

جدول (4) توزع عينة الدراسة حسب حالة التدخين:

التدخين		
	العدد	النسبة %
لا	**34**	**89.5**
نعم	3	7.9
سلبي	1	2.6
Total	38	100.0

ويبين الجدول نسبة توزع حالة التدخين حيث نجد أن 89.5 % لا تدخن و 7.9 % يدخنون و 2.6 % تدخين سلبي.

يمكن تفسير ذلك بالنّسبة للعيّنة المدروسة بالشّريحة العمريّة الّتي توزّعت بمعظمها بين طلّاب المدرسة بنسبة 42.1% وأعمار صغيرة متوسّطها 21 سنة.

جدول (5) توزع عينة الدراسة حسب متوسط العمر والوزن والطول و مشعر كتلة الجسم:

Standard Deviation	Mean	
7	21	**age**
12.36	55.84	**الوزن بالكغ.**
9.43	160.14	**الطول بالسم.**
3.88	21.67	**BMI**

الجدول السابق يبين متوسط عمر المرضى حيث نجد أن 21 سنة هو متوسط عمر المرضى ومتوسط الوزن 55.84 كغ و160.14 سم متوسط أطوال المرضى، ونلاحظ أنّ متوسّط مشعر كتلة الجسم 21.67 وهو يقع ضمن المجال 18.5– 24 بما يتوافق مع الوزن المثالي.

جدول (6) توزع عينة الدراسة حسب عدد السنوات التي عانى منها المرضى:

السنوات التي عانى المريض فيها من شرث	العدد	النسبة %
0	1	2.6
1	18	47.4
2	9	23.7
3	5	13.2
4	2	5.3
6	1	2.6
7	1	2.6
8	1	2.6
Total	38	100.0

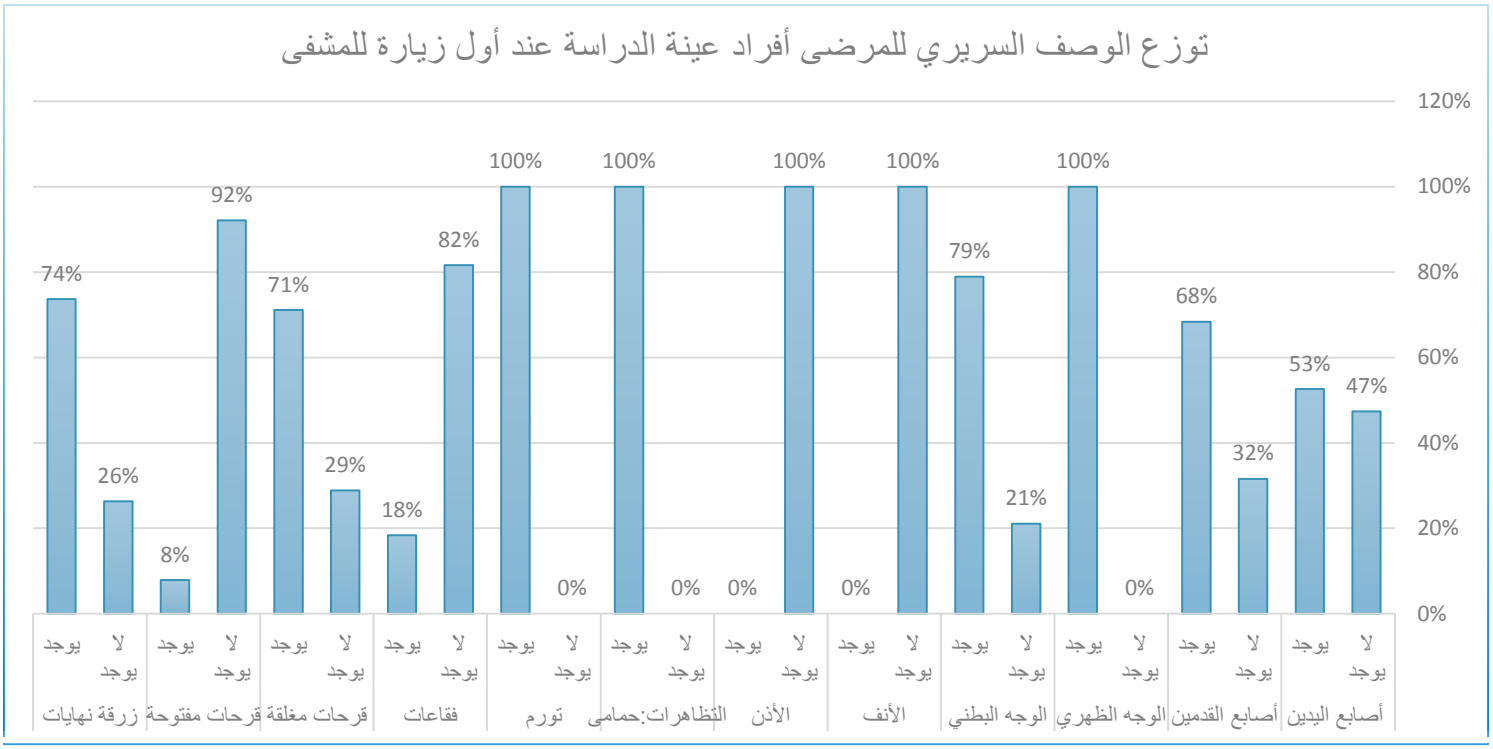
يبين الجدول توزع السنوات التي عانى المريض فيها من مرض الشرت حيث نجد النسبة الأعلى 47.4 % لمدة سنة و 23.7 % لمدة سنتين و 13.2 % ثلاث سنوات فيما 5.3 % عانت لمدة اربع سنوات والباقي بنسب منخفضة لسنوات اكثر من اربع سنوات، أي 50% من العيّنة عانت من الشرث لمدة تفوق السنة.

التّوصيف السّريري:

-عند أوّل زيارة:

جدول (7) توزع الوصف السريري للمرضى أفراد عينة الدراسة عند أول زيارة للمشفى:

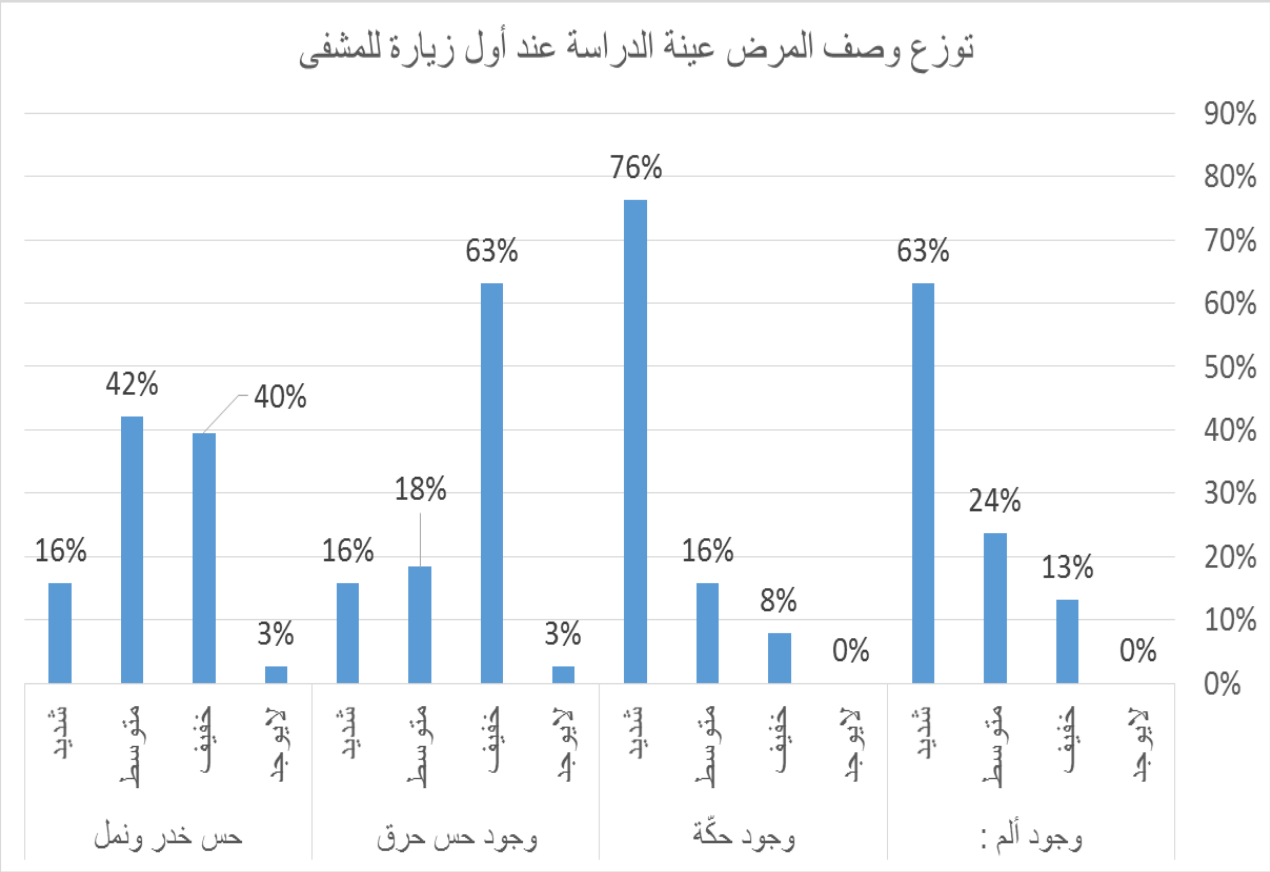
أوّل زيارة	النسبة %
أصابع اليدين	52.6%
أصابع القدمين	68.4%
الوجه الظهري للأصابع	100.0%
الوجه البطني للأصابع	78.9%
الأنف	0.0%
الأذن	0.0%
التظاهرات: حمامى	100.0%
تورم	100.0%
فقاعات	18.4%
آفات قبل قرحيّة (نقص تروية)	71.1%
قرحات مفتوحة	7.9%
زرقة نهايات	73.7%



جدول (8) توزع الأعراض لدى أفراد عينة الدراسة عند أول زيارة للمشفى:

Column N %	Count	اول زيارة	
0.0%	0	لايوجد	**وجود ألم :**
13.2%	5	خفيف	
23.7%	9	متوسط	
63.2%	24	شديد	
0.0%	0	لايوجد	**وجود حكّة**
7.9%	3	خفيف	
15.8%	6	متوسط	
76.3%	29	شديد	
2.6%	1	لايوجد	**وجود حس حرق**
63.2%	24	خفيف	
18.4%	7	متوسط	
15.8%	6	شديد	
2.6%	1	لايوجد	**حس خدر ونمل**
39.5%	15	خفيف	
42.1%	16	متوسط	
15.8%	6	شديد	

- تمّ تحديد هذه المتغيّرات حسب مشعر Visual Analogue Scale (VAS) الّذي تمّ شرحه سابقاً .



