الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية جينكوبيلوبا في معالجة البهاق الشائع

The efficacy of Ginkobiloba in the treatment of Vitiligo Vulgaris

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد:

د.سلمى نضال عليا

إشراف

م.د عمر ليلا

رئيس القسم

أ.م.د نضال حمادي

العام الدراسي: 2021م

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان **(فعالية جينكوبيلوبا في معالجة البهاق الشائع)** إنَّ هذا العمل ليس جزءاً من أي بحث أو أطروحة **و**لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى، في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي، وأن الأعمال والنتائج المذكورة بكاملها هي نتيجة جهودي الشخصية، وبتوجيه من المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المصادر والمراجع.

الإهداء

إلى من أعطاني القوة والصلابة واثقاً بخطاي على طريق المستقبل ...والدي العزيز

إلى من علمتني أن الفشل بداية النجاح، وأن السقوط يجعلني أقف من جديد وأن مهما طال الظلام لابد من فجر يليه، إلى من صنعت بيديها قوتي وقوتي وأمسكت قنديلاً يضيء بدعائها دروبي...والدتي الغالية

إلى من تقاسم معي الأيام بحلاوتها ومرارتها وكن خير مؤنس في حزني وفي بهجتي ...أختاي ديانا وفوز

وإلى من حمل قلبه بين كفيه وقدمه لي؛ أماني وسندي الذي توازي خطوته دائماً خطوتي

زوجي الحبيب حسام

كلمة شكر

أتقدم بخالص الشكر والامتنان لأساتذتنا الأفاضل الذين كانوا الأطباء القدوة والمعلمين الحريصين، وبذلوا قصارى جهدهم لتزويدنا بعلومهم القيمة، ومشاركتنا خبراتهم الواسعة في أقسام الأمراض الجلدية والزهرية المتشعبة كلها، وأخص بالشكر المدرس الدكتور عمر ليلا لتفضله بالإشراف على هذا البحث.

والشكر العميق للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة البحث ومناقشته بكل أمانة ومحبة، مع رجائي أن تكون نقطة النهاية هذه في مشفانا هي بداية لمسيرة عملية على خطاهم.

فهرس المحتويات

فهرس الصور	8
فهرس الجداول	9
فهرس المخطّطات البيانيّة	10
الملخص	11
المقدمة	13
مسوغات البحث وتساؤلاته	14
فرضية البحث وأهميته	14
الفصل الأول	16
تعريف	17
الوبائيات Epidemiology	18
تصنيف البهاق	19
السببيات والإمراضية:Causes and pathogenesis	23
الوراثة في البهاق	24
الآلية المناعية	25
دور المؤكسدات	26
النظرية العصبية	26
الفيتامين د	27
التشخيص التفريقي	28
الاضطرابات المرافقة	31
المرض العيني	32
Vogt Koyanagi Harada Syndrome	32
Alezzandrini Syndrome	33
الاستقصاءات	33

الفحص النسيجي	34
منظار الجلد	36
الإنذار والسير السريري	36
وسائل التقييم	37
مشعر مساحة البهاق	37
الحملة الأوروبية لعلاج البهاق	38
المعالجة	39
المعالجة الموضعية	40
الواقيات الشمسية	40
المزوقات	40
الستيروئيدات الموضعية	40
معدلات المناعة الموضعية	42
الكالسيبتريول الموضعي	43
المعالجة الجهازية	44
البسورالين	44
UVB ضيق الحزمة	46
البسودوكاتالاز	47
الأكزيمر ليزر	48
التمويه ومحسنات اللون	48
العلاجات الحديثة	49
مشابهات البروستاغلاندين	49
العلاجات الفموية والجهازية الحديثة	50
المشاركات العلاجية	51
نقل الخلايا الملانينينة الذاتية المزروعة	52
الجينكوبلوبا	54
التداخلات الدوائية للجينكوبلوبا	57
التحذيرات	57

الفصل الثاني	58
عينة المرضى وحجمها	59
معايير القبول	60
معايير الاستبعاد	61
الاعتبارات الأخلاقية	61
طريقة إجراء البحث	62
طرائق البحث وتكاليفه	63
العينات وتحليلها	63
ملحق استمارة الموافقة المستنيرة	65
ملحق الاستبيان	66
الفصل الثالث	67
نتائج الدراسة	68
وصف العينة حسب الجنس	69
وصف العينة حسب الفئة العمرية	69
وصف العينة حسب النمط الضوئي للجلد	70
متوسط قيم شدة البهاق حسب VASI	71
مقارنة الفروق بين البداية ومراحل العلاج	72
المرحلة الأولى	72
المرحلة الثانية	75
المرحلة الثالثة	77
المرحلة الرابعة	79
المرحلة الخامسة	81
الفروق في التحسن حسب VASI والنط الضوئي	84
الفروق في التحسن حسب VASI والجنس	85
الفروق في التحسن حسب VASI والفئة العمرية	86
الفحص المخبري	86
مناقشة النتائج	89

بعض الصور للمرضى	94
الخلاصة	97
التوصيات والمقترحات	97
المصادر والمراجع	98
الملخص باللغة الإنكليزية	105
الغلاف باللغة الإنكليزية	106

فهرس الصور

الصورة 1: البهاق القطعي.	21
الصورة 2: البهاق ثنائي القطع	22
الصورة 3: ظاهرة كوبنر في البهاق.	23
الصورة 4: متلازمة فوكت–كوياناجي –هاردا.	33
الصورة 5: التشريح المرضي للجلد المحيط بالمنطقة المصابة بالبهاق.	35
الصورة 6: خوارزمية علاج البهاق.	53
الصورة 7: التحسن الذي أبداه المريض 1 بين الجلستين الأولى والخامسة.	94
الصورة 8: التحسن الذي أبداه المريض2 بين الجلستين الأولى والخامسة.	95
الصورة 9: التحسن الذي أبداه المريض 3بين الجلستين الأولى والخامسة.	97

فهرس الجداول:

الجدول 1: وصف العينة حسب الجنس.	69
الجدول 2: وصف العينة حسب الفئات العمرية.	70
الجدول 3: وصف العينة حسب النمط اللوني للجلد.	70
الجدول 4: المتوسط والانحراف المعياري للقيم حسب VASI	71
الجدول 5: الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الأولى	73
الجدول 6: الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الثانية	75
الجدول 7: الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الثالثة	77
الجدول 8: الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الرابعة	79
الجدول 9: الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الخامسة	82
الجدول 10: الدالات الإحصائية للفروق حسب VASI والنمط اللوني	84
الجدول11: الدالات الإحصائية للفروق حسب VASI والجنس	85
الجدول 12: الدالات الإحصائية للفروق حسب VASI والعمر	86
الجدول13: المتابعة المخبرية	87
الجدول 14: مقارنة دراستنا مع الدراسة الكندية.	91
الجدول 15: مقارنة دراستنا مع الدراسة الهندية.	93

فهرس المخططات البيانية:

المخطط البياني (1) للعينة حسب الجنس.	**69**
المخطط البياني (2) للعينة حسب النمط اللوني.	**71**
المخطط البياني (3) حسب متوسط القيم حسب VASI	**72**
المخطط البياني (4) الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الأولى	**74**
المخطط البياني (5) الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الثانية	**77**
المخطط البياني (6) الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الثالثة	**79**
المخطط البياني (7) الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الرابعة	**81**
المخطط البياني (8) الدالات الإحصائية لمقارنة شدة البهاق في المرحلة الخامسة	**83**

الملخص

هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية جينكوبيلوبا في معالجة البهاق لدى المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق، بالإضافة لما يترتب على هذه المعالجة من آثار جانبية.

طرائق البحث: أجريت الدراسة بشكل دراسة مستقبلية عشوائية غير معماة مضبوطة. العينة شملت 36 مريض من المراجعين لمشفى الجلدية والذين استوفوا شروط ومعايير الادخال. تم أخذ الموافقة على استخدام الصور وتم التحليل البياني بواسطة برنامج التحليل الإحصائي.

النتائج: بلغت نسبة الذكور (33.3%)، أما الإناث (66.7%). الفئة العمرية الأكثر تواتراً كانت دون الـ 30 بنسبة 66.7%. النمط الضوئي الأشيع كان الثالث بنسبة 47.2% يليه الثاني والرابع كل منهما بـ22.2%. من خلال معطيات الزيارة 5 كان معيار VASI لكل من الرأس والعنق والطرفين السفليين قد أظهر قيم ذات دلالة إحصائية وبالتالي هذا يظهر وجود تحسن في زوال التصبغ. بينما لم يكن لمعيار VASI قيم ذات دلالة إحصائية لكل من اليدين والقدمين والجذع والطرفين العلويين أي أنه لم يكن هناك تحسن. عود التصبغ كان بنسبة قليلة 25% عند 25٪من المرضى بينما 75٪ لم يحققوا أي تحسن. لم نلحظ من خلال الإحصاء أي فروق إحصائية بين درجة التحسن والعمر أو الجنس أو النمط اللوني.

الخلاصة: شملت دراستنا 36 مريضاً مع بهاق شائع، عولجوا بـ Ginkobiloba جرعة 120 ملغ مقسمة على جرعتين يومياً، لمدة 4 أشهر حيث 25% حققوا إعادة تصبغ، 75% منهم لم يحققوا أي تغيير. أظهر معيار VASI قيم ذات دلالة إحصائية فينا يتعلق بالرأس والعنق والأطراف السفلية نسبة التصبغ التي حصلنا عليها في دراستنا كانت ضئيلة نوعاً ما وجزئية عدا حالة واحدة.

كلمات مفتاحية:

البهاق، نقص التصبغ، عود التصبغ، الخلايا الملانينينة، الميلانين.

المقدمة

يعد البهاق مرض جلدي هام من الناحية الجمالية فهو يُعد مشكلة مهمة ودقيقة عند من يعانون منه وقد يتسبب في بعض الأحيان بالانسحاب المجتمعي أو التأثير سلباً على الناحية النفسية للمرضى الذين يعانون منه. فهو اضطراب تصبغ يؤثر على نحو تقريبي في 1–4٪ من سكان العالم. عدد من الفرضيات وُضعت لتحديد السبب وكثر الحديث عن العلاجات الواعدة.

تعرّف الآفات البهاقية كبقع بيضاء حليبيّة اللون غير وسفية ذات حدود واضحة وهناك البقع زائلة الصباغ في مناطق الاحتكاك المتكرر، والضغط المزمن أو الرض. وعلى نحو نادر تكون الآفات حاكة. ويبقى الشكوى الأساسية هي المشكلة الجمالية، لكن بعض الأحيان قد يراجع بعض المرضى بشكوى الحروق الشمسية والتشخيص هو سريري غالباً.

أما بالنسبة للعلاجات الموجودة لتدبير للبهاق فإن العلاجات الموجودة حالياً والتي تطبق على المرضى لم تحقق الرضى المطلوب والنسبة من التحسن المرغوب والتي يتأمل منها المريض والطبيب بل اقتصرت إما على التحسن الضعيف أو عدم التحسن المطلق في حالات كثيرة.

مما تقدم وجد أنه لابد من إيجاد سبل أخرى تهدف لمعالجة البهاق. تم التوجه في بعض الأبحاث لدراسة تأثير دواء الجينكوبلوبا وهو دواء عشبي ذو انتشار واسع عالمياً. يستخدم غالباً كمنشط ذهني في أغلب الحالات، أو في حالات أخرى كالضعف الجنسي. تمت الإشارة سابقاً في عدة أبحاث أنه قد يكون له دور في تحسين حالة نقص التصبغ وأن يكون علاجاً واعداً لمرضى البهاق وعلى ذلك أُخضع المرضى للدواء، والبحث

عن إمكانية إحداث عود التصبغ لديهم. وماهي درجة التحسن التي قد يصل إليها هذا الدواء.حيث يعتبر خياراً جيداً لكونه سهل التناول ومتوفر وليس له كلفة اقتصادية كبيرة.

مسوغات البحث وتساؤلاته:

البهاق هو زوال تصبغ مكتسب في الجلد ينتج عن فقدان الخلايا الميلانيّة البشرويّة. يتميز ببقع ناقصة أو زائلة الصباغ، ومع معدل انتشاره العالي فإنّ البهاق يحدث بأنماط متعددة، منها البؤري، القطعي والمعمم. وقد يأخذ المرض سيراً مترقياً بسرعة، أو أنْ يبقى ثابتاً لمدة طويلة. الإمراضيّة ماتزال غير مفهومة بشكل كامل، لكن الفرضية المناعيّة الذاتيّة هي الأكثر قبولاً، واعتماداً عليها ظهرت العديد من الخيارات العلاجيّة والتي على الرغم من تعددها واستمرار ظهور خيارات جديدة فإن التحدي العلاجي لايزال قائماً، حيث أنَّه لا تتحقق الاستجابة تقريباً عند جميع المرضى للعلاجات المتوافرة حالياً.

وبالنظر إلى أنَّ هذا المرض يسبب مشكلة جماليّة مهمة، ولاسيما لدى المرضى ذوي الجلد الداكن، ولاننسى هنا دور المعتقدات الخاطئة والتي مازالت رائجة في بعض البيئات السورية حول هذا المرض، ممايزيد حجم المشكلة والحاجة الماسة لتصدي أطباء الجلد لها باهتمام زائد، ستعرض الخيارات العلاجية المختلفة، وهي على تنوعها ليست مقنعة حتى الآن للمرضى والأطباء على حد سواء. وهذا ما يقود لإثبات الفرضية الموضوعة أو نقدها.

فرضية البحث:

هل يمكن للجينكوبيلوبا أن يحسّن من نقص التصبغ في البهاق أو زواله؟ وما هي درجة التحسن المحتملة وهل يمكن أن يكون علاجاً واعداً؟

الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة فعالية جينكوبيلوبا في معالجة البهاق لدى المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، في كلية الطب البشري، بجامعة دمشق، بالإضافة لما يترتب على هذه المعالجة من آثار جانبية.

أهمية البحث:

إثبات فعالية دواء جديد في إعادة التصبغ لدى مرضى البهاق الشائع، مع دواء قليل التكلفة، سهل التناول، قليل الآثار الجانبية .

الفصل الأول:

الدراسة المرجعية

تعريف:

البهاق هو اضطراب تصبغ مكتسب، يؤثر على نحو تقريبي على 1-4٪ من سكان العالم. السبب الأساسي للبهاق بشكل عام، أو أي من مجموعاته الفرعية المفترضة مجهول. في الآونة الأخيرة، وُثِقَ ما يسمى بالشدة التأكسدية في البشرة (epidermal oxidative stress) عند مرضى البهاق، وهناك أيضا اتهام للجذور الحرة كعامل مؤثر ومُحدث للتنكس في الخلايا الصباغية في الجلد.[1] كان أول استخدام لمصطلح البهاق vitiligo في القرن الثاني قبل الميلاد ويعتقد أنه مشتق من الكلمة اللاتينية-vitium2 التي تعني العيب.[2]

وتعرّف الآفات البهاقية النموذجيّة: بأنها بقع بيضاء حليبيّة اللون غير وسفية ذات حدود واضحة.[3] توجد هناك البقع زائلة الصباغ في البهاق ولاسيما في مناطق الاحتكاك المتكرر، والضغط المزمن أو الرض. على سبيل المثال: الوركين، وظهر اليدين، والأصابع، والقدمين، والمرفقين، والكاحلين. ونادراً ما تكون الآفات حاكة.[4]

الشكوى الأساسية في البهاق هو المشكلة الجمالية، لكن بعض المرضى قد يأتون بشكوى حرق شمسي في مناطق زوال الصباغ. عموماً يمكننا القول إنّ البهاق هو فقدان تصبغ بقعي تدريجي من الجلد والشعر المغطي له، وأحيانًا الغشاء المخاطي ويبقى أساس تشخيص البهاق هو التشخيص السريري.[5]

الوبائيّات:

البهاق هو اضطراب نقص الصباغ الأكثر شيوعًا. أوسع دراسة وبائية أجريت في عام 1977 في جزيرة بورنهولم Bornholm في الدنمارك، حيث ذكّر أنّ البهاق يؤثّر في 0.38 %من السكان[6]. غالباً ما يشار إلى معدل انتشار البهاق على أنّه 0.5–1٪ من تعداد السكان[7].

على الرغم من صعوبة تقدير الانتشار الدقيق، فمثلاً تصل معدلات انتشاره في الهند إلى 8.8% هذه النسبة المرتفعة قد تعود إلى احتواء الدراسة على حالات من زوال التصبغ المستحدث كيمائياً.[8]

من ناحية أخرى، كتن معدل انتشار البهاق في المكسيك بنسبة 2.6–4٪، ثم اليابان بما يقارب 1.68%، هذا التفاوت بين الانتشار والوقوع قد يكون نتيجة زيادة الإبلاغ عن الحالات المصابة، وخاصة في المناطق التي يعتبر البهاق فيها وصمة عار مجتمعية، مما يجبر المرضى على الحصول على استشارة مبكرة وطلب العلاج، أو في الحالات التي تكون فيها الآفات أكثر وضوحاً عند السكان ذوي البشرة السمراء[9].

أما في دراسة أجريت عام 2003 في جمهورية مصر العربية فإن المسح الذي أجري لمعدل انتشار البهاق في محافظة أسيوط المصرية أظهر نسبة بلغت حوالي 1.2%[10].

يتأثر البالغون والأطفال من كلا الجنسين بالتساوي، على الرغم من أن مراجعة النساء والفتيات للعلاج تفوق الذكور في كثير من الأحيان، ربما بسبب التأثير الأكبر من الناحية الاجتماعية على النساء والفتيات المصابات أكثرمن الرجال لذلك فهنَّ يراجعنَّ بشكل أكثف.[10،11]

البهاق غير القطاعي يتطور في جميع الأعمار، ولكنّه يحدث عادةً عند الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 10 سنوات و30 سنة [11،10]. قد تظهر بعد حالات البهاق الشائع قبل سن 12 سنة بنسبة تصل إلى 32–37%

كفئة عمرية[12]. يمكن أن يحدث البهاق غير القطاعي في أي عمر، في حين أن البهاق القطاعي يميل إلى الحدوث في سن الشباب قبل سن 30 سنة في 87٪ من الحالات وقبل سن الـ 10 سنوات في 41.3٪. بحيث أنه يمثل حوالي 5- 16% من الحالات.[13]

إحدى الدراسات في الأردن أظهرت أنّ انتشار البهاق يزداد مع العمر. حيث أظهرت الدراسة أنَّ 0.45% من الحالات ظهرت قبل عمر السنة، فيما كانت 1% من الحالات كانت قد ظهرت في الأعمار بين 1-5 سنوات، لتصل إلى 2.1% بالأعمار بين 5-12 سنة.[14]

من مجمل النتائج المستخلصة من الدراسات التي ذُكرت نجد أن معدل انتشار البهاق بشكل عام يتراوح بين 0.06% و2.28% وعند الأطفال يصل بين 0-2.16%. الوراثة في البهاق لا تخضع لقوانين مندل. في حين أنَّ حوالي ٢٠% من مرضى البهاق لديهم على الأقل قريب واحد من الدرجة الأولى مصاب بالبهاق أيضاً، وتقدر الخطورة النسبية لإصابة أقارب مرضى البهاق من الدرجة الأولى بالمرض بحوالي ٧ لـ ١٠ أضعاف.[15]

تصنيف البهاق:

تم ذكر عدّة تصنيفات للبهاق في الأدب الطبي. أما عن التصنيف الأكثر استخداماً فهو يعتمد على انتشار البقع البهاقيَة وتم الاعتماد المبدئي على الشكل السريري لهذه الآفات كقطعي أو معمم.

