



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح مع تطبيق الهيدروكينون ٤%
مقابل تطبيق الهيدروكينون ٤% وحده في تدبير الكلف

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

إعداد:

د. ندى اكرم الممساني

إشراف:

أ.م.د. كندة الشوا

2024 م

نوقشت هذه الأطروحة وأجيزت بتاريخ / / 2024 م

قرار لجنة الحكم

شكر وتقدير

لكل من وقف بجانبني وساندني

لأهلي الذين لم أكن ما عليه لولاهم

لأصدقائي الذين أعلم أن قلوبهم معي في كل خطوة

أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلدية والزهرية على جهودهم الدائمة في مسيرتنا

الأساتذة الكرام في لجنة الحكم على جهودهم المبذولة

أستاذتي المشرفة على البحث الأستاذة الدكتورة كندة الشوا على وقوفها بجانبنا كأخ وأخت قبل أن تكون أستاذة

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

- 1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها).
- 2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية، وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة جهودي الشخصية وبتوجيه من المشرف، وأن أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع

ندى اكرم المسماني

◀ جدول المحتويات

المحتويات	رقم الصفحة
الملخص	1
الجزء التمهيدي (الإطار العام)	3
الفصل الأول: لمحة عن الكلف	11
1-1- مقدمة	11
1-2- السير السريري	11
1-3- تأثير الكلف في نوعية الحياة	12
1-4- الموجودات السريرية	12
1-5- التشريح المرضي	15
1-6- الآلية الإمبراضية	19
1-7- التشخيص	21
1-8- التشخيص التفريقي	26
الفصل الثاني: تدبير الكلف	28
2-1- اعتبارات عامة	28
2-2- تقييم المريض	28
2-3- تثقيف المريض	29
2-4- نهج العلاج	29
الحماية الضوئية	31
علاجات الخط الأول	32
علاجات الخط الثاني	33
علاجات الخط الثالث	34
علاج الصيانة والوقاية من النكس	35
التمويه التجميلي	35
2-5- لمحة عامة عن علاجات الكلف	35

35	أ- عوامل تفتيح البشرة الموضعية
42	ب- العوامل الفموية
45	ج- المقشرات الكيميائية
48	د- الليزرزات ومصادر الضوء
50	✚ علاجات حديثة قيد التجارب
52	الفصل الثالث: لمحة عن الهيدروكينون
52	آلية التأثير
52	الفعالية
53	التأثيرات الجانبية
55	مضادات الاستطباب
56	الفصل الرابع: لمحة عن البلازما الغنية بالصفائح
57	البلازما الغنية بالصفائح في مجال الجلدية
57	البلازما الغنية بالصفائح في مجال الكلف
58	الآلية
60	طريقة تحضير PRP
63	مضادات الاستطباب
65	الفصل الخامس: منهج البحث
65	5-1-السؤال البحثي
65	5-2-الفرضية البحثية
65	5-3-تصميم البحث
66	5-4-منهجية البحث
67	5-5-معايير القبول
67	5-6-معايير الاستبعاد
67	5-7-المنهجية المتبعة (خطة البحث)
71	5-8-الأجهزة والأدوات المستخدمة في البحث
71	5-9-أخلاقيات البحث
72	5-10-جمع البيانات وتحليلها
75	الفصل السادس: نتائج البحث والدراسة الإحصائية

76	أولاً: وصف العينة المدروسة
85	ثانياً: نتيجة العلاج في الزيارات المتتالية
93	ثالثاً: تقييم الاستجابة حسب مشعرات الدراسة
99	رابعاً: الآثار الجانبية
101	خامساً: ارتباط النتيجة ببعض المتغيرات
106	الفصل السابع: مناقشة النتائج
111	الفصل الثامن: المقارنة مع الدراسات العالمية
119	الفصل التاسع: الخلاصة والمحددات والتوصيات
121	حالات سريرية
125	المراجع
144	الملاحق
147	Abstract

◀ قائمة الأشكال والرسوم التوضيحية

رقم الصفحة	الأشكال والرسوم التوضيحية
14	الشكل (1-1): أنماط مختلفة من الكلف وفرط التصبغ الشبيه بالكلف
14	الشكل (2-1): الكلف لدى سيدة بعمر 30 سنة بعد فترة قصيرة من البدء بموانع الحمل الفموية، بعد التعرض الشديد لأشعة الشمس، يشمل الساعدين وأعلى الصدر والوجه
15	الشكل (3-1): أنماط الكلف في الوجه
17	الشكل (4-1): التبدلات التشريحية المرضية في الأدمة في آفات الكلف
18	الشكل (5-1): التبدلات التشريحية المرضية في الأدمة في آفات الكلف
23	الشكل (6-1): المظهر السريري والمظهر تحت مصباح وود ومنظار الجلد للأنماط الثلاثة من الكلف
25	الشكل (7-1): مؤشر شدة ومساحة الكلف MASI
30	الشكل (8-1): خوارزمية تبين نهج علاج الكلف في النساء غير الحوامل
54	الشكل (1-3): التمرغ خارجي المنشأ
62	الشكل (1-4): تقسيم المكونات الخلوية بعد التفتيل
77	الشكل (1-6): التوزيع النسبي حسب نوع العلاج
78	الشكل (2-6): متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج
79	الشكل (3-6): التوزيع النسبي للفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج
80	الشكل (4-6): التوزيع النسبي للمهنة وفقاً لمجموعتي العلاج
82	الشكل (5-6): التوزيع النسبي للنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج
83	الشكل (6-6): التوزيع النسبي لتوزيع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج
84	الشكل (7-6): متوسط mMASI وفقاً لمجموعتي العلاج
86	الشكل (8-6): المتوسط الحسابي لقيمة mMASI في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج
87	الشكل (9-6): المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

88	الشكل (6-10): المتوسط الحسابي لقيمة mMASI في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج
89	الشكل (6-11): المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج
90	الشكل (6-12): المتوسط الحسابي لقيمة mMASI في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج
91	الشكل (6-13): المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج
92	الشكل (6-14): المتوسط الحسابي لقيمة mMASI في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج
93	الشكل (6-15): المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج
94	الشكل (6-16): متوسط قيمة mMASI خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج
96	الشكل (6-17): متوسط نسبة التحسن خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج
97	الشكل (6-18): التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج
98	الشكل (6-19): التوزيع النسبي لدرجة الرضا وفقاً لمجموعتي العلاج
100	الشكل (6-20): التوزيع النسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج
102	الشكل (6-21): التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة والفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج
103	الشكل (6-22): التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة والنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج
104	الشكل (6-23): التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة وتوزيع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج
105	الشكل (6-24): التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة والمهنة وفقاً لمجموعتي العلاج
121	الشكل (9-1): صورة لمريضة من مجموعة HQ قبل وبعد العلاج
122	الشكل (9-2): صورة لمريضة من مجموعة HQ قبل وبعد العلاج
123	الشكل (9-3): صورة لمريضة من مجموعة PRP+HQ قبل وبعد العلاج
124	الشكل (9-4): صورة لمريضة من مجموعة PRP+HQ قبل وبعد العلاج

◀ قائمة الجداول

رقم الصفحة	الجدول
18	الجدول (1-1): التبدلات الأدمية في الكلف والتطبيق السريري الموجه لها
24	الجدول (2-1): تقييم مساحة الإصابة ودرجة اللون حسب مشعر شدة ومساحة الكلف - MASI
41	الجدول (1-2): عوامل تفتيح البشرة الموضعية المستخدمة لعلاج الكلف وآلية عملها
47	الجدول (2-2): التقشير الكيميائي في الكلف
50	الجدول (3-2): الليزرزات ومنابع الضوء المستخدمة لعلاج الكلف
59	الجدول (1-4): الوظائف الأساسية لعوامل النمو الموجودة في PRP
68	الجدول (1-5): تحديد النمط اللوني حسب سلم فيتزباتريك
76	الجدول (1-6): التوزيع التكراري والنسبي حسب مجموعة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مجموعتي العلاج
77	الجدول (2-6): المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج
78	الجدول (3-6): التوزيع التكراري والنسبي للفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الفئات العمرية وفقاً لنوع العلاج
79	الجدول (4-6): التوزيع التكراري والنسبي للمهنة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات المهنة وفقاً لنوع العلاج
81	الجدول (5-6): التوزيع التكراري والنسبي للنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات النمط اللوني وفقاً لنوع العلاج
82	الجدول (6-6): التوزيع التكراري والنسبي لتوزيع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات توزيع الكلف وفقاً لنوع العلاج
83	الجدول (7-6): المتوسط والانحراف المعياري لـ m.MASI المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط m.MASI وفقاً لنوع العلاج
85	الجدول (8-6): المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج

86	الجدول (6-9): المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج
87	الجدول (6-10): المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج
88	الجدول (6-11): المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج
89	الجدول (6-12): المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج
90	الجدول (6-13): المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج
91	الجدول (6-14): المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج
92	الجدول (6-15): المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج
93	الجدول (6-16): المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج
94	الجدول (6-17): المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج
96	الجدول (6-18): التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة وفقاً لنوع العلاج

97	الجدول (6-19): التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الرضا وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الرضا وفقاً لنوع العلاج
99	الجدول (6-20): التوزيع التكراري والنسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية وفقاً لنوع العلاج
101	الجدول (6-21): التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة والفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة والفئات العمرية وفقاً لنوع العلاج
102	الجدول (6-22): التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة والنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة والنمط اللوني وفقاً لنوع العلاج
103	الجدول (6-23): التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة وتوزيع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة وتوزيع الكلف وفقاً لنوع العلاج
104	الجدول (6-24): التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة والمهنة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة والمهنة وفقاً لنوع العلاج

قائمة الاختصارات

- PRP :Platelet–Rich Plasma (البلازما الغنية بالصفائح) <
- MASI :Melasma Area and Severity Index (مشعر شدة ومساحة الكلف) <
- mMASI :modified Melasma Area and Severity Index (مشعر شدة ومساحة الكلف المعدل) <
- SCF :Stem cell factor (عامل الخلية الجذعية) <
- TGF beta :Transforming growth factor beta (عامل النمو المحول بيتا) <
- EGF :Epidermal growth factor (عامل النمو البشري) <
- PDGF :Platelet–derived growth factor (عامل النمو المشتق من الصفائح) <
- VEGF :Vascular endothelial growth factor (عامل نمو بطانة الأوعية الدموية) <
- MITF :Microphthalmia–associated transcription factor (عامل النسخ المرتبط بصغر المقلة) <
- TCC :Triple combination cream (كريم المشاركة الثلاثية) <
- SPF :Sun protection factor (عامل الحماية الشمسية) <
- GA :Glycolic acid (حمض الغليكوليك) <
- TCA :Trichloroacetic acid (حمض الخل ثلاثي الكلور) <
- ND:YAG :Neodymium–doped yttrium aluminium garnet <
- nm :Nanometer (نانومتر) <
- PDL :Pulsed dye laser (الليزر الصباغي النبضي) <
- IPL :Intense pulsed light (الضوء النبضي المكثف) <
- PPP :Platelet–Poor Plasma (البلازما الفقيرة بالصفائح) <
- PSS :Patient satisfaction scale (مقياس رضا المريض) <
- PGA :Physician global assessment (تقييم الطبيب الإجمالي) <

الملخص

خلفية البحث: يعد الكلف من المشكلات الجلدية الشائعة والمعددة التي تواجه شريحة واسعة من الناس في بلادنا، وتعالج عادةً حسب شدتها السريرية بمعالجات موضعية متعددة، قد تخفف المشكلة من دون علاجها على نحو كامل، إضافةً إلى التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة خاصة عند تطبيقها على المدى الطويل.

الهدف من البحث: المقارنة بين فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح على مدى ثلاث جلسات بفواصل ثلاثة أسابيع بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم الهيدروكينون 4% مقابل تطبيق كريم الهيدروكينون 4% لوحده في تدبير الكلف بعد تحديد النمط اللوني للبشرة حسب سلم فيتزباتريك.

مكان الدراسة وزمانها: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، من 2022/2/22، حتى 2023/2/22.

المواد والطرائق: دراسة تجريبية، مقارنة، عشوائية، مضبوطة بالشاهد، غير معماة، شملت 40 مريضة تعاني من الكلف من مراجعات العيادات الخارجية في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق، تراوحت أعمارهن بين 23-53 سنة، عولجت 20 منهن بحقن البلازما الغنية بالصفائح على مدى ثلاث جلسات بفواصل ثلاثة أسابيع بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم الهيدروكينون 4% مرة يومياً لمدة ثلاثة أشهر، وعولجت 20 مريضة بتطبيق كريم الهيدروكينون 4% لوحده مرة يومياً، لمدة ثلاثة أشهر؛ كلاهما مع تطبيق كريم واقٍ شمسي $SPF \geq 50$.

النتائج: في مجموعة البلازما الغنية بالصفائح والهيدروكينون تناقصت قيمة مؤشر شدة ومساحة الكلف المعدل mMASI من (2.78 ± 6.51) في بداية الدراسة إلى (1.53 ± 2.50) في نهايتها بفارق إحصائي مهم، وبلغت نسبة التحسن في قيمة المؤشر في نهاية الدراسة (10.616 ± 62.32) ، وفي مجموعة الهيدروكينون وحده تناقصت قيمة مؤشر mMASI من (2.4 ± 6.31) في بداية الدراسة إلى (1.25 ± 2.98) في نهايتها بفارق إحصائي مهم، وبلغت نسبة التحسن في قيمة المؤشر في نهاية الدراسة (5.632 ± 52.84) ، وكان هناك فرق مهم إحصائياً بين نسب التحسن في المجموعتين لصالح المجموعة التي أضيفت البلازما الغنية بالصفائح إلى علاجها ($p\text{-value}=0.001<0.05$). وكانت الآثار الجانبية خفيفة ومتحملة.

الاستنتاجات: إن البلازما الغنية بالصفائح علاج آمن للكلف، دون آثار جانبية مزعجة، يوصى به علاجاً مضافاً يدعم العلاج الأساسي ويحسن النتائج.

الكلمات المفتاحية: كلف، هيدروكينون، بلازما غنية بالصفائح

متن البحث

الجزء التمهيدي

(الإطار العام)

الكلف

Melasma

أ - مقدمة:

يعد الكلف اضطراباً مكتسباً شائعاً يتظاهر بلطخ مفرطة التصبغ متناظرة ذات حدود غير منتظمة، تظهر غالباً على الوجه، وهو أكثر شيوعاً لدى النساء اليافعات إلى متوسطات العمر.

ومن العوامل المفاقمة للكلف التعرض للشمس، والحمل واستعمال مانعات الحمل الفموية [1].

بالنسبة للآلية المرضية المحددة فهي غير معروفة، لكن من المفترض أنه بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو أي محرض آخر، فإن الخلايا الميلانينية ذات النشاط الزائد ضمن الجلد المتعرض تنتج كميات متزايدة من الميلانين [2، 3].

وإن الدور المفتاحي للأشعة فوق البنفسجية مدعوم بتراجع الآفات خلال أشهر الشتاء، وبمنط التوزع المتمثل باشمال المناطق المتعرضة للشمس واستبعاد المناطق المحمية نسبياً كالثلم تحت الأنف؛ إضافةً إلى أن استخدام مانعات الحمل الفموية وحالات فرط الإستروجين، والأدوية الأخرى (كالفينيتوين والأدوية السامة ضوئياً) وبعض الاضطرابات (أمراض الدرق المناعية الذاتية) تملك القدرة على تحريض حدوث الكلف [4].

ب - إشكالية البحث:

يعد الكلف من المشكلات الجلدية الشائعة والمعددة التي تواجه شريحة واسعة من الناس في بلادنا. وتعالج عادةً حسب شدتها السريرية بمعالجات موضعية متعددة، قد تخفف المشكلة من دون علاجها على نحو كامل إضافةً إلى التأثيرات الجانبية للأدوية المستخدمة خاصة عند تطبيقها على المدى الطويل. وقد استخدمت الكريمات الحاوية على الهيدروكينون على أن تطبق لفترة محدودة لتخفيف فرط التصبغ الناجم عن الكلف، واستخدمت كذلك الكريمات الحاوية على حمض الكوجيك، والمقشرات الحاوية على حمض الغليكوليك لكنها قد تسبب تأثيرات جانبية.

أما البلازما الغنية بالصفائح من مصدر ذاتي فهي تعد فكرة جديدة في مجال اضطراب التصبغ بالاعتماد على حقيقة التأثير المثبط لعوامل النمو مثل (TGF beta - عامل النمو المحول بيتا) و(EGF - عامل النمو البشري) في عملية التملن، وإن PDGF (عامل النمو المشتق من الصفائح) مرتبط بالنتائج الإيجابية التي حققها العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح، لأنه يؤدي دوراً مهماً في استحداث الأوعية، واصطناع الكولاجين، ومكونات المطرق خارج الخلوي. لذلك، فإن تأثير البلازما الغنية بالصفائح يحقق إصلاح النسيج بالعمل على أنواع مختلفة من الخلايا التي تتوضع في الجلد، ما يدعم تكاثرها وتمايزها [5-7].

ج- السؤال البحثي:

- هل يوجد فرق في الفعالية بين حقن البلازما الغنية بالصفائح على مدى ثلاث جلسات بفواصل ثلاثة أسابيع بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم الهيدروكينون 4%، وتطبيق كريم الهيدروكينون 4% وحده في تدبير الكلف؟

- هل العلاج آمن ومحتمل من قبل المرضى؟
- هل عدد الجلسات كافٍ للحصول على نتيجة مرضية؟

د- الفرضية البحثية:

بالاعتماد على آليات العوامل الموجودة في البلازما الغنية بالصفائح، مثل حقيقة التأثير المثبط لعوامل النمو مثل (TGF beta - عامل النمو المحول بيتا) و(EGF - عامل النمو البشري) في عملية التملن، و PDGF (عامل النمو المشتق من الصفائح) الذي ارتبط بالنتائج الإيجابية التي حققها العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح، لأنه يؤدي دوراً مهماً في استحداث الأوعية، واصطناع الكولاجين، ومكونات المطرق خارج الخلوي. لذلك، فإن تأثير البلازما الغنية بالصفائح يحقق إصلاح النسيج بالعمل على أنواع مختلفة من الخلايا التي تتوضع في الجلد، ما يدعم تكاثرها وتمايزها، وهي تعد فكرة جديدة في مجال اضطراب التصبغ، ما يبرر فرضية كونها علاجاً واعداً في مجال الكلف [5-7].

هـ - حدود البحث:

حتى نتمكن من الوصول إلى حجم عينة كافٍ، سيجرى البحث على عدد من مرضى الكلف المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، الذين يحققون معايير الدخول إلى الدراسة مع مراعاة عوامل القبول والاستبعاد، في الفترة بين 2022/2/22 و2023/2/22.

و - هدف البحث:

- المقارنة بين فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح على مدى ثلاث جلسات بفواصل ثلاثة أسابيع بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم الهيدروكينون 4% مقابل تطبيق كريم الهيدروكينون 4% لوحده في تدبير الكلف، بعد تحديد النمط اللوني للبشرة حسب سلم فيترباتريك.
- تحديد التأثيرات الجانبية ومدى تحمل المرضى للعلاج.
- تحديد نسبة التحسن في قيمة مشعر شدة ومساحة الكلف المعدل mMASI في الزيارات المتتالية، ورضا المرضى عن العلاج في نهاية الدراسة.

ز - أهمية البحث:

الحصول على علاجات داعمة متوفرة فعالة وآمنة في علاج الكلف، إذ من المتوقع أن تشكل البلازما الغنية بالصفائح خياراً آمناً بوصفها علاجاً مضافاً للكلف. إنَّ كلاً من الهيدروكينون و البلازما الغنية بالصفائح علاجان آمانان بالجرعات والبروتوكولات المستخدمة في البحث، متوافران ويقدمان حلاً مقبولاً لمشكلة الكلف التي تعد مشكلة جمالية منتشرة وصعبة العلاج، ومن المتوقع أن تتفوق المجموعة التي أضيفت فيها البلازما الغنية بالصفائح إلى المعالجة على المجموعة الأخرى من حيث نسبة التحسن في قيمة مشعر شدة ومساحة الكلف المعدل mMASI.

ح- مبررات البحث:

الحصول على علاجات داعمة متوفرة فعالة وذات تأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج الكلف، ولاسيما استخدام البلازما الغنية بالصفائح في هذا المجال، بالنظر إلى حقيقة كون الكلف مشكلة جمالية شائعة خاصة في بلدنا، معتمدة على العلاجات المتوفرة، وقد تؤثر في نوعية حياة المرضى.

ط- الدراسات السابقة والخلفية النظرية:

المؤلفون	مكان الدراسة وسنة النشر	المجلة	أهم النتائج
Rout وزملاؤها [8]	الهند 2023	<i>Journal of Cutaneous And Aesthetic Surgery</i>	أظهر العلاج باستخدام PRP تحسناً ملحوظاً في الكلف بعد 12 أسبوع دون نكس حتى بعد مرور 3 أشهر، وبالتالي فإن PRP تستخدم علاج خط أول وليس مساعداً فقط، بالنظر إلى النتائج المعززة التي تثبت أطول عند إشراكها مع الحماية الشمسية الصارمة.
Abd Elraouf وزملاؤها [9]	مصر 2023	<i>Archives of Dermatological Research</i>	أظهر حقن PRP ضمن الأدمة فعالية أفضل في علاج الكلف بالمقارنة مع حمض الترانيكساميك، من دون فروق مهمة فيما يخص التأثيرات الجانبية
Bikash وزملاؤه [10]	الهند 2022	<i>Dermatologic Surgery</i>	بينت الدراسة أن حقن PRP ضمن الأدمة بالمشاركة مع تطبيق الهيدروكينون 4% نو نتائج أفضل من الهيدروكينون 4% لوحده
Gamea وزملاؤه [11]	مصر 2022	<i>Journal of Dermatological Treatment</i>	أظهرت الدراسة أن حمض الترانيكساميك الموضعي بتركيز 5% في أساس ليبوزومي هو وسيلة آمنة وفعالة في علاج الكلف، وكانت PRP منصوحاً بها بوصفها علاجاً جوهرياً ذاتي المنشأ آمناً ويدعم التأثير

العلاجي لحمض الترانكساميك			
أظهرت الدراسة أن البلازما الغنية بالصفائح علاج فعال وآمن للكلف، وإن مشاركة PRP مع الهيدروكينون أظهرت نتائج أفضل من الهيدروكينون لوحده	Dermatologic Therapy	الهند 2022	Tekam و Belgaumkar [12]
أظهرت الدراسة أن حقن البلازما الغنية بالصفائح ضمن الأدمة أفضل بفرق إحصائي مهم من حقن حمض الترانكساميك لعلاج الكلف.	Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakisan	باكستان 2021	Mumtaz وزملاؤها [13]
بينت الدراسة أنه يمكن استعمال حقن PRP كعلاج مساعد بديل في الكلف، إذ حسن آفات الكلف بشكل مهم إحصائياً خلال 6 أسابيع من العلاج وذلك من ناحية مشعر mMASI*، ورضا المريض ومستويات الميلانين المقاسة بـ Antera**.	Journal of cosmetic dermatology	تايلاند 2020	Sirithanabadeekul وزملاؤه [14]
*mMASI: شرح المشعر يرد لاحقاً في الفصل الأول ص 24، 25. **Antera: هي كاميرا للحصول على صور الجلد وتحليلها، يمكن بواسطتها قياس توزيع وتركيز حوامل لونية متعددة مثل الميلانين والهيموغلوبين [15].			
أظهرت الدراسة أن PRP أمل واعد لخيار علاجي آمن وفعال وجديد، وعلاج مساعد لباقي التداخلات العلاجية، بسبب الأمان وقلة فرص حدوث فرط التصبغ المعاو.	Dermatologic Therapy	الهند 2020	Boparai وزملاؤه [16]

ي - منهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة :

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة .

Experimental prospective randomized comparative open labeled study .

زمان ومكان الدراسة:

من بداية عام 2022 حتى بداية عام 2023، في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

ك - تبويب البحث وهيكلته:

يتكون البحث من مقدمة نظرية تتناول مراجعة شاملة للأدب الطبي، يليها تفصيل لخطة البحث ومنهجيته وطرائق تحليله الإحصائي، ثم عرض للنتائج ومناقشتها ومقارنتها بنتائج الباحثين الآخرين، ثم ذكر لمحددات الدراسة وتوصياتها، فالمراجع، فالملحقات التي تشمل نموذج الموافقة المستتيرة الذي قدم للمرضى، والاستمارة الخاصة بجمع بيانات المرضى، وأخيراً ملخص البحث باللغة الإنكليزية.

الباب الأول

أدبيات البحث

الفصل الأول: لمحة عن الكلف:

1-1- مقدمة:

يعد الكلف اضطراباً مكتسباً شائعاً، يصيب الإناث في 90% من الحالات، ويتظاهر بلطخ مفرطة التصبغ متناظرة ذات حدود غير منتظمة، غالباً على الوجه [1].

الكلف أكثر شيوعاً لدى النساء اليافعات إلى متوسطات العمر، اللواتي ينحدرن من الشرق الأوسط أو أمريكا اللاتينية أو العرق الأسود أو الآسيوي؛ ومن العوامل المفاقمة التعرض للشمس، الحمل، استعمال مانعات الحمل الفموية [1].

إن الآلية المرضية المحددة غير معروفة، لكن من المفترض أنه بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية أو أي محرض آخر، فإن الخلايا الميلانينية ذات النشاط الزائد ضمن الجلد المتعرض تنتج كميات متزايدة من الميلانين [2، 3].

هناك دور مفتاحي للأشعة فوق البنفسجية يدعمه تراجع الآفات خلال أشهر الشتاء، ونمط التوزع المتمثل باشتغال المناطق المتعرضة للشمس واستبعاد المناطق المحمية نسبياً كالثلم تحت الأنف؛ إضافةً إلى أن استخدام مانعات الحمل الفموية وحالات فرط الإستروجين، والأدوية الأخرى (كالفينيتوين والأدوية السامة ضوئياً) والاضطرابات مثل أمراض الدرق المناعية الذاتية، تملك القدرة على تحريض حدوث الكلف [4].

1-2- السير السريري:

الكلف عموماً حالة مزمنة ناكسة، وبغض النظر عن الحدث المطلق للكلف، فإن النكس يحدث بعد التعرض الخفيف أو الشديد لأشعة الشمس.

- ففي حالة الكلف الحملي، وبالرغم من أن التراجع العفوي قد يحدث بعد انتهاء الحمل، إلا أنه قد يستمر لأشهر متعددة بعد الولادة أو قد لا يتراجع، وحتى في حال التراجع العفوي فقد تعاني المريضات من فوعات لاحقة للكلف [17، 18].

- وبالنسبة للكلف المتعلق بالعلاجات الهرمونية، فقد يستمر حتى بعد إيقاف العلاج.

- أما الكلف الذي يترافق مع مركبة التهابية، فقد يرتبط بنتيجة أسوأ باستعمال العلاجات الاعتيادية مقارنة بالكلف بدون مركبة التهابية واضحة [19].

1-3-تأثير الكلف في نوعية الحياة:

وثقت عدة دراسات التأثيرات النفسية المضرّة للكلف في نوعية الحياة [20-22].

- فقد وجدت دراسة هندية شملت 140 مريضاً يعانون من الكلف، أن 75% كانوا منزعجين أو محبطين في أغلب الوقت أو كله [20].

أبلغ عديد من هؤلاء المرضى أن الكلف كان مرتبطاً بالاكتئاب (72%)، والإحراج (71%)، والمظهر السلبي (42%)، وله تأثير سلبي في العلاقات مع الأشخاص الآخرين (42%) في أغلب الوقت أو كله.

- وفي مراجعة منهجية وتحليل تلوي شمل 14 دراسة شملت 1398 مريضاً، سبب الكلف شدة عاطفية واضحة وكان له تأثير سلبي في حياة المرضى الاجتماعية [23].

- وفي دراسة أجريت في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق- جامعة دمشق- سورية عام 2012، شملت 100 مريضة يعانين من الكلف تراوحت أعمارهن بين 20 و 50 سنة، كان التأثير السلبي الأكثر تواتراً للكلف في جودة الحياة هو تأثيره في المشاعر والأحاسيس (مظهر الحالة الجلدية) 74.71%، والتأثير السلبي الأقل تواتراً تأثيره في الحالة الجسدية (أقل حيوية وإنتاجاً) 26.71%.

وكان التأثير في نوعية الحياة أكبر لدى المريضات الأصغر سناً، والمريضات غير المتزوجات، والعاطلات عن العمل، وذوات المستوى التعليمي الأقل، في حين لم تتأثر نوعية الحياة باختلاف النمط اللوني للبشرة أو توزع الكلف أو شدته [24].

1-4-الموجودات السريرية:

يتظاهر الكلف نموذجياً ببقع ولطخ غير منتظمة بنية فاتحة إلى بنية رمادية، ذات حدود غير منتظمة في الجلد المعرض للشمس [25].

تكون الآفات متناظرة عادة، وقد تصيب الجبهة، الأنف، الخدين، منطقة الشفة العلوية والذقن [25].

في أغلب المرضى، يكون الكلف غير عرضي، لكن هناك دراسة اقترحت أن الحكة والحرق والجفاف والحمامي وتوسع الشعريات قد تنذر بالكلف الالتهابي، الذي يتميز بزيادة التوعية مع توسع الشعريات والحمامي [19].

• **توزع الكلف: تتوزع مناطق فرط التملن بشكل متناظر في ثلاثة أنماط تقليدية:**

1- **مركز الوجه (الأكثر شيوعاً):** بما في ذلك الجبهة، الخدين، الأنف، الشفة العلوية (وتعف عن الثلم فوق الشفة والثلث الأنفي الشفوي)، والذقن.

2- **وجني:** يصيب الخدين والأنف.

3- **فكي سفلي:** على امتداد خط الفك.

المناطق الأقل شيوعاً تشمل الأجزاء الباسطة للذراعين ومنتصف أعلى الصدر.

• **أنماط الكلف: قُسم الكلف تقليدياً إلى 4 أنماط بالاعتماد على الموقع البدئي للتصبغ:**

- **بشروي:** لونه بني غامق، حدوده واضحة، يظهر أكثر وضوحاً بالفحص بمصباح وود، ويبدى بالفحص بمنظار الجلد جزراً متفرقة من الشبكة البنية مع حبيبات ناعمة غامقة، ويستجيب جيداً للعلاج عادة.

- **أدمي:** لونه بني فاتح إلى رمادي مزرق، حدوده غير واضحة، لا يظهر الفحص بمصباح وود اشتداداً، ويظهر الفحص بمنظار الجلد نموذجاً كروياً شبكياً، وتوسع شعريات وبني قوسية، واستجابته سيئة للعلاج عادة.

- **مختلط:** مزيج من الألوان البني الفاتح والغامق والرمادي المزرق، يظهر الفحص بمصباح وود وبمنظار الجلد مزيجاً من النماذج المختلفة، والعلاج يظهر عادة تحسناً جزئياً.

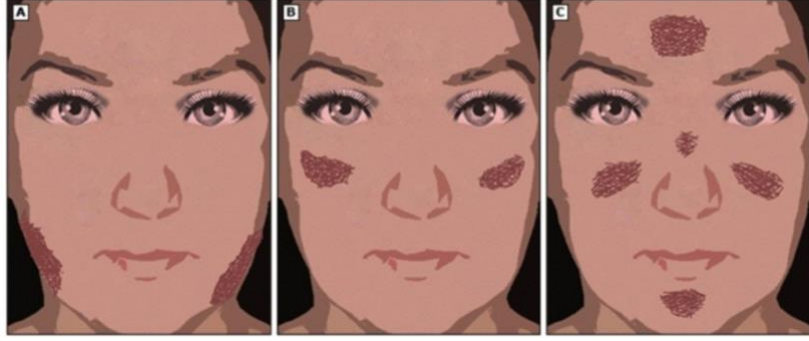
- **غير محدد:** مثلاً في الأشخاص ذوي التصبغ الجلدي الغامق بشدة [3، 26، 27].



الشكل رقم (1-1). أنماط مختلفة من الكلف وفرط التصبغ الشبيه بالكلف. A: النمط الوجني. B: نمط منتصف الوجه. C: امتداد فرط التصبغ إلى الفك السفلي. D: إصابة الوجه الباسط للساعد. E: مظهر مشابه للكلف في مريض مع إصابة سابقة بالذئبة الحمامية الجلدية الحادة. [1]



الشكل رقم (2-1). الكلف لدى سيدة بعمر 30 سنة بعد فترة قصيرة من البدء بموانع الحمل الفموية، بعد التعرض الشديد لأشعة الشمس، يشمل الساعدين وأعلى الصدر والوجه. [28]



الشكل رقم (1-3): أنماط الكلف في الوجه: A: فكي سفلي. B: وجني. C: مركز الوجه [29]

1-5- التشرح المرضي:

- سمات عامة: تبدي البشرة في آفات الكلف وجود خلايا ميلانينية مفرطة النشاط بدون فرط تصنع، وبالرغم من أن عدد الخلايا الميلانينية متماثل في الجلد المصاب والجلد المحيط، إلا أن الخلايا الميلانينية في الجلد المصاب تكون أكبر، وتحتوي ميلانوزومات أكثر وتكون مبعثرة بشكل إفرادي، مسيطرة وتظهر تغصنات أكثر، قد تمتد خلال الطبقة القاعدية [31,30,3].
- وتظهر الخلايا الكيراتينية في الجلد المصاب كذلك عدداً متزايداً من الميلانوزومات مقارنة بالجلد السليم [3].
- تمزق (disruption) الغشاء القاعدي: أبلغت دراسة تستخدم منهجيات دقيقة أن 83% إلى 96% من الأشخاص المصابين بالكلف يظهرون تمزقاً في الغشاء القاعدي في الآفات، وذلك عن طريق أخذ خزعات نسيجية من الجلد المصاب وتلوينها بملون شيف وحمض البيريودييك (PAS staining) ومضاد الكولاجين نمط IV، التي تلون الغشاء القاعدي [32].
- ويظهر أن نفاذ الخلايا الميلانينية والميلانين عبر الأدمة سبب مهم يكون الكلف غالباً صعب العلاج وناكس بشكل شائع، إذ يبدو أن المستويات المتزايدة من MMPs (matrix metalloproteinases) 2 و 9، التي تفكك الكولاجين، تسهل حركة الخلايا الميلانينية عبر الأدمة [33].

- الارتشاح بالمفاويات والناسجات: أظهرت إحدى الدراسات وجود رشاحة لمفاوية ناسجة خفيفة في آفات الكلف [3].

كانت الرشاحة غنية بالخلايا الالتهابية بما في ذلك اللمفاويات التائية إيجابية CD4، والبالعات الكبيرة إيجابية CD68، والخلايا البدينة، وزيادة مستويات إنترلوكين 17 (IL-17) وإنزيم السايكلوأكسجيناز (COX-2)، الذي ينتج بروستاغلاندينات قبل التهابية من حمض الأراشيدونيك، مقارنة بالجلد السليم [34،33].