<u>الدّواء الموصوف: ديلتيازم \ أملودبّين:</u>

جدول (9) توزع الدواء لمرضى أفراد عينة الدراسة:

الدّواء الموصوف		
	العدد	النسبة %
ديلتيازم	19	**50.0**
أملودبّين	19	**50.0**
Total	38	100.0

تمّ إعطاء صنفين من الدّواء للأفراد حيث نجد أنّ 50 % من المرضى تمّ إعطائهم دواء ديلتيازم و 50 % من العيّنة دواء أملودبّين.

جدول (10) توزع الوصف السّريري للمرضى أفراد عيّنة الدّراسة عند أوّل زيارة للمشفى تبعاً للدواء:

بداية الزيارة					
		ديلتيازم		أملودبّين	
		Count	Column N %	Count	Column N %
أصابع اليدين	لا يوجد	10	52.6%	8	42.1%
	يوجد	9	**47.4%**	11	**57.9%**
أصابع القدمين	لا يوجد	5	26.3%	7	36.8%
	يوجد	14	**73.7%**	12	**63.2%**
الوجه الظهري	لا يوجد	0	0.0%	0	0.0%
	يوجد	19	**100.0%**	19	**100.0%**
الوجه البطني	لا يوجد	3	15.8%	5	26.3%
	يوجد	16	**84.2%**	14	**73.7%**
الأنف	لا يوجد	19	100.0%	19	100.0%
	يوجد	0	**0.0%**	0	**0.0%**
الأذن	لا يوجد	19	100.0%	19	100.0%
	يوجد	0	**0.0%**	0	**0.0%**
التظاهرات:حمامى	لا يوجد	0	0.0%	0	0.0%
	يوجد	19	**100.0%**	19	**100.0%**
تورم	لا يوجد	0	0.0%	0	0.0%
	يوجد	19	**100.0%**	19	**100.0%**
فقاعات	لا يوجد	16	84.2%	15	78.9%
	يوجد	3	**15.8%**	4	**21.1%**
آفات قبل قرحيّة	لا يوجد	3	15.8%	8	42.1%
	يوجد	16	**84.2%**	11	**57.9%**
قرحات مفتوحة	لا يوجد	17	89.5%	18	94.7%
	يوجد	2	**10.5%**	1	**5.3%**
زرقة نهايات	لا يوجد	4	21.1%	6	31.6%
	يوجد	15	**78.9%**	13	**68.4%**

- **توزّع الآفة :الوجه الظهري** : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 77 ومعامل الاحصائي Z=-1.08 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.28 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **توزّع الآفة :الوجه البطني** : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 155 ومعامل الاحصائي Z=-0.06 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.95 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **التظاهرات: حمامى:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 63 ومعامل الاحصائي Z=-0.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.98 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه لا **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **التظاهرات- تورم:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 66 ومعامل الاحصائي Z=-1.20 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.15 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **التظاهرات- فقاعات:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 89 ومعامل الاحصائي Z=-1.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.299 وهي

قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **التظاهرات-آفات قبل قرحيّة:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 66 ومعامل الاحصائي Z=-1.5 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.125 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **التظاهرات-قرحات مفتوحة:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 84 ومعامل الاحصائي Z=- 0.96 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.33 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **التظاهرات- زرقة نهايات:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 73 ومعامل الاحصائي Z=- 1.06 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.28 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

نلاحظ أنّ العيّنتين متجانستين من حيث توزّع المرضى بينهما من ناحية التّظاهرات السّريريّة ولا يوجد فوارق إحصائيّة.

جدول (11) توزع الأعراض لدى أفراد عينة الدراسة عند **أول زيارة** للمشفى حسب **نوع الدواء**:

أول زيارة		ديلتيازم		أملودبّين	
		Count	Column N %	Count	Column N %
وجود ألم :	لايوجد	0	0.0%	0	0.0%
	خفيف	2	10.5%	3	15.8%
	متوسط	4	21.1%	5	26.3%
	شديد	13	68.4%	11	57.9%
وجود حكّة	لايوجد	0	0.0%	0	0.0%
	خفيف	1	5.3%	2	10.5%
	متوسط	2	10.5%	4	21.1%
	شديد	16	84.2%	13	68.4%
وجود حس حرق	لايوجد	0	0.0%	1	5.3%
	خفيف	11	57.9%	13	68.4%
	متوسط	4	21.1%	3	15.8%
	شديد	4	21.1%	2	10.5%
حس خدر ونمل	لايوجد	0	0.0%	1	5.3%
	خفيف	5	26.3%	10	52.6%
	متوسط	10	52.6%	6	31.6%
	شديد	4	21.1%	2	10.5%

جدول (12) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض في أول زيارة حسب نوع الدواء:

Test Statistics[a]				
	وجود ألم:	وجود حكّة	وجود حس حرق	حس خدر ونمل
Mann-Whitney U	160.500	152.000	144.500	119.000
Z	-.682	-1.120	-1.223	-1.936
Asymp. Sig. (2-tailed)	.495	.263	.221	.053
a. Grouping Variable: الموصوف الدّواء				

- **وجود ألم:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 160 ومعامل الاحصائي $Z=-0.682$ والدلالة المعنوية الإحصائية $P-value=Sig=0.49$ وهي قيمة أكبر

من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض وجود ألم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **وجود حكّة:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 152 ومعامل الاحصائي Z=- 1.12 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.26 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **حس حرق:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 144 ومعامل الاحصائي Z=- 1.22 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.22 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

- **وجود خدر نمل:** نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 119 ومعامل الاحصائي Z=- 1.9 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.05 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض وجود خدر نمل لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

نلاحظ أنّ العيّنتين متجانستين من حيث توزّع المرضى بينهما من ناحية الأعراض السّريريّة ولا يوجد فوارق إحصائيّة.

- **المقارنات بين الوضع اول زيارة وبعد أسبوعين من إعطاء الدواء (لبيان فاعليّة الدّواء):**

تم اجراء اختبار المقارنة Parried Sample وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى في بداية دخولهم للمشفى الزيارة الأولى و بعد أسبوعين من اعطائهم الدواء وكانت النتائج التالية:

جدول (13) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين **اول زيارة** و **بعد أسبوعين** من إعطاء الدواء :

Test Statistics[a]								
- زرقة نهايات	- قرحات مفتوحة	آفات قبل قرحيّة	فقاعات	تورم	الحمامى	توزّع الآفة :الوجه البطني	توزّع الآفة :الوجه الظهري	
-3.051[b]	-1.000[b]	-3.317[b]	-2.236[b]	-3.162[b]	-2.000[b]	-2.646[b]	-1.000[b]	Z
0.002	0.317	0.001	0.025	0.002	0.046	0.008	0.317	Asymp. Sig. (2-tailed)
b. Based on positive ranks.								

من حيث الاعراض التالية:

- توزّع الآفة: الوجه الظهري: نجد أن قيمة معامل الاحصائي $Z=-1.00$ والدلالة المعنوية الإحصائية $P-value=Sig=0.31$ وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص.

توزّع الآفة :الوجه البطني : نجد أن قيمة معامل الاحصائي$Z=-2.64$ والدلالة المعنوية الإحصائية $P-value=Sig=0.008$ وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5

% وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص.

التظاهرات: حمامى: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−2.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.04 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص

التظاهرات−تورم: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−3.16 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص .

التظاهرات−فقاعات: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−2.2 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.02 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص .

التظاهرات−آفات قبل قرحيّة: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−3.31 والدلالة المعنوية P−value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص.

التظاهرات−قرحات مفتوحة: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=− 1.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.31 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص .

التظاهرات− زرقة نهايات: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=− 3.05 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.002 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5

% وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص.

- *نلاحظ أنّ هناك فوارق واضحة بين التّظاهرات السّريريّة جميعها عدا بالنّسبة للقرحات المفتوحة وذلك عند العيّنة كاملةً بين أوّل زيارة للمشفى وبعد أسبوعين من بدء العلاج، فيمكن القول أن العلاج المقدّم كان له فعاليّة هامّة إحصائيّا بعد أسبوعين من البدء به.*
- *كما نلاحظ أنّ الشرث أسرع تراجعاً من الوجه البطني منه من الوجه الظّهري.*

جدول (14) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين اول زيارة و بعد أسبوعين من إعطاء الدواء :

Test Statistics[a]				
	وجود ألم :	وجود حكّة	وجود حس حرق	حس خدر ونمل :
Z	-4.005[b]	-4.110[b]	-4.117[b]	-4.355[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	0.000
b. Based on positive ranks.				

وجود ألم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=-4.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود ألم لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص

وجود حكة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=-4.11 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.000 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي

يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص

وجود حس حرق: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=-4.11 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.00 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص

وجود خدر ونمل: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=- 4.35 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.000 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة بين الزيارة الأولى وبعد أسبوعين من التشخيص.

نلاحظ أنّ هناك فوارق واضحة بين الأعراض السّريريّة جميعها (ألم- حكّة – حرقة –خدر ونمل) وذلك عند العيّنة كاملةً بين أوّل زيارة للمشفى وبعد أسبوعين من بدء العلاج،أي أن كلا الدّوائين أدّى لتحسّن الشّرث بعد مضي منتصف العلاج.