تتميز آفات البهاق القطاعي بالتوزيع الأحادي والقطعي أو الشكل النطاقي، الإشراك المبكر لخزان الخلايا الصباغية (الميلانينية)، العمر المبكر للظهور، والاستقرار السريع، في حين أن آفات البهاق غير القطاعية

تكون عادة موزعة بشكل ثنائي الجانب وخاصة في نمط Acrofacial، أو متناثرة بشكل متناظر على كامل الجسم، وتتطور مع الوقت.[3]

يميل أحياناً أن يكون البهاق غير المقطعي في البداية موزعاً بنمط Acrofacial أي أنه على النهايات والوجه ولكنه قد يتطور ليصبح معمماً. في مجمل الحالات البهاق غير القطاعي له ميل إلى السطوح الباسطة –على سبيل المثال: الوجه الباسط للمرفق، لكن قد تظهر بعض الحالات التي تتوزع بها الآفات على السطوح العاطفة.[16]

مُيز نوعان ظاهريان من البهاق غير القطاعي تم تمييزهم؛ الأول هو ذو البدء الباكر (قبل سن الـ 12 عامًا) وغالبًا ما يرتبط بالوحمة الهالية. وهو ذو خلفية عائلية لشيب الشعر المبكر، في حين أنَّ الثاني متأخر الظهور وهو غالبًا ما يرتبط بنمط Acrofacial.[3]

أشكال البهاق غير القطاعية تشمل (بما في ذلك العديد من المتغيرات: acrofacial، الغشاء المخاطي، المعمم، الشامل، المختلط، والنادر). يتم تعريف البهاق المختلط على أنه تواجد البهاق غير القطاعي والقطاعي في مريض واحد، ويتم تصنيفه كمجموعة فرعية من البهاق غير القطاعي وكذلك يصنف البهاق القطاعي على أنه أحادي أو ثنائي أو متعدد القطاعات.



صورة (1) البهاق القطاعي.[3]

من التغيرات النادرة التي تم وصفها من قبل الخبراء كانت كل من البهاق الجريبي follicular vitiligo والبهاق الطفيف vitiligo minor والذي يبدو أنه مقتصر على ذوي البشرة السمراء. وهو يشير إلى عيب غير كامل في تصبغ مع لون بشرة شاحب مقارنةً بالبشرة السليمة. التفريق عن البهاق الشائع يتم عن طريق الفحص الدقيق سريرياً ومخبرياً.[3]

بعض الأشكال الأخرى من البهاق:

البهاق البؤري: يُشخص بعد استبعاد جميع التشخيصات الأخرى وأخذ خزعة. ومن صفاته أنَّه مكتسب، وهو يتظاهر بآفة صغيرة ومعزولة ناقصة التصبغ لا تتناسب مع التوزيع القطاعي النموذجي.[7]



الصورة (2) البهاق ثنائي القطاع ثنائي الجانب.7

البهاق المخاطي: عادة ما يشير إلى شمول الغشاء المخاطي للفم و/أو الأعضاء التناسلية. إنَّ تشخيص البهاق المخاطي للفم نادر. وليس واضحاً ما إذا كان يعزى لانخفاض معدل الإصابة أو انخفاض التشخيص.[7]

البهاق المعمم: وهو تقريباً زوال تصبغ الجلد بكامله. هذا المصطلح يشيع استخدامه عندما يتطور البهاق غير القطاعي تدريجيًا. أيضاً من المهم التأكيد على أنّ زوال التصبغ لشعر فروة الرأس أمر شائع الحدوث. مع ذلك فقد يتجنب البهاق مناطق فروة الرأس والعانة والإبط في وقت مبكر من مسار المرض.[7]



الصورة (3) ظاهرة كوبنر في البهاق. تحدث بشكل شائع بحيث تتطور الآفات عادة من مواقع الرض مثل الاحتكاك مع الثياب أو من الجروح، الحروق، السحجات.[3]

السببيات والإمراضية:

البهاق هو اضطراب متعدد الجينات والعوامل مع إمراضية معقدة. على الرغم من أنه وضعت العديد من النظريات لتفسير فقدان الخلايا الميلانينية من البشرة في البهاق، فإن السبب الرئيسي يبقى غير معروف.[17]

تتضمن النظريات:

- ✓ الآلية المناعية الذاتية.
- ✓ الآلية السمية.
- ✓ الآلية الكيميائية الحيوية.
- ✓ المؤكسدات ومضادات الأكسدة.
- ✓ الآلية العصبية.
- ✓ الفيروسية.
- ✓ فيتامين د (VIT D).[17]

الوراثة في البهاق:

قد تتضمن وراثة البهاق جينات مترافقة مع التركيب الحيوي للميلانين، الاستجابة لشدة المؤكسدات، وتنظيم المناعة الذاتية. ومنه يقترح الترافق المتكرر للبهاق مع أمراض مناعية ذاتيّة البحث عن ترافق ممكن لمستضدات الكريات البيض الإنسانيّة HLAفي البهاق. ومما سبق يمكن القول أنَّ أنماط HLA المترافقة مع البهاق في أكثر من دراسة هي من الآتي: HLAA2, HLADR4, HLADR7, HLADR6.[18]

الآليات المقترحة في إمراضية البهاق:

أولاً: الآلية المناعية:

يحدث هجوم المناعة الذاتية في البهاق عن طريق إنتاج الأضداد الموجهة لمستضدات الخلايا الصباغية (الميلانينية) وأحيانًا ضد الجينات الصباغية، مثل gp100 و TRP−1 و TRP−2 و tyro sinase وهرمون تركيز الميلانين recep tor 1، والذي قد يعيق وظيفة مستقبلات تركيز الميلانين. الأجسام المضادة للخلايا الصباغية في البهاق يمكن أن تكون متواسطة خلوياً أي بلعمة الخلايا أو من خلال الهجوم المناعي الذي يمنع إنتاج الصباغ الوظيفي. هناك دليل لوجود أنواع مؤكسدة تفاعلية قد تعزز الخلل الخلوي للخلايا الصباغية وقد تعزز التدمير الخلوي لها عن طريق الخلايا المتغصنة الجلدية dendritic cells.[19]

هذه الآلية الأخيرة قد تكون أيضاً الآلية التي من خلالها يمكن للمواد الكيميائية أن تسبب البهاق وذلك من خلال تحديد التعرض المهني وإصابات الانسكاب للمواد الكيميائية على الجلد. إذاً المناعة الذاتية في النهاية تؤدي إلى حدوث أي من موت الخلايا الصباغية المبرمج، نخر أو خلل خلوي في غياب موت الخلية. بمجرد تدمير الخلايا الصباغية، إعادة التصبغ تتطلب تحفيز الخلايا الصباغية من محيط الآفات أو من خلال تحفيز نشاط الخلايا الجذعية، والتي قد تكون تحيد عن النوبة المناعية الهجومية سواء أكانت داخل جريب الشعرة أم في مواقع جلدية أخرى.[20]

ثانياً دور المؤكسدات:

سُلط الضوء على الإجهاد التأكسدي oxidative stress بوصفه آلية يمكن بها تدمير الخلايا الصبغية أثناء عمليات المناعة الذاتية. فهناك مجموعة متنوعة من الأدلة التي تدعم هذه النظرية. الأحدث ظهوراً كان مجراة على الفئران، وباستخدام كل من الجلوتاثيون بيروكسيديز، المطفرة فوق الأكسيد والكاتلاز.[21]

في البشر، يبدو أن الجذور الحرة المتولدة في البهاق ناتجة جزئيًا عن الخلايا الكيراتينية، الخلايا الصباغية وخلايا الدم وحيدة النواة في الدم المحيطي؛ الأخيران قد يولدان جذور حرة للميتوكوندريا من خلال الدهون الغشائية غير الطبيعية. فقد لوحظ انخفاض في اختزال ميثيونين سلفوكسيد أ methionine sulphoxide reductase A والذي يمنح بعض مرضى البهاق قابلية أكبر لموت الخلايا الناجم عن الجذور الحرة، أي يبدو أن الإجهاد التأكسدي يعزز موت الخلايا المبرمج في آفات البهاق. ومن العوامل الأخرى المساهمة في تطور البهاق هي استخدام الأدوية مثل: imatinib mesylate وimiquimod.[22]

ثالثاً النظريّة العصبيّة:

يحدث البهاق القطعي عادة بتوزع جلدي مما يؤدي إلى الفرضيّة العصبيّة التي تقترح وجود وسائط كيميائيّة معينة تتحرر من النهايات العصبيّة وتسبب نقص إنتاج الميلانين.[23]

أيضاً فإن نتائج الدراسات قليلة حول ما يسمى الببتيد العصبي والواسمات العصبية في البهاق والتي تقترح أن الببتيد العصبي Y يلعب هذا الدور.[24]

رابعاً: فيتامين د:

هو فيتامين قابل للذوبان في الدهون يُحصل عليه من خلال النظام الغذائي، ويتم تصنيعه في الجلد عن طريق الأشعة فوق البنفسجية. وقد تم استخدامه لعلاج الصدفية والبهاق وأمراض جلدية أخرى لسنوات عديدة.[25]

الشكل النشط من فيتامين د، هو 1،25–ديهيدروكسي فيتامين د، والمعروف أنَّ الفيتامين د لا ينظم فقط استقلاب الكالسيوم والعظام، ولكن أيضًا يتحكم في تكاثر الخلايا وتمايزها ويمارس أنشطة تنظيم المناعة.[26] في دراسة سابقة، تم الإبلاغ عن أن المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية المرضية هم من المحتمل أن يكون لديهم مستويات منخفضة جدًا من فيتامين د في الدم.[27]

يحتوي فيتامين د على مستقبل نووي يسمى فيتامين د مستقبلات (VDR). توجد مستقبلات فيتامين د في استقلاب الكالسيوم والعظام، وكذلك في الخلايا الكيراتينية والخلايا الصباغية والخلايا الليفية والمناعة. تعدد الأشكال في VDR مرتبط بزيادة القابلية للإصابة بالتصلب المتعدد ومرض التهاب الأمعاء والتهاب المفاصل الروماتويدي وداء السكري من النوع الاول.[28]

فيتامين (د) له تأثير كبير على الخلايا الصباغية والخلايا الكيراتينية من خلال آليات مختلفة. حيث أظهرت الدراسات أن فيتامين د 3، يرتبط بزيادة نشاط التيروزيناز وتكوين الميلانين مما قد يساهم في عودة تصبغ البهاق. أما عن نظائر فيتامين د، بما في ذلك كالسيبوتريول و tacalcitol، من المعروف أنهما يعززان إعادة التصبغ في مرضى البهاق.[29]

ايضاً ذكرت دراسة أخرى أن فيتامين (د) يمارس تأثيرات مناعية عن طريق تثبيط التعبير عن الإنترلوكين 6-(IL)، IL-8، وعامل النخر الورمي ألفا وغاما.[30]

التشخيص التفريقي:

اللمع piedaldism:

تكون الآفات موجودة منذ الولادة، وتتوضع عادة على الجبهة مع البطن والسطوح الأمامية للأطراف لكنها تعف عن اليدين والقدمين والظهر. ومن الشائع في اللمع وجود بقع ناقصة التصبغ أو سويّة التصبغ تتخلل تلك الآفات زائلة التصبغ.[31]

الوحمة ناقصة الصباغ:

نقص تملن غير شائع، ولادي، ثابت، شبه قطاعي، يحدث بشكل إفرادي وليس له أي أهميّة طبيّة، عادة وحيدة الجانب تتوضع على الجذع والأطراف.[32]

الوحمة الهالية:

شكل من نقص التصبغ مماثل لابيضاض الجلد المرافق للميلانوما، حيث تتطور هالة من نقص التصبغ حول ورم جلدي مركزي وعادة ما يكون هذا الورم وحمة ميلانينية سليمة، وتنتج غالباً عن آلية مناعيّة ذاتيّة مؤقتة.[33]

التصلب الحدبي:

ينتقل بصبغي جسدي قاهر، يتظاهر جلدياً بغدومات زهمية متناظرة وموضعة في الأثلام الأنفية الشفوية وحول الفم، وأورام كونن وهي أورام ليفيّة وعائيّة تظهر حول أظافر القدمين، وبقع زائلة الصباغ وبقع جلدية شبيهة بقشر البرتقال في المنطقة القطنيّة العجزيّة، يرافقه علامات عصبيّة كالصرع والتأخر العقلي، أو علامات حشوية مثل أورام بالشبكيّة وأورام كلويّة.[34]

نقص تصبغ تال للالتهاب:

أشيع عند ذوي الجلد الداكن، ويظهر على شكل ترقط غير منتظم مكون من لطخات مفرطة التصبغ وأخرى ناقصة التصبغ.[32]

نخالية مبرقشة:

قد تشبه البقع زائلة اللون ومنها البهاق، ولكنها تبدي توسفاً وتتألق بلون أصفر لدى فحصها بأشعة وود وهو ما يميزها.[35]

نخالية بيضاء:

بقع ناقصة الصباغ متوسفة قليلاً غير واضحة الحدود، تظهر على الوجه عند الأطفال.[36]

نقص التملن البقعي المستمر:

حالة شائعة حيث توجد بقع من نقص التصبغ دائريّة الشكل، أشيع توضعاتها على الجذع، نادراً ما تمتد للذراعين والساقين، البقع شاحبة وغير وسفية، وقد تلتحم مع بعضها البعض، سببه غير معروف، وقد

وجدت البربيونية العديّة في الجريبات الشعريّة والبقع ناقصة الصباغ وصنفت كأحد المتهمين، ولكنها لم توجد عند جميع المرضى، عند فحصها بأشعة وود تتألّق باللون الأحمر المتوهج وهو دليل الإصابة بالبربيونيّة العديّة، مدة سير المرض مختلفة ولكن غالباً ما تزول البقع خلال (3–5) سنوات.[37]

حزاز تصلبي ضموري:

تتميز بتبدل قوام الجلد المصاب (ضمور وتصلب) في المنطقة الشرجية التناسلية.[38]

الساركوئيد ناقص التصبغ:

على الرغم من أنها قد تبدو كبقع بالتأمل العياني، فغالباً ما يظهر الجس مركباً أدمياً أو تحت الجلد في مركز الأفة. قد تبدي الخزعة أوراماً حبيبيّة والتي يكون لها مركب حول عصبي، أو قد تفشل في إظهار أورام حبيبيّة.[39]

متلازمة فاردنبرغ:

غالباً يورث بشكل جسدي سائد يتظاهر بالشفة المشقوقة، بقع بيضاء في الشعر أو شيب مبكر، عيون زرقاء فاتحة بشدة، عيون وشعر وجلد فاتح اللون أي (مهق جزئي) وصعوبة في فتح المفاصل بشكل كامل.[40]

نقص التصبغ لإيتو:

حالة نادرة من المتلازمات الجلديّة العصبيّة، يظهر على شكل بقع ناقصة من الصباغ في أي مكان من الجسم، قد تكون خطيّة، أو دائريّة الشكل، أو شريطيّة متعرجة، لا تصاب الراحتين والأخمصين أو الفروة،

تأخذ توزع خطوط بلاشكو، تبدأ البقع صغيرة حوالي (0.5–1cm) ثم تزداد حجماً ويرافقها شذوذات أخرى ألا وهي الصرع–التخلف العقلي–مشكلات في الأسنان والسمع والرؤية والعظام والمفاصل.[41]

الاضطرابات المرافقة:

يترافق البهاق عادة مع اضطرابات ذات منشأ مناعي ذاتي. أكثرها شيوعاً اضطرابات الغدد الصماء ومنها اضطراب وظيفة الدرق، فرط نشاط درق، داء غريفز أو نقص نشاط الدرق، التهاب الدرق لهاشيموتو، وعادة ما يسبق البهاق بدء اضطراب الوظيفة الدرقيّة. هناك اضطرابات أخرى تحدث بتواتر متزايد عند مرضى البهاق مثل داء أديسون، فقر الدم الوبيل، الحاصة البقعية، السكري.[42]

هناك زيادة في تواتر حدوث البهاق عند مرضى داء المبيضات الجلدي المخاطي مع اعتلال الغدد الصماويّة المتعددة، وحثل الوريقة الخارجيّة. وقد حددت طفرة في مورثةAIRE (منظم مناعي ذاتي في هذه المتلازمة) يجب سؤال المرضى حول أعراض هذه الإضطرابات.[43]

قد يصيب البهاق الخلايا الميلانيَة في كامل الجسم، بما في ذلك الخلايا الصباغيّة الموجودة في الشعر، الأذن الداخليّة، الشبكيّة وقد يحدث الوضح أو ابيضاض الشعر عند العديد من المرضى، وذكر حدوث الشيب الباكر عند العديد من مرضى البهاق وأقاربهم. تم الإبلاغ عن فقدان السمع الحسي العصبي في العديد من مرضى البهاق بسبب انخفاض عدد الخلايا الصباغيّة الموجودة في التيه الغشائي للأذن الداخليّة.[44]

قد يحدث نقص تصبغ مشابه للبهاق عند مرضى الميلانوما الخبيثة، ويعتقد أنه ناتج عن ارتكاس متواسط بالخلايا اللمفاويّة التائيّة لخلايا الميلانوما المستضديّة مع ارتكاس متصالب اتجاه الخلايا الميلانيّة العادية، كما لوحظ نقص التصبغ هذا أيضاً أثناء العلاج المناعي للميلانوما المعتمد على الخلايا التائيّة الذاتيّة. وقد

يحمل نقص التصبغ الحاصل في هذه المجموعة إنذاراً أفضل. وقد يشبه اللا تملن الحاصل حول الأورام البدئيّة والوحمة الهاليّة، إلا أن زوال التصبغ المشابه للبهاق قد يحدث أيضا في مواقع بعيدة عن الميلانوما.[45و46]

الترافق بين البهاق والوحمة الهاليّة ملاحظ بشكل جيد أيضاً، تقارير عدة وثقت بداية البهاق في نفس الوقت أو بعد فترة قصيرة من ظهور الوحمة الهاليّة عند 31.1%من كل مرضى البهاق.[5]

المرض العيني:

مع أن المرضى المصابين بالبهاق لا يكون لديهم عادة شكاوى عينيّة، إلا أنّه قد يكون لديهم العديد من الموجودات العينيّة، قد تحدث شذوذات تصبغيّة في القزحية والشبكيّة، كما ذكر وجود شذوذات في المشيميّة عند حوالي ٣٠%، من مرضى البهاق، والتهاب قزحيّة عند حوالي ٥% منهم، قد يكون التهاب العنبة من التظاهرات العينيّة المتكررة، قد يحدث جحوظ عيني بالترافق مع داء غريف. بشكل عام لا تتأثر حدة الرؤية.[47]

Vogt Koyanagi Harada Syndrome:

تتألف هذه المتلازمة من بهاق بالترافق مع التهاب عنبة، التهاب سحايا لا قيحي، طنين، حاصة، واضطراب سمع. هذه المتلازمة هي من الاضطرابات الجهازية النادرة ذات الطبيعة المناعيّة الذاتيّة المتواسطة بالخلايا التائيّة.

