



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة دمشق

قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس

مقارنة فعالية هلام تازاروتين 0.1 % مرة يومياً مقابل رهيم بيتاميتازون  
ديبروبيونات 0.05 % مرتين يومياً في علاج الصدف اللويحي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. توفيق نزار صهيوني

برئاسة: أ.م.د. كندة الشّوا

بإشراف: أ.م.د. كندة الشّوا

العام الدراسي

2024

## تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم

والتوقيع

د. توفيق نزار صهيوني

## شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذة الدكتورة كنده الشوا صاحبة الفضل الكبير والتي لم تبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكانت سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية، وكلية الطب في جامعة دمشق.

مقارنة فعالية هلام تازاروتين 0.1% مرة يومياً مقابل رهم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي /صهيوني

## فهرس المحتويات

1	الملخص
2	متن البحث: الإطار العام للبحث
8	الجزء الأول: القسم النظري
8	مقدمة تاريخية History
8	الوبائيات Epidemiology
8	العوامل الوراثية Genetic Factors
9	دراسة مستضد التوافق النسيجي HLA studies
9	دراسة الارتباط على مستوى المورثات studies Genome-wide association
12	الآلية الإمراضية Pathogenesis
12	الآلية المناعية Immunopathogenesis
16	العوامل المحرضة Triggering Factors
17	المظاهر السريرية Clinical Features
34	التشخيص التفريقية Differential Diagnosis
35	التشريح المرضي Pathology

37	العلاج Treatment
77	الجزء الثاني: القسم العملي
77	الفصل الأول: المواد والطرائق
80	الفصل الثاني: النتائج الإحصائية
99	الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث
100	الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية
107	الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات
108	المراجع
123	الملاحق

## قائمة الأشكال التوضيحية

(15)	الآلية المناعية للصداف	الشكل (1)
(17)	لويحات حلقيّة للصداف بسبب الشفاء المركزي	الشكل (2)
(18)	لويحات الصداف	الشكل (3)
(19)	لويحات صداف كبيرة متعدّدة مع وجود تناظر واضح في توزّع اللويحات	الشكل (4)
(19)	صداف راحي أخصي	الشكل (5)
(20)	صداف على المنطقة التناسلية	الشكل (6)
(21)	الصداف النقطي	الشكل (7)
(22)	صداف بثري معمم	الشكل (8)
(23)	الصداف البثري الحلقي	الشكل (9)
(24)	البثر الرّاحي الأخصي	الشكل (10)
(25)	التهاب جلد النّهيات المستمر لهالوبو	الشكل (11)
(26)	إصابة الفروة في الصداف	الشكل (12)
(26)	الصداف المقلوب	الشكل (13)
(27)	صداف الأظافر	الشكل (14)
(30)	التهاب المفاصل الصدافي	الشكل (15)
(32)	التهاب المفاصل الارتكاسي	الشكل (16)
(32)	الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرّنة	الشكل (17)
(36)	البثرة السّفاجية لكوجوي Kogoj	الشكل (18)

مقارنة فعالية هلام تازاروتين 0.1% مرة يومياً مقابل رهم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي/صهيووني

(36)	صداف لويحي مستقر	الشكل (19)
(47)	آلية عمل MTX	الشكل (20)
(57)	آلية عمل مثبطات العامل المنخر للورم TNF	الشكل (21)
(62)	اندفاع صدافي الشكل بعد العلاج بمثبطات TNF	الشكل (22)
(65)	الارتكاس الجلدي الحاصل في موضع حقن Etanercept	الشكل (23)
(65)	استجابة ممتازة لمريضة صداف قبل (A) وبعد (B) إعطاء etanercept	الشكل (24)
(87)	شدة الصداف حسب مساحة الجسم المصابة	الشكل (25)

## قائمة الرسوم البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
(1)	توزع المرضى حسب مجموعات الدراسة	(80)
(2)	توزع المرضى حسب الجنس	(82)
(3)	توزع المرضى حسب العمر	(83)
(4)	توزع المرضى حسب توزيع الأوقات	(85)
(5)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	(86)
(6)	مشعر شدة الصداف قبل العلاج	(88)
(7)	الاستجابة العلاجية بعد 4 أسابيع	(90)
(8)	الاستجابة العلاجية بعد 8 أسابيع	(92)
(9)	الاستجابة العلاجية بعد 12 أسبوع	(93)
(10)	مقارنة الشفاء بين المجموعتين	(95)
(11)	النكس بعد 3 أشهر	(96)
(12)	التأثيرات الجانبية	(98)

## قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
(1)	المورثات المتهمة في الصداف	(11)
(2)	حساب مشعر المساحة والشدة في الصداف	(20)
(3)	الأشكال الخمسة الرئيسة للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي	(29)
(4)	معايير التشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية	(33)
(5)	استطبابات ومضادات استطباب الستيروئيدات القشرية الموضعية	(38)
(6)	مشابهات فيتامين د	(39)
(7)	استطبابات ومضادات استطباب الأنثرايين	(40)
(8)	استطبابات ومضادات استطباب التآزروتين الموضعي	(40)
(9)	استطبابات ومضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصداف	(42)
(10)	استطبابات ومضادات استطباب السيكلوسبورين	(43)
(11)	استطبابات ومضادات استطباب الأسيترتين	(45)
(12)	التقييم المنصوح به قبل وأثناء العلاج بالأسيترتين	(46)
(13)	استطبابات ومضادات استطباب استخدام الميثوتركسات	(49)
(14)	الاستطبابات الارشادية guidelines الموصى بها للمراقبات عند استخدام الميثوتركسات	(50)

(50)	الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات	الجدول (15)
(51)	الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشئوع	الجدول (16)
(53)	عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتركسات	الجدول (17)
(54)	الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات	الجدول (18)
(54)	الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات	الجدول (19)
(58)	العوامل البيولوجية المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصداف	الجدول (20)
(59)	استطبابات ومضادات استطباب العلاجات البيولوجية	الجدول (21)
(63)	التقييم الموصى به للمرضى المتلقين العلاجات المناعية الهدافية للاضطرابات الجلدية	الجدول (22)
(69)	الآثار الجانبية لاستخدام Adalimumab	الجدول (23)
(73)	العلاجات الجهازية المفيدة في الصداف	الجدول (24)
(74)	تدبير الصداف بمواقع خاصة	الجدول (25)
(82)	توزع المرضى حسب الجنس	الجدول (26)
(83)	توزع المرضى حسب العمر	الجدول (27)
(84)	توزع المرضى حسب توزع الأوقات	الجدول (28)
(86)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	الجدول (29)

مقارنة فعالية هلام تازاروتين 0.1% مرة يومياً مقابل رهم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي /د.صهيوني

(88)	مشعر شدة الصداف قبل العلاج	الجدول (30)
(89)	الاستجابة العلاجية بعد 4 أسابيع	الجدول (31)
(91)	الاستجابة العلاجية بعد 8 أسابيع	الجدول (32)
(93)	الاستجابة العلاجية بعد 12 أسبوع	الجدول (33)
(94)	مقارنة الشفاء بين المجموعتين	الجدول (34)
(96)	مقارنة النكس بين المجموعتين	الجدول (35)
(97)	التأثيرات الجانبية	الجدول (36)
(103)	المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة	الجدول (37)

## الملخص

**خلفية البحث:** لا يزال العلاج الأمثل للصداف اللويحي مثاراً للجدل بين الدراسات.

**هدف البحث:** مقارنة فعالية وسلامة هلام تازاروتين 0.1% مرة يومياً مقابل رهيم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي.

**مواد البحث وطرقه:** دراسة مقارنة معشاة، غير معمّاة، مضبوطة بشاهد، وشملت 40 مريضاً من المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق على مدى عام 2023. تقسيم المرضى عشوائياً وفق مجموعتين المجموعة الأولى تلقوا العلاج بهلام التازاروتين 0.1%، والمجموعة الثانية تلقوا العلاج برهيم البيتاميتازون ديبروبيونات 0.05%.

**النتائج:** كانت نسبة الشفاء بعد 4 أسابيع في مجموعة التازاروتين 25% وفي مجموعة البيتاميتازون 20% (P = 0.451)، وبعد 8 أسابيع في مجموعة التازاروتين 55% وفي مجموعة البيتاميتازون 45% (P = 0.223)، وبعد 12 أسبوع في مجموعة التازاروتين 60% وفي مجموعة البيتاميتازون 55% (P = 0.273). كانت نسبة النكس في مجموعة التازاروتين 15% وفي مجموعة البيتاميتازون 35% (P = 0.003)، كانت نسبة الحكة في مجموعة التازاروتين 40% وفي مجموعة البيتاميتازون 5% (P = 0.0001).

**الاستنتاجات:** لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث فعالية العلاج بعد 4 أسابيع وبعد 8 أسابيع وبعد 12 أسبوعاً، بينما كان النكس أقل عند مجموعة التازاروتين، وكانت التأثيرات الجانبية أقل عند مجموعة البيتاميتازون.

**الكلمات المفتاحية:** هلام تازاروتين 0.1%، رهيم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05%، الصداف اللويحي

## متن البحث

### الإطار العام للبحث

#### 1. المقدمة:

الصداف هو مرض جلدي عديد الجينات متواسط بالمناعة، وهناك العديد من العوامل البيئية التي تحرض المرض عند الأشخاص المؤهين كالرض والانتانات والأدوية. [1]

يتراوح معدل انتشار الصدف لدى البالغين بين 0.27% و11.4%. [2]

قد يظهر الصدف للمرة الأولى في أي عمر بدءاً من الطفولة حتى العقد الثامن، لكن هناك ذروتان للإصابة الأولى بعمر 20-30 سنة والثانية بعمر 50-60 سنة. [3]

يتصف الصدف بفط تكاثر مع تمايز غير تام للخلايا الكيراتينية البشرية ونقص الموت الخلوي المبرمج للخلايا الكيراتينية وتعطل وظيفة الحاجز الجلدي وارتشاح البشرة والأدمة بالخلايا الالتهابية المفعلة. [1]

الآلية المرضية للصداف غير مفهومة تماماً حيث تساهم عدة عوامل في تطوره كالألية المناعية والعوامل الوراثية والهرونية والنفسية. [4]

يعاني مرضى الصدف من مجموعة واسعة من الأنماط الظاهرية السريرية حيث تصنف الآفات الصدفية إلى أنواع منها: اللويحي، النقطي، البثري، والأحمرية حسب السمات السريرية، خاصة فيما يتعلق بحجم الآفات وتوزعها. [5]

الصداف اللويحي هو النمط الأكثر شيوعاً حيث يشكل حوالي 89-90%، يتظاهر نموذجياً بلويحات بلون أحمر سلموني ذات وسوف بيضاء فضية لها حواف محددة بوضوح. [6]، قد تكون الآفات وحيدة أو متعددة تتوزع بشكل متناظر نسبياً على فروة الرأس والجذع والسطوح الباسطة للأطراف.

يعتمد العلاج على العديد من العوامل بما فيها العمر، الجنس، المهنة، الصحة العامة، نوع ومدى وموقع وتاريخ الإصابة، ويشمل علاجات موضعية وضوئية وجهازية متعددة، و يجب أن يكون العلاج مناسباً لشدة المرض وألا يكون مزعجاً أو غير محتمل أو أخطر من المرض نفسه.

يعتبر العلاج الموضعي للعلاج الرئيسي للصداف ذي المساحة المحدودة، وتضم المجموعات الأساسية:

المطريات، ستيرونيدات، فيتامين د، قطران الفحم، ديثرانول والريتينويدات. [7]

تعتبر الستيروئيدات الموضعية القوية والقوية جداً هي العلاجات الموضعية الأكثر فعالية واستخداماً وموصى بها من المنظمات الصحية كخط أول في العلاج الموضعي. [8] وهي مناسبة لصداف الفروة والصداف اللويحي بأماكن الجلد الثخينة مثل الراحتين والأخمصين.

الستيروئيدات متوسطة الشدة هي الخيار العلاجي لآفات الصدف على الوجه والرقبة والثنيات والأعضاء التناسلية، وتستخدم الستيروئيدات الأكثر قوة في الحالات غير المستقرة والأحمرية والصداف البثري المعمم. تعتبر الستيروئيدات الموضعية ذات تأثيرات جانبية أقل على المدى القصير مقارنةً بغيرها من العلاجات الموضعية حيث لا تسبب تهيجاً أو تحسساً. [9]

التأثيرات الجانبية المتوقعة للستيروئيدات الموضعية : ضمور الجلد، الامتصاص الجهازى، سرعة التعود والتحمل، حادثة الارتداد.

تعتبر الستيروئيدات الموضعية من العلاجات المستخدمة في علاج الصدف حيث تبينت فعاليتