الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليّة الطّب البشريّ
قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة

دراسة مقارنة فعالية مشاركة أداليموماب والميثوتركسات مقابل الميثوتركسات لوحده في علاج الصداف اللويحي المتوسط للشديد

Comparative study of the efficacy of the combination of adalimumab and methotrexate versus methotrexate alone in treatment of moderate to severe plaque psoriasis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلديّة والزّهريّة

أعد في مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي في جامعة دمشق

برئاسة

أ.م.د كندة الشوا

إشراف

م. د. نعمات الصغير

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. أسماء الذياب

2023

كلمة شكر

أتوجه بجزيل الشكر والتقدير لجميع أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

أخص بالذكر الأستاذة نعمات الصغير لما قدمته خلال تحضير هذا العمل من الارشاد والنصح وأشكرها خالص الشكر على سعة صدرها وتحملها هفواتي واشرافها على هذا البحث العلمي.

وكذلك الأستاذة الدكتورة كندة الشوا رئيسة قسم الأمراض الجلدية والزهرية .

والأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة البحث ومناقشته .

الإهداء

الى روح دعوت الله كثير أن تشهد محطتي الأخيرة ولكن مشيئة الله كانت أقوى من دعواتي ..

الى من آمن بي وساندني فكان سلما لأصعد عليه وأصل لما أنا عليه ..

الى صوت جميل أعتدت أن أستيقظ عليه صباحا واسمع دعائه لي والآن افتقده ...

الى من رحل وترك جرحا في القلب لايندمل فذهب ولم يعانق نجاحي الذي لولاه لم يكن ...

خمسة شهور مضت على فراقه ومازال في القلب جرح مؤلم لم يصمت ولا أظنه سيصمت..

إلى شمعة قلبي .. والدي العزيز

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي :

- أن كل ماينتج عن البجث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر الأطروحة أو جزء منها او نصا مضمونا ، أو خارج اطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها)
- أنه لايوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي أخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو اية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية

الاسم والتوقيع

أسماء عبد العزيز الذياب

الفهرس

الملخص ١
الجزء التمهيدي..... ٢
الجزء الأول: أدبيات البحث..... ٤
مقدمة تاريخية عن الصداف : HISTORY..... ٤
الوبائيات : EPIDEMIOLOGY..... ٤
العوامل الوراثية Genetic Factors :..... ٤
دراسة الارتباط على مستوى المورثات : wide association studies-Genome..... ٥
الآلية الإمراضية : PATHOGENESIS..... ٧
الآلية المناعية : opathogenesisImmun..... ٧
العوامل المحرضة : Triggering Factors..... ١٠
المظاهر السريرية : CLINICAL FEATURES..... ١٢
الصّداف اللّويحي المزمن : Chronic Plaque Psoriasis ١٣
الصّداف النّقطي : Guttate Psoriasis ١٥
الأحمريّة الصدافيّة : Erythrodermic Psoriasis..... ١٥
الأنماط البثريّة : Pustular Variants..... ١٦
البثار الرّاحي الأخمصي : Pustulosis of the palms and soles..... ١٨
التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو :Acrodermatitis continua of Hallopeau..... ١٩
الصّداف في أماكن خاصّة : Special Locations..... ١٩
الاضطرابات المتعلقة بالصداف : Disorders Related to Psoriasis..... ٢٣
الارتباط بين الصداف و الأمراض الأخرى:..... ٢٥
التشاخيص التفريقية : DIFFERENTIAL DIAGNOSIS..... ٢٧
التشريح المرضى : PATHOLOGY ٢٨
العلاج : TREATMENT ٣٠
العلاجات الموضعيّة:..... ٣٠
العلاج الضوئي و العلاجات الجهازيّة :..... ٣٤
السّيكلوسبورين : Cyclosporine..... ٣٥
الرّيتنوئيدات الجهازيّة : Systemic retinoids..... ٣٦
الميثوتركسات : ٣٨
العلاجات الهدفيّة (العلاجات البيولوجيّة):.....خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
كيفية مشاركة العلاجات:..... ٦٣
المشاركات المفيدة:.....٦٣

علاج الصّداف عند الأطفال : .....خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
التطورات المستقبلية والعلاجات: ٦٤
الجزء الثاني: منهج البحث . .....خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد .....خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية .....خطأ! الإشارة المرجعية غير معرّفة.
معالجة البيانات ٦٩
مشعرات الدراسة.....69
مشعر PASI.....69
مشعر BSA.....70
مشعر DLQI.....71
مقارنة النتائج في الأسبوع ١٦.....72
الفصل الثالث: مناقشة النتائج **80**
المقارنة مع الدراسات العالمية.....**82**
صور بعض المرضى الدراسة **89**
الخاتمة **88**
الخلاصة والتوصيات **88**
المراجع **91**
الملاحق.....**105**
ABStRACT.....109

فهرس الجداول

جدول ١ المورثات المتهمة في الصداف..... ٦

جدول ٢ حساب مشعر المساحة والشدة في الصداف PASI:psoriasis Area Severity Index ١٩
جدول ٤ الأشكال الخمسة الرئيسة للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي..... ٢٦
جدول ٥ معايير التّشخيص السّريري للمتلازمة الاستقلابيّة ٣٠
جدول ٧ استطبابات و مضادات استطباب السّتيروئيدات القشريّة الموضعيّة..... ٣٥
جدول ٨ مشابهات فيتامين د ٣٦
جدول ٩ اسطبابات و مضادات استطباب الأنثرالين..... ٣٧
جدول ١٠ استطبابات و مضادات استطباب التّازاروتين الموضعي..... ٣٧
جدول ١٢ استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصّداف..... ٣٩
جدول ١٣ استطبابات و مضادات استطباب السّيكلوسبورين..... ٣٩
جدول ١٤ استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين ٤١
جدول ١٥ التّقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين..... ٤١
جدول ١٦ استطبابات ومضادات استطباب استخدام الميثوتركسات ٤٤
جدول ١٧ الاستطبابات الارشادية guidelines الموصى بها للمراقبات عند استخدام الميثوتركسات..... ٤٥
جدول ١٨ الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات..... ٤٥
جدول ١٩ الأثار الجانبيّة لاستخدام الميثوتركسات حسب الّشيوع..... ٤٦
جدول ٢٠ *عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات)*..... ٤٨
جدول ٢١ الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات..... ٤٨
جدول ٢٢ الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات..... ٤٩
جدول ٢٣ تدبير الصداف بمواقع خاصة..... ٥٢
جدول ٢٤ العوامل البيولوجيّة المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصّداف..... ٥٢
جدول ٢٥ استطبابات و مضادات استطباب العلاجات البيولوجيّة..... ٥٢
جدول ٢٦ التقييم الموصى به للمرضى المتلقين العلاجات المناعية الهدفية للاضطرابات الجلدية ٥٧
جدول ٢٧ يوضح الاثار الجانبية لاستخدام Adalimumab ٦١
جدول ٢٨ العلاجات الجهازيّة المفيدة في الصّداف..... ٦٧
جدول ٢٩متوسط مشعر BSA خلال بداية ونهاية الدراسة ٧٥

جدول٣٠ متوسط مشعر PASIخلال بداية ونهاية الدراسة 76

جدول ٣١متوسط DLOIخلال بداية ونهاية الدراسة ٧٨

جدول٣٢ مقارنة النتائج في الأسبوع ١٦ 78

فهرس الصور

الشكل ١ الآليّة المناعيّة للصداف..... ١٣
الشكل ٢ لويحات حلقيّة للصداف بسبب الشفاء المركزي..... ١٥
الشكل ٣ لويحات الصّداف لويحات محدّدة بشدّة مع وسوف فضيّة على مناطق شائعة للإصابة..... ١٧
الشكل ٤ لويحات صداف كبيرة متعدّدة مع وجود تناظر واضح في توزّع اللّويحات..... ١٧
الشكل ٥ صداف راحي أخمصي ، لويحات حماميّة وسفيّة على الرّاحتين (A) والأخمصين(..... ١٧
الشكل ٦ صداف على المنطقة التّناسليّة ، ١٨
الشكل ٧ الصّداف النّقطي ٢٠
الشكل ٨ صداف بثري معمّم ، منطقة حماميّة واسعة مع بثرات عديدة و تشكل تجمّعات قيحيّة..... ٢١
الشكل ٩ الصّداف البثري الحلقي..... ٢٢
الشكل ١٠ البثار الرّاحي الأخمصي ٢٢
الشكل ١١ التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو..... ٢٤
الشكل ١٢ إصابة الفروة في الصّداف..... ٢٤
الشكل ١٣ الصداف المقلوب ٢٤
الشكل ١٤ صداف الأظافر ٢٥
الشكل ١٥ التهاب المفاصل الصّدافي..... ٢٧
الشكل ١٦ التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتر سابقا) ٢٨
الشكل ١٧ الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرّنة ٢٩
الشكل ١٩ البثرة السّفاجية لكوجوي Kogoj ٣٣
الشكل ٢٠ صداف لويحي مستقر – فرط تصنع بشروي ٣٣
الشكل ٢١ آلية العمل MTX..... ٤٣
الشكل ٢٢ ألية عمل مثبطات العامل المنخر للورم TNF..... ٥٦
الشكل ٢٤ الارتكاس الجلدي الحاصل في موضع حقن Etanercept..... ٥٨
الشكل ٢٥ استجابة ممتازة لمريضة صداف قبل (A) وبعد(B) إعطاء etanercept ٥٨

فهرس المخططات البيانية

المخطط رقم (١)التوزع النسبي حسب العلاج.....72

المخطط رقم (٢)التوزع النسبي لجنس المرضى.....73

المخطط رقم (٣)متوسط مدة المرض بين المجموعتين 74

المخطط رقم (٤)متوسط عمر المرضى 75

المخطط رقم (٥) متوسط تطور BSA.....76

المخطط رقم (٦) متوسط تطور PASI.....77

المخطط رقم (٧) مقارنة نتائج الأسبوع ١٦ 78

المخطط رقم (٨) متوسط تطور مشعر DLQI.....79

المخطط رقم (٩) التوزع النسبي لاثار الجانبية في المجموعتين.....80

الملخص

خلفية البحث : الصداف مرض مزمن متواسط مناعيا يتظاهر بلويحات حمامية تتشكل عليها وسوف فضية وتتنوع شدة الصداف من لويحات صغيرة موضعة لافات تشمل كامل سطح الجسم.

هدف البحث : مقارنة فعالية إضافة الاداليموماب للميثوتركسات في علاج الصداف المتوسط للشديد.

الوقت والمكان: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية منذ شهر نيسان 2022 لغاية شهر نيسان 2023.

طرق ومواد البحث : دراسة تجريبية مقارنة مستقبلية تضمنت ٣٧ مريض يعانون من صداف مع PASI ≥10 و BSA≥ 10 قسموا في مجموعتين :

المجموعة الأولى : ١٨ مريض تلقوا أداليموماب تحت الجلد بجرعة ٨٠ مغ بالاسبوع الأول ثم ٤٠ مغ في الأسبوع الثاني ثم ٤٠ مغ كل أسبوعين مع مشاركة بجرعة ١٠ مغ ميثوتركسات أسبوعيا

المجموعة الثانية : ١٩ مريض تلقوا ميثوتركسات (تم البدء بجرعة(٧,٥ -١٠) ملغ أول أسبوع ثم رفعت الجرعة ل ٢,٥ملغ كل اسبوع لأسبوعين حتى الوصول لجرعة لا تتجاوز ٢٥مغ)

تم تقييم الاستجابة على العلاج من خلال المشعرات (PASI(psoriasis area severity index) DLQI (Dermatology life Quality Life Index) ,BSA(Boody surface area))وذلك في الأسابيع التالية : ٢,٤,٦,٨,١٢,١٦,٢٠,٢٤,٢٨ بالإضافة لمراقبة التأثيرت الجانبية .

النتائج : أظهر استخدام الاداليموماب مع الميثوتركسات فعالية أكبر في معالجة الصداف اللويحي الم توسط للشديد وذلك بمقارنة نتائج المشعرات (DLQI, BSA, PASI) في بداية ونهاية الدراسة .

في الأسبوع ١٦ حقق ٨٨,٩ من مرضى مجموعة (الاداليموماب + ميثوتركسات) شفاء تام أي(PASI100) بالمقابل كانت النتيجة 0% في مجموعة الميثوتركسات و 10.5% حققوا PASI90.

حقق مرضى مجموعة (اداليموماب +ميثوتركسات)تحسن في مشعر جودة الحياة أكثر من مرضى الميثوتركسات لوحده.

ولم يلاحظ فروق مهمة بالنسبة للتأثيرات الجانبية بكلا المجموعتين .

الخلاصة :أبدت مشاركة الاداليموماب والميثوتركسات فعالية أكبر وتحسن افضل في علاج الصداف المتوسط للشديد بالمقارنة مع الميثوتركسات لوحده .

كلمات مفتاحية : ميثوتركسات ، أداليموماب ، صداف

الجزء التمهيدي :

المقدمة

الصداف :هو اضطراب جلدي متواسط بالمناعة متعدد المورثات وهناك العديد من العوامل البيئية المحرضة : مثل الرضوض ، الانتانات ، الأدوية قد تثير المرض عند المستعدين .(1)

يوجد العديد من الأنماط السريرية للصداف أكثرها شيوعا هو الصداف اللويحي .(2)

هو عبارة عن لويحات حمامية محددة جيدا مع وسوف على سطحها ، قد تكون موضعة أو منتشرة.(2)

نسيجيا: فرط تقرن، خطل تقرن ،شواك، أوعية دموية متوسعة متوسعة ، ورشاحة التهابية من خلايا لمفاوية .(2)

الصداف هو حدثية مرضية جهازية بحيث تقريبا 20-30% من المرضى يتطور لديهم التهاب مفاصل صدافي ، وقد يترافق الصداف الشديد مع المتلازمة الاستقلابية والأمراض القلبية الوعائية .

كما له أيضا تأثير هام على نوعية الحياة ومن خلال الدراسات تبين أن المرضى يشعرون بأن العلاجات الحالية (رغم أنها عادة فعالة) لاتعطي حل طويل الأمد .(3)

لقد تم استخدام مجموعة كبيرة من وسائل التقييم لتقدير شدة الصداف مثل مشعر مساحة وشدة الصداف (PASI) هو وسيلة مستخدمة بشكل واسع لقياس شدة الصداف ويعد الأكثر مصداقية وموضوعية لقياس شدة الصداف .(4)

تعتمد استراتيجية العلاج على شدة المرض ، أقر المجمع الأوربي تعريفا لشدة الصداف وأهداف علاجه :

- يعرف الصداف الخفيف بكون PASI أقل من 10.
- يعرف الصداف المتوسط بكون PASI أكثر أو يساوي 10.

إن علاج الصداف ليس آمن بشكل مطلق ،على سبيل المثال استخدام الميثوتركسات معروف بترافقه بسمية كبدية عند الاستخدام الطويل الأمد، الريتينوئيدات مشوهة للأجنة وقد تسبب اضطراب بالخمائر الكبدية ،السيكلوسبورين سام للكلية والعلاجات بالأشعة فوق البنفسجية قد تسبب شيخوخة الجلد وسرطانات جلدية .

لذلك تم البحث عن علاجات أخرى فاستخدمت الأدوية البيولوجية التي حققت فعالية كبيرة لعلاج الصداف ولكن التكلفة العالية والتثبيط المناعي وكذلك الأثار الجانبية الناتجة عنها حال دون استخدامها بشكل كبير.(5)

❖ مشكلة البحث

- يعد الصداف اللويحي مرض منتشر في المجتمع وناكس وذو تأثير كبير على نفسية المرضى .
- العلاجات الدوائية المتوفر حاليا محدودة الفعالية والتأثيرات الجانبية لها قد تحد من استخدامها، الأمر الذي دفع الكثير من الباحثين للبحث عن أساليب علاجية ذات فعالية اكبر وتأثيرات جانبية اقل.

❖ السؤال البحث :

هل يوجد فرق في الفعالية العلاجية لأضافة الأداليموماب للميثوتركسات في الصداف اللويحي المتوسط للشديد ؟

❖ الفرضية البحثية :

فرضية العدم أو البطلان Null Hypothesis: لايوجد فائدة مرجوة من أضافة الأداليموماب للميثوتركسات في علاج الصداف المتوسط للشديد.

الفرضية البديلة Alternative Hypothesis: يوجد فرق في الفعالية العلاجية عند إضافة الأداليموماب للميثوتركسات في علاج الصداف المتوسط للشديد.

❖ الهدف من البحث:

دراسة فعالية وأمان إضافة أداليموماب الى الميثوتركسات في علاج الصداف المتوسط للشديد.

❖ أهمية البحث:

الحصول على بدائل علاجية أخرى فعالة وأمنة و`ذات تأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج الصداف اللويحي.

❖ مبررات البحث :

دراسة بدائل علاجية للصداف كونه مرض مزمن يؤثر سلبا على حياة المرضى تحقق فعالية أكثر من العلاجات التقليدية وتأثيرات جانبية أقل وتطبيق سهل وتكون أكثر أمانا .

❖ محدوديات البحث:

١- عدم توافركمية كافية من الأداليموماب والخوف من انتهاء الكمية قبل انتهاء الدراسة وبسبب التكلفة العالية لن يستطيع المرضى تأمين العلاج .

٢- عدم الالتزام الكامل من قبل المرضى بأخذ العلاج بالطريقة الصحيحة وعدم الالتزام بالمتابعة الطبية اللازمة مع العلاج .

❖ منهج البحث :

مكان وعام الدراسة: قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة دمشق أجريت هذه الدراسة على مدى عام ٢٠٢٣ _ ٢٠٢٢

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: الصداف الشائع:

مقدمة تاريخية عن الصداف : HISTORY

- كان أبقراط أول من قدم وصفا دقيقا للاندفاعات الجلدية الوسفية وسماها "lopoi " حيث شمل هذا المصطلح الصداف والجذام معا. (١)
- ثم استخدم Galen مصطلح " psora " وهو يعني حالة تقشريّة لوصف اضطراب جلدي حاك. (٢)
- لم يصنّف الصّداف ككينونة مستقلّة عن الجذام حتّى القرن التّاسع عشر . (٢)

الوبائيات : EPIDEMIOLOGY

- تبلغ نسبة انتشار الصّداف ٢ % من مجمل سكّان العالم وقد سجلت نسب ٤,٦ ٪ و ٤,٧ ٪ في كلّ من الولايات المتّحدة وكندا على التّوالي . (٢)
- وكما تبلغ النّسبة عند الأفارقة والأمريكيين من أصل إفريقي أو الآسيويين ما بين ٠,٤ ٪ و ٠,٧٪.(٢)
- وتبين في إحدى الدّراسات التي شملت جنسيات متعددة أن ٧٣ ٪ من المرضى لديهم صداف خفيف إلى متوسّط و ٢٧ % لديهم صداف شديد (٣)، كما أوضحت وجود تغيّرات في الأظافر لدى 79% من مرضى الصداف.(٦)
- لوحظ وجود التهاب المفاصل لدى ٥ - ٣٠ ٪ من مرضى الصّداف الجلدي . (١)
- يمكن أن يظهر الصّداف لأوّل مرّة في أي عمر من الطّفولة حتّى العقد الثّامن من العمر (٢)
- **حيث تم تسجيل ذروتين في عمر البدء:**
  - الذّروة الأولى: ٢٠ - ٣٠ سنة .
  - الذّروة الثّانية: ٥٠ - ٦٠ سنة.
- تكون بداية المرض قبل عمر ٤٠ سنة لدى ٧٥ ٪ من المرضى. (٨-١٠)
- تبين بأحد الدراسات الوبائية : ٣٩%من المرضى كان لديهم هجوع لمدة بين ١و٥٤ سنة.(٧)

العوامل الوراثية Genetic Factors :

- يوجد قصّة عائليّة في الصّداف بنسبة ٣٥ ٪ إلى ٩٠ ٪ . (٢)
- **وبناء على دراسة كبيرة ألمانية بيّنت أنه: (٨)**
  - إذا كان كلا الوالدين مصابين بالصّداف ، فإن خطر إصابة طفلهما به ٤١ ٪ .
  - في حين إذا أصيب أحد الوالدين فقط كان الخطر ١٤ ٪ .
  - وكان الخطر ٦ ٪ إذا كان شقيق واحد فقط مصابا بالصّداف.

- يوجد زيادة في خطر الإصابة لضعفين أو ثلاثة أضعاف إذا كان أحد الأخوين أحادي البيضة مصابا مما يؤكّد أهميّة العوامل الوراثيّة . (٢)

دراسة مستضد التوافق النسيجي Human leukocyte "HLA studies: "antigens HLA :

هو عبارة عن مستضدّات سطحيّة على الخليّة البشريّة والمنطقة الكروموسوميّة المقابلة تسمّى معقد التّوافق النّسيجي الرّئيسي :MHC (major histocompatibility complex) وهي تقع على الذّراع القصيرة (p)من الصّبغي ٦. (٢)

يرتبط الصّداف مع HLA-Cw6 التي تضاعف خطر تطوّر الصّداف ١٣ مرّة عند القوقازيين و ٢٥ مرة عند اليابانيين.(٢)

كما يرتبط HLA-Cw6 بعمر ظهور الصّداف حيث إنّه في إحدى الدّراسات: (٢)

- تم التّعبير عن HLA-Cw6 عند ٩٠ % من مرضى الصّداف ذوي البدء المبكر .
- وفي ٥٠ % عند المرضى ذوي البدء المتأخّر .
- وعند ٧ % فقط عند مجموعة الشّاهد .

يزداد خطر تطوّر صداف باكر ٢٦ ضعفا لدى الأفراد الحاملين للأنماط الآتية من الأليلات

(٩). HLA alleles : Cw6-B57-DRB1*0701-DQA1*0201-DQB1*0303

وكنتيجة لذلك يمكن أن يوضع التّصنيف التّالي: (١٠)

■ الصّداف من النّمط الأوّل:

مرضى الصّداف المبكر وقصّة عائليّة إيجابيّة والتّعبير عن HLA-Cw6 .

■ الصّداف من النمط الثّاني:

مرضى الصّداف المتأخر بدون قصّة عائليّة ونقص التّعبير عن HLA-Cw6.

كما يوجد أليلات أخرى مرتبطة مع أنماط أخرى للصداف مثل: (HLA B27) وهو واسم لالتهاب المفصل العجزي الحرقفي المرتبط بالصّداف والتهاب المفاصل الارتكاسي . (٢)

دراسة الارتباط على مستوى المورثات : Genome-wide association studies

حددت ٩ مناطق على الأقل لقابليّة الإصابة بالصّداف PSORS 1-9 على مواقع صبغيّة مختلفة . (١١)

تعتبر المنطقة الوراثيّة الأكثر أهميّة هي PSORS1 على الصّبغي رقم ٦ و يقدر أنّها مسؤولة عن أكثر من ٥٠ % من خطر الإصابة بالصّداف. (٢)

ويبين الجدول رقم (١): المورثات المتهمة في آلية الصداف (2)

PSORIASIS SUSCEPTIBILITY GENES					
Class	Gene(s)	Pathway	Protein function	OR	Disease overlap
Skin specific	*LCE3B/3C/3D*	Skin barrier formation	KC structural protein	1.26	
	KLF4	Skin barrier formation IL-17 signaling	Transcription factor	1.12	
	ETSI	Unknown	Transcription factor	1.12	
Innate immunity	*IL-28RA*	IFN signaling	IL-29 receptor subunit	1.21	
	IFIHI	IFN signaling	Innate antiviral receptor	1.27	
	RNF114	IFN signaling	E3 ubiquitin ligase	1.16	
	ELMOI	IFN signaling	Involved in TLR-mediated IFN-α signaling	1.11	
	DDX58	IFN signaling	Innate antiviral receptor	1.11	
	NOS2	Inflammation	Induced nitric oxide synthase	1.22	
	REL	NF-κB signaling	NF-κB subunit	1.17	RA
	TNIP1	NF-κB signaling	Inhibitor of TNF-induced NF-κB activation	1.59	
	TNFAIP3	NF-κB signaling	Inhibitor of TNF-induced NF-κB activation	1.23	
	NFKBIA	NF-κB signaling	Inhibitor of NF-κB activation	1.16	
	FBXL19	NF-κB signaling	Putative inhibitor of NF-κB activation	1.16	
	CARDI4	NF-κB signaling	Activator of NF-κB pathway	1.11	
	*CARMI**	NF-κB signaling	Transcriptional coactivator of NF-κB	1.17	
	*UBE2L3**	NF-κB signaling	Ubiquitin-conjugating enzyme	1.13	Cel, RA, Cro
At the interface between innate and adaptive immunity	*TRAF31P3*	IL-23/IL-17 axis NF-κB signaling	Adaptor molecule mediating IL-17-induced NF-κB activation	1.52	
	IL-12B	IL-23/IL-17 axis	Shared subunit of IL-12/IL-23	1.58	
	IL-23A	IL-23/IL-17 axis	Unique subunit of IL-23	1.39	
	TYK2	IL-23/IL-17 axis IFN signaling	Tyrosine kinase associated with cytokines receptors	1.88	
	HLA-C	Antigen presentation	MHC class 1 antigen	4.32	
	ERAPI	Antigen presentation	Enzyme processing MHC class 1 ligands	1.2	AS
Adaptive immunity	*IL-23R*	IL-23/IL-17 axis	Unique subunit of IL-23 receptor complex	1.52	AS, UC, Cro
	*STAT3**	IL-23/IL-17 axis	Transcription factor	1.15	
	*IRF4**	IL-17 signaling	Transcription factor	1.12	
	RUNX3	T-bet pathway	Transcription factor	1.13	AS, Cel
	IL-4/IL-13	IL-4/IL-13 signaling	IL-4 and IL-13 cytokines	1.18	
	*TNFRSF9**	T-cell differentiation	Adaptor molecule	1.13	
	TAGAP	T-cell activation	Rho GTPase-activating protein	1.12	RA
	ZMIZI	TGF-β signaling	Protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family of proteins	1.1	MS
	SOCSI	Type II IFN signaling	Suppressor of cytokine signaling	1.13	
Other	*PRDX5*	Intracellular redox signaling	Antioxidant enzyme	1.09	
	B3GNT2	Carbohydrate metabolism	Enzyme	1.12	AS
	*MBD2**	Unknown	Transcriptional repressor	1.12	
	ZC3H12C	Unknown	Zinc finger protein with putative RNase function	1.14	

جدول ١ المورثات المتهمة في الصداف

PSORS1 = HLA-C and CDSN, PSORS2 = CARD14, and PSORS3–9 are at the following loci: 4q, 1q21, 3q21, 19p13, 1p, 16q,4q31-q34. AS, ankylosing spondylitis; Cro, Crohn disease; Cel, celiac disease; HLA, human leukocyte antigen; IFN,interferon; IL, interleukin; KC, keratinocyte; LCE, late cornified envelope; MHC, major histocompatibility complex; MS, multiple sclerosis; OR, odds ratio.

مما سبق نستخلص العديد من الاستنتاجات:

- معظم مورّثات الصّداف لها وظائف مرتبطة بالمناعة مما يؤكّد دور المناعة الفطريّة والمكتسبة في آليّة الصّداف وعلى النّقيض من ذلك عدد قليل نسبيا من المورثات المتورّطة ترمز بروتينات الجلد النّوعيّة. (١٢،١٣) .
- تمّ الحصول على صورة شاملة للمورّثات المتهمة عند مرضى الصّداف بعد عدة دراسات.(14، 15)
- يوجد مورّثات أخرى ترمز **للببتيدات المضادّة للميكروبات** حيث يعبّر عنها بمستويات مرتفعة في جلد مرضى الصّداف بينما يعبّر عنها بمستويات منخفضة في جلد مرضى التهاب الجلد التّأتبي . (16)

الآلية الإمراضية : PATHOGENESIS

حدد عدد من الوسائط الكيمائيّة الحيويّة والأنزيمات والسّبل المتعلّقة بوظيفة البشرة، المتّهمة بكونها غير طبيعيّة عند مرضى الصّداف وهي تتضمّن:

cyclic AMP, eicosanoids, protein kinase C, phospholipase C, polyamines, and transforming growth factor (TGF)-α. (17)

ثم ذكرت بعض الشّذوذات المناعيّة أواخر السّبعينات(18) ،بعد ذلك حدث تحوّل كبير في فهم الموضوع عندما وجد أنّ العناصر المثبّطة للخلايا التّائيّة مثل السّيكلوسبورين تحقق تحسنا كبيرا للصداف.(19)

- أصبح الصّداف مرضا مشتقا من الخليّة التّائيّة خلال العقود الثّلاثة الماضيّة.(2)

الآلية المناعية : opathogenesisImmun

دور الخلايا التائية والخلايا المتغصنة:

- **يدعم دور الخلايا المقدّمة للمستضد والخلايا التّائيّة في امراضية الصداف** : وجود ارتباط بين الصّداف وأليلات معقد التّوافق النّسيجي الرّئيس MHC مثال: HLA-Cw6 وكذلك ERAP1. (الشكل ١) (٢)
- أيضا لوحظ تحسن سريري في الصّداف عند استخدام عوامل تؤثر على وظائف الخلايا التّائيّة (مثال: استهداف مستقبل IL2 و CD2 و CD11a و CD4). (20)
- لوحظ زوال أو تطوّر آفات الصّداف بعد زرع الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدم وهو مايدعم دور المناعة المكتسبة. (21,22)
- **وفي إحدى الدّراسات على الحيوانات لدعم أهميّة دور الخلايا التّائيّة في الصّداف**: حيث تم نقل طعم جلدي من منطقة خاليّة من الآفات عند مريض صداف إلى فأر مضعف مناعيا فوجد أن الخليّة المناعيّة للمعطي خاصّة الخليّة التّائيّة المقيمة (resident Tcell) كانت قادرة على إحداث آفات صدافيّة بشكل كامل. (23)

- كما تبيّن **أن تطور الآفات** معتمد على TNF-α و INF-α المشتقة من الخلايا المتغصّنة بلازميّة الشّكل Plasmacytoid DCs .(25,24)
- هناك العديد من أنواع الخلايا المتّهمة في بدء واستمرار آفات الصّداف (الشكل ١) حيث تسيطر الخلايا التّائيّة +CD8في البشرة بينما رشاحة الأدمة هي عبارة عن مزيج من +CD4و +CD8 .(٢)
- أن التّعبير عن (VLA-1 " Very Late Antigen") α1β1 integrin على الخلايا T يسمح لها بالتّفاعل مع الكولاجين الرّابع في الغشاء القاعدي **وهذا يعتبر مفتاحا لدخول هذه الخلايا إلى البشرة وبدء الإصابة البشرويّة في الصّداف .(26)**
- كما **تساهم الخلايا التّائيّة الأخرى** في الآليّة الإمراضيّة للصداف من خلال إفراز سيتوكينات قبل التهابيّة وكيموكينات ، **من هذه الخلايا** : الخلايا القاتلة الطّبيعيّة (NK) ، الخلايا التّائيّة غاما دلتا (γδ)، والخلايا اللّمفاويّة البدئيّة . (27,28)
- توجد الخلايا المتغصّنة عند مرضى الصّداف في كلّ من الجلد السّليم والآفات الصّدافيّة وهي تشارك في الآليّة الإمراضيّة بسبب قدرتها القويّة على تحريض الجهاز المناعي عن طريق تفعيل الخلايا التائية.(29)
- تم التحقق من دور الخلايا التّغصنيّة في الصّداف من خلال البصمة الوراثيّة لها وتناقص عددها عند استخدام العلاجات الهدفيّة . (31)
- تستطيع الخلايا المتغصّنة أن تتمايز إلى **خلايا تغصنيّة قبل التهابيّة** والّتي تنتج: inducible nitric oxide synthase (iNOS) و TNF-α . (30)
- كما تتمايز الخلايا المتغصّنة إلى **خليّة تغصنيّة بلازمية Plasmacytoid Dendritic cells (pDCs)** لها الدّور في بدء الصّداف من خلال إنتاج INF-a .(24)
- كذلك يوجد معقدات مؤلّفة من DNA أو RNA ذاتيّة (مشتقة من الخليّة الكيراتينيّة) + الببتيدات المضادّة للميكروبات(LL37) antimicrobial peptide 37 تعمل هذه المعقدات على تحرير INF-a من الخلايا التّغصنيّة البلازميّة عبر آليّة معتمدة على TLR9(الشكل ١)وهذا يؤدّي إلى كسر آلية التّحمّل الذّاتي ممّا يفسّر بدء سلسلة الحوادث الالتهابيّة في الصّداف .(32,33)
- **يعتبر وجود العدلات في البشرة** سواء في البثرات السّفاجيّة لكوجوي أو الخراجات الدّقيقة لمونرو **هي مظهر نموذجي في التّشريح المرضي للصداف** خاصّة الشّكل الحاد والبثري حيث تكون العدلات بارزة في الآفات الفعّالة والمنطقة الهامشيّة وفي الآفات الآخذة بالاتّساع ، وعلى الرّغم من أن العدلات المفعّلة تساهم في الآليّة الإمراضيّة للصداف لكنّها لا تعتبر سببا بدئيّا لحدوث الصّداف . (٢)
- كما يحدث زيادة في التّعبير عن عامل نمو البطانة الوعائيّة (VEGF) في آفات الصّداف مما يؤدي لتشكّل أوعية دمويّة جديدة (34)،لذلك يُحسن العلاج بمضادات anti-VEGF therapy (VEGF) الآفات الصّدافيّة في تجارب على الفئران.(35)

السيتوكينات والكيموكينات:

- يعتبر الصداف مرض تسيطر فيه الخلايا التّائيّة المساعدة مع السّيتوكينات الّتي تفرزها . (36)
- حيث لوحظ **زيادة في سيتوكينات (IFN- γ & IL2) Th1** ونقصان في السّيتوكين المضاد للالتهاب IL 10 .(٢)
- تساهم **السيتوكينات(IL-12، IL-23 و IL-15)** في إمراضيّة الصّداف وإنّ استجابة الآفات الصّدافيّة الكبيرة لدواء (ustekinumab) وهو ضدّ إنساني أحادي النّسيلة موجه لتحت الوحدة p40 ضمن IL12 و IL23 يقدّم دليلا على دور هذه السّيتوكينات في الإمراضيّة . (٢)
- كما يحفز IL-23 (المنتج من الخليّة المتغصّنة) خلايا TH17 على تحرير السيتوكينات IL-17 و IL-22 والتي تعمل على تكاثر الخلايا الكيراتينيّة وزيادة الحدثيّة الالتهابيّة الأدميّة .(الشكل ١) (37)
- و من الملاحظ أن **مستويات IL-22 في الدّوران يرتبط مع شدّة المرض** ويعتقد أن نوعا مميّزا من IL-22 الّذي تنتجه الخلايا التّائيّة TH22 يسهم في الآليّة الإمراضيّة للصداف .(38,39)
- تزداد سيتوكينات المناعة الفطريّة IL-1, IL-6 and TNF-α في جلد مرضى الصّداف وخاصّة TNF-α.(2)
- **الكيموكينات** هي عبارة عن وسائط مهمّة لها علاقة بحركة الكريات البيض ولوحظ زيادة عددها لدى مرضى الصّداف ،وكما يعتقد أن **الكيموكين CXCL8** هو الوسيط في جذب العدلات.(٢)
- يدعى كيموكين الخلايا التّغصنيّة **chemerin** وهو يزداد في جلد مرضى الصّداف و يعتقد أن له دور في جذب الخلايا التّغصنيّة للآفات الصّدافيّة . (40)

المناعة الفطرية و دور الخلية الكيراتينية:

- يشارك **أنواع مختلفة من الخلايا** في سبيل الاستجابة المناعيّة الفطريّة في الجلد **وتشمل**:

DCs (myeloid DCs and pDCs), NK T cells, γδT cells, ILCs, and neutrophils as well as epidermal keratinocytes. (2)

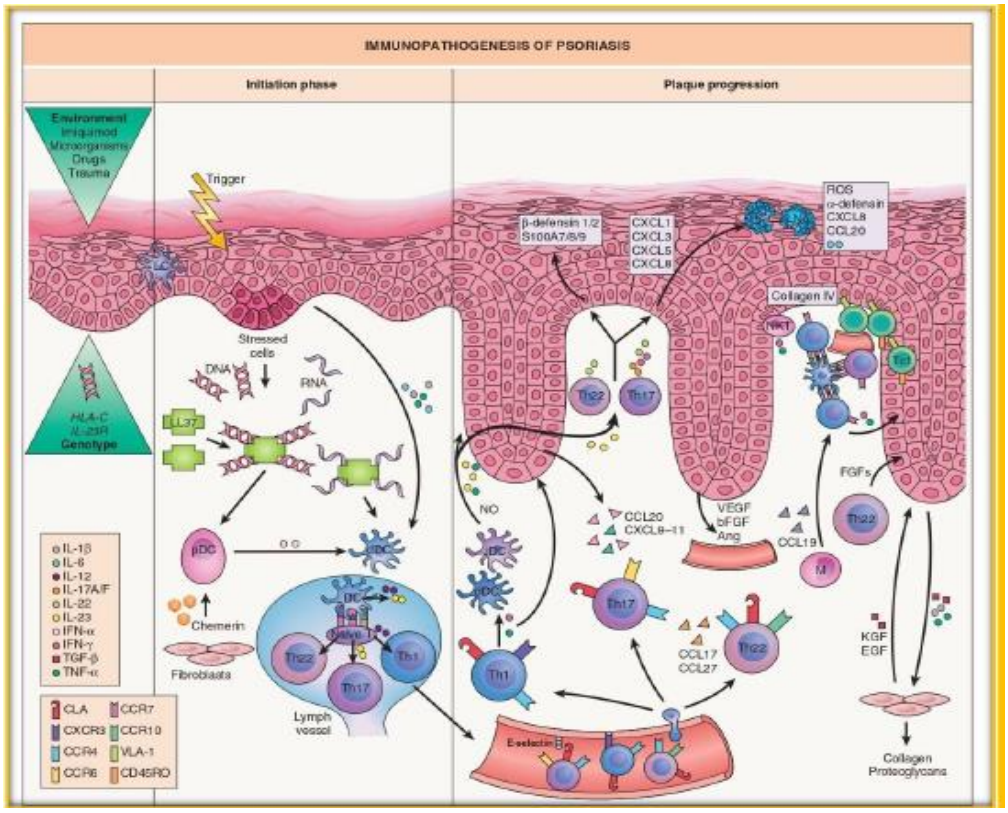
- تعبر الخلايا الكيراتينيّة بشكل أساسي عن **بروتينات مضادّة للميكروبات** مثل: β-defensin-1 (hBD1) و مثبّط بروتياز الكريات البيض المفرزة secretor leukocyte protease inhibitor (SLPI) والّتي لها تأثير مباشر مضاد للميكروبات ضد طيف واسع من العوامل الممرضة.(٢)

- يمكن أن تعبر الخلايا الكيراتينية عن **بروتينات مضادّة للميكروبات أخرى** مثل: hBD2, the cathelicidin LL37, and SKALP "Skin-derived Antileukoproteinase" /elafin.(41)
- كما تعبّر الخلايا الكيراتينة عن **TLRs** و تفرز جزيئات مثل:α-IL-1, IL-6, IL-8, and TNF (2).

وبالتالي فان الآليّة الإمراضيّة للصداف هي عبارة عن زيادة كبيرة بمعدّل تكاثر الخليّة الكيراتينيّة وذلك بتأثير مجموعة من السّيتوكينات المفرزة من قبل الخلايا المختلفة . (42)

- **تعبّر الخلايا الكيراتينيّة داخل لويحات الصّداف عنSTAT3** حيث أن له أهميّة في الآليّةالإمراضيّة.(43)

والشكل التالي يوضح الآلية الأمراضية للصداف :



الشكل ١ الآليّة المناعيّة للصداف (٢)

العوامل المحرضة : Triggering Factors

إنّ العوامل المحرّضة سواء خارجية أو جهازيّة يمكن أن تحرض الصّداف عند الأشخاص المستعدّين وراثيا . (٢)

العوامل المحرضة الخارجيّة:

ظاهرة كوبنر:

وهي تحريض الصّداف عن طريق رض الجلد وتوجد عند حوالي ٢٥ % من مرضى الصّداف . (٢)

وقد يكون المريض سلبي كوبنر في مرحلة ما من المرض وقد يصبح إيجابي كوبنر لاحقا . (٢)

وهي توحي بأن الصّداف مرض جلدي معمّم يمكن تحريضه موضعيا . (٢)

كما يمكن تحريض آفات الصّداف عبر **عدّة أشكال للأذيّة الجلديّة** مثل: حرق شمسي - اندفاع دوائي

حصبوي الشّكل - طفح فيروسي . (٢)

ويبلغ الفارق الزّمني بين الرّض وظهور الآفات الجلديّة عادة من ٢ إلى ٦ أسابيع . (٢)

العوامل المحرضة الجهازيّة:

- **الإنتانات:**

يمكن للإنتانات (خاصّة الجرثوميّة) أن تحرّض أو تفاقم الصّداف حيث لوحظ وجود إنتان عند أكثر من ٤٥ % من مرضى الصّداف . (٢)

أشيع العوامل المتّهمة: الإنتان بالعقديات (خاصة التهاب البلعوم)- خراجات الأسنان - التهاب النّسيج الخلوي حول الشّرج – القوباء .

تكون الاستجابة المناعيّة ضمن اللّوزة الحنكيّة عند مرضى الصّداف غير منتظمة مع زيادة التّعبير عن CLA ومستقبلIL-23.(44)

كما ثبت أن عدوى فيروس العوز المناعي البشري(HIV) تؤدّي إلى تفاقم الصّداف . (٢)

- **العوامل الغدية:**

يعتبر نقص الكالسيوم عاملا محرّضا لحدوث الصّداف البثري المعمّم . (٢)

و على الرّغم من أن نظائر فيتامين د ٣ النّشيطة تحسّن من الصّداف ولكنّه لم يثبت أن مستويات فيتامين د ٣ غير الطّبيعية تحرّض الصّداف . (٢)

قد يتطور لدى الحوامل صداف بثري والّذي يدعى أيضا بالقوباء الحلئيّة(يرتبط أيضا بنقص كالسيوم).(٢)

- **الشدة النفسية:**

إنّ الشدّة النّفسيّة عامل جهازي محرّض للصداف حيث إنّ الاستجابة للشدّة تسبب زيادة مستويات الكورتيزول الّتي يمكن قياسها عند المرضى المصابين . (45)

أثبتت إحدى الدراسات أنّ القلق وخدش الجلد عند مرضى الصّداف لهما ارتباط مع زيادة شدّة المرض.(46)

- **الأدوية:**

هناك العديد من **الأدوية المتّهمة في تحريض الصّداف خاصّة:** الليثيوم ، IFNs ، حاصرات بيتا ، ومضادات الملاريا، وكذلك السّحب السّريع للستيروئيدات الجهازيّة يمكن أن يحرّض هجمة صداف بثري وكذلك اشتداد الصّداف اللويحي . (٢)

- **الكحول ـ التدخين ـ البدانة:**

كلّها مرتبطة بالصداف حيث تقترح بعض الدّراسات أن التّدخين له دور في بدء الصّداف في حين أنّ البدانة كانت من عواقب الصّداف بينما تقترح دراسات أخرى أن اكتساب الوزن قد يسبق تطور الصداف.(٢)

المظاهر السريرية : CLINICAL FEATURES



الشكل ٢ لويحات حلقيّة للصداف بسبب الشفاء المركزي. (٢)

- الصداف اللّويحي المزمن هو النمط الأكثر شيوعا لمرضى الصّداف الشائع و يتّصف بآفات حطاطيّة وسفيّة حماميّة محدّدة بشكل جيّد ،وقد تكون الآفات حطاطات ولويحات متعدّدة صغيرة منتشرة بشكل واسع تدعى بالصداف النّقطي . (٢)
- كما يشاهد أحيانا بثرات واضحة عيانيا مثال: الصّداف البثري المعمّم و البثار الرّاحي الأخمصي (٢).
- تشترك جميع الأفات الجلدية في نفس الصفات المهمّة وهي: (الحمامى -الارتشاح- الوسوف)هي انعكاس للموجودات النّسيجيّة الّتي تتمثّل ب: شعريات دمويّة متوسّعة قريبة من سطح الجلد - شواك بشروي – رشاحة خلويّة - تقرّن غير طبيعي. (٢)
- يكون المرض لدى مرضى الصّداف اللّويحي من النمط الأوّل (HLA-Cw6 +):

ذا بدء مبكر – أكثر انتشارا و أكثر نكسا بالمقارنة مع مرضى الصّداف اللّويحي من النمط الثّاني . (٢)

- تكون آفات الصّداف محدّدة جيّدا وتحاط أحيانا بحلقة بيضاء شاحبة يشار إليها باسم Woronoff's ring.(2)
- يظهر بإزالة الوسوف البيضاء الفضيّة السّطحيّة سطح رطب مع نزوف نقطيّة وهذا ما يدعى بعلامة **أوسبيتز Auspitz** وهي انعكاس سريري للأوعية الممتدّة في الحليمات الأدمية مع رقة البشرة.

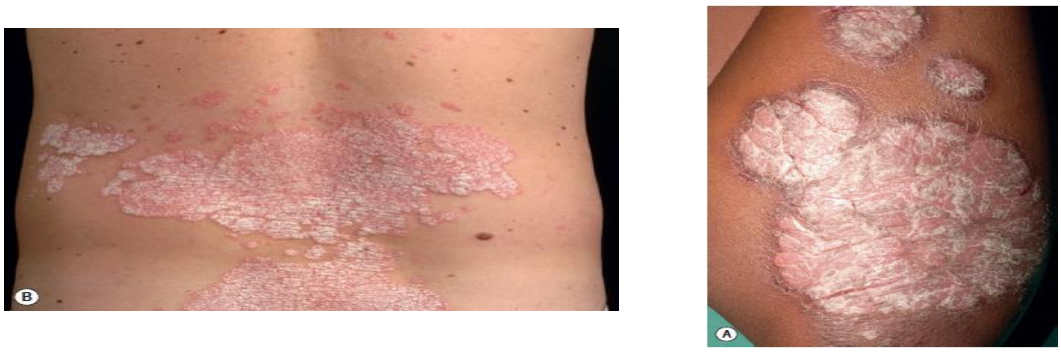
تصبح آفات الصّداف حاكّة أثناء تفاقم المرض، كما تشير الحطاطات النّقطيّة حول لويحات الصّداف إلى مرحلة غير مستقرّة للصداف .(٢)

- يبدأ تراجع الآفة من المركز وهذا يؤدّي إلى آفات صداف حلقيّة كما في (الشكل2)

الصّداف اللّويحي المزمن : Chronic Plaque Psoriasis

تكون الآفات بشكل لويحات حماميّة وسفيّة محدّدة بشكل جيّد متناظرة .(الشكل ٣ - الشكل ٤) (٢)

- المناطق المفضّلة للإصابة هي: الفروة - المرفقين – الرّكبتين – المنطقة القطنية العجزية – بالإضافة إلى اليدين و القدمين (الشكل ٥) . (٢)
- تصاب المنطقة التّناسليّة عند ٤٥ ٪ من المرضى (الشكل ٦) (٢).
- ويمكن ان يحدث فترات من الهجوع التام على الرّغم من سير المرض المزمن (تمّ تسجيل الهجوع لمدّة ٥ سنوات عند نحو ١٥ % من المرضى) . (٢)



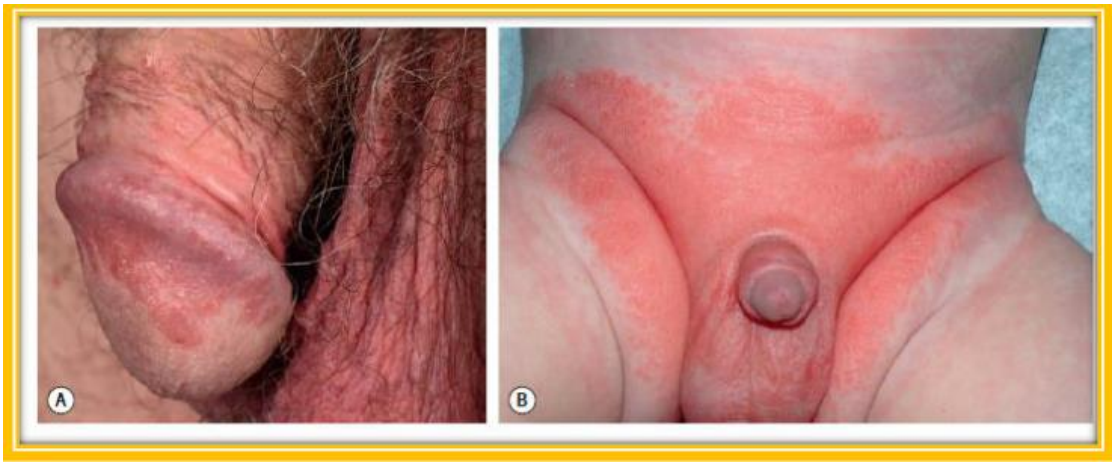
الشكل ٣ لويحات الصّداف A,B لويحات محدّدة بشدّة مع وسوف فضيّة على مناطق شائعة للإصابة. (٢)



الشكل ٤ لويحات صداف كبيرة متعدّدة مع وجود تناظر واضح في توزّع اللّويحات .(٢)



الشكل ٥ صداف راحي أخمصي ، لويحات حماميّة وسفيّة على الرّاحتين (A) والأخمصين (٢).((B



الشكل ٦ صداف على المنطقة التّناسليّة ، لويحات حماميّة محدّدة جيّدا مع وسوف على الحشفة وجسم القضيب عند البالغين (A) صداف عند طفل: لويحة حماميّة محدّدة جيّدا بمنطقة الحفاض مع إصابة القضيب والصّفن على عكس التهاب الجلد التّأتبي الذي يعفّ عادة عن منطقة الحفاض 2).(B)

- لا تعكس النّسبة المئويّة من مساحة الجسم لوحدها شدّة الآفات الصدافية، لذلك اعتمد مشعر المساحة والشّدّة في الصّداف Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (الجدول ٢) .(٢).
- حيث يوجد ناتج حسابي واحد لل PASI يعتمد على المساحة المصابة من سطح الجسم في كل من المناطق التّشريحيّة الأربعة:(الرّأس - الطرفين العلويين - الجذع - الطّرفين السّفليين) و وضع درجة التّقييم السّريري للآفات من حيث الحمامى والارتشاح والوسوف . (٢)

حساب مساحة الصّداف ومؤشّر الشّدّة				
شدّة الآفات الصّدافيّة				
[0 , لا شيء ; 1 , طفيفة; 2 ، معتدلة; 3 ، شديدة ; 4 ، شديدة جدّاً]				
	الرّأس	الجذع	الأطراف العلوية	الأطراف السّفلية
الحُمامى	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4
الارتشاح	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4
الوسوف	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4
مجموع النّقاط = ❶	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق
منطقة الإصابة الصّدافيّة				
[0 ، لا شيء ؛ 1 ، <10٪ ؛ 2 ، 10 إلى <30٪ ؛ 3 ، 30 إلى <50٪ ؛ 4 ، 50 إلى <70٪ ؛ 5 ، 70 إلى <90٪ ؛ 6 ، 90-100٪]				
درجة الإصابة = ❷	0 إلى 6	0 إلى 6	0 إلى 6	0 إلى 6
ضرب ❶ x ❷	❶ x ❷	❶ x ❷	❶ x ❷	❶ x ❷
عامل التّصحيح للمنطقة المُصابة = ❸	0.10	0.30	0.20	0.40
❶ x ❷ x ❸	أ	ب	ج	د
الكُلّي PASI = أ + ب + ج + د				

جدول ٢ حساب مشعر المساحة والشدة في الصداف PASI:psoriasis Area Severity Index

الصّداف النّقطي : Guttate Psoriasis

يعد الصّداف النّقطي شائع عند الأطفال والمراهقين و كثيرا ما يسبق بإنتان في الطرق التّنفسيّة العلويّة . (الشكل ٧). (٢)

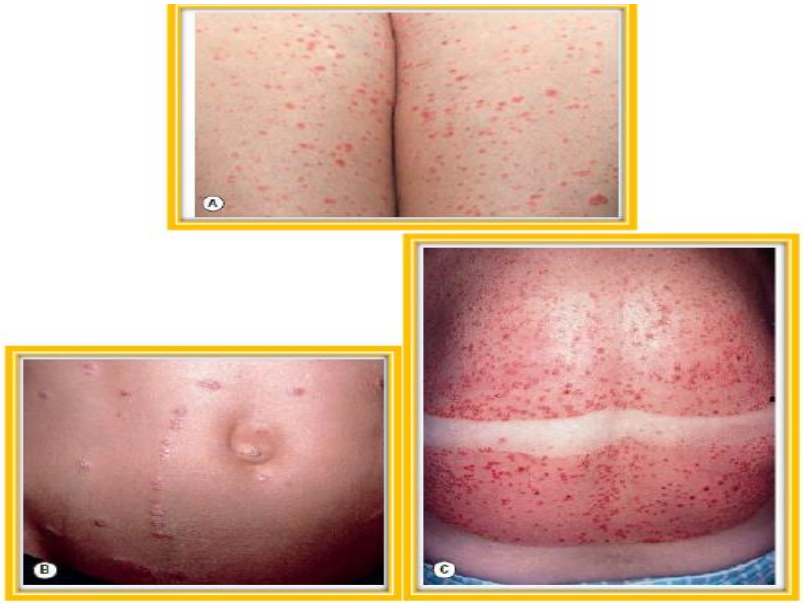
يوجد ارتفاع في مستوى antistreptolysin O و DNase B أو streptozyme titer عند أكثر من نصف المرضى وهذا يشير إلى إصابة حديثة بالمكورات العقديّة . (٢)

الأحمريّة الصدافيّة : Erythrodermic Psoriasis

تتميّز بحمامى معمّمة ووسوف وقد تكون ذات بدء تدريجي أو بدء حاد . (٢)

وعلى الرّغم من أنّه يوجد أسباب عدّة للأحمريّة فإنّ **الدّلائل لتشخيص الأحمريّة الصدافيّة هي**: (٢)

- لويحات سابقة بأماكن نموذجية للصداف .
- تبدّلات أظافر نموذجيّة للصداف .
- الإصابة تعف عن مركز الوجه .



الشكل ٧ الصّداف النّقطي ، A حطاطات متعدّدة صغيرة منفصلة وسفيّة على الفخذين ، B لدى المريض دلالة على ظاهرة كوبنر الخطيّة بالإضافة إلى آفات نقطيّة مبعثرة ، C حطاطات متعدّدة نتيجة ظاهرة كوبنر متعلّقة بحرق شمسي (٢)

الأنماط البثريّة : Pustular Variants

الصّداف البثري المعمّم : Generalized pustular psoriasis

- تسيطر في الصّداف البثري المعمّم رشاحة العدلات على الصّورة النّسيجيّة وهذا يفسر الحمامى اللامعةbright والبثرات العقيمة ، (الشكل ٨) ويعتبر تظاهر غير شائع للصداف . (٢)
- **تتضمن العوامل المحرضة**: الحمل – السّحب السّريع للستيروئيدات (أو العلاجات الجهازيّة الأخرى) – نقص كالسيوم الدم – الإنتانات – وفي الحالات الموضّعة مثل استخدام المخرشات الموضعيّة .(٢)
- يدعى الصّداف البثري المعمّم خلال مدّة الحمل باسم **القوباء حلئيّة الشّكل** . (٢)
- **يوجد العديد من الاضطرابات الوراثيّة** تشابه الصّداف البثري المعمّم مثل (**DIRA**: Deficiency of IL-1 receptor antagonist ,**DITRA**: Deficiency of IL-36 receptor antagonist (47,48).(**CAMPS**:CARD14 mediated pustular psoriasis



الشكل ٨ صداف بثري معمّم ، منطقة حماميّة واسعة مع بثرات عديدة و تشكل تجمّعات قيحيّة (٢)

يوجد أربعة أنماط مميّزة للصداف البثري المعمّم يمكن مشاهدتها و هي :

١- **نمط فون زومبوش : von Zumbusch pattern**

هو ظهور اندفاع معمّم حمامي مع بثرات بشكل مفاجئ . (٢)

يكون الجلد مؤلما خلال هذه المرحلة ويعاني المريض من الحرارة والإعياء، تختفي البثرات بعد عدّة أيّام عادة و يلاحظ تقشّر واسع . (٢)

٢- **النّمط الحلقي : Annular pattern**

تتميّز بآفات حلقيّة حماميّة وسفيّة مع بثرات على محيط الآفات (الشكل9) تتوسّع هذه الآفات بشكل نابذ على مدى ساعات إلى أيّام ثمّ يحدث شفاء مركزي . (٢)

٣- **النّوع الطفحي : Exanthematic type**

هو اندفاع حاد لبثرات صغيرة تظهر بشكل مفاجئ ثمّ تختفي على مدى بضعة أيّام ،عادة يكون تاليا لعدوى أو أخذ بعض الأدوية مثل اللّيثيوم . (٢)

لا يوجد أعراض جهازيّة عادة . (٢)

يوجد تداخل بين هذا النّمط من الصّداف البثري و الاندفاع الدّوائي البثري و الّتي تدعى الطّفح البثري الحاد المعمّم (Acute generalized exanthematous pustulosis):AGEP.(2)

٤- **النّمط الموضّع "Localized" pattern :**

تظهر البثرات أحيانا داخل أو على محيط اللّويحات الصّدافيّة الموجودة حيث يمكن أن نرى ذلك خلال

المرحلة الغير مستقرّة للصداف ويمكن أن تكون تاليّة لاستخدام بعض المخرشات مثل: القطران – الأنثرالين.(٢)

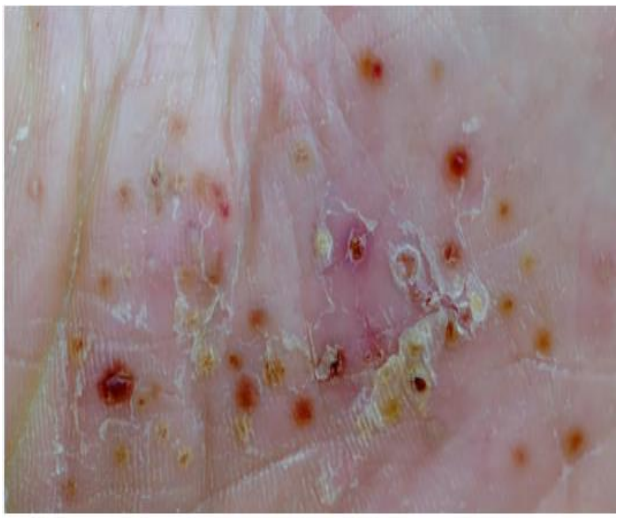


الشكل ٩ الصّداف البثري الحلقي ، لويحات حلقيّة التهابيّة متعدّدة حيث الحواف الفعّالة مرصعة بالبثرات –بينما تتوسّع هذه الآفات يحدث شفاء مركزي . (٢)

البثار الرّاحي الأخمصي : Pustulosis of the palms and soles

- يتميّز ببثرات عقيمة ممزوجة ببقع صفراء بنيّة على السّطوح الرّاحيّة الأخمصيّة (الشكل ١٠) ويمكن أن تشاهد أيضا لويحات حماميّة وسفيّة (٢).
- تبقى البثرات **موضّعة** على السّطوح الرّاحيّة الأخمصيّة ويكون سير المرض مزمنا . (٢)
- تعدّ الإنتانات الموضّعة والشّدّة من محرضات المرض كما يمكن أن يتفاقم بالتدخين . (٢)
- يعدّ البثار الرّاحي الأخمصي من الكينونات الأكثر شيوعا التي ترتبط مع **الآفات العظميّة العقيمة الالتهابيّة** في سياق متلازمة **SAPHO** والّتي تتضمّن: التهاب الغشاء الزّليلي - عدّ شائع - بثرات - فرط تنسّج عظمي والتهاب عظمي . (٢)

SAPHO :synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis



الشكل ١٠ البثار الرّاحي الأخمصي ، حطاطات متعدّدة عقيمة مختلطة مع بقع بنيّة صفراء على راحة اليد (٢)

التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو Acrodermatitis continua of Hallopeau:

مظهر نادر للصداف حيث تشاهد البثرات فيه على الجزء البعيد لأصابع اليدين (الشكل ١١) وأحيانا أصابع القدمين ،تتبع البثرات بتوسّف وتشكيل جلبات . (٢)

يمكن أن تتشكّل البثرات أيضا في سرير الظفر (تحت الصّفيحة الظفريّة) وقد تتساقط الأظافر . (٢)

وكذلك يمكن أن تتحوّل إلى أشكال أخرى للصداف، وقد يترافق مع اللّسان الحلقي الجغرافي . (٢)



الشكل ١١ التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو ، حمامى و تقشر خفيف للجزء البعيد من الأصابع . بثرات ضمن سرير الظفر وفقدان جزء من الصّفيحة الظفرية (٢)

الصّداف في أماكن خاصّة : Special Locations

صداف الفروة : Scalp psoriasis

- تعتبر الفروة من أشيع الأماكن إصابة بالصداف . (٢)
- تكون الآفات منفصلة و محدّدة بشكل جيّد (ممكن أن تلتقي الآفات مع بعضها) بينما تكون اقل تحددا في التهاب الجلد المثي حيث لا يمكن تمييز الصّداف عن التهاب الجلد المثّي و يمكن أن يتواجد الاضطرابان معا . (٢)
- تتقدّم آفات الصّداف إلى محيط الوجه - خلف الأذنين - الوجه الخلفي العلوي من الرّقبة.(الشكل ١٢)(٢)
- تأخذ الوسوف مظهرا يشبه **الأسبستوس (asbestos)** و يمكن أن تجتمع على شكل كتل على ساق الشّعرة و تدعى **سعفة أميانتيّة** حيث يعدّ الصّداف أشيع مسبّب لها. (٢)
- أحيانا يمكن أن تتطوّر حاصة داخل المناطق المصابة.
- كما تشاهد آفات تشبه الصّداف في الفروة عند مرضى التهاب الجلد والعضل . (٢)



الشكل ١٢ إصابة الفروة في الصّداف مع امتداد إلى العنق كما توجد الإصابة في مجرى السّمع الخارجي أيضا(٢)

صداف الثّنيات : Flexural psoriasis

- تكون الآفات الصّدافيّة على شكل لويحات محددة جيدا رقيقة بلون وردي إلى أحمر لامع تتواجد عليها وسوف أقل بكثير من اللّويحات الصّدافيّة المزمنة وغالبا يرى في الآفات شقّ مركزي.
- أشيع مناطق الإصابة هي: الطيّة خلف الأذن - الشقّ بين الأليوي -الطيّة الإربيّة -الإبط -المنطقة تحت الثّدي .
- يطلق مصطلح **الصداف المقلوب** عندما تكون الثّنيات هي المناطق الوحيدة للإصابة .
- تعد الإصابة الفطريّة أو المبيضات أو الإنتانات الجرثوميّة من محرضات الصّداف المقلوب . (٢)



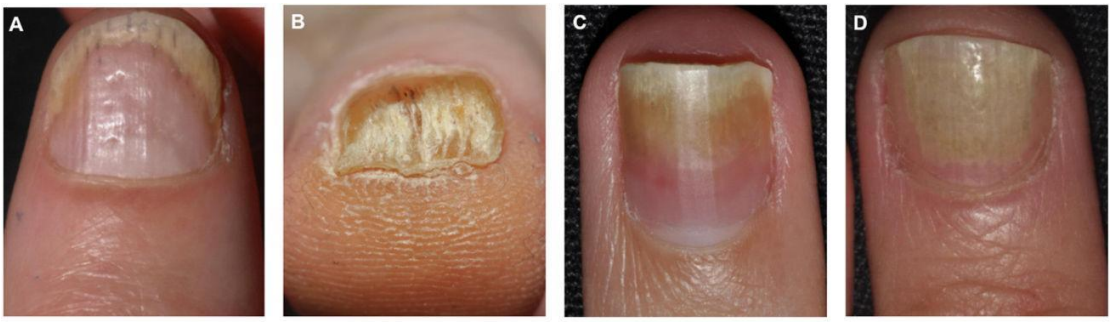
الشكل ١٣ الصداف المقلوب ، لويحات حمامية لماعة في المنطقة تحت الثدي تفتقر للوسوف(٢)

الإصابة المخاطيّة : Oral mucosa

- هي آفات حماميّة حلقية مهاجرة ذات وسوف بيضاء رطبة حيث تشاهد في التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو والصّداف البثري المعمّم . (٢)
- أشيع مكان هو اللّسان ويكون المظهر السّريري (والنّسيجي) يشبه اللّسان الجغرافي. (٢)

صداف الأظافر : Nail psoriasis

- تبلغ نسبة إصابة الأظافر عند مرضى الصّداف ١٠ - ٨٠ ٪ وتكون إصابة أظافر اليدين أشيع من أظافر القدمين . (الشكل ١٤) (٢)
- إن المرضى الّذين لديهم إصابة ظفريّة لديهم ميل أعلى للإصابة بالتهاب المفاصل الصّدافي .
- **يصيب الصّداف** : مطرق الظفر - سرير الظّفر - الطيّة تحت الظفريّة .
- **تبدلات الأظافر المتعلقة بالمطرق** :
  - تؤدي بؤر خطل التّقرن في الجزء القريب من مطرق الظّفر إلى تنقرات في الأظافر .
  - تؤدي إصابة القسم المتوسّط من المطرق إلى ابيضاض الأظافر وفقدان شفافيّة الظفر (من الموجودات الأقل شيوعا) .
  - تصبح الأظافر بيضاء هشة وأقل التصاقا مع السّرير عند إصابة كامل المطرق . (٢)
- **تبدلات الأظافر المتعلقة بالسرير**:
  - (بقعة الزّيت) أو (لطخة السّلمون) تعكس تسرّب الكريات البيض وتوسع الشعريات في سرير الظفر.
  - النّزوف الشّظويّة هي نتيجة لهشاشة الشّعيرات الدّمويّة في سرير الظفر.
  - فرط التّقرّن تحت الظفر وانفكاك الأظافر القاصي يحدث بسبب خطل التّقرّن في سرير الظفر البعيد.(٢)



Actas Dermosifiliogr. 2022;113:T481-T490

الشكل ١٤ صداف الأظافر ، تنقرات على الصّفيحة الظفريّة ، انفكاك الأظافر ، ظاهرة بقعة الزيت ، فرط تقرّن تحت الظفر ، التهاب الطيّة الظفريّة القريبة مع فقدان الجليدة خاصّة إصبع السّبّابة .(٢)

التهاب المفاصل الصّدافي : Psoriatic Arthritis

- يحدث التهاب المفاصل الصّدافي عند ٥ - ٣٠ ٪ من مرضى الصّداف الجلدي، وقد تظهر أعراض التهاب المفاصل الصّدافي قبل الإصابة الجلديّة عند (١٠ - ١٥ ٪) من المرضى .
- لا يوجد حاليا اختبارات مصلية محدّدة لتشخيص التهاب المفاصل الصّدافي .
- المشعر الهام **هو التّآكلات على الصّورة الشّعاعيّة** الّتي تظهر بعد سنوات من ظهور التهاب المفصل.
- يكون التهاب المفاصل الصّدافي أكثر انتشارا عند مرضى الصّداف الشّديد نسبيا . (٢)

- **يوجد عوامل خطر عدّة لالتهاب المفاصل الشديد تتضمن:** (٢)

١- البدء في سن مبكر .

٢- الإناث .

٣- إصابة عدّة مفاصل .

٤- الاستعداد الوراثي .

٥- علامات شعاعيّة للمرض في وقت مبكر .

- يوجد خمسة أشكال رئيسة لالتهاب المفاصل الصّدافي وضحت في الجدول الآتي (الجدول 3) (٢)

الأشكال الخمسة الرئيسة للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي	
النمط	**الموجودات السريرية**
التهاب قليل المفاصل غير متناظر و التهاب مفاصل مفرد (النمط الأكثر شيوعاً)	▪ التهاب مفصل ال DIP وال PIP في اليدين والقدمين . ▪ إصابة ال PIP أو كلا ال DIP و PIP لإصبع واحد ممكن أن ينتج عنه إصبع النّقانق (sausage digit)(الشكل ١٦) ▪ إصابة مفاصل MCP غير شائعة (على عكس التهاب المفاصل الرّثياني) . ▪ قد تترافق مع التهاب في المفاصل الكبيرة.
التهاب المفاصل البعيدة بين السلاميات	▪ الإصابة حصرا في مفصل ال DIP. ▪ تظاهرة كلاسيكيّة لكن غير شائعة . ▪ قد تصبح المفاصل ثابتة على وضعيّة معيّنة.
الشكل الشبيه بالتهاب المفاصل الرثياني	▪ يصعب التمييز بينهما سريرياً . ▪ التهاب مفاصل عديد متناظر يصيب المفاصل الصّغيرة ومتوسّطة الحجم خاصّة MCP و PIP والرّسغ والكاحل والمرفق . ▪ العامل الرثياني RF سلبي لدى معظم المرضى.
التهاب المفاصل المشوه (الشكل الأقل شيوعاً)	▪ التهاب مفاصل شديد سريع التّطوّر ينتج عنه تدمير المفاصل وتشوّه دائم . ▪ تصبح الأصابع أقصر ، أعرض ، أكثر طراوة بالجس بسبب انحلال العظم، كما تحدث ظاهرة التّلسكوب telescoping phenomenon.
التهاب الفقار و المفصل العجزي الحرقفي	▪ يشبه التهاب الفقار الّذي يشاهد في التهاب الفقار المقسط بالإضافة إلى التهاب مفاصل محوري وإصابة الرّ كبتين والمفصل العجزي الحرقفي . ▪ يكون ال HLA-B27 إيجاب يّا لدى غالبيّة المرضى وقد يكون لديهم ارتباط مع الدّاء المعوي الالتهابي و / أو التهاب العنبة

جدول 3 الأشكال الخمسة الرئيسة للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي ، المرضى الذين لديهم التهاب مفاصل صدافي قد يكون لديهم أيضا التهاب أوتار ، التهاب مرتكزات ، انتفاخ بالأصابع (٢)

DIP: distal interphalangeal المفاصل البعيدة بين السّلاميات

PIP: proximal interphalangeal المفاصل القريبة بين السلاميات

MCP : metacarpophalangeal المفاصل السّنعية السّلاميّة

- **وحسب إحدى الدّراسات شملت ١٥١١ مريضا لديهم صداف لويحي مزمن:**

وجد التهاب مفاصل صدافي لدى ٢٠ % من المرضى .

كما لوحظ إصابة المفصل البعيد بين السّلاميات (DIP)عند % 40من مرضى التهاب المفاصل الصّدافي.

و التهاب مفاصل جادع (مشوه) لدى 5% من المرضى.(49)

- **يمكن أن يحدث لدى مرضى التهاب المفاصل الصّدافي**: التهاب أوتار والتهاب مرتكزات وكذلك تورّم في الأصابع .(٢)
- يعدّ وجود الإصابة الظّفريّة مشعرا قويّا للتنبّؤ بالتهاب مفاصل صدافي مرافق . (50)
- يعدّ التّشخيص المبكّر لالتهاب المفاصل الصّدافي أمرا مهمّا لأنّ تطوّر المرض غالبا يؤدّي إلى فقدان الوظيفة وتدمير المفصل بشكل غير عكوس . (٢)



الشكل ١٥ التهاب المفاصل الصّدافي ، إصابة غير متناظرة للمفاصل البعيدة بين السّلاميات DIP والمفاصل القريبة بين السّلاميات PIP ، إصبع النقانق الإصبع الثّالث من الجانبين ناتج عن إصابة ال DIP و ال PIP لنفس الإصبع ، ملاحظة:وجد تسمك و تلوّن أصفر و تفتّت عدّة أظافر.

الاضطرابات المتعلقة بالصداف : Disorders Related to Psoriasis

تشترك بعض الاضطرابات في المظاهر السّريريّة والنّسيجيّة المهمّة مع الصّداف لكنّها تعدّ كينونات مرضيّة مستقلّة اعتمادا على الميّزات الوبائيّة والوراثيّة والمظاهر السّريريّة . (٢)

الوحمة البشرويّة الثؤلوليّة الخطيّة الالتهابيّة ILVEN :
"Inflammatory linear verrucous epidermal nevus"

تتميّز بآفات صدافيّة الشّكل خطيّة (وسوف ولويحات حماميّة)تتبع خطوط بلاشكو . (٢)

وبسبب إزمانها وتعنيدها على العلاج تعدّ كيانا منفصلا عن الصّداف الخطي . (٢)

التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتر سابقا):
"Reactive arthritis (formerly Reiter disease)"

- تتميّز هذه المتلازمة بالتهاب إحليل والتهاب مفاصل(التهاب المفصل العجزي الحرقفي) وموجودات عينيّة(التهاب الملتحمة) وقرحات فمويّة بالإضافة إلى آفات جلديّة صدافيّة ، وهو أشيع عند الرّجال من النّساء (٢).
- تحدث بسبب المتدثرة الحثرية (الكلاميديا التّراخوميّة)وقد تسبّبها إنتانات أخرى مثل: داء الشيغيلات.(٢)
- تحدث الآفات الجلديّة عند ٥ % تقريبا من المرضى مع الميل إلى إصابة أخمص القدم ، السّطوح الباسطة للساقين ، القضيب ، الجوانب الظهريّة لليدين والأصابع والأظافر والفروة . (٢)
- عادة تكون أفات الخمصين بثرية لها قشور صفراء سميكة (تقران الجلد السّيلاني) ،كما تدعى اللّويحات الصدافيّة على القضيب باسم التهاب الحشفة الحلقي . (٢)
- يرتبط التهاب المفاصل الارتكاسي ارتباطا وثيقا ب HLA-B27 .(٢)



الشكل ١٦ التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتر سابقا) A و B آفات أخمصيّة تسمّى تقرن الجلد السّيلاني ، كميّة الوسوف متفاوتة ، عند تّشّكّل البثرات العقيمة تختلط الآفات عادة مع بقع بنيّة صفراء ، C آفات حطاطيّة وسفيّة على جسم القضيب .(٢)

الجلاد البثري تحت الطبقة القرنيّة (سنيدون ويلكنسون):
"Sneddon–Wilkinson disease (subcorneal pustular dermatosis)"

- تتسم الآفات بكونها حلقيّة أو متعدّدة الدّوائر وعادة تبدأ في أماكن الثّنيات (الشكل ١٨).

- تعد البثور العقيمة السّطحيّة (تحت القرنيّة) سمة مميّزة للمرض ،قد يكون هناك خط فاصل بفعل الجاذبية في بعض الحويصلات البثريّة حيث يكون السّائل الرّائق في الأعلى والقيح في الأسفل .
- قد يرتبط المرض باضطراب دموي هو IgA paraproteinemia .
- تستجيب الآفات للدابسون .
- يستخدم التّألق المناعي للتمييز بين الفقاع IGA نمط الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرّنة عن سنيدون ويلكنسون . (٢)



الشكل ١٧ الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرّنة ، لويحات حلقيّة على الإبط مع بثرات صغيرة وتآكلات ووسوف على المحيط (٢)

الارتباط بين الصداف و الأمراض الأخرى:

Associations Between Psoriasis and Other Diseases

- **يوجد تباين واضح في نسبة الإصابة بالأمراض الجلديّة الأرجيّة بين مرضى الصّداف ومجموعة الشّاهد المماثلة بالعمر الغير مصابة بالصّداف :**

تواتر التهاب الجلد التّأتّبي – الرّبو – الشّرى - التهاب الجلد التّماسي الأرجي أقلّ عند مرضى الصّداف.(٢) نسبة الإصابة بالتهاب الجلد التّأتّبي عند مرضى الصّداف أقلّ ب ٥٠ مرة مقارنة مع مرضى غير مصابين بالصّداف . (١)

- يفسّر ذلك بالاختلاف المناعي حيث تسيطر Th1 في الصّداف و Th2 في التهاب الجلد التّأتّبي . (٢)

يوجد علاقة بين الصّداف و الحزاز البسيط المزمن:

- قد يتطوّر على الصداف حزاز بسيط مزمن بشكل متراكب إذا كانت آفة الصّداف حاكّة ، الحزاز البسيط المزمن حاك بحدّ ذاته لذلك الفرك قد يسبّب ظهور آفات الصّداف (ظاهرة كوبنر).(٢)
- يتميز التهاب الجلد المثّي بوجود بقع ورديّة إلى حمراء مع قشور دهنيّة صفراء أحيانا وأشيع المناطق المصابة هي: الفروة - مركز الوجه - الأذنين - المنطقة أمام القص -المناطق المذحيّة . (٢)

- ويمكن مشاهدة التّظاهرات السّريريّة للصداف والتهاب الجلد المثّي معا عند بعض المرضى لذلك بعض المؤلّفين يفضلون استخدام مصطلح الصّداف المثّيsebopsoriasis . (2)

الإنتانات:

- نادرا ما تطوّر الآفات الصّدافية قوباء وذلك على خلاف التهاب الجلد التّأتّبي وتفسّر هذه المقاومة للإنتانات الجرثوميّة بزيادة إنتاج الببتيدات المضادّة للميكروبات من الجلد مثل: defensins. (2)
- تزداد نسبة الإصابة بفطور الأظافر (بسبب المبيضات - الفطورالجلديّة) عند مرضى الصّداف بمتوسط ١٨ ٪(وذلك مقارنة مع مجموعة الشّاهد) . (51)

السّرطان:

- يكون معدّل حدوث الأورام الخبيثة عند مرضى الصّداف أعلى قليلا مقارنة بعموم السّكان . (52)
- وتكون معدّلات سرطان الجلد غير الميلانيني أعلى بكثير عند مرضى الصّداف الّذين تلقوا علاجا ضوئيا.(52)
- وقد تبيّن أن مرضى الصّداف الذين تلقوا < ٢٠٠ جلسة علاج بال PUVA لديهم خطر متزايد لحدوث سرطانات الجلد وخاصّة سرطان الجلد شائك الخلايا (SCCs"Squamous cell carcinoma") .(٢)
- كما أن استخدام السّيكلوسبورين عند المرضى الذين عولجوا سابقا بال PUVA تزيد من خطورة ظهورSCCs . (٢)

العلاقة بالأمراض الدّاخليّة (بما في ذلك الأمراض المصاحبة):

تواتر الأمراض القلبيّة الوعائيّة مثل : (احتشاء العضلة القلبيّة - أمراض الشّرايين المحيطيّة - الحوادث الوعائيّة الدّماغيّة) أكثر شيوعا عند مرضى الصّداف الشّديد حيث يرتبط بزيادة خطر احتشاء عضلة القلب ثلاثة أضعاف وانخفاض ٣,٥ - ٤,٤ سنوات في متوسّط العمر المتوقع وهذا يعود إلى زيادة خطر حدوث المتلازمة الاستقلابيّة . (53-54-55)

يوضح الجدول التالي معايير تشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية

معايير التشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية
• **قياس محيط الخصر المرتفع (حسب معايير خاصة بكل بلد) .** • **ارتفاع الشحوم الثلاثية (TGأكبر أو يساوي ١٥٠ مغ / دل) .** • **انخفاض ال (HDLأقل من ٤٠ مغ /دل عند ال ذ كور وأقل من ٥٠ مغ / دل عند الإناث) .** • **ارتفاع ضغط الدم (الانقباضي أكبر أو يساوي ١٣٠ و / أو الانبساطي أكبر أو يساوي ٨٥ مم زئبقي) .** • **ارتفاع سكر الدم الصيامي (أكبر أو يساوي ١٠٠ مغ / دل) .**

جدول 4 معايير التّشخيص السّريري للمتلازمة الاستقلابيّة و يتم تعريف المتلازمة الاستقلابيّة بوجود ثلاثة من هذه المعايير(56)

▪ حيث تعدّ المتلازمة الاستقلابيّة واحدة من أشيع وأهم الأمراض المرافقة للصداف . (57-58)

▪ أكدّت العديد من الدّراسات السّريريّة أن الصّداف يرتبط غالبا مع المتلازمة الاستقلابيّة مثل البدانة-ارتفاع التّوتر الشّرياني-الدّاء السكري وارتفاع شحوم الدّم . (59-60)

▪ كما يبدو أنّ سبل الآلية الإمراضيّة للصداف والمتلازمة الاستقلابيّة متداخلة بشكل كبير لذلك يوجد هناك تداخل بين الصّداف والمتلازمة الاستقلابيّة حيث أنّ كليهما يمثل حالة التهابيّة مزمنة . (61)

▪ وتبيّن أنّ الميتفورمين يحسّن من عوامل خطورة الأمراض القلبيّة الوعائيّة كما له تأثيرات مفيدة عند مرضى السّكري نمط ٢ البالغين حيث أنّه ينقص الوزن و يعزّز وظيفة الخلايا البطانية . (60-62)

لوحظ في الأدب الطبي زيادة في خطر بدء جديد للداء السّكري من النمط 2 لدى مرضى الصداف.(63) ،ولكن لم يلاحظ وجود أي ارتباط بين انتشار السّكري نمط ٢ وشدّة الصّداف . (64)

يكون CRP مرتفعا عند مرضى التهاب المفاصل الصّدافي وهذا الارتفاع يمثل عامل خطر لتطوير الأمراض القلبيّة الوعائيّة . (٢)

يرتبط تناول الميثوتركسات المزمن بخطر كبير للأذيّة الكبديّة عند مرضى الصّداف في حين أنّ مرضى التهاب المفاصل الرّوماتيدي الّذين يتناولون الدّواء بنفس الجرعة لا يشكّلون مثل هذه السّميّة الكبديّة وعلى الرّغم من أنّ سبب هذا الاختلاف غير معروف لكن **طرحت تفسيرات عدّة محتملة** وتشمل: الاستعداد الوراثي –زيادة استهلاك الكحول من قبل مرضى الصّداف - ارتفاع في معدّلات الإصابة بمرض الكبد الدّهني غير الكحولي.(٢)

- إحدى الدّراسات اقترحت وجود علاقة بين الصّداف وأمراض الكلية . (65)

التشاخيص التفريقية : DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

- يعدّ كلّا من التهاب الجلد المثّي والحزاز البسيط المزمن تشخيص تفريقي للصداف ويمكن لكل منهما أن يتواجد مع الصّداف . (٢)
- يمكن أن يتطوّر الصّداف في مناطق التهاب الجلد التّماسي بسبب ظاهرة كوبنر. (٢)
- يجب التفكير بالسّرطانة شائكة الخلايا مثل (داء بوفن – أحمريّة كيرات)عندما يكون هناك لويحات حماميّة وحيدة أو متعدّدة معنّدة على العلاج ويجب استبعادها بالفحص النّسيجي . (٢)
- تكون الخزعة ضروريّة أحيانا لتمييز اللّويحات الصّدافيّة المزمنة عن الفطار الفطراني .(٢)
- هناك تداخل سريري **بين الصّداف اللّويحي الرّاحي الأخمصي والأكزيما المتقرّنة في الرّاحتين والأخمصين** حيث أنّ كليهما قد يوجد به شقوق و تتفاقم بالرّض المتكرّر لكن ترجّح الحواف المقطوعة للآفات الصّداف وكما تمنح إصابة الفروة والثنية بين الإليوية أدّلة تشخيصيّة للصداف . (٢)

- **التشاخيص التفريقية للأحمريّة الصدافية**: متلازمة سيزاري - النّخالية الشعرويّة الحمراء –الاندفاعات الدّوائيّة . (٢)
- **تشمل التشاخيص التفريقية للصداف النّقطي**: نظير الصّداف صغير اللّويحات – النّخالية الحزازية المزمنة – السّفلس الثّانوي - النّخالية الورديّة . (٢)
- كما يعتبر **صداف الثّنيات هو أحد أسباب المذح** ، ومن أسبابه الأخرى: التهاب الجلد المثّي - التهاب الجلد التّماسي- داء المبيضات الجلدي - السّعفة -الوذح- داء باجيت خارج الثّدي - وعند الأطفال (بشكل أكثر من البالغين) يجب وضع داء النّاسجات بخليّة لانغرهانس بعين الاعتبار .(2).
- يجب التفكير بالاندفاع الدّوائي البثري (AGEP) وعندما تكون البثرات منتشرة على أرضيّة حماميّة.(2)
- يجب استبعاد الإصابة الفطريّة أو الأكزيما المخموجة ثانويا في المرضى الذّين لديهم بثرات راحيّة أخمصيّة والتهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو. (٢)
- **يشمل التّشخيص التّفريقي للأشكال الحلقيّة للصداف البثري**: داء سنيدون ويلكينسون والبثار تحت الطبقة المتقرنة. (٢)
- يجب التّفكير بالتهاب المفاصل الارتكاسي عند أيّ مريض لديه التهاب مفاصل مع آفات جلديّة صدافيّة.

التشريح المرضى : PATHOLOGY

الآفات الحطاطيّة الوسفيّة : Papulosquamous Lesions

الآفة البدئيّة:

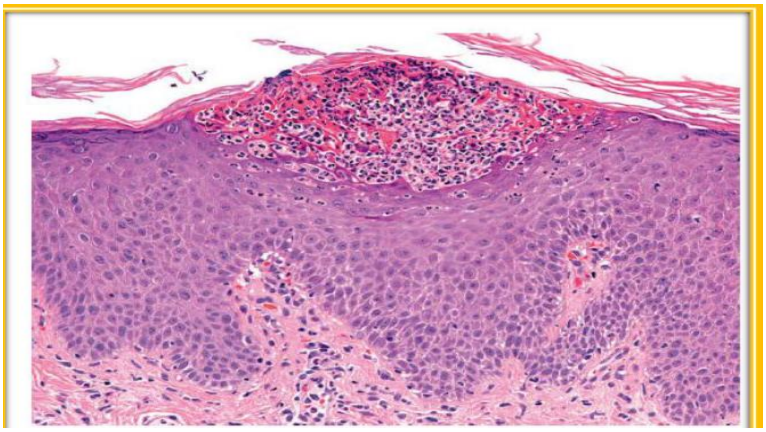
- تكون الموجودات النّسيجيّة غير مشخّصة عندما تكون الأفة على شكل حطاطة بحجم رأس الدّبوس.(٢)
- يوجد رشاحة سطحيّة حول الأوعية الدّمويّة مكوّنة من خلايا لمفاويّة وبالعات في الأدمة بالإضافة إلى وذمة حليميّة وتوسّع في الشّعريات الدّمويّة . (٢)
- يوجد شواك بشروي خفيف بدون خطل تقرن وتكون الخلايا الكيراتينيّة متوذّمة . (٢)
- البالعات واسمها (CD68)و تظهر الخلايا اللّمفاويّة داخل البشرة مع سفاج بؤري خفيف . (٢)
- تكون العدلات غير قابلة للكشف في المرحلة الباكرة. (٢)

الآفة الفعّالة :

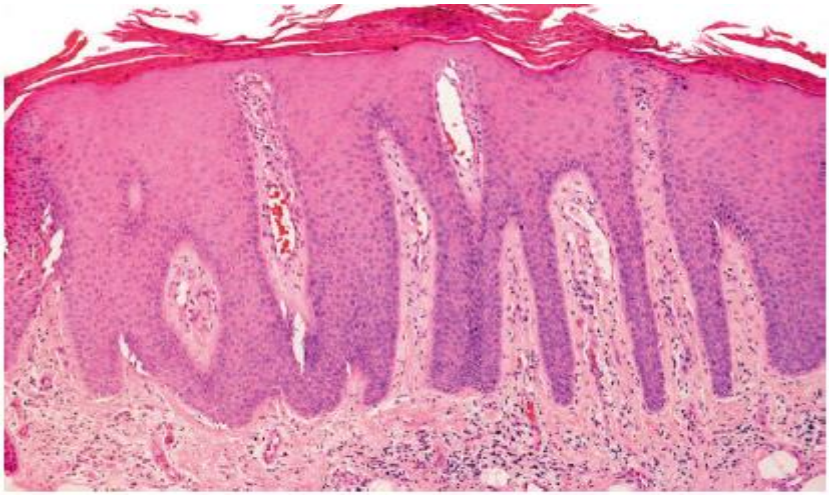
تدعى الآفة النّقطية المتطوّرة بشكل كامل أو المنطقة الهامشية للويحة الصّدافية الآخذة بالاتّساع **بالآفة الفعّالة** وتكون الموجودات النّسيجيّة فيها مشخصة للصداف . (٢)

- تزداد الشّعيرات الدّموية في العدد والطول في الأدمة الحليمية وتأخذ مظهرا متعرجا وتظهر الوذمة خاصة في قمم الحليمات . (٢)

- يوجد رشاحة مختلطة حول الأوعية الدّموية مكوّنة من الخلايا اللمفاوية والبالعات والعدلات . (٢)
- **ضمن البشرة :** يوجد شواك بشروي مع تراكم بؤري للعدلات واللّمفاويات – سفاج - تكون الطبقة الحبيبية غائبة فوق هذه البؤر والطبقة القرنية لا تزال تحتفظ بالنّوى المسطحة(نظير تقرن) . (٢)
- يشار إلى تراكم العدلات داخل البثرة السّفاجية باسم (البثرات السّفاجية لكوجوي) .(الشكل ١٩) (٢)
- و يدعى تراكم بقايا العدلات في الطبقة القرنية المحاطة ب خطل التّقرّن باسم الخراجات الدّقيقة لمونرو.



الشكل 18 البثرة السّفاجية لكوجوي Kogoj – تجمع العدلات في الجزء العلوي من الطبقة الشّائكة (٢)



الشكل 19 صداف لويحي مستقر – فرط تصنع بشروي مع شكل مربّع للاستطالات البشروية – تطاول الحليمات الأدمية – توسّع الأوعية الدّمويّة السّطحيّة – نقص الطبقة الحبيبية – خطل تقرّن – إضافة إلى العدلات (خراجات مجهريّة لمونرو Munro)) .(٢)

الآفة المستقرّة:

- تكون الشّعيرات الدّموية ممتدّة و متعرّجة في الأدمة الحليمية وتمتد للأعلى على طول الحليمات الأدمية (الّتي تأخذ شكل المضرب) وتغطي ذرى الحليمات طبقة رقيقة من الخلايا البشروية، كما يشاهد رشاحة بسيطة حول وعائية تتكوّن بشكل أساسي من الخلايا اللّمفاوية والبالعات . (٢)
- تكون الاستطالات البشروية متطاولة ولها شكل مربّع و قد تتحد مع بعضها.(٢)

- يوجد بؤر من خطل التّقرن مع غياب الطّبقة الحبيبية ويمكن رؤية البثرات السّفاجية لكوجوي والخراجات الدّقيقة لمونرو في بعض الآفات . (٢)

الصّداف البثري : Pustular Psoriasis

- يكون تراكم العدلات هو المظهر المسيطر في الصّداف البثري . (٢)
- يوجد تراكم كبير للعدلات محاطة بخطل تقرّن في الطبقة المتقرّنة . (٢)
- ولذلك نرى السّمات المميّزة النّسيجية للصداف الفعّال(البثرات السّفاجية لكوجوي وخراجات مونرو) في الصّداف البثري . (٢)

العلاج : TREATMENT

- يحتاج مريض الصّداف إلى رعاية جلديّة بالإضافة إلى رعاية الأمراض المرافقة الّتي يمكن أن تتطوّر.(٢)
- يتم اختيار نظام العلاج الملائم للمريض من الأدوية الموضعيّة والجهازيّة والعلاج الضّوئي . (٢)
- عادة تقيّم الأدوية بمفردها **في التّجارب السّريريّة** ولكن في الممارسة العمليّة يتلقى المرضى علاجات متشاركة عدّة . (٢)
- **تدبير الصّداف يتطلب الأخذ بعين الاعتبار ما يأتي:**

مدى انتشار المرض - تأثير المرض على جودة حياة المريض - الفوائد المحتملة والآثار الجانبيّة للعلاج.

- يجب اعتماد مقاربة طويلة الأمد للعلاج بسبب الطّبيعة المزمنة للصداف مع تجنّب العلاجات السّريعة قصيرة الأمد الّتي تؤدّي إلى حالة مرضيّة ارتكاسيّة أشدّ . (٢)
- وأيضا تقديم المشورة للمريض وأفراد عائلته فيما يتعلّق بتطوّر المرض وطرق العلاج . (٢)

العلاجات الموضعيّة:

السّتيروئيدات القشريّة : Corticosteroids

- منذ ظهور السّتيروئيدات في أوائل الخمسينات من القرن الماضي أصبحت دعامة أساسيّة في علاج الصّداف .(٢).
- تعدّ الخط الأوّل في علاج الصّداف الخفيف إلى المتوسّط وفي مواقع مثل: الثّنيات والأعضاء التناسليّة حيث يمكن أن تسبّب العلاجات الأخرى تهيّجا . (٢)
- تتوافر السّتيروئيدات في سواغات مختلفة مثل: مراهم - كريمات – هلام - رغوة - بخاخ - شامبو حيث تمتلك المراهم الفعاليّة الأقوى .(66)

- تطبيق الدّواء تحت غطاء بلاستيكي أو غرواني يزيد من نفوذية الدّواء كما ثبت أن تطبيق الدّواء مرّة واحدة يوميا فعّال مثل التّطبيق مرتين يوميا ويمكن **الحفاظ على الهجوع** عن طريق تطبيق الدّواء في أيام متناوبة (كل يومين مرّة) ،ولكن قد تحدث ظاهرة الارتداد(عودة تفعيل الأفات) بسرعة عند تطبيق العلاج المتقطع. (67)

استطبابات و مضادات استطباب السّتيروئيدات القشريّة الموضعيّة	
الاستطبابات	١ . صداف خفيف إلى متوسّط الشّدة: خط أوّل كعلاج مفرد أو كمشاركة . ٢ . صداف شديد: غالبا كمشاركة مع مشابهات فيتامين د ٣ – ريتنوئيدات موضعيّة – أنثرالين – قطران – أيضا كمشاركة مع العلاجات الجهازيّة أو العلاج الضوئي . ٣ . صداف الثّنيات أو الوجه: كعلاج مفرد (عادة ستيروئيد موضعي ضعيف القوّة) . ٤ . اللّويحات المعندة على العلاج: يمكن تطبيقها تحت غطاء بلاستيكي .
مضادات الاستطباب	١ . الإنتانات الجرثوميّة – الفيروسيّة –الفطريّة . ٢ . ضمور الجلد . ٣ . التهاب جلد تماسي أرجي بسبب السّتيروئيدات أو مكونات السّواغ . ٤ . الحمل أو الإرضاع .

جدول ٥استطبابات و مضادات استطباب السّتيروئيدات القشريّة الموضعيّة(68)

- الكميّات القصوى المسموح بها: ٥٠ غ / أسبوعيّا للستيروئيدات القويّة جدا – ١٠٠ غ / أسبوعيا للستيروئيدات القويّة يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام السّتيروئيدات الموضعيّة الضعيفة أو متوسطة القوّة .(٢).
- حسب دراسة أجريت لمدّة ١٢ أسبوعا من التطبيق الموضعي المتقطع لمرهم بيتاميثازون ديبروبيونات كعلاج صيانة(مقتصرا على عطل الأسبوع)مقارنة مع الدواء الغفل بقي ٧٤ ٪ من المرضى في حالة شفاء وذلك بالمقارنة مع ٢١ % ممن تلقوا (placeboالدّواء الغفل) . (67)

مشابهات فيتامين د : Vitamin D3 analogues

- أصبحت مشابهات فيتامين د٣ متوافرة كمستحضرات موضعيّة لعلاج الصّداف في أوائل التّسعينات. (٢)
- يثبط فيتامين د ٣ تكاثر البشرة عندما يكون هناك فرط تكاثر و يحفز التّمايز الطّبيعي من خلال تعزيز تشكيل الطبقة المتقرنة وتنشيط ترانس غلوتاميناز كما أنّه يثبط العديد من وظائف العدلات . (٢)
- أصبح كالسيبوترين (كالسيبوتريول) وغيرها من مشابهات فيتامين د الخط الأوّل في علاج الصّداف وذلك نظرا لفعاليتها وسميّتها المحدودة .(69)
- **يجب تجنب هذه الأدوية** أو الحدّ من استخدامها عند المرضى الّذين لديهم خلل في العظام أو استقلاب الكالسيوم (مثل مرضى السّاركوئيد) أو مرضى القصور الكلوي / تصنيفها في الحمل C /.
- لقد ثبت أنّ استخدام الكالسيبوترين وحده يؤدي إلى انخفاض PASI بنسبة ٦٠ ٪ بعد ثمانية أسابيع من العلاج ومن الشّائع مشاركة العلاج مع السّتيروئيدات الموضعيّة . (٢)

- يلاحظ التّحسّن بنسبة ٧٠ ٪ في PASI عندما يتمّ المشاركة بين كالسيبوترين وديبروبيونات بيتاميثازون (سواغ مرهم) (70) ، كما يحدث شفاء ٧٠ ٪ من مرضى صداف الفروة (سواغ هلام).(71)

VITAMIN D_3 ANALOGUES			
	Calcipotriene/calcipotriol	Calcitriol	Tacalcitol
Concentration	50 mcg/g	3 mcg/g	2 mcg/g; 4 mcg/g
Formulations	Ointment, cream, lotion, solution, foam	Ointment	Ointment, lotion
Frequency	BID	BID	BID; daily
Maximum weekly amount*	100 g	200 g	70 g; 70 g†
Chemical structure	26,27-cyclo-vitamin D_3 22,23 double bond Transposition of the 25-OH to the 24 position	1α,25-dihydroxy vitamin D (active natural vitamin D_3)	1α,24-dihydroxy vitamin D_3
Inactivating enzymes	22,23-reductase; 24-oxido-reductase	24-hydroxylase	25-hydroxylase

*To avoid hypercalcemia.
†Maximum weekly amount for 8 weeks of treatment.

جدول ٦مشابهات فيتامين د – يجب تجنب هذه الأدوية أو الحدّ من استخدامها عند المرضى الّذين لديهم خلل في العظام أو استقلاب الكالسيوم (مثل مرضى السّاركوئيد)أو مرضى القصور الكلوي / تصنيفها في الحمل C / إذا استخدمت كعلاج مساعد مع العلاج الضوئي يجب تطبيقها بعد الجلسة أو قبلها بعدّة ساعات على الأقل أنها قد تقلّل اختراق الضوء للجلد (٢)

مرتين يوميّاBID : twice daily

الأنثرالين Anthralin ديثرانول Dithranol :

- لا يزال يستخدم الانترالين في علاج الصّداف لكن كان يستخدم بشكل أكثر شيوعا في الماضي. (٢)
- له **تأثيرات ملحوظة على البشرة** تتضمن: تأثير مضاد للتكاثر وتثبيط إنتاج الخلايا التّائيّة اللّمفاوية وتثبيط الانجذاب الكيمائي للعدلات. (٢)
- يستخدم في أوروبا غالبا في مراكز العناية اليومية والمرضى النّزلاء(الدّاخليين) (يحدث شفاء تام للصداف عند 80% من المرضى خلال 3-5 أسابيع من العلاج). (72)

استطبابات و مضادات استطباب الأنثرالين: (الجدول ٧)

استطبابات ومضادات استطباب الأنترالين	
الاستطبابات	صداف خفيف إلى متّوسط إلى شديد كعلاج مفرد(خط ثان)أو كمشاركة.
مضادات الاستطباب	١- صداف لويحي غيرمستقر في طور التطور. ٢- صداف بثري. ٣- أحمرية صدافية

جدول ٧اسطبابات و مضادات استطباب الأنثرالين (٢)

- **<u>آلية عمله:</u>** يحفز استجابة التهابية سريعة في موقع التطبيق، والتي ينتج عنها توليد جذورأوكسجينية حرة خارج الخلايا كما يعتقد أنها تنقص من تكاثر الخلايا الكيراتينية وتؤدي إلى تأثيرات مضادة للصداف.(74)

الرّيتنوئيدات الموضعيّة : Topical retinoids

- يستخدم التّازاروتين لعلاج الصّداف وهو an acetylene retinoid يرتبط بشكل انتقائي مع مستقبلات حمض الرّيتنوئيك RAR-β and RAR-γ . (٢)
- وهو يقلّل من تكاثر البشرة و يثبّط التّمايز المرتبط بالصّداف مثال: التّعبير عن ترانس غلوتاميناز والتّعبير عن (K16) . (٢)
- يكون بسواغ كريم وهلام ويتم تطبيقه مرّة إلى مرّتين يوميّا . (٢)

استطبابات و مضادات استطباب التّازاروتين : (الجدول ١٠)

استطبابات ومضادات استطباب التازاروتين	
الاستطبابات	صداف خفيف إلى متّوسط إلى شديد كعلاج مفرد(خط ثان)أو كمشاركة.
مضادات الاستطباب	١- صداف لويحي غيرمستقر في طور التطور. ٢- أحمرية صدافية. ٣- التهاب جلد تماسي أرجي للتازاروتين أو مكونات السواغ. ٤- الحمل والارضاع.

جدول ٨استطبابات و مضادات استطباب التّازاروتين الموضعي (٢)

- يوصف عادة كعلاج من الخط الثّاني وذلك نظرا لفعاليّته البسيطة كعلاج وحيد . (٢)

يمكن أن يحدّ تخريش الجلد والحرقة والحكّة والحمامى من استخدام التازاروتين لذلك يعدّ استخدامه مع السّتيروئيدات الموضعيّة مفيدا . (٢)

- تبلغ مساحة الجسم القصوى الّتي يمكن علاجها بالتّازاروتين ١٠ - ٢٠ ٪ من سطح الجسم وبيانات السّلامة متوافرة لمدّة تصل إلى سنة من العلاج (٢).

علاجات موضعيّة إضافيّة :

- يجب تقليل لويحات الصّداف ذات القشور السميكة من أجل تعزيز اختراق الأدوية الموضعيّة والأشعّة فوق البنفسجية وذلك عن طريق: حمّامات المياه المالحة - حمض السّاليسيليك الموضعي- الرّيتنوئيدات الفمويّة.(٢)
- يحمل حمض السّاليسيليك ٥ - ١٠ ٪ تأثير جوهريّ في حلّ الطبقة القرنية.
- يمكن تطبيقه على مناطق موضّعة بشكل يومي ولكن في الحالات الأكثر انتشارا يفضّل تطبيقه مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعيا وذلك لمنع السّميّة الجهازيّة خاصّة عند الرّضّع وعند مرضى خلل وظائف الكلى.(٢)
- تتضمن الأعراض الجهازية لتطبيق السالسيلك الموضعي : طنين أذن وسمية عصبية.(73)

قطران الفحم:

- له تأثير مضاد للالتهاب كما له تأثير مضاد للحكّة .

- يعتبر مضاد استطباب في الحمل والإرضاع وذلك نظرا لقدرته على إحداث الطفرات . (٢)

وكذلك تستخدم **مثبّطات الكالسينورين** لعلاج صداف الوجه وصداف الثّنيات. (74-76)

ومن تأثيراتها الجانبية الأكثر شيوعا : حرقة، الإحساس بالدفء في مواقع التطبيق . (73)

العلاج الضوئي و العلاجات الجهازيّة :

وضعت التّوصيات لعلاج الصّداف بالعلاج الضوئي والعلاجات الجهازيّة من قبل مختلف المنظمات الجلديّة .(76-77)

العلاج (الكيميائي) الضّوئي : Photo(chemo)therapy

- يمثل الدّعامة الأساسيّة في علاج الصّداف المتوسّط إلى الشّديد . (٢)
- يكون العلاج بالأشعة فوق البنفسجيّة ب broadband or narrowband (UVB)والعلاج بالأشعة فوق البنفسجيّةA (UVA) متبوعة بتناول أو تطبيق موضعي للبسورالين .(٢).
- وتم اثبات أنّ جرعات UVB المسببة للحمامى ذات فعاليّة لأفات الصداف وبعد ذلك طوّرت الأشعة فوق البنفسجيّة ضيّقة النّطاق NBUVB(٣١١ نانومتر) وهي الإشعاع الأمثل المتاح حاليا . (٢)
- كما يمكن استخدام الضّوء أحادي اللّون ٣٠٨ نانومتر من ليزر أكزايمر أو من مصدر مكافئ لعلاج مرضى الصّداف اللّويحي . (٢)

استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي من أجل مرضى الصّداف موضّحة في الجدول التّالي:

استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصّداف	
الاستطبابات	صداف متوسط الشدة إلى شديد: خط أول كعلاج مفرد أو كمشاركة .
مضادات الاستطباب	١ . الاضطرابات الوراثيّة التي تتميّز بزيادة الحساسيّة الضيائيّة أو زيادة خطر سرطانات الجلد (UVB,PUVA) . ٢ . تلقي عدد كبير من جلسات ال PUVA سابقا (أكثر من ١٥٠ - ٢٠٠ جلسة علاجيّة PUVA). ٣ . تناول السّيكلوسبورين بشكل متزامن (UVB-PUVA) ٤ . قصّة سابقة لسرطان جلدي (UVB-PUVA). ٥ . الحمل والإرضاع (PUVA). ٦ . النّمط اللّوني I للجلد (UVB-PUVA) . ٧ . الأمراض الجلديّة التي تتضمّن حساسيّة ضيائيّة (UVB-PUVA) ٨ . البهاق .(UVB-PUVA) ٩ . قصّة تعرّض للزرنيخ – إشعاعات مؤينة (UVB-PUVA) ١٠ . تناول أدوية مثبّطة للمناعة (UVB-PUVA) ١١ . وجود وحمات ميلانيّة لا نموذجيّة (UVB-PUVA). ١٢ . المرضى غير متعاونين (UVB-PUVA). ١٣ . ساد (PUVA)

	١٤ . ضعف وظيفة الكبد أو تناول أدوية سامّة للكبد (PUVA). ١٥ . النّساء أو الرّجال بسن النّشاط التّناسلي مع عدم استخدام وسيلة لمنع الحمل (PUVA).

جدول ٩استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصّداف(٢)

السّيكلوسبورين : Cyclosporine

- عبارة عن دواء معزول من فطر سمي Tolypocladium inflatumويعدّ علاجا فعالا للغاية للمظاهر الشّديدة للصداف . (٢)
- هو مثبط للكالسينورين فهو يمنع تفعيل الخلايا اللّمفاويّة التّائيّة وتحرير سيتوكينات مهمّة مثل IL-2.(2) يعطى السّيكلوسبورين على شكل دورات علاجيّة لمدّة عدّة أشهر (كحدّ أقصى لمدّة سنة على الرّغم من أنّ هذه المدّة لاتزال موضع جدل) وذلك نظرا لتأثيراته السّامّة على الكلية (مثل: إنقاص معدّل الرّشح الكبيبي – ضمور أنبوبي) و يعطى بالتّناوب مع العلاجات الأخرى . (٢)
- ويوجد خيار بديل هو الاستخدام بشكل متقطع على شكل دورات علاجيّة قصيرة متعدّدة على مدى عدّة أسابيع . (٢)

استطبابات و مضادات استطباب السّيكلوسبورين في الجدول الآتي: (الجدول10)

استطبابات و مضادات استطباب السّيكلوسبورين	
استطبابات	١ . صداف شديد . ٢ . عندما تكون العلاجات التقليدية)العلاجات الموضعية – العلاج الضوئي – الميثوتركسات – الأسيترتين(غير فعالة أو مناسبة)
مضادات الاستطباب	١ . تدنّي وظيفة الكلية . ٢ . ارتفاع توتّر شرياني غير مضبوط. ٣ . وجود خباثة سابقة أو حاليّة. ٤ . قصّة تلقي علاج ضوئي : أكثر من ٢٠٠ جلسة PUVA أو علاج ضوئي متزامن. ٥ . علاج إشعاعي Radiotheraby ٦ . علاجات متزامنة تؤثّر على الحرائك الدوائيّة . للسيكلوسبورين (يستقلب الدّواء بواسطة جملة سيتوكروم P450 3A) . ٧ . إنتانات شديدة. ٨ . فرط حساسيّة على السّيكلوسبورين. ٩ . المرضى غير موثوقين. ١٠ . عوز مناعي بدئي أو ثانوي. ١١ . علاج متزامن بمثبطات المناعة. ١٢ . الحمل أو الإرضاع. ١٣ . قصّة تعرض للزرنيخ. ١٤ . إعطاء متزامن للميثوتركسات. ١٥ . مرض كبدي مهمّ .

جدول ١٠ استطبابات و مضادات استطباب السّيكلوسبورين

- من المهمّ تقييم وظائف الكلية وتصفية الكرياتينين وذلك باستخدامCockcroft–Gault formula.(٢)
- يزداد خطر الأذية الكلوية عند المرضى المسنّين والمرضى الّذين لديهم ارتفاع توتر شرياني . (٢)

- وعلى الرّغم من أن السّيكلوسبورين هو عامل مثبط للمناعة لم يبلغ عن زيادة خطورة الإنتانات الخطيرة عند استعماله لوحده . (٢)
- **ومن آثاره الجانبيّة الأخرى** : انزعاج هضمي ، فرط أشعار ، مذل ،تضخم في اللّثة ، صداع ، دوار ،تقلصات عضليّة ، رعشة . (78)
- **ومن التّأثيرات الجانبيّة الاستقلابيّة**: فرط بوتاسيوم الدّم ، نقص مغنيزيوم الدّم ، فرط حمض البول (بسبب انخفاض تصفية حمض اليوريك) ، وارتفاع نسبة الكولسترول والشّحوم الثّلاثيّة . (٢)
- **وحسب دراسات في عدّة مراكز أوربيّة** وجد أن الجرعات ١,٢٥ ، ٢,٥ - ٣ ، و ٥ ملغ / كغ / يوم من السّيكلوسبورين أدت إلى انخفاض في PASI من ٣٥ ٪ و ٥٧ ٪ و ٨٦ ٪ على التّوالي .(79)
- **أثبتت فعاليّة السّيكلوسبورين في جميع أنواع الصّداف** (بما فيها صداف الأظافر) ولكن بنسبة أقل لاعتلال المفاصل الصّدافي . (٢)
- يمكن الوصول إلى انخفاض قيمة PASI 60 - 70 ٪ في غضون ٤ أسابيع من العلاج . (٢)

الرّيتنوئيدات الجهازيّة : Systemic retinoids

- كان من المعروف منذ 1930s أن عوز فيتامين A يسبب فرط تقرّن الجلد(phrynoderma).(2)
- تمّ إجراء تعديلات على جزيء فيتامين A بعد ثلاثين عاما مما أدى إلى اكتشاف ما يسمّى **بالجيل الأوّل من الرّيتنوئيدات** بما في ذلك: **(tretinoin)** all-trans-retinoic acid، 13 - cis-retinoic acid **(isotretinoin)**. (2)
- وبمزيد من الدّراسات تم تطوير **الجيل الثّاني من الرّيتنوئيدات**: ايترتينات ومستقلبه الحرّ الأسيتريتين .(٢)
- **يعتبر الأسيتريتين** علاج فعّال للصداف ولكن تكمن مشكلته في تأثيره الماسخ للأجنّة مما يتطلّب وسائل منع حمل إلزاميّة للنساء في سن الإنجاب في أثناء العلاج (وعلى حسب نصف عمر الدّواء) وذلك لمدّة ٣سنوات بعد التّوقف عن العلاج . (٢)
- استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين مبيّنة في الجدول الآتي: **(الجدول ١١)**

استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين	
استطبابات	١ . صداف شديد لا يمكن تدبيره بالعلاجات الموضعية أو العلاج الضوئي . ٢ . علاج مفرد في الصداف البثري أوالأحمرية الصدافية . ٣ . علاج مشارك في الصداف اللويحي المزمن
مضادات الاستطباب	١ . اضطراب شديد في وظيفة الكبد . ٢ . اضطراب شديد في وظيفة الكلية . ٣ . الحمل أو الإرضاع . ٤ . النّساء في سن النّشاط التّناسلي الّذين لا يستطيعون ضمان منع الحمل بشكل موثوق خلال فترة تناول الدّواء ولمدّ ة ٣ سنوات بعد إيقافه . ٥ . ارتفاع شحوم الدم خاصّة الشّحوم الثلاثيّة . ٦ . تناول الكحول بشكل مفرط .

	٧ . المرضى غير موثوقين . ٨ . تناول أدوية سامّة للكبد مثل الميثوتركسات بشكل متزامن . ٩ . تناول أدوية تؤثر على التّوافر الحيوي للريتنوئيدات بشكل متزامن . ١٠ . داء سكري غير مضبوط . ١١ . قصة التهاب بنكرياس . ١٢ . تصلب شرايين

جدول ٣١ استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين (٢)

التبرع بالدّم ممنوع عند المرضى الموضوعين على الأسيترتين

الجدول١٢ :التّقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين (٢)

التّقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين
قبل البدء بالأسيترتين : • **أخذ قصّة مرضيّة مفصلة لاستبعاد مضادات الاستطباب .** • **CBC تعداد الدّم الكامل .** • **اختبارات وظائف الكبد (YGT – ALT – AST – فوسفاتاز قلوية – ALP - بيلوروبين) .** • **معايرة الشّحوم الثّلاثية – الكوليسترول – HDL في المصل .** • **السّكر .** • **كرياتينين المصل .** • **اختبار الحمل .** • **صورة بسيطة X-RAY للعمود الفقري (خلال أوّل ثلاثة أشهر من العلاج في حال كان من المتوقع استمرار العلاج لفترة طويلة) .**
أثناء العلاج بالأسيترتين: • **مراقبة الآثار الجانبيّة الجلديّة المخاطيّة .** • **معايرة الشّحوم الثّلاثيّة – الكولسترول – HDL اختبارات وظيفة الكبد (كل شهر أوّل شهرثم كل ٢ - ٣ أشهر) .** • **كرياتينين المصل (المرضى المسنّون أو المرضى الّذين لديهم قصور كلوي خفيف إلى متوسط) .** • **مراقبة تطوّر فرط التّعظم من خلال الفحص والاستجواب (مرّتين سنويا) ومن خلال X-RAY للعمود الفقري (مرّة سنويا أو كلّ سنتين مرّة عند المرضى الّذين يستخدمونه لفترة طويلة) .** • **اختبار حمل (مرتين سنويا خلال العلاج) .**

جدول ٤٢ التّقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين.

AST: aspartate aminotransferase

ALT: alanine aminotransferase

YGT: gamma glutamyl transpeptidase

HDL: high density lipoproteins بروتينات شحميّة عاليّة الكثافة

- الجرعة البدئيّة عند مرضى الصداف المزمن هي ٠,٥ ملغ / كغ / يوم و يمكن زيادتها حسب الاستجابة السّريريّة والآثار الجانبيّة . (٢)
- الجرعة البدئيّة عند مرضى الأحمريّة الصّدافيّة هي ٠,٢٥ ملغ / كغ / يوم وعند مرضى الصّداف البثري يجب رفع الجرعة للحدّ الأعلى(١ ملغ / كغ / يوم). (٢)

- يعدّ الأسيترتين أقل فعاليّة كعلاج وحيد للصداف اللّويحي المزمن والمشاركة مع المعالجات الأخرى خاصّة: UVB أو العلاج الضوئي UVA يمكن أن يعزّز الفعاليّة .(80)
- وفي إحدى الدراسات عولج ٢٣ % من المرضى بجرعة ٥٠ ملغ من الأسيترتين يوميا لمدّة ٨ أسابيع فحققوا تحسنا بنسبة ٧٥ ٪ في PASI.(81)
- أدى مشاركة العلاج مع العلاج الضّوئي و / أو نظائر فيتامين D3 إلى تحسن كبير في الاستجابة السّريريّ.(٢)
- يصل المريض إلى أقصى فعاليّة علاجيّة بعد ٢ - ٣ أشهر. (٢)
- يعدّ الأسيترتين لوحده علاجا فعّالا في الأحميّة الصّدافيّة والصّداف البثري ، بينماً فعاليته في علاج صداف الأظافر والتهاب المفاصل الصّدافي تعتبر قليلة . (٢)

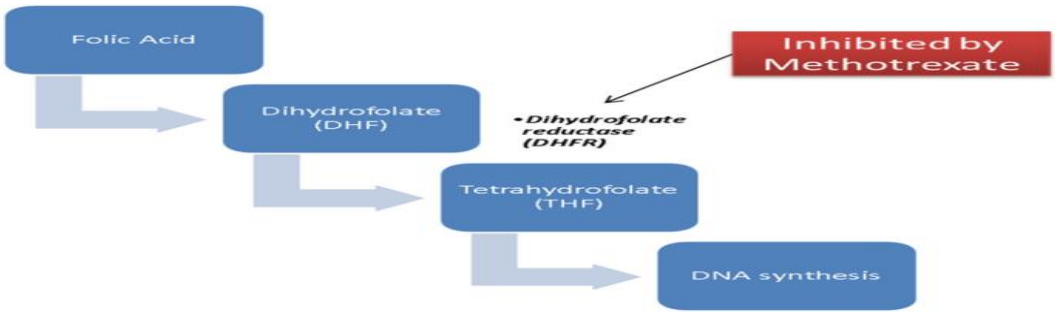
الميثوتركسات :

مقدمة:

- تم ملاحظة فعالية الميثوتركسات MTX (مشابه لحمض الفوليك) في علاج الصداف في بداية s1950، ولكن لم يحصل على موافقة الFDA حتى عام ١٩٧١ في علاج الصداف. (82)
- تأثيره على اللمفاويات (في الجلد والدوران) قد يفسر فعاليته المضادة الصداف .
- يتوزع الميثوتركسات بشكل واسع عبر الجلد لكن اختراقه للحاجزالدماغي الدموي ضعيف.
- يرتبط ال MTX ضمن البلازما بالبروتينات بنسبة ٥٠% والباقي حر يرتبط بشكل غير عكوس مع dihydrofolate reductase. (82)

آلية العمل :

- إنزيمdihydrofolate reductase (DHFR) يحول dihydrofolate الى teterafloate(أي من حالة ثنائية إلى رباعية) وهو أمر ضروري من اجل اصطناع نكليوتيدات thymidylate, purine والتي تدخل بدورها في اصطناع DAN/RNA ، يعتبر MTX مثبط تنافسي لل DHFR يمكن خفض هذا التثبيط بشكل جزئي من خلال تناول حمض الفوليك بشكل مرافق (لتخفيف الآثار الجانبية).(82)



الشكل ١٨ آلية العمل MTX(2)

- يثبط ال MTX انقسام الدورة الخلوية خلال الطورS. (83)
- **يخفض MTX الالتهاب من خلال آليات** مثل: تثبيط اصطناع الوسيط قبل الالتهابي المسمى S-andenyl methionit . (84)

الجرعات :

- يتم إعطاء MTX بجرعة واحدة أسبوعيا تصل إلى ٣٠ مغ بالنسبة للأمراض الجلدية و الرثوية، ويمكن أن يعطي أطباء الأورام جرعة ٢٠-٤٠ مغ/م^{٢} كل ١-٤ أسابيع.
- يتم اللجوء إلى حمض الفولينيك Folinic acid في حال حدوث تسمم بال MTX تثبيط النقي.
- في السابق كانت جرعة الميثوتركسات الكلية تقسم إلى ثلاث جرعات تعطى خلال ٢٤ ساعة (٨ص-٨ م-٨ ص من اليوم التالي) رغم الفوائد النظرية في نظام تقسيم الجرعة من وجهة نظر حركية الدارة الخلوية إلا ان النتائج السريرية متماثله بالنسبة لنظام الجرعة الوحيدة (والتي هي أسهل وأقل إرباكا للمريض والصيدلاني) لذلك يوصي بها حاليا.(82)
- يمكن أعطاء الميثوتركسات حقن عضلي أو تحت الجلد خاصة بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون احتمال ال MTX فمويا أو الذين لديهم احمرية صدافية (قد يحدث نقص امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي) أو لديهم مشكلة بالالتزام.
- يتوافر ال MTX على شكل أقراص٢,٥ ملغ يجب أن يبدأ العلاج بجرعة تجريبية٢,٥-٥ مغ ثم بعد٥-٦ أيام يجري تحليل(تعداد دم كامل)والتحاليل المتعلقة في الكبد يمكن زيادة الجرعة تدريجيا ٢,٥-٥ مغ كل٢-٤ أسابيع حتى حدوث تحسن مرض مع اقل سمية ممكنة .
- بعد تحقيق سيطرة على المرض لمدة ١-٢ شهر على الأقل يمكن إنقاص جرعة ال MTX ٢,٥مغ كل١-٢ أسبوع للوصول إلى أقل جرعة تحافظ على المرض تحت السيطرة.
- الجرعة الأسبوعية التي تعطى لمرضى الصداف عادة ١٠-١٥ مغ (رغم أن استخدام جرعة ٢٥ مغ بالأسبوع امر ممكن باستثناء مرضى القصور الكلوي).(82)
- عموما الجرعة ومدة العلاج قد تكون أعلى وأطول في الصداف بالمقارنة مع الأمراض الرثوية أما بالنسبة لأخذ خزعة للكبد أثناء المتابعة لا يوصى بها روتينيا من قبل أطباء المفاصل بينما بالنسبة لأطباء الجلدية يتم الالتزام بالتعليمات الإرشادية الاخيرة لعلاج الصداف في ٢٠٠٩ .(85)
- لوحظ التّحسن الأوّلي في الصداف اللويحي المزمن بين ١ و٧ أسابيع ويكون أقصى قدر من التّحّسن بعد 12-8 أسبوع من العلاج. (٢)

الاستطبابات :

تم تلخيص الاستطبابات ومضادات الاستطباب في الجدول الاتي

استطبابات و مضادات استطباب الميثوتركسات في الصداف موضحة في الجدول الأتي:	
استطبابات	١ .صداف لويحي مزمن (TBSA أكبر من ١٠-١٥ % أو يؤثر على الحالة االجتماعية أو العمل). ٢ .صداف بثري (موضع أو معمم). ٣ .أحمرية صدافية. ٤ .التهاب مفاصل صدافي (متوسط الشدة إلى شديد). ٥ .صداف أظافر شديد. ٦ .عدم استجابة الصداف على العالجات الموضعية – العالج الضوئي و/أو الريتنوئيدات الجهازية.
مضادات الاستطباب	١ .فقر دم شديد – نقص الكريّات البيض و/أو نقص الّصفيحات. ٢ .شذوذات مهّمة في وظيفة الكبد – التهاب كبد فّعال أو كامن – تليّف كبد – تشمع كبد – تناول مفرط للكحول. ٣ .ضعف وظيفة الكلية (تصفية الكيرياتينين أقل من ٦٠ مل/دقيقة). ٤ .تناول الأدوية التي ترفع مستوى ال MTX في الّدم. ٥ .تراجع الوظيفة الّرئويّة بشكل هام. ٦ .الحمل أو االرضاع. ٧ .التّخطيط للحمل خلال فترة قريبة عند الطّرفين. ٨ .إنتانات شديدة أو إنتانات فّعالة. ٩ .قرحة هضميّة فّعالة (أو التهاب معدة). ١٠.فرط حساسيّة للميثوتركسات. ١١.المرضى غير موثوقين. ١٢.انصباب جنب. ١٣.استخدام الأدوية الّسامّة للكبد بشكل متزامن. ١٤.متلازمات عوز المناعة. ١٥ .العالج الّشعاعي المتزامن

جدول ٥٣ استطبابات ومضادات استطباب استخدام الميثوتركسات

TBSA: area surface body total المساحة الكليّة المصابة من الجسد (2)

التعليمات الارشادية guidelines الموصى بها للمراقبات عند استخدام الميثوتركسات

التحاليل قبل البدء	التحاليل خلال المتابعة	اعتبارات خاصة
■ CBC مع تعداد صفيحات. ■ CMP لوحة تحاليل استقلابية شاملة. ■ اختبار حمل عند النساء بسن الانجاب ■ تحاليل مصلية لالتهابات الكبد A ,B ,C	• CBC مع تعداد صفيحات، AST/ALT بعد جرعة البدء (٢,٥-٥ مغ) • CBC مع تعداد صفيحات، AST/ALT كل أسبوع لمدة ٢-٤ أسابيع وبعد كل زيادة في الجرعة ، ثم شهريا لمدة ٢-٤	حسب الارشادات الحديثة لعلاج الصداف ٢٠٠٩ بالنسبة للمرضى بدون عوامل خطر تليف الكبد يمكن عدم القيام بخزعة الكبد أو خفض تواتر أخذ الخزعات الكبدية بشكل ملحوظ مقارنة مع التوصيات السابقة

■ اختبار HIV(فيروس عوز المناعة المكتسب)اذا كان هناك مؤشر لاحتمال الأصابة	اشهر ثم كل ٣-٤ اشهر اذا كان الوضع مستقر . • BUN (يوريا وكرياتينين الدم)كل ٦-١٢ شهر	*الاخذ بعين الاعتبار تصفية الكرياتينين خاصة عند المسنين

جدول 14 الاستطبابات الارشادية guidelines الموصى بها للمراقبات عند استخدام الميثوتركسات

CMP: comprehensive metabolic pane (لوحة تحاليل استقلابية شاملة بما فيها وظائف الكبد).

(82)BUN: blood urea nitrogen

- **نصح AAD و NPF بالحصول على اختبارات وظائف الكبد في الدم كل شهر إلى ثلاثة أشهر بالإضافة إلى النظر في خزعة الكبد بعد جرعة تراكمية من الميثوتريكسات من ٣,٥ إلى ٤ جرام في غياب عوامل الخطر للسمية الكبدية وبعد كل ١ إلى ١,٥ جرام في وجود عوامل خطر للسمية الكبدية.**(86)

الآثار الجانبية :

يلخص الجدول التالي الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات:

الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات	
• أعراض شخصية : الأكثر شيوعا : غثيان ،اقياء ،ألم بطني ، تعب ، صداع أحيانا : نقص الشهوة الجنسية ، صعف الذاكرة	• **تأثيرات دموية :** تفص الكريات البيضاء نقص صفيحات فقر الدم
• تاثيرات جلدية مخاطية : تأكلات فموية حاصة سمية ضيائية متاخرة مضض و/أو نخر الأفات بسبب الجرعة الزائدة نادرا : شرى ، وذمة وعائية ،التهاب أوعية	• **تأثيرات كبدية :** التهاب كبد تشمع كبد
• تأثيرات رئوية : ذات رئة خلالية (بدء حاد للسعال وضيق النفس)	• **تطور الأجنة :** شذوذات جنينية قحفية وغياب الأصابع
• تأثيرات مسرطنة : زيادة خطر اللمفوما لدى خطر التهاب المفاصل الرثياني . عامل خطر لتطور SCC جلدية لدى المرضى المعالجين بال PUVA.	• **ارتكاس تسممي:** بشكل باكر أثناء العلاج ذات رئة شديدة نزيف هضمي نقص عناصر الدم الشامل(pancytopenia)
• الأخماج الانتهازية : ذات رئة بالمتكيس الكاريني داء المستخفيات داء النوسجات المنتشر حلأ نطاقي منتشر	• **تأثيرات أضافية /غير شائعة :** اعتلال عظمي (ألم ، تخلخل عظام ، كسور) اضطرابات نظم قلبية بطينية خفض عتبة الاختلاج

جدول ١٥الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات(2)

لم يلاحظ زيادة خطر تطور الخباثة في دراسة كبيرة أجريت على مرضى الصداف

الأثار الجانبيّة لاستخدام الميثوتركسات حسب الّشيوع: (الجدول ١٦)

الأثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشيوع		
شائعة	غير شائعة	نادرة
الدموية: نقص الكريّات البيض	**الجلدية:** حساسيّة ضيائيّة حبّصة قرحات فموية **الهضمية:** ارتفاع خمائر الكبد غثيان إقياء anorexia قهم تشمع كبد **الدموية:** نقص صفيحات	**الجلدية:** نخرآفات الّصداف تسريع حدوث العقيدات الجلديّة الّرثويّة **الدموية:** نقص عناصر الّدم الّشامل اضطراب تكاثري لمفاوي (عند مرضى التهاب المفاصل الّرثياني) **المناعية:** إنتانات الرئوية ذات رئة تليّف

جدول ٦٦ الأثار الجانبيّة لاستخدام الميثوتركسات حسب الّشيوع(82)

- يحمي حمض الفوليك(١ ملغ يوميا) من الآثار الجانبية الشائعة التي تظهر بجرعة منخفضة من الميثوتريكسات (مثل الأعراض هضمية). (87)
- **الغثيان**: يعالج المرضى الذين يعانون من الغثيان المرتبط بإعطاء الميثوتريكسات باستخدام مثبطات مستقبلات الهستامين(H2) (على سبيل المثال، الفاموتيدين بجرعة ١٠ إلى ٢٠ ملغ) أو مثبطات مضخة البروتون (على سبيل المثال، الأوميبرازول بجرعة ٢٠ إلى ٤٠). حيث تُستخدم مساء اليوم السابق لتناول جرعة MTX، ويوم تناولها، وصباح اليوم التالي لتناول جرعة MTX الأسبوعية.

و يستفيدون أيضًا من جرعة الأسيد فوليك اليومية.

التهاب الفم : (الخفيف إلى المتوسط) نزيد تدريجياً من جرعة أسيد الفوليك من ١ ملغ يومياً إلى ٢ ملغ أو أعلى (بحد أقصى ٥ ملغ يومياً) ، نضيف اللوكوفورين في المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كاف، وقد يحتاج المرضى الذين يعانون من قرح فموي حاد أيضًا إلى تخفيض جرعة الميثوتريكسات.(87)

- **الطفوح الجلدية :** نقلل جرعة الميثوتريكسات، وفي حال عدم الاستجابة لتخفيض الجرعة نوقف الدواء ، لأنه قد يتطور لتفاعلات فرط الحساسية.
- **السمية العصبية :** الأعراض مثل الصداع الشديد والتعب وصعوبة التركيز قد تتطلب تخفيض الجرعة، وفي بعض المرضى قد نحتاج لإيقاف الدواء.(88)

اضطرابات الدم : نمتنع عن استخدام الميثوتريكسات في المرضى الذين يزيد متوسط حجم الكريات الحمراء (MCV) لديهم عن حوالي ١١٠ ميكرومتر٣، يتم تدبير انخفاض عدد الصفيحات الدموية وقلة الكريات البيض أو فقر الدم عن طريق تخفيض الجرعة، ولكن قد يكون من الضروري وقف العلاج اعتمادًا على شدة الحالة.(89)

لوحظ أن الارتفاع المستمر في MCV قد يكون عاملاً تنبؤيًا لثبيط النقي بسبب عوز الفوليك.(90)

سمية الكبد : تحدث نتيجة أذية مباشرة للخلايا الكبدية من الميثوتريكسات (MTX).

ارتفاعات طفيفة في إنزيمات ناقلات الآمين شائعة، ولكن قد يحدث نادراً تخزين لبيدي في الكبد، ثم تشمع وتليف.

سمية الكبد الشديدة نادرة جدًا مع اتباع المراقبات التالي:

- الفحص قبل بدء العلاج بالميثوتريكسات للكشف عن عدوى فيروس التهاب الكبد B وفيروس التهاب الكبد C.
- المراقبة الدورية لإنزيمات ناقلات الآمين والألبومين.
- الاستخدام المعتاد لمكملات حمض الفوليك اليومية، والتي ترتبط بتقليل خطر زيادة إنزيمات الكبد.
- تقديم المشورة للمرضى بتجنب أو تقليل تناول الكحول أثناء استخدام الميثوتريكسات.

- **التثبيط النقوي :** هو من الآثار الجانبية الرئيسية للميثوتريكسات بجرعات عالية، ولكنها غير شائعة في الجرعات المنخفضة ،ويعتبر التثبيط النقوي أكثر احتمالًا مع وظيفة كلوية غير سليمة .
- **السمية الكلوية :** قد يرتبط استخدام MTX بانخفاض طفيف في تصفية الكرياتينين.(89)
- **تكوُّن العقد الرثيانية** : توضح أن الميثوتريكسات يمكن أن يزيد من العقد الرثيانية لدى بعض مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي (RA).
- **مخاطر سرطان الجلد** : قد أشارت بعض الدراسات إلى أن استخدام MTX في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي أو التهاب المفاصل الصدافي قد يرتبط بزيادة خطر الميلانوما وسرطانات الجلد غير الميلانينية، ولكن عدد الحالات في معظم الدراسات كان صغيرًا.(91)
- يوضح الجدول (١٧) عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات ، قبل وصف الميثوتركسات يجب مناقشة وجود هذه العوامل واستشارة أخصائي الكبد

عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات
١- اختبارات غير طبيعية لوظائف الكبد
٢- قصة إصابة بامراض كبدية تتضمن التهاب كبد B,C
٣- تاول مفرط للكحول اثناء او قبل العلاج
٤- قصة عائلية لمرض كبدي وراثي
٥- الداء السكري
٦- البدانة
٧- ارتفاع شحوم الدم
٨- قصة تعرض لدواء او مواد كيميائية سامة كبدية
٩- نقص تعويض الفولات

جدول ١٧عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات.(92)

اما فيما يخص الاستشارة المقدمة للمرضى الموضعين على الميثوتركسات موضحة في الجدول (١٨)

الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات
النساء :
منع الحمل خلال فترة تناول الميثوتركسات **يمكن أن يسبب الميثوتركسات عيوب ولادية او اجهاض** **يجب استخدام وسائل منع حمل عالية فعالية (مثل حبوب منع الحمل ، الوسائل ضمن الرحم ،الواقي الذكري ، قاتلات النطاف عند الشريك)**
الرجال:
قد يسبب الميثوتركسات نقص في تعداد النطاف **يتواجد الدواء في السائل المنوي** **يجب استخدام وسائل منع حمل عالية فعالية (مثل الواقي الذكري ، قاتلات النطاف ، حبوب منع الحمل ووشائل داخل الرحم عند الشريكة)**

جدول ١٨الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات(82)

يجب على النساء إيقاف الميثوتركسات لمدة شهر واحد على الأقل قبل محاولة الحمل، على الرغم من أن الشركة المصنعة تقترح التوقف عن هذا الدواء ثلاث دورات شهرية كاملة قبل محاولة الحمل وذلك ضروري للتخلص من آثار الميثوتريكسات على الجسم.(93)

استطبابات الميثوتركسات في الأمراض الجلدية :

مسموح استخدام ال MTX لعلاج الصداف من قبل الFDA ، لكن يستخدم عند وجود مرض شديد ومعند.

أمراض جلدية تستجيب على العلاج بالMTX موجودة في الجدول (١٩):

الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات
▪ **الفقاعاني الفقاعي** ▪ **لمفوما جلدية تائية** ▪ **ذئبة جلدية** ▪ **التهاب جلد وعضل** ▪ **داء الناسجات بخلية لانغرهانس** ▪ **حطاطاني لمفاوي** ▪ **البثار الراحي الأخمصي** ▪ **النخالية الشعرية الحمراء** ▪ **النخالية الحزازنية الحادة حماقية الشكل** ▪ **الصداف** ▪ **الصلابة الجهازية**

جدول ١٩الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات(82)

مضادات استطباب الميثوتركسات :

مضادات الاستطباب المطلقة هي الحمل والارضاع

مضادات الاستطباب النسبية تتضمن : مرض كبدي هام ، ارتفاع خمائر الكبد ، تناول الكحول بشكل مفرط ، انتان فعال ، عوز مناعي ، الرغبة في الحمل خلال فترة قريبة .

يجب الحذر وانقاص الجرعة في حال استخدام ال MTXعند المرضى لديهم تراجع في الوظيفة الكلوية.(82)

الاستخدام في الحمل أو الأرضاع :

ممنوع استخدام ال MTX خلال الحمل بسبب تأثيراته المطفرة .

تعتبر الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال الأرضاع الوالدي مضاد استطباب لتناول ال MTX نظرا لإحداثه تثبيط مناعي ، تأخر في النمو ، تأثير مسرطن لدى الأطفال .(94)

جرعات الأم من الميثوتريكسات التي تصل إلى 25ملغ/بالأسبوع ينتج عنها مستويات منخفضة في الحليب، مما دفع بعض المؤلفين إلى ذكر أن حجب الرضاعة الطبيعية لمدة ٢٤ ساعة بعد تناول جرعة منخفضة أسبوعيا من الميثوتريكسات قد يقلل من تركيز الدواء لدى الرضيع بنسبة ٤٠ في المائة. مع ضرورة مراقبة تعداد الكامل للدم.(95)

التداخلات الدوائية :

الأدوية التي ترفع مستويات ال MTX في الدم تتضمن : NSAIDs, salicylates, sulfonamides, chloramphenicol, phenothiazines, phenytoin, tetracyclines .

قد تسبب الريتنوئيدات الجهازية ، تناول الكحول أذية تآزرية للكبد عند مشاركتها مع تناول الMTX.

استخدام الميثوتركسات في الصداف :

- يعتبر الMTX **خط أول في العلاجات الجهازية للصداف**، النسبة المئوية للمرضى الذين يحققون PASI 75 (أي انخفاض ال PASI بقيمة 75%) تتراوح بين 24-60 % بعد 12-16 أسبوع من العلاج .
- تم تقييد استخدامه بعلاج الصداف متوسط الشدة إلى الشديد المعند على العلاجات الموضعية والعلاج الضوئي بسبب تأثيراته الجانبية .
- تسمح التعليمات الارشادية guideline باستخدام الميثوتركسات كعلاج فعال طويل الأمد بشرط المتابعة الحذرة.(٢)

العلاجات المناعيّة الهدفيّة (العلاجات البيولوجيّة):

Targeted immunomodulators (biologic therapies):

مقدمة:

- تمكنت التقانة الجزيئية من تطوير أدوية تستهدف بروتينات معينة متهمة بحدوث الأمراض .

وقد أدى ذلك لعلاج مجموعة متنوعة من الامراض الجلدية المتواسطة مناعيا ، بما في ذلك الصداف ، والتهاب الجلد التأتبي، والتهاب الغدد العرقية المقيح ، فقاع شائع ، الشرى، والأورام اللمفاوية الجلدية B-cell.

- هذه الأدوية يشار إليها باسم **العوامل «البيولوجية»**، تعمل على إيقاف تنشيط الخلايا التائية والتمايز إلى Th1 أو Th2 أو Th17 ، و تثبيط السيتوكينات أو مستقبلاتها أو إشارات داخل خلوية وتثبيط عمل الخلايا البائية.(2)

TNF-α هو سايتوكين يُنتج من قبل خلايا Th1 و الخلية المقدمة للمستضد والخلايا الكيراتينية .

يقوم بتحريض السيتوكينات الإلتهابية الأخرى مثل IFN-γ , IL-2 , IL-1.

وأيضاً يُنظم جزيئات الالتصاق داخل الخلوية على سطح الخلايا البطانية.(2)

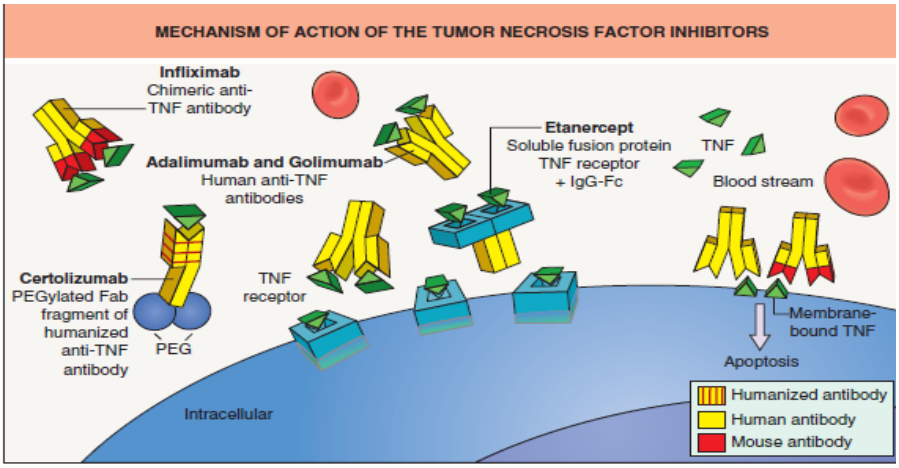
- و **تقيّد العديد من المبادئ التّوجيهيّة استخدامها** فقط للمرضى المحتاجين بشدّة والّذين يكون لديهم مضاد استطباب لاستخدام العلاجات الأخرى الموجودة أو تحسّن غير كاف بعد العلاجات التقليدية أو فشل الاستجابة للعلاجات الجهازيّة الكلاسيكيّة بحيث يجب أن تكون التّوصية الأخيرة في العلاج بسبب ارتفاع تكلفة هذه الأدوية . (٢)
- يحسّن العلاج البيولوجي المرض الجلدي وكذلك التهاب المفاصل الصّدافي (خاصّة مثبطات TNF-α) مع إيقاف تخريب المفاصل لذلك تعدّ مناسبة للمرضى الّذين لديهم مضاد استطباب للعلاج الضّوئي أو العلاجات الجهازيّة أو لم تحقق فعاليّة علاجية.(96)
- إن مثبطات TNF-α و anti-IL-12/23 antibodies لها فعاليّة كبيرة وقدرة على السّيطرة الطويلة على الصّداف . (97)

آلية العمل:

- Infliximab و adalimumab و golimumab و certolizumab pegol هي اضداد أحادية النسيلة، في حين أن etanercept هو بروتين اندماج ثنائي يتكون من الأجزاء خارج الخلوية من مستقبلين TNF (p75) ملتحم بجزء Fc من (IgG1) .
- على الرغم من أن الأربعة اضداد أحادية النسيلة تستهدف TNF البشري،**إلى أن infliximab أضداد وحيدة النسيلة مكون من أجزاء بشرية وفأرية IgG1** بينما adalimumab و golimumab عبارة

عن IgG1 بشري، و certolizumab pegol هو جزء من القطعة Fab البشري مقترن مع بولي ايتيلين غليكول (Peg) (يمكن لجميع مثبطات TNF الارتباط بـ TNF المنحل وحصر مستقبلاته) . (98)

يوضح الشكل التالي آلية عمل مثبطات TNF :



الشكل21 ألية عمل مثبطات العامل المنخر للورم TNF.(2)

- يتم إنتاج الكثير من TNF- α الموجودة في اللويحة الصدافية بواسطة الخلايا المتغصنةالجلدية (CD11c) والبالعات (CD-163) ومن الواضح أن TNF- α يزيد من استجابة Th1 في الالية الالتهابية،
- قد تلعبTNF- α دورًا مهما في تنشيط DC وإنتاجها IL-23، وهو سيتوكين مهم في تنشيط TH1.(99)

الجدول الآتي يبيّن العلاجات البيولوجيّة المتوافرة تجاريّا حاليّا : (الجدول ٢٤)

COMMERCIALLY AVAILABLE BIOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS

Biologic agent	Target	Molecule	Approved*
Etanercept	TNF-α†	Human fusion protein	FDA + EMA
Infliximab	TNF-α‡	Chimeric antibody	FDA + EMA
Adalimumab	TNF-α‡	Human antibody	FDA + EMA
Ustekinumab	p40 subunit of IL-12/23	Human antibody	FDA + EMA
Secukinumab	IL-17A	Human antibody	FDA + EMA
Ixekizumab	IL-17A	Humanized antibody	FDA + EMA
Brodalumab	IL-17 receptor	Human antibody	FDA + EMA
Guselkumab	IL-23	Human antibody	FDA

*By registration authorities for the treatment of psoriasis as of July 2017. Biosimilar products, e.g. adalimumab-atto, etanercept-szzs, infliximab-dyyb, are also commercially available.
†Soluble form.
‡Soluble form and transmembrane TNF receptor.

Table 8.15 Commercially available biologic agents for the treatment of psoriasis. See Ch. 128 for details. EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

جدول ٧ العوامل البيولوجيّة المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصّداف (٢)
EMA: European Medicines Agency وكالة الدّواء الأوروبيّة
FDA : Food Drug Administration هيئة الغذاء والدّواء

مضادات الاستطباب:

- يمنع استخدام كل مثبطات TNF في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية المعروف على دواء معين، ويمنع استخدام infliximab عند المرضى الذين لديهم حساسية من البروتينات الفأرية.
- تجنب هذه الادوية لدى المرضى الذين يعانون من انتانات فعالة ، أورام خبيثة، قصور القلب الاحتقاني (خاصة إذا كان غير مستقر)، أو تصلب متعدد .(100-101)

استطبابات و مضادات استطبابات العلاجات البيولوجيّة موضّحة في الجدول الآتي:

استطبابات و مضادات استطبابات العلاجات البيولوجيّة		
الاستطبابات	**الاستطبابات العامة**	١. مرضى الصداف متوسط الشدة إلى الشديد وبحاجة إلى علاج جهازي . ٢ . مرضى التهاب المفاصل الصدافي خاصة الذين فشِلت لديهم الأدوية الموضعية للروماتيزم بتعديل المرض .
	الاستطبابات الحصرية	مرضى الصداف المتوسط إلى شديد والذين لايبدون استجابة على العلاجات الموضعية – العلاج الضوئي – العلاجات الجهازية الكلاسيكية بسبب ضعف فعاليتها أو لديهم مضاد استطباب لها .
مضادات الاستطباب	١. إنتان جرثومي – فيروسي – فطري هام . ٢ . سلّ فعّال . ٣ . رد فعل تحسّسي اتجاه العلاجات البيولوجيّة . ٤ . قصّة التهاب كبد فيروسي (HBV – HCV) ٥. المرضى المثبّطون مناعيا . ٦ . الحمل (مثبّطات TNF-a - Ustekinumab – secukinumab فئة B خلال الحمل) . ٧ . الإرضاع . ٨ . وجود خباثة خلال ال ٥ سنوات السّابقة (لا تتضمن BCC أو SCC جلديّة مفردة تم علاجها بشكل كاف) . ٩ . التعرض المزمن للشمس أو العلاج الضّوئي . ١٠ . تحذيرات و احتياطات خاصّة عند استخدام كل من مثبّطات TNF-a – IL-17مثبّطات Ustekinumab	

جدول ٢٠ استطبابات و مضادات استطباب العلاجات البيولوجيّة (٢)
ممنوع أخذ اللّقاحات الحيّة عند المرضى الّذين يتلقون العلاجات البيولوجيّة للصداف

الاثار الجانبية :

الانتانات:

- يحدث لدى المرضى المعالجين بمثبطات TNF انتانات منتشرة و انتهازية مثل داء المستخفيات ، الفطار الكرواني(Coccidioidomycosis) و الليستريا (listeriosis) وذات الرئة بال Pneumocystis jiroveci ، كما قد يحدث لديهم زيادة خطورة الإصابة بالانتانات الفطرية.(102)

- في دراسة تحليلية لـ ٢٠ تجربة عشوائية (المجموع n = 6810) من العلاج بمثبطات TNF للصداف أو التهاب المفاصل الصدافي على مدى فترات ١٢-٣٠ أسبوعًا لم تجد أي ارتباط بين استخدام هذه العوامل و خطر الإصابة بالانتانات (بشكل عام أو خطير) بالنسبة لمختلف أوقات المتابعة.(103)
- **وبالنسبة للاختبارات الموصى بها للمرضى الذين يتلقون مثبطات TNF:**

مشتق البروتين المعدل (PPD) ،اختبار إطلاق IFN-γ (IGRA) و/أو صورة الأشعة السينية للصدر (مثلاً في حالة تثبيط المناعة أو قصة إصابة بالسل) كخط قاعدي و (عادة) يتكرر سنويا خلال العلاج.

- يجب أن يتلقى المرضى المصابون بالسل الكامن غير المعالج مضادات السل قبل العلاج بمثبطات TNF.(2)
- لوحظ إعادة تفعيل التهاب الكبد B أثناء تلقي مثبطات TNF لدى المرضى الحاملين لفايروس التهاب الكبد B المزمن (أيHBsAg إيجابي) ، لذلك يجب تقييم الاصابة بفيروس التهاب الكبد B قبل العلاج.
- لا يبدو عمومًا أن مثبطات TNF لها تأثير سلبي على الحمل الفيروسي أو نشاط التهاب الكبد في مرضى الصداف المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن HCV. (104)

خطر الإصابة بالأورام الخبيثة

- قدرة مثبطات TNF على زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة أمر مثير للجدل، وقد يعتمد على المرض الذي يتم علاجه بهذه الأدوية.
- ارتبط العلاج بمثبطات TNF لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي بزيادة تقريبا ثلاثة أضعاف من خطر الإصابة باللمفوما والأورام الخبيثة.(105-106)
- ولكن من المعروف أن هؤلاء المرضى لديها قابلية عالية للإصابة باللمفوما بسبب تلقيهم لعلاجات أخرى مثبطة للمناعة .
- لم تظهر معظم الدراسات زيادة في خطر الإصابة بأورام خبيثة داخلية أخرى لدى استخدام مثبطات TNF.(107)
- ومع ذلك، دراسة واحدة أظهرت خطرًا متزايدًا للإصابة بأورام خبيثة قوية مرتبطة باستخدام etanercept في التهاب الأوعية العديد الحبيبومي. (108)
- يعتبر تطور **سرطانات الجلد غير الميلانينية والميلانوما** أكثر شيوعا في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي المعالجين بمثبطات TNF. (109)
- كما لوحظ تزايد خطر الإصابة بلمفوما كبدية طحالية تائية الخلايا لدى المراهقين والشباب المصابين بأدواء الأمعاء الالتهابية و تلقوا إنفليكسيماب بالمشاركة مع الأزاتيوبرين أو ٦-ميركابتوبورين .(110)

- على الرغم من أن معدل الإصابة بالأورام الخبيثة كان أعلى لدى الأطفال، لكن الدور المحتمل للأدوية الأخرى وكذلك الامراض التي يعانون منها(وخاصة أدواء الأمعاء الالتهابية IBD والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA)، حالت دون اثبات علاقة مثبطات TNF-α بالأورام .(111)

المناعة الذاتية

- يرتبط العلاج بمثبطات TNF بزيادة احتمالية تطوير اضداد للنوى واضداد لـ dsDNA. تظهر علامات وأعراض الذئبة الحمامية الجلدية والجهازية (SLE) في المرضى الذين تلقوا مثبطات TNF، ولكن هذه الاعراض تراجعت عند وقف المعالجة . (112-113)
- على العكس من ذلك، أبلغ عن عدة حالات حدث فيها تحسن ملحوظ في الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة بعد العلاج etanercept. (114-115)
- ليس من الضروري تقييم الاضداد الذاتية قبل أو أثناء العلاج بمثبطات TNF، ومع ذلك قد يكون تطوير اضداد النوى مرتبطًا بفقدان فعالية مثبطات TNF.(116)

الأمراض المزيلة للنخاعين:

- استخدم etanercept في الأصل كعلاج للتصلب المتعدد، لكن لوحظ في بعض الحالات ظهور أو تفاقم التصلب المتعدد أو أمراض إزالة النخاعين الأخرى.(100)
- خفت أعراض التصلب المتعدد على الرغم من استمرار العلاج عند بعض المرضى.
- لذلك يفضل تجنب استخدام مثبطات TNF في المرضى الذين لديهم تاريخ من التصلب المتعدد أو أمراض أخرى تنزع للنخاعين.(2)

قصور القلب الاحتقاني:

سجلت حالات من تفاقم او تطور قصور القلب الاحتقاني عند المعالجين بمثبطات TNF .

لذلك، يوصى بتجنب العلاج بمثبطات TNF في المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية غير مستقرة.(2)

الارتكاسات الجلدية:

- تم وصف مجموعة متنوعة من ارتكاسات الجلد المرافقة لاستخدام مثبطات TNF **تشمل** الطفوح الأكزيمائية والتهاب الجلد الحزازاني وغيرها .(120)
- هناك تقارير عن تطوير صداف حديث في مرضى ليس لديهم تاريخ سابق للصداف، و تظاهرت غالبًا بشكل بثار راحي اخمصي . (117)
- قد يتطور التهاب الأوعية الصغيرة الجلدية وأدواء الأمعاء الحبيبومية interstitial (IGD) granulomatous dermatitisأيضًا في المرضى الذين يخضعون لمثبطات TNF. (118)

- يمكن أن يرتبط التهاب المفاصل الرثياني بحد ذاته بالتهابات الأوعية و IGD .(119)

اللقاحات:

يُمنع استخدام اللقاحات الحية في المرضى الذين يتلقون مثبطات TNF .

فعالية اللقاحات لدى هؤلاء المرضى غير معروفة، ولكن تم توثيق استجابة مناعية للقاحات الأنفلونزا والمكورات الرئوية.(121)

يوصى بتطعيم المرضى (وخاصة الأطفال) بجميع اللقاحات قبل بدء العلاج بمثبطات TNF .



الشكل 22 اندفاع صدافي الشكل بعد العلاج بمثبطات TNF (بثار راحي أخمصي بعد العلاج بال infliximab)

يوضح الجدول التالي التقييم المنصوح به للمرضى الذين تلقوا معالجة هدفية :

التقييم المنصوح به للمرضى الذين يتلقون المعالجة الهدفية للأمراض الجلدية	
القصة المرضية والفحص السريري	
القصة الدوائية كاملة : تتضمن الأدوية السابقة والأدوية الحالية والحساسية الدوائية	
فحص سريري كامل : مع الأخذ بعين الاعتبار القصة – المخاطر- الأعراض – العلامات وأيضا : • **السل والانتانات الحادة والمزمنة.** • **الخباثة .** • **الاضطرابات العصبية .** • **لـ مثبطات TNF: قصور قلب احتقاني.** • **لـ ustekinumab : تصلب عصيدي.** • **لـ rituximab :اضطرابات نظم .** • **لـ brodalumab :اكتئاب وأفكار انتحارية.** • **لـ مثبطات IL-17 :أدواء أمعاء الالتهابية .** • **لـ rituximab وtofacitinib :عوامل خطر لانثقاب الأمعاء .**	
التحاليل المخبرية	
قبل المعالجة	**خلال المعالجة**
• **IGRA / PPD و/أو الأشعة السينية على الصدر (مثلاً في حالة تثبيط المناعة أو قصة للإصابة بالسل)**	• IGRA / PPD و/أو الأشعة السينية للصدرسنويا . • CBC و CMP كل 3-12 شهر

• **CBC و CMP** • **اختبارات مصلية لالتهاب الكبد B وC** • **مصلية HIV** • **لـ tofacitinib/ JAK inhibitors: بروفايل شحوم.**	• لـ tofacitinib/ JAK CBC/CMP:inhibitors و بروفايل شحوم خلال 2-1 شهر وثم كل 3 شهر.

جدول ٢١التقييم الموصى به للمرضى المتلقين العلاجات المناعية الهدفية للاضطرابات الجلدية

ينبغي إعطاء اللقاحات الموصى بها قبل بدء العلاج،

مع إعطاء اللقاحات الحية قبل ٢-٤ أسابيع على الأقل من بدء العلاج ،

لا ينبغي إعطاء لقاح Bacillus Calmette-Guérin (BCG) في السنة السابقة للبدء أو السنة التي تلي العلاج بالأستكينوماب.(2)

Etanercept

مقدمة:

Etanercept (Enbrel®) و etanercept-szzs (Erelzi™) هما بروتينات اندماج تتكون من قطعة خارج خلوية لمستقبل TNF مندمج مع قطعة Fc من IgG1 البشري. (122)

الاستطبابات:

- تمت الموافقة على Etanercept لعلاج الصداف اللويحي المتوسط إلى الشديد لدى البالغين منذ عام ٢٠٠٤ والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ٤ و ١٧ عامًا منذ عام٢٠٠٦
- يحقق تقريبا ٣٠-٦٠٪ من المرضى تحسنًا بنسبة ٧٥٪ في مشعر (PASI)؛ كما حدث تحسن ملحوظ في التعب والاكتئاب. (123-124)
- تشمل الاستطبابات الأخرى المعتمدة لـ etanercept : التهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار اللاصق لدى البالغين بالإضافة إلى JIA عند الأطفال الذين تبلغ أعمارهم ≤٢ سنوات.

و استخدم أيضا في التهاب الجلد والعضل، الذئبة الحمامية الجلدية، الحزاز المسطح ، الأمراض الفقاعية المناعية (خاصة فقاعاني الأغشية المخاطية الندبي)، ادواء العدلات (تقيح الجلد المواتي) التهاب الغدد العرقية، انحلال البشرة السمي ، GVHD. (114-125-126)

- ذكرت عدة حالات نجاحه في **علاج الساركوئيد** لكنه فشل في تحسين التظاهرات الجهازية للمرض.(127)

جرعات:

- الجرعة المعتمدة للصداف اللويحي المتوسط إلى الشديدة هي ٥٠ ملغ مرتين أسبوعيا للأشهر ٣ الأولى، يليها ٥٠ ملغ أسبوعيا.

الجرعة الموصى بها لصداف الأطفال هي ٠,٨ ملغ/كغ (كحد أقصى ٥٠ ملغ) أسبوعياً

المشاركات العلاجية :

- أجريت دراسة على مشاركة anakinra مع etanercept للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثياني لم يلاحظ أي زيادة في الفعالية ولكن زيادة كبيرة في الانتانات.(128)
- كذلك استخدام Etanercept مع NBUVB أضاف فائدة علاجية دون زيادة في الأثار الجانبية .(129-130)

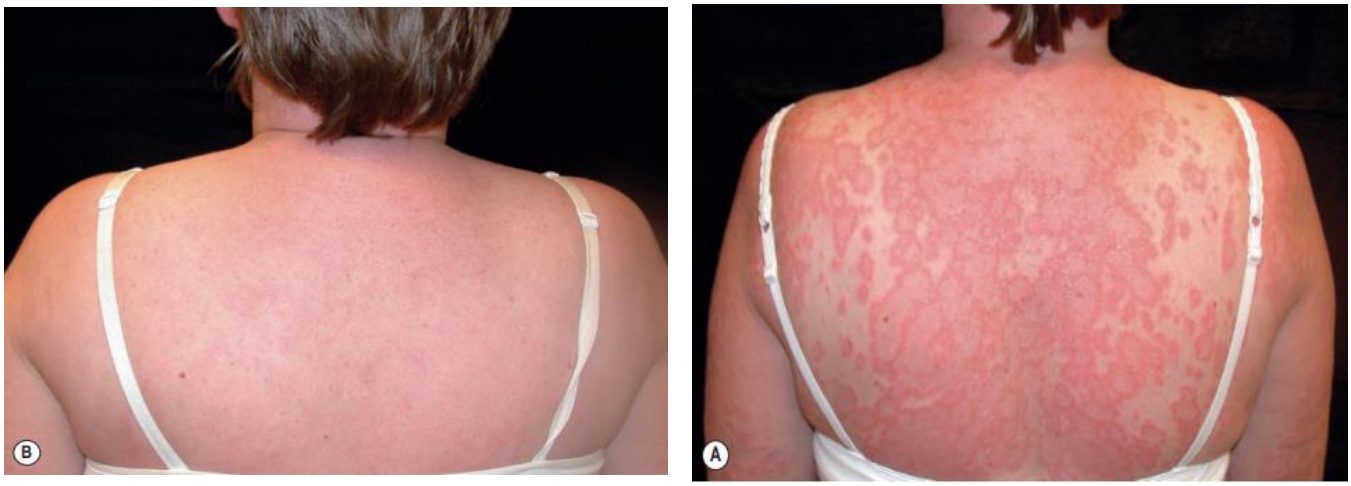


الشكل 23 الارتكاس الجلدي الحاصل في موضع حقن Etanercept

الاستخدام أثناء الحمل:

Etanercept فئة الحمل B .

اقترح تجنب etanercept ومثبطات TNF الأخرى بعد الثلث الأول. (131)



الشكل 24 استجابة ممتازة لمريضة صداف قبل (A) وبعد(B) إعطاء etanercept

infliximab

dyb (Inflectra®) و infliximab Abda (Renflexis®) هي أضداد وحيدة النسيلة بشرية فأرية ، وهدفها هو TNF البشري.(132)

الاستطبابات

- تمت الموافقة على Infliximab لعلاج البالغين المصابين بالصداف اللويحي الشديد المزمن .

يكون في بداية عمله سريع بالمقارنة مع مثبطات TNF الأخرى ،ويحقق تقريبا (٧٥-٨٥٪) من المرضى انخفاضًا بنسبة ٧٥٪ في نتيجةPASI .(133)

- تمت الموافقة على إنفليكسيماب أيضًا لعلاج البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدافي ومرض كرون والتهاب القولون التقرحي والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار اللاصق، وهومفيد في تقيح الجلد المواتي.(134)
- يعد علاجا فعالًا لداء الساركوئيد، والتهاب الشفة الحبيبومي، وداء بهجت، ومختلف التهابات الاوعية، والنخالية الشعرية الحمراء، والتهاب المفاصل الارتكاسي، والبثار تحت الطبقة المتقرنة ، و GVHD، ومتلازمة جوغرين، وداء الناسجات الشبكي متعدد المراكز.(135)

جرعات:

- في المرضى الذين يعانون من الصداف اللويحي يكون نظام infliximab النموذجي ٥ ملغ/كغ يتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي البطيء في ٠ و ٢ و ٦ أسابيع، ثم كل ٨ أسابيع.
- قد يكون فقدان الفعالية مع مرور الوقت مرتبطًا بتطوير اضداد للأجزاء الفأرية أو أضداد للنوى .(136-137)

آثار جانبية محددة:

- تحدث التفاعلات المتعلقة بالتسريب لدى١٥٪ من المرضى بينما التفاعلات الشديدة(ولا سيما التآق) لاتتجاوز ١٪ ، ويمكن تقليلها عن طريق تباطؤ معدل التسريب أو مشاركة الدواء مع الميثوتريكسات أو الآزاتيوبرين أو الكورتيكوستيروئيدات .
- **تشمل الأعراض المرتبطة بها**: الحمى والقشعريرة والحكة الشرى وألم الصدر وانخفاض ضغط الدم وضيق التنفس.(٢)

موانع الاستخدام :

تم تصنيف Infliximab على أنه فئة الحمل B ، ولا يوصى بإعطائه للأمهات المرضعات.

Adalimumab

مقدمة

Adalimumab (Humira®) و adalimumab-atto (Amjevita®) هما اضداد وحيدة النسيلة بشرية IgG1 مع خصوصية لل TNF البشري. (138)

ألية العمل :

(Humira)هو IgG1 اضداد موجهة ل TNF- α فقط بشري بالكامل، وهذا يمنع تفاعل TNF- α مع TNFR(P55أوP75) وبالتالي يمكنه تدمير الخلايا التي تعبر عن TNF- α على سطحها.

ذروة تركيزه هو ١٣١ ساعة، متوسط عمره النصفي حوالي ١٢ يوم.

يبدو أنه لا يوجد تأثير للجنس أو الوزن على تركيزاته المصلية .

يُعتقد أن استقلابه يتم عن طريق تحلل البروتين .(2).

الاستطبابات:

- تمت الموافقة على Adalimumab لعلاج الصداف اللويحي المتوسط إلى الشديد لدى البالغين ،وحقق ٥٠-٨٠٪ من المرضى تحسن في نتيجة PASI بنسبة 75%.(132)
- تمت الموافقة عليه أيضًا لعلاج التهاب الغدد العرقية المقيح لدى البالغين، حيث حقق ٤٠-٦٠٪ من المرضى انخفاضًا بنسبة ٥٠٪ في الخراجات وعدد العقيدات الالتهابية مع انخفاض في عدد النواسير.(139)
- **تشمل الاستطبابات المعتمدة أيضا** : التهاب المفاصل الصدافي والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار اللاصق وداء كرون لدى البالغين بالإضافة إلى مرض JIA و Crohn لدى الأطفال ≤٢ سنوات و ≤٦ ، على التوالي.
- كما وردت تقارير عن نجاح علاج أداليموماب للصداف البثري (140)، وداء الساركوئيد، وتقيح الجلد المواتي، وداء بهجت، و التهاب جلد وعضل.
- Adalimumab أظهر فعالية ممتازة لصداف الأظافر.(132)
- لم توافق إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)على استخدامه في علاج الصداف عند الأطفال ،ولكن اجريت دراسة استخدم فيها adalimumab على ١١٤ مريضًا تتراوح أعمارهم بين ٤ و ١٨ عامًا مصابين بصداف لويحي شديد ومتوسط الدرجة ، بطريقة ١:١:١ لتلقي أي من adalimumab،حسب المجموعات التالية:
  - ٠,٨ ملغ/كغ كل أسبوعين، بعد جرعة تحميل قدرها ٠,٨ ملغ/ كغ في الأسبوع ٠،
  - ٠,٤ ملغ/كغ كل أسبوعين، بعد جرعة تحميل من ٠,٤ ملغ/كغ في الأسبوع ٠،

■ ٠,١ إلى ٠,٤ ملغ/كغ من الميثوتريكسات أسبوعياً لمدة ١٦ أسبوعا.

كانت معدلات الاستجابة بتحقيق PASI-75 حسب **الأسبوع ١٦** هي ٥٨%، ٤٤٪، و ٣٢٪ في ٠,٨ ملغ /كغ، و ٠,٤ ملغ/كغ كل أسبوعين، و مجموعات الميثوتريكسات على التوالي. وصل هذا إلى أهمية إحصائية عند مقارنة مجموعة ٠,٨ ملغ/كغ بالميثوتريكسات.

جرعات:

- يتم إعطاء جرعة تحميل أولية قدرها ٨٠ ملغ، يليها ٤٠ ملغ في اليوم ٨ ثم ٤٠ ملغ كل أسبوعين.
- النظام المعتمد لالتهاب الغدد العرقية المقيح جرعة تحميل ١٦٠ ملغ،٨٠ ملغ في اليوم ١٥، ثم ٤٠ ملغ أسبوعيًا بدءًا من اليوم ٢٩.
- جرعة الأطفال المعتمدة لـ JIA هي إعطاء كل أسبوعين ١٠ ملغ أو ٢٠ ملغ أو ٤٠ ملغ للأطفال الذين يزن ١٠-١٤ كغ، ١٥-٢٩ كغ، أو ≤٣٠ كغ على التوالي.
- يعود سبب فقدان فعاليته العلاجية بمرور الوقت إلى إنتاج اضداد للـ adalimumab وأيضا تطور اضداد للنوى ويمكن تقليلها عن طريق الإعطاء المتزامن لجرعة منخفضة أسبوعيًا من الميثوتريكسات .(116)

الآثار الجانبية:

الآثار الجانبية المشتركة مع مثبطات TNF الأخرى، بما في ذلك خطر الإصابة بالمتفطرات والفطور، تمت مناقشتها أعلاه. (141)

قد يؤدي الإعطاء المشارك لمعدلات المناعة الأخرى مع adalimumab إلى زيادة خطر الإنتانات ولذلك يجب تجنبه.(142)

على الرغم من أن الشركات المصنعة لم تذكر أي موانع للاستخدام، إلا أن adalimumab لم تتم دراسته بشكل كافٍ في المرضى الذين تقل أعمارهم عن أربع سنوات والوزن أقل من ١٥ كغ ،لذلك يفضل تجنب استخدامه في هذه الفئة العمرية كإجراء وقائي. (95)

الاثار الجانبية لاستخدام Adalimumab
• **ارتكاس موقع الحقن**
• **صداع**
• **طفح جلدي**
• **خطر الإصابة بانتانات خطيرة، ولا سيما تفعيل سل كامن، (انتانات فطرية، وهيستوبلاسموز، وداء الليستريات، وداء الرشاشيات الرئوي، وذات الرئة بالمتكيس الرئوي.)**
• **تطور أضداد للـ adalimumab**
• **ارتفاع فوسفوكيناز الكرياتينين وناقلات الآمين**
• **تفاقم أو تطور قصور القلب الاحتقاني**
• **المتلازمة الشبيهة بالذئبة**
• **لمفوما**
• **تثبيط نقوي**
• **تفاقم أو تطوير التصلب المتعدد/الأمراض العصبية.**

جدول ٨٢ يوضح الاثار الجانبية لاستخدام Adalimumab . (143)

المراقبات:

- تعداد الدم الكامل واختبارات وظائف الكبد اليوريا والكرياتينين: كخط قاعدي، ثم شهريًا لمدة ثلاثة أشهر، وبعد ذلك كل ثلاثة أشهر.
- السل الكامن قبل بدء العلاج (صورة شعاعية للصدر).
- اجراء dsDNA سنويا.
- علامات أو أعراض للقصور القلب الاحتقاني.
- علامات وأعراض تفاعلات فرط الحساسية.
- علامات أو أعراض الأورام الخبيثة، بما في ذلك الفحص الدوري للجلد (144).

توصي الدراسات الحديثة بالحفاظ على مستويات مصلية لل adalimumab ما بين ٥ إلى ٨ ملغ/مل.(143)

Adalimumab ولقاح الكورونا:

يمكن استمرار العلاج بمثبطات TNF، مثبط مستقبلات anti-IL-6، مثبطات IL-1، مثبطات IL-17، IL-12/23، ومثبطات السيتوكين الأخرى دون تعديلات على العلاج مع لقاح الكورونا. ومع ذلك، يفضل إيقاف هذه الأدوية (حسب نشاط المرض) لمدة أسبوع إلى أسبوعين بعد كل جرعة لقاح.(146)

Adalimumb في الحمل والأرضاع :

يصنف Adalimumab على أنه فئة الحملB . سلامته أثناء الرضاعة غير معروفة.

تشير الدرسات الحديثة إلى أن حقن adalimumab للأم ينتج عنه مستويات منخفضة في حليب الأم، ونظرًا لأن adalimumab هو جزيء بروتيني كبير، فمن المحتمل أن يتم تدميره جزئيًا في الجهاز الهضمي للرضيع هذا مايجعل امتصاصه ضئيل .

وكذلك أشارت أن Adalimumab غير قابل للكشف في مصل بعض الرضع وبالتالي لا يؤثر سلبًا على الرضيع.لذلك يعتبر معظم الخبراء أن استخدام adalimumab مقبول أثناء الرضاعة الطبيعية. (145)

تشير الدراسات الحديثة أن استخدام مثبطات TNF طوال فترة الحمل قلل من خطر تطور هجمات خلال الحمل ولم يلاحظ على الأمهات المعالجين خطورة على الحمل والجنين (أي ولادة جنين ميت أوانخفاض الوزن عند الولادة والولادة المبكرة). (147-148)

ينصح بانتظار أسبوعين بعد الولادة لاستئناف العلاج بالadalimumab لتقليل الانتقال إلى الرضيع.(149)

Certolizumab

Certolizumab pegol (Cimzia®) هو جزء من القطعة Fab من ضد أحادي النسيلة بشري مقترن مع Peg موجه ل TNF البشري.

تمت الموافقة عليه لعلاج التهاب المفاصل الصدافي والتهاب المفاصل الرثياني وكرون.

بالنسبة لالتهاب المفاصل الصدفي، يتم إعطاء ٤٠٠ ملغ في الأسابيع ٠ و ٢ و ٤، يليها ٢٠٠ ملغ كل ٢ أسابيع أو ٤٠٠ ملغ شهريًا للصيانة .(150)

مثبطات الانترلوكين 12/23- والانترلوكين -23:

آلية العمل :

Ustekinumab هو ضد وحيد النسيلة IgG1 البشري يرتبط بقوة مع تحت الوحدة p40 التي يتقاسمها IL-12 و IL-23.

IL-12 له دور حاسم في تطوير خلايا Th1 وتنشيط الخلايا NK، في حين أن IL-23 ضروري لتوليد خلايا Th17 .

Guselkumab, risankizumab, tildrakizumab. هذه الأضداد موجهة لتحت الوحدة P40 في IL-23 .

الاستطبابات:

تمت الموافقة على Ustekinumab و guselkumab لعلاج البالغين المصابين بالصداف اللويحي المتوسطة إلى الشديدة، مع تحقيق ٦٥-٨٠% من المرضى تحسنًا ٧٥% في نتيجة PASI.(151-152)

تمت الموافقة على Ustekinumab أيضًا للبالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدافي وداء كرون.

وكذلك في التهاب الغدد العرقية المقيح و تقيح الجلد المواتي.(152)

جرعات :

لعلاج الصداف، يتم إعطاء Ustekinumab كحقنة تحت الجلد تبلغ ٤٥ ملغ أو للمرضى الذين يزيد وزنهم عن ١٠٠ كغ، ٩٠ ملغ ؛ يتم إعطاؤه في الأسبوعين ٠ و ٤، ثم كل ١٢ أسبوعًا.

مضادات الاستطباب :

يُمنع استخدام مثبطات Ustekinumab ومثبطات IL-23 في المرضى الذين يعانون من حساسية معروفة لهذه الادوية ، ويجب تجنبها في المرضى الذين يعانون من انتانات فعالة خطيرة أو أورام خبيثة.

الآثار الجانبية :

- يرتبط Ustekinumab بزيادة معدل الإصابة بداء المبيضات الجلدية المخاطية (~ ٥٪ من المرضى) وخطر محتمل للإصابة بانتانات شديدة ومنتشرة (المتفطرات والسالمونيلا) .
- لكن دراسات تحليلية ودراسة متابعة مدتها ٥ سنوات لم تجد زيادة كبيرة في مخاطر أمراض القلب والوعية الدموية MACEs المرتبطة باستخدام هذه الاضداد.(153-154)
- تم تسجيل مريض تطورت لديه الفرفرية الشبكية إلى نخر جلدي على الساق بعد العلاج ustekinumab.(155)

مثبطات Interleukin-17:

مقدمة :

في الوقت الحالي، تمت الموافقة على ثلاثة مثبطات IL-17 لعلاج الصداف: ixekizumab و secukinumab، اللذان يستهدفان IL-17A، و brodalumab الذي يحصر مستقبل IL-17 A .

مضادات الاستطباب:

يتم منع استخدام مثبطات IL-17 في المرضى الذين لديهم حساسية معروف لهذا للدواء أو مكوناته.

يجب استخدام هذه الأدوية بحذر في المرضى الذين يعانون من انتانات مزمنة أو ادواء الأمعاء الالتهابية

،يعد استخدام brodalumab مضاد استطباب لدى المصابين بداء كرون

الآثار الجانبية الرئيسية:

- التاثيرات الجانبية الأكثر شيوعًا هي التهاب البلعوم الأنفي وانتانات الجهاز التنفسي العلوي وتفاعلات الحقن.(156-158)
- الإصابة بمبيضات جلدية مخاطية، في الفم أو الفرج، في ~ ٥٪ من المرضى .(157-159)
- وهذا يعكس الدور المهم لـ IL-17 في الدفاع ضد المبيضات. (160)
- عادة ما تكون هذه العدوى خفيفة أو متوسطة .(157)

الأبريميلاست Apremilast و العلاجات الجهازيّة الأخرى

Apremilast and other systemic therapies :

أبريميلاست هو مثبّط phosphodiesterase 4 inhibitor وهو يمنع تدرك AMP الحلقي بواسطة الخلايا المناعيّة والّذي بدوره ينقص التّفعيل المناعي ككلّ عند مرضى الصّداف . (٢)

يؤدي الأبريميلاست إلى تحسن PASI 75 عند ثلث مرضى الصّداف كما أنه يقلّل الحكّة بشكل ملحوظ.(٢)

بقيّة العلاجات الجهازيّة المفيدة في الصّداف موضّحة في الجدول الآتي و هي تستخدم بشكل أقل من الأدوية السّابقة:

العلاجات الجهازيّة الإضافيّة الّتي سجّلت فوائد في تدبير الصّداف	
الدّواء	الآثار الجانبيّة
Apremilast أبريميلاست 30 ملغ مرتين يوميا	اضطراب هضمي ، التهاب البلعوم الأنفي ، صُداع ، نقص وزن ، اكتئاب(عند 1% من المرضى تقريباً)
Fumarates فيوماريتس (111)	اضطراب هضمي ، صُداع ، تعب ، أذيّة كلويّة ، تَوهُّج ، متلازمة فانكوني ، اعتلال المادة البيضاء الدّماغيّة المُتقدِّم عديد البؤر (نادر)
Mycophenolate mofetil ميكوفينولات موفيتيل (112)	اضطراب هضمي، فقر دم ، نقص الكريّات البيض ، نقص الصّفيحات ، إنتانات انتهازيّة ، عِسر تبوّل ، دوار ، أرق ، طنين
oral calcitriol كالسيتريول فموي (113) 0.5 – 3 ميكروغرام باليوم	فرط كالسيوم الدّم ، فرط كالسيوم البول
6-Thioguanine 40 -160 مغ/ اليوم	تثبيط نقي ، سُميّة كبديّة، انزعاج هضمي
Hydroxyurea هيدروكسي يوريا	فقر دم ، فرط تصبغ ، آفات شبيهة بالتهاب الجلد والعضل ، قرحات السّاق ، حاصّة ، نقص الكريّات البيض ، نقص صفيحات ، التهاب كبد ،أذيّة كلوية ، خباثات ، لوكيميا حادة

جدول ٩٣ العلاجات الجهازيّة المفيدة في الصّداف(2)

الخطة العلاجية :

اعتبارات عامّة :

- قبل التّفكير في علاج محدد لمريض الصّداف من المهمّ استبعاد العوامل المفاقمة مثل: الإنتانات البؤريّة والأدوية والشّدّة النّفسيّة . (٢)
- **كما أنّه من المهم تقييم جوانب شدّة المرض خاصّة :(161)**

الأماكن المصابة ودرجة الحمامى والقساوة والوسوف للآفات الجلديّة وهي تستخدم للبحث العلمي **PASI**(الجدول ٢).(٢)

- يمكن تقييم تأثير الصّداف على جودة الحياة من خلال استبيانات مثال: Quality Dermatology Life Index [DLQI], Skindex-29. (2)

يجب معرفة مضادات الاستطباب النّسبيّة والمطلقة خاصّة في حال العلاج الضّوئي والأدوية الجهازيّة.(٢)

العلاج بالأدوية الموضعيّة:

- يعدّ العلاج الموضعي الخط الأوّل في الصّداف الخفيف إلى المتوسّط ، لا يمنع ظهور الصّداف في أماكن أخرى. (٢)

كما تم تقييم دليل فعاليّة العلاجات الموضعيّة المختلفة في تحليلات حديثة كما يلي: (162)

و تبيّن أنّ الكورتيكوستيروئيدات الموضعيّة القويّة جدّا أكثر فعاليّة من مشابهات فيتامين د٣ (2).calcipotriene

أثبت نجاح العلاج بقطران الفحم في الصّداف اللّويحي المزمن والصّداف الرّاحي الأخمصي وصداف الفروة حيث كانت معظم لويحات الصّداف المزمنة تتحسّن بعد شهر واحد ويبقى المرضى في حالة هجوع لفترة أطول من العلاجات الموضعيّة الأخرى للصداف . (163)

في دراسات مرجعيّة :وجد أنّ الأنثرالين قلّل من شدّة الصّداف خلال ٤ ـ ٨ أسابيع بالمقارنة مع الدّواء الغفل(placebo) .(164)

ينصح بالعلاجات المشاركة للغالبيّة العظمى من المرضى وذلك لأنّها تزيد الفعاليّة و تقلّل الآثار الجانبيّة :(165)

- تزيد مشاركة الكالسيبوترين والكورتيكوستيروئيدات الفائقة القوّة كلا من الاستجابة السّريريّة والتّحمّل بالمقارنة مع استخدام أيّ منهما لوحده . (166)
- وفي حال عدم حدوث استجابة كافية أو تخريش يمكن استخدام نظير فيتامين د ٣ أو استخدام التّازاروتين كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع كورتيكوستيروئيد موضعي . (٢)
- **بالنسبة لعلاج الصيانة:** يمكن استخدام نظائر فيتامين د ٣ الموضعيّة يوميا بشكل آمن ولفترة طويلة ،وإذا كانت الاستجابة العلاجيّة غير كافية يمكن تطبيق متقطع للكورتيكوستيروئيد الموضعي (مرّة أو مرتان أسبوعيا) أن يكون مفيدا . (٢)

يلخص الجدول التالي تدبير الصداف في أماكن خاصة :

تدبير الصداف في مواقع خاصة	
الموقع	**علاجات عملية**
الفروة	إزالة الوسوف بتطبيق حمض الصّفصاف Salicylic Acid الموضعي بتركيز ١٠-١٥% . تطبيق ستيروئيد موضعي قوي أو فائق القوّة (إما لوحده أو بالمشاركة مع calcipotriene على شكل دهون Lotion - هلام – غرغرة gel – شامبو foam – Shampoo)
الوجه – المنطقة الأربية – الأبط وبقية ثنيات الجسم	خط أول: ستيروئيد موضعي ضعيف . خط ثان: مثبّطات الكالسينورين الموضعيّة (١٠٠) أو calcitriol / tacalcitol كمشاركة مع ستيروئيد موضعي ضعيف

جدول ١٠ تدبير الصداف بمواقع خاصة

العلاج الضّوئي والأدوية الجهازيّة الكلاسيكيّة:

- تكون العلاجات الموضعيّة غير فعالة عند مرضى الصّداف المتوسّط إلى الشّديد . (٢)
- **من خلال دراسة تحليلية :** حصلت ال PUVA على أعلى نسبة من الشّفاء وهي تبلغ (٧٠ ٪) تليها UVB بنسبة (٦٧,٩ %) ثم السّيكلوسبورين (٦٤ ٪) . (167)

■ **كما أوضح الممارسون مبادئ توجيهيّة للممارسة أوصت بالتّسلسل التّالي للعلاج:**

UVB ثمّ PUVA ثمّ الميثوتركسات ثمّ الأسيترتين ثمّ السّيكلوسبورين ثمّ العلاج البيولوجي .(167)

- يجب أخذ مضادات الاستطباب المطلقة والنّسبيّة بعين النّظر عند اختيار العلاج الجهازي. (٢)
- يعدّ الميثورتكسات مضاد استطباب عند المرضى الّذين لديهم إفراط في استهلاك الكحول ومرضى التهاب الكبد النشط بينما السّيكلورسبورين هو مضاد استطباب عند مرضى القصور الكلوي وارتفاع التّوتر الشّرياني.(٢)

■ **بعض التّوصيات العامّة:**

- إذا كانت الاستجابة للعلاجات الموضعيّة غير مرضيّة يكون الخط التّالي هو العلاج الضّوئيNBUVB وإذا لم يحدث تحسّن كافي أو إذا لم يتحقق هجوع لمدّة طويلة عندها يجب اختيار واحدة من الطرق العلاجيّة التي ذكرت سابقا (مع النّظر إلى عوامل الخطر الفردية). (٢)
- ينبغي ألّا يستخدم السّيكلوسبورين كعلاج صيانة في حين يمكن استخدام الميثورتكسات – الأسيترتين – الفومارات كعلاج طويل الأمد (حيث أن الفومارات متوفر فقط في بعض الدّول الأوربية).
- يستطب العلاج بالعلاجات البيولوجيّة إذا لم يبد العلاج بالأشعة والعلاج بالأدوية الجهازيّة الكلاسيكيّة.(٢)

كيفية مشاركة العلاجات:

أهداف العلاجات المشاركة :تحسين الاستجابة السّريريّة وتقليل الآثار الجانبيّة،وتعتبر بعض المشاركات مضاد استطباب لكونها غير آمنة . (٢)

المشاركات المفيدة:

نشرت مشاركات عدّة فيما يتعلّق بالعلاجات الموضعيّة: (162-165)

- لوحظ إنّ مشاركة الكالسيبوترين مع الكورتيكوستيروئيد الموضعي الفائق القوّة أكثر فعاليّة من استخدام أي منهما كعلاج وحيد .
- كما لوحظ تحسن في الفعاليّة عند مشاركة / كالسيبوترين- سيكلوسبورين / و / كالسيبوترين – أسيتريتين / وذلك بالمقارنة مع العلاج الوحيد . (168-169)
- كذلك مشاركة الأسيترتين مع الكالسيبوترين وكان ذلك أكثر فعالية و يسمح لجرعة أقل من كلا الدّوائين وذلك بالمقارنة مع العلاج الأحادي . (٢)
- و تتميّز مشاركة الكالسيبوترين و PUVA بأنّها تنقص من الجرعة التّراكميّة للأشعة فوق البنفسجيّة المطلوبة و تعزّز الفعالية وذلك بالمقارنة مع العلاج الأحادي . (٢)

- المشاركة بين etanercept (٢٥ملغ تحت الجلد مرّة واحدة أسبوعيا) مع الأسيترتين فعّالة مثل etanercept(25ملغ تحت الجلد مرّتين أسبوعيا) . (170)

مشاركات مضاد استطباب و مشاركات ذات استخدام مقيّد :

- تحمل مشاركة الأسيترتين والسيكلوسبورين خطر تراكم السّيكلوسبورين وذلك لأنّه يعتمد على جملة السّيتوكروم P450 الّذي يتمّ تثبيطها بواسطة الأسيترتين . (٢)

- كما لوحظ زيادة حدوث SCC في المرضى المعالجين بالسّيكلوسبورين و PUVA إما بشكل متزامن أو متعاقب(PUVAيليه السّيكلوسبورين) لذلك تعدّ مشاركة السّيكلوسبورين و PUVAمضاد استطباب.(170)
- تعدّ مشاركة **قطران الفحم مع PUVA مضاد استطباب** بسبب إحداثها سميّة ضيائيّة شديدة . (٢)
- و تشكّل **مشاركة السّيكلوسبورين والميثوتركسات خطرا كبيرا** لأنّ كليهما مثبطين للمناعة ومع ذلك تمّ استخدام هذه المشاركة بنجاح من قبل أطباء المفاصل وأثبتت فعاليتها من دون آثار جانبية كبيرة . (٢)
- كما يشارك الميثوتركسات والأسيترتين عند المرضى الّذين فشلت جميع العلاجات لديهم وعلى الرّغم من أنّ هذه المشاركة فعّالة للغايّة ولكن ذكرت حالات سميّة كبديّة شديدة.(171)

التطورات المستقبلية والعلاجات:

حتى الآن المقاربة التّدريجيّة لنموذج علاج الصّداف تبدأ بالعلاجات الموضعيّة ثم العلاج الشّعاعي أو الأدوية الجهازيّة الكلاسيكيّة وبالنّهاية العلاج البيولوجي . (٢)

حديثا استخدمت أدوية تستهدف (مثبطات IL-20، IL-22، GM-CSF)، وأدوية أخرى تستهدف :

JAK1/2 inhibitors, protein kinase C inhibitors, p38 kinase inhibitors. (2)

Janus kinase (JAK) : يلعب دور هام في تنظيم الاشارات الخلوية والتكاثر الخلوي والتمايز والموت الخلوي المبرمج ، ولهذا استخدمت مثبطات JAK في الأمراض التكاثرية والمناعية .

حيث وافقت FDA على استخدام مثبطاتJAK في التهاب الفقار اللاصق والصداف والحاصة البقعية والأكزيما التأتبية.(172)

أكدت دراسات حديثة فعالية مثبطات JAK في علاج الصداف اللويحي المتوسط للشديد، حيث أظهرت أن Tofacitinib أكثر فعالية وأمان من باقي مثبطاتJAK (peficitinib و solcitinib و baricitinib و abrocitinib و deucravacitinib).(173)

القسم العملي

القسم العملي

أولا : خلفيات الدراسة:

١. مبررات الدراسة:

دراسة بدائل علاجية للصداف اللويحي المتوسط للشديد المعند على العلاج متوفرة وفعالة وتأثيرات جانبية قليلة وتطبيق سهل .

٢. هدف الدراسة:

دراسة فعالية وأمان إضافة أداليموماب الى الميثوتركسات في علاج الصداف المتوسط للشديد ومقارنة الأثار الجانبية بينهما.

٣. طرق ومواد الدراسة:

- **نوع الدراسة:**

دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة غير معماة.

- **مكان الدراسة:**

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي – جامعة دمشق.

- **مدة الدراسة:**

عام كامل

- **تكاليف الدراسة:**

لا يوجد.

- **عينة الدراسة:**

لتحقيق أهداف الدراسة تم اختيار عينة من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية -جامعة دمشق بشكوى الصداف الشائع المتوسط للشديد الذين حققوا معايير القبول ، وتم تحديد حجم العينة بحسب القانون التالي:

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

اعتماداً على الموقع التالي (www.powerandsamplesize.com)

حيث:

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

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

وفي دراستنا تم تقدير مستوى الثقة ب95% وهو مستوى ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.

P: نسبة انتشار المرض لدى المرضى المراجعين.وتبين أن نسبة انتشار المرض في المجتمع المدروس هي 0.02 نطبق المعادلة السابقة فنجد أن حجم العينة المطلوب (٤٠) حالة حيث تم توزيعهم على طريقتي المعالجة، وعند البدء بالمعالجة انسحب مريضين قبل نهاية الشهر الثاني من المعالجة.

تم أخذ العينة من مرضى الصداف المتوسط إلى الشديد المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الذين يحققون المعايير التالية:

- **معايير الدخول في الدراسة :**
  - أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه.
  - صداف لويحي متوسط لشديد يشمل اكثر او يساوي ١٠%من مساحة الجسم BSA(body surface area) مع PASIاكثر او يساوي ١٠.
  - عدم تلقي علاجات جهازية سابقة للصداف او في اخر٦ اشهر.
  - صداف لويحي مشخص منذ سنة على الأقل.
  - استقرار اللويحات شهرين على الأقل.
  - عدم وجود حساسية على العلاج المطبق .
  - رجال ونساء >١٨ سنة

- **معايير الاستبعاد من الدراسة :**
  - الحمل والإرضاع
  - كحولية
  - أمراض مزمنة مثل أمراض كلوية ، أمراض كبدية ،امراض قلبية ، دموية ،اضطرابات مخبرية .
  - وجود سرطانات ، امراض مزيلة للنخاعين ، الاضطرابات التكاثرية النقوية
  - وجود إصابة فعالة للسل او إصابة فيروسية (HIV،HCV ,HBV,)
  - من لم تتحقق لديهم معايير القبول.

- **طريقة الدراسة :**

في الزيارة الأولى: تم إطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة لديه وغياب شروط الاستبعاد وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة، حساب مساحة الآفات BSA ، حساب شدة المرض PASI، ومشعر DLQIمع تصوير فوتوغرافي للآفات وذلك في كل زيارة.

حساب مشعر PASI: كما وضح الجدول 25 في الصفحة 69

حساب مشعر مساحة سطح الجسم المصاب BSA: من خلال قاعدة التسعات(في الصفحة70)

حساب مشعر جودة الحياة DLQI: موضح في الصفحة 71

وأجريت تحاليل قاعدية (cbc و وظائف كبد و كلية(AST,ALT,TG,CHOL,ALB ,Ur,Cr) –تفاعل سلين –صورة صدر –التهاب الكبد HIV- CوB –اختبار حمل عند النساء)

- استشارة قلبية وعصبية قبل البدء بالعلاج.
- سيتم طلب توقيع موافقة مستنيرة من كل مريض على حدى بعد شرح بنودها بشكل واضح.

بعدها تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بطريقة عشوائية (1 : 1) بين المجموعتين حيث:

١. المجموعة الأولى (مجموعة المشاركةADA+MTX):

٢٠ مريض : معالج بالاداليموماب + 10mg ميثوتركسات ، انسحب من المجموعة مريضان ليصبح عدد المرضى 18(بسبب صعوبة الالتزام بالتابعة كل أسبوعين)

تم إعطاء أداليموماب تحت الجلد بجرعة ٨٠ مغ بالاسبوع الأول ثم ٤٠ مغ في الأسبوع الثاني ثم ٤٠ مغ كل أسبوعين مع مشاركة بجرعة ١٠ مغ ميثوتركسات أسبوعيا

٢. المجموعة الثانية (مجموعة الميثوتركسات):

٢٠ مريض : معالج بالميثوتركسات ،انسحب من المجموعة مريض ليصبح العدد 19(لرغبته بالانجاب)

- تم البدء بجرعة(٧,٥ -١٠) ملغ أول أسبوع ثم رفعت الجرعة ل ٢,٥ملغ كل اسبوع لأسبوعين حتى الوصول لجرعة لا تتجاوز ٢٥مغ و يوقف العلاج إذا حدثت تأثيرات جانبية خطيرة أو شذوذات مخبرية خطيرة.

المراقبات أثناء العلاج :

تم متابعة المرضى وتقييم PASI , BSA , DLQI كما يلي :

تم حسابPASI , BSA في الأسابيع التالية : ٢-٤-٦-٨-١٢-١٦-٢٠-٢٤-٢٨

وكذلك تم تقييم DLQI في الأسابيع : 0 - 12 - 28

- **مجموعة المشاركة(ADA+MTX):**

أجري cbc كل أسبوع اول شهر
وتحاليل وظائف كبد وكلية قبل كل جرعة من Adalimumab

- **مجموعة الميثوتركسات :**

أجري cbc كل أسبوع اول شهر ثم كل أسبوعين الشهر التالي ثم كل شهر

أجري وظائف كبد (AST,ALT) كل شهر مع وظائف كلية كل ٤ شهور

تم تعديل (تخفيض او إيقاف)الجرعات اذا حدثت اضطرابات للقيم المخبرية:

- AST,ALT (ارتفاعها اكثر من ٣ اضعاف)
- CBC (HB <9 ,Wbc<1500, PLT < 100000)وذلك حسب مايراه الطبيب مناسبا.

- أجريت خزعة كبد في حال تجاوزت الجرعة التراكمية ٣,٥غ .
- سمح خلال الدراسة استخدام الفوليك أسيد +المطريات + Antihistamine أو شامبو حاوي على القطران
- التـأكيد على منع الحمل خلال الدراسة لدى الاناث لمدة 6 اشهر بعد انتهاء العلاج .

وزوجات الذكور لمدة 3 اشهر بعد انتهاء العلاج .

تقييم الأثار الجانبية في كلا المجموعتين :

التأثيرات الهضمية – الأنتانات الفيروسية – الحكة – الصداع –الاضطرابات المخبرية .

معالجة البيانات وتحليلها

١,١. أداة الدراسة:

الأساليب الإحصائية المستخدمة:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V25) وجرى التحليل الاحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- الجداول التكرارية (Frequency Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس (كالجنس – القصة العائلية .....).
- المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts) لتوضيح تطور المشعرات خلال جلسات المراجعة.
- المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) وتم حسابها للمتغيرات الكمية (الرقمية) كالعمر وعمر المرض و.....
- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة الجنس (ذكر – أنثى) حسب طريقتي العلاج (المشاركة – الميثوتركسات).
- اختبار ت ستيودنت (T-Test): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الكمي (الرقمي)، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: استخدم في الدراسة الحالية لمقارنة بين متوسط العمر أو العمر عند البدء بالإصابة حسب طريقتي العلاج (المشاركة – الميثوتركسات).

تدل قيمة P-value:

فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

- **أخلاقيات البحث :**

تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه والطرق العلاجية الممكنة والتأثيرات الجانبية المتوقعة والإجابة عن كافة تساؤلاته بوضوح وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء وأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقع من قبل المريض والباحث.

تقييم PASI (4)

مشعر PASI (psoriasis area severity index):

يعمل على قياس شدة ومساحة الصداف يتم من خلال تقييم الحمامى والجساوة والوسوف والمساحة في المناطق التشريحية الأربعة (الرأس – الجذع – الأطراف العلوية – الأطراف السفلية) من خلال عملية حسابية تعتمد على تقييم الفاحص لذلك يعتبر مشعر شخصي.

يحمل تقييم من 0 الى 72 .(3).

وفي دراستنا تم ادخال مرضى صداف لويحي مع PASI ≥10

يوضح الشكل التالي طريقة حساب PASI :

CALCULATION OF THE PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX				
Severity of psoriatic lesions				
[0, none; 1, slight; 2, moderate; 3, severe; 4, very severe]				
	Head	*Trunk*	*Upper limbs*	*Lower limbs*
Erythema	0 to 4	0 to 4	0 to 4	0 to 4
Induration	0 to 4	0 to 4	0 to 4	0 to 4
Scaling	0 to 4	0 to 4	0 to 4	0 to 4
Total score = ❶	Sum of the above	Sum of the above	Sum of the above	Sum of the above
Area of psoriatic involvement				
[0, none; 1, <10%; 2, 10 to <30%; 3, 30 to <50%; 4, 50 to <70%; 5, 70 to <90%; 6, 90–100%]				
Degree of involvement = ❷	0 to 6	0 to 6	0 to 6	0 to 6
Multiply ❶ × ❷	❶ × ❷	❶ × ❷	❶ × ❷	❶ × ❷
Correction factor for area of involvement = ❸	0.10	0.30	0.20	0.40
❶ × ❷ × ❸	A	B	C	D
A + B + C + D = total PASI				

Table 8.2 Calculation of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). The PASI ranges from 0 to 72.

يوضح الجدول ٢٥طريقة حساب مشعر PASI(2)

تم تعريف نتائج المعالجة بالاعتماد على تغيير قيمة PASI بين بداية ونهاية الدراسة كالتالي :

- ✓ **أقل من ٥٠ فشل استجابة .**
- ✓ **Pasi 50(أي تحسن مشعر PASI بنسبة 50%) يعتبر تحسن بسيط.**
- ✓ **Pasi 75 (أي تحسن مشعر PASI بنسبة 75%) يعتبر تحسن جيد.**
- ✓ **pasi 90 (أي تحسن مشعر PASI بنسبة 90%) تحسن ممتاز.**
- ✓ **Pasi 100(أي تحسن مشعر PASI بنسبة 100%) شفاء تام .**

مشعر مساحة سطح الجسم BSA(body surface area)

يقييم هذا المشعر مساحة سطح الجسم المصابة بقاعدة التسعات بحيث يعطى لكل منطقة تشريحية رقم محدد :

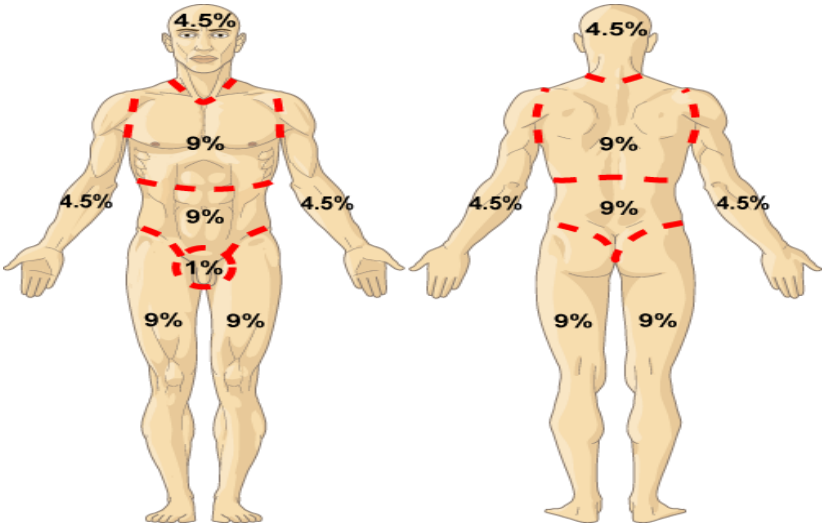
الرأس :٩% - الجذع الأمامي : ٩ × ٢% – الجذع الخلفي : ٩×٢% - الأطراف العلوية : ٩×٢% – الأطراف السفلية : ٩×٤% - المنطقة التناسلية ١% .(174)

الصداف متوسط الشدة : BSA(10-14%)

صداف شديد : BSA ≥15%

وفي دراستنا تم أدخال مرضى الصداف المتوسط للشديد الذين يحملون BSA ≥ 10%

كما موضح في الشكل التالي :



الشكل25 مشعر المساحة الكلية المصابة BSA

DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI) 1+2

- توزيع استبيان مؤلف من ١٠ أسئلة تقيس الأعراض (سؤال واحد) –المشاعر (سؤالان) – الفعاليات اليومية (سؤالان) – أوقات الفراغ (سؤالان) – العمل / المدرسة (سؤال) – العلاقات (سؤالان) – المعالجة (سؤال).
- و تشير القيم الأعلى إلى نتيجة أسوء – يجيب المريض على الأسئلة بحسب الأيام السبعة الماضية.

النقاط :

نقاط كل سؤال تكون كالتالي :

- كثير جدا : ٣ نقاط.
- كثير : ٢ نقطة.
- قليل : ١ نقطة .
- معدوم : ٠ نقطة.
- ليس له أي صلة بالموضوع : ٠ نقطة.
- السؤال ٧ (يمنع من العمل أو الدراسة) : ٣ نقاط.

← يحسب DLQI بجمع هذه النقاط لكل سؤال و ينتج عنه ٣٠ كحد أعظمي و ٠ كحد أدنى .(175).

كيفية تفسير نقاط DLQI:

١-٠ لا تأثير على حياة المريض.

٥-٢ تأثير قليل على حياة المريض.

١٠-٦ تأثير متوسط على حياة المريض.

٢٠-١١ تأثير كبير جدا على حياة المريض.

٣٠-٢١ تأثير كبير للغاية على حياة المريض.

النتائج :

توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج :

٢. وصف العينة المدروسة:

بلغ عدد أفراد العينة المشتركين في الدراسة (40) مريض، انسحب مريضان من المجموعة الأولى ومريض من المجموعة الثانية، أما البقية فلم ينسحب منهم أحد طيلة فترة الدراسة ليبقى عدد أفراد العينة المشتركين في الدراسة الحالية (37) مريض، موزعين على مجموعتي العلاج. وفيما يلي وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:

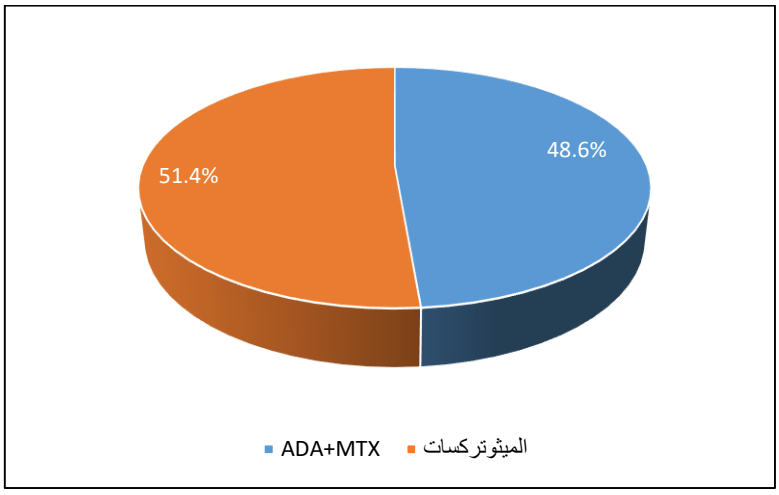
٢,١. وصف العينة حسب مجموعة العلاج:

الجدول رقم (١) يبين التوزع التكراري والنسبي حسب مجموعة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مجموعتي العلاج

نوع العلاج	التكرار	النسبة المئوية	Chi-Square Tests	
			Chi-Square	P-Value
ADA+MTX	18	48.6%	.027	.869
الميثوتركسات	19	51.4%		
المجموع	**37**	**100%**		

توزع أفراد العينة إلى مجموعتي علاج، الأولى تلقت علاج باستخدام (الاداليموماب +ميثوتركسات ١٠ملغ) بنسبة (48.6%)، أما المجموعة الثانية تلقت العلاج باستخدام (الميثوتركسات) بنسبة (51.4%)، وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.869) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (١) يبين التوزع النسبي حسب نوع العلاج



٢,٢. وصف العينة حسب الجنس:

الجدول رقم (٢) يبين التوزع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس وفقاً لمجموعتي العلاج

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			ADA+MTX	الميثوتركسات		Chi-Square	P-Value
الجنس	ذكر	العدد	9	10	19	0.026	0.873
		النسبة المئوية	50.0%	52.6%	51.4%		
	أنثى	العدد	9	9	18		
		النسبة المئوية	50.0%	47.4%	48.6%		
المجموع		العدد	18	19	37		
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%		

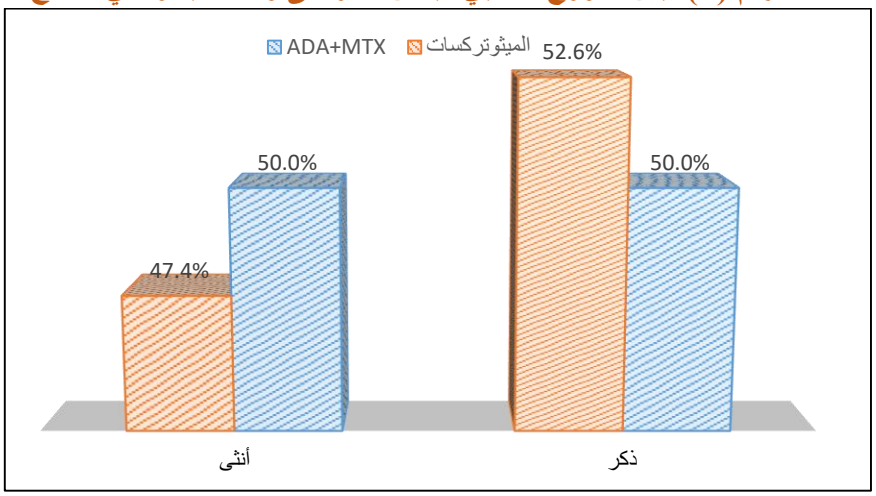
توزع أفراد العينة إلى ذكور وإناث وفقاً لمجموعتي العلاج، فكانت نسبة الذكور في العينة المدروسة (51.4%)، مقابل (48.6%) من الإناث.

أما في مجموعة الدراسة (الاداليموماب+ ميثوتركسات) فكان (50%) ذكور و(50%) من إناث.

وفي مجموعة الدراسة (الميثوتركسات) كان (52.6%) من أفرادها ذكور و(47.4%) من أفرادها إناث.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.873) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٢) يبين التوزع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



٣,٢. وصف العينة حسب مدة المرض:

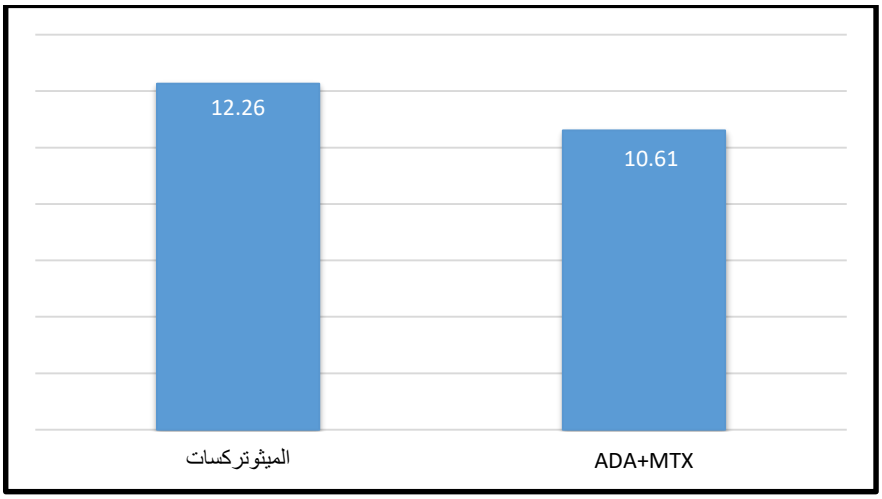
الجدول رقم (٣) يبين المتوسط والانحراف المعياري لمدة المرض وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لنوع العلاج

مدة المرض بالسنوات	نوع العلاج	N	Mean	Std. Deviation	Independent T-Test	
					t	P-Value
	ADA+MTX	18	10.61	4.913	-1.095	0.281
	الميثوتركسات	19	12.26	4.254		

من الجدول السابق نجد أن متوسط مدة المرض لدى أفراد العينة في مجموعة العلاج (ADA+MTX) (10.61±4.913) سنة، أما في مجموعة العلاج (الميثوتركسات) بلغ متوسط مدة المرض بالسنوات (12.26±4.254) سنة.

وبإجراء المقارنة بين متوسط مدة المرض حسب مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.281) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط مدة المرض حسب مجموعتي الدراسة (ADA+MTX - الميثوتركسات) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (٣) يبين متوسط مدة المرض وفقاً لمجموعتي العلاج



٣,٢. وصف العينة حسب عمر المريض:

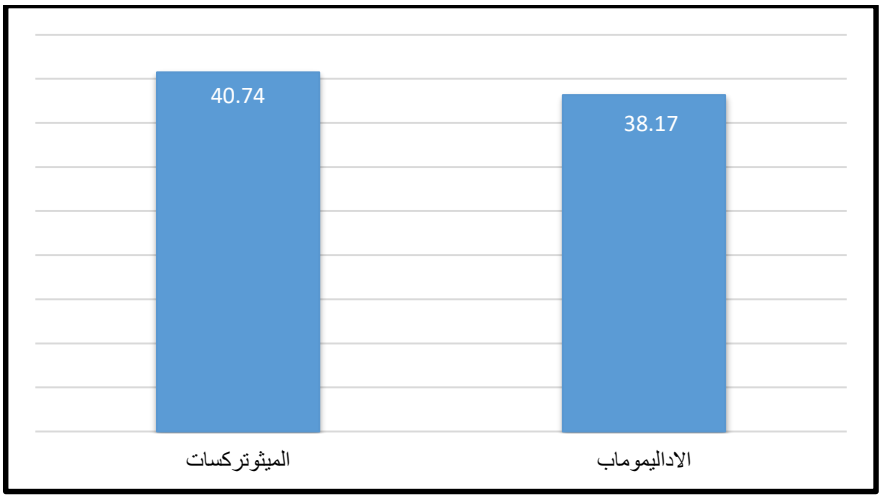
الجدول رقم (4) يبين المتوسط والانحراف المعياري لمدة المرض وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		Std. Deviation	Mean	N	نوع العلاج	
P-Value	t					
0.483	-0.709	11.779	38.17	18	ADA+MTX	العمر
		10.262	40.74	19	الميثوتركسات	

من الجدول السابق نجد أن متوسط عمر المرضى لدى أفراد العينة في مجموعة العلاج (ADA+MTX) (38.17±11.779) سنة، أما في مجموعة العلاج (الميثوتركسات) بلغ متوسط عمر المرضى بالسنوات (40.74±10.262) سنة.

وبإجراء المقارنة بين متوسط عمر المرضى حسب مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.483) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عمر المرضى حسب مجموعتي الدراسة (ADA+MTX - الميثوتركسات) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم(4) يبين متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



٣. مشعرات الدراسة:

تمت دراســـة تقييم شـــدة المرض، وجودة الحياة، وإجراء التحاليل اللازمة في الزيارة الأولى، ثم تمت دراسة متابعة المرضى عبر الـ(PASI – BSA - DLQ)، لمعرفة تطور المرض خلال فترة الدراسة، ثم تمت مقارنة متوسط تطور كل مجموعة من مجموعتي الدراسة:

١,٣. BSA:

الجدول رقم (5) متوسط تطور BSA خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لمقارنة المتوسطات حسب مجموعتي الدراسة

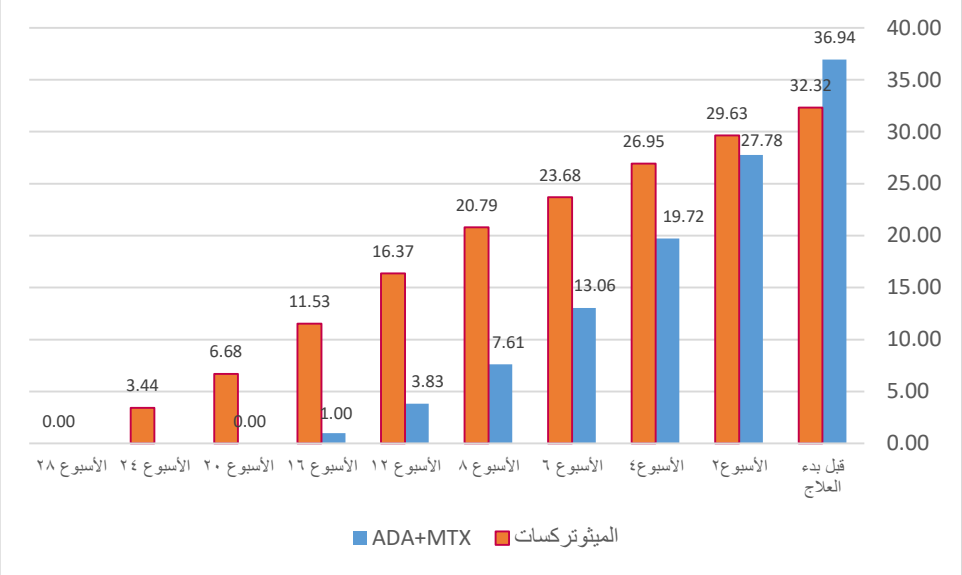
28	24	20	16	12	8	6	4	2	0	
0.00	0.00	0.00	1.00	3.83	7.61	13.06	19.72	27.78	36.94	ADA+MTX
0.00	3.44	6.68	11.53	16.37	20.79	23.68	26.95	29.63	32.32	الميثوتركسات
-	-	-	-3.880	-6.979	-6.856	-4.611	-2.593	-0.603	1.176	T
-	-	-	0.001	0.001	0.001	0.001	0.014	0.550	0.247	P-Value

تمت مقارنة متوسط تطور BSA خلال فترة الدراسة بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) في بداية الدراسة والزيارة الأولى، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط BSA قبل البدء بالدراسة وفي الزيارة الأولى بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات.

بعد الأسبوع الثاني بالدراسة تمت مقارنة متوسط BSA، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) خلال فترة الدراسة، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط BSA بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات بعد الأسبوع الثاني من الدراسة.

نلاحظ في الأسبوع 20 أن متوسط مشعر BSA لدى مجموعة (ADA+MTX) كان (0) أي شفاء جميع المرضى.

الشكل رقم (5) متوسط تطور BSA خلال فترة الدراسة حسب مجموعتي الدراسة



PASI .2.٣:

الجدول رقم (6) متوسط تطور PASI خلال فترة الدراسة وقيمة المعنوية لمقارنة المتوسطات حسب مجموعتي الدراسة

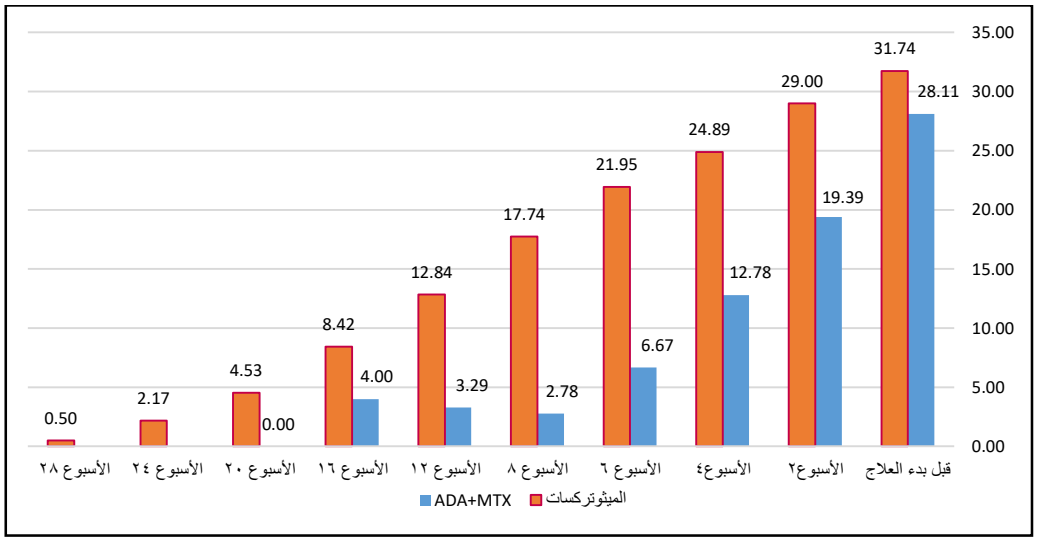
الأسبوع	0	2	4	6	8	12	16	20	24	28
ADA+MTX	28.11	19.39	12.78	6.67	2.78	3.29	4.00	0.00	0.00	0.00
الميثوتركسات	31.74	29.00	24.89	21.95	17.74	12.84	8.42	4.53	2.17	0.50
T	-1.168	-3.701	-5.753	-8.094	-9.846	-5.167	-2.878	-	-	-
P-Value	0.251	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	-	-	-

تمت مقارنة متوسط تطور PASI خلال فترة الدراسة بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) في بداية الدراسة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI قبل البدء بالدراسة بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات.

بعد البدء بالدراسة تمت مقارنة متوسط PASI، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) خلال فترة الدراسة، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI قبل البدء بين مجموعة الاداليموماب ومجموعة الميثوتركسات.

في الأسبوع 20حققت مجموعة ADA+MTX متوسط حسابي ل PASI بقيمة 0 (أي جميع المرضى في هذه المجموعة حققوا شفاء كامل PaSI100 في حين أن مجموعة الميثوتركسات لم تحقق الشفاء خلال ٢٨ أسبوع من الدراسة) وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٦) متوسط تطور PASI خلال فترة الدراسة حسب مجموعتي الدراسة



مقارنة النتائج بين المجموعتين في الأسبوع 16:

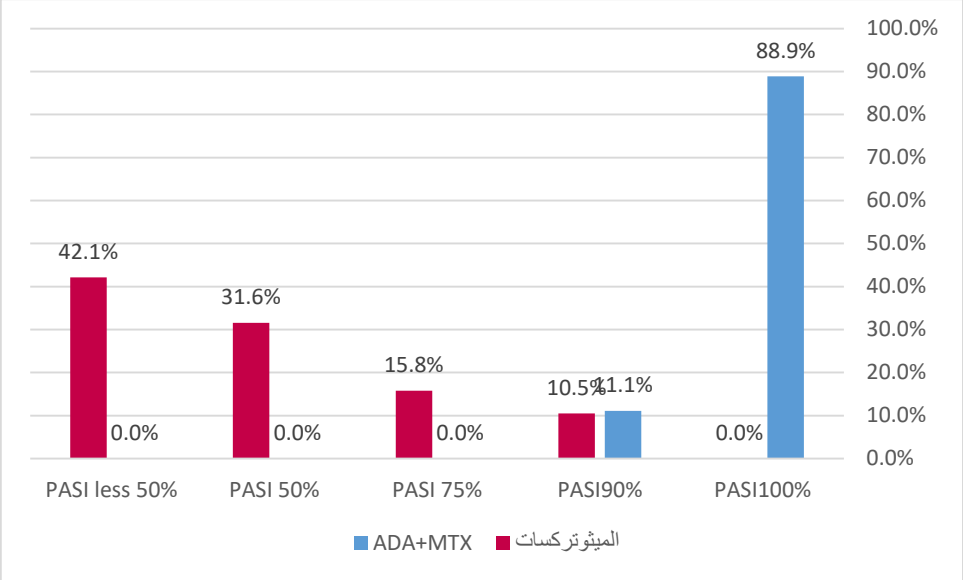
الجدول رقم (7) يبين التوزع التكراري والنسبي لفئات PASI وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات فئات PASI وفقاً لمجموعتي العلاج

		نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
		ADA+MTX	الميثوتركسات		Chi-Square	P-Value
PASI100%	العدد	16	0	16	32.997	0.001
	النسبة المئوية	88.9%	0.0%	43.2%		
PASI90%	العدد	2	2	4		
	النسبة المئوية	11.1%	10.5%	10.8%		
PASI 75%	العدد	0	3	3		
	النسبة المئوية	0.0%	15.8%	8.1%		
PASI 50%	العدد	0	6	6		
	النسبة المئوية	0.0%	31.6%	16.2%		
PASI less 50%	العدد	0	8	8		
	النسبة المئوية	0.0%	42.1%	21.6%		

نلاحظ في الأسبوع 16 كان عدد المرضى في المجموعة الأولى (أداليموماب +ميثوتركسات) الذين حققوا شفاء كامل أي PASI 100 (16 من 18 مريض) والذين حققوا PASI90 (٢ مريض من ١٨ مريض)
بينما كان عدد المرضى في المجموعة الثانية (ميثوتركسات) الذين حققوا PASI 75 (3 من 19 مريض)

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات فئات PASI وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات PASI وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (7) يبين التوزع النسبي لفئات PASI وفقاً لمجموعتي العلاج في الأسبوع 16



٣,٣ . DLQI:

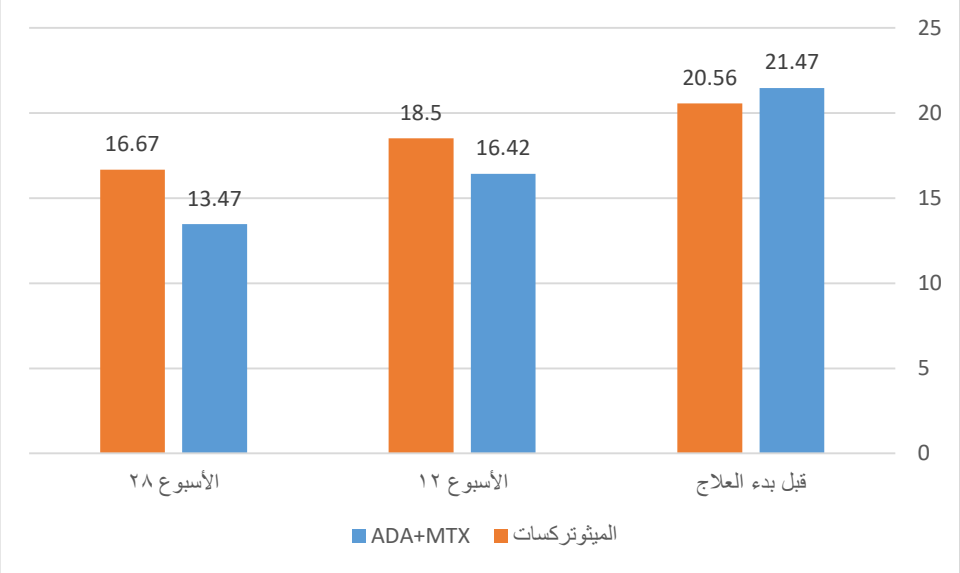
الجدول رقم (8) متوسط تطور DLQI خلال فترة الدراسة حسب مجموعتي الدراسة

	قبل بدء العلاج	الأسبوع ١٢	الأسبوع ٢٨
الميثوتركسات	20.56	18.50	16.67
ADA+MTX	21.47	16.42	13.47
T	-1.711	3.343	5.023
P-Value	0.096	0.002	0.000

تمت مقارنة متوسط DLQI خلال فترة الدراسة بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات، فكانت قيمة المعنوية (P-Value= 0.096) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) في بداية الدراسة، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI قبل البدء بالدراسة بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات .

وفي الأسبوع ١٢ والأسبوع ٢٨فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) خلال الأسبوع ١٢ والأسبوع ٢٨، وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط DLQ خلال الأسبوع ١٢ والأسبوع ٢٨بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات**، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (8) متوسط تطور DLQ خلال فترة الدراسة حسب مجموعتي الدراسة



الآثار الجانبية:

الجدول رقم (9) يبين التوزع التكراري والنسبي لآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج

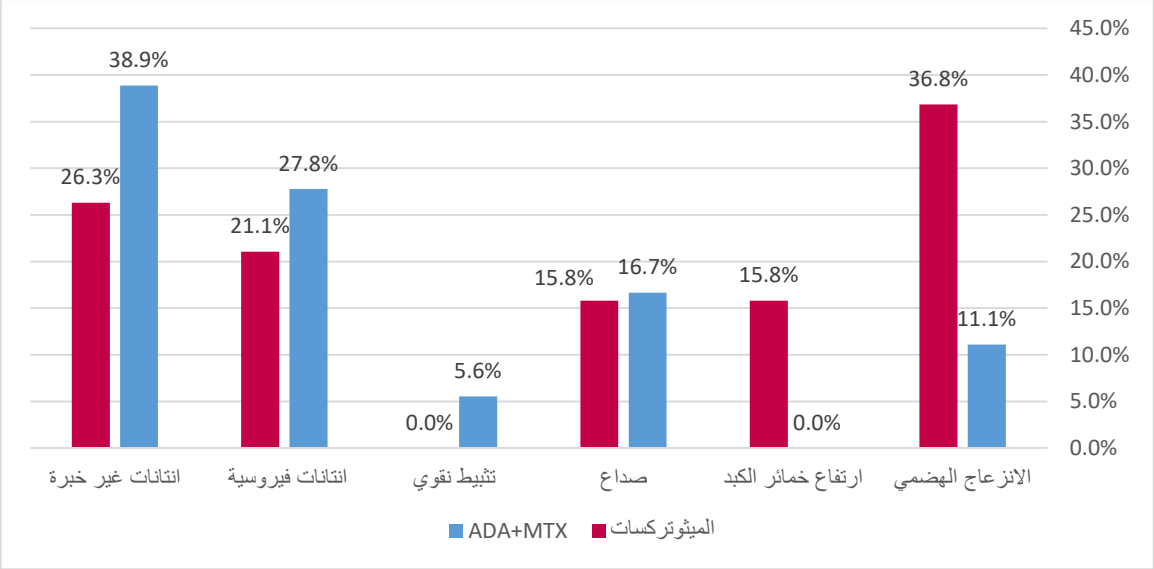
		نوع العلاج		Chi-Square Tests	
		ADA+MTX	الميثوتركسات	Chi-Square	P-Value
الانزعاج الهضمي	العدد	2	7	6.978	0.222
	النسبة المئوية	11.1%	36.8%		
ارتفاع خمائر الكبد	العدد	0	3		
	النسبة المئوية	0.0%	15.8%		
صداع	العدد	3	3		
	النسبة المئوية	16.7%	15.8%		
تثبيط نقوي	العدد	1	0		
	النسبة المئوية	5.6%	0.0%		
انتانات فيروسية (ذات رئة)	العدد	5	4		
	النسبة المئوية	27.8%	21.1%		
انتانات غير خطيرة (دمل – قوباء – التهاب نسيج خلوي)	العدد	7	5		
	النسبة المئوية	38.9%	26.3%		

بالنسبة للانتانات الفيروسية لم يتطور لدى المرضى اعراض خطيرة أدت لايقاف العلاج وكانت بالمجمل أعراض خفيفة سريريا ومخبريا .

فسر التثبيط النقوي الذي حدث لدى مريض في مجموعة (ADA+MTX) بانه غالبا بسبب فيروسي من قبل أطباء الدم وتحسنت القيم المخبرية خلال أسبوع واحد ولم نضطر لايقاف الدواء .

من الجدول السابق نجد أن (P-Value =0.222) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الآثار الجانبية بين مجموعة ADA+MTX ومجموعة الميثوتركسات، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (9) التوزع النسبي لآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج



مناقشة النتائج:

- تبين لنا في دارسة الخصائص الديموغرافية تجانس مجموعتي الدارسة من حيث (العدد – العمر – العمر عند بدء الإصابة – مدة الإصابة بالمرض – الجنس) وهذا يدل على تجانس العينة وصلاحيتها للدارسة .

- أظهرت دراستنا وجود فارق في معالجة الصداف بال ADA+MTX مقارنة مع الميثوتركسات من ناحية الاستجابة حيث أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط PASI خلال مدة الدارسة بين مجموعة(ADA+MTX _ والميثوتركسات) حيث تحقق الشفاء تام (PASI 100) في مجموعة أداليموماب بشكل فعال أكثر من مجموعة الميثوتركسات.

في دراستنا <u>في الأسبوع 16</u> حقق 88.9% من مرضى مجموعة ADA+MTX شفاء كامل أي (PASI100)مقارنة 0% من المرضى في مجموعة الميثوتركسات أي إن المعالجة بالأداليموماب+MTX(10mg) مفيد اكثر من الميثوتركسات لوحده وهذا يتوافق مع دراسة (CHAMPION)(176)حيث كانت نتائج CHAMPION في الأسبوع 16 بالنسبة للمرضى الذين حققوا تحسن جيد (أي PASI75) هي ٧٩,٦%من مرضى مجموعة (ADA) مقابل 35.5% من مرضى المجموعة Mtx.

لوحظ أن نسبة الشفاء في دراستنا كانت أعلى من دراسة CHAMPION ويفسر هذا الاختلاف بنسبة الشفاء في دراستنا لأضافة MTX(10mg) الى أداليموماب الذي زاد من فعالية العلاج بالمقابل لم يتم إضافة MTX للأداليموماب في دراسة CHAMPION .

● حقق العلاج بالأداليموماب + MTX(10mg) تحسن ملحوظ في مشعر جودة الحياة DLQI لدى مرضى الصداف اللويحي المزمن المعند على العلاجات الأخرى وذلك لدى مقارنة القيم في بداية الدراسة وفي الأسبوع ٢٨حيث وجد فارق احصائي مهم في نهاية الدراسة .

وكذلك الأمر بالنسبة لمجموعة الميثوتركسات وجد فارق احصائي في مشعرDLQI في بداية ونهاية الدراسة حيث حسن العلاج بالميثوتركسات من جودة الحياة لدى المرضى.

ولكن بمقارنة النتائج بين المجموعتين نجد أن القيمة المعنوية (P-Value)أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي فان أداليموماب+MTX أفضل من الميثوتركسات وهذا يتوافق مع دراسة (CHAMPION).

● دراسة تطور مشعر TBSA خلال فترة الدراسة: في بداية الدراسة لايوجد فروق أحصائية في المجموعتين ولكن بعد الأسبوع الثاني بالدراسة تمت مقارنة متوسط BSA، فكانت قيمة المعنوية (P-Value) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) خلال فترة الدراسة، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط BSA بين مجموعة الاداليموماب+ MTX ومجموعة الميثوتركسات ,وهذا يتوافق مع (CHAMPION).

● لم يتم في دراستنا تقييم أضداد الأداليموماب للمرضى خلال الدراسة حيث لم يدرس فائدة إضافة الميثوتركسات للأداليموماب في تقليل تشكيل أضداد في حين أن دراسة KRAAIJ et al (177) وجدت تطور أضداد للأداليموماب في المجموعة (ADA+MTX) كانت بنسبة ٢٢,٦%مقابل 60% في المجموعة (ADA) أي أن إضافة الميثوتركسات قلل من تشكيل أضداد للأداليموماب.

● وكذلك لم يتم في دراستنا دراسةCCL20 و IL22 mRNA كما في دراسة Goldminz(178) حيث وجدت هذه الدراسة انخفاض أسرع CCL20 و IL22 mRNA في مجموعة (ADA)مقارنة بالميثوتريكسات.

● تم تقييم الآثار الجانبية في دارستنا الناتجة عن ADA+MTX وكانت نسبة الانتانات غير الخطيرة(مثل قوباء، دمل ، التهاب نسيج خلوي) (38.9%) والانتانات الفيروسية(ذات رئة فيروسية) (27.8%) والصداع (16.7%) هي الأكثر تواترا في حين أن التأثيرات الجانبية في دارسة (CHAMPION) كانت: (انتانات غير خطيرة (47.7%)، صداع (28%)، حكة (13.1%)، غثيان(3.7%)، انتانات فيروسية (0%)) حيث أنه هناك توافق مع دارسة (CHAMPION)في حدوث التأثيرات الجانبية .

ويفسر حدوث انتانات فيروسية(ذات رئة فيروسية) أكثر في دراستنا مقارنة مع دراسة (CHAMPION) بسبب تعرض المنطقة لجائحة الكوفيد _19 أكثر من مرة أثناء فترة الدراسة.

● أما الأثار الجانبية الناتجة عن الميثوتركسات في دراستنا كانت انتانات غير خطيرة (26.3%) والأعراض الهضمية(36.8%) (غثيان والم بطني) والاضطرابات المخبرية من ارتفاع خمائر الكبد (15.8%)في حين أن الأثار الجانبية في دراسة(CHAMPION) كانت انتانات غير خطيرة (٤١,٨%) وصداع (٢٣,٦%) وارتفاع خمائر الكبد كان (٥,٤%) حيث أنه يوجد توافق مع(CHAMPION).

● تطورت حالة واحدة من التثبيط النقوي في المجموعة الأولى (أداليموماب+ MTX) في الأسبوع الرابع للمعالجة وهذا لم يلاحظ في دراسة(CHAMPION).

مقارنة دراساتنا مع دراسات عالمية :

❖ الدراسات المرجعية :

المؤلفون	مكان الدراسة وسنة النشر	المجلة	أهم النتائج
H. Saurat وزملاؤه(176)	كندا وألمانيا وفرنسا 2007	British Journal of Dermatology	حقق المرضى المعالجين بأداليموماب فعالية علاجية أكثر من المرضى المعالجين بالميثوتركسات
Kraaij وزملاؤه(177)	أمستردام- 2022	Journal of Investigative Dermatology	مشاركة العلاج أداليموماب مع الميثوتركسات أدى إلى انخفاض عدد المرضى الذين يظهرون أضداد للأداليموماب مع استجابة أفضل ل PASI75 وتراكيز أعلى في المصل مقارنة مع العلاج بالأداليموماب لوحده.
Goldminz وزملاؤه(178)	أمريكا -2015	Journal of Investigative Dermatology	حيث لوحظ انخفاض أسرع CCL20 و IL22 mRNA في مجموعة (ADA)مقارنة مع مجموعة الميثوتريكسات
Alabas وزملاؤه(179)	بريطانيا -2023	British Journal of Dermatology	حقق المرضى المعالجين بأداليموماب فعالية علاجية أكثر من المرضى المعالجين بالميثوتركسات

مقارنة مع الدراسة التي أجريت في فرنسا وكندا وألمانيا :(176)

عنوان الدراسة :

Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)

الباحثين :

H. Saurat, G. Stingl, L. Dubertret, K. Papp,

مكان الدراسة :

فرنسا وكندا وألمانيا

سنة النشر :

2007

الدراسة (CHAMPION)		الدراسة الحالية
عدد المرضى	271	37
عمر المرضى	بالغين > 18 سنة	بالغين > 18 سنة
العلاج المستخدم	المجموعة(1):أداليموماب المجموعة (2) :ميثوتركسات المجموعة (3): الدواء الغفل	المجموعة(1): أداليموماب+ MTX 10mg المجموعة (2): ميثوتركسات
عدد المرضى في كل مجموعة	المجموعة(1): 108 المجموعة (2) :110 المجموعة (3): 53	المجموعة (ADA+MTx):18 المجموعة (2):19
مدة الدراسة	16 أسبوع	28 أسبوع
تصميم الدراسة	دراسة عشوائية معماة.	دراسة علاجية تجريبية غير معماة
طريقة الدراسة (الفرق في إعطاء الميثوتركسات في الدراستين)	إعطاء الميثوتركسات نبدأ بجرعة ٧,٥ مغ بالاسبوع الأول ثم نرفع ل ١٠مغ لأسبوع الثاني ثم ترفع ١٢,٥ في الأسبوع الثالث ثم نرفع الجرعة ١٥مغ في الأسبوع الرابع في الأسبوع الثامن : اذا لم يحقق المريض تحسن في PASI اكثر من ٥٠% نرفع الجرعة لل ٢٠ ملغ أسبوعيا في الأسبوع ١٢ : اذا لم يحقق المريض تحسن مشعر PASI اكثر من ٥٠% نرفع الجرعة لل ٢٥ ملغ أسبوعيا	نبدأ بجرعة(٧,٥ -١٠) مغ أول أسبوع ثم نرفع بجرعة ٢,٥كل اسبوع لأسبوعين حتى الوصول لجرعة لا تتجاوز ٢٥مغ يوقف العلاج إذا حدثت تأثيرات جانبية خطيرة أو شذوذات مخبرية خطيرة.
الفرق من ناحية الانخفاض الكلي في مشعر PASI	في الأسبوع16 :٧٩,٦%من المرضى المجموعة (1) حققوا PASI75 في حين 35.5% من مرضى المجموعة (2) و 18.9% من مرضى المجموعة (3)	في الأسبوع 16 في المجموعة الأولى 88.9% حققوا PASI 100 والذين حققوا PASI90 11.1% أما المجموعة الثانية 10.5% من المرضى حققوا PASI90 و15.8% حققوا PASI75
الأثار الجانبية	**ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف** في المجموعة (٢):٦مرضى من أصل ١١٠ (5.4%) **صداع :**١٢ مريض في المجموعة (١) (١٠,٩%) ١٤ مريض في المجموعة(٢) (١٣,١%) **الانتانات الفيروسية**: 0 مريض في المجموعة (١) 6 مريض في المجموعة (٢) (٥,٥%)	**ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف:** ٣ مرضى في المجموعة (٢) 15.8% **صداع:** 3 مرضى في المجموعة (١) 16.7% و 3 مرضى في المجموعة (٢)15.8% **الانتانات الفيروسية:** 5 مرضى في المجموعة (١)27.8% و4 مرضى في المجموعة(٢)21.1% **الانزعاج الهضمي :** 2مريض في المجموعة (١)11.1% 7مريض في المجموعة (٢)36.8%
		حدوث تثبيط نقوي لدى مريض في المجموعة (١)

وبمقارنة دراستنا الحالية مع دراسة في هولندا(177)

عنوان الدراسة :

Adalimumab with Methotrexate vs. Adalimumab Monotherapy in Psoriasis:First-Year Results of a Single-Blind Randomized Controlled Trial.

الباحثين :

Gayle van der Kraaij, Celine Busard, Juul van den Reek

مكان الدراسة :

أمستردام -هولندا

مدة الدراسة :

سنة كاملة

تصميم الدراسة :

دراسة مقارنة عشوائية معماة.

سنة النشر :

2022

	دراسة KRAAIJ	الدراسة الحالية
عدد المرضى	61	37
عمر المرضى	بالغين > 18 سنة	بالغين > 18 سنة
العلاج المستخدم	في المجموعة(1):أداليموماب + ميثوتركسات(10mg) المجموعة (2) :أداليموماب	المجموعة(1): أداليموماب+ MTX 10mg المجموعة (2): ميثوتركسات
عدد المرضى في المجموعات	المجموعة(ADA+MTx): 31 المجموعة (ADA):30	المجموعة (ADA+MTx): 18 المجموعة (MTX): 19
مدة الدراسة	سنة كاملة	28 أسبوع
تصميم الدراسة	دراسة عشوائية معماة.	دراسة علاجية تجريبية غير معماة
الفرق من ناحية الانخفاض الكلي في مشعر PASI	الأسبوع ٤٩ حدث تحسن PASI75 في مجموعة (ADA+MTx) كانت 58.1% وفي مجموعة ADA كانت 36.7%	في الأسبوع 16 في مجموعة(ADA+MTx) 88.9% حققوا PASI 100 والذين حققوا PASI90 11.1% أما مجموعةMTX 10.5% من المرضى حققوا PASI90 و15.8% حققوا PASI75
دراسة تطور أضداد للعلاج	تطور أضداد للأداليموماب في المجموعة (ADA+MTx) كانت بنسبة ٢٢,٦%وفي المجموعة (ADA) كانت ٦٠%	لم نستطع تقييم أضداد الأداليموماب لعدم وجود مجموعة تلقت أداليموماب لوحده
الأثار الجانبية	**الأعراض الهضمية** : 32.3% في مجموعة (ADA+MTx) 10% في مجموعة (ADA) **صداع :** 9.7% في مجموعة (ADA+MTx) 16.7% في مجموعة (ADA)	**ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف:** ٣ مرضى في المجموعة (٢) 15.8% **صداع:** 3 مرضى في المجموعة (١)16.7% 3 مرضى في المجموعة (٢)15.8% **الانتانات الفيروسية:** 5 مرضى في المجموعة (١)27.8% و4 مرضى في المجموعة(٢)21.1%

	انتانات: 29.0% في مجموعة (ADA+MTx) 36.7% في مجموعة ADA **ارتفاع خمائر الكبد طفيف:** 45.2% في المجموعة (ADA+MTx) 40% في المجموعة ADA	**الانزعاج الهضمي :** 2مريض في المجموعة (١)11.1% 7مريض في المجموعة (٢)36.8%

■ أظهرت الدراسة السابقة أن مشاركة علاج أداليموماب مع الميثوتركسات أدى إلى انخفاض عدد المرضى الذين يظهرون أضداد للأداليموماب مع استجابة أفضل لPASI75 وتراكيز أعلى في المصل مقارنة مع العلاج بالأداليموماب لوحده ،وكانت الأثار الجانبية متشابهة في المجموعتين.

وبمقارنة دراستنا الحالية مع الدراسة الأمريكية(178)

عنوان الدراسة :

CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis

الباحثين :

Goldminz AM, Suárez-Fariñas M, Wang AC, Dumont N

مكان الدراسة :

بوسطن – الولايات المتحدة الأمريكية

مدة الدراسة :

16 أسبوع

تصميم الدراسة :

دراسة مقارنة عشوائية معماة.

سنة النشر :

2015

	دراسة Goldminz	الدراسة الحالية
عدد المرضى	30	37
عمر المرضى	بالغين > 18 سنة	بالغين > 18 سنة
العلاج المستخدم	في المجموعة(1):أداليموماب المجموعة (2) :ميثوتركسات	المجموعة(1): أداليموماب+ MTX 10mg المجموعة (2): ميثوتركسات
عدد المرضى في المجموعات	المجموعة (١): 15 المجموعة (٢):15	المجموعة (١): 18 المجموعة (٢): 19
مدة الدراسة	16أسبوع	28 أسبوع
تصميم الدراسة	دراسة مقارنة عشوائية معماة.	دراسة علاجية تجريبية مضبوطة بشاهد غير معماة

الفرق بين المجموعتين من ناحية الانخفاض الكلي في مشعر PASI	الأسبوع16 : في المجموعة (ADA):(67%) من المرضى حققوا PASI 75 مجموعة (MTX):(27%) من المرضى حققوا PASI 75	في الأسبوع 16: في المجموعة الأولى 88.9% حققوا PASI 100 والذين حققوا PASI90 11.1% أما المجموعة الثانية 10.5% من المرضى حققوا PASI90 و15.8% حققوا PASI75
دراسةCCL20 و IL22 mRNA	تم التقييم بواسطة خزعات قاعدية وفي الأسابيع 1.2.4.16 حيث لوحظ انخفاض أسرع CCL20 و IL22 mRNA في مجموعة (ADA)مقارنة بالميثوتريكسات	لم يتم في دراستنا تقييمها
الأثار الجانبية	**الأعراض الهضمية :** 53% في المجموعة (١) 0% في المجموعة (٢) **صداع :** 13.3% في المجموعة (١) 26.6% في المجموعة (٢) **انتانات طرق تنفسية:** 53% في المجموعة (١) 73% في المجموعة (٢)	**ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف:** ٣ مرضى في المجموعة (٢) 15.8% **صداع:** 3 مرضى في المجموعة (١)16.7% 3 مرضى في المجموعة (٢)15.8% الانتانات الفيروسية: 5 مرضى في المجموعة (١)27.8% و4 مرضى في المجموعة(٢)21.1% **الانزعاج الهضمي :** 2مريض في المجموعة (١)11.1% 7مريض في المجموعة (٢)36.8%

في الدراسة تم تقييم CCL20 و IL22 mRNA لأنها وسائط مهمة تؤثر على هجرة الخلايا الالتهابية، وتنظيم الخلايا الكيراتينية،كما تدخل كوسائط في المناعة الفطرية (الخلايا المتغصنة) والمكتسبة (الخلايا التائية) .

وبمقارنة دراستنا الحالية مع دراسة بريطانية :(179)

عنوان الدراسة :

Effectiveness and survival of methotrexate versus adalimumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR)

.

الباحثين :

Oras A. Alabas, Kayleigh J. Mason , Zenas Z.N. Yiu

مكان الدراسة :

بريطانيا

عينة الدراسة :

شملت جميع المرضى المعالجين بالأداليموماب والميثوتركسات من عام 2007 لغاية عام 2021

تصميم الدراسة :

دراسة راجعة

سنة النشر :

2023

	دراسة Alabas	الدراسة الحالية
عدد المرضى	6575	37
عمر المرضى	بالغين > 16 سنة	بالغين > 18 سنة
العلاج المستخدم	في المجموعة(1):أداليموماب المجموعة (2) :ميثوتركسات	المجموعة(1): أداليموماب+ MTX 10mg المجموعة (2): ميثوتركسات
عدد المرضى في المجموعات	المجموعة(1):3916 المجموعة(2): 2659	المجموعة (١): 18 المجموعة (٢): 19
مدة الدراسة	١٤ عام	28 أسبوع
تصميم الدراسة	راجعة	دراسة علاجية تجريبية مضبوطة بشاهد غير معماة
الفرق بين المجموعتين من ناحية الانخفاض الكلي في مشعر PASI	الأسبوع 13 في المجموعة (١): (77.4%) حققوا PASI90 بينما كانت نسبة PASI90 في المجموعة(٢): (37.4%)	في الأسبوع 16 في المجموعة الأولى: 88.9% حققوا PASI 100 والذين حققوا PASI90 11.1% أما المجموعة الثانية: 10.5% من المرضى حققوا PASI90 و15.8% حققوا PASI75

دراسة Alabas **(BADBIR)** هي دراسة راجعة حيث درست ملفات جميع المرضى الذين تلقوا adalimumab والذين تلقوا MTX من عام 2007 حتى عام 2021 وعلى رغم من عدد العينة الكبير المدروس تعتبر دراستنا أفضل لأنها علاجية تجريبية مستقبلية.

وبمقارنة دراستنا الحالية مع دراسة د.لانا العبدة :

عنوان الدراسة :

دراسة مقارنة بين فعالية الميثوتركسات وNBUVB مقابل الميثوتركسات لوحده في علاج الصداف المتوسط للشديد .

تصميم الدراسة :

دراسة تجريبية مقارنة غير معماة

مدة الدراسة :

عام كامل

النتائج:

في الأسبوع 0 : متوسط مشعر PASI لدى مجموعة الميثوتركسات كان 22.8

في الأسبوع 24 : متوسط مشعر PASI لدى مجموعة الميثوتركسات كانت 1.07

أما في دراستنا :

في بداية الدراسة كان متوسط PASI في مجموعة الميثوتركسات 31.74 وفي الأسبوع 24 كان 2.1

بالنسبة للأثار الجانبية : ارتفاع خمائر الكبد بشكل طفيف 16.7%, انزعاج هضمي 58.3% ، تعب 41.7%

وبالمقارنة بين الدراستين بالنسبة للميثوتركسات كانت النتائج متقاربة من ناحية الفعالية العلاجية للميثوتركسات وكذلك بالنسبة للأعراض الجانبية .

الخاتمة

- أبدى استخدام الأداليموماب فعالية في تحسن مشعرات الصداف أكثر من مجموعة الميثوتركسات حيث وجد فروق أحصائية مهمة .
- تحقق الشفاء تام (PASI 100) في مجموعة أداليموماب بشكل فعال أكثر من مجموعة الميثوتركسات .
- الأثار الجانبية الناتجة عن الأداليموماب والمثوتركسات محتملة بالمجمل من قبل المرضى ولافروق بين الدوائين .
- لايوجد علاقة بين حدوث الشفاء وكل من (الجنس _ العمر_ مدة المرض بالسنوات)

التوصيات والاقتراحات:

- يوصى باستخدام الأداليموماب في علاج الصداف اللويحي المتوسط للشديد المعند على العلاجات الأخرى .
- تقييم المرضى قبل البدء العلاج وفحص الإصابة السلية والتهابات الكبد الفيروسية والمراقبات المخبرية الضرورية وفق البرتوكولات العالمية .
- أهمية إجراء دراسات لاحقة على أعداد أكبر لتعزيز النتائج التي توصلنا لها في دراستنا .
- أهمية اجراء دراسات لاحقة للأداليموماب دون مشاركته مع الميثوتركسات(10mg) لتقييم فعاليته العلاجية المفردة والأثار الجانبية الناتجة عنه .
- أهمية أجراء دراسات للأداليموماب في علاج الأمهات المرضعات المصابين بالصداف وتقييم مستواه لدى الرضع والأثار الناتجة عن استخدامه .

صور بعض المرضى :

مجموعة الأداليموماب :



في الأسبوع 0



في الأسبوع 10



في الأسبوع 0



في الأسبوع ١٢



في الأسبوع 0



في الأسبوع ١٤

مجموعة الميثوتركسات:



في الأسبوع 0



في الأسبوع ٢٢

المراجع

1. Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361:p.496–509.
2. Peter C, M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Psoriasis. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al.editors. dermatology. 4th ed. Elsevier ; USA:2018;p. 138-160.
3. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. J Am Acad Dermatol 2014;70:871–81.
4. Mattei, P L et al. "Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV vol. 28,3 (2014): 333-7. doi:10.1111/jdv.12106
5. Campanati A, Ganzetti G, Giuliodori K, Molinelli E, Offidani A. Biologic Therapy in Psoriasis: Safety Profile. Curr Drug Saf. 2016;11(1):4-11. doi:10.2174/1574886310666151014115532
6. de Jong EM, Seegers BA, Gulinck MK, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients; results of a recent interview with 1728 patients. Dermatology 1996;193:300–3
7. Farber EM, Nall ML. The natural history of 5600 patients. Dermatologica 1974;148:1–18.
8. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis.Analysis of 2035 family histories. Hautarzt 1982;33:214–17.
9. Schmitt-Egenolf M, Eiermann TH, Boehncke WH, et al. Familial juvenile onset psoriasis is associated with the human leukocyte antigen (HLA) class I side of the extended haplotype Cw6-B57-DRB1*0701- DQA1*0201-DQB1*0303: a population- and family-based study. J Invest Dermatol1996;106:711–14.
10. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. Semin Dermatol1992;11:261–6.
11. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. Nat Rev Immunol 2005;5:699–711.
12. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. Nat Genet 2009;41:199–204.
13. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Nat Genet 2010;42:985–90.
14. Ainali C, Valeyev N, Perera G, et al. Transcriptoma classification reveals molecular subtypes of psoriasis. BMC Genomics 2012;13:472.
15. Tian S, Krueger JG, Li K, et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the "core" pathogenesis of disease. PLoS ONE 2012;7:e44274.
16. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med 2002;347:1151–60.
17. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. Annu Rev Med 1977;28:467–73.

18. Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J, et al. Immunological aspects of psoriasis. II. Dissociated impairment of thymus-dependent lymphocytes. Br J Dermatol 1976;95:295–301.
19. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, et al. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:731–2.
20. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:1–30.
21. Eady DJ, Burrows D, Bridges JM, et al. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. BMJ 1990;300:908
22. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. Arch Dermatol 1990;126:1523.
23. Boyman O, Heft HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. J Exp Med 2004;199:731–6.
24. Nestlé FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferonalpha production. J Exp Med 2005;202:135–43.
25. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. Alphabetal integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. Nat Med 2007;13:836–42.134
26. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1ddependent IFN-gamma production by NK-T cells. J Immunol 2000;165:4076–85.
27. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vγ9Vδ2 T cell subset with a potential role in psoriasis. J Immunol 2011;187:2783–93.
28. Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. JInvest Dermatol 2014;134:984–91.
29. Nestlé FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. J Clin Invest 1994;94:202–9.
30. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthaseexpressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:19057–62.
31. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:2075–80.
32. Lande R, Gregorio J, Faccinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature 2007;449:564–9.
33. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNAantimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. J Exp Med 2009;206:1983–94

34. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. J Exp Med 1994;180:1141–6.
35. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:21264–9.
36. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 2):ii30–6.
37. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestlé FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol 2009;129:1339–50.
38. Eyerich S, Eerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. J Clin Invest 2009;119:3573–85.135
39. Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. Nat Immunol 2009;10:857–63.
40. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. J Exp Med 2009;206:249–58.
41. Gallo RL, Huttner KM. Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. J Invest Dermatol 1998;111:739–43.
42. Bata Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, et al. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. J Clin Invest 1995;95:317–27.
43. Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. Nat Med 2005;11:43–9.
44. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H,et al. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. Clin Exp Immunol 2013;174:139–51.
45. de Brouwer SJ, van Middendorp H, Stormink C, et al. The psychophysiological stress response in psoriasis and rheumatoid arthritis. Br J Dermatol 2014;170:824–31.
46. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, de Jong EMGJ, et al. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. Br J Dermatol 2009;161:295–9.
47. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. N Engl J Med 2011;365:620–8

48. Dan Lipsker , Marco Gattorno. Other Rheumatologic Disorders and Auto inflammatory Diseases. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. dermatology. 4th ed. USA: Elsevier; 2018.p.736.
49. Reich K, Krüger K, Mössner R, et al.Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009;160:1040–7.
50. Eder L, Hadad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis-a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2016;68:915–23.
51. Klaassen KMG, Dulak MG, van de Kerkhof PCM, et al. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients; a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;28:533–41.
52. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, et al. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A: 2005–09. Br J Dermatol 2014;170:366–73.
53. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. Eur J Epidemiol 2004;19:225–30.
54. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006;296:1735–41.
55. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:490–7.
56. Peter C. M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Dermatologic Manifestations in Patients with Systemic Disease. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. dermatology. 4th ed. Elsevier; USA: 2018.p. 819-843.
57. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. . Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol 2017;76:377–90.
58. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. . Psoriasis and the Metabolic Syndrome. Acta Derm Venereol .2007;87:506–9.
59. Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, et al. The Association of Metabolic Syndrome and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Study. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020; 20:703–17.
60. Di Costanzo L, Fattorusso V, Mozzillo E, et al.Psoriasis in Children With Type 1 Diabetes: A New Comorbidity to be Considered Acta Diabetologica .2017; 54:803–4.
61. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting Inflammation in Metabolic Syndrome. Trans research: J Lab Clin Med.2016;167:257–80.
62. Inzucchi S. Metformin or thiazolidinediones as first-line therapy for type 2 diabetes: Focus on cardiovascular protection. Pract Diabetol. 2002;21:7–12.
63. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, et al. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study. J Am Acad Dermatol. 2018;78:315–22.
64. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. Psoriasis Targets Ther. 2019;9:1–6.

65. Wan J, Wang S, Haynes K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis:population based cohort study. BMJ 2013;347:f5961.
66. van de Kerkhof PC, Kragballe K, Segaert S, et al. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:1130–9.
67. Katz HI, Hien NT, Prower SE, et al. Betamethasone in optimized vehicle. Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. Arch Dermatol 1987;123:1308–11.
68. Peter C. M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Glucocorticoids: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. dermatology. 4th ed. Elsevier; USA: 2018.p. 2186-2199.
69. Kragballe K. Vitamin D in Dermatology. New York: Marcel Dekker; 2000.
70. van de Kerkhof PCM, Wasel N, Kragballe K, et al. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. Dermatology 2005;210:294–9.
71. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2009;161:159–66.
72. van de Kerkhof PCM. Dithranol treatment for psoriasis: after 75 years, still going strong. Eur J Dermatol 1991;1:79–88.
73. Peter C. M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Other Topical Medications. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. dermatology. 4th ed. Elsevier; USA: 2018.p. 2263-2277.
74. Lew-kaya DA, Sefton J, Krueger FF, et al. Safety and efficacy of a new retinoid gel in the treatment of psoriasis. J Invest Dermatol 1992;98:600.
75. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double blind, randomized study. J Am Acad Dermatol 2004;51:731–8.
76. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. J Am Acad Dermatol 2010;62:114–35.
77. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009;61:451–85.
78. de Rie MA, Bos JD. Cyclosporine immunotherapy. Clin Dermatol 1997;15:811–21.
79. Timonen P, Friend O, Abeywickrama K, et al. Efficacy of low dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose finding studies. Br J Dermatol 1990;122(Suppl. 36):33–40.
80. Lee C s , Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. 2009 Nov;8(6):769-79.140

81. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. Am Acad Dermatol 1988;19:458–69.
82. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. Dermatol The2007;20:216–28.

83. Stern DK, Tripp JM, J Ho VC, Lebwohl M. The use of systemic immune moderators in dermatology: an update. Dermatol Clin 2005;23:259–300.

84. Olsen EA. The mechanism of action of methotrexate. Rheum Dis Clin North Am 1997;23:739–55.

85. Kalb RE, Strober V, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National PsoriasisFoundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009;60:824–37.

86. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009; 60:824.

87. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 1998; 25:36.

88. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. Lancet 1995; 345:544.

89. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:272.

90. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. Arthritis Rheum 1989; 32:1592.

91. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. Arthritis Rheum 1996; 39:1951.

92. Schmeltzer PA, Talwalkar JA. Noninvasive tools to assess hepatic fibrosis: ready for prime time? Gastroenterol Clin North Am 2011;40:507–21.

93. Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O. Methotrexate in pregnancy: still many unanswered questions. RMD Open. 2023;9(1):e002899. doi:10.1136/rmdopen-2022-002899
94. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

95. Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, et al. High-dose methotrexate treatment in a breastfeeding mother with placenta accreta: A case report. Breastfeed Med. 2018;13:450–2

96. Christophers E, Griffiths CEM, Gaitanis G, et al.The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:921–5.
97. Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. Br J Dermatol 2012;167(Suppl. 3):3–11.
98. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor
agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab,
99. Straub RH, Hὂrle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered
hormone axes. An alternative mode of anti-inflammatory action. Arthritis Rheum2006;54:2039–46.
100. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 2001;44:2862–9.
101. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. Skinmed 2005;4:363–8.
102. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum 2004;50:1959–66
103. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor
antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2011;64:1035-50.
104. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum
transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis 2003;62:1078–82.
105. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum 2004;50:1740–51.
106. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006;295:2275–85.
107. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma
in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. Arch Dermatol 2005;141:861–4.

108. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for
Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352:351–61.
109. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumor necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2011;70:1895–904.
110. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:220–2.
111. Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children:
forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2010;62:2517–24.
112. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept. Lancet 2002;359:579–80.
113. Comby E, Tanaff P, Mariotte D, et al. Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients
with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. J Rheumatol 2006;33:24–30.
114. Norman R, Greenberg RG, Jackson JM. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses. J Am Acad
Dermatol 2006;54(Suppl. 2):S139–42.
115. Fautrel B, Foltz B, Frances C, et al. Regression of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis treated with a biologic tumor necrosis factor alpha-blocking agent: comment
on the article by Pisetsky and the letter from Aringer et al. Arthritis Rheum 2002;46:1408–9.
116. Pink AE, Fonia A, Allen MH, et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to anti-TNF alpha therapy in psoriasis – a retrospective, observational study. Br J Dermatol 2010;162:780–5.
117. Kary S, Worm M, Audring H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. Ann Rheum Dis 2006;65:405–7.
118. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. J Rheumatol 2004;31:1955–8.
119. Deng A, Harvey V, Sina B, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. Arch Dermatol 2006;142:198–202.
120. Aikaterini-Evaggelia M, Athina M, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. J Am Acad Dermatol 2009;61:486–504.

121. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. Ann Rheum Dis 2006;65:191–4.
122. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. Lancet 2000;356:385–90.
123. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. Lancet 2006;367:29–35.
124. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med 2008;358:241-51.
125. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF-α therapies. J Cutan Med Surg 2005;9:296–302.
126. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department:retrospective evaluation of 118 patients. Dermatol Ther 2015;28:158–65.
127. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. Chest 2005;128:1062–7.
128. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated successfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004;50:412–19.
129. Kircik L, Bagel J, Korman N, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety and patient reported outcomes. J, Drugs Dermatol 2008;7:245–53.
130. Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. Br J Dermatol 2011;164:1383–6.
131.Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A,. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective,comparative, observational study. Reprod Toxicol2014;43:78–84.
132. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled
trials. Br J Dermatol 2008;159:274–85.
133. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001;357:1842–6.
134. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. Gut 2006;55:505–9.
135. Scheinfeld N. Off-label uses and side effects of infliximab. J Drugs Dermatol 2004;3:273–84.
136. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn’s disease. N Engl J Med
2003;348:601–8.

137. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:502–8.
138. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 4, 2022. Tumor Necrosis Factor Inhibitors.
139. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. N Engl J Med 2016;375:422–34.
140. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat 2005;16:350–2.
141. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. Am J Clin Dermatol 2011;12:321–37.
142. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. Ann Rheum Dis 2014;73:2178–82.
143. Gerriets V, Goyal A. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 4, 2022. Tumor Necrosis Factor Inhibitors.
144. Mulleman D, Balsa A. Adalimumab concentration-based tapering strategy: as good as the recommended dosage. Ann Rheum Dis. 2018 Apr;77(4):473-475.
145. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology
. 2023;62:e48–e88.
146. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. Nat Med 2021; 27:1744.
147. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2022; 20:74.
148. Meyer A, Neumann A, Drouin J, et al. Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease : A Nationwide Emulation Trial. Ann Intern Med 2022; 175:1374.
149. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2023;22:350–66.
150. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). Ann Rheum Dis 2014; 73:48–55.
151. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis:52-week results from a randomised, double-blindplacebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371:1675–84.

152. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis:76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008;371:1665–74.,
153. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2011;306:864–71.
154. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al.; ThePHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. Br J Dermatol 2015;172:137183.
155. Lipsker D, Lutz D. Cutaneous infarction under IL12/23 p40 inhibition: a cautionary tale. Arch Dermatol 2011;147:1344.
156. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al.; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3Study Group. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med 2016;375:345–56.
157. Gmez-Garca F, Epstein D, Isla-Tejera B, et al. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. Br J Dermatol 2017;176:594–603.
158. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J
Am Acad Dermatol 2016;75:83–98.e4.
159. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies
comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. N Engl J Med 2015;373:1318–28.
160. Gaffen SL, HernЈndez-Santos N, Peterson AC. IL-17 signaling in host defense against Candida albicans. Immunol Res 2011;50:181–7.
161. Kirby B, Fortune DG, Blushan M, et al. The Salford Psoriasis Index: a holistic measure of psoriasis severity. Br J Dermatol 2000;142:728–32.
162. Mason AR, Mason J, Cork MJ, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD0050028.
163. Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, et al. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. J Drugs Dermatol 2010;9:1258-64.
164. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: A systematic review. Br J Dermatol 2002;146:351-64.
165. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, et al. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:931–51.

166. Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O. Methotrexate in pregnancy: still many unanswered questions. RMD Open. 2023;9(1):e002899. doi:10.1136/rmdopen-2022-002899
166. Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20(1):39.
167. Chin Cl, Cheng CH, Ambrose D , et al. TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS. In: MANAGEMENT OF PSORIASIS VULGARIS. Hui A H Y, Johar A , Rosman A , et al. , Reviewer.2013;Level 4, Block E1. Putrajaya, Malaysia , P. X .
168. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporin: result of multicenter placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol 1994;31:68–74.
169. van de Kerkhof PCM, Cambazard F, Hutchinson F, et al.The effect of the addition of calcipotriol ointment (50 μg/g) to acitretin therapy in psoriasis. Br J Dermatol 1998;138:84–9.
170. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, et al.Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week,142
randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol 2008;158:1345–9.
171. Vanderveen EE, Ellis CN, Campbell JP, et al. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis. Arch Dermatol 1982;118:660–2.
172. Raychaudhuri, Siba P, and Smriti K Raychaudhuri. “JAK inhibitor: Introduction.” Indian journal of dermatology, venereology and leprology vol. 89,5 (2023): 688-690. doi:10.25259/IJDVL_8_2023
173. Zhang, L et al. “The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis - A network meta-analysis.” Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV vol. 36,11 (2022): 1937-1946. doi:10.1111/jdv.18263
174. Menter A ,Gottlieb A ,Feldman SR . Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008;**58**:826–50
175. Finlay AY ,Khan GK . Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;**19**:210–6.
176. SAURAT, J.-H., et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). British Journal of Dermatology, 2008, 158.3: 558-566.
177. VAN DER KRAAIJ, Gayle, et al. Adalimumab with methotrexate vs. adalimumab monotherapy in psoriasis: first-year results of a single-blind randomized controlled trial. Journal of Investigative Dermatology, 2022, 142.9: 2375-2383. e6.

178. Goldminz AM, Suárez-Fariñas M. CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2015;151(8):837-846.
179. ALABAS, Oras A., et al. Effectiveness and survival of methotrexate versus adalimumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: A cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR). British Journal of Dermatology, 2023, ljad179.

الملاحق

الملحق (١) الموافقة المستنيرة :

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

مقارنة مشاركة adalimumab / Methotrexate مع Methotrexate لوحده في معالجة الصداف اللويحي المتوسط إلى شديد

اسم الباحثة: د .أسماء الذياب مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د نعمات الصغير : أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية.

نهدف في هذا البحث إلى المقارنة بين فعالية وأمان مشاركة Methotrexate /(adalimumab مع Methotrexate لوحده في معالجة الصداف اللويحي المتوسط إلى شديد .

- Methotrexate هو واحداً من الأدوية المضادة للاستقلاب الأكثر استعمالاً في طب الجلد . يرتبط بشكل لا عكوس إلى dihydrofolate reductase إن المخاوف من استعمال Methotrexate يمكن التعامل معها على نحو جيد من خلال زيادة الوعي الدوائي والاختيار المنطقي للمريض والمراقبة المخبرية الملائمة ، والأكثر حداثة هو تعويض الفولات.

Adalimumab : هو علاج بيولوجي ضد وحيد النسيلة بشري ضد TNF

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريرياً كاملاً مع تحديد شدة و مساحة المرض بالاعتماد على معايير معينة.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحد سواي ، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها.

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

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة أسماء الذياب جاهزة للإجابة عن أسئلتي وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

الملحق (٢) : الاستبيان لمشعر جودة ونوعية الحياة DLOI

الاسم	التاريخ
التشخيص:	
مجموعة النقاط:	

في هذه الأسئلة نسعى إلى قياس الحجم الحقيقي لمشكلتك الجلدية خلال الأسبوع الماضي – الرجاء اختيار حقل واحد من الأجوبة لكل سؤال :

١- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار الحكة – الألم بأشكاله المختلفة أو الإحساس بالوخز أو اللسع بسبب جلدك ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم

٢- خلال الأسبوع الماضي ما مدى ما أعاقك جلدك في تأدية بعض أعمالك مثل التسوق أو العمل المنزلي أو العمل في حديقة الدار ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم

٣- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار إحراجك أو ارتباكك بسبب جلدك ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم

٤- خلال الأسبوع الماضي ما مدى تأثير جلدك في أسلوب اختيارك لملابسك التي ترتديها ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم

٥- خلال الأسبوع الماضي هل أثر جلدك على أي نشاط اجتماعي أو نشاط تقوم به في وقت فراغك ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم

٦ – خلال الأسبوع الماضي ما مدى صعوبة القيام بأي نشاط رياضي بسبب جلدك ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم

7- خلال الأسبوع الماضي هل منعك جلدك من العمل أو الدراسة ؟
-نعم - لا - ليس له صلة بالموضوع
إذا كان الجواب بالنفي فخلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك جلدك في العمل أو الدراسة ؟
- كثير - قليل - معدوم

8- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك جلدك مع شريكك أو أصدقائك المقربين أو أقاربك ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم - ليس له أي صلة بالموضوع

9- خلال الأسبوع الماضي ما تسبب مرضك الجلدي بمشاكل في علاقتك الزوجية في حال كنت متزوجا – و في حال كنت عازبا هل أثر المرض الجلدي على فكرة الارتباط بالطرف الآخر ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم - ليس له أي صلة بالموضوع

10- خلال الأسبوع الماضي ما مقدار ما سبب لك العلاج الجلدي من مشاكل ؟ على سبيل المثال كم كان مقدرا الفوضى التي حدثت في منزلك ؟ أو كم من الوقت استهلكت ؟
-كثير جدا - كثير - قليل - معدوم - ليس له أي صلة بالموضوع

❖ الرجاء التأكد من الإجابة على جميع الأسئلة

استمارة المريض :

الاسم الثلاثي : العمر : الجنس :

مكان السكن : المهنة : رقم الهاتف :

تاريخ مراجعة المشفى : رقم بطاقة المشفى :

السوابق المرضية : السوابق الدوائية :

السوابق الجراحية : السوابق التحسسية :

مدة المرض : تطبيق أي علاج سابق للمرض :

عمر البدء :

	BSA	PASI	DLQ	cbc – ALT – AST – urea – cr – glucose
الزيارة الأولى				WBC = L/N= RBCS= HB= MCV= PLT= ALT= AST= UREA= CR= GLUCOSE=

	BSA	PASI	DLQ		ملاحظات
بعد أسبوعين					
بعد ٤ أسابيع					
بعد ٦ أسابيع					نكس ✓ ✗
بعد ٨ أسابيع					نكس ✓ ✗
بعد ١٠ أسابيع					نكس ✓ ✗
بعد ١٢ أسبوع					نكس ✓ ✗
بعد ١٦ أسبوع					نكس ✓ ✗
بعد ٢٠ أسبوع					نكس ✓ ✗
بعد ٢٤ أسبوع					نكس ✓ ✗

Abstract

Background : Psoriasis is an immune-mediated chronic disease that causes flaky patches of skin which form scales, Psoriasis varies in severity from small localized patches to complete body coverage.

Objective: To compare the efficacy of the combination of adalimumab and methotrexate in treatment of moderate to severe plaque psoriasis.

Location and time: Dermatology and Venereology Hospital in Damascus، between April 2022 and April 2023.

Materials and methods: A randomized, prospective comparative trial included 37 patients with PASI ≥ 10 and BSA ≥ 10 distributed in two group :

First group :18 patients were treated with Adalimumab(80 mg subcutaneously at week 0, then 40 mg every other week) plus methotrexate(10mg)

Second group: 19 patients were treated with methotrexate (7.5 – 10mg in first week increased as needed and as tolerated to 25 mg weekly)

the response to treatment was evaluated using the Psoriasis Evaluation Indicators (PASI – BSA and DLQI) was evaluated in weeks (0,2,4,6,8,12,16,20,24,28) and drug side effects were monitored.

Results: Adalimumab + methotrexate appear to be effective in treating moderate to sever psoriasis, and there was significant statistical difference in the mean (PASI - BSA - DLQI) between the two treatment groups at the start and end of treatment. After 16 weeks, 88.9% of adalimumab- mtx treated patients achieved PASI100,compared with 0% for methotrexate and 10.5% were achived PASI90. Adalimumab –mtx treated patients achieved great improvement on DLQI more than mtx treated patients.

Adverse events were similar across treatment groups

Conclusions: combination of adalimumab and methotrexate demonstrated significantly superior efficacy in treatment of moderate to severe plaque psoriasis compared with methotrexate

Key word: psoriasis , Adalimumab , methotrexate .

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology & Venereology

Comparative Study of the Efficacy of the Combination of Adalimumab and Methotrexate versus Methotrexate alone in treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree in Dermatology and Venereology

By

Asmaa abdalazize althiab

Supervised By

Dr. Nemat assagheer, Lecturer of Dermatology and Venereolog

2023