تترافق هذه المتلازمة مع اضطرابات مناعية ذاتية أخرى: المتلازمة الغديّة المناعيّة الذاتيّة، وقصور الدرق، التهاب الدرق لهاشيموتو، والداء السكري.[48]

متلازمة اليزاندريني (Alezzandrini syndrome):

تتضمن مجموعة من التظاهرات السريريّة لهذه المتلازمة بهاقاً وجهياً، وصمماً، وتنكساً في بساط الشبكية(tapetore tinal). تبقى الآليّة مجهولة السبب إلا أنّه يشك بدور المناعة الذاتيّة.[49]



الصورة[48] Vogt Koyanagi Harada Syndrome

الإستقصاءات:

يعتمد تشخيص البهاق بشكل أساسي على الفحص السريري، بسبب المظهر النموذجي للآفات وإذا كانت الآفات غير آخذة للشكل النموذجي وتشبه اضطرابات نقص التصبغ الأخرى يمكن استخدام مصباح وود في الفحص، فهو يساعد في تحديد مناطق فقد الصباغ وتقييم امتداد وانتشار البقع البهاقيّة خاصة عند

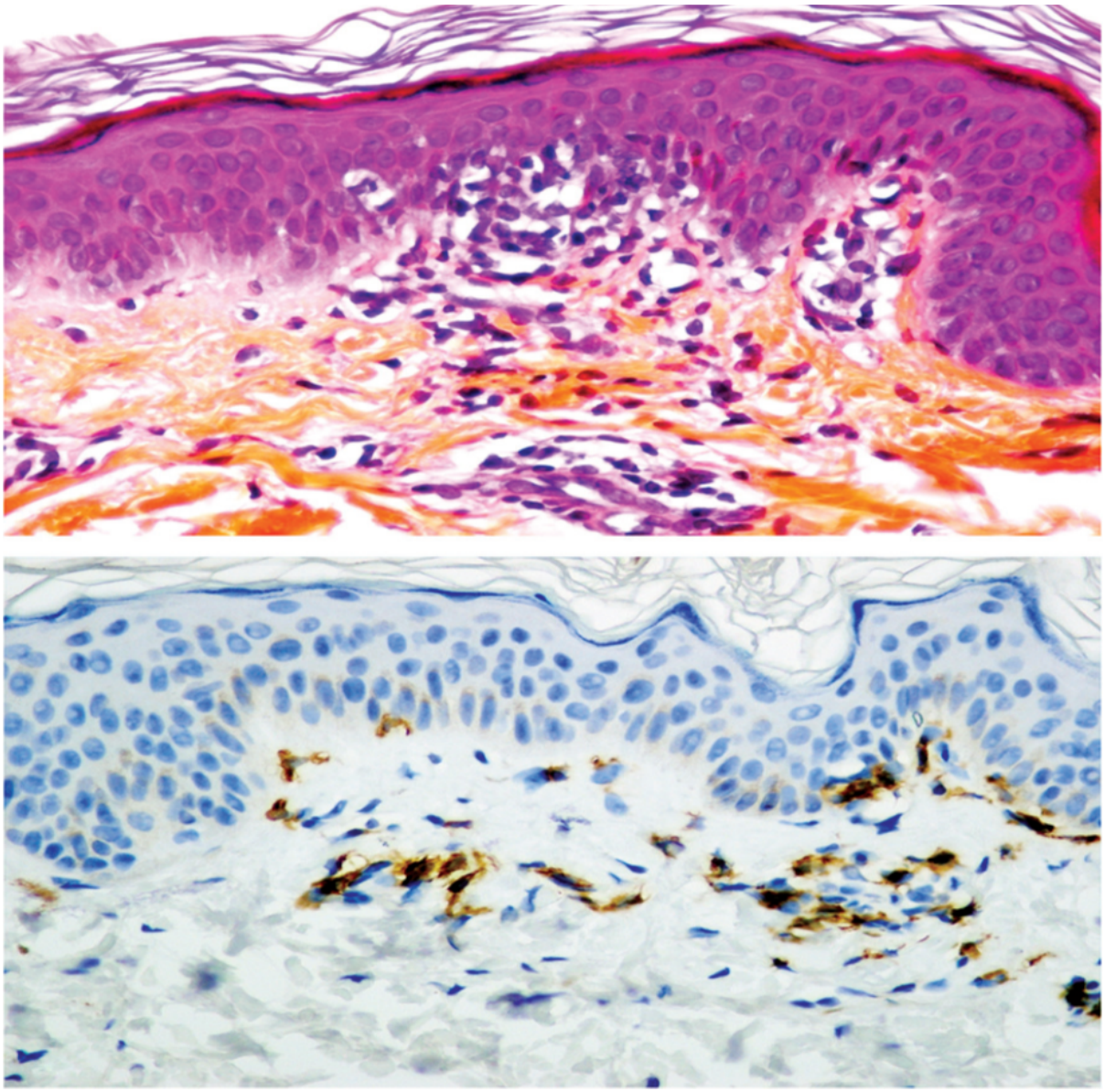
ذوي النمط الضوئي II–I.

وجود قصة عائليّة للبهاق،ظاهرة كوبنر، ابيضاض الشعر أو الترافق مع أمراض مناعيّة ذاتيّة كأمراض الدرق ممكن أن تدعم التشخيص السريري للبهاق.[50]

قد تساعد بعض الفحوص المخبريّة الماسحة مثل مستوى الهرمون الحاث للدرقTSH، الأضداد المضادة للنواة، وتعداد دم وصيغة، أيضاً يجب أن يأخذ الطبيب بعين الإعتبار إجراء عيار الأضداد المضادة للغلوبين الدرقي والبيروكسيداز الدرقي، خاصة عند المرضى الذين لديهم أعراض أو علامات للمرض الدرقي، إذ تعتبر الأضداد المضادة للبيروكسيداز على وجه الخصوص واسم حساس ونوعي لإضطرابات الدرق المناعيّة الذاتيّة.[51]

الفحص النسيجي:

تكون الخلايا الميلانيّة ناضبة في الجلد المصاب بالبهاق. قد نلاحظ في محيط الآفات البهاقيّة وفي الآفات الباكرة رشاحة مؤلّفة بشكل رئيسي من اللمفاويات، تتوضع بشكل أساسي حول الأجربة الشعريّة وحول الأوعية في الأدمة السطحية، مما يترافق مع العملية المناعية المتواسطة خلوياً والتي تدمر الخلايا الميلانيّة في البهاق.[52]



الصورة (5) التشريح المرضي للمنطقة المحيطة بالجلد المصاب بالبهاق

صورةA :تلوين هيماتوكسيلين ايوزين تظهر التشريح المرضي للجلد المحيط بالمنطقة البهاقية نلاحظ وجود رشاحة لمفاوية حزازانية في الأدمة .

صورةB : هجوم الخلايا اللمفاويّة السامة والخلايا اللمفاويّة +CD8في كل من البشرة والأدمة ،الأضداد المناعية لل[3].CD8

منظار الجلدDermoscopy:

إنَّ أكثر الدلائل فائدة في آفات البهاق يتم تمييزها في المنطقة المحيطة بالجراب، إنَّ الآفات المتطورة والنشطة وغير المستقرة تظهر تصبغًا حول الجريب بينما الآفات المستقرة / المتقطعة تظهر زوال تصبغ حول الجريب. وبالتالي، يجب إجراء تقييم المنطقة المحيطة بالجراب أثناء فحص آفة البهاق.

يحتاج طبيب الأمراض الجلدية أيضًا إلى أن يكون على دراية بمورفولوجيا القرائن الخاصة التي تظهر من خلال المنظار مثل ذيل المذنب، والانفجار النجمي، وما إلى ذلك. إن تقييم نشاط البهاق بالمنظار الجلدي مفيد بالفعل للطبيب وكذلك للمريض وقد يكون له في الواقع دور مساعد في التأكد من ملاءمة المريض لأي علاج جراحي. ومع ذلك، هناك ما يبرر إجراء تجارب أكبر تقيّم الارتباط بين المعايير السريرية، والتنظيرية الجلدية، والنسيجية لاستقرار المرض.[53]

الإنذار والسير السريري:

إن البيانات المتعلّقة بالسير الطبيعي للبهاق وإنذاره محدودة. غالباً مايبدي البهاق القطعي والذي يمثل 10–20% من حالات البهاق بدءاً مبكراً وتطور أسرع مقارنة بالبهاق المعمم، كما أنّ البهاق القطعي نادراً مايترافق مع الأمراض المناعيّة الذاتيّة أو ظاهرة كوبنر أو الأحداث المكربة. يتبع البهاق بعد بدئه سيراً مزمناً، ويبدو أنّ فعالية المرض في البهاق القطعي تتوقف بعد امتداد الإصابة إلى القطاع الجلدي في غضون سنة، بينما قد تستمر الأفات الجديدة بالظهور مدى الحياة في البهاق المعمم .[18]في حين أشارت إحدى الدراسات إلى أنّ ظاهرة كوبنر ذات قيمة إنذاريّة في البهاق.[5] أشار مسح أجري على عينة كبيرة من المرضى لأعضاء رابطة

البهاق البريطانية إلى أنّ 14% فقط من المرضى يحدث له تحسن عفوي في وقت ما خلال سير المرض ويكون احتمال التحسن العفوي أعلى في الحالات المحدودة.[54]

وسائل التقييم:

حالياً ليس هناك إجماع حول طرق تقييم البهاق، مما يؤدي عموماً إلى استحالة إجراء meta-analysis أو مقارنة نتائج الدراسات المختلفة والتي اتبعت فيها نفس الطرق العلاجية أو parameter . مؤخراً تمّ استخدام مشعر مساحة وشدة البهاق (VASI) و(VETE) كوسائل تزودنا بقياس أكثر دقة لشدّة المرض ولتقييم النتائج العلاجيّة مقارنة بالصورة الفوتوغرافيّة البسيطة لوحدها.[55]

مشعر مساحة البهاق :Vitiligo Area Scoring Index :

قدمت طريقة معتمدة على مشعر VASI كطريقة قياسيّة لقياس شدة ومساحة البهاق، وهي مشتقة من مشعر مساحة وشدة الصداف. يتم حساب VASI باستخدام صيغة تتضمن مشاركة كل أنحاء الجسم (وبمجال من 0-100).[56]

مساحة اليد الواحدة تشمل الراحة مع السطح الراحي للأصابع وهي تعادل تقريباً1% من مساحة سطح الجسم الكلي. وتستخدم كدليل لتقييم النسبة التي يشغلها البهاق في مناطق الجسم المختلفة. حيث يقسم الجسم إلى ستة مناطق منفصلة وهي: اليدين، الأطراف العلوية دون اليدين، الجذع، الأطراف السفلية دون القدمين، القدمين، والوجه مع العنق. منطقة الإبطين تُضم للأطراف العلوية، في حين أن الإليتين والمنطقة المغبنية تضم للأطراف السفلية.

حيث يتم قياس نسبة زوال التصبغ في البقع المصابة وتقرب لأقرب قيم لها من

(0,10,25,50,75,90,100)%حيث تدل هذه القيم:

$$VASI = \sum_{\text{All Body Sites}} [\text{Hand Units}] \times [\text{Residual Depigmentation}]$$

10% :بقيت فقط نقاط من زوال التصبغ.

25% :منطقة التصبغ أكبر من منطقة زوال الإصطباغ المتبقي.

50% :منطقة التصبغ تساوي تقريباًمنطقة زوال الإصطباغ المتبقي.

75% :منطقة زوال الإصطباغ المتبقي أكبر من منطقة عود التصبغ.

90% :توجد نقاط من التصبغ.

100%: لايوجد تصبغ.[57]

الحملة الأوروبية لعلاج البهاق vitiligo european task force(VETF):

VETF نظام يجمع بين امتداد الإصابة بالبهاق ومرحلة المرض، وتقدم البهاق وانتشاره. امتداد البهاق يقيّم عبر قاعدة التسعات، وتقييم المرحلة يعتمد على اصطباغ الجلد والأشعار في البقع البهاقيّة.

وتصنيف مراحل البهاق حسب أكبر بقعة بهاقيّة في كل مواقع بالجسم باستثناء اليدين والقدمين التي تقيّم منفصلةً، وتعد عالمياً منطقةً استثنائيّةً كالآتي:

مرحلة 0: الاصطباغ طبيعي (لايوجد زوال تصبغ).

مرحلة 1: زوال تصبغ غير كامل (بهاق ثلاثي الصباغ ،اصطباغ موحد ولكنه فاهي اللون).

مرحلة 2: زوال تصبغ كامل (قد يتضمن أيضاً ابيضاض كمية قليلة من الأشعار أقل من 30%).

مرحلة 3: زوال تصبغ كامل بالإضافة لابيضاض شعر واضح أكبر من 30%.

أطوار الإنتشار في VETF تدرج:

(+1): متقدم

(0): مستقر

(−1): متراجع

يُقيم الإنتشار باستخدام أشعة وود مع الفحص بالضوء العادي في غرفة مظلمة. مصباح وود يتضمن أيضاً عدسات مغناطيسيّة لتقييم الأشعار وخاصة الأشعار الزغبية. نظام VETF لا يمكن تطبيقه في العيادات بسبب مشكلة مصباح وود، فهو غير شائع الاستخدام في الدول غير الأوروبية.[58]

المعالجة:

هناك عدد من الخيارات العلاجيّة المتوفرة لمرضى البهاق وتختلف استجابتهم للعلاج وتكون غالباً غير مرضية خاصة في الآفات الموضعة على نهايات الأطراف. بشكل عام ينصح المرضى بوضع الواقيات الشمسيّة والكريمات الشمسية الفعالة في تمويه الآفات، ويجب شرح خطر ظاهرة كوبنر والتي قد تحدث من معظم النشاطات اليوميّة. جميع المقاربات العلاجية لها حسنات وسيئات، وليس هناك واحد منها حتى الآن

يناسب جميع مرضى البهاق. وذهب بعض الباحثين إلى أنَّ نجاح عودة التصبغ كان في معظم الحالات نتيجة المشاركة بين عدة مداخلات علاجيّة بما فيها العلاج الضوئي.[59]

المعالجات الموضعية:

أولاً: الواقيات الشمسيّة:

تساعد واقيات الشمس في منع حدوث حرق الشمس، وبالتالي فهي تقلل من الأذيّة الضيائيّة، ومن احتمال حدوث ظاهرة كوبنر، كما تقلل واقيات الشمس من تصبغ الجلد السليم وبالتالي يخف التباين بين لون الجلد السليم ولون آفات البهاق.[60]

ثانياً: المزوّقات:

يجد العديد من المرضى خاصة المصابين بالبهاق الوجهي أنّ مواد التجميل التي تغطي آفات البهاق تشكل خياراً علاجياً قيّماً. حيث أنَّه يمكن تغطية مناطق ابيضاض الجلد، وخاصة على الوجه، العنق، واليدين بمستحضرات التجميل العادية، ومنتجات التسمير الذاتي أو غيرها من الصبغات الأخرى. تكون المزوقات ذات كلفة مادية ضئيلة، ذات تأثيرات جانبية محدودة، وسهلة التطبيق.[61]

ثالثاً: الستيروئيدات الموضعية:

طبقت منذ عام 1950 وذلك لتأثيرها المضاد للإلتهاب والمعدّل للمناعة، وبوضعها أول علج لآفات البهاق وخاصة لعلاج آفات البهاق المحددة، وهي الخيار العلاجي الأول عند الأطفال.[62] يبدو أن آفات الوجه هي الأكثر استجابة للستيروئيدات الموضعيّة، وأيضاً الآفات على العنق والأطراف باستثناء الأصابع والأباخس

تكون ذات استجابة جيدة. من غير المعروف سبب الاستجابة الأفضل لآفات الوجه، وتتضمن التفسيرات المحتملة:

النفوذية العالية لجلد الوجه للستيروئيدات.

العدد الأكبر من الخلايا الميلانيّة المتبقية في الجلد السليم.

المخزون الجريبي الأكبر.

أذية الخلايا الميلانيّة التي تكون سهلة العكوسيّة.

عادة ما تستعيد الآفات على الوجه صباغها بشكل عود تصبغ منتشر، بينما يكون النمط الجريبي النقطي هو الشكل الأكثر شيوعاًلعود التصبغ في مناطق أخرى.[63]

يمكن علاج الآفات الموضعة بالستيروئيدات المفلورة القويّة لمدة شهر إلى شهرين، وبعدها يجب تخفيضها تدريجياً إلى ستيروئيدات خفيفة. عند الأطفال والمرضى ذوي الآفات الأكبر، عادة ما نستخدم ستيروئيدات متوسطة القوة غير مفلورة . لا ننسى أنه يجب أخذ الحذر عند تطبيق الستيروئيدات الموضعيّة على الأجفان وحولها، لإن استعمالها قد يزيد من الضغط داخل العين وبالتالي فهو يفاقم الزرق.[61]

يمكن استخدام الفحص بأشعة وود لمراقبة الإستجابة على العلاج وإذا لم تلاحظ أي استجابة خلال ثلاثة أشهر من العلاج، يجب إيقاف العلاج. يحتاج عود التصبغ الأعظمي حوالي ٤ أشهر أو أكثر إذ أنَّ هناك معدل استجابة 30–40 %بعد حوالي 6 أشهر من تطبيق العلاج.

أما المرضى ذوو الجلد القاتم يكون لديهم معدل استجابة أفضل على الستيروئيدات الموضعية من ذوي الجلد الفاتح.

من مميزات علاج البهاق المحدد بالستيروئيدات الموضعيّة:

سهولة التطبيق.

مطاوعة المريض.

محدودية التكلفة.

أما العوامل التي تحد من فعاليته هي: النكس بعد إيقاف العلاج. والتأثيرات الجانبية للستيروئيدات الموضعيّة.[64]

رابعاً: معدلات المناعة الموضعية:

ذكرت فائدة مثبطات الكالينسورين (Tacrolimus–Pimecrolimus) خاصة في المناطق التي لاتستجيب لاستعمال الستيروئيدات الموضعيّة لفترة طويلة، وهي تؤثر على تفعيل وهجرة الخلايا التائيّة وبالتالي تثبيط إنتاج السيتوكينات وخاصة TNF –a، وأكثر من ذلك فهي تعزز هجرة الخلايا الميلانيّة وتمايزها.[65]

بشكل عام يُعد مرهم التاكروليموس أكثر أماناً عند الأطفال من الستيروئيدات الموضعيّة.[66]

أيضاً قد ذكرت زيادة فعاليته بالمشاركة مع UVB أو الأكزيمر ليزر.[67] المعلومات حول الخطة العلاجية المثالية ماتزال قليلة. يمكن تطبيق مرهمtacrolimus موضعي 0.03–0.1 مرتين يومياً على آفات البهاق المحددة، خاصة على الوجه والعنق، فإنّه يكون فعّال في إعادة التصبغ.[68]

ولا معلومات متوافرة حول أفضل فترة علاج أو الحد الأدنى للمعالجة أو قلّة فائدة العلاج طويل الأمد المتقطّع ولكنها وسطياً تتراوح بين 10 أسابيع ل 18 شهراً. في حين تم الإبلاغ عن أشيع الآثار الجانبيّة المسجلّة ألا وهي حس الحرقة والحكة والحمامى، ورغم ندرة حدوث فرط تصبغ عابر فقد ذكر من أنَّه أحد الآثار الجانبية المسجلة.[69]

خامساً: الكالسيبوتريول الموضعي:

Calcipotriol يحرض التعبير عن Stem Cell Factor, c-kit cytokinase, endothelin- B (الاندوتولين ب- السيتوكيناز- عامل الخلية الجذعيّة) مما يؤدي لتفعيل الخلايا الميلانيّة ويزيد فعالية التيروزيناز، ويفترض أيضاً أنّه يعدّل اضطراب توازن الكالسيوم في الخلايا الكيراتينيّة والميلانيّة المرافق للبهاق. بسبب خواصه المعدّلة للمناعة فإنه يساعد في تثبيط انتقال الخلايا التائيّة من المرحلة G1 المتأخرة ويعزز إنقاص تصنيع العامل المنخر للورم ألفا TNF-a , INF- ɣ والانترفيرون غاما.[70]

وذكر أيضاً أن calcipotriol ومشتقاته لها تأثير واقٍ من الشمس لذلك يفضل ألّا تطبق فوراً قبل جلسة العلاج الضوئي، وإنّما تطبق في أي وقت بعد الجلسة أو قبل الجلسة بساعتين.[71]

يعطى الكالسيبوتريول الموضعي 0.005% عودة تصبغ مقبول من الناحية التجميليّة عند بعض مرضى البهاق. يمكن مشاركته مع الستيروئيدات الموضعيّة عند البالغين والأطفال لإعطاء بداية أسرع لعود التصبغ، مع ثباتيّة أفضل للصباغ المحدث.[72]

العلاجات الجهازية:

أولاً: البسورالين +UVA:

تلعب البوفا أيضاً دور مثبط مناعي موضعي، كما ذكر وجود نقص في التعبير عن مستضدات الخلايا الميلانية المرتبطة بالبهاق. غالباً ما تتدّمر الخلايا الميلانيّة في بصلة الشعرة وقمعها عند المرضى المصابين بالبهاق، إلّا أنّ الإصابة تعف عادة عن الأجزاء السفليّة والمتوسطة من جريب الشعرة إضافة إلى غمد الشعرة الخارجي. تحرّض البوفا هجرة الخلايا الميلانيّة الجريبيّة إلى الجلد الفاقد للتصبغ المحيط بالجريب ربما بسبب تحرر سيتوكينات وجاذبات كيماويّة من الخلايا القرنية البشرويّة.

