الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة

جامعة دمشق

كليَّة الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية و الزهرية

دراسة مقارنة لفعالية و سلامة الآزوت السائل و المينوكسيديل الموضعي في علاج الحاصة البقعية الموضعة

Comparative study of efficacy and safety of liquid nitrogen and topical minoxidil in the treatment of localized alopecia areata

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في الأمراض الجلدية

إشراف

أ.م.د.كنده الشوا

أستاذ مساعد في قسم الأمراض الجلدية

رئاسة

أ.م.منال محمد

رئيس قسم الأمراض الجلدية

إعداد طالب الدراسات العليا

مصطفى حسين البزال

2019 م

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الملخّص 5

الفصل الأول : المقدّمة النظريّة 5

1- مقدمة (Introduction) 6
2- الوبائيات (Epidemiology)..... 7
3- الفزيولوجيا المرضية (Pathophysiology)..... 9
4- المظاهر السريرية (Clinical features) 12
5- التشخيص (Diagnosis) 18
6- المقاربة العلاجية (Therapeutic approach)..... 19
7- العلاج (treatment) 20

الفصل الثاني : الدراسة العمليّة 28

هدف البحث 29
عينة البحث..... 29
مواد و طرق إجراء البحث 30
النتائج 35
المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية 54
محددات الدراسة 58
التوصيات 59
المراجع 60

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1) : مقارنة تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة..... 37

الجدول (2) : توزع أفراد المجموعة الأولى حسب العمر 38

الجدول (3) : توزع أفراد المجموعة الثانية حسب العمر 39

الجدول (4) : مقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة 40

الجدول (5) : توزع أماكن توضّع الحاصة البقعية لدى مجموعتي الدراسة 41

الجدول (6) : التوزع حسب عدد الآفات ضمن المجموعتين حسب اختبار t-test 43

الجدول (7) : التوزع حسب عمر الآفة في المجموعة الأولى 45

الجدول (8) : التوزع حسب عمر الآفة في المجموعة الثانية 45

الجدول (9) : نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط عمر الآفة بين مجموعتي الدراسة 46

الجدول (10) : التوزع حسب التأثرات الجانبية بعد تطبيق الآزوت السائل 47

الجدول (11) : مقارنة الاستجابة للعلاج والنكس بعد شهرين بين مجموعتي الدراسة 52

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

12
الشكل (1) : أشعار علامة التعجّب في محيط الحاصّة البقعيّة.....
الشكل (2) : حاصّة بقعية تصيب فروة الرأس..... 12
الشكل (3) : حاصّة بقعية تُصيب اللحية..... 13
الشكل (4) : حاصّة بقعية تصيب الحاجب..... 13
الشكل (5) : حاصّة بقعية تصيب الذراع..... 13
الشكل (6) : حاصّة بقعية لطخية في فروة الرأس..... 14
الشكل (7) : حاصّة بقعية من النمط الشبكي 14
الشكل (8) : حاصّة بقعية ثعبانية (ophiasis)..... 15
الشكل (9) : حاصّة بقعية من النمط sisaipho 15
الشكل (10) : حاصّة كليّة (alopecia totalis)..... 15
الشكل (11) : تنقّرات في الظفر مرافقة للحاصّة البقعية..... 16
الشكل (12) : الظفر المخدّد (trachyonychia) مرافق للحاصّة البقعية..... 16
الشكل (13) : الارتشاح اللمفاوي حول البصيلي (سرب النحل) في الحاصة البقعية..... 18
الشكل (14) : حقن Triamcinolone داخل الجلد على فروة الرأس في المناطق المصابة بالحاصّة البقعية 20

الشكل (15) : توزع مرضى المجموعة الأولى حسب الجنس..... 36
الشكل (16) : توزع مرضى المجموعة الثانية حسب الجنس..... 37
الشكل (17) : مخطط بياني لتوزع العمر بالمجموعة الأولى 38
الشكل (18) : مخطط بياني لتوزع العمر بالمجموعة الثانية 39
الشكل (19) : التوزع حسب أماكن التوضع في المجموعة الأولى 42
الشكل (20) : التوزع حسب أماكن التوضع في المجموعة الثانية 42
الشكل (21) : النسبة المئوية لعدد الآفات في المجموعتين 44
الشكل (22) : التأثيرات الجانبية بعد تطبيق الآزوت السائل 47
الشكل (23) : النسبة المئوية للاستجابة العلاجية في المجموعة الأولى 49
الشكل (24) : النسبة المئوية للاستجابة العلاجية في المجموعة الثانية 51
الشكل (25) : المقارنة بين النسب المئوية للاستجابة العلاجية في المجموعتين 53
الشكل (26) : المقارنة بين الاستجابة للعلاج والنكس في المجموعتين 53

الملخّص

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحديد دورالآزوت السائل في علاج الحاصة البقعية الموضعية .

تمت الدراسة على 60 مريضا" ومريضة" مشخص لهم حاصة بقعية حيث قسموا إلى مجموعتين المجموعة الأولى تم علاجهم بآزوت السائل والمجموعة الثانية عولجت بالمينوكسيديل الموضعي 2% وتمت مقارنة جميع عوامل الخطورة بين المجموعتين من الجنس وعمر المريض ، توضع اللآفة وعدد الآفات لم تسجل أي منها فروقا مهمة احصائيا في المقارنة بين المجموعتين .

(P valueأصغر من 0.05)عند مقارنة الاستجابة الممتازة والضعيفة وهو فرق هام احصائيا" .

وكذلك الأمر عند المتابعة بعد شهرين (P-Value= 0.001) . يؤكد الفعالية الأفضل للآزوت السائل مقارنة مع المينوكسيديل 2% الموضعي .

كلمات مفتاحية : الحاصّة البقعية الموضعة ، الآزوت السائل ، مينوكسيديل

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

1- مقدّمة (Introduction) [1]

الحاصّة البقعيّة (Alopecia areata) هي نوعٌ ناكسٌ شائعٌ من تساقط الشعر غيرِ الندبيّ الذي يصيبُ عادةً فروة الرأس و يُمكن أن يصيبَ بعضَ أو جميعَ مناطق الجسم الحاوية للشعر، و يُمكن أن يتظاهر سريرياً بالعديد من الأنماط المختلفة .

يمكن في 1 – 2 % من الحالات أن تمتدّ الإصابة لتشمل زوال كامل شعر الفروة و تدعى الحاصّة الكليّة (Alopecia totalis) ، أو تشمل زوال كامل شعر الجسم و تدعى الحاصّة الشاملة (Alopecia universalis) .

تحدث الحاصّة البقعية بشكلٍ متساوٍ بين الذكور و الإناث و يبلغ معدّل الحدوث 0.1 – 0.2 % لدى عموم الأفراد . يمكن أن تحدث الحاصّة البقعية في أيّ عمرٍ من الولادة إلى أواخر عقود الحياة ، و غالباً ما يكون البدء ما بين سن 15 - 29 سنة .

لا يزالُ السببُ الحقيقي للحاصّة البقعية غيرَ معروفٍ . اقترح العديد من الباحثين في مجال علم الشعر (trichology) وجودَ دورٍ للمناعة الذاتية ، و قد تمّ دعم هذا الرأي بترافق حدوث الحاصّة البقعية مع العديد من اضطرابات المناعة الذاتية مثل البهاق ، الحزاز المسطح ، التهاب الجلد التأتبي ، التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو و الداء السكري .

على الرغم من أنّ الحاصّة البقعية هي حالةٌ حميدةٌ و لا يعاني معظم المرضى من أعراضٍ ، إلّا أنّها يمكن أن تُسبّبَ ضائقةً عاطفيةً و نفسيةً اجتماعيةً .

2- **الوبائيات** (Epidemiology)

التواتر :

إنّ نسبة حدوث الحاصّة البقعية في الولايات المتحدّة الأمريكية هي 158 /100 ألف مواطن و يبلغ معدّل الحدوث لدى عموم الأفراد 0.1 – 0.2 % . يُقدَّر الخطر الوسطي لتطوير الحاصّة البقعية خلال العمر تقريباً 1.7% .
تُشكّل الحاصّة البقعية 0.7 – 3 % من المرضى المُشاهدين من قبل أطباء الجلدية [2].

العِرق :

تُصَاب جميع الأعراق بالحاصّة البقعية بشكلٍ متساوٍ ، لم يُلاحَظ وجود ازدياد في معدّل الحدوث لدى أيّةِ مجموعةٍ عرقيةٍ معيّنةٍ .

الجنس :

تتباينُ البياناتُ المتعلّقة بنسب الحدوث لدى الجنسين للحاصّة البقعية بشكلٍ طفيفٍ في الأدب الطبيّ . في إحدى الدراسات التي شملت 736 مريضاً ، وُجِدَ أنّ نسبة الذكور إلى الإناث هي 1:1 [3] .في دراسةٍ أخرى شملت عدداً أقل من المرضى ، شوهد تفوّق طفيف للحدوث لدى الإناث .

العمر :

يمكن أن تحدث الحاصّة البقعية في أيّ عمرٍ من الولادة إلى أواخر عقود الحياة . تم الإبلاغ عن حالاتٍ خلقيةٍ . يبدو أن ذروة الحدوث تكون ما بين سن 15 - 29 سنة . يبدأ ما يقارب 44 % من حالات الحاصّة البقعية في سن أصغر من 20 سنة . تشكّل حالات البدء بعد عمر 40 سنة أقل من 30 % من مرضى الحاصّة البقعية .

3- الفزيولوجيا المرضية (Pathophysiology)

لا تزالُ الفزيولوجيا المرضية الدقيقة للحاصّة البقعية مجهولةً . إنّ أكثر الفرضيات قبولاً على نطاقٍ واسعٍ هي أنّ الحاصّة البقعية حالة مناعية ذاتيّة متواسطة بالخلايا اللمفاوية التائية و التي من المرجّح أنّها تحدث لدى الأفراد المؤهبّين وراثياً .

3- 1- المناعة الذاتية [4][5][6]

هناك الكثير من الأدلّة التي تدعم الفرضية القائلة بأن الحاصّة البقعية هي حالة مناعة ذاتية . يبدو أنّ هذه الحدثيّة متواسطة بالخلايا اللمفاوية التائية ، و لكن وُجدَ أيضاً ازدياد في الأضدّاد الموجّهة إلى بُنى الجراب الشعري لدى مرضى الحاصّة البقعية مقارنةً مع الأفراد الأصحّاء. تعتبر مستضدات الخلايا الميلانية هي المتهمّة كمستضد ذاتي . باستخدام التألّق المناعي ، تمّ العثور على أضدّاد الجراب الشعري في طور النمو . لدى حوالي 90% من مرضى الحاصّة البقعية مقارنة مع أقل من 37% لدى أفراد الشاهد . إنّ استجابة الأضداد الذاتية غيرُ متجانسةٍ و تستهدف بُنى متعدّدة من الجراب الشعري في طور النمو . إنّ الغمد الخارجي للجذر هو البنية المستهدفة في أغلب الأحيان ، يليه الغمد الداخلي للجذر ، المطرق و ساق الشعرة . من غير المعروف ما إذا كانت هذه الأضدّاد تلعبُ دوراً مباشراً في الإمراضية أم أنها ظاهرة إضافية .

من الناحية النسيجية ، تُظهر نتائج خزعة الحاصّة البقعية ارتشاحاً لمفاوياً محيطاً بالجراب حول الجريبات الشعرية في طور النمو . يتكوّن الارتشاح في الغالب من الخلايا اللمفاوية التائية المساعدة ، و بدرجةٍ أقل من الخلايا اللمفاوية التائية الكابتة . من المحتمل أن تلعب الخلايا اللمفاوية + CD4 و + CD8 دورًا بارزًا نظرًا لأن استنزاف هذه الأنواع الفرعية من الخلايا التائية يؤدي إلى إعادة نمو كامل أو جزئي للشعر في نموذج الجرذان التجريبي (DBR) للحاصّة البقعية . تفقدُ الحيوانات لاحقاً الشعر مرة أخرى عندما يزداد تعداد الخلايا اللمفاوية التائية .

تشيرُ الأدلّة السريرية المؤيّدة لنظرية المناعة الذاتية إلى ترافق الحاصّة البقعية مع حالاتٍ مناعيةٍ ذاتيةٍ أخرى ، أهمُّها أمراض الغدة الدرقية و البهاق . على سبيل المثال ، في دراسة مقطعية مستعرضة راجعة (retrospective) شملت 2115 مريضاً بالحاصّة البقعية من مراجعي المراكز الطبية الأكاديمية في بوسطن في الولايات المتحدة الأمريكية على مدى 11 عاماً ، كانت الأمراض المناعية الذاتية المرافقة: أمراض الغدة الدرقية (14.6%) ، الداء السكري (11.1%)، الداء المعوي الالتهابي (6.3%)، الذئبة الحمامية الجهازية (4.3%) ، التهاب المفاصل الرثياني (3.9 %) ، الصداف و التهاب المفاصل الصدفي (2.0 %). و شملت الحالات المرضية الأخرى التأتّب (التهاب الأنف التحسسي ، الربو ، و/أو الأكزيما 38.2 %) ، التهاب الجلد التماسي و حالات الأكزيما الأخرى (35.9 %) ، مشاكل الصحة العقلية (الاكتئاب أو القلق ؛ 25.5 %) ، فرط شحوم الدم (24.5%) ، ارتفاع التوتر الشرياني (21.9 %) ، و القلس المعدي المريئي (17.3%) [7] [8].

3- 2- العوامل الوراثية

تشيرُ العديدُ من العوامل إلى وجود استعداد وراثي للحاصّة البقعية . يقدّر تواتر القصّة العائلية الإيجابية لدى مرضى الحاصّة البقعية بنسبة 10- 20 % مقارنة مع 1.7 % في مجموعات الشاهد [9]. يكون الحدوث أعلى لدى المرضى الذين يعانون من مرض أكثر شدة (16-18 %) مقارنة مع مرضى الحاصّة البقعية الموضعية (7-13 %). لم يتم العثور على ترابطٍ بين درجة إصابة الحاصّة البقعية و نمط الحاصة البقعية المشاهد لدى الأقارب .

تمت دراسة العديد من الجينات و تركّزت كمية كبيرة من الأبحاث على مستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) . أثبتت دراستان وجود مستضد كريات الدم البيضاء البشري DQ3 (DQB1 * 03) لدى أكثر من 80 % من مرضى الحاصّة البقعية ، الأمر الذي يقترح أنه يمكن أن يكون واسماً للتأهّب العام للإصابة بالحاصّة البقعية .
وجدت الدراسات أيضا أن مستضد كريات الدم البيضاء البشري (DQB1 * 0301) DQ7 و مستضد كريات الدم البيضاء البشري (DRB1 * 0401) DR4 كانت موجودةً بشكلٍ ملحوظٍ أكثرَ لدى مرضى الحاصّة الكليّة و الحاصة الشاملة [10] [11] [12] .