- **المران الأدمي:** أظهرت آفات الكلف وجود مران أدمي وهو علامة واسمة لشيخوخة الجلد الضيائية [35،32،26]

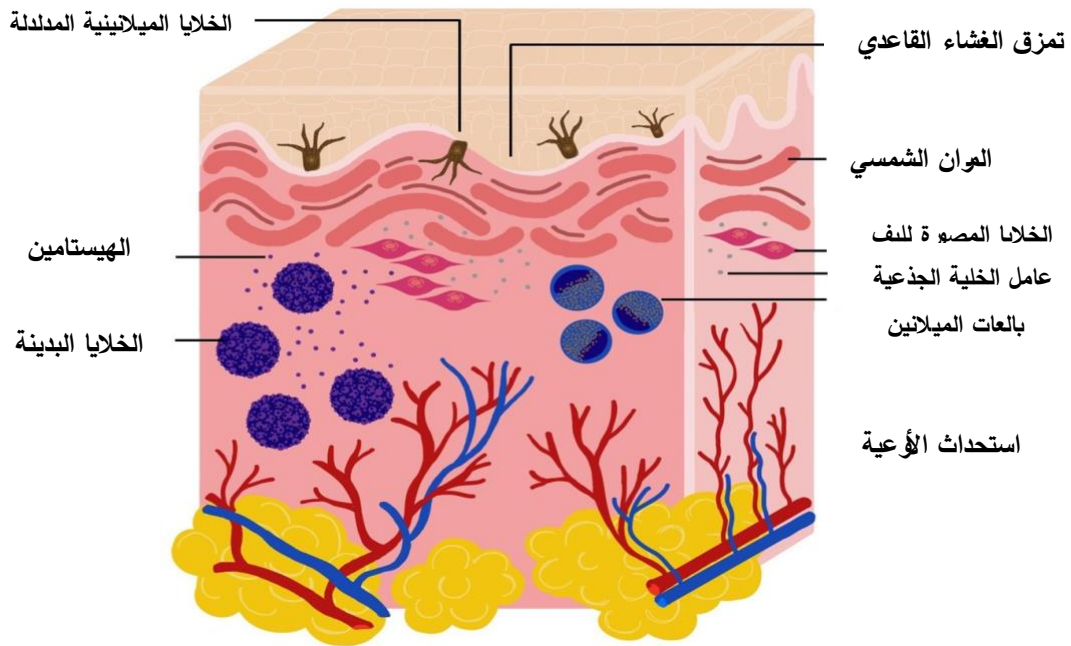
إذ تبين أن شيخوخة الجلد الضيائية تؤدي دوراً أساسياً في الآلية الإمرضية للكلف، متوسطة بالأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي، وإطلاق السيتوكينات المسببة للتملن (مثل: عامل الخلية الجذعية، الإندوثيلين 1، عامل نمو الخلية الكبدية) من الخلايا المصورة للليف، وزيادة التعبير عن سبيل (Wnt signaling pathway)، وتبدي آفات الكلف كذلك زيادة في التعبير عن c-kit، وهي المورثة المرمزة لمستقبل عامل الخلية الجذعية (SCF)، مقارنة بالجلد المجاور للآفة [32].

- **زيادة التوعية:** يسبب التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية زيادة التوعية، إذ إن آفات الكلف تبدي زيادة في عدد الأوعية الدموية وحجمها وكثافتها في الآفات مقارنة بالجلد المحيط [36،33].
فقد لوحظ ازدياد التعبير عن عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) في الآفات مقارنة بالجلد السليم، وهو يحرض إطلاق حمض الأراشيدونيك، الذي يؤثر في عملية التملن؛ وهذا ما يتوافق مع ازدياد التعبير عن COX-2 في آفات الكلف، والخلايا الميلانينية بدورها تعبر عن مستقبلات (VEGF) [37،34].
وقد تدعم هذه النتائج دور المعالجة المضادة لتشكل الأوعية في تدبير الكلف [34].

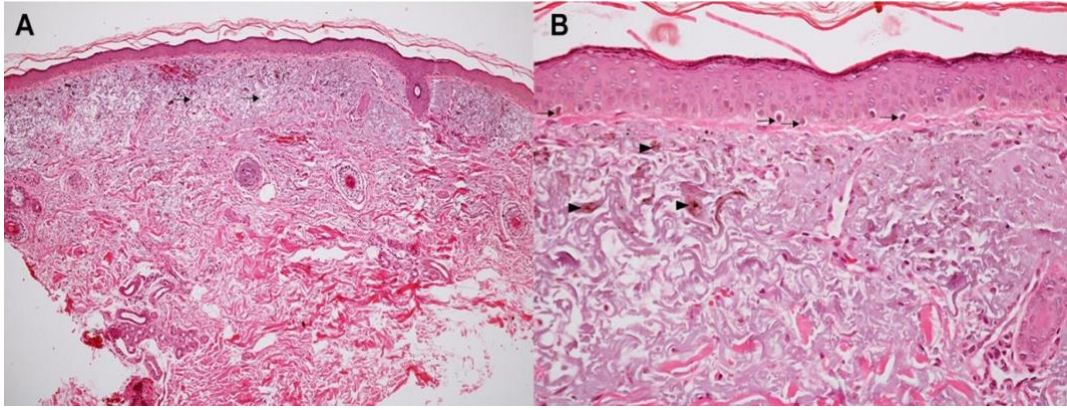
وتحرض الأشعة فوق البنفسجية كذلك إنتاج أوكسيد الأزوت NO عن طريق زيادة التعبير عن iNOS (nitric oxide synthase) في الخلايا الكيراتينية، وهو بدوره يحرض نشاط التيروزيناز، الذي يزيد اصطناع الميلانين [37].

- الخلايا المصورة للليف الهرمة: أبلغ عن وجود الخلايا المصورة للليف الهرمة في آفات الكلف، وإن إعادة تجديد الوجه بالليزر المجزأ أظهر إنقاصاً في نسبة هذه الخلايا في الأدمة الهرمة وتحسيناً للتصبغ [39،38].

إذ تملك هذه الخلايا القدرة على إنتاج السيتوكينات الالتهابية، مسببة تدرك الكولاجين في الجلد المصاب بالكلف، ما يدعم نظرية شيخوخة الجلد [40].



الشكل (1-4) يوضح التبدلات التشريحية المرضية في الأدمة في آفات الكلف، وتشمل تمزق الغشاء القاعدي، الخلايا الميلانينية المدللة (pendulous melanocytes)، بالعات الميلانين، الخلايا البدينة، عامل الخلية الجذعية، المران الشمسي، واستحداث الأوعية [41]



الشكل (1-5)، التبدلات التشريحية المرضية في الأدمة في آفات الكلف. (A) توضعات الميلانين في البشرة والمران الشمسي في الأدمة (السهم) (تلوين هيماتوكسيلين إيوزين، تكبير 100). (B) الخلايا الميلانينية المدلدة في الطبقة القاعدية للبشرة (السهم) وازدياد بالعات الميلانين في الأدمة (رأس السهم) (تلوين هيماتوكسيلين إيوزين، تكبير 400) [41]

الجدول رقم (1-1). التبدلات الأدمية في الكلف والتطبيق السريري الموجه لها [41]

العوامل والوسائل العلاجية النوعية	التبدلات الأدمية في الكلف
العوامل المفتحة كالهيدروكينون، حمض الأزيليك، الأربوتين، خلاصة الليكورين، حمض اللينوليك، Lignin peroxidase... إلخ	الخلايا الميلانينية مفرطة النشاط
- الريتينويدات الموضعية - الأجهزة المعتمدة على الطاقة مثل fractional 2940-nm erbium:YAG, - Low-fluence 1064-nm Q-switch ND:YAG, 1550-nm erbium glass laser	المران الأدمي
- الزنك - حمض الترانيكساميك - مضادات الهستامين الموضعية	الخلايا البدينة
- حمض الترانيكساميك - الليزر الصباغي النبضي PDL	استحداث الأوعية
<u>الاختصارات:</u> ND:YAG, neodymium-doped yttrium aluminium garnet nm, nanometer.	

1-6- الآلية الإمراضية:

◀ الوراثة والدراسات التجزئية: يظهر الكلف ميلاً قوياً للحدوث العائلي، خاصة في أقارب الدرجة الأولى ما

يقترح أرضية وراثية لفرط التصبغ [42-45].

ومع ذلك فإن التحليلات الجينومية التي حددت عوامل الخطورة الوراثية الجينية قليلة نسبياً، بالرغم من أن الكلف يظهر عادة وراثية متعددة الجينات.

فقد أظهرت دراسة ارتباط زيادة التعبير عن أربع مورثات بعملية التملن على نحو ملحوظ وهي (*SILV*،

TYRP1، *TYR*، *MLANA*) ومجموعة فرعية من الوسائط في سبيل (*Wnt*)، وهو أساسي في تطور الخلايا الميلانينية، إذ لوحظ ازدياد التعبير عنها في الجلد المصاب.

وكذلك، فقد قل التعبير عن المورثة المرمزة للعامل 1 المثبط لـ *Wnt* (*WIF-1*) في آفات الكلف مقارنة بالجلد السليم [30].

◀ الأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي: إذ اقترحت عدة دراسات أنها تؤدي دوراً أساسياً في الآلية

الإمراضية للكلف [46،47].

إذ إن الكلف يشيع في المناطق المدارية والمناطق ذات التعرض الأعلى للأشعة فوق البنفسجية.

وتتحسن الحالة غالباً في أشهر الشتاء وبالجهد المكثف لتجنب التعرض للأشعة فوق البنفسجية، لكنها تنكس بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي.

تستهدف الأشعة فوق البنفسجية طيفاً من الحوادث في البشرة والأدمة، تشمل اصطناع الميلانين، وتفعيل التيروزيناز، والبروتين المرتبط بالتيروزيناز 1، وإنزيم الدوباكروم توتوميراز (*dopachrome tautomerase*)، وإفراز الهرمون المنبه للخلية الميلانينية ألفا (*alpha-MSH*)، والكورتيكوتروبين، وعامل ربط الخلية الجذعية (the ligand stem-cell factor) [48،49].

إضافة إلى أن الأشعة فوق البنفسجية تطلق أيضاً حدوث الحمamy، واستحداث الأوعية، والشدة التأكسدية [50].

وقد وثقت الدراسات كذلك وجود دور للأشعة المرئية في إطلاق وتعزيز الكلف [51].

ففي دراسة قيمت فعالية الواقيات الشمسية واسعة الطيف في الوقاية من الكلف في 185 امرأة حامل، طورت 2.7% فقط منهن الكلف في حين كانت النسبة المتوقعة أكثر من 50% [52].

يفعل الضوء المرئي المستقبل الحسي (the opsin 3 sensor receptor)، مطلقاً إشارة عامل النسخ المرتبط بصغر المقلة المعتمد على الكالسيوم (MITF) وتشكيل معقدات (TYR/dopachrome tautomerase protein) المرتبطة بفرط تصبغ الجلد طويل الأمد [53].

تدعم الاستقصاءات قدرة أكسيد الحديد على تخفيف فرط التصبغ المحدث بالضوء المرئي، إضافة إلى أن الدراسات في مجال الكلف المقارنة بين فعالية بروتوكولات الحماية الضوئية التي تدخل أكسيد الحديد مع الواقي الشمسي واسع الطيف والواقيات الشمسية واسعة الطيف لوحدها أظهرت نتائج أفضل باستخدام أكسيد الحديد مع الحماية الضوئية واسعة الطيف [51،54،55].

◀ دور الهرمونات: تبين الدراسات الوبائية دور الهرمونات في الآلية الإمراضية للكلف. فعلى سبيل المثال،

الكلف أشيع في الإناث في سن النشاط التناسلي، وتبرز الآفات عادة بعد استخدام موانع الحمل الفموية، والحمل، والضحى (في الإصابة خارج الوجهية)، أو المعالجة الهرمونية المعیضة [42،45].

تعرض الإستروجينات عملية التملن عن طريق زيادة التعبير عن (alpha-MSH) وتحريض اصطناع التيروزيناز والبروتينات المرتبطة بالتيروزيناز 1 و 2 [42].

في حين لوحظ انخفاض مستويات التستوستيرون لدى الرجال المصابين بالكلف [56].

◀ الوظيفة الحاجزية والشدة التأكسدية: ينقص التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية اصطناع الحموض

الدسمة الحرة البشروية والشحوم الثلاثية، وهي مهمة في صيانة الوظيفة الحاجزية للجلد [57].

وتتقترح الدراسات أن آفات الكلف يظهر نقصاً في التعبير عن جينات متعددة مرتبطة باستقلاب الشحوم، وهي موجودة مدعومة بخلل الوظيفة الحاجزية الوصفي في الكلف [30].

وقد تسهم الشدة التأكسدية في الكلف، إذ أبلغت دراسة هندية عن وجود مستويات مصلية أعلى بوضوح من مضادات الأكسدة مثل (malondialdehyde)، و (superoxide dismutase)، والغلوتاثيون في 50 من مرضى الكلف مقارنة بالعدد نفسه من الشواهد المتوافقة [58].

وأظهرت دراسة كورية أن الارتكاس المناعي لـ [peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ)] الذي ينظم تقويض الليبيدات، كان أقل في الآفات في 6 مرضى من أصل 11 مريضاً مصاباً بالكلف [58].

يعدل (PPAR- γ) شيخوخة الجلد، وعملية التملن، وتوازن مضادات الأكسدة، وبالنتيجة فإن زيادة نشاطه قد تقدم مقاربة لتدبير أذية الجلد الناتجة عن التأكسد الضيائي والكلف [58، 59].

٥- المشاركة العصبية: تتبع آفات الكلف غالباً مسار العصب مثلث التوائم، مما يوحي بوجود مركبة عصبية في الآلية الإراضية [25].

فقد أبلغت دراسة شملت 6 نساء كوريات أن آفات الكلف أظهرت زيادة في التعبير عن مستقبل عامل نمو العصب والإندوببتيداز (endopeptidase) العصبي مقارنة بالجلد السليم.

ويقترح المؤلفون أن عامل نمو العصب قد يعدل البيئة المجهرية حول الخلايا الميلانينية.

وقد تؤثر زيادة التعبير عن الإندوببتيداز (endopeptidase) العصبي في عملية التملن، ولذلك فإن وجود مناهض لهذه الأهداف قد يقدم علاجاً للكلف [25].

1-7-التشخيص:

يشخص الكلف عادة بناء على التظاهرات السريرية، ويصنف إلى بشروي، أدمي أو مختلط اعتماداً على موقع توضع الميلانين.

لكن في معظم الحالات، يكون هناك توضعات للصبغ في البشرة والأدمة.

يدعم التشخيص عناصر من القصة المرضية مثل علاقة حدوث الحالة مع الحمل أو استخدام موانع الحمل الفموية، القصة العائلية للكلف، أو التعرض للأدوية السامة ضيائياً.

الوسائل المساعدة في التشخيص:

1- الفحص بمصباح وود: قد يساعد على تحديد موقع التصبغ، خاصة في الأفراد ذوي البشرات الأفتح

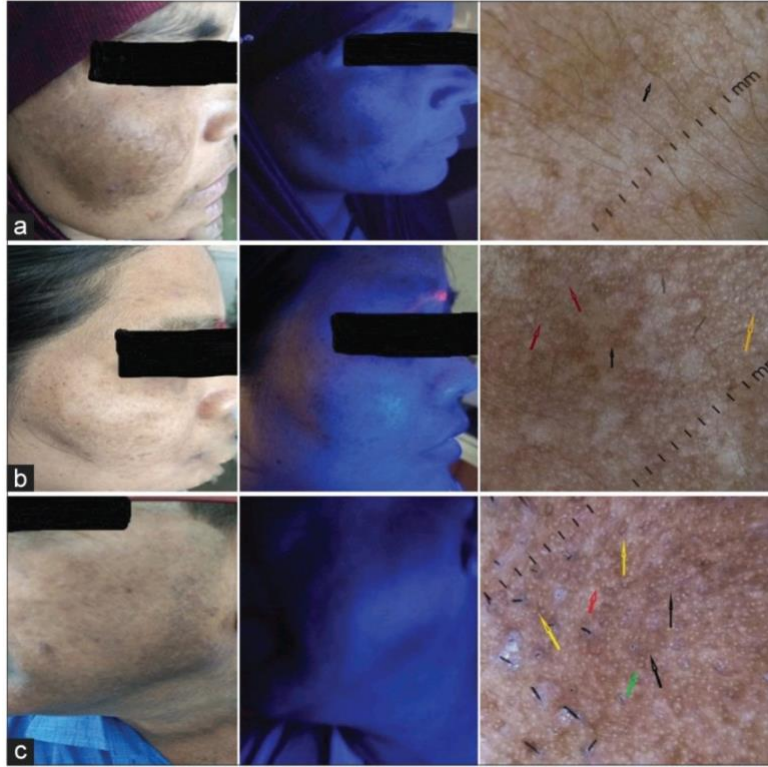
(فيتزباتريك من I إلى III)، (سيرد شرحه لاحقاً في الصفحة 68) [60،17].

يتظاهر التملن البشري عادة كتصبغ محدد واضح الحدود، على عكس التملن الأدمي الذي يكون غير محدد بوضوح، ولا يتوضح بالإضاءة بمصباح وود.

لكن الفحص بمصباح وود أقل موثوقية في أنماط فيتزباتريك IV، V، VI، فيمكن لكثافة الميلانين لدى هؤلاء المرضى أن تجعل التغيرات بين طبقات الجلد صعبة التمييز [60،17].

2- منظار الجلد: أصبح أكثر شيوعاً بوصفه وسيلة مساعدة في تشخيص الكلف وتحديد مستويات توضع الصباغ.

يمكن أن يوضح الشبكة الصباغية الشبكية الكاذبة الطبيعية (normal pseudoreticular pigmentary network)، وزيادة التوعية، والتوسعات الشعرية، والبنى التصبغية، والبنى الشبيهة بعين البوم. وقد يفيد منظار الجلد أيضاً في تقييم شدة الكلف، بالاعتماد على نمط البنى التصبغية وكثافتها [61].



الشكل رقم (1-6). المظهر السريري والمظهر تحت مصباح وود ومنظار الجلد لأنماط الثلاثة من الكلف. a: الكلف البشري. مصباح وود: تعزيز منتظم. منظار الجلد: شبكة بينة شبكية كروية (السهم الأسود). b: الكلف المختلط. مصباح وود: مناطق قليلة من التعزيز. منظار الجلد: شبكة لطخية بنية شبكية كروية (السهم الأسود) مع بعض المناطق الرمادية (السهم الأصفر). حبيبات بنية ورمادية (السهم الأحمر)، نموذج قرص العسل ونموذج قوسي (السهم الرمادي). c: الكلف الأدمي. مصباح وود: لا مناطق من التعزيز. منظار الجلد: نموذج شبكي كروي رمادي بني (السهم الأسود)، حبيبات رمادية (الأسهم الحمراء)، نموذج قرص العسل ونموذج قوسي (الأسهم الصفراء) وتصبغ حول جريبي (السهم الأخضر). [62]

◀ بالنسبة لتقييم شدة آفات الكلف، يمكن استخدام مؤشر شدة ومساحة الكلف (MASI: Melasma Area

and Severity Index)، الذي طور من قبل Kimbrough-Green وزملائه بناء على نظام التقييم

المماثل المصمم للصداف، ليعطي تقديراً كمياً أدق لشدة الكلف والتغيرات خلال العلاج، وقد أثبت موثوقيته

وثباته الزمني، ويحسب عن طريق التقييم الشخصي لثلاثة عوامل وهي: مساحة الإصابة (A: Area of

involvement)، ودرجة اللون (D: Darkness)، والتجانس (H: Homogeneity)، للجهة ومنطقة

الخد الأيمن ومنطقة الخد الأيسر والذقن، ما يتوافق مع نسبة 30%، 30%، و10% من مجمل

الوجه، على التوالي، وتتراوح قيمته بين 0 و 48.

يبين الجدول رقم (2-1) طريقة حساب قيمة المشعر.

أما مشعر شدة ومساحة الكلف المعدل (mMASI: modified Melasma Area and Severity

Index)، الذي طوّر من مشعر (MASI) بعد حذف التجانس (H)، كونه كان المكون الأصعب للتقييم

بشكل موثوق، ولم يغير حذفه مصداقية وموثوقية القياسات، ليصبح الحساب أكثر سهولة وبساطة، تتراوح

قيمته بين 0 و 24، وهو ما اعتمدنا عليه في دراستنا، [64،63].

الجدول رقم (2-1). تقييم مساحة الإصابة ودرجة اللون حسب مشعر شدة ومساحة الكلف – MASI [64،63].

تقييم مساحة الإصابة A		تقييم درجة اللون D		تقييم تجانس اللون H	
0	0%	0	(absent) غائب	0	(absent) غائب
1	أقل من 10%	1	بسيط (slight)	1	بسيط (slight)
2	10% – 29%	2	خفيف (mild)	2	خفيف (mild)
3	30% – 49%	3	ملحوظ (marked)	3	ملحوظ (marked)
4	50% – 69%	4	شديد (severe)	4	شديد (severe)
5	70% – 89%				
6	90% – 100%				

■ تبين المعادلة الآتية طريقة حساب القيمة النهائية لمشعر شدة ومساحة الكلف MASI:

$$\text{MASI total score} = 0.3 A(f) [D(f)+H(f)] + 0.3 A(lm) [D(lm)+H(lm)] + 0.3 A(rm) [D(rm)+H(rm)] + 0.1 A(c) [D(c)+H(c)]$$

■ أما المعادلة الآتية فهي تبين طريقة حساب القيمة النهائية **لمشعر شدة ومساحة الكلف المعدل mMASI**:

$$\text{Modified MASI total score} = 0.3 A(f) D(f) + 0.3 A(lm) D(lm) + 0.3 A(rm) D(rm) + 0.1 A(c) D(c)$$

A: area of involvement (مساحة الإصابة)

D: darkness (درجة اللون)

H: homogeneity (التجانس)

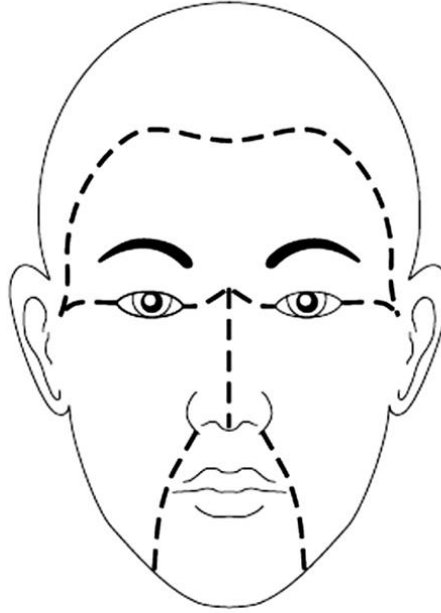
f: forehead (الجبهة)

lm: left malar region (منطقة الخد الأيسر)

rm: right malar region (منطقة الخد الأيمن)

c: chin (الذقن) [63,64].

$$\text{MASI} = \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{Forehead}} + \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{R.Malar}} + \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{L.Malar}} + \overbrace{0.3A (D+H)}^{\text{Chin}}$$



الشكل رقم (1-7). مشعر شدة ومساحة الكلف MASI. **A**: area (المساحة)، **D**: darkness (درجة

اللون)، **H**: homogeneity (التجانس)؛ **L**: left (الأيسر)، **R**: right (الأيمن) [63]

◀ فحص الطيف الضوئي بواسطة (Mexameter) (مقياس الميلانين ومقياس الحمامي) و (colorimeter)،

وهي أجهزة موضوعية يمكن استخدامها أيضاً لتقييم شدة التصبغ في آفات الكلف [66,65].

1-8-التشخيص التفريقيّة [67]:

- وحمة هوري: تملن خلوي أدمي مكتسب شائع في الأفراد الآسيويين، يشاهد بشكل رئيس في الإناث اليابانيات والصينيات اليافعات ومتوسطات الأعمار، تتظاهر بلطخ مرقطة متعددة بنية مزرقة أو رمادية ثنائية الجانب على المنطقة الوجنية، وهي معندة على العلاجات الموضعية المستخدمة لعلاج الكلف.
- ملان ريل: يدعى كذلك التهاب الجلد التماسي المصطبغ، وهو تملن أدمي يشمل الوجه والعنق تسببه المواد الكيميائية في مستحضرات التجميل في معظم الحالات.
- الحمامي عسيرة التصبغ المستمرة (الجلاد الرمادي): جلاد غير شائع بطيء التطور يتظاهر بلطخ مفرطة التصبغ بأحجام وأشكال مختلفة بلون رمادي.
- الحزاز المسطح المصطبغ: هو شكل نادر من الحزاز المسطح الذي يتظاهر بلطخ وبقع بيضوية أو غير منتظمة، بنية إلى بنية رمادية، تقع في أغلب الأحيان على المناطق المعرضة للشمس من الجلد مثل الوجه والمناطق العاطفة.
- الطفوح الدوائية الثابتة: الطفح الدوائي الثابت هو تفاعل جلدي دوائي ينكس في الموقع ذاته بعد إعادة التعرض للدواء المتهم، ويتظاهر وصفيًا بلطخ حمراء قاتمة إلى بنية سوداء، دائرية إلى بيضوية مفردة.
- الذئبة الحمامية القرصية: تتظاهر آفات الوجه بتصبغ تالٍ للالتهاب وفرط تصبغ بنفسجي، لكن الآفات مفرطة التصبغ تختلط غالباً مع مناطق ناقصة التصبغ بشكل الندبة.
- التهاب الجلد السمي الضيائي: قد يحدث مع عدد من الأدوية الجهازية، مثل التتراسيكلينات، والمدرات الثيازيدية، والفلوروكينولونات، ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية.
- تتظاهر عادة كحرق شمسي متفقم محدد في المناطق المعرضة للشمس وقد يتلوها فرط تصبغ تال.
- الأميودارون قد يسبب تصبغاً رمادياً بتوزع ضيائي في الوجه.
- التهاب الجلد الضوئي النباتي المنشأ (Phytophotodermatitis): طفح جلدي سمي ضيائي يسببه التماس مع مواد مشتقة من النباتات، كالليمون والزيتون، قد يتظاهر ببقع ولطخ مفرطة التصبغ بأشكال غريبة متوافقة مع مناطق التماس مع المادة المحسسة.

- فرط التصبغ التالي للالتهاب: يتظاهر ببقع ولطخ مفرطة التصبغ على الجلد يتوافق مع توزع الجلد الالتهابي أو الإصابة السابقة.
- الشامات: الشامات الشمسية تتظاهر ببقع متعددة بنية سمراء إلى غامقة بحواف غير منتظمة عادة. تحدث عادة في الأفراد كبار السن على المناطق المعرضة للشمس بشكل مزمن (كالوجه وظهر اليدين والجذع العلوي).
- التمغر خارجي المنشأ: بسبب العلاجات الموضعية لفترات طويلة مثل الهيدروكينون. تظهر كتلون رمادي مزرق موضع متناظر في الجلد مع حطاطات مفرطة التصبغ برأس الدبوس شبيهة بالكافيار في المناطق المعرضة للضياء [67،68].

الفصل الثاني : تدبير الكلف:

2-1-اعتبارات عامة:

عادةً ما يكون تدبير الكلف صعباً، واستجابته للعلاج غير كاملة في حالات كثيرة، مع حالات نكس متكررة [69،70].

لذلك توفر المشاركة بين العلاجات التي تستهدف عدة عناصر، مثل الأذية الضيائية، والالتهاب، والتوعية الدموية الشاذة، والتصبغ غير الطبيعي أفضل النتائج السريرية عموماً [67].

تشمل الخيارات العلاجية المتاحة مجموعة متنوعة من العوامل التي تثبط الاصطناع الحيوي للميلانين وتزيد معدل التقلب البشري (epidermal turnover)، والتقشير الكيميائي والليزر الذي يسرع إزالة الميلانين دون التأثير في تصنيع الميلانين أو نقله من الخلايا الميلانينية إلى الخلايا الكيراتينية [71-73].

2-2-تقييم المريض:

قبل العلاج يجب تقييم شدة ومدة الكلف، وعوامل الخطر النوعية والعوامل المحرصة، ومستوى الالتزام بالعلاج، واستعداد المريض للالتزام بتدابير صارمة للحماية من الضوء، وتقييم العلاجات السابقة أيضاً ومدى الاستجابة عليها.

ونظراً لأن الكلف غالباً ما يتأثر أو يتحرض بالعلاجات الهرمونية، يجب على الأطباء التأكيد على التوصيات المتعلقة باستخدام الهرمونات، بناءً على الاحتياجات الخاصة بكل مريض [74].

2-3- تثقيف المرضى:

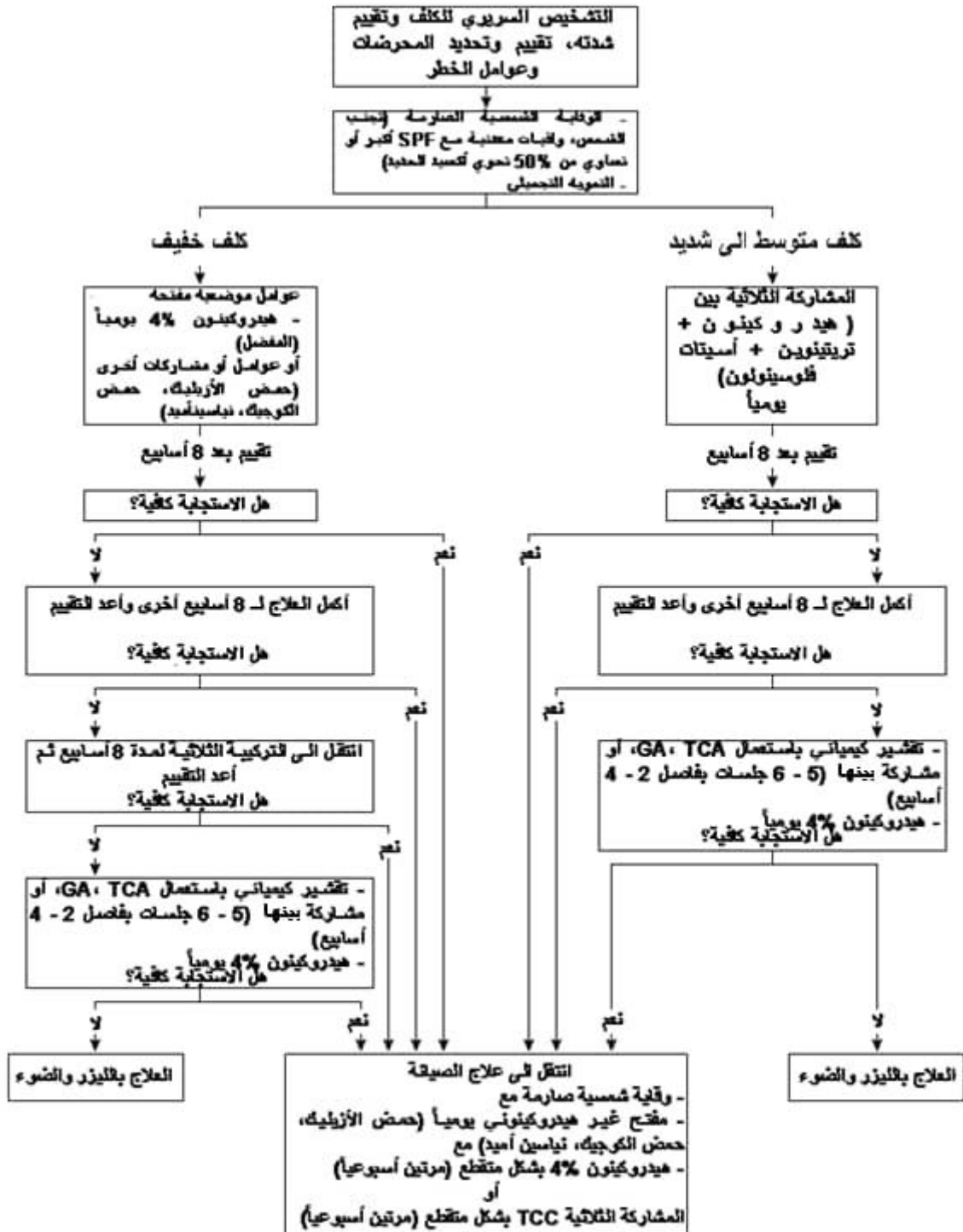
له دور رئيس في تدبير الكلف، فيجب على الأطباء تثقيف المرضى بخصوص عوامل الخطر ومحرضات الكلف، وأهمية الاستخدام اليومي لواقى الشمس واسع الطيف الذي يحمي من الأشعة فوق البنفسجية والمرئية وحتى الأشعة تحت الحمراء، وأهمية الاستخدام المتواصل لعلاج الصيانة لتقليل خطر النكس [55،60،67].

2-4- نهج العلاج:

لا يوجد نهج معياري لتدبير للكلف، فعلى الرغم من اقتراح مبادئ توجيهية وخوارزميات علاجية عديدة، إلا أنها تعتمد في معظم الحالات على إجماع الخبراء وليس على أدلة من دراسات عشوائية قوية ومعتمدة [74-77].

ويكون من الضروري في معظم الحالات اتباع نهج متعدد الأساليب (multimodality approach)، يشمل الحماية من الضوء، ومفتحات الجلد، والمقشرات، ومضادات الأكسدة، وإجراءات إعادة التسطيح (resurfacing) بناءً على حالة كل مريض وتظاهره السريري [78].

الخوارزمية في الشكل (2-1) توضح ذلك.



الشكل رقم (1-2). خوارزمية تبين نهج علاج الكلف في النساء غير الحوامل.

SPF: sun protection factor (عامل الحماية الشمسية). TCA: trichloroacetic acid (حمض الخل ثلاثي الكلور). GA: glycolic acid (حمض الغليكولي). TCC: triple combination cream.

[79،74].

■ الحماية الضوئية:

تعد الحماية الصارمة من أشعة الشمس، بما في ذلك تجنب أشعة الشمس، والملابس الواقية من الشمس، وواقيات الشمس واسعة الطيف، عنصراً أساسياً في جميع بروتوكولات العلاج والوقاية من الكلف [55،67،70،74،80].

■ واقيات الشمس واسعة الطيف: يُقترح الاستخدام اليومي لواقى الشمس واسع الطيف مع عامل حماية من الشمس (SPF) يبلغ 50 أو أعلى. يجب وضع كمية كافية من الواقى الشمسي في الصباح وإعادة تطبيقه كل ساعتين إلى ثلاث ساعات في أثناء الوجود في الخارج [81].

■ واقيات الشمس الملونة *Tinted sunscreens*: وثقت دراسات عديدة دور الضوء المرئي في تحريض التصبغ لدى الأشخاص ذوي أنواع البشرة الداكنة [82،83].

إن واقيات الشمس واسعة الطيف الكيميائية أو المعدنية (التي تعتمد على أكسيد الزنك وثاني أكسيد التيتانيوم) لا توفر الحماية المثلى من الضوء المرئي، في حين تحتوي واقيات الشمس الأكثر فعالية للضوء المرئي على أكسيد الحديد بتركيز تزيد عن 3٪، وهو الصبغة الرئيسية المستخدمة في واقيات الشمس الملونة [84،85].

وقد دعمت دراسات عديدة استخدام واقيات الأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي في علاج الكلف والوقاية منه:

- قيمت تجربة عشوائية مدتها 8 أسابيع فعالية واقى الشمس واسع الطيف مع عامل حماية ≤ 50 مع أو بدون أكسيد الحديد كصبغ ممتص للضوء المرئي في 68 مريضاً يعانون من الكلف، يتلقون الهيدروكينون بنسبة 4٪ كعلاج مزيل للتصبغ، وقد حدث تحسن أكبر في مشعر شدة ومساحة الكلف (MASI) في المجموعة التي تستخدم مزيج من واقيات الضوء المرئي والواقيات واسعة الطيف مقارنة بالمجموعة التي تستخدم واقى الشمس واسع الطيف فقط [51].

- قارنت دراسة عشوائية أخرى أجريت في فصلي الربيع والصيف تركيبتين متطابقتين لواقيات الشمس، باستثناء أن إحدهما كانت ملونة وتحتوي على أكسيد الحديد (حماية من الأشعة فوق البنفسجية إضافة إلى الحماية من الضوء المرئي) والأخرى لا تحتوي عليه (حماية من الأشعة فوق البنفسجية فقط). طبق 39 مريضاً

الكريم مرتين يومياً، مع تطبيق إضافي كل ساعتين و30 دقيقة قبل التعرض لأشعة الشمس، فحدث التراجع الأكبر في قيمة (MASI) في المجموعة التي استعملت تركيبة الحماية من الأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي [55].

■ علاجات الخط الأول:

إن عوامل تفتيح البشرة الموضعية هي علاج الخط الأول لتدبير الكلف (الشكل رقم 1-2).

يمكن تصنيف الكلف سريراً حسب شدته وفق ما يسمى سلم شدة الكلف (MSS – Melasma Severity Scale) أو التقييم الإجمالي (global assessment) إلى خفيف ومتوسط وشديد [86،74].

❖ الكلف الخفيف: يُقترح استخدام كريم الهيدروكينون 4% كخط أولي للعلاج.

يمكن تطبيق الهيدروكينون على المناطق المصابة مرة أو مرتين يومياً لمدة شهرين إلى أربعة أشهر وحتى ستة أشهر، يليه علاج صيانة لمدة ستة أشهر أو أكثر.

هناك تباين كبير بين الأطباء في ممارساتهم في وصف الهيدروكينون، فيما يتعلق بالتركيز المستخدم ومدة العلاج.

ومن خلال تجربة المؤلفين، يمكن استخدام الهيدروكينون بأمان وفعالية لمدة تزيد عن ستة أشهر، إذا لزم الأمر. ومع ذلك، في كثير من الحالات، فإن العلاج التناوبي الذي يقوم على التناوب اليومي بين عوامل تفتيح البشرة الهيدروكينونية وغير الهيدروكينونية يعمل على تحسين النتائج.

يمكن استخدام مستحضرات تفتيح البشرة غير الهيدروكينونية، مثل حمض الأزيليك أو حمض الكوجيك أو النياسيناميد، بمفردها أو كمشاركة، كعلاجات **خط أول بديلة**، خاصة في المرضى الذين لا يتحملون الهيدروكينون أو لديهم حساسية على الهيدروكينون، وتجدر الإشارة إلى أن حمض الأزيليك هو أحد العوامل القليلة التي يمكن استخدامها عند النساء **الحوامل** بحال الضرورة.

❖ الكلف المتوسط إلى الشديد: من المفضل استخدام مشاركة بين الثلاثي: الفلوسينولون والهيدروكينون

والتريتينوين (TCC) على استخدام كريم الهيدروكينون 4% كخط علاجي أولي (الشكل 2-1).

يطبق كريم التركيبة الثلاثية ليلاً لمدة شهرين إلى أربعة أشهر [79].

■ علاجات الخط الثاني:

التقشير الكيميائي وحمض الترانيكساميك (tranexamic acid) الفموي هما علاجا الخط الثاني للمرضى

الذين يعانون من الكلف المعند على العلاجات الموضعية وحدها (الشكل 2-1)

- التقشير الكيميائي السطحي: يشمل التقشير الكيميائي السطحي الشائع الاستخدام لتدبير الكلف حمض الغليكوليك glycolic acid، وباقي أحماض ألفا هيدروكسي، حمض الساليسيليك، محلول جسنر، وحمض الخل ثلاثي الكلور trichloroacetic acid (الجدول 2-2)، علماً أن الأخير غير موجود في سوق الولايات المتحدة وكندا.

يمكن تطبيق عدة جلسات (حوالي خمس إلى ست جلسات) على فترات من أسبوعين إلى أربعة أسابيع، كعامل إضافي للاستخدام المنتظم لعوامل التفتيح سواء الهيدروكينونية أو غير الهيدروكينونية (الجدول 2-2).

ونظراً لأن التقشير الكيميائي يزيل الميلانين من البشرة مؤقتاً من دون التأثير على تكوين الميلانين أو الخلايا الميلانينية، فيجب إعلام المرضى أن التحسن قد يكون مؤقتاً.

يعد تحضير البشرة أمراً ضرورياً لتحسين نتائج التقشير الكيميائي، ويتضمن التحضير تطبيق عوامل تفتيح البشرة الموضعية، مثل الهيدروكينون والتريتينوين، قبل إجراء التقشير، بهدف تعزيز تأثير التقشير الكيميائي وتقليل خطر فرط التصبغ التالي للالتهاب.

يجب أن يُحضر المريض لمدة أسبوعين إلى أربعة أسابيع على الأقل، وبالنسبة لعوامل التفتيح يمكن الاستمرار في استخدامها حتى وقت التقشير، في حين يجب إيقاف التريتينوين قبل 7 إلى 10 أيام على الأقل من الإجراء،

لأنه يزيد عمق اختراق عامل التقشير للجلد على نحو كبير، مما قد يؤدي إلى اختلاطات غير مرغوب فيها [87].

- حمض الترانيكساميك بالطريق الفموي: أظهر حمض الترانيكساميك عن طريق الفم، وهو عامل مرقئ له نشاط مضاد للبلازمين، فعالية في علاج الكلف بجرعة متوسطة قدرها 250 ملغ مرتين يومياً [88-90]. ومع ذلك، يحدث النكس دائماً عند التوقف عن العلاج الفموي.

تتوفر في الولايات المتحدة أقراص 650 ملغ.

ويُطلب من المرضى تناول قرص واحد يومياً أو نصف قرص مرتين يومياً.

وعلى الرغم من أن الجرعة المستخدمة في الدراسات السريرية لعلاج الكلف أقل بكثير من تلك المستخدمة لعلاج الحالات النزفية (3500 ملغ يومياً)، إلا أن المخاوف العامة مبررة فيما يتعلق بالسلامة، نظراً لميل حمض الترانيكساميك للتحريض على ظاهرة الانصمام الخثاري، لذلك يجب فحص المرضى بدقة بحثاً عن عوامل الخطر الخثرية قبل البدء بتناول حمض الترانيكساميك الفموي [67، 80، 91].

■ علاجات الخط الثالث:

يعد الليزر ومصادر الضوء من علاجات الخط الثالث للكلف، وهي مناسبة للمرضى الذين فشلت العلاجات الموضعية والتقشير الكيميائي غالباً في تحقيق تحسن كافٍ (الشكل 2-1) [73].

يجب استخدامها بحذر شديد لدى الأفراد ذوي البشرة الداكنة بسبب خطر فرط التصبغ التالي للالتهاب، إضافة إلى أنه يجب إعلام المرضى بأن الليزر ومصادر الضوء ليست شافية للكلف.

وفي الواقع، يعاني ما يقرب من نصف المرضى نكس المرض خلال ثلاثة إلى ستة أشهر بعد نهاية العلاج، بغض النظر عن الجهاز المستخدم، وقد يترافق النكس مع تصبغ أكثر كثافة، والذي قد يكون معنداً للعلاج اللاحق، وبالنسبة، يجب على الأطباء نصح المرضى بخصوص أهمية الالتزام بنظام الصيانة لتقليل خطر نكس المرض بعد العلاج بالليزر أو الضوء [73].

■ علاج الصيانة والوقاية من النكس:

تتضمن الأساليب الروتينية للوقاية من النكس الاستخدام المكثف للواقيات واسعة الطيف والضوء المرئي إضافة إلى العلاج المتواصل باستخدام عوامل التفتيح غير الهيدروكينونية، مثل حمض الأزيليك، وحمض الكوجيك، والنياسيناميد، والريتينويدات، (الجدول 1-2 والشكل 1-2).

إضافة إلى ذلك، يمكن المشاركة بين الاستخدام المتقطع لكريم الهيدروكينون 4% أو TCC مرتين أسبوعياً في نظام الصيانة للوقاية من النكس.

على الرغم من هذا البروتوكول المكثف متعدد العوامل، إلا أن النكس شائع، ويتطلب استئناف العلاج الفعال [67،79].

■ التمويه التجميلي Cosmetic camouflage:

التمويه التجميلي هو أسلوب يستخدم المستحضرات التجميلية لإخفاء آفات الجلد وإعطاء مظهر طبيعي له، ويمكنه أن يخفف التأثير النفسي والاجتماعي للكلف ويحسن نوعية حياة المريض.

توفر كريمات الأساس (foundations) اللامائية (المقاومة للماء) التي تحتوي على ثاني أكسيد التيتانيوم وأكسيد الزنك وأكسيد الحديد فائدة مزدوجة، إذ تعمل كموه عيوب تجميلي وواقية من الشمس.

ويمكن استخدام التمويه التجميلي في أثناء العلاج الفعال للكلف [67،92،94].

2-5-لمحة عامة عن علاجات الكلف:

أ- عوامل تفتيح البشرة الموضعية

استخدم عدد كبير من عوامل تفتيح البشرة الموضعية لعلاج الكلف، يعمل العديد منها كمثبطات للتيرازيناز، أو تتداخل مع خطوات أخرى في إنتاج الميلانين ونقله (الجدول 1-2).

تشتمل العوامل الجديدة التي تستخدم أيضاً كعوامل علاج أولية أو علاج صيانة على مستحضرات تحوي مشاركات من السيستامين مع مركبات خالية من الهيدروكينون [80].

1-الهيدروكينون: يناقش لاحقاً ضمن الفصل الثاني.

2-كريم المشاركة الثلاثية:

كريم: فلوسينولون، وهيدروكينون، وتريتينوين، ويسمى أيضاً كريم المشاركة الثلاثية (TCC)، هو علاج الكلف الوحيد المعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA [95].

تتمتع المكونات المختلفة لـ TCC بتأثيرات تكميلية تعمل بشكل تآزري لتحقيق الفوائد السريرية:

- ◀ الهيدروكينون مثبط تنافسي لإنزيم التيروسيناز يمنع تحويل التيروسين إلى الميلانين.
- ◀ الرتينويدات الموضعية (بما فيها تريتينوين وأدابالين وتازاروتين) تعمل على تحسين الكلف عن طريق تقلب turnover الخلايا الكيراتينية، وقد تثبط الرتينويدات الموضعية التيروسيناز أيضاً عن طريق تعزيز نفاذية الهيدروكينون؛ لكن زمن بدء عمل الرتينويدات عند استعمالها كعلاج وحيد يكون أطول عادةً من زمن بدء عمل الهيدروكينون، بحيث تستغرق حوالي 24 أسبوعاً حتى تُظهر تفتيحاً ملحوظاً [96,95,70,67].
- يتوفر التريتينوين بجرعات مختلفة (من 0.01 إلى 0.1%) وسواغات (مثل كريمات creams وهلامات gels ودهونات lotions ومحاليل solutions) ولكنه غير معتمد في الولايات المتحدة كعلاج وحيد للكلف [70].

- ◀ الستيرويدات الموضعية قد تمنع تكون الميلانين مباشرة عن طريق تقليل إنتاج الوسائط الالتهابية، مثل البروستاغلاندينات واللوكوترينات، لكن دراسات قليلة قيمت فعالية الستيرويدات كعلاج وحيد للكلف [70].
- يقلل الستيرويد الموضعي الموجود في (TCC) التخریش الناجم عن المكونين الآخرين [75].

الفعالية :

قُيِّمت فعالية TCC لعلاج الكلف في عدة تجارب عشوائية وفي مراجعة منهجية [17،97،98].

ففي مراجعة منهجية عام 2010 شملت 20 تجربة عشوائية (2125 مشاركاً) تختبر فعالية 23 معالجة، توصلوا إلى أن TCC كان أكثر فعالية في تفتيح الكلف مقارنة بالهيدروكينون 4% وحده أو التراكيب الثنائية للهيدروكينون والتريتينوين أو الهيدروكينون والفلويسينولون أسيتات [17].

إن الاستخدام المتقطع ل TCC قد يكون فعالاً في منع النكس في بعض المرضى [99،100].

ففي تجربة عشوائية، شملت 242 مريضاً مصاباً بالكلف المتوسط إلى الشديد، عولجوا ب TCC يومياً لمدة 8 أسابيع، ثم حُوِّل المرضى الذين أصبح لديهم الكلف خفيفاً أو غير موجود إلى علاج صيانة لمدة 6 أشهر ب TCC مرتين أسبوعياً، أو بطريقة السحب (3 مرات أسبوعياً لمدة شهر ثم مرتين أسبوعياً لمدة شهرين ثم مرة أسبوعياً لمدة شهر).

بعد ستة أشهر، 54 و 53% من المرضى لم يعانون النكس في المجموعتين على التوالي [99].

مضادات الاستطباب والتأثيرات الجانبية:

يُمنع استخدام TCC عند النساء الحوامل والمرضعات.

وتشمل التأثيرات الجانبية تخريش وتهيج الجلد، التوسف، وحس الحرق [95].

3-العوامل غير الهيدروكينونية:

- حمض الأزيليك (Azelaic acid): يثبط التيروزيناز ويظهر تأثير مضاد تكاثر وسمية خلوية على العديد من الخلايا السرطانية في المختبر.

تبين في التجارب العشوائية أن فعالية كريم حمض الأزيليك 20% تماثل فعالية كريم الهيدروكينون 4% ولكنه أكثر فعالية من كريم الهيدروكينون 2%، وعادةً ما يستغرق تفتيح البشرة باستعمال حمض الأزيليك من شهر إلى شهرين.

يعاني ما بين 1% إلى 5% من المرضى الذين عولجوا بحمض الأزيليك بتركيز 20% من الحكة وحس الحرق والذئع والنخز، وفي حالات نادرة، يعاني المرضى من الحماى والجفاف والطفح الجلدي والتقرش والتخريش والتهاب الجلد.

وتجدر الإشارة إلى أن حمض الأزيليك هو أحد عوامل تفتيح البشرة القليلة التي يمكن استخدامها لعلاج الكلف في أثناء الحمل، إذا لزم الأمر [70،72،101-104].

■ حمض الكوجيك (Kojic acid): يُشتق من زمر فطور الرشاشيات (*Aspergillus*) والمكنسيات (*Penicillium*)، وهو يثبط التيروزيناز عن طريق خلب النحاس في الموقع النشط للإنزيم.

يستخدم حمض الكوجيك على نطاق واسع في آسيا وهو متوفر في تركيبات عديدة متاحة دون وصفة طبية (OTC: over the counter) بتركيز 2% في الولايات المتحدة، ولكن لوحظ عند استخدامه كعلاج وحيد أنه أقل فعالية من الهيدروكينون [67،74،96].

يمكن اللجوء إليه في المرضى الذين لا يتحملون الهيدروكينون [60].

أفادت دراسات عديدة أن حمض الكوجيك هو عامل محسس، وقد ارتبط بالقدرة التطهيرية (mutagenicity) (القدرة على توليد طفرات) والتهاب الجلد التماسي [60،96].

■ النياسيناميد (Niacinamide): المعروف أيضاً باسم النيكوتيناميد، هو الشكل النشط فيزيولوجياً للنياسين أو فيتامين B3 [105].

يمنع النياسيناميد نقل الجسيمات الميلانينية من الخلايا الميلانينية إلى الخلايا الكيراتينية، وله تأثير مضاد للالتهاب ويزيد التصنيع الحيوي للسيراميد، إضافة إلى دهون الطبقة القرنية الأخرى مما يعزز وظيفة الحاجز البشري.

وقد وثقت دراسات عديدة فعالية النياسيناميد والتراكيب الحاوية عليه في علاج الكلف [106].

■ الروسينول (Rucinol): هو أحد مشتقات الريزورسينول (resorcinol) الذي يثبط التيروسيناز والبروتين المرتبط بالتيروسيناز-1 (1-TRP)، وهو إنزيم آخر في مسار تصنيع الميلانين.

■ السيستامين (Cysteamine): هو أحد مضادات الأكسدة التي توجد بشكل طبيعي، يُنتج خلال دورة استقلاب تميم الإنزيم A (coenzyme A) في جميع خلايا الثدييات.

وقد وثقت فعالية كريم هيدروكلوريد السيستامين في علاج الكلف في عدد قليل من التجارب العشوائية، وشملت التأثيرات الجانبية الحمى والجفاف والحكة والحرقة والتخريش، لكنها كانت خفيفة بالمجمل [107-109].

■ Undecylenoyl phenylalanine: هو مناهض للهرمون المنبه للخلايا الصبغية ألفا، ومستقبلات بيتا الأدرينالية، ومستقبلات الخلايا الجذعية [110].

■ مثبطات التيروسيناز: يُعد Isobutylamido thiazolyl resorcinol مثبط قوي للتيروسيناز البشري. أظهرت الدراسات المختبرية أن فعالية Isobutylamido thiazolyl resorcinol في إزالة التصبغ متفوقة مقارنة بالأربوتين وحمض الكوجيك والهيدروكينون [111،112].

وقد تبينت فعاليته أيضاً في عدد من الدراسات بالمقارنة مع كريمات الهيدروكينون 2% و 4% [113،114].

■ الميثيمازول methimazole الموضعي: الميثيمازول هو دواء فموي يستخدم عادة لعلاج المرضى المصابين بفرط نشاط الدرق.

وقد وثقت الدراسات التأثيرات التفتيحية للمستحضر الموضعي للميثيمازول لدى المريضات الإناث المصابات بالكلف، وقد ثبت أنه يثبط البيروكسيداز والتيروزيناز.

أظهرت دراسات أمان الميثيمازول الموضعي عدم وجود تأثير في المستويات المصلية للهرمون المنبه للدرق (TSH) [116،115].

■ المالاسيزين الموضعي malassezin: المالاسيزين هو مركب إندول (indole) طبيعي من فلورا الجلد تنتجه المَلاَسِيْزِيَّةُ الخَالِيَّةُ *Malassezia furfur*، وهو مناهض لمستقبل aryl hydrocarbon ومضاد أكسدة قوي [117].

■ المشاركة بين المستحضرات غير الهيدروكينونية: صيغت تراكيب خالية من الهيدروكينون تحتوي على مجموعة متنوعة من عوامل تفتيح البشرة الموضعية لمعالجة السبل المتعددة المشاركة بإحداث فرط التصبغ، وتشمل تلك السبل تنشيط الخلايا الميلانينية، وتطور الجسيمات الميلانينية، وتخليق الميلانين، ونقل الجسيمات الميلانينية، وتمايز الخلايا الكيراتينية وتوسفها [118،119].

مثل تركيبة (Isobutylamido thiazolyl resorcinol 0.1%, retinoic acid 0.1%, dexamethasone) مثل تركيبة 0.1% acetate التي أثبتت فعاليتها في إحدى التجارب السريرية [120].

■ حمض الترانيكساميك الموضعي وبطريقة الحقن داخل الأدمة: قُيِّمت المستحضرات الموضعية لحمض الترانيكساميك لعلاج الكلف في عدد قليل من الدراسات [121-125].

قورن محلول موضعي من حمض الترانيكساميك 5% مع الهيدروكينون 3% في تجربة عشوائية مدتها 12 أسبوع شملت 100 مريض مصاب بالكلف، فأدى كلا العلاجين إلى خفض درجة (MASI) بنسبة 27% عن الخط القاعدي.

أبلغ عن الحمامي والتخريش الخفيف في 19 من 50 مريضاً في مجموعة الهيدروكينون، وفي 3 فقط من 50 في مجموعة الترانيكساميك [121].

قد يؤدي حقن حمض الترانيكساميك بالطريق داخل الآفة (intralesional) إلى تحسين التحمل الموضعي للدواء، وإلى توزيع أعمق وأكثر توازناً [126].

الجدول (2-1) عوامل تفتيح البشرة الموضعية المستخدمة لعلاج الكلف وآلية عملها [143]

آلية العمل	العامل
تثبيط التيروزيناز	الهيدروكينون Hydroquinone
تثبيط التيروزيناز	حمض الأزيليك Azelaic acid
تثبيط التيروزيناز	حمض الكوجيك Kojic acid
تثبيط زمر الأكسجين التفاعلية	حمض الأسكوربيك Ascorbic acid
تقليل تصنيع التيروزيناز، زيادة معدل التقلب البشري	الرتينويدات
مضاد للالتهاب ومثبط غير انتقائي لتكوين الميلانين	الستيرويدات القشرية
تثبيط نقل الميلانوزومات	نياسيناميد (نيكوتيناميد)
بعثرة الميلانين، تثبيط التيروزيناز	خلاصة عرق السوس Licorice extract
مناهض للهرمون المحفز للخلايا الصبغية ألفا، وبيتا الأدرينالية، ومستقبلات الخلايا الجذعية	Undecylenoyl phenylalanine
تثبيط التيروزيناز، مضاد للأكسدة، مضاد للالتهاب	4-N-butylresorcinol
يثبط انتقال الميلانوزومات إلى الخلايا الكيراتينية	الصويا
تثبيط التيروزيناز	الأربوتين
تثبيط تفعيل التيروزيناز	الغلوكوزامين Glucosamine
تثبيط التيروزيناز	ميكينول Mequinol
واقٍ إشعاعي Radio protector (عن طريق التأثيرات الكانسة المباشرة لجذور الهيدروكسي)، يثبط بيروكسيداز التيروزيناز	السيستامين Cysteamine
تثبيط التيروزيناز	ديوكسي أربوتين
يحصّر عمل التستوستيرون الداخلي/الخارجي عن طريق الارتباط بمستقبلات الأندروجين	فلوتاميد Flutamide
تثبيط ارتباط التيروزيناز بالارتباط بالجليكوزيل glycosylation	N-acetylglucosamine
مثبط قوي للبيروكسيداز، يمنع تخليق الميلانين	ميثيمازول Methimazole
تثبيط التيروزيناز	أليوزين Aleosin

ب-العوامل الفموية:

❖ حمض الترانيكساميك (Tranexamic acid): يعد حمض الترانيكساميك الفموي بجرعة متوسطة تبلغ

250 ملغ مرتين يومياً علاجاً مساعداً واعداً للمرضى الذين يعانون من الكلف، والذين لا يستجيبون

للـهيدروكينون الموضعي أو كريم التركيبة الثلاثية كعلاج وحيد [127].

حمض الترانيكساميك هو عامل مرقى، وهو مشتق صناعي من الليزين (lysine)، الذي يمنع مولد البلازمين من الارتباط بمستقبلاته الموجودة على الخلايا الكيراتينية، وهذا يقلل من تنشيط البلازمين المُحرض بالأشعة فوق البنفسجية وتراكم أحماض الأراشيدونيك الحرة، ويقلل إنتاج البروستاغلاندين ونشاط التيروزيناز في الخلايا الميلانية ومستويات الهرمون المحفز للخلايا الميلانية [126،69،67].

وقد يقلل حمض الترانيكساميك أيضاً مستويات عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) والإندوثيلين-1، وهي إشارات كيميائية تعزز التكون الوعائي، والتي يبدو أنها تسهم في الآلية الإمرضية للكلف [67،36،33].

وقد وثقت عدة دراسات وتجارب عشوائية فعالية حمض الترانيكساميك الفموي في علاج الكلف [90-88].

على الرغم من أن حمض الترانيكساميك بالطريق الفموي يبدو آمناً عموماً، إلا أنه يجب اعتباره علاج خط ثانٍ للكلف.

تشمل التأثيرات الجانبية النفخة البطنية، والصداع، والطنين، واضطرابات الحيض، وفي حالات نادرة، الخثار الوريدي العميق.

لذلك، يجب مسح المرضى بدقة بحثاً عن عوامل الخثار قبل البدء بتناول حمض الترانيكساميك بالطريق الفموي.

ويحدث النكس عند التوقف عن العلاج بالطريق الفموي [91،67].

❖ Polypodium leucotomos: إن مستخلصات (Polypodium leucotomos)، وهو نبات سرخسي

موطنه أمريكا الوسطى والجنوبية، تجذب اهتماماً متزايداً كعلاج فموي محتمل للكلف والأمراض

التصبغية الأخرى [130-128،69].

يعزز P. leucotomos التعبير عن الجين الكابح للورم p53، ويعدل السيتوكينات الالتهابية، ويزيد إنتاج

الأنظمة المضادة للأكسدة الداخلية، ويثبط cyclooxygenase-2 (الإنزيم المحفز المسؤول عن إنتاج

البروستاغلاندين) المُعرض بالأشعة فوق البنفسجية [80].

وبناءً على مراجعة الأدبيات، لا يبدو أن جرعات مستخلص P. leucotomos بين 480 و 1200 ملغ يومياً

مترافقة بآثار جانبية مهمة سريرياً [69].

❖ Glutathion : وهو ثلاثي ببتيد يتكون من الجلوتامات والسيستئين والغليسين، له تأثيرات

متعددة تتحد لإنتاج تأثير مفتوح. فهو يثبط التيروزيناز، وهو أحد مضادات الأكسدة الذاتية، ويقلل

الالتهاب، ويمكنه أن يحرف إنتاج الميلانين (eumelanin) الأسود أو البني إلى الفيوميلانين

(pheomelanin) الأصفر المحمر [131،67].

ونظراً لأن النسبة بين شكلي الميلانين السابقين تحدد لون البشرة، فإن زيادة الفيوميلانين تؤدي إلى تفتيح البشرة.

- قُيِّمت فعالية الجلوتاثيون بتركيز 500 مغ على شكل أقراص مص فموية مرة يومياً لمدة 8 أسابيع في دراسة

مفتوحة أجريت على 30 امرأة فيليبينية، وقيم المرضى كل أسبوعين.

انخفض منسوب الميلانين على نحو ملحوظ وثابت في الجلد المعرض للشمس مقارنة بالخط القاعدي في كل نقاط

التقييم.

وخفض الجلوتاثيون بالطريق الشدقي (buccal) منسوب الميلانين كذلك في الجلد المحمي من الشمس مقارنة

بالخط القاعدي.

صرح 90% من المرضى أن الغلوتاثيون الشدقي سبب تفتيحاً متوسطاً للجلد، وأبلغ الباقيون عن تأثير خفيف.

لم يكن هناك تأثيرات جانبية خطيرة، لكن اثنين من المشاركين انسحبوا بسبب تقرح اللثة وطعم ولزوجة الأقراص [131].

- في دراسة عشوائية على نصفي الوجه شملت 30 امرأة فيليبينية بمتوسط عمر 36 سنة، قورن لوشن الغلوتاثيون الموضعي بتركيز 2% مع السواغ وحده.

طبق المرضى اللوشن مرتين يومياً لمدة 10 أسابيع، وفي الأسبوع العاشر، أظهرت 67% من الجوانب المعالجة بالغلوتاثيون تفتيحاً للجلد مقارنة بـ 3% للجوانب المعالجة بالسواغ.

إضافة إلى ذلك، أظهر الغلوتاثيون بدءاً أسرع للتأثير، بنسبة 13% من الجوانب المعالجة أظهرت تفتيحاً للجلد بعد 6 أسابيع؛ ولم تسجل أية تأثيرات جانبية ناجمة عن التطبيق الموضعي للغلوتاثيون [132].

لكن بالرغم من أن أمان الشكل الموضعي والفموي للغلوتاثيون يبدو جيداً، فإن الفعالية خاصة طويلة الأمد تبقى موضع شك، والأدلة الموجودة لدعم أو تثبيط استخدام الغلوتاثيون الوريدي بوصفه وسيلة علاجية لتحسين درجة لون الجلد أو تصبغه لا تزال ضئيلة و متناقضة، على الرغم من القلق الشديد فيما يخص التأثيرات الجانبية المحتملة المرتبطة بطريقة التطبيق هذه.

ومن المهم الحصول على أدلة إضافية على هيئة تجارب عالية النوعية مع تصاميم دراسة أفضل وحجم عينة أكبر ومتابعة طويلة الأمد قبل خضوع المرضى للعلاجات القائمة على الغلوتاثيون [133].

ومن الآثار الجانبية المبلغ عنها للغلوتاثيون الوريدي كانت الطفوح الجلدية والألم البطني الحاد واضطراب وظيفة الدرق والكلية مع احتمال تطوير قصور كلوي واضطراب الوظيفة الكبدية ومضاعفات مميتة كالصمة الهوائية والإنذانات المميتة في حال الإجراء غير العقيم [134، 135].

ج-المقشرات الكيميائية:

وتتضمن التطبيق الموضعي لعامل جارج، بحيث تكون النتيجة المرغوبة هي التجديد المتحكم به للجلد، ويعتمد ذلك على عمق اختراق العامل المحدد المستخدم.

أنواع المقشرات الكيميائية: تزيل العوامل المقشرة الكيميائية طبقات محددة من الجلد (على سبيل المثال الطبقة السطحية، المتوسطة، العميقة)، والتي تستهدف تجديد البشرة، وتصنف تبعاً للعمق النسيجي للتقشير إلى خفيفة جداً سطحية (superficial very light)، خفيفة سطحية (superficial light)، متوسطة العمق (medium-depth)، عميقة (deep) [136،67].

يستخدم معظم الأطباء الذين يستعملون المقشرات الكيميائية لحالات الكلف المقشرات السطحية أو متوسطة العمق، وتشمل حمض الغليكوليك وأحماض ألفا هيدروكسي الأخرى، وحمض الساليسيليك، ومحلول جسنر وحمض الخل ثلاثي الكلور.

يعد حمض الخل ثلاثي الكلور المعيار الذهبي للتقشير، وهو يترسب في بروتينات البشرة، مسبباً تخشراً ونخراً في المنطقة المعالجة، ويمكن استخدامه كعامل تقشير سطحي أو متوسط العمق، ويعتمد امتداد الأذية على التركيز.

◀ الفعالية:

- حمض الغليكوليك: هو العامل المقشر الأكثر دراسة فيما يخص الكلف: في مراجعة للدراسات التي تقيم فعالية التقشير الكيميائي (بما في ذلك حمض الغليكوليك، وحمض اللبن، ومحلول جسنر، والترتينوين، وحمض الساليسيليك) لعلاج الكلف لدى المرضى الذين يعانون من تصبغ الجلد الداكن، ارتبط تقشير حمض الغليكوليك باستجابة معتدلة في ما يقرب من نصف المرضى، وأظهر المرضى الذين يعانون من نمط الكلف البشري أفضل استجابة [87].

- حمض الساليسيليك: هو عامل مقشر سطحي محب للדם. وقد وُثقت فعالية التراكيز من 20% إلى

30% من قبل بعض المؤلفين لعلاج الكلف [137،138].

بالرغم من أنه في إحدى الدراسات العشوائية على نصفي الوجه التي شملت 20 مريضة في أمريكا اللاتينية يعانون من كلف متوسط إلى شديد، ثنائي الجانب، عولجت كلا الجهتين بكريم هيدروكينون 4% مرتين يومياً، إضافة إلى التقشير باستخدام حمض الساليسيليك بتركيز 20% إلى 30% كل أسبوعين، لأربع مرات في إحدى الجهتين، لم تكن أكثر فعالية من الهيدروكينون وحده في تحسين الكلف [139].

• حمض الخل ثلاثي الكلور TCA: أجريت دراسة على 40 مريضة مع قيمة MASI صغرى 10، كانت

فيها فعالية حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 10% إلى 20% مشابهة لفعالية حمض الغليكوليك

بتركيز 20% إلى 30% في تخفيض قيمة مؤشر MASI.

خضع المرضى للتقشير كل أسبوعين. وفي تمام الأسبوع 12، قدرت الاستجابة من قبل المرضى من جيدة إلى جيدة جداً في 75% من المرضى في مجموعة الغليكوليك و65% من المرضى في مجموعة حمض الخل ثلاثي الكلور، من دون وجود فرق إحصائي مهم [140].

- في دراسة أجريت في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق - سورية، امتدت من نهاية عام 2013 إلى

نهاية عام 2015، شملت 44 مريضة يعانون من الكلف تراوحت أعمارهن بين 22 و45 سنة قسمن

لمجموعتين وعولجن بتطبيق 5 جلسات من التقشير الكيميائي بفواصل 15 يوماً بين الجلسة والأخرى، إحدى

المجموعتين (27 مريضة) باستخدام حمض الغليكوليك بتركيز 50% والأخرى (17 مريضة) باستخدام

حمض الخل ثلاثي الكلور بتركيز 15%، كان التحسن ملحوظاً (خفيف إلى متوسط) في جميع مناطق الوجه

عدا المنطقة حول الفم والمنطقة الذقنية الانتهازية، مع تفوق حمض الخل ثلاثي الكلور في شدة التحسن

وسرعة تحقيقه، مع معدل نكس واختلاطات أقل، لذلك يمكن اعتماده كعلاج آمن وفعال وسريع في تحسين

مظهر الكلف وهو أكثر أماناً من حمض الغليكوليك ولا سيما عند المرضى المؤهين لحدوث فرط التصبغ

التالي للالتهاب [141].

◀ التأثيرات الجانبية:

تشمل التأثيرات المحتملة للتقشير الكيميائي الإنتان، والتندب (بالرغم من كونه نادراً في التقشير السطحي)، وردود الفعل التحسسية، والذخينات، والاندفاعات العدية، والحمامى المستمرة (أكثر من 3 أسابيع) والتبدلات التصبغية [142].

وبسبب خطورة التصبغ والتندب، يجب استخدام التقشير العميق والمتوسط بحذر في المرضى ذوي الدرجات اللونية الأعمق [136،80،61].

الجدول (2-2): التقشير الكيميائي في الكلف [144]

آلية العمل	عامل التقشير
يزيد معدل التقلب turnover البشري، مضاد للالتهاب، حال للبشرة، يقلل التصاق الخلايا القرنية	حمض الغليكوليك
تنشيط التيروريزيناز/ يزيد معدل التقلب البشري، يقلل الشحوم بين الخلايا، تعطيل الروابط الهيدروجينية، يقلل من التصاق الخلايا القرنية	محلول جسنر*
يزيد معدل التقلب البشري	حمض اللبن
آلية مشابهة لحمض الصفصاف ولكنه أكثر ألفة للشحوم، التقشير، وزيادة التجدد الخلوي.	حمض ليبوهيدروكسي
يزيد معدل التقلب البشري	حمض الماندليك
يثبط النمو الخلوي وتوليد زمر الأكسجين التفاعلية	حمض الفيتيك
أقل ألفة للشحوم من حمض الصفصاف، أليف للماء جزئياً ولكن نفس آلية عمل حمض الصفصاف	حمض البيروفيك
زيادة معدل التقلب البشري، هو حمض بيتا هيدروكسي أليف للشحوم، مضاد للالتهاب، ويقلل معدل التصاق الخلايا القرنية	حمض الصفصاف (الساليسيليك)
تقليل تصنيع التيروريزيناز، زيادة معدل التقلب البشري	حمض التريتينيون
ترسيب بروتينات البشرة	حمض الخل ثلاثي الكلور
* محلول جسنر: ريزورسينول Resorcinol وحمض الصفصاف وحمض اللبن في 95% إيثانول.	