تستعمل البوفا الموضعيّة أحياناً عند المرضى الّذين يصيب البهاق عندهم أقل من ٢%من مساحة الجسم. إلا أنّه على أي حال فإنّ التأثيرات غير المرغوبة شائعة وتتضمن فرط تصبغ غير مستحب تجميلياً في الجلد المحيط بمناطق البهاق بسبب التطبيق غير المقصود للبسورالين على هذه المناطق، كما ذكر أيضا حدوث ارتكاسات سميّة ضوئيّة شديدة وحكة شديدة أيضا.[73]

يستعمل البسورالين فموياً عند المرضى الذين تكون إصابتهم بالبهاق أوسع، أو عند غير المستجيبين للبوفا الموضعيّة. إنّ المشاركة بين8 ميتوكسي بسورالين الفموي أو الموضعي والتشميع بـ UVA (nm340–320)، مفيد في علاج البهاق الذي يستجيب بشكله المتوضع على الجذع، الأطراف القريبة والوجه بشكل جيد للبوفا، في حين تستجيب الآفات المتوضعة على الأطراف البعيدة بشكل ضعيف وكما في العلاج بالستيروئيدات، يميل مرضى الجلد الداكن لأن يكونوا أكثر استجابة على العلاج بالبوفا، ربما لأنهم يتحملون التعرض لجرعات أعلى منها.[74]

يمكن أن يؤخذ البسورالين موضعيّاً (محاليل–كريمات–حمام) أو فموياً يتبعه التعرض لأشعة UVA.

تحرض الـ PUVA فعالية التيروزيناز وتركيب الميلانين في الجلد السليم.[75]

من مميزات العلاج الموضعي بالبوفا الحاجة لعدد أقل من الجلسات وبالتالي انخفاض الجرعة التراكميّة وانخفاض تركيز مادة البسورالين في البلازما وبالتالي انخفاض السميّة البصرية والجهازية ومن مساوئه نقص الفعاليّة في إيقاف انتشار البهاق أو الحد منه. ويجب إعلام المريض بمدة العلاج التي قد تستغرق 6 أشهر قبل القول بأنّه غير مستجيب على العلاج و12–24 شهراً لمتابعة العلاج. يجب اختيار مرضى البهاق الذين نود علاجهم بالبوفا بحذر لأنّه على الرغم من أن70–80 % من المرضى يحدث لديهم بعض عود التصبغ، فإنه أقل من 20% منهم يستعيدون تصبغهم بشكل كامل.[73]

هناك برنامج أخر للعلاج الضوئي الكيميائي وهوKUVA والذي يتألف من الخلين بوصفه محسساً ضيائياً، إنَّ انخفاض السمية الضيائية في KUVA يجعل منه خياراً علاجياً أمناً يستخدم في المنازل حتى ولو استخدم يوميّاً، ولكن ما يحد من استخدامه هو السميّة الكبدية التي قد تحدث عند 30% من المرضى، ويعطى الخلين فمويّاً بجرعة 50mg–100 قبل ساعتين من التعرض للأشعة فوق البنفسجيّة ويمكن أن يعطى كمحلول بتركيز 2% مع التعرض للشمس مدة 90 دقيقة بمعدل ثلاث مرات في الأسبوع مدة 4 أشهر، أو بتركيز 3% مع التعرض للشمس مدة 5–10 دقائق.[76]

ثانياً: UVB ضيق الحزمة:

إنَّ UVB ضيق الحزمة 311 نانومتر هو خيار علاجي آخر عند مرضى البهاق، ويراه كثيرون الخيار رقم واحد عند بعض المرضى. بالنسبة لمرضى البهاق المعمم المنتشر، بعد 4 أشهر من المعالجة ب UVB ضيق الحزمة كان أكثر فعالية من المعالجة بالبوفا الموضعية بمعدل جلستين بالأسبوع لتصل الاستجابة لـ ٦٧% في الحالة الأولى مقارنة بـ 46% في الحالة الثانية. اذ لم نلاحظ أي تحسن خلال ستة أشهر من العلاج، فإنه يجب إيقاف المعالجة.[77]

في دراسة واحدة مجراة عند الأطفال، حدث عود تصبغ واسع عند 75% منهم في حين حدث عود تصبغ تام عند 6% منهم، وهنا أيضاً فإن عود التصبغ أفضل مايكون على الوجه، الجذع والأطراف القريبة مقارنة مع المغبن والأطراف البعيدة. إنَّ اسمرار الجلد الطبيعي الذي قد يعزز التباين بين مناطق الجلد المصابة بالبهاق والجلد الطبيعي ليصبح أكثر وضوحاً في المرضى ذووي الجلد الداكن، والمرضى ذووي الأنماط او IIاهم أكثر عرضة للحروق لذلك يجب انتقاء المرضى بعناية وتحديد المخاطر والفوائد من المعالجة ومناقشتها جيداً.[78]

آلية عمل الأشعة فوق البنفسجية NB-UVB:

لم تعرف ألية عودة التصبغ في البهاق عند علاجها بالأشعة فوق البنفسجية بشكل كامل لكنه اقترح آليات عدّة. إذ أن هناك من يقول أن NB-UVB يزيد التعبير عن endotheline-1 وعامل النمو لأرومات الليف في الخلايا الكيراتينيّة والذي يؤدي لتحفيز تكاثر الخلايا الميلانيّة.[79]

أكثر من ذلك فقد تم إثبات دور الأشعة فوق البنفسجيّة في تحريض 2-(MMP) , FAK phosphorylated focal adhesion kinase matrix metalloproteinase في الخلايا الميلانينية مما يؤدي لزيادة هجرة الخلايا الميلانينية وبالتالي فإنّ NB-UVB تعزّز عودة التصبغ في البهاق بطريقة مباشرة عبر زيادة قابلية للخلايا الميلانية وبطريقة غير مباشرة عبر تحريض الخلايا البشرويّة على إظهار عوامل النمو المرتبطة من الخلايا الميلانيّة. من المعروف أنّ البقع البهاقية تظهر زيادة في الشدة التأكسديّة، وقد أظهرت الدراسات أنّ المعالجة بالأشعّة فوق البنفسجيّة تقلل الشدة التأكسديّة عند مرضى البهاق. [79،80]

بالإضافة إلى أنّ الأشعة فوق البنفسجيّة ذات المجال (320-290) من ضوء الشمس مسؤولة عن الانقلاب الكيميائي ل 7-dehydrocholestero إلى pre vitd3 في الطبقة الشائكة والقاعديّة من الجلد، وهي الخطوة المفتاحيّة في اصطناع VIT D3 والذي يلعب دوراً هاماً في تحريض الخلايا الميلانيّة غير الناضجة الموجودة في الجريب الشعري على إنتاج الميلانين عبر تحريض تمايزها وقدرتهاعلى التعبير عن مستقبلاتendothellineB.[80]

ثالثاً: البسودوكاتالاز(pseudocatalase):

الكاتالاز يوجد بالجلد بشكل طبيعي، وهو ينقص الأذيّة التي تحدثها الجذور الحرة، وقد ذكر أنّه يكون منخفضاً في جلد مرضى البهاق. استخدم مضاهىء للكاتالاز الإنساني الطبيعي وهو البسودوكاتالاز كمعالجة معيضة بالمشاركة مع الأشعة فوق البنفسجيّةB ضيقة الحزمة.

تتضمن المعالجة تطبيق كريم البسودوكاتالاز مرتين يومياً والتعرض مرتين اسبوعياً لجرعة تحت حمامية (suberythemal) من الـ UVB. أظهرت دراسة ارتدادية (pilot study) على 33 مريض حدوث أكثر من 90% من عود التصبغ لليدين والوجه.[81]

رابعاً: الإكزيمر ليزر:

درست فعالية الإكزيمرليزر 308 نانومتر في علاج البهاق حديثاً .وجد أنه أكثر مايكون فعالاً عندما تعطى المعالجة ثلاث مرات أسبوعياً، مع فترات علاجية أكثر من12اسبوع ضرورية من أجل الحصول على عود تصبغ مقبول .الجرعة البدئية 50–100ميلي جول/سم2. وكما في المعالجة الضوئيّة المعياريّة، يعطي الأكزيمر ليزر أفضل النتائج على الوجه، المناطق الأقل استجابة هي اليدين والقدمين.[82]

خامساً: التمويه أو محسنات اللون:

أصبحت تتوفر خيارات واسعة يمكن تقسيمها إلى الشكل المؤقت الدائم:

كريمات الأساس التجميلية: هي من الشكل المؤقت والأشيع استخداماً والأفضل من بين مستحضرات الاستخدام اليومي. وهذه تحوي نموذجياً على 25% أو أكثر من المادة الصباغيّة مقارنة بالأساس العادي المستخدم بالمكياج. وهي مضادة للماء وصممت لتدوم يوماً كاملاً بعد تطبيقها.لكن ما يحد من استخدامها صعوبة تطبيقها على مساحات واسعة بالجسم والكلفة المرتفعة نسبياً لهذه المستحضرات خاصة النوع الجيد منها وإمكانية زوالها عن اليدين والقدمين بسبب الإحتكاك، بالإضافة لصعوبة تطبيقها عند مرضى البهاق الذين لديهم عد شديد أو حالات إنتانيّة جلديّة.

أما منتجات التسمير الذاتي:

توفر خياراً علاجياً أمناً وفعّالاً. تقوم بدبغ الجلد بشكل مؤقت باللون البني الذهبي عبر التفاعل مع بروتينات في الطبقة القرنيّة بالجلد وتشكل chromophores حاملات صباغ بني تسمى melanoidins ليدوم اللون حتى عشرة أيام.[83]

التمويه الدائم يكون باستخدام التاتو الطبيmicropigmentation:

التصبغ الدقيق نضمن به الحصول على تمويه دائم في الإصابات الواسعة من الأمراض الجلدية. والمواد المستخدمة فيه هي مواد خاملة،غير سامة، غير محسسة، وأصبغة ثابتة في الأنسجة بحجم جزيئي دقيق. ويكثر استخدامه في تمويه الافات المعندة على العلاج، معظم المراكز تستخدمه في منطقة الشفاه وهو يستطب في البهاق الموضع الثابت والمعند على المعالجة.

مزاياه: نتائج سريعة وهو إجراء بسيط ولايستهلك مع الوقت ويمكن استخدامه في حواف الأجفان حيث بقية الإجراءات العلاجية صعبة، بالإضافة إلى كونه غير مكلف نسبياً، أما مساوئه: صعوبة الوصول للتوافق اللوني والتراجع اللوني أو التغير اللوني الذي قد يحصل بسبب نزول الصباغ إلى الطبقة العميقة من الأدمة ومثل التاتو العادي قد تتأكسد الأكاسيد المعدنية وتتحول للون الأسود.[84]

العلاجات الحديثة:

العلاج الموضعي :

مشابهات البروستاغلاندين:

وُجد أن مشابهات البروستاغلاندين المستخدمة في علاج الزرق، يمكن أن تحرض عود التصبغ عبر تحريض تكاثر الخلايا الميلانينية. عدة دراسات قيّمت استخدام مشابهات البروستاغلاندين في علاج البهاق الموضع. إحدى الدراسات تم تقييم استخدام latenoprost في البهاق الموضع لمدة ستة أشهر وكانت النتائج عودة التصبغ من شكل متوسط إلى كامل عند غالبيّة المرضى. وهو بحاجة لدراسات تجريبيّة عشوائيّة

مضبوطة ودراسات مقارنة مع خيارات علاجيّة أخرى لتحديد فعاليّة وأمان مشابهات البروستاغلاندين في إحداث عودة التصبغ في البهاق.[85]

العلاجات الفموية والجهازية:

الستيروئيدات الفموية: تستخدم في البهاق المنتشر بسرعة ولفترة قصيرة بسبب آثارها الجانبية. وجدت الدراسات فائدة قليلة لها ومع ذلك فهي تفيد في إيقاف انتشار البهاق.[61]

المينوسكلين: الصاد الحيوي الواسع الطيف يستخدم في البهاق بسبب خصائصه المضادة للإلتهاب والمعدّلة للمناعة، وبسبب قدرته على حماية الخلايا الميلانيّة من H2O2 الناتج عن الموت الخلوي المبرمج.[86]

الستاتينات الفمويّة: أيضاً لخواصها المعدّلة للمناعة والمضادة للأكسدة وإزالة الجذور الحرة ،ولقدرتها على تنظيم السيتوكينات الإلتهابيّة بمافيها IL-6/IL-2/TNF-a.[86]

مثبطات جانوكيناز tofacitinib وهو علاج واعد من خلال تأثيره على إشارة &-INF.

الفيتامينات الفموية:أخذت مجالاً واسعاً بالاهتمام بسبب خواصها المضادة للأكسدة :الفينول أمين، الزنك، حمض الفوليك، فيتامين E-C-alpha lipolic acid جميعها درست كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع علاجات أخرى ويبدو أنها واعدة.[86]

مشابه الهرمون المحرض للخلايا الميلانية (مشابه صنعي مديد التأثير)famelanotide الذي يحرض تكاثر الخلايا الميلانية واصطناع الميلانين ،ويعطي نتائج أفضل عند استخدامع مع الأشعة فوق البنفسجيّة ب ضيقة الحزمة من اثاره الجانبيّة:الغثيان ،التعب الألم البطني،وفرط التصبغ.[86]

المشاركات العلاجية:

تتنوع العلاجات التشاركية المقترحة بهدف التداخل على عدة اليات مرضيّة مقترحة للمرض. ولتعزز احتمال عودة التصبغ. قد أوضحت تجارب عدة أن المشاركات العلاجيّة حسّنت التأثير التراكمي والوقت اللازم لتحقيق عودة التصبغ وأنقصت الآثار الجانبية الممكنة ومن ضمن الاستتراتيجيات المقترحة في حال الآفات المعنّدة أو المقاومة على العلاج الوحيد:[75]

أولاً: مشاركة العلاج الضوئي مع الستيروئيدات الموضعية:

تعمل الستيروئيدات بخواصها المضادة للالتهاب على المركب المناعي للمرض، وخاصة في الآفات الحديثة والفعالة، وتخفض من كمية الأشعة الضوئية المستخدمة. ويبدو أن هذه المشاركة واعدة في علاج المناطق المعندة مثل البروزات العظميّة، حيث يطبق الستيروئيد الموضعي مرة يومياً لمدة ثلاثة أسابيع في الشهر، على مدى الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج الضوئي.[75]

ثانياً: مشاركة العلاج الضوئي مع مثبطات الكالسنورين الموضعية:

تبدو هذه المشاركة فعّالة وتعطي نتائج أفضل من استخدام أحد هذه العلاجات منفرداً.

ثالثاً: مشاركة العلاج الضوئي بعد الجراحة:

حالياً توجد أدلة قوية تدعم وجود استخدام العلاج الضوئي (NB-UVB/PUVA) لمدة 3-4 أسابيع بعد الإجراء العلاجي الجراحي لعلاج البهاق، لتعزيز عودة التصبغ.[75]

رابعاً: الطعوم الذاتية جزئية السماكة:

تؤخذ الطعوم الجلدية جزئية السماكة المستخدمة في علاج البهاق إما بواسطة المشرط أو المقطاع الجلدي، وتوضع في الموقع الآخذ المحضر بنفس الطريقة أو بواسطة سنفرة الجلد. يمكن علاج المناطق الفاقدة للتصبغ والتي تتراوح مساحتها بين6–10سم2. وقد استخدمت هذه الطريقة بنجاح في علاج بهاق الشفة، وتكمن ميزة هذه الطريقة في إمكانية تطعيم مساحات واسعة في وقت قصير نسبياً. يجب الأخذ في الحسبان الحاجة للتخدير العام،وخطورة حدوث ندبات ضخامية في كل من الموقع المعطي،والموقع الآخذ. [87]

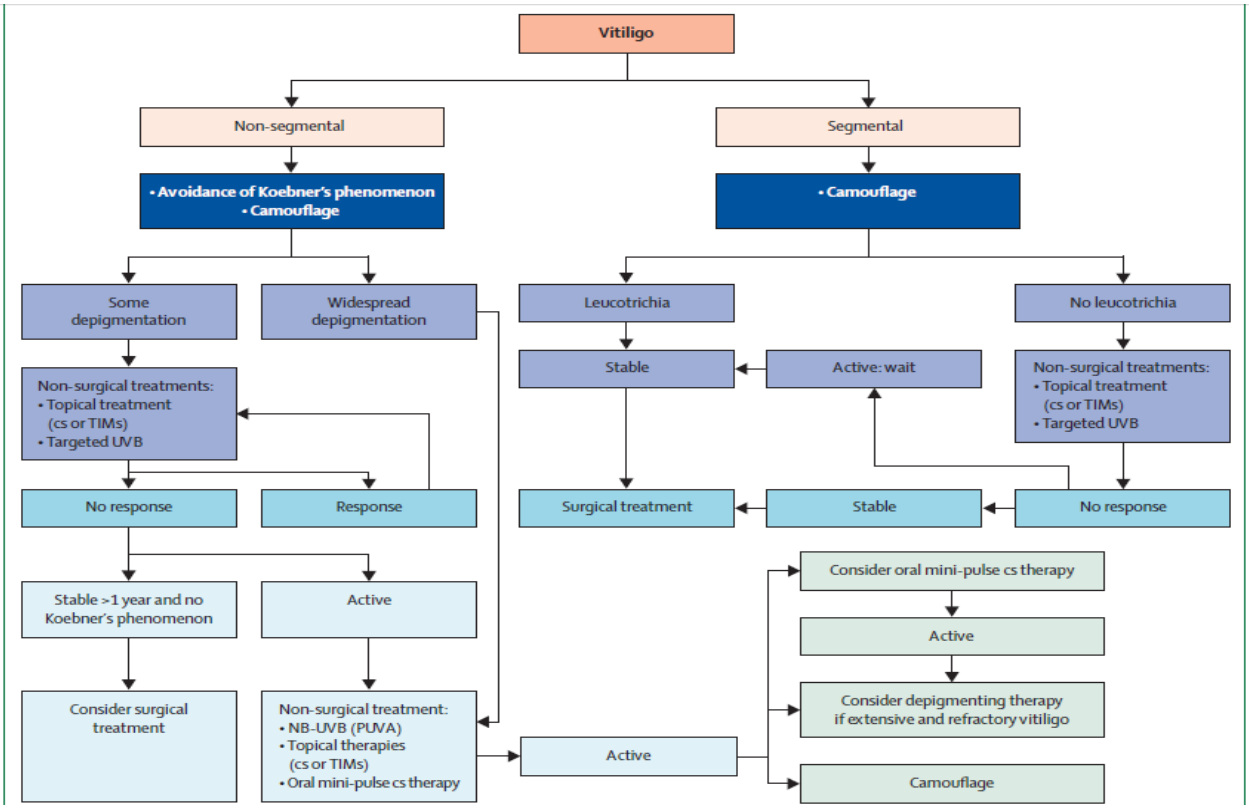
خامساً: الطعوم الذاتية الصغيرة المأخوذة بواسطة المخرمة:

تستخدم هذه التقنية طعوم كاملة السماكة بأقطار1.20–1.25 مم،توضع بمسافات بين 4–5 ملم في مواقع آخذة مشابهة في الحجم. تقلل هذه التقنية من الأذيّة التجميليّة التي تحدث في المناطق المعطية، ومع ذلك فهي تحوي على مصدر كاف من الخلايا الميلانيّة لتحريض عود التصبغ النقطي حول الأجربة الشعريّة.[88]

نقل الخلايا الميلانيّة الذاتيّة المزروعة:

تحمل هذه الطريقة نظرياً ميزة إمكانية معالجة مساحات واسعة، باستخدام خلايا ميلانينية محصودة من قطعة صغيرة من الجلد المعطي، عن طريق توسيع جمهرة الخلايا الميلانينية في الزجاج. وتكمن سيئتها الرئيسية في كلفة وتعقيدات أنظمة الزرع. كما أنه يوجد قلق حول ما إذا كانت المواد المضافة للزرع تحمل خطورة على الخلايا الميلانينية نفسها وبالتالي خطورة على المريض. يمكن زرع الخلايا الميلانيّة بجاهزية

أكبر بوجود الخلاياالقرنية. ويستخدم هذا الزرع المشارك لإعادة تصبغ مناطق من الجلد فقد تصبغها نتيجة لمرض أو أذية.[89]



الصورة(6)خوارزمية علاج البهاق[3]

GINKOBILOBA

هو واحد من أكثر المكملات العشبية شيوعاً في العالم. وهو يدخل في تركيب هذه الخلاصات:

FLAVONONE GLYCOSIDES 24%, TERPENE LACTONES 6%, GINKOGOLIDES A,B,C. BILOBALIDE.[90]

الفعل الدوائي: يحتوي الجينكوبيلوبا على عنصرين فعالين هما:

terpene lactones :ginkgolides diterpenes.

ginkgo flavone glycosides :ginkgetin, bilobetin sciadopitysin.[91]

