الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية سلفات الزنك الفموي 5 ملغ/كغ/يوم وحمض الصفصاف بتركيز2% مع الكحول الموضعي في علاج الحاصة البقعية

Comparative Study Of Oral Zinc Sulphate 5mg/kg/day and Topical Salicylic Acid 2%in Alcohol in the treatment of Alopecia Areata

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد الدكتورة : رهف غسان عطيّة

إشراف: أ.م.د منال صلاح الدين محمد

برئاسة: أ.م.د أيهم بدران

عام 2020-2021م

كلمة شكر

بسم الله الرحمن الرّحيم، والحمدُلله ربّ العالمين الذي وفّقني وأعانني على إنهاء هذا البحث والخروج به بهذه الصورة المتكاملة، فبالأمس القريب بدأنا مسيرتنا التعليمية ونحن نتحسّسُ الطريق برهبةٍ وارتباكٍ، فرأينا أنّ اختصاص الأمراض الجلدية هدفاً سامياً وغايةٌ تستحقُّ السير لأجلها... وانطلاقاً من مبدأ أنّه لا يشكرُ الله من لا يشكر الناس، فإنني أتوجّه بالشكر الجزيل للأستاذة الدكتورة منال صلاح الدين محمّد لتفضلها بالإشراف على هذا البحث، حيث كانت لها بصمات واضحة من خلال توجيهاتها وانتقاداتها البنّاءة ودعمها الأكاديمي، وأتوجّه بشكر خاص للأستاذ الدكتور أيهم بدران رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية والأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة ومناقشة هذا البحث ولكل أستاذٍ ومشرفٍ في قسم الأمراض الجلدية على مساعدتهم وإرشاداتهم طوال فترة الدّراسة....

وأخيراً أودّ أن أشكر عائلتي على صبرهم ومساندتهم وتشجيعهم لي دوماً....

إهداء

عندما كنتُ صغيرةً حملتني أكتافُك...تعلَّمتُ الوقوفَ ممسكةً بيدكَ،
والمشي في ظلّكَ...
أما اليوم فلا يسعني سوى حملك في قلبي...
إلى الحاضرِ رغمَ قسوةِ غيابه...
إلى الذي لاحاجةَ لمقعدهِ بين الحضور ، وفي الرّوح لهُ كلُّ الحضور....
إلى الحبيب الذي كان نعيمي الأولَّ في الحياة، وصار النعيم
والشقاء معاً...
أهديك اليوم نجاحي هذا وكلَّ دموعِ الفرحِ والافتقاد...
اكتبه لكَ وحدكَ....ويقرؤهُ الكلّ سواكَ....

إلى روح والدي الحبيب...

فهرس المحتويات:

الموضوع	الصفحة
الباب الأول الدراسة النظرية	5
الحاصة البقعية، الوبائيات، الإمراضية، التظاهرات السريرية، التشخيص والعلاج	6
نبذة عن الزنك	30
نبذة عن حمض الصفصاف	32
الباب الثاني الدراسة العملية	33
كيفية إجراء الدراسة	41
الدراسة الوصفية والإحصائية	43
دراسة النتائج الإحصائية	51
الباب الثالث النتائج والمناقشة	62
الباب الرابع المقارنة مع الدراسات الأخرى	67
الباب الخامس المقترحات والتوصيات	70
الباب السادس المراجع	72

الباب الأول
الدراسة النظرية

الحاصّة البقعيّة

التعريف والاسم: [1]

الحاصّة البقعيّة مرض التهابي مزمن شائع الحدوث، يسبب فقدان أشعار غير مندّب.
تتراوح شّدة المرض من بقع صغيرة خالية من الأشعار تتراجع عفوياً إلى حاصّة كلّية ذات إنذار سيء، وقد تصاب الأظافر أيضاً.
تشير أدلّة حديثة إلى أنّ الحاصّة البقعيّة تحدث بآلية مناعيّة متواسطة بالخلايا اللمفاوية التائيّة عند أشخاص مؤهبين وراثيّاً، وتعمل العوامل البيئية كمحرّض لإطلاق المرض.

مقدمة و وصف عام:

أول من وصف الحاصة البقعيّة كان الطبيب الروماني Celsus (بين 25 قبل الميلاد – 50 بعد الميلاد) حيث وصف نوعين من فقدان الأشعار:
- الأول: أطلق عليه اسم حاصة alopecia ينتشر دون شكل محدّد، ويصيب أشعار الفروة والذقن.
- الثاني: أطلق عليه الثعبانية ophiasis تبدأ في القسم القفوي من الرأس، وتزحف باتجاه الأذنين.

استُخدم مصطلح الحاصّة البقعيّة alopecia areata أوّل مرّة من قبل Sauvages عام 1763.

وصف روبرت ويلان Robert Willan بالأدب الإنكليزي الحاصّة البقعيّة تحت عنوان (Porrigo decalvans)، ووضّح ذلك توماس باتمان Thomas Bateman في الصفحة XL من أطلسه في عام 1819 م [1] (صورة رقم 1).



صورة رقم (1) الحاصّة البقعيّة (Porrigo decalvans) لوحة من أطلس توماس باتمان، الملخص العلمي للأمراض الجلدية 1819 [1] .

ذُكر أول تفصيل قديم للمرض عبر هيبرا وكابوزي Habra and Kaposi [2]، وتحوي الكتب الحديثة إلى الآن العديد من النواحي التي ذكراها مثل المظاهر السريرية وسير المرض والاستجابة على العلاج.

الأفكار الأولى عن أسباب الحاصة البقعيّة عديدة، وتضمّنت الإنتانات وأسباب استقلابية ووعائية وعصبيّة وعصبيّة ذاتيّة. اقتُرح حديثاً أن الحاصة البقعيّة هي مرض مناعيّ ذاتيّ، وكان أوّل من اقترح ذلك روثمان Rothman عند مناقشة ورقة بحث مقدّمة من فان سكوت Van Scott [3] .

الوبائيات:

<u>الحدوث والانتشار:</u>

يتراوح معدّل حدوث الحاصة البقعيّة في الولايات المتّحدة الأميريكيّة 0.1-0.2% ، مع نسبة خطورة تطور حاصّة بقعيّة خلال الحياة 1.7 % [4].

- لايوجد اختلاف بين الأعراق [5] .

العمر:

تبدأ الحاصة البقعيّة في أي عمر، وغالباً ماتبدأ قبل عمر 40 سنة، مع ذروة حدوث بين العقدين الثاني والرابع[5] .

يشخّص المرض عادة عند الذكور بمرحلة الطفولة، بينما النساء بمرحلة المراهقة، ويكون لديهم إمكانيّة أكبر للترافق مع الإصابة الظفرية والأمراض المناعيّة الذاتيّة [6] .

الجنس:

تحدث بنسبة متساوية بين الجنسين[5].

الأمراض المرافقة: [1]

تترافق الحاصّة البقعيّة مع العديد من الأمراض المناعيّة الذاتيّة. بما في ذلك التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي والذئبة الحمامية والبهاق والصداف .

لا يوجد زيادة في نسبة الإصابة بالداء السكري نمط 1 لدى المرضى المصابين بالحاصّة البقعيّة مقارنة مع الأصحّاء ، ولكن داء السكري نمط 1 أكثر شيوعاً من المتوقّع لدى أقارب مرضى الحاصّة البقعيّة مما يشير إلى وجود تأثير حماية من الطفرة الجينية لداء السكري.

كما يشيع ترافقها مع المرض التأتبي ، وخاصة الإكزيما التأتبيّة ، وتكون الإصابة باكرة الحدوث مع أشكال شديدة من فقدان الأشعار.

الفيزيولوجيا المرضيّة:

يوجد العديد من الأدلّة على أن الحاصة البقعيّة مرض مناعيّ ذاتيّ [7]ومنها:

1. زيادة تواتر حدوث الأمراض المناعيّة الذاتيّة بالترافق مع الإصابة بالحاصّة االبقعيّة.
2. زيادة تواتر وجود أضداد مناعيّة ذاتيّة نوعيّة ضدّ عضو محدّد لدى مرضى الحاصّة البقعيّة.
3. زيادة تواتر وجود أضداد ضدّ جريب الشعرة في مصل مرضى الحاصّة البقعيّة، وعلى الرّغم من ذلك فإن هذه الأضداد لا ترتبط مع جريب الشعرة في الأحياء In vivo، وآليّتها

المرضية غير معروفة بشكل واضح.

-تتميّز الآلية المرضيّة بارتشاح بصلة الشعرة بخلايا لمفاويّة تائيّة مفعّلة.

-زوال الخلايا اللمفاوية التائيّة المساعدة CD4 والخلايا اللّمفاوية التائيّة السّامة CD8 في التجارب على الحيوانات يؤدي إلى عودة نمو الأشعار[8].

-يتشارك مرضى الحاصّة البقعيّة بالجينات مع أمراض مناعيّة ذاتيّة عديدة وبالتحديد بجينات معقّد التوافق النسيجي الكبير Major Histocompatibility Complex (MHC) [1].

الامتياز المناعيّ:

يكون التعبير عن معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1 غائباً أو قليلاً جدّاً في الجزء السّفلي من ظهارة الجريب الشعري.

أدّى هذا إلى مفهوم أنّ جريب الشّعرة كغيره من الأنسجة (الحجرة الأمامية للعين، الخصية) هي مواقع امتياز مناعيّ، مع وجود خطر منخفض لحصول جذب للخلايا اللمفاويّة التائيّة السّامة CD8 المفعّلة ذاتيّاً، والتي تتعرّف على المستضدّ بالتعاون مع معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1.

يؤدي انخفاض تنظيم معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1 إلى هجمات عبر الخلايا القاتلة القاتلة الطبيعيّة Natural killers (NK) المبرمجة للتخلّص من الخلايا التي لا يوجد على سطحها معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1 .

يُحمى جريب الشّعرة من هذا التأثير عبر تخفيض التنظيم، وقلّة التعبير عن الروابط التي تحرّض تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعيّة، وعبر إفراز جزيئات تثبّط تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعيّة والخلايا اللمفاويّة التائيّة [1] .

اقتُرح أنّ الأشخاص المؤهّبين لتطوير حاصّة بقعيّة تعمل لديهم الوسائط قبل الالتهابيّة مثل الإنترفيرون غاما (INF-Y) على تحريض زيادة التعبير عن بروتينات معقّد التوافق النسيجي الكبير، وزيادة روابط تفعيل الخلايا القاتلة الطبيعيّة مثل MICA,ULNP3 في الجريب، وهذا يؤدي إلى انهيار الامتياز المناعي لجريب الشعرة ومهاجمته من قبل الخلايا اللمفاويّة التائيّة[9].

تفرز الخلايا اللمفاويّة التائيّة السّامة الإنترفيرون غاما، مما يؤدي إلى تحرير الإنترلوكين 15 (IL. 15Ra) من قبل الخلايا الكيراتينية لجريب الشعرة وهذا بدوره يؤدي إلى تحريض واستمرار التفعيل الذاتيّ للخلايا اللمفاويّة التائيّة السّامة CD8 [9].

يقترح تدخّل الإنترفيرون غاما والسيتوكينات(IL2,IL7,IL15,IL21) وجود إشارات موازية عبر سبيل (Janis Kinase JAK)، تدعم هذه الفكرة نتائج دراسة تظهر فعاليّة إيجابيّة لمثبطات (JAK) في نمو الشّعر في التّجارب على الحيوانات وعدد قليل من التّجارب السريريّة على الإنسان[10].

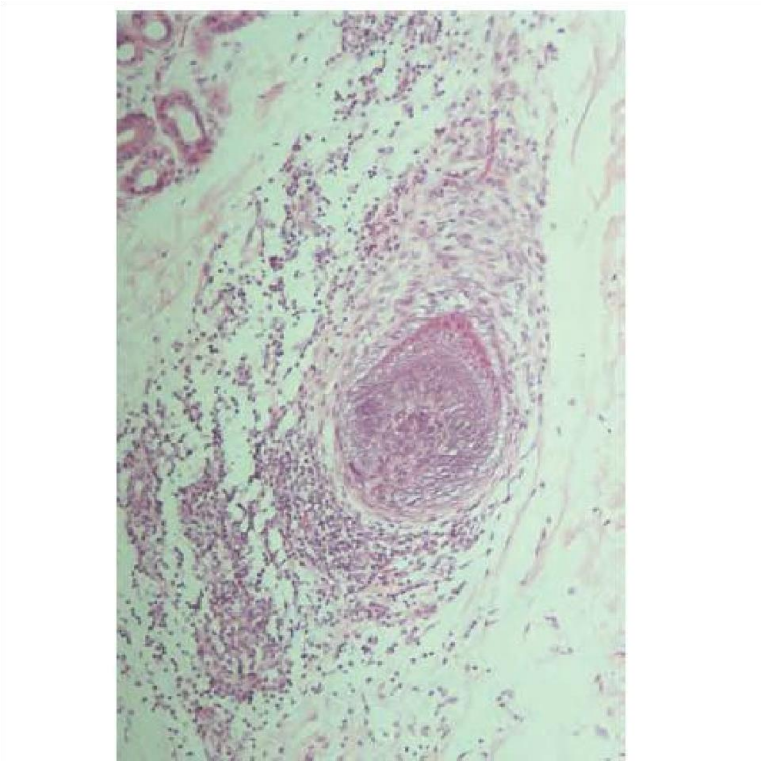
الآليّة المرضية:

تظهر أشعار طور النمو الموجودة في حواف البقع المتّسعة من الحاصّة البقعيّة ارتشاحاً وصفيّاً حول وداخل الجريب، يتركز حول وداخل بصلة الشّعرة يدعى عشّ النّحل swarm of bees [1] (صورة رقم 2)، وهو المظهر النسيجيّ المميّز للحاصة البقعيّة [11].

يتألّف الارتشاح الالتهابيّ بشكل رئيسيّ من خلايا لمفاويّة تائيّة مفعّلة، 60-80% خلايا تائيّة CD4، و20-30% خلايا تائيّة CD8، ومزيج من البالعات وخلايا لانغرهانس وخلايا قاتلة طبيعيّة [12] [13] .

وبالمقارنة مع الحاصّات الندبيّة الالتهابيّة لايوجد ارتشاح التهابيّ حول برزخ جريب الشعرة، حيث تتواجد الخلايا الجذعيّة في الحاصّة البقعيّة [14]، ويفسّر غياب هذا الارتشاح عدم تدمير الأجربة الشعريّة في الحاصّة البقعيّة، وقد يترافق الارتشاح الالتهابيّ حول بصلة جريب الشّعرة وظهارة البصلة مع زيادة التعبير عن مستضدّات معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 1 ونمط 2 وجزيئات الالتصاق داخل الخلويّة Intracellular adhance molecular 1(ICAM-1) [15] [16] [17] .

توجد أعداد طبيعيّة من الأجربة الشعريّة في البقع فاقدة الأشعار بالحاصّة الشاملة، وتتواجد الأجربة الشّعرية بطوري النّمو والرّاحة في هذه الأماكن مع زيادة نسبة أشعار طور الرّاحة بالمقارنة مع الفروة الطبيعيّة.



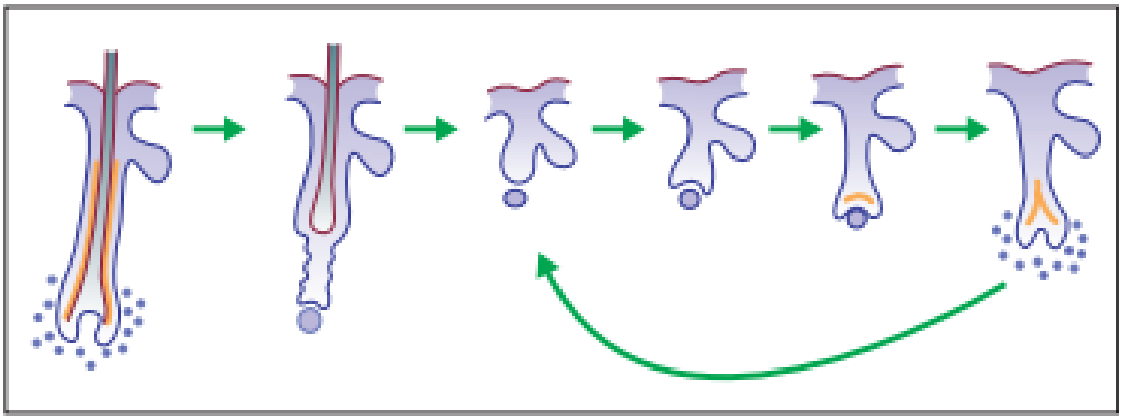
صورةرقم (2)رشاحة لمفاوية محيطة ببصلة الشعرة في طور النمو في الحاصة البقعيّة [1] .

عندما يبدأ تطور جريب الشعرة تكون الأجربة الشعريّة أصغر من الطبيعيّة، ولاتتطور أجربة طور النمو بعد طوري النمو 3 و4[3] .

يكون الارتشاح الالتهابيّ أقل وضوحاً في الآفات المتقدمة، ويترافق بشكل رئيسيّ مع أشعار طور النمو.

تسبب الحاصّة البقعيّة اضطراباً في دورة حياة الجريب الشعريّ، حيث تنتقل أجربة طور النمو إلى طور الراحة.

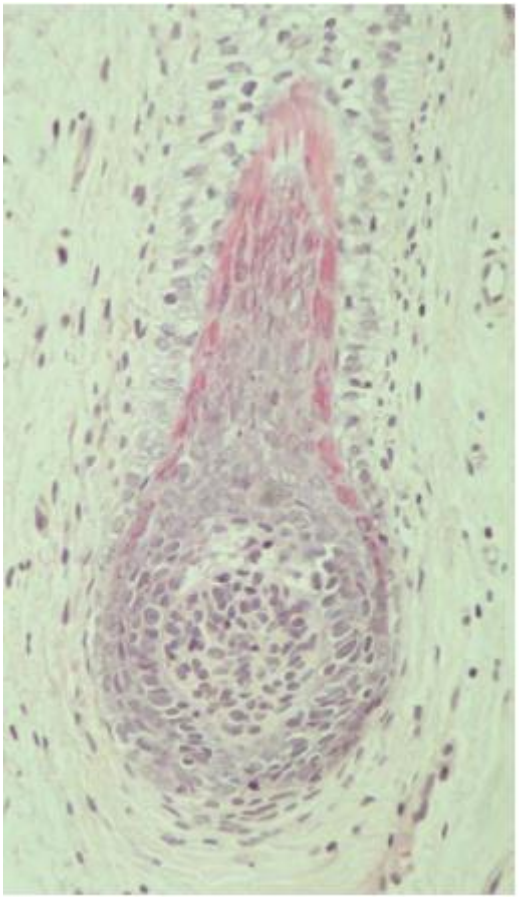
يكون الجريب غير قادر على إعادة الدخول بطور النمو خلال الطّور الفعّال من المرض، وغير قادر على التطوّر بعد المرحلة 3 و4 من طور النمو[3] (صورة رقم 3) .



صورة رقم (3): التغوات المفوضة في الحاصّة البقعية. هجوم التهابي على جريب طور النمو يحوّل الجريب إلى طور الراحة. يدخل الجريب مرة أخرى طور النمو ولكن يتوقف بالمرحلة 3 و 4 ويعود باكرًا لطور الراحة [1] .