د - الليزرات ومصادر الضوء:

المبادئ التي تملي استخدام الليزرات ومصادر الضوء في الكلف مبنية على نظرية التحلل الضوئي الحراري الانتقائي، وهذه الفكرة تقترح أن الطيف المحدد من الضوء الصادر من ليزر معين يمتص انتقائياً من خلية أو نمط نسيج معين.

تمتص نبضات الضوء القصيرة التي تكون أقصر من زمن الاسترخاء الحراري للميلانوزومات بشكل تفضيلي من قبل البنى المصبغة في النسيج ويمكن أن تسبب أذية حرارية انتقائية للبنى المصبغة [145-147].

تختلف البنى في الجلد في طول الموجة التي تمتصها وفي الأذية الحرارية الناتجة.

هذا يسمح لليزر أن تستهدف حوامل لون محددة، مثل الشعر، أو الوشوم، أو الحبر أو الميلانين المفرط، مع أذية جانبية صغرى للجلد المحيط، إضافة إلى أن الأطوال الموجية المختلفة من الضوء تخترق الجلد إلى أعماق مختلفة، سامحة للأطباء أن يستهدفوا العمق المحدد للصبغ في الكلف [73].

أنواع الليزرات ومصادر الضوء المستخدمة في علاج الكلف:

- الليزرات المجزأة غير الكاشطة: التصبغ البشري أكثر أهبة للاستجابة لليزر المجزأ غير الكاشط بطول موجة

1927 نانومتر. أما الكلف الأدمي فهو أكثر حساسية لليزر المطلق للأطوال الموجية 1440، 1540

و1550 نانومتر [73].

يبدو أن الليزر المجزأ غير الكاشط ترتبط بالتأخر الأطول للنكس تليها (IPL – intense pulsed light)

تليها (QS – quality-switched)، التي تملك نسبة النكس الأسرع [73].

- Quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (QS Nd:YAG)

وهو أشيع نوع ليزر مستخدم في الكلف، بالرغم من معدل النكس السريع نسبياً.

يستخدم طول موجة 1064 نانومتر، التي تمتص من قبل الميلانين بشكل أفضل من بنى الجلد الأخرى.

يؤدي هذا الليزر أيضاً الضفيرة الوعائية الأدمية العلوية، التي تكون غير طبيعية في الكلف، ويدعم تشكيل

الكولاجين في الأدمة المحيطة [73، 145، 148].

- الليزر الصبائي النبضي (PDL-pulsed dye laser): بما أن التشكل الوعائي يسهم في آلية الكلف الأمراض، وليزر PDL هو المعيار الذهبي للآفات الوعائية، يمكن أن يستهدف المكون الوعائي للكلف [150،149،36،33].
- الضوء النبضي المكثف (IPL intense pulsed light): يعطي طيفاً واسعاً من الضوء غير المترابط ذي المجال من 500 إلى 1200 نانومتر، ويمكن للأطباء أن يعدلوا باراميترات (متغيرات) متنوعة، مثل طول الموجة وعدد النبضات ومدتها وتأخيرها، ما يسمح باستهداف حامل اللون بشكل أدق.
- وينتج عن امتصاص الضوء من الميلانين التحلل الحراري، ما يسبب تشكل جلات تحوي الميلانين تهاجر إلى الطبقة المتقرنة للبشرة، حيث تتساقط [148].
- أظهرت إحدى الدراسات نتائج ممتازة (تتاقص بنسبة 80 إلى 100% في مناطق فرط التصبغ ودرجات اللون الغامقة) بواسطة IPL في 47% من المرضى الـ 38، نتائج جيدة (60 إلى 79%) في 29%، ونتائج متوسطة (40 إلى 59%) في 13% [151].
- يستهدف IPL كل الصباغ في الجلد ولذلك قد يؤدي الجلد الطبيعي المحيط بالآفة، ولذلك فمن غير المنصوح استخدامه للمرضى ذوي درجات البشرة الأعمق (الأنماط اللونية من IV إلى VI حسب فيتزباتريك) [148].

الفعالية:

قيمت دراسات عدة عبر السنين تأثير بروتوكولات مختلفة لليزر في الكلف مع نتائج متفاوتة. لكن معظم هذه الدراسات صغيرة، والقليل منها فقط مقارنة مباشرة مع علاجات أخرى، وبما أن المعالجة بالليزر صعبة التعمية، فإن دراسات الليزر أقل متانة من التجارب العشوائية المضبوطة؛ إضافة إلى أن التنوع الكبير للدراسات التي تخص المعالجة بالليزر للكلف يجعل من الصعب التوصل إلى نتائج متينة عن الفعالية والتحمل النسبي.

التأثيرات الجانبية:

قد تحدث زيادة في سوء فرط التصبغ أو نقص التصبغ المرقط كنتيجة للعلاج بالليزر. ويجب توجيه المرضى لاتخاذ تدابير صارمة للحماية من الشمس بعد المعالجة، بما في ذلك تجنب التعرض للشمس والاستخدام اليومي للواقيات الشمسية [73،70].

الجدول (2-3): الليزر ومصادر الضوء المستخدمة لعلاج الكلف [73]

الليزر ومصادر الضوء المستخدمة لعلاج الكلف
الضوء النبضي المكثف IPL
الليزر المجزأ غير الكاشط 1550 نانومتر
الليزر المجزأ غير الكاشط 1927 نانومتر
ليزر البيكوثانية (picosecond)
الليزر الصباغي النبضي (PDL)
ليزر Qs Nd:yag

هـ- علاجات حديثة قيد التجارب:**◀ تقنية الإكسوزوم:**

الإكسوزومات هي حويصلات نانوية مغلفة بطبقة لبيدية مزدوجة تطلق من كل أنماط الخلايا الحاملة للبروتينات تقريباً، يتراوح قطرها من 30 إلى 200 نانومتر، إذ تؤدي دوراً مهماً في التواصل بين الخلايا وتؤثر في عمليات فيزيولوجية ومرضية متنوعة [152].

توجد الإكسوزومات في سوائل الجسم المتنوعة مثل البلازما، والبول، والسائل الأمنيوسي واللعاب، ويعتمد محتواها على نوع الخلية الأصل، ما يعكس حالتها الفيزيولوجية ونمطها وبيئتها.

ويمكنها أن تؤثر في أداء الخلايا المتلقية بطرائق عدة، مثل تعديل التعبير الجيني، وتعديل العمليات الخلوية.

يمكن عزلها وتنقيتها من مصادر مختلفة، مثل الدم والبول والخلايا الجذعية الميزانشيمية والخلايا الجذعية الشحمية.

ويمتد الاهتمام بالإكسوزومات ليشمل مجالات متنوعة من الأبحاث الطبية الحيوية والتطبيقات السريرية، خاصة بسبب دورها في آلية الإشارة الخلوية (signaling mechanism)، ودورها المهم كواسمات حيوية لتشخيص الأمراض، ودورها المحتمل كعوامل علاجية وناقل لإيصال الدواء.

وفي مجال الطب الجلدي والتجميلي، فإن الإكسوزومات هي خيار علاجي حديث وواعد في مجالات عديدة، كتساقط الشعر، وعلاج الندبات، وشفاء الجروح، وشيخوخة الجلد واضطرابات التصبغ [153-155].

في الجلد، تسهل الإكسوزومات داخلية المنشأ شبكة معقدة من التداخلات التي تشمل الخلايا الكيراتينية والخلايا المصورة للليف والخلايا الميلانينية والبالعات الكبيرة والخلايا الشحمية والمناعية، وهي ضرورية لصيانة الوظائف الحيوية واستتباب الأنسجة [156].

أما الإكسوزومات المصنعة خارجياً، مثل الإكسوزومات المأخوذة من الخلايا الجذعية، فهي قد تفيد كخيارات علاجية جديدة لإصلاح أنسجة الجلد وتجديدها، إذ يمكنها أن تؤثر في عمل الخلايا في الجلد، وتدعم شفاء الجروح وتصنيع الكولاجين وتعديل عملية التملن [157، 158].

وقد بدأت تجرى الدراسات على فعالية الإكسوزومات في مجال الكلف، إذ بينت دراسة استطلاعية أن التطبيق الموضعي لإكسوزومات الخلايا الجذعية المشتقة من الوردة الدمشقية مع الوخز الدقيق أن كلاهما فعال وآمن، لا يتطلب تخديراً ولا يسبب ردود فعل تحسسية، ما يجعلها خياراً علاجياً واعداً في علاج الكلف، خاصة عند المرضى الذين يعانون من كلف متوسط إلى شديد والمعرضين لفرط التصبغ التالي للالتهاب [159].

الفصل الثالث: لمحة عن الهيدروكينون:

لوحظت فعالية الهيدروكينون (1,4-dihydroxybenzene) الموضعي لأول مرة في تفتيح البشرة في عام 1936، واستخدم في البداية لعلاج فرط التصبغ في عام 1961 [160،70].

• آلية التأثير:

يمنع الهيدروكينون تحول التيروزين إلى الميلانين عن طريق تثبيط تنافسي لإنزيم التيروزيناز (الإنزيم البدئي في الاصطناع الحيوي للميلانين)، وبأذية انتقائية للميلانوزومات والخلايا الميلانينية عبر إنتاج الجذور الأوكسجينية الحرة [163-160].

وقد يسهم تثبيط تصنيع (DNA) و (RNA) داخل الخلايا الميلانينية وزيادة تدرك الجسيمات الميلانينية أيضاً في آلية عمل الهيدروكينون [164،72،67].

تتوفر الآن العديد من مستحضرات الهيدروكينون، إما كعلاج وحيد أو مشاركة مع عوامل تفتيح البشرة الأخرى أو المقشرات، مثل حمض الغليكوليك أو تريتينوين [96،70].

وتتراوح التراكيز من 2% أو أقل التي توجد في مستحضرات لا تستلزم وصفة طبية (OTC - over the counter)، إلى تراكيز 4% أو أكثر، متاحة بوصفات طبية فقط [70].

يتأكسد الهيدروكينون بسرعة، وقد يقلل التريتينوين من أكسدته [96،75].

• الفعالية:

- في مراجعة منهجية عام 2009 لـ 31 دراسة عشوائية غير مضبوطة تقيم العلاجات الموضعية، والمقشرات الكيميائية، والليزرات، والعلاجات الأخرى في المرضى الأمريكيين اللاتينيين المصابين بالكلف، توصلوا إلى أن العلاج الوحيد بالهيدروكينون 4%، وكريم التركيبة الثلاثية (TCC: هيدروكينون 4%، تريتينوين 0.05%، والفلوسينولون أسيتات 0.01%) والمعالجات الثنائية (كالهيدروكينون 4% والتريتينوين 0.1%)

كانت المعالجات الأكثر ملاءمة للكلف الخفيف، في حين كان TCC علاج الخط الأول الأمثل للكلف المتوسط إلى الشديد [74].

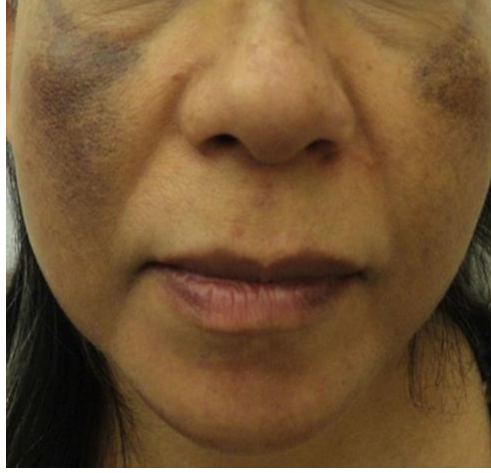
- هناك تحليل تلوي لـ 36 تجربة عشوائية تقيم فعالية العلاجات الموضعية للكلف المطبقة ذاتياً، أثبت أن TCC أكثر فعالية في تفتيح الكلف من مكوناته الفردية مثل الهيدروكينون والتريتينوين [165].

• التأثيرات الجانبية:

- يمكن للهيدروكينون أن يخفف التصبغ الطبيعي للجلد، ومع ذلك، فإن الصباغ سيعود إلى طبيعته عند التوقف عن استعمال المنتج [101].
- تشمل المضاعفات الحادة التالية لتطبيق الهيدروكينون التخریش (الارتكاس الأشيع)، والتهاب الجلد التماسي الأرجي، وفرط التصبغ التالي للالتهاب، ونقص التصبغ، وقد يطور المرضى حمامى وتقشر بعد استخدام TCC، ويكون التخریش (مثل الحكة وحس الحرق وحس اللذع) خفيفاً عموماً [70،71].
- تشمل الآثار الجانبية المزمنة الأخرى المتعلقة بالهيدروكينون تغير لون الأظافر، وآثار جانبية عينية، والتمغّر خارجي المنشأ (exogenous ochronosis).

تغير لون الأظافر ناتج عن أكسدة وبلمرة المنتجات الثانوية بسبب الاستخدام المزمّن للهيدروكينون، أما الاختلاطات العينية فهي نادرة [162].

يظهر التمعّر خارجي المنشأ عادة على شكل فرط تصبغ لاعرضي، وحمامى، وعقيدات وحطاطات، ودخنيات غروانية رمادية مزرقة على الجلد المعرض للشمس وغالباً ما يكون من الصعب علاجه (الشكل رقم 3-1) [162،74].



الشكل (3-1). التمرغ خارجي المنشأ: بقع رمادية مفرطة التصبغ على الوجه [68]

وعلى الرغم من الاستخدام الواسع النطاق للهيدروكينون في الولايات المتحدة، إلا أن التمرغ خارجي المنشأ غير شائع، خاصة بالمقارنة مع عدد الحالات في أفريقيا، وقد يفسر الاستخدام الروتيني لواقيات الشمس والغياب النسبي للتركيبات الحاوية على الريزورسينول (resorcinol) والهيدروإيثانول (hydroethanolic) (التي تزيد امتصاص الهيدروكينون) في البلدان المتقدمة هذه التباينات الجغرافية [166،162].

ومع ذلك، فإن الهيدروكينون محظور في بعض الدول الأفريقية والأوروبية [80].

كانت هناك مخاوف بشأن وجود صلة محتملة بين الهيدروكينون والخباثات، ولكنه يوجد بشكل طبيعي في بعض الأطعمة، بما في ذلك القهوة والشاي والقمح والإجاص والتوت.

ولا توجد دراسات من نمط سلسلة حالات استعادية (retrospective case series) أو دراسات مستقبلية أو تقييمات وبائية في الولايات المتحدة تشير إلى وجود صلة سببية بين الهيدروكينون والخباثات [96].

وقد كشفت مراجعة أخرى للأدبيات عن عدم وجود حالات لسرطان الجلد أو للخباثات الداخلية أو اختلال وظائف الكبد متعلقة باستخدام الهيدروكينون الموضعي لتفتيح الجلد؛ وعموماً فإن الهيدروكينون وTCC جيد التحمل ويدعمهما التاريخ الطويل لاستعمالهما [80].

• مضادات الاستطباب:

يُمنع استخدام الهيدروكينون عند النساء الحوامل والمرضعات وفي المرضى الذين يعانون من أرجية موثقة له.

يصنف ضمن الفئة C في الحمل [167].

الفصل الرابع: لمحة عن البلازما الغنية بالصفائح (PRP – Platelet-Rich Plasma):

البلازما الغنية بالصفائح هي محضر ذاتي غني بالصفائح، الفيبرينوجين، الفيبرين، الكيموكينات والكريات البيض، يتم الحصول عليها بعملية تنقيت الدم، بحيث تحوي على تركيز عالٍ من الصفائح في حجم صغير من البلازما؛ ويكون التركيز أعلى 3 إلى 5 مرات من التركيز القاعدي.

وهي تشكل علاجاً أخذاً بالتطور لحالات جلدية متنوعة، ويبلغ التركيز المثالي للصفائح الذي يشكل علاجاً عالي الجودة للأمراض الجلدية 1-1.5 مليون/ميكرو لتر [168-171].

إن "البلازما الغنية بالصفائح" هي مصطلح عام يمكن تصنيفه فرعياً بالاعتماد على محتواها من الفيبرين والكريات البيض إلى 4 تحت أنماط وهي:

- البلازما الغنية بالصفائح النقية أو البلازما الفقيرة بالكريات البيض (P-PRP – Pure Platelet Rich Plasma)

(Rich Plasma): وهو تحت النمط البدئي الموصوف في الدراسات الجلدية، أبلغ عنها بداية في جراحة الوجه والفك، واستخدمت كذلك في مجال طب الجلد التجميلي وفي العديد من حالات الجراحة العظمية.

- البلازما الغنية بالصفائح والكريات البيض (L-PRP – Leukocyte and Platelet-Rich Plasma)

(Plasma): وهي ركازة للكريات البيض بتركيز أكبر من التركيز في الدم الكامل؛ درست بشكل واسع في جراحة الوجه والفك، وأمراض النسج حول السنية وحالات الجراحة العظمية.

- الفيبرين الغني بالصفائح النقي (P-PRF – Pure Platelet-Rich Fibrin): وهو ركازة للصفائح

في لحمية من الفيبرين، وتستخدم في جراحة الوجه والفك وإصابات كفة المدورة (rotator cuff injuries).

- الفيبرين الغني بالصفائح والكريات البيض (L-PRF – Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin)

(Fibrin): يحوي لحمية من الفيبرين التي تعاد هيكلتها مع الوقت بالتفعيل المتواصل للصفائح، وتستخدم في الإجراءات حول السنية، تمزقات كفة المدورة (rotator cuff tears) وشفاء الجروح.

تطلق البلازما الغنية بالصفائح أيضاً محتويات حبيبات ألفا التي تشمل: عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF)، عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، عامل النمو البشري (EGF)، عامل النمو المحول بيتا ($TGF-\beta$) وغيرها، التي تؤدي وظائف متعددة، بما فيها دعم انقسام الخلايا الجذعية والمولدة للليف والكيراتينية والبطانية وتمايزها، وهي تعرض تكاثر الخلايا والجذب الكيميائي واصطناع الأوعية وبالنتيجة دعم التكاثر والتمايز وإعادة تجديد الخلايا [170].

◀ البلازما الغنية بالصفائح في مجال الجلدية:

كان قد أبلغ بداية عن استخدام البلازما الغنية بالصفائح في جراحة الوجه والفك، وهي تستخدم كذلك في حالات متنوعة في مجال الجراحة العظمية وفي طب الجلد التجميلي، فقد استخدمت بنجاح في إعادة الشباب إلى الوجه ولعلاج اضطرابات جلدية متنوعة كالعد الشائع، الندبات، القرحات الناجمة عن أسباب مختلفة، الحاصات وخاصة الأندروجينية، وأبلغ عن دورها في أمراض الأظافر الالتهابية والصداف والبهاق، وفي شيخوخة الجلد الضيائية والخطوط الرفيعة؛ إضافةً إلى ذلك، فقد سُجلت نتائج واعدة فيما يخص آليات إمراضية أخرى كالكلف والحروق [170، 172].

◀ البلازما الغنية بالصفائح في مجال الكلف:

إن تدبير الكلف يبقى تحدياً للعاملين في المجال الطبي، وقد رُكِّز العلاج لتحديد العوامل المفتاحية في اصطناع الميلانين، وأغلب العلاجات المطبقة تملك تأثيرات جانبية خاصة عند الاستخدام على المدى الطويل، فالبدايل الموضعية كالريتينايدات، والهيدروكينون، وحمض الأزيليك، والأربوتين، وحمض الكوجيك والستيرويدات القشرية، كلها قد تسبب تهيج الجلد كتأثير جانبي، والبدايل الفموية كحمض الترانيكساميك والغلوتاثيون، قد تسبب التشنج البطني، واضطرابات في الدورة الطمثية، والصداع وحتى الخثار الوريدي العميق، والعلاجات الأخرى كالمقشرات الكيميائية، والعلاجات المعتمدة على تقنية الليزر، والنقشير بالكريستالات المجهرية التي يمكن أن تكون مفيدة، لكنها قد تسبب تأثيرات جانبية تتدرج من الحمامي حتى الحروق.

فاقتراح استخدام البلازما الغنية بالصفائح كعلاج بديل، يظهر تأثيرات جانبية أصغر مرتبطة بشكل رئيس بالحقن (علامات عابرة بعد الحقن) [172].

كان قد أبلغ عن عدد قليل من الدراسات فيما يخص استخدام PRP كعلاج في الكلف، إذ أبلغ عن حالة لامرأة تبلغ من العمر 27 عاماً حققت انخفاضاً في الكلف بنسبة 80% بعد ثلاث جلسات PRP بفواصل زمنية مدتها 15 يوماً؛ وقيمت دراسة أخرى الفعالية السريرية للبلازما الغنية بالصفائح كعلاج للكلف و دور الضوء النبضي المكثف كمفعول لـ PRP. ففي هذه الدراسة، عولجت 20 امرأة مصابة بالكلف في الوجه في جانب واحد من الوجه بـ PRP إضافة إلى الضوء النبضي المكثف (IPL)، وفي الجانب الآخر من الوجه بـ PRP فقط، ولم تظهر النتائج فروقاً ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي الدراسة [7، 173].

وأجريت لاحقاً دراسات عدة قيمت فعالية PRP في مجال الكلف، وقارنتها مع علاجات أخرى مختلفة [8-14، 16].

◀ الآلية:

عند تفعيل الصفائح تطلق حبيبات ألفا الموجودة ضمنها عوامل نمو مثل عامل النمو البشري (EGF)، وعامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF)، وعامل نمو الخلايا المصورة للليف (FGF)، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (PDGF)، وعامل النمو المحول بيتا ($TGF\beta$)، التي تحرض إنتاج الخلايا البشرية والمصورة للليف، وتدعم تشكيل الأوعية الدموية وتحفز تشكيل الكولاجين [10].

وإن آلية العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح في مجال الكلف ليست مفهومة بشكل كامل.

لكن هناك آليتان أساسيتان مسؤولتان عن تأثيرات البلازما الغنية بالصفائح في الكلف وهما:

إنقاص تصنيع الميلانين المتواسط بـ $TGF\beta 1$ و EGF، ودعم حجم الجلد بتحريض تصنيع الكولاجين ومكونات المطرق خارج الخلوي عن طريق PDGF بشكل رئيس.

إن **$TGF\beta 1$** يثبط التعبير عن مورثة PAX3 (paired-box homeotic gene 3) بشكل مباشر، ما يثبط عامل النسخ المرتبط بصغر المقلة (MITF – microphthalmia-associated transcription factor).

إذ إن MITF ينظم نسخ التيروسيناز، والبروتين المرتبط بالتيروسيناز 1 (Typr1)، والدوباكروم توتوميراز (dopachrome tautomerase).

وكذلك فإن $TGF\beta 1$ يسبب تطاولاً في تفعيل (ERK – extracellular signal-related kinase) في سلسلة الخلايا الميلانينية المخددة (immortalized) الفأرية، إذ وجد أن تفعيل سبيل ERK يثبط نسخ مورثة التيروسيناز، وبالنسبة فإن $TGF\beta 1$ يتواسط التثبيط غير المباشر لعملية التملن، وهو أيضاً يحرض اللامينين والكولاجين نمط IV والتيناسين (tenascin)، ما يعطي تأثيراً ترميمياً للغشاء القاعدي في الجلد. أما **EGF** فهو يثبط التعبير عن البروستاغلاندين E_2 (PGE_2) ونشاط إنزيم التيروسيناز [171]. أما **PDGF** فهو يحسن تشكيل الأوعية الدموية واصطناع الكولاجين وحمض الهالورونيك، الذي يفيد في تحسين لون وحجم الجلد، وبالنسبة تزويده باللمعان.

فقد استخدم العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح في تجديد البشرة لأنه يحفز تشكيل كولاجين جديد ويساعد كذلك على إزالة مكونات المطرق خارج الخلوي المتأذية ضيائياً وبالنسبة تحسين مرونة الأدمة؛ وكل هذه العوامل تحسن التصبغ في الكلف بشكل تراكمي [10].

وهناك دور أيضاً لتأثيرات البلازما الغنية بالصفائح المضادة للالتهاب في الفائدة العلاجية، باعتبار أن مستويات الإنترلوكين 17 و (leukocyte differentiation antigen-4) والسيكلوأوكسيجيناز 2 ($COX-2$) تكون أعلى في الجلد المصاب بالكلف [171].

الجدول رقم (4-1). الوظائف الأساسية لعوامل النمو الموجودة في PRP [174].

الوظيفة	عامل النمو
- مكون للأوعية - مفعول للبالعات الكبيرة - محدث للانقسام الفتيلي للخلايا العصبية والميزانثيمية - يفضل إنتاج الكولاجين من النمط 1	عامل النمو المشتق من الصفائح (PDGF)
- يدعم تكون الكولاجين - يدعم الجذب الكيميائي - يفعل تكاثر الخلايا الميزانثيمية وتمايزها	عامل النمو المحول بيتا ($TGF-\beta$)

- يحرض وينظم انقسام الخلايا الميزانشيمية - يدعم الجذب الكيميائي - يحرض تمايز الخلايا	عامل نمو الخلايا المصورة للليف (FGF)
- يفعل تكاثر الخلايا الميزانشيمية وتمايزها - يفعل إنتاج الأوستيوكلاسين، الفوسفاتاز القلوية، والكولاجين من النمط 1 - يفضل الجذب الكيميائي للخلايا البطانية الوعائية	عامل النمو الشبيه بالإنسولين 1 (IGF-1)
- يدعم الجذب الكيميائي - يحرض تمايز الخلايا البطانية - يزيد نفوذية الخلايا البطانية	عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)
- يدعم الجذب الكيميائي - يحرض تمايز الخلايا البشروية - يحث على هجرة الخلايا - يحرض تشكيل النسيج الحبيبي	عامل النمو البشري (EGF)

← طريقة تحضير PRP:

توجد حالياً عدة طرائق موصوفة لقطف PRP، وتختلف المنهجيات المتبعة من ناحية: طريقة سحب الدم، وقوة الدوران، وعدد الدورات ومدة التثقيل، وأنواع المواد المفعلة للصفائح وتراكيزها، وقد تؤثر المتغيرات مثل الوقت المنقضي بين تفعيل وتطبيق البلازما الغنية بالصفائح أيضاً في النوعية والنتائج [175،168].

بعد عملية التثقيل تكون مكونات الدم مرتبة حسب الكثافة بالترتيب الآتي، من قاعدة الأنبوب إلى فم الأنبوب: السلسلة الحمراء (ذات الكثافة الأعلى)، السلسلة البيضاء (الغلالة الشهباء)، البلازما الغنية بالصفائح، والبلازما الفقيرة بالصفائح (PPP)، ذات الكثافة الأقل (شكل 4-1) [172].

وبالنسبة لخطوة التثقيل، فقد وصفت طرائق تثقيل عديدة، يمكن توزيعها إلى مجموعتين كبيرتين: تثقيل وحيد وتثقيل مزدوج، والأخير هو الأكثر استخداماً [176].

وقد بينت دراسة أجراها Nagata وزملاؤه أن تركيز الصفائح يكون أعلى بعد التثقيل المزدوج، لكن لوحظت تبدلات في شكل الصفائح، التي قد ترتبط بنقص فعالية المنتج؛ ما يجعل من الضروري توحيد البروتوكولات حسب المعدات المتوفرة [177].

في التثجيل المزدوج، تكون الدورة الأولى بطيئة تفصل الجزء البلازمي أصفر اللون الحاوي على الصفائح والكريات البيض عن الجزء الأثقل الحاوي على الكريات الحمر، ثم يُنقل هذا الجزء البلازمي الحاوي على الغلالة الشهباء (buffy coat) الغنية بالكريات البيض إلى أنبوب جديد، وتجرى الدورة الثانية السريعة التي تسمح للصفائح والكريات البيض أن تتكثف في قاعدة الأنبوب [178].

هناك طريقتان أساسيتان لتحضير PRP:

1- الطريقة المفتوحة: تتضمن التحضير المفتوح لل PRP، يتعرض فيها الدم للبيئة في منطقة العمل.

يتم فيها سحب عينة من الدم الوريدي على أنبوب يحوي مانع تخثر مثل السترات ثلاثية الصوديوم بتركيز 3.8 أو 3.2%، أو سترات الدكستروز الحامضية لتجنب تخثر العينة بعد سحبها، باستخدام رأس إبرة قياسها 21 غوج أو أكبر، وتوضع في جهاز تثجيل تقليدي لفصل PRP عن الدم، وتجرى دورة تثجيل أولى بسرعة منخفضة، لفصل مكونات الدم بحيث تترسب الكريات الحمر في أسفل الأنبوب، وتعلوها طبقة البلازما التي تنقل باستخدام ممصات أو محاقن عقيمة إلى أنبوب آخر لا يحوي مانع تخثر، ثم تجرى دورة تثجيل ثانية للأنبوب الأخير بسرعة أكبر، ما يؤدي إلى ترسب جميع الخلايا التي تكون بمعظمها من الصفائح، التي تتكثف في أسفل الأنبوب (platelet pellet) تعلوها طبقة البلازما الفقيرة بالصفائح PPP.

يتم التخلص من الثلثين العلويين من البلازما الفقيرة بالصفائح ورج الأنبوب بهدوء لنحصل على معلق (suspension) هو البلازما الغنية بالصفائح PRP.

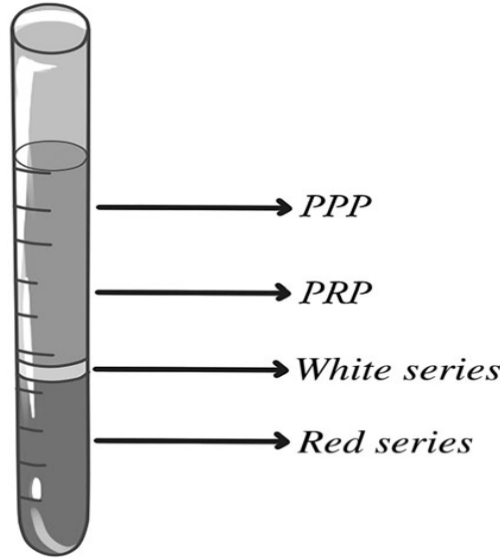
هذه الطريقة هي المفضلة في الاستخدامات الجلدية نظراً إلى تكلفتها القليلة ومحصول الصفائح الجيد، لكنها قد تحمل خطر تلوث العينة الذي يمكن تقلله بالتحضر بأدوات عقيمة وبشروط عقيمة.

2- الطريقة المغلقة: باستخدام أدوات تجارية، لا يتعرض فيها الدم أو البلازما الغنية بالصفائح للبيئة

المحيطة في أثناء عملية التحضير.

ويحدد موضع نقل المادة الطافية بعد دورة التثجيل الأولى نوع منتج PRP:

فلتحضير البلازما الغنية بالصفائح النقية (pure PRP)، ينقل الجزء الطافي مع القسم العلوي لطبقة الغلالة الشهباء إلى أنبوب عقيم آخر لإجراء دورة التثقيل الثانية، ولتحضير البلازما الغنية بالصفائح والكريات البيض (leukocyte-rich PRP) ينقل الجزء الطافي مع كامل طبقة الغلالة الشهباء وبعض الكريات الحمر إلى الأنبوب الثاني العقيم [179،180].



الشكل (4-1). تقسيم المكونات الخلوية بعد التثقيل [172]

- تحتاج الصفائح في PRP للتفعيل لإطلاق عوامل النمو، وهي تتفعل إما داخل الجسم الحي بحقنها في الأدمة في مكان الإصابة، إذ يعمل الكولاجين من النمط الأول كمفعل طبيعي للصفائح، أو يتم تفعيلها خارج الجسم باستخدام مواد كيميائية مثل كلوريد الكالسيوم، غلوكونات الكالسيوم، أو الثرومبين (إما من أصل حيواني أو بشري)، [168،178،180،181].

وقد قيمت دراسات قليلة تأثير تفعيل الصفائح في PRP، إذ أجرت إحدى الدراسات هذه المقارنة باستخدام غلوكونات الكالسيوم كمفعل، عن طريق تحديد متوسط تكاثر الخلايا (من بانيات العظم والخلايا المصورة لليف في الزجاج)؛ فلاحظوا أنه كان لـ PRP المفعلة تأثير أعلى على تكاثر الخلايا من PRP غير المفعلة، على الرغم من أن هذه النتائج لم تكن ذات دلالة إحصائية [182].

إضافةً إلى ذلك، لا توجد معلومات تحدد الوقت المحدد بين تفعيل الصفائح في PRP والتطبيق اللاحق لها لضمان أفضل فعالية للمعالجة، فبمجرد تفعيلها تطلق الصفائح 70% من العوامل في أول 10 دقائق، وبالتالي فإذا تم التفعيل، يجب أن يتم التطبيق في أسرع وقت ممكن، وسيُفقد عامل النمو المطلوب مبكراً، على عكس PRP غير المفعلة التي تسمح بنافذة أطول من الزمن لتطبيقها في وقت لاحق، وأظهرت كذلك دراسة أجراها Noh وزملاؤه أن تفعيل الصفائح قبل الحقن ليس ضرورياً لعدم وجود فروق مهمة إحصائية في الفعالية بين البلازما المفعلة وغير المفعلة [183،184].

➤ مضادات الاستطباب:

إن PRP آمنة عموماً مع وجود بعض مضادات الاستطباب المطلقة مثل نقص الصفائح الخطير (تعداد صفائح أقل من 50000/ميكرو لتر)، وسوء وظيفة الصفائح، وعدم الاستقرار الهيموديناميكي، والجمع الموضعي في مكان الحقن. أما مضادات الاستطباب النسبية فتشمل استخدام مضادات الالتهاب الستيرويدية خلال 48 ساعة قبل الإجراء، حقن الستيرويدات القشرية خلال أسبوعين قبل الإجراء، الحمى الحديثة، الخباثات، فقر الدم مع قيم هيموغلوبين أقل من 10 غ/دل، نقص الصفائح الخفيف واستهلاك التبغ [185].