1- موسع وعائي يزيد من تدفق الدم واسترخاء البطانة الوعائيّة. 2- يثبط تجمّع الصفيحات. 3- ينقص لزوجة الدم. 4- يطيل من زمن النزف. 5- حال للفيبرين.[92]

مضاد للعامل المفعل للصفيحات platelet activating factor PAF

FLAVONONES تثبط إنتاج amyloid B وترسبه في الدماغ وتنقص من تنكس الخلايا العصبيّة. FLAVONONES يُعد مضاد أكسدة قوي يمنع الأذيّة التأكسديّة للخلايا وينقص من نفوذية الأوعيّة الشعريّة.[93]

في إحدى الدراسات المجراة على الفئران تبين أن EGB761 يحسن من الذاكرة قصيرة الأمد وذلك عن طريق تقليل الجذور الحرة في قشرة الفص الجبهي. كما تبين أن له تأثيرات مثبطة قابلة للعكس على مونو أمين أوكسيداز في دماغ الفئران مما يثبط امتصاص السيرتونين والدوبامين.[93]

بشكل عام آلية عمل الجينكوبيلوبا غير محددة، تبين بالدراسات أنَّ الجينكوبيلوبا له خصائص مضادة للإلتهاب، مضادة للأكسدة، وبالتالي تؤثر على آليات الإجهاد التأكسدي للبهاق، قد أثبت أن الجينكو ومكوناته تخفف من الشدة التأكسديّة في البالعات والخلايا البطانيّة، وتنظيف ,superoxides وتحمي من السمية التي تسببهاUVB.[94]

نظراً لأنّه من المفترض أن يكون التوتر أو القلق متورطين في آليات التسبب في مرض البهاق، فقد يساهم تأثير الجينكو بيلوبا المزيل للقلق أيضاً في استخدامه بعلاج البهاق. كما تبيّن أنه يزيد الشهية بحال نقص الشهية ذات المنشأ النفسي. تتشابه تأثيراته هذه مع تأثيرات الأدوية المزيلة للقلق مثل ديازيبام والبوسبيرون. أما في إضطرابات القلق التأثير المضاد للقلق لمادة EGb761 للجينكوبيلوبا تم تحديده بقدرته على تخفيض مستويات النورابنفرين والإبنفرين والكورتيكوستيرون بالبلازما. [95]

في إحدى التجارب على الحيوانات تبين ارتفاع CRh وACTH والكورتيكوستيرويد المعرضين للجراحة بالمقابل كانت المستويات أقل بشكل ملحوظ بالنسبة للحيوانات المعالجة بـEGB761 وهذا يشير الى دوره في تعديل نشاط المحور الوطائي النخامي والكظر.[96]

تمّ إثبات دور الجينكوبيلوبا في تحسين الأعراض المشاهدة بالخرف بما في ذلك القلق.[97]

تبيّن دور الجينكوبيلوبا في تخفيض ارتفاع ضغط الدم الإنبساطي والإنقباضي الناجم عن القلق، وحافظ على الكورتيزول اللعابي طبيعي في حيوانات التجربة مقابل ارتفاع الكورتيزول اللعابي في مجموعة الدواء الغفل.[98دد]

بشكل عام آلية الجينكوبيلوبا بالبهاق غير معروفة لكن خصائص الجينكوبيلوبا المناعية والمضادة للأكسدة والمزيلة للقلق قد تكون مفيدة في مرضى البهاق. إن سهولة تناوله وتكلفته المنخفضة نسبياً وقلة التأثيرات الجانبية له تجعل استخدامه في البهاق أمراً مغرياً.[99]

في هذه الإطروحة نقدم دراسة تجريبيّة باستخدامG.biloba لعلاج البهاق. الآلية المرضية للبهاق معقدة والشدة التأكسدية تؤدي دوراً مهماً في تطور البهاق، لذلك المعالجة المضادة للأكسدة تعتبر استراتيجية علاجية واعدة لمنع أو حتى عكس تطور تصبغ الجلد. العديد من التجارب السريريّة قد أظهرت أنّ المرضى الذين يعانون من البهاق المستقر حققوا إعادة تصبغ بعد تناولEGb761 ومع ذلك فإن الآلية الدقيقة لعمله لم يتم توضيحها بالكامل.[98]

في إحدى الدراسات وجد أن الجينكوبيلوبا يحمي بشكل فعال الخلايا الصباغيّة من الشدة التأكسديّة الناجمة عن H_2o_2 المؤدية للموت الخلوي المبرمج وتخفف من التراكم المفرط للجذور الأوكسجينية ROS و lipid peroxidation عبر تحريض الأنزيمات المضادة للأكسدة من خلال تنشيط Nrf2 وجيناته المضادة للأكسدة. عامل النسخ NRF2 مسؤول عن الوظيفة الطبيعيّة لإزالة السموم في phaseII, والتعبير عن الإنزيمات المضادة للشدة التأكسديّة وبالتالي هو منظم رئيسي للدفاع الخلوي ضد الشدة التأكسديّة.[100]

ذكرت إحدى الدراسات أنّه في البهاق يحدث في الخلايا الميلانيية عيب في تنشيطNrf2-ARE pathway مما يضعف قدرتها على مقاومة الشدة التأكسديّة. اقترح أنّ مستخلص الجينكوبيلوباEGb761 يمكن أن ينشط Nrf2 ويحمي الخلايا الصباغية من التلف التأكسدي.[101]

التداخلات الدوائية:

يزيد من فعالية الأدوية المضادة للتخثر مثل الوارفرين ومضادات التصاق الصفيحات مثل ginseng–clopidogrel–aspirin–NSAIDS مما يزيد من خطر النزف ويزداد هذا التأثير عند تناوله مع بعض الأطعمة مثل (الثوم–الزنجبيل). يزيد من تأثير NIFEDIPINE مما قد يزيد الدوارة والتوهج الوجهي الناجم عنه. يزيد فعاليّة AROMATASE

نظراً لتأثيراته المثبطة للمونو أمينو أوكسيداز فإنه قد يسبب متلازمة فرط السيرتونين عند الذين تناولون مضادات الإكتئاب.[93]

التحذيرات:

المرضى الذين يتناولون مضادات التخثر ينبغي تقييمهم دمويّاً قبل البدء بالعلاج.

يسبب ارتفاع سكر الدم لذلك يجب مراقبة السكر عند مرضى السكري.[102]

يجب إيقاف استعماله قبل 36 ساعة على الأقل من الجراحة.[103]

لاتوجد دراسات كافية حول فعالية وأمان الجينكوبيلوبا عند الحوامل والمرضعات سواء على الأم أو على الرضيع، لكن بشكل عام لا ينصح باستخدامه عند هذه الفئة. قد يزيد من تواتر النوبات عند مرضى الصرع.[104]

الفصل الثاني:
مواد الدراسة وطرائقها

عينة المرضى:

أُخذت عينة المرضى من 36 مريضاً من المراجعين لمشفى الجلدية الذين استوفوا شروط ومعايير الادخال والذين لم تكن لديهم أي معيار من معايير الاستبعاد التي ستذكر لاحقاً.

نوع الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة مضبوطة.

A prospective, randomized, unblinded, controlled pilot study.

حجم العينة:

يجب ألا يقل حجم العينة عن 35 مريض.

حيث تم حساب حجم العينة بحسب معادلة خاصة لإحتمالية نسبة مئوية للتحسن المحتمل المقبول، وتم تقدير حجم مجتمع الدراسة 35مريض على الأقل:

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

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

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

$$n = \left(\frac{p(1-p)}{k} + P(1-P)\right)\left(\frac{Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta}}{P_A-P_B}\right)^2$$

حيث:

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

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

P: نسبة البهاق لدى المرضى المراجعين، ومن خلال الدراسات المرجعية تبين أن النسبة لدى المجتمع المدروس تتراوح بين (0.5%) إلى (3%).

معايير القبول بالدراسة:

- ✓ عمر المريض 12 سنة كحد ادنى بغض النظر عن عمر الاصابة .
- ✓ أن يكون غير معالج سابقاً،أوقف جميع المعالجات السابقة لمدة شهرين على الأقل.
- ✓ كحد أدنى لطخة تقيس 3سم مربع،مع زوال تصبغ تام،أو 6سم من زوال التصبغ بنسبة 50%.
- ✓ ألا يكون هناك حمل أو إرضاع.

- ✓ أن يكون مقيم في الجمهورية العربية السورية.
- ✓ أن يكون هناك وسيلة للتواصل مع المريض،و أن يقبل المريض باستخدامها من قبل الطبيب بحال تأخر عن موعد المعالجة.

معايير الإستبعاد:

- ✓ تجريب علاجات سابقة للبهاق خلال الشهرين الماضيين.
- ✓ مرضى السكري.
- ✓ الحمل والإرضاع.
- ✓ بقعة مساحتها أصغر من 3سم مربع من زوال التصبغ.
- ✓ مرضى الامراض المناعية الذاتية.
- ✓ المرضى المعالجين بآدوية تتداخل مع الجنكوبيلوبا كالمميعات او مضادات الاكتئاب.

الإعتبارات الأخلاقية:

أُخذت موافقة مستنيرة من أهل المرضى وأُعلموا بالمعلومات المهمة جميعها عن مرضهم, والطّرق العلاجيّة والآثار الجانبيّة الممكنة, والإجابة عن التساؤلات كلها, وإعلامهم بإمكانيّة الخروج من الدّراسة في أي وقت, تم التّأكيد على سريّة المعلومات الشخصيّة وأنّه لا يترتّب عليهم أيّ تكاليف مادية فيما عدا تكلفة المادّة الدوائيّة.

طريقة إجراء البحث:

في الزيارة الأولى (الجلسة الأولى) تم إطلاع المريض على الدراسة وجرى التأكد من توافر معايير دخول الدراسة عند المريض وغياب معايير الإستبعاد, وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص سريري, بعد التأكد أن المريض يوافق معايير الادخال تم تصوير بقع البهاق صوراً فوتوغرافية على بعد معروف وبزاوية واحدة وبنفس ظروف الإضاءة وهذا ما تم في الزيارات التالية. إذ تم تحديد موعد كل شهر للمراجعة وتحديد ما إذا كان هناك تحسن وما كان مقدار هذا التحسن. وتسجيله على اضبارة المراجعة. بعد أخذ الموافقة المستنيرة من المرضى (نموذج الاستمارة مرفق بنهاية الفصل) بالإضافة لوصف الدواء المطلوب تناوله من قبل المريض خلال فترة الدراسة, والطلب منه المراجعة بعد شهر من بدء العلاج ولمدة 4 أشهر وتحديد التحسن والنتائج بنهاية الشهر الخامس.

في الجلسات الثانية والثالثة والرابعة,كان الفاصل بين الجلسة والأخرى شهر وتم تقييم استجابة البقع للعلاج والمتابعة بتصوير البقع وتسجيل درجة التحسن بالإضافة لتقييم المساحة ودرجة زوال التصبغ لتحديد الآفة وتصنيفها حسب معيار VASI و/أو التأثيرات الجانبية في حال حدوثها وتسجيلها.

تم الطلب أيضاً من المريض المراجعة بعد شهر من أخر جلسة لتقييم النتيجة النهائية حول فعالية ginko biloba في علاج البهاق وتحديد النتائج النهائية.

النتائج المتوقعة:

أن يكون لدواء الجينكوبيلوبا دورٌ في إعادة التصبغ عند مرضى البهاق.

الطرق والمواد المستعملة في البحث:

حب الجينكوبيلوبا فموياً عيار 60 ملغ ،حبتان يومياُ أي 120 ملغ يومياً ولمدة 4 أشهر.

مكان وزمان البحث:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية –كلية الطب –جامعة دمشق. امتدت الدراسة على مدى عام كامل بين عامي (شهر أيلول)2019-2020(شهر أيلول).

تكاليف البحث:

هي تكاليف المادة الدوائية المستخدمة في البحث وتكون على عاتق المرضى الداخلين في البحث العلمي المجرى.

جمع العينات وتحليل النتائج:

تم جمع العينات وإضافة المعلومات للمرضى وفق استمارة تم تصميمها وتعبئتها تبعاً لمعطيات المرضى المراجعين.

بعد الإنتهاء من جمع المعطيات تم استخدام طرائق الإحصاء الوصفي من جداول عشوائية وتكرارية ومخططات بيانية مع حساب النسب والمتوسطات والإنحرافات المعيارية واختبارات كاي مربع عند لزومها للوصول إلى الإستنتاجات المطلوبة.

تمت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS–23 في تحليل البيانات التي جمعت وتم استخدام العديد من الأساليب الإحصائية:

1. **<u>الإحصاء الوصفي:</u>**

يتمثل في دراسة انتشار بيانات متغيرات الدراسة ودراسة بعض الإحصاءات الوصفية (المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ..) مع إضافة أشكال بيانية لإغناء النتائج.

2. الإحصاء التحليلي (الاستدلالي):

لدراسة العلاقة بين متغيرات الدراسة تم الاعتماد على الأدوات الإحصائية المناسبة لطبيعة ونوع البيانات المتاحة التي كانت في الآتي:

- اختبار الاستقلال (Test for Independece) لدراسة معنوية الارتباط بين أي متغيرين وصفيين (لدراسة فيما إذا وجدت علاقة ذات دلالة إحصائية بين متغيرين وصفيين) وذلك من خلال تطبيق إحصائية كاي تربيع (Chi Square).

تم تحديد الدلالات الإحصائية مع اعتماد تقدير الفروق الإحصائية عند مستوى P-value أصغر من 0.05 وبالتالي توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تقييم العلاقات.

بعض الاختصارات التي سترد في القسم العملي وما يتعلق بالإحصاء:

SD: الانحراف المعياري.

N: العدد.

Mean: المتوسط الحسابي.



جامعة دمشق

كلية الطب

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

الرقم .....

استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: فعالية الجينكوبيلوبا في علاج البهاق الشائع.

الفريق البحثي: ستقوم طالبة الدراسات العليا سلمى نضال عليا

بإشراف م.د عمر ليلا في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق.

وصف البحث: فحص المرضى المصابين بالبهاق الشائع المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية فحصاً سريرياً مع وصف المعالجة بالجينكوبيلوبا وإجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث: دراسة فعالية وأمان الجينكوبيلوبا في علاج البهاق الشائع.

شروط المشاركة في البحث:

1-المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

2- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.

3-يترتب على المشارك في البحث تكاليف الدواء المطبق (الجينكوبيلوبا).

1- سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع تطبيق العلاج.

2- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:

اسم المشارك ..... العمر ..... الجنس .....

أقرّ بأنني قرأت/ قُرئت على هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغةٍ مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيت إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي لمشاركتي في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة سلمى عليا في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق، وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث. دمشق في ...../...../..... م

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك الاتصال: طالب الدراسات العليا سلمى عليا رقم الهاتف 0945689996

اسم وتوقيع المشترك: ..... اسم وتوقيع الباحث: .....

الاستمارة التي وضعت للمريض كانت على الشكل الآتي:

الاسم: تاريخ المراجعة:

العمر: السكن:

الجنس: رقم الهاتف:

السوابق المرضية: السوابق الدوائية:

الفحص السريري وتوصيف الافات: نمط الجلد:

رقم الزيارة	VASI للطرفين العلويين	VASI للطرفين السفليين	VASI للرأس والعنق	VASI للجذع	VASI لليدين	VASI للقدمين	الاثار الجانبية
الزيارة 1							
الزيارة 2							
الزيارة 3							
الزيارة 4							
الزيارة 5							

رقم الزيارة	تعداد الصفيحات	INR	PTT
الزيارة الأولى			
الزيارة الخامسة			

الفصل الثالث:
الدراسة العمليّة

نتائج الدراسة:

طريقة الدراسة:

بعد جمع بيانات الدراسة، قمنا بمراجعة البيانات وادخالها على الحاسب الآلي، وقد تمت المعالجة الإحصائية اللازمة للبيانات، كما يلي:

- استخراج الأعداد، النسب المئوية، المتوسطات الحسابية، الانحرافات المعيارية.
- اختبار المقارنات (Wilcoxon Signed)
- اختبار الفروق One Way ANova
- اختبار الفروق بين مجموعتين Kruskal–Wallis H

وتم فحص فرضيات الدراسة عند المستوى $\alpha = 0.05$ بدرجة ثقة 95 %.

معيار الحكم:

تم تقييم فعالية العلاج وفقاً لمعيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI والذي تم حسابه في الزيارات الخمسة.

ولحساب مشعر شدة البهاق نضرب المساحة المصابة بالبهاق في كل موقع بنسبة زوال التصبغ الموجودة في البقع البهاقيّة وبذلك يتم حساب VASI لكل قسم من أقسام الجسم.

مشعر مساحة البهاق = حاصل جمع قيمة (مساحة الإصابة بالبهاق × نسبة زوال التصبغ الموجودة فيها).

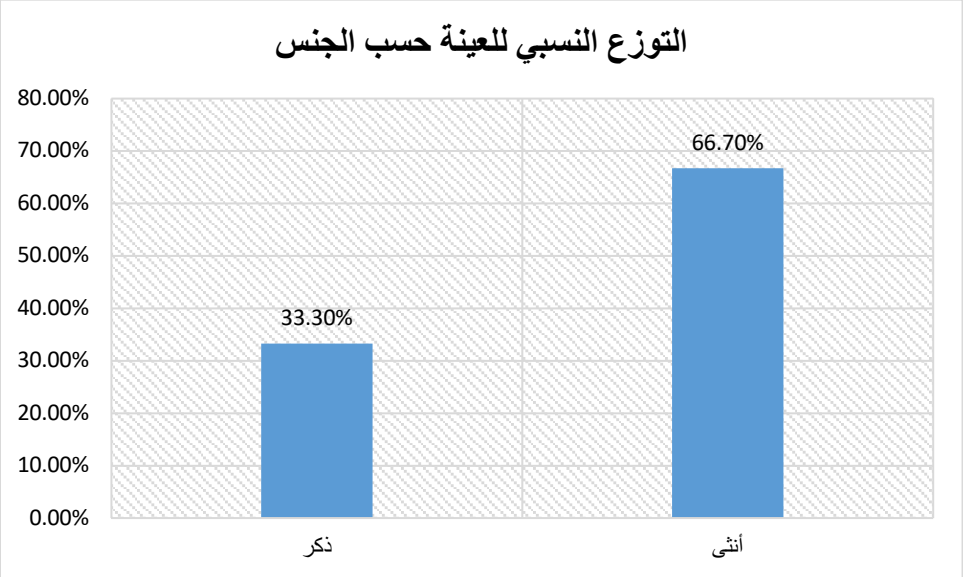
وصف العينة حسب الجنس:

الجدول (1) وصف العينة حسب الجنس

الجنس	العدد	%
ذكر	12	33.3%
أنثى	24	66.7%
Total	36	100.0%

توزعت عينة الدراسة بين كلا الجنسين، حيث بلغت نسبة المرضى الذكور (33.3%) ونسبة المرضى الإناث (67.7%).