يتواجد عدد كبير من الخلايا في بصلة الشعر بأنواع مختلفة ومراحل تمايزيّة مختلفة، رُغم ذلك لم يعرف إلى الآن ما الخليّة المسؤولة عن الآليّة الإمراضيّة.

تخضع الخلايا الموجودة بمطرق بصلة الشعرة لتمايز قشريّ باكر، وقد يظهر تنكس فجويّ(صورة رقم 4)، وهي الخلايا البدئيّة التي تظهر تعبيراً شاذّاً عن معقّد التوافق النسيجي الكبير، على أيّة حال من الممكن أن يكون التغيير في المكوّن الظهاريّ في جريب الشعرة ثانويّاً لسوء وظيفة البصلة الأدميّة[18] [19] .



صورةرقم 4 : شوة في طور النمو الباكر في الحاصة الكلية، تظهر تنكس تميعي في ظهارة مطوق الشوة حول القطب العلوي من الأدمة الحليمية [1] .

ازداد الاحتمال أنّ الحاصّة البقعيّة هي مرض الخلايا الميلانيّة في جريب الشعرة، نظراً لعدم إصابة الأشعار البيضاء في بعض الأحيان لدى مرضى الحاصّة البقعيّة.

تُظهر أيضاً الحاصّة البقعيّة نقص تملّن الأشعار الجديدة وتترافق مع البهاق، وعلى الرّغم من ذلك لا تفسّر نظريّة الخلايا الميلانيّة عدم إصابة الأشعار البيضاء كظاهرة مرافقة وإصابتها في بعض الأحيان[1].

العوامل الوراثيّة:

أظهرت الدراسات المتعلّقة بالشاهد ترابطاً قويّاً بين الحاصّة البقعيّة والقصّة العائليّة بنسبة 10-42%[20] [21] .

خطر حدوث أول إصابة لدى طفل من عائلة لديها أهبة للإصابة هي 6% [22] [23] .

تكون القصة العائليّة الإيجابيّة أكثر شيوعاً لدى الإصابة بعمر أقل من 30 سنة بنسبة 37%، بالمقارنة مع 7,1% لدى الإصابة بعمر أكبر من 30 سنة.

وجدت دراسة صغيرة لدى توائم أحاديّ الزيجوت (من بيضة ملقحة واحدة) وتوائم ثنائيّ الزيجوت (من بيضتين ملقحتين) أنّ نسبة توافق الإصابة بالحاصّة البقعيّة 55% لدى التوائم أحاديّ الزيجوت، وعدم وجود توافق بالإصابة لدى التوائم ثنائيّ الزيجوت[24].
تتبع الوراثة في الحاصّة البقعيّة نمطاً متعدّد العوامل[1].

<u>الترافق الجيني:</u>

أظهرت بعض الدراسات ترافق الحاصّة البقعيّة مع أنواع عديدة من الجينات المتداخلة في تنظيم الاستجابة المناعيّة والالتهابيّة [25].
يعتبر أقوى ترافق جيني إلى الآن مع معقّد التوافق النسيجي الكبير نمط 2 (MCH class 2)

HLA–DQB1*0301 [26] [27] [28].

HLA–DRB1*1104 [28] [29].

هذه الجينات مرتبطة بشكل كبير مع الخلايا التائيّة CD4 و CD8 ، وهي الخلايا المهمّة في الحاصّة البقعيّة[30].
أكّدت دراسة واسعة على الجينوم الترافق بين جينات معقّد التوافق النسيجي الكبير، وحدّدت عدة مناطق أخرى من الجينوم مترافقة مع الحاصّة البقعيّة، تتضمّن الجينات المتحكمة بتفعيل وتكاثر الخلايا التائيّة المنظّمة وبعض الجينات المعبّر عنها في جريب الشعرة[1].
وُجد ترافق قويّ مع جينات عناقيد ULBP المرمّزة للروابط المفعّلة لمستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعيّة NKG2D ، وهذا يدعم وجود دور للخلايا القاتلة الطبيعيّة في إمراضية الحاصّة البقعيّة[31].

<u>العوامل البيئيّة:</u>

العوامل البيئيّة قد تُفاقم أو تحرّض الحاصّة البقعيّة، فالشّدة النفسيّة سبب شائع للحاصّة البقعيّة، ولكنّ الدراسات التي أجريت على الإنسان لم تثبت دقة النتيجة السابقة [32] [33] [34].

إنّ ارتفاع الهرمون الموجه لقشر الكظر والكورتيزول والإ ستراديول يرتبط مع ارتفاع مستويات السيتوكينات ماقبل الالتهابيّة في الجلد، وهذا مايقترح الدور المهمّ والقويّ للشدّات النفسيّة في تطور الحاصّة البقعيّة[35].

من العوامل البيئيّة الأخرى المتهمة بالحاصّة البقعيّة هي الإنتان[36]، واللقاحات وتأرجح الهرمونات والحمية والآلية غير معروفة[37] [38].

لُوحظ عند الفئران أنّ منتجات فول الصويا قد تترافق مع الحاصّة البقعيّة ، ويوجد دراسات جديدة تؤكد على الترابط بين الحاصّة البقعيّة ومستويات فيتامين D [37] [39].

لُوحظ نقص مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D عند مرضى الحاصّة البقعيّة بالمقارنة مع الأشخاص الأصحاء في دراسة أجريت على 50 مريضاً، وهذا مايقترح دور فيتامين D في إمراضيّة الحاصّة البقعيّة ، ودور ممكن لمعيضات الفيتامين في علاج الحاصّة البقعيّة[40].

التظاهرات السريرية:

تتظاهر نموذجياً ببقع فاقدة للأشعار مدوّرة أو بيضويّة محدّدة جيّداً، ملساء ذات سطح ناعم (صورة 5). يبدو الجلد طبيعيّاً أو محمرّاً بشكل خفيف ضمن البقعة خالية الأشعار[1] .

يشاهد على حواف البقعة خلال الطور الفعّال من المرض أشعار قصيرة، سهلة القلع، مكسورة تعرف باسم أشعار علامة التعجب (صورة 6) [41].



صورةرقم 5: بقعة من الحاصة البقعية تظهر أشعار علامة التعجب [1] .



صورةرقم 6: صورة مكّوة لأشعار علامة التعجب [1] .

أشكال خاصة من الحاصّة البقعيّة:

الحاصّة الشاملة (universalis) وهي فقدان كامل أشعار الجسم.

الحاصّة الكليّة (totalis) وهي فقدان كامل أشعار الفروة.

الحاصّة الثعبانيّة (ophiasis) وهي فقدان أشعار بشكل الشريط في القسم الصّدغي والقفوي من الفروة.(صورة 7) [41].



صورةرقم 7 : النمط الثعباني من الحاصّة البقعية [1] .

وهناك أشكال أقلّ شيوعاً كالنمط المنتشر مع ترقّق أشعار واسع الانتشار على الفروة، أو النمط الشّبكي والذي يتظاهر بفقدان أشعار متكرّر في منطقة واحدة مع شفاء عفوي في مناطق أخرى [41].

الحاصّة الثعبانيّة المعكوسة تتظاهر بفقدان أشعار شريطي الشكل في المنطقة الجبهيّة الجداريّة من الفروة [41].

تعدّ فروة الرأس أوّل مكان يُصاب في معظم الحالات، ولكن يمكن أن تُصاب أيّ منطقة مشعرة. تكون البقع في اللّحية لدى الرجال ذوي الشعر الداكن ظاهرة، وهي أوّل ما تلاحظ لدى هؤلاء الأشخاص (صورة رقم 8) [1].



صورة رقم 8: حاصّة بقعية تصيب اللحية [1] .

تُصاب الحواجب والأهداب في العديد من حالات الحاصّة البقعيّة، وقد تكون المواقع الوحيدة المصابة.

ويعتبر عدم إصابة الأشعار البيضاء مظهراً مثيراً للاهتمام (صورة 9) [1].



صورة رقم 9: حاصّة بقعيّة تعف عن إصابة الأشعار البيضاء [1].

تصيب الحاصّة البقعيّة لدى الأشخاص ذوي الشعر الرمادي، الذين لديهم مزيج من الأشعار ناقصة الصباغ وزائلة الصباغ (البيضاء)، الأشعار المصطبغة وتعفّ عن الأشعار غير المصطبغة.

هذا يؤدي إلى تغيير جذريّ بلون الأشعار في حال تطوّرت الحاصّة بسرعة، وربما يكون هذا هو التفسير للقصص التاريخيّة للأشخاص الذين أصبحوا شيّباً بين عشيّة وضحاها [1].

تكون الأشعار النامية من جديد في الحاصّة البقعيّة ناقصة الصباغ أو زائلة الصباغ ولكن يعود اللون تدريجيّاً بشكل كامل، عندما لا تعود الأشعار إلى لونها الطبيعيّ وتبقى زائلة اللون يجب تحرّي وجود بهاق مرافق [1].

الشذوذات الظفرية تشاهد بنسبة تتراوح بين 7–66%[42].

أكثرها مشاهدة التنقرات (صورة 10)، وقد نشاهد تخدّد الأظافر، خطوط بو، تسمّك أو ترقّق، تساقط الأظافر، ابيضاض الأظافر المعترض أو النقطي، احمرار الهليل النقطي وتقعّر الأظافر[41].



صورة رقم 10 : تنقّرات بنمط منتظم تصيب كلّ الأظافر قبل 8 أشهر من الإصابة بالحاصّة البقعية. تم إظهار التنقرات باستخدام صباغ أسود [1] .

التشخيص التفريقي:

العديد من اضطرابات فقد الأشعار تشابه الحاصّة البقعيّة، حيث يجب عند فحص المريض الأخذ بعين الاعتبار إمكانيّة أن يكون لدى المريض هوس نتف الأشعار، سعفة الفروة، حاصّة ندبيّة، نفحة طور الرّاحة[43].

مرضى هوس نتف الأشعار لديهم أشعار مكسورة بأطوال مختلفة ومترافقة مع اضطرابات نفسيّة[44].

سعفة الفروة هو إنتان فطريّ في الفروة، يتظاهر بفقدان أشعار مع وسوف، والتشخيص المؤكد يتم بالزرع[45].

الحاصّات الندبيّة وخاصة الحاصّة الموهمة لبروك يكون فيها فقدان الأشعار دائماً، وفوهات الأجربة الشعريّة غير واضحة بالفحص السريريّ، وفي حال الشكّ تُجرى الخزعة للتمييز بينها وبين الحاصّة البقعيّة[46].

من الصعب تشخيص الشكل المنتشر من الحاصّة البقعية، وقد يساعد وجود قصّة سابقة لتساقط أشعار وحثل أظافر وتطور سريع للمرض في التوجه نحو التشخيص، مع تحرّي الأسباب الأخرى لفقدان الأشعار المنتشر مثل الذئبة الحماميّة الجهازيّة عبر طلب التحاليل المصليّة وخزعة نسيجيّة من الفروة، والسّفلس الثانوي الذي يتظاهر بفقد أشعار منتشر أو بقعي [1] .

التشخيص : [47]

– سريري بشكل أساسي.

– قد تساعد بعض الموجودات في التشخيص كاختبار السحب الإيجابي أو تنظير الأشعار Trichoscopy.

– يُشاهد بتنظير الأشعار في المرض الفعّال **(نقاط صفراء ، نقاط سوداء ، علامة التعجّب، وأشعار مكسورة).**

–الأشعار الزغبيّة في الآفات علامة أخرى للحاصّة البقعيّة، وربما تعبّر عن الطور المتأخّر وغير الفعّال من المرض[48] [49].

– قد نحتاج لإجراء خزعة نسيجيّة في حال الشكّ بالتشخيص، وقد تكون المظاهر النسيجيّة غير واضحة، وتحتاج إلى طبيب تشريح مرضي خبير في تفسير أمراض الشعر.

– وتفيد الخزعة في حالات الحاصّة المنتشرة، والمراحل الباكرة من الحاصّة الندبيّة.

– قد تتطلّب بعض التشاخيص التفريقيّة الاستقصاءات التالية:

(تحري وزرع الفطور– تحاليل مصليّة للذئبة الحماميّة– تحاليل مصليّة للسفلس)

– ويمكن طلب تحاليل لأمراض مناعيّة أخرى وفقاً للأعراض المرافقة للمرض واستمرارها[1].

السير والانذار :

لا تخرّب الحاصّة البقعيّة الأجربة الشعريّة، وتبقى القدرة على عودة نمو الأشعار محفوظة لعدة سنوات وممكن مدى الحياة [1].

اقترحت بعض الدراسات حدوث الشفاء العفوي بنسبة 34–50% من المرضى خلال سنة واحدة، بينما 14–25% من المرضى ستتطوّر لديهم الحاصّة البقعيّة إلى حاصّة كليّة أو حاصّة شاملة، حيث تكون نسبة الشفاء الكلي نادرة [50].

تتساقط الأشعار لدى بعض المرضى بفواصل صغيرة مبعثرة مع فترات طويلة من نمو الأشعار الطبيعي، بينما تكون الحاصّة البقعيّة مستمرة، ويستمر ظهور بقع جديدة خالية من الأشعار مع عودة نمو الأشعار في أماكن أخرى عند مرضى آخرين [1].

– القصة العائلية للحاصّة البقعيّة، والبدء بعمر مبكر، وحثل الأظافر، وفقدان الأشعار الواسع، والحاصّة الثعبانيّة، أو وجود مرض مناعي ذاتيّ مرافق، جميعها تترافق مع إنذار سيء للمرض[51].

العلاج:

العلاجات الموضعيّة:

– الستيروئيدات الموضعيّة:

– تستخدم الستيروئيدات الموضعيّة القويّة في علاج الحاصّة البقعيّة المحددة بشكل لوشن أو شامبو أو محلول رغوي وهي تسرّع عودة نمو الأشعار [52] [53] [54] .

– نستمر بالعلاج لمدة 3 أشهر على الأقل ويوقف بعد 6 أشهر في حال عدم التحسّن.

– يعتبر التهاب الأجربة الشعريّة اختلاطاً شائعاً.

– لاتفيد الستيروئيدات الموضعيّة في الحاصّة الشّاملة أو الكليّة.[52]

– الستيروئيدات ضمن الآفة:

– هو العلاج الأكثر فعاليّة في علاج الحاصّة البقعيّة المحدودة.

– يتم حقن الستيروئيدات بطيئة التحرّر (هيدروكورتيزون أسيتات أو تريامسينولون أسيتونيد) عبر إبرة دقيقة إلى القسم العلوي من النسيج تحت الجلد وهذا يحرّض عودة نمو الأشعار في أماكن الحقن لدى بعض المرضى [55]، ونحتاج عدة مواقع حقن.

– يعتبر الضمور الجلدي تأثيراً جانبيّاً شائعاً ويتراجع عادةً خلال بضعة أشهر.

– لايمنع حقن الستيروئيد ضمن الآفة من تطوّر حاصّة بقعيّة جديدة، ويعتبر غير مناسب للمرضى ذووي التطوّر السريع للحاصّة، أو مرضى الحاصّة الكليّة والشّاملة.

– الأكثر استخداماً هو التريامسينولون أسيتونيد بتركيز يتراوح من 2.5 ملغ/مل–10 ملغ/مل.متوافر بتركيز 10ملغ/مل و40 ملغ/مل، ويمدّد بمحلول ملحي معدّ للحقن قبل الاستخدام [56].

يشاهد التحسّن السريري خلال فترة تتراوح من 2–6 أسابيع [57].

– تشير بعض الدراسات لنقص عدد الخلايا التائيّة CD3,CD8 والخلايا التغصنيّة CD11c وخلايا لانغرهانس CD1a داخل وحول الأجربة الشعريّة في الحاصّة البقعيّة تالي لحقن الستيروئيدات ضمن الآفة، إضافة لنقص تنظيم العديد من الإنترلوكينيات والكيموكينات المرمّزة للجينات مثل IL12B,CCL18,IL32 وزيادة تنظيم الجينات المرمّزة لكيراتينات متعددة مثل KRT35,KRT86 تالية لحقن الستيروئيدات، اقترحت هذه النتائج أنّ هذه الجينات قد تكون واسمات حيويّة لمراقبة العلاج بالستيروئيدات عند مرضى الحاصّة البقعيّة[58].

المينوكسيديل: [51] [59]

– أظهر المينوكسيديل فعاليّة في علاج مرضى الحاصّة البقعيّة المنتشرة (فقد أشعار بين 55–90%) وتراوحت نسبة الاستجابة بين 8–45%، ولكن تأثيره كان ضئيل على الحاصّة الكليّة والشاملة.

– ويعتبر التركيز 5% أكثر فعاليّة من 2%.

– يجب عدم تطبيق أكثر من 25 نقطة مرتين يومياً بغض النظر عن المساحة المصابة.

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

–آلية التأثير غير معروفة بدقّة، ولكن تبيّن أنّه يحفّز نمو الأشعار عن طريق إطالة فترة النمو ويحرّض الجريبات على إنتاج الأشعار، حالياً لا يعتقد أنّ التوسّع الوعائي يلعب دوراً رئيسيّاً في فعاليّة المينوكسيديل على الخلايا الجذعيّة في جراب الشعرة، الأمر الذي يدفع باتجاه التحول نحو طور النمو وإطالته، وقد ثبت أنّ للمينوكسيديل تأثيرات مباشرة مولّدة للانقسام على الخلايا البشروية في الزجاج وفي الأحياء، وقد أظهرت بصيلات الأشعار المأخوذة من أشخاص يطبّقون المينوكسيديل زيادة ملحوظة في مشعر الانقسام.

– المينوكسيديل جيّد التحمل، وتتضمّن التأثيرات الجانبيّة فرط أشعار في مواقع بعيدة 5% وتخريش7%.

الانترالين:

– تجارب مضبوطة قليلة قيّمت فعاليّة الانترالين في علاج الحاصّة البقعيّة.[60]

– في دراسة مفتوحة لوحظ استجابة عند 25% من المرضى ممن كان لديهم حاصّة بقعيّة شديدة عولجوا بكريم انترالين تركيز 0.5%– 1%.

– في تجربة أخرى كانت نتائج المشاركة العلاجية للمينوكسيديل 5% والانترالين 0.5% عند 51 مريضاً لديهم حاصّة بقعيّة شديدة، فقط 11% حقّقوا عودة نمو أشعار مقبول تجميليّاً [61].

– يحتاج الانترالين للتطبيق بتركيز عالٍ وكافٍ (0.5 – 1%) وبتواتر يومي ليحدث ارتكاس تخريشي خفيف وتظهر الفعاليّة.

– يعتبر التخريش الشديد وتصبّغ الجلد والملابس تأثيرات جانبيّة ممكنة.

العلاج المناعيّ الموضعي:

–تعتبر المحسّسات الموضعيّة علاجات بدئية عند مرضى الحاصّة البقعيّة المعنّدة على العلاج أو ممن لديهم فقدان أشعار أكثر من 50%.[56]

– يهدف العلاج لإحداث التهاب جلد تماسيّ أرجي على الفروة من أجل تبّدل الاستجابة المناعيّة وتحريض عودة نموّ الأشعار.