لدراسة الفوارق بين العيّنتين المدروستين بين أوّل زيارة وبعد أسبوعين من العلاج :

جدول (15) توزع الوصف السريري للمرضى و الأعراض لأفراد عينة الدراسة بعد أسبوعين من العلاج ونوع الدواء:

		ديلتيازم		أملودبّين	
		أول زيارة	بعد أسبوعين	أول زيارة	بعد أسبوعين
توزّع الآفة :الوجه الظهري	لا يوجد	0.0%	0.0%	0.0%	8.3%
	يوجد	100.0%	100.0%	100.0%	91.7%
توزّع الآفة :الوجه البطني	لا يوجد	15.8%	42.9%	26.3%	41.7%
	يوجد	84.2%	57.1%	73.7%	58.3%
التظاهرات:حمامى	لا يوجد	0.0%	0.0%	0.0%	30.8%
	يوجد	100.0%	100.0%	100.0%	69.2%
تورم	لا يوجد	0.0%	50.0%	0.0%	23.1%
	يوجد	100.0%	50.0%	100.0%	76.9%
فقاعات	لا يوجد	84.2%	100.0%	78.9%	92.3%
	يوجد	15.8%	0.0%	21.1%	7.7%
آفات قبل قرحيّة	لا يوجد	15.8%	57.1%	42.1%	84.6%
	يوجد	84.2%	42.9%	57.9%	15.4%
قرحات مفتوحة	لا يوجد	89.5%	92.9%	94.7%	100.0%
	يوجد	10.5%	7.1%	5.3%	0.0%
زرقة نهايات	لا يوجد	21.1%	57.1%	31.6%	76.9%
	يوجد	78.9%	42.9%	68.4%	23.1%
		أول زيارة	بعد أسبوعين	أول زيارة	بعد أسبوعين
وجود ألم	لايوجد	0.0%	21.4%	0.0%	30.8%
	خفيف	10.5%	21.4%	15.8%	53.8%
	متوسط	21.1%	28.6%	26.3%	15.4%
	شديد	68.4%	28.6%	57.9%	0.0%
وجود حكّة	لايوجد	0.0%	21.4%	0.0%	15.4%
	خفيف	5.3%	21.4%	10.5%	76.9%
	متوسط	10.5%	28.6%	21.1%	0.0%
	شديد	84.2%	28.6%	68.4%	7.7%
وجود حس حرق	لايوجد	0.0%	57.1%	5.3%	53.8%
	خفيف	57.9%	42.9%	68.4%	46.2%
	متوسط	21.1%	0.0%	15.8%	0.0%
	شديد	21.1%	0.0%	10.5%	0.0%
حس خدر ونمل	لايوجد	0.0%	50.0%	5.3%	46.2%
	خفيف	26.3%	50.0%	52.6%	53.8%
	متوسط	52.6%	0.0%	31.6%	0.0%
	شديد	21.1%	0.0%	10.5%	0.0%

مقارنة بعد أسبوعين من العلاج:

تم اجراء اختبار المقارنة للعينة Mann-Whitney U وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى الذين تناولوا دواء ديلتيازم والمرضى الذين تناولوا دواء أملودبّين وكانت النتائج التالية:

جدول (16) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق لنتيجة التّظاهرات تبعا للدواء للعينتين:

	توزّع الآفة :الوجه الظهري	توزّع الآفة :الوجه البطني	التظاهرات: حمامى	تورم	فقاعات	آفات قبل قرحيّة	قرحات مفتوحة	زرقة نهايات
Mann-Whitney U	77.000	83.000	63.000	66.500	84.000	66.000	84.500	73.000
Z	-1.080	-0.060	-2.207	-1.420	-1.038	-1.533	-0.964	-1.069
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.280	0.952	0.027	0.155	0.299	0.125	0.335	0.285

- توزّع الآفة :الوجه الظهري : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 77 ومعامل الاحصائي Z=-1.08 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.28 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

توزّع الآفة :الوجه البطني : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 155 ومعامل الاحصائي Z=-0.06 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.95 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات: حمامى: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 63 ومعامل الاحصائي Z=-2.20 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.02 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-تورم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 66 ومعامل الاحصائي Z=-1.20 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.15 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-فقاعات: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 89 ومعامل الاحصائي Z=-1.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.299 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-آفات قبل قرحيّة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 66 ومعامل الاحصائي Z=-1.5 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.125 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-قرحات مفتوحة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 84 ومعامل الاحصائي Z=- 0.96 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.33 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات- زرقة نهايات: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 73 ومعامل الاحصائي Z=- 1.06 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.28 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

نلاحظ أنّ كلا الدّاوئين الدّيلتيازم و الأملودبّين قام بتخفيف توزّع الشّرث وتحسين التّورّم والحمامى والآفات قبل القرحيّة وزرقة النّهايات، لكنّ الملاحظ حسب النتائج أنّ الأملودبّين أسرع من الدّيلتيازم من ناحية تخفيف الحمامى.

- **الفروق بالأعراض لدى العينتين بعد اسبوعين:**

جدول (17) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الالم تبعا للدواء للعينتين:

Test Statistics[a]				
	وجود ألم :	وجود حكّة	وجود حس حرق	حس خدر ونمل :
Mann-Whitney U	53.500	60.000	88.000	87.500
Z	-1.898	-1.609	-0.169	-0.196
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.04	0.108	0.866	0.845
a. Grouping Variable: الدّواء الموصوف				

وجود ألم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 53 ومعامل الاحصائي Z=- 1.89 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.04 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود ألم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف

وجود حكة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 60 ومعامل الاحصائي Z=- 1.6 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.10 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف

وجود حس حرق: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 88 ومعامل الاحصائي Z=- 0.16 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.866 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف

وجود خدر ونمل: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 87 ومعامل الاحصائي Z=- 0.19 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.84 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

كلا الدّوائين فعّال في تحسين الاعراض و الّتظاهرات لدى المرضى، وهما متشابهان من حيث تخفيف الحكّة وحس الحرق وحسّ الخدر والنّمل، لكنّ الأملودبّين له نتائج أسرع في تخفيف الألم.

- بعد شهرمن بدء العلاج:

- المقارنات بين الحالة بعد أسبوعين من إعطاء الدواء وبعد شهر(لبيان استمرار الفعاليّة والحاجة لاستمرار العلاج):

تم اجراء اختبار المقارنة Parried Sample وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى بعد أسبوعين من اعطائهم الدواء وبعد شهر وكانت النتائج التالية:

جدول (18) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة التّظاهرات بين أسبوعين من إعطاء الدواء وشهر

Test Statistics[a]								
	توزّع الآفة :الوجه الظهري	توزّع الآفة :الوجه الظهري	التظاهرات:حمامى	تورم	فقاعات	آفات قبل قرحيّة	قرحات مفتوحة	زرقة نهايات
Z	-1.732[b]	-2.111[c]	-1.342[b]	-2.714[b]	.000[d]	-2.449[b]	-1.000[b]	-2.121[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.083	0.035	0.180	0.007	0.01	0.014	0.317	0.034

- توزّع الآفة: الوجه الظهري: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=−1.7 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.08 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

توزّع الآفة :الوجه البطني : نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−2.11 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.03 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

التظاهرات: حمامى: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−1.3 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.18 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

التظاهرات−تورم: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−2.7 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

التظاهرات−فقاعات: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−0.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.01 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

التظاهرات−آفات قبل قرحيّة: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=−2.44 والدلالة المعنوية P−value=Sig=0.01 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

التظاهرات−قرحات مفتوحة: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=− 1.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.31 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص.

التظاهرات− زرقة نهايات: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=− 2.12 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.03 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص.

- *نلاحظ أنّه لدى متابعة العيّنة المدروسة بين منتصف العلاج وبين نهاية العلاج البالغ شهر تراجع الشّرث من حيث مواضع التّوزّع لاسيما على الوجه البطني للأصابع، ومن حيث التّورّم والفقاعات والآفات قبل القرحيّة والزّرقة، وهذا الأمرملاحظ بالنّسبة للدوائين.*

جدول (19) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين أسبوعين من إعطاء الدواء وشهر :

	وجود ألم	وجود حكّة	وجود حس حرق:	حس خدر ونمل :
Z	-3.704[b]	-3.871[b]	-2.646[b]	-2.333[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.008	0.020

وجود ألم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=−3.7 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود ألم لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

وجود حكة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=−3.87 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.000 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

وجود حس حرق: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=−2.6 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.00 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

وجود خدر ونمل: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=− 2.33 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.02 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة بين أسبوعين من التشخيص وبعد شهر من التشخيص

نلاحظ أنّ التّحسّن يستمر من ناحية الأعراض مع استمرار العلاج وأن فترة العلاج شهر على الأقل ضروريّة للحصول على النّتائج المرضية وذلك بالنّسبة للدّوائين.

جدول (20) توزع التّظاهرات السريريّة والأعراض لدى أفراد عينة الدراسة بعد شهر من العلاج:

		ديلتيازم		أملودبّين	
		بعد أسبوعين	بعد شهر	بعد أسبوعين	بعد شهر
توزّع الآفة الوجه الظهري:	لا يوجد	0.0%	7.1%	8.3%	27.3%
	يوجد	100.0%	92.9%	91.7%	72.7%
توزّع الآفة الوجه البطني:	لا يوجد	42.9%	64.3%	41.7%	81.8%
	يوجد	57.1%	35.7%	58.3%	18.2%
التظاهرات:حمامى	لا يوجد	**0.0%**	14.3%	**30.8%**	36.4%
	يوجد	100.0%	85.7%	69.2%	63.6%
تورم	لا يوجد	50.0%	57.1%	23.1%	91.7%
	يوجد	50.0%	42.9%	76.9%	8.3%
فقاعات	لا يوجد	100.0%	100.0%	92.3%	91.7%
	يوجد	0.0%	0.0%	7.7%	8.3%
آفات قبل قرحيّة	لا يوجد	57.1%	92.9%	84.6%	91.7%
	يوجد	42.9%	7.1%	15.4%	8.3%
قرحات مفتوحة	لا يوجد	92.9%	100.0%	100.0%	100.0%
	يوجد	7.1%	0.0%	0.0%	0.0%
زرقة نهايات	لا يوجد	57.1%	92.9%	76.9%	91.7%
	يوجد	42.9%	7.1%	23.1%	8.3%
		بعد أسبوعين	بعد شهر	بعد أسبوعين	بعد شهر
وجود ألم	لايوجد	21.4%	57.1%	30.8%	83.3%
	خفيف	21.4%	14.3%	53.8%	8.3%
	متوسط	28.6%	28.6%	15.4%	8.3%
	شديد	28.6%	0.0%	0.0%	0.0%
وجود حكّة	لايوجد	21.4%	57.1%	15.4%	83.3%
	خفيف	21.4%	7.1%	76.9%	16.7%
	متوسط	28.6%	28.6%	0.0%	0.0%
	شديد	28.6%	7.1%	7.7%	0.0%
وجود حس حرق:	لايوجد	57.1%	71.4%	53.8%	100.0%
	خفيف	42.9%	28.6%	46.2%	0.0%
	متوسط	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