الباب الثاني

منهجية البحث

وإجراءاته

الفصل الخامس: منهج البحث:

5-1- السؤال البحثي:

- هل يوجد فرق في الفعالية بين حقن البلازما الغنية بالصفائح على مدى ثلاث جلسات بفواصل ثلاثة أسابيع بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم الهيدروكينون 4%، وتطبيق كريم الهيدروكينون 4% وحده في تدبير الكلف؟

- هل العلاج محتمل من قبل المرضى؟
- هل عدد الجلسات كافٍ للحصول على نتيجة مرضية؟

5-2- الفرضية البحثية:

فرضية العدم: تعد البلازما الغنية بالصفائح علاجاً إضافياً آمناً وفعالاً في مجال الكلف ويوجد فروق مهمة إحصائية في الفعالية بين المجموعة التي عولجت بالهيدروكينون وحده والمجموعة التي أضيفت البلازما الغنية بالصفائح إلى علاجها مع الهيدروكينون

الفرضية البديلة: لا تعد البلازما الغنية بالصفائح علاجاً إضافياً آمناً وفعالاً في مجال الكلف ولا يوجد فروق مهمة إحصائية في الفعالية بين المجموعة التي عولجت بالهيدروكينون وحده والمجموعة التي أضيفت البلازما الغنية بالصفائح إلى علاجها مع الهيدروكينون

5-3- تصميم البحث:

أجريت دراسة مستقبلية عشوائية، مقارنة، غير معماة، مضبوطة بالشاهد تضمنت عدداً من مريضات الكلف المراجعات لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق، من شهر شباط من عام 2022 حتى شهر شباط من عام 2023، والموافقات على بروتوكول العلاج، مع استعداد للالتزام بالجلسات كافة، بعد التأكد من تحقيقهن معايير القبول وغياب معايير الاستبعاد.

5-4- منهجية البحث:**المواد والطرائق:****- مكان الدراسة:**

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

- مدة الدراسة:

من شهر شباط عام 2022، حتى شهر شباط 2023.

- تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معماة مضبوطة بالشاهد.

Experimental prospective non-blinded randomized controlled trial

- حجم العينة:

حُسب حجم العينة المقبول اعتماداً على الموقع www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة:

$$n_A = (\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B} \right)^2$$

وخلُص بـ 40 مريضاً.

وبلغ حجم العينة النهائي 40 مريضة استكملن الدراسة ممن يحققن معايير الدخول، وزعن عشوائياً حسب تسلسل

القدوم إلى 20 مريضة في مجموعة HQ و 20 مريضة في مجموعة PRP+HQ، وعُدَّ مستوى قيمة الدلالة

لحساب الفروق بين المجموعات الفرعية كقيمة مهمة إحصائياً.

5-5- معايير القبول:

1-مرضى الكلف بعمر 18 سنة فما فوق.

2-عدم تلقي علاج سابق بالهيدروكينون خلال الأشهر الثلاثة السابقة.

3-نفي معايير الاستبعاد.

4-موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

5-6- معايير الاستبعاد:

1-تعداد الصفيحات أقل من 50000/ميكروليتر أو متلازمة اضطراب صفيحات معروفة.

2-قيمة الهيموغلوبين أقل من 10 غ/دل.

3-عدم استقرار هيموديناميكي أو أمراض مزمنة (السكري، أخماج مزمنة، اعتلالات دموية).

4-اضطراب جلدي التهابي موضعي أو حرق شمسي أو خمج فعال في مواضع الحقن.

5-قصة استعمال متواصل لمضادات التخثر أو NSAIDS في خلال 48 ساعة من الإجراء.

6-قصة مرض أو حمى حديثة.

7-النساء الحوامل أو المرضعات.

8-تناول موانع الحمل الفموية أو الستيرويدات القشرية أو الريتينيديات الفموية.

9-فرط الحساسية المعروفة للهيدروكينون.

5-7- المنهجية المتبعة (خطة البحث):

- في الزيارة البدئية تم إطلاع المريضات على الدراسة والتأكد من توفر شروط الدراسة عند المريضة وغياب شروط الاستبعاد، وأخذ الموافقة المستنيرة، إجراء تحليل تعداد دم CBC، تحديد النمط اللوني للبشرة حسب سلم فيتزباتريك (الجدول رقم [1-5])، أخذ القصة المرضية ووضع التشخيص سريرياً، تصوير الآفات، تحديد توزع الكلف، وتقييم شدة ومساحة الآفات وفق مشعر شدة ومساحة الكلف المعدل mMASI المبين بالمعادلة في الصفحة 25، وتعبئة استمارة المريض.

الجدول رقم (5-1). تحديد الدرجة اللونية حسب سلم فيتزباتريك [186].

Fitzpatrick phototype	Phenotype
I	الجلد غير المعرض أبيض فاتح لون العينين أزرق/أخضر وجود النمشات شائع سكان شمال أوروبا/بريطانيون
II	الجلد غير المعرض أبيض لون العينين أزرق، بندقى أو بني لون الشعر أشقر، أحمر أو بني الأوروبيون، الاسكندنافيون
III	الجلد غير المعرض فاتح لون العينين بني الشعر داكن سكان وسط أوروبا وجنوبها
IV	الجلد غير المعرض بني فاتح العينان داكنتان الشعر داكن سكان حوض المتوسط، الآسيويون أو اللاتينيون
V	الجلد غير المعرض بني العينان داكنتان الشعر داكن الهنود الشرقيون، الأمريكيون الأصليون، اللاتينيون أو الأفارقة
VI	الجلد غير المعرض أسود العينان داكنتان الشعر داكن الأفارقة أو ذوو الأصول الإفريقية

ثم قسمت المريضات إلى مجموعتين عشوائياً (حسب ترتيب الزيارة إذ وضعت ذوات الترتيب الفردي في

المجموعة الأولى وذوات الترتيب الزوجي في المجموعة الثانية):

- **المجموعة الأولى (HQ)** مجموعة العلاج بالهيدروكينون 4% (20 مريضة): وضعت المريضات على كريم هيدروكينون 4% يطبق على المناطق المصابة مرة مساءً يومياً لمدة ثلاثة أشهر .
- **والمجموعة الثانية (PRP+HQ)** مجموعة PRP + هيدروكينون 4% (20 مريضة): وضعت المريضات على كريم هيدروكينون 4% يطبق على المناطق المصابة مرة مساءً يومياً لمدة ثلاثة أشهر بالتزامن مع إجراء ثلاث جلسات حقن PRP بفاصل ثلاثة أسابيع بين الجلسة والجلسة التي تليها.
- ◀ حصلنا على البلازما الغنية بالصفائح النقية (P-PRP) بطريقة التثقيب المزدوج وبمراعاة الحفاظ على شروط العقامة، إذ سُحب ما يقارب 10-15 مل من الدم الوريدي باستخدام محاقن ذات رأس إبرة 18 غوج ونقل العينة إلى أنابيب بلاستيكية تحوي سترات ثلاثية الصوديوم بتركيز 3.2% كمانع تخثر، وتُقل على دورتين باستخدام مثقلة مبردة وبدرجة حرارة 18 درجة مئوية، الدورة الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق لفصل مكونات الدم، ثم بعد ذلك أخذ الجزء البلازمي مع القسم السطحي للغلالة الشهباء ونقلها إلى أنبوب آخر جاف والتثقيب ثانية بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق، بشكل مماثل لدراسة Boparai وزملائه [16]، لكن دون تفعيل.
- وحقنت المناطق المصابة ضمن الأدمة باستخدام محاقن إنسولين مع رؤوس إبر بقياس 30 غوج، بحيث نحقن 0.1 مل لكل 1 سم² من المنطقة المصابة، بعد تطبيق كريم مخدر موضعي يحوي (ليدوكائين 2.5%، بربيلوكائين 2.5%) لمدة نصف ساعة تحت ضماد كتيتم.
- ◀ أوصيت المريضات في المجموعتين بالحماية من أشعة الشمس، بما يتضمن استعمال كريم واقٍ شمسي $SPF \geq 50$.
- ◀ وسجلت التأثيرات الجانبية في كلا المجموعتين.
- ◀ وتم توحيد المستحضر التجاري المستخدم في كلا المجموعتين فيما يخص كريم الهيدروكينون والواقي الشمسي، تجنباً للفروق في الفعالية باختلاف الشركات المصنعة.

متابعة المريضات:

بعد ذلك، تابعنا المريضات في الزيارات المتتالية: الأولى (بعد 3 أسابيع)، الثانية (بعد 6 أسابيع)، الثالثة (بعد 12 أسبوع - نقطة انتهاء العلاج)، والرابعة في الأسبوع 18 (انتهاء فترة المتابعة) لتقييم النكس. وقد أجريت جلسات حقن PRP في الزيارات الآتية: البدئية (الأسبوع 0)، والأولى (بعد 3 أسابيع)، والثانية (بعد 6 أسابيع).

وحسبنا قيمة مشعر mMASI ، في المراجعات اللاحقة عند الأسبوع 3، والأسبوع 6، والأسبوع 12، والأسبوع 18، وحددنا نسبة التحسن بمقدار الانخفاض في النسبة المئوية لمشعر mMASI، إضافة إلى تقييم التأثيرات الجانبية للمعالجة عند كل زيارة، مع محاولة أخذ الصور بالشروط ذاتها من ناحية نوع الكاميرا والأبعاد والوضعية.

حسبنا نسبة التحسن المئوية في قيمة مشعر mMASI في كل زيارة على النحو الآتي:

$[mMASI \text{ قبل العلاج} - (mMASI \text{ في الزيارة المطلوبة}) / mMASI \text{ قبل العلاج}] \times 100$

وقيمنا درجة الاستجابة حسب نسبة التحسن على النحو الآتي [11]:

- نسبة التحسن $>25\%$: استجابة ضعيفة
- نسبة التحسن 25-49%: استجابة معتدلة
- نسبة التحسن 50-74%: استجابة جيدة
- نسبة التحسن 75-100%: استجابة ممتازة

وقيمنا رضا المريضات عند نهاية فترة العلاج في الزيارة الثالثة، بتقييم المريضة للنسبة المئوية للاستفادة على النحو الآتي [11]:

- $>25\%$: غير راضٍ
- 25-49%: راضٍ بشكل جزئي
- 50-74%: راضٍ بشكل متوسط
- 75-100%: راضٍ بشكل كبير

عرفنا النكس في دراستنا بأنه عودة قيمة مشعر mMASI إلى ما كان عليه قبل بدء العلاجات، إذ قيم في الأسبوع 18، أي بعد شهر ونصف من إيقاف جميع العلاجات.

وفي النهاية درسنا العلاقة بين درجة الاستجابة وبعض المتغيرات المدروسة وهي الفئات العمرية والنمط اللوني وتوزع الكلف والمهنة.

5-8- الأجهزة والأدوات المستخدمة في البحث:

اعتمدت المقابلة مع المريضات لجمع المعلومات السريرية والسوابق كاملة، وتحديد توزع الكلف وحساب قيمة مشعر mMASI، وتدوين جميع المعلومات بشكل مفصل في استمارة المريضة في الزيارة البدئية، مع أخذ الصور الفوتوغرافية.

محاقن وأنابيب اختبار، وجهاز تنقيط (مثلة مبردة Harrier 18/80) لتحضير البلازما الغنية بالصفائح، وجميعها موجودة ضمن مخبر مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق.

محاقن إنسولين ورؤوس إبر 30 غوج وكريم مخدر موضعي (ليدوكائين 2.5%+بريلوكائين 2.5%).
لم يترتب على المريضات أية تكاليف فيما يخص جلسات البلازما الغنية بالصفائح، واقتصرت التكاليف على شراء كريم الهيدروكينون 4% والواقى الشمسي.

5-9- أخلاقيات البحث:

أُخذت موافقة المريضات على الدخول في الدراسة قبل القيام بأي إجراء، بعد إعلامهن بالمعلومات الضرورية كافة عن الوسائل العلاجية الممكنة، والتأثيرات الجانبية المتوقعة، والإجابة عن تساؤلاتهن كافة بوضوح، وإعلامهن بإمكانية الخروج من الدراسة متى شئن، وأنه لن يترتب عليهن أية تكاليف عدا كريم الهيدروكينون 4% والواقى الشمسي، وأن معلوماتهن الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستتيرة وقعت من المريضة والباحثة وهي موضحة في الملحق رقم 1.

5-10- جمع البيانات وتحليلها:

جمعت البيانات على ورقة استبيان خاصة لكل مشاركة، وأدخلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن

ثم صُدرت لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج SPSS V28.

مُثلت المتغيرات الكيفية (الاسمية) في جداول تكرارية مع نسبة مئوية ومن ثم تمثيلها باستخدام مخطط الأعمدة البسيط أو المكس.

مُثلت المتغيرات الكمية في جداول تعرض كلاً من: القيمة الدنيا، القيمة العليا، المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، ومن ثم تمثيلها باستخدام المدرج التكراري Histogram.

طريقة تحليل النتائج:

استخدمت طرائق الإحصاء الوصفي للتعبير عن البيانات وتشمل المخططات البيانية والجداول التكرارية.

طبقت بعد ذلك طرائق الإحصاء التحليلي للمقارنة بين المجموعة المرضية والشاهد بتطبيق اختبار ستودنت (T-

test) وقيم P وصولاً إلى الاستنتاجات التي نبحث عنها.

جرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

- الجداول التكرارية (Frequency Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس.

- المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar Charts) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts).

اعتمد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية (0.05) وهو المستوى المعتمد في الدراسات وبالنتيجة يمكن إعطاء القرار الإحصائي كما يلي:

○ فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين

المجموعات المدروسة.

○ أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

بعد جمع بيانات الدراسة، أجريت المعالجة الإحصائية اللازمة للبيانات، بحساب العدد والنسب المئوية، والمتوسطات الحسابية، والانحرافات المعيارية. وأجريت الاختبارات الإحصائية عند المستوى $\alpha=0.05$ إذ استخدمت الاختبارات الآتية:

- اختبار كاي التربيعي (**Chi-Square Tests**): ويستخدم لمقارنة فئات مجموعتي المعالجة، إذ استخدم في الدراسة الحالية من أجل مقارنة فئات الجنس حسب طريقة العلاج ولمقارنة الآثار الجانبية حسب طريقة العلاج.

- اختبار (**Independent T-Test**): ويستخدم لمقارنة متوسطي المتغيرات الكمية حسب مجموعتي المعالجة، إذ استخدم في الدراسة الحالية من أجل مقارنة متوسط العمر حسب طريقة العلاج ولمقارنة متوسط مدة الشكاية حسب طريقة العلاج ومقارنة متغيرات أخرى.

جميع هذه الاختبارات تعتمد على قيمة P-Value، فإذا كانت قيمة P-Value أكبر من 0.05 يعد الفرق المشاهد غير دال إحصائياً (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية مهمة) والعكس بالعكس، إذ إن أي قيمة لـ P-Value أقل من 0.05 يعد عند ذلك الفرق دال إحصائياً أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

الباب الثالث

نتائج البحث

ومناقشته

الفصل السادس: نتائج البحث والدراسة الإحصائية

بعد جمع بيانات الدراسة، أجريت المعالجة الإحصائية اللازمة للبيانات، بحساب العدد والنسب المئوية، والمتوسطات الحسابية، والانحرافات المعيارية. وأجريت الاختبارات الإحصائية عند المستوى $\alpha=0.05$ إذ استخدمت الاختبارات الآتية:

- اختبار كاي التربيعي (**Chi-Square Tests**): ويستخدم لمقارنة فئات مجموعتي المعالجة، إذ استخدم في الدراسة الحالية من أجل مقارنة فئات الجنس حسب طريقة العلاج ولمقارنة الآثار الجانبية حسب طريقة العلاج.

- اختبار (**Independent T-Test**): ويستخدم لمقارنة متوسطي المتغيرات الكمية حسب مجموعتي المعالجة، إذ استخدم في الدراسة الحالية من أجل مقارنة متوسط العمر حسب طريقة العلاج ولمقارنة متوسط مدة الشكاية حسب طريقة العلاج ومقارنة متغيرات أخرى.

تعتمد جميع هذه الاختبارات على قيمة P-Value:

- فإذا كانت قيمة P-Value أكبر من 0.05 يعد الفرق المشاهد غير دال إحصائياً (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية مهمة)
- والعكس بالعكس، إذ إن أي قيمة لـ P-Value أقل من 0.05 يعد عند ذلك الفرق دال إحصائياً أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

أجريت جميع هذه المؤشرات والاختبارات باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية SPSS V28.

أولاً: وصف العينة المدروسة:

بلغ حجم العينة النهائي 40 مريضة توزعت نحو عشوائي رقمي حسب تسلسل القдом [الأرقام الفردية للمجموعة الأولى (مجموعة الهيدروكينون HQ) والزوجية للمجموعة الثانية (مجموعة PRP+HQ)] منعاً للانحياز (20 مريضة في كل مجموعة)، أكملت المرحلة العلاجية للدراسة، وفيما يلي وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:

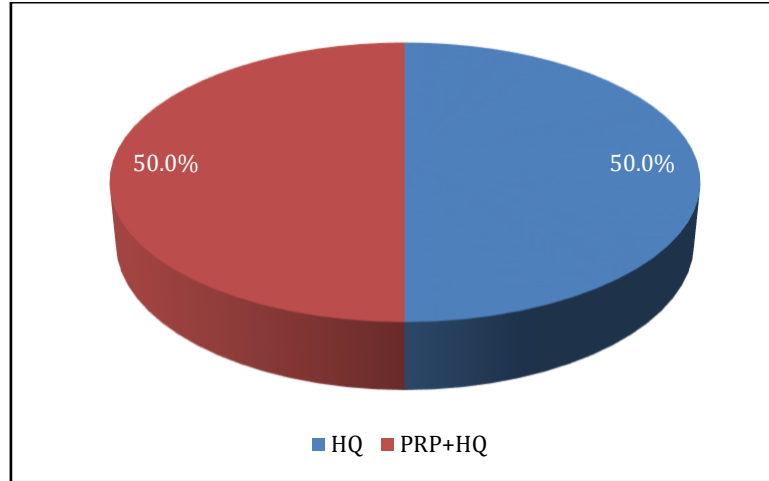
• وصف العينة حسب مجموعة العلاج:

الجدول رقم (6-1) يبين التوزيع التكراري والنسبي حسب مجموعة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	المجموعة
P-Value	Chi-Square			
0.999	0.001	50.0%	20	HQ
		50.0%	20	PRP+HQ
		100.0%	40	المجموع

توزع أفراد العينة إلى مجموعتي علاج، الأولى تلقت العلاج بالهيدروكينون HQ إذ بلغت نسبة المرضى فيها (50%)، أما المجموعة الثانية تلقت العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح مع الهيدروكينون PRP+HQ وبلغت نسبة المرضى فيها (50%)، وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.999$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد العينة حسب العلاج المستخدم (HQ – PRP+HQ) عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (6-1) يبين التوزيع النسبي حسب نوع العلاج



• وصف العينة حسب العمر:

الجدول رقم (6-2) المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

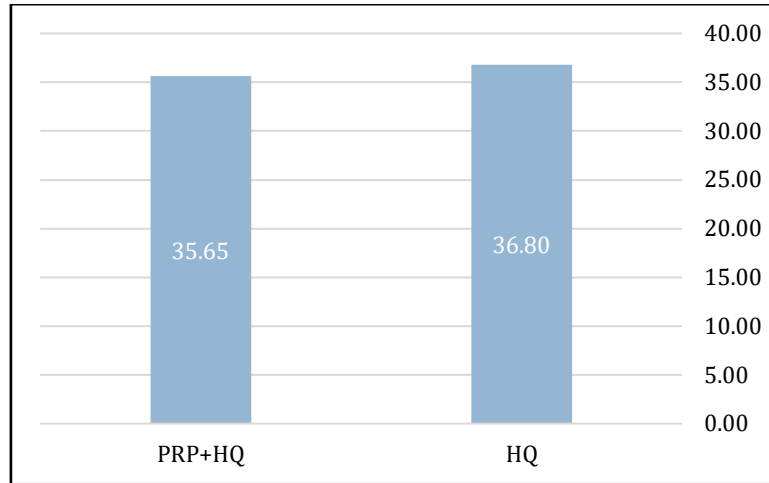
Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	العمر
P-Value	t							
0.684	0.410	53	24	9.523	36.80	20	HQ	
		52	23	8.165	35.65	20	PRP+HQ	
		53	23	8.775	36.23	40	Total	

من الجدول السابق نجد أن أفراد العينة تراوحت أعمارهم من 23 سنة إلى 53 سنة، بمتوسط (8.775 ± 36.23) سنة.

في مجموعة العلاج HQ تراوحت أعمار المرضى من 24 سنة إلى 53 سنة بمتوسط (9.523 ± 36.80) سنة، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ كان العمر بين 23 سنة و52 سنة بمتوسط (8.165 ± 35.65) سنة.

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي العلاج باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.684$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالنتيجة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (2-6) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



• وصف العينة حسب الفئات العمرية:

الجدول رقم (3-6) التوزيع التكراري والنسبي للفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الفئات العمرية وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		PRP+HQ	HQ			
0.875	0.694	12	6	6	العدد	30-21	الفئات العمرية
		30.0%	30.0%	30.0%	النسبة المئوية		
		16	9	7	العدد	40-31	
		40.0%	45.0%	35.0%	النسبة المئوية		
		9	4	5	العدد	50-41	
		22.5%	20.0%	25.0%	النسبة المئوية		
		3	1	2	العدد	60-51	
		7.5%	5.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

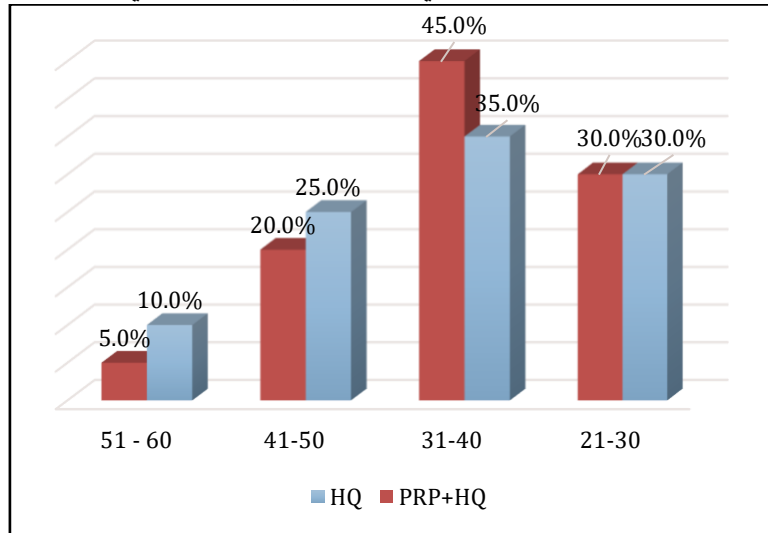
من الجدول السابق نجد أن (30%) من أفراد العينة من الفئة العمرية 20 إلى 30 سنة و(40.0%) من الفئة العمرية 31 إلى 40 سنة و(22.5%) من الفئة العمرية 41 إلى 50 سنة و(7.5%) من الفئة العمرية 51 إلى 60 سنة.

في مجموعة العلاج HQ نجد أن (30%) من الفئة العمرية 20 إلى 30 سنة و(35%) من الفئة العمرية 31 إلى 40 سنة و(25%) من الفئة العمرية 41 إلى 50 سنة و(10%) من الفئة العمرية 51 إلى 60 سنة.

في مجموعة العلاج PRP+HQ نجد أن (30%) من الفئة العمرية 20 إلى 30 سنة و(45%) من الفئة العمرية 31 إلى 40 سنة و(20%) من الفئة العمرية 41 إلى 50 سنة و(5%) من الفئة العمرية 51 إلى 60 سنة.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة للفئات العمرية باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.875$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالنتيجة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الفئات العمرية بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (3-6) التوزيع النسبي للفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج



• وصف العينة حسب المهنة:

الجدول رقم (4-6) التوزيع التكراري والنسبي للمهنة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات المهنة وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		PRP+HQ	HQ			
0.801	0.443	14	8	6	العدد	ربة منزل	المهنة
		35.0%	40.0%	30.0%	النسبة المئوية		
		15	7	8	العدد	عمل مكتبي	

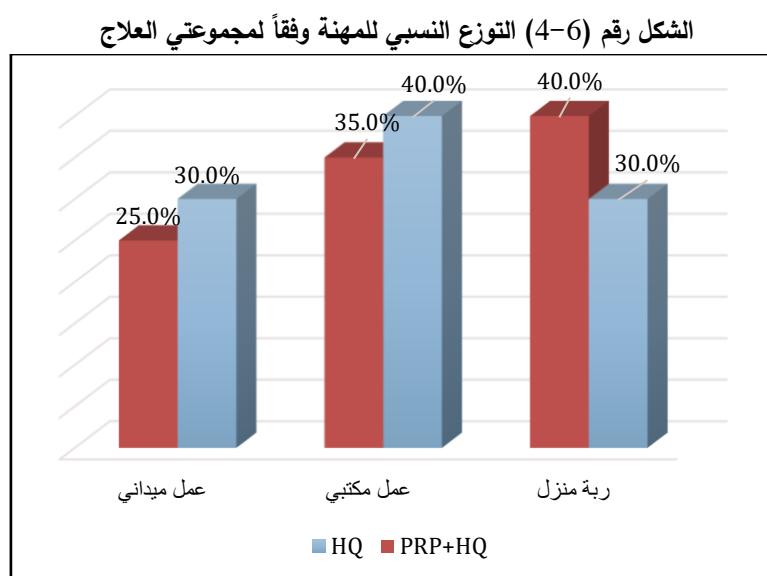
		37.5%	35.0%	40.0%	النسبة المئوية	عمل ميداني	
		11	5	6	العدد		
		27.5%	25.0%	30.0%	النسبة المئوية	المجموع	
		40	20	20	العدد		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد أن (35%) من أفراد العينة ربات منزل و(37.5%) يعملن بعمل مكتبي و(27.5%) يعملن بعمل ميداني.

في مجموعة العلاج HQ نجد أن (30%) ربات منزل و(40%) يعملن بعمل مكتبي و(30%) يعملن بعمل ميداني.

في مجموعة العلاج PRP+HQ نجد أن (40%) ربات منزل و(35%) يعملن بعمل مكتبي و(25%) يعملن بعمل ميداني.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة للمهنة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.801$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالنسبة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات المهنة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:



• وصف العينة حسب النمط اللوني حسب فيتزياتريك:

الجدول رقم (5-6) التوزيع التكراري والنسبي للنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات النمط اللوني وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		PRP+HQ	HQ			
0.749	0.578	3	2	1	العدد	II	النمط اللوني
		7.5%	10.0%	5.0%	النسبة المئوية		
		26	12	14	العدد	III	
		65.0%	60.0%	70.0%	النسبة المئوية		
		11	6	5	العدد	IV	
		27.5%	30.0%	25.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

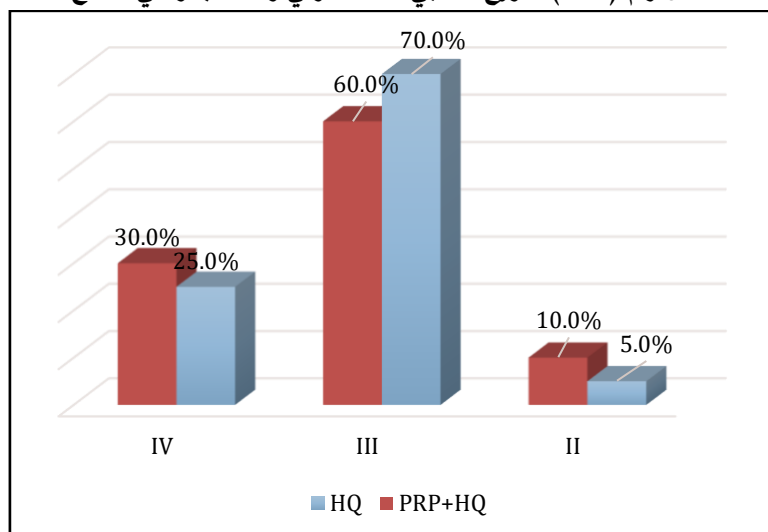
من الجدول السابق نجد أن (7.5%) من أفراد العينة من النمط اللوني II و(65.0%) من النمط اللوني III و(27.5%) من النمط اللوني IV.

في مجموعة العلاج HQ نجد أن (5.0%) من النمط اللوني II و(70.0%) من النمط اللوني III و(25.0%) من النمط اللوني IV.

في مجموعة العلاج PRP+HQ نجد أن (10.0%) من النمط اللوني II و(60.0%) من النمط اللوني III و(30.0%) من النمط اللوني IV.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة للنمط اللوني باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.749$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالنتيجة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات النمط اللوني بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (5-6) التوزيع النسبي للنمط اللوني وفقاً لمجموعي العلاج



• وصف العينة حسب توزيع الكلف:

الجدول رقم (6-6) التوزيع التكراري والنسبي لتوزيع الكلف وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات توزيع الكلف وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		PRP+HQ	HQ			
0.748	0.582	3	1	2	العدد	فكي سفلي	توزع الكلف
		7.5%	5.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		22	12	10	العدد	مركز الوجه	
		55.0%	60.0%	50.0%	النسبة المئوية		
		15	7	8	العدد	وجني	
		37.5%	35.0%	40.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

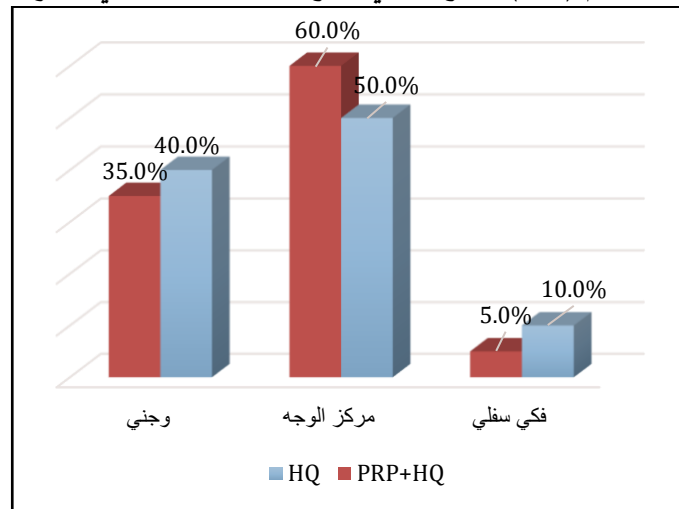
من الجدول السابق نجد أن (7.5%) من أفراد العينة كان لديهم توزيع الكلف فكي سفلي و(55%) في مركز الوجه و(37.5%) وجني.

في مجموعة العلاج HQ نجد أن (10%) كان لديهم توزع الكلف فكي سفلي و(50%) في مركز الوجه و(35%) وجني.

في مجموعة العلاج PRP+HQ نجد أن (5%) كان لديهم توزع الكلف فيها في فكي سفلي و(60%) في مركز الوجه و(35%) وجني.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لتوزع الكلف باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.748$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالنتيجة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع الكلف بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (6-6) التوزع النسبي لتوزع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج



• وصف العينة حسب m.MASI:

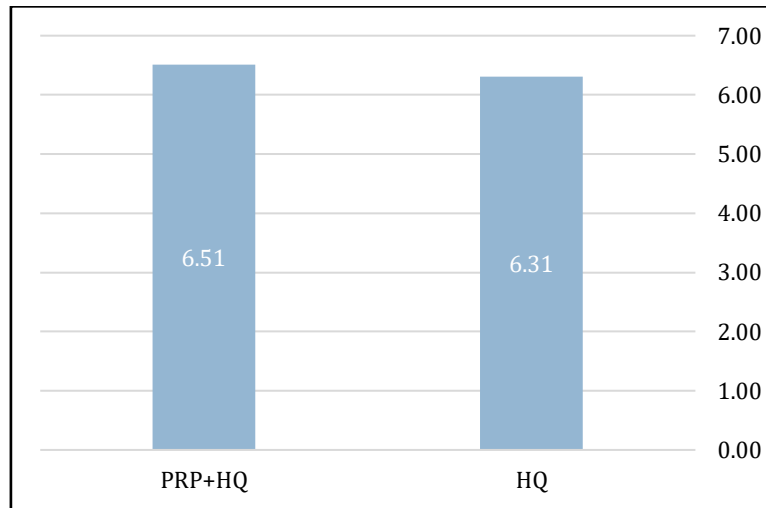
الجدول رقم (7-6) المتوسط والانحراف المعياري لـ m.MASI المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط m.MASI وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	m.MASI
P-Value	t							
0.804	-0.250	11.1	2.4	2.403	6.31	20	HQ	
		11.5	1.8	2.778	6.51	20	PRP+HQ	
		11.5	1.8	2.566	6.41	40	Total	

من الجدول السابق نجد أن قيمة m.MASI لدى أفراد العينة تراوحت من 1.8 إلى 11.5، بمتوسط (2.566 ± 6.41) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت قيمة m.MASI من 2.4 إلى 11.5، بمتوسط (2.403 ± 6.31) سنة، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت قيمة m.MASI من 1.8 إلى 11.5، بمتوسط (2.778 ± 6.51) .

وبإجراء المقارنة بين قيمة m.MASI لمجموعتي العلاج باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.804$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالنتيجة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط قيمة m.MASI عند أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ PRP+HQ -) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (6-7) متوسط m.MASI وفقاً لمجموعتي العلاج



ثانياً: نتيجة العلاج في الزيارات المتتالية:

الزيارة الأولى (بعد ثلاثة أسابيع):

• mMASI:

الجدول رقم (6-8) المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

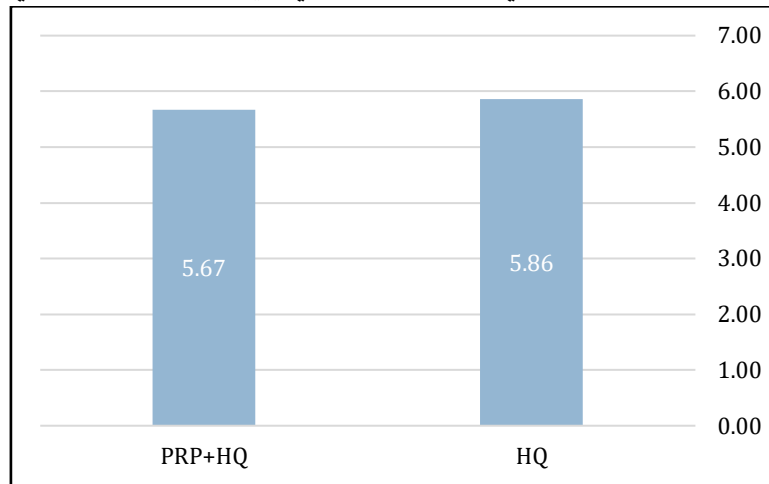
Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	m.MASI
P-Value	t							
0.799	0.257	10.2	2.4	2.171	5.86	20	HQ	
		9.7	1.8	2.383	5.67	20	PRP+HQ	
		10.2	1.8	2.252	5.76	40	Total	

في الزيارة الأولى نجد أن قيمة m.MASI لأفراد العينة تراوحت من 1.8 إلى 10.2، بمتوسط (2.252 ± 5.76) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت قيمة m.MASI من 2.4 إلى 10.2 بمتوسط (2.171 ± 5.86) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت قيمة m.MASI من 1.8 إلى 9.7 بمتوسط (2.383 ± 5.67) .