– لوحظ فعاليّة هذه المحسّسات عند كلّ من البالغين والأطفال الصغار[62].

– تعود آليّة العمل للموت الخلويّ للخلايا اللّمفاوية حول الأجربة [63]،وتبدّل نسبة اللمفاويات CD4/CD8 حول بصلة الجريب الشعريّ[64].

– **المحسّسات التماسية الأكثر استخداماً هي :**

.Diphenylcyclopropenone (DPCP) الدي فينيل سيكلوبروبينون.

.squaric acid dibutyl ester (SADBE) الاسترات ثنائية البوتيل لحمض الاسكواريك.

– يبدأ استخدام DPCP بتطبيق كمية صغيرة من محلوله 2% على منطقة صغيرة من الفروة لتحريض التحسس، ثمّ نبدأ بعد أسبوعين مع زيادة التراكيز أسبوعياً بحذر (0.0001 %– 0.001% – 0,01% –0,02% – 0,05% – 0,1% –.....حتى 2%) حتى يحدث التهاب جلد أرجي أو تخريشي خفيف ويستغرق عادة 36–48 ساعة [62] [65] [66] .

– كانت معدّلات الفعاليّة بين DPCP و SADBE متشابهة تقريباً بنسبة 60%[67]، ولكن بالمقابل فإنّ حوالي 60% من المرضى قد يحدث لديهم عودة نمو الأشعار بعد العلاج [68] [69].

– الاختلاطات المحتملة عديدة، ويجب مناقشتها مع المريض قبل البدء بالعلاج، هذه التأثيرات تتراوح من التهاب جلد أرجي أو تماسيّ خفيف متوقع إلى الارتكاسات الشديدة من حويصلات ونفاطات وشرى واعتلال عقد لمفاويّة وفرط تصبغ أو نقص تصبغ، وقد تحدث طفوح معممة تتطلّب إيقاف العلاج (66)(69).

مضاهئات البروستاغلاندين:

– فرط أشعار الرموش تأثير جانبي شائع لاستخدامها كقطرات عينيّة لمعالجة الزرق[70] [71]. في دراسة مضبوطة غيرعشوائية استخدم فيها Latanoprost اللاتانوبروست كقطرة عينية عند مرضى حاصّة شاملة، كانت النتائج المقبولة (عودة نمو أشعار متوسط وكامل) عند 45% من المرضى [72].

– في تجربة رجعيّة أخرى استخدم فيها brimatoprost قطرة عينية بتركيز 0.03% مرة يومياً لمدة سنة، لوحظ عودة نمو أشعار الرموش بشكل كامل عند 24.3% من المرضى وبشكل متوسط عند 18.9%[73] ، حدث النكس عند 17.5% من المرضى وبشكل رئيسي عند مجموعة الاستجابة الخفيفة [73].

الريتنوئيدات الموضعية:

في دراسة مقارنة بين tretinoin الموضعي 0.05% ومحلول بيتاميتازون ديبروبيونات الموضعي ومعجون الديترانول 0.25% ، كانت الاستجابة الجيدة عند 55% من مجموعة التريتينوئين مقابل 70% و 35% لمجموعتي الستيروئيد والديترانول بالترتيب [74].

– آلية عملها في الحاصّة البقعيّة غير مفهومة بشكل كامل، ولكن التهاب الجلد المحرّض بالتريتنوئين قد يساهم بعودة نمو الأشعار عند مرضى الحاصّة البقعيّة [60] .

كابساسين capsaicin:

–الكابساسين هو مادة قلويد طبيعيّة مشتقة من الفلفل الحار والمسؤولة عن طعمها اللاذع وهو مناهض انتقائي لـTRPV1 (Transient Receptor Potential Cation channel, subfamily V, member 1). الكابساسين مركب عديم الرائحة قابل للذوبان في الدسم يتم امتصاصه بسرعة من خلال الجلد و يُعتقد أنه يسبب تسكين الألم عن طريق استنفاذ المادة P في الألياف العصبية لمستقبلات الألم التي تحمل جزيئات TRPV1.

– أظهر capsaisin في دراسة عشوائية غير معمّاة عودة نمو الأشعار بشكل مقبول تجميلياً عند 9.5% بعد 12 أسبوعاً من تطبيقه كمرهم [75].

العلاجات الجهازية:

الستيروئيدات الجهازية:

– يؤدي العلاج اليومي طويل الأمد_بالستيروئيدات الفموية لعودة نمو الأشعار، وهذه الاستراتيجية تفيد في الحاصّة البقعيّة المترقية بسرعة والمنتشرة [51] .

– في دراسة مضبوطة بشاهد تبيّن أنّ 30–47% من مرضى لديهم حاصّة بقعيّة خفيفة لمنتشرة أظهروا عودة نمو الأشعار بنسبة 25% عند علاجهم بالبريدنيزولون الفموي مع تخفيض خلال 6 أسابيع [76].

– معظم المرضى يحتاجون للاستمرار بالعلاج للحفاظ على عودة نمو الأشعار ولكن الاستجابة تعتبر غير كافية لتبرّر الآثار الجانبية.

– تشير عدّة دراسات وحالات لحدوث استجابة جيدة عند استخدام نبضات بجرعات عالية من الستيروئيدات الجهازية سواء فموياً أو وريدياً [77] [78].

– أظهرت دراسة مضبوطة واحدة أن المرضى الذين تلقّوا بريدنيزولون مرة أسبوعياً لمدة 3 أشهر كانت لديهم عودة نمو الأشعار بعد 6 أشهر أفضل ممن تلقوا الدواء الغفل، ولكن لم تكن هذه الدراسة هامّة إحصائياً [79].

العلاج الكيميائي الضوئي:

- يتراوح معدل نجاح العلاج بالإعطاء الموضعي أو الفموي للبسورالين متبوعة بأشعة UVA من 15%- 70% [80] [81].
- (عمامة البوفا) Puvaturban هي طريقة تتم عبر تطبيق محلول البسورالين الممدّد (8 ميتوكسي بسورالين 0,001 %) بشكل انتقائي على الفروة لمدة 20 دقيقة باستخدام منشفة قطنية.
- وتُعرّض فروة المريض بعد ذلك لأشعة UVA [82].
- تتراوح جلسات العلاج بين 2-3 جلسات أسبوعياً.
- (عمامة البوفا) Puvaturban فعالة عند 70% من المرضى المعالجين [82] [83].
- لوحظ نكس الحاصّة البقعية بنسبة 26% خلال المتابعة لمدة 15 شهر بعد العلاج [82].
- ينقص العلاج ب Puvaturban من التأثيرات الجانبية للعلاج الفموي بالبوفا ويعتبر خياراً بديلاً عند مرضى الحاصّة البقعيّة.
- البوفا تؤثر على عمل الخلايا التائيّة وتقديم المستضد، ومن الممكن أنّها تثبّط الهجوم المناعي الموضعي باتجاه الجريب الشعري عبر إنقاص خلايا لانغرهانس[84].

الميتوتريكسات:

- في دراسة على الميتوتريكسات تمت متابعتها لفترة طويلة عند 33 مريضاً لديهم حاصّة بقعيّة كانت نسبة عودة نمو الأشعار 57% عند المرضى المعالجين بالميتوتريكسات فقط و 63% بالمشاركة مع جرعة صغيرة من الكورتيكوستيروئيد (بريدنيزون 15-25ملغ) [85].
- 30% من المرضى حصل لديهم عودة نمو الأشعار بشكل جزئي.
- تراوحت الجرعات الأسبوعية بين 15-25 ملغ.
- بدأت عودة نمو الأشعار بعد حوالي 3 أشهر.
- حصل النكس بعد تخفيض الجرعة أو إيقاف العلاج عند 57%.
- في تجربة رجعية للميتوتريكسات لدى 14 طفلاً لديهم حاصّة بقعيّة فإن ثلث المرضى فقط حصل لديهم استجابة علاجيّة سريرية [86].

السيكلوسبورين:

- يتراوح معدل نجاح العلاج بالسيكلوسبورين الفموي بين 25%- 76.6% [87] [88].
- بينت دراسة أن الاستجابة الجيدة للسيكلوسبورين الفموي يمكن توقّعها بارتفاع مستويات الانترلوكين 18 المصلي وانخفاض مستويات مستقبل الانترلوكين 2 المنحل [89].
- لا يفضّل علاج الحاصّة البقعية بالسسيكلوسبورين بسبب تأثيراته الجانبية ومعدل النكس العالي الذي قد يصل إلى 100% [90].
- لوحظ حدوث الحاصّة البقعيّة لدى مرضى زرع الأعضاء المعالجين بالسيكلوسبورين [91] [92].

الأزاثيوبرين:

- هو دواء كابت للمناعة يستخدم في العديد من الأمراض المناعية الذاتية.
- يثبّط اصطناع ال DNA، وينقص تكاثر الخلايا التائيّة والبائيّة، وينقص خلايا لانغرهانس والخلايا الأخرى المقدّمة للمستضد في الجلد [60].
- في دراسة أولية أجريت على 20 مريضاً لديهم حاصّة بقعيّة عولجوا بالأزاثيوبرين 2 ملغ/كغ/اليوم كعلاج وحيد، كان متوسط عودة نمو الأشعار 52.3% ±38.4% [93].

السلفاسالازين:

- يملك دور معدّل مناعيّ ومثبّط مناعي عبر تحريض تثبيط تكاثر الخلايا التائية و إنقاص اصطناع السيتوكينات بما فيها الانترلوكين 1،6،12 وعامل النخر الورمي ألفا وإنتاج الأضداد [94].
- يستخدم السلفاسالازين بشكل آمن كعلاج طويل الأمد في الأمراض الالتهابيّة والمناعيّة الذاتيّة.

أظهرت سلسلة من الحالات والتقارير العديدة عودة نمو الأشعار بشكل جيد عند علاج الحاصّة البقعيّة بالسلفاسالازين.

– في تجربة مستقبلية غير مضبوطة للسلفاسالازين عند 39 مريضاً لديهم حاصّة بقعيّة مستمرة، حققت عودة نمو الأشعار بنسبة أكثر من 60% عند 25.6% من المرضى, وكانت الاستجابة المتوسطة عند 27.3% [95].

– بداية العلاج بجرعة 500 ملغ مرتين يومياً لمدة شهر ثم 1 غ مرتين يومياً لمدة شهر ثمّ 1غ ثلاث مرات يومياً [96].

– تتضمن التأثيرات الجانبية الأعراض المعديّة المعويّة والصّداع والدّوار [95].

– تنقص الأعراض الهضمية عبر استخدام الأقراص المغلّفة، وتناول الدواء مع الطعام، والبدء بجرعات منخفضة.

– يجري المريض قبل بدء العلاج تعداد كريات الدم الكامل، واختبار وظائف الكبد والكلية، وقياس مستوى الغلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز.

تعداد الكريات ووظائف الكبد تكرر كل 2–4 أسابيع خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج.

– تراوح معدل النكس بين 22.7%– 45.5% [95].

علاجات أخرى :

<u>ليزر الاكزيمر 308 نانومتر:</u>

– لوحظ عودة نمو الأشعار عند 41.5 % من المناطق المعالجة عند علاج 42 حاصّة بقعية بالاكزيمر ليزر [97].

يبدأ عودة نمو الأشعار خلال الشهر الثاني من العلاج. يطبق الليزر مرتين أسبوعياً مع حدّ أعظمي لعدد الجلسات يصل حتى 24 جلسة.

<u>الليزر الضوئي الحراري الجزئي: Fractional photothermolysis laser</u>

حقق عودة نمو الأشعار بشكل جيد في تقرير في حالة وحيدة[98].

<u>معيضات الزنك:</u>

– استخدمت مركبات الزنك الفموي لعقود لعلاج الحاصّة البقعيّة [99]، حيث وجدت تقارير

عديدة انخفاض مستويات الزنك عند بعض مرضى الحاصّة البقعيّة. الزنك عامل أساسي للعديد من الأنزيمات، ويساهم في الفعاليّات الوظيفيّة الهامّة للجريب الشعري، وهو مثبط قوي لتراجع الجريب الشعري ويرتبط مع شفائه [100] [101] .

البلازما الغنيّة بالصفيحات: [102]

– البلازما الغنية بالصفيحات (PRP) عبارة عن مستحضر ذاتي للبلازما مع الصفيحات الدموية المركزة التي تحتوي على عوامل نمو مختلفة وسيتوكينات تعزز قدرة الجسم الكامنة على إصلاح وتجديد بصيلات الشعر. تدعم بعض الدراسات والتقارير استخدام PRP لعلاج الحاصة البقعية لكن هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتقييم فعاليتها كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع طرق علاجية أخرى في الحاصة البقعية. كما أنها تعتبر طريقة آمنة و فعالة، إلا أنه لا يوجد بروتوكول أو توصيات موحدة لعدد جلسات البلازما اللازمة لعودة نمو الشعر والمحافظة عليه .

مثبطات ال JAK : [103]

مثبطات ال JAK عبارة عن جزيئات صغيرة قادرة على تثبيط الالتهاب الناتج عن الخلايا التائيّة. ثبتت فائدتها في العديد من الحالات الالتهابيّة مثل التهاب المفاصل الرثيانيّ والصداف والتهاب المفاصل الصدافيّ. لقد أدّى العلاج بثلاثة من مثبطات ال JAK (ruxolitinib, baricitinib and tofacitinib) إلى عودة نمو الأشعار لدى مرضى الحاصّة البقعيّة، كما تمّ إثبات تأثيرات مماثلة في التجارب الحيوانيّة للحاصّة البقعيّة. بناءً على هذه البيانات اكتسبت مثبطات ال JAK شعبيّة واسعة لعلاج مرضى الحاصّة المتوسطة إلى الشديدة. مع ذلك فإنّ العلاج بمثبطات ال JAK يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات جانبيّة، من بينها والأكثر مدعاة للقلق هي الانتانات. التجارب السريريّة بمثبطات ال JAK الموضعيّة والجهازيّة للحاصّة البقعيّة مستمرة، ونأمل أن تزودنا بفهم أفضل لسلامة وفعاليّة هذه الأدوية.

العلاجات غير الدوائيّة: [1]

تستفيد النساء المصابات بالحاصّة الشديدة من ارتداء الشعر المستعارو عصابات الشعر.
يميل الرجال إلى حلق رؤوسهم ويختار بعضهم الشعر المستعار.
يساعد استخدام الوشم شبه الدائم على إخفاء فقدان أشعار الحاجبين.

الزنك:

1 مقدمة:

الزنك، الكاتيون ثنائي التكافؤ، هو أحد العناصر الغذائية الدقيقة الأساسية للإنسان ، تُقاس أهميّته من حقيقة أنّه مكوّن أساسي لأكثر من 300 من الأنزيمات المعدنية وأكثر من 2000 عامل نسخ ضروريّ لتنظيم استقلاب الدهون و البروتين والحموض النووية، والنسخ الجينيّ.

يشارك في نسخ الجينات على مستويات مختلفة ، من خلال المشاركة في تفاعلات نزع هيستون وعبر العوامل التي تمتلك أشكال أصابع الزنك [104].

يلعب الزنك أيضًا دوراً مهمّاً في الحفاظ على الوظيفة الإنجابية المناسبة ، والحالة المناعية، وإصلاح الجروح عن طريق تنظيم بولميراز DNA وRNA، والثيميدين كيناز ،

والريبونوكلياز. يحافظ على وظائف البالعات والعدلات ونشاط الخلية القاتلة الطبيعية وفعاليّة المتمّمة. يفعّل الخلايا القاتلة الطبيعية ووظيفة البلعمة للخلايا المحببة ويثبت الأغشية تحت الخلوية في البلازما وخاصة الجسيمات الحالة.

يثبّط التعبير عن الإنتغرينات بواسطة الخلايا الكيراتينية وينظم إنتاج TNF−α و IL−6 ويقلّل من إنتاج الوسائط الالتهابية مثل أكسيد النيتريك [105].

يحتوي الزنك أيضًا على خصائص مضادة للأكسدة وقد وجد أنه مفيد في منع الضرر الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية وتقليل حدوث الأورام الخبيثة. وقد ثبت أيضًا أنه يمتلك خصائص مضادة للأندروجين لأنه يتسبب في تعديل فعاليّة 5 ألفا ريدكتاز −5α reductase نمط1 و 2 [104] [106] [107].

2 فيزيولوجيا الزنك:[108]

يبلغ محتوى الزنك في الجسم لدى الشخص البالغ ذو متوسط وزن 70 كغ من 1.4 إلى 2.3 غرام، وأعلى تركيز للأنسجة (> 500 ميكروغرام / غرام من الوزن الجاف) موجود في البروستات والسائل المنوي والنسيج العنبي والجلد. بينما يوجد حوالي نصف إجمالي الزنك في الجسم في العظام، يحتوي الجلد على ما يقارب 6٪ من إجمالي الزنك في الجسم. نظراً لأن حركة الزنك عبر الأنسجة المختلفة محدودة ولا يوجد مستودع تخزين، فإن الإمداد الخارجي المستمر للزنك مهم لاحتياجات التمثيل الغذائي والنمو وإصلاح الأنسجة. البدل اليومي الموصى به من الزنك للذكور البالغين هو 11 ملغ ويزيد المتطلّب من 8 ملغ/يوم إلى 12 ملغ/يوم للإناث أثناء الحمل والرضاعة. الأطعمة الحيوانيّة مثل اللّحوم والبيض

والأسماك والمحار غنية بالزنك. على الرغم من احتواء الحبوب والبقوليات على كمية معتدلة من الزنك ، إلّا أنّه يتمّ امتصاص 20–40٪ فقط من المعدن المبتلع. يتم إعاقة امتصاصه بسبب وجود الفيتات والكالسيوم والفوسفات بينما تزيد العوامل الخالبة مثل EDTA والبروتينات الحيوانيّة من امتصاصه من الأمعاء. يُمتصّ الزنك بشكل أساسي من الصائم القريب والاثني عشر القاصي وربما يتم تسهيل امتصاصه من خلال وجود روابط ربط الزنك منخفضة الوزن الجزيئي. يفرز بشكل رئيسي عن طريق البراز وكميات صغيرة في البول والعرق .

3.استخدام الزنك في علاج الأمراض الجلدية:

استخدم الزنك بشكله الأولي أو بأشكاله المختلفة (الأملاح) ، كطريقة علاجية لعدّة قرون. يتم استخدام المستحضرات الموضعية مثل أكسيد الزنك أو الكالامين أو بيريثيون الزنك كعوامل واقية من الضوء أو مهدئة أو كمكوّن فعال في الشامبو المضاد للقشرة. وقد توسّع استخدامه أيضاً على مرّ السنين لعدد من الحالات الجلدية بما في ذلك الأخماج كالثآليل [109] [110]،واللّيشمانيا الجلدية [111]والعدّ الشائع[112] [113]،و الورديّة[114]، والبهاق [115]، و داء بهجت[116]، والتهاب الفم القلاعي الناكس [117] والحاصّة البقعيّة[118] ، وقد ثبت أنّه آمن وفعال وذو آثار جانبيّة قليلة.