	شديد	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
حس خدر ونمل :	لايوجد	50.0%	71.4%	46.2%	91.7%
	خفيف	50.0%	28.6%	53.8%	0.0%
	متوسط	0.0%	0.0%	0.0%	8.3%
	شديد	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

مقارنة بعد شهر من إيقاف العلاج:

تم اجراء اختبار المقارنة للعينة Mann-Whitney U وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى الذين تناولوا دواء ديلتيازم والمرضى الذين تناولوا دواء أملودبّين بعد شهر من اعطاء الدواء وكانت النتائج التالية:

جدول (21) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة **التّظاهرات** تبعا للدواء **للعينتين** بعد **شهر** من العلاج:

Test Statistics[a]								
	توزّع الآفة :الوجه الظهري	توزّع الآفة :الوجه البطني	التظاهرات: حمامى	تورم	فقاعات	آفات قبل قرحيّة	قرحات مفتوحة	زرقة نهايات
Mann-Whitney U	61.500	63.500	60.000	55.000	71.500	83.000	84.000	83.000
Z	-1.335	-0.950	-1.257	-1.940	-1.041	-0.111	0.000	-0.111
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.182	0.342	0.209	0.041	0.298	0.911	1.000	0.911
a. Grouping Variable: الدّواء الموصوف								

- توزّع الآفة :الوجه الظهري : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 61 ومعامل الاحصائي Z=–1.33 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.18 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد**

فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة على الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

توزّع الآفة :الوجه البطني : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 129 ومعامل الاحصائي Z=–0.95 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.34 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات: حمامى: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 60 ومعامل الاحصائي Z=–1.20 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.20 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات–تورم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 55 ومعامل الاحصائي Z=–1.9 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.04 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف

التظاهرات–فقاعات: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 71 ومعامل الاحصائي Z=–1.04 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.29 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف

التظاهرات–آفات قبل قرحيّة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 83 ومعامل الاحصائي Z=–0.11 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.91 وهي قيمة أكبر من

المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات–قرحات مفتوحة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 84 ومعامل الاحصائي Z=– 0.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=1.0 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات– زرقة نهايات: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 83 ومعامل الاحصائي Z=– 0.111 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.28 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

نلاحظ أنّ كلا الدوائين ساهم في تحسين توزّع الشّرث وفي تخفيف كل من التّورّم والحمامى و الفقاعات والقرحات المفتوحة والمغلقة و زرقة النّهايات بعد شهر من العلاج (نهاية العلاج)، لكن الملاحظ أنّ الاملودبّين تغلّب على الدّيلتيازم في تخفيف شدّة الّتورّم في نهاية العلاج.

نلاحظ أنّ الدّيلتيازم ساهم بشكل جيّد بتخفيف الآفات قبل القرحيّة وزرقة النّهايات لكن بفارق ليس ذو قيمة إحصائيّة.

جدول (22) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة **الأعراض** تبعا للدواء **للعينتين** بعد **شهر** من العلاج.

Test Statistics[a]				
	وجود ألم	وجود حكّة	وجود حس حرق:	حس خدر ونمل :
Mann-Whitney U	61.000	57.000	60.000	69.000
Z	-1.456	-1.704	-1.974	-1.125
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.146	0.088	0.058	0.260
a. Grouping Variable: الدّواء الموصوف				

وجود ألم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 61 ومعامل الاحصائي Z=– 1.45 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.14 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود ألم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

وجود حكة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 57 ومعامل الاحصائي Z=– 1.7 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.08 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

وجود حس حرق: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 60 ومعامل الاحصائي Z=– 1.97 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.058 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

وجود خدر ونمل: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 69 ومعامل الاحصائي Z=– 1.12 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=0.26 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

نلاحظ أنّ *كلا الدّوائين كان فعال وبنفس الدّرجة* في تخفيف شدّة الألم و الحكّة وحسّ الحرق والخدر والنّمل وذلك في *نهاية العلاج*.

بعد شهر من إيقاف العلاج :

- **المقارنات بين الحالة بعد شهر من العلاج وبعد شهر من إيقاف الدواء:**

تم اجراء اختبار المقارنة Parried Sample وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى بين الشهر الأول وبعد شهر من توقف المعالجة وكانت النتائج التالية:

جدول (23) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة الأعراض بين أول شهر من إعطاء الدواء وشهر التوقف:

Test Statistics[a]								
	- توزّع الآفة الوجه الظهري	- توزّع الآفة :الوجه البطني	التظاهرات:حمامى	تورم	فقاعات	آفات قبل قرحيّة	قرحات مفتوحة	زرقة نهايات
Z	-2.449[b]	-2.000[b]	-2.236[b]	-1.633[b]	.000[c]	.000[c]	.000[c]	.000[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.014	0.046	0.025	0.102	1.000	1.000	1.000	1.000

- **توزّع الآفة: الوجه الظهري:** نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=−2.44 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.014 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5

% وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء

توزّع الآفة :الوجه البطني : نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=-2.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.04 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

التظاهرات: حمامى: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=-2.23 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.02 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

التظاهرات-تورم: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=-1.6 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.10 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

التظاهرات-فقاعات: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=-0.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=1.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

التظاهرات-آفات قبل قرحيّة: نجد أن قيمة معامل الاحصائيZ=-0.00 والدلالة المعنوية P-value=Sig=1.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

التظاهرات-قرحات مفتوحة: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=- 0.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.15 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 %

وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

التظاهرات-زرقة نهايات: نجد أن قيمة معامل الاحصائي Z=-0.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

جدول (24) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة **الأعراض** بين أول شهر من إعطاء الدواء وشهر التوقف:

	وجود ألم :	وجود حكّة :	وجود حس حرق:	حس خدر ونمل :
Z	-2.646[b]	-2.271[b]	-1.342[b]	-2.121[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.008	0.023	0.180	0.034

وجود ألم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=-2.64 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.00 وهي قيمة أصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود ألم لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

وجود حكة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=-2.27 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.000 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

وجود حس حرق: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=-1.3 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.18 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

وجود خدر ونمل: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Z=−2.2 والدلالة المعنوية الإحصائية P−value=Sig=0.00 وهي قيمة اصغر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة بين الشهر الأول وبعد شهر من التوقف عن إعطاء الدواء.

نلاحظ استمرار التّحسّن رغم إيقاف العلاج بالنّسبة للحكّة والألم والخدر والنمل والحمامى وتوزع هذه الاعراض والعلامات على وجهي الأصابع.

مقارنة بعد شهر من إيقاف الدواء بالنسبة لكل من العيّنتين المدروستين :

وصف حالة المرضى بعد شهر من إيقاف الدّواء:

جدول (25) توزع الوصف السريري للمرضى أفراد عينة الدراسة بعد شهر من إيقاف الدواء:

		بعد علاج شهر	بعد الإيقاف بشهر
توزّع الآفة :الوجه الظهري	لا يوجد	16.0%	40.0%
	يوجد	84.0%	60.0%
الوجه البطني	لا يوجد	100.0%	88.0%
	يوجد	72.0%	12.0%
التظاهرات:حمامى	لا يوجد	28.0%	48.0%
	يوجد	100.0%	52.0%
تورم	لا يوجد	24.0%	92.0%
	يوجد	76.0%	8.0%
فقاعات	لا يوجد	100.0%	96.0%
	يوجد	73.1%	4.0%
آفات قبل قرحيّة	لا يوجد	26.9%	96.0%
	يوجد	100.0%	4.0%
قرحات مفتوحة	لا يوجد	96.0%	100.0%
	يوجد	4.0%	0.0%
زرقة نهايات	لا يوجد	100.0%	92.0%
	يوجد	92.3%	8.0%

جدول (26) توزع الوصف السريري للمرضى أفراد عينة الدراسة بعد شهر من إيقاف الدواء حسب نوع الدواء:

		ديلتيازم		أملودبين	
		بعد شهر علاج	بعد شهر إيقاف	بعد شهر علاج	بعد شهر إيقاف
توزّع الآفة :الوجه الظهري	لا يوجد	7.1%	30.8%	27.3%	50.0%
	يوجد	92.9%	69.2%	72.7%	50.0%
الوجه البطني	لا يوجد	64.3%	84.6%	81.8%	91.7%
	يوجد	35.7%	15.4%	18.2%	8.3%
التظاهرات:حمامى	لا يوجد	14.3%	30.8%	36.4%	66.7%
	يوجد	85.7%	69.2%	63.6%	33.3%
تورم	لا يوجد	57.1%	100.0%	91.7%	83.3%
	يوجد	42.9%	0.0%	8.3%	16.7%
فقاعات	لا يوجد	100.0%	100.0%	91.7%	91.7%
	يوجد	0.0%	0.0%	8.3%	8.3%
آفات قبل قرحيّة	لا يوجد	92.9%	100.0%	91.7%	91.7%
	يوجد	7.1%	0.0%	8.3%	8.3%
قرحات مفتوحة	لا يوجد	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	يوجد	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
زرقة نهايات	لا يوجد	92.9%	100.0%	91.7%	83.3%
	يوجد	7.1%	0.0%	8.3%	16.7%
		بعد شهر علاج	بعد شهر إيقاف	بعد شهر علاج	بعد شهر إيقاف
وجود ألم	لايوجد	57.1%	69.2%	83.3%	91.7%
	خفيف	14.3%	30.8%	8.3%	8.3%
	متوسط	28.6%	0.0%	8.3%	0.0%
	شديد	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
وجود حكّة	لايوجد	57.1%	100.0%	83.3%	91.7%
	خفيف	7.1%	0.0%	16.7%	8.3%
	متوسط	28.6%	0.0%	0.0%	0.0%
	شديد	7.1%	0.0%	0.0%	0.0%
وجود حس حرق	لايوجد	71.4%	100.0%	100.0%	91.7%
	خفيف	28.6%	0.0%	0.0%	8.3%
	متوسط	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	شديد	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
حس خدر ونمل	لايوجد	71.4%	100.0%	91.7%	100.0%
	خفيف	28.6%	0.0%	0.0%	0.0%
	متوسط	0.0%	0.0%	8.3%	0.0%
	شديد	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