وبإجراء مقارنة قيمة m.MASI بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.799$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيمة m.MASI في الزيارة الأولى لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-8) المتوسط الحسابي لقيمة m.MASI في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج



• نسبة التحسن:

الجدول رقم (6-9) المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج

اختبار Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	نسبة التحسن
P-Value	t							
0.049	-2.048	15.8	0.0	5.850	6.37	20	HQ	
		50.0	0.0	11.367	12.22	20	PRP+HQ	
		50.0	0.0	9.402	9.29	40	Total	

في الزيارة الأولى نجد أن نسبة التحسن لأفراد العينة تراوحت من 0 إلى 50، بمتوسط (9.402 ± 9.29) ، وفي

مجموعة العلاج HQ تراوحت نسبة التحسن من 0 إلى 15.8 بمتوسط (5.850 ± 6.37) ، أما في مجموعة

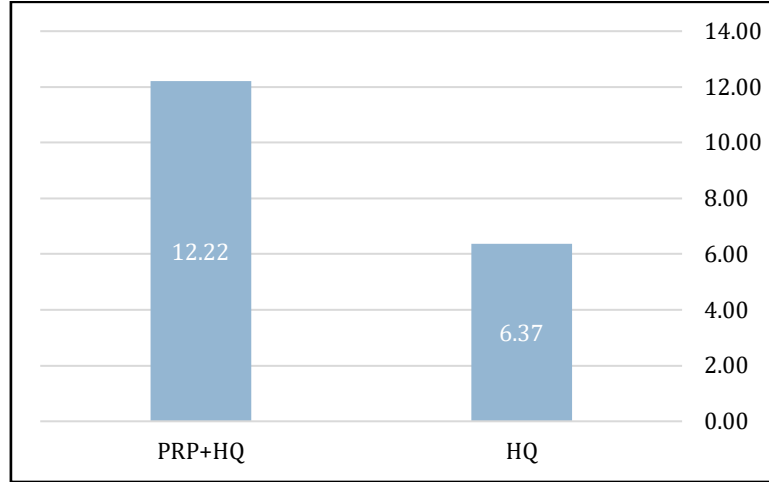
العلاج PRP+HQ تراوحت نسبة التحسن من 0 إلى 50 بمتوسط (11.367 ± 12.22) .

وبإجراء مقارنة نسبة التحسن بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى باستخدام اختبار Independent T-

Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.049$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ ، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبة التحسن في الزيارة الأولى لأفراد العينة بالنسبة

لمجموعتي العلاج (HQ - PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$.

الشكل رقم (6-9) المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج



الزيارة الثانية (بعد ستة أسابيع):

• mMASI:

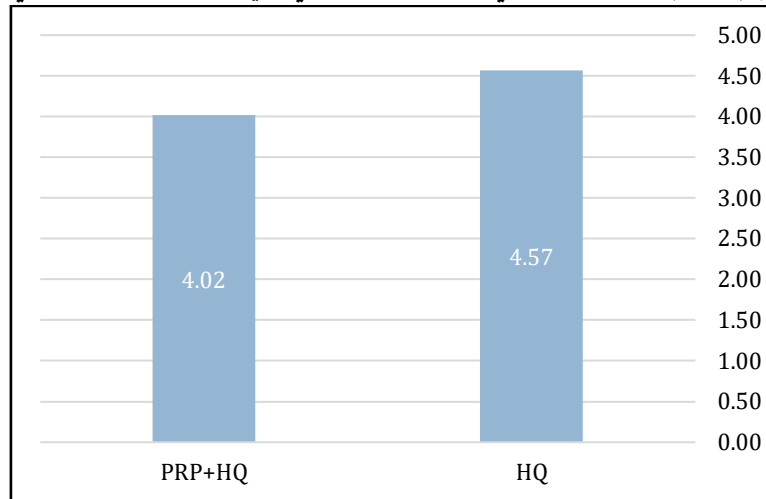
الجدول رقم (6-10) المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	m.MASI
P-Value	t							
0.365	0.916	8.7	1.8	1.812	4.57	20	HQ	
		7.6	1.2	1.982	4.02	20	PRP+HQ	
		8.7	1.2	1.895	4.29	40	Total	

في الزيارة الثانية نجد أن قيمة m.MASI لأفراد العينة تراوحت من 1.2 إلى 8.7، بمتوسط (4.29 ± 1.895) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت قيمة m.MASI من 1.8 إلى 8.7 بمتوسط (4.57 ± 1.812) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت قيمة m.MASI من 1.2 إلى 7.6 بمتوسط (4.02 ± 1.982) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة قيمة m.MASI في الزيارة الثانية باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.365$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). وبالنسبة لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيمة m.MASI في الزيارة الثانية لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-10) المتوسط الحسابي لقيمة m.MASI في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج



• نسبة التحسن:

الجدول رقم (6-11) المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	نسبة التحسن
P-Value	t							
0.001	-4.508	40.9	15.0	7.4360	27.520	20	HQ	
		58.3	22.2	9.315	39.54	20	PRP+HQ	
		58.3	15.0	10.307	33.53	40	Total	

في الزيارة الثانية نجد أن نسبة التحسن لأفراد العينة تراوحت من 15 إلى 58.3، بمتوسط (33.53 ± 10.307) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت نسبة التحسن من 15 إلى 40.9 بمتوسط (27.520 ± 10.091) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت نسبة التحسن من 22 إلى 58.3 بمتوسط (39.54 ± 9.315) .

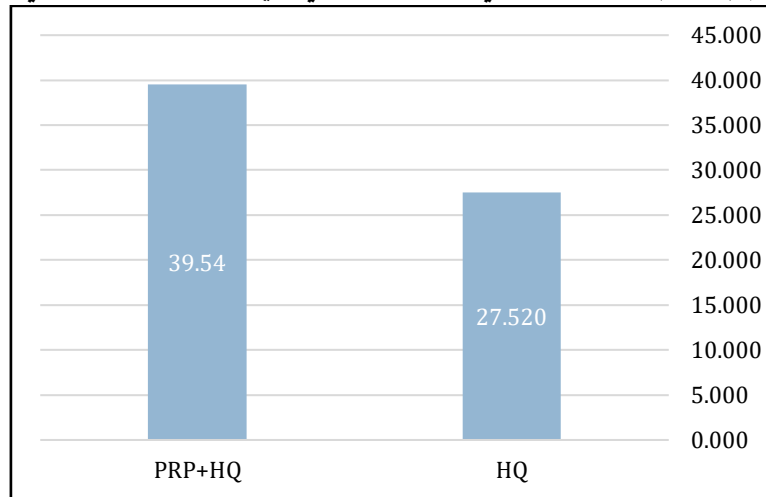
وبإجراء مقارنة نسبة التحسن بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية باستخدام اختبار Independent T-Test

نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)

وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبة التحسن في الزيارة الثانية لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي

العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-11) المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج



الزيارة الثالثة (بعد 12 أسبوع):

• mMASI:

الجدول رقم (6-12) المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

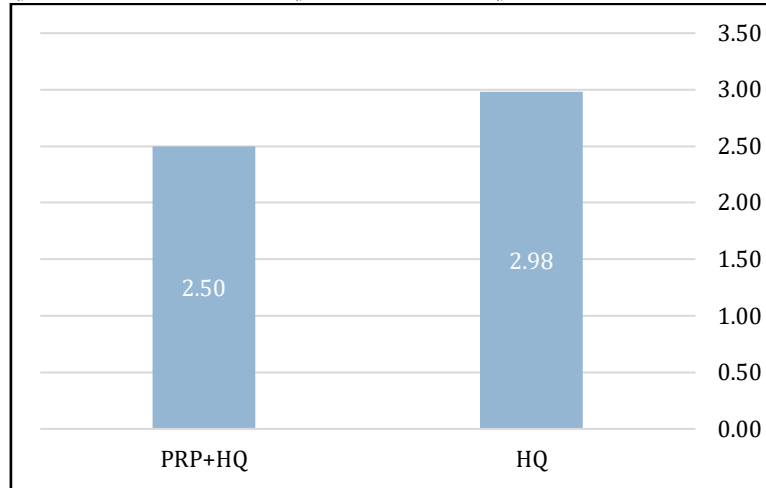
Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الثالثة وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	m.MASI
P-Value	t							
0.284	1.087	5.4	1.2	1.250	2.98	20	HQ	
		6.0	0.6	1.530	2.50	20	PRP+HQ	
		6.0	0.6	1.400	2.74	40	Total	

في الزيارة الثالثة نجد أن قيمة m.MASI لأفراد العينة تراوحت من 0.6 إلى 6.0، بمتوسط (2.74 ± 1.400) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت قيمة m.MASI من 1.2 إلى 5.4 بمتوسط (2.98 ± 1.250) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت قيمة m.MASI من 0.6 إلى 6.0 بمتوسط (2.5 ± 1.530) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة قيمة m.MASI في الزيارة الثالثة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.284$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيمة m.MASI في الزيارة الثالثة لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-12) المتوسط الحسابي لقيمة m.MASI في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج



• نسبة التحسن:

الجدول رقم (6-13) المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الثالثة وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	نسبة التحسن
P-Value	t							
0.001	-3.528	64.0	43.5	5.632	52.84	20	HQ	
		75.0	33.3	10.616	62.32	20	PRP+HQ	
		75.0	33.3	9.664	57.58	40	Total	

في الزيارة الثالثة نجد أن نسبة التحسن لأفراد العينة تراوحت من 33.3 إلى 75، بمتوسط (57.58 ± 9.664) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت نسبة التحسن من 43.5 إلى 64 بمتوسط (52.84 ± 8.552) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت نسبة التحسن من 33.3 إلى 75 بمتوسط (62.32 ± 10.616) .

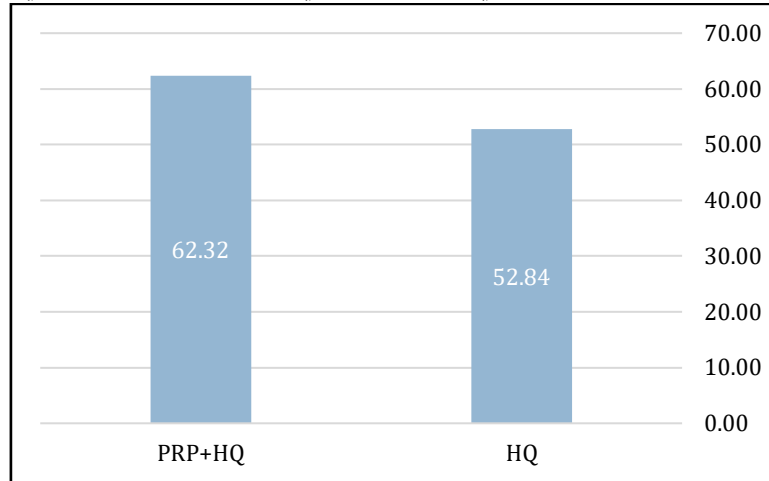
وبإجراء مقارنة نسبة التحسن بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة باستخدام اختبار Independent T-Test

نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)،

وبالنتيجة **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين نسبة التحسن في الزيارة الثالثة لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي

العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-13) المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج



الزيارة الرابعة (بعد 18 أسبوع):

• mMASI:

الجدول رقم (6-14) المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI في الزيارة الرابعة وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	m.MASI
P-Value	t							
0.404	0.844	5.7	1.2	1.372	3.15	20	HQ	
		6.0	0.6	1.685	2.74	20	PRP+HQ	
		6.0	0.6	1.531	2.95	40	Total	

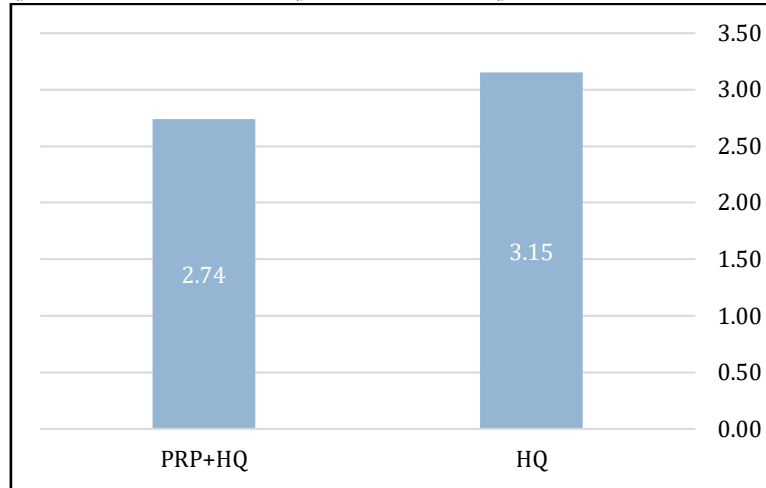
في الزيارة الرابعة نجد أن قيمة m.MASI لأفراد العينة تراوحت من 0.6 إلى 6.0، بمتوسط (2.95 ± 1.531) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت قيمة m.MASI من 1.2 إلى 5.7 بمتوسط (3.15 ± 1.372) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت قيمة m.MASI من 0.6 إلى 6.0 بمتوسط (2.74 ± 1.685) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة قيمة m.MASI في الزيارة الرابعة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.404$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيمة m.MASI في الزيارة الرابعة لأفراد العينة بالنسبة

لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-14) المتوسط الحسابي لقيمة m.MASI في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

● نسبة التحسن:

الجدول رقم (6-15) المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن في الزيارة الرابعة وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	نسبة التحسن
P-Value	t							
0.004	-3.098	60.0	34.8	6.359	50.58	20	HQ	
		75.0	31.0	10.995	59.38	20	PRP+HQ	
		75.0	31.0	9.923	54.98	40	Total	

في الزيارة الرابعة نجد أن نسبة التحسن لأفراد العينة تراوحت من 31 إلى 75، بمتوسط (54.98 ± 9.923) ، وفي مجموعة العلاج HQ تراوحت نسبة التحسن من 34.8 إلى 60 بمتوسط (50.58 ± 6.359) ، أما في مجموعة العلاج PRP+HQ تراوحت نسبة التحسن من 31 إلى 75 بمتوسط (59.38 ± 10.995) .

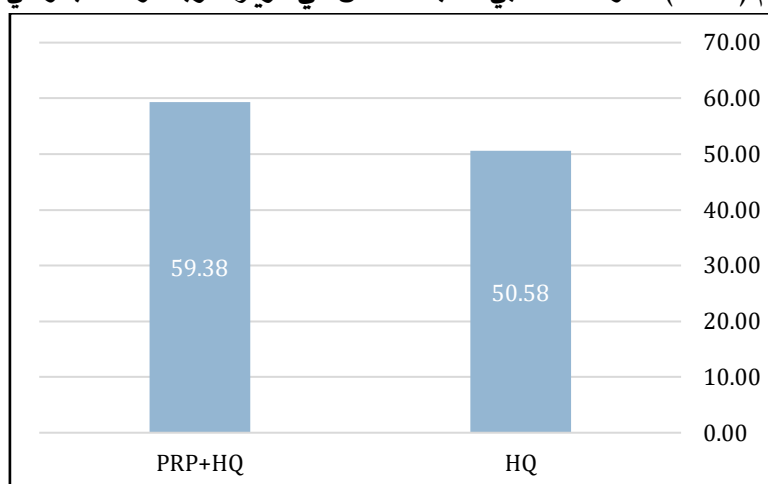
وبإجراء مقارنة نسبة التحسن بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الرابعة باستخدام اختبار Independent T-

Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.004$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha =$

0.05)، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبة التحسن في الزيارة الرابعة لأفراد العينة بالنسبة

لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-15) المتوسط الحسابي لنسبة التحسن في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج



ثالثاً: تقييم الاستجابة حسب مشعرات الدراسة:

mMASI.1

الجدول رقم (6-16) المتوسط والانحراف المعياري لقيمة m.MASI خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج

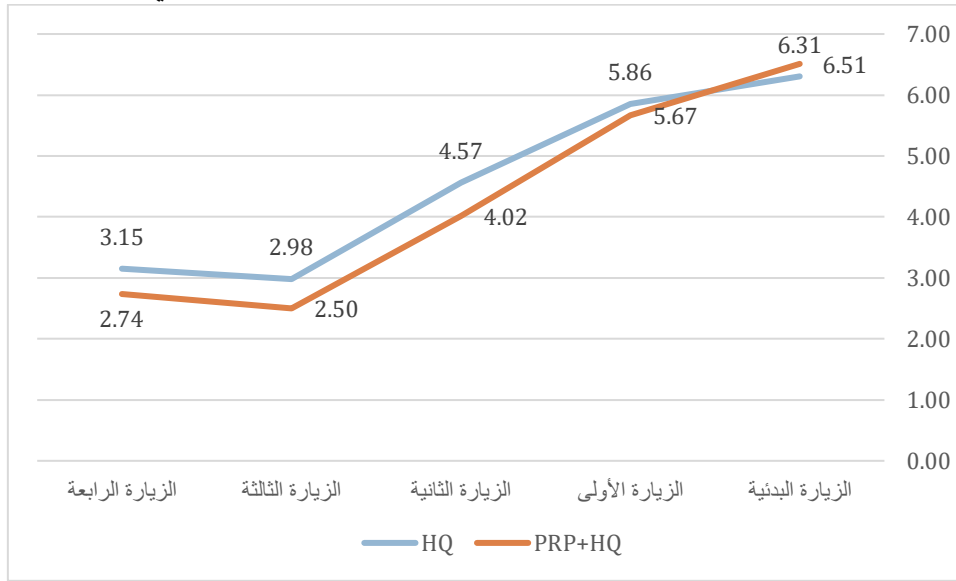
العلاج المطبق	الزيارة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	Chi-Square	P-Value
HQ	الزيارة البدئية	6.31	2.403	73.126	0.001
	الزيارة الأولى	5.86	2.171		
	الزيارة الثانية	4.57	1.812		
	الزيارة الثالثة	2.98	1.250		
	الزيارة الرابعة	3.15	1.372		
PRP+HQ	الزيارة البدئية	6.51	2.778	64.360	0.001
	الزيارة الأولى	5.67	2.383		
	الزيارة الثانية	4.02	1.982		
	الزيارة الثالثة	2.50	1.530		
	الزيارة الرابعة	2.74	1.685		

من الجدول السابق نجد:

1. HQ: بمقارنة متوسطات قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **يوجد** فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

2. PRP+HQ: بمقارنة متوسطات قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **يوجد** فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-16) متوسط قيمة m.MASI خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج



2. نسبة التحسن:

الجدول رقم (6-17) المتوسط والانحراف المعياري لنسبة التحسن خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

Independent T-Test لمقارنة نسبة التحسن خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج

العلاج المطبق	الزيارة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	Chi-Square	P-Value
HQ	الزيارة الأولى	6.37	5.850	26.457	0.001
	الزيارة الثانية	27.520	7.4360		

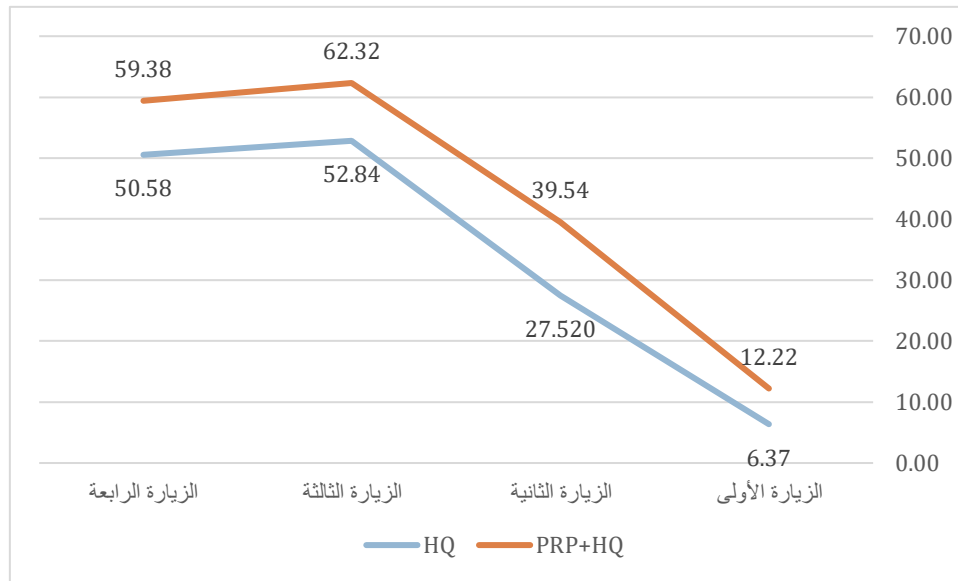
0.001	31.241	5.632	52.84	الزيارة الثالثة	
		6.359	50.58	الزيارة الرابعة	
		11.367	12.22	الأولى الزيارة	PRP+HQ
		9.315	39.54	الزيارة الثانية	
		10.616	62.32	الزيارة الثالثة	
		10.995	59.38	الزيارة الرابعة	

من الجدول السابق نجد:

1. HQ: بمقارنة متوسطات نسبة التحسن خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات نسبة التحسن خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

2. PRP+HQ: بمقارنة متوسطات نسبة التحسن خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات نسبة التحسن خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-17) المتوسط لنسبة التحسن خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج



3. درجة الاستجابة:

الجدول رقم (6-18) التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		PRP+HQ	HQ			
0.117	4.286	7	2	5	العدد	استجابة معتدلة	درجة الاستجابة
		17.5%	10.0%	25.0%	النسبة المئوية		
		30	15	15	العدد	استجابة جيدة	
		75.0%	75.0%	75.0%	النسبة المئوية		
		3	3	0	العدد	استجابة ممتازة	المجموع
		7.5%	15.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

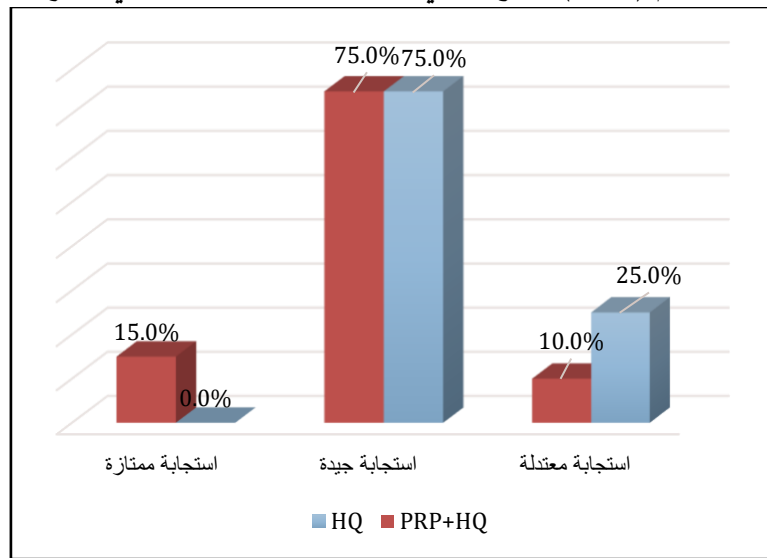
من الجدول السابق نجد أن (17.5%) من أفراد العينة لديهم استجابة معتدلة و(75%) استجابة جيدة و(7.5%) استجابة ممتازة.

في مجموعة العلاج HQ نجد أن (25%) لديهم استجابة معتدلة و(75%) استجابة جيدة و(0%) استجابة ممتازة.

في مجموعة العلاج PRP+HQ نجد أن (10%) لديهم استجابة معتدلة و(75%) استجابة جيدة و(15%) استجابة ممتازة.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لدرجة الاستجابة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.117$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة الاستجابة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (6-18) التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج



4. درجة الرضا:

الجدول رقم (6-19) التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الرضا وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الرضا وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		PRP+HQ	HQ			
0.021	9.723	3	0	3	العدد	غير راض	درجة الرضا
		7.5%	0.0%	15.0%	النسبة المئوية		
		13	4	9	العدد	راضٍ جزئياً	
		32.5%	20.0%	45.0%	النسبة المئوية		
		20	12	8	العدد	راضٍ بشكل متوسط	

		50.0%	60.0%	40.0%	النسبة المئوية	راضي بشكل كبير	المجموع
		4	4	0	العدد		
		10.0%	20.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد أن (7.5%) من أفراد العينة غير راضيات و(32.5%) راضيات جزئياً و(50%) راضيات بشكل متوسط و(10%) راضيات بشكل كبير.

في مجموعة العلاج HQ نجد أن (15%) غير راضيات و(45%) راضيات جزئياً و(40%) راضيات بشكل متوسط و(0%) راضيات بشكل كبير.

في مجموعة العلاج PRP+HQ نجد أن (0%) غير راضيات و(20%) راضيات جزئياً و(60%) راضيات بشكل متوسط و(20%) راضيات بشكل كبير.

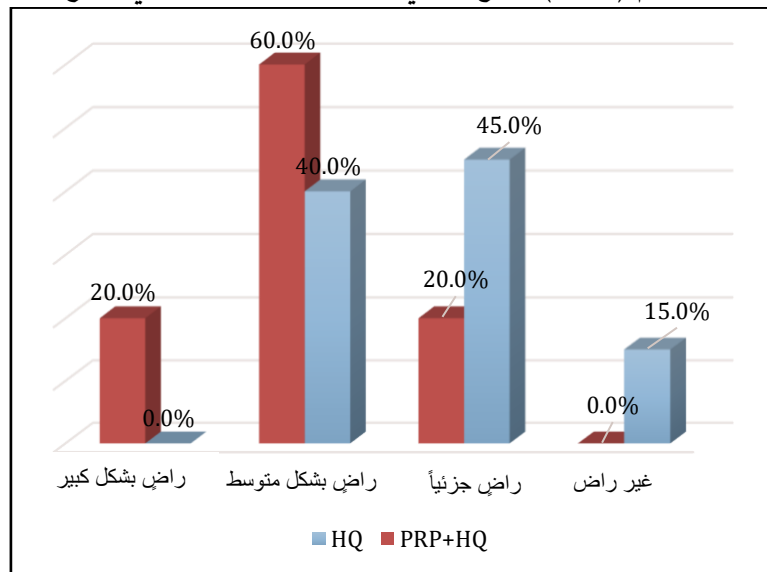
وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لدرجة الرضا باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية

الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.021$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق

ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة الرضا بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) لصالح مجموعة

PRP+HQ عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل الآتي يبين ذلك:

الشكل رقم (6-19) التوزيع النسبي لدرجة الرضا وفقاً لمجموعتي العلاج



رابعاً: الآثار الجانبية:

الجدول رقم (6-20) التوزيع التكراري والنسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		نوع العلاج		الآثار الجانبية		
P-Value	Chi-Square	PRP+HQ	HQ			
0.001	26.667	16	0	العدد	ألم عند الحقن	الآثار المتعلقة بالحقن
		80.0%	0.0%	النسبة المئوية		
-	-	0	0	العدد	وذمة	
		0.0%	0.0%	النسبة المئوية		
0.311	1.026	1	0	العدد	تقدم	
		5.0%	0.0%	النسبة المئوية		
0.001	40	20	0	العدد	حمامى تالية للحقن	
		100.0%	0.0%	النسبة المئوية		
0.723	0.125	6	5	العدد	حكة	الآثار الأخرى
		30.0%	25.0%	النسبة المئوية		
0.723	0.125	5	6	العدد	حس حرقة	
		25.0%	30.0%	النسبة المئوية		
0.548	0.36	1	2	العدد	حمامى	
		5.0%	10.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد:

الآثار الجانبية المتعلقة بالحقن (اقتصرت على مجموعة PRP+HQ):

1. ألم بالحقن: من الجدول السابق نجد أن (80%) من أفراد عينة مجموعة PRP+HQ حصل لديهم ألم بالحقن.

2. وذمة: لم يحصل وذمة لدى أي من أفراد المجموعة.

3. تقدم: من الجدول السابق نجد أن (5%) من أفراد عينة مجموعة PRP+HQ حصل لديهم تقدم.

4. حمامى تالية للحقن: من الجدول السابق نجد أن (100%) من أفراد عينة مجموعة PRP+HQ حصل لديهم حمامى تالية للحقن.

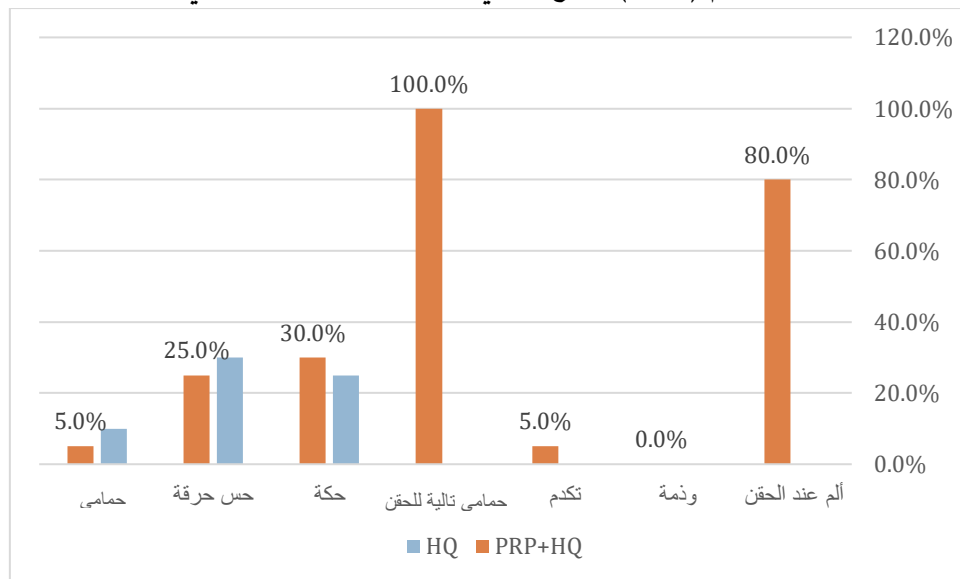
◀ الآثار الجانبية الأخرى (لوحظت في كلا المجموعتين):

1. حكة: من الجدول السابق نجد أن (25%) من أفراد عينة مجموعة HQ حصل لديهم حكة و(30%) من أفراد عينة مجموعة PRP+HQ حصل لديهم حكة، ولا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات حصول حكة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

2. حس حرقة: من الجدول السابق نجد أن (30%) من أفراد عينة مجموعة HQ حصل لديهم حس حرقة و(25%) من أفراد عينة مجموعة PRP+HQ حصل لديهم حس حرقة، ولا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات حصول حس حرقة بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

3. حمامى: من الجدول السابق نجد أن (10%) من أفراد عينة مجموعة HQ حصل لديهم حمامى و(5%) من أفراد عينة مجموعة PRP+HQ حصل لديهم حمامى، ولا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات حصول الحمامى بالنسبة لمجموعتي العلاج (HQ – PRP+HQ) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-20) التوزيع النسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي



خامساً: ارتباط النتيجة ببعض المتغيرات:

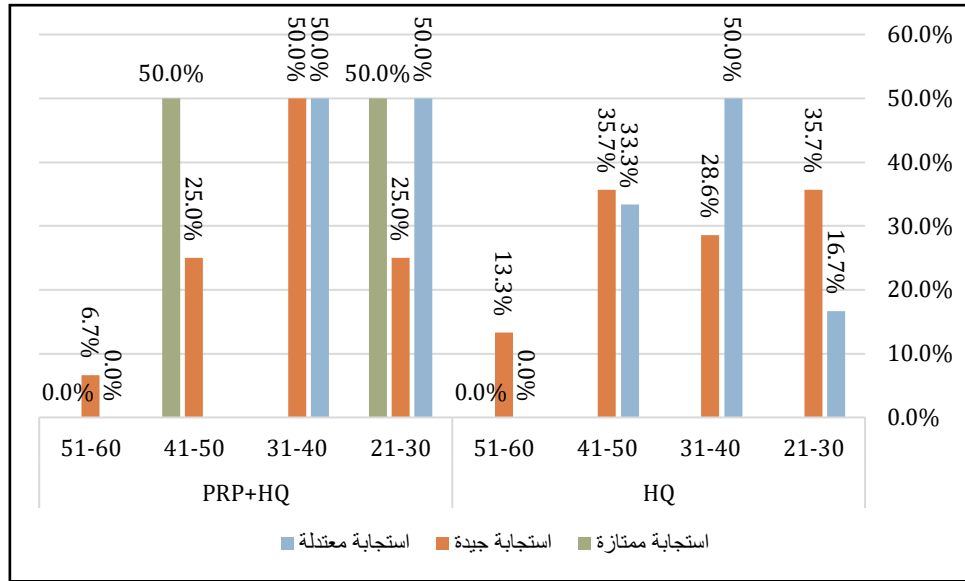
1. علاقة النتيجة بالفئات العمرية:

الجدول رقم (6-21) التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة والفئات العمرية وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة والفئات العمرية وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		Total	درجة الاستجابة (وفقاً لنسب التحسن)					
P-Value	Chi-Square		استجابة ممتازة	استجابة جيدة	استجابة معتدلة			
0.466	5.624	6	0	5	1	العدد	30-21	HQ
		30.0%	0.0%	33.3%	20.0%	النسبة المئوية		
		7	0	4	3	العدد	40-31	
		35.0%	0.0%	26.7%	60.0%	النسبة المئوية		
		5	0	4	1	العدد	50-41	
		25.0%	0.0%	26.7%	20.0%	النسبة المئوية		
		2	0	2	0	العدد	60-51	
		10.0%	0.0%	13.3%	0.0%	النسبة المئوية		
		6	1	4	1	العدد	30-21	PRP+HQ
		30.0%	33.3%	26.7%	50.0%	النسبة المئوية		
		9	0	8	1	العدد	40-31	
		45.0%	0.0%	53.3%	50.0%	النسبة المئوية		
		4	2	2	0	العدد	50-41	
		20.0%	66.7%	13.3%	0.0%	النسبة المئوية		
		1	0	1	0	العدد	60-51	
		5.0%	0.0%	6.7%	0.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد أن قيمة ($P\text{-Value} = 0.466$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة الاستجابة حسب الفئات العمرية عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-21) التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة والفئات العمرية وفقاً لمجموعتي العلاج



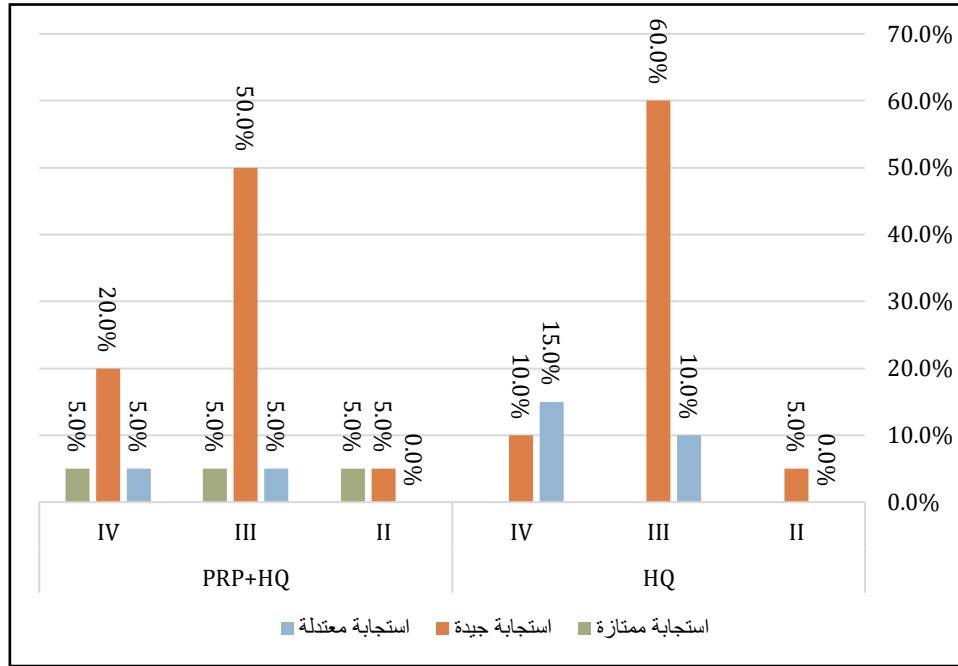
2. علاقة النتيجة بالنمط اللوني:

الجدول رقم (6-22) التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة والنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة والنمط اللوني وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		Total	درجة الاستجابة (وفقاً لنسب التحسن)					
P-Value	Chi-Square		استجابة ممتازة	استجابة جيدة	استجابة معتدلة			
0.113	7.421	1	0	1	0	العدد	II	HQ
		5.0%	0.0%	5.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		14	0	12	2	العدد	III	
		70.0%	0.0%	60.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		5	0	2	3	العدد	IV	
		25.0%	0.0%	10.0%	15.0%	النسبة المئوية		
		2	1	1	0	العدد	II	PRP+HQ
		10.0%	5.0%	5.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		12	1	10	1	العدد	III	
		60.0%	5.0%	50.0%	5.0%	النسبة المئوية		
		6	1	4	1	العدد	IV	
		30.0%	5.0%	20.0%	5.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد أن قيمة ($P\text{-Value} = 0.113$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة الاستجابة حسب النمط اللوني عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-22) التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة والنمط اللوني وفقاً لمجموعتي العلاج



3. علاقة النتيجة بتوزيع الكلف:

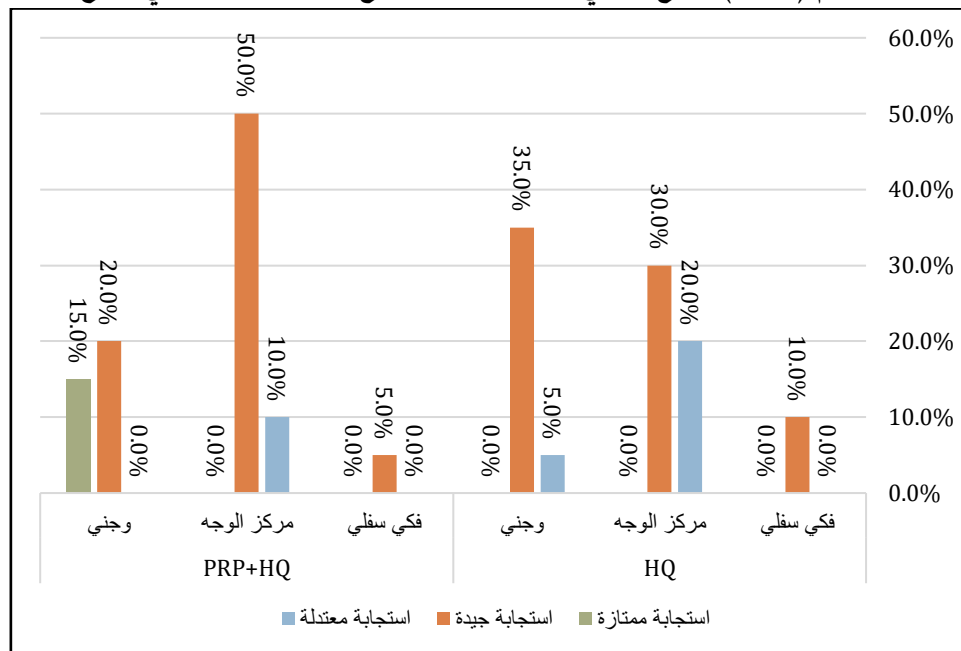
الجدول رقم (6-23) التوزيع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة وتوزيع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة وتوزيع الكلف وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		Total	درجة الاستجابة (وفقاً لنسب التحسن)					
P-Value	Chi-Square		استجابة ممتازة	استجابة جيدة	استجابة معتدلة			
0.091	8.002	2	0	2	0	العدد	فكي سفلي	HQ
		10.0%	0.0%	10.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		10	0	6	4	العدد	مركز	
		50.0%	0.0%	30.0%	20.0%	النسبة المئوية	الوجه	
		8	0	7	1	العدد	وجني	
		40.0%	0.0%	35.0%	5.0%	النسبة المئوية		
		1	0	1	0	العدد	فكي	PRP+HQ

		5.0%	0.0%	5.0%	0.0%	النسبة المئوية	سفلي
		12	0	10	2	العدد	مركز
		60.0%	0.0%	50.0%	10.0%	النسبة المئوية	الوجه
		7	3	4	0	العدد	وجني
		35.0%	15.0%	20.0%	0.0%	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد أن قيمة ($P\text{-Value} = 0.091$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05)، أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة الاستجابة حسب توزع الكلف عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-23) التوزع النسبي لدرجة الاستجابة وتوزع الكلف وفقاً لمجموعتي العلاج



4. علاقة النتيجة بالمهنة:

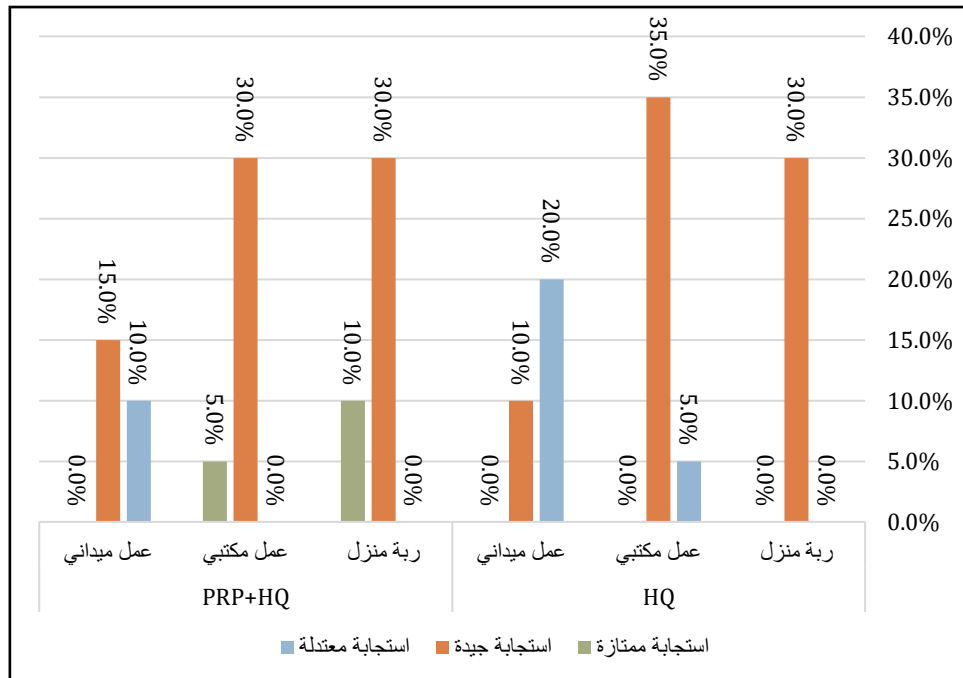
الجدول رقم (6-24) التوزع التكراري والنسبي لدرجة الاستجابة والمهنة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات درجة الاستجابة والمهنة وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		Total	درجة الاستجابة (وفقاً لنسب التحسن)					
P-Value	Chi-Square		استجابة ممتازة	استجابة جيدة	استجابة معتدلة			
0.004	15.574	6	0	6	0	العدد	ربة منزل	HQ
		30.0%	0.0%	30.0%	0.0%	النسبة المئوية		

		العدد	1	7	0	8
		النسبة المئوية	5.0%	35.0%	0.0%	40.0%
	عمل مكتبي	العدد	4	2	0	6
		النسبة المئوية	20.0%	10.0%	0.0%	30.0%
	عمل ميداني	العدد	0	6	2	8
		النسبة المئوية	0.0%	30.0%	10.0%	40.0%
	ربة منزل	العدد	0	6	1	7
		النسبة المئوية	0.0%	30.0%	5.0%	35.0%
	عمل مكتبي	العدد	2	3	0	5
		النسبة المئوية	10.0%	15.0%	0.0%	25.0%

من الجدول السابق نجد أن قيمة ($P\text{-Value} = 0.004$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (0.05)، أي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين درجة الاستجابة حسب المهنة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (6-24) التوزيع النسبي لدرجة الاستجابة والمهنة وفقاً لمجموعي العلاج



الفصل السابع: مناقشة النتائج:

إن الكلف اضطراب فرط تصبغ جلدي مكتسب شائع جداً، وبالرغم من وجود خيارات علاجية متعددة، فإن نسب نجاحها متفاوتة، وترتبط ببعض الاختلاطات مثل التخريش، وفرط التصبغ التالي وفرط التصبغ المعاوذ. حديثاً، اكتسبت البلازما الغنية بالصفائح الاهتمام في طب الجلد التجميلي بوصفها بديلاً أو علاجاً مضافاً. إذ استخدمت البلازما الغنية بالصفائح بنجاح في إعادة الشباب إلى الوجه ولعلاج اضطرابات جلدية متنوعة كالعد الشائع، الندبات، القرحات الناجمة عن أسباب مختلفة، والحاصات وخاصة الأندروجينية. إضافةً إلى ذلك، فقد سُجلت نتائج واعدة فيما يخص آليات إمرضية أخرى كما في الكلف والحروق. وإن تدبير الكلف يبقى تحدياً للعاملين في المجال الطبي، ويُركّز العلاج لتحديد العوامل المفتاحية في اصطناع الميلانين، وأغلب العلاجات المطبقة تملك تأثيرات جانبية خاصة عند الاستخدام على المدى الطويل. اقترح استخدام البلازما الغنية بالصفائح بوصفه علاجاً بديلاً، مع تأثيرات جانبية أصغر وهي مرتبطة بشكل رئيس بالحقن (علامات عابرة بعد الحقن) [14].

إن PDGF (عامل النمو المشتق من الصفائح) مرتبط بالنتائج الإيجابية التي حُصل عليها بالعلاج بالبلازما الغنية بالصفائح، لأنه يؤدي دوراً مهماً في استحداث الأوعية، اصطناع الكولاجين، ومكونات المطرق خارج الخلوي، لذلك فإن تأثير البلازما الغنية بالصفائح يحقق إصلاح النسيج بالعمل على أنواع مختلفة من الخلايا التي تتوضع في الجلد، ما يدعم تكاثرها وتمايزها.

إضافة إلى التأثير المثبط لعوامل النمو مثل TGF beta (عامل النمو المحول بيتا) و EGF (عامل النمو البشري) في عملية التملن، لذلك فإن البلازما الغنية بالصفائح من مصدر ذاتي تعد فكرة جديدة في مجال اضطراب التصبغ، وعلاجاً واعداً فعالاً مع تأثيرات جانبية أقل وفرط تصبغ معاود أقل من بقية علاجات الكلف [14].

ولذلك، توجهنا في هذه الدراسة لتقييم فعالية حقن البلازما الغنية بالصفائح في علاج الكلف.

أثبتنا في بداية دراستنا تجانس مجموعتي الدراسة من ناحية عدد المريضات، متوسط العمر، التوزيع على الفئات العمرية، توزيع الكلف، النمط اللوني للبشرة حسب سلم فيتزياتريك، المهنة، وقيمة مشعر mMASI، ومن ثم صلاحية العينة للمقارنة دون رد النتائج لاحقاً إلى الفروقات في المتغيرات السابقة.

كانت العينة كلها من الإناث، تراوحت أعمارهن بين 23 و 53 سنة بمتوسط عمر (8.775 ± 36.23) ، وكانت النسبة الأكبر (40%) تنتمي إلى الفئة العمرية [31-40] وهو ما يتوافق مع دراسة Boparai وزملائه، ومع كون الكلف أشيع عند الإناث اليافعات إلى متوسطات العمر وكون الإناث هن الأكثر مراجعة للعيادات الجلدية بهذه الشكايات [16،1].

من حيث توزيع الكلف كانت النسبة الأكبر لمركز الوجه (55%) ثم الوجني (37.5%) ثم الفكي السفلي (7.5%)، وهو ما يتوافق مع التوزيع الأشيع المعروف [27،26،3].

على عكس دراسة Tekam و Belgaumkar التي سيطر فيها الكلف ذو التوزيع الوجني [12].

من حيث المهنة وزعنا المريضات حسب نمط عملهن إلى ربّات منزل (35%)، ذوات العمل المكتبي (37.5%)، ويشمل جميع المهن التي يكون مكانها مغلقاً مع عدم وجود تعرض للشمس خلال فترات العمل، وذوات العمل الميداني (27.5%) اللواتي يكون مكان عملهن في الخارج، بما في ذلك الفلاحات والمندوبات العلميات والمهندسات المدنيات وغيرها، وذلك لدراسة أثر التعرض للشمس في فترات العمل على نتائج العلاج، وهو ما لم يدرس سابقاً ضمن الدراسات المرجعية [8-12،14،16].

من حيث النمط اللوني حسب سلم فيتزياتريك كانت أغلب المريضات من النمط اللوني III (65%) والنمط IV (27.5%) وهو ما يتوافق مع دراسة سابقة أجريت على مريضات الكلف في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق، ومع كون الكلف عموماً أشيع في هذه الأنماط اللونية [12،14].

من حيث قيمة mMASI عند بداية الدراسة فقد تراوحت من 1.8 إلى 11.5 بمتوسط (2.566 ± 6.41) ، وبلغ متوسط قيمته في مجموعة HQ (2.403 ± 6.31) ، وفي مجموعة PRP+HQ (2.778 ± 6.51) دون وجود فرق إحصائي مهم بين مجموعتي الدراسة.

لم يدرس **نمط الكلف** بسبب عدم وجود مصباح وود أو منظار الجلد ضمن الدراسة، في حين كان النمط المسيطر في دراسة Tekam و Belgaumkar هو الأدمي [12].

لاحظنا تناقص قيم **مشعر شدة ومساحة الكلف المعدل (mMASI)** في كلا المجموعتين في الزيارات المتتالية، ففي مجموعة HQ تناقص متوسط قيمة المشعر من (2.4 ± 6.31) في الزيارة البدئية إلى (1.25 ± 2.98) عند نهاية العلاج في الأسبوع 12، مع وجود فرق إحصائي مهم، وبلغ متوسط نسبة التحسن في قيمة المشعر عند نهاية العلاج في الأسبوع 12 (5.63 ± 52.84) ، وكانت الفروق مهمة إحصائياً بين متوسطات نسب التحسن خلال فترة الدراسة، مما يدل على **فعالية** العلاج بالهيدروكينون ضمن الفترة العلاجية المتبعة.

وفي مجموعة PRP+HQ تناقص متوسط قيمة المشعر من (2.778 ± 6.51) في الزيارة البدئية إلى (1.53 ± 2.5) عند نهاية العلاج في الأسبوع 12، مع وجود فرق إحصائي مهم كذلك، وبلغ متوسط نسبة التحسن في قيمة المشعر عند نهاية العلاج في الأسبوع 12 (10.616 ± 62.32) ، وكانت الفروق مهمة إحصائياً بين متوسطات نسب التحسن خلال فترة الدراسة، مما يدل على **فعالية** المشاركة العلاجية بين كريم الهيدروكينون الموضعي وحقن البلازما الغنية بالصفائح في علاج الكلف ضمن الفترة العلاجية المتبعة.

وبالمقارنة بين المجموعتين من حيث **متوسطات نسب التحسن**، تفوقت مجموعة PRP+HQ على مجموعة HQ بفارق مهم إحصائياً في جميع نقاط المتابعة ($P\text{-value} > 0.05$)، ما يدل على الفعالية العلاجية الإضافية للبلازما الغنية بالصفائح في علاج الكلف وهو ما يتوافق مع دراسة Tekam و Belgaumkar، ودراسة Bikash وزملائه [10، 12].

من ناحية **درجة الاستجابة** في مجموعة HQ لم تحقق أي من المريضات استجابة ممتازة، في حين حققت 75% منهن استجابة جيدة، و25% استجابة معتدلة؛ وفي مجموعة PRP+HQ حققت 15% من المريضات استجابة ممتازة، و75% استجابة جيدة و10% استجابة معتدلة؛ ، دون وجود فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين.

من ناحية **رضا المريض** في مجموعة **HQ** كانت 15% من المريضات غير راضيات، 45% راضيات جزئياً، 40% راضيات بشكل متوسط ولم تكن أي منهن راضية بشكل كبير؛ وفي مجموعة **PRP+HQ** لم تكن أي مريضة غير راضية عن نتيجة العلاج، في حين كانت 20% منهن راضيات جزئياً، 60% راضيات بشكل متوسط و20% راضيات بشكل كبير؛ مع فروق مهمة إحصائياً لصالح مجموعة **PRP+HQ**.

دُرست العلاقة بين درجة الاستجابة ومجموعة من المتغيرات وهي الفئة العمرية والنمط اللوني وتوزع الكلف والمهنة لمعرفة تأثير كل منها في فعالية العلاج، **إن وجدنا:**

عدم وجود فروق مهمة إحصائياً بين درجات الاستجابة في كلا المجموعتين حسب **الفئات العمرية** للمريضات ($P\text{-value}=0.466>0.05$)، في حين أظهرت دراسة Tekam و Belgaumkar استجابة أفضل عند الفئات العمرية الأصغر [12].

عدم وجود فروق مهمة إحصائياً بين درجات الاستجابة في كلا المجموعتين حسب **النمط اللوني** حسب فيتزباتريك ($P\text{-value}=0.0.113>0.05$)، وهو ما يتوافق مع دراسة Tekam و Belgaumkar [12].

عدم وجود فروق مهمة إحصائياً بين درجات الاستجابة في كلا المجموعتين حسب **توزع الكلف** (P-) ($\text{value}=0.091>0.05$)، وهو ما يتوافق مع دراسة Tekam و Belgaumkar [12].

وجود فرق إحصائي مهم بين درجات الاستجابة في كلا المجموعتين حسب **المهنة**، إذ تفوقت ربات المنازل وذوات العمل المكتبي على ذوات العمل الميداني بفارق إحصائي مهم ($P\text{-value}=0.004<0.05$)، وهو ما لم يدرس سابقاً في الدراسات المرجعية [8-14، 16].

لم نتمكن من دراسة العلاقة بين درجة الاستجابة و**نمط الكلف** لعدم قدرتنا على تحديد نمط الكلف بدقة بسبب

عدم وجود مصباح وود أو منظار الجلد ضمن معايير دراستنا، في حين تبين في دراسة Tekam

و Belgaumkar أن النمط المختلط أظهر تحسناً أفضل من النمط البشري بالمشاركة العلاجية لـ **PRP+HQ** [12].

لم يحدث نكس حسب التعريف في أي من المجموعتين بنهاية فترة المتابعة في الزيارة الرابعة في الأسبوع 18.

أي بعد مرور شهر ونصف من إيقاف جميع المعالجات، مع الالتزام بالوقاية الشمسية.

بدراسة التأثيرات الجانبية لاحظنا وجود الحكة (25% من مجموعة HQ و30% من مجموعة PRP+HQ)

وحس الحرق (30% من مجموعة HQ و25% من مجموعة PRP+HQ) والحمامي (10% من مجموعة HQ

و5% من مجموعة PRP+HQ) في كلا المجموعتين دون وجود فارق إحصائي مهم، وهي تعزى للتأثيرات

الجانبية المعروفة للهيدروكينون، وكانت جميعها خفيفة ومتحملة تراجعت خلال أيام من بدء العلاج ولم تستدع

إيقافه [70].

وبالنسبة للتأثيرات الجانبية المرتبطة بالحقن (في مجموعة PRP+HQ) لاحظنا حدوث ألم عند الحقن (80%)،

حمامي تالية للحقن (100%)، تكدم (5%)، في مجموعة PRP+HQ وكانت أيضاً خفيفة ومتحملة ولم تستدع

إيقاف المعالجة، تراجعت جميعها خلال فترة أقصاها 36 ساعة، عدا حالة التكدم تراجعت بعد 5 أيام، ولم تسجل

أي حالة حدوث وذمات بعد الحقن، وهي مشابهة للدراسات السابقة [8-12، 14، 16].

الفصل الثامن: المقارنة مع الدراسات العالمية:

8-1 دراسة Tekam و Belgaumkar [12]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Tekam و Belgaumkar:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	الهند 2018/9 إلى 2020/6
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة أحادية المركز	دراسة تجريبية على نصفي الوجه أحادية التعمية أحادية المركز
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج، أعمارهن بين 23 و 53 سنة	30 مريضاً من الذكور والإناث، أعمارهم بين 18 و 60 سنة
طريقة التشخيص	سريري	سريري + منظار الجلد
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفاصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي مع عامل حماية $50 \leq$	طبق 30 مريضاً كريم الهيدروكينون 4% على الوجه كامله، مع إجراء 4 جلسات PRP بطريقة الوخز الدقيق باستعمال الديرمان على النصف الأيمن والمحلول الملحي على الأيسر، على مدى 4 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي مع عامل حماية $30 <$
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1000 دورة/د لمدة 6 دقائق، والثانية سريعة بسرعة 2000 دورة/د لمدة 10 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	m.MASI
النتائج	- في نهاية الدراسة بلغ متوسط نسبة التحسن المئوية في مؤشر mMASI 62.32 ± 10.616) في مجموعة PRP+HQ و 52.84 ± 5.632) في مجموعة HQ بفارق مهم إحصائياً ($p < 0.05$) لصالح مجموعة PRP+HQ - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات ذوات العمل غير الميداني - التأثيرات الجانبية خفيفة ومتحملة	- في نهاية الدراسة بلغ متوسط نسبة التحسن المئوية في مؤشر mMASI (82%) في جانب الحالة و (69%) في جانب الشاهد بفارق مهم إحصائياً بين نصفي الوجه لصالح النصف الذي أضيفت جلسات PRP إلى علاجه - كانت هناك فروق مهمة إحصائياً لصالح مجموعة الحالة من ناحية درجة رضا المريض (PSS) وتقييم الطبيب الإجمالي (PGA) - كانت النتيجة مستقلة عن الجنس، النمط اللوني، توزع الكلف وعمقه ومدة الكلف - كانت النتائج أفضل في الأعمار الأصغر والنمط المختلط - التأثيرات الجانبية خفيفة وعابرة

8-2-دراسة Rout وزملائها [8]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Rout وزملائها:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	الهند 2021/11 إلى 2022/3
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث)، وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و53 سنة	20 مريضة (إناث)، أعمارهن بين 18 و50 سنة نمط لوني IV وV نمط الكلف مختلط
طريقة التشخيص	سريري	سريري + منظار الجلد
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفواصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي مع عامل حماية $50 \leq$	خضعت جميع المريضات لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 - 31 غوج بفواصل 4 أسابيع بين الجلسة والأخرى
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بسرعة 1600 دورة/د لمدة 6 دقائق، والثانية سريعة بسرعة 2000 دورة/د لمدة 5 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	m.MASI، منظار الجلد
النتائج	- في مجموعة PRP+HQ انخفض متوسط قيمة مشعر mMASI من 6.51 في بداية الدراسة إلى 2.5 بعد 12 أسبوع، مع فروق مهمة إحصائياً عن نقطة البدء. - في نهاية الدراسة بلغت نسبة التحسن المئوية في مشعر mMASI (10.616 ± 62.32) في مجموعة PRP+HQ و (5.632 ± 52.84) في مجموعة HQ يفارق مهم إحصائياً لصالح مجموعة PRP+HQ - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات ذوات العمل غير الميداني - لا نكس في التقييم بعد شهر ونصف من نهاية الدراسة - التأثيرات الجانبية خفيفة ومنتحلة	- انخفض متوسط قيمة مشعر m.MASI من 7.52 في بداية الدراسة إلى 3.04 بعد 12 أسبوع، مع فروق مهمة إحصائياً في قيم المشعر بين كل زيارة وبداية الدراسة. - بالتقييم بمنظار الجلد لوحظ تراجع النموذج الشبكي الكاذب في التوزع القوسي في الأسبوع الرابع، وفي النقط والكريات في الأسبوع 12، تناقص عدد الشعريات المتوسعة وازداد الصفاء حول الجريبات بشكل مهم إحصائياً بنهاية المعالجة - أظهر تقييم الطبيب الإجمالي ودرجة رضا المريض تحسناً ملحوظاً - لا نكس في التقييم بعد 3 أشهر من نهاية الدراسة - التأثيرات الجانبية خفيفة ومنتحلة

8-3- دراسة Bikash وزملائه [10]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Bikash وزملائه
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	الهند 2022
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية عشوائية مضبوطة بالشاهد على نصفي الوجه
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و53 سنة	30 مريضاً أعمارهم 18 فما فوق
طريقة التشخيص	سريري	سريري
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفاصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واق شمسي مع عامل حماية ≥ 50	طبق 30 مريضاً كريم الهيدروكينون 4% على الوجه كامله، مع إجراء 3 جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 31 غوج على أحد نصفي الوجه، والمحلول الملحي على النصف الآخر بفاصل شهر بين الجلسة والأخرى
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بسرعة 1400 دورة/د لمدة 10 دقائق، والثانية سريعة بسرعة 3500 دورة/د لمدة 10 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	MASI
النتائج	- انخفض متوسط مشعر m.MASI من 6.51 إلى 2.5 في مجموعة PRP+HQ (نسبة التحسن 62.32%) ومن 6.31 إلى 2.98 في مجموعة HQ (نسبة التحسن 52.84%)، دون فروق مهمة إحصائياً في قيم المشعر بين المجموعتين، مع فروق مهمة في متوسط نسبة التحسن بين المجموعتين لصالح PRP+HQ - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزيع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات ذوات العمل غير الميداني - لا نكس في التقييم بعد شهر ونصف من نهاية الدراسة - التأثيرات الجانبية خفيفة ومتحملة	- انخفض متوسط قيمة مشعر MASI لنصف الوجه في مجموعة PRP+HQ من 3.16 في بداية الدراسة إلى 1.67 في نهايتها، وفي مجموعة HQ من 2.96 إلى 2.05، دون فروق مهمة إحصائياً في قيم المشعر بين المجموعتين - 40% من مجموعة PRP+HQ و3.3% من مجموعة HQ حققوا نسبة تحسن من 51% إلى 75% بفروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين لصالح مجموعة PRP+HQ - لا نكس في التقييم بعد 3 أشهر من نهاية الدراسة - التأثيرات الجانبية خفيفة ومتحملة

8-4-دراسة Gamea وزملائه [11]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Gamea وزملائه:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	مصر
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية عشوائية
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و 53 سنة	40 مريضة (إناث) تراوحت أعمارهن بين 32 و 58 سنة
طريقة التشخيص	سريري	سريري + منظار الجلد
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفواصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي عامل حماية ≥ 50	طبقت 20 مريضة حمض الترانيكساميك 5% ضمن كريم ذي أساس ليبوزومي مرتين يومياً، وخضعت 20 مريضة لأربع جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 32 غوج بفواصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى، إضافة إلى تطبيق حمض الترانيكساميك 5%، كلاهما لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطبقة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بسرعة 2000 دورة/د لمدة 3 دقائق، والثانية سريعة بسرعة 5000 دورة/د لمدة 5 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	m.MASI
النتائج	- انخفض متوسط قيمة مشعر mMASI من 6.31 إلى 2.98 في مجموعة HQ (نسبة التحسن 52.84%)، ومن 6.51 إلى 2.5 في مجموعة PRP+HQ (نسبة التحسن 62.32%)، مع فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين من ناحية نسبة التحسن ورضا المريض لصالح PRP+HQ - لم يكن هناك فروق مهمة إحصائياً في درجة الاستجابة بين المجموعتين - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزيع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات ذوات العمل غير الميداني - التأثيرات الجانبية خفيفة ومتحملة	- في نهاية الدراسة انخفض متوسط قيمة مشعر mMASI من 11.7 إلى 4.8 في مجموعة الترانيكساميك، ومن 12.1 إلى 3.6 في مجموعة الترانيكساميك و PRP، مع فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين من ناحية نسبة التحسن ودرجة الاستجابة ورضا المريض لصالح مجموعة الترانيكساميك و PRP - كلا المجموعتين حققتا تحسناً بفروق مهمة إحصائياً عن نقطة البدء - التأثيرات الجانبية خفيفة ومتحملة

8-5-دراسة Sirithanabadeekul وزملائه [14]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Sirithanabadeekul وزملائه:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	تاييلاند 2016/11 إلى 2017/2
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية عشوائية مضبوطة بالشاهد على نصفي الوجه أحادية التعمية
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و53 سنة	10 مريضات تراوحت أعمارهن بين 33 و58 سنة نمط الكلف مختلط
طريقة التشخيص	سريري	سريري
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفواصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي عامل حماية 50	خضعت المريضات لـ 4 جلسات حقن PRP ضمن الأدمة في أحد نصفي الوجه مقابل حقن محلول ملحي في النصف الآخر (الشاهد) بفواصل أسبوعين بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم واقٍ شمسي عامل حماية 50
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورة واحدة بسرعة 3200 دورة/د لمدة 4 دقائق باستخدام (YCELLBIO Kit®)
طريقة المتابعة	m.MASI	m.MASI, Mexameter, Antera
النتائج	- انخفض متوسط مشعر m.MASI من 6.51 إلى 2.5 في مجموعة PRP+HQ (نسبة التحسن 62.32%) ومن 6.31 إلى 2.98 في مجموعة HQ (نسبة التحسن 52.84%)، مع فروق مهمة إحصائياً في متوسط نسبة التحسن بين المجموعتين لصالح PRP+HQ - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات ذوات العمل غير الميداني - التأثيرات الجانبية خفيفة ومتحملة تراجعت عفوياً بعد عدة أيام	- انخفض متوسط مشعر m.MASI من 4.92 إلى 3.5 بنسبة تحسن 28.9% في مجموعة الحالة، ومن 4.98 إلى 4.53 بنسبة تحسن 9% في مجموعة الشاهد، مع فروق مهمة إحصائياً بين نصفي الوجه لصالح النصف الذي أضيفت جلسات PRP إلى علاجه من ناحية التحسن في قيمة mMASI ومستويات الميلانين المقاسة عن طريق Antera ورضا المريض - لا فروق مهمة في مناسب الحماى والميلانين المقاسة عن طريق Mexameter - التأثيرات الجانبية كانت خفيفة تراجعت عفوياً بعد عدة أيام

8-6-دراسة Abd Elraouf وزملائها [9]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Abd Elraouf وزملائها:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	مصر
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية على نصفي الوجه أحادية التعمية
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و 53 سنة	40 مريضاً (نكر واحد و 39 من الإناث) تراوحت أعمارهم بين 28 و 52 سنة نمط لوني III و IV
طريقة التشخيص	سريري	سريري مصباح وود ومنظار الجلد لتحديد نمط الكلف
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفواصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي عامل حماية ≥ 50	خضع المرضى لـ 3 جلسات حقن PRP ضمن الأدمة في أحد نصفي الوجه مقابل حقن حمض الترانزيكساميك بتركيز 4 مغ/مل في النصف الآخر بفواصل 4 أسابيع بين الجلسة والأخرى مع تطبيق كريم واقٍ شمسي واسع الطيف عامل حماية فوق 30
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 3000 دورة/د لمدة 7 دقائق، والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 5 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	m.MASI منظار الجلد
النتائج	- انخفض متوسط قيمة المشعر من 6.31 إلى 2.98 في مجموعة HQ (نسبة التحسن 52.84%)، ومن 6.51 إلى 2.5 في مجموعة PRP+HQ (نسبة التحسن 62.32%) - في نهاية الدراسة حقق كلا العلاجين تحسناً في قيمة mMASI بفروق مهمة إحصائياً عن الخط القاعدي، وفروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين لصالح PRP+HQ - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - لا فروق مهمة من ناحية التأثيرات الجانبية بين المجموعتين - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات نوات العمل غير الميداني	- انخفض متوسط قيمة المشعر من 4.59 إلى 2.49 في مجموعة الترانزيكساميك (نسبة التحسن 45.67%)، ومن 4.72 إلى 2.17 في مجموعة PRP (نسبة التحسن 53.66%) - في نهاية الدراسة حقق كلا العلاجين تحسناً في قيمة mMASI بفروق مهمة إحصائياً عن الخط القاعدي، وفروق مهمة إحصائياً بين نصفي الوجه لصالح PRP - لم يكن هناك فروق مهمة إحصائياً من ناحية التأثيرات الجانبية ورضا المريض - بمنظار الجلد لوحظ انخفاض مهم في البنى التصبغية والحمامى وعدد الشعريات المتوسعة في كلا الجانبين المعالجين

7-8-دراسة Mumtaz وزملائها [13]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Mumtaz وزملائها:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	باكستان 2019/10 إلى 2020/4
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية غير عشوائية
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و 53 سنة	64 مريضاً (32 في كل مجموعة) تراوحت أعمارهم بين 20 و 40 سنة
طريقة التشخيص	سريري	سريري مصباح وود
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفواصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واقٍ شمسي عامل حماية ≥ 50	خضع المرضى في كلا المجموعتين لـ 4 جلسات حقن ضمن الأدمة (بفاصل 4 أسابيع (إحدى المجموعتين بحمض الترانليكساميك بتركيز 4 مغ/مل والأخرى PRP)
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 3000 دورة/د لمدة 7 دقائق، والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 5 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	MASI
النتائج	- في مجموعة PRP+HQ انخفض متوسط مشعر mMASI من 6.51 إلى 2.5 في الأسبوع 12، وفي مجموعة HQ انخفض من 6.31 إلى 2.98 في الأسبوع 12، دون فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين في حين بلغ متوسط نسبة التحسن المئوية في مشعر mMASI (10.616 ± 62.32) في مجموعة PRP+HQ و (5.632 ± 52.84) في مجموعة HQ في الأسبوع 12 بفارق مهم إحصائياً لصالح مجموعة HQ+PRP - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات نوات العمل غير الميداني	- في مجموعة PRP، انخفض متوسط مشعر MASI من 29.84 إلى 12.81 في الأسبوع 12، و 8.72 في الأسبوع 24، وفي مجموعة الترانليكساميك من 29.56 إلى 18.38 في الأسبوع 12 و 14.97 في الأسبوع 24 - تفوقت مجموعة PRP على مجموعة الترانليكساميك بفروق مهمة إحصائياً

8-8-دراسة Boparai وزملائه [16]:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Boparai وزملائه:
مكان الدراسة وزمانها	سورية 2022/2 إلى 2023/2	الهند
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة	دراسة تجريبية
حجم العينة ووصفها	40 مريضة (إناث) وزعن عشوائياً بالتساوي على مجموعتي العلاج أعمارهن بين 23 و 53 سنة	30 مريضاً
طريقة التشخيص	سريري	سريري
طريقة الدراسة	طبقت 20 مريضة كريم الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، وخضعت 20 مريضة لثلاث جلسات حقن PRP ضمن الأدمة باستعمال رأس إبرة 30 غوج بفاصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى إضافة إلى تطبيق الهيدروكينون 4% لمدة 3 أشهر، مع تطبيق كريم واق شمسي عامل حماية ≥ 50	خضع المرضى لـ 3 جلسات PRP بفاصل 3 أسابيع بين الجلسة والأخرى، بتقنية الوخز الدقيق باستخدام الديرمارولر (قياس الإبرة 1.5 مم) مع الحماية الصارمة من أشعة الشمس
طريقة تحضير PRP	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق	دورتان الأولى بطيئة بسرعة 1500 دورة/د لمدة 10 دقائق والثانية سريعة بسرعة 4000 دورة/د لمدة 10 دقائق
طريقة المتابعة	m.MASI	MASI
النتائج	- في مجموعة PRP+HQ انخفض متوسط مشعر mMASI من 6.51 في بداية الدراسة إلى 2.5 بعد 12 أسبوع، مع فروق مهمة إحصائياً عن نقطة البدء. وحققت 75% من المريضات نسبة تحسن من 50% إلى >75%، و 15% نسبة تحسن <75%، و 10% نسبة تحسن من 25% إلى >50% - يوجد فروق مهمة في درجة رضا المريض لصالح مجموعة PRP+HQ - كانت النتيجة مستقلة عن النمط اللوني، توزيع الكلف والفئة العمرية - كانت النتائج أفضل لدى المريضات نوات العمل غير الميداني - الآثار الجانبية خفيفة وعابرة	- انخفض متوسط مشعر MASI من 12.73 في بداية الدراسة إلى 6.74 بعد 12 أسبوع بفارق مهم إحصائياً - حقق 60% من المرضى نسبة تحسن من 50% إلى >75%، و 30% نسبة تحسن من 25% إلى >50%، و 10% نسبة تحسن من 25% إلى >50% - الآثار الجانبية خفيفة وعابرة

الفصل التاسع: الخلاصة والمحددات والتوصيات:

9-1- الخلاصة:

يمكن اعتماد حقن البلازما الغنية بالصفائح كعلاج داعم وآمن وفعال في تحسين شدة الكلف خاصة عندما تتم مشاركتها مع تطبيق الهيدروكينون. هذا وتعد الوقاية من أشعة الشمس عاملاً أساسياً في الاستجابة على العلاج.

