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

فائدة إضافة الأتورفاستاتن إلى بيتاميتازون فاليرات عند مرضى الصداف اللويحي المزمن

أطروحة أعدت لنيل درجة الماجستير في الطب

اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالبة الدراسات العليا :

هلن عبد الكريم خليل

بإشراف:

الدكتورة نعمات الصغير

أستاذة في قسم الأمراض الجلدية والزهرية–كلية الطب

2020 م

جدول المحتويات

العنوان	الصفحة
فهرس الجداول	**4**
فهرس الأشكال التوضيحية	**5**
ملخص باللغة العربية	**6**
كلمة شكر	**7**
القسم النظري	8
مقدمة	9
الوبائيات	10
عمر البدء	10
دور الوراثة بالصداف	11
الإمراضية	11
العوامل المحرضة	16
الأشكال السريرية	18
الصداف و HIV	32
التهاب المفاصل الصدافي	33
التشريح المرضي للصداف	35
التشخيص التفريقي للصداف	36
مضاعفات الصداف	38
سير المرض والتشخيص	41
الاستقصاءات	41
علاج الصداف	42
الأتورفاستاتين	59
قياس شدة الصداف	59
القسم العملي	64
هدف البحث	65
المواد وطرائق البحث	66
النتائج	75
خواص العينة	75
دراسة مستوى الانخفاض النسبي والكلي لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة	77
دراسة نسبة المرضى الذين حققوا قيمة PASI 50 بنهاية الشهر السادس	78

78	**دراسة متوسط التغير الشهري بقيم مشعر PASI**
80	**دراسة نسبة المرضى الذين حققوا قيمة PASI-50 بنهاية الشهر الثالث من العلاج**
81	**دراسة متوسط التغير بمشعر DLQI بنهاية الشهر السادس**
81	**دراسة متوسط التغير في مستوى الشحوم بعد 6 أشهر**
83	**دراسة متوسط التغير بمستويات C-reactive protein**
84	**دراسة متوسط التغير في خمائر الكبد ALT، AST**
86	**دراسة الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI والانخفاض في مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين**
87	**دراسة الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI والانخفاض في مستويات الغليسيريدات الثلاثية TG في مجموعة الأتورفاستاتين**
88	**المناقشة**
88	**مناقشة التغيرات الشهرية لقيم مشعر PASI**
89	**مناقشة الانخفاض لقيم مشعر PASI بعد 6 أشهر من المعالجة**
89	**مناقشة التغير في قيم مشعر DLQI بعد 6 أشهر**
90	**مناقشة نتائج تغير مستوى الشحوم (الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية) بنهاية الشهر السادس**
90	**مناقشة نتائج التغير في مستويات البروتين الارتكاسي C بنهاية الشهر السادس**
90	**مناقشة نتائج الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و بين الانخفاض في مستويات كل من الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية TG في مجموعة الأتورفاستاتين**
91	**المقارنة مع الدراسات العالمية**
96	**الاستنتاجات والتوصيات**
97	**المراجع**
122	**الملاحق**
128	**Abstract**

فهرس الجداول

رقم الجدول	العنوان	الصفحة
الجدول (1)	أمثلة عن بعض الأدوات السريرية المستخدمة لتقييم شدة الصداف	53
الجدول (2)	القيم الأولية لمجموعتي الدراسة، حيث يظهر المتوسط والاحراف المعياري لجميع المتغيرات المدروسة	70
الجدول (3)	يبين نتائج اختبار t ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي الانخفاض النسبي والكلي لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة الأتورفاستاتين	71
الجدول (4)	يوضح عدد المرضى الذي استطاعوا تحقيق النجاح في المعالجة وفقاً لمعيار PASI–50	72
الجدول (5)	يبين نتائج اختبار t ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي الانخفاض الشهري لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة الأتورفاستاتين	73
الجدول (6)	يظهر المرضى الذين حققوا قيمة PASI–50 بنهاية الشهر الثالث من العلاج	74
الجدول (7)	يبين نتائج اختبار t ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي الانخفاض في قيم مشعر DLQI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة الأتورفاستاتين	75
الجدول (8)	يظهر متوسط التغير في مستوى الشحوم في المجموعتين بعد 6 أشهر	76
الجدول (9)	يظهر متوسط التغير بمستويات c–reactive protein في المجموعتين المدروستين	77
الجدول (10)	يظهر متوسط التغير في خمائر الكبد في المجموعتين المدروستين	78
الجدول (11)	يظهر نتائج تحليل الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين.	79
الجدول (12)	يظهر نتائج تحليل الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و مستويات الغليسيريدات الثلاثية في مجموعة الأتورفاستاتين.	80
الجدول (13)	مقارنة دراستنا مع دراسة Faghihi et.al. 2011	85
الجدول (14)	مقارنة دراستنا مع دراسة Chua et.al. 2017	89

فهرس الأشكال التوضيحية

رقم الشكل	العنوان	الصفحة
الشكل (1)	طريقة حساب مشعر PASI	**54**
شكل (2)	يظهر توزع المجموعتين المدروستين بحسب الجنس	**70**
الشكل (3)	يظهر متوسط التغير الشهري بقيم مشعر PASI في المجموعتين المدروستين	**74**
الشكل (4)	متوسط التغير بمشعر DLQI بعد 6 أشهر في المجموعتين المدروستين	**75**
الشكل (5)	يظهر متوسط التغير في مستوى الشحوم في المجموعتين بعد 6 أشهر	**77**
الشكل (6)	يظهر متوسط التغير بمستويات c–reactive protein في المجموعتين المدروستين	**78**
الشكل (7)	يظهر متوسط التغير في خمائر الكبد في المجموعتين المدروستين	**79**

ملخص البحث

هدف البحث: تقييم فعالية الأتورفاستاتين كمعالجة إضافية لمرضى الصداف اللويحي المزمن الخفيف إلى المتوسط وتأثيره على نوعية حياة المرضى.

دراسة الإرتباط بين التأثيرات المفيدة للأتورفاستاتين في معالجة الصداف مع تأثيرها الخافض للشحوم.

مواد وطرق البحث: شملت عينة البحث 40 مريض من مراجعي قسم الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي في دمشق ممن تتحقق لديهم معايير الدخول إلى الدراسة، تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعتين: المجموعة الأولى 20 مريض: المرضى سيتم علاجهم بالأتورفاستاتين 40 مغ مرة يوميا لـ6 أشهر بالإضافة للتطبيق الموضعي لمرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1% مرتين يوميا لمدة 3 أسابيع، ثم استراحة أسبوع بعدها ثم تعاد الكرّة. المجموعة الثانية 20 مريض: التطبيق الموضعي نفسه بدون معالجة جهازية. تم تقييم فعالية العلاج من خلال مستوى الانخفاض المئوي لقيم مشعر PASI حتى نهاية 6 أشهر المعالجة، ونسبة المرضى الذين حققو قيمة PASI 50 بنهاية 6 أشهر.

النتائج: التزم بالدراسة 33 مريض (16 مريض في مجموعة الأتورفاستاتين، و17 مريض في المجموعة الشاهدة). أظهرت الدراسة أن متوسط الانخفاض في قيم مشعر PASI في مجموعة الأتورفاستاتين في نهاية فترة العلاج لمدة 6 أشهر أكبر منه في المجموعة الشاهدة إلا أن الفرق بين المجموعتين لم يكن ذو دلالة إحصائية. كذلك كان متوسط الانخفاض في درجات مشعر DLQI في مجموعة الأتورفاستاتين أعلى منه في المجموعة الشاهدة، ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً أيضاً. كان الفرق بين المجموعتين فيما يتعلق بمستويات كل من الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية ومستويات خمائر الكبد ALT,AST ذات دلالة إحصائية. لم نجد في دراستنا ارتباطاً بين الانخفاض في قيم مشعر PASI وبين الانخفاض في مستويات كل من الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية في مجموعة الأتورفاستاتين.

الخلاصة: لا يوجد دليل كافٍ على أن الاستخدام الاضافي للأتورفاستاتين يملك فوائد مهمة لدى معالجة المرضى البالغين المصابين بالصداف اللويحي المزمن الخفيف إلى المتوسط. يجب إجراء المزيد من الأبحاث حول تأثير دواء الأتورفاستاتين وبجرعات مختلفة على مرض الصداف.

الكلمات المفتاحية: الصداف, أتورفاستاتين, بيتاميتازون فاليرات.

كلمة شكر

بعد أن اقتربت من نهاية هذه المرحلة لابد من أشكر الله الذي أمدني بالصحة والقوة لأسير على درب العلم الطويل الذي لم أكن لأستطيع اجتيازه لولا مساعدات قيّمة من أشخاص كثر قد لا يتسع المجال لذكرهم جميعاً....

وليس شكري لأساتذتي حروفاً تُكتب أو كلمات تُردد بل هو شعورٌ عميق بالامتنان اعترافاً متواضعاً بفضلهم في كل ما قدموه لي سواء أكانت مساعدة علمية أم عملية أم إدارية.

أتوجه بالشكر الجزيل للأستاذة الدكتورة **نعمات الصغير**
أستاذة الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق التي تكرّمت بالإشراف على هذا البحث وقدمت لي يد العون والمساعدة ولم تبخل عليّ بوقتها الثمين وربما تكون كلمات الشكر قليلة في حقها ولكنها وقفة صادقة عمّا تكنّه نفسي تجاه جهودها الدؤوبة وعلمها الواسع وصدرها الرّحب فلها مني وافر الشكر والاحترام.

أتوجه بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور **كندة الشوا**
أستاذة الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق لتفضلها بتحكيم هذا البحث وتدقيقه فلها مني وافر الشكر والاحترام.

أتوجه بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور **عمر ليلا**
أستاذ الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق لتفضله بتحكيم هذا البحث وتدقيقه فله مني وافر الشكر والاحترام.

لا أنسى أن أقدم الشكر أيضاً إلى **جميع الموظفين العاملين في مشفى الجلدية بدمشق** على تعاونهم المميز معي أثناء إنجاز هذا البحث.

أخيراً و ليس آخراً الشكر كل الشكر إلى جميع **أصدقائي و زملائي** – رفقاء الدرب – الذين وقفوا بجانبي و ساندوني خلال فترة إنجاز هذا البحث و كانوا بكل صدق **أفراد عائلتي الثانية**.

وأخيراً خالص الشكر والامتنان لكل من كان له فضل في إتمام هذا البحث.....

القسم النظري

1. المقدمة:

الصداف جلاد إلتهابي مزمن متعدد العوامل متواسط بالمناعة، العوامل البيئية المسببة المختلفة، كالرض، الأخماج، الأدوية، قد تثير المرض في الأفراد المستعدين [1]. وهو مرض عالمي الحدوث، نسبة انتشاره في سكان العالم تقريباً 2 % [2].

يتميز سريريا بحطاطات حمامية وسفية أكثر ماتتوضع على الفروة ،الجذع ،السطوح الباسطة للأطراف والمنطقة التناسلية [2].

العديد من الدراسات أظهرت وجود ترابط بين الصداف والمتلازمة الاستقلابية [3] [4] [5].

الستاتينات هي مثبطات 3–hydroxyl–3–methyl–glutaryl–coenzyme A reductase، إلى جانب دورها في معالجة فرط شحوم الدم، وجد أن لها تأثيرات متعددة مضادة للالتهاب ومعدلة للمناعة [6] [7] [8] [9].

نتيجة لهذه التأثيرات أجريت العديد من الدراسات لإستقصاء فعاليتها المحتملة بعلاج الصداف [10] [11] [12] [13] [14] [15].

حيث أنها تستهدف الالتهاب عن طريق تثبيطها لوظيفة الخلايا اللمفاوية المرتبطة بالمستضد 1– antigen–1، (وهو بروتين على سطح الخلايا التائية يتفاعل مع الخلايا المقدمة للمستضد)، يؤدي تثبيط وظيفة الخلايا اللمفاوية إلى تثبيط كل من تفعيل وهجرة الخلايا التائية إلى الجلد مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج السيتوكينات المساعدة بالإلتهاب كالإنترفيرون غاما والعامل المنخر للورم ألفا والانترلوكين B1، هذا بدوره يؤدي إلى تثبيط تفعيل الخلية المتقرنة وتكاثرها، هذا كله مهم في الإمراضية المناعية في الصداف [16].

الأتورفاستاتين له تأثيرات متعددة مضادة للإلتهاب مقارنة مع باقي الأصناف من الستاتينات وهذا يتضح بإنقاصه لمستويات c–reactive protein التي لوحظت عند البدء بالجرعة 40مغ منه [17] [18] [19] [20] .

2. الدراسة النظرية:

الصداف جلاد إلتهابي مزمن متعدد العوامل متواسط بالمناعة، العوامل البيئية المسببة المختلفة ، كالرض ،الأخماج ،الأدوية، قد تثير المرض في الأفراد المستعدين[1] .

الآفة المميزة عبارة عن لويحات حمامية محددة جيداً مع وسوف، موضعة، أو منتشرة على نطاق واسع. نسيجياً نشاهد فرط تقرن ، خطل تقرن ،شواك ،توسع شعريات ،ورشاحة التهابية مكونة من اللمفاويات غالباً. الصداف مرض جهازي، حوالي20–30% من المرضى يطورون إلتهاب مفاصل صدافي. بالإضافة لذلك فإن المرضى الذين لديهم صداف متوسط لشديد، لديهم خطر متزايد لتطوير المتلازمة الإستقلابية، تصلب الشرايين، وأمراض القلب والأوعية الدموية [2].

الصداف يؤثر أيضاً بشكل كبير على جودة حياة المرضى ، في الدراسات الإستقصائية يرى المرضى أن العلاجات الحالية، على الرغم من فعاليتها غالباً، لكنها لاتوفر حل مُرضي طويل الأمد [21].

2. 1. الوبائيات:

الصداف مرض عالمي الحدوث، نسبة انتشاره في سكان العالم تقريباً 2 %. مع ذلك، بالولايات المتحدة وكندا، تم الإبلاغ عن معدلات انتشار تصل إلى 4.6%. يتناقض هذا الإنتشار في الأفارقة والأمريكيين من أصل إفريقي والنرويجين أو الآسيويين حيث يتراوح بين 0.4% و0.7% [2].

لاحظت إحدى الدراسات أن 73% من الأفراد يعانون من صداف خفيف لمتوسط، بينما عانى 27% منهم من الشكل الشديد [21].

2. 2. عمر البدء:

الصداف قد يبدأ بأي عمر بدءاً من الطفولة حتى العقد الثامن من الحياة. له ذروتين للحدوث: الأولى في سن 20–30 سنة من العمر، الثانية في سن 50–60 سنة. حوالي 75% من المرضى يكون البدء قبل سن 40 سنة. وفي 35–50% يكون قبل سن 20. على الرغم من أن الصداف ذو البدء الباكر يحدث عن الإناث اكثر من الذكور، إلا أن التطور متشابه (مزمن مع هجوع متقطع) [22] [23].

في أوروبا، معدل إنتشار مرض الصداف للشباب 0.7 % تقريباً، يزداد المعدل من 0.37 إلى 0.55% بالذين تتراوح أعمارهم بين 0–9 سنوات إلى 1.01–1.37% بالفئة العمرية 10–19 سنة[22] [24] [23] [25].

الصداف اللويحي هو الشكل الأكثر شيوعاً للمرض عند الأطفال، يليه الصداف النقطي [2].

2. 3. دور الوراثة بالصداف:

اعتماداً على الدراسات الإحصائية، نسبة القصة العائلية الإيجابية في مرضى الصداف بلغت 35–90%. ذكر بالإعتماد على إحدى الدراسات في ألمانيا، أنه إذا كان كلا الوالدين مصاب بالصداف فإن 41% من الأولاد سيطورون صداف، في حين لو كان أحد الوالدين مصاب فقط كان الخطر 14%، وتكون النسبة 6% عندما يكون المصاب أحد الأقرباء[26] .

كما ذكر في إحدى الدراسات ،أنه من أصل141 من التوائم أحادية الزيجوت ،كان 82 منهم متوافق مع الصداف، و59 منهم غير متوافق. ومن أصل 155 من التوائم ثنائية الزيجوت، فقط 31 كان لديهم توافق مع الصداف. وبالتالي هناك خطر متزايد من ضعف لضعفين في التوائم أحادية الزيجوت مقارنة مع التوائم ثنائية الزيجوت، مما يعني أن للعوامل الوراثية مهمة بالصداف [27].

الصداف مرتبط مع HLA–CW6 ، حيث أن وجوده يمنح خطراً نسبياً مقداره 13 ضعفاً لتطور مرض الصداف عند سكان القوقاز واليابانيين. يرتبط HLA–CW6 ارتباطاً وثيقاً بعمر بدء الصداف، في إحدى الدراسات، تم التعبير عن HLA–CW6 في 90% من المرضى الذين لديهم بداية مبكرة للصداف، وفي50% ممن لديهم بداية متأخرة. ويبدو أن المستضد النوعي MHC II (DRB1*0701/2) مرتبط بحدوث الصداف بعمر مبكر[28] ، نتيجة لذلك قام بعض الأطباء بتصنيف المرضى الذين لديهم بدء مبكر للمرض،وقصة عائلية إيجابية ، وزيادة في التعبير عن HLA–CW6 على أنهم مصابين بالنوع الأول من الصداف، والذين لديهم بدء متأخر لظهور المرض، بدون قصة عائلية، ونقص في التعبير عن HLA–CW6، مصابين بالنوع الثاني من الصداف[29] .

2. 4. الإمراضية:

لأن الصداف يؤثر بشكل أساسي على البشرة، كان يعتبر منذ فترة طويلة على أنه مرض جلدي فيه خلل كيميائي أو خلوي داخل الخلايا االكيراتينية. وفقاً لذلك، قبل أوائل الثمانينات،تم إتهام العديد من الأنزيمات

والوسائط الكيميائية والمركبات المشاركة في وظيفة البشرة، على أنها غير طبيعية في الصداف، بما فيها AMPالحلقي، البروتين كيناز C، فوسفوليباز C، TGF−α [30].

على الرغم من ذكر دور الإضطرابات المناعية في حدوث الصداف، إلا أنه حدث تحول كبير عندما تم العثور على عوامل تثبط الخلايا التائية مثل السيكلوسبورين الذي أدى إلى تحسن كبير في المرض [31].

على مدى العقود الثلاثة الماضية، اعتبر الصداف مرض تحركه الخلايا التائية[1] .

2. 4. 1. دور الخلايا التائية:

ذكر في عام 1984 أن الإندفاع الصدافي يترافق مع تدفق اللمفاويات التائية إلى البشرة، وبعد ذلك بفترة قصيرة تبين أن تحسن الصداف خلال المعالجة الضوئية مرتبط باستنزاف اللمفاويات التائية وبشكل مسيطر من البشرة، كما وجد أن السيكلوسبورين فعال جداً في معالجة الصداف وربما فعاليته هذه ناجمة أو مرتبطة بصورة رئيسية بحصر اللمفاويات التائية، أكثر من تأثيره على الخلايا المتقرنة[32] .

ذكر دور الخلايا اللمفاوية التائية في الصداف منذ عام 1996 عندما تبين أن الحدثية الصدافية يمكن أن تحرض بحقن الخلايا اللمفاوية الذاتية المفعلة في الجلد غير المصاب لفأر مصاب بعوز مناعي مختلط شديد. تتوضع اللمفاويات التائية إيجابية CD8 بصورة رئيسية في البشرة، في حين تتوضع اللمفاويات التائية إيجابية CD4 بصورة رئيسية بالأدمة العليا[33] .

2. 4. 2. **دور الخلايا المتغصنة DCs :**

الخلايا المتغصنة موجودة في الجلد المصاب وغير المصاب بالصداف، وبسبب قدرتها القوية على التحفيز المناعي، من المرجح أن تكون سبباً في حدوث المرض. هناك عدد متزايد من الخلايا المتغصنة في الجلد المصاب بالصداف، ولديها قدرة قوية على تفعيل الخلايا التائية مقارنة مع الخلايا المتغصنة في الجلد السليم [34].

تنتج الخلايا المتغصنة مركب أوكسيد النتريك سينثاز المحرض(iNOS, inducible Nitric Oxide Synthase) و TNF−α [35].

استناداً إلى بعض الدراسات التي أجريت على البشر،هناك نوع من الخلايا المتغصنة، pDC، تبين أن له دور في بدء الصداف عن طريق إنتاج IFN− α [36].

معقدات الدنا والرنا الذاتي (المنتجة من الخلايا الكيراتينية) بالإضافة للببتيدات المضادة للميكروبات (IL37_ IFN- α) تنتج من pDC ، هذا يؤدي بدوره إلى كسر قدرة الحموض النووية الذاتية على التحمل وربما يفسر بداية تتالي العمليات الإلتهابية في الصداف [37] [38].

2. 4. 3. دور العدلات:

وجود العدلات في البشرة، سواء بالبثرات السفاجية ل Kogoj أو في خراجات مونرو، هو ميزة نسيجية أساسية للصداف خاصة الشكل الحاد من الصداف البثري. العدلات عادة ماتكون من الموجودات البارزة في الآفات الفعالة وفي أماكن توسع اللويحات الصدافية، ولكن، على عكس اللمفاويات التائية، فهي ليست ميزة ثابتة في الجلد المصاب. بالرغم من أن العدلات المفعلة يمكن أن تساهم في الإمراضية فإنها لا تعتبر السبب الأساسي للصداف [2].

لوحظ تبارز الأوعية الدموية داخل اللويحات الصدافية، حيث أن هناك زيادة في التعبير عن عامل نمو البطانة الوعائية(VEGF) [39]، والعلاج المضاد لVEGF أدى إلى تحسن العملية الإلتهابية في فئران التجارب [40].

2. 4. 4. السيتوكينات والكيموكينات في الصداف:

يعتبر الصداف مرضاً فيه وجود بارز للخلايا التائية المساعدة والسيتوكينات المفرزة منها ، حيث لوحظ زيادة في كمية السيتوكينات المنتجة من Th1 (IL2_ IFN-γ)، في حين أن مستويات الستوكين المضاد للإلتهاب IL10 قد نقصت [41].

اعتماداً على الدراسات التي أجريت على الحيوان والقياسات في جلد الآفات المصابة، من المرجح أن IL12، IL23 وIL15 تسهم بحدوث المرض. ويعتقد أن IL23 (المنتج منDC) يحفز Th17 على إطلاق IL17 و IL22 ، تعمل هذه السيتوكينات معاً على تحريض الخلايا الكيراتينية على التكاثر وتحريض الخلايا التائية وتحريض العدلات وبالتالي التفعيل الدائم للحلقة الالتهابية [42].

وقد اقترح أيضاً أن هناك مجموعة فرعية متميزة من IL22 منتج من الخلايا التائية المساعدة (Th22) تساهم في إحداث المرض [43] [44].

IFN–γ يتحرر من تفعيل الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية داخل الأدمة، ويؤدي إلى تنشيط عدد من عائلة عوامل النسخ الخاصة STAT (transcription factor family) ، الذي يقود إلى التعبير عن أعداد كبيرة من الجينات المتعلقة بالمناعة، والتي بدورها تسهم في تفعيل المرض. IFN–γ المفعل له دور أساسي في إمراضية الصداف، حيث يشرح العديد من المظاهر مثل توسع الأوعية الدموية (عن طريق تحريض مركب أوكسيد النتريك سينثاز المحرضiNOS) وتجمعات الخلايا التائية (عن طريق التعبير عن كيموكينات مختلفة) [2].

سيتوكينات المناعة الفطرية كالIL1 وIL6 وTNF_a تكون مضطربة في البشرة الصدافية، خاصة TNF_a ،الذي تكمن أهميته من خلال فعالية العلاج بمثبطات TNF_a [2].

الكيموكينات وسائط مهمة أيضاً، حيث تم توثيق زيادة في العديد من الكيموكينات مع مستقبلاتها الجينة داخل الآفات الصدافية، حيث CXCL8 يتوسط تسلل العدلات في كثير من الأحيان. CXCL9_11،CCL27،CCL20،CCL17 متورطة في جذب الخلايا التائية إلى الآفات الصدافية [2].

الكيموكين الجاذب للخلايا المتغصنة pDC p يزداد في الجلد المصاب بالصداف ، ويسهم في تجنيد مبكر للعديد من الخلايا المتغصنة وجذبها للآفات الصدافية [45].

2. 4. 5. المناعة البدئية ودور الخلايا الكيراتينية:

في الجلد ، تشارك أنواع مختلفة من الخلايا في المناعة الفطرية وتشمل الخلايا المتغصنة والخلايا القاتلة الطبيعية والعدلات، وكذلك الخلايا الكيراتينية، فالخلايا الكيراتينية تعبر بشكل أساسي عن البروتين المضاد للميكروبات بيتا ديفنسين 1 (hBD1) الذي له تأثير مباشر مضاد للميكروبات بالإضافة لذلك فإن الخلايا الكيراتينية يمكن تحفيزها للتعبير عن مجموعة واسعة من المحرضات الأخرى المضادة للميكروبات مثل hBD2و الكاثليسيدينLL37 ، وتعبر عن TLRs ، وتفرز جزيئات إشارة مثل IL–1 و IL–6 و IL–8 و TNF–α . حيث يتم التعبير عن معظم هذه البروتينات بشكل كبير في الآفات الصدافية [46].

الخلايا الكيراتينية في الآفات الصدافية تعبر عنSTAT3، مما يقترح أن عامل النسخ هذا قد يكون ذو أهمية بالآلية المرضية. في نموذج حيواني معدل، تعبير البشرة عن STAT3 حث على ظهور آفات تشبه الصداف في الفئران [47].

تسبب STAT3 في تنظيم عدد من الجينات المرتبطة بالصداف كتلك التي تشفر ICAM_1 وTGF_α، وقد تبين أن للأخير دور في تحفيز انتشار الخلايا الكيراتينية في الصداف [2].

يتم تنشيط STAT3 عن طريق سيتوكينات مختلفة مثل IL22 وIL6 وIFN_γ وهذا يمكن أن يمثل وجود صلة بين الخلايا الكيراتينية المفعلة والخلايا المناعية في تفعيل الآفات الصدافية [2].

2. 5. العوامل المحرضة:

العوامل المحرضة، سواء الخارجية (التي تتفاعل مباشرة مع الجلد) ،والجهازية، يمكن أن تثير مرض الصداف في الأفراد المستعدين وراثياً [2].

2. 5. 1. العوامل المحرضة الخارجية:

2. 5. 1. 1. الرض الفيزيائي:

25% من مرضى الصداف يطورون المرض بمواقع أذيات جلدية أو ندب قديمة، وهذا مايدعى بظاهرة كوبنر[48] ، وهي أشيع عند نمط HLA–C [49]. الفترة الفاصلة بين الرض وظهور الآفات عادة 2–6 أسابيع [48].

2. 5. 2. العوامل المحرضة الجهازية:

2. 5. 2. 1. الإنتانات:

هناك ارتباط بين التهاب اللوزات والصداف منذ حوالي مئة عام [50]،حيث أصبح من المعروف أن الصداف قد يحدث بعد التهاب اللوزات بالعقديات خاصة الصداف النقطي وكذلك اللويحي [51]. فاعتبر الصداف مرض مناعي ذاتي يدعم بالخمج داخل الخلوي المستمر بالعقديات[52] .

العقديات هي جراثيم داخل خلوية مخيرة ولا يتم القضاء عليها بالمعالجة بالصادات الأساسية وهذا مايفسر قلة فعالية الصادات الحيوية بعلاج الصداف النقطي_واستئصال اللوزتين فعال عند بعض المرضى [53].

2. 5. 2. 2. العوامل الغدية:

ذكر بأن انخفاض الكالسيوم يعتبر عاملاً مثيراً للصداف البثري المعمّم. تحسّن مشابهات فيتامين D3 الفعالة الصداف، في حين لم يشاهد أن المستويات المنخفضة منه تحدث الصداف. قد يعدّل الحمل من نشاط المرض، حيث لوحظ أن 50% من الحوامل المصابات، تحسن المرض لديهن. قد تطور النساء الحوامل الصداف البثري، الذي يدعى باسم قوباء حلئية الشكل، أحيانا بالإشتراك مع انخفاض الكالسيوم [2].

2. 5. 2. 3. الضغط النفسي:

80% من مرضى الصداف ذكروا تطور اضطرابات نفسية بمرحلة هياج المرض مثل الاكتئاب والقلق و اضطرابات الشخصية والميل للانتحار [54] [55].

الآلية الإمراضية غير واضحة تماما [54]: هناك العديد من الروابط التشريحية والفيزيولوجية بين الجلد والجهاز العصبي تعرف بـ(neurocutaneous axis)المحور العصبي الجلدي اوالمحور الجلدي الدماغي تطلق وتحافظ على عملية الالتهاب بالصداف[56] [57] .

الشدة النفسية الحادة يمكن أن تؤثر على عمل خلايا لانغرهانس وعلى وظيفة حاجز الجلد [58] [59].

الإضطرابات النفسية قد تقلل من فعالية العلاج، حيث المستويات غير الطبيعية من القلق والإكتئاب تنقص من فعالية العلاج بال PUVA [60].

2. 5. 2. 4. الأدوية:

توجد مجموعة من الأدوية تعتبر مسؤولة عن بدء أو تفاقم حالة الصداف [61] [62] وأهمها:

الستيروئيدات الجهازية، أملاح الليثيوم، مضادات الالتهاب اللاستيروئيديةNSAIDS، حاصرات بيتا، مضادات الملاريا،إنترفيرون α، مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACE [63] [64].

لا يُوصى باستخدام الستيروئيدات الجهازية في معالجة الصداف بسبب خطر حدوث ظاهرة الارتداد عند تخفيض الجرعة أو السحب المفاجئ[65] .

2. 5. 2. 5. دور الكحول و التدخين في الصداف:

هناك دليل جيد على أن الإفراط في استهلاك الكحول مرتبط بالصداف المتوسط والشديد [66] [67] [68] [69] [70]، حيث بلغت نسبة انتشار الصداف 15% في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد الكحولية [71].

يرتبط سوء استهلاك الكحول بالعديد من الامراض الجلدية الشديدة، ومنها الصداف، بالإضافة إلى أنه يزيد مستويات القلق والاكتئاب، كذلك يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [72].

لوحظ أن نسبة المدخنين مرتفعة عند مرضى الصداف اللويحي مقارنة بالناس العاديين خاصة الإناث [67] [66] [68] [69] [73]، حيث يزداد خطر تطور صداف شديد، التهاب مفاصل صدافي، بثار راحي أخمصي [74] [75].

2. 5. 2. 6. أشعة الشمس:

على الرغم من أن أشعة الشمس مفيدة عموماً إلا أن 5-20% من مرضى الصداف يحرض لديهم المرض بالتعرض للشمس بفصل الصيف، بعض هؤلاء المرضى لديهم قصة (PLE) اندفاعات حساسية ضيائية عديدة الأشكال[76] .

اختبار وحيد اللون يكون طبيعي بشكل عام، إلا أن الصداف يكون ناجم عن جرعة منخفضة من الأشعة فوق البنفسجية UVA ذات الحزمة العريضة [77].

العلاج ب PUVA قد يكون مفيد عند هؤلاء المرضى[78] .

2. 6. الأشكال السريرية:

الصداف اللويحي المزمن هو الشكل الأكثر شيوعاً للصداف، يتميز بحطاطات حمامية وسفية محددة بوضوح، ممكن أن تكون ممتدة على كامل مساحة الجسم كما في الأحمرية الصدافية، أو صغيرة عديدة منتشرة على نطاق واسع كما في الصداف النقطي. في بعض الأحيان، هناك بثرات عيانية واضحة، كما في الصداف البثري المعمم أو الصداف الراحي الأخمصي. حجم الآفة قد يختلف من حطاطات دقيقة إلى أخرى قد يصل قطرها لـ20 سم بالقطر [2].

يمكن أن تحاط بعض الآفات بحلقة بيضاء شاحبة تدعى حلقة ورونوف (Woronoff's ring) [79]

الموجودات الكلاسيكية من حمامى، ثخانة، وسوف، تعكس الموجودات النسيجية من تطاول الشعريات الدموية المتوسعة التي تصبح قريبة من سطح الجلد، شواك، بلإضافة للإرتشاح الخلوي والتقرن غير الطبيعي [2].

عند محاولة إزالة الوسوف البيضاء الفضية، ستترك تحتها سطح حمامي رطب لماع مع نقاط نزفية، وهي تعبر عن الشعيرات الدموية المتطاولة في الأدمة الحليمية، تسمى هذه الظاهرة (ظاهرة أوسبيتز Auspitz sign) [2].

تصبح الآفات الصدافية حاكة عادة أثناء الهجمات، ويشير وجود حطاطات نقطية أو بثرات حول اللويحات الصدافية إلى أن المريض في مرحلة غير مستقرة. إضافة إلى ذلك، يشخص توسع الآفات الصدافية بوجود حافة نشطة حمراء كثيفة. قد تصبح الآفات الملتهبة مؤلمة بشكل خفيف [80].

التظاهرات الأولى للمرض قد تبدأ بأي عمر مع وجود قصة عائلية غالبا عند المرضى ذوي البدء الباكر، دورة المرض تتضمن فترات من النكس والهجوع تتفاوت بين الأفراد حيث يجب السؤال عن العوامل المحرضة [80].

العرض الأشيع هو الحكة غالبا ولكنها ليست شديدة كما في الأكزيما التأتبية[81] ، حيث يعاني منها غالبية المرضى ووتؤدي إلى ضعف نوعية الحياة، يعزى ذلك جزئياً لما تسببه من اضطراب في النوم [82] [83].

من الأعراض أيضاً، إحساس الحرقة و إحساس تمطط الجلد في الحالات غير المستقرة كالأحمرية والصداف البثري. الألم بأماكن الشقوق خاصة بإصابة الثنيات أو الصداف الراحي الأخمصي. تتساقط الوسوف بحال صداف الفروة مايؤثر على المريض ويسبب له الإحراجات [84].

2. 6. 1. الصداف اللويحي المزمن:

الشكل الأكثر شيوعاً من الصداف حيث تصل نسبته إلى 80–90% [85].

يتألف من لويحات حمامية وسفية محددة جيداً متوزعة بشكل متناظر نسبياً ،قد تكون محدودة أو موزعة على مساحات واسعة جداً. أكثر الأماكن التي يتوضع فيها هي الفروة، المرفقين، الركبتين، والمنطقة القطنية العجزية وبشكل أقل شيوعاً اليدين والقدمين. تحدث الإصابة التناسلية في 45% من الحالات. يمكن أن تبقى اللويحات من أشهر إلى سنوات في نفس المكان، على الرغم من كون هذا المرض مزمن، إلا أنه سجلت فترات من الهجوع التام، حيث تم الإبلاغ عن فترات هجوع لمدة 5 سنوات في 15% من المرضى [80].

اللويحات ذات لون أحمر غامق(لون السلمون الوردي) وهذا اللون له قيمة تشخيصية هامة بآفات الراحتين والأخمصين والفروة، عند الأفراد ذوي البشرة الفاتحة تكون الآفات بلون أفتح، تقريبا أرجواني وردي، بينما تفقد ميزة اللون عند الأشخاص ذوي البشرة الغامقة [86].

بعد العلاج، قد تستمر الحمامى مكان اللويحات لعدة أشهر، وقد يحدث فرط أو نقص تصبغ تالي بعد زوال اللويحات[87] .

2. 6. 1. 1. توضعات خاصة للصداف:

الفروة:

الفروة من أشيع الأماكن إصابة وغالبا ماتكون الموقع الأول الذي يصاب، قد تصاب كامل الفروة أو نشاهد عدة لويحات ذات قياسات متفاوتة، قد تتطور لويحات كثيفة وثخينة جدا خاصة بالمنطقة القذالية[88] .

تقتصر الآفات على المناطق المشعرة وتمتد لمسافة قصيرة خارج خط الشعر وحول الأذنين. يكون معدل نمو الشعر طبيعي[89] ، فصداف الفروة لايسبب حاصة، على الرغم من إمكانية حدوثها أحيانا، أما الأحمرية الصدافية قد تسبب فقدان شعر شديد [90].

قد يستتر الصداف وراء ظاهرة سابقة له هي السعفة الأميانتية (أشيع عند الأطفال والبالغين الشباب، تتشكل من لويحات ذات وسوف أميانتية تشبه الأسبستوز ملتصقة بالفروة بشدة ومرتبطة بالأشعار، وقد تسبب تساقط شعر أو تندب) [91].

الجريبات الشعرية:

الصداف يصيب الجريبات الشعرية بالجذع والأطراف، قد يحدث بشكل معزول، أو في سياق صداف لويحي [92].

الآفات إما متجمعة أو منتشرة وأصغر حجما من آفات الصداف النقطي. عند الأطفال قد يختلط التشخيص مع النخالية الشعروية الحمراء PRP [93].

الأماكن المثية:

في التهاب الجلد المثي النموذجي نشاهد لويحات حمامية واضحة الحدود مع وسوف على جانبي الأنف، خلف الأذنين، خط الشعر، بين الحاجبين، بين الكتفين وأمام القص (أي مناطق الإفراز الزهمي) ، وهذا قد يحدث عند مرضى الصداف اللويحي، وعندما تحدث هذه التظاهرات بشكل معزول (كإصابة صدافية معزولة) يصعب تمييزها عن التهاب الجلد المثي[94] .

تشير إصابة الوجه إلى حدوث صداف واسع الانتشار بالجلد [95].

الثنيات(الصداف المقلوب):

أشيع عند البالغين وكبار السن ويتعلق بالبدانة، يصيب الثنيات كالطيتين الإربيتين، الطيتين الإبطيتين، تحت الثديين، الشق الإليوي والسرة[96] .

غالبا تشاهد إصابة الثنيات مرافقة للصداف اللويحي بأي منطقة بالجلد، لكن عندما تقتصر الإصابة على الثنيات تشير إلى الصداف المقلوب[97] .

تكون الإصابة على شكل لويحات رقيقة قليلة أو عديمة الوسوف، مما يصعب التشخيص، ذات حدود واضحة، (إلا اذا اختلطت بخمج ثانوي أو التهاب جلد دوائي، وكلا الأمرين شائع الحدوث) ،عديمة التعرق ولكن فرط التعرق بالجلد المحيط بالآفات قد يغير المظهر النموذجي للصداف على الرغم من بقاء اللون النموذجي للآفات[98] .

قد يحدث تشقق في عمق الطيات المصابة خاصة في الشق الإليوي(يرافقه ألم).

إصابة منطقة الحفاض بالصداف قد تكون التظاهرة الأولى عند الأطفال [99].

المناطق التناسلية:

يعتبر أحد أنماط إصابة الثنيات حيث غالباً ماتصاب المنطقة التناسلية بسياق الصداف المقلوب (أقل حدوثا بالصداف اللويحي). أكثر الأماكن إصابة عند الذكور هي الحشفة، وقد يصاب القضيب وكيس الصفن [100].

عند الرجال المختونين تكون إصابة الحشفة مشابهة لباقي الآفات بشكل لويحات أقل وسوف، ولكن لونها وحدودها الواضحة مميزين للآفة، أحيانا نضطر لإجراء خزعة لتاكيد التشخيص [101].

عند الإناث تتوضع الإصابة بالشفرين الكبيرين، بشكل لويحات حمامية متناظرة رقيقة واضحة الحدود غير وسفية. عند الأطفال يعتبر الصداف من اشيع أسباب التهاب الفرج المزمن. عند البالغين النساء يسبب التهاب فرج حمامي مزمن دون التهاب مهبل وعندها تشكو المريضة من حكة مميزة [102].

الراحتين والأخمصين (الصداف الراحي الأخمصي غير البثري):

يتظاهر الصداف على الراحتين والأخمصين ببقع نموذجية واضحة الحدود ذات وسوف فضية ناعمة، من الصعب تمييزه عن الأكزيما والحزاز البسيط [103].

من العلامات المفيدة في تمييزه، أن الآفات على الذراع والمعصم والراحتين ذات حدود واضحة مع غياب التحوصل فيها. قد يرتبط حدوث المرض بأذيات جلدية أو محرضات مهنية [104].

الأظافر:

في الصداف تنمو الأظافر بمعدل أسرع بكثير من المعدل الطبيعي[105] .

قد تحدث كتظاهرة وحيدة أو مشاركة لأي نمط من أنماط الصداف، حيث لوحظت شذوذات بالوحدة الظفرية بتصوير الايكو عند أكثر من 73% من مرضى الصداف اللويحي[106] .

تظاهرت الإصابة الظفرية سريريا عند 40% من المرضى فقط. إصابة الأظافر ترتبط بالصداف المنتشر، طويل الأمد، المتعلق بقصة عائلية وترتبط بالتهاب المفاصل الصدافي بشكل خاص [107].

الصداف قد يصيب أي جزء من الوحدة الظفرية: سرير الظفر، لحمة الظفر، مطرق الظفر و hyponychium. إصابة المطرق تتظاهر كتنقرات، ارتفاعات وانخفاضات (تلال وأخاديد) بالصفيحة الظفرية.إصابة سرير الظفر تتظاهر كفرط تقرن تحت الظفر، نقاط نزفية متفرقة، وبقعة الزيت. تعتبر بقع الزيت تحت الظفر علامة مميزة جدا بالصداف [108].

التنقرات هي أكثر المظاهر شيوعاً وتكون منتظمة ذات قياس موحد 1 ملم [109].

مخاطية الفم:

إصابة الصداف لمخاطية الفم نادرة وهي محط جدل [110].

يشيع ملاحظة اللسان الجغرافي واللسان المتشقق عند مرضى الصداف(خاصة الصداف البثري) مقارنة بالأشخاص الطبيعيين، حيث يرتبط كلاهما بالHLA–C [111] [112] [113].

العين:

يصيب الصداف البنى العينية بشكل مباشر، أو في سياق التظاهرات المناعية المشاركة للصداف ، حيث تصاب الأجفان أو حواف الأجفان مؤدية إلى التهاب أجفان حيث تعتبر نتائج هذا الالتهاب على المدى البعيد من أشيع الاختلاطات العينية للصداف. يشاهد التهاب الملتحمة المزمن وجفاف العين أيضاً[114] .

يعتبر التهاب القزحية اختلاط متواسط مناعيا يشاهد في الصداف المنتشر ويرتبط بشدة بالتهاب المفاصل الصدافي [115] [116].

2. 6. 2. الصداف النقطي الحاد:

الصداف النقطي الحاد هو ظهور مفاجئ لوابل من الآفات الصدافية الصغيرة المنتشرة على سطح الجسم، أشيع عند الأطفال والبالغين الشباب وقد يكون التظاهرة الأولى للمرض [85].

يحدث خلال أسابيع بعد التهاب البلعوم بالعقديات A، والاختبارات المصلية المؤكدة إيجابية عند 60% من المرضى [117].

هجمة الانتشار النقطي قد تحدث عند البالغين المصابين بالصداف اللويحي وأشيع عند من بدأ لديهم المرض بالطفولة[118] .

الآفات دائرية أو بيضوية الشكل تقيس من 2–3 ملم –1سم منتشرة بالتساوي تقريبا على الجسم خاصة على الجذع والأجزاء القريبة من الأطراف، ممكن أن تشاهد على الوجه والأذنين، نادرة بالأخمصين [80].

2. 6. 3. الأحمرية الصدافية:

الأحمرية الصدافية هي التي يصاب فيها أغلب أو كامل الجسم بالصداف، غير شائعة، حيث تبلغ نسبتها 1–2% من المرضى[119] [120] .

وجد أن الصداف يكون السبب وراء حدوث الأحمرية في 25% من الحالات [121].

الأحمرية إما أن تكون حادة، حيث تتطور من حالات الصداف غير المستقر، أو مزمنة، تعزى للانتشار الواسع للصداف اللويحي. **في الشكل المزمن:** المريض سليم جهازياً، الخصائص السريرية للصداف تبقى موجودة ، وتبقى أجزاء ومناطق من الجسم غير مصابة، يستجيب للعلاجات الموضعية الخفيفة والتطور جيد عموما. **الشكل الحاد:** يتطور غالباً إثر محرضات بيئية أو علاجية مثل الأمراض الجهازية، الكحول، مضادات الملاريا، العلاجات الموضعية المهيجة، الأشعة فوق البنفسجية أو السحب المفاجئ للستيروئيدات الجهازية أو السيكلوسبورين أو الميتوتركسات [80].

يكون المريض مضطرب جهازيا وبحالة حمى ويعاني من حكة شديدة غالباً. قد يصاب كامل الجسم وغالبا ماتفقد المظاهر السريرية للصداف وقد يحدث تداخل سريري مع الصداف البثري المعمم [80].

الاختلاطات تتضمن: اضطراب الوظيفة الحاجزية للجلد، انتان الدم، ارتفاع أو انخفاض درجة الحرارة، نقص البومين المصل، فقر دم، تجفاف، وقصور قلب عالي النتاج[122] .

2. 6. 4. الصداف البثري:

تراكم العدلات بالبشرة هو مظهر نسيجي بكل أنماط الصداف ولكن في الممارسة السريرية فإن مصطلح الصداف البثري يطلق على تلك الأشكال التي تظهر فيها بثرات عيانية. أحيانا تظهر بثرات ضمن لويحات الصداف في مراحله غير المستقرة وهنا يسمى (صداف لويحي مع بثرات) وليس صداف بثري [80].

أما الصداف البثري يقسم إلى صداف بثري معمم وموضع، يوجد بينها تداخلات سريرية وتبين وجود طفرة في مورثة IL36RN في مختلف الأنماط [123].

في الأشكال الموضعية: يقتصر المرض إلى حد كبير على اليدين والقدمين ويميل للازمان. في الاشكال المعممة :يصاب كامل الجسم وقد يكون بشكل حاد أو تحت حاد أو الخاطف المهدد للحياة [80].

يصنف الصداف البثري إلى:

1_الصداف البثري المعمم:

_ الصداف البثري الحاد المعمم

_الصداف البثري الحلقي تحت الحاد

_الصداف البثري الحاد المعمم المحرض بالحمل (القوباء حلئية الشكل)

_الصداف البثري المعمم الطفلي

2_الصداف البثري الموضع:

_ البثار الراحي الأخمصي

_ التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو

2. 6. 4. 1. الصداف البثري المعمم:

هو المرض الذي يحدث فيه انفجار حاد أو تحت حاد أو مزمن لبثرات عقيمة. هو شكل نادر مفاقم من الصداف الذي تبرز فيه كل المظاهر المرضية الرئيسية [80].

الصداف البثري المعمم يختلف سريرياً بعمر البدء، المسببات، الشدة والقصة المرضية. قد يكون بعض المرضى بمرحلة الصداف قبل أو بعد حدوث الصداف البثري المعمم، وعند البعض الآخر قد يحدث الصداف البثري المعمم كتظاهرة وحيدة بدون صداف لويحي بأي وقت [80].

ذروة حدوثه بين عمر 40–59 سنة، ذكرت بعض الحالات عند الأطفال والشباب[124] .

الاناث > الذكور بمعدل (2:1)[125] [124] [126] .

من الأمراض المتعلقة به : التهاب المفاصل العديد [125] ،والمتلازمة الاستقلابية[126] .

العوامل المُطلِقة تتضمن: الخمج، المعالجات الجهازية أو الموضعية المهيجة، الاضطرابات النفسية، الحمل، نقص الكلس. قد يثير قطران الفحم والديترانول بثاراً إذا تم تطبيقه على نحو ضار عندما يكون المرض غير مستقر[127] [128] .

أكثر الأدوية المثيرة هي الستيروئيدات نتيجة السحب المفاجئ للستيروئيدات الجهازية، وتورط بذلك أيضا العلاج الموضعي بالستيروئيدات القوية تحت التغطية[127] [128] [129] .

وقد ينجم عن السحب المفاجئ للسيكلوسبورين[130] [131].

من الأدوية الجهازية االمسببة أيضاً: propranolol –[132] terbinafine [133] bupropion – [134]– lithium [135]–

Phenylbtazone [136]– salicylates [137] and potassium iodide [138]

تعتبر الإنتانات الفيروسية أو الجرثومية عوامل مفاقمة شائعة للمرض[139] .

كثير من المرضى ذكروا تدهور المرض لديهم في أوقات الضغط النفسي[140] .

قد يثار المرض بنقص الكلس الناجم عن قصور جارات الدرق، وقد يحدث انخفاض الكلس كنتيجة للصداف البثري المعمم [141] [142].

يوجد عند بعض المصابين بالصداف البثري المعمم قصة عائلية للصداف اللويحي أو للصداف البثري المعمم [126].

تم معرفة عدة مورثات مسؤولة مثل IL36RN ، والصداف البثري المعمم المتعلق بها يميل للبدء الباكر، هذه الطفرة تظهر في الصداف البثري المعمم و التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو وبتواجد أقل بالبثار الراحي[123] .

P. ARG10 هي الطفرة الأشيع في اليابان وجدت بحوالي 80% من مرضى الصداف البثري المعمم المعزول وفي 10% فقط من المرض المسبوق بصداف لويحي[143] .

في المرحلة الحادة يوجد إحساس مؤلم حارق بالجلد، حرارة وتوعك ووهن عام يصاحبون تطور أمواج من البثرات، حوالي ثلث المرضى يعانون من آلام مفصلية[144] .

2. 6. 4. 1. 1. الصداف البثري المعمم الحاد (von zumbusch) [145]:

سمي بهذا الإسم (ليو فون زومبوش) نسبة إلى أخٍ وأخته الذين وصفوا تعرضهم لموجات متتالية من الحمامى الحادة على مدة سنوات عديدة، والتي كان يحرضها العلاج الموضعي أحياناً.

هو النمط الأكثر شدة وحدة من الصداف البثري المعمم وهو غير متماثل سريرياً ووراثياً بين المرضى، قد يحدث كتظاهرة وحيدة أو تالي للصداف اللويحي أو التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو أو البثار الراحي الأخمصي.

قد يظهر بالحمل فقط ويسمى القوباء الحلئية أو الصداف البثري المُثار بالحمل.

المعايير التشخيصية: الحرارة والوهن العام ، البثرات العقيمة المعزولة المتعددة، الاضطرابات المخبرية (ارتفاع ESR،CRP،WBC) ، ويدعم ذلك بالتشريح المرضي برؤية البثرات السفاجية لكوجوي [144].

تم تمييز نمطين :[146]

الأول: صداف لويحي ذو بدء باكر يتطور إلى صداف بثري بعد عدة سنوات غالبا، وأحيانا يحرض بالسحب المفاجئ للستيروئيدات أو عوامل أخرى.

الثاني: أقل ارتباطاً بالصداف اللويحي ، بدء الصداف البثري يثار بالخمج أحيانا.

يبدأ الإندفاع بحس حرقة بالجلد الذي يصبح جاف ومؤلم، يتبع ذلك بترفع حروري مفاجئ ووهن شديد، قد يكون ذو بدء غير نموذجي محدد بالنهايات والثنيات ولكنه يتطور بسرعة للشكل البثري المعمم.

في حال وجود صداف لويحي سابق تصبح لويحاته نارية حمامية وتطور بثرات بحجم رأس الدبوس، وفي حال عدم وجود إصابة سابقة بالصداف اللويحي تتطور مساحات من الحمامى والبثرات تتنشر لتشمل الجلد السليم والثنيات والمنطقة التناسلية خاصة.

هذه الموجات من البثار تحفز بعضها البعض ثم تخمد لتشكل بثور متجففة متقشرة. تصبح الأظافر سميكة متثخنة أو مفصولة ببحيرات من القيح تحت الظفر. قد تصاب مخاطية الشدق واللسان. يحدث الهجوع خلال أيام أو أسابيع فيعود الصداف اللويحي الى حالته المستقرة ، أو تتطور احمرية صدافية، والنكس شائع.

2. 6. 4. 1. 2. الصداف البثري المعمم تحت الحاد(الحلقي):

النمط الحلقي وصفي للشكل المزمن أو تحت الحاد النادر من الصداف البثري واسع الانتشار، هو نمط شائع للصداف البثري المعمم عند الأطفال وفي الطفولة الباكرة [147] [148] [126].

قد تشاهد الآفات الحلقية في الصداف البثري المعمم الحاد. تبدأ الآفات كمناطق منفصلة من الحمامى ذات حواف مرتفعة ووذمية (الإصابة المركزية ضئيلة) تشبه الحمامى الحلقية النابذة، تظهر البثرات محيطيا على قمة الحواف المتطورة ثم تصبح يابسة وتجف تاركة قشور وسفية. تتطور الآفات ببطء ولايوجد أعراض جهازية [149] [150].

الأشكال الخطية للصداف البثري تلاحظ أحيانا في سياق بثار أكثر شمولية وتعمماً على الجسم [151] [152].

2. 6. 4. 1. 3. الصداف البثري المحرض بالحمل وسمي (بالقوباء الحلئية):

وصفت لأول مرة عام 1872 [153]، وتبين فيما بعد أنها تمثل صداف بثري معمم محرض بالحمل [139].

تبدأ غالباً بالثلث الأخير من الحمل، لكن يمكن أن تحدث بشكل أبكر، حيث سجلت حالات بالشهر الأول من الحمل[154] ، وفي اليوم الأول بعد الولادة[155] .

بشكل عام يميل المرض للاستقرار حتى الولادة وربما لفترة بعدها. يملك نفس مظاهر الصداف البثري المعمم، تبدأ الإصابة بالثنيات (المنطقة التناسلية الإربية)مع ميل ملحوظ للتناظر ثم تتعمم مع بثرات دقيقة تظهر على الجلد الملتهب. وعندما تشفى الآفات تترك تصبغ بني محمر. قد يصاب اللسان، مخاطية الشدق، وحتى المري بآفات حلقية أو متآكلة وبثور لاتدوم طويلاً. أحيانا تحدث اضطرابات جهازية شديدة مع حمى وقد يحدث الموت نتيجة القصور القلبي أو الكلوي، قد يحدث هذيان، اسهال، اقياء، تكزز [80].

إن الإصابة الشديدة الطويلة تحمل خطورة قصور المشيمة التي تؤدي إلى ولادة جنين ميت أو وفيات ماحول الولادة أو شذوذات جنينية [156] [157] [158].

يتكرر المرض بالحمول اللاحقة [156] [158]. سجلت حالة واحدة فقط استمر المرض بدون توقف رغم إنهاء الحمل[154] .

2. 6. 4. 1. 4. الصداف البثري المعمم الطفلي:

نادر يشكل حوالي 1 % من الصداف الشديد [159] [160] [161]، قد يحدث بأي عمر بالطفولة ولكن أكثر من 25% من الحالات كان البدء فيها في السنة الأولى من العمر [162].

عندما يكون البدء بالطفولة تكون الأعراض الجهازية غائبة غالباً وقد يحدث الهجوع العفوي [162].

ثلث الأطفال المصابين لديهم قصة التهاب جلد مثي أو صداف منطقة الحفاض[163] . يتوضع الصداف البثري بمناطق الثنيات كالرقبة لفترة طويلة [164].

قد تحدث اشكال أكثر شدة مع حمى وأعراض سمية تتطلب علاج فعال وسريع، وأحيانا من نمط (VON ZUMBUSCH) حيث أن البدء بهذا النمط يكون شديد السمية ويتطور بسرعة لأحمرية، ولكن النمط الاشيع للإصابة هو الحلقي [163] [165].

عموماً تستقر الهجمات خلال أيام قليلة، ولكن ممكن أن تحدث موجات لاحقة متكررة.

شدة المرض [144]:

إن شدة الإصابة تختلف كثيراً بين المرضى على مدى الوقت، حيث صنف المرض الى خفيف ومتوسط وشديد بالإعتماد على :

1- الحمامى وامتدادها.
2- تعداد البثرات.
3- الترفع الحروري.
4- الاضطرابات المخبرية (ارتفاع الكريات البيض، ارتفاع المشعرات الإلتهابية، انخفاض كالسيوم وألبومين المصل).

2. 6. 4. 2.الصداف البثري الموضع:

2. 6. 4. 2. 1. البثار الراحي الأخمصي:

البثار الراحي الأخمصي مرض شائع، مزمن، مقاوم للعلاج بشدة، يحدث فيه لويحات حمامية وسفية مرصّعة ببثور عقيمة متواجدة على الراحتين والاخمصين. البثار الراحي الاخمصي النموذجي الوصفي يحدث بشكل معزول (أحيانا يشارك الصداف اللويحي). ولا يوجد رابط مورثي مع الصداف اللويحي فهو مرض مستقل بحد ذاته ضمن طيف امراض الجلد الصدافية [80].

ذروة حدوثه بين 30-50 سنة [166]. الإناث > الذكور بمعدل حوالي (1:5) [115] [166].

نسبة ترافقه ملحوظة مع أمراض الدرق المناعية الذاتية [166]، والداء الزلاقي، حيث تحسن البثار الراحي الأخمصي بالإعتماد على نظام غذائي خال من الغلوتين [167]، وميل أكبر لتطوير الداء السكري في دراسة يابانية [168].

يبدأ المرض بدون محرض واضح، التدخين له علاقة وثيقة جداً بالبثار الراحي الأخمصي حيث إن أكثر من 90% من مرضى البثار هم مدخنون حاليون أو سابقون [166].

يُمكن أن يظهر كإندفاع جلدي عند التعرض لمثبطات الTNF عند علاج إلتهاب المفاصل الرثياني أو داء كرون [169] [170].

البثرات في البثار الراحي الأخمصي تكون عقيمة. تبين تورط بؤر خمجية بعيدة ، خاصة باللوزات أو البلعوم، بتحريض إندفاعات البثار الأخمصي [171] [172].

تراجع المرض في 60% من الحالات عقب استئصال اللوزات [171] [173].

المورثات المسؤولة غير معروفة بدقة، حيث اعتبر كيان قائم بحد ذاته وراثياً لا ارتباط له بالصداف اللويحي. ذكرت علاقة بجين[123] IL36RN ، وجين البلعمة الذاتية ATG−16L1 ، وعناصر عائلة IL19 [174] [175].

سريرياً: يتظاهر المرض بواحد أو أكثر من لويحات واضحة الحدود. على اليدين : أشيع مكان للإصابة هو منطقة عضلات الإلية، وأقل شيوعاً منطقة عضلات الضرة، الجزء البعيد من الراحتين، مركز الراحتين. على القدمين: مشط القدم، الحافة الأنسية والوحشية للقدم على مستوى مشط القدم ،الوجه الخلفي للكعب، وأقل شيوعاً الجزء البعيد من الأخمص أو كامل الأخمصين [80].

إصابة الأصابع غير شائعة على الرغم من مشاهدة بثار تحت الظفر أحياناً [176]. التناظر بآفات اليدين والقدمين شائع ولكن أحيانا تظهر آفة وحيدة لعدة أشهر قبل ظهور الأخرى [80].

المنطقة المصابة ذات لون أحمر غامق متوسفة، وقد تتطور عليها شقوق، زوال الوسوف مع العلاج يترك سطح أحمر لامع باهت. ضمن اللويحات يتواجد عدد كبير من البثرات تقيس 2−5ملم، حيث نشاهد بثرات بجميع المراحل التطورية، الحديثة منها صفراء اللون، وعندما تجف تكون بلون بني مصفر أو بني داكن [177].

2. 6. 4. 2. 2. التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو:

مرض نادر، مزمن، عبارة اندفاع بثري عقيم يصيب بداية رؤوس أصابع اليدين والقدمين ثم تمتد الإصابة موضعيا ببطء. عرفت علاقته مع الصداف عموماً ومع الصداف البثري المعمم خصوصاً منذ عام 1890 [178].

توزع الآفات مميز في هالوبو حيث تسبب التخريب الموضعي للأنسجة الرخوة في الأصابع، الصفيحة الظفرية وأحيانا النهاية الإصبعية بمكوناتها. نادر عند البالغين الشباب بعكس البثار الراحي الأخمصي، أشيع بالأعمار الكبيرة، وأشيع لدى الإناث [179].

قد تتراكب المظاهر السريرية مع البثار الراحي الأخمصي، وقد تتطور إلى صداف بثري معمم. يذكر المريض قصة رض خفيف أو خمج بقمة الإصبع المصاب، وتفاقم الحالة بالستيروئيدات الفموية [125].

سريرياً: الآفة الأولى تبدأ غالباً على أصبع اليد أو إبهام اليد بشكل أشيع من أصابع القدم، حيث يصبح الجلد المغطي للسلامية البعيدة أحمر حمامي وسفي عليه بثرات. النهاية القريبة للآفة محددة بوضوح وتطور المرض ببطء هو القاعدة، وقد يستغرق عدة سنوات. زوال الوسوف أو جفاف البثرات يترك مكانه سطح أحمر لامع مؤلم [80].

قد تصاب الوحدة الظفرية مما يؤدي إلى ضمور الظفر مع الإزمان، وبنهاية المطاف قد تدمر كامل الصفيحة الظفرية وتصاب باقي الأصابع وتحدث تغيرات عظمية كإنحلال العظم بنهايات السلاميات البعيدة. يصاب الدوران الدموي بباقي الإصبع بشكل ثانوي فيسبب ذلك عدم ارتياح في الطقس البارد [80].

هالوبو قد يتطور الى صداف بثري معمم خاصة عند المسنين (سيء الإنذار)[125] .

2. 6. 5. أشكال آخرى للصداف:

2. 6. 5. 1. الصداف الخطي أو القطعي: غير شائع، حيث تكون الآفات بجانب واحد أو متبعة خطوط بلاشكو، عندما يحدث لوحده يسمى الصداف الخطي المعزول[180] .

يحدث عادة في أعمار باكرة، ويكون أكثر شدة ومعند على العلاج أكثر [181][182] .

2. 6. 5. 2. الصداف عند الأطفال والبالغين:

الصداف شائع عند الأطفال[23] ، الإناث > الذكور[23] [183] ، يرتبط بالبدانة والسكري[23] [183] [184].

إن وضع التشخيص بالطفولة قد يشكل صعوبة وقد تشاهد مختلف أنماط الصداف بالطفولة: الفروة غالبا ماتكون أول مواقع الإصابة بالصداف وقد يتظاهر كسعفة أميانتية [80].

صداف منطقة الحفاض هو الشكل الأكثر مشاهدة وهي غالبا أول المناطق المصابة عند الأطفال تحت عمر السنتين، يتظاهر كحمامى واضحة الحدود خالية من الوسوف ويجب تمييزها عن إلتهاب الجلد التماسي وإلتهاب الجلد المثي [99].

الصداف النقطي أشيع وأكثر تكراراً عند الأطفال خاصة تحت عمر 12 سنة [185].

الصداف اللويحي أشيع عند الأطفال الأكبر من 12 سنة [99][186] [185] .

الأحمرية الصدافية والصداف البثري نادرين في الطفولة، والتهاب المفاصل الصدافي غير شائع نسبيا في الطفولة [80].

عند البالغين: أشيع أشكال الإصابة هو الصداف اللويحي الذي تكون فيه إصابة الفروة بارزة، حيث أن الصداف الذي يبدأ بعد عمر 65 سنة يميل ليكون أقل امتداداً من الصداف ذو البدء الباكر [187].

الصداف المقلوب والأحمرية الصدافية أشيع عند البالغين[96] [188] . الصداف النقطي والصداف البثري المعمم نادرين[187] .

2. 7. الصداف و HIV:

العلاقة بين الخمج بفيروس الايدز HIV والصداف الشديد وإعتلال المفاصل الصدافي معروفة، حيث أن الصداف قد يكون التظاهرة الأولى للخمج بالفيروس أو مؤشر على تدهور حالة الخمج المستقرة سابقاً [189].

يميل الصداف ليصبح أكثر انتشاراً في المراحل المتقدمة من الخمج بال HIV [80].

الأنماط المشاهدة : الصداف اللويحي هو النمط الأشيع مع ميل لإصابة الفروة والراحتين والأخمصين، الصداف المثي، والأحمرية الصدافية [189] [190].

بشكل عام يميل الصداف للتحسن بتخفيض الحمل الفيروسي خاصة بالعلاج بمضادات الفيروسات الفعالة جداً [191].

2. 8. التهاب المفاصل الصدافي:

يحدث عند 40% من مرضى الصداف والمتوسط والشديد، يمكن أن يدمر المفاصل و يسبب تراجع بنوعية الحياة وأعراض أخرى كالوهن العام [192].

يوجد علاقة وراثية وخطر عائلي للإصابة بكل من الصداف وإلتهاب المفاصل الصدافي[193] .

معدل الوقوع (0.01–0.25%). البدء بالطفولة نادر، وأغلبية المرضى <40 سنة. أغلبية المرضى لديهم صداف سابق لبدء إلتهاب المفاصل الصدافي: 70% الإصابة الجلدية تسبق، 20% الإصابة المفصلية تسبق، 10% الإصابة الجلدية والمفصلية معاً [192].

هناك علاقة بين الصداف الشديد وتطور التهاب المفاصل الصدافي، يزداد أيضاً انتشار التهاب المفاصل الصدافي عند المرضى الذين يعانون من صداف الفروة وصداف الأظافر[194] .

يترافق أيضاً مع الأمراض العينية بنسبة 30% ، وأولئك يطورون التهاب ملتحمة والتهاب قرنية والتهاب قزحية بشكل خاص[195] .

كما يترافق مع البدانة والمتلازمة الاستقلابية والكحولية [196] [197]، والأمراض القلبية الوعائية [74].

وراثياً المرض ذو أرضية وراثية قوية [198]. يتعلق بأنماط متنوعة من (HLA–B) خاصة :

(HLA–B13، HLA–B27، HLA–B38/39 ، HLA–B57، HLADRB1)[199] .

يرتبط بشكل كبير ب HLA–Cعند تشاركه مع الصداف الجلدي. عند إيجابية HLA–C وسلبية B27/39يظهر صداف جلدي باكر ثم يليه بعد 10 سنوات التهاب مفاصل، بينما بوجود B27/39 تبدأ الإصابة الجلدية والمفصلية معاً [200].

من محرضات المرض:

1- أذية ورض المفاصل أو الأربطة لذا تدعى أثر كونبر عميق(deep koebner effect)[80]
2- التدخين والكحولية[201] .
3- الخمج بال HIV(بعكس التهاب المفاصل الرثياني الذي يتحسن بال HIV)[202] .
4- البدانة والمتلازمة الاستقلابية [203].
لاعلاقة للمرض بالخمج بالعقديات أو الشدة النفسية أو الأدوية كالليثيوم [80].

2. 8. 1. الآلية الإمراضية:

مشابهة للصداف ويحث التفعيل المناعي في الزليل وتتصلب المفاصل المصابة.

يحدث فيه تفعيل لكلا جهازي المناعة الفطري والمكتسب وإنتاج زائد للسيتوكينات الإلتهابية IL-17، IL-23 ، TNF-a(لكنها أقل إنتاجاً مقارنة بالإصابة الجلدية، وهذا مايفسر تفاوت الإستجابة العلاجية لمثبطات هذه العوامل) [204].

يحدث زيادة بالأوعية الدموية في الزليل ويزداد تعرجها، وكنتيجة للإلتهاب يحدث تليف مفصلي. وقد تصاب العظام مؤدياً ذلك لسوء تشكل العظام وتشوه المفصل وسوء وظيفته [205].

2. 8. 2. المظاهر السريرية:

الإصابة بإلتهاب المفاصل الصدافي متفاوتة بين المصابين. يمكن أن يظهر كإلتهاب مفصل محيطي وحيد أو إلتهاب مفاصل صغيرة غير متناظر، يصيب بشكل أساسي المفاصل بين السلاميات القاصية (الأشيع)، أو نمط متناظر مثل إلتهاب المفاصل الرثياني(يلي السابق بالشيوع) أو ARTHRITIS MUTILANS وهو التهاب مفاصل مشوه نادر خطير يصيب اليدين والقدمين [206] [207].

التغيرات الظفرية الصدافية الشكل موجودة عند 80 % من مرضى إلتهاب المفاصل الصدافي. غالبا تكون المظاهر خفية في البدء ويتأخر التشخيص فهو صعب عموماً. بإحدى الدراسات تبين أن 30% من مرضى الصداف لديه التهاب مفاصل صدافي غير مشخص[208] [209] .

2. 9. التشريح المرضي للصداف:

في المراحل الباكرة للمرض تسبق تغيرات البشرة بحدوث توسع وعائي ووذمة بالأدمة الحليمية مع ارتشاح بالكريات البيض [210].

تكون الشعريات الدموية الموجودة بالحليمات الأدمية متسعة وملتفة ومتعرجة محاطة بوحيدات النوى والعدلات. في البشرة: نلاحظ فرط تصنع بالطبقة المتقرنة وغياب الطبقة الحبيبية. بالنصف السفلي للبشرة نلاحظ فعالية انقسامية للخلايا وانسلال الكريات البيض للبؤر التسفنجية. تكون الطبقة المتقرنة ذات تقرن سوي تتخللها بؤر خطل تقرن مبعثرة مع أو بدون وجود عدلات. تتجمع في الطبقة المالبيكية العدلات مع بعضها مشكلة البثرات السفاجية لـkogoj، كما نشاهد فرط تنسج بشروي مع تطاول وزيادة عرض الإستطالات البشروية [211].

في المراحل المتقدمة، نلاحظ في الطبقة المتقرنة سيطرة خطل التقرن تتخلله بؤر من التقرن السّوي مع تجمع للعدلات ضمن مايسمى الخراجات الدقيقة لمونرو(munro microabscess). الإستطالات البشروية تأخذ شكل الهراوة قد تكون متشعبة أو تلتحم وتندمج عند ذراها، مع ارتشاح بالكريات البيض وحيدة النوى في النصف السفلي من البشرة [212].

الأوعية الدموية بالحليمات الأدمية متسعة ومتعرجة وتقريباً تلامس السطح السفلي للبشرة المترققة مافوق الحليمات الأدمية حيث يكون انسلال الكريات البيض إلى البشرة أوضح مايمكن [213].

في الصداف البثري المعمم الحاد هناك التهاب مكثف شديد، ارتشاح باكر لمفاوي، وذمة بالأدمة الحليمية وبالبشرة تسبب تسفنج، وصول عدد كبير من العدلات وتجتمع لتشكل البثرات التسفنجية لـ kogoj، وسرعان ماتصبح الحويصلات والبثرات عيانية [80].

يوجد شواك مع تطاول الاستطالات البشروية. نلاحظ في الطبقة المتقرنة خطل تقرن وتسارع بتطور وتكاثر الخلايا. تشاهد في الحالات تحت الحادة نفس المظاهر ولكن بشكل أقل شدة وأقل كثافة [80].

نلاحظ في البثار الراحي الأخمصي في الأدمة ارتشاح بالخلايا الالتهابية (اللمفاويات التائية، الخلايا المتغصنة، خلايا بدينة، العدلات) [214] . وفي البشرة فرط تنسج بالإضافة إلى فقدان الطبقة الحبيبية وترقق البشرة مافوق الحليمات الأدمية [215].

الآفات في البدء تكون بشكل حويصلات تظهر بالقرب من قنوات الغدد العرقية محاطة بعدد مزداد من خلايا لانغرهانس، ثم تتطور إلى بثرات تحوي خلايا وحيدة النوى وعدلات خلال سيرها لتصبح أكثر سطحية [216][177] [217].

في آفات البثار الراحي الأخمصي تقوم الخلايا المتقرنة في الجزء القاصي من الغدد العرقية بالتعبير الزائد عن IL17– IL8–TNF–a، والببتيدات المضادة للجراثيم، وتظهر تلون مميز لمستقبلات الاستيل كولين النيكوتينية وتبين أنها تؤدي إلى إستجابة إلتهابية غير طبيعية للنيكوتين عند مرضى البثار الراحي الأخمصي [177] [217][218] .

2. 10. التشخيص التفريقي للصداف [80]:

التشخيص التفريقي يعتمد على الأنماط السريرية للصداف وعلى المواقع المصابة:

2. 10. 1. الصداف اللويحي المزمن:

1- الحزاز البسيط
2- الإكزيما القريصية
3- النخالية الشعروية الحمراء
4- داء بوفن
5- سعفة الجسد
6- الذئبة الحمامية الجلدية
7- الفطار الفطراني

2. 10. 2. الصداف النقطي:

1- النخالية الوردية
2- حزاز مسطح
3- النخالية الحزازانية المزمنة
4- السفلس الثانوي

2. 10 . 3. صداف الثنيات:

1- التهاب الجلد المثي
2- الخمج بالمبيضات
3- السعفة الإربية

4- اكزيما التماس الأرجية
5- داء هيلي هيلي
6- أدواء الناسجات نمط لانغرهانس

2. 10. 4. الأحمرية الصدافية:

1- الإندفاعات الدوائية
2- اللمفوما التائية الجلدية (متلازمة سيزاري)
3- النخالية الحمراء الشعروية

2. 10. 5. الصداف البثري:

النمط المعمم:

1- الأخماج الجهازية: تشابه المرض بمرحلته الحادة حيث ارتفاع الحرارة والكريات البيض والمشعرات الالتهابية [80].
2- AGEP (البثار المعمم الدوائي الحاد): هو التشخيص التفريقي الأصعب ، يحدث كرد فعل على الأدوية (الصادات عادة) يتظاهر كاندفاع حاد يشفى عفوياً[219] .
3- بثار النهايات الطفلي: المرض لايصبح معمما ولايسبب اضطراب جهازي معمم [220] [221].
4- الفقاع الورقي الحاد: قد يشابه الصداف البثري المعمم ويفرق بينهما نسيجيا بالخزعة واختبار التالق المناعي [80].

النمط الموضع:

السعفة والأكزيما هما التشخيصان التفريقيان الأكثر شيوعاً.

السعفة: عادة أحادية الجانب وليست متناظرة وقد تصيب الأثلام بين أصابع القدم، ويؤكد التشخيص باختبار تحري الفطور. الإنتان الثانوي للأكزيما قد يسبب تطور بثرات ولكنها تكون أكثر إيلاماً، تلوين الغرام والزرع من محتوى البثرات يؤكد التشخيص [80].

التهاب المفاصل الرثياني:

1- التهاب المفاصل الرثياني الباكر.
2- إلتهاب الفقار اللاصق.
3- النقرس.

4- إلتهاب المفاصل التنكسي.
5- الألم الليفي العضلي.

2. 11. مضاعفات الصداف:

2. 11. 1. الأدواء الإلتهابية المتواسطة مناعياً:

التهاب المفاصل الصدافي أشيع الأدواء الالتهابية المرتبطة بالصداف [80].

أدواء الأمعاء الالتهابية (IBD) تتشارك مع الصداف بشكل ملحوظ ، بنسبة وقوع متماثلة لداء كرون والتهاب الكولون القرحي [222].

أما بالنسبة للأمراض المناعية الأخرى مثل أمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية والسكري نمط 1 يزداد حدوثهم عند مرضى الصداف وال IBD معاً مقارنة بالصداف لوحده[223] .

2. 11. 2. الأخماج:

إن الخمج السريري للآفات الصدافية قليل التوارد و نادراً مايسبب مشكلة ،حيث إن المقاومة النسبية للآفات الصدافية للأخماج تنشأ من انتاجها الزائد للببتيدات المضادة للميكروبات (cathelicidins and b-defensins) [224].

أحياناً قد يحدث أخماج سريرية بصداف الثنيات خاصة إذا حدث تشققات فيها [80].

يعتبر الصداف عامل خطر لتطوير الإنتان بعمليات استبدال المفاصل [225] ، ويحرض ازدياد عدد مرات التهاب البلعوم بالعقديات [226].

2. 11. 3. المتلازمة الإستقلابية (بدانة + ارتفاع الشحوم + ارتفاع الضغط + مقاومة للأنسولين):

هنالك علاقة معقدة بين المتلازمة الاستقلابية والإلتهاب المزمن ، في عينة متكررة من سكان الولايات المتحدة عام 2012، وجد أن معدل إنتشار المتلازمة الإستقلابية مرتفع عند مرضى الصداف(34%) مقارنة بالمرضى غير الصدافيين (26%) [227].

في العديد من الدراسات الوبائية تبين أن الصداف يرتبط إحصائياً بارتفاع التوتر الشرياني[228] [229] [230]، وفرط شحوم الدم[231] ، داء السكري من النمط الثاني [232] [233]، والبدانة [234] [235].

البدانة هي صاحبة الارتباط الأقوى [227]، حيث تشاهد في صداف الطفولة وتميل لأن تسبق بدء الصداف [184] ، وتشكل عند البالغين عامل خطر لتطوير الصداف [235].

البدانة قد تقلل من الاستجابة للعلاج، وتبين أن تخفيض الوزن وتحسين نوعية الحياة يحسن من شدة الصداف ومن الاستجابة للعلاج [236].

يرتبط الصداف بالمقاومة على الأنسولين ويتحسن بالعلاج بالأدوية المعدلة للمقاومة على الأنسولين [237].

2. 11. 4. السرطانات:

يوجد ارتباط بين الصداف وعدة أنواع من السرطانات على رأسها سرطانات الجلد اللاميلانينية[238] ، حيث يزداد خطر إصابة الجلد ب BCC ، SCC نتيجة الجرعات العالية من ال UVB، PUVA [239]، و الأدوية المثبطة للمناعة مثل السيكلوسبورين والميتوتركسات[240] ومثبطات TNF−α [241].

هناك بعض الأدلة تشير لزيادة خفيفة بخطر الإصابة باللمفوما الجهازية خاصة لمفوما هودجكن [242].

هناك احتمال وجود علاقة بين الصداف وسرطانات بعض الأجهزة مثل سرطان الجهاز البولي والبنكرياس والكولون [243].

2. 11. 5. الجهاز القلبي الوعائي:

يزيد الصداف بشكل كبير خطر الجلطات واحتشاء العضلة القلبية [244]، حيث يكون الخطر أشيع عند المرضى الأصغر عمراً ذوي الصداف الشديد أو التهاب المفاصل الصدافي[245] . كما يزيد خطر حدوث تصلب الشرايين، وخثار الأوردة [246].

يتعلق هذا الخطر بالسلوكيات مثل التدخين و الكحولية والبدانة والسكري وارتفاع الضغط و ارتفاع الشحوم. قد ينخفض الخطر بالمعالجة الجهازية بالميتوتركسات ومثبطات TNF−α(هذا الأمر غير مؤكد بعد) [247] [248].

2. 11. 6. أمراض الكبد الصفراوية:

ذكرت بعض التقارير أن معدلات الوفيات بسبب أمراض الكبد، ارتفعت بشكل ملحوظ عند المرضى الذين يعانون من صداف حاد [249].

أمراض الكبد غير الكحولية هي أكثر الأمراض التي تم تشخيصها، حيث تتواجد عند 50% من المرضى الذين يعانون من الصداف [250]. أمراض الكبد الكحولية شائعة أيضاً [251].

التهاب الطرق الصفراوية بالعدلات سبب لسوء وظيفة الكبد عند مرضى الصداف البثري المعمم والصداف اللويحي أحياناً [252].

2. 11. 7. مضاعفات الصداف البثري:

الحالة العامة سيئة بالمرحلة الحادة من المرض:

1- قد يسبب نقص حجم الدم والتجفاف أذية كلوية حادة [253].
2- نقص البومين الدم بسبب فرط نفوذية الأوعية الدموية الدقيقة [254] وسوء وظيفة الامتصاص المعوي، مما يؤدي لنقص الكلس في الدم [255].
3- اليرقان الركودي يحدث نتيجة التهاب الطرق الصفراوية بالعدلات [256].
4- قد يضعف امتصاص الأدوية العلاجية وتضطرب خمائر الكبد بشكل شائع[257] .
5- قد يحدث خمج ثانوي بالعنقوديات على البثرات بسبب المكورات العنقودية المذهبة [80].
6- متلازمة الكرب التنفسي الحاد نادرة، أو ربما لم يتم الإبلاغ عنها، حيث سجلت 12 حالة في الأدب الطبي عام 2011 [258].
7- فقدان أشعار كامل الجسم بحال استمرار الصداف البثري المعمم أكثر من عدة أيام، حيث تحدث نفحة طور الراحة بعد 2-3 اشهر من المرض الحاد [80].
8- الداء النشواني اختلاط متأخر نادر [259] .

2. 11. 8. مضاعفات أخرى:

تم الإبلاغ عن زيادة خطر حدوث أمراض الرئة الإنسدادية المزمنة بغض النظر عن التدخين في العديد من الدراسات الوبائية [260].

نادرا ماتحدث متلازمة الكرب التنفسي الحاد كاختلاط للأحمرية الصدافية أو الصداف البثري المعمم [258]. يرتبط الصداف أيضاً بزيادة خطر حدوث فرط حمض البول والنقرس [260].

بالنسبة للحمل : في الصداف المتوسط الشدة لم تسجل تأثيرات، لكن قد يحدث إجهاض عفوي، ولادة مبكرة، ونقص وزن الولادة بالصداف الشديد [261] [262].

2. 12. سير المرض والتشخيص:

يكون الصداف اللويحي في أغلب الحالات مزمناً وثابتاً ويتغير قليلا على مدى السنين، بينما يكون المرض ببعض الحالات غير ثابت وغير مستقر حيث يكرر هجمات من النكس والهجوع ، يحدث الهجوع العفوي عند ثلث أو نصف المرضى بآلية غير معروفة[24] .

يتحقق الهجوع بالعلاج الجهازي والبيولوجي، أما بالحالات غير المعالجة فإن النكس هو القاعدة. تختلف فترات وتوقيت النكس كثيرا بين المصابين وباختلاف الطرق العلاجية. الأحمرية الصدافية والصداف البثري يحملان خطر الوفاة [80].

يحمل الصداف النقطي إنذار أفضل وفترة هجوع أطول بعد العلاج [263]. الصداف اللويحي الشديد يسبب نقص ملحوظ بالعمر الوسطي المتوقع للمصابين بمعدل 4–6 سنوات [264].

ينخفض خطر الوفاة في المرحلة الحادة للصداف البثري المعمم بإعطاء المعالجة الفعالة خاصة ادخال الريتينوئيدات الفموية وتخفيض استخدام الستيروئيدات الجهازية [80].

يكون التطور والتحسن جيدان في الصداف البثري المعمم الحلقي تحت الحاد لذلك انذاره جيد عند الأطفال [265]. يكون الإنذار أفضل عموماً عندما يوجد محرض واضح مثل الحمل [266].

الصداف البثري المعمم المتطور عن التهاب جلد النهايات لهالوبو يبدو أنه الأسوأ إنذارا ويسبب وفيات ملحوظة خاصة عند كبار السن [24].

البثار الراحي الأخمصي مزمن عادة، دورة المرض طويلة، ومقاوم للعديد من العلاجات، أحيانا يحدث الهجوع العفوي بشكل مؤقت وليس دائم [80].

2. 13. الإستقصاءات:

تشخيص الصداف سريري عادة، ولايوجد اختبار تشخيصي موثوق حتمي. الخزعة تفيد في الحالات غير النموذجية[80] .

أما في الصداف البثري المعمم وإلتهاب المفاصل الصدافي يرتفع البروتين الارتكاسي c بشكل عالي[267] [268].

يجب تحري الإمراضيات المرافقة للصداف مثل التهاب المفاصل الصدافي والمتلازمة الاستقلابية والاكتئاب [80].

في إلتهاب المفاصل الرثياني يجب تحري المشعرات الالتهابية (CRP، ESR)، العامل الرثياني RF، حمض البول، ANTICYCLIC CITRILLATED PEPTIDE ANTIBODIES. التصوير الشعاعي X-RAYلمفاصل اليدين والقدمين يفيد بتحري التشوهات المفصلية ولكنها ذات حساسية قليلة بالمرحلة الباكرة للمرض. يمكن أن يكون MRI مفيداً، خاصة بالإصابات المفصلية [80].

2. 14. علاج الصداف:

2. 14. 1. اعتبارات عامة:

كل مريض مصاب بالصداف يعتبر مشكلة فردية، حيث يعتمد العلاج على العديد من العوامل بما فيها عمر المريض، جنسه، المهنة، صحته العامة، نوع ومدى وموقع وتاريخ الإصابة. يجب أن يكون العلاج مناسباً لشدة المرض، ولاينبغي أن يكون مزعج أو غير محتمل أو أخطر من المرض نفسه [80].

لايقل التطمين والدعم النفسي العاطفي أهمية عن العلاج الدوائي، فمن المهم التحدث إلى المرضى، ومحاولة التخفيف من مخاوفهم، وتقديم المشورة لهم بشأن كيفية التعامل مع المعتقدات الخاطئة حول مرضهم، فالعلاج المعرفي السلوكي عنصر مساعد للعلاج الدوائي لدى مرضى الصداف حيث أظهر انخفاضاً كبيراً في شدة المرض مقارنة بالعلاج الدوائي وحده [269]. حيث للقلق الشديد تأثير ضار على الإستجابة للعلاج ب puva [60].

يمكن أن تؤدي العلاجات التي تشمل الراحة والإسترخاء في منطقة يمكن التعرض فيها لأشعة الشمس إلى حدوث هجوع للمرض [270].

يجب الأخذ بعين الإعتبار نمط حياة وسلوكيات المرضى لما لذلك من أهمية في الإستجابة للعلاج، كتخفيض الوزن والإقلاع عن التدخين. حتى الآن لايزال المرض غير قابل للشفاء، ولايوجد أي دليل حالي على أن العلاج يغير من سيره الطبيعي [80].

2. 14. 2. المعالجات الموضعية:

يعتبر العلاج الموضعي العلاج الرئيسي للصداف ذو المساحة المحدودة، كما يمكن أن يستخدم عند مرضى الصداف الواسع الإمتداد على الأقل لبعض المناطق المحددة من الجسم. المجموعات الرئيسية للعلاجات الموضعية هي: المطريات، الستيروئيدات، فيتامين D ومضاهياته، قطران الفحم Coal Tar، ديثرانول، والريتينوئيدات [80].

2. 14. 2. 1. الستيروئيدات الموضعية:

يعتبر العلاج بالستيروئيدات الموضعية ذو قيمة هامة بعلاج الصداف[271] [272] .

الستيروئيدات القوية والقوية جداً هي العلاجات الموضعية الأكثر فعالية واستخداماً بالعيادات وموصى به من المنظمات الصحية كخط أول بالعلاج الموضعي [273] [274].

الستيروئيدات القوية والقوية جداً مناسبة لصداف الفروة والصداف اللويحي بأماكن الجلد الثخينة مثل الراحتين والأخمصين [271].

الستيروئيدات المتوسطة والمعتدلة الشدة هي الخيار العلاجي لآفات الوجه والرقبة والثنيات والأعضاء التناسلية وتُستخدم أيضاً في الحالات غير المستقرة والأحمرية والصداف البثري المعمم [80].

طورت أشكال صيدلانية جديدة للستيروئيدات سهلة الاستخدام خاصةً الأشكال الرغوية Foams، ويمكن استخدامها على الفروة والجذع والأطراف[275] .

يفيد حقن الستيروئيدات داخل الأدمة مكان الآفة في علاج اللويحات الصدافية الصغيرة المقاومة على سبيل المثال ظهر اليدين والمفاصل، تأثيرها قد يكون طويل الأمد وتكرار الحقن غير ضروري لعدة أشهر، بعلاج صداف الأظافر يمكن حقن طيات الظفر ولكن النتائج غالباً مخيبة للآمال والإجراء مؤلم [276].

تعتبر الستيروئيدات الموضعية ذات تأثيرات جانبية أقل على المدى القصير مقارنةً بغيرها من العلاجات الموضعية، عموماً لا تسبب تهيج أو تحسس أو مظهر غير لائق على الجلد أو الملابس وسهلة التطبيق [272].

مشاركة الستيروئيد الموضعي القوي مع الكالسيبوتريول هو الاستراتيجية الأكثر فعالية للعلاج الموضعي للصداف اللويحي المحدود على مدى فترة زمنية قصيرة [273].

التأثيرات الجانبية المتوقعة للستيروئيدات الموضعية معروفة وتتضمن: ضمور الجلد، الامتصاص الجهازي، سرعة التعود والتحمل، حادثة الارتداد [272] .

الستيروئيدات الموضعية القوية لا تميل لتحقيق هجوع دائم بعكس القطران والديثرانول اللذان يمكنهما القيام بذلك [80].

من الحكمة والأفضل الحد من استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية لعلاج الصداف اللويحي المستقر الذي يصيب مناطق محدودة من الجسم حيث أن استخدامها على المدى الطويل قد يسبب تفاقم المرض [80].

2. 14. 2. 2. فيتامينD ومضاهياته:

تبين فعالية كل مما يلي في العلاج الموضعي:

المستقلب الفعال للفيتامين D3 الذي يُصنع بشكل طبيعي هو 1،25هيدروكسي فيتامينD3 (Calcitrid) [277]، ونظائره الصنعية كالسيبوتريول[278] ، و1،24 هيدروكسي فيتامين D3 (Tacalcitol) [279].

إن آلية تأثير هذه العوامل تتم عن طريق التأثير المتواسط بمستقبلات فيتامين D على عملية تكاثر وتمايز الخلايا الكيراتينية [280]، وتأثيرها على الخلايا المناعية ووظائفها وانتاجها للسيتوكينات [281] .

النظير الأكثر استخداماً مؤخراً هو مرهم الكالسيبوتريول (50 ug/g)، تبين حسب الدراسات أنه ذو فعالية مميزة بالنسبة للعلاجات الموضعية ويوصف بشكل كبير، تقريباً بنفس فعالية مرهم بيتاميتازون 0.1 %، وأكثر فعالية من الديثرانول قصير الأمد بالصداف اللويحي [282]. تبين أنه فعال وآمن عند الأطفال عندما يُعطى بجرعة حتى 45 $g/week/m^2$ [283][284] . تشمل تأثيراته الجانبية التخريش الموضعي بنسبة 20%، قد يكون مزعج خاصةً على الوجه [282].

إن فيتامين D ومضاهياته لديها القدرة في التأثير على الكالسيوم الجهازي، ممكن أن تسبب فرط كالسيوم الدم وفرط كلس البول لذا من الحكمة ضبط جرعة مرهم الكالسيبوتريول (50 µg/g) إلى أقل من (week per $50g/m^2$ or $100g/m^2$) ومراقبة المستوى المصلي للكلس وكلس البول [284] .

تبين أن مشاركة (الكالسيبوتريول 50 µg/g + بيتاميتازون ديبروبيونات0.5 mg/g) مفيد جداً وفعال بالمعالجة، وهذه المشاركة أفضل من استعمال كل دواء لوحده ويظهر التحسن بوقت أبكر[285] .

يستخدم مرهم الكالسيبوتريول 50 ug/g كمزيج مع الميتوتركسات مساهماً في تقليل الجرعة التراكمية من الميتوتركسات[286] .

مرهم كالسيبوتريول يحسن من فعالية Puva و UVB [287].

2. 14. 2. 3. الديثرانول:

آلية تأثيره تتعلق بتأثيراته المضادة للإنقسام والتأثيرات المشابهة لذلك على الخلايا الكيراتينية [288] ، كما يقلل من تسلل اللمفاويات والعدلات [289].

يطُبّق الديثرانول كمعجون على اللويحات بدءاً من تركيز 0.05– 0.1%، يزداد بحذر للحد الأعظمي 4% للتقليل من الحساسية والتهيج [290].

استخدمت تراكيز عالية من الديثرانول (12%) حيث جرى تطبيقه مرتين يومياً لمدة 30 دقيقة وكان تحمله جيداً ولكنه لم يقدم أي أفضلية على استخدامه بتركيز 2% لمدة ساعتين مرة واحدة يومياً وهو الأفضل لاستخدامه في المنزل عد المرضى المتعاونين [291].

الديثرانول يسبب تلون الجلد باللون البني الذي يزول بعد أسبوعين من انتهاء المعالجة، وهو غير مفيد عموماً في صداف الوجه أو الثنيات، يُعزى ذلك للتحسس الشديد [80].

2. 14. 2. 4. قطران الفحم:

هو مشتق قطران الفحم ويحوي أكثر من 100000 مكونة جزئية ومعظمهم من الهيدروكربونات، كان شائع الاستخدام لعلاج الصداف عام 1920 وحقق شفاء بنسبة عالية ونسبة هجوع لمدة 8 أشهر [292]. آلية التأثير غير مفهومة تماماً لكن تبين انخفاض المستوى المصلي للسيتوكينات الالتهابية [293].

انخفض معدل PASI من 27.1 إلى 6.9 بعد 4 – 6 أسابيع من العلاج.كذلك انخفض الإكتئاب والقلق وتحسنت نوعية الحياة وكان معدل الهجوع 22 شهراً [294].

يوجد العديد من التقارير عن نجاح العلاج بقطران الفحم عند مرضى الصداف المعندين على العلاج البيولوجي [295].

2. 14. 2. 5. الريتينوئيدات الموضعية:

تبينت فعالية الريتينوئيدات بتأثيراتها المتعددة على تكاثر وتمايز الخلايا كمستحضرات موضعية مثالية لعلاج الصداف. إن تطوير ريتينوئيدات موجهة اختيارياً (انتقائية) لمستقبلات حمض الريتينوئيد Retinoic Acid Receptor (RAR) أعاد الدور للتطبيق الموضعي للريتينوئيدات [80].

(Tazaroteneتازاروتين) مركب ريتينوئيدي يرتبط بمستقبلات RARs **β and γ** يُطبق يومياً لـ 3 أشهر لعلاج الصداف اللويحي [296].

العائق الرئيس للتازاروتين هو التخريش الموضعي مكان التطبيق، لذا من الشائع مناوبته مع الستيروئيدات الموضعية القوية [297].

2. 14. 2. 6. مثبطات الكالسينورين الموضعية:

إن مثبطات الكالسينورين الموضعية (تاكروليموس وبيمكروليموس) وصفت بداية لعلاج الأكزيما التأتبية عند الاطفال. كلا المستحضرين أظهر فعالية بعلاج الصداف الذي يصيب الوجه، الرقبة، الثنيات_والأعضاء التناسلية، وفعال بالعلاج تحت ضماد للويحات الصداف بأماكن أخرى [298].

ميزاتها أنها انتقائية وغير ممتصة جهازياً، ولاتسبب ضمور جلد مقارنة بالستيروئيدات الموضعية، مما جعلها مناسبة أكثر للإستخدام على المدى الطويل [299].

2. 14. 3. العلاج الضوئي:

2. 14. 3. 1. Narrow – Band UVB :

المعالجة الضوئية بواسطة NB– UVB هي خط العلاج الأول الموصى به لمرضى الصداف المتوسط إلى الشديد الشديد في التوصيات البريطانية **National Institute for Health and Care NICE Excellence** [300].

معرفة أن طول الموجة الأمثل لعلاج الصداف هو تقريباً 312 nm أدى إلى تطوير TL–01 Bulds الذي يُطلق طول موجة NB– UVB: 311 – 313 nm [301].

الفعالية مشابهة بالـ PUVA مع معدل شفاء وتحسن لأكثر من 90 % ومدة الهجوع الوسطية تقريباً 16 أسبوع[302] .

NB– UVB قد جُمعت مع علاجات عديدة وأدى ذلك لنجاح واضح، منها: ميتوتريكسات، الأسيتريتين، استرات حمض الفوماريك (FAEs)، العلاجات الكيماوية. قد تسبب حمامى وحكة بالحالة الحادة، ونادراً ما تظهر بثور في اللويحات المنحلة[303] .

الحمامى الناتجة عن UBV تبلغ أقصاها خلال 48 – 72 ساعة حيث حددت المعالجة ب 3 مرات أسبوعيا، وتبيّن أنها أسرع من مرتين بالأسبوع بعلاج الصداف[304] .

إحتمالية حدوث السرطانات الجلدية غير معروفة، ولكن الدراسات المجراة على الحيوانات بينت أن NB– UVB ربما أقل إحداثاً للسرطان من الـ PUVA وأدى ذلك إلى اعتبارها مفيدة وقابلة للإستخدام عند المرضى الذين وصلوا إلى عدد المرات الأقصى بالعلاج بالـ PUVA [305].

نظراً للمخاوف من ازدياد خطر SCC يجب حماية كيس الصفن وجلد الأعضاء التناسلية من الإشعاع [80].

NB– UVB تسبب تعديلً مناعي جزئيّ عن طريق زيادة فيتامين D [302] ، وبشكل مشابه لـ PUVA تحث على الموت الخلوي المبرمج لخلايا T–Cell، وتقلل من فرط تكاثر البشرة[306] .

2. 14. 3. 2. PUVA.2:

الـ PUVA اختصار يستخدم للتعبير عن مزيج للبسورالين Psoralens +الأشعة فوق البنفسجية طويلة الموجةUVA (UVA 320 – 400 nm) [80].

البسورالين يرتبط بالـ DNA وعندما يُفعَّل بال UVA يسبب تخرباً مستمراً بالـ DNA ينجم عنه موت الخلية [307]. هذا يقلل من فرط تصنع الخلايا الكيراتينية، الخلايا المقدمة للمستضد بالبشرة، ومن تكاثر الأوعية الدموية، ويسبب الموت الخلوي المبرمج لـ T–Cell وهذا يسبب شفاء وهجوع الصداف [308].

البسورالينات الشائعة الاستخدام هي: (8– MOP) methoxypsoralen 8 و (5– MOP) 5 methoxypsoralen و (T– MOP) Trioxypsoralen. البسورالينات تُستخدم إما فموياً أو موضعياً بالاشتراك مع UVA. العلاج الموضعي لا يسبب الغثيان ويُغني عن الحاجة لارتداء نظارات خلال أيام العلاج [80].

المعالجة بالـ Oral PUVA تُعطى بالمراكز الجلدية تبعاً لبروتوكولات إعطاء الجرعات. يُعطى (MOP– 8) عادةً بجرعة 0.6 mg/Kg بساعتين قبل المعالجة بالـ UVA. تسبب الـ PUVA تصبغ وتثخن بالبشرة. تُعطى PUVA عادةً مرتين أسبوعياً ولها نفس فعالية العلاج بـ 3 مرات أسبوعياً [80].

الجرعة البدئية للـ UVA تعطى بحيث يتم احتساب 70 % من الجرعة الضوئية الدُنيا ويزاد 20 % من الجرعة حتى تحدث الحمامى. إن جلد كيس الصفن وجلد الأعضاء التناسلية أكثر حساسية لتطوير سرطانات جلد محدثة بالـ PUVA ويجب حمايتها من الإشعاع. وحسب نتائج PASI لا يزال PUVA كمقارنة بعلاجات أخرى مفضل على العلاجات الجهازية والبيولوجية [309].

معدل مدة الهجوع تقريباً 6 أشهر. قد تسبب PUVA كلا التأثيرات الجانبية الحادة و المزمنة والتي تتضمن: الحمامى، ذروتها حتى 72 –96 ساعة، اللذعة أو الحرقة، وهذا يعتمد على الجرعة ونوع الجلد [80].

PUVA تتعلق بزيادة خطر حدوث سرطانات الجلد اللاميلانينية، SCC & BCC، وتميل لزيادة خطر حدوث SCC أكثر. يزداد خطر SCC مع: عدد مرات العلاج التراكمية (أي يتبع التأثير التراكمي للعلاج)، الجرعة الكلية للـ UVA، عند ذوي الجلد الفاتح، وتثبيط المناعة بالسيكلوسبورين يزيد الخطر أيضاً [310].

تسبب PUVA تشكيل ساد عند الفئران ولكن حتى الآن الخطر النسبي للساد هو نفسه عند المعرضين للـ PUVA مقارنةً بالأشخاص الشواهد، ومع ذلك يُنصح بارتداء النظارات الخاصة للوقاية من UVA بأيام العلاج. تمتلك البسورالينات تأثيرات ماسخة، ويجب إعلام المرضى بذلك حتى عند المرضى المعرضين للعلاج الموضعي [80].

2. 14. 4. العلاج الجهازي :

البدء بالعلاج الجهازي قرار مشترك بين الطبيب والمريض بعد الأخذ بعين الإعتبار خطر وفائدة العلاج المحتمل، يُستخدم عادةً للمرض شديد الامتداد غير المستجيب للعلاج الموضعي أو الشعاعي [80].

هناك دراسات قليلة تقارن مختلف نماذج العلاجات الجهازية، أو علاجات الصيانة أو الوقاية، الأمان طويل الأمد، السلامة النسبية، أو تأثيراتها على أنواع الصداف المختلفة كالصداف البثري والأحمرية [80].

العلاج الجهازي الأكثر استخداماً بالمعالجة الجهازية هو الميتوتريكسات، السيكلوسبورين، الأستريتين، و FAEs(Fumaric acid esters) [80].

2. 14. 4. 1. الميتوتريكسات:

الميتوتريكسات وهو مضاد لحمض الفوليك يثبط اصطناع الحمض النووي DNA بواسطة تثبيط أنزيم اختزال (أنزيم شطر) ثنائي هيدروالفولاتDihydrofolatereductase Inhibition [311].

اعتقد بداية أنه يقوم بتثبيط فرط تصنع الخلايا الكيراتينية، لكن تبين أنه يثبط تكاثر الخلايا اللمفاوية بشكل أكبر وأعمق وربما هذه هي آلية تأثيره بالصداف وإلتهاب المفاصل الصُدافي. يُعطى الميتوتريكسات فموياً بجرعات تصل لـ 30 ملغ أسبوعياً وأيضاً عن طريق الحقن تحت الجلد أو بالعضل [312].

حقن الميتوتريكسات تحت الجلد أسبوعياً يُستخدم بشكل واسع لعلاج التهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل الصدافي، وربما هذه الطريقة تزيد التوافر الحيوي للميتوتريكسات وتقلل من التأثيرات الجانبية [313].

الجرعات القليلة من الميتوتريكسات تكون فعالة ومفيدة خاصةً عند كبار السن ويُعزى هذا ربما إلى انخفاض الرشح الكبي الكلوي في هذه الفئة العمرية. يتم استقلاب الميتوتريكسات بالكبد [80].

في الإستخدام الحديث للميتوتريكسات بعلاج الصداف يعطى معه حمض الفوليك ، وهناك تشكيلة واسعة بجرعات حمض الفوليك المستخدمة [314].

يستخدم الميتوتريكسات غالباً كخيار أول جهازي في الصداف اللويحي خاصةً إذا كان مرافقاً لإلتهاب المفاصل الصدافي، ويستخدم أيضاً بالصداف الموضعي الشديد والصداف البثري المعمم والأحمرية، وبسبب بداية تأثيره البطيئة نسبياً جعله أقل مناسبةً للسيطرة السريعة على المرض الشديد [80].

الميتوتريكسات قد يستغرق 6 أشهر لتحقيق الفعالية العظمى بالرغم من ظهور التحسن من الشهر الثاني. لوحظ اختلافات في إستجابة الميتوتريكسات بين الأشخاص، تتعلق ربما ببعض الأشكال الوراثية بالبروتينات المشاركة بنقل الميتوتريكسات، وبعمل الخلية [312].

علاج الصداف بالميثوتريكسات قد يسبب عدد ضخم من التأثيرات الجانبية تتضمن: غثيان، تثبيط نقي العظم، إلتهاب أغشية مخاطية، إنسمام كبدي [80].

قُيِّمت السمية الكبدية بالميثوتريكسات عند مرضى الصداف، وتبين أن تليف الكبد يزداد بنسبة خطورة متفاوتة مقارنة بالشواهد [80].

من الضروري إجراء خزعة كبدية عند مرضى الصداف الذين يتعاطون الميتوتريكسات اعتماداً على الجرعة التراكمية له، بالرغم من قلة الأدلة حول العلاقة بين الجرعة التراكمية للميتوتريكسات وتطور تليف الكبد. قبل 2009، أوصت الأكاديمية الأميركية لطب الجلد بإجراء خزعة الكبد عند المرضى الذين وصلوا إلى جرعة تراكمية من الميتوتريكسات بمقدار 1.5 غ. حالياً، التوصيات تقتضي بإجراء الخزعة كل مرة تصل فيها الجرعة التراكمية للميتوتريكسات إلى 3.5–4غ [315].

استخدمت اختبارات الترانس أميناز المصلية بالمشاركة مع خزعة الكبد لمراقبة السمية الكبدية للميتوتريكسات، بالرغم من مخاطر الخزعة واحتمال أخذ عينة خاطئة. لذلك ازداد الإهتمام مؤخراً بالاختبارات غير الباضعة، بما فيها جيل جديد من التحاليل المصلية مثل معايرة التركيز المصلي للببتيد pro–collagen III (P3NP), وطرق التصوير الاستقصائية مثل التصوير الطبي باستخدام المرونة elastography [315].

التليف الرئوي سُجّل بحالات نادرة عند مرضى الصداف المعالجين بالميتوتريكسات [316]. أوصي بإجراء صور شعاعية للصدر قبل البدء بالعلاج بالميتوتريكسات لتحري وجود أمراض رئوية التي قد تتفاقم بالعلاج بالميتوتريكسات [300].

2. 14. 4. 2. السيكلوسبورين:

السيكلوسبورين يعمل على تثبيط IL–2 المنتج من قبل اللمفاويات عبر تثبيط مستقبلات الكالسينورين، مما يؤدي إلى إنقاص العديد من السيتوكينات منها IL 8، TNF_α، IL 2 [80].

ان فعالية السيكلوسبورين بعلاج الصداف عززت التفكير بطبيعة الآلية المرضية للمرض، حيث أكد ذلك أن الآلية الإمراضية تبدأ بتواسط مناعي التهابي شاذ يتبع بفرط تكاثر للخلايا الكيراتينية [31].

حددت الدراسات الجرعة القصوى بـ 5 ملغ/ كغ/ يوم [317]، وهو أكثر فعالية من 2.5 ملغ/ كغ/ يوم [318].

الاستخدام طويل الأمد للسيكلوسبورين له تأثيرات جانبية هامة والمشكلة الأعظم تتمثل بالقصور الكلوي، ارتفاع الضغط، وزيادة خطر حدوث الخباثات [319].

نتيجة لذلك فإن السيكلوسبورين غير موصى به وغير شائع كعلاج صيانة بالصداف. يُستخدم السيكلوسبورين لتحقيق هجوع سريع عندما يحتاج الأمر ذلك. لذا يُنصح باستخدام علاج آخر بتأثيرات جانبية أقل في المعالجة طويلة الأمد للصداف [300].

2. 14. 4. 3. الأستريتين:

الأسيتريتين يرتبط بمستقبلات نووية من عائلة الستيروئيدات والتي تتضمن مستقبل الفيتامين D، حيث يقلل من تكاثر الخلايا الكيراتينية[320] ، و يقلل أيضاً من خلايا Th17 مع زيادة مرافقة في خلايا T التنظيمية [321].

الأسيتريتين ليس مثبط مناعي لذا يمكن اعتباره مناسب بالحالات السريرية التي يُمنع فيها استخدام علاجات جهازية أخرى بحال وجود خباثة نشطة مثلاً [80].

فعالية الأسيتريتين ترتبط وتعتمد على مقدار الجرعة، حيث اقترحت توصيات (The National Institute for Health and Care Excellence NICE) جرعة متصاعدة للوصول للجرعة الهدف 25 – 50 ملغ/ يوم وتقييم الفعالية خلال 4 أشهر [300].

الأسيتريتين له تأثيرات جانبية جلدية مخاطية معتمدة على الجرعة، الريتينوئيدات قد تسبب ارتفاع بالشحوم ونادراً التهاب بالكبد. الأسيتريتين له تأثيرات جانبية ماسخة وهو ممنوع خلال الحمل وبسبب طبيعته المحبة للدهون يمكن أن يستمر تواجده بالأنسجة الدهنية لأكثر من سنتين [320].

لذلك يوصى بعدم حدوث حمل حتى 3 سنوات من انتهاء علاج سابق بالأسيتريتين عند النساء، وهذا يحد من استخدامه عند النساء بسن الإنجاب [322].

2. 14. 4. 4. Fumaric acid esters (FAE)

فعال في علاج الصداف وغير فعال في علاج التهاب المفاصل الصدافي_[322].

له تأثيرات عديدة على الوظيفة المناعية: انخفاض بالغلوتاتيون، انخفاض لاحق بإنتاج سيتوكينات Th1 متضمنة IL-12 و IL-23، بالمقابل زيادة في سيتوكينات Th2 مثل انترلوكين4 ، تغير بوظيفة خلايا لانغرهانس ونقص في إنتاج NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)، مع انخفاض لاحق في TNF-α و IL-8 [323] [324].

2. 14. 4. 5. هيدروكسي كاربامايد (هيدروكسي يوريا):

يستخدم بشكل مسيطر في اضطرابات التكاثر اللمفاوية وأصبح يُستخدم أيضاً بعلاج الصداف في الـ 30 سنة الأخيرة [325].

الدراسات حوله قليلة، بإحدى الدراسات سُجّل هجوع 52 مريض من أصل 80 مريض (بنسبة 60 %) مصابين بالصداف الشديد ويتناولون **0.5 – 1.5 غ/ يوم** [326].

هو دواء رخيص ومحتمل من قبل المرضى ويمكن أن يسبب أذية كلوية لذا يجب توخي الحذر عند استخدامه عند مرضى ضعف الوظيفة الكلوية [325].

يرتبط بازدياد حدوث SCC ومعظم ذلك يحدث عند مرضى لديهم اضطرابات تكاثر نقوي والذين هم بخطر مزداد لتطور آفات جلدية ما قبل سرطانية [325].

2. 14. 4. 6. Apremilast [327]

هو مثبط جزيئي صغير للفوسفو دي استيراز4، الذي ينظم إنتاج سلسلة متوالية من الوسائط الالتهابية.

يؤخذ بجرعة 20 مغ مرتين/ يوم، الدواء محتمل عموماً، قد يسبب بأحيان قليلة غثيان وإسهال. أصبح هذا الدواء يُستخدم بعلاج الصداف والتهاب المفاصل الصدافي.

2. 14. 4. 7. Tofacitinib [328]

دواء فموي مثبط لـ Janus Kinases: JAK1 and JAK3.

رُخِّص هذا الدواء مسبقاً لعلاج التهاب المفاصل الرثياني، وفي المراحل الأخيرة وصف للصداف والتهاب المفاصل الصدافي.

في تجربتين سريريتين لمجموعتين تلقوا العلاج ل 12 أسبوع:

تم تحقيق PASI 75 عند 40.8 % من المرضى المتلقين 5 ملغ مرتين/ اليوم، وعند 66.7 % للمرضى المتلقين 15 ملغ مرتين/ اليوم .

2. 14. 5. العلاج البيولوجي:

2. 14. 5. 1. مثبطات TNF_a:

هذا الدواء حقق ثورة بعلاج الصداف الشديد. من محاسنها أنها ذات فعالية ومعدلات إستجابة عالية مقارنةً بغيرها من الأدوية التقليدية السابقة، وكذلك آلية مختلفة ودرجة سلامة مختلفة [80].

حالياً يوجد 3 أنواع مرخّصة من الـ TNFI: Adalimumab ، Etanercept، Infliximab

تملك الأنواع الثلاثة السابقة نفس الهدف بالعلاج، ويختلفون ببعض الصفات كالجرعة، آلية التأثير، سرعة بدء التأثير، مدة المحافظة على العلاج، التأثيرات المناعية والأمان [80].

2. 14. 5. 1.1 .Infliximab :

ظهرت فعالية TNFI في عام 2000 عندما تحسن الصداف بتناول Infliximab (أضداد وحيدة النسيلة) عند مريضة كانت تتلقاه بعلاج داء كرون [329].

يستخدم بعلاج الصداف وله فعالية بعلاج صداف الأظافر [330]، والتهاب المفاصل الصدافي [331].

على عكس غيره من TNFI، يُعطى تسريب وريدي والجرعة معتمدة على وزن المريض (5 ملغ/كغ في الأسبوع 0 ثم الأسبوع 2 ثم الأسبوع 6 ثم كل 8 أسابيع). الإستجابة تظهر غالباً بعد التسريب الأول، وبعد 3 تسريبات 80 % من المرضى يظهرون تحسن ممتاز. هذه الاستجابة السريعة والموثوقة جعلت الدواء مناسباً خاصةً للحالات الطارئة مثل الأحمرية الصدافية والصداف البثري المعمم [120].

تتشكل أضداد مضادة للدواء (ADA) بنسبة عالية من المرضى المُعالَجين بالـ Infliximab، وهذا يؤدي إلى مستويات دوائية مصلية منخفضة، فقدان الفعالية، وحدوث ردود فعل على التسريب مثل الرفض [332].

عندما يوصف Infliximab بالمشاركة مع الميثوتريكسات نلاحظ مستويات مصلية عالية من Infliximab مع انخفاض الأضداد المضادة ADA [333].

2. 14. 5. 1. 2.Etanercept :

بروتين إنساني منحل، يرتبط بمستقبلات TNF_a ويثبطها [334].

الإستجابة له ذات بدء أبطأ من Infliximab ، تبدو واضحة بعد 4 – 8 أسابيع من المعالجة [335]. الجرعة المرخصة له هي 25 ملغ مرتين أسبوعياً أو 50 ملغ مرة أسبوعياً.

وُجد أن هذا الدواء فعال في صداف الأطفال المقاوم المتوسط للشديد [80].

2. 14. 5. 1. 3. Adalimumab:

ضد وحيد النسيلة إنساني، يرتبط مع مستقبلات TNF_α ويقوم بتثبيطها. أظهر هذا الدواء فعالية عالية في علاج الصداف، التهاب المفاصل الصدافي، التهاب المفاصل الرثياني، داء كرون، والتهاب الكولون القرحي. إن بدء الإستجابة للعلاج بالصداف سريعة، وتصبح واضحة خلال أسبوعين وأقصاها بين الأسبوع 12 و 16 من العلاج [336].

الجرعة المرخصة (80 ملغ بالأسبوع 0، بعدها 40 ملغ كل أسبوعين تبدأ من الأسبوع الأول) [337].

2. 14. 5. 2. (IL-12 / IL- 23 P40 Inhibitors)

2. 14. 5. 2. 1. Ustekinumab:

ضد وحيد النسيلة IgG1 انساني موجه ضد تحت الوحدة p40 لكل من IL12 وIL23. أثبت فعاليته بعلاج الصداف اللويحي المتوسط للشديد [338] ، التهاب المفاصل الصدافي[339] .

2. 14. 5. 3.(IL-17 Inhibitors)

المصدر الخلوي لـ IL-17 بالصداف يتضمن اللمفاويات والعدلات والخلايا البدينة [340].

يوجد حالياً 3 مثبطات لـ IL-17 لعلاج الصداف هي:Brodalumab، Ixekizumab، Secukinumab . كل واحد منها يظهر فعالية سريعة وعميقة [80].

2. 14. 6. تدبير الصداف البثري:

علاج الصداف البثري المعمم الحاد يتطلب استشفاء بحيث يتم تطبيق علاجات موضعية ، أدوية جهازية (الدواعم الحيوية)، إبعاد العوامل المحرضة، منع حدوث فقدان مفرط للحرارة من خلال الحفاظ على حرارة محيطية كافية، زيادة إعطاء السوائل ليبقى الصبيب البولي اليومي طبيعي. يمكن إيقاف القطران والديثرانول بشكل مباشر، بينما إيقاف الستيروئيدات الموضعية القوية يتطلب عناية وحذر. الكورس العلاجي الأكثر أمانا هو تطبيق الستيروئيدات الموضعية الخفيفة بتسلسل على عدة أيام وهو البديل الأفضل للستيروئيدات الفموية أو المعطاة حقناً. بحال حدوث الخمج يجب اختيار الصادات المناسبة. في الحمل ببعض الحالات النادرة يكون الصداف البثري مهدد للحياة فيتم إنهاء الحمل أو إجراء ولادة مبكرة. إن العناية المتكاملة المقدمة في المشفى بكامل التعليمات السابقة قد تحفز الهجوع أو الارتداد العفوي للصداف البثري إلى أحمرية صدافية

هادئة أو حتى صداف لويحي. كورس العلاج يجب ان يكون مناسب لمنع تكرار هجمات البثار. قد يحدث خثرات نتيجة الإستلقاء المديد خاصة عند المسنين [80].

2. 14. 6. 1. العلاج الموضعي:

الكريمات المرطبة واللوشن، الستيروئيدات الخفيفة قد تكون مفيدة في الأشكال تحت الحادة.

يمنع القطران والديثرانول [80].

2. 14. 6. 2. العلاج الجهازي:

معظم الحالات تتطلب معالجة جهازية، الريتينوئيدات الفموية هي الخيار العلاجي [80] .

الأسيتريتين مفيد في أغلب الحالات وأكثر فعالية من الستيروئيدات الفموية والميتوتركسات والسيكلوسبورين [341]، ويساهم بتخفيض معدل الوفيات [124].

من أجل تحقيق السيطرة السريعة على الصداف البثري المعمم الشديد تعطى جرعة عالية من الاسيتريتين (1مغ/كغ/يوم)، أما في المرض الخفيف وللحفاظ على الهجوع تعطى جرعات منخفضة (0.5–0.75 مغ/كغ/يوم) [144].

(يمنع استخدام الأسيتريتين في الصداف البثري المعمم بالحمل)

السيكلوسبورين يعطى للسيطرة السريعة على المرض بجرعات عالية ويحافظ على الهجوع بالجرعات القليلة [342]، مجال الجرعات (3.5 –5 مع/كغ/يوم) [144].

الميتوتركسات فعال عند 60% من المرضى ولكنه بطيء بدء التأثير نسبياً. يجب أن تقدر جرعة الميتوتريكسات بحذر بحال المرض الشديد بسبب اضطراب الامتصاص الدوائي، مجال الجرعة الفموية (0.2 – 0.4 مع/كغ/أسبوع) يبدأ اعطاؤها بالحد الأدنى. اذا كان المرض شديداً يجب مراقبة حدوث قصور كلوي [341].

الميتوتركسات فعال بنجاح بالصداف البثري المعمم عند الأطفال [161].

الستيروئيدات الجهازية فموياً أو عن طريق الحقن، يجب تجنبها عموما وتستخدم فقط إسعافيا للسيطرة على الاختلاطات مثل (متلازمة الكرب التنفسي الحاد) أو حالات تتطلب إيقاف الأدوية الأخرى كما في الحمل [80].

التأثيرات القصيرة الأمد للبريدنزلون (30 – 40 مغ/ يوم) جيدة ومتحملة، ولكن قد يحدث انتكاس خطير بحال خفض الجرعة دون إعطاء علاج أخر (أسيتريتين، TNFI) بنفس الوقت [343] .

TNFIتزداد تجارب استخدامها خاصة INFLIXIMAB ، وتمتاز ببدء التأثير السريع مما يجعل منها خيار علاجي مميز بالنسبة للصداف البثري المعمم الخاطف[344] .

2. 14. 7. البثار الراحي الأخمصي:

المعالجة في البثار الراحي الأخمصي صعبة ومخيبة للآمال وهناك حاجة ملحة لعلاجات فعالة ونوعية وآمنة، وبما أنه كيان مستقل عن الصداف اللويحي فإن علاجات الصداف اللويحي قد تكون غير مثالية [80].

2. 14. 7. 1. العلاج الموضعي:

من المعتاد البدء بالعلاجات الموضعية ولكنها غالباً غير كافية لوحدها في البثار الراحي الاخمصي [345].

الستيروئيدات الموضعية القوية جداً قد تكون مفيدة على المدى القصير، ولكن ضمور الجلد من أهم المخاطر [346].

2. 14. 7. 2. العلاج الضوئي:

PUVA غالباً فعالة في تحسن البثار الراحي الأخمصي وأحياناُ تشفي المرض مؤقتاً [80].

يمكن تقوية الإستجابة بمشاركة ريتينوئيد فموي (re – puva) حيث تحقق هجوع عند 60% من المرضى [347].

2. 14. 7. 3. العلاج الجهازي:

المعالجة الجهازية تقدم الفرصة الأفضل للهجوع خاصة الريتينوئيدات الفموية [80].

لوحظ استجابة وفعالية جيدة باستخدام الأسيتريتين 30 مغ / يوم [348]. معظم المرضى يستجيبون على المدى القصير للسيكلوسبورين بجرعة (2.5 مغ/كغ/يوم)[349] .

يجب خفض الجرعة تدريجيا وتجنب الإيقاف المفاجئ خوفا من احتمال نادر لتحريض صداف بثري معمم [350].

2. 14. 7. 4. العلاج البيولوجي:

لم يتم تقييم فعالية **TNFI** بشكل كافٍ لعلاج البثار الراحي الأخمصي، وأغلب الحالات المدروسة لم تظهر تحسن كبير ملحوظ . بل إن البثار الراحي الأخمصي قد ينجم أو يتفاقم بشكل أكثر تواتر باستخدام هذا الصنف من العلاجات البيولوجية [351].

ANAKINRA (IL-1RA) ذكر حديثا أنه فعال خاصة في حالتين من البثار الراحي الأخمصي الشديد المقاوم المعند علىUSTEKINUMAB وTNFI، [352] .

2. 14. 8. التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو:

هالوبو غالباً معند على العلاج [80].

تتحسن الأعراض باستخدام الستيروئيدات الموضعية القوية [353]، أو التاكروليموس الموضعي [354]، أو الكالسيبوتريول [355]. قد يكون كل من الأسيتريتين والسيكلوسبورين فعال ببعض الحالات فقط [356].

بعكس البثار الراحي الأخمصي ،TNFI لها دور فعال بالعلاج على الرغم من الحاجة لإعطائها بجرعات أعلى من الجرعات المرخصة والمسموح بها أو مشاركتها مع علاجات جهازية [357].

2. 14. 9. إلتهاب المفاصل الصدافي:

يجب أن يتابع مريض إلتهاب المفاصل الصدافي من قبل طبيب مفاصل، والمعالجة الباكرة هامة بهدف منع حدوث تخرب المفصل غير العكوس. العلاجات الرئيسية هي : NSAIDS مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، ميتوتركسات، الستيروئيدات الفموية، سلفاسالازين، LEFLUNOMIDE، TNFI، مؤخراً USTEKINUMAB، APREMILAST [80].

NSAIDS: هي العلاج الرئيسي بالمرض الخفيف، ونظراً لتأثيراتها الجانبية تعطى بالجرعات الأخفض للسيطرة قصيرة الأمد على الأعراض [358].

الستيروئيدات الفموية: تستخدم بشكل شائع للسيطرة على الهجمات الحادة لإلتهاب المفاصل الصدافي. قد يسبب ذلك عدم استقرار بحالة الصداف الجلدي، ويجب خفض الجرعة تدريجياً لتجنب تدهور المرض الجلدي أو تطور الصداف البثري المعمم. حقن المفاصل بالستيروئيدات يمكن ان يسبب تراجع الأعراض ولا دليل كاف على قدرته على منع إعادة التشكل العظمي والتليف. المعالجة الفيزيائية قد تكون مفيدة [80].

2. 14. 9. 1. العلاج الجهازي:

المعالجة الجهازية المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل الصدافي المحيطي لها أدلة محدودة على استخدامها [359].

الميتوتركسات: أجريت عدة دراسات عليه، أعطي بجرعة (15 مغ/أسبوعيا) وأظهر تحسن بالأعراض وتأثيرات إيجابية [360].

سيكلوسبورين: فعاليته بالتهاب المفاصل الصدافي لاتؤمن معالجة كافية ، استخدامه غير موصى به [358].

2. 14. 9. 2. العلاج البيولوجي:

TNFI: استخدامها حقق ثورة بعلاج التهاب المفاصل الصدافي، حيث يوصى بإستخدامها عند مرضى إلتهاب مفاصل صدافي فعال يصيب أكثر من 3 مفاصل معندة على علاجين جهازيين على الأقل، أو لعلاج الأمراض المفصلية غير المستجيبة على NSAIDS والستيروئيدات الموضعية [361].

INFLIXIMAB: بجرعة (5 مغ/كغ) اثبت تحسن كبير عند 65% من المعالجين ، وحوفظ على هذه النتائج لمدة 50 أسبوع [331].

ETANERCEPT: بجرعة (25 مغ /تحت الجلد /مرتين أسبوعيا) لمدة 12 اسبوع، أظهر تحسن بالتهاب المفاصل الصدافي [362].

ADALIMUMAB: بجرعة (40 مغ/ تحت الجلد /كل أسبوعين) لـ12 أسبوع، لها فعالية مثبتة بالتهاب المفاصل الصدافي ، ويحسن التظاهرات الجلدية ، ويمنع تطور الشذوذات العظمية بسياق الالتهاب [363].

USTEKINUMAB : أثبت أيضاً فعالية [339].

2. 15. الأتورفاستاتين:

هو دواء معروف كخافض للشحوم، كما يملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومعدلة للمناعة [364]. تثبط الستاتينات 3-hydroxyl-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA). والذي يقوم بتحفيز تصنيع الكوليسترول [365].

يثبط الأتورفاستاتين كل من جزيئات الالتصاق داخل الخلوية (ICAM-1)، و وظيفة الكريات البيض المرتبطة Leukocyte function associated-1 (LFA)-1، مستويات CRP، التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHCII) على سطح الخلايا البالعة والخلايا العضلية الملساء، كما يثبط إنتاج أوكسيد النتريت وهي وظيفة مهمة للأتورفاستاتين فيما يتعلق بمرض الصداف. آثاره الجانبية نادرة وتشمل الضعف العضلي واضطراب الأنزيمات الكبدية [366].

يُعطى الأتورفاستاتين فموياً لمعالجة ارتفاع الشحوم بجرعات تتراوح بين 10-80 ملغ/يوم. يجب قياس مستويات الشحوم خلال 2-4 أسابيع من بدء العلاج وذلك لتعديل الجرعة اليومية بحسب نتائج التحليل. كذلك يجب إجراء تحاليل لوظائف الكبد قبل البدء بالعلاج وبعد 6 و 12 أسبوع بعد البدء بالعلاج ومن ثم مرتين سنوياً. لا يُطرح الأتورفاستاتين بشكل مُعتبر عن طريق الكلية، لذلك ليس من الضروري معايرة الجرعة عند المرضى المتقدمين بالسن ومرضى القصور الكلوي. يجب تخفيض الجرعة عند مرضى القصور الكبدي [367].

2. 16. قياس شدة الصداف:

تختلف شدة الصداف اختلافاً كبيراً بين المرضى، ولايوجد [368] علامات مخبرية ممكن أن تكون مفيدة سريرياً لتقييم نشاط المرض، والتي يتم تقييمها حالياً سريرياً، حديثاً تم تحديد 53 أداة سريرية لتقييم شدة الصداف، مثل بعض ما هو مذكور في الجدول:

الجدول (1): أمثلة عن بعض الأدوات السريرية المستخدمة لتقييم شدة الصداف.

Psoriasis Area and Severity Index مشعر شدة ومساحة الصداف	PASI
Self-Administered PASI مشعر PASI الذاتي	SAPASI
Body surface area مساحة سطح الجسم	BSA
Physician's/Psoriasis Global Assessment تقييم الطبيب العام للصداف	PGA

Patient's Global Assessment تقييم المريض العام	PaGA
Psoriasis Assessment Severity Score مشعر تقييم شدة الصداف	PASS
Psoriasis Exact Area and Severity Index مشعر شدة والمساحة المحددة للصداف	PEASI
Psoriasis Long-based Area and Severity Index مشعر شدة ومساحة الصداف طويل الأجل	PLASI

يستخدم **PASI** على نطاق واسع في التجارب والممارسة السريرية، وقد تم إقرار استخدامه كدرجة شدة ومقياس للنتائج في الممارسات السريرية الأوروبية [358] [300] [368].

هذا المشعر يعطينا رقم يحسب من مساحة سطح الجسم المصاب (يعطى 7نقاط للإصابات في كل من الأماكن التشريحية التالية: الرأس،الرقبة، الطرفين العلويين، الجذع، الطرفين السفليين) ، ومن علامات الحمامى، الارتشاح، والوسوف (كل منها يأخذ 5 نقاط في حساب من 0 إلى 4). تتتراوح درجته من 0 إلى 72 محسوبة كما في الشكل (1) [80]:

	Thickness 0–4	Scaling 0–4	Erythema 0–4	× Area 0–6		Total
Head	a	b	c	d (a + b + c)	× 0.1	= A
Upper limbs	e	f	g	h (e + f + g)	× 0.2	= B
Trunk	i	j	k	l (i + j + k)	× 0.3	= C
Lower limbs	m	n	o	p (m + n + o)	× 0.4	= D
					PASI	= A + B + C + D

Severity	0 = none	Area	0 = no involvement	Axillae = upper limb
	1 = mild		1 = 0 < 10%	Neck/buttocks = trunk
	2 = moderate		2 = 10 < 30%	Genito-femoral = lower limb
	3 = severe		3 = 30 < 50%	
	4 = very severe		4 = 50 < 70%	
			5 = 70 < 90%	
			6 = 90 < 100%	

الشكل (1): طريقة حساب مشعر PASI.

يوجد العديد من الوسائل تمكننا من معرفة شدة الصداف، غير نشاط المرض السريري، منها وجود اختلاطات خاصة إلتهاب مفاصل صدافي، الإستجابة للعلاج، والأهم من ذلك التأثير على حياة المريض، كما هو مسجل في مقياس نوعية الحياة المتعلقة بالصحة (HRQoL)، المقياس الأكثر استخداماً من HRQoL هو **المشعر الجلدي لجودة الحياة DLQI** وهو مقياس سهل الحساب ومفيد في التجارب وفي الممارسة السريرية [369].

المقياس مكون من 10 اسئلة وتتراوح درجاته من 0 إلى 30 درجة، والدرجات التي تزيد عن 10 ثبت أنها تؤثر تأثير كبير على حياة المريض [370].

يتأثر هذا المقياس بعمر المريض وجنسه، وهو غير حساس نسبياً لتأثير المرض على الحالة المزاجية، الإجهاد، النوم، والإرهاق [371] [372].

المشعر الجلدي لجودة الحياة:

التاريخ: الاسم:

مجموع النقاط:

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

1 – خلال الأسبوع الماضي، ما مقدار الحكة، الألم بأشكاله أو الإحساس بالوخز أو اللسع بسبب مرضك الجلدي؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم

2 – خلال الأسبوع الماضي، ما مقدار إحراجك أو إرتباكك بسبب مرضك الجلدي؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم

3– خلال الأسبوع الماضي، ما مدى الإعاقة التي حدثت معك بسبب مرضك الجلدي في تأدية بعض أعمالك مثل التسوق أو العمل المنزلي أو العمل في حديقة الدار؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

4 – خلال الأسبوع الماضي، ما مدى تأثير مرضك الجلدي على أسلوب اختيارك لملابسك التي ترتديها؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

5 – خلال الأسبوع الماضي، هل أثر مرضك الجلدي على أي نشاط إجتماعي أو نشاط تقوم به في وقت فراغك؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

6 – خلال الأسبوع الماضي، ما مدى صعوبة القيام بأي نشاط رياضي بسبب مرضك الجلدي؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

7 – خلال الأسبوع الماضي، هل منعك مرضك الجلدي من العمل أو الدراسة؟

– نعم – لا – ليس له أي صلة بالموضوع

في حال كان الجواب بالنفي، فخلال الأسبوع الماضي ما مقدار المشكلة التي سببها لك مرضك الجلدي في العمل والدراسة؟

– كثير – قليل – معدوم

8 – خلال الأسبوع الماضي، ما مقدار المشكلة التي سببها لك المرض الجلدي مع شريكك أو مع أصدقائك المقربين أو أقاربك؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

9 – خلال الأسبوع الماضي، ما مقدار تسبب مرضك الجلدي بمشاكل في حياتك الزوجية في حال كنت متزوجاً وفي حال كنت عازباً هل أثر المرض الجلدي على فكرة الارتباط بالطرف الآخر؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

10 – خلال الأسبوع الماضي، ما مقدار ما سبب لك العلاج الجلدي من مشاكل، على سبيل المثال ما مقدار الفوضى التي حدثت في منزلك أو كم من الوقت استهلكت؟

– كثير جداً – كثير – قليل – معدوم – ليس له أي صلة بالموضوع

الرجاء التأكد من الإجابة على جميع الأسئلة.

القسم العملي

أولاً: خلفيات الدراسة:

1. مبررات البحث:

أجريت العديد من الدراسات السريرية من أجل تقييم فعالية الستاتينات في معالجة الصداف إلا أن هذه الدراسات اعتمدت على معايير مختلفة للتقييم وكانت نتائجها متناقضة. الأمر الذي يقتضي إجراء المزيد من الأبحاث السريرية من أجل توضيح دور الستاتيات (خاصة الأتورفاستاتين) كعلاج مساعد لمرضى الصداف.

2. هدف البحث:

1. تقييم فعالية الأتورفاستاتين كمعالجة إضافية لمرضى الصداف اللويحي المزمن الخفيف إلى المتوسط وتأثيره على نوعية حياة المرضى.
2. دراسة الإرتباط بين التأثيرات المفيدة للأتورفاستاتين في معالجة الصداف مع تأثيرها الخافض للشحوم.

3. المواد وطرائق البحث:

3. 1. نوع الدراسة:

دراسة مستقبلية عشوائية مقارنة مضبوطة.

3. 2. عينة الدراسة:

مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الذين لديهم صداف لويحي مزمن خفيف إلى متوسط تم توزيعهم في مجموعتين عشوائياً:

1) المجموعة الأولى 20 مريض: تم علاجهم بالأتورفاستاتين 40مغ مرة يومياً ل6 أشهر بالإضافة للتطبيق الموضعي لمرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1% مرتين يوميا كحد أقصى 3 أسابيع بشكل متواصل ثم فترة استراحة أسبوع بعدها.

2) المجموعة الثانية 20 مريض: التطبيق الموضعي نفسه بدون معالجة جهازية.

- تم توزيع المرضى عشوائياً على مجموعتين حسب ترتيب دخولهم بالدراسة:

1. المجموعة الأولى: الـ 20 مريض الذين حملوا ارقام فردية.
2. المجموعة الثانية : الـ 20 مريض الذين حملوا ارقام زوجية.

3 . 3. معايير الدخول:

- المرضى الذين لديهم صداف مزمن خفيف إلى متوسط.
- العمر بين 19–65 سنة.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة

3 . 4. معايير الاستبعاد:

- علاج جهازي أو ضوئي قبل أقل من شهرين.
- علاج موضعي قبل أقل من أسبوعين.

- مرضى لديهم:

- ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط.
- اضطرابات استقلابية.
- اضطرابات كبدية.
- اضطراب بالغدد الصم.
- اعتلال عضلي أو لديهم ارتفاع بمستويات الكيراتين كيناز MM
- قصور كلوي أو لديهم مستوى الكرياتينين > 2مغ/دل.
- انتان فعال أو تعداد الكريات البيض> 10000
- المرضى الذين يأحذون أدوية تتعارض مع الستاتينات أو الذين سبق أن أخذو ستاتينات من قبل.
- تحسس على احد مكونات الدواء.
- حمل أو ارضاع.

تم أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية الممكنة، والإجابة على كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف ، وأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقع من قبل المريض والباحث.

الموافقة المستنيرة:

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة حول فعالية وأمان الأتورفاستاتين كعلاج إضافي لمرضى الصداف المزمن

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

- اسم الباحثة: هلن خليل. مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.
- اسم المشرف على البحث: ا.م.د.نعمات الصغير: أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية.
- الصداف PSORIASIS جلاد التهابي مزمن يتميز بالتهاب متواسط بالخلايا التائية المساعدة Th1 وTh17، مرض عالمي الحدوث، يتميز سريريا بحطاطات حمامية وسفية أكثر ماتتوضع على الفروة ،الجذع ،السطوح الباسطة للأطراف والمنطقة التناسلية، السبب الأساسي للصداف مازال مجهولا ،لكن يوجد أسس جينية وراثية قوية، وبتبدلات وعائية ، مناعية ، بيوكيميائية متعددة، العديد من الدراسات أظهرت وجود ترابط بين الصداف والمتلازمة الاستقلابية
- نستهدف في هذا البحث تقييم فعالية وأمان الأتورفاستاتين كمعالجة إضافية لمرضى الصداف اللويحي المزمن وتأثيره على نوعية حياة المرضى.
- علما أن الأتورفاستاتين له تأثيرات متعددة مضادة للالتهاب ومعدلة للمناعة حيث أنه يستهدف الالتهاب عن طريق تثبيطه لوظيفة الخلايا اللمفاوية، مما يؤدي إلى تثبيط كل من تفعيل وهجرة الخلايا التائية إلى الجلد مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج السيتوكينات المساعدة بالالتهاب، هذا بدوره يؤدي إلى تثبيط تفعيل الخلية المتقرنة وتكاثرها، هذا كله مهم في الإمراضية المناعية في الصداف.
- للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصا سريريا كاملا ثم سيتم قياس مستويات الشحوم ،ALT ،AST، c–reactive protein، مشعر PASI، مشعر DLQI، مع تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات ثم البدء بالعلاج الذي سيكون على تكلفة المريض.

- نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظا لدي أنا شخصيا بحيث لا يتطلع عليه أحدا سواي، ثم تحديد المرض سريريا والتي ستكون مجانية وستجرى في المشفى لدينا. سيتم أخذ صورا فوتوغرافية قبل بدء العلاج ثم مرة في كل شهر لمدة 6أشهر وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. ثم سنبدأ بالعلاج والذي سيكون على تكلفتك الشخصية. لن يتطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

- إن مشاركتك بهذه الدراسة قد تعرضك للخطر العاطفي إذ من الممكن أن تشعر بعدم الارتياح خلال تطبيق العلاج . 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. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على ادراك فعالية العلاج المطبق والمدة التي يحتاجها المرض للشفاء وهل له آثار جانبية . يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

- 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. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

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

موافقة الباحث:

- لقد قدمت شرحا مفصلا 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. استنادا إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة هلن خليل جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 00963999631172.وأنا أدرك تماما 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

3 .5 . خطوات البحث:

في الزيارة الأولى تم إطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص سريري للمريض، ثم تم قياس مستويات الشحوم ،AST، ALT، c–reactive protein، مشعر PASI، مشعر DLQI، مع تصوير فوتوغرافي لجميع الآفات، بعد أخذ الموافقة المستنيرة.

- تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:
- 1) المجموعة الأولى 20 مريض: المرضى تم علاجهم بالأتورفاستاتين 40مغ مرة يوميا ل6 أشهر بالإضافة للتطبيق الموضعي لمرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1%مرتين يومياً لمدة 3 أسابيع ثم استراحة أسبوع بعدها, ثم تُعاد الكرة.
- 2) المجموعة الثانية 20 مريض:التطبيق الموضعي نفسه بدون معالجة جهازية.

3 . 6 . متابعة المريض :

تم في كل زيارة حساب قيم مشعر PASI وقياس مستويات الشحوم و ALT و AST وكانت الزيارة شهرية.

أعدنا تقييم قيم c-reactive protein و DLQI بعد 6 أشهر من العلاج.

في كل زيارة سيتم اخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات ويطلب من المرضى إحضار أدويتهم للتأكد من التزامهم بالدراسة. اعتبرت FDA بأن التحسن بقيم PASI حتى 50% (انخفاض قيمة مشعر PASI حتى النصف) يعني بأن المعالجة فعالة سريرياً [372].

3 . 7 . تقييم الاستجابة على العلاج:

هنالك معايير أولية ومعايير ثانوية لتقييم فعالية العلاج.

3 . 7 . 1.المعايير الأولية:

1.مستوى الانخفاض النسبي والكلي لقيم مشعر PASI حتى نهاية 6 أشهر المعالجة.

2.نسبة المرضى الذين حققوا قيمة PASI-50 بنهاية 6أشهر.

3 . 7 . 2. المعايير الثانوية:

1.متوسط التغيير الشهري بقيم مشعر PASI.

2.نسبة المرضى الذين حققوا قيمة PASI-50 بنهاية الشهر الثالث من العلاج

3.متوسط التغيير ب DLQI بعد 6أشهر

4.متوسط التغير بمستويات الشحوم

5.متوسط التغير بمستويات c-reactive protein

3 . 8. المشعرات المستخدمة في البحث:

3 . 8. 1. المشعر الجلدي لجودة الحياة

Dermatology life quality index (DLQI)

- هو مقياس لنوعية الحياة يمكن أن يطبق على كل الأمراض الجلدية.
- تم تصميم هذا المقياس ليتم تطبيقه على البالغين الذين أعمارهم أكبر من 16 سنة ،وهو مقياس واضح لايحتاج إلى تفسيرات أو إيضاحات ،يملأ من قبل المريض نفسه بدون الحاجة لشرح مفصل حوله.
- يتم ملأ الاستمارة عادة خلال دقيقة أو دقيقتين.

المقياس مكون من 10 أسئلة:

1. السؤال الأول والثاني حول الأعراض والمشاعر
2. الثالث والرابع حول الفعاليات اليومية
3. الخامس والسادس حول أوقات الفراغ
4. السابع حول المدرسة
5. الثامن والتاسع حول العلاقات الشخصية
6. العاشر والأخير عن المعالجة.

يتم حساب النتيجة بجمع علامة كل سؤال ،القيمة العظمى 30 والصغرى 0 .

كلما كانت القيمة أعلى كان تأثير المرض أكبر على نوعية الحياة.

- تفسير دلالات نتائج المشعر الجلدي لنوعية الحياة:

0–1 : لا تأثير على الإطلاق على نوعية حياة المريض
2–5 : تأثير بسيط على نوعية حياة المريض

6–10 : تأثير متوسط على نوعية حياة المريض
11–20 : تأثير كبير جداً على نوعية حياة المريض
21–30 : تأثير كبير إلى أبعد حد على نوعية حياة المريض

- في حال ترك سؤال بدون إجابة فإن علامته الصفر.
- في حال ترك سؤالين أو أكثر بدون إجابة فإن الإستمارة تلغى عندئذٍ.
- في حال كانت الإجابة متعددة عندئذ يؤخذ بالإجابة ذات العلامة الأعلى.
- في حال كانت الإجابة على السؤال 7 نعم ،فإن العلامة عندئذ لهذا السؤال هي 3 ،في حال كانت الإجابة لا أو ليس له علاقة بالموضوع وكانت الإجابة على السؤال الفرعي الذي يليه بكثير أو قليل عندئذ العلامة 2 أو 1 على التوالي.
-

3 . 8. 2. مشعر شدة ومساحة الإصابة بالصداف

The Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

- المقياس الأكثر استخداما لتقدير شدة الصداف في التجارب السريرية وتقييم التحسن والإستحابة بعد المعالجات المختلفة.
- يضم المقياس تقدير شدة الإصابة في الإندفاعات والمنطقة المصابة بمقياس واحد وتتراوح العلامة بين 0–72 نقطة.
- يقسم الجسم إلى أربع مناطق رئيسية (الساقين يمثل الجلد المغطي لهما40% من جلد الجسم ،الذراعين 20% ،الرأس 10% ،باقي مناطق الجسم (الجذع ،البطن ، الصدر ،الظهر) 30% من جلد الجسم، كل منطقة من المناطق السابقة يطبق عليها المقياس بصورة منفصلة وبعد ذلك تجمع النتائج الأربعة

،نقوم بتخمين النسبة المئوية المصابة من كل منطقة من المناطق الأربعة المصابة وتحول بعد ذلك هذه النسبة المئوية إلى أرقام من 0–6 وفقاً لمايلي:

- الدرجة 0: 0% من المنطقة مصاب.
- الدرجة 1: أقل من 10% من المنطقة مصاب.
- الدرجة 2: 10–29% من المنطقة مصاب.
- الدرجة 3: 30–49% من المنطقة مصاب.
- الدرجة 4: 50–69% من المنطقة مصاب.
- الدرجة 5: 70–89% من المنطقة مصاب.
- الدرجة 6: 90–100% من المنطقة مصاب.
- تقدر الشدة وفقاً لثلاثة أعراض: الحمامى ، التوسف ، الثخانة أو الجسوء وتعطى علامة لكل عرض وتتراوح من 0–4 (0– لا إصابة ، 1– خفيفة ، 2– متوسطة ، 3– ملحوظة ، 4– ملحوظة بشدة)
- بعد ذلك تجمع نتائج الأعراض للمنطقة وتضرب بالمساحة المقدرة المصابة ثم تضرب ب 0.1.
- وبعد ذلك تجمع القيمة الخاصة بكل منطقة من المناطق الاربعة.

4. النتائج:

4. 1. التحليل الإحصائي:

أنجز التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS الاصدار 21 (IBM، Chicago ، IL، (USA من قبل أخصائي مستقل وقد تم استخدام اختبار ت للعينات المستقلة Independent samples t–test، بالإضافة لاختبار كاي مربع Chi squared test X^2 لمقارنة التكرارات والنسب. اعتبرت الفروق مهمة إحصائياً عندما تكون القيمة الاحتمالية (P value ≤ 0.05).

سيتم تحليل البيانات وفقاً للبروتوكول **Per–Protocol analysis (PP)** أي أنه سيتم احتساب الحالات التي التزمت ببروتوكول الدراسة فقط.

4. 2. خواص العينة (Base line data):

تألفت عينة البحث بداية من 40 مريض، 20 مريض عولجوا بالأتورفاستاتين 40 مغ مرة يومياً لـ6 أشهر بالإضافة للتطبيق الموضعي لمرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1% مرتين يوميا كحد أقصى 3 أسابيع بشكل متواصل ثم فترة استراحة أسبوع بعدها. و 20 مريض (المجموعة الشاهدة) استخدموا التطبيق الموضعي لمرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1% فقط بدون المعالجة الجهازية بالاتورفاستاتين.

انسحب من المجموعتين 7 مرضى لم يلتزموا ببروتوكول العلاج فجرى استبعادهم من الدراسة.

ألتزم بالدراسة 16 مريض فقط في مجموعة الأتورفاستاتين، و17 مريض في المجموعة الشاهدة.

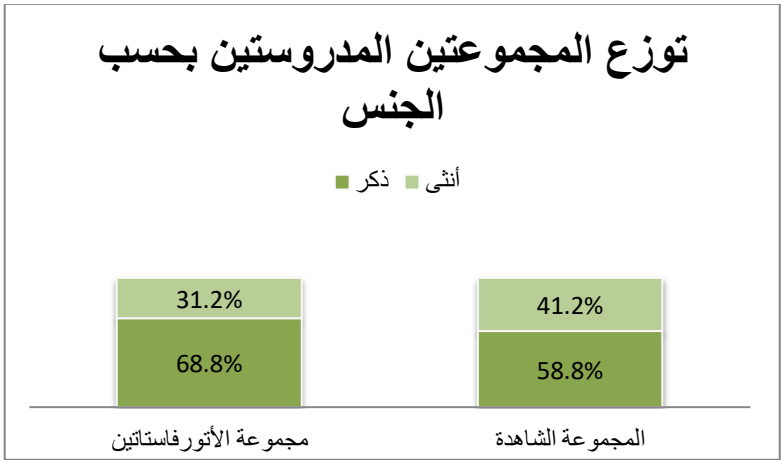
يظهر الجدول التالي القيم الأولية **Base line data** لكلتا المجموعتين من حيث العمر والجنس و مشعر PASI، ومشعر DLQI، وخمائر الكبد (AST،ALT)، والكوليسترول، والغليسيريدات الثلاثية، والـ CRP ، وقد بينت الاختبارات الإحصائية عدم وجود فروق مهمة إحصائياً من حيث هذه (العوامل، المتغيرات).

يبين الشكل (2) توزع المرضى في المجموعتين حسب الجنس.

الجدول (2): القيم الأولية لمجموعتي الدراسة، حيث يظهر المتوسط والاحراف المعياري لجميع المتغيرات المدروسة.

		مجموعة الأتورفاستاتين		المجموعة الشاهدة		p-value
		n=16		n=17		
الجنس	ذكر	(%68.8) 11		(%58.8) 10		0.554
	أنثى	(%31.2) 5		(%41.2) 7		
		المتوسط mean	الانحراف المعياري SD	المتوسط mean	الانحراف المعياري SD	
العمر		38.44	11.696	38.41	11.264	0.995
PASI score		5.7063	1.57965	5.6706	1.57073	0.949
DLQI score		6.6875	2.65126	7.7647	3.57997	0.336
ALT		13.8750	4.14528	12.9412	4.26425	0.529
AST		17.9375	5.34751	17.3529	4.60897	0.738
TG		101.1250	54.08127	100.0588	47.01791	0.952
CRP		2.7519	0.92584	2.6012	0.90927	0.640
CHOL		149.1000	52.16308	154.2941	28.83523	0.724

يبين الجدول المتغيرات المدروسة في المجموعتين (مجموعة الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة) وهي (العمر، الجنس ،مشعر PASI، مشعر DLQI، خمائر الكبد (AST،ALT)، الكوليسترول، الغليسيريدات الثلاثية، والـ CRP). حيث ذكر المتوسط والانحراف المعياري وقد بينت الاختبارات الإحصائية عدم وجود فروق مهمة إحصائياً بين هذه المتغيرات، أي أن المجموعتين متجانستين من حيث الجنس والعمر و قيم PASI ونتائج التحليل البدئية ويمكن مقارنتهما.



الشكل (2): يظهر توزع المجموعتين المدروستين بحسب الجنس.

4. 3. دراسة المعايير الأولية:

4 . 3 . 1. دراسة مستوى الانخفاض النسبي والكلي لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة:

كان الانخفاض في قيم مشعر PASI بعد 6 أشهر من المعالجة في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin (المتوسط: 3.4288، الانحراف المعياري: 1.61770) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 2.7518 ، الانحراف المعياري: 1.29850). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p= 0.272). وكذلك كان متوسط انخفاض النسبة المئوية في درجات PASI أعلى في مجموعة الأتورفاستاتين atorvastatin (المتوسط: 72.6038%، الانحراف المعياري: 24.46803) منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 59.7247% ، الانحراف المعياري: 25.94564). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً أيضاً p= 0.242).

الجدول (3): يبين نتائج اختبار t ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي الانخفاض النسبي والكلي لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة الأتورفاستاتين.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	حجم المجموعة	قيمة المتوسط	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
الانخفاض **الكلي** لقيم PASI	مجموعة الأتورفاستاتين	16	3.42	0.67	0.650	1.11	0.272	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	2.75					
الانخفاض **النسبي** (%) لقيم PASI	مجموعة الأتورفاستاتين	16	%72.6	12.9	8.79	1.19	0.242	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	%59.7					

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بقيم الانخفاض النسبي والكلي لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين.

4 .3 . 2. دراسة نسبة المرضى الذين حققوا قيمة PASI 50 بنهاية الشهر السادس:

بالنسبة للتأثير العلاجي، تم تعريف نجاح العلاج على أنه تخفيض بنسبة 50 ٪ على الأقل في درجات PASI من خط الأساس.

استطاع 9 (56.25٪) من المرضى في مجموعة أتورفاستاتين تحقيق النجاح بعد ستة أشهر من المعالجة مقارنة مع 5 (29.4 ٪) من المرضى في المجموعة الشاهدة.

الجدول (4): يوضح عدد المرضى الذي استطاعوا تحقيق النجاح في المعالجة وفقاً لمعيار PASI-50.

المتغير المدروس	مجموعة الأتورفاستاتين n=16		المجموعة الشاهدة n=17		قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
	عدد المرضى	%	عدد المرضى	%		
PASI-50 الشهر السادس	9	56.25	5	29.4	0.113	لا توجد فروق دالة
* الاختبار الدقيق لفيشر Fisher's Exact Test						

يبين الجدول عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية ($p>0.05$) بين المجموعتين في نسبة المرضى الذي حققوا قيمة PASI-50 بنهاية 6 أشهر, بالرغم من كون نسبة المرضى الذي حققوا قيمة PASI-50 بنهاية الأشهر الستة في مجموعة الأتورفاستاتين أكبر من نسبتهم في المجموعة الشاهدة.

4. 4. دراسة المعايير الثانوية:

4. 4. 1. دراسة متوسط التغير الشهري بقيم مشعر PASI

قمنا بحساب متوسط التغير الشهري بقيم مشعر PASI وذلك بحساب الفرق بين قيمة متوسط مشعر PASI في الشهر الأول وبين قيمة متوسط مشعر PASI في الشهر المدروس.

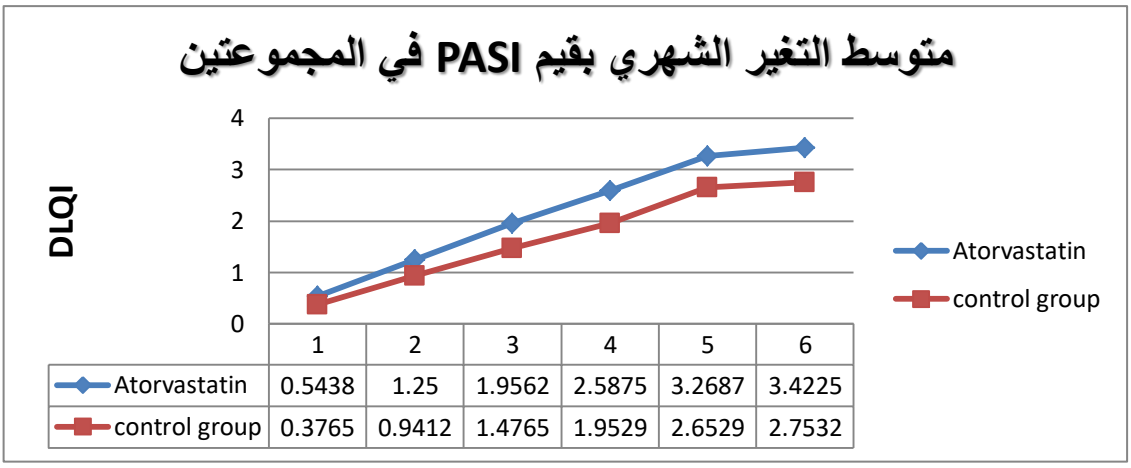
كان الانخفاض في درجات مشعر PASI أعلى في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin من المجموعة الشاهدة في جميع المتابعات، وقد كان الفرق مهماً إحصائياً في الشهر الأول فقط ($P=0.017$)، ولم يكن مهماً في باقي المتابعات ($P>0.05$).

الجدول (5): يبين نتائج اختبار t ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي الانخفاض الشهري لقيم مشعر PASI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة الأتورفاستاتين.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	حجم المجموعة	قيمة متوسط الانخفاض	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
انخفاض قيم PASI في الشهر الأول	مجموعة الأتورفاستاتين	16	0.54	0.17	0.665	2.51	0.017	**توجد فروق دالة**
	المجموعة الشاهدة	17	0.37					
انخفاض قيم PASI في الشهر الثاني	مجموعة الأتورفاستاتين	16	1.25	0.31	0.19	1.62	0.114	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	0.94					
انخفاض قيم PASI في الشهر الثالث	مجموعة الأتورفاستاتين	16	1.95	0.48	0.25	1.87	0.07	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	1.47					
انخفاض قيم PASI في الشهر الرابع	مجموعة الأتورفاستاتين	16	2.59	0.634	0.311	2.03	0.057	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	1.95					
انخفاض قيم PASI في الشهر الخامس	مجموعة الأتورفاستاتين	16	3.26	0.615	0.418	1.47	0.151	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	2.65					
انخفاض قيم PASI في الشهر السادس	مجموعة الأتورفاستاتين	16	3.42	0.67	0.509	1.487	0.147	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	2.75					

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بالانخفاض في قيم مشعر PASI في الشهر الأول المعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين في الشهر الأول، وبالعودة إلى الجدول نجد أن متوسط الانخفاض في قيم مشعر PASI في مجموعة الأتورفاستاتين كان أكبر.

كذلك يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بالانخفاض النسبي في قيم مشعر PASI بين الشهر الثاني والشهر السادس من المعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين في الشهور الثاني حتى السادس.



	1	2	3	4	5	6
Atorvastatin	0.5438	1.25	1.9562	2.5875	3.2687	3.4225
control group	0.3765	0.9412	1.4765	1.9529	2.6529	2.7532

الشكل (3): يظهر متوسط التغير الشهري بقيم مشعر PASI في المجموعتين المدروستين.

4. 4. 2. دراسة نسبة المرضى الذين حققوا قيمة PASI-50 بنهاية الشهر الثالث من العلاج:

استطاع مريض واحد (6.2%) في مجموعة أتورفاستاتين من تحقيق النجاح بعد ثلاثة أشهر من المعالجة ، بينما لم يحقق المرضى في المجموعة الشاهدة أي نجاح. لم يكن هذا الفرق في نسب النجاح مهماً إحصائياً (p=0.485).

الجدول (6): يظهر المرضى الذين حققوا قيمة PASI-50 بنهاية الشهر الثالث من العلاج.

المتغير المدروس	مجموعة الأتورفاستاتين n=16		المجموعة الشاهدة n=17		قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
	عدد المرضى	%	عدد المرضى	%		
PASI 50 الشهر الثالث	1	6.2	0	0	0.485	لا توجد فروق دالة
* الاختبار الدقيق لفيشر Fisher's Exact Test						

يبين الجدول عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية (p>0.05) بين المجموعتين في نسبة المرضى الذي حققوا قيمة PASI 50 بنهاية الشهر الثالث.

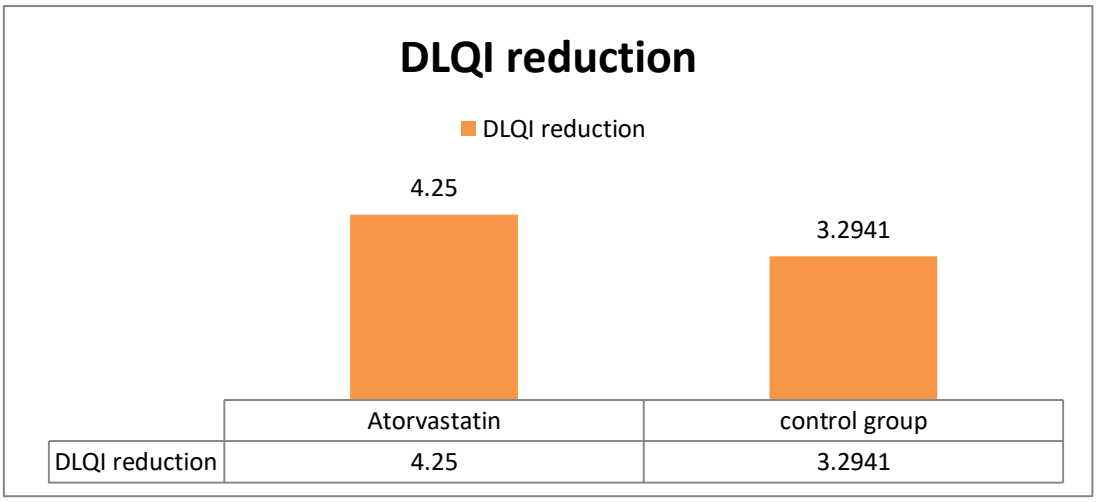
4. 4. 3. دراسة متوسط التغير بمشعر DLQI بنهاية الشهر السادس:

كان متوسط الانخفاض في درجات مشعر DLQI في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin في نهاية فترة العلاج لمدة 6 أشهر (المتوسط: 4.2500، الانحراف المعياري: 1.87972) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 3.2941، الانحراف المعياري: 1.57181) ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (P = 0.153).

الجدول (7): يبين نتائج اختبار t ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق بين متوسطي الانخفاض في قيم مشعر DLQI حتى نهاية الشهر السادس من المعالجة في كل من المجموعة الشاهدة ومجموعة الأتورفاستاتين.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	حجم المجموعة	قيمة المتوسط	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
الانخفاض في قيم مؤشر DLQI	مجموعة الأتورفاستاتين	16	4.25	0.955	0.60	−1.58	0.122	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	3.29					

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 عند المقارنة بين الانخفاض في قيم مؤشر DLQI في مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً بين متوسطات القياسات في المجموعتين.



الشكل (4): متوسط التغير بمشعر DLQI بعد 6 أشهر في المجموعتين المدروستين.

4. 4. 4. دراسة متوسط التغير في مستوى الشحوم بعد 6 أشهر:

انخفض مستوى الكوليسترول في نهاية فترة العلاج لمدة 6 أشهر في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin بمتوسط قدره: 58.1875 (الانحراف المعياري: 25.98517)، بينما سجلت ارتفاعاً في المجموعة الشاهدة

بمتوسط قدره: 5.7294 (الانحراف المعياري: 20.16853). وقد كان الفرق في تغير مستويات الشحوم بين المجموعتين مهماً إحصائياً (p= 0.00).

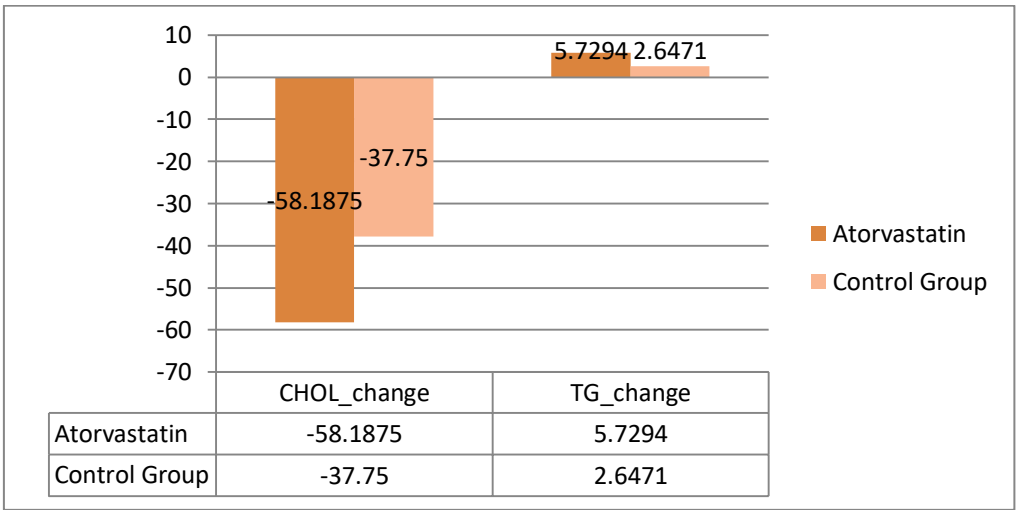
أما بالنسبة لـ TG، فقد انخفض مستواها في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin بمتوسط قدره: 37.75 (الانحراف المعياري: 40.29971)، بينما ارتفعت في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره: 2.6471 (الانحراف المعياري: 15.99196). وقد كان الفرق في تغير مستويات TG بين المجموعتين مهماً إحصائياً (p= 0.00).

الجدول (8): يظهر متوسط التغير في مستوى الشحوم في المجموعتين بعد 6 أشهر .

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	حجم المجموعة	قيمة المتوسط	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التغير في مستوى الكوليسترول	مجموعة الأتورفاستاتين	16	−58.18	63.91	8.06	7.92	0.00	**توجد فروق دالة**
	المجموعة الشاهدة	17	5.27					
التغير في مستوى الغليسيريدات الثلاثية	مجموعة الأتورفاستاتين	16	−37.75	40.39	10.55	3.82	0.00	**توجد فروق دالة**
	المجموعة الشاهدة	17	2.64					

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بالتغير في مستوى الكوليسترول حتى الشهر السادس للمعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين، وبالعودة إلى الجدول نجد أن متوسط التغير في مستوى الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين كان أكبر.

كذلك يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بالتغير في مستوى الغليسيريدات الثلاثية حتى الشهر السادس للمعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين، وبالعودة إلى الجدول نجد أن متوسط التغير في مستوى الغليسيريدات الثلاثية في مجموعة الأتورفاستاتين كان أكبر.



الشكل (5): يظهر متوسط التغير في مستوى الشحوم في المجموعتين بعد 6 أشهر.

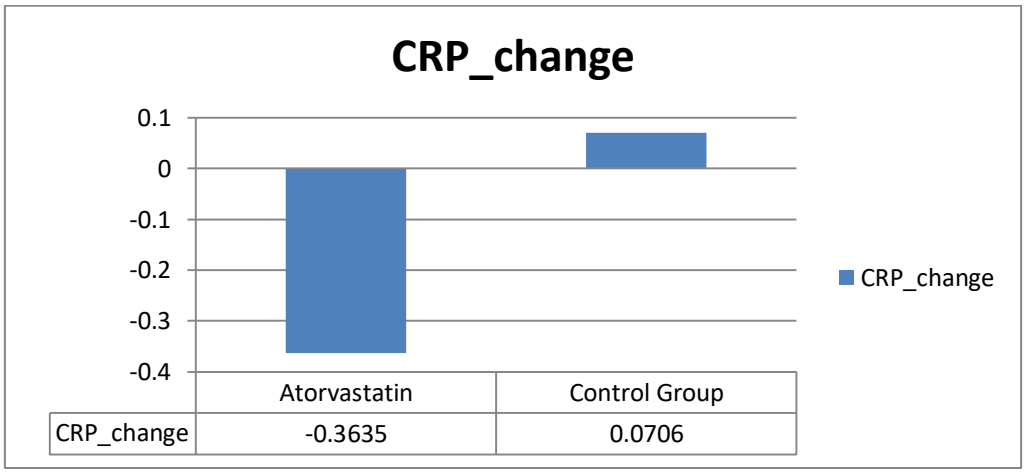
4. 4. 5. دراسة متوسط التغير بمستويات C–reactive protein

في نهاية فترة العلاج لمدة 6 أشهر، انخفض مستوى c–reactive protein في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin بمتوسط قدره: 0.0706– (الانحراف المعياري: 0.637)، بينما ازداد في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره: 0.3635 (الانحراف المعياري: 0.62559) ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p=0.063).

الجدول(9): يظهر متوسط التغير بمستويات c–reactive protein في المجموعتين المدروستين.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	حجم المجموعة	قيمة المتوسط	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التغير بمستويات C–reactive protein	مجموعة الأتورفاستاتين	16	0.07–	0.434	0.219	1.974–	0.057	لا توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	0.36					

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بالتغير بمستويات C–reactive protein حتى الشهر السادس للمعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين.



الشكل (6): يظهر متوسط التغير بمستويات c–reactive protein في المجموعتين المدروستين.

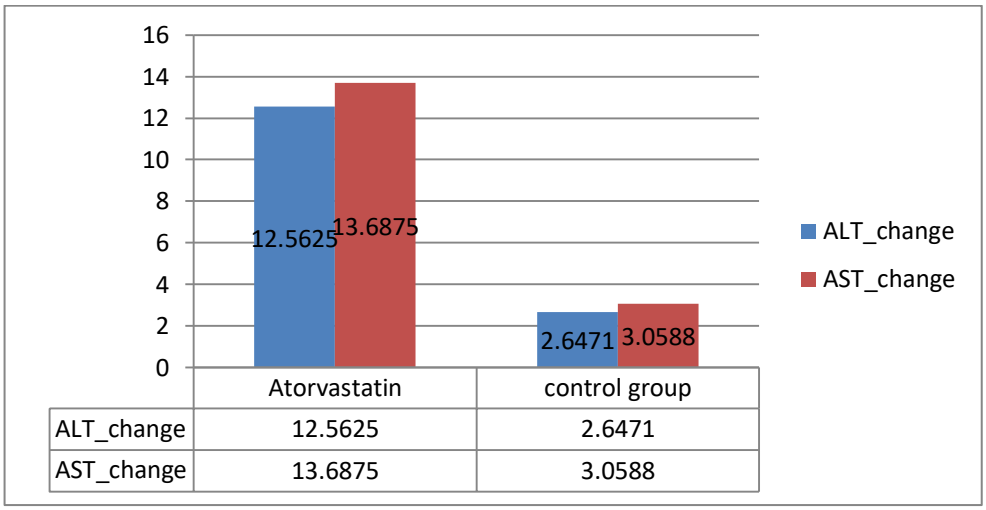
4. 4. 6. دراسة متوسط التغير في خمائر الكبد AST،ALT :

ارتفع مستوى خمائر الكبد ALT و AST في نهاية فترة العلاج لمدة 6 أشهر في مجموعة أتورفاستاتين atorvastatin بمتوسط قدره: 12.5625 (الانحراف المعياري: 4.17882) و 13.6875 (الانحراف المعياري: 4.57120) بالترتيب، بينما سجلت مستويات هذه الخمائر ارتفاعاً أقل في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره: 2.6471 (الانحراف المعياري: 1.41161) و 3.0588 (الانحراف المعياري: 2.01465) بنفس الترتيب السابق. وقد كان الفرق في تغير مستويات هذه الخمائر بين المجموعتين مهماً إحصائياً (p= 0.000).

الجدول (10): يظهر متوسط التغير في خمائر الكبد في المجموعتين المدروستين.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	حجم المجموعة	قيمة المتوسط	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التغير في خمائر الكبد ALT	مجموعة الأتورفاستاتين	16	12.56	9.91	1.07	9.24	0.00	توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	2.64					
التغير في خمائر الكبدAST	مجموعة الأتورفاستاتين	16	13.68	10.62	1.21	−8.73	0.00	توجد فروق دالة
	المجموعة الشاهدة	17	3.05					

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند المقارنة بين مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة فيما يتعلق بالتغير في مستوى خمائر الكبد AST،ALT حتى الشهر السادس للمعالجة ؛ أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين، وبالعودة إلى الجدول نجد أن متوسط التغير في مستوى خمائر الكبد في مجموعة الأتورفاستاتين كان أكبر.



	Atorvastatin	control group
ALT_change	12.5625	2.6471
AST_change	13.6875	3.0588

الشكل (7): يظهر متوسط التغير في خمائر الكبد في المجموعتين المدروستين.

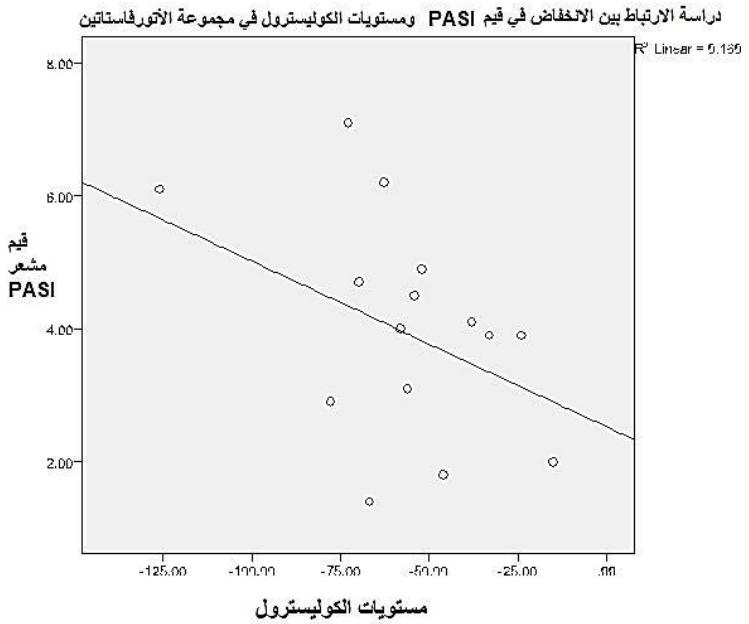
4. 5. دراسة الارتباط:

4. 5. 1. دراسة الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI والانخفاض في مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين في نهاية الشهر السادس:

استخدمنا تحليل معامل الارتباط لـ Pearson من أجل تحديد إذا ما كان الانخفاض في قيم مشعر PASI مرتبط بالانخفاض في مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين, وقد أظهرت نتائج التحليل وجود ارتباط عكسي متوسط (R= −0.40) ومن دون دلالة إحصائية (P>0.05).

الجدول (11): يظهر نتائج تحليل الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين.

معامل الارتباط لـ Pearson	المتغيرات المدروسة	قيمة المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة معامل بيرسون	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مجموعة الأتورفاستاتين	الانخفاض في قيم مشعر PASI	3.42	1.61	−0.40	0.125	لا يوجد ارتباط
	الانخفاض في مستويات الكوليسترول	58.18	25.98			



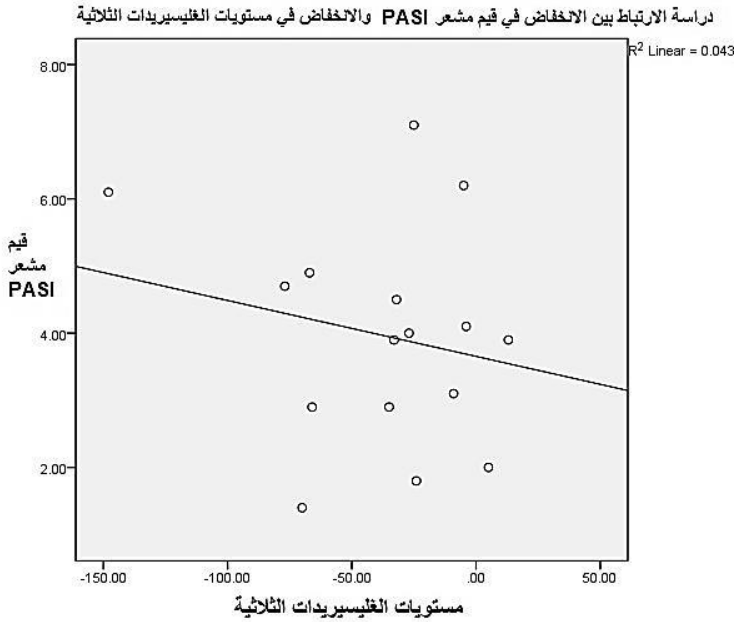
الشكل (8): يظهر الارتباط العكسي المتوسط (R= −0.40) بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين.

4. 5. 2. دراسة الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI والانخفاض في مستويات الغليسيريدات الثلاثية TG في مجموعة الأتورفاستاتين نهاية الشهر السادس:

استخدمنا تحليل معامل الارتباط لـ Pearson من أجل تحديد إذا ما كان الانخفاض في قيم مشعر PASI مرتبط بالانخفاض في مستويات الغليسيريدات الثلاثية TG في مجموعة الأتورفاستاتين, وقد أظهرت نتائج التحليل وجود ارتباط عكسي ضعيف (R= −0.207) ومن دون دلالة إحصائية (P>0.05).

الجدول (12): يظهر نتائج تحليل الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و مستويات الغليسيريدات الثلاثية في مجموعة الأتورفاستاتين.

معامل الارتباط لـ Pearson	المتغيرات المدروسة	قيمة المتوسط	الانحراف المعياري	قيمة معامل بيرسون	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مجموعة الأتورفاستاتين	الانخفاض في قيم مشعر PASI	3.42	1.61	−0.207	0.441	لا يوجد ارتباط
	الانخفاض في مستويات الغليسيريدات الثلاثية	37.75	40.29			



الشكل (9): يظهر الارتباط العكسي الضعيف (R= −0.20) بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و مستويات الغليسيريدات الثلاثية في مجموعة الأتورفاستاتين.

5. المناقشة:

أظهرت العديد من الدراسات الترابط بين الصداف والمتلازمة الاستقلابية [3] [4] [5].

من المعروف دور الستاتينات في معالجة اضطرابات الشحوم والتي هي مكون معروف للمتلازمة الاستقلابية. تملك الستاتينات تأثيرات معدلة للالتهاب مثل: تثبيط إنتاج مولدات الضد antigen، تفعيل خلايا T وهجرتها إلى الجلد لإنتاج السيتوكينات. تعتبر هذه العوامل جزء من الآلية الامراضية المناعية للصداف. لذلك أجريت العديد من الدراسات حول دور الستاتينات في معالجة الصداف [10] [11] [12] [13] [14] [15]..

شملت دراستا 33 مريضاً مصابين بصداف لويحي مزمن بسيط إلى متوسط التزموا ببروتوكول الدراسة حيث توزعوا إلى مجموعتين: مجموعة شاهدة ومجموعة عولجت بالأتورفاستاتين. كلا المجموعتين استخدموا التطبيق الموضعي لمرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1%.

كان توزع العينتين حسب الجنس في مجموعة الأتورفاستاتين (11 مريض ذكر (68.8%)، و 5 إناث (31.2%))، أما في المجموعة الشاهدة كان التوزع كالتالي (10 مرضى ذكور، و7 مرضى إناث).

كان متوسط مشعر PASI في مجموعة الأتورفاستاتين (5.70 ± 1.58)، وفي المجموعة الشاهدة (5.67 ± 1.57). كان متوسط مشعر DLQI في مجموعة الأتورفاستاتين (6.68 ± 2.65)، وفي المجموعة الشاهدة (7.76 ± 3.57).

5 . 1. مناقشة التغيرات الشهرية لقيم مشعر PASI:

انخفض مشعر PASI لدى المرضى في المجموعتين في أشهر الدراسة الستة وكان متوسط الانخفاض في مجموعة الأتورفاستاتين أعلى منه في المجموعة الشاهدة في كل شهر من الأشهر الستة.

كان الفرق بين متوسطي الانخفاض في مشعر PASI بين مجموعتي الدراسة مهماً إحصائياً في الشهر الأول فقط (p=0.017), أما في الأشهر الباقية لم يكن الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً (p=0.114, p=0.07 ,p=0.057 ,p=0.151,p= 0.147 في الأشهر من الثاني إلى الشهر السادس بالترتيب).

هذه النتائج مشابهة لما وجدته دراستا كل من Faghihi عام 2011 [15], و Chua عام 2017 [378] حيث لم يكن الفرق بين متوسط الانخفاض في مشعر PASI بين مجموعة الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة مهماً إحصائياً.

5. 2. مناقشة الانخفاض لقيم مشعر PASI بعد 6 أشهر من المعالجة:

يمكن اعتبار مشعر انخفاض PASI–50 هو نقطة معتبرة سريرياً وبأن التحسن في جودة الحياة يتواجد عند مشعر PASI–50 . حيث يتم تمييز المعالجات الفعالة عن المعالجات الغفل عند معيار PASI–50 كما موضح في الدراسات السريرية الأخرى [374].

استخدمنا في دراستنا الأتورفاستاتين 40 ملغ مرة واحدة يومياً. أجريت العديد من الدراسات على التأثيرات المضادة للالتهاب التي يملكها الأتورفاستاتين وقد وجدت هذه الدراسات بأن الأتورفاستاتين يملك تأثيرات مضادة للالتهاب أكثر من الستاتينات الأخرى [17] [18] [19] [20]

أظهرت نتائج دراستنا أن الانخفاض في قيم مشعر PASI بعد 6 أشهر في مجموعة الأتورفاستاتين (3.42 ±1.61) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (2.75 ± 1.29), إلا أن هذا الفرق لم يكن ذو دلالة إحصائية (p=0.272)، يمكن أن يُعزى ذلك إلى تأثير البيتاميتازون الموضعي المتشابه في المجموعتين وإلى أن تأثير الأتورفاستاتين المضاد للالتهاب لم يكن كافياً لإحداث فروق إحصائية بين المجموعتين يمكن تعميمها.

أظهرت دراستنا انخفاض قيم مشعر PASI في مجموعة الأتورفاستاتين بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة بالرغم من كون الفروق بين المجموعتين ليست ذات دلالة إحصائية. استطاع بعض المرضى في المجموعة الشاهدة الوصول إلى قيمة مشعر PASI–50 بعد 6 أشهر. يشير ذلك إلى أن استخدام الأتورفاستاتين كعلاج مساعد إلى جانب الستيروئيدات القشرية لم يقدم فائدة كبيرة عند معالجة الصداف اللويحي البسيط إلى متوسط الشدة.

5. 3. مناقشة التغير في قيم مشعر DLQI بعد 6 أشهر:

استخدمنا كل من مشعر PASI–50 ومشعر DLQI من أجل تقييم فعالية الأتورفاستاتين في الصداف. جرى تطوير مشعر الحياة الجلدي DLQI لتقييم جودة الحياة عند المرضى المصابين بأمراض جلدية [369] [375] .

كان متوسط الانخفاض في قيم مشعر DLQI في مجموعة الأتورفاستاتين في نهاية الشهر السادس (4.25 ± 1.87) أكبر منه في المجموعة الشاهدة (3.29 ± 1.57) ولكن ذلك لم يكن ذو دلالة إحصائية (p=0.153)

إن ضعف تأثير الأتورفاستاتين قد انعكس أيضاً على التغير في قيم مشعر DLQI بين المجموعتين والتي لم تكن ذات دلالة إحصائية.

5. 4. مناقشة نتائج تغير مستوى الشحوم (الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية) بنهاية الشهر السادس:

أظهرت نتائج دراستنا انخفاضاً في مستويات الكوليسترول بعد 6 أشهر في مجموعة الأتورفاستاتين بمتوسط قدره (58.18 ± 25.98), بينما ارتفعت مستوياته في المجموعة الشاهدة (5.72 ± 20.16) وقد كان الفرق بين المجموعتين ذو دلالة إحصائية مهمة (p=0.00)، يُعزى ذلك إلى دور الأتورفاستاتين المعروف كخافض للشحوم

كذلك الأمر بالنسبة للغليسيريدات الثلاثية TG، فقد انخفض مستواها في مجموعة الأتورفاستاتين بمتوسط قدره (37.75 ± 40.29) بينما ارتفع في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره (2.64 ± 15.99) وكان الفرق بين متوسطي المجموعتين مهماً إحصائياً (p=0.00).

5. 5. مناقشة نتائج التغير في مستويات البروتين الارتكاسي C بنهاية الشهر السادس:

أظهرت نتائج الدراسة انخفاض مستوى البروتين الارتكاسي C في مجموعة الأتورفاستاتين بمتوسط قدره (0.07 ± 0.63) بينما ازداد في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره (0.36 ± 0.62), ولكن الفرق بين المجموعتين لم يكن مهماً إحصائياً (p=0.063).

إن أهم التأثيرات المضادة للالتهاب للأتورفاستاتين هو انخفاض مستويات البروتين C الإرتكاسي c-reactive protein. يظهر هذا الانخفاض في مستوى البروتين C عند جرعة 40 ملغ من الأتورفاستاتين [376].

بالرغم من وجود العديد من الدراسات التي وجدت ارتباطاً معتبراً بين مستويات البروتين الارتكاسي C وبين شدة مرض الصداف وخاصة الصداف المتوسط الشدة إلى الشديد [377]، فإنه لا يوجد دليل كافٍ بوجود مثل هذا الارتباط مع الصداف البسيط.

5. 6. مناقشة نتائج الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و بين الانخفاض في مستويات كل من الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية TG في مجموعة الأتورفاستاتين:

حاولنا في دراستنا الربط بين الانخفاض في مشعر PASI مع الانخفاض في مستويات الكوليسترول والانخفاض في مستويات الغليسيريدات الثلاثية.

أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود ارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و بين الانخفاض في مستويات كل من الكوليسترول (p=0.125) والغليسيريدات الثلاثية TG (p=0.441) في مجموعة الأتورفاستاتين. أي أنه بالرغم من الانخفاض في مستويات الشحوم الكلية في مجموعة الاتورفاستاتين فإن قيم مشعر PASI لم تنخفض بشكل متزامن. يمكن الاستنتاج بأن تأثيرات الأتورفاستاتين المضادة للالتهاب مستقلة عن قدراته الخافضة للشحوم.

5. 7. المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة الأولى:

Faghihi et.al. 2011 [15]

أجروا دراسة لتقييم فعالية وأمان دواء الأتورفاستاتين في معالجة الصداف ذو النمط اللويحي.

دراسة سريرية تجريبية معشاة ثنائية التعمية

شملت الدراسة 42 مريض تتراوح أعمارهم بين 16–60 سنة ممن شُخّص لديهم مرض الصداف ذو النمط اللويحي الحاد والمزمن والذي لديهم معدل مساحة الجسم BSA أكثر من 10%, حيث أكمل الدراسة 40 مريض فقط.

جرى تقسيم المرضى إلى مجموعتين : مجموعة أعطيت الأتورفاستاتين الفموي بجرعة 40 مغ (20 مريض), ومجموعة أعطيت دواء غفل (20 مريض) وذلك لمدة 12 أسبوع. طُلب من المرضى متابعة العلاجات الموضعية مثل: المطريات وحالات الكيراتين و/أو الستيروئيدات القشرية خلال فترة الدراسة.

استخدموا كل من مشعري PASI وBSA النسبي لتقييم فعالية المعالجة. كان متوسط مشعر PASI البدئي في مجموعة الأتورفاستاتين (7.42 ± 1.9) وفي المجموعة الشاهدة (6.92 ± 1.76).

كانت النتائج المدروسة هي درجة التغير في مشعر PASI والتغير في نسبة BSA بين البدء والأسبوع 12. لاحظوا تحسناً معتبراً في مجموعتي الأتورفاستاتين والمجموعة الشاهدة وبدلالة إحصائية للمجموعتين ($p<0.05$). إلا أنهم لم يجدوا فروقاً ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين فيما يتعلق بمشعر PASI الرئيسي, ومشعر BSA النسبي و مشعر PASI 75.

استنتجوا بأن استخدام الأتورفاستاتين الفموي لم يترافق مع أي فوائد علاجية عد إعطائه إلى مرضى الصداف الذي لديهم مشعر PASI البدئي أقل من 12 والذي عولجوا بالمعالجات الموضعية المعروفة. أوصوا بإجراء المزيد من الأبحاث لتوضيح تأثير الستاتينات في معالجة الصداف.

الجدول (13): مقارنة دراستنا مع دراسة Faghihi et.al. 2011

	Faghihi et.al. 2011		**دراستنا**	
عدد المرضى	40 مريض		33 مريض	
التوزع الجنسي في العينة	الأتورفاستاتين	الشاهدة	الأتورفاستاتين	الشاهدة
	8 ذكور 12 إناث	12 ذكور 8 إناث	11 ذكور 5 إناث	10 ذكور 7 إناث
متوسط العمر في العينة	43.85 سنة	36.55 سنة	38.44 سنة	38.41 سنة

العلاج المستخدم	أتورفاستاتين 40 مغ/يوم + فلوسينولون أسيتونيد .%0.025	دواء غفل + فلوسينولون أسيتونيد .%0.025	بيتاميتازون فاليرات %0.1 + أتورفاستاتين 40 مغ/يوم	بيتاميتازون فاليرات %0.1 فقط
المدى العمري في العينة	16–60 سنة		19–65 سنة	
مدة العلاج	12 أسبوع		6 أشهر	
تصميم الدراسة	دراسة سريرية تجريبية مقارنة مُعشاة ثنائية التعمية		دراسة سريرية تجريبية مقارنة مُعشاة غير معماة	
الفرق بين المجموعتين من ناحية مستوى الانخفاض الكلي في مشعر PASI	كان الانخفاض في قيم مشعر PASI بعد 12 أسبوع من المعالجة في مجموعة الأتورفاستاتين (المتوسط: 2.94) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 2.59). كذلك الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p= 0.72)		كان الانخفاض في قيم مشعر PASI بعد 6 أشهر من المعالجة في مجموعة الأتورفاستاتين (المتوسط: 3.42) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 2.75). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p= 0.272)	
الفرق بين المجموعتين من ناحية نسبة المرضى الذين حققوا PASI–50 في نهاية الشهر السادس	درسوا المرضى الذي حققوا PASI–75: استطاع 8 مرضى (40٪) في مجموعة الأتورفاستاتين تحقيق النجاح بعد12 أسبوعمن المعالجة مقارنة مع 7 مرضى (35 ٪) في المجموعة الشاهدة. لم يكن هذا الفرق في نسب النجاح مهماً إحصائياً (p=0.204).		استطاع 9 مرضى (56.2٪) في مجموعة الأتورفاستاتين تحقيق النجاح بعد ستة أشهر من المعالجة مقارنة مع 5 مرضى (29.4 ٪) في المجموعة الشاهدة. لم يكن هذا الفرق في نسب النجاح مهماً إحصائياً (p=0.119).	

الدراسة الثانية:

Chua et.al. 2017 [378]

أجروا دراسة لتقييم فعالية وأمان الأتورفاستاتين كعلاج مساعد للصداف اللويحي المزمن البسيط إلى المتوسط الشدة, بالإضافة إلى تأثيره على جودة حياة المريض.

هدفت الدراسة إلى دراسة الارتباط بين التأثيرات المفيدة للأتورفاستاتين وبين تأثيره الخافض للشحوم.

شملت الدراسة 28 مريض لديهم صداف لويحي مزمن بسيط إلى متوسط, حيث جرى تقسيمهم عشوائياً إلى مجموعتين: (مجموعة المعالجة: استخدموا الأتورفاستاتين 40مغ/يوم, ومجموعة شاهدة: استخدموا دواء غفل). استمرت فترة المتابعة ل 6 أشهر.

سُمح للمرضى في المجموعتين باستخدام مرهم بيتاميتازون فاليرات 0.1% مرتين يومياً لمدة 3 أسابيع مستمرة مع راحة لمدة أسبوع.

جرى التقييم اعتماداً على الانخفاض النسبي في مشعر PASI ونسبة المرضى الذي حققوا PASI-50.

أكمل فترة المعالجة 14 مريض (8 من مجموعة المعالجة, و 6 من المجموعة الشاهدة). كان متوسط الانخفاض في مشعر PASI في مجموعة المعالجة (2.15 ± 2.17), وفي المجموعة الشاهدة (1.69 ± 2.36), ولم تكن الفروق بين متوسطي المجموعتين ذو دلالة إحصائية (p=0.636). كذلك لم تكن التغييرات في قيم مشعر DLQI (p=0.214), وفي قيم بروتين C الارتكاسي (p=0.884) ذات دلالة إحصائية أيضاً.

لم يجدوا ارتباطاً بين الانخفاض في قيم PASI والانخفاض في قيم الكوليسترول الكلي (p=0.924), والانخفاض في قيم الغليسيريدات الثلاثية (p=0.274), والانخفاض في قيم بروتين C الارتكاسي(p=0.906). اقتصرت التأثيرات الجابية في مجموعة المعالجة على ارتفاع عابر في الترانس أميناز (مريض واحد), وألم عضلي خفيف (مريض واحد).

استنتجوا بأنه بالرغم من انخفاض مشعر PASI تحت تأثير الأتورفاستاتين, فإنه لم يقدم فائدة إضافية مقارنة مع تطبيق الستيروئيدات لوحدها، وهو ما يتوافق مع دراستنا.

الجدول (14): مقارنة دراستنا مع دراسة Chua et.al. 2017

	Chua et.al. 2017		**دراستنا**	
عدد المرضى	28 مريض		33 مريض	
التوزع الجنسي في العينة	الأتورفاستاتين	الشاهدة	الأتورفاستاتين	الشاهدة
	7 ذكور 7 إناث	4 ذكور 10 إناث	11 ذكور 5 إناث	10 ذكور 7 إناث
متوسط العمر في العينة	41.29 سنة	40.71 سنة	38.44 سنة	38.41 سنة

العلاج المستخدم	بيتاميتازون فاليرات 0.1% + أتورفاستاتين 40 مغ/يوم	بيتاميتازون فاليرات 0.1% + دواء غفل	بيتاميتازون فاليرات 0.1% + أتورفاستاتين 40 مغ/يوم	بيتاميتازون فاليرات 0.1% فقط
المدى العمري في العينة	19–65سنة		19–65 سنة	
مدة العلاج	6 أشهر		6 أشهر	
تصميم الدراسة	دراسة سريرية تجريبية مقارنة مُعشاة ثنائية التعمية		دراسة سريرية تجريبية مقارنة مُعشاة غير معماة	
الفرق بين المجموعتين من ناحية مستوى الانخفاض الكلي في مشعر PASI في نهاية الشهر السادس	كان الانخفاض في قيم مشعر PASI بعد 6 أشهر من المعالجة في مجموعة الأتورفاستاتين (المتوسط: 2.15) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 1.69). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p= 0.636)		كان الانخفاض في قيم مشعر PASI بعد 6 أشهر من المعالجة في مجموعة الأتورفاستاتين (المتوسط: 3.42) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 2.75). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p= 0.272)	
الفرق بين المجموعتين من ناحية مستوى الانخفاض النسبي في مشعر PASI	كان متوسط انخفاض النسبة المئوية في درجات PASI أعلى في مجموعة الأتورفاستاتين (المتوسط: 49.85%) بينما بلغ في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 37.65%). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً أيضاً (p= 0.418).		كان متوسط انخفاض النسبة المئوية في درجات PASI أعلى في مجموعة الأتورفاستاتين (المتوسط: 72.6%) بينما بلغ في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 59.7%). لكن هذا الفرق لم يكن مهماً إحصائياً أيضاً (p= 0.242).	
الفرق بين المجموعتين من ناحية نسبة المرضى الذين حققوا PASI–50 في نهاية الشهر السادس	استطاع 3 مرضى (27.3٪) في مجموعة الأتورفاستاتين تحقيق النجاح بعد ستة أشهر من المعالجة مقارنة مع 5 مرضى (45.5 ٪) في المجموعة الشاهدة. لم يكن هذا الفرق في نسب النجاح مهماً إحصائياً.		استطاع 9 مرضى (56.2٪) في مجموعة الأتورفاستاتين تحقيق النجاح بعد ستة أشهر من المعالجة مقارنة مع 5 مرضى (29.4 ٪) في المجموعة الشاهدة. لم يكن هذا الفرق في نسب النجاح مهماً إحصائياً (p=0.119).	

الفرق بين المجموعتين من ناحية التغير في مشعر DLQI	كان متوسط الانخفاض في درجات مشعر DLQI في مجموعة الأتورفاستاتين في نهاية فترة 6 أشهر (المتوسط: 6.5) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 2.13) ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (P = 0.214).	كان متوسط الانخفاض في درجات مشعر DLQI في مجموعة الأتورفاستاتين في نهاية فترة 6 أشهر (المتوسط: 4.25) أعلى منه في المجموعة الشاهدة (المتوسط: 3.29) ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (P = 0.153).
الفرق بين المجموعتين من ناحية التغير في مستويات الشحوم	كانت مستويات الكوليسترول في مجموعة الأتورفاستاتين أقل من المجموعة الشاهدة. كانت الفروق بين المجموعتين مهمة إحصائياً.	انخفض مستوى الكوليسترول في نهاية فترة العلاج لمدة 6 أشهر في مجموعة الأتورفاستاتين بمتوسط قدره: 58.18، بينما سجلت ارتفاعاً في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره: 5.72 وقد كان الفرق بين المجموعتين مهماً إحصائياً (p= 0.000).
الفرق بين المجموعتين من ناحية التغير في مستويات c– reactive protein	ازداد مستوى c–reactive protein في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره: 7.58، بينما انخفض في مجموعة الأتورفاستاتين بمتوسط قدره: 5.14 ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p=0.884).	ازداد مستوى c–reactive protein في المجموعة الشاهدة بمتوسط قدره: 0.07، بينما انخفض في مجموعة الأتورفاستاتين بمتوسط قدره: 0.36 ولكن الفرق لم يكن مهماً إحصائياً (p=0.063).
الارتباط بين الانخفاض في قيم مشعر PASI و بين الانخفاض في مستويات كل من الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية TG في مجموعة الأتورفاستاتين	أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود ارتباط (R=–0.03, p=0.636) بين الانخفاض في قيم مشعر PASI ومستويات الكوليسترول. كذلك أظهرت النتائج عدم وجود ارتباط (R=0.328, p=0.278) بين الانخفاض في قيم مشعر PASI ومستويات الغليسيريدات الثلاثية.	أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود ارتباط (R=–0.40, p=0.125) بين الانخفاض في قيم مشعر PASI ومستويات الكوليسترول. كذلك أظهرت النتائج عدم وجود ارتباط (R=–0.207, p=0.441) بين الانخفاض في قيم مشعر PASI ومستويات الغليسيريدات الثلاثية.

6 . الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

1- لا يوجد دليل كافٍ على أن الاستخدام الاضافي للأتورفاستاتين يملك فوائد مهمة لدى معالجة المرضى البالغين المصابين بالصداف اللويحي المزمن الخفيف إلى المتوسط.

2- إن استخدام الأتورفاستاتين مفيد لدى مرضى الصداف الذي يحتاجون إلى عوامل خافضة للشحوم (مثل مرضى الصداف الذي لديهم متلازمة استقلابية).

التوصيات:

1- إجراء المزيد من الأبحاث حول تأثير دواء الأتورفاستاتين على مرض الصداف باعتماد حجم عينة أكبر وفترة متابعة أطول.

2- إجراء أبحاث حول تأثير الأتورفاستاتين عند مرضى مصابين بصداف شديد (أي ذوو مشعر PASI مرتفع).

3- إجراء أبحاث حول تأثير الأتورفاستاتين بجرعات متفاوتة وأعلى من الجرعة المُوصى بها.

4- إجراء أبحاث حول تأثير أنواع أخرى من الستاتينات على مرضى الصداف.

7 . المراجع

1. **Nestlé F O, Kaplan D H, Barker J.** Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009, Vol. 36, 1, pp. 496-509.

2. **van de Kerkhof P C, Nestlé F O.** Psoriasis. [book auth.] J L Bolognia, J V Schaffer and L Cerroni. *Dermatology.* 4th ed. New Haven : Elsevier, 2018, Vol. 1.

3. **Dreiher J, Weitzman D, Davidovici B.** Psoriasis and dyslipidaemia: A population-based study. *Acta Derm Venereol.* 88, 2008, pp. 561-565.

4. **Gisondi P, Tessari G, Conti A.** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 157, 2007, pp. 68-73.

5. **Cohen A D, Sherf M, Vidavsky L.** Association between psoriasis and the metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Dermatology.* 216, 2008, pp. 152-155.

6. **Ridker P M, Rifai N, Pfeffer M A.** Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein.The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999, Vol. 100, pp. 230-235.

7. **Ridker P M, Rifai N, Clearfield M.** Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001, Vol. 34, 4, pp. 1959-1965.

8. **Albert M A, Danielson E, Rifai N.** Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA.* 286, 2001, pp. 64-70.

9. **Biasucci L M, Biasillo G, Stefanelli A.** Inflammatory markers, cholesterol and statins: Pathophysiological role and clinical importance. *Clin Chem Lab Med.* 48, 2010, pp. 1685-1691.

10. **Shirinsky I V, Shirinsky V S.** Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 57, 2007, pp. 529-531.

11. **Colsman A, Sticherling M.** Simvastatin in psoriasis: Ambiguous effects. *Acta Derm Venereol.* 90, 2010, p. 411.

12. **Naseri M, Hadipour A, Sepaskhah M.** The remarkable beneficial effect of adding oral simvastatin to topical betamethasone for treatment of psoriasis: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Niger J Med.* 19, 2010, pp. 58-61.

13. **Vasiuk I U, Perlamutrov I U, Shkol'nik M N.** Possibilities of atorvastatin in complex management of extensive psoriasis in patients with arterial hypertension. *Kardiologiia.* 50, 2010, pp. 37-46.

14. **Guitan G R, Paliza A C.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the efficacy of simvastatin in the treatment of chronic plaque type psoriasis. *J Philipp Dermatol Soc.* 21, 2012, pp. 13-22.

15. **Faghihi T, Radfar M, Mehrabian Z.** Atorvastatin for the treatment of plaque-type psoriasis. *Pharmacotherapy.* 31, 2011, pp. 1045-1050.

16. **Ghazizadeh R, Tosa M, Ghazizadeh M.** Clinical improvement in psoriasis with treatment of associated hyperlipidemia. *Am J Med Sci.* 34, 2011, Vol. 1, pp. 394-398.

17. **Patel T N, Shishehbor M H, Bhatt D L.** A review of high-dose statin therapy: Targeting cholesterol and inflammation in atherosclerosis. *Eur Heart J.* 28, 2007, pp. 664-672.

18. **Macin S M, Perna E R, Farías E F.** Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Am Heart J.* 149, 2005, pp. 451-457.

19. **Ascer E, Bertolami M C, Venturinelli M L.** Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 177, 2004, pp. 161-166.

20. **McCarey D W, McInne, I B, Madhok R.** Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): Double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 363, 2004, Vol. 20, pp. 15-21.

21. **Lebwohl M G, Bachelez H, Barker J.** 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, Vol. 70, pp. 871-881.

22. **Raychaudhuri S P, Gross J.** A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000, Vol. 17, pp. 174-178.

23. **Augustin M, Glaeske G, Radtke M A.** Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010, Vol. 162, pp. 633-636.

24. **Farber E M, Nall M L.** The natural history of 5600 patients. *Dermatologica.* 1974, Vol. 148, pp. 1-18.

25. **de Jager M E, van de Kerkhof, P C, de Jong E M.** Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat.* 2009, Vol. 20, pp. 254-258.

26. **Andressen C, Henseler T.** Inheritance of psoriasis: Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* 1982, Vol. 33, pp. 214-217.

27. **Farber E, Nall L.** Epidemiology: natural history and genetics. [book auth.] H H Roenigk and H I Maibach. *Psoriasis.* New York : Marcel Dekker, 1998, pp. 107-158.

28. **Schmitt-Egenolf M, Eiermann T H, Boehncke W H.** 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 Dermatol.* 1996, Vol. 106, pp. 711-714.

29. **Christophers E, Henseler T.** Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol.* 1992, Vol. 11, pp. 261-266.

30. **Voorhees, J J.** Pathophysiology of psoriasis. *Annu Rev Med.* 1977, Vol. 28, pp. 467-473.

31. **Griffiths C E, Powles A V, Leonard J N.** Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986, Vol. 293, pp. 731-732.

32. **BowcocK A M, Krueger J G.** Getting under the skin : The Immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005, Vol. 5, p. 699.

33. **Sabat R, Philipp S, Hoflich C.** Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007, Vol. 16, pp. 779-98.

34. **Nestlé F O, Turka L A, Nickoloff B J.** Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest.* 1994, Vol. 94, pp. 202-209.

35. **Lowes M A, Chamian F, Abello M V.** Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005, Vol. 102, 19, pp. 57-62.

36. **Nestlé F O, Conrad C, Tun-Kyi A.** Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferonalpha production. *J Exp Med.* 2005, Vol. 202, pp. 135-143.

37. **Lande R, Gregorio J, Faccinetti V.** Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007, Vol. 499, pp. 564-569.

38. **Ganguly D, Chamilos G, Lande R.** Self-RNA antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* 2009, Vol. 206, pp. 1983-1994.

39. **Detmar M, Brown L F, Claffey K P.** Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med.* 1994, Vol. 180, pp. 1141-1146.

40. **Schonthaler H B, Huggenberger R, Wculek S K.** Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009, Vol. 106, 21, pp. 264-269.

41. **Krueger J G, Bowcock A.** Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005, Vol. 64(Suppl. 2), pp. 30-36.

42. **Di Cesare A, Di Meglio P, Nestlé F O.** The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009, Vol. 129, 13, pp. 39-50.

43. **Eyerich S, Eerich K, Pennino D.** Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* 2009, Vol. 119, 35, pp. 73-85.

44. **Duhen T, Geiger R, Jarrossay D.** Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol.* 2009, Vol. 10, pp. 857-863.

45. **Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S.** Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med.* 2009, Vol. 206, pp. 249-258.

46. **Gallo R L, Huttner K M.** Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. *J Invest Dermatol.* 1998, Vol. 111, pp. 739–43.

47. **Sano S, Chan K S, Carbajal S.** Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med.* 2005, Vol. 11, pp. 43-49.

48. **Weiss G, Shemer A, Trau H.** The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002, Vol. 16, pp. 241-248.

49. **Gudjonsson J E, Karason A, Antonsdottir A A.** HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol.* 2002, Vol. 118, pp. 362-365.

50. **Winfield J M.** Psoriasis as a sequel to acute inflammations of the tonsils: a clinical note. *J Cutan Dis.* 1916, Vol. 34, pp. 441-443.

51. **Sigurdardottir S L, Thorleifsdottir R H, Valdimarsson H.** The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013, Vol. 168, pp. 237-242.

52. **Valdimarsson H, Thorleifsdottir R H, Sigurdardottir S L.** Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009, Vol. 30, pp. 494-501.

53. **Owen C M, Chalmers R J, O'Sullivan T.** A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001, Vol. 145, pp. 886-890.

54. **Fortune D G, Richards H L, d Griffiths C E.** Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin.* 2005, Vol. 23, pp. 681-694.

55. **Kurd S K, Troxel A B, Crits-Christoph P.** The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010, Vol. 146, pp. 891-895.

56. **Roosterman D, Goerge T, Schneider S W.** Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev.* 2006, Vol. 86, pp. 1309-1379.

57. **Jiang W Y, Raychaudhuri S P, Farber E M.** Double-labeled immunofluorescence study of cutaneous nerves in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1998, Vol. 37, pp. 572-574.

58. **Kleyn C E, Schneider L, Saraceno R.** The effects of acute social stress on epidermal Langerhans' cell frequency and expression of cutaneous neuropeptides. *J Invest Dermatol.* 2008, Vol. 128, pp. 1273-1279.

59. **Slominski A.** A nervous breakdown in the skin: stress and the epidermal barrier. *J Clin Invest.* 2007, Vol. 117, pp. 3166-3169.

60. **Fortune D G, Richards H L, Kirby B.** Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 2003, Vol. 139, pp. 752-756.

61. **Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J.** Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000, Vol. 1, pp. 159-165.

62. **Basavaraj K H, Ashok N M, Rashmi R.** The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010, Vol. 49, pp. 1351-1361.

63. **Afshar M, Martinez A D, Gallo R L.** Induction and exacerbation of psoriasis with interferon alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, Vol. 27, pp. 771-778.

64. **Cohen A D, Bonneh D Y, Reuveni M.** Drug exposure and psoriasis vulgaris: case–control and case–crossover studies. *Acta Dermatovenereol.* 2005, Vol. 85, pp. 299-303.

65. **Mrowietz U, Domm S.** Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction?. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013, Vol. 27, 8, pp. 61-69.

66. **Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E.** Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999, Vol. 135, pp. 1490-3.

67. **Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J.** Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol.* 1994, Vol. 130, pp. 473-7.

68. **Naldi L, Parazzini F, Brevi A.** Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992, Vol. 127, pp. 212-17.

69. **Naldi L, Peli L, Parazzini F.** Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol.* 1999, Vol. 135, pp. 1479-84.

70. **Brenaut E, Horreau C, Pouplard C.** Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, Vol. 27 Suppl. 3, pp. 30-5.

71. **Tobin A M, Higgins E M, Norris S.** Prevalence of psoriasis in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2009, Vol. 34, pp. 698-701.

72. **Tobin A M, Kirby B.** Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol.* 2009, Vol. 161, p. 719.

73. **Armstrong A W, Harskamp C T, Dhillon J S.** Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014, Vol. 170, pp. 304-14.

74. **Tobin A M, Veale D J, Fitzgerald O.** Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010, Vol. 37, pp. 1386-94.

75. **Higgins E.** Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000, Vol. 25, pp. 107-10.

76. **Ros A M, Eklund G.** Photosensitive psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987, Vol. 17, pp. 752-8.

77. **Rutter K J, Watson R E, Cotterell L F.** Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol.* 2009, Vol. 129, pp. 2861-7.

78. **Ros A M, Wennersten G.** PUVA therapy for photosensitive psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1987, Vol. 67, pp. 501-505.

79. **Woronoff D I.** Die periphere Veranderungen der Haut, um die Effloreszenzen der Psoriasis vulgaris und Syphilis corymbosa. *Derm Wsh.* 1926, Vol. 82, pp. 249-253.

80. **Burden A D, Kirby B.** Psoriasis and Related Disorders. *Rook's Textbook of Dermatology.* West Sussex, UK : Wiley, 2016, Vol. 2, pp. 1133-1180.

81. **O'Neill J L, Chan Y H, Rapp S R.** Differences in itch characteristics between psoriasis and atopic dermatitis patients: results of a web-based questionnaire. *Acta Derm Venereol.* 2011, Vol. 91, pp. 537-40.

82. **Ljosaa T M, Mork C, Stubhaug A.** Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012, Vol. 26, pp. 29–35.

83. **Reich A, Hrehorów E, Szepietowski J C.** Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol.* 2010, Vol. 90, pp. 257–63.

84. **Sampogna F, Gisondi P, Melchi C F.** Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004, Vol. 151, pp. 594–9.

85. **Lambert J, Dowlatshahi E A, de la Brassinne M.** A descriptive study of psoriasis characteristics, severity and impact among 3,269 patients: results of a Belgian cross sectional study (BELPSO). *Eur J Dermatol.* 2012, Vol. 22, pp. 231-7.

86. **McMichael A J, Vachiramon V, Guzmán-Sánchez D A.** Psoriasis in African-Americans: a caregivers' survey. *J Drugs Dermatol.* 2012, Vol. 11, pp. 478-82.

87. **Dawn G, McHenry P, Burden A D.** Lentigines in psoriatic plaques: are they unique? *Clin Exp Dermatol.* 2001, Vol. 26, p. 459.

88. **Farber E M, Bright R D, Nall L M.** Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1968, Vol. 98, pp. 248-59.

89. **Comaish S.** Autoradiographic studies of hair growth in various dermatoses: investigation into a possible circadian rhythm in human hair growth. *Br J Dermatol.* 81, 1969, pp. 238-8.

90. **Silva C Y, Brown K L, Kurban A K.** Psoriatic alopecia – fact or fiction? A clinicohistopathologic reappraisal. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012, Vol. 78, pp. 611-19.

91. **Abdel-Hamid I A, Salah A A, Moustafa Y M.** Pityriasis amiantacea: a clinical and etiopathologic study of 85 patients. *Int J Dermatol.* 2003, Vol. 42, pp. 260-4.

92. **Stankler L, Ewen SW B.** Follicular psoriasis. *Br J Dermatol.* 1981, Vol. 104, pp. 153-6.

93. **Ploysangam T, Mutasim D F.** Follicular psoriasis: an under-reported entity – a report of five cases. *Br J Dermatol.* 1997, Vol. 137, pp. 988-91.

94. **Griffiths C EM, Christophers E, Barker JN.** A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007, Vol. 156, pp. 258-62.

95. **Park J Y, Hyun Rim J, Beom Choe Y.** Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol.* 2004, Vol. 50, pp. 582-4.

96. **Herron M D, Hinckley M, Hoffman M S.** Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005, Vol. 141, pp. 1527-34.

97. **Wang G, Li C, Gao T.** Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study. *Eur J Dermatol.* 2005, Vol. 15, pp. 176-8.

98. **Mitchell J C, Forstner J.** Eccrine function in psoriasis inversus. *Can Med Assoc J.* 1962, Vol. 87, pp. 1093-5.

99. **Morris A, Rogers M, Fischer G.** Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001, Vol. 18, pp. 188-98.

100. **Meeuwis K A, de Hullu J A, Massuger L F.** Genital psoriasis: A systematic literature review on this hidden skin disease. *Acta Derm Venereol.* 2011, Vol. 91, pp. 5-11.

101. **Meeuwis K A, de Hullu J A, van de NieuwenhofH H P.** Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011, Vol. 164, pp. 1247-55.

102. **Kapila S, Bradford J, Fischer G.** Vulvar psoriasis in adults and children: a clinical audit of 194 cases and review of the literature. *J Low Genit Tract Dis.* 2012, Vol. 16, pp. 364-71.

103. **Farley E, Masrour S, McKey J.** Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol.* 2009, Vol. 60, pp. 1024-31.

104. **Kumar B, Sarawat A, Kaur I.** Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol.* 2002, Vol. 82, pp. 192-5.

105. **Dawber R.** Fingernail growth in normal and psoriatic subjects. *Br J Dermatol.* 1970, Vol. 82, pp. 454-7.

106. **Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G.** Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012, Vol. 304, pp. 727-32.

107. **Augustin M, Reich K, Blome C.** Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol.* 2010, Vol. 163, pp. 580-5.

108. **Kouskoukis C E, Scher R K, Ackerman A B.** The “oil drop” sign of psoriatic nails. A clinical finding specific for psoriasis. *Am J Dermatopathol.* 1983, Vol. 5, pp. 259-62.

109. **Gupta A K, Lynde C W, Jain H C.** A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: multicentre study. *Br J Dermatol.* 1997, Vol. 136, pp. 786-9.

110. **Yesudian P D, Chalmers R J, Warren R B.** In search of oral psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012, Vol. 304, pp. 1-5.

111. **Germi L, De Giogi V, Bergamo F.** Psoriasis and oral lesions: multicentric study of Oral Mucosa Diseases Italian Group (GIPMO). *Dermatol Online J.* 2012, Vol. 18, p. 11.

112. **Picciani B L, Silva-Junior G O, Michalski-Santos B.** Prevalence of oral manifestations in 203 patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011, Vol. 25, pp. 1481-3.

113. **Gonzaga H FS, Torres E A, Alchorne MM A.** Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6. *Br J Dermatol.* 1996, Vol. 135, pp. 368-70.

114. **Rehal B, Modjtahedi B S, Morse L S.** Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011, Vol. 65, pp. 1202-12.

115. **Burden-Teh E, Murphy R.** Psoriasis and uveitis – should we be asking about eye symptoms? *Br J Dermatol.* 2014, Vol. 170, pp. 756-7.

116. **Zeboulon N, Dougados M, Gossec L.** Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008, Vol. 67, pp. 955-9.

117. **Telfer N R, Chalmers R J, Whale K.** The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992, Vol. 128, pp. 39-42.

118. **de Jager M E, de Jong E M, Meeuwis K A.** No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *Acad Dermatol Venereol.* 2010, Vol. 24, pp. 1333-9.

119. **Goeckerman W H, O'Leary P A.** Erythroderma psoriaticum: a review of 22 cases. *JAMA.* 1932, Vol. 99, pp. 2102-5.

120. **Rosenbach M, Hsu S, Korman N J.** Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2010, Vol. 62, pp. 655-62.

121. **Boyd A S, Menter A.** Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989, Vol. 21, pp. 985-91.

122. **Green M S, Prystowsky J H, Cohen S R.** Infectious complications of erythrodermic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1996, Vol. 34, pp. 911-14.

123. **Setta-Kaffetzi N, Navarini A A, Patel V M.** Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol.* 2013, Vol. 133, pp. 1366-9.

124. **Augey F, Renaudier P, Nicolas J F.** Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): A French epidemiological study. *Eur J Dermatol.* 2006, Vol. 16, pp. 669-73.

125. **Baker H, Ryan T J.** Generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 1968, Vol. 80, pp. 771-93.

126. **Choon S E, Lai N M, Mohammad N A.** Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 35 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014, Vol. 53, pp. 676-84.

127. **Ryan T J, Baker H.** Systemic corticosteroids and folic acid antagonists in the treatment of generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 1969, Vol. 81, pp. 134-45.

128. **Ogawa M, Baughman R D, Clendenning W E.** Generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol.* 1969, Vol. 99, pp. 671-3.

129. **Brenner M, Molin S, Ruebsam K.** Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. *Br J Dermatol.* 2009, Vol. 161, pp. 964-6.

130. **Mahendran R, Grech C.** Generalized pustular psoriasis following a short course of ciclosporin A. *Br J Dermatol.* 1998, Vol. 139, p. 934.

131. **Georgala S, Koumantaki E, Rallis E.** Generalized pustular psoriasis developing during withdrawal of short-term ciclosporin therapy. *Br J Dermatol.* 2002, Vol. 146, pp. 1361-3.

132. **Papa C A, Miller O F.** Pustular psoriasiform eruption with leukocytosis associated with terbinafine. *J Am Acad Dermatol.* 1998, Vol. 39, pp. 115-17.

133. **Hu C H, Miller C M, Peppercorn R.** Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. *Arch Dermatol.* 1985, Vol. 121, pp. 1325-7.

134. **Cox N H, Gordon P M, Dodd H.** Generalized pustular and erythrodermic psoriasis associated with bupropion treatment. *Br J Dermatol.* 2002, Vol. 146, pp. 1061-3.

135. **Lowe N J, Ridgway H B.** Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. *Arch Dermatol.* 1978, Vol. 114, pp. 1788-9.

136. **Reshad H, Hargreaves G K, Vickers C FH.** Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Dermatol.* 1983, Vol. 109, pp. 111-113.

137. **Shelley W B.** Birch pollen and aspirin psoriasis. *JAMA.* 1964, Vol. 189, pp. 985-8.

138. **Shelley W B**. Generalized pustular psoriasis induced by potassium iodide. *JAMA.* 1967, Vol. 201, pp. 1009-14.

139. **Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B R.** nterleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011, Vol. 365, pp. 620-8.

140. **Onoufriadis A, Simpson M A, Pink A E.** utations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet.* 2011, Vol. 89, pp. 432-7.

141. **Risum G.** Psoriasis exacerbated by hypoparathyroidism with hypocalcaemia. *Br J Dermatol.* 1973, Vol. 89, pp. 309-312.

142. **Kawamura A, Kinoshita M T, Suzuki H.** Generalized pustular psoriasis with hypoparathyroidism. *Eur J Dermatol.* 1999, Vol. 9, pp. 574-6.

143. **Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi E.** The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of Interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol.* 2013, Vol. 133, pp. 2514-21.

144. **Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T.** Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res.* 2003, Vol. 295(Suppl.), pp. 43-54.

145. **von Zumbusch L R.** Psoriasis und pustulöses Exanthem. *Archiv Dermatol Syphil.* 1909, Vol. 99, pp. 335-46.

146. **Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H.** Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol.* 1996, Vol. 76, pp. 68-71.

147. **Degos R, Civatte J, Arrouy M.** Psoriasis et psoriasis pustuleux à type d'érythème annulaire centrifuge (3 cas). *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1966, Vol. 73, pp. 356-8.

148. **Milian G, Katchoura V.** Psoriasis pustuleux généralisé. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1933, Vol. 40, pp. 851-3.

149. **Rajka G, Thune P O.** An erythema annulare centrifugum-type of psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 1979, Vol. 59(Suppl. 85), pp. 143-5.

150. **Vocks E, Worrett W I, Ring J.** Erythema annulare centrifugum type psoriasis: a pustular variant of acute eruptive psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003, Vol. 17, pp. 446-8.

151. **Kanoh H, Ichihashi N, Kamiga H.** Linear pustular psoriasis that developed in a patient with generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998, Vol. 39, pp. 635-7.

152. **Ozkaya-Bayazit E, Akaasya E, Buyukbabani N.** Pustular psoriasis with a striking linear pattern. *J Am Acad Dermatol.* 2000, Vol. 42, pp. 329-31.

153. **Hebra F.** Ueber einzelne während der Schwangerschaft, dem Wochenbette und bei Uterinalkrankheiten der Frauen zu beobachtende Hautkrankheiten. *Wien Med Wochenschr.* 1872, Vol. 22, pp. 1197-202.

154. **Gligora M, Kolacio Z.** Hormonal treatment of impetigo herpetiformis. *Br J Dermatol.* 1982, Vol. 107, p. 253.

155. **Katsambas A, Stavropoulus P G, Katsiboulas V.** Impetigo herpetiformis during the puerperium. *Dermatology.* 1999, Vol. 198, pp. 400-2.

156. **Oumeish O Y, Farraj S E, Bataineh A S.** Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol.* 1982, Vol. 118, pp. 103-5.

157. **Lotem M, Katzenelson V, Rotem A.** Impetigo herpetiformis: a variant of pustular psoriasis or a separate entity? *J Am Acad Dermatol.* 1989, Vol. 20, pp. 338-41.

158. **Beveridge G W, Harkness R A, Livingstone JB R.** Impetigo herpetiformis in two successive pregnancies. *Br J Dermatol.* 1966, Vol. 78, pp. 106-12.

159. **Zelickson B D, Muller S A.** Generalized pustular psoriasis in childhood: report of 13 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1991, Vol. 24, pp. 186-94.

160. **Marill F G, Vodov I.** Psoriasis pustuleux chez des enfants: remarques à propos de cinq cas. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1974, Vol. 81, pp. 590-2.

161. **Kumar B, Dhar S, Handa S.** Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1994, Vol. 11, pp. 271-3.

162. **Beylot C, Puissant A, Bioulac P.** Particular clinical features of psoriasis in infants and children. *Acta Derm Venereol.* 1979, Vol. 59(Suppl. 87), pp. 95-7.

163. **Khan S A, Peterkin GA G, Mitchell P C.** Juvenile generalized pustular psoriasis: a report of five cases and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1972, Vol. 105, pp. 67-72.

164. **Bellet J S, Chamlin S L, Yan A C.** Intertriginous pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009, Vol. 60, pp. 679-83.

165. **Liao P B, Robinson R, Howard R.** Annular pustular psoriasis: most common form of psoriasis in children – a report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002, Vol. 19, pp. 19-25.

166. **Eriksson M O, Hagforsen E, Lundin I P.** Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol.* 1998, Vol. 138, pp. 390-8.

167. **Michaelsson G, Krsitjansson G, Lundlin I P.** Palmoplantar pustulosis and gluten sensitivity: a study of serum antibodies against gliadin and tissue transglutaminase, the duodenal mucosa and effects of gluten-free diet. *Br J Dermatol.* 2007, Vol. 156, pp. 659-66.

168. **Uehara M, Fujigaki T, Hayashi S.** Glucose tolerance in pustulosis palmaris et plantaris. *Arch Dermatol.* 1980, Vol. 116, pp. 1275-6.

169. **Collamer A N, Battafarano D F.** Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010, Vol. 40, pp. 233-40.

170. **Denadai R, Teixeira F V, Steinwurz F.** Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF-α therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohn's Colitis.* 2013, Vol. 7, pp. 517-24.

171. **Sakiyama H, Kobaqashi S, Dianzani U.** Possible involvement of T cell co-stimulation in pustulosis palmaris et plantaris via the induction of inducible co-stimulator in chronic focal infections. *J Dermatol Sci.* 2008, Vol. 50, pp. 197-207.

172. **Yoshizaki T, Bandoh N, Ueda S.** Up-regulation of CC chemokine receptor 6 on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Clin Exp Immunol.* 2009, Vol. 157, pp. 71-82.

173. **Ono T, Jono M, Kito M.** Evaluation of tonsillectomy as a treatment for pustulosis palmaris et plantaris. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1983, Vol. 401, pp. 12-16.

174. **Kingo K, Mossner R, Koks S.** Association analysis of IL19, IL20 and IL24 genes in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 2007, Vol. 156, pp. 646-52.

175. **Douroudis K, Kingo K, Traks T.** ATG16L1 gene polymorphisms are associated with palmoplantar pustulosis. *Hum Immunol.* 2001, Vol. 72, pp. 613-15.

176. **Burden A D, Kemmett D.** he spectrum of nail involvement in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 1996, Vol. 134, pp. 1079-82.

177. **Murakami M, Ohtake T, Horibe Y.** Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2010, Vol. 130, pp. 2010-16.

178. **Pearson L H, Allen B S, Smith J G.** Acrodermatitis continua of Hallopeau: treatment with etretinate and review of relapsing pustular eruptions of the hands and feet. *J Am Acad Dermatol.* 1984, Vol. 11, pp. 755-62.

179. **Piraccini B M, Fanti P A, Morelli R.** Hallopeau's acrodermatitis continua of the nail apparatus: a clinical and pathological study of 20 patients. *Acta Derm Venereol.* 1994, Vol. 74, pp. 65-7.

180. **Happle R.** Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2007, Vol. 57, pp. 690-9.

181. **Seitz C S, Garbaraviciene J, Bröcker E B.** Superimposed linear psoriasis: differential therapeutic response of linear and nonlinear lesions. *Clin Exp Dermatol.* 2009, Vol. 34, pp. 177-9.

182. **Arnold A W, Happle R, Itin P H.** Superimposed linear psoriasis unmasked by therapy with adalimumab. *Eur J Dermatol.* 2010, Vol. 20, pp. 573-4.

183. **Nyfors A, Lemholt K.** Psoriasis in children: A short review and a survey of 245 cases. *Br J Dermatol.* 1975, Vol. 92, pp. 437-42.

184. **Paller A S, Mercy K, Kwasny M J.** Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity. An international cross-sectional study. *JAMA Dermatol.* 2013, Vol. 149, pp. 166-76.

185. **Kwon H H, Na S J, Youn J I.** Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *J Dermatol.* 2012, Vol. 39, pp. 260-4.

186. **Neville E A, Finn O A.** Psoriasiform napkin dermatitis. *Br J Dermatol.* 1975, Vol. 92, pp. 279-85.

187. **Kwon H H, Kwon I H, Youn J I.** Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol.* 2012, Vol. 51, pp. 53-8.

188. **Fernandez-Torres R M, Paradela S, Fonseca E.** Psoriasis in patients older than 65 years. A comparative study with younger adult psoriatic patients. *J Nutr Health Aging.* 2012, Vol. 16, pp. 586-91.

189. **Fernandes S, Pinto G M, Cardoso J.** Particular clinical presentations of psoriasis in HIV patients. *Int J STD AIDS.* 2011, Vol. 22, pp. 653-4.

190. **Morar N, Willis-Owen S A, Maurer T.** HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *Lancet Infect Dis.* 2010, Vol. 10, pp. 470-8.

191. **Menon K, Van Voorhees A S, Bebo B F.** Psoriasis in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2010, Vol. 62, pp. 291-9.

192. **Rosen C F, Mussani F, Chandran V.** Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford).* 2012, Vol. 51, pp. 571-6.

193. **Hébert H L, Ali F R, Bowes J.** Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy. *Br J Dermatol.* 2012, Vol. 166, pp. 474-82.

194. **Eder L, Gladman D D.** Psoriatic arthritis: phenotypic variance and nosology. *Curr Rheumatol Rep.* 2013, Vol. 15, p. 316.

195. **Niccoli L, Nannini C, Cassarà E.** Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012, Vol. 15, pp. 414-18.

196. **Love T J, Zhu Y, Zhang Y.** Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012, Vol. 71, pp. 1273-7.

197. **Horreau C, Pouplard C, Brenaut E.** Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, Vol. 27 Suppl. 3, pp. 12-29.

198. **Chandran V, Schentag C T, Brockbank J E.** Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009, Vol. 68, pp. 664-7.

199. **Duffin K C, Chandran V, Gladman D D.** Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *J Rheumatol.* 2008, Vol. 35, pp. 1449-53.

200. **Winchester R, Minevich G, Steshenko V.** HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012, Vol. 64, pp. 1134-44.

201. **Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A.** The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012, Vol. 71, pp. 219-24.

202. **Espinoza L R, Berman A, Vasey F B.** Psoriatic arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum.* 1988, Vol. 31, pp. 1034-40.

203. **Haroon M, Gallagher P, Heffernan E.** High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014, Vol. 41, pp. 1357-65.

204. **Nograles K E, Brasington R D, Bowcock A M.** New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009, Vol. 5, pp. 83-91.

205. **Yamamoto T.** Psoriatic arthritis from a dermatologists perspective. *Eur J Dermatol.* 21, 2011, pp. 660-6.

206. **Moll J M, Wright V.** Psoriatic arthritis. *Semin Arth Rheum.* 1973, Vol. 3, pp. 55-78.

207. **Veale D, Rogers S, Fitzgerald O.** Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1994, Vol. 33, pp. 133-8.

208. **Haroon M, Kirby B, FitzGerald O.** High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis.* 2013, Vol. 72, pp. 736-40.

209. **Coates L C, Aslam T, Al Balushi F.** Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol.* 2013, Vol. 168, pp. 802-7.

210. **Ragaz A, Ackerman A B.** Evolution, maturation and regression of lesions of psoriasis. *Am J Dermatopathol.* 1979, Vol. 1, pp. 199-214.

211. **Kogoj F.** Un cas de maladie de Hallopeau. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1927, Vol. 8, pp. 1-12.

212. **Lever W F, Lever G S.** *Histopathology of the Skin.* 10th ed. Philadelphia : Lippincott, 2008.

213. **Helwig E B.** Pathology of psoriasis. *Ann NY Acad Sci.* 1958, Vol. 73, pp. 924-35.

214. **Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F.** Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustule in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 2010, Vol. 163, pp. 572-9.

215. **Yoon S Y, Park H S, Lee J H.** Histological differentiation between palmoplantar pustulosis and pompholyx. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, Vol. 27, pp. 889-93.

216. **Uehara M, Ofuji S.** The morphogenesis of pustulosis palmaris et plantaris. *Arch Dermatol.* 1974, Vol. 109, pp. 518-20.

217. **Hagforsen E, Edvinsson M, Nordlink K.** Expression of nicotinic receptors in the skin of patients with palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 2002, Vol. 146, pp. 383-91.

218. **Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V.** Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. *Exp Dermatol.* 2011, Vol. 20, pp. 245-7.

219. **Sideroff A, Dunant A, Viboud C.** Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007, Vol. 157, pp. 989-96.

220. **Jarratt M, Ramsdell W.** Infantile acropustulosis. *Arch Dermatol.* 1979, Vol. 115, pp. 834-6.

221. **Kahn G, Rywlin A M.** Acropustolosis of infancy. *Arch Dermatol.* 1979, Vol. 115, pp. 831-3.

222. **Bernstein C N, Wajda A, Blanchard J F.** The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005, Vol. 129, pp. 827-36.

223. **Binus A M, Han J, Qamar A A.** Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012, Vol. 26, pp. 644-50.

224. **Ong P Y, Ohtake T, Brandt C.** Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002, Vol. 347, pp. 1151-60.

225. **Drancourt M, Argenson J N, Dupont H T.** Psoriasis is a risk factor for hip-prosthesis infection. *Eur J Epidemiol.* 1997, Vol. 13, pp. 205-7.

226. **Gudjonsson J E, Thorarinsson A M, Sigurgeirsson N.** Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2003, Vol. 149, pp. 530-4.

227. **Langan S M, Seminara N M, Shin D B.** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012, Vol. 132, pp. 556–62.

228. **Armesto S, Coto-Segura P, Osuna C G.** Psoriasis and hypertension: a case–control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 26, 2012, pp. 785-8.

229. **Armstrong A W, Lin S W, Chambers C J.** Psoriasis and hypertension severity: results from a case–control study. *PLOS One.* 2011, Vol. 29, p. 6.

230. **Cohen A D, Weitzman D, Dreiher J.** Psoriasis and hypertension: a case–control study. *Acta Derm Venereol.* 2010, Vol. 90, pp. 23-6.

231. **Koebnick C, Black M H, Smith N.** The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2011, Vol. 159, pp. 577-83.

232. **Cheng J, Kuai D, Zhang L.** Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2012, Vol. 304, pp. 119-25.

233. **Armstrong A W, Harskamp C T, Armstrong E J.** Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013, Vol. 149, pp. 84-91.

234. **Armstrong A W.** The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2013, Vol. 2, p. 54.

235. **Setty A R, Curhan G, Choi H K.** Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007, Vol. 167, pp. 1670-5.

236. **Jensen P, Zachariae and Christensen.** Effect of weight loss on the severity of psoriasis. A randomized clinical study. *JAMA Dermatol.* 2013, Vol. 149, pp. 795-801.

237. **Tobin A M, Hackett C B, Rogers , S.** Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy. *Br J Dermatol.* 2014, Vol. 171, pp. 436-8.

238. **Boffetta P, Gridley G, Lindelof B.** Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol.* 2001, Vol. 117, pp. 1531-7.

239. **Nijsten T C, Stern R S.** The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen and ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003, Vol. 121, pp. 252-8.

240. **Paul C F, Ho V C, McGeown C.** Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003, Vol. 120, pp. 211-16.

241. **Mercer L, Green A, Galloway.** The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012, Vol. 71, pp. 869-74.

242. **Gelfand J M, Shin D B, Neimann A L.** he risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006, Vol. 126, pp. 2194-201.

243. **Pouplard C, Brenaut E, Horreau C.** Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013, Vol. 27 Suppl. 3, pp. 36-46.

244. **Xu T, Zhang Y H.** Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012, Vol. 167, pp. 1345-50.

245. **Ahlehoff O, Gislason G H, Charlot M.** Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011, Vol. 270, pp. 147-57.

246. **Prodanovich S, Kirsner R S, Kravetz J D.** Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol.* 2009, Vol. 145, pp. 700-3.

247. **Ahlehoff O, Skov L, Gislason G.** Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med.* 2013, Vol. 273, pp. 197-204.

248. **Wu J J, Poon K Y, Channual J C.** Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012, Vol. 148, pp. 1244-50.

249. **Stern R S, Huibregtse A.** Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk.* 2011, Vol. 131, pp. 1156-61.

250. **Gisondi P, Targher G, Zoppini G.** Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009, Vol. 51, pp. 758-64.

251. **Tobin A M, Higgins E M, Norris S.** Prevalence of psoriasis in patients with alcoholic liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2009, Vol. 34, pp. 698-701.

252. **Dieude P, Sbidian E, Viguier M.** Neutrophilic cholangitis in psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2013, Vol. 168, pp. 216-18.

253. **Warren D J, Winney R J, Beveridge G W.** Oligaemia, renal failure, and jaundice associated with acute pustular psoriasis. *BMJ.* 1974, Vol. ii, pp. 406-8.

254. **Creamer D, Allen M, Jaggar R.** Mediation of Systemic Vascular Hyperpermeability in Severe Psoriasis by Circulating Vascular Endothelial Growth Factor. *Arch Dermatol.* 2002, Vol. 138, 6, pp. 791-796.

255. **Copeman P WM, Bold A M.** Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) with episodic hypocalcaemia. *Proc R Soc Med.* 1965, Vol. 58, pp. 425-7.

256. **Viguier M, Allez M, Zagdanski A M.** High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology.* 2004, Vol. 40, pp. 452-8.

257. **Borges-Costa J, Silva R, Goncalves L.** Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis. A retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2011, Vol. 12, pp. 271-6.

258. **Kluger N, Bessis D, Guillot B.** Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). *J Am Acad Dermatol.* 2011, Vol. 64, pp. 1154-8.

259. **Berger P A.** Amyloidosis: a complication of pustular psoriasis. *BMJ.* 1969, Vol. ii, pp. 351-3.

260. **Chiang Y Y, Lin H W.** Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012, Vol. 26, pp. 59-65.

261. **Lima X T, Janakiraman V, Hughes M D.** The impact of psoriasis on pregnancy outcomes. *J Invest Dermatol.* 2012, Vol. 132, pp. 85-91.

262. **Harder E, Andersen A MN, Kamper-Jørgensen M.** No increased risk of fetal death or prolonged time to pregnancy in women with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014, Vol. 134, pp. 1747-9.

263. **Durham G A, Morgan J K.** A 7-year follow-up study of ninety patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1974, Vol. 91, pp. 7-11.

264. **Abuabara K, Azfar R S, Shin D.** Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010, Vol. 163, pp. 586-92.

265. **Church R.** The prospect of psoriasis. *Br J Dermatol.* 70, 1958, pp. 139-45.

266. **MacLennan A, Hellier F F.** The treatment time in psoriasis. *Br J Dermatol.* 73, 1961, pp. :439–44.

267. **Chandran V, Cook R J, Edwin J.** Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 49, 2010, pp. 1399–405.

268. **Dowlatshahi E A, van der Voort E AM, Arends L R.** Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 169, 2013, pp. 266–82.

269. **Fortune D G, Richards H L, Kirby B.** A cognitive–behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol.* 145, 2002, pp. :458–65.

270. **Even-Pas Z, Gumon R, Hipnis V.** Dead Sea sun vs. Dead Sea water in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat.* 7, 1996, pp. 83–6.

271. **Mason A R, Mason J M, Cork M J.** Topical treatments for chronic plaque psoriasis of the scalp: a systematic review. *Br J Dermatol.* 169, 2013, pp. 519–27.

272. **Mason A R, Mason J, Cork M.** Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev .* 2013, 3.

273. **Samarasekera E j, Swayer L, Wonderling D.** Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 169, 2013, pp. 954–67.

274. **Sawyer L, Samarasekera E J, Wonderling D.** Topical therapies for the treatment of localized plaque psoriasis in primary care: a cost-effectiveness analysis. *Br J Dermatol.* 168, 2013, pp. 1095–105.

275. **Franz T J, Parsell D A, Halualani R M.** Betamethasone valerate foam 0.12%: a novel vehicle with enhanced delivery and efficacy. *Int J Dermatol.* 38, 1999, pp. 628–32.

276. **de Berker D A, Lawrence C M.** A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol.* 138, 1998, pp. 90–5.

277. **Langer A, Ashton p, van de Kerkhof P CM.** A long-term multicentre assessment of the safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 135, 1996, pp. 385–9.

278. **Kragballe K, Beck H I, Søgaard H.** Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC903) in a double-blind study. *Br J Dermatol.* 119, 1988, p. 1988.

279. **Baadsgaard O, Traulsen J, d Roed-Petersen J.** Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue. *Acta Derm Venereol.* 69, 1999, pp. 147–50.

280. **Binderup L, Bramm E.** Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Biopharmacol.* 37, 1998, pp. 889–95.

281. **Kang S, Yi S, Griffiths C EM.** Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol.* 138, 1998, pp. 77-83.

282. **Berth-Jones J, Chu A C, Dodd W AH.** A multicentre, parallel group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 127, 1992, pp. 266–71.

283. **Darley C R, Cunliffe W J, Green C M.** Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex®) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 135, 1996, pp. 390–3.

284. **Bourke J F, Iqbal S J, Hutchinson P E.** Vitamin D analogues in psoriasis: effects on systemic calcium homeostasis. *Br J Dermatol.* 135, 1996, pp. 347–54.

285. **Douglas W G, Poulin Y, Decroix J.** A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone diproprionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 82, 2002, pp. 131-5.

286. **de Jong E M, Mork N J, Seijger M M.** The combination of calcipotriol and methotrexate coupled with methotrexate and vehicle in psoriasis: results of a multicentre, placebo-controlled, randomized trial. *Br J Dermatol.* 148, 2003, pp. 318–25.

287. **Molin L.** Topical calcipotriol combined with phototherapy for psoriasis: the results of two randomized trials and a review of the literature. Calcipotriol–UVB Study Group. *Dermatology.* 198, 1999, pp. 375–81.

288. **George S E, Anderson R J, Haswell M.** An investigation of the effects of dithranol-induced apoptosis in a human keratinocyte cell line. *J Pharm Pharmacol.* 365, 2013, pp. 552–60.

289. **Mrowietz U, Falsafi M, Schrode J M.** Christophers E. Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol.* 127, 1992, pp. 382–6.

290. **Seville R H.** Dithranol paste for psoriasis. *Br J Dermatol.* 78, 1966, pp. 269–72.

291. **Burns T, Breathnach S, Cox N.** *Rook's Textbook of Dermatology.* 7th. London, UK : John Wiley & Sons, 2008.

292. **Menter A, Cram D L.** The Goeckerman regimen in two psoriasis day care centers. *J Am Acad Dermatol.* 9, 1983, pp. 59–65.

293. **Borska L, Andrys C, Krejsek J.** Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. *Int J Dermatol.* 47, 2008, pp. 800–5.

294. **Chern E, Yau D, Ho J C.** Positive effect of modified Goeckerman regimen on quality of life and psychosocial distress in moderate and severe psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 91, 2011, pp. 447–51.

295. **Fitzmaurice S, Bhutani T, Koo J.** Goeckerman regimen for management of psoriasis refractory to biologic therapy: The University of California San Francisco experience. *J Am Acad Dermatol.* 69, 2013, pp. :648–9.

296. **Krueger G G, Drake L A, Elias P M.** The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 134, 1998, pp. 57–60.

297. **Lebwohl M.** Strategies to optimize efficacy, duration of remission and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol.* 43(Suppl.), 2000, pp. S43–6.

298. **Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V.** Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis. *Dermatology.* 216, 2008, pp. 133-6.

299. **Kalb R E, Bagel J, Korman N J.** Treatment of intertriginous psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 60, 2009, pp. 120-4.

300. **National Institute for Health and Care Excellence.** The assessment and management of psoriasis. Clinical Guideline. Methods, Evidence and Recommendations. 2012.

301. **Parrish J A, Jaenicke K F.** Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 76, 1981, pp. :359–62.

302. **Ryan C, Renfro L, Collins P.** Clinical and genetic predictors of response to narrowband ultraviolet B for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 163, 2010, pp. 1056–63.

303. **George S A, Ferguson J.** Lesional blistering following narrow-band (TL-01) UVB phototherapy for psoriasis: a report of four cases. *Br J Dermatol.* 127, 1992, pp. 445–6.

304. **Cameron H, Dawe R S, Yule R S.** A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 147, 2002, pp. 973–8.

305. **Ibbotson S H, Bilsland D, Cox N H.** An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* 151, 2004, pp. 283-97.

306. **Johnson-Huang L M, Suárez-Fariñas M.** Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol.* 130, 2010, pp. 2654–63.

307. **McEvoy M T , Stern R S.** Psoralens and related compounds in the treatment of psoriasis. *Pharmacol Ther.* 34, 1987, pp. 75-97.

308. **Erkin G, Ugur Y, Gurer C K.** Effect of PUVA, narrow-band UVB and cyclosporin on inflammatory cells of the psoriatic plaque. *J Cutan Pathol.* 34, 2007, pp. 213–19.

309. **Griffiths C E, Clark C M, Chalmers R J.** A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess.* 4, 2000, pp. 1-25.

310. **Nijsten T E, Stern R S.** The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol.* 121, 2003, pp. 252–8.

311. **Weinstein G D.** Commentary: three decades of folic acid antagonist in dermatology. *Arch Dermatol.* 119, 1983, pp. 525–7.

312. **Warren R B, Chalmers R JG, Griffiths C EM.** Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. *Clin Exp Dermatol.* 33, 2008, pp. 551–4.

313. **Chiaravalloti A J, Strober B E.** The use of self-administered subcutaneous methotrexate for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 13, 2014, pp. 929–31.

314. **Kirby B, Lyon C C, Griffiths C E.** The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol.* 25, 2000, pp. 265–8.

315. **Labadie J G, Jain M.** Noninvasive Tests to Monitor Methotrexate-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis.* 3, 2019, Vol. 13, pp. 67-71.

316. **Jakubovic B D, Donovan A, Webster P M.** Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J.* 2013, Vol. 20, pp. 153–5.

317. **Ellis C N, Fradin M S, Messana J M.** Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* 324, 1991, pp. 277–84.

318. **Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J.** Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 130, 1994, pp. 366–75.

319. **Markham T, Watson A, Rogers S.** Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 27, 2002, pp. 111-14.

320. **Gollnick H P, Dummler U.** Retinoids. *Clin Dermatol.* 15, 1997, pp. 799–810.

321. **Elias K M, Laurence A, Davidson T S.** Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood.* 111, 2008, pp. 1013–20.

322. **Nast A, Boehncke W H, Mrowietz U.** Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 10, 2012, pp. 2:S1–95.

323. **Litjens N H, Nibbering P H, Barrois A J.** Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br J Dermatol.* 148, 2003, pp. 444–51.

324. **Litjens N H, Rademaker M, Ravensbergen B.** Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur J Immunol.* 34, 2004, pp. 565–75.

325. **Smith C H.** Use of hydroxyurea in psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 24, 1999, pp. 2–6.

326. **Layton A M, Sheehan-Dare R A, Goodfield M J.** . Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. *Br J Dermatol.* 121, 1989, pp. 647–53.

327. **Papp K, Cather J C, Rosoph L.** Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 380, 2012, pp. 738–46.

328. **Papp K A, Menter A, Strober B.** Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 167, 2012, pp. 668–77.

329. **Oh C J, Das K M, Gottlieb A B.** Treatment with anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) monoclonal antibody dramatically decreases the clinical activity of psoriasis lesions. *J Am Acad Dermatol.* 42, 2000, pp. 829–30.

330. **Reich K, Nestle F O, Papp K.** Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 366, 2005, pp. 1367–74.

331. **Antoni C E, Kavanaugh A, Kirkham B.** Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 52, 2005, pp. 1227–36.

332. **Van Schouwenburg P A, Rispens T, Wolbink G J.** Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 9, 2013, pp. 164–72.

333. **Lee L Y, Sanderson J D, Irving P M.** Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 24, 2012, pp. 1078–85.

334. **Leonardi C L, Powers J L, Matheson R T.** Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 349, 2003, pp. 2014–22.

335. **Papp K A, Tyring S, Lahfa M.** A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 152, 2005, pp. 1304–12.

336. **Menter A, Tyring S K, Gordon K.** dalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008, Vol. 58, pp. 106–15.

337. **Saurat J H, Stingl G, Dubertret L.** Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008, Vol. 158, pp. 558-66.

338. **Leonardi C L, Kimball A B, Papp K A.** 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.* 371, 2008, pp. 1665–74.

339. **McInnes I B, Kavanaugh A, Gottlieb A B.** Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 382, 2013, pp. 780–9.

340. **Keijsers R R, Joosten I, van Erp p E.** Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol.* 23, 2014, pp. 799–803.

341. **Ozawa A, Ohkido M, Haraki Y.** Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicentre study in Japan. *J Dermatol.* 26, 1999, pp. 141–9.

342. **Kilic S S, Hacimustafaoglu M, Celebi S.** Low-dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2001, Vol. 18, pp. 246–8.

343. **Westphal D, Schettini A, de Souza, P.** Generalized pustular psoriasis induced by systemic steroid dose reduction. *An Bras Dermatol.* 2016, Vol. 91, 5, pp. 63-80.

344. **Elewski B E.** Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 47, 2002, pp. 796–7.

345. **Kragballe K, Larsen F G.** hydrocolloid occlusive dressing plus triamcinolone acetonide cream is superior to clobetasol cream in palmoplantar pustulosis. *Acta Derm Venereol.* 71, 1991, pp. 540–2.

346. **Nielsen P G, Madsen S M.** Occlusive treatment of palmoplantar pustular psoriasis with clobetasol proprionate ointment succeeded by short-term PUVA. *J Dermatol Treat.* 6, 1995, pp. 77–9.

347. **Chalmers R, Hollis S, Leonardi-Bee J.** Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006, Vol. Issue 1;CD001433.

348. **Lassus A, Geiger J M.** Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol.* 119, 1988, pp. 755–9.

349. **Reitamo S, Erkko P, Remitz A.** Cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol.* 129, 1993, pp. 1273–9.

350. **De Silva B D, Benton E C, Tidman M J.** Generalized pustular psoriasis following withdrawal of oral cyclosporine treatment for palmo-plantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol.* 29, 1999, pp. 10–13.

351. **Wollina U, Hansel G, Koch A.** Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 9, 2008, pp. 1–14.

352. **Tauber M, Viguier M, Alimova E.** Partial clinical response to anakinra in severe palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 171, 2014, pp. 646–9.

353. **Piquero-Casals J, Forseca de Mello A P, Dolcoleto C.** Using oral tetracycline and topical betamethasone valerate to treat acrodermatitis of Hallopeau. *Cutis.* 2002, Vol. 70, pp. 106–8.

354. **Emtestam L, Weden U.** Successful treatment for acrodermatitis continua of Hallopeau using topical calcipotriol. *Br J Dermatol.* 135, 1996, pp. 644–6.

355. **Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Dederer H.** Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment. *Br J Dermatol.* 150, 2004, pp. 1194–7.

356. **Sehgal V N, Verma P, Sharma S.** Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol.* 50, 2011, pp. 1195–211.

357. **Di Costanzo L, Napolitano M, Patruno C.** Acrodermatitis continua of Hallopeau (ACH): two cases successfully treated with adalimumab. *J Dermatol Treat.* 25, 2014, pp. 489–94.

358. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** *Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN.* 2010. (SIGN publication no. 121).

359. **Ritchlin C T, Kavanaugh A, Gladman D.** Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 68, 2009, pp. 1387–94.

360. **Ceponis A, Kavanaugh A.** Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28(5 Suppl. 61), 2010, pp. S132–7.

361. **Coates L C, Tillett W, Chandler D.** The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology.* 2013, Vol. 52, pp. 1754–7.

362. **Mease P J, Goffe B S, Metz J.** Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 356, 2000, pp. 385–90.

363. **Mease P J, Gladman D D, Ritchlin C T.** Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 52, 2005, pp. 3279–89.

364. **Shirinsky I V, Barovaskaya, N A , Leonova M I.** Efficacy and safety of simvastatin for psoriasis vulgaris –a historical control study. *Vestnik Dermatologii I Venerologii.* 2009, Vol. 5, pp. 88-92.

365. **Abbas A, Milles J, Ramachandran S.** Rosuvastatin and Atorvastatin:Comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia. *Clin Med Insight Endocrinol Diab.* 2012, Vol. 5, pp. 13-30.

366. **Pella D, Rybar R, Mechirova V.** Pleiotropic effects of statins. *Acta Cardiol Sin.* 2005, Vol. 21, pp. 190-198.

367. **Lea A P, McTavish D**. Atorvastatin: A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Hyperlipidaemias. *Drugs*. 1997,Vol. 53, pp. 828-847.

368. **Spuls P I, Lecluse L L, Poulsen M L.** How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol.* 130, 2010, pp. 933–43.

369. **Finlay A Y, Khan G K.** Dermatology life quality index (DLQI) – A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994, Vol. 19, pp. 210-215.

370. **Hongbo Y, Thomas C L, Harrison M A.** Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J Invest Dermatol.* 125, 2005, pp. 659–64.

371. **Paul C, Gourraud P A, Bronsard V.** Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 24Suppl. 2, 2010, pp. 2-9.

371. **Twiss J, Meads D M, Preston E P.** Can we rely on the Dermatology Life Quality Index as a measure of the impact of psoriasis or atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 132, 2012, pp. 76–84.

373. **Feldman S, Krueger G.** Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005, Vol. 64(suppl 2), pp. 65-68.

374. **Carlin C S, Feldman S R, Krueger J G.** A 50% reduction in the psoriasis area and severity index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *Dermatol.* 2004, Vol. 50, pp. 210-215.

375. **Shikiar R, Willian M K, Thompson C S.** The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: Results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006, Vol. 4, p. 71.

376. **Lewandowski M, Kornacewicz-Jach Z, Millo B.** The influence of low dose atorvastatin on inflammatory marker levels in patients with acute coronary syndrome and its potential clinical value. *Cardiol J.* 15, 2008, pp. 357-364.

377. **Beygi S, Lajevardi V, Abedini R.** C-reactive protein in psoriasis: A review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014, Vol. 28, pp. 700-711.

378. **Chua S H, Tioleco G M, Dayrit C A.** Atorvastatin as adjunctive therapy for chronic plaque type psoriasis versus betamethasone valerate alone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *IJDVL.* 2017, Vol. 83, 4, pp. 441-447.

8.الملاحق:

بعض الحالات السريرية

المريض الأول (مجموعة الأتورفاستاتين):







المريض الثاني (مجموعة الأتورفاستاتين):







المريض الثالث (مجموعة الأتورفاستاتين):







المريض الرابع (المجموعة الشاهدة):







المريض الخامس (المجموعة الشاهدة):







المريض السادس (المجموعة الشاهدة):



ABSTRACT

Aim of study: To evaluate the effectiveness and safety of atorvastatin as an adjunctive treatment for mild to moderate chronic psoriasis patients and its effect on the quality of life of these patients**,** and to Study the correlation between the beneficial effects of atorvastatin in treating psoriasis with its lipid-lowering effect.

Materials & Methods: The sample included 40 patients from the University Department of Dermatology and Venereology in Damascus, who meet the criteria for entering this study. They were randomly assigned to two groups: The first group consisted of 20 patients who will be treated with atorvastatin 40 mg once daily for 6 months in addition to the topical application of betamethasone valerate ointment 0.1% twice daily for 3 weeks, then rest for a week after which then the treatment course is renewed. The second group consisted of 20 patients: the same topical application without systemic treatment. The efficacy of treatment was evaluated by the percentage decrease in PASI index values until the end of the 6-month treatment, and the percentage of patients who achieved PASI - 50 by the end of 6 months.

Results: 33 patients enrolled in the study (16 patients in the atorvastatin group, and 17 patients in the control group). The study showed that the average decrease in the values of PASI index in the atorvastatin group at the end of the 6-month treatment period was greater than in the control group, but the difference between the two groups was not statistically significant. Also, the mean decrease in DLQI index scores in the atorvastatin group was higher than in the control group, but the difference was not statistically significant either. The difference between the two groups regarding the levels of both cholesterol and triglycerides and levels of ALT, AST were statistically significant. In our study, we did not find a correlation between the decrease in PASI index value and the decrease in levels of both cholesterol and triglycerides in the atorvastatin group.

Conclusion: There is insufficient evidence that the additional use of atorvastatin has significant benefits in the treatment of adult patients with mild to moderate chronic psoriasis. More research should be done to inestigate the effect of atorvastatin and with various dosages on psoriasis.

Keywords: Psoriasis, atorvastatin, betamethasone valerate.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Dermatology & Venereology department

Efficacy of adding Atorvastatin as adjunctive therapy with betamethasone valerate for chronic plaque type psoriasis

(Thesis Submitted in Conformity with the Requirements for master degree in dermatology)

BY
Helen A.K. Khalil

Supervised by

Dr. Naamat Al-sagher

Professor at Dermatology & Venerology Department- Faculty of Medicine

2020