– يستخدم الزنك الفمويّ في علاج تساقط الأشعار حتى في حال عدم وجود نقص في الزنك [119].

– وجدت بعض التقارير أنّ نقص الزنك قد يلعب دوراً في الآلية الإمراضيّة للحاصّة البقعيّة [100] ، كما وُجدت مستويات منخفضة من زنك المصل لدى مرضى الحاصّة البقعية [120] [121] [122]،وَ وُجدت المستويات المنخفضة من الزنك لدى المرضى مع مدّة المرض الطويلة والآفات الواسعة والآفات المقاومة للعلاج [121].

– تم تجربة سلفات الزنك الفموي في علاج الحاصّة البقعيّة منذ منتصف 1970 من القرن العشرين، وتراوحت النتائج من عدم استجابة ملحوظة إلى 80% [123].

4.الآثار الجانبيّة لمكملات الزنك:[124]

طعم معدنيّ، غثيان، إقياء، تشنّج بطنيّ، إسهال ، انخفاض مستويات البروتين الشحميّ عالي الكثافة، انخفاض مستويات النحاس ، تحصّي الكلية.

حمض الصفصاف:

يعد حمض الصفصاف من حموض بيتاهيدروكسي العضوية، ويعتبر عنصراً هاماً يدخل في علاج العديد من الأمراض الجلدية تبعاً لتراكيزه المختلفة ونذكر منها العد الشائع، الصداف، الأذية السفعية، الآفات المصطبغة، التقشير السطحي، الثآليل [125] ،

يعدّ حمض الصفصاف مخرّش كما استخدم في علاج الحاصة البقعية على شكل مرهم يحوي بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% و حمض الصفصاف بتركيز 3% [126] .

يعمل حمض الصفصاف على استهداف بنى بروتينية في الجسيمات الرابطة desmosomes الموجودة بين الخلايا البشروية مسبباً انفصال الخلايا وحدوث التوسف أكثر من كونه يهدف إلى حل خيوط الكيراتين بين الخلوية، لذا من الأدق تصنيفه على أنه حال للجسيمات الرابطة desmolytic أكثر من كونه حال للقرنين keratinolytic.

كما يتسم بكونه محبّاً للدسم وبالتالي يعمل على إزالة المكونات الدسم بين الخلايا والمرتبطة بغلاف الخلية المتقرنة، ويعتمد على هذه الخاصيّة في التقشير الكيميائي.

تعتمد خصائص واستطبابات حمض الصفصاف على التركيز المستخدم.

يمتلك حمض الصفصاف القدرة على تحريض رد فعل مناعي من التخريش البسيط الذي يسببه.الأسبرين ، المعروف كيميائيًا باسم حمض أسيتيل الساليسيليك ، هو مادة مسكنة وخافضة للحرارة معروفة جيّداً تسبب تثبيطاً غير عكوس لاصطناع البروستاغلاندين. نظراً لكونه من الساليسيلات ، فإن حمض الصفصاف له أيضًا خصائص مضادة للالتهابات. التركيز الذي يظهر فيه التأثير المضاد للالتهاب لحمض الصفصاف بين 0.5٪ و 5٪ [127] [128].

عادة ما تكون مستحضرات حمض الساليسيليك جيّدة التحمل. قد يحدث لذع خفيف خاصة على الجلد المتأذي وعند استخدام تراكيز أعلى. يمكن أن يتسبب حمض الصفصاف في تهيّج الجلد السليم، لذا من المهمّ إبقاء الدواء محصورًا في المنطقة (المناطق) المصابة [127].

الباب الثاني
الدراسة العملية

معالجة البيانات وتحليلها

أولاً: هدف البحث:

تقييم فعالية سلفات الزنك الفموي بالمقارنة مع التطبيق الموضعي لحمض الصفصاف بتركيز 2% مع الكحول في علاج الحاصة البقعية الموضعة

ثانياً: أدوات الدراسة:

لتحقيق أهداف الدراسة تم تصميم استمارة خاصة للحاصة البقعية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب البشري–جامعة دمشق والذي يهدف للمقارنة بين فعالية سلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم لمدة ثلاثة أشهر والتطبيق الموضعي لحمض الصفصاف بتركيز 2% مع الكحول مرة يومياً لمدة ثلاثة أشهر في علاج الحاصة البقعية ومقارنة التأثيرات الجانبية لهذه المعالجة ودراسة النكس.

- تصميم الدراسة : دراسة تجريبية عشوائية مستقبلية غير معماة Randomized clinical trial

–وتضمنت الاستمارة عدة صفحات فالصفحة الأولى والثانية كانت تحتوي على الموافقة المستنيرة للمريض، أما الصفحة الثالثة كانت تحتوي على الأقسام التالية:

القسم الأول: ويحوي المتغيرات الديموغرافية للمرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، وهي الجنس (ذكر–أنثى)، العمر، السكن، العمل ورقم الهاتف.

القسم الثاني: ويحوي جدول يضم معلومات عن الحاصة البقعية للمرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية تتضمن عدد وقطر ومكان وعمر الآفات. كما يضم تقييم الاستجابة للعلاج كل شهرولمدة 3 أشهر وفق مايلي (شفاء جزئي– شفاء تام– عدم شفاء) وتقييم النكس بعد 3 أشهر من إيقاف العلاج.

أما القسم الثالث: عبارة عن جدول يضم التأثيرات الجانبية للعلاج (انزعاج هضميّ، تخريش.....)

– وحسب هدف الدراسة تم تحديد مكان الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية –كلية الطب البشري– جامعة دمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة.

– أما زمان الدراسة على مدى عام (أيلول 2019– أيلول 2020).

معايير الاشتمال:

1– المرضى المشخّص لديهم حاصّة بقعية وحيدة أو متعددة .

2– أعمار تتراوح بين (2–50 سنة) من كلا الجنسين.

3– مرضى لم يتلقوا أي علاج سابق للحاصة على الأقل خلال الشهرين السابقين للبدء بالمعالجة.

معايير الاستبعاد:

1– الأعمار (الأقل من 2 سنة والأعمار أكبر من 50 سنة).

2– حاصة بقعية كليّة أو شاملة أو ثعبانيّة أو منتشرة.

يتم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة:

الموافقة المستنيرة على المشاركة في البحث الطبي:

اسم البحث باللغة العربية : دراسة مقارنة بين فعاليّة سلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/يوم وحمض الصفصاف بتركيز 2% مع الكحول الموضعي في علاج الحاصّة البقعيّة.

اسم الباحثة : رهف غسّان عطيّة. طالبة الدراسات العليا في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.
اسم المشرف على البحث: أ.م.د :منال محمّد. أخصّائية بالأمراض الجلدية والزهرية.

ماسوف يتم اجراؤه في البحث:

تطبيق أحدى طريقتين علاجيتين للحاصة البقعية إما سلفات الزنك الفموي 5 ملغ/كغ/اليوم أو محلول حمض الصفصاف بتركيز 2% بحيث يتضمن العلاج نتائج جيدة من حيث الفعالية وآثار جانبية قليلة ونامل ان تعود الدراسة بأفضل النتائج لتدبير الحالات المماثلة وبإمكانية استخدامها الفعال والآمن.

الآثار الجانبية المحتمل حدوثها :

يعتبر العلاج بسلفات الزنك جيّد التحمل ومن التأثيرات الجانبية المتوقعّة الانزعاج الهضمي، أما التأثيرات الجانبيّة لحمض الصفصاف الموضعي تتضمّن التخريش.

البدائل المتاحة:

في حال رفضك الاشتراك في هذا البحث ستتلقى علاجك المعتاد، كما يمكنك الانسحاب متى شئت ودون أي عواقب سلبيّة عليك.

سرية معلوماتك:

سوف تعامل معلوماتك بسرية كاملة ولن يتطلع على بياناتك سوى الباحث الرئيسي. وعند انتهاء الدراسة سيتم إبلاغك بنتائج كما سيتم إبلاغك بأية نتائج تتعلق بحالتك الصحية الخاصة.

عند وجود أي استفسار يمكنك الاتصال ب:

طالبة الدراسات العليا رهف غسان عطية على الرقم 0946552139.

هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ: / / م

الاستمارة الخاصة بالمريض

الاسم:..... الجنس:..... العمر:.....

الوزن:..... السكن:..... رقم الهاتف:.....

العمل:.....

سوابق مرضية:..... سوابق دوائية:.....

سوابق تحسسية:..... سوابق جراحية:.....

العلاج الموصوف:.....

الجلسة	عمر الأفة	عدد الآفات	قطر الآفة	موقع الآفة	تحليل الزنك	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	نكس الآفة
0									
1									
2									
3									
4									

الآثار الجانبية	خفيف	متوسط	شديد
انزعاج هضمي			
تخريش			

ثالثاً:الأساليب الإحصائية المستخدمة:

-تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(Version20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

-**تصميم الدراسة :** دراسة تجريبية عشوائية مستقبلية غير معماة Randomized clinical trial

1- إحصاء وصفي Description Statistical

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت .

متغيرات نوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية .

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار One Way ANOVA لدراسة فروقات المتوسطات لأكثر من مجموعتين .

معامل الارتباط Pearson correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية .

اختبار Chi-Square Or Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية .

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 0.05.

رابعاً: عينة الدراسة:

جميع المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحققون معايير الدخول خلال فترة الدراسة على أن لا يقلّ حجم العينة عن 40 مريضاً اعتماداً على المعادلة التالية:

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

– تم توزيع المرضى عشوائياً على مجموعتين:

1. المجموعة الأولى : 20 مريضاً يحملون أرقاماً فردية.
2. المجموعة الثانية: 20 مريضاً يحملون أرقاماً زوجية.

خامساً: كيفيّة إجراء الدراسة:

تمّ فرز المرضى لمجموعتي الدراسة:

فقد تمّ إعطاء كل مريض دخل بالدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته للمشفى (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)، ثم تمّ فرز المرضى ذوي الأرقام الفردية (1–3–5.....) إلى المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الأرقام الزوجية (2–4–6.....) إلى المجموعة الثانية.

1) المجموعة الأولى 20 مريض: مرضى يحملون أرقاماً فردية تم علاجها بسلفات الزنك فموياً بتركيز 5 ملغ/كغ/اليوم مقسمة إلى ثلاث جرعات لمدة ثلاثة أشهر (تركيب الدواء تم بحل 15 غ من سلفات الزنك مع 300 مل ماء مقطر لنحصل على شراب 50ملغ/1مل).

2) المجموعة الثانية 20 مريض: مرضى يحملون أرقاماً زوجية تم علاجها موضعيّاً بمحلول حمض الصفصاف 2% مع الكحول فرك الآفة بلطف مرة يومياً لثلاثة أشهر (تركيب الدواء تم بحل 2 غ حمض الصفصاف ب 100 مل كحول).

تم أخذ صور فوتوغرافية للآفات قبل البدء بالعلاج ثم تم تقييم درجة التحسن والاستجابة للعلاج ودراسة حدوث تأثيرات جانبيّة مرة شهرياً بعد إعلام المريض وأخذ موافقته الخطيّة على الدخول في الدراسة.

تم فحص المرضى والتأكد من تحقيق معاييرالدخول وعدم وجود أي من معايير الاستبعاد وتم شرح طريقة التطبيق للمرضى، النتائج المتوقعة والآثار الجانبية المحتملة، وطلب من المرضى توقيع الموافقة المستنيرة في حال الموافقة.

تم ملء استمارة المرضى بالمعلومات المطلوبة، وتصوير الآفات، وتم حفظ المعلومات السابقة في ملفّ على الحاسوب.

تم الطلب من المرضى المتابعة مرة شهرياً لحين انتهاء فترة العلاج وهي ثلاثة أشهر، وبعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج لمتابعة النكس، وتم إجراء تصوير فوتوغرافيّ للآفات في كل جلسة متابعة.

تم تنظيم البيانات الوصفية لعينة الدراسة من حيث العمر،الجنس،عدد الآفات ومدّتها، ومكان توضّعها في الجداول التكراريّة ثم تقييم الاستجابة العلاجيّة من حيث الفعاليّة والتأثيرات الجانبيّة. **تم إجراء معايرة الزنك في المصل قبل البدء بالعلاج ثم بعد شهر ثم بعد ثلاثة أشهر من العلاج لدى مجموعة سلفات الزنك.**

متابعة المرضى:

فترة متابعة المرضى 6 أشهر.

– تتم متابعة المريض:

الجلسة (0): تشخيص الحاصّة سريرياً وقياس القطر عبر مسطرة ميليمترية وتسجيل معلومات المريض وأخذ الموافقة المستنيرة وبدء العلاج.

الجلسة (1): بعد شهر من بدء العلاج : تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانبيّ.

الجلسة (2): بعد شهرين من بدء العلاج: تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانبيّ.

الجلسة (3): بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج وتقييم كالسابق.

الجلسة (4): بعد ثلاثة أشهر من نهاية العلاج لتقييم النكس.

تقييم الاستجابة على العلاج:

الشفاء التام Complete Recovery: عودة نمو الأشعار بشكل تامّ خلال فترة العلاج.

الشفاء الجزئي Partial Recovery: عودة نمو الأشعار بشكل جزئي خلال فترة العلاج.

عدم شفاء Treatment Failure: عدم عودة نمو الأشعار بعد انتهاء العلاج.

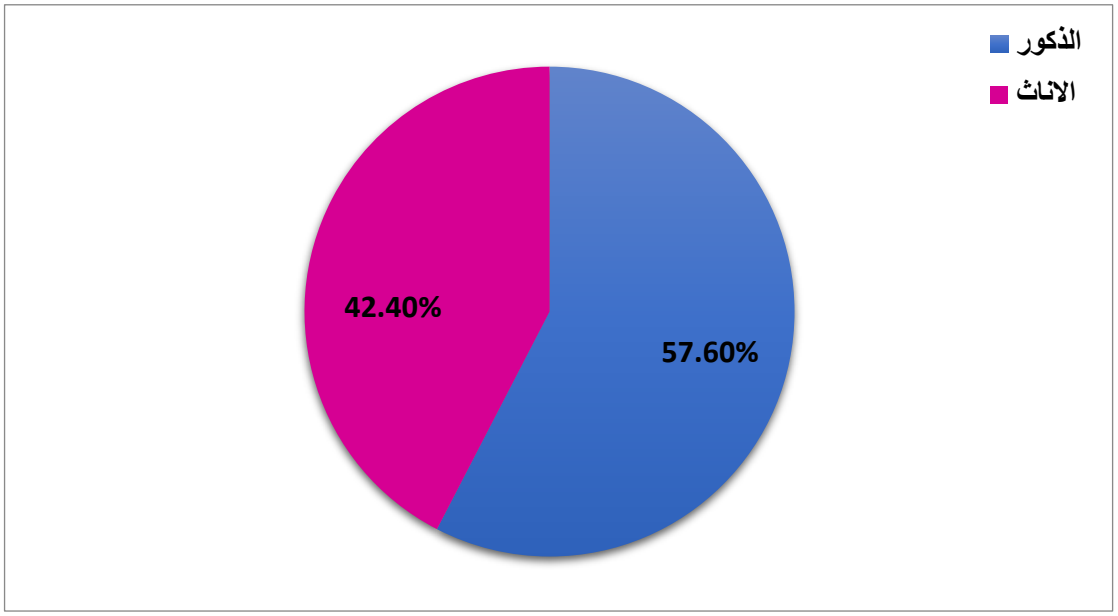
النكس: ظهور آفات جديدة بعد الشفاء التامّ للآفات.

سادساً: الدراسة الوصفية والإحصائية:

شملت عينة البحث 33مريضاً (19ذكر– 14أنثى) من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة الزمنية 2019–2020 ممن حققوا معايير الدخول في البحث بعد أن تم استبعاد 7 حالات (5 حالات من مجموعة سلفات الزنك وحالتان من مجموعة حمض الصفصاف2%) لعدم استكمال جلسات المتابعة .

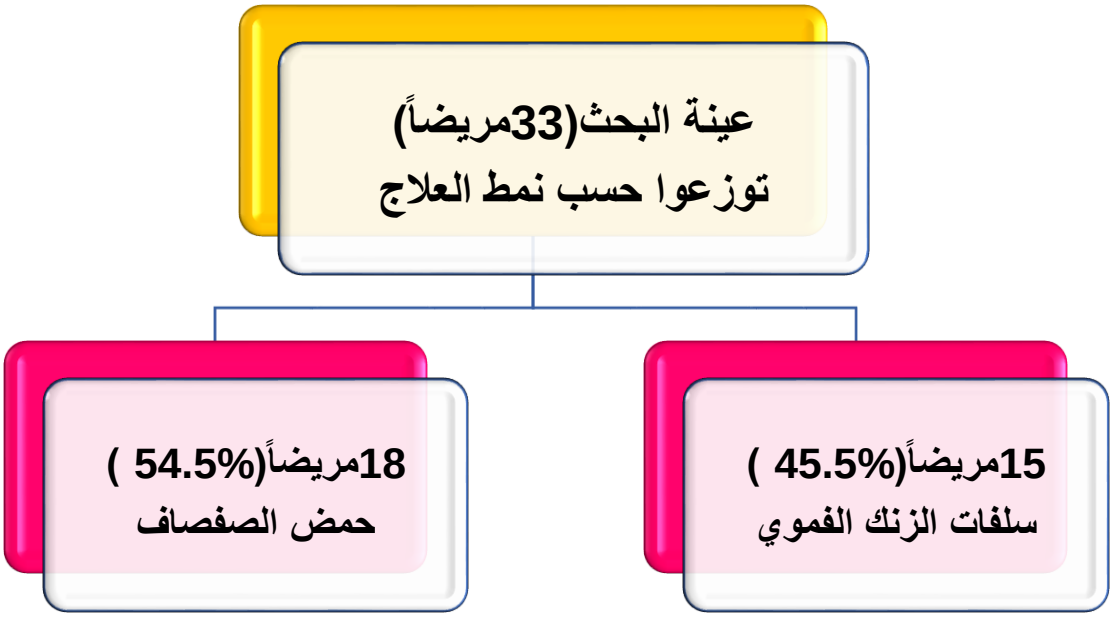
تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 7 إلى 45سنة ، بلغ وسطي أعمارهم 22 سنة .

توزع عينة البحث حسب الجنس:



الشكل (1) توزع عينة 33مريضاً حسب الجنس مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 مع Sex Ratio(M:F)=1.3:1 .