المخطط البياني (1) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب الجنس



وصف العينة حسب الفئات العمرية:

تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 27 سنة بانحراف معياري (±9.1) سنة، وتوزعت الفئات العمرية كما في الجدول التالي:

الجدول رقم (2) العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب الفئات العمرية

الفئات العمرية	العدد	%
اقل من 30	24	66.7
31-60	12	33.3
Total	36	100.0

توزعت عينة الدراسة حسب الفئات العمرية إلى 66.7 % أقل من 30 سنة و33.3 % للفئة من 31-60 سنة

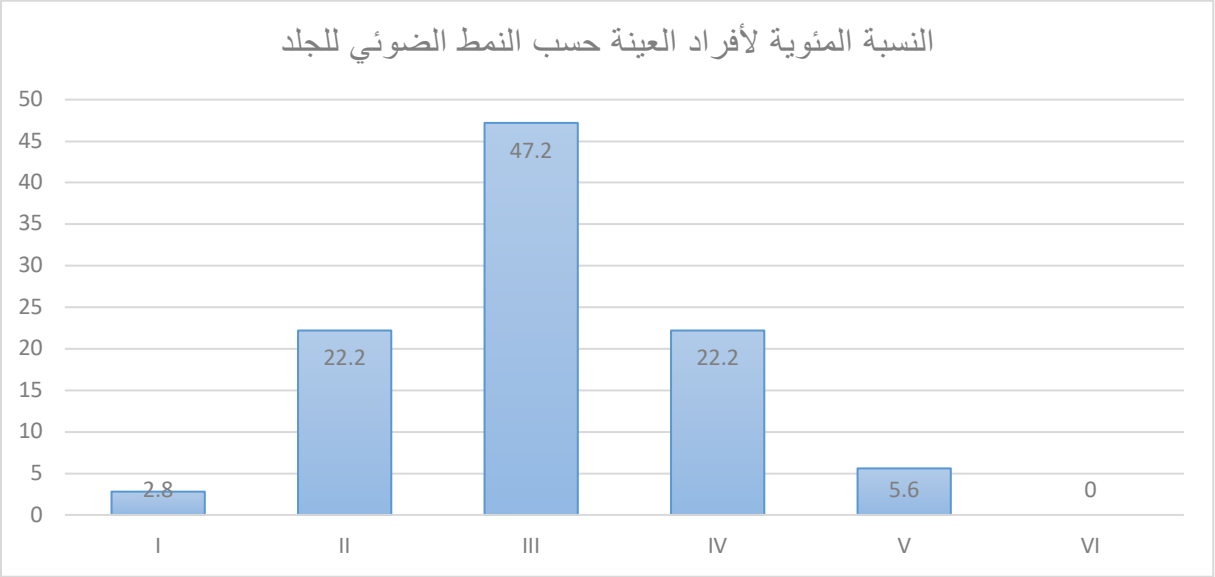
وصف العينة حسب النمط الضوئي للجلد:

الجدول رقم (3) العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب النمط الضوئي للجلد

النمط الضوئي للجلد	العدد	%
I	1	2.8
II	8	22.2
III	17	47.2
IV	8	22.2
V	2	5.6
VI	0	0
Total	36	100

تم تحديد النمط الضـوئي للجلد (SKIN PHOTOTYPE) للمرضـى حيث تبين أن النمط اللوني السـائد للبقع هو (III) بنسبة (47.2%) يليه في المرتبة الثانية النمط الضوئي (II) بنسبة (22.2%) ثم النمط الضوئي (IV) بنسبة (22.2%) والنمط (V) بنسبة (5.6%)، وأخيراً النمط الضوئي (VI) بنسبة 0%هذا ما يبينه الشكل التالي:

المخطط البياني رقم (2) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب النمط الضوئي للجلد



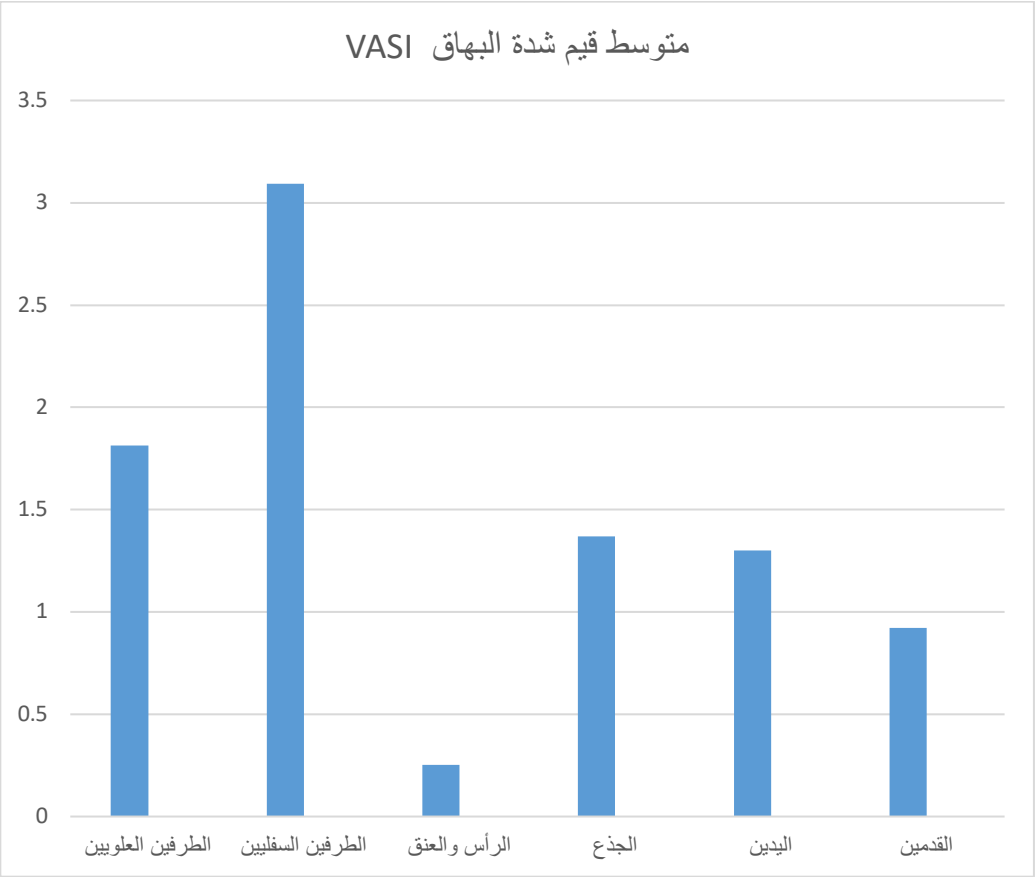
معيار شدة البهاق (VASI (Vitiligo Area Severity Index:

فيما يلي متوسط قيم شدة البهاق (VASI (Vitiligo Area Severity Index في كل:

الجدول رقم (4) يظهر المتوسط والانحراف المعياري للقيم

Std. ± %	Mean%	
1.37	1.814	**الطرفين العلويين**
1.539	3.093	**الطرفين السفليين**
0.318	0.253	**الرأس والعنق**
1.27	1.37	**الجذع**
1.201	1.30	**اليدين**
0.782	0.923	**القدمين**

المخطط البياني رقم (3) متوسط قيم شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI



مقارنة الفروق بين معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI في البداية ومراحل العلاج (الزيارات):

- **المرحلة الاولى:**

تم اجراء اختبار (Wilcoxon Signed) للمقارنة بين نتيجة فاعلية (جينكوبيلوبا) في المرحلة الأولى وفي اماكن العلاج (الخمسة).

جدول رقم (5) الدالات الإحصائية لمقارنة معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI في المرحلة الأولى

	مساحة الاصابة		نسبة الزوال		VASI	
	Mean	Std±	Mean	Std±	Mean%	Std±%
الطرفين العلويين	1.90%	1.40%	74.70%	36.70%	1.743	1.367
الطرفين السفليين	3.20%	1.50%	88.40%	27.40%	3.111	1.466
الرأس والعنق	0.30%	0.30%	57.80%	47.00%	0.262	0.314
الجذع	1.40%	1.22%	80.05%	30.20%	1.385	1.15
اليدين	0.52%	0.34%	88.20%	29.20%	1.302	1.222
القدمين	0.98%	0.35%	93.00%	29.00%	0.928	0.772

Test Statistics[a]

	الطرفين العلويين	الطرفين السفليين	الرأس والعنق	الجذع	اليدين	القدمين
Z	−.232−[b]	−.159−[b]	−.304−[b]	−.223−[b]	−.225−[c]	−.233−[c]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.816	0.874	0.761	0.823	0.822	0.837
النتيجة	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الطرفين العلويين) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.816 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة للطرفين العلويين أي (لا يوجد تحسن).

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الطرفين السفليين) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.874 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة للطرفين السفليين أي (لا يوجد تحسن).

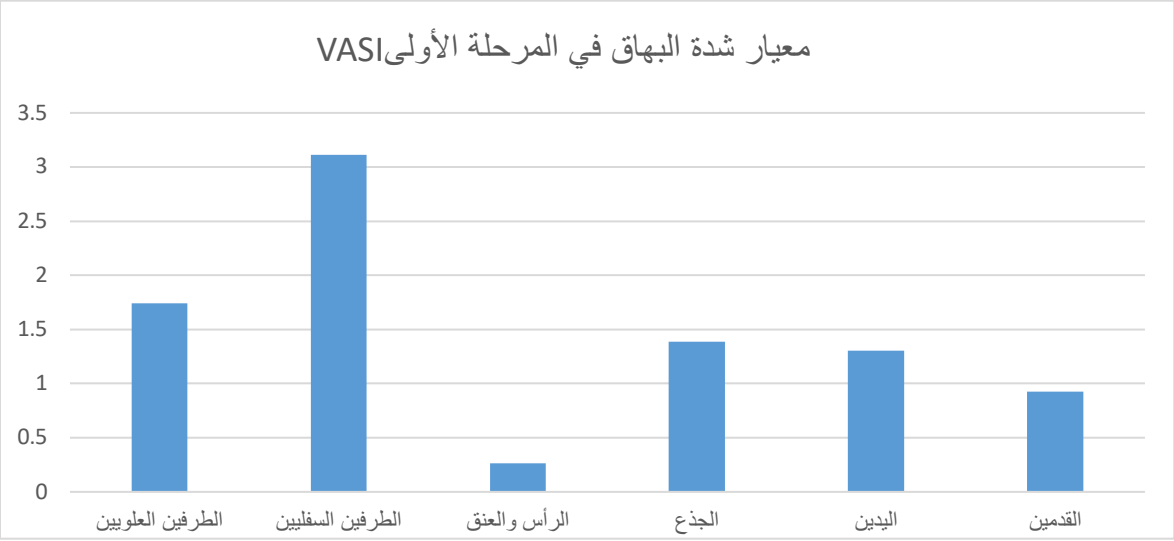
يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الرأس والعنق) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.874 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة للرأس والعنق أي (لا يوجد تحسن).

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الجذع) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.82 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة للجذع أي (لا يوجد تحسن).

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (اليدين) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.82 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة لليدين أي (لا يوجد تحسن).

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (القدمين) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.837 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة للقدمين أي (لا يوجد تحسن).

المخطط البياني رقم (4) معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASIفي المرحلة الأولى .



-المرحلة الثانية:

تم اجراء اختبار (Wilcoxon Signed) للمقارنة بين نتيجة فاعلية (جينكوبيلوبا) في المرحلة الثانية وفي أماكن العلاج (الخمسة)

جدول رقم (6) الدالات الإحصائية لمقارنة معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI في المرحلة الثانية

	مساحة الاصابة		نسبة الزوال		VASI	
مرحلة 2	Mean	Std±	Mean	Std±	Mean%	Std±%
الطرفين العلويين	1.90%	1.40%	73.30%	36.10%	1.728	1.317
الطرفين السفليين	3.20%	1.50%	88.00%	27.40%	3.09	1.464
الرأس والعنق	0.30%	0.30%	55.00%	47.40%	0.245	0.314
الجذع	1.50%	1.25%	80.65%	31.25%	1.395	1.1865
اليدين	0.52%	0.34%	89.30%	29.22%	1.303	1.232
القدمين	0.96%	0.34%	94.00%	28.00%	0.928	0.772

Test Statistics[a]

	الطرفين العلويين	**الطرفين السفليين**	**الرأس والعنق**	**الجذع**	**اليدين**	**القدمين**
Z	-1.950-[b]	-1.967-[b]	-3.604-[b]	-1.962-[b]	-1.606-[b]	-1.624-[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.063	0.049	0.019	0.050	0.108	0.122
النتيجة /المرحلة الثانية	لايوجد فروق	يوجد فروق	يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الطرفين العلويين) حيث نجد أن في قيمة VASI في المرحلة الأولى بالنسبة ن الدلالة الإحصائية للفروق 0.063 وهي أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI بالنسبة للطرفين العلويين أي (لا يوجد تحسن).

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في مكان الطرفين السفليين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.04 وهي أصغر من القياسية 0.05 وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في** قيمة VASI في **المرحلة الثانية بالنسبة للطرفين السفليين أي (يوجد تحسن).**

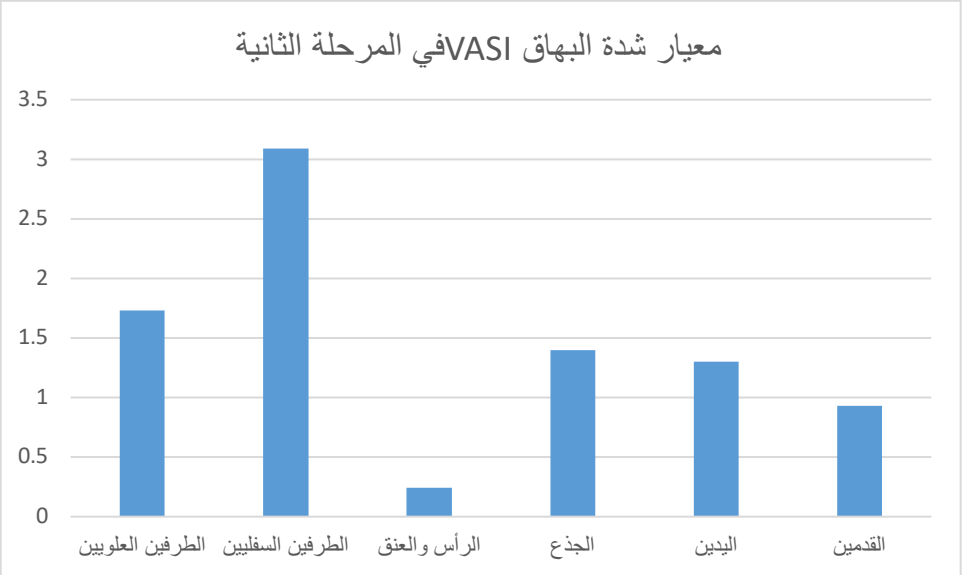
يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الرأس والعنق) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.019 هي أصغر من القياسية 0.05 وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثانية بالنسبة للرأس والعنق (يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (الجذع) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.05 تساوي القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثانية بالنسبة للجذع أي (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (اليدين) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.10 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثانية بالنسبة لليدين أي (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في (القدمين) حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.12 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثانية بالنسبة للقدمين أي (لا يوجد تحسن).**

المخطط البياني رقم (5) معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASIفي المرحلة الثانية.



المرحلة الثالثة:

تم اجراء اختبار (Wilcoxon Signed) للمقارنة بين نتيجة فاعلية (جينكوبيلوبا) في المرحلة الثالثة وفي أماكن العلاج (الخمسة

جدول رقم (7) الدالات الإحصائية لمقارنة معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI في المرحلة الثالثة

	مساحة الإصابة		نسبة الزوال		VASI	
مرحلة 3	Mean	Std±	Mean	Std±	Mean%	Std±%
الطرفين العلويين	1.90%	1.40%	73.10%	35.90%	1.675	1.259
الطرفين السفليين	3.20%	1.60%	87.70%	27.30%	3.032	1.506
الرأس والعنق	0.30%	0.30%	55.00%	47.40%	0.237	0.315
الجذع	1.50%	1.25%	79.25%	33.15%	1.371	1.1905
اليدين	0.26%	0.13%	90.00%	33.22%	0.482	0.22
القدمين	0.72%	35.00%	94.80%	39.20%	0.682	0.582
Test Statistics[a]						

	الطرفين العلويين	الطرفين السفليين	الرأس والعنق	الجذع	اليدين	القدمين
Z	-2.120-[b]	-2.273-[b]	-4.802-[b]	-2.176- [b]	-1.819-[b]	-1.321-[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.078	0.049	0.008	0.036	0.069	0.079
النتيجة /المرحلة الثالثة	**لايوجد فروق**	**يوجد فروق**	**يوجد فروق**	**لا يوجد فروق**	**لا يوجد فروق**	**لا يوجد فروق**
a. Wilcoxon Signed Ranks Test						

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الطرفين العلويين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق0.078 وهي أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثالثة بالنسبة للطرفين العلويين أي (لايوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الطرفين السفليين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.049 أصغرمن القياسية 0.05 **وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائي في قيمة VASI في المرحلة الثالثة بالنسبة للطرفين السفليين (يوجد تحسن).**

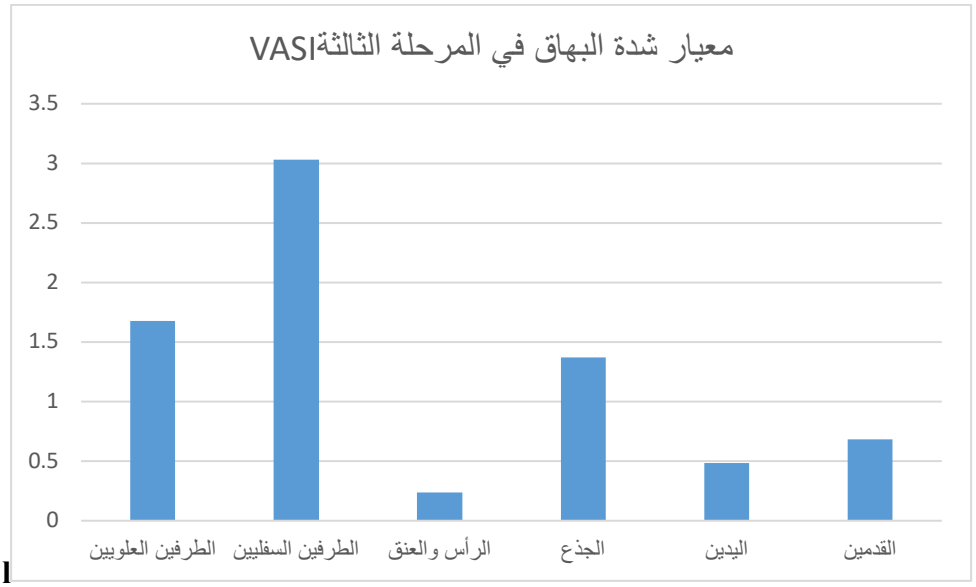
يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الرأس والعنق حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق0.008 أصغر من القياسية **0.05 وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثالثة بالنسبة للرأس والعنق أي (يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) في الجذع حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.06 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثالثة بالنسبة للجذع (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في اليدين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.06 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثالثة بالنسبة لليدين (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في القدمين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.079 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الثالثة بالنسبة للقدمين (لا يوجد تحسن).**

المخطط البياني رقم (6) معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASIفي المرحلة الثالثة.



المرحلة الرابعة:

تم اجراء اختبار (Wilcoxon Signed) للمقارنة بين نتيجة فاعلية (جينكوبيلوبا) في المرحلة الرابعة وفي أماكن العلاج (الخمسة).