هناك جينات أخرى ذات أهمية مثل جين مضاد مستقبل إنترلوكين 1 ، و الذي قد يرتبط مع شدّة المرض . وأخيراً ، يقترحُ الترافق العالي لمتلازمة داون مع الحاصّة البقعية إلى تورّط جينٍ موجودٍ على الصبغي 21.

من المرجّح أن تلعب العوامل الوراثية دورًا مهمًا في تحديد التأهّب و شدة المرض .
من المحتمل أن تكون الحاصة البقعية ناتجة عن عيوبٍ متعددةِ الجيناتِ بدلاً من خللٍ جينيٍّ واحدٍ. لا يزال يتعيّن تحديد دور العوامل البيئية في بدء أو إطلاق المرض .

3- 3- السيتوكينات

أظهر الإنترلوكين 1 و عامل نخر الورم أنهما مثبطان قويان لنمو الشعر في المختبر . و أظهر الفحص المجهري اللاحق لهذه البصيلات المزروعة وجود تغيّرات شكلية مشابهة لتلك التي شوهدت في الحاصّة البقعية .

3- 4- التعصيب و التوعية الدموية

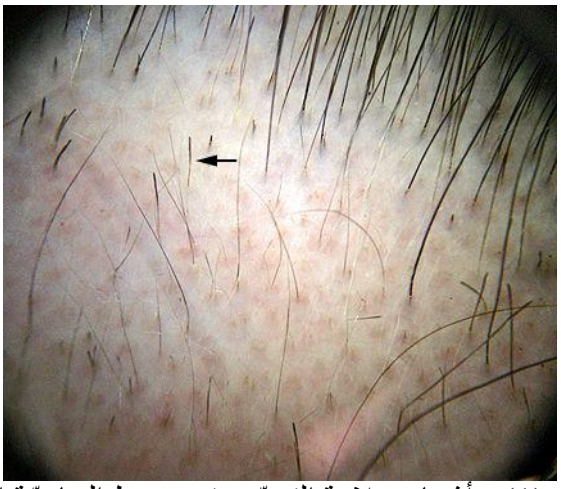
أحد المجالات الأخرى المثيرة للاهتمام تتعلّق بتعديل الأعصاب ما حول الجريبية . يبلغ مرضى الحاصّة البقعية في بعض الأحيان عن وجود حكّة أو ألم في المناطق المصابة ، تثير هذه الحقيقة إمكانية حدوث تغيّرات في الجهاز العصبي المحيطي . هنالك انخفاض في المستويات الدورانية للببتيد العصبي (CGRP) و هو الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين لدى مرضى الحاصّة البقعية بالمقارنة مع الأصحّاء . يملك (CGRP) تأثيرات متعددة على الجهاز المناعي ، بما في ذلك الانجذاب الكيميائي و تثبيط عرض مستضدات خلايا لانجرهانس و تثبيط تكاثر الخلايا اللمفاوية التائية .
يزيد (CGRP) أيضاً من توسع الأوعية الدموية و التكاثر البطاني . تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة في دراسة أخرى ، والتي تم العثور على انخفاض مستويات الجلد من مادة P و CGRP ولكن ليس من عديد ببتيد معوي فعال في العينات في عينات خزعة فروة الرأس. ولاحظت الدراسة أيضا انخفاض تدفق الدم القاعدي وزيادة توسع الأوعية بعد حقن CGRP داخل الأدمة في المرضى الذين يعانون من داء الثعلبة مقارنة مع موضوعات التحكم. هناك حاجة لمزيد من الدراسات لإلقاء الضوء على أهمية هذه النتائج.

3- 5- السببية الفيروسية

لقد تم اقتراح فرضيات أخرى لشرح الفزيولوجيا المرضية للحاصّة البقعية ، ولكن هناك حاجة إلى مزيد من الأدلّة لدعمها. يعتقد أن الحاصة البقعية ربما تكون ذات أصل إنتاني ، و لكن لم يتم عزل أي عامل جرثومي بشكل ثابت لدى المرضى . تم بذل العديد من الجهود لعزل الفيروس المضخم للخلايا ، ولكن معظم الدراسات كانت سلبية [13] .

4- المظاهر السريرية (Clinical features)

تتظاهر الحاصّة البقعية عادةً على شكل ظهورٍ مفاجئٍ لبقعٍ خاليةٍ من الأشعار واضحةِ الحدود بيضويةٍ أو مدورةٍ غيرَ ندبيةٍ ، و يكون جلد الفروة ضمنها سليماً أو حمامياً قليلاً [14] ، يُشاهَد على محيطها غالباً أشعارُ "علامة التعجّب" (أشعارٌ قصيرةٌ نهايتها البعيدة أعرضُ من النهاية القريبة)، قد يكون من الصعب رؤية أشعار علامة التعجب ؛ لكن لا يَستبعِدُ غيابُها تشخيصَ الحاصّة البقعيّة [15] . (كما في الشكل 1).



الشكل (1) : أشعار علامة التعجّب في محيط الحاصّة البقعيّة

غالباً ما تصيبُ الحاصّة البقعيّة فروةَ الرأس (66.8 - 95 % من الحالات) (الشكل 2) ؛ و مع ذلك ، يمكن أن تُصابَ أيُّة منطقةٍ حاويةٍ على الشعر في الجسم .
تُصابُ اللحيةُ في 28 % من حالات الحاصّة لدى الذكور (الشكل 3) ، الحاجبين في 3.8 % (الشكل 4) ، و الأطراف في 1.3 % من المرضى (الشكل 5) .
يمكن أن تُصابَ أكثرُ من منطقةٍ في وقتٍ واحدٍ .غالباً ما تكون الحاصّة البقعية غير عرضيةٍ ، لكن يختبرُ بعض المرضى (14%) إحساساً حارقاً أو حكّةً في المنطقة المصابة . عادةً ما تكون الحالة موضّعةً عندما تظهر لأول مرةٍ [16] .

الشكل (2) : حاصّة بقعية تصيب فروة الرأس

الشكل (3) : حاصّة بقعية تُصيب اللحية

الشكل (4) : حاصّة بقعية تصيب الحاجب

الشكل (5) : حاصّة بقعية تصيب الذراع

لا يمكن التنبّؤ بالسير الطبيعي للحاصّة البقعية . هنالك تباينات كبيرة جداً من ناحية مدّة و امتداد المرض من مريضٍ إلى آخر .

4 – 1- أنماط الحاصّة البقعية [17]:

يمكن تصنيف الحاصّة البقعية وفقاً لنمطها.

4 – 1 – 1 – النمط البقعي (patchy pattern) : عادةً ما يكون فقد الشعر موضّعاً و لطخياً (الشكل 6) . من بين مرضى الحاصّة البقعية ، تكون الآفة على شكل بقعةٍ وحيدةٍ لدى 80 % ، ثنائيةً لدى 12.5 % ، و متعددة البقع لدى 7.7 % . لا يوجد ارتباطٌ بين عدد البقع عند البدء و شدة المرض في المراحل اللاحقة .

الشكل (6) : حاصّة بقعية لطخية في فروة الرأس

4 – 1 – 2 - النمط الشبكي (reticular) : يكون فقد الشعر أكثر امتداداً و تتجمع البقع (الشكل 7).

الشكل (7) : حاصّة بقعية من النمط الشبكي

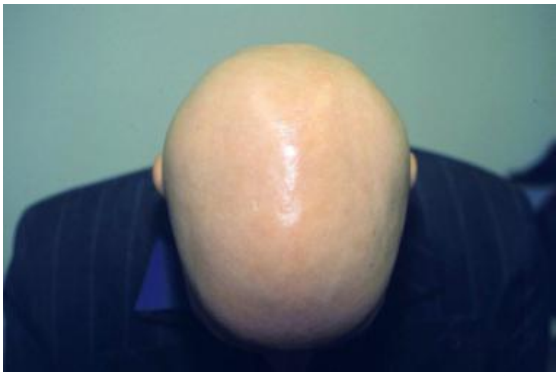
4 – 1 – 3- النمط الثعباني (الحاصة الثعبانية) (Ophiasis) : و هو شريط من فقدان الشعر بالمنطقة الصدغية و القفوية) (الشكل 8) .

الشكل (8) : حاصّة بقعية ثعبانية (ophiasis)

4 – 1 – 4- النمط (Sisaipho) : شريط من فقدان الأشعار بالمنطقة الجبهية الجدارية (الشكل 9).

الشكل (9) : حاصّة بقعية من النمط sisaipho

4– 1 – 5 - الحاصة الكلية (Alopecia totalis**) :** (5%من الحالات): زوال كامل شعر الفروة (الشكل 10) .



الشكل (10) : حاصّة كليّة (alopecia totalis)

4– 1 – 5 - الحاصة الشاملة (Alopecia universalis) : (<1% من الحالات): زوال كامل شعر الجسم.

يطوّر ما بين 7 - 66 % من مرضى الحاصّة البقعية إصابةً في الأظافر و التي قد تسبق أو تلي أو ترافق فقد الشعر الفعال [18] . تعدُّ التنقرات (pitting) أكثر المظاهر السريرية شيوعاً لإصابة الأظافر (الشكل 11) . و لكن من الممكن أن تظهر بعض التبدلات الأخرى مثل الظفر المخدد (trachyonychia) (سطح خشن لصفيحة الظفر مع تشققات طولانية) (الشكل 12) ، هشاشة الظفر (onychorrhexis) ، خطوط Beau ، تساقط الأظافر (onychomadesis) ، تقعّر الأظافر (koilonychia) ، تبيّض الأظافر (leukonychia) ، و الهليلات الحمر .

تترافق إصابة الأظافر مع مرضٍ أكثر شدّة [18] .

الشكل (11) : تنقّرات في الظفر مرافقة للحاصّة البقعية

الشكل (12) : الظفر المخدّد (trachyonychia) مرافق للحاصّة البقعية

4 – 2 - الحالات المرافقة

نظراً لأنّ بعض الحالات المرضية المرافقة للحاصّة البقعية تحدث بشكلٍ غيرِ شائعٍ في عموم السكان ، يجب فحصُ عددٍ كبيرٍ من مرضى الحاصّة البقعية للتأكّد ما إذا كان هنالك زيادة في انتشار هذه الحالات بين المرضى . لسوء الحظ ، يتم إجراء معظم الدراسات على مجموعات صغيرة . لذلك ، يجب تحليلُ البيانات بعنايةٍ .

يُشاهَد التهاب الجلد التأتبي (Atopic dermatitis) لدى 9 - 26 % من المرضى .
يتراوح انتشار التهاب الجلد التأتبي لدى عموم السكان عند الأطفال في الدول معتدلة التقدّم من 5 – 20%. ينخفض الانتشار إلى 2 - 10 % عند البالغين . و قد وجد بعض الباحثين أن التأتب هو عامل إنذاري سيّء للحاصّة البقعية .
يُشاهَد البهاق (Vitiligo) بنسبةٍ تتراوح بين 1.8- 3% مقارنة بنسبة 0.3 % في أفراد الشاهد.
تمت مشاهدة مرض الغدة الدرقية الواضح سريرياً لدى 0.85 % من 1700 مريض حاصّة بقعية [19] .

وُجدت أمراض الأوعية الدموية الكولاجينية لدى 0.6 – 2% من مرضى الحاصّة البقعية ، في حين أن نسبة إصابة أفراد الشاهد هي 0.17 % . في دراسةٍ أجراها (Werth et al) كان معدّل حدوث الحاصّة البقعية لدى 39 مريضاً مصاباً بالذئبة الحمامية هو 10 %.[20]

وُجِدَ أن الداء السكري أكثر شيوعًا لدى مجموعة الشاهد (1.4%) منه لدى مرضى الحاصة البقعية (0.4%) [21] . كما كان معدّل الإصابة بالنمط الأوّل للداء السكري أعلى بكثير لدى أقارب مرضى الحاصّة البقعية مقارنةً مع عموم السكّان ،وهذا يقترح ان الحاصه البقعية قد تقي من ظهور النمط الاول للداء السكري.

تظهر الحاصّة البقعية في 6 - 8.8 % من مرضى متلازمة داون ، لكن فقط 0.1 % من مرضى الحاصة البقعية لديهم متلازمة داون . يشير التواتر العالي للحاصّة البقعية لدى مرضى متلازمة داون إلى وجود ارتباطٍ وراثيٍّ للحاصّة البقعية على الصبغي 21 .

يُشاهَد القلق ، اضطرابات الشخصية والاكتئاب ، مع زيادة انتشار تتراوح بين 17-22 ٪ من المرضى ، ويقدر معدل انتشار الاضطرابات النفسية مدى الحياة إلى أن 74 ٪ في المرضى الذين يعانون من داء الثعلبة. تشاهد مشاكل نفسية لدى الأطفال والبالغين. لم يتم الربط بين شدة الاضطراب النفسي وحالة الصلع البقعي.
كانت أحداث الحياة المجهدة في غضون فترة 6 أشهر السابقة لنوبات الحاصة البقعية أعلى بشكل ملحوظ في المرضى الذين يعانون من داء الثعلبة مقارنة مع المرضى الذين يعانون من الحاصة الوراثية أو سعفة الرأس. تم الإبلاغ عن عوامل الإجهاد الرئيسية (مثل الموت في الأسرة) في 12 ٪ من المرضى. [22]
وهناك روابط أخرى في بعض الدراسات تشمل فقر الدم الخبيث والوهن العضلي الوبيل والتهاب

القولون التقرحي والحزاز المسطح ومتلازمة اعتلال الغدد الصم.

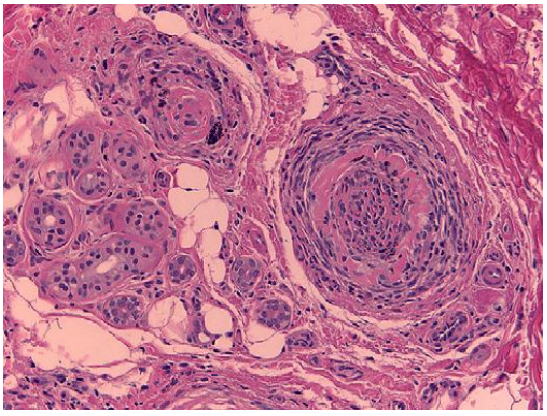
5 – التشخيص (Diagnosis)

عادةً ما يتمّ وضع التشخيص على أسسٍ سريريةٍ . يُشتبَه بالحاصّة البقعية بوجود ما يلي :
- بقع خاليه من الاشعار الجلد فيها سليم .

- قد يكون الجلد المصاب محمرّاً قليلاً و لكن لا يظهر أي تغييرات أخرى .
- علامة الشعر الشبيه بعلامة التعجّب على هوامش البقع .

5 – 1 – الموجودات النسيجية[23]

تتباين الموجودات النسيجية وفقاً لمدّة المرض . المظهر الأكثر نوعيةً في المرحلة الحادّة هو الارتشاح اللمفاوي حول البصيلي المحيط بالجريبات في طور النمو (anagen follicles)، و الذي يوصف بأنه يشبه سرباً من النحل . غالباً ما يكون الارتشاح متناثراً و عادةً ما ينطوي على عدد قليل فقط من الشعر المصاب في عينة الخزعة . بالإضافة إلى ذلك ، يمكن ملاحظة علامات الأذيّة الجريبية مثل الوذمة الجرابية ، النخر الخلوي ، التنفّط المجهري و السلس الصباغي .



الشكل (13) : الارتشاح اللمفاوي حول البصيلي (سرب النحل) في الحاصة البقعية . توجد بعض الحمضات في الارتشاح (تلوين هيماتوكسلين أيوزين تكبير : 320)

يُعتقد أن الارتشاح الالتهابي حول البصيلي يحفز انتقال الجريبات من طور النمو (anagen) إلى طور التراجع (catagen) و طور الراحة (telogen) . وهكذا ، فإن عينات الخزعة من الآفات تحت الحادة تكشف عن نسب عالية من الجريبات في المراحل الأخيرة .
يميز التصغير الجريبي المرحلة المزمنة من المرض . يتباين الارتشاح الالتهابي في الآفات المزمنة .
من الأفضل إجراء خزعتين بالمنقب بحجم 4 ملم. يجب معالجة عينة واحدة بالمقطع الرأسي الروتيني و الأخرى بالمقطع الأفقي . إذا تمّ الحصول على عينة واحدة فقط ، يفضّل إجراء

الدراسة النسيجية للمقاطع الأفقية على العمودية لأنها تسمح بفحص العديد من الجريبات الشعرية بمستوياتٍ مختلفةٍ.

6- **المقاربة العلاجية** (Therapeutic approach)

يعدّ كلٌّ من تثقيف المرضى حول الحاصّة البقعية ، مناقشة التوقّعات المنطقية للعلاج ، و تقديم الموارد للدعم النفسي من المكوّنات الهامّة للعلاج .

بالنسبة لغالبية المرضى ، تشكّل الحاصّة البقعية مشكلةً تجميليةً على الرغم من أنه يمكن أن تسبّب في بعض الأحيان عجزاً جسدياً (على سبيل المثال ، عندما يكون هناك إصابة للرموش أو حتل أظافر هام) و مع ذلك ، نظراً للأهمية التجميلية للشعر ، فأن الحاصّة البقعية يمكن أن تسبّب مشاكل عاطفية حادة ، خاصة عند الأطفال و الشابات ، على الرغم من عدم اقتصارها على هذه المجموعات .

إنّ العلاج ليس إلزاميًا لأن الحالة حميدة ، كما أن الهجوع العفوي و النكس هما أمران شائعان . حيث يمكن أن يحدث الهجوع العفوي لدى مرضى فقد الشعر البقعي المحدود خلال فترة قصيرة (أقل من سنة) [24] .

يُعتقَد أنّ العلاجات المستخدمة تحفّز نمو الشعر، و لكن لا يوجد دليل يشير إلى أنها يمكن أن تؤثر على السير الطبيعي النهائي للحاصّة البقعية .

تعتمد طرق العلاج عادةً بالدرجةِ الأولى على مقدار تساقط الشعر و عمر المريض.
يجب أن يتم تقييم فعالية العلاج بحذرٍ لأن الحالة غير قابلة للتنبؤ من ناحية التظاهر ، التطور و الاستجابة للعلاج . هناك القليل من البيانات المتعلقة بالتطور الطبيعي للمرض .على سبيل المثال، أظهرت إحدى الدراسات أنه في المرضى الذين يعانون من إصابة أقلّ من 40% من فروة الرأس، لا يوجد فائدة للعلاج (مينوكسيديل 1% و العلاج المناعي الموضعي) مقارنةً بالسواغ [25] . إنّ معدل الهجوع العفوي المرتفع يجعل تقييم الفعالية الحقيقية للعلاج صعبةً.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من حاصّة بقعية واسعة (فقد شعر أكثر من 40%) ، توجد القليل من البيانات حول التطور الطبيعي . يبدو أن معدل الهجوع العفوي أقل بالمقارنة مع المرضى ذوي الإصابة أقل من 40% [26].

عادةً ما يكون الإنذار أسوأ لدى مرضى الحاصّة الكلية أو الحاصّة الشاملة ، و يشهد العلاج فشلاً في معظم الحالات.

نظراً للإعتقاد بأنّ الحاصّة البقعية هي حالة مناعة ذاتية ، تم استخدام العديد من العلاجات المعدّلة للمناعة . تشمل الخيارات العلاجية الإضافية المينوكسيديل.

7 – العلاج (Treatment)

7 – 1 - أدوية الخط الأوّل :

بناءً على سلامتها النسبية و توفّرها ، و على الرغم من محدودية فعاليتها ، فإن حقن الستيروئيدات القشرية ضمن الآفة أو التطبيق الموضعي لها هي المعالجة الأولية لمعظم مرضى الحاصّة البقعية اللطخية (patchy) . يمكن استخدام العلاج المناعي الموضعي كعلاج خط أول للمرضى مع مرضٍ واسعٍ (فقد أكثر من 50 % من شعر فروة الرأس) .

7 – 1 – 1- الستيروئيدات القشرية داخل الآفة (Intralesional corticosteroids) :

هنالك عدد قليل من الدراسات المتاحة بشأن فعالية حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة ؛ و مع ذلك ، فهي تستخدم على نطاق واسع في علاج الحاصّة البقعية . يُعتبَر حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة الخط الأول في علاج حالات الحاصّة البقعية الموضعية و يتفوق عادةً على الستيرويدات القشرية الموضعية [27].
إنّ تريامسينولون أسيتونيد (triamcinolone acetonide) هو الأكثر استخداماً . تتراوح التراكيز المستخدمة من 2.5 – 5 ملغ/مل . أظهرت دراسة عام 2015 عدم وجود فرق في عودة نمو الأشعار عند استخدام تراكيز 2.5 ، 5 ، أو 10 ملغ/مل و كلها كانت متفوقة على السواغ . على الرغم من أن جميع التراكيز كانت جيّدة التحمل ، إلا أنه لوحظ وجود عدد أكبر من حالات ضمور الجلد في مجموعة 10 ملغ/مل [28] . يجب دائمًا استخدام أدنى تركيز على الوجه لتجنّب ضمور الجلد . يجب توخّي الحذر لدى مرضى الزرق عند علاج الحاجبين . قد يكون من الأفضل التشاور مع أطباء العيون . يتم حقن أقل من 0.1 مل لكل موقع ، ويتم توزيع الحقن لتغطية المناطق المصابة (حوالي 1 سم بين مواقع الحقن كما في الشكل 14) . تشتمل التأثيرات الضائرة غالبًا على الألم أثناء الحقن و ضمور عابر (10%) . يجب أن يقود حدوث الضمور إلى خفض تركيز تريامسينولون أسيتونيد و تجنب الموقع الضامر .
يكرّر الحقن كل 4-6 أسابيع .

الشكل (14) : حقن Triamcinolone داخل الجلد على فروة الرأس في المناطق المصابة بالحاصّة البقعية

7 – 1 – 2 - الستيرويدات القشرية الموضعية (topical corticosteroids)

تمّ إجراء عدد قليل من الدراسات حول فعالية الستيروئيدات القشرية الموضعية في علاج الحاصة البقعية . لكنها قد تكون مفيدة ، خاصة عند الأطفال الذين لا يستطيعون تحمل الحقن.

يحقق استخدام مرهم فلوسينولون أسيتونيد (Fluocinolone acetonide) 0.2% مرتين يومياً استجابة مُرضية ممتازة لدى 61 % من المرضى ، و التي تم الحفاظ عليها في 71 % منهم . يستجيب الأطفال الذين تقلّ أعمارهم عن 10 سنوات بشكلٍ أفضلَ ، و كذلك المرضى مع تساقط الشعر في أقلّ من سنة.

أظهر البيتاميتازون ديبروبيونات (Betamethasone dipropionate) 0.05 % فعالية مماثلة.

أظهرت دراسة أجريت عام 2005 من قبل (Tosti et al) [29] على مرضى الحاصة الكليّة و الحاصّة الشاملة أن استخدام 2.5 غرام من كلوبيتاسول بروبيونات (clobetasol propionate) مع التغطية بفيلم من البلاستيك 6 دقائق/أسبوع لمدة 6 أشهر قد حرّض عودة النمو لدى 28.5% من المرضى . شوهدت عودة النمو في غضون 6-14 أسبوعًا من بداية العلاج . تمت المحافظة على عودة النمو لمدة 6 أشهر على الأقل بعد التوقف عن العلاج لدى 62.5% من المرضى.
على الرغم من أنه فقط 17.8 % من المرضى قد أظهروا استفادةً طويلة الأجل على هذا العلاج، فإنه يجب الأخذ بعين الاعتبار أن الدراسة أجريت في مجموعة فرعية من المرضى التي عادة ما تكون مقاومة للمعالجة .

يجب أن يستمرّ العلاج لمدة لا تقلّ عن 3 أشهر قبل أن يمكن توقع عودة النمو ، و يكون العلاج الداعم في كثير من الأحيان ضروريًا.
على الرغم من هذه البيانات ، لا يعتقد الباحثون أن العلاج الأحادي بالستيروئيدات الموضعية كان ذو فائدة كبيرة في ممارستهم السريرية .

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعًا هو التهاب الأجربة الموضعي ، و الذي يظهر بعد بضعة أسابيع من العلاج . كما تم الإبلاغ عن توسع الأوعية الشعرية و الضمور الموضعي . لم يتم الإبلاغ عن أي آثار جانبية جهازية .

7 – 1 – 3 - العلاج المناعي الموضعي (Topical immunotherapy)

إنّ استخدام المعدلات المناعية الموضعية على الأرجح هو العلاج الأكثر فعالية لمرضى حاصّة الفروة الواسعة أو الناكسة [30].
يتم تطبيق مؤرّجات جلدية أسبوعياً على فروة الرأس للتسبّب في حدوث التهاب جلد تماسي أرجي . يترافق التفاعل الالتهابي الخفيف الناتج مع عود نمو الشعر [31] .
لا يزال سبب هذه الاستجابة غير معروفٍ ، لكن يعتقد أن التأثير المعدّل المناعي للرشاحة الالتهابية المحيطة بجريبات الشعر المصابة يلعب دوراً . ركزت النظريات التي تفسّر آلية التأثير على تثبيط الاستجابة المناعية المرضية من خلال المنافسة المستضدية [32] ، تحفيز موت الخلايا المبرمج اللمفاوي [33] ، أو التأثير على نوع أو وظيفة الخلايا اللمفاوية في الارتشاح الالتهابي [34] .

وجدت الدراسات غير المحكمة معدّلاتٍ متباينةً للاستجابة ، لكن يمكن أن يحقق 40 - 60 % من المرضى عودة نموٍ للشهر هامةً تجميلياً [35] . قد يكون المرضى الذين يعانون من مرض شديد أو طويل الأمد أقل ميلاً للاستجابة للعلاج المناعي الموضعي .
تقارب معدلات النكس 60 % ، مع متوسط الوقت للنكس حوالي 2.5 سنة [36] .

يمكن إجراء العلاج المناعي الموضعي باستخدام ثنائي فينيل سيكلوبروبينون (DPCP) أو squaric acid dibutyl ester (SADBE) أو ثنائي نتروكين كلورو البنزين(DNCB) .

كان DNCB أول محسّس موضعي يستخدم لعلاج الحاصّة البقعية ، ولكنه الآن يستخدم بشكل قليل بسبب المخاوف من أنه قد يكون محدثاً للطفرات [37] .

عندما يكون كلا الدوائين متوفراً ، غالبًا ما يتم تفضيل DPCP على SADBE لأنه أقل تكلفة وأكثر استقرارًا في المحلول . يجب أن تكون SADBE مبردة . يتحلل DPCP بالضوء ، و يجب تخزينه في قنينة زجاجية من الكهرمان .

يبدأ العلاج المناعي الموضعي باستخدام DPCP بتطبيق محلول 2% على منطقة 4 × 4 سم على فروة الرأس لتحسيس المريض [38]. بعد أسبوع إلى أسبوعين ، يبدأ العلاج بتطبيق تركيز 0.001٪ من المؤرج على المناطق المصابة.

يجب توجيه المرضى لغسل DPCP بعد 24 إلى 48 ساعة . في الوقت الذي يكون فيه المنتج على الجلد ، يجب حماية المناطق المعالجة من التعرض لأشعة الشمس مع غطاء أو قبعة غير شفافة.

بالنسبة للمرضى الذين يظهرون استجابة أكزيمائية حادة للتحسيس ، يجب أن يمرّ أسبوع إضافي قبل بدء العلاج ، و يجب استخدام تركيز أولي أقل منDPCP .

تتكرر العلاجات مرة واحدة أسبوعيا مع زيادة تركيز DPCP ببطء إلى أقصى تركيز 2 %. يستخدم التركيز الذي يسبب التهاب الجلد الخفيف لجميع العلاجات اللاحقة.

من المتوقع ظهور علامات عودة نمو الأشعار خلال ثلاثة أشهر تقريبًا ، و يتم تقليل وتيرة العلاج بمجرد بلوغ الحد الأقصى لنمو الشعر [39] . يتوقف معظم الأطباء عن العلاج إذا لم تكن هناك استجابة بعد ستة أشهر [40] .

التأثيرات الضائرة - التهاب الجلد الشديد هو أحد الآثار الجانبية المحتملة للعلاج المناعي الموضعي . في حالة حدوث رد فعل حويصلي أو فقاعي ، يجب غسل المؤرجات التماسية من الجلد و يجب بدء العلاج بالستيروئيدات القشرية الموضعية . تشمل الآثار الجانبية المحتملة الأخرى اعتلال العقد اللمفية ، الشري ، البهاق ، وخلل التصبغ [41] .

لا ينصح بالاستخدام لدى النساء الحوامل [41] .

7– 2 - أدوية الخط الثاني :

7 – 2 – 1 – أنثرالين (Anthralin)

يستخدم أحيانا مرهم Anthralin كخط علاج ثاني ، على الرغم من أنّ الأدلّة على فعاليته تقتصر على سلسلة من الحالات دون ضوابط كافية [38] . Anthralin هو عامل مهيج يستخدم أساسا لعلاج مرضى الصداف.

يتم تطبيق كريم Anthralin 0.5 أو 1% على المناطق المصابة لمدة 20 إلى 30 دقيقة يوميًا ، يليها شطف الكريم بماء فاتر إلى بارد ، و غسل المنطقة المعالجة بأي شامبو [41] . يزداد زمن التماس لمدة 10 دقائق كل أسبوعين وصولاً إلى ساعة واحدة أو إلى الوقت اللازم لإحداث التهاب جلد خفيف .

بدلاً من ذلك ، يمكن بدء العلاج بتطبيق تركيز 0.1 % من Anthralin على فروة الرأس لمدة 10 - 20 دقيقة . يتم تحقيق تحمّل التخريش من خلال التزايد التدريجي (على مدى أيام) في الوقت الذي يتم فيه ترك Anthralin على المنطقة المصابة ، و في نهاية المطاف يصل التحمّل إلى ترك Anthralin طوال الليل . يمكن زيادة تركيز الأنثرالين حتى 2% حسب التحمّل .

إنّ المطلوب هو تفاعل تخريشي مع حمامى و قشور و لكن لا ينبغي السماح ليصبح حويصلة صريحة . يجب استخدام Anthralin لمدة ثلاثة أشهر قبل إعادة تقييم فعالية العلاج .

Anthralin سوف يصبغ الشعر ، الجلد و الملابس باللون البني . يجب على المرضى غسل أيديهم بالماء البارد إلى الفاتر فورًا بعد الاستخدام.

بالنظر إلى أن العلاج مع Anthralin غير مريح و ذو فعالية محدودة ، فإنه لا ينصح به بشكل عام ، و هنالك تردد بشكل خاص في استخدامه لدى الأطفال .

7 – 2 – 2 - مينوكسيديل (Minoxidil) [42]

يبدو أن المينوكسيديل فعّال في علاج الحاصّة البقعية الواسعة (فقدان الشعر بنسبة 50 - 99 %). تتراوح معدلات الاستجابة في تلك المجموعة من 8-45 % . كانت فائدة المينوكسيديل قليلةً لدى مرضى الحاصّة الكليّة و الحاصّة الشاملة .

أظهر المحلول 5 % أنّهُ الأكثر فعالية .

لا يتم تطبيق أكثر من 25 نقطة مرتين يوميًا بغض النظر عن مساحة المنطقة المصابة . يمكن أن يُشاهَد عود النمو الأوّلي في غضون 12 أسبوعًا ، و لكن هناك حاجة للتطبيق المستمرّ لتحقيق عودة نمو مقبولة تجميليًا .

عادة ما يتم تحمّل المينوكسيديل بشكلٍ جيّدٍ . تشمل التأثيرات الجانبية الشعرانية البعيدة (5%) و التخريش (7%) .

لا تزال الآلية الدقيقة لعمل المينوكسيديل غير واضحةٍ . لا يبدو أن المينوكسيديل يملك تأثيراً هرمونياً أو مثبطاً مناعياً . على الأرجح أنَّ المينوكسيديل يملك تأثيراً محدثاً للانقسام الفتيلي (mitogenic) مباشراً على خلايا البشرة ، سواء في الزجاج أو في الجسم الحي .

أظهرت بصيلات الشعر في مرحلة النمو (anagen-phase) المأخوذة من الرجال الذين يستخدمون المينوكسيديل زيادةً كبيرةً في مشعر التكاثر المقاس بواسطة قياس DNA التدفق الخلوي (DNA flow cytometry) . و قد ثبت أيضا أنّ المينوكسيديل يطيل فترة البقيا (survival time) للخلايا الكيراتينية في الزجاج (in vitro) .

أخيرا ، قد يعارض مينوكسيديل دخول الكالسيوم إلى داخل الخلايا . في الأحوال الطبيعية ، يعزّز تدفق الكالسيوم عوامل النمو البشروية لتثبيط نمو الشعر . يتم تحويل المينوكسيديل إلى كبريتات مينوكسيديل ، وهو ناهض لقناة البوتاسيوم و يعزز نفوذية شاردة البوتاسيوم ، و بالتالي معارضة دخول الكالسيوم إلى الخلايا . لا يبدو أن توسع الأوعية الموضعي يلعب دورًا أساسيًا في نمو الشعر المرتبط بالمادة المينوكسيديل .

الازوت السائل

هو النيتروجين المبرد تحت درجه حراره منخفضه جدا تكفي لتحويله للحاله السائله ،

وتبلغ 196 درجه مئويه تحت الصفر ويرمز له بالرمز (LN2) . يتم انتاجه ايضا للغايات التجاريه بعملية التقطير الجزيئي للهواء السائل ، ويتم العنايه بها وتهويتها بشكل مستمر للحد من تراكم الضغط عليها مما قد يسبب انفجارها .

استعمالاته : 1-حفظ العينات البيولوجيه من التلف مثل الحيوانات المنويه .

2- يستخدم في ازاله الثاليل عن الجلد وفي علاج الندب السطحيه مثل ندب حب الشباب .
3- معالجة بعض الاورام السطحيه كالBCC
4- حديثا في علاج الحاصه البقعيه وذلك من خلال تضييقه الاوعيه بالتبريد ثم يحدث توسع وعائي خلال فتره ذوبان الجليد حيث يزيد التوسع الوعائي من تدفق الدم حول بصيلات الشعر المصابه مما يؤدي الى نموها علاوة على ذلك قد تحدث الوذمه والالتهاب الموضعي المحدث بعد العلاج دورا في زياده التوسع الوعائي كما يسود الاعتقاد ان للازوت السائل اليه مناعيه وذلك عبر تغيير خلايا لانغرهانس الانسجه التي تغير عمليه عرض المستضد ،وقد تعمل المعالجه بالازوت على تدمير الخلايا الصباغيه التي يعتقد ان لها دور في المرض [51]

- **<u>المعالجة الكيميائية الضوئية Psoralen with UVA :</u>**

أظهرت الدراسات فعالية PUVA في علاج الحاصة البقعية 20–73% ولكن مع نسبة نكس عالية 50–88% وينكس معظم المرضى خلال عدة أشهر (وسطيا 4–8 أشهر) بعد إيقاف العلاج. وتم استخدام البسورالين الموضعي والجهازي .[52]

ويتراوح عدد الجلسات اللازمة لعودة نمو الأشعار بين 20–40 جلسة وكانت النتائج ضعيفة في حال اصابة بعمر باكر أو لفترة طويلة أو وجود حاصة كلية أو شاملة.

وتضمنت التأثيرات الجانبية الحرق، زيادة نسبة السرطانات الجلدية خاصة لدى ذوي البشرة الفاتحة.

يوجد العديد من الدراسات غير المضبوطة عن المعالجات الضوئية الكيميائية للحاصة البقعية باستخدام كل الأنواع بتشعيع الجسم باستخدام الأشعة فوق البنفسجية UVA لوحدها أو مع محسس ضوئي كالبسورالين سواء الموضعي أو الجهازي [53][54].

وبينت هذه الدراسات نسبة نجاح ٦٠–٦٥% بينما بينت دراستين راجعتين معدلات استجابة منخفضة [55] أو أن الاستجابة على هذا العلاج لم تكن أفضل من السير الطبيعي للمرض [56].

نسبة النكس التالي للعلاج عالية ويجب الاستمرار بالمعالجة للمحافظة على نمو الأشعار مما يؤدي إلى جرعة تراكمية عالية غير مقبولة.

- **تاكروليموس** :أظهرت دراسة أجريت على مرضى حاصة بقعية متوسطة إلى شديدة قسموا إلى ثلاث مجموعات وعولجوا ببيتاميتازون فاليرات موضعي للمجموعة الأولى، والحقن ضمن الآفة بتريامسينولون أسيتات للمجموعة الثانية، ومرهم تاكوليموس 0.1% مرتين يومياً للمجموعة الثالثة، عودة نمو أشعار بنسبة 53.6% ، 75% ، 25% على التوالي .[57]

بلازما غنية بالصفيحات: بينت دراسة إيطالية فائدة العلاج بالبلازما الغنية بالصفيحات في علاج الحاصة البقعية[58]

7 – 3 – العلاجات الجهازية

تُستخدَم العلاجات الجهازية في بعض الأحيان لعلاج الحاصّة البقعية الشديدة . يحدُّ كلٌّ من احتمال النكس العالي و التأثيرات السلبية المحتملة لهذه الأدوية من استخدامها للحالات المستعصية.

7 – 3 – 1 – الستيروئيدات القشرية الفموية

اقترحت دراسات صغيرة أنّ العلاج بالستيروئيدات القشرية الفموية يمكن أن يُحفّز نمو الشعر على المدى القصير عند مرضى الحاصّة البقعية ، و مع ذلك ، فإن أي شعرٍ ينمو مجدداً يتم فقده عادةً بعد التوقف عن العلاج [38] . و بالتالي و نظراً للطبيعة المزمنة للمرض ، لا تستخدم الستيروئيدات القشرية عادة بسبب المخاطر المرتبطة بالعلاج على المدى الطويل .
في الدراسة المحكمة الوحيدة ، تمّ علاج 43 مريضاً بالبريدنيزولون فموياً بجرعة 200 ملغ أو السواغ مرة واحدة أسبوعيا لمدة ثلاثة أشهر [43] . أظهر المرضى الذين تلقوا بريدنيزولون تحسّناً في نمو الشعر بعد 6 أشهر ، لكن من دون دلالة إحصائية [44] .

7 – 3 – 2 – سلفاسالازين (Sulfasalazine)

يملك هذا الدواء خصائص مثبطة للمناعة و معدّلة للمناعة . أفادت الدراسات غير المحكمة و استعراض المخططات بالأثر الرجعي أنّ العلاج كان ناجحاً في ما يقرب من ربع مرضى الحاصّة البقعية [45-46] . و مع ذلك ، تم الإبلاغ عن معدلات نكس تصل إلى 45 % [47] .
تشمل الآثار الجانبية للسلفاسالازين اضطرابات معوية ، صداع ، حمّى ، طفح جلدي و بشكلٍ أقل اضطرابات دموية و سميّة كبدية . يمكن أن يقلل بدء العلاج بجرعة منخفضة من الأعراض الهضمية . يعالج المرضى بجرعة 0.5 غرام مرتين يومياً لمدة شهر واحد ، يليه 1 غرام مرتين يومياً لمدة شهر واحد و 1.5 غرام مرتين يومياً لمدة لا تقل عن ثلاثة أشهر [45 - 46].
يجب مراقبة تعداد الدم الكامل و اختبارات وظائف الكبد عن كثب خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج ، وكل ثلاثة إلى ستة أشهر بعد ذلك [45] .

7 – 3 – 3 – ميثوتركسات (Methotrexate)

اقترحت سلسلة حالات في 22 مريض يعانون من حاصة كلية أو شاملة وجود فائدة للعلاج بالميثوتركسات [48] . يجب ألا يغيب عن البال أنّ العلاج بالميثوتركسات يحملُ سميات مهمة.

7 – 3 – 4 – سيكلوسبورين (Cyclosporine)

أحدث سيكلوسبورين عود نمو شعر مؤقت في سلسلة من ستة مرضى حاصة بقعية [49].
لا يوصي باستخدام الدواء بسبب احتمال حدوث تأثيرات جانبية ضارة خطيرة و بسبب ارتفاع معدل النكس .

7 – 3 – 5 - العوامل البيولوجية

نظرا لأن الحاصّة البقعية تعتبر من اضطرابات الجهاز المناعي ، فقد تمّ إجراء محاولات لعلاج العوامل البيولوجية التي تغير وظيفة الخلايا التائية بشكل مباشر أو غير مباشر . باستثناء بعض تقارير الحالات المعزولة ، لم يثبت أن هذه الأدوية فعّالة في علاج الحاصّة البقعية .

Alefacept هو عبارة عن بروتين اندماج يرتبط بـ CD2 و يثبط تنشيط خلايا T .
لم يظهر عامل النخر الورمي - ألفا (TNF-α) فعالية في علاج الحاصّة البقعية .
أظهرت دراسة عدم وجود أي فعالية من etanercept لعلاج الحاصّة البقعية المتوسطة إلى ا

لشديدة . بالإضافة إلى ذلك ، فقد طوّر مرضى اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى المعالجين باستخدام adalimumab ، infliximab أو etanercept حاصّة بقعيةً خلال فترة العلاج . [50]

ثانياً ـ الدراسة العمليّة

هدف البحث:

المقارنة بين فعالية الآزوت السائل و المينوكسيديل الموضعي في علاج الحاصة البقعية الموضعة .

عينة البحث :

مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية في دمشق ممن تتوفر لديهم شروط الدراسة .

تم اخذ 30 مريض في كل ذراع من البحث .

معايير الدخول في البحث :

- مرضى الحاصة البقعية الموضعة غير المعالجة أو التي تم إيقاف العلاجات السابقة لها منذ 3 أشهر على الأقل .
- المرضى بعمر 12 سنة و ما فوق من كلي الجنسين .
- عدد الآفات 5 أو أقل للمريض الواحد .

معايير الاستبعاد من البحث :

- المرضى الذين يعانون من أمراض جهازية مزمنة كأمراض الغدة الدرقية ، البهاق ، الداء السكري ، أمراض المناعة الذاتية ، الصداف .
- المرضى الذين لا يتحملون البرد .
- المرضى غير الملتزمين بالبروتوكول العلاجي .

- عدد الآفات أكثر من 5 .

مواد و طرق إجراء البحث :

تصميم الدراسة : دراسة مقارنة تجريبية عشوائية

مكان الدراسة : مستشفى الأمراض الجلدية و الزهرية في دمشق .

زمن الدراسة : سنة كاملة 2017 – 2018

بعد أخذ الموافقة المسنيرة من جميع المشاركين في البحث ، تم أخذ قصة سريرية مفصلة .
و توثيق المعلومات المتعلّقة بمايلي :

1. العمر
2. الجنس
3. مكان توضّع الحاصّة البقعية
4. عدد الآفات

تمّ تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين :

- **المجموعة الأولى** : (30 مريض) تمت معالجتهم بالآزوت السائل بطريقة بخ الآفة لمدة 15 – 30 ثانية حتى ابيضاض الآفة بمعدّل جلسة كل أسبوعين لمدة شهرين .

- **المجموعة الثانية** : (30 مريض) تمّ علاجهم بالمينوكسيديل 2% محلول مرة يومياً لمدة شهرين .

قمنا بإجراء تصوير فوتوغرافي للآفة عند بدء المعالجة و عند كل زيارة .

تم تسجيل البيانات في استمارة خاصة بكل مريض .

<u>متابعة المريض :</u>

I – الجلسة (0) : تشخيص الحاصة البقعية سريرياً و قياس القطر الأعظمي للآفة عبر مسطرة ميليمترية تسجيل معلومات المريض و أخذ الموافقة المستنيرة و بدء العلاج .

II – الجلسة (1) : بعد أسبوعين من بدء العلاج ، تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانبي إجراء جلسة معالجة .
III – الجلسة (2) : بعد 4 أسابيع من بدء العلاج ، تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانببي إجراء جلسة معالجة .
IV – الجلسة (3) : بعد 6 أسابيع من بدء العلاج ، تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانبي ، إجراء جلسة معالجة .
V – الجلسة (4) : بعد 8 أسابيع من بدء العلاج ، تقييم عودة نمو الأشعار مع تقييم حدوث أي تأثير جانبي إجراء جلسة معالجة .
تم تقييم المرضى بعد اسبوعين من الجلسه الاخيره (الجلسه(5))لتقييم الشفاء النهائي ثم متابعة المرضى بعد شهرين من إيقاف العلاج لمراقبة النكس (الجلسة (7)).

تقييم الاستجابة على العلاج :

- نمو أقل من 10% من الأشعار : لا استجابة (score 0)
- نمو 11 – 25 % من الأشعار : استجابة ضعيفة (score 1)
- نمو 26 – 50 % من الأشعار : استجابة متوسطة (score 2)
- نمو 51 – 75 % من الأشعار : استجابة جيدة (score 3)
- نمو أكثر من 75 % من الأشعار : استجابة ممتازة (score 4)

الطرق الإحصائية المتبعة :

توصيف العينة :

- المتغيرات الوصفية : قمنا بالاعتماد على النسب المئوية و الأشكال البيانية (Pie chart) (Bar chart) .
- المتغيرات الكمية : تم استخدام مقاييس التشتت : (المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري) .

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) و كذلك برنامج Excel 2010 . تم استخدام مستوى الأهمية 5% ويقابله فاصل ثقة (CI) 95% .

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- تحليل One – way ANOVA أو اختبار ت – ستودنت (t – student test) لمقارنة المتوسطات الحسابية .
- اختبار كاي – مربّع (chi-square) لمقارنة المتغيرات الفئوية .

أخلاقيات البحث :

تمّ أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه ، و الطرق العلاجية الممكنة ، و الآثار الجانبية الممكنة ، و الإجابة على كافة تساؤلاته بوضوح ، و إعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء و أنه لن يترتب عليه أي تكاليف ، و أنّ معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماما ، و ذلك عبر موافقة مستنيرة تم توقيعها من قبل المريض و الباحث .

و نعرض فيما يلي نموذجاً لكل من الموافقة المستنيرة و الاستمارة التي استُخدمت في البحث:

الموافقة المستنيرة

- عنوان البحث : دراسة مقارنة لفعالية و سلامة الآزوت السائل و المينوكسيديل الموضعي في علاج الحاصة البقعية الموضعة

- اسم الباحث : د. مصطفى حسين البزال .
- تفسير الإجراءات : سيتم علاج 30 مريض مشخص لهم حاصة بقعية موضعة بالآزوت السائل و30 مريض بالمينوكسيديل 2% .
- المخاطر : لا وجود لأية مخاطر أو محاذير للمرضى الداخلين بالبحث .
- الانسحاب من البحث : إن المشاركة في البحث طوعية مع إمكانية رفض المشاركة أو الانسحاب من الدراسة دون أن يترتب على ذلك أية عقوبات .
- السرية : كل المعلومات التي ستجمع من الدراسة سرية و لن يطلع عليها إلا القائمون على البحث .
- الكلفة : لا توجد أي تكاليف مادية مطلوبة من المشاركين بالبحث ، كما لا توجد مكافآت مادية للمشاركين أو ذويهم .
- الموافقة : بعد الإطلاع على ما سبق التوقيع أدناه هو إقرار بالموافقة على المشاركة بالبحث .
- التاريخ
- اسم المشارك أو من ينوب عنه .....
- توقيع المشارك أو من ينوب عنه.....
- توقيع الباحث : د.مصطفى حسين البزال .....

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية و الزهرية
استمارة بحث علمي

دراسة مقارنة لفعالية و سلامة الآزوت السائل و المينوكسيديل الموضعي في علاج الحاصة البقعية الموضعة

د.مصطفى حسين البزال

الاسم :
السكن :
العمر :
الجنس :
سوابق مرضية : ..... تحسسية ..... جراحية : .....
موقع الأفة .....
تاريخ ظهور الأفة : .....
العلاج والمراقبة حسب الجدول التالي :

رقم الزيارة	قطر الافة	عدد الافات	العلاج المختار	اثار جانبية			النتيجة
				وذمة	تصبغ	ألم	
الجلسة الأولى (0أسبوع)							
الجلسة الثانية (2أسبوع)							
الجلسة الثالثة (4اسبوع)							
الجلسة الرابعة (6أسبوع)							
الجلسة الخامسة (8أسبوع)							
الجلسة السادس (10أسبوع)							
الجلسه السابعه							

(بعد شهرين)							

النتائج

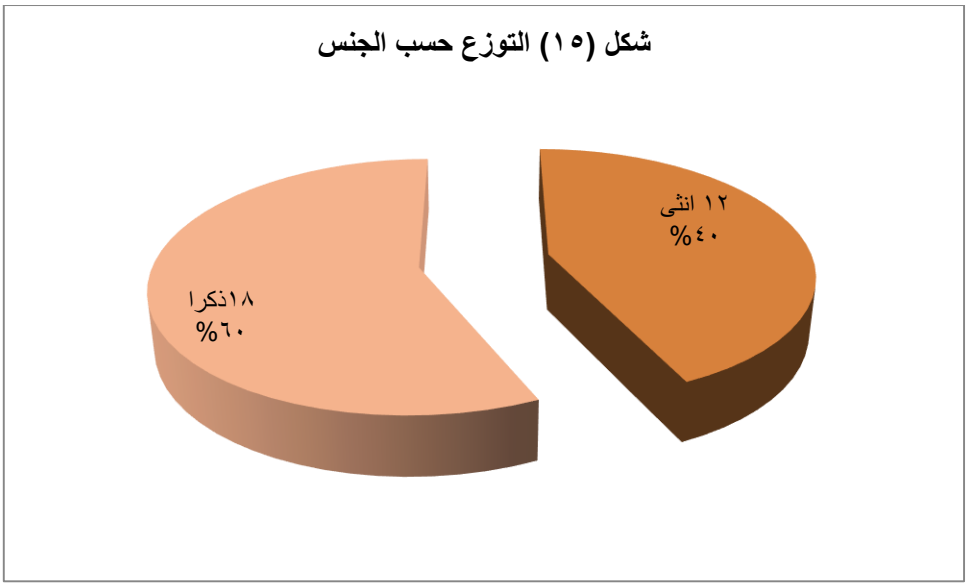
❖ توزع المرضى حسب الجنس:

المجموعة الأولى (آزوت سائل)

شملت المجموعة الأولى 30 مريض منهم 18 مريض ذكر و12 مريضة أنثى

كانت النسبة المئوية للتوزع حسب الجنس 60% ذكور و40% إناث:

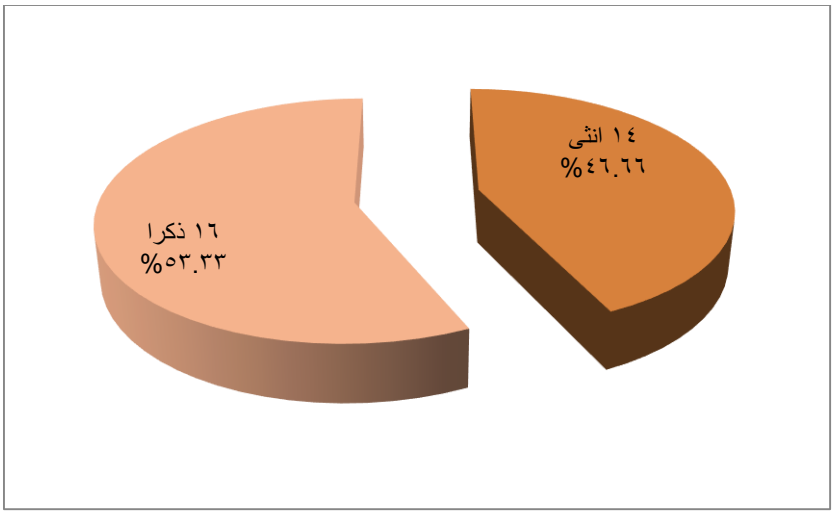
الشكل رقم (15) توزع مرضى المجموعة الأولى حسب الجنس



المجموعة الثانية (مينوكسيديل):

شملت هذه المجموعة 30 مريض منهم 16ذكر و 14مريضة أنثى وكانت النسبة المئوية للتوزع حسب الجنس 53.33% ذكور و 46.66% إناث .الشكل رقم (16)

الشكل رقم (16) توزع مرضى المجموعة الثانية حسب الجنس



وبمقارنة تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة نجد النتائج بالجدول (1):

الجدول رقم (1) مقارنة تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة

الجنس	مجموعة أولى N=30	مجموعة ثانية N=30	المجموع	النسبة المئوية	P-value
ذكر	18	16	34	%56.6	0.12
أنثى	12	14	26	%43.34	

من الجدول السابق تبين أن قيمته المعنوية (P-Value = 0.12) وهي أكبرمن مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) وبالتالي عند مستوى الثقة 95%لا توجد فروق مهمة إحصائياً في تكرارات الذكور والإناث بين مجموعتي الدراسة .

توزع المرضى حسب العمر:

\المجموعة الأولى (آزوت سائل) :

الجدول رقم (2) التوزع حسب العمر للمجموعة الأولى

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	30	13	52	30.3	11.2

أفراد عينة مرضى المجموعة الأولى كانوا يتوزعون على أعمار من 13 سنة إلى 52 سنة بمتوسط (30.3±11.2).شكل (17)

المجموعة الثانية (مينوكسيديل):

الجدول رقم (3) التوزع حسب العمر للمجموعة الثانية

العمر	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	30	12.5	50	32	10.4

أفراد عينة مرضى المجموعة الثانية يتوزعون على أعمار من 12.5 سنة إلى 50 سنة بمتوسط (10.4±32). شكل (18)

وبمقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة حصلنا على الجدول التالي:

الجدول رقم(4)

نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة

		العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	T	P-value
العمر	مجموعة اولى	30	30.3	11.2	1.074-	0.31
	مجموعة ثانية	30	32	10.4		

من الجدول نجد أن قيمة المعنوية(P-Value=0.31) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05) ، و بالتالي :

عند مستوى ثقة 95% لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط العمر بين مجموعتي الدراسة .

❖ توزع أماكن توضع الحاصّة البقعية لدى مجموعتي البحث:

جدول رقم (5) التوزع حسب أشيع أماكن التوضع في المجموعتين

مكان التوضع	المجموعة الأولى		المجموعة الثانية	
	N=30	**النسبة المئوية**	**N=30**	**النسبة المئوية**
قمة الفروة	**10**	**%33.3**	**13**	**%43.3**
المنطقة القفوية	**5**	**%16.61**	**6**	**%20**
صدغ أيمن	**4**	**%13.43**	**3**	**% 10**
صدغ أيسر	**3**	**%10**	**3**	**%10**
جبهي أيمن	**3**	**%10**	**2**	**%6.6**
جبهي أيسر	**2**	**%6.66**	**1**	**%3.33**
لحية (ذكور)	**3**	**%10**	**1**	**%3.33**
الحاجبين	**0**	**000**	**1**	**%3.33**

نلاحظ من الجدول السابق أن أشيع أماكن التوزع على الفروة وأشيعها قمة الفروة تليها المنطقة القفوية ثم الصدغي والجبهي في كلا مجموعتي الدراسة .. مع توزع أقل على اللحية والحاجبين . في حين لم تسجل العينات أي مكان آخر من مناطق الجسم المشعرة (اختبار عشوائي) .

بتطبيق الاختبار الاحصائي كاي مربع كانت p=0.4 وهي اكبر من 5% وبالتالي لا يوجد فروق احصائيه هامه في توزع الاصابه حسب الموقع بين ذراعي الدراسة وبالتالي يمكن المقارنه بينهما .

❖ توزع عدد الآفات لدى مجموعتي البحث :

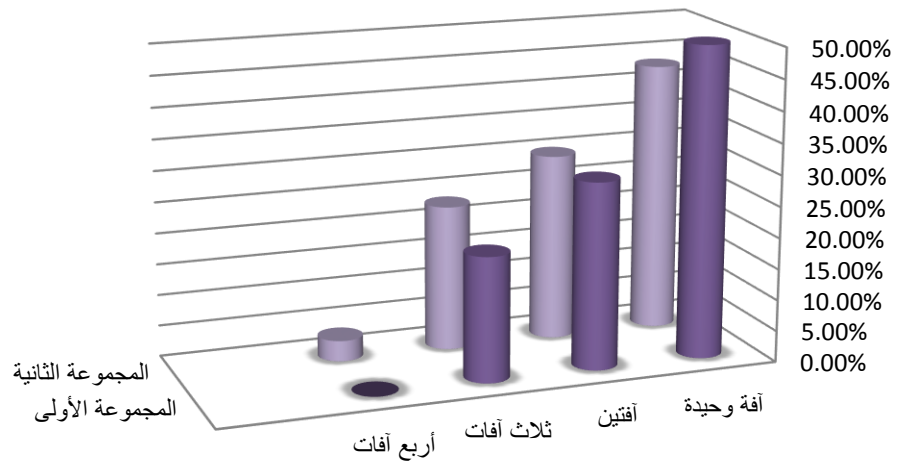
جدول رقم (6) التوزع حسب عدد الآفات ضمن المجموعتين حسب اختبار t-test

عدد الآفات	مجموعة أولى		مجموعة ثانية		P-valu
	N=30 (%)		N=30 (%)		
1	15	%50	13	%43.33	0.1
2	9	%30	9	%30	0.12
3	6	%20	7	%23.3	0.09
4	0	00	1	%3.33	0.055

نلاحظ أن معظم المرضى في المجموعة الأولى 15 مريض بنسبة 50% يراجعون بآفة وحيدة في حين أن 15مريض فقط كان لديهم آفات متعددة (9 مرضى 30 % لديهم آفتين و 6 مرضى 20% لديهم 3 أفات) كما أن اغلب الحالات في المجموعة الثانية كانت احادية الافة 13 مريض 43.33% والباقي متعدد الآفات : على التتالي 9 مرضى 30% لديهم آفتين و7 مرضى 23.3% لديهم ثلاث آفات ومريض واحد 3.33% لديه 4 افات .

دون وجود أي فروق مهمة إحصائية بالتوزع (p=0.53<5%) .شكل (21)

شكل (٢١) النسبة المئوية لعدد الآفات في المجموعتين



		أربع آفات	ثلاث آفات	آفتين	آفة وحيدة
المجموعة الأولى		0.00%	20.00%	30.00%	50.00%
المجموعة الثانية		3.30%	23.30%	30.00%	43.30%

❖ التوزع حسب عمر الأفة :

المجموعة الأولى (آزوت سائل):

كانت النتائج بعد اجراء اختبار t-test كما هي مبينة بالجدول التالي :

جدول رقم (7) التوزع حسب عمر الآفة في المجموعة الأولى

عمر الآفة بالشهور	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	30	3 شهر	41	22	10.4

كانت أعمار الآفات تتراوح بين 3 شهور و 41 شهر بمتوسط حسابي (22 ±10.4)

المجموعة الثانية (مينوكسيديل) :

كانت النتائج بعد إجراء اختبار t-test كما هي مبينة بالجدول التالي :

جدول رقم (8) التوزع حسب عمر الآفة في المجموعة الثانية

عمر الآفة بالشهور	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
	30	1.5 شهر	39.5	20,5	9.46

كانت أعمار الآفات تتراوح بين 1.5 شهر و 39.5 شهر بمتوسط حسابي (20.5±9.46)

❖ المقارنة بين المتغيرات بين مجموعتي الدراسة حسب عمر الأفة :

تمت مقارنة المتغيرات المخبرية بين مجموعتي الدراسة وذلك باستخدام اختبار (T-Test)، كما يلي:

الجدول رقم(9) نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط عمر الآفة بين مجموعتي الدراسة

		العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P-value
العمر بالشهور	مجموعة الأزوت	30	22	10.4	0.55
	مجموعة مينوكسيديل	30	20.5	9.46	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية (0.55=P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، وبالتالي **عند مستوى ثقة 95%لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عمر الأفة بين مجموعتي الدراسة .**

❖ التوزع حسب حجم الأفة :

المجموعة الأولى (آزوت سائل):

كانت النتائج بعد اجراء اختبار t-test كما هي مبينة بالجدول التالي

جدول رقم (10) التوزع حسب حجم الآفة في المجموعة الأولى

حجم الآفة	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
بالممتر	30	5	64	21	11.4

كانت أحجام الآفات تتراوح بين 5مم و 64 مم بمتوسط حسابي (21 ±11.4)

المجموعة الثانية (مينوكسيديل) :

كانت النتائج بعد إجراء اختبار t-test كما هي مبينة بالجدول التالي :

جدول رقم (11) التوزع حسب حجم الآفة في المجموعة الثانية

حجم الآفة	العدد	أصغر قيمة	أكبر قيمة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
بالممتر	30	6	84	32,5	9.116

❖ كانت أحجام الآفات تتراوح بين 6 مم و 84 مم بمتوسط حسابي (32.5±9.116)

المقارنة بين المتغيرات بين مجموعتي الدراسة حسب حجم الأفة :

تمت مقارنة المتغيرات حسب حجم الأفة بين مجموعتي الدراسة وذلك باستخدام اختبار (T-Test)، كما يلي:

الجدول رقم(12) نتائج اختبار (T-Test) لمقارنة متوسط حجم الآفة بين مجموعتي الدراسة

		العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	P-value
حجم الآفة بالممتر	مجموعة الأزوت	30	21	11.4	0.35
	مجموعة مينوكسيديل	30	32.5	9.116	

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية (0.35=P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05)، وبالتالي **عند مستوى ثقة 95%لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط حجم الأفة بين مجموعتي الدراسة .**

مراقبة الاستجابة العلاجية ومراقبة النكس لجميع المرضى : شكل (23-24)
جدول (11)

❖ مراقبة الاستجابة العلاجية ومراقبة النكس لمرضى المجموعة الأولى (آزوت سائل)

❖ الاستجابة ممتازة نمو أكثر من 75 %من الأشعار (4)score :

14 مريض بنسبة 44.4% حتى نهاية مدة العلاج منهم :

6 مريض (42,85%) استجابة ممتازة بعد 6 اسابيع (جلسة الرابعة)

6 مريض (42,85%) استجابة جيدة حتى 6 أسبوع (جلسة الرابعة)

تحسنت لاستجابة ممتازة بعد 8 أسابيع (جلسة خامسة)

2 مريض (14.28%) استجابة ضعيفة بعد 4 أسابيع (جلسة الثالثة) تحسنت لجيدة بعد 6 اسابيع وممتازة حتى 8 أسابيع (جلسة خامسة)

النكس :بعد شهرين ولا مريض ..

❖ استجابة جيدة نمو 51-75% من الأشعار(score 3) :

10 مريض استجابة جيدة بنسبة 33.3 % :

مريض واحد استجابة متوسطة حتى 4 أسابيع **(جلسة الثالثة)** تحسنت لجيدة حتى 8 أسابيع .

مريضين منهم استجابة ضعيفة خلال 4 أسابيع**(جلسة الثالثة)** مع تحسن بطيء لجيدة حتى 10 أسابيع (جلسة السادسة).

النكس :بعد شهرين مريض واحد بنسبة 3.33% .

❖ استجابة متوسطة نمو 26- 50% من الأشعار(score2) :

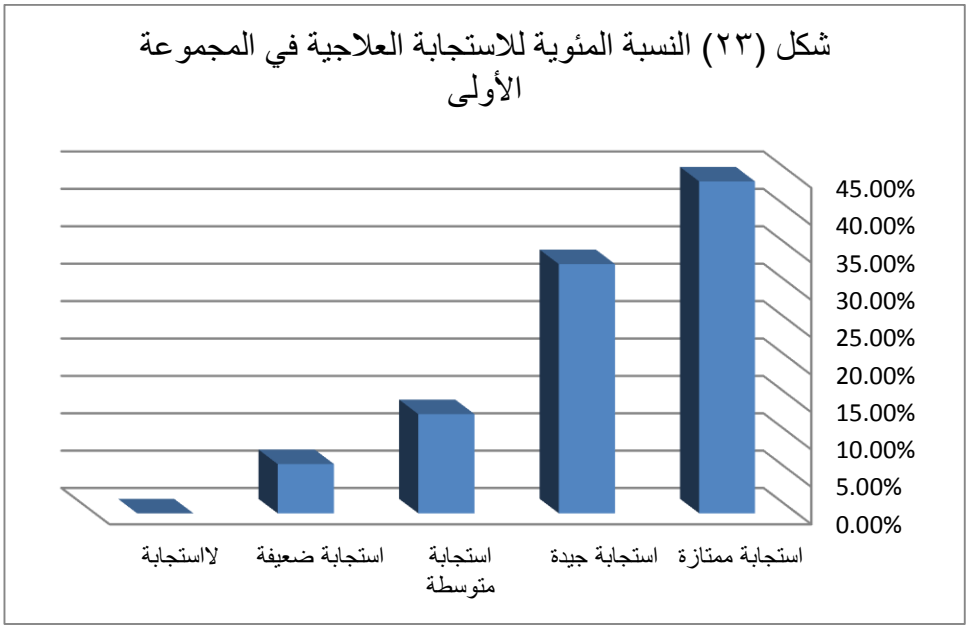
4 مريض 13.33 % استجابة متوسطة .

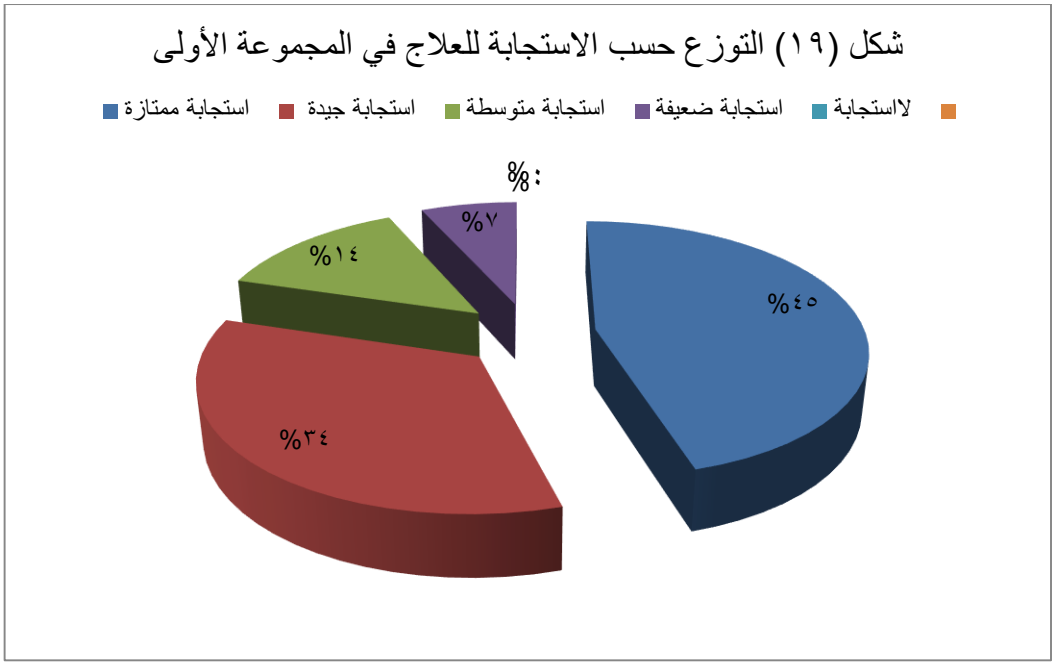
النكس : بعد شهرين ولا مريض ...

❖ استجابة ضعيفة 11-25% من الأشعار(score 1) :

2 مريض 6.66 % استجابة ضعيفة خلال 8 أسابيع .

النكس :بعد شهرين مريض واحد 3.33% .شكل (23)





❖ مراقبة الاستجابة العلاجية ومراقبة النكس لمرضى المجموعة الثانية (مينوكسيديل)

الاستجابة ممتازة نمو أكثر من 75 %من الأشعار score(4) :

10 مريض بنسبة 33.3% حتى نهاية مدة العلاج منهم :

5 مريض (50%) استجابة جيدة حتى 6 أسبوع (جلسة الرابعة) تحسنت لاستجابة ممتازة بعد 8 أسابيع

5 مريض (50%) استجابة ضعيفة بعد 4 أسابيع (جلسة الثالثة) تحسنت لجيدة بعد 6 اسابيع وممتازة حتى 8 أسابيع (جلسة الخامسة)

النكس :بعد شهرين ولا مريض ..

❖ استجابة جيدة نمو 51-75% من الأشعار(score 3) :

8 مريض استجابة جيدة بنسبة 26.6% منهم :

3 مريض استجابة متوسطة حتى 4 أسابيع **(جلسة الثالثة)**تحسنت لجيدة حتى 8 أسابيع .

مريضين منهم استجابة ضعيفة خلال 4 أسابيع**(جلسة الثالثة)** مع تحسن بطيء لجيدة حتى 8 أسابيع .

النكس :بعد شهرين مريض واحد بنسبة 3.33% .

❖ استجابة متوسطة نمو 26- 50% من الأشعار(score2) :

5 مريض 16.6 % استجابة متوسطة .

النكس : بعد شهرين مريض واحد 3.33% ...

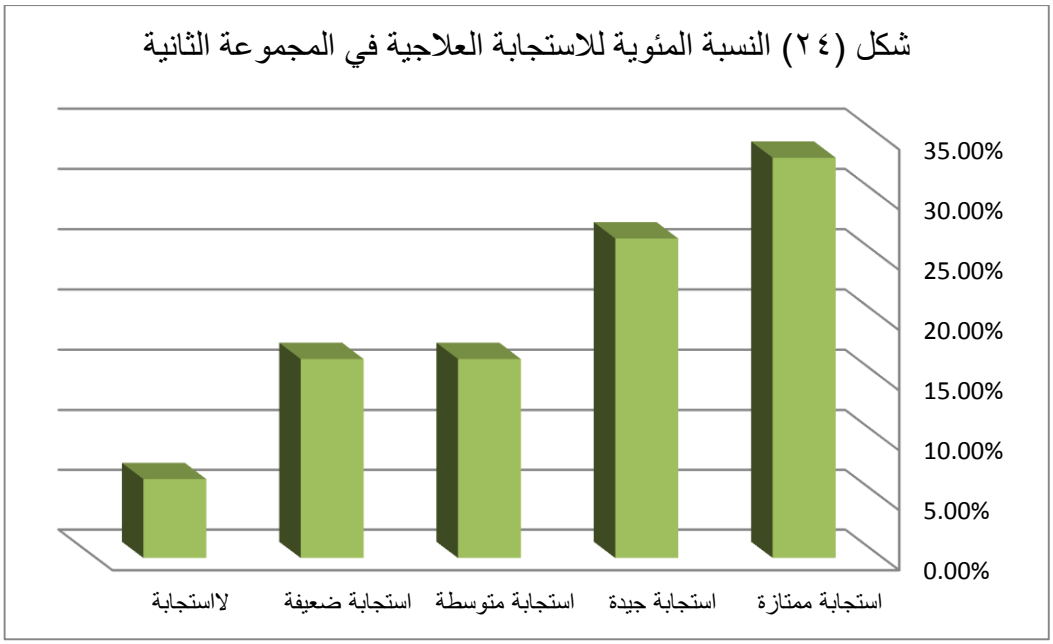
❖ استجابة ضعيفة 11-25% من الأشعار(score 1) :

5 مريض 16.66 % استجابة ضعيفة خلال 8 أسابيع .

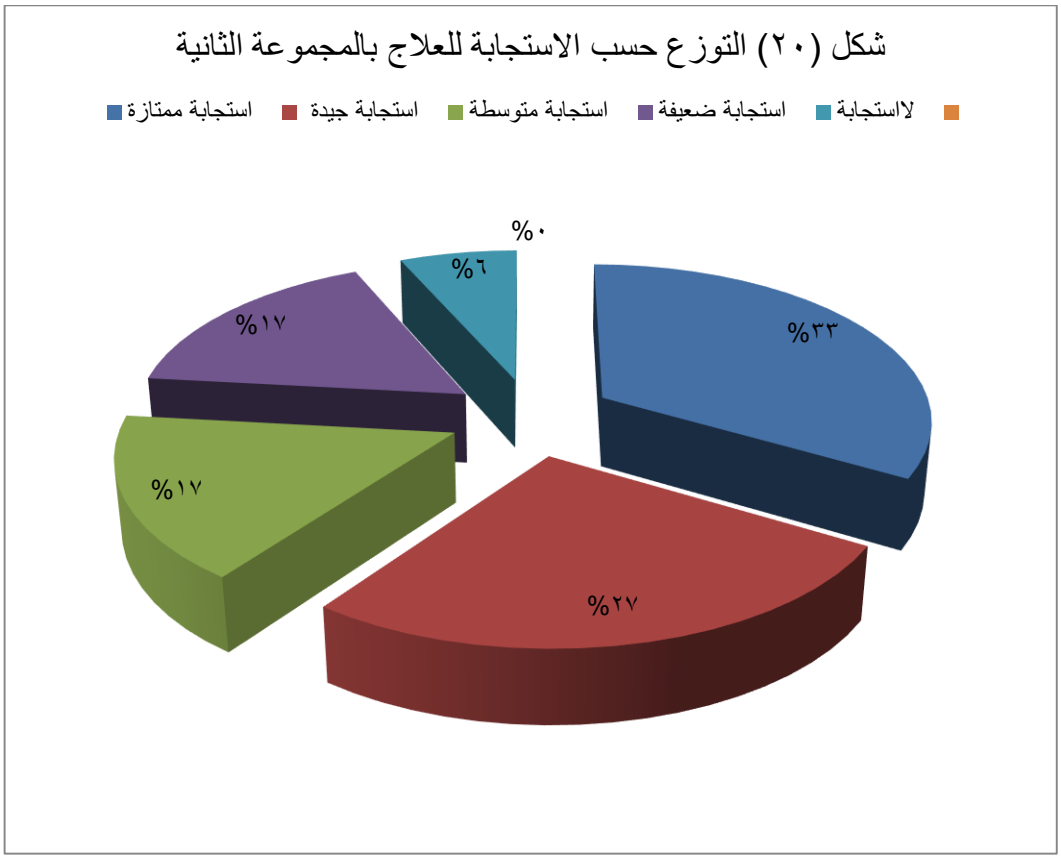
النكس :بعد شهرين مريض واحد 3.33%

❖ لا استجابة أقل من 10% من الأشعار(score 1) :

2 مريض 6.6% دون استجابة .شكل (24)



شكل (٢٠) التوزع حسب الاستجابة للعلاج بالمجموعة الثانية

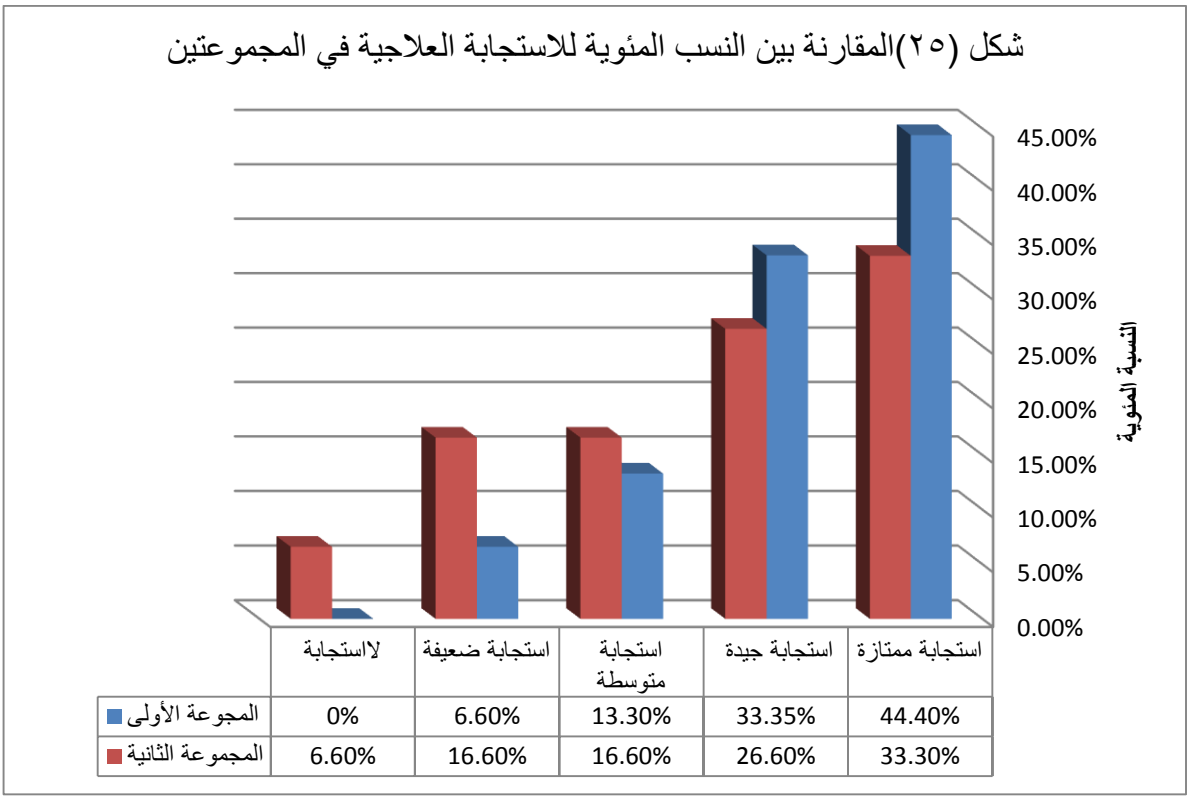


جدول (11) مقارنة بين الاستجابة للعلاج والنكس بعد شهرين بين المجموعتين بعد اجراء اختبار one way anov

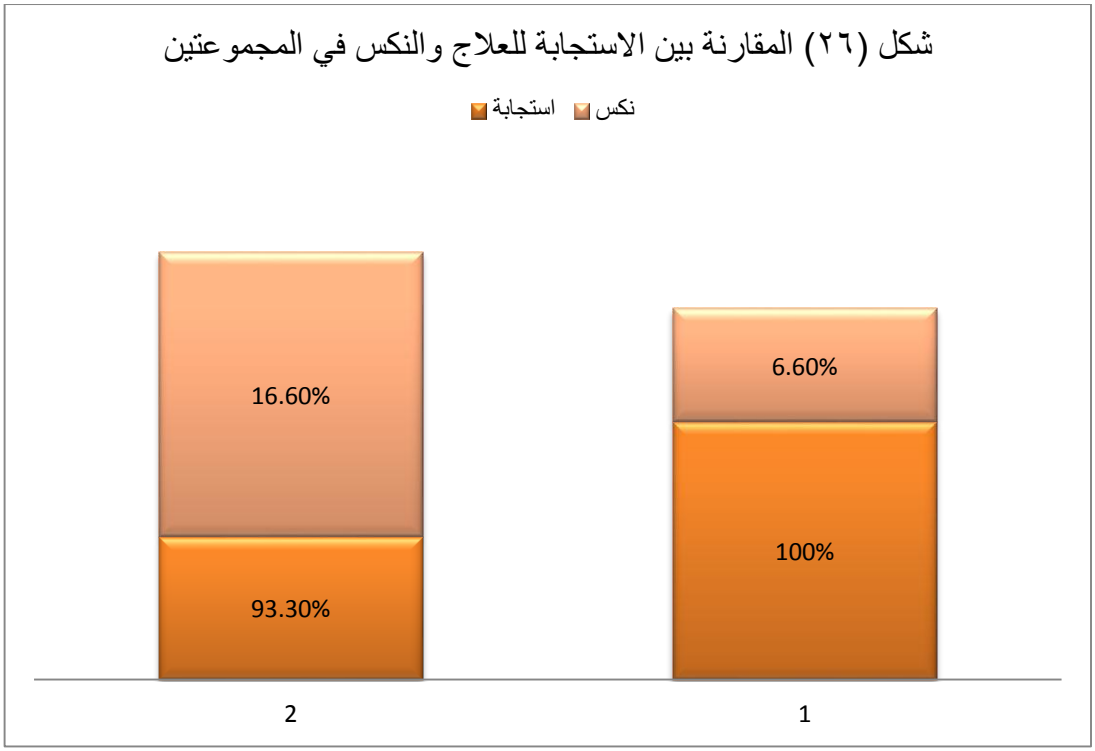
المتغير المدروس	مجموعة دراسة آزوت سائل (n=30%)	مجموعة الشاهد مينوكسيديل (n=30%)	P-value
استجابة ممتازة :			
نهاية العلاج	(%44,4) 14	(%33.3) 10	0.04
النكس	000	000	000
استجابة جيدة :			
نهاية العلاج	(%33.3) 10	(%26.6) 8	0.01
النكس	(%10) 1	(%12.5) 1	0.05
استجابة متوسطة:			
نهاية العلاج	(%13.3) 4	(%16.6) 5	0.05
النكس	000	(%20)1	0.001
استجابة ضعيفة :			
نهاية العلاج	(%6.66) 2	(%16.6)5	0.02
النكس	(%50) 1	(%20)1	0.003
لا استجابة			
نهاية العلاج	000	(%6.66) 2	0.000
النكس	000	0000	0.000
المجموع			
استجابة بنهاية العلاج	(%100)30	(%93.33)28	0.05

النكس	(%6.66)2	(%16.6)5	0.001

شكل رقم (25) المقارنة بين النسب المئوية للاستجابة العلاجية بين المجموعتين



شكل (٢٦) المقارنة بين الاستجابة للعلاج والنكس في المجموعتين



التوزع حسب التأثيرات الجانبية بعد تطبيق الآزوت السائل :

جدول رقم (10) التوزع حسب التأثرات الجانبية بعد تطبيق الآزوت السائل :

	ألم خفيف	تحوصل – جلبة	تغيرات لونية وتصبغ	احمرار- ووذمة	P-value
عدد مرضى	6	4	3	5	0.12
N=30 %	%20	%13.33	%10	%16.6	

كانت أكثر الآثار الجانبية حدوثا:شكل (22)

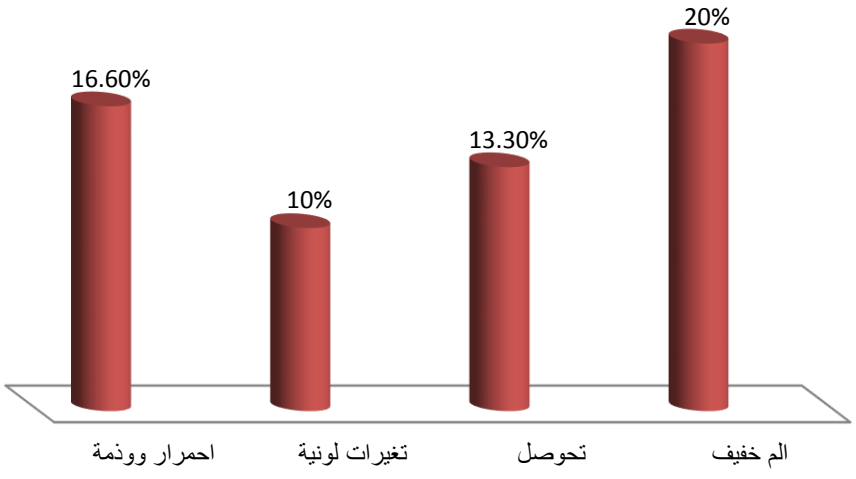
الألم الخفيف مكان البخ حدث عند : 6 مرضى (20%) .

الاحمرار والوذمة (5 مرضى 16.6%) .

التحوصل وجلبات عند 4 مرضى (13.3%) .

التصبغ عند 3 مرضى (10%).

شكل رقم (٢٢) التأثيرات الجانبية بعد تطبيق الآزوت السائل



مناقشة النتائج ودراستها ومقارنتها مع الدراسات العالمية:

شملت الدراسة 60 مريض ومريضة شخص لديهم حاصة بقعية (منطقة مزالة الأشعار واضحة الحدود لا عرضية في منطقة مشعرة) غير معالجة أو معالجة سابقا مع ايقاف العلاجات السابقة منذ 3 اشهر على الاقل بشرط أن تكون الأعمار فوق 12 سنة ومن كلا الجنسين ولا تزيد عدد الآفات عن 5 آفات .

قسمت العينة عشوائيا إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى : ضمت 30 مريض ومريضة تم معالجتهم بالآزوت السائل بطريق بخ الآفة لمدة 15-30 ثانية حتى ابيضاض الأفة بمعدل جلسة كل أسبوعين لمدة شهرين كانت النتئج كالتالي :

شملت هذه المجموعة 30 مريض منهم 18 مريض ذكر و12 مريضة أنثى بنسبة مئوية 60% ذكور و40% إناث .

- كانت أعمار المرضى تتراوح بين 13 سنة إلى 52 سنة بمتوسط (11.2±30.3).
- راجع نصف المرضى في المجموعة الأولى 15 مريض بنسبة 50% بآفة وحيدة في حين أن 15مريض الباقين كان لديهم آفات متعددة (9 مرضى 30 % لديهم آفتين و 6 مرضى 20% لديهم 3 أفات) .
- كانت أشيع أماكن التوزع على الفروة وأشيعها قمة الفروة تليها المنطقة القفوية و الصدغيةوالجبهية . مع توزع أقل على اللحية . في حين لم تسجل العينات أي مكان آخر من مناطق الجسم المشعرة أو الحاجبين (اختبار عشوائي).
- بعد الفحص والاستجواب كانت أعمار الآفات تتراوح بين 3 شهور و 41 شهر بمتوسط حسابي (22 ±10.4) تم تطبيق الآزوت السائل كخطة علاج كما موضح سابقا .
- بعد الفحص كانت أحجام الآفات تتراوح بين 5 مم و 64 مم بمتوسط حسابي (21 ±11.4)
- كانت أكثر الآثار الجانبية حدوثا بعد تطبيقه :

- الألم الخفيف مكان البخ حدث عند : 6 مرضى (20%)
- الاحمرار والوذمة 5 مرضى(16.6%)
- التحوصل وجلبات عند 4 مرضى (13.3%) ،التصبغ عند 3 مرضى (10%)

كانت الاستجابة ممتازة عند 14 مريض(44.4%) لوحظ عند 6مرضى استجابة ممتازة حتى قبل نهاية فترة العلاج المقترحة في دراستنا .

في حين كانت استجابة مريضين ضعيفة حتى الجلسة الثالثة ومع ذلك كانت النتائج ممتازة حتى نهاية الفترة المقترحة . ودون تسجيل أي حالات نكس عند 14 المريض السابقين .

كان الاستجابة جيدة عند 10 مرضى (33.3%) في نهاية فترة العلاج : منهم مريضين باستجابة ضعيفة حتى جلسة العلاج الثالثة ومع ذلك تحسنت الاستجابة لديهم في نهاية العلاج لكن نكس مريض منهم فقط بعد شهرين.

ومع نهاية العلاج سجل 4مرضى (13,3%) استجابة متوسطة . وعند مريضين (6.6%) كانت الاستجابة ضعيفة مع نكس مريض واحد منهما بعد شهرين . دون تسجيل حالات عدم استجابة

المجموعة الثانية :

- شملت 30 مريض تم علاجهم مينوكسيديل 2% محلول مرة يوميا لمدة شهر ، منهم 16 ذكر و 14 مريضة أنثى وكانت النسبة المئوية للتوزع حسب الجنس 53.33% ذكور و 46.66% إناث .كان الأعمار تتراوح بين 12.5 سنة و 50 سنة بمتوسط (32±10.4).
- أن أشيع أماكن التوزع على الفروة وأشيعها قمة الفروة تليها المنطقة القفوية ثم الصدغي والجبهي .. مع توزع أقل على اللحية والحاجبين . في حين لم تسجل العينات أي مكان آخر من مناطق الجسم المشعرة (اختبار عشوائي) .
- بالفحص السريري وجد عند 13 مريض 43.33% أفة وحيدة فقط والباقي متعدد الآفات على التتالي:

9 مرضى 30% لديهم آفتين و7 مرضى 23.3% لديهم ثلاث آفات ومريض واحد 3.33% لديه 4 افات .

- كانت أعمار الآفات تتراوح بين 1.5 شهر و 39.5 شهر بمتوسط حسابي (20.5 ±9.46)
- بعد الفحص و كانت أحجام الآفات تتراوح بين 6 مم و 84مم بمتوسط حسابي (32 ±9.116) تم تطبيق المينوكسيديل كخطة علاج كما موضح سابقا .
- لم تسجل اثار جانبية في مجموعة المينوكسيديل
- كانت الاستجابة ممتازة عند 10 مريض 33.3% لوحظ عند 6مرضى استجابة ممتازة حتى قبل نهاية فترة العلاج المقترحة في دراستنا .
- في حين كانت استجابة مريضي ضعيفة حتى الجلسة الثالثة ومع ذلك كانت النتائج ممتازة حتى نهاية الفترة المقترحة . ودون تسجيل أي حالات نكس عند المرضى السابقين .
- كان الاستجابة جيدة عند 8(26.6%) مرضى في نهاية فترة العلاج : منهم مريضين باستجابة ضعيفة حتى جلسة العلاج الثالثة ومع ذلك تحسنت الاستجابة لديهم في نهاية العلاج لكن نكس مريض منهم فقط بعد شهرين.
- ومع نهاية العلاج سجل 5(16.6%) مرضى استجابة متوسطة .
- و 5 مرضى (16.6%) استجابة ضعيفة مع نكس مريض واحد منهم بعد شهرين . وتم تسجيل حالتين عدم استجابة عند مريضين (6.66) حتى نهاية مدة العلاج المقترحة لهذه المجموعة .

تمت مقارنة التوزع حسب الجنس – و عمر المرضى وتبين عدم وجود فروقات احصائية مهمة بين المجموعتين (جميع قيم P-Valueأصغر أو تساوي 0.05) أي لاتشكل العوامل السابقة المدروسة أي تأثير على النتائج عند المقارنة بين الفعالية العلاجية لكلا الخطين العلاجيين المقترحين لعلاج الحاصة البقعية .

تمت مقارنة توضع و عدد الآفات في كلا المجموعتين وكانت النتائج ليست ذات قيمة مهمة احصائيا للتأثير على نتائج الفعالية العلاجية (جميع قيم P-Valueأكبر أو تساوي 0.05).

كانت أعمار الآفات تتراوح بين شهر ونصف حتى 41 شهر (3سنوات و5 شهور) وكذلك المر عند مقارنة أعمار الافات بين المجموعتين لم توجد أي فروقات احصائية مهمة بين المجموعتين (جميع قيم P-Valueأكبر أو تساوي 0.05).

في حين كانت النتائج العلاجية بعد تتطبيق الآزوت السائل أفضل : حيث كانت الاستجابة ممتازة عند 14 مريض وجيدة عند 10 ومتوسطة عند 4 وضعيفة عند مريضين ولم تسجل أي حالات عدم استجابة . وسجلت فقط حاليتن نكس بعد شهرين من المتابعة بعد نهاية الفترة العلاحية (5جلسات) . وبمقارنة هذه النتنائج مع الأستجابة العلاجية للمرضى المطبق لهم مينوكسيديل موضعي 2% كانت النتائج التالية : استجابة ممتازة عند 10 مرضى وجيدة عند 8 ومتوسطة عند 5 مرضى وضعيفة عند مرضى آخرين و عدم استجابة عند مريضين . مع المتابعة بعد شهرين سجلت 5 حالات نكس (تشمل المريضين السابقين الغير على العلاج) .

- كانت قيم (P-Value= 0.04 وهي أصغرمن 0.05) عند مقارنة مجموعة المرضى المستجيبين بشكل ممتاز على العلاج وهي قيمة مهمة أحصائيا .
- كانت قيم P-Value= 0.02 في مقارنة الاستجابة الضعيفة بين المجموعتين و هي قيمة مهمة احصائيا (أصغر من 0.05) .
- وبعد متابعة المرضى بعد شهرين وتقييم الاستجابة والنكس كانت(P-Value= 0.001) هي قيمة مهمة احصائيا يؤخذ بها بعين الاعتبار في تقييم الفعالية العلاجية .

وبالتالي كانت النتائج العلاجية أفضل بعد تطبيق الآزوت السائل مقارنة مع المينوكسيديل .

وبمراجعة الدراسات العالمية :

في دراسةVijay P Zawarالتي اجريت في الهند ونشرت عام 2016 بعنوان :

Liquid Nitrogen Cryotherapy in Recalcitrant Alopecia Areata

	الدراسه الهنديه	دراستنا
عدد المرضى	11	30
الماده المطبقه	ازوت سائل	ازوت سائل
متوسط العمر	32.7	30.3
مده المعالجه	شهرين	شهرين
نسبه الاستجابه	ممتازه : 50% جيده : 30% متوسطه :10% ضعيفه: 10%	ممتازه :44.4% جيده:33.3% متوسطه:13.3% ضعيفه :6.6%
الاثار الجانبيه	الم خفيف	الم خفيف ،تحوصل ،تغيرات لونيه،وذمه واحمرار

الماده ومده المعالجه متوافقه في كلا الدراستين ، متوسط العمر في الدراسه الهنديه32.7 بينما في دراستنا 30.3 وهي قيم متقاربه ، في النتائج كانت الاستجابه ممتازه في 50% في الدراسه الهنديه بينما في دراستنا 44.4% ،

جيده في 30% في الدراسه الهنديه بينما 33.3% في دراستنا ، متوسطه في 10% في الدراسه الهنديه بينما 13.3 % في دراستنا ، ضعيفه في 10% في الدراسه الهنديه بينما 6.6 % في دراستنا .

الاثار الجانبيه في دراستنا كانت الم خفيف وتحوصل وتغيرات لونيه ووذمه واحمرار بينما الم خفيف في الدراسه الهنديه .

وفي دراسة Faghihi التي نشرت 2014 بعنوان :

Jet cryotherapy vs clobetasol proprionate lotion in alopecia areata.

Clinical Trial

Faghihi G, et al. Skinmed. 2014 Jul-Aug.

Authors

Faghihi G, Radan M.

Citation

Skinmed. 2014 Jul-Aug;12(4):209-11.

	الدراسة الايرانية 2014	دراستنا
عدد المرضى	38	30
المادة المطبقة	آزوت سائل	آزوت سائل
مدة المعالجة	12 اسبوع	شهرين
متوسط العمر	24	30.3
نسبة الاستجابة	ممتازة : 21.5 % جيدة : 30% متوسطة :34% ضعيفة: 14%	**ممتازه :44.4%** **جيده:33.3%** **متوسطه:13.3%** **ضعيفه :6.6%**
الآثار الجانبية	وذمة والم خفيف	**الم خفيف ,تحوصل ,تغيرات لونيه,وذمه واحمرار**

عدد المرضى في الدراسة الايرانية 38 بينما في دراستنا 30 ،المادة المطبقة في كلا الدراستين هي الازوت السائل .

مدة المعالجة في الدراسة الايرانية 12 اسبوع بينما في دراستنا 8.

متوسط العمر في الدراسة الايرانيه 24 بينما في دراستنا 30.3.

نسبة الاستجابة في الدراسة الايرانية هي ممتازة في 21.5 % ، جيدة في 30%،متوسطة في 34% ، ضعيفة في 14% بينما في دراستنا فكانت ممتازة في 44%، جيدة في 33.3 %، متوسطة في 13.3% ، ضعيفة في 6.6% (يمكن تفسير التفاوت في النتائج بمدة تطبيق الازوت السائل على الافه حيث في الدراسه الايرانية كان تطبيق المادة مدة 3 الى 5 ثوان بينما في دراستنا 15 ثانية ومنها تفسر قلة الاثار الجانبية في الدراسة الايرانية) .

الاثار الجانبية في الدراسة الايرانيه وذمة والم خفيف اما في دراستنا الم خفيف وتحوصل وتغيرات لونية ووذمة واحمرار .

التوصيات :

1- الازوت السائل يجب ان يعتبر من الخطوط العلاجيه الاولى في الحاصه البقعيه الموضعه .
2- يجب التوسع في الدراسه نظرا لقله عدد المرضى في دراستنا .
3- يجب دراسه اليه عمل الازوت السائل الفارماكولوجيه في تحريض شفاء الحاصه البقعيه الموضعه وذلك باجراء ابحاث اكثر عن الماده
4- نظرا لفعاليه الازوت السائل والمينوكسيديل وقله الاثار الجانبيه لكلا المادتين يمكن اعتمادهما كادويه فعاله للحاصه البقعيه الموضعه .

محددات الدراسة:

1-صغر حجم العينة .

2- صعوبة متابعة جميع المرضى .

قبل العلاج

شفاء

قبل العلاج

شفاء

المراجع

1. Odom, Richard B., Davidsohn , James, William D., Henry, John Bernard, Berger, Timothy G., 2006. Clinical diagnosis by laboratory methods. In: Elston, Dirk M. (Ed.), Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology. Saunders Elsevier.
2. Safavi K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Dermatol*. 1992 May. 128(5):702.
3. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata. An evaluation of 736 patients. *Arch Dermatol*. 1963 Sep. 88:290-7.
4. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. J Clin Invest 2007; 117:
5. Messenger AG, Slater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. Br J Dermatol 1986; 114:337.
6. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol 2010; 62:177.
7. Pullen LC. Alopecia Areata Associated With Autoimmune Comorbidity. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/804646. Accessed: May 27, 2013.
8. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated With Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013 May 22. 1-5.
9. van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Sträter R, Hamm H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol*. 1992 Sep. 72(5):373-5
10. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated With Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013 May 22. 1-5.
11. Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 1999 Dec. 4(3):216-9.
12. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Nov. 33(5 Pt 1):757-64.
13. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment?. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Mar. 38(3):418-25 .
14. -3. Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. J Am Acad Dermatol 2002; 47:809.

15. Lew BL, Shin MK, Sim WY. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognosis. J Am Acad Dermatol 2009; 60:85.
16. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol*. 1996 Jan. 35(1):22-7
17. Muñoz MA, Camacho FM. Sisaipho: a new form of presentation of alopecia areata. Arch Dermatol 1996; 132:1255.
18. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:240.
19. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol*. 1994 Sep. 33(9):632
20. Werth VP, White WL, Sanchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1992 Mar. 128(3):368-71.
21. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JI. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet*. 1994 Jul 1. 51(3):234-9.
22. Perini GI, Veller Fornasa C, Cipriani R, Bettin A, Zecchino F, Peserico A. Life events and alopecia areata. *Psychother Psychosom*. 1984. 41(1):48-52.
23. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. Arch Dermatol 2003; 139:1555.
24. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. J Am Acad Dermatol. 2006; 55:438–441.
25. Tosti A, De Padova MP, Minghetti G, Veronesi S. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Aug. 15(2 Pt 1):209-10.
26. Vestey JP, Savin JA. Natural history of severe alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1987 Oct. 117(4):531
27. Devi M, Rashid A, Ghafoor R. Intralesional Triamcinolone Acetonide Versus Topical Betamethasone Valearate in the Management of Localized Alopecia Areata. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Dec. 25 (12):860-2.
28. Chu TW, AlJasser M, Alharbi A, Abahussein O, McElwee K, Shapiro J. Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug. 73 (2):338-40.
29. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul. 49(1):96-8
30. Ro BI. Alopecia areata in Korea (1982-1994). J Dermatol 1995; 22:858.
31. Rokhsar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1998; 39:751.
32. Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. Arch Dermatol Res 1980; 267:109.

33. Herbst V, Zöller M, Kissling S, et al. Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. Eur J Dermatol 2006; 16:537.
34. Happle R, Klein HM, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. Arch Dermatol Res 1986; 278:214.
35. Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population. BMC Dermatol 2005; 5:6.
36. Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lui H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. Arch Dermatol 2001; 137:1063.
37. Kratka J, Goerz G, Vizethum W, Strobel R. Dinitrochlorobenzene: influence on the cytochrome P-450 system and mutagenic effects. Arch Dermatol Res 1979; 266:315.
38. MacDonald Hull SP, Wood ML, Hutchinson PE, et al. Guidelines for the management of alopecia areata. Br J Dermatol 2003; 149:692.
39. Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. Br J Dermatol 1971; 85:272.
40. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. Semin Cutan Med Surg 2009; 28:15.
41. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part II. Treatment. J Am Acad Dermatol 2010; 62:191.
42. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol 2004; 50:541.
43. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2005; 52:287.
44. Sladden MJ, Hutchinson PE. Is oral pulsed prednisolone useful in alopecia areata? Critical appraisal of a randomized trial. J Am Acad Dermatol 2005; 53:1100.
45. Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2002; 46:541.
46. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. Int J Dermatol 2008; 47:850.
47. Aghaei S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008; 74:611.
48. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. J Am Acad Dermatol 2006; 55:632.
49. Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. J Am Acad Dermatol 1990; 22:242.

50. Strober BE, Siu K, Alexis AF, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. J Am Acad Dermatol 2005; 52:1082.
51. Messnger A, Sinclair R. Aquired Disorders of Hair. Farrant P, Berker D, Rook's Textbook of Dermatology (9th ed, chapter 89).UK. John Wiley & Sons, Ltd (2016):2292−98
52. Claudy AL, Gagnaire D. PUVA treatment of alopecia areata. Arch Dermatol 1983;119:975–8
53. Mitchell AJ, Douglass MC. Topical photochemotherapy for alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1985;12:644–9
54. . Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. Br J Dermatol 1995;133:914–18
55. .Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata – does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol* 1993;129:42–
56. .Olsen EA, Carson SC, et al. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1467–73
57. . Kuldeep C, Singhal H, et al, Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. Int J Trichology. 2011 Jan;3(1):20-4
58. . Trink A, Sorbellini E, et al, A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. Br J Dermatol. 2013 Sep;169(3):690-4