توزع عينة البحث حسب نمط العلاج:



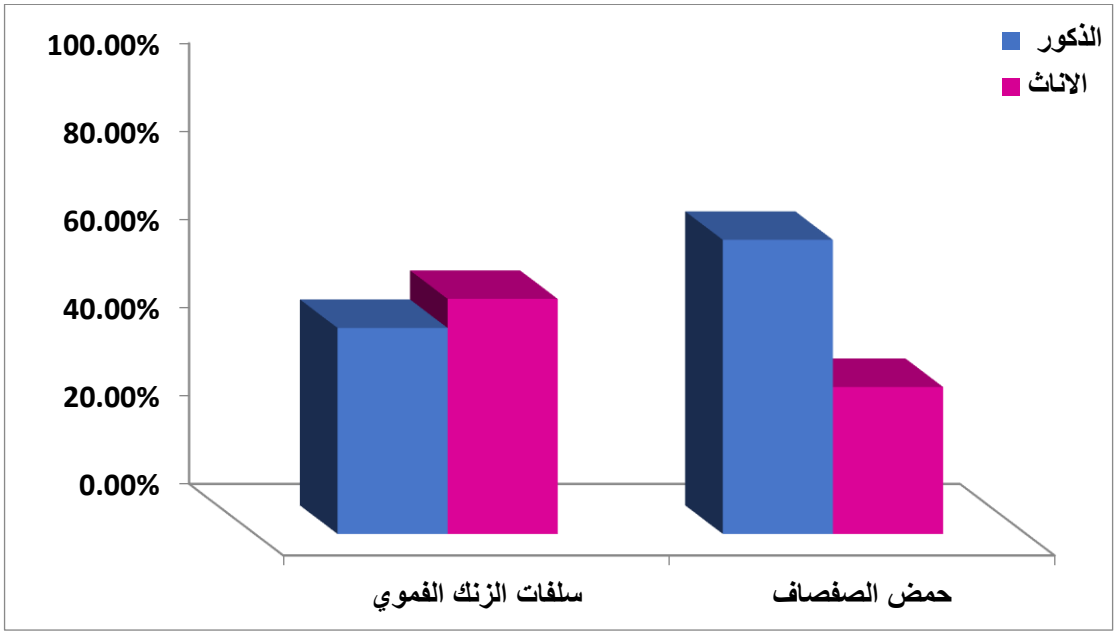
الشكل (2) مخطط يظهر توزع عينة 33 مريضاً حسب نمط العلاج المستخدم مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج وصلاحية العينة للدراسة:

جدول (1) فروقات التوزع حسب الجنس بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

الجنس(%)	طريقة العلاج		المجموع	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)		
الذكور	7(46.7%)	12(66.7%)	19(57.6%)	0.2
الاناث	8(53.3%)	6(33.3%)	14(42.4%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالجنس بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر من عينة البحث المدروسة كانت من الذكور 57.6%.



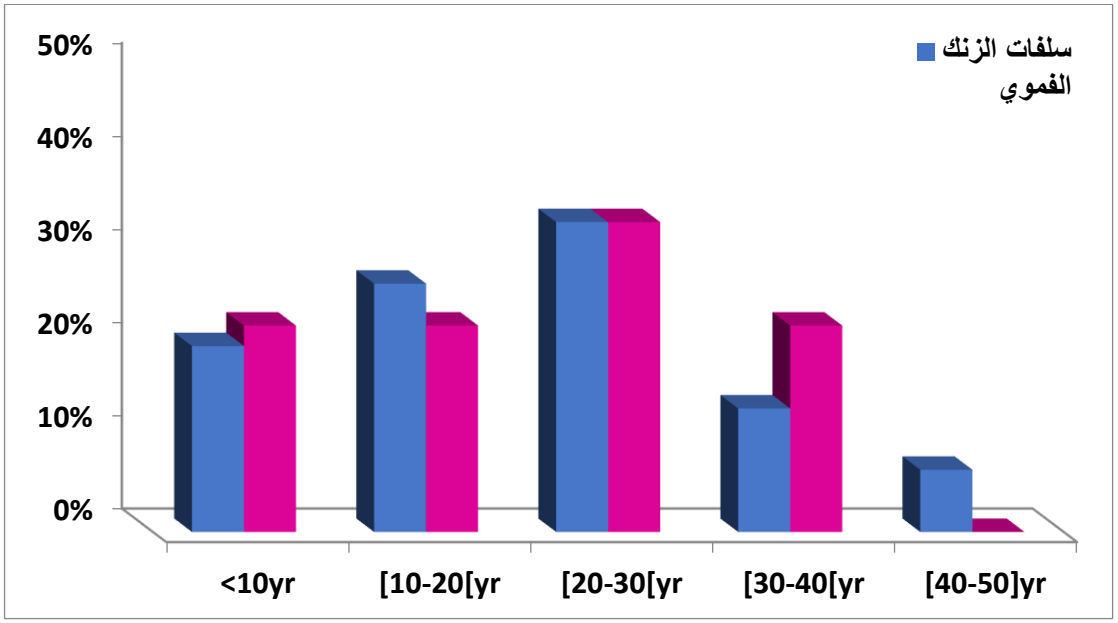
الشكل (3) التوزع حسب الجنس بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب الفئة العمرية على مجموعتي العلاج:

جدول (2) فروقات التوزع حسب الفئات العمرية بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

الفئات العمرية(سنة)	طريقة العلاج		المجموع	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)		
<10	3(20%)	4(22.2%)	7(21.2%)	0.8
[10-20[	4(26.7%)	4(22.2%)	8(24.2%)	
[20-30[	5(33.3%)	6(33.3%)	11(33.3%)	
[30-40[	2(13.3%)	4(22.2%)	6(18.2%)	
[40-50]	1(6.7%)	0(0%)	1(3%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالفئات العمرية بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية 30-20 سنة.



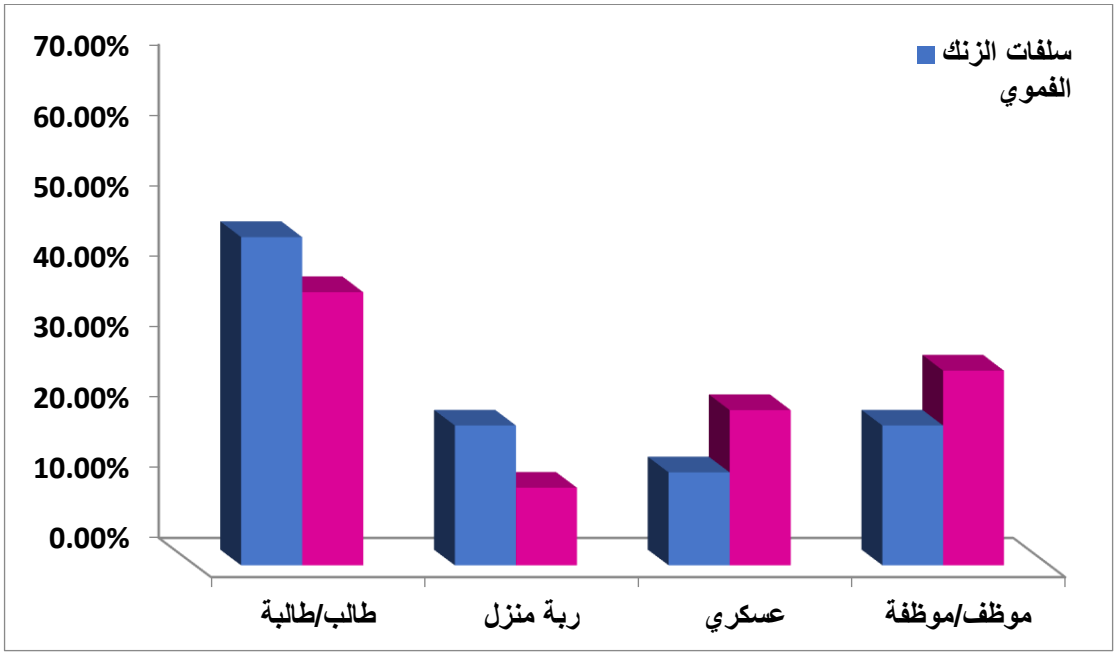
الشكل (4) التوزع حسب الفئات العمرية بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب طبيعة العمل على مجموعتي العلاج:

جدول (3) فروقات التوزع حسب طبيعة العمل بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

طبيعة العمل	طريقة العلاج		المجموع	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)		
طالب/طالبة	7(46.7%)	7(38.9%)	14(42.4%)	0.7
ربة منزل	3(20%)	2(11.1%)	5(15.2%)	
عسكري	2(13.3%)	4(22.2%)	6(18.2%)	
موظف/موظفة	3(20%)	5(27.8%)	8(24.2%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بطبيعة العمل بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر من عينة البحث المدروسة كانت من الطلاب 42.4%.



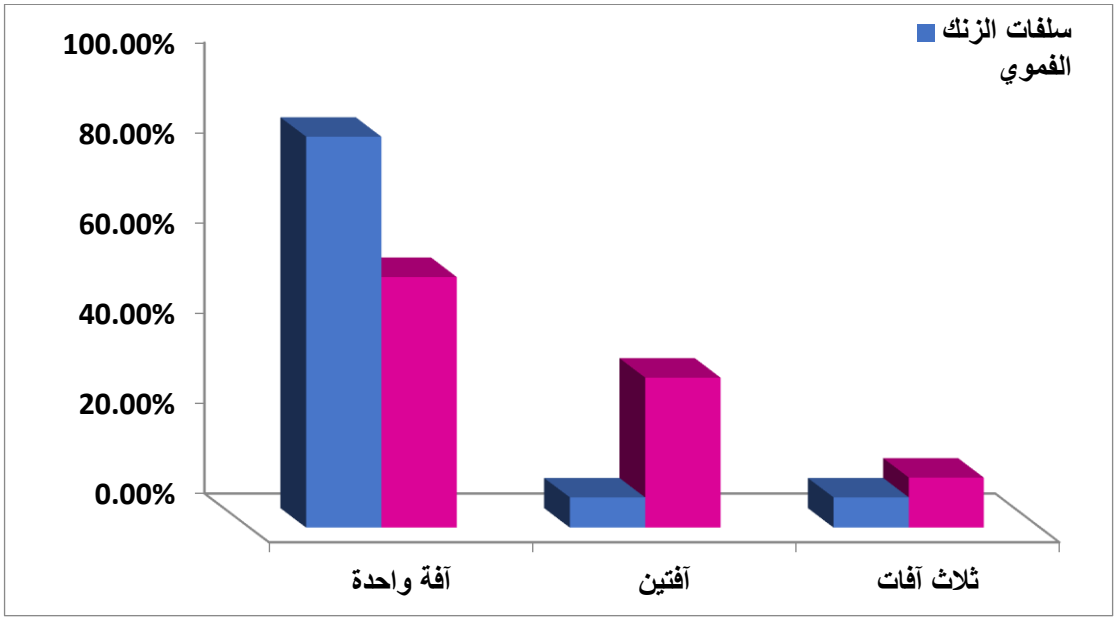
الشكل (5) التوزع حسب طبيعة العمل بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب عدد الآفات على مجموعتي العلاج:

جدول (4) فروقات التوزع حسب عدد الآفات بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

عدد الآفات	طريقة العلاج		المجموع	عدد الآفات الكلي	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف (18)			
آفة واحدة	13(86.7%)	10(55.6%)	23(69.7%)	46 آفة	0.1
آفتين	1(6.7%)	6(33.3%)	7(21.2%)		
ثلاث آفات	1(6.7%)	2(11.1%)	3(9.1%)		

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بعدد الآفات بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر من عينة البحث المدروسة كانت بوجود آفة واحدة 69.7%.



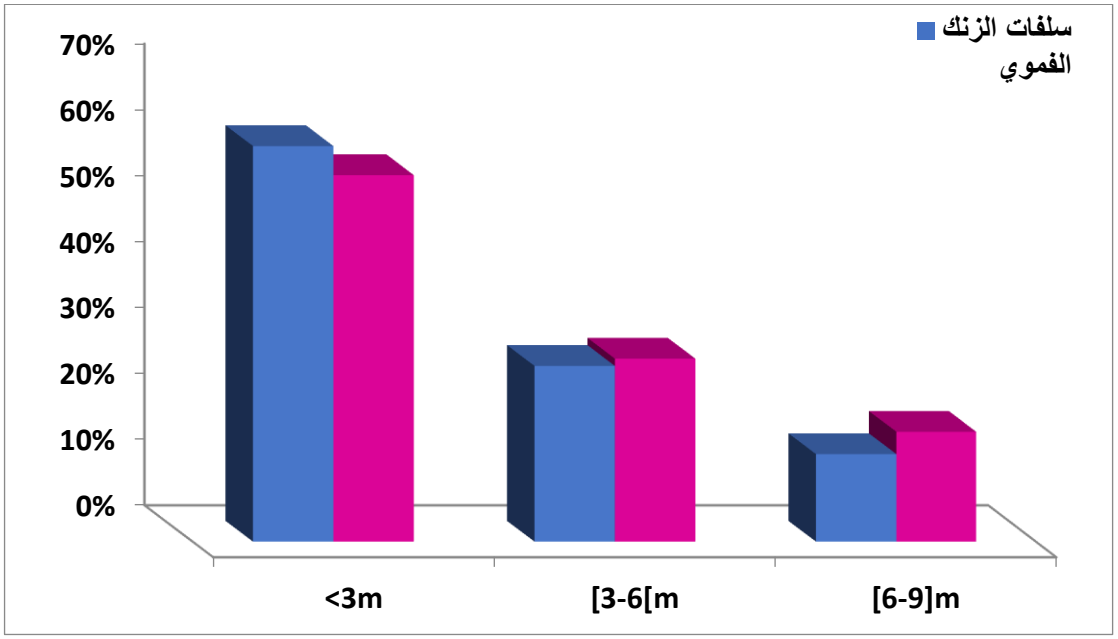
الشكل (6) التوزع حسب عدد الآفات بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب عمر الآفة على مجموعتي العلاج:

جدول (5) فروقات التوزع حسب عمر الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

عمر الآفة	طريقة العلاج		المجموع	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)		
<3m	9(60%)	10(55.6%)	19(57.6%)	0.9
[3-6[m	4(26.7%)	5(27.8%)	9(27.3%)	
[6-9]m	2(13.3%)	3(16.7%)	5(15.2%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بعمر الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر 57.6% من عينة البحث المدروسة كانت مع عمر آفة أقل من 3 شهر.



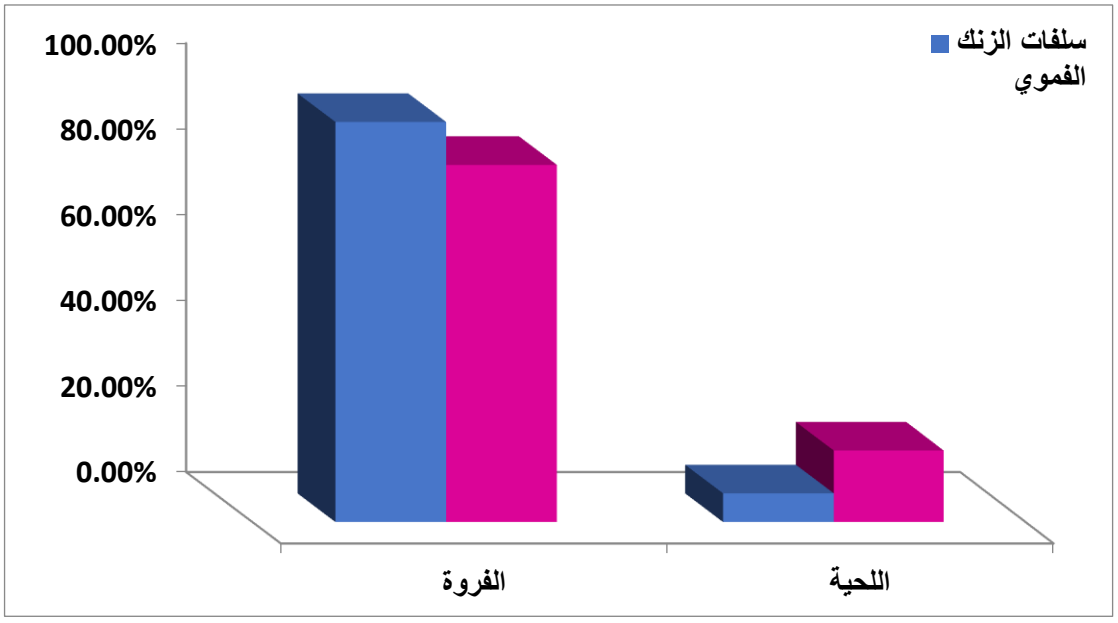
الشكل (7) التوزع حسب عمر الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب مكان الآفة على مجموعتي العلاج:

جدول (6) فروقات التوزع حسب مكان توضع الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

مكان توضع الآفة	طريقة العلاج		المجموع	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)		
الفروة	14(93.3%)	15(83.3%)	29(87.9%)	0.3
اللحية	1(6.7%)	3(16.7%)	4(12.1%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بمكان توضع الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر 87.9% من عينة البحث المدروسة كان توضع الآفة في الفروة .



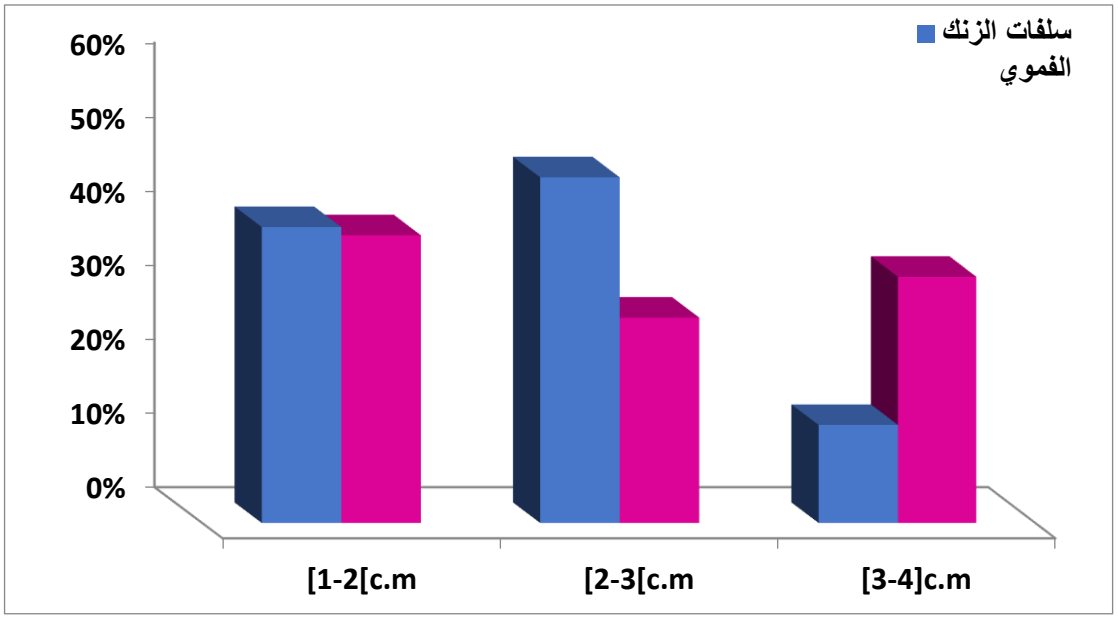
الشكل (8) التوزع حسب مكان توضع الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

توزع المرضى حسب قطر الآفة على مجموعتي العلاج:

جدول (7) فروقات التوزع حسب قطر الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .المرضى الذين لديهم آفتان أو ثلاث آفات تم توزيعهم إلى الفئات حسب قطر الآفة الأكبر.