9-2- محددات الدراسة:

- كون الدراسة وحيدة المركز.
- حجم العينة صغير نسبياً.
- غياب التعمية في الدراسة.
- كون المشعر المستخدم يعتمد على تقدير الطبيب.
- عدم استخدام مصباح وود أو منظار الجلد لتقييم نمط الكلف بشكل أكثر دقة.
- عدم وجود معيار موثوق لتأكيد التشخيص وتقييم التغيرات على المستوى الدقيق كالخزعة النسيجية وجهاز Mexameter.

9-3- التوصيات:

- إضافة حقن البلازما الغنية بالصفائح إلى البروتوكول العلاجي المتبع في علاج الكلف يحسن النتائج بصورة ملحوظة، مع الأخذ بعين الاعتبار أن إجراءاتها ضمن مخابر أو مشافي مجهزة بالأدوات اللازمة قد يحمل بعض الأعباء الاقتصادية على المرضى.

- التأكيد على فكرة شرح طبيعة الكلف للمريض من ناحية كونه حالة مزمنة تميل للنكس وعدم الشفاء بشكل كامل باختلاف العلاجات المطبقة، وذلك لجعل توقعات المريض منطقية ورضاه أكبر عن العلاج.
- وتبقى الوقاية من تطور الكلف هي الإجراء الأكثر أهمية إذ قد تحمل أغلب العلاجات إمكانية حصول تأثيرات جانبية إلى جانب عدم تحقيقها للشفاء الكامل.
- إجراء دراسات لاحقة ذات حجم عينة أكبر وفترة متابعة أطول، مع إمكانية زيادة عدد الجلسات المطبقة لتعزيز النتائج.
- إدخال مصباح وود أو منظار الجلد لتقييم عمق الكلف ونمطه وتأثيره في النتائج.
- إجراء دراسات متعددة المراكز، لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها.
- إجراء دراسات للوصول إلى معيار موثوق لتحديد النمط النسيجي للكلف قبل البدء بالمعالجة للتنبؤ بالنتائج العلاجية وتفسير حالات الكلف المعندة على العلاجات.
- إجراء دراسات أعمق بخصوص آلية تأثير البلازما الغنية بالصفائح على المستوى الدقيق، من حيث تأثيرها في البشرة والأدمة وفعالية الخلايا الميلانينية.
- الوصول إلى بروتوكول موحد لتحضير البلازما الغنية بالصفائح يضمن الشروط المثلى لتحقيق أفضل النتائج.

حالات سريرية:

◀ حالة سريرية 1:



الشكل رقم (9-1). صورة لمریضة من مجموعة HQ قبل وبعد العلاج

◀ حالة سريرية 2:



الشكل رقم (9-2). صورة لمریضة من مجموعة HQ قبل وبعد العلاج

◀ حالة سريرية 3:



الشكل رقم (9-3). صورة لمریضة من مجموعة PRP+HQ قبل وبعد العلاج

◀ حالة سريرية 4:



الشكل رقم (4-9). صورة لمريضة من مجموعة PRP+HQ قبل وبعد العلاج

المراجع:

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. "Disorders of Hyperpigmentation," in *Dermatology*, 5th ed., China: Elsevier, 2024, pp. 1129–1132.
2. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(6):698–710.
3. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(2):96–101.
4. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648–660.
5. Kim DS, Park SH, Park KC. Transforming growth factor- β 1 decreases melanin synthesis via delayed extracellular signal-regulated kinase activation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(8):1482–1491.
6. Yun WJ, Bang SH, Min KH, Kim SW, Lee MW, Chang SE. Epidermal growth factor and epidermal growth factor signaling attenuate laser-induced melanogenesis. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1903–1911.
7. Cayırlı M, Çalışkan E, Açıkgöz G, Erbil AH, Ertürk G. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment. *Ann Dermatol*. 2014;26(3):401–402.
8. Rout A, Mani S, Bala N. Intradermal Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Melasma: A Clinical and Dermoscopic Evaluation in Dark Skin. *J Cutan Aesthet Surg*. 2023;16(4):300–305.
9. Abd Elraouf IG, Obaid ZM, Fouda I. Intradermal injection of tranexamic acid versus platelet-rich plasma in the treatment of melasma: a split-face comparative study. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(6):1763–1770.
10. Bikash C, Sarkar R, Relhan V, Singh S. Role of Platelet-Rich Plasma Therapy as an Adjuvant in Treatment of Melasma. *Dermatol Surg*. 2022;48(4):429–434.
11. Gamea MM, Kamal DA, Donia AA, Hegab DS. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous

- platelet rich plasma for treatment of melasma. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):798–804.
12. Tekam PS, Belgaumkar VA. Combination of autologous platelet rich plasma and hydroquinone 4% is more effective than hydroquinone alone in treatment of melasma: A split-face comparative study. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15761.
 13. Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Rafique S. Comparing the Efficacy of Platelet-rich Plasma (PRP) versus Tranexamic Acid (4mg/mL) as Intradermal Treatments of Melasma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(5):502–505.
 14. Sirithanabadeekul P, Dannarongchai A, Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(6):1321–1327.
 15. Ruccia F, Zoccali G, Cooper L, Rosten C, Nduka C. A three-dimensional scar assessment tool for keloid scars: Volume, erythema and melanin quantified. *Skin Res Technol.* 2021;27(6):1007–1016.
 16. Boparai AS, Bhale G, Brar S. Evaluation of therapeutic outcome of transepidermal administration of platelet-rich plasma with microneedling in melasma. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14358.
 17. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD003583. Published 2010 Jul 7.
 18. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1254–1262.
 19. Noh TK, Choi SJ, Chung BY, et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin. *J Dermatol.* 2014;41(9):788–794.
 20. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):519.

21. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003;149(3):572-577.
22. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V, et al. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective Cross-Sectional Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(5):1127-1136.
23. Zhu Y, Zeng X, Ying J, Cai Y, Qiu Y, Xiang W. Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262833.
24. Tannous B. Quality of Life in Melasma Patients. Master dissertation, Damascus University, Damascus.(2012).
25. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg*. 2009;35(8):1244-1250.
26. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):228-237.
27. Oakley A, Doolan BJ, Gupta M. Melasma. Dermnetnz.org. October 2020. (Accessed May 29, 2024). <https://dermnetnz.org/topics/melasma>.
28. Grimes PE. Melasma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on May 29, 2024). https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM/89286&source=graphics_gallery&topicKey=121155&search=melasma%20diagnosis
29. Grimes PE. Melasma: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on May 29, 2024). https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM/122094&source=graphics_gallery&topicKey=121155&search=melasma%20diagnosis.
30. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1692-1700.

31. Funasaka Y, Mayumi N, Asayama S, et al. In vivo reflectance confocal microscopy for skin imaging in melasma. *J Nippon Med Sch.* 2013;80(3):172–173.
32. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(3):291–295.
33. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):824. Published 2016 May 26.
34. Rodríguez-Arámbula A, Torres-Álvarez B, Cortés-García D, Fuentes-Ahumada C, Castanedo-Cázares JP. CD4, IL-17, and COX-2 Are Associated With Subclinical Inflammation in Malar Melasma. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(10):761–766.
35. Gautam M, Patil S, Nadkarni N, Sandhu M, Godse K, Setia M. Histopathological comparison of lesional and perilesional skin in melasma: A cross-sectional analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(4):367–373.
36. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci.* 2007;46(2):111–116.
37. Jo HY, Kim CK, Suh IB, et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. *J Dermatol.* 2009;36(1):10–16.
38. Kim M, Kim SM, Kwon S, Park TJ, Kang HY. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology. *Exp Dermatol.* 2019;28(6):719–722.
39. Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY. Cadherin 11 Involved in Basement Membrane Damage and Dermal Changes in Melasma. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(5):635–640.
40. Espósito ACC, Brianezi G, Miot LDB, Miot HA. Fibroblast morphology, growth rate and gene expression in facial melasma. *An Bras Dermatol.* 2022;97(5):575–582.

41. Phansuk K, Vachiramon V, Jurairattanaporn N, Chanprapaph K, Rattananukrom T. Dermal Pathology in Melasma: An Update Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:11–19. Published 2022 Jan 6.
42. Tamega Ade A, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques ME, Miot LD. Gene and protein expression of oestrogen- β and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci*. 2015;37(2):222–228.
43. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(2):151–156.
44. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1254–1262.
45. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):440–444.
46. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH. The Role of Sunscreen in Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Indian J Dermatol*. 2020;65(1):5–10.
47. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461–465.
48. Kim TJ, Cho MK, Lee JS, Whang KU, Jin SY, Hoshino T. The expression of melanogenic proteins in Korean skin after ultraviolet irradiation. *J Dermatol*. 2003;30(9):665–672.
49. Yardman–Frank JM, Fisher DE. Skin pigmentation and its control: From ultraviolet radiation to stem cells. *Exp Dermatol*. 2021;30(4):560–571.
50. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1):54–64.
51. Castanedo–Cazares JP, Hernandez–Blanco D, Carlos–Ortega B, Fuentes–Ahumada C, Torres–Álvarez B. Near–visible light and UV

- photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30(1):35-42.
52. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(6):738-742.
 53. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, et al. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):171-178.
 54. Mohammad TF, Kohli I, Nicholson CL, et al. Oral Polypodium Leucotomos Extract and Its Impact on Visible Light-Induced Pigmentation in Human Subjects. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(12):1198-1203.
 55. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(1):189-90.e1.
 56. Nukana RP, Rusyati LMM, Praharsini GAA, Winaya KK, Suryawati N, Karna NLPRV. Association of testosterone level with melasma in men: a case-control study in Indonesia. *Pan Afr Med J*. 2022;43:194. Published 2022 Dec 16.
 57. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(12):1533-1537.
 58. Choubey V, Sarkar R, Garg V, Kaushik S, Ghunawat S, Sonthalia S. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. *Int J Dermatol*. 2017;56(9):939-943.
 59. Briganti S, Flori E, Bellei B, Picardo M. Modulation of PPAR γ provides new insights in a stress induced premature senescence model. *PLoS One*. 2014;9(8):e104045. Published 2014 Aug 7.
 60. Shankar, Krupa et al. "Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review." *Dermatology and therapy* vol. 4,2 (2014): 165-86.

61. Vinay K, Bishnoi A, Parsad D, Saikia UN, Sendhil Kumaran M. Dermatoscopic evaluation and histopathological correlation of acquired dermal macular hyperpigmentation. *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1395–1399.
62. Navya A, Pai V. Comparison of Dermoscope and Woods Lamp as A Tool to Study Melanin Depth in Melasma. *Indian Dermatol Online J*. 2022;13(3):366–369. Published 2022 May 5.
63. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78–83.e832.
64. Abou–Taleb DA, Ibrahim AK, Youssef EM, Moubasher AE. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatol Surg*. 2017;43(2):210–217.
65. Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter(R), the DermaSpectrometer(R) and the Mexameter(R). *Skin Res Technol*. 2000;6(4):230–238.
66. Murniastuti DS, Etnawati K, Pudjiati SR. The correlation between severity of melasma with facial wrinkles in Yogyakarta, Indonesia. *Dermatol Reports*. 2020;12(2):8390. Published 2020 Oct 22.
67. Ogbechie–Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up–to–Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):305–318.
68. Córdova ME, Pérez–Rojas DO, López–Marquet AD, Arenas R. Exogenous Ochronosis in Facial Melasma. Ocronosis exógena en melasma facial. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(4):381–383.
69. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol*. 1995;131(12):1453–1457. doi:10.1001/archderm.131.12.1453
70. Grimes PE. Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(2):77–85.
71. Sardana K, Ghunawat S. Rationale of using hypopigmenting drugs and their clinical application in melasma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):123–134.

72. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *Dermatol Surg.* 2012;38(7 Pt 1):971–984.
73. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):11–20. Published 2017 Mar 21.
74. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP; Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(7):760–772.
75. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, et al. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol.* 2017;62(6):558–577.
76. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, et al. Evidence-based Review, Grade of Recommendation, and Suggested Treatment Recommendations for Melasma. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(6):406–442.
77. Desai SR, Alexis AF, Elbuluk N, et al. Best practices in the treatment of melasma with a focus on patients with skin of color. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(2):269–279.
78. Huerth KA, Hassan S, Callender VD. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(8):718–729.
79. Grimes PE, Callender VD. Melasma: Mangement. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on May 29, 2024).
https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM/126140&topicKey=DERM%2F6621&search=melasma%20treatment&source=outline_link&selectedTitle=1%7E70
80. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2018;5(1):30–36. Published 2018 Nov 20.
81. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):738–742.

82. Kohli I, Chaowattanapanit S, Mohammad TF, et al. Synergistic effects of long-wavelength ultraviolet A1 and visible light on pigmentation and erythema. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1173–1180.
83. Austin E, Geisler AN, Nguyen J, et al. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1219–1231.
84. Geisler AN, Austin E, Nguyen J, Hamzavi I, Jagdeo J, Lim HW. Visible light. Part II: Photoprotection against visible and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1233–1244.
85. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, Hamzavi IH, Lim HW. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1393–1397.
86. Heidemeyer K, Cazzaniga S, Feldmeyer L, et al. Skin hyperpigmentation index in melasma: A complementary method to classic scoring systems. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(12):3405–3412.
87. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. *J Cutan Aesthet Surg*. 2012;5(4):247–253.
88. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):363–369.
89. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1495–1501.
90. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, et al. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1683414. Published 2018 Nov 6.
91. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):385–392.
92. Antoniou C, Stefanaki C. Cosmetic camouflage. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(4):297–301.

93. Kornhaber R, Visentin D, Thapa DK, et al. Cosmetic camouflage improves quality of life among patients with skin disfigurement: A systematic review. *Body Image*. 2018;27:98–108.
94. Levy LL, Emer JJ. Emotional benefit of cosmetic camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2012;5:173–182.
95. Tri-luma cream (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%). US FDA approved product information; Fort Worth, TX: Galderma Laboratories; January 2013.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021112s006lb1.pdf (Accessed on November 29, 2022).
96. Kindred C, Okereke U, Callender V. Skin-lightening agents: An overview of prescription, office-dispensed, and over-the-counter products. *Cutis*. 2013, 18–26.
97. Chan R, Park KC, Lee MH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):697–703.
98. Taylor SC, Torok H, Jones T, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*. 2003;72(1):67–72.
99. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):611–618.
100. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL, et al. Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):962–967.
101. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2011;10(4):282–287.

102. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol*. 1991;30(12):893–895.
103. Verallo–Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez–Villafuerte L, Garcia–Lopez M. Double–blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:58–61.
104. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. *Dermatol Clin*. 2007;25(3):337–viii.
105. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):20–31.
106. Navarrete–Solís J, Castanedo–Cázares JP, Torres–Álvarez B, et al. A Double–Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. *Dermatol Res Pract*. 2011;2011:379173.
107. Kasraee B, Mansouri P, Farshi S. Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligman's formula. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):293–295.
108. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double–blind placebo–controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):209–217.
109. Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double–blind clinical trial study. *Skin Res Technol*. 2021;27(1):24–31.
110. Katoulis A, Alevizou A, Soura E, et al. A double–blind vehicle–controlled study of a preparation containing undecylenoyl phenylalanine 2% in the treatment of melasma in females. *J Cosmet Dermatol*. 2014;13(2):86–90.
111. Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1601–1608.

112. Mann T, Scherner C, Röhm KH, Kolbe L. Structure–Activity Relationships of Thiazolyl Resorcinols, Potent and Selective Inhibitors of Human Tyrosinase. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):690. Published 2018 Feb 28.
113. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective Tyrosinase Inhibition by Thiamidol Results in Significant Improvement of Mild to Moderate Melasma. *J Invest Dermatol.* 2019;139(8):1691–1698.e6.
114. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator–blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1881–1887.
115. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, et al. Update on Melasma–Part II: Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(9):1989–2012.
116. Kasraee B, Safaee Ardekani GH, Parhizgar A, et al. Safety of topical methimazole for the treatment of melasma. Transdermal absorption, the effect on thyroid function and cutaneous adverse effects. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(6):300–305.
117. Grimes PE, Bhawan J, Howell MD, et al. A novel proof–of–concept study assessing the lightening effects and safety of malassezin for treatment of facial hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):456–458.
118. Makino ET, Kadoya K, Sigler ML, Hino PD, Mehta RC. Development and Clinical Assessment of a Comprehensive Product for Pigmentation Control in Multiple Ethnic Populations. *J Drugs Dermatol.* 2016;15(12):1562–1570.
119. Grimes PE, McDaniel DH, Wortzman M, Nelson D. In Vitro and In Vivo Efficacy and Tolerability of a Non–Hydroquinone, Multi–Action Skin Tone Correcting Cream. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(7):642–648.
120. Bertold C, Fontas E, Singh T, et al. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman's trio for melasma: A 24–week double–blind prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(12):2601–2607.

121. Janney MS, Subramaniyan R, Dabas R, Lal S, Das NM, Godara SK. A Randomized Controlled Study Comparing the Efficacy of Topical 5% Tranexamic Acid Solution versus 3% Hydroquinone Cream in Melasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019;12(1):63–67.
122. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2012;14(3):150–154.
123. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):753–757.
124. Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(4):373–377.
125. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):417–424.
126. Lee JH, Park JG, Lim SH, et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg.* 2006;32(5):626–631.
127. Wang JV, Jhavar N, Saedi N. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(8):E73–E74.
128. Nestor M, Bucay V, Callender V, Cohen JL, Sadick N, Waldorf H. Polypodium leucotomos as an Adjunct Treatment of Pigmentary Disorders. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(3):13–17.
129. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral Polypodium leucotomos extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(8):981–983.

130. Kohli I, Shafi R, Isedeh P, et al. The impact of oral Polypodium leucotomos extract on ultraviolet B response: A human clinical study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):33–41.e1.
131. Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. *Int J Dermatol*. 2016;55(2):153–157.
132. Watanabe F, Hashizume E, Chan GP, Kamimura A. Skin-whitening and skin-condition-improving effects of topical oxidized glutathione: a double-blind and placebo-controlled clinical trial in healthy women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:267–274. Published 2014 Oct 17.
133. Sonthalia S, Jha AK, Lallas A, Jain G, Jakhar D. Glutathione for skin lightening: a regnant myth or evidence-based verity?. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(1):15–21. Published 2018 Jan 31.
134. Lazo SH. Safety on the off-label use of glutathione solution for injection (IV) Food and Drug Administration, Department of Health; Republic of the Philippines: 2011. [Accessed on February 26, 2017].
135. Zubair S, Hafeez S, Mujtaba G. Efficacy of intravenous glutathione vs. placebo for skin tone lightening. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2016, 26.3: 177–181.
136. Kim WS. Efficacy and safety of a new superficial chemical peel using alpha-hydroxy acid, vitamin C and oxygen for melasma. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(1):21–24.
137. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg*. 1999;25(1):18–22.
138. Fabbrocini G, De Vita V, Marasca C, Palmisano F, Monfrecola G. Salicylic acid for the treatment of melasma: new acquisitions for monitoring the clinical improvement. *Skin Res Technol*. 2013;19(4):466–473.
139. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR, et al. A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):1030–1035.

140. Kumari R, Thappa DM. Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(4):447.
141. Ramadan M. Efficacy of Glycolic acid 50% peeling in the treatment of melasma. Master dissertation, Damascus University, Damascus.(2016).
142. Azzam OA, Leheta TM, Nagui NA, Shaarawy E, Hay RM, Hilal RF. Different therapeutic modalities for treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(4):275–281.
143. Grimes PE, Callender VD. Melasma: Mangement. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on May 29, 2024).
<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM/122536&source=graphicsgallery&topicKey=6621&search=melasma%20treatment>
144. Grimes PE, Callender VD. Melasma: Mangement. In: UpToDate, Wolters Kluwer. (Accessed on May 29, 2024).
<https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=DERM/122600&source=graphicsgallery&topicKey=6621&search=melasma%20treatment>
145. Attwa E, Khater M, Assaf M, Haleem MA. Melasma treatment using an erbium:YAG laser: a clinical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):235–244.
146. Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. *Dermatol Clin.* 1997;15(3):397–407.
147. Anderson RR, Margolis RJ, Watanabe S, Flotte T, Hruza GJ, Dover JS. Selective photothermolysis of cutaneous pigmentation by Q-switched Nd:YAG laser pulses at 1064, 532, and 355 nm. *J Invest Dermatol.* 1989;93(1):28–32.
148. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012;5(2):93–103.
149. Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):e141–e142.

150. Li JY, Geddes ER, Robinson DM, Friedman PM. A review of melasma treatment focusing on laser and light devices. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35(4):223–232. doi:10.12788/j.sder.2016.060
151. Zoccali G, Piccolo D, Allegra P, Giuliani M. Melasma treated with intense pulsed light. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(4):486–493.
152. Ha DH, Kim HK, Lee J, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell–Derived Exosomes for Immunomodulatory Therapeutics and Skin Regeneration. *Cells.* 2020;9(5):1157. Published 2020 May 7.
153. Bano R, Ahmad F, Mohsin M. A perspective on the isolation and characterization of extracellular vesicles from different biofluids. *RSC Adv.* 2021;11(32):19598–19615. Published 2021 Jun 1.
154. Thakur, A.; Shah, D.; Rai, D.; Parra, D.C.; Pathikonda, S.; Kurilova, S.; Cili, A. Therapeutic Values of Exosomes in Cosmetics, Skin Care, Tissue Regeneration, and Dermatological Diseases. *Cosmetics.* 2023, 10.2: 65.
155. Olumesi KR, Goldberg DJ. A review of exosomes and their application in cutaneous medical aesthetics. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(10):2628–2634.
156. Yin L, Liu X, Shi Y, et al. Therapeutic Advances of Stem Cell–Derived Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine. *Cells.* 2020;9(3):707. Published 2020 Mar 13.
157. Xiong M, Zhang Q, Hu W, et al. The novel mechanisms and applications of exosomes in dermatology and cutaneous medical aesthetics. *Pharmacol Res.* 2021;166:105490.
158. Gross JC, Chaudhary V, Bartscherer K, Boutros M. Active Wnt proteins are secreted on exosomes. *Nat Cell Biol.* 2012;14(10):1036–1045.
159. Proietti, I.; Battilotti, C.; Svara, F.; Innocenzi, C.; Spagnoli, A.; Potenza, C. Efficacy and Tolerability of a Microneedling Device plus Exosomes for Treating melasma. *Preprints* **2024**, 2024021458. <https://doi.org/10.20944/preprints202402.1458.v1>
160. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther.* 2007;20(5):308–313.

161. Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado–Rubin A. Double–blind, Placebo–controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(3):14–19.
162. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):781–787.
163. Lai X, Wichers HJ, Soler–Lopez M, Dijkstra BW. Structure of Human Tyrosinase Related Protein 1 Reveals a Binuclear Zinc Active Site Important for Melanogenesis. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2017;56(33):9812–9815.
164. Taghavi F, Banihashemi M, Zabolinejad N, et al. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(3):870–873.
165. Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self–applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta–analysis of data from randomized, investigator–blinded clinical trials. *Br J Dermatol*. 2022;187(3):309–317.
166. Sagoe D, Pallesen S, Dlova NC, Lartey M, Ezzedine K, Dadzie O. The global prevalence and correlates of skin bleaching: a meta–analysis and meta–regression analysis. *Int J Dermatol*. 2019;58(1):24–44.
167. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L. “Other Topical Medications,” in *Dermatology*, 5th ed., China: Elsevier, 2024, p. 2297.
168. Gómez LA, Escobar M, Peñuela O. Standardization of a Protocol for Obtaining Platelet Rich Plasma from blood Donors; a Tool for Tissue Regeneration Procedures. *Clin Lab*. 2015;61(8):973–980.
169. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, et al. Platelet–rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(4):308–316.
170. Pixley JN, Cook MK, Singh R, Larrondo J, McMichael AJ. A comprehensive review of platelet–rich plasma for the treatment of dermatologic disorders. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2142035.

171. Vladulescu D, Scurtu LG, Simionescu AA, Scurtu F, Popescu MI, Simionescu O. Platelet–Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Biomedicines*. 2023;12(1):7. Published 2023 Dec 19.
172. Merchán WH, Gómez LA, Chasoy ME, Alfonso–Rodríguez CA, Muñoz AL. Platelet–rich plasma, a powerful tool in dermatology. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019;13(5):892–901.
173. Adel, S. Platelet rich–plasma (PRP) in treatment of melasma. *J Cosmo Trichol*. 2017;3:3.
174. Alcaraz–Rubio J, Oliver–Iguacel A, Sánchez–López JM. Plasma rich in platelet growth factors. A new door to regenerative medicine. *Revista de Hematología*, 2015, 16.2: 128–142.
175. Maghsoudi O, Abarkar M, Anvar SA. Standardization and modification techniques of platelet–rich plasma (PRP) preparation in rabbit. *Int Clin Pathol J*. 2015;1(2):29–33.
176. Wang HL, Avila G. Platelet rich plasma: myth or reality?. *Eur J Dent*. 2007;1(4):192–194.
177. Nagata MJ, Messori MR, Furlaneto FA, et al. Effectiveness of two methods for preparation of autologous platelet–rich plasma: an experimental study in rabbits. *Eur J Dent*. 2010;4(4):395–402.
178. Gruber R. How to explain the beneficial effects of platelet–rich plasma. *Periodontol 2000*. Published online April 10, 2024.
179. van der Meer PF. Platelet concentrates, from whole blood or collected by apheresis?. *Transfus Apher Sci*. 2013;48(2):129–131.
180. Dashore S, Chouhan K, Nanda S, Sharma A. Preparation of Platelet–Rich Plasma: National IADVL PRP Taskforce Recommendations. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(Suppl 1):S12–S23. Published 2021 Nov 25.
181. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet–rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638–646.

182. Vahabi S, Yadegari Z, Mohammad–Rahimi H. Comparison of the effect of activated or non–activated PRP in various concentrations on osteoblast and fibroblast cell line proliferation [published correction appears in Cell Tissue Bank. 2017 Dec 21;:]. *Cell Tissue Bank*. 2017;18(3):347–353.
183. Marx, R. E. Platelet–rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant dentistry*. 2001;10(4):225–228
184. Nouh AH, Abdelaal AM, Fathy AES. Activated Platelet Rich Plasma versus Non–Activated Platelet Rich Plasma in the Treatment of Alopecia Areata. *Skin Appendage Disord*. 2023;9(1):42–49
185. Vladulescu D, Scurtu LG, Simionescu AA, Scurtu F, Popescu MI, Simionescu O. Platelet–Rich Plasma (PRP) in Dermatology: Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Biomedicines*. 2023;12(1):7. Published 2023 Dec 19.
186. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro–Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. 2013;14(6):12222–12248. Published 2013 Jun 7

الملاحق

الملحق رقم 1 الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

دراسة مقارنة بين فعالية حقن PRP مع تطبيق الهيدروكينون 4% مقابل تطبيق الهيدروكينون 4% وحده في تدبير الكلف

Comparative Study between the efficacy of Platelet Rich Plasma injection in combination with Hydroquinone 4% versus Hydroquinone 4% alone in the mangement of melasma

اسم المشرف على البحث: أ.م.د. كندة الشوا أستاذ مساعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

اسم الباحثة: د. ندى المسماني.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لديّ أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحدٌ سواي.

- لاستكمال البحث سوف يجرى فحص سريري جلدي كامل و أخذ صور فوتوغرافية للآفات الجلدية ثم البدء بالعلاج. سوف يجرى إتلاف كافة البيانات فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصية المريض في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، ولن يستخدم اسمه أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.
- إن مشاركة المريض بهذه الدراسة من الممكن أن تسبب له أي من التأثيرات الجانبية للدواء المستخدم المذكورة.
- لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت و لأي سبب كان وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة في علاقتك بالمشفى. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء المشاركة بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق في السيطرة على الأعراض والمرض.
- الكلف مرض جلدي شائع، يحتاج إلى عدة أشهر للتحسن على العلاج وقد لا يتراجع بشكل كامل.
- توجد عدة طرائق علاجية لتدبير الكلف أشيعها كريم الهيدروكينون 4% وسيضاف حقن البلازما الغنية بالصفائح التي أثبتت فعاليتها حديثاً في مجال تدبير الكلف ولتأثيراتها الجانبية القليلة نسبياً.
- سيوزع المرضى على مجموعتين عشوائياً في هذا البحث وسيتم تدبير إحداهما بكريم الهيدروكينون 4% بالتزامن مع حقن البلازما الغنية بالصفائح PRP والأخرى سيتم تدبيرها بكريم الهيدروكينون 4% فقط.
- هل لديك أية أسئلة؟ هل هنالك أي شيء تعذر عليك فهمه بخصوص الدراسة؟

موافقة الباحثة:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشارك في دراستنا بخصوص طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد أجبت عن كافة أسئلته بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث: التوقيع: التاريخ:/...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه و فهمت مضمونها. استناداً إلى ذلك و بملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة ندى المسماني جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0982980747، وأنا أدرك أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة وقتما أشاء ولن يؤثر ذلك في علاقتي بالمشفى، وأدرك كذلك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك: التوقيع: التاريخ:/...../.....م

الملحق رقم 2 استمارة المريض

<u>اسم المريض:</u>	<u>العمر:</u>	<u>رقم الهاتف:</u>	<u>المجموعة:</u>	<u>HB:</u> <u>Plt:</u>
<u>الرقم التسلسلي:</u>	<u>الجنس:</u>	<u>العنوان:</u>	<u>الحالة العائلية:</u> <u>المهنة:</u>	<u>النمط اللوني:</u> <u>حسب فيتزباتريك:</u> <u>توزع الكلف:</u>
<u>الزيارة</u>	<u>تاريخها</u>	<u>متوسط قيمة</u> <u>mMASI</u>	<u>نسبة التحسن</u>	<u>التأثيرات الجانبية</u>
البدئية				
الأولى (بعد 3 أسابيع)				
الثانية (بعد 6 أسابيع)				
الثالثة (بعد 12 أسبوع)				
الرابعة (بعد 18 أسبوع)				

◀ درجة الاستجابة: ☐ ضعيفة ☐ معتدلة ☐ جيدة ☐ ممتازة

◀ درجة رضا المريض بنهاية الدراسة: ☐ غير راضٍ ☐ راضٍ جزئياً
☐ راضٍ بشكل متوسط ☐ راضٍ بشكل كبير

Abstract

Background: Melasma is one of the common and refractory skin problems that face a wide range of people in our country, and it is usually treated according to its clinical severity with multiple topical treatments, which may alleviate the problem without treating it completely, in addition to the side effects of the medications used, especially when applied in the long term.

Objective: Comparison between the effectiveness of platelet-rich plasma injections over three sessions, with an interval of three weeks between the sessions, with the application of 4% hydroquinone cream versus the application of 4% hydroquinone cream alone in the management of melasma after determining the skin color type according to the Fitzpatrick scale.

Location and time: Hospital of Dermatology and Venereology, Damascus University, Damascus, from 22/2/2022 until 22/2/2023.

Materials and methods: An experimental, comparative, randomized, controlled, open-labeled study that included 40 female patients suffering from melasma attending outpatient clinics at the Dermatology and Venereology University Hospital in Damascus. Their ages ranged between 23–53 years. 20 of them were treated with platelet-rich plasma injections over three sessions, three weeks apart between one session with the application of hydroquinone cream 4% once daily for three months, and 20 patients were treated by applying hydroquinone cream 4% alone once daily for three months; Both with an SPF $\geq$ 50 sunscreen application.

Results: In the group of platelet-rich plasma and hydroquinone, the value of the modified melasma area and severity index (mMASI) decreased from (6.51 ± 2.78) at the beginning of the study to (2.50 ± 1.53) at the end, with a statistically significant difference, and the percentage of improvement in the index value at the end of the study was (62.32 ± 10.616) . In the hydroquinone alone group, the mMASI value decreased from (6.31 ± 2.4) at the beginning of the study to (2.98 ± 1.25) at the end, with a statistically significant difference. The percentage of improvement in the mMASI value at the end of the study was (52.84 ± 5.632) , and there was a statistically significant difference. The percentage of improvement in the two groups was shown in favor of the group to which platelet-rich plasma was added to its treatment ($p\text{-value}=0.001<0.05$). Side effects were mild and tolerable.

Conclusion: Platelet-rich plasma is a safe treatment for melasma, without annoying side effects. It is recommended as an additional treatment that supports the basic treatment and improves results.

Keywords: melasma, hydroquinone, platelet rich plasma



Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology & Venereology

**Comparative Study between the efficacy of Platelet Rich
Plasma injection in combination with Hydroquinone 4% versus
Hydroquinone 4% alone in the mangement of melasma**

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

By

Nada Akram Almemsani

**Supervisor Dr. Kinda Al-Shawa, Associate professor of
Dermatology and Venereology**

2024