جدول رقم (8) الدالات الإحصائية لمقارنة معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI في المرحلة الرابعة

	مساحة الإصابة		نسبة الزوال		VASI	
مرحلة 4	Mean	Std±	Mean	Std±	Mean	Std±
الطرفين العلويين	1.77%	1.37%	70.36%	37.72%	1.573	1.265
الطرفين السفليين	3.14%	1.56%	85.08%	30.99%	3.0047	1.485

الرأس والعنق	0.24%	0.33%	52.50%	47.91%	0.229	0.311
الجذع	1.47%	1.23%	78.02%	34.16%	1.363	1.181
اليدين	0.26%	0.13%	90.00%	33.22%	0.482	0.22
القدمين	0.72%	35.00%	94.80%	39.20%	0.682	0.582

Test Statistics [a]

	الطرفين العلويين	الطرفين السفليين	الرأس والعنق	الجذع	اليدين	القدمين
Z	−2.246−[b]	−2.272−[b]	−4.92−[b]	−2.423−[b]	−1.819−[b]	−1.322−[b]
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.068	0.043	0.003	0.055	0.069	0.078
النتيجة /المرحلة الرابعة	لايوجد فروق	يوجد فروق	يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الطرفين العلويين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.068 وهي أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الرابعة بالنسبة للطرفين العلويين أي (لايوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الطرفين السفليين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق0.043 أصغر من القياسية 0.05 **وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الرابعة بالنسبة للطرفين السفليين (يوجد تحسن).**

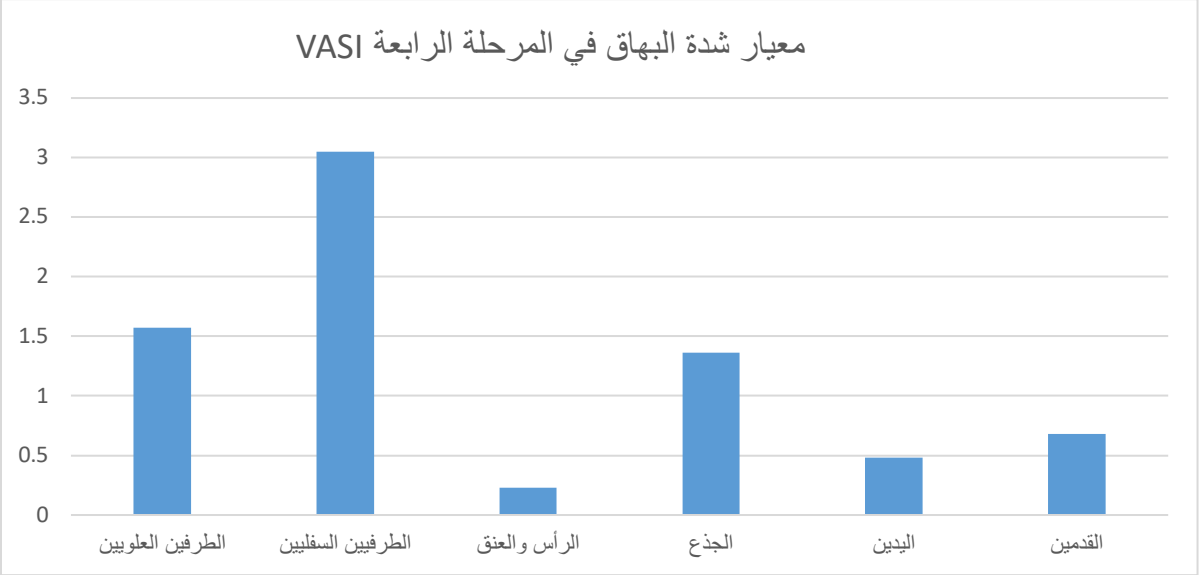
يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الرأس والعنق حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق0.003 أصغر من القياسية 0.05 **وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الرابعة بالنسبة للرأس والعنق أي (يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الجذع حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.055 أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الرابعة بالنسبة للجذع الأمامي أي (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في اليدين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.06 أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الرابعة بالنسبة لليدين أي (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في القدمين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.06 أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الرابعة بالنسبة للقدمين أي (لا يوجد تحسن).**

المخطط البياني رقم (7) معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASIفي المرحلة الرابعة.



المرحلة الخامسة:

تم اجراء اختبار (Wilcoxon Signed) للمقارنة بين نتيجة فاعلية (جينكوبيلوبا) في المرحلة الخامسة وفي أماكن العلاج (الخمسة)

جدول رقم (9) الدالات الإحصائية لمقارنة معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASI في المرحلة الخامسة

	مساحة الإصابة		نسبة الزوال		VASI	
المرحلة الخامسة	Mean	Std±	Mean	Std±	Mean%	Std±%
الطرفين العلويين	1.77%	1.37%	73.14%	36.04%	1.573	1.265
الطرفين السفليين	3.14%	1.56%	85.08%	30.99%	3.004	1.485
الرأس والعنق	0.24%	0.33%	52.50%	47.91%	0.229	0.311
الجذع	1.5%	1.2%	78.0%	34.2%	1.359	1.178
اليدين	0.26%	0.13%	90.00%	33.22%	0.482	0.22
القدمين	0.72%	35.00 %	94.80%	39.20%	0.682	0.582

Test Statistics [a]

	الطرفين العلويين	الطرفين السفليين	الرأس والعنق	الجذع	اليدين	القدمين
Z	−2.246−[b]	−2.272−[b]	−4.92−[b]	−2.423−[b]	−1.818−[b]	−1.323−[b]
Asymp. Sig. (2−tailed)	0.06	0.043	0.003	0.055	0.069	0.077
النتيجة /المرحلة الخامسة	لا يوجد فروق	يوجد فروق	يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق	لا يوجد فروق

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الطرفين العلويين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.06 أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الخامسة بالنسبة للطرفين العلويين أي (لايوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الطرفين السفليين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.043 أصغر من القياسية 0.05 **وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الخامسة بالنسبة للطرفين السفليين أي (يوجد تحسن).**

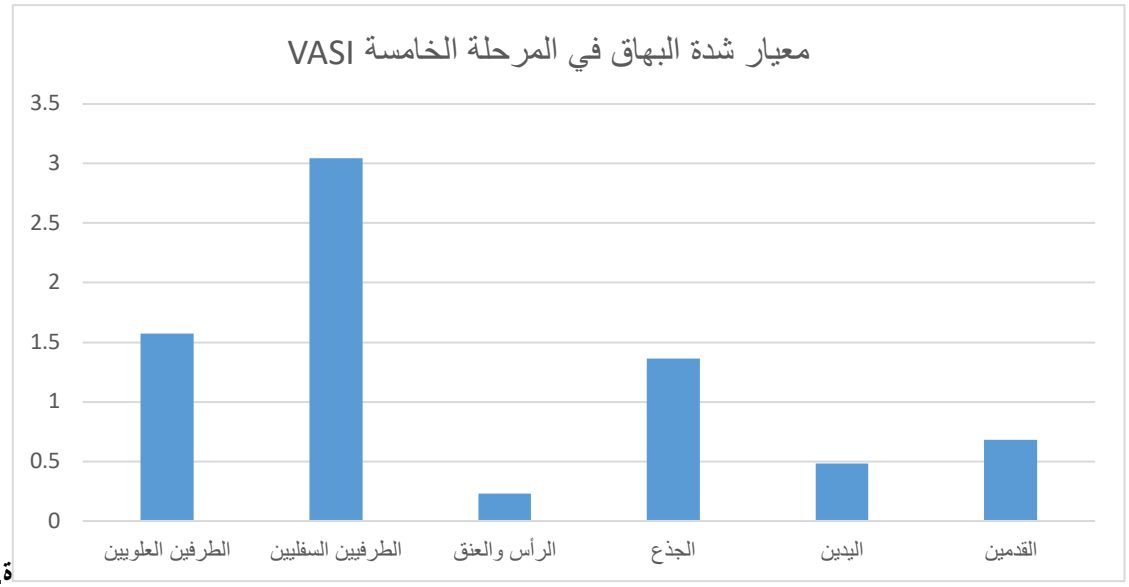
يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الرأس والعنق حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.003 أصغر من القياسية 0.05 **وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الخامسة بالنسبة للرأس والعنق أي (يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في الجذع حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.055 أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الخامسة بالنسبة للجذع أي (لايوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في اليدين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.06 أكبر من القياسية 0.05 **وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الخامسة بالنسبة لليدين أي (لا يوجد تحسن).**

يبين الجدول المقارنة في فاعلية (جينكوبيلوبا) حسب VASI في القدمين حيث نجد أن الدلالة الإحصائية للفروق 0.07 أكبر من القياسية 0.05 وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيمة VASI في المرحلة الخامسة بالنسبة للقدمين أي (لا يوجد تحسن).**

المخطط البياني رقم (8) معيار شدة البهاق (Vitiligo Area Severity Index) VASIفي المرحلة الخامس



ة.

قيم ال vasi كل المراحل لكل الجس

Std±	Mean	
0.543	1.577	VASI الكامل لكل الجسم المرحلة الاولى
0.569	1.570	VASI الكامل لكل الجسم مرحلة الثانية
0.586	1.537	VASI الكامل لكل الجسم المرحلة الثالثة
0.622	1.506	VASI الكامل لكل الجسم المرحلة الرابعة
0.622	1.505	VASI الكامل لكل الجسم المرحلة الخامسة

نلاحظ أن VASI تغير بين الزيارة الأولى والزيارة الخامسة من 1.577 ل 1.505 مع قيمة إحصائية ل (P-Value 0.433) أكبر من القيمة القياسية 0.05 وبالتالي لايوجد فروق إحصائية بين قيمة VASI في الزيارة الأولى والخامسة.

الفروق في التحسن حسب VASI والنمط الضوئي:

من خلال اختبار One Way ANova لمقارنة قيم (VASI) حسب النمط اللوني في كل مكان من العلاج

الجدول رقم (10) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق في التحسن حسب VASI ونمط اللوني

ANOVA

Sig.	F	Mean Square	df	Sum of Squares		
0.757	0.470	8011	4	32043	Between Groups	مساحة البهاق الطرفين العلويين
		17042	31	528305	Within Groups	
			35	560348	Total	
0.589	0.713	16261	4	65044	Between Groups	مساحة البهاق الطرفين السفليين
		22801	31	706829	Within Groups	
			35	771873	Total	

مساحة البهاق الرأس والعنق	Between Groups	7980	4	1995	2.375	0.074
	Within Groups	26042	31	840		
	Total	34022	35			
مساحة البهاق للجذع	Between Groups	99983	4	24996	2.177	0.095
	Within Groups	355882	31	11480		
	Total	455865	35			

يبين الجدول أن دالات الاختبار الفروق (P-Value) أكبر من 0.05 في كل مكان من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة التحسن حسب VASI والنمط اللوني عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05).**

الفروق في التحسن حسب VASI والجنس:

من خلال اختبار Kruskal-Wallis H لمقارنة قيم (VASI) حسب الجنس في كل مكان من العلاج

الجدول رقم (11) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق في التحسن حسب VASI والجنس

	الجنس	N	Mean	Std. Deviation	Kruskal-Wallis H	p-value
مساحة البهاق للطرفين العلويين	**ذكر**	12	169.04	163.54	0.014	0.906
	أنثى	24	151.47	107.07		
مساحة البهاق للطرفين السفليين	**ذكر**	12	337.92	143.23	1.587	0.208
	أنثى	24	281.75	150.50		
مساحة البهاق للرأس والعنق	**ذكر**	12	12.71	16.22	0.935	0.334
	أنثى	24	28.06	35.66		
مساحة البهاق للجذع	**ذكر**	12	159.19	158.60	0.223	0.636
	أنثى	24	120.08	99.79		

يبين الجدول أن دالات الاختبار الفروق (P-Value) أكبر من 0.05 في كل مكان من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة التحسن حسب VASI والجنس عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05).**

- **الفروق في التحسن حسب VASI والفئة العمرية للمريض:**

من خلال اختبار One Way ANova لمقارنة قيم (VASI) حسب الفئة العمرية في كل مكان من العلاج.

الجدول رقم (12) الدالات الإحصائية لاختبار الفروق في التحسن حسب VASI والعمر

Sig.	F	Mean Square	df	Sum of Squares		
0.465	0.546	8849	1	8849	Between Groups	مساحة البهاق الطرفين العلويين
		16221	34	551499	Within Groups	
			35	560348	Total	
0.502	0.460	10313	1	10313	Between Groups	مساحة البهاق الطرفين السفليين
		22399	34	761560	Within Groups	
			35	771873	Total	
0.245	1.398	1343	1	1343	Between Groups	مساحة البهاق الرأس والعنق
		961	34	32679	Within Groups	
			35	34022	Total	
0.072	3.451	47730	1	47730	Between Groups	مساحة البهاق للجذع
		13831	34	470257	Within Groups	
			35	517988	Total	

يبين الجدول أن دالات الاختبار الفروق (P-Value) أكبر من 0.05 في كل مكان من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة التحسن حسب VASI والعمر عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05).**

الفحص المخبري:

تمت مقارنة النتائج المخبرية (تعداد الصفيحات – PTT – INR) بين الزيارة الأولى والزيارة الرابعة، كما يبينه الجدول التالي:

حيث يحوي الجدول على كل من القيم: القيمة الصغرى، القيمة العظمى، الانحراف المعياري، المتوسط الحسابي، والـ P-value.

الجدول رقم (13) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لنتائج الفحص المخبري ونتائج مقارنة المتوسطات في الزيارة الأولى والرابعة

		N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum	P-Value
					Lower Bound	Upper Bound			
تعداد الصفيحات	الزيارة الأولى	36	265	69.5	234.6	282.3	184.0	412.0	0.155
	الزيارة الأخيرة	36	272	83.2	246.9	304.2	173.0	419.0	
PTT	الزيارة الأولى	36	42.2	8.2	39.4	45.0	28.0	53.0	0.141
	الزيارة الأخيرة	36	42.0	8.4	30.9	33.5	26.0	40.0	
INR	الزيارة الأولى	36	1.1	0.2	1.0	1.2	0.6	1.5	0.132
	الزيارة الأخيرة	36	1.1	0.2	0.9	1.0	0.6	1.3	

من الجدول السابق نجد:

- تعداد الصـفيحات: نجد أن قيمة المعنوية الإحصـائية (P-Value = 0.155) أكبر من مسـتوى الدلالة الإحصـائية (0.05)، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصـائية بين تعداد الصـفيحات بين الجلسـة الأولى والجلسة الأخيرة.

- PTT: نجد أن قيمة المعنوية الإحصـائية (P-Value = 0.141) أكبر من مسـتوى الدلالة الإحصـائية (0.05)، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصـائية بين PTT بين الجلسـة الأولى والجلسـة الرابعة.

- INR: نجد أن قيمة المعنوية الإحصـائية (P-Value = 0.132) أكبر من مسـتوى الدلالة الإحصـائية (0.05)، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصـائية بين INR بين الجلسـة الأولى والجلسـة الرابعة.

مناقشة النتائج:

شملت الدراسة 36 مريض تراوحت أعمارهم بين بين 13 و53 سنة، كان منهم 12 ذكر (33.3%) و28 أنثى (66.7%) تم إعطاؤهم دواء الجينكوبيلوبا بجرعة 60 ملغ مرتين يومياً لمدة 4 أشهر.

الفئة العمرية الأكثر تواتراً كانت دون الـ 30 سنة حيث كانت النسبة 66.7% في حين كانت نسبة الأعمار بين 31–61 سنة 33.3%.

بالنسبة للنمط الضوئي فإنَّ النمط الضوئي الأكثر انتشاراً كان النمط الثالث بنسبة 47.2% يليه الثاني والرابع كل منهما بنسبة 22.2%.

وبالرجوع إلى نتائج الدراسة نجد: أنه ومن خلال معطيات الزيارة الأخيرة كان معيار VASI لكل من الرأس والعنق والطرفين السفليين أظهر قيم ذات دلالة إحصائية باعتبار الـ P–VALUE أصغر من 0.05 وبالتالي هذا يظهر وجود تحسن في زوال التصبغ.

بينما لم يكن لمعيار VASI قيم ذات دلالة إحصائية أثناء الزيارة الخامسة للمرضى لكل من اليدين والقدمين والجذع والطرفين العلويين فكانت قيمة الـ P–VALUE أكبر من 0.05 وبالتالي هذا يعني أنه لم يكن هناك تحسن أو عود تصبغ للآفات المدروسة.

نلاحظ أن VASI تغير بين الزيارة الأولى والزيارة الخامسة من 1.577 ل 1.505 مع قيمة إحصائية ل (P-Value 0.433) أكبر من القيمة القياسية 0.05 وبالتالي لايوجد فروق إحصائية بين قيمة VASI في الزيارة الأولى والخامسة.

من خلال النتائج والإحصاء المذكور آنفاً تم الوصول إلى نتيجة مفادها أن عود التصبغ كان بنسبة قليلة 25% عند 25٪ من المرضى من المرضى وإنَّ عود التصبغ الموصوف والمحدد بهذه النسبة كان جزئياً بحسب ما دلَّ عليه معيار VASI في حين أنَّ 75% من المرضى لم يحققوا أي تحسن أو عود تصبغ. لم نلحظ من خلال الإحصاء أي فروق إحصائية بين درجة التحسن والعمر أو الجنس أو النمط اللوني.

أيضاُ بالنظر إلى نتائج الدراسة نلاحظ أنه **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة التحسن حسب VASI والجنس عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05).**

من حيث الفئة العمرية **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة التحسن حسب VASI والعمر عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05).**

أما من ناحية النمط اللوني **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة التحسن حسب VASI والنمط اللوني عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05).**

بالنسبة إلى الآثار الجانبية اشتكى مريض واحد من صداع متقطع في الأسبوع الأول للمعالجة استجاب بسرعة على المسكنات العادية واختفى في الأسبوع الثاني بدون أي أعراض أو علامات مرضية أخرى لديه.

كما شوهدت حالة واحدة من حدوث فرط تصبغ في أماكن البقع البهاقية.

في دراسة مشابهة لرسالتنا أجريت عام 2009, كانت الدراسة مفتوحة وغير عشوائية, في ضاحية غربية من منطقة تورنتو الكبرى (GTAL) من شهر مايو إلى نوفمبر 2009, حيث كان هدف الدراسة أيضاً تحديد مدى فعالية دواء GINKO BILOBA في معالجة البهاق الشائع. تم أخذ 12 مريض مشارك على مدى 3 أشهر. أكمل 75% من المرضى الدراسة.شملت الدراسة الكندية 8 إناث مقابل 4 من الذكور حيث كانت أنماطهم

الجلدية: مريض نمط I، والبقية نمط V/ IV.

أعطي المرضى جرعة 60 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 أشهر. مالايقل عن 25% من المشاركين حققوا إعادة تصبغ بنسبة 30%. تم تقييم البقع البهاقية في الدراسة الكندية بمقياس VASI وشملت الدراسة نفس معايير الدخول والإستبعاد التي أخذناها في دراستنا، حيث كان الاختلاف الوحيد أن المدة التي درسنا فيها المرضى أطول، فيما يلي الجدول (14)التي توضح المقارنة بين دراستنا والدراسة الكندية:

المقارنة من حيث:	دراستنا	الدراسة الكندية [99]
مكان الدراسة	مشفى الأمراض الجلدية والزهرية جامعة دمشق	جامعة تورونتو كندا كلية الطب البشري
عدد المرضى	36	12
الإناث	24	8
الذكور	12	4
أنماط الجلد	I:0 II:6 III:24 IV:5 V:1 VI:0	I:1 II:0 III:0 IV:2 V:9 VI:0
العرق	قوقازي	قوقازي:2 أسيا الجنوبية:9 أمريكا الجنوبية:1

.

الجدول التالي نوضح المقارنة بين الدراسة العالمية ودراستنا:

البروتوكول العلاجي	120 ملغ مقسمة على جرعتين بفاصل 12 ساعة بينهما لمدة 4أشهر	120ملغ مقسمة على 3جرعات بفاصل 8ساعات بينهم لمدة 3أشهر
نسبة المرضى الذين حققوا تحسن	25%حققوا إعادة تصبغ بنسبة 25٪	25%من المرضى حققوا إعادة تصبغ بنسبة 30%
VASI	تغير VASI بمقدار 0.072 من 1.577 ل 1.505 مع قيمة إحصائية ل (P0.433)	تحسن VASIبمقدار 0.5من 5ل4.5 (P0.021)
الآثار الجانبية	صداع حالة واحدة	إسهال حالة واحدة

في دراسة أخرى أجريت في الهند في قسم الأمراض الجلدية، معهد الدراسات العليا للتعليم والبحوث الطبية عام 2003 على 52 مريض خرج من الدراسة 5 مرضى وبالتالي تمت الدراسة على 47 مريض ثم تم تقسيمهم إلى مجموعتين A و B المرضى في المجموعة A تم إعطاؤهم كبسول جينكوبيلوبا 40 ملغ 3مرات يومياً وأعطي المرضى في المجموعة B دواء وهمي نفس الكبسولة تحوي على سكر أيضاً على ثلاث جرعات مقسمة عن طريق الفم لمدة 6أشهر. تم دراسة البقع البهاقية التي لاتزيد مساحة زوال التصبغ فيها عن 10 cm2 تم تسجيل عودة التصبغ كحد أدنى (25٪)، متوسط (50٪)، ملحوظ (75٪)، إعادة تصبغ كامل .

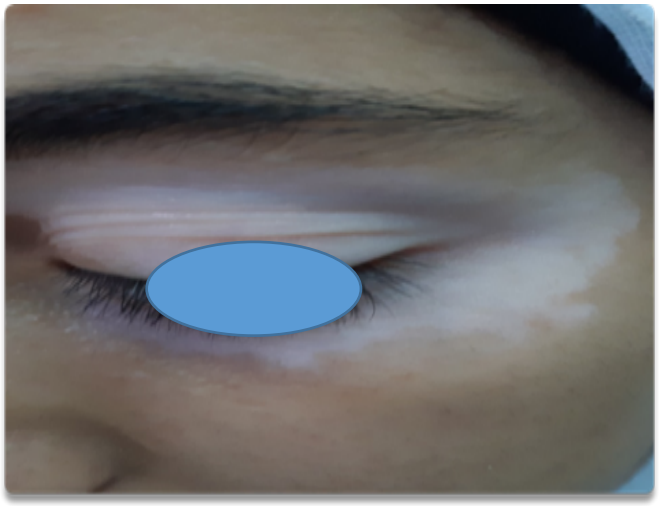
وفيما يلي جدول(15) يقارن دراستنا مع الدراسة الهندية:

	دراستنا	الدراسة الهندية[1]
المكان	مشفى الأمراض الجلدية والزهرية دمشق	قسم الأمراض الجلدية – معهد الدراسات العليا والبحوث التعليمية الهند
عدد المرضى	36 مريض	47 مريض
الإناث	24	23
الذكور	12	15
نمط البهاق	شائع عند كل المرضى	المجموعة A بؤري :9 شائع:9 وجهي طرفي:7 المجموعةB بؤري:10 شائع :6 وجهي طرفي:6
البقع المأخوذة للدراسة	لاتقل مساحة التصبغ عن 3 سم^2	لا تزيد مساحة زوال التصبغ عن 10 سم^2
برتوكول العلاج	2 حبة عيار الحبة الواحدة 60 ملغ/يومياً	المجموعة A 3 حبات عيار الحبة الواحدة 40 ملغ /يومياً المجموعة B:دواء غفل
مدة العلاج	4أشهر	6 أشهر
الاثار الجانبية	حالة واحدة عانت من الصداع	حالتان من الغثيان

النتائج	9مرضى حققوا إعادة تصبغ أي 25% من المرضى	10مرضى من المجموعة A حققوا إعادة تصبغ مقابل مريضين من المجموعة B حققوا إعادة تصبغ مماثلة لهم. أي 25.53% من العينة حققو إعادة التصبغ

فيما يأتي صور لبعض المرضى الذين حققوا إعادة تصبغ جزئي:

مريض رقم (1):



الزيارة الأولى



الزيارة الخامسة

مريض رقم (2):



الزيارة الأولى



الزيارة الخامسة

مريض رقم (3):



الزيارة الأولى



الزيارة الخامسة

الخلاصة:

نسبة التصبغ التي حصلنا عليها في دراستنا كانت ضئيلة نوعاً ما وجزئية في معظم الحالات عدا حالة واحدة حققت إعادة تصبغ تام.

التوصيات والمقترحات:

البحث عن سبل جديدة في معالجة البهاق لأنه من الأمراض المسببة لأذى نفسي كبير على المرضى، من خلال تطوير العلاجات المتوافرة وتحقيق نسبة أعلى من عود التصبغ.

إجراءدراسات أكبر على دواءجينكوبيلوبا لمعرفة التراكيز المناسبة لتدبير حالات البهاق التي قد تكون مفتاح لحل مشكلة كبيرة.

المصادر والمراجع:

1- Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. Clin Exp Dermatol. 2003 May;28(3):285-7.
2- Nair BK. Vitiligo--a retrospect. Int J Dermatol. 1978 Nov;17(9):755-7.
3- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 2015 Jul 4;386(9988):74-84.
4- van Geel N, Mollet I, Brochez L, Dutré M, De Schepper S, Verhaeghe E, Lambert J, Speeckaert R. New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. Br J Dermatol. 2012 Feb;166(2):240-6.
5- van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Picardo M, Böhm M, Gawkrodger DJ, Schallreuter K, Bennett DC, van der Veen W, Whitton M, Moretti S, Westerhof W, Ezzedine K, Gauthier Y; VETF members. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. Pigment Cell Melanoma Res. 2011 Jun;24(3):564-73.
6- Howitz J, Brodthagen H, Schwartz M, Thomsen K. Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. Arch Dermatol. 1977 Jan;113(1):47-52.
7- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, van Geel N, Le Poole IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Gauthier Y, Hann SK, Picardo M, Taieb A; Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. Pigment Cell Melanoma Res. 2012 May;25(3):E1-13.
8- Behl PN, Bhatia RK. 400 cases of vitiligo. A clinico-therapeutic analysis. Indian J Dermatol. 1972 Jan;17(2):51-6.
9- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007 May-Jun;73(3):149-56. doi: 10.4103/0378-6323.32708.
10- Abdel-Hafez K, Abdel-Aty MA, Hofny ER. Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. Int J Dermatol. 2003 Nov;42(11):887-92. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01936.x.
11- Singh M, Singh G, Kanwar AJ, Belhaj MS. Clinical pattern of vitiligo in Libya. Int J Dermatol. 1985 May;24(4):233-5.
12- Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, Katsambas A. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. J Am Acad Dermatol. 2012 Jun;66(6):954-8.
13- Silverberg NB. Update on childhood vitiligo. Curr Opin Pediatr. 2010 Aug;22(4):445-52. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833b6ac3.
14- Al-Refu K. Vitiligo in children: a clinical-epidemiologic study in Jordan. Pediatr Dermatol. 2012 Jan-Feb;29(1):114-5.
15- Nordlund JJ. The epidemiology and genetics of vitiligo. Clin Dermatol. 1997 Nov-Dec;15(6):875-8.

16- Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of vitiligo. J Dermatol Sci. 2005 Sep;39(3):137-46.
17- Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. J Dermatol. 2021 Mar;48(3):252-270. doi: 10.1111/1346-8138.15743. Epub 2021 Jan 6.
18- Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, Anstey AV, Ingham J, Young K; Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists; Clinical Standards Department, Royal College of Physicians of London; Cochrane Skin Group; Vitiligo Society. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol. 2008 Nov;159(5):1051-76.
19- Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. Pigment Cell Res. 2004 Jun;17(3):208-14.
20- Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Dutrieux RP, Das PK. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation. J Invest Dermatol. 1993 Jun;100(6):816-22.
21- Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. Mol Diagn. 2004;8(3):141-9.
22- Gowda S, Tillman DK, Fitzpatrick JE, Gaspari AA, Goldenberg G. Imiquimod-induced vitiligo after treatment of nodular basal cell carcinoma. J Cutan Pathol. 2009 Aug;36(8):878-81.
23- Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrodger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. Br J Dermatol. 1994 Aug;131(2):160-5.
24- Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. Arch Physiol Biochem. 2000 Jul;108(3):262-7.
25- Ustun I, Seraslan G, Gokce C, Motor S, Can Y, Ugur Inan M, Yilmaz N. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. Acta Dermatovenerol Croat. 2014;22(2):110-3.
26- AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Nov-Dec;79(6):750-8.
27- Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. J Am Acad Dermatol 2010; 62: 937-41.
28- Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. Postepy Dermatol Alergol. 2016 Aug;33(4):300-2.
29- Oh, S. H., Kim, T., Jee, H., Do, J. E., & Lee, J. H. (2011). Combination treatment of non-segmental vitiligo with a 308-nm xenon chloride excimer laser and topical high-concentration tacalcitol: A prospective, single-blinded, paired, comparative study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *65*(2), 428-430.
30- Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, Ohkawara A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes. J Dermatol Sci. 1997 Sep;15(3):207-13.
31- Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T. Piebaldism. J Dermatol. 2013 May;40(5):330-5. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01583.x. Epub 2012 Jun 1.

32- van Geel, N., Speeckaert, M., Chevolet, I., De Schepper, S., Lapeere, H., Boone, B., & Speeckaert, R. (2013). Hypomelanoses in children. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*, *6*(2), 65–72.

33- van Geel N, Wallaeys E, Goh BK, De Mil M, Lambert J. Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. Br J Dermatol. 2010 Dec;163(6):1186-93.

34- Tomasoni R, Mondino A. The tuberous sclerosis complex: balancing proliferation and survival. Biochem Soc Trans. 2011 Apr;39(2):466-71.

35- Hu SW, Bigby M. Pityriasis versicolor: a systematic review of interventions. Arch Dermatol. 2010 Oct;146(10):1132-40.

36- Blessmann Weber M, Sponchiado de Avila LG, Albaneze R, Magalhães de Oliveira OL, Sudhaus BD, Cestari TF. Pityriasis alba: a study of pathogenic factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002 Sep;16(5):463-8.

37- Ahkami RN, Schwartz RA. Nevus anemicus. Dermatology. 1999;198(4):327-9.

38- Ruiz-Maldonado R. Hypomelanotic conditions of the newborn and infant. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):373-82, ix.

39- Alexis JB,Sarcoidosis presenting as cutaneous hypopigmentation with repeatedly negative skin biopsies.Int J Dermatol 1994;32:44.

40- Sujatha S, Thomas A. Waardenberg syndrome. Indian J Ophthalmol. 1974 Sep;22(3):24-6.

41- Ream M. Hypomelanosis of Ito. Handb Clin Neurol. 2015;132:281-9.

42- Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2003;4(5):315-31.

43- Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. Transl Pediatr. 2017 Oct;6(4):300-312.

44- Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, Pasquariello B, Magliulo G. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. Autoimmun Rev. 2016 Apr;15(4):335-43.

45- Paradisi A, Tabolli S, Didona B, Sobrino L, Russo N, Abeni D. Markedly reduced incidence of melanoma and nonmelanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2014 Dec;71(6):1110-6.

46- Cunha D, Pacheco FA, Cardoso J. Vitiligo: a good prognostic factor in melanoma? Dermatol Online J. 2009 Feb 15;15(2):15.

47- Nordlund JJ, Taylor NT, Albert DM, Wagoner MD, Lerner AB. The prevalence of vitiligo and poliosis in patients with uveitis. J Am Acad Dermatol. 1981 May;4(5):528-36.

48- Chapelle AC, Duchateau E, Locht B. [Vogt-Koyanagi-Harada syndrome]. Revue Medicale de Liege. 2017 Jul;72(7-8):354-357.

49- AlEZZANDRINI AA. MANIFESTATION UNILAT'ERALE DE D'EG'EN'ERESCENCE TAP'ETO-R'ETINIENNE, DE VITILIGO, DE POLIOSE, DE CHEVEUX BLANCS ET D'HYPOACOUSIE [UNILATERAL MANIFESTATIONS OF TAPETO-RETINAL DEGENERATION, VITILIGO, POLIOSIS, GREY HAIR AND HYPOACOUSIA]. Ophthalmologica. 1964;147:409-19. French.

50- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2011 Sep;65(3):473-491. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.061.
51- Ezzedine K, Silverberg N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. Pediatrics. 2016 Jul;138(1):e20154126. doi: 10.1542/peds.2015-4126. Epub 2016 Jun 21.
52- Gokhale BB, Mehta LN. Histopathology of vitiliginous skin. Int J Dermatol. 1983 Oct;22(8):477-80. doi: 10.1111/j.1365-4362.1983.tb02178.x. PMID: 6642834.
53- Kumar Jha A, Sonthalia S, Lallas A, Chaudhary RKP. Dermoscopy in vitiligo: diagnosis and beyond. Int J Dermatol. 2018 Jan;57(1):50-54
54- Agarwal G. Vitiligo: an under-estimated problem. Fam Pract. 1998 Apr;15 Suppl 1:S19-23.
55- Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Br J Dermatol. 1988 Feb;118(2):223-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb01778.x. 3348967.
56- Kohli I, Veenstra J, Hamzavi I. Vitiligo assessment methods - Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment. Br J Dermatol. 2015 Feb;172(2):318-9.
57- Mogawer RM, Mostafa WZ, Elmasry MF. Comparative analysis of the body surface area calculation method used in vitiligo extent score vs the hand unit method used in vitiligo area severity index. J Cosmet Dermatol. 2020 Oct;19(10):2679-2683. doi: 10.1111/jocd.13311. Epub 2020 Feb 3.
58- Taïeb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res. 2007 Feb;20(1):27-35. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00355.x. PMID: 17250545.
59- Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, Eleftheriadou V, Ezzedine K. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 24;(2):CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5.
60- McDonald PB, Zapata L, Rodrigues M. Sunscreen habits and skin cancer rates in patients with vitiligo in Australia. Australas J Dermatol. 2018 Nov;59(4):346-348. doi: 10.1111/ajd.12799. Epub 2018 Feb 27.
61- Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. Australas J Dermatol. 2015 May;56(2):85-92. doi: 10.1111/ajd.12256. Epub 2014 Dec 13.
62- Cockayne SE, Messenger AG, Gawkrodger DJ. Vitiligo treated with topical corticosteroids: children with head and neck involvement respond well. J Am Acad Dermatol. 2002 Jun;46(6):964-5. doi: 10.1067/mjd.2002.120576.
63- Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec;18(6):733-744. doi: 10.1007/s40257-017-0298-5.
64- Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Vitiligo: an update on systemic treatments. Clin Exp Dermatol. 2021 Mar;46(: 33350506.
65- Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA

expression of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol. 2004 Jul;51(1):52-61. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.031.

66- Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. Clin Exp Dermatol. 2004 Nov;29(6):589-92. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01632.x.

67- Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP, Ortonne JP. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol. 2004 Sep;140(9):1065-9. doi: 10.1001/archderm.140.9.1065.

68- Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. Arch Dermatol. 2006 Feb;142(2):252-3. doi: 10.1001/archderm.142.2.252. PMID: 16490866.

69- Woo DK, James WD. Topical tacrolimus: a review of its uses in dermatology. Dermatitis. 2005 Mar;16(1):6-21.

70- Khullar G, Kanwar AJ, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 May;29(5):925-32.

71- Ada S, Sahin S, Boztepe G, Karaduman A, Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005 Apr;21(2):79-83.

72- Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Mar;20(3):269-73.

73- Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. Response of vitiligo to PUVA therapy in Saudi patients. Int J Dermatol. 2005 Jul;44(7):556-8. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02014.x.

74- Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. Pigment Cell Melanoma Res. 2009 Feb;22(1):42-65.

75- Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, Ezzedine K, Gauthier Y, Gawkrodger DJ, Jouary T, Leone G, Moretti S, Nieuweboer-Krobotova L, Olsson MJ, Parsad D, Passeron T, Tanew A, van der Veen W, van Geel N, Whitton M, Wolkerstorfer A, Picardo M; Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europe´enne des Me´decins Spe´cialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. Br J Dermatol. 2013 Jan;168(1):5-19.

76- Jansen T, Megahed M, Hölzle E, Plewig G. Provocation of porphyria cutanea tarda by KUVA-therapy of vitiligo. Acta Derm Venereol. 1995 May;75(3):232-3.

77- Jansen T, Megahed M, Hölzle E, Plewig G. Provocation of porphyria cutanea tarda by KUVA-therapy of vitiligo. Acta Derm Venereol. 1995 May;75(3):232-3.

78- Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. J Am Acad Dermatol. 2009 Mar;60(3):470-7.

79- Dogra S, Kanwar AJ. Narrow band UVB phototherapy in dermatology. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004 Jul-Aug;70(4):205-9.
80- Manu Sehrawat, Tarlok Chand Arora, etal. Correlation of Vitamin D Levels with Pigmentation in Vitiligo Patients Treated with NBUVB Therapy. 2014, 6 pages
81- Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. Dermatology. 1995;190(3):223-9.
82- Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients. Br J Dermatol. 2005 May;152(5):981-5.
83- Sarveswari KN. Cosmetic camouflage in vitiligo. Indian J Dermatol. 2010 Jul-Sep;55(3):211-4.
84- Lei TC, Hearing VJ. Deciphering skin re-pigmentation patterns in vitiligo: an update on the cellular and molecular events involved. Chin Med J (Engl). 2020 May 20;133(10):1231-1238.
85- Nowroozpoor Dailami K, Hosseini A, Rahmatpour Rokni G, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Sadeghi Z, Ghasemzadeh Diva SM, Goldust M, Lotti T, Vojvodic A, Goren A, Sonthalia S, Rathod D. Efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyelid vitiligo: A randomized, double-blind clinical trial study. Dermatol Ther. 2020 Jan;33(1):e13175.
86- Konstantinova VA, Olisova OY, Gladko VV, Burova EP. Vitiligo - New Treatment Approach. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019 Dec 18;12:911-917.
87- Falabella R. Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis. Clin Exp Dermatol. 2004 Jan;29(1):105-6.
88- Khandpur S, Sharma VK, Manchanda Y. Comparison of minipunch grafting versus split-skin grafting in chronic stable vitiligo. Dermatol Surg. 2005 Apr;31(4):436-41.
89- Pandya V, Parmar KS, Shah BJ, Bilimoria FE. A study of autologous melanocyte transfer in treatment of stable vitiligo. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2005 Nov-Dec;71(6):393-7.
90- O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs. Arch Fam Med. 1998 Nov-Dec;7(6):523-36.
91- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006–. Ginkgo. 2021 May 17.
92- Naderi GA, Asgary S, Jafarian A, Askari N, Behagh A, Aghdam RH. Fibrinolytic effects of Ginkgo biloba extract. Exp Clin Cardiol. 2005 Summer;10(2):85-7.
93- White HL, Scates PW, Cooper BR. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. Life Sci. 1996;58(16):1315-21.
94- Kim SJ. Effect of biflavones of Ginkgo biloba against UVB-induced cytotoxicity in vitro. J Dermatol. 2001 Apr;28(4):193-9.
95- Woelk H, Arnoldt KH, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGb 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Psychiatr Res. 2007 Sep;41(6):472-80.
96- Marcilhac A, Dakine N, Bourhim N, Guillaume V, Grino M, Drieu K, Oliver C. Effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract or Ginkgolide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. Life Sci. 1998;62(25):2329-40.

97- Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761. Pharmacopsychiatry. 2003 Jun;36 Suppl 1:S56-61.
98- Jezova D, Duncko R, Lassanova M, Kriska M, Moncek F. Reduction of rise in blood pressure and cortisol release during stress by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in healthy volunteers. J Physiol Pharmacol. 2002 Sep;53(3):337-48.
99- Szczurko, O., Shear, N., Taddio, A. *et al. Ginkgo biloba* for the treatment of vitilgo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med* **11,** 21 (2011).
100- Silva-Palacios A, Ostolga-Chavarría M, Zazueta C, Königsberg M. Nrf2: Molecular and epigenetic regulation during aging. Ageing Res Rev. 2018 Nov;47:31-40.
101- Jian Z, Li K, Song PU, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H2O2-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. J Invest Dermatol. 2014;134:2221-2230.
102- Xin QQ, Liu Y, Yang L, Fu CG, Chen KJ. [Ginkgo preparations of Chinese medicine and treatment of diabetes: mechanisms and clinical applications]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2014 Dec;39(23):4509-15. Chinese.
103- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. JAMA. 2001 Jul 11;286(2):208-16. doi: 10.1001/jama.286.2.208.
104- Harms SL, Garrard J, Schwinghammer P, Eberly LE, Chang Y, Leppik IE. Ginkgo biloba use in nursing home elderly with epilepsy or seizure disorder. Epilepsia. 2006 Feb;47(2):323-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00424.x.

Abstract

Aim of the study: This research aims to study the effectiveness of Ginkgo biloba in treating Vitiligo in patients who have been referred to the Dermatology and Venereal Diseases Hospital, Faculty of Medicine, Damascus University, in addition to the side effects of this treatment.

Methods: The study was conducted in the form of a prospective, randomized, unblinded, controlled study. The sample included 36 patients who attended the dermatology hospital and who fulfilled the admission conditions and criteria. Consent was obtained for the use of images and graphical analysis was carried out using the statistical analysis software.

Results: males' percentage was (33.3%), while females were (66.7%). The most frequent age group was under 30 with 66.7%. The most common dermal type was the third type with 47.2%, followed by the second and fourth, each with 22.2%. Through the data of visit N5, the VASI criterion for both the lower extremities and the head neck, showed statistically significant values, and therefore this indicates an improvement in depigmentation. While the VASI standard did not have statistically significant values for each of the hands, feet, trunk, and upper extremities that is, there was no improvement. Repigmentation was as low as 25%. We did not notice through the statistics any statistical differences between the degree of improvement and age, sex or color pattern.

Conclusion: Our study included 36 patients with common vitiligo who were treated with Ginkobiloba 120 mg in 2 divided doses daily for 4 months, 25% achieved repigmentation, while 75% achieved no change. both the head and neck and the lower extremities showed statistically significant values The percentage of pigmentation that we obtained in our study was rather small and partial 25% except for one case. This case calls for focus on how to derive the greatest benefit from the drug.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of medicine

Dermatology and Venereal Diseases Department

The efficacy of Ginkobiloba in the treatment of Vitiligo Vulgaris

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology and Venereal Diseases Department

by

Salma Nidal Alia

Supervised by

Prof. Omar Lila

Department head

Prof. Nidal Hamadi

Year 2021