توزع المرضى بحسب قطر الآفة	طريقة العلاج		المجموع	P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)		
[1-2[c.m	6(40%)	7(38.9%)	13(39.4%)	0.3
[2-3[c.m	7(46.7%)	5(27.8%)	12(36.4%)	
[3-4]c.m	2(13.3%)	6(33.3%)	8(24.2%)	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بقطر الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة وأن النسبة الأكبر 39.4%من عينة البحث المدروسة كانت مع قطر آفة [1–2[c.m وتلاها 36.4% بقطر آفة[2–3[c.m.



الشكل (9) التوزع حسب قطر الآفة بين مجموعتي المرضى تبعاً لطريقة العلاج المستخدمة مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

دراسة العلاقة مابين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في المجموعتين بعد شهر من بدء العلاج:

جدول (8) العلاقة ما بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في عينة 33 مريضاً بعد شهر من العلاج (الجلسة الأولى) مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

الاستجابة العلاجية	طريقة العلاج		P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)	
شفاء جزئي	5(33.3%)	0(0%)	0.008
عدم شفاء	10(66.7%)	18(100%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية بعد شهر من بدء العلاج ولم يكن هناك أية حالات للشفاء التام في كلتا مجموعتي العلاج بعد شهر من المعالجة كما وأن حالات الشفاء الجزئي كانت فقط عند 5 حالات بنسبة 33.3% في مجموعة سلفات الزنك الفموي وكافة حالات حمض الصفصاف لم تحقق استجابة للعلاج .

دراسة العلاقة مابين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في المجموعتين بعد شهرين من بدء العلاج:

جدول (9) العلاقة ما بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في عينة 33 مريضاً بعد شهرين من العلاج (الجلسة الثانية) مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

الاستجابة العلاجية	طريقة العلاج		P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)	
شفاء تام	5(33.3%)	0(0%)	0.003
شفاء جزئي	5(33.3%)	2(11.1%)	
عدم شفاء	5(33.3%)	16(88.9%)	

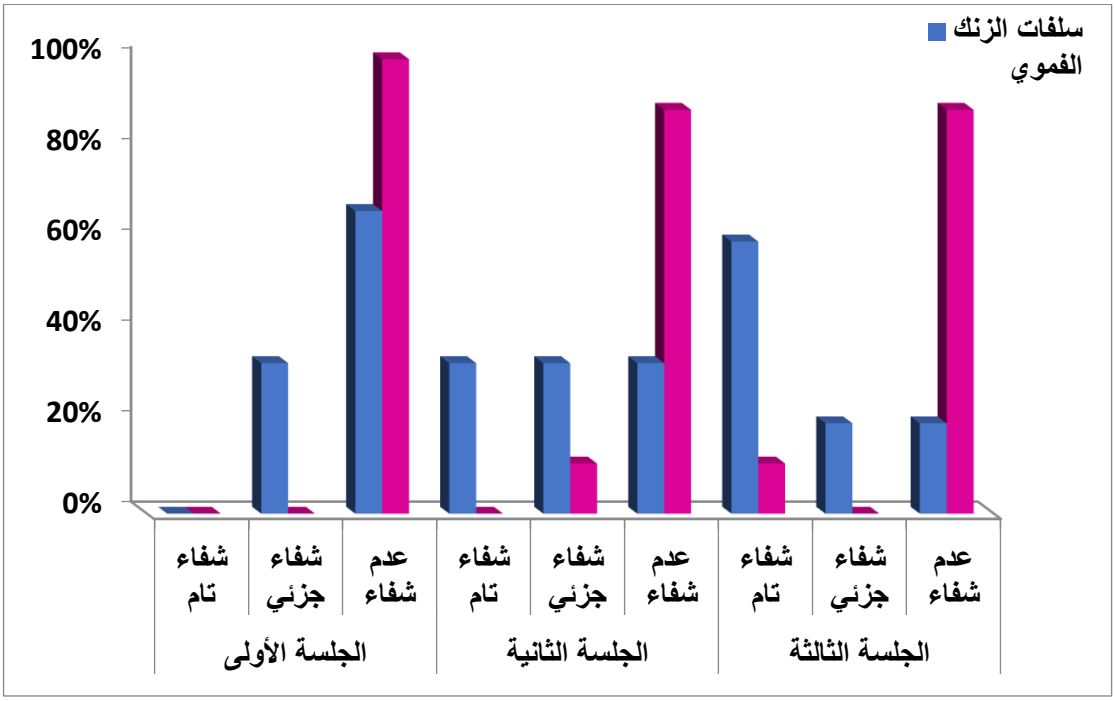
نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية بعد شهرين من بدء العلاج حيث كان هناك 5 حالات للشفاء التام بنسبة 33.3% كانت ضمن مجموعة سلفات الزنك الفموي كما وأن حالات الشفاء الجزئي كانت أعلى ضمن هذه المجموعة وأن غالبية حالات حمض الصفصاف بنسبة 88.9% لم تحقق استجابة للعلاج .

دراسة العلاقة مابين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في المجموعتين بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج:

جدول (10) العلاقة ما بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في عينة 33 مريضاً بعد 3 أشهر من العلاج (الجلسة الثالثة) مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

الاستجابة العلاجية	طريقة العلاج		P-value
	سلفات الزنك الفموي(15)	حمض الصفصاف(18)	
شفاء تام	9(60%)	2(11.1%)	0.0001
شفاء جزئي	3(20%)	0(0%)	
عدم شفاء	3(20%)	16(88.9%)	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين نوع العلاج والاستجابة العلاجية في نهاية فترة العلاج حيث كان هناك 9حالات للشفاء التام بنسبة 60% كانت ضمن مجموعة سلفات الزنك الفموي و2 حالة بنسبة 11.1% ضمن مجموعة حمض الصفصاف والتي تعتبر نسبة شفاء عفوية كما وأن حالات الشفاء الجزئي كانت أعلى ضمن سلفات الزنك الفموي وأن غالبية حالات حمض الصفصاف بنسبة 88.9% لم تحقق استجابة للعلاج .



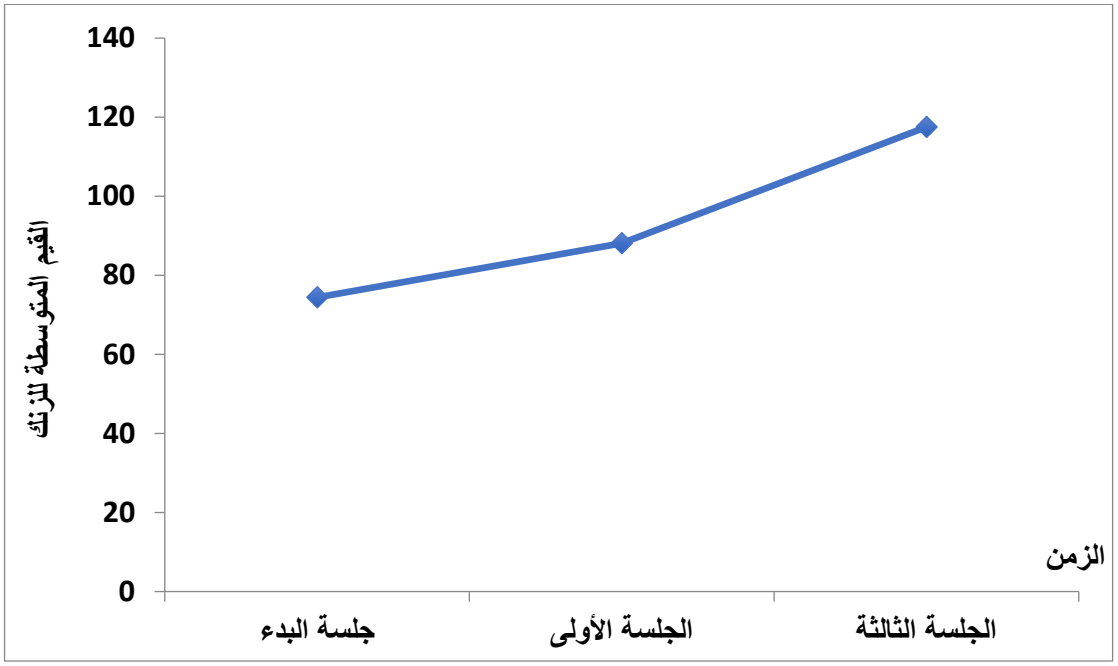
الشكل (10) التوزع تبعاً لنوع العلاج والاستجابة العلاجية في عينة 33 مريضاً في كل جلسة من جلسات العلاج مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019 .

دراسة القيم المتوسطة للزنك خلال فترات المتابعة في مجموعة سلفات الزنك:

جدول (11) القيم المتوسطة للزنك خلال فترات المتابعة في عينة 15مريضاً بمجموعة سلفات الزنك الفموي مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

الزمن	Mean ± SD(Zn)	Min – Max	P-value
جلسة البدء	74.4± 2.6	71 – 80	0.0001
الجلسة الأولى	88.06 ± 4.7	80 – 95	
الجلسة الثالثة	117.5 ± 9.7	101 – 128	

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم الزنك وكل جلسة من جلسات العلاج باستخدام اختبار One Way ANOVA تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث أن القيم المتوسطة للزنك كانت في تزايد وضمن المجال الطبيعي عند كل جلسة متابعة .علماً أن المجال الطبيعي لعيار الزنك في المصل (70–130مكغ/د.ل).

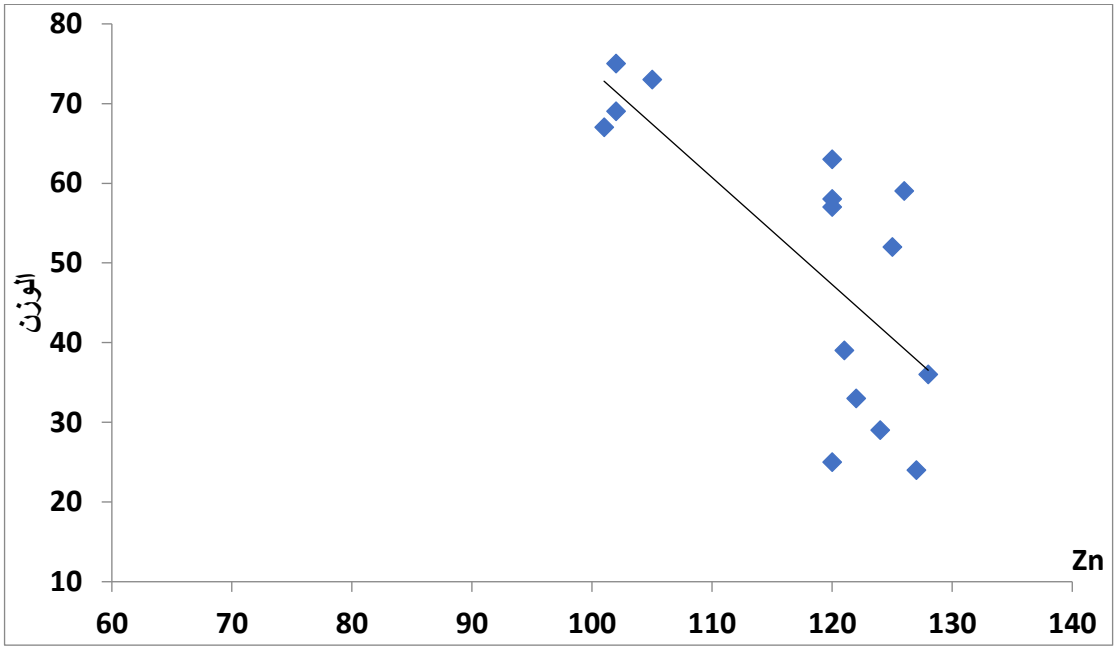


الشكل (11) القيم المتوسطة للزنك خلال فترات المتابعة في عينة 15مريضاً في مجموعة سلفات الزنك الفموي مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

دراسة العلاقة بين الوزن وقيم الزنك في مجموعة سلفات الزنك:

العلاقة بين الوزن وقيم الزنك في عينة 15مريضاً في مجموعة سلفات الزنك الفموي مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

تمت دراسة العلاقة ما بين الوزن وقيم الزنك باستخدام معامل الارتباط Pearson Correlation وبلغت قيمة معامل الارتباط r = − 0.7 مع p−value = 0.002 وبالتالي وجود علاقة ارتباط عكسية بين المتغيرين المدروسين أي مع انخفاض الوزن تزداد قيم الزنك بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية .



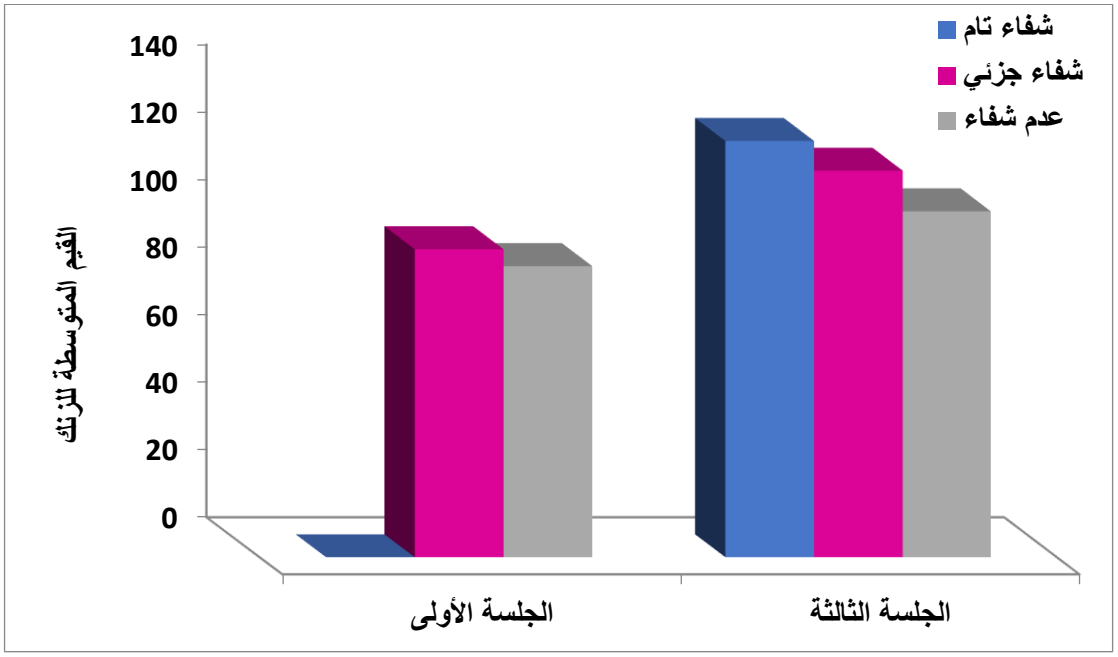
الشكل (12) العلاقة بين الوزن وقيم الزنك في عينة 15مريضاً في مجموعة سلفات الزنك الفموي مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

دراسة العلاقة بين القيم المتوسطة للزنك والاستجابة العلاجية خلال فترات المتابعة:

جدول (12) القيم المتوسطة للزنك خلال فترات المتابعة في عينة 15مريضاً في مجموعة سلفات الزنك الفموي وتبعاً للاستجابة العلاجية مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

الاستجابة العلاجية	Mean ± SD(Zn)	
	الجلسة الأولى	الجلسة الثالثة
شفاء تام	———	123.4±3.2
شفاء جزئي	91.4±3.5	114.6±11.01
عدم شفاء	86.4±4.4	102.6±2.08
P-value	0.04	0.0001

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم الزنك في كل جلسة من جلسات العلاج والاستجابة العلاجية باستخدام اختبار One Way ANOVA تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية في كل من جلستي العلاج الأولى والثالثة حيث أن القيم المتوسطة للزنك كانت في تزايد وضمن المجال الطبيعي مع ارتفاع درجة التحسن .



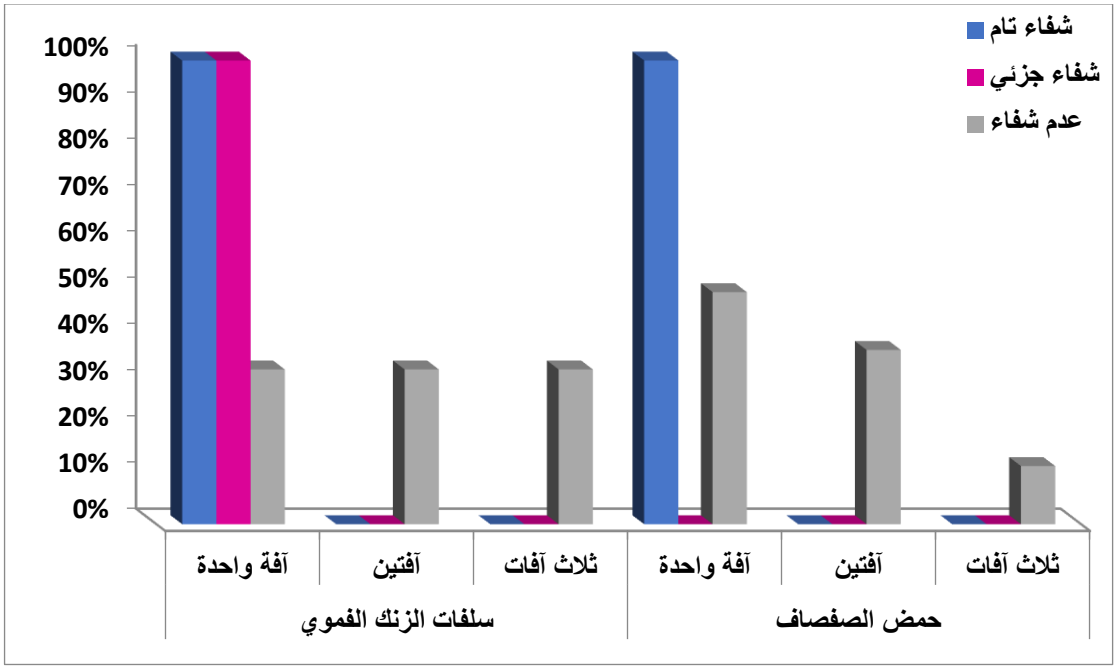
الشكل (13) القيم المتوسطة للزنك خلال فترات المتابعة في عينة 15مريضاً في مجموعة سلفات الزنك الفموي وتبعاً للاستجابة العلاجية مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

دراسة العلاقة مابين الاستجابة العلاجية وعدد الآفات في المجموعتين:

جدول (13) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج وعدد الآفات في كل مجموعة علاج لدى المرضى مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

توزع المرضى بحسب عدد الآفات	طريقة العلاج					
	سلفات الزنك الفموي(15)			حمض الصفصاف(18)		
	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
مرضى لديهم آفة واحدة	9(100%)	3(100%)	1(33.3%)	2(100%)	0(0%)	8(50%)
مرضى لديهم آفتين	0(0%)	0(0%)	1(33.3%)	0(0%)	0(0%)	6(37.5%)
مرضى لديهم ثلاث آفات	0(0%)	0(0%)	1(33.3%)	0(0%)	0(0%)	2(12.5%)
P-value	0.04			0.4		

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين الاستجابة للعلاج وعدد الآفات في مجموعة سلفات الزنك الفموي حيث نجد أنه بوجود آفة واحدة ترافق معها حدوث شفاء تام وجزئي في هذه المجموعة بينما في مجموعة حمض الصفصاف كانت هناك حالتين فقط شفاء تام والتي قد تعتبر نسبة شفاء عفوية وباقي الحالات كانت عدم شفاء .