تم اجراء اختبار المقارنة للعينة Mann-Whitney U وذلك لمقارنة أعراض حالة المرضى الذين تناولوا دواء **ديلتيازم** والمرضى الذين تناولوا دواء **أملودبّين** بعد شهر من ايقاف الدواء وكانت النتائج التالية:

جدول (27) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة **التّظاهرات** تبعا للدواء **للعينتين** بعد **شهر** من **إيقاف الدواء**:

	توزّع الآفة :الوجه الظهري	الوجه البطني	التظاهرات:حمامى	تورم	فقاعات	آفات قبل قرحيّة	قرحات مفتوحة	زرقة نهايات
Mann-Whitney U	63.000	72.500	50.000	65.000	71.500	71.500	78.000	65.000
Z	-0.961	-0.531	-1.759	-1.504	-1.041	-1.041	0.000	-1.504
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.337	0.595	0.079	0.133	0.298	0.298	1.000	0.133

- توزّع الآفة: الوجه الظهري: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 63 ومعامل الاحصائي $Z=-0.96$ والدلالة المعنوية الإحصائية $P-value=Sig=0.33$ وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه الظهري لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

توزّع الآفة :الوجه البطني : نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann–Whitney هي 72 ومعامل الاحصائي $Z=-0.53$ والدلالة المعنوية الإحصائية $P-value=Sig=0.59$ وهي قيمة أكبر من

المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لا يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتوزع الآفة :الوجه البطني لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات: حمامى: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 50 ومعامل الاحصائي Z=-1.7 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.20 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه لا**يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات الحمامى لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-تورم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 65 ومعامل الاحصائي Z=-1.5 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.13 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه لا**يوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات التورم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-فقاعات: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 71 ومعامل الاحصائي Z=-1.04 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.29 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات فقاعات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-آفات قبل قرحيّة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 71 ومعامل الاحصائي Z=-1.04 والدلالة المعنوية P-value=Sig=0.29 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات آفات قبل قرحيّة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات-قرحات مفتوحة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 78 ومعامل الاحصائي Z=- 0.00 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=1.0 وهي قيمة أكبر من

المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض لتظاهرات قرحات مفتوحة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

التظاهرات- زرقة نهايات: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 65 ومعامل الاحصائي Z=- 1.5 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.13 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة العرض زرقة نهايات لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

جدول (28) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق نتيجة **الأعراض** تبعا للدواء **للعينتين** بعد **شهر من إيقاف المعالجة**:

Test Statistics[a]				
حس خدر ونمل	وجود حس حرق	وجود حكّة	وجود ألم	
78.000	71.500	71.500	60.500	Mann-Whitney U
0.000	-1.041	-1.041	-1.373	Z
1.000	0.298	0.298	0.170	Asymp. Sig. (2-tailed)
a. Grouping Variable: الدّواء الموصوف				

وجود ألم: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 60 ومعامل الاحصائي Z=- 1.37 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.17 وهي قيمة أكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود ألم لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

وجود حكة: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 71 ومعامل الاحصائي Z=- 1.04 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.29 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

وجود حس حرق: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 71 ومعامل الاحصائي Z=- 1.04 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=0.29 وهي قيمة اكبر من

المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حس حرق لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

وجود خدر ونمل: نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Mann-Whitney هي 78 ومعامل الاحصائي Z=- 0.0 والدلالة المعنوية الإحصائية P-value=Sig=1.0 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين حالة وجود حكة لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

نلاحظ من الجداول السّابقة أنّ كلا الدوائين وبعد مراقبة المرضى بعد شهر من إيقاف العلاج كان له نفس الأثر في الحماية من النّكس من ناحية التّظاهرات والأعراض السّريريّة و من ناحية استمرار الأثر العلاجي للتوزع والألم والحكّة والخدر والنّمل، وكلاهما عاجز خلال فترة شهر عن شفاء القرحات المفتوحة.

مقارنة التأثيرات الجانبيّة للدوائين:

1. بعد أسبوعين:

الجدول (29) لتوضيح التأثيرات الجانبيّة للدوائين بعد أسبوعين من العلاج :

التأثيرات الجانبيّة	الدّواء الموصوف	
	أملودبّين	ديلتيازم
لا يوجد	14	15
صداع	3	0
وذمة	0	1
نوب هبوط ضغط شرياني	1	0
خفقان	0	1
نقص القدرة على التّركيز	0	1
امساك	0	1
تطاول زمن النّزف	1	0

الجدول (30):

Chi-Square Tests

	Value	df	P-VALUE
Pearson Chi-Square	9.379[a]	7	**.227**
Likelihood Ratio	12.809	7	.077
Linear-by-Linear Association	.015	1	.902
N of Valid Cases	28		

a. 14 cells (87.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .46.

نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Chi–Squareهي 9.37 والدلالة المعنوية الإحصائية P– value=Sig=.227 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين التلأثيرات الجانبيّة بعد أسبوعين من العلاج لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

2. بعد شهر:

الجدول (31) لتوضيح التأثيرات الجانبيّة للدوائين بعد شهر من العلاج :

التأثيرات الجانبيّة	الدّواء الموصوف	
	أملودبّين	ديلتيازم
لا يوجد	16	16
نوب هبوط ضغط شرياني	1	0
خفقان	1	0
نقص القدرة على التركيز	0	1
امساك	0	1
قلة غزارة دم الطمث	0	1
زيادة الشهية	1	0

الجدول (32) :

Chi-Square Tests

	Value	df	P-VALUE
Pearson Chi-Square	6.082[a]	6	**.414**
Likelihood Ratio	8.364	6	.213
Linear-by-Linear Association	.005	1	.943
N of Valid Cases	26		

a. 12 cells (85.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .46.

نجد أن قيمة المعامل الاحصائي Chi–Square هي 6.08 والدلالة المعنوية الإحصائية P–value=Sig=.414 وهي قيمة اكبر من المعيارية التي اجري عليها الاختبار 5 % وبالتالي يمكن القول أنه **لايوجد** فروق(اختلافات) ذات دلالة معنوية بين التّأثيرات الجانبيّة بعد شهر من العلاج لدى عينتي الدراسة تبعاً للدواء الموصوف.

مقارنة الرضى عن الدواء:

الجدول (33) لتوضيح رضى المرضى عن العلاج بالنّسبة للدّوائين:

رضى المريض عن المعالجة	أملودبّين	ديلتيازم
	Column N %	Column N %
سيّء	0.0%	0.0%
متوسط	23.1%	7.1%
جيّد	7.7%	42.9%
ممتاز	69.2%	50.0%
Total	100.0%	100.0%

جدول (34) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق بين الرضا ونوع الدواء:

الدّواء الموصوف		Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
رضى المريض عن المعالجة	ديلتيازم	13.36	187.00	82.000	-0.497	0.619
	أملودبّين	14.69	191.00			

يبين الجدول أن قيمة دالة الاختبار Mann–Whitney=28 والدلالة المعنوية Sig=0.619 أكبر من القياسية إذا **لايوجد** فروق في تقييم رضا المريض عن الدواءين .

مناقشة النّتائـــج :

تمّ إجراء دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة غير معمّاة للمقارنة بين دوائين من مجموعة حاصرات الكلس على 40 مريض تم تقسيمهم بين مجموعتين، انسحب منهم مريضين، فكانت المجموعتين كالتالي:مجموعة أولى 19مريض تناولوا الديلتيازم 60 مغ. 3 مرات يومياً، والمجموعة الثّانية 19 مريض تناولوا املودبّين 5 مغ. مرتين يومياً، وتمّ متابعة المرضى ومراقبتهم طيلة فترة العلاج البالغ شهر بمعدل زيارة كل أسبوعين ومراقبة أخيرة بعد شهر من إيقاف العلاج.

تمّ تقييم التظاهرات السّريريّة من توزّع وحمامى وتورّم وآفات قبل قرحيّة ومفتوحة وفقاعات وزرقة نهايات، وتقييم الاعراض من الم وحكّة وحس حر ق وحس خدر ونمل ومتابعة هذه المتغيّرات خلال فترة العلاج وما بعد وفق المذكور.

تمّ توصيف العيّنة وإثبات ان المجموعتين العلاجيّتين قابلتين للمقارنة .

- لاحظنا أنّ كلا الدّاوئين الديّلتيازم و الأملودبّين قام بتخفيف توزّع الشّرث لاسيما من الوجه البطني وتحسين التّورّم والحمامى والآفات قبل القرحيّة وزرقة النّهايات وذلك منذ فترة منتصف العلاج ، لكنّ الملاحظ حسب النتائج أنّ **الأملودبّين أسرع من الدّيلتيازم من ناحية تخفيف الحمامى و الألم**.

- لاحظنا أنهما يتّفقان في تخفيف الأعراض و التّظاهرات كلها في نهاية العلاج، عدا أنّ **الاملودبّين تغلّب على الدّيلتيازم في تخفيف شدّة الّتورّم في نهاية العلاج، واستمرّ الدّيلتيازم بخواصّه ضدّ التّورّم حتى بعد إيقافه**، ممّ يقترح أنّ الأملودبّين أسرع لكنّ الدّيلتيازم ذو نتائج أكثر ديمومة.

- بالنّسبة للقرحات المفتوحة، فإنّ فترة شهر فقط من العلاج غير قابلة لشفائها وذلك بالنّسبة للدّوائين.

- تراجع كل من الحمامى والألم والحكّة والخدر والنّمل وتوزعهم على الوجه الظهري والبطني بالنّسبة للدّوائين رغم إيقاف العلاج لمدّة شهر، ممّا يدل على أنّ فائدة حاصرات الكلس تدوم حتى بعد إيقافها بمدّة، ولايوجد مثل هذا الأثر بالنّسبة للفقاعات والقرحات والزرقة والتّورّم بمعنى أنّ وجود مثل هذه الأعراض يستدعي الاستمرار بالعلاج.

- نلاحظ من الجداول السّابقة أنّ كلا الدوائين كان له نفس الأثر في الحماية من النّكس من ناحية التّظاهرات والأعراض السّريريّة ولا تفاضل بينهما.

- المريض بحاجة لعلاج شهر على الأقل للحصول على راحة تامّة من ناحية التّظاهرات والأعراض السّريريّة بالنّسبة لأيّ من الدّوائين.

- تسكين الألم في الشّرث يعتمد على تراجع الحادثة الالتهابيّة وليس على تخدير الألم، وهذا مالاحظناه من تفوّق الاملودبّين على الدّيلتيازم رغم الخصائص التّخديريّة للأخير، مما يقلل من دور المسكنات في علاج الألم المصاحب للشّرث.

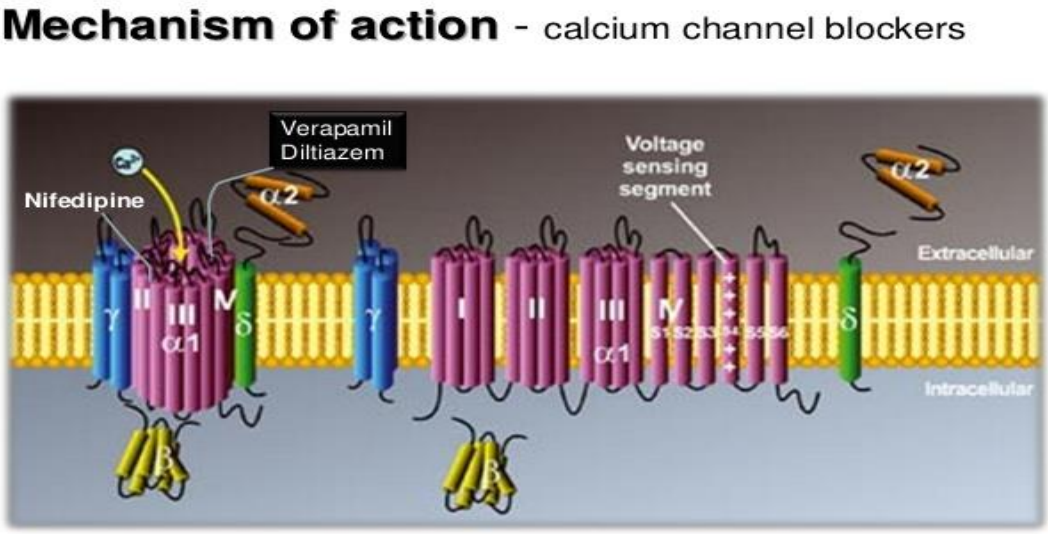
- لا فارق بين الدّوائين من ناحية التأثيرات جانبية، لكنّ الاملودبّين أكثر إحداثاً لهبوط الضغط الشرياني والصداع لكن يبقى هذا الفارق ليس ذو دلالة إحصائيّة ، ولوحظ أنّ هذا الصّداع يتراجع مع استمرار العلاج.

- يفضّل الأملودبّين حين سيطرة الحمامى والتّورّم و الألم، ويفضّل الدّيلتيازم حين سيطرة زرقة النّهايات و الآفات قبل القرحيّة، والحاجة لفترة علاج أقصر.

تفسير النّتائج في ضوء خواص الدّوائين:

حاصرات الكلس تلعب دوراً هامّاً في تثبيط نمو وتكاثر العضلات الملس في جدران الاوعية وفي تثبيط الخلايا صانعات اللّيف، كما انّها تثبّط صناعة وتركيب اللّحمة خارج الخلويّة البروتينيّة (الكولاجين – الفيبرونكتين – البروتيوغليكان)(52 - 55)، وهي تلعب دور معدّل مناعي بحيث تؤثّر على اللّمفاويّات وتثبّط تشكل الجذور الأكسجينيّة الحرّة وعمليّة البلعمة التي تقوم بها العدلات، كما أنّ تجمّع الصفيحات ونزع تحبّب الخلايا البدينة يتراجع أيضاً، لذلك نلاحظ تراجع الاعراض والتّظاهرات الالتهابيّة.

الأملودبّين له تأثيرٌ أشدّ في تَوسيع الأوعية الدَّموية، وهذا يفسّر تأثيره الواضح في تخفيف التّورّم بشكل أسرع من نظيره، كما يشترك مع الديلتيازم في آليّة تثبيط تكاثر العضلات الملس في جدران الأوعية وتثبيط البلعمة وتجمّع الصّفيحات ، لكنّه يتميّز عنه أيضاً بإمكانيّة تثبيط المناعة من النّمط الرابع (نمط فرط التّحسّس او المناعة المتأخّرة)، ربّما لدوره في تقليل تدفّق البوتاسيوم



Diltiazem

عند البدء

بعد شهر

عند البدء

بعد أسبوعين

بعد شهر

عند البدء

بعد أسبوعين

بعد شهر

Amlodepin

عند البدء

بعد شهر

عند البدء

بعد شهر

بعد أسبوعين

بعد شهر

المقارنة مع الدّراسات العالميّة :

دراسة بعنوان : (40)

Nifedipine in the treatment of chilblains

والّتي أجراها *Dowd, P. M.* وزملاؤه في لندن عام 1986

	دراستنا	الدراسة البريطانيّة
عدد أفراد العيّنة	38	15
الدواء الموصوف	19ديلتيازم \19أملودبّين	5 غفل \10نيفدبّين
الجرعة	ديلتيازم : 60 mg thrice daily الأملودبّين :5mg twice daily	placebo thrice daily Nifedipine : 20 mg thrice daily
معايير الدراسة :	حكة وألم وحس حرقة وخدرونمل إضافة للتوزّع ودرجة الحمامى والتورم والتقرح والفقاعات والزرقة ورضى المريض عن العلاج والمتابعة كل أسبوعين	حكة وألم وتورم وتقرح تمّ قياسها (نفسها – أقل _ أكثر)والمتابعة كل أسبوعين
النّتائج:	ديلتيازم وأملودبّين تحسّن جميع المرضى في نهاية العلاج (من شديد إلى خفيف او معدوم)وذلك بالنّسبة لكل المعايير.	النيفدبّين أدى لزوال الآفات لدى 80% من المرضى خلال10أيام، بينما احتاجت 28يوم لدى 20% مع استمرار ظهور آفات جديدة.ولم يحدث تحسّن عند مرضى الغفل.
مدّة العلاج	شهر	6 weeks
التأثيرات الجانبيّة:	ديلتيازم :امساك– خفقان–وذمة –قلة دم طمث–نقص قدرة على التركيز االملودبين: صداع–دوخة.	توهّج– دوار–صداع عند مرضى النيفدبّين.

دراسة بعنوان : (14)

(Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: a clinical trial)

والّتي أجراها Patra AK. ,1 وزملاؤه عام 2003 في Agra, India و نشرها في Indian J Derma tol Venereol Leprol.

	دراستنا	الدراسة الهنديّة
عدد أفراد العيّنة	38	36
الدواء الموصوف	19ديلتيازم \19أملودبّين	12 ديلتيازم\24 نيفدبّين
الجرعة	ديلتيازم : 60 mg thrice daily الأملودبّين :5mg twice daily	60 mg thrice daily ديلتيازم نيفدبّين حتى بدء التّحسّن ثم 20 mg :10mg thrice daily twice daily sustained release
النّتائج:	ديلتيازم:تحسّن جميع االتظاهرات و الأعراض خلال أسبوعين مع استمرار التحسّن عدا القرحات المفتوحة	ديلتيازم:تحسن2 مرضى خلال أسبوع،7مرضى خلال3أسابيع، 3عدم تحسّن .
	الأملودبّين: تحسّن جميع االتظاهرات و الأعراض خلال أسبوعين مع استمرار التحسّن عدا القرحات المفتوحة	نيفدبّين : تحسّن 21مريض بنسبة 80-90%خلال 14يوم.
مدّة العلاج	شهر	حتى الشّفاء
التأثيرات الجانبيّة:	ديلتيازم :امساك- خفقان-وذمة -قلة دم طمث-نقص قدرة على التركيز\املودبين: صداع-دوخة.	لا يوجد تأثيرات للديلتيازم وشكى مريض واحد من دوار فور تناول النيفدبين وهبوط ضغط فاستبعد من الدراسة.

دراسة بعنوان: (102)

Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial

والّتي أجراهاH. Souwer وزملاؤه في 2016 فيThe Netherlands

	دراستنا	الدراسة الهولنديّة
عدد أفراد العيّنة	38	37
متوسط عمر العينة	years21	18 years
الدواء الموصوف	19ديلتيازم \19أملودبّين	18غفل \19 نيفدبّين
الجرعة	ديلتيازم : 60 mg thrice daily الأملودبّين :5mg twice daily	placebo thrice daily nifedipine (30 mg controlled release twice a day)
مدّة العلاج	شهر	6 weeks
معايير الدراسة :	حكة وألم وحس حرقة وخدرونمل إضافة للتوزّع ودرجة الحمامى والتورم والتقرح والفقاعات والزرقة ورضى المريض عن العلاج	حكة وألم وتورم وتقرح –درجة تأثير الحالة على الحياة الاجتماعية
النّتائج:	ديلتيازم وأملودبّين تحسّن جميع المرضى في نهاية العلاج (من شديد إلى خفيف او معدوم)	النيفدبّين يماثل الدواء الغفل في تأثيره العلاجي، حيث كلاهما أدى لتحسّن دون فارق احصائي.
التأثيرات الجانبيّة:	ديلتيازم :امساك– خفقان–وذمة –قلة دم طمث–نقص قدرة على التركيز االملودبين: صداع–دوخة.	هبوط ضغط شرياني – وذمة محيطية– دوار–صداع عند مرضى النيفدّبّين.

التّوصيات والاقتراحات :

1. إجراء دراسات أوسع مع مدّة علاج أطول لتبيان الحاجة القصوى من هذه المجموعة الدّوائيّة، وأمان العلاج عند استمراره أكثر من شهر.
2. تدعيم نتائج الدراسة التّحليليّة بدراسات وعائية شعريّة (Capillaroscopy).
3. إجراء دراسات للمقارنة بين فعاليّة العلاج الموضعي سواء ستيروئيدات قشريّة أو موسّعات وعائية موضعيّة كالمينوكسيديل أو الكحول اليوديّ بالمقارنة مع العلاج الجهازي.
4. إجراء دراسات لتبيان سرعة التحسّن في حال مشاركة العلاج الجهازي بالموضعي.
5. إجراء دراسات بفترات متابعة طويلة لتبيان فائدة العلاج بحاصرات الكلس في تقليل النّكس في السّنوات اللاحقة.

References:

1. *Shahi V, Wetter DA, Cappel JA , Davis MD, Spittell PC. Vasospasm Is a Consistent Finding in Pernio (Chilblains) and a possible Clue to Pathogenesis. Dermatology. 2015 Sep. 231 9(3):274-9.*

2. *Chan Y ,Tang WY , Lam WY. A cluster of chilblains in Hong Kong Med J. 2008 Jun. 14(3):185-91.*

3. *Singh GK, Datta A, Grewal RS, et al. Pattern of chilblains in a high altitude region of Ladakh, India. Med J Armed Forces India. 2015 Jul. 71 (3):265-9.*

4. *Cole MB , L Smith M . Environmental and Sports-RelatedSkin Diseases.In: Jean L Bolognia, Joseph L Jorizzo, Julie V Schaffer(eds.). Dermatology: Elsevier Saunders.2012;2.p.1493-94.*

5. *Cappel JA, Wetter DA: Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. Mayo Clin Proc 2014;89:207-215.*

6. *Akkurt ZM, Ucmak D, Yildiz K, Yuruker SK, Celik HO: Chilblains in Turkey: a case-control study. An Bras Dermatol 2014;89:44-50.*

7. *Boada A, Bielsa I, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C: Perniosis: clinical and histopathological analysis. Am J Dermatopathol 2010;32:19-23.*

8. *Wang ML, Chan MP. Comparative Analysis of Chilblain Lupus Erythematosus and Idiopathic Perniosis Histopathologic Features and Immunohistochemistry for CD123 and CD30. Am J Dermatopathol. 2017 Jul 14; . Epub 2017 Jul 14.*

9. *Nielsen SL: Raynaud phenomena and finger systolic pressure during cooling. Scand J Clin Lab Invest 1978;38:765-770.*

10. *Maricq HR, Weinrich MC, Valter I, Palesch YY, Maricq JG: Digital vascular responses to cooling in subjects with cold sensitivity, primary Raynaud's*

phenomenon, or scleroderma spectrum disorders. J Rheumatol 1996;23:2068-2078.

11. *Spittell JA Jr, Spittell PC: Chronic pernio: another cause of blue toes. Int Angiol 1992;11:46-50.*

12. *Simon TD, Soep JB, Hollister JR: Pernio in pediatrics. Pediatrics 2005;116:e472-e475.*

13. *Stanhewicz AE, Ferguson SB, Bruning RS, Alexander LM: Laser-speckle contrast imaging: a novel method for assessment of cutaneous blood flow in perniosis. JAMA Dermatol 2014;150:658-660.*

14. *Patra A K, Das A L, Ramadasan P. Diltiazem vs. nifedipine in chilblains: A clinical trial . Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003;69:209-11*

15. *Prakash S, Weisman MH. Idiopathic chilblains. Am J Med.2009 Dec. 122(12):1152-5.*

16. *Almahameed A, Pinto DS. Pernio(chilblains). Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2008 Apr. 10(2):128-35.*

17. *Schwartz J. Calcium antagonists, a new class of antihypertensive agents. Fundam Clin Pharmacol. 1988; 2(2):103-20.*

18. *Raza, Naeem, Aamir Habib, Syed Kamran Amir Razvi, and Nasser Rashid Dar. "Constitutional and Behavioral Risk Factors for Chilblains: A Case-Control Study From Pakistan." Wilderness & Environmental Medicine 21.1 (2010): n. pag. Web.*

19. *Kelly JW, Dowling JP. A possible association with chronic myelomonocytic leukemia. Arch Dermatol. 1994 Aug. 121(8):1048-52.*

20. *White KP, Rothe MJ, Milanese A, et al. Perniosis in association with anorexia nervosa. Pediatr Dermatol. 1994 Mar. 11(1):1-5.*

21. *Rustins MH, Foreman JC, Dowd PM. Anorexia Nervosa association with acromegaloid features, onset of acrocyanosis and Raynaud's phenomenon and worsening of chilblains. J R Soc Med. 1990 Aug. 83(8):495-6.*

22. *Reut Gurion, Chinasa Nwankwo, Kabita Nanda, Elizabeth B. Brooks, Anna L. Mitchell, Max Wiznitzer, Angela B. Robinson, A 4-Year-Old Amish Boy With Weakness, Arthritis, Rash, Verbal Delay, and Failure to Thrive, Arthritis Care & Research, 2013, 65, 9, 1539*

23. *Nicholas Larkins, Kevin J Murray, Major cluster of chilblain cases in a cold dry Western Australian winter, Journal of Paediatrics and Child Health, 2013, 49, 2, 144*

24. *S. Külcü Çakmak, M. Gönül, I.D. Oğuz, D. Yayla, Ü. Gül, K. Köse, Demographical, laboratory and associated findings in patients with perniosis, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2014, 28, 7, 891.*

25. *Ulrike M. E. Schulze, Claudia V. Pettke-Rank, Matthias Kreienkamp, Henning Hamm, Eva-B. Brocker, Christoph Wewetzer, Gotz-Erik Trott, Andreas Warnke, Dermatologic Findings in Anorexia and Bulimia Nervosa of Childhood and Adolescence, Pediatric Dermatology, 1999, 16, 2, 90.*

26. *Kearby R, Bowyer S, Scharrer J, et al. Case Report: Six-Year-old Girl With Recurrent Episodes of Blue Toes. Clin Pediatr (Phila). 2010 Jan 28.*

27. *Reinertsen JL. Unusual pernio-like reaction to sulindac. Arthritis Rheum. 1981 Sep. 24(9):1215.*

28. *A.N Crowson, C.M Magro, Idiopathic perniosis and its mimics: A clinical and histological study of 38 cases, Human Pathology, 1997, 28, 4, 478*

29. *Buttaravoli, Philip, and Stephen M. Leffler. "Frostnip, Frostbite, and Mild Hypothermia." Minor Emergencies (2012): 676-79. Web.*

30. *Danzl, Daniel F., and Mary Nan Mallory. "Hypothermia and frostbite." Emergency Medicine Secrets (2011): 401-06. Web.*

31. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases / 2015; 5 (2): 63-68 JMID doi: 10.5799/ahinjs.02.2015.02.0178 RESEARCH ARTICLE Evaluation of Anti-Nuclear antibody test results in clinical practice Nevreste Çelikbilek1 , Birsen Özdem1 , Ziya Cibali Açıkgöz2 1 Ankara Atatürk Training and*

Research Hospital, Ankara, Turkey 2 Yıldırım Beyazıt University Medical Faculty, Ankara, Turkey.

32. *Langtry JA, Diffey BL. A double-blind study of ultraviolet phototherapy in the prophylaxis of chilblains. Acta Derm Venereol. 1989. 69(4):320-2.*

33. *Verma P. Topical Nitroglycerine in Perniosis/Chilblains. Skinmed. 2015 May-Jun. 13 (3):176-7.*

34. *-Dowd PM, Rustin MH, Lanigan S. Nifedipine in the treatment of chilblains. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 Oct 11. 293(6552):923-4.*

35. *Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. Br J Dermatol. 1989 Feb. 120(2):267-75.*

36. *GOURLAY RJ. The problem of chilblains with a note on their treatment with nicotinic acid. Br Med J. 1948 Feb 21;1(4546):336–339.*

37. *Wall LM, Smith NP. Perniosis: a histopathological review. Clin Exp Dermatol. 1981 May;6(3):263–271.*

38. *Verma, Prashant, Archana Singal, and Pravesh Yadav. "Perniosis in an Infant Treated with Topical Nitroglycerine." Pediatric Dermatology 30.5 (2013): 623-24. Web.*

39. *Smith CD, McKendry RJ. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. Lancet. 1982 Dec 11;2(8311):1299–1301.*

40. *Dowd, P. M., M. H. Rustin, and S. Lanigan. "Nifedipine in the treatment of chilblains." Bmj 293.6552 (1986): 923-24. Web.*

41. *Rustin, M.h.a., J.a. Newton, and P.m. Dowd. "Nifedipine: a new treatment for perniosis." British Journal of Dermatology 117.S32 (1987): 20-21. Web.*

42. *Al-Sudany, Nameer K. "Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial)." Dermatologic Therapy 29.4 (2016): 263-68. Web.*

43. *Abernethy D, Schwartz J, Calcium-Antagonists Drugs, N Engl J Med 341(19):1447-1457, 1999*

44. *Feng YH, Hart G, Suppression of oxidant production by diltiazem, nifedipine and verapamil in human neutrophils, Clin Sci (Lond). 1996 Oct;91(4):459-66.*

45. *Levy R, Dana R, Gold B, Influence of calcium channel blockers on polymorphonuclear and monocyte bactericidal and fungicidal activity, Isr J Med Sci. 1991 Jun;27(6):301-6*

46. *Kazanjian PH, Pennington JE, Influence of drugs that block calcium channels on the microbicidal function of human neutrophils, J Infect Dis. 1985 Jan;151(1):15-22*

47. *Rosales C, Brown EJ, Calcium channel blockers nifedipine and diltiazem inhibit Ca2+ release from intracellular stores in neutrophils, J Biol Chem. 1992 Jan 25;267(3):1443-8.*

48. *Filep JG, Foldes-Filep E, Inhibition by calcium channel blockers of the binding of platelet-activating factor to human neutrophil granulocytes, Eur J Pharmacol. 1990 Nov 6;190(1-2):67-73*

49. *Levy R, Nagauker-Shriker O, Schlaeffer F, Inhibited neutrophil functions in patients treated with nifedipine but not with verapamil or diltiazem, Eur J Clin Invest. 1996 May;26(5):376-81*

50. *Palamaras, Ioulios; & Kyriakis, Kyriakos. (2005). Calcium antagonists in dermatology: A review of the evidence and research-based studies. Dermatology Online Journal, 11(2).*

51. *Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR, Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon, N Engl J Med 1983 Apr 14;308(15):880-3.*

52. *Stepien O, Zhang Y, Zhu D, Marche PDual mechanism of action of amlodipine in human vascular smooth muscle cells, J Hypertens. 2002 Jan;20(1):95-102*

53. *Eickelberg O, Roth M, Block LH. Effects of amlodipine on gene expression and extracellular matrix formation in human vascular smooth muscle cells*

and fibroblasts: implications for vascular protection. Int J Cardiol. 1997 Dec 31;62 Suppl 2:S31-7

54. *Wada Y, Kato S, Okamoto K et al. Diltiazem, a calcium antagonist, inhibits matrix metalloproteinase-1 (tissue collagenase) production and collagenolytic activity in human vascular smooth muscle cells, Int J Mol Med. 2001 Nov;8(5):561-6*

55. *Zeitler H, Ko Y, Glodny B et al. Cell-cycle arrest in G0/G1 phase of growth factor-induced endothelial cell proliferation by various calcium channel blockers. Cancer Detect Prev. 1997;21(4):332-9*

56. *Weinzweig N, Lukash F, Weinzweig J, Topical and systemic calcium channel blockers in the prevention and treatment of microvascular spasm in a rat epigastric island skin flap model, Ann Plast Surg 1999;42:320-326.*

57. *Takahara K, Kuroiwa A, Matsushima T et al. Effects of nifedipine on platelet function, Am Heart J 1985 Jan;109(1):4-8*

58. *Wolfram RM, Kritz H, Oguogho A et al. Antiplatelet activity of semotiadil fumarate, Thromb Res. 2002 May 15;106(4-5):187-90*

59. *Knight CJ, Panesar M, Wilson DJ et al. Different effects of calcium antagonists, nitrates, and beta-blockers on platelet function. Possible importance for the treatment of unstable angina. Circulation. 1997 Jan 7;95(1):125-32*

60. *Hernandez-Hernandez R, Armas-Padilla MC, Velasco M et al. Effects of amlodipine and enalapril on platelet function in patients with mild to moderate hypertension. Int J Clin Pharmacol Ther. 1999 Jul;37(7):323-31*

61. *Sanguigni V, Gallu M, Sciarra L et al. Effect of amlodipine on exercise-induced platelet activation in patients affected by chronic stable angina. Clin Cardiol. 1999 Sep;22(9):575-80.*

62. *Winther K, Gleerup G, Hedner T, Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers, J Cardiovasc Pharmacol. 1991;18 Suppl 9:S41-4*

63. *Smith A, McPherson J, Taylor M et al. Pro-haemorrhagic effects of calcium antagonists: a comparison of isradipine and atenolol on ex vivo platelet function in hypertensive subjects, J Hum Hypertens 1997 Dec;11(12):783-8*

64. *Ranieri G, Filitti V, Andriani A et al. Effects of isradipine sustained release on platelet function and fibrinolysis in essential hypertensives with or without other risk factors. Cardiovasc Drugs Ther. 1996 May;10(2):119-23.*

65. *O'Grady J, Kritz H, Schmid P et al. Effect of isradipine on in-vivo platelet function, Thromb Res. 1997 Jun 1;86(5):363-71*

66. *Tison P, Ulicna L, Jakubovska Z et al. Effects of dihydropyridines and their combination with aspirin on blood pressure and circadian platelet activity in patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 1994 Jul;7(7 Pt 2):46S-49S.*

67. *Tschoepe D, Homberg M, Roesen P et al. Reduced platelet thromboxane formation after long-term administration of a dihydropyridine calcium channel blocker: a prospective, double-blind, placebo-controlled study with nitrendipine in borderline hypertensive patients with IDDM-type diabetes mellitus, Diabetes Res. 1992 Mar;19(3):125-31*

68. *Feinberg WM, Bruck DC, Effect of oral nimodipine on platelet function Stroke. 1993 Jan;24(1):10-3.*

69. *Armas-Padilla MC, Armas-Hernandez MJ, Hernandez-Hernandez R et al. Effect of lacidipine and nifedipine GITS on platelet function in patients with essential hypertension. J Hum Hypertens. 2000 Apr;14 Suppl 1:S91-5*

70. *Fujinishi A, Takahara K, Ohba C et al. Effects of nisoldipine on cytosolic calcium, platelet aggregation, and coagulation/fibrinolysis in patients with coronary artery disease. Angiology. 1997 Jun;48(6):515-21*

71. *Nomura S, Kanazawa S, Fukuhara S, Effects of efonidipine on platelet and monocyte activation markers in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. J Hum Hypertens. 2002 Aug;16(8):539-47*

72. *Tomiyama H, Kimura Y, Kuwabara Y, Cilnidipine more highly attenuates cold pressor stress-induced platelet activation in hypertension than does amlodipine, Hypertens Res. 2001 Nov;24(6):679-84*

73. *Lee RC, Ping JA. Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent, J Surg Res 1990 Nov;49(5):463-6*

74. *Roth M, Eickelberg O, Kohler E et al. Ca2+ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix, Proc Natl Acad Sci USA 1996 May 28;93(11):5478-82.*

75. *Huang S, Maher VM, McCormick J. Involvement of intermediary metabolites in the pathway of extracellular Ca2+-induced mitogen-activated protein kinase activation in human fibroblasts, Cell Signal. 1999 Apr;11(4):263-74*

76. *Kang Y, Lee DA, Higginbotham EJ, In vitro evaluation of antiproliferative potential of calcium channel blockers in human Tenon's fibroblasts. Exp Eye Res. 1997 Jun;64(6):913-25*

77. *Doong H, Dissanayake S, Gowrishankar TR et al. The 1996 Lindberg Award. Calcium antagonists alter cell shape and induce procollagenase synthesis in keloid and normal human dermal fibroblasts. J Burn Care Rehabil. 1996 Nov-Dec;17(6 Pt 1):497-514*

78. *D'Andrea F, Brongo S, Ferraro G et al. Prevention and treatment of keloids with intralesional verapamil, Dermatology. 2002;204(1):60-2.*

79. *Juckett G, Hartman-Adams H. Management of keloids and hypertrophic scars. Am Fam Physician. 2009;80(3):253–360.*

80. *Flynn J, Pasko D, Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension, Pediatr Nephrol. 15:302-316, 2000*

81. *Taniguchi K, Miyagawa A, MIzutani A et al, The effect of calcium channel antagonist administered by iontophoresis on pain threshold, Acta Anaesthesiol Belg 46(2):69-73, 1995*

82. *Doering CJ, Zamponi GW, Molecular pharmacology of high voltage-activated calcium channels, J Bioenerg Biomembr. 2003 Dec;35(6):491-505*

83. *Wallace MS, Calcium and sodium channel antagonists for the treatment of pain, Clin J Pain. 2000 Jun;16(2 Suppl):S80-5.*

84. *Snutch TP, Sutton KG, Zamponi GW, Voltage-dependent calcium channels-beyond dihydropyridine antagonists, Curr Opin Pharmacol. 2001 Feb;1(1):11-6*

85. *Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, et al. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. Medicine (Baltimore). 2001 May. 80(3):180-8.*

86. *. Diltiazem. Calcium Channel Blockers, Nondihydropyridine: Medscape.[last update 2016 Dec. 2]; [accessed on 20 Feb. 2017].*

87. *Su WP, Perniciaro C, Rogers RS 3rd, White JW Jr. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. Cutis. 1994 Dec. 54(6):395-9.*

88. *Kahan A, Amor B, Menkes CJ, A Randomized double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon, Ann Rheum Dis 1985 Jan;44(1):30-3*

89. *Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK, Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects, Dis Colon Rectum 2000 Oct;43(10):1359-62.*

90. *. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF et al. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures Dis Colon Rectum 2001 Aug;44(8):1074-8.*

91. *Knight JS, Birks M, Farouk R Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure Br J Surg. 2001 Apr;88(4):553-6.*

92. *Griffin N, Acheson AG, Jonas M et al. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy. Colorectal Dis. 2002 Nov;4(6):430-5.*

93. *Bielecki K, Kolodziejczak M A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryl trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. Colorectal Dis. 2003 May;5(3):256-7.*

94.. Jonas M, Speake W, Scholefield JH, Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. Dis Colon Rectum. 2002 Aug;45(8):1091-5.

95. Beek, C.h. "The Metabolism of Calcium and Potassium in Perniosis." Dermatology 98.2 (1949): 80-85. Web.

96. Richard S, Virsolvy A, Fort A. Molecular effects of new calcium antagonists. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2008 Jun; 57(3):166-73.

97. La Civita L, Pitaro N, Rossi M et al. Amlodipine in the treatment of Raynaud's phenomenon, Br J Rheumatol 1993 Jun;32(6):524-5.

98. Lisse J, Raynaud phenomenon in: www.emedicine.com.

99. Perrotti P, Bove A, Antropoli C et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. Dis Colon Rectum. 2002 Nov;45(11):1468-75.

100. Amlodipine. Calcium Channel Blockers, Dihydropyridine: موسوعة الملك عبد الله بن عبد العزيز العربيّة للمحتوى الصّحّي.[last update 2013 Dec. 2]; [accessed on 22 Feb. 2017].

101. Souwer IH, Lagro-Janssen ALM. Vitamin D3 is not effective in the treatment of chronic chilblains. Int J Clin Pract. 2009;63(2):282–286.

102. Souwer, Ibo H., et al. "Nifedipine vs Placebo for Treatment of Chronic Chilblains: A Randomized Controlled Trial." The Annals of Family Medicine 14.5 (2016): 453-459.