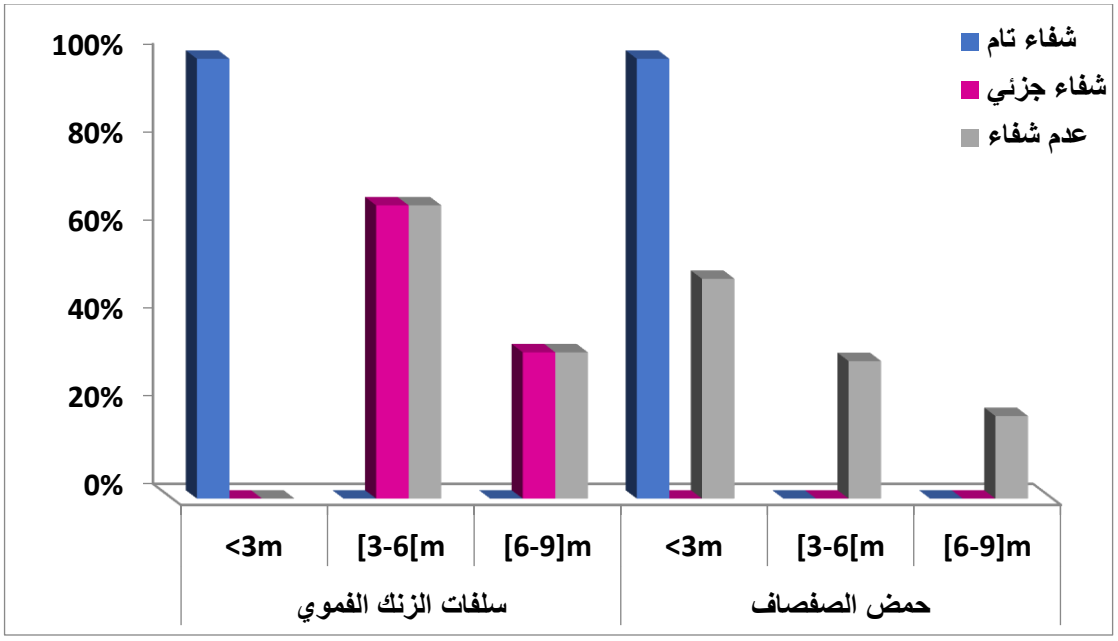
الشكل (14) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج وعدد الآفات في كل مجموعة علاج لدى المرضى مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

دراسة العلاقة مابين الاستجابة العلاجية وعمر الأفة في المجموعتين:

جدول (14) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج وعمر الآفة في كل مجموعة علاج لدى المرضى مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

عمر الآفة	طريقة العلاج					
	سلفات الزنك الفموي(15)			حمض الصفصاف(18)		
	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
<3m	9(100%)	0(0%)	0(0%)	2(100%)	0(0%)	8(50%)
[3-6[m	0(0%)	2(66.7%)	2(66.7%)	0(0%)	0(0%)	5(31.3%)
[6-9]m	0(0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	0(0%)	0(0%)	3(18.8%)
P-value	0.005			0.4		

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين الاستجابة للعلاج وعمر الآفة في مجموعة سلفات الزنك الفموي حيث نجد أن جميع حالات الشفاء التام كانت مع آفات بعمر أقل من 3 أشهر وباقي الحالات توزعت ما بين شفاء جزئي وعدم شفاء بينما في مجموعة حمض الصفصاف كانت هناك حالتين فقط شفاء تام والتي قد تعتبر نسبة شفاء عفوية وباقي الحالات كانت عدم شفاء .



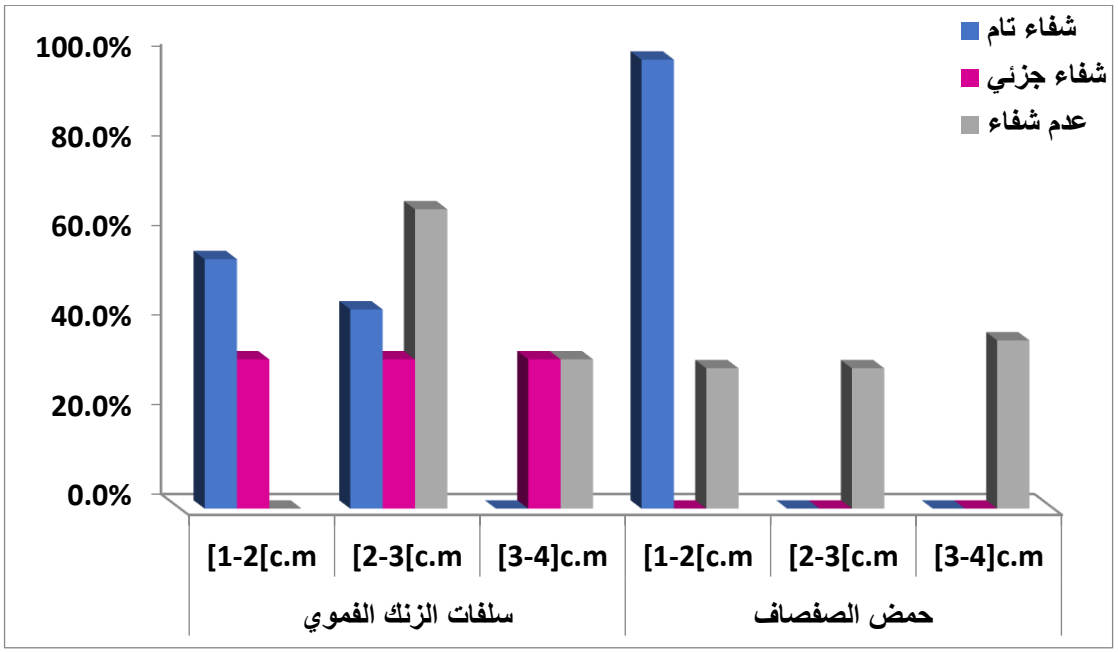
الشكل (15) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج وعمر الآفة في كل مجموعة علاج لدى المرضى مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

دراسة العلاقة مابين الاستجابة للعلاج وقطر الآفة في المجموعتين:

جدول (15) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج وقطر الآفة في كل مجموعة علاج لدى المرضى مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019. المرضى الذين لديهم آفتين أو ثلاث آفات تم توزيعهم إلى الفئات بحسب قطر الآفة الأكبر.

توزع المرضى بحسب قطر الآفة	طريقة العلاج					
	سلفات الزنك الفموي(15)			حمض الصفصاف(18)		
	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء	شفاء تام	شفاء جزئي	عدم شفاء
[1-2[c.m	5(55.6%)	1(33.3%)	0(0%)	2(100%)	0(0%)	5(31.3%)
[2-3[c.m	4(44.4%)	1(33.3%)	2(66.7%)	0(0%)	0(0%)	5(31.3%)
[3-4]c.m	0(0%)	1(33.3%)	1(33.3%)	0(0%)	0(0%)	6(37.5%)
P-value	0.2			0.1		

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ما بين الاستجابة للعلاج وقطر الآفة في كلتا مجموعتي العلاج حيث أنه في مجموعة سلفات الزنك الفموي توزعت الحالات ما بين شفاء تام وجزئي وعدم شفاء وأن أكثر من نصف حالات الشفاء التام كانت مع آفات بقطر 1-2 c.m في حين أنه في مجموعة حمض الصفصاف كانت جميعها عدم شفاء ماعدا حالتين فيها وصلت للشفاء التام والتي قد تعتبر نسبة شفاء عفوية .



الشكل (16) العلاقة ما بين الاستجابة للعلاج وقطر الآفة في كل مجموعة علاج لدى المرضى مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة 2020 – 2019.

الآثار الجانبية والنكس:

-الآثار الجانبية الحاصلة كانت عبارة عن انزعاج هضمي خفيف لدى 3 حالات بنسبة 20% في مجموعة سلفات الزنك الفموي والتي هي نفس حالات الشفاء التام .

-لم تحدث آثار جانبية في مجموعة حمض الصفصاف ولم يحدث التخريش المطلوب.

-لم نلاحظ حدوث أية حالة نكس ضمن الحالات المدروسة لمجموعتي العلاج سلفات الزنك الفموي وكذلك حمض الصفصاف .

صور المرضى:

مجموعة سلفات الزنك



الزيارة الأولى قبل بدء العلاج



بعد انتهاء العلاج



الزيارة الأولى قبل بدء العلاج



بعد انتهاء العلاج

صور المرضى:

مجموعة سلفات الزنك



الزيارة الأولى قبل بدء العلاج



بعد انتهاء العلاج

الباب الثالث

النتائج والمناقشة

النتائج والمناقشة:

شملت عينة البحث 33مريضاً (19ذكر– 14انثى) من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة الزمنية 2021–2020 ممن حققوا معايير الدخول في البحث بعد أن تم استبعاد 7 حالات (5 حالات من مجموعة سلفات الزنك وحالتان من مجموعة حمض الصفصاف 2%) لعدم استكمال جلسات المتابعة .

تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 7 إلى 45سنة ، بلغ وسطي أعمارهم 22 سنة .

وكانت النسبة الأكبر من عينة البحث ضمن الفئة العمرية من 20–30 سنة وهذا يتوافق مع ماذُكر في النظري أن الحاصة البقعية أشيع في هذه الشريحة العمرية.
توزع أفراد العينة إلى ذكور وإناث حيث كانت النسبة الأكبر من الذكور. بلغت نسبة الإناث في العينة (42.4%) مقابل (57.6%) من أفراد العينة ذكور.

توزع عمل أفراد العينة على 4 مهن (طلاب/طالبات – ربات منزل– عساكر – موظفون/موظفات) وكانت النسبة الأكبر في المجموعتين من الطلاب ويمكن تفسير ذلك بالشدّة النفسية المرتبطة بالدراسة والامتحانات.

توزعت الآفات لدى أفراد العينة إلى آفة وحيدة، آفتين، ثلاث آفات، وكانت النسبة الأكبر لدى أفراد المجموعة الأولى ممن لديهم آفة وحيدة بنسبة (86.7%)، وكانت النسبة الأكبر في المجموعة الثانية ممن لديهم آفة وحيدة بنسبة (55.6%).

توزعت الآفات لدى أفراد العينة على منطقتين (الفروة– اللحية) حيث كانت نسبة الآفات على الفروة (87.9%) و اللحية (12.1%). ففي كلا المجموعتين كانت النسبة الأكبر على الفروة بنسبة (93.3%) للمجموعة الأولى وبنسبة (83.3%) للمجموعة الثانية.

تراوح قطر الآفات لدى أفراد العينة بين (1–4cm) ، وكانت النسبة الأكبر في المجموعة الأولى ممن تراوح قطر آفاتهم بين (2–3cm) بينما كانت النسبة الأكبر في المجموعة الثانية ممن تراوح قطر آفاتهم بين (1–2cm).
تراوحت مدة المرض لدى أفراد العينة من (شهر– تسعة أشهر) وكانت النسبة الأكبر في

كل من المجموعتين ممن كانت مدة مرضهم (أقل من 3 أشهر) بنسبة (60%)للمجموعة الأولى وبنسبة (55.6%) للمجموعة الثانية.

من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة نجد أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين أفراد العينة حسب المتغيرات (العمر– الجنس – العمل – عدد الآفات – مكان الآفات – قطر الآفات – مدة المرض) وفقاً لطبيعة المعالجة عند مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي أن المجموعتان متجانستين حسب المتغيرات السابقة.

بلغ عدد المرضى الذين حدث لديهم شفاء جزئي في نهاية العلاج في المجموعة الأولى مجموعة سلفات الزنك الفموي 3 مرضى بنسبة (20%) بينما لم يكن هناك حالات شفاء جزئي في المجموعة الثانية مجموعة حمض الصفصاف الموضعي بنسبة (0%).نستنتج أن فعالية سلفات الزنك الفموي أفضل من فعالية حمض الصفصاف الموضعي 2%.

بلغ عدد المرضى الذين حدث لديهم شفاء تام في نهاية العلاج في المجموعة الأولى مجموعة سلفات الزنك الفموي 9 مرضى بنسبة (60%) ، بينما بلغ العدد في المجموعة الثانية مجموعة حمض الصفصاف الموضعي مريضين بنسبة (11.1%) لديهم. ونستنتج أن فعالية سلفات الزنك الفموي أفضل من فعالية حمض الصفصاف الموضعي2%.

بلغ عدد المرضى الذين لم يحدث لديهم شفاء في نهاية العلاج في المجموعة الأولى مجموعة سلفات الزنك الفموي 3 مرضى بنسبة (20%) ، وبلغ عددهم في المجموعة الثانية مجموعة حمض الصفصاف الموضعي 16 مريض بنسبة (88.9%) . ونستنتج أن فعالية سلفات الزنك الفموي أفضل من فعالية حمض الصفصاف الموضعي 2%.

–من خلال الاختبارات الإحصائية لوحظ تفوّق سلفات الزنك الفموي على حمض الصفصاف في إحداث الشفاء التام حيث وجدنا فارق إحصائيّ هامّ بالنسبة للشفاء التام وفشل العلاج بين المجموعتين بعد العلاج لصالح سلفات الزنك الفموي وتفسر هذه النتيجة بأنه للزنك تأثيرات قوية ومعدلة للمناعة على بيولوجيا الشعر حيث يمارس دور مضاد للأكسدة غير مباشر عن طريق تحريض بعض المواد التي تعمل كمضادات للأكسدة .كما أنّه عامل مساعد لأكثر من 300 أنزيم. أيضا يعمل الزنك كمثبط للنوكلياز الداخلي والذي هو العنصر الرئيسي المفتاحي في آلية الموت الخلوي المبرمج. ونظراً للدور الحاسم للموت الخلوي المبرمج للخلايا الكيراتينية للجريب الشعري خلال طور التراجع من دورة حياة الشعرة

فإن التثبيط بواسطة الزنك لنشاط النوكلياز الداخلي هو مرشّح قويّ لثبيط تراجع الجريب الشعري[129] ، مما أعطى نتائج أفضل من حمض الصفصاف الموضعي 2%.

-تعزى حالتي الشفاء التام التي حدثت في مجموعة حمض الصفصاف الموضعي 2% إلى احتمالية حدوث شفاء عفوي في الحاصّة البقعية.

في دراستنا كانت مستويات الزنك ضمن المجال الطبيعي قبل البدء بالعلاج لدى مجموعة سلفات الزنك الفموي 5ملغ/كغ/اليوم والتي ازدادت بشكل ملحوظ بعد ثلاثة أشهر من العلاج ولكنها بقيت ضمن المجال الطبيعي. وتفسير ذلك أن معظم الحالات التي أُدخلت في الدراسة كانت ممن مدة المرض لديهم قصيرة ، واستبعاد حالات الحاصة البقعية الشديدة.

-باستخدام معامل الارتباط Pearson Correlation تبين وجود علاقة ارتباط عكسية بين الوزن وقيم الزنك. حيث أنه لدى المرضى ذوي الأوزان الأقلّ تزداد قيم الزنك أكثر.

باستخدام اختبار One Way ANOVA يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وقيم الزنك أثناء العلاج. حيث أن القيم المتوسطة للزنك كانت في تزايد وضمن المجال الطبيعي مع ارتفاع درجة التحسن.

وبدراسة اختبار كاي مربع وجدنا:

يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعدد الآفات. كلما كان عدد الآفات أقل كلما كانت الاستجابة العلاجية أكبر.

يوجد علاقة بين الاستجابة العلاجية وعمر الآفة أي كلما كانت الآفة حديثة أكثر كلما كانت الاستجابة العلاجية أكبر.

لا يوجد علاقة بين الاستجابة وقطر الآفة.

الآثار الجانبية الحاصلة كانت عبارة عن انزعاج هضمي خفيف عند 3 حالات بنسبة 20% في مجموعة سلفات الزنك حدثت لدى حالات حدث فيها الشفاء التام وهو من الآثار الجانبية التي توقعناها لهذه المعالجة.

– كما قمنا بدراسة النكس بعد إيقاف العلاج بثلاثة أشهر لم نلاحظ حدوث أي حالة نكس ضمن الحالات المدروسة لمجموعة العلاج سلفات الزنك الفموي ويعزى ذلك إلى التأثير المناعي المستمر لسلفات الزنك الذي قد يستمرّ لعدّة أشهر بعد إيقاف العلاج [129].

الباب الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

سنقوم بمقارنة دراستنا مع دراسة أُجريت في العراق عام 2009م ونشرت في عام 2012م:

Oral Zinc Sulphate in Treatment of Alopecia Areata (Double Blind; CrossOver Study) (118)

الباحث: Khalifa E Sharquie و زملاؤوه.

	دراستنا	دراسة Khalifa E Sharquie
نوع الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مزدوجة التعمية
مكان الدراسة	سوريا/مشفى الأمراض الجلدية والزهرية/جامعة دمشق	العراق/مشفى الأمراض الجلدية والزهرية/جامعة بغداد
عدد المرضى	33 مريض(19 ذكر- 14 أنثى)	67 مريض(41ذكر-26 أنثى)
الأدوية المستخدمة	المجموعة الأولى سلفات الزنك الفموي 5 ملغ/كغ/اليوم (شراب)، المجموعة الثانية حمض الصفصاف الموضعي2%	المجموعة الأولى سلفات الزنك 5 ملغ/كغ/اليوم (كبسولات)، المجموعة الثانية الدواء الغفل (بلاسيبو)
مدة تطبيق الدواء	ثلاثة أشهر	ثلاثة أشهرثم يتم تحويل المرضى الموضوعين على سلفات الزنك إلى الدواء الغفل وبالعكس
المتابعة	ثلاثة أشهر	
تحليل الزنك قبل البدء بالعلاج	ضمن المجال الطبيعي **Mean ± SD 74.4± 2.6** **لدى المجموعة الأولى سلفات الزنك**	ضمن المجال الطبيعي **mean ± SD 100.2162 ± 16.0168** **لدى المجموعة الأولى سلفات الزنك**
قيم الزنك بعد 3 أشهر من العلاج بسلفات الزنك	ازدادت قيم الزنك وبقيت ضمن المجال الطبيعي **Mean ± SD 117.5 ± 9.7**	ازدادت قيم الزنك وبقيت ضمن المجال الطبيعي **mean ± SD 114.3783 ± 7.0710**
الاستجابة العلاجية بعد 3 أشهر	نسبة المرضى الذين حصل لديهم شفاء تام في المجموعة الأولى مجموعة	نسبة المرضى الذين حصل لديهم شفاء تام في المجموعة

	سلفات الزنك 60%	الأولى مجموعة سلفات الزنك **59.45%**
الآثار الجانبية	انزعاج هضمي خفيف لدى 3 حالات بنسبة 20% لدى مجموعة سلفات الزنك	انزعاج هضمي خفيف لدى 8 حالات بنسبة 11.9%
النكس	لم يوجد حالات نكس	

الجدول 16: مقارنة دراستنا مع الدراسة العراقية

تم تطبيق سلفات الزنك بجرعة 5 ملغ/كغ/اليوم في الدراسة العراقية على شكل كبسولات مقسمة إلى ثلاث جرعات يومياً ولمدة ثلاثة أشهرللمجموعة الأولى أما المجموعة الثانية عولجت بالدواء الغفل ثم بعد ثلاثة أشهر يتم تحويل المرضى الموضوعين على السلفات إلى البلاسيبو والعكس بالعكس وبلغ عدد المرضى 67 مريضاً وكانت مستويات الزنك في الصل لدى المرضى قبل البدء بالعلاج ضمن المجال الطبيعي ثم ازدادت القيم مع العلاج لدى مجموعة السلفات ولكن بقيت ضمن المجال الطبيعي وبلغ متوسط قيم الزنك بعد 3 أشهر **mean ± SD 114.3783 ± 7.0710** وبلغت نسبة حدوث الشفاء التام بعد 3 أشهر 59.45% في المجموعة التي أعطيت السلفات أولاً وارتفعت إلى 62% بعد التحويل إلى البلاسيبو .

وبلغت نسبة الانزعاج الهضمي 11.9% لدى 8 حالات.

الباب الخامس

المقترحات والتوصيات

التوصيات:

-يوصى باستخدام سلفات الزنك الفموي بتركيز 5ملغ/كغ/اليوم كخيار علاجيّ فعّال لعلاج الحاصّة البقعية حتى في حال غياب عوز الزنك، مع آثار جانبيّة قليلة وتحمّل جيّد، ويتوقّع الحصول على أفضل النتائج عندما تكون الآفة حديثة أكثر وعدد الآفات قليل ولدى المرضى ذوي الوزن الأقلّ.

-إجراء دراسات على تطبيق حمض الصفصاف موضعيّاً بتركيز أعلى من 2% في علاج الحاصّة البقعية عند عدم القدرة على الوصول إلى التخريش المطلوب بهذا التركيز بعد ثلاثة أشهر من العلاج أو إجراء دراسات على مشاركة حمض الصفصاف مع مخرشات موضعية أخرى لعلاج الحاصّة البقعية.

الباب السادس

المراجع

References:

1. Messnger A, Sinclair R. Aquired Disorders of Hair. Rook's Textbook of Dermatology 9th ed, chapter 89.UK. 2016:2292-98.

2. Hebra F, Kaposi M. On Disease of the Skin Including the Exanthemata. Translated by W Tay. London: New Sydenham Society, 1867:206–18

3. Van Scott EJ. Morphologic changes in pilosebaceous units and anagen hairs in alopecia areata. J Invest Dermatol 1958;31:35–43

4. Price VH: Alopecia areata: Clinical aspects. J Invest Dermatol 1991;96:68S.

5. Alexandra C, Villasante F, Miteva M. Epidermiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol.2015;8:397-403

6. Lundin M, Chawa S, Sachdev A, et al. Gender differences in alopecia areata. J Drugs Dermatol.2014;13:409-13.

7. McDonagh AJ, Messenger AG. The pathogenesis of alopecia areata. Dermatol Clin 1996;14:661–70.

8. McElwee KJ, Yu M, Park SW, et al. What can we learn animal models of alopecia areata? Dermatology 2005;211:47–53.

9. Paus R, Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. J Investig Dermatol Symp Proc 2013;16:S25–7.

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

11. Weedon D. Diseases of cutaneous appendages. In: Weedon D, editor. Weedon,s skin pathology. London, UK: Churchill Livingstone;2002.

12. Wiesner-Menzel L, Happle R. Intrabulbar and peribulbar accumulation of dendritic OKT 6-positive cells in alopecia areata.

13. Ito T, Ito N, Saatoff M, et al. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. J Invest Dermatol 2008;128:1196–206.

14. Cotsarelis G, Sun TT, et al. Label_retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. Cell 1990;61:1329–37.

15. Messenger AG, Bleehen SS. Expression of HLA_DR by anagen hair follicles in alopecia areata. J Invest Dermatol 1985;85:569–72.

16. Brocker EB, Echternacht_Happle K, et al. Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy. J Invest Dermatol 1987;88:564–8.

17. McDonagh AJG, Snowden JA, Stierle C, et al. HLA and ICAM_1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines.Br J Dermatol 1993;129:250–6

18. Ahmed Z. Histopathological changes in different stages of alopecia areata. Mymensingh Med J.2010.

19. Messenger AG, Bleehen SS. Alopecia areata: light and electron microscopic pathology of the regrowing white hair. Br J Dermatol 1984;110:155–62.

20. McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. Clin Exp Dermatol.2002;27:405-9.

21. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. J Dermatol Sci. 2015;78:11-20.

22. Van der Steen P, et al. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. Acta Derm Venereol 1992;72:373–5.

23. Blaumeiser B, van der Goot I, et al. Familial aggregation of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2006;54:627–32.

24. Jackow C, Puffer N, et al. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? J Am Acad Dermatol 1998;38:418–25.

25. Gilhar A, Paus R, et al. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. J Clin Invest 2007;117:2019–27.

26. Morling N, Frentz G, et al. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. Dis Markers 1991;9:35–42.

27. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, et al. Human leukocyte antigenDQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. J Invest Dermatol 1994;103:758-63.

28. Colombe BW, Price VH, et al. HLA class II antige associations help to define two types of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1995;33:757–64.

29. De Andrade M, Jackow CM, et al. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. J Invest Dermatol Symp Proc 1999;4:220–3.

30. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. Nat Commun. 2015;6:5966.

31. Petukhova L, Duvic M, et al. Genome_wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. Nature 2010;466:113–17.

32. Gulec AT, Tanriverdi N, Duru C, et al. The role of psychological factors in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. Int J Dermatol. 2004;43:352-6.

33. Gupta MA, Gupta AK, Watteel GN. Stress and alopecia:A psychodermatologic study. Acta Derm Venereol. 1997;77:8.

34. Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, et al. Roles of stress, stress perception and triat-anxiety in the onest and course of alopecia areata.J Dermatol. 2003;30:871-8.

35. Zhang X, Weinberg J, Shapiro J, et al. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamicpituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. J Invest Dermatol. 2009;129:1527-38.

36. Rodriguez TA, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. Onest of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. J Am Acad Dermatol. 2008;59:137-9.

37. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part1.clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2010;62:177-88.

38. Ito T, Tokura Y, The role of cytokines and chemokines in the Tcell-mediated autoimmune process in alopecia areata. Exp Dermatol 2014;23:787-91.

39. McCusker M, Sidbury R. Nutrition and skin: Kids are not just little people. Clin Dermatol. 2016;34:698-709.

40. Yasmeen J B, Insha L, Rauf M, Iffat H, et al. Vitamin D Level in Alopecia Areata. Indian J Dermatol. 2017;62:407-10.

41. Alkhalifah A, Alopecia areata update. Dermatol Clin. 2013;31:93 108.

42. Gandhi V, Baruah MC, Bhattachcharaya SN. Nail changes in alopecia areata: Incidence and pattern. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003;69:114-5.

43. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, et al. British Association of Dermatologist's guidelines for the management of alopecia areata 2012. Br J Dermatol. 2012;166:912-26.

44. Walsh KH, McDougle CJ. Trichotillomania. Presentation, etiology, diagnosis and therapy. Am J Clin Dermatol. 2001;2:327-33.

45. Pomeranz AJ, Sabnis SS. Tinea capitis: epidemiology, diagnosis and management strategies. Paediatr Drugs. 2002;4:779-83.

46. Alzolibani AA, Kang H, Otberg N, et al. Pseudopelade of Brocq. Dermatol Ther. 2008;21:257-63.

47.Evan Darwin, Penelope A Hirt, Raymond Fertig, et al. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. Int J Trichology. 2018;10:51-60.

48. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, et al. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: Part II. Trichoscopic and laboratory evaluations. J Am Acad Dermatlol. 2014;71:431.e1-431e.11.

49.Mane M, Nath AK, Thappa DM. Utility of dermoscopy in alopecia areata. Indian J Dermatol. 2011;56:407-11.

50.Tosti A, Bellavista S, et al. Alopecia areata: a long term follow‐up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol 2006;55:438–41.

51. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. J Am Acad Dermatol. 2000;42:549-66.

52. C. Herebert Pratt, Lloyd E. King, Jr., Andrew G. Messenger, et al. Alopecia areata . Nat Rev Dis Primers. 2017. 28300084.

53. Charuwichitratana S, Wattanakari P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0.25% desoximetasone cream. Arch Dermatol. 2000;136:1276-7.

54.Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, et al.Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol venereal. 2006;20:1243-7.

55. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. East African Ned J. 1994;71:674-5.

56.Frank Spano, Jeff C Donovan. Alopecia areata . part2: treatment. Can Fam Physician. 2015;61:757-61.

57.Chang KH, Rojhirunsakool S, Goldberg LJ. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. J Drugs Dermatol. 2009;8:909-12.

58.Fuentes-Duculan J, et al. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment. Exp Dermatol. 2016;25:282-6.

59. Fiedler-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1987; 16:745-8.

60. Adel Alsantal. Alopecia areata: anew treatment plan. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011;4:107-115.

61. Fiedler VC, Wendrow A, Szpunar GJ, et al. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidile plus anthralin. Arch Dermatol. 1990;126:756-9.

62. Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata-a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:503-7.

63. Herbest V, Zoller M, Kissling S, et al. Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. Eur J Dermatol. 2006;16:537-42.

64. Wasylyszn T, Kozlowski W, Zabielski SL. Changes in distribution pattern of CD8 lymphocytes in the scalp in alopecia areata during treatment with diphencyprone. Arch Dermatol Res. 2007;299:231-7.

65. Orecchia G, Malagoli P, Santagostino L. Treatment of severe alopecia areata with squaric acid dibutylester in pediatric patients.
Pdiatr Dermatol. 1994;11:65-8

66 Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. Arch Dermatol. 2001;137:1063-8.

67. Rokhsar CK, Shupack JL, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol.
1998;39:751-61.

68.Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphencyprone. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:320-3.

69. Salsberg JM, Donovan J. The safety and efficacy of diphencyprone for the treatment of alopecia areata in children. Arch Dermatol. 2012;148:1084-5.

70. Bearden W, Anderson R, Trichiasis associated with prostaglandin analog use. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2004;20:320-2.

71. Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, et al. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. J Am Acad Dermatol.
2004;51:S149-S150.

72. Coronel-Perez IM, Rodrigues-Rey EM, Camacho-Martinez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia areata universalis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:481-5.

73. Vila OT, Camacho Martinez FM. Bimatoprost in the treatment of eyelash universalis alopecia areata. Int J Trichology. 2010;2:86-8.

74. Das C, Ghorami RC, Chatterjee T, Banerjee G. Comparative assessment of topical steroids, topical tretenoin (0.05%) and dithranol
paste in alopecia areata. Indian J Dermatol. 2010;55:148-9.

75. Ehsani AH, Toosi S, Seirafi H, et al. Capsaicin vs clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1451-3.

76. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidile in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol. 1992;128:1467-73.

77. Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. J Dermatol. 1999;26:562-5.

78. Yang CC, et al. Early intervention with high-dose steroid pluse therapy prolongs disease-free interval of severe alopecia areata: a retrospective study. Ann Dermatol. 2013;25:471-4.

79. Kar BR, Handa S, et al. Placebo_controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2005;52:287–90.

80. Taylor CR, Hawk JL, PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years, experience at St John,Institute of Dermatology. Br J Dermatol. 1995;133:914-8.

81. Mohamed Z, Bhouri A, Jallouli A, et al. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. J Eur Acad Dermatol Vevereol. 2005;19:552-5.

82. Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, et al. Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata. Skinmed. 2006;5:64-8.

83. Behrens-William SC, Leiter U, et al. The PUVA-turban as a new option of applying a dilute psoralen solution selectively to the scalp of patients with alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2001;44:248-52.

84. Mitchell AJ, Douglass MC: Topical photochemotherapy for alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1985;12:644-9.

85. Chartaux E, Joly P. Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis. Ann Dermatol Venereol. 2010;13:507-13.

86 .Royer M, Bodemer C, Vabres P, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in severe childhood alopecia areata. Br J Dermatol. 2011.

87. Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and lowdose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. J Am Acad Dermatol. 1997;36:114-7.

88. Kim BJ, Min SU, Park KY, et al. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. J Dermatol Treat. 2008;19:216-20.

89. Lee D, Hong SK, Park SW, et al. Serum levels of IL-18 and s IL-2R in patients with alopecia areata receiving combined therapy with oral cyclosporine and steroids. Exp Dermatol. 2010;19:145-7.

90. Gupata AK, Ellis CN, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. J Am Acad Dermatol 1990; 22:242-50.

91. Phillips MA, Graves JE, Nunley JR. Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. J Am Acad Dermatol. 2005;53: 252-5.

92. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, et al. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2008;103:937-43.

93. Farshi S, Mansouri P, Safar F, et al. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study. Int J Dermatol. 2010;49:1188-93.

94. Ranganath VK, Furst DE. Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. Rheum Dis Clin North Am. 2007;33:197-217.

95. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. Int J Dermatol. 2008;47:850-2.

96. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2002;46:541-4.

97. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. Dermatol Surg. 2007;33:1483-7.

98. Yoo KH, Kim MN, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. Int J Dermatol. 2010;49:845-7.

99. Camacho FM, Garcia-Hernandez MJ. Zinc aspartate, biotin, and clobetasol propionate in the treatment of alopecia areata in childhood. Pediatr Dermatol. 1999;16:336-8.

100. Plonka PM, Handjiski B, Popik M, Michalczyk D, Paus R. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo-preliminary observations. Exp Dermatol. 2005;14:844-53.

101. Lee SY, Nam KS, Seo YW, Lee JS, Chung H. Analysis of serum zinc and copper levels in alopecia areata. Ann Dermatol. 1997;9:239-41.

102. Hind M Almohanna , Azhar A Ahmed , Jacob W Griggs , Antonella Tosti. Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Alopecia Areata: A Review. J Investig Dermatol Symp Proc. 2020 Nov;20(1):S45-S49. doi: 10.1016.

103. Yuval Ramot, Abraham Zlotogorski. Jak inhibitors for the treatment of alopecia areata. Department of dermatology, Hadassah medical center, Hebrew

University of Jerusalem, The Faculity of Medicin, Jerusalem, Israel. 2020 Jan;159(1):38-42.

104. Y. B. Nitzan and A. D. Cohen, “Zinc in skin pathology and care,” *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 17, no. 4, pp. 205–210, 2006.

105. H. Kitamura, H. Morikawa, H. Kamon et al., “Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function,” *Nature Immunology*, vol. 7, no. 9, pp. 971–977, 2006.

106. A. Brocard, A. Knol, A. Khammari, and B. Dréno, “Hidradenitis suppurativa and zinc: a new therapeutic approach—a pilot study,” *Dermatology*, vol. 214, no. 4, pp. 325–327, 2007.

107. N. L. Sharma, “Zinc, an update,” *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, vol. 51, pp. 305–308, 1985.

108. Mrinal Gupta, Vikram k. Mahajan, Karaninder S Mehta, Pushpinder S. Chauhan,” Zinc Therapy in Dermatology: A Review ”, Dermatology Research and Practice,vol. 2014;Article ID 709152,11 pages.

109. J. H. Mun, S. H. Kim, D. S. Jung et al., “Oral zinc sulfate treatment for viral warts: an open-label study,” *Journal of Dermatology*, vol. 2011;38, pp. 541–545.

110. S. Sharma, K. D. Barman, R. Sarkar, M. Manjhi, and V. K. Garg, “Efficacy of oral zinc therapy in epidermodysplasia verruciformis with squamous cell carcinoma,” *Indian Dermatology*, 2014; vol. 5, pp. 55–58.

111. K. E. Sharquie, R. A. Najim, I. B. Farjou, and D. J. Al-Timimi, “Oral zinc sulphate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis,” *Clinical and Experimental Dermatology*.2011; vol. 26, no. 1, pp. 21–26.

112. Y. S. Bae, N. D. Hill, Y. Bibi, J. Dreiher, and A. D. Cohen, “Innovative uses for zinc in dermatology,” *Dermatologic Clinics*.2010; vol. 28, no. 3, pp. 587–597.

113. W. J. Cunliffe, “Unacceptable side-effects of oral zinc sulphate in the treatment of acne vulgaris.,” *British Journal of Dermatology*, vol.1979; 101, articl 363.

114. K. E. Sharquie, R. A. Najim, and H. N. Al-Salman, “Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study,” *International Journal of Dermatology*, 2006;vol. 45, no. 7, pp. 857–861.

115. R. Yaghoobi, M. Omidian, and N. Bagherani, “Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial,” *BMC Dermatology*, 2011;vol. 11, article 7.

116. Sharquie KE, Najim RA, AL-Dori WS, AL- Hayan:RK . Oral zinc sulphate in the treatment of Behcet’s disease. A double blind cross-over study J Dermatol .2006;33:541-546.

117. Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulphate in management of recurrent aphthous stomatitis RAS) in comparison with dapsone.2008; Saudi Med J 29: 734-738.

118. K. E. Sharquie, A. A. Noaimi, and E. R. Shwail, “Oral zinc sulphate in treatment of alopecia areata,” *Journal of Clinical and Experimental Dermatology Research*,2012; vol. 3, p. 150.

119. Przemyslaw M Plonka , Bori Handjiski , Malgorazata Popik , Dominika Michalczyk , Ralf Paus . Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo- preliminary observation. Exp Dermatol 2005 Nov; 14(11):844-53.

120. Plonka PM, Handjiski B, Popik M, Michalczyk D, Paus R. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth in vivo -preliminary observations. Exp Dermatol 2005; 14: 844-853.

121..Bhat YJ, Manzoor S, Khan AR, Qayoom S . Trace element levels in alopecia areata. Indian J Dermatol Venereol Leprol .2009;75: 29-31.

122. Sönnichsen N, Reinicke C, Herrmann C, Glatzel E . Zinc therapy of alopecia areata. Dermatol Monatsschr . 1984;170: 437-442. 21.

123. Naginiene R, Kregzdyte R, Abdrakhmanovas A, Ryselis S. Assay of trace elements, thyroid gland and blood indices in children with alopecia. Trace Elements and Electrolytes.2004; 21: 207-210.

124.SADER,MD,MPH, and REBECCA RASH ,MA Boston University Fam Physician. Zinc : An Essentinl Micronutrient .2009; May 1;79(9),768-772.

125. Arif T. Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015; 8: 455–461.

126. Lakshmi Radhakrishnan ,Karunakaranmaduravasagam , KarpagamBaliah ,JayasriJambulingam . Therapeutic Evaluvation of Patients with Alopecia Areata. Journal of Dental and Medical Sciences April 2017 Volume 16, Issue 4 Ver

127. Draelos ZD. Salicylic acid in the dermatologic armamentarium. *Cosmet Derm.* 1997;**10**(Suppl 4):7–8.

128. Burke A, Smyth E, Fitzgerald Garret A. Analgesic antipyretic and anti-inflammatory agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker K, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. New York, NY, USA: McGraw-Hill; 2006.

129. McCall K A, Huang C-C, Fierke C A . Function and mechanism of zinc metalloenzymes. J Nutr 2000 May 130: 1437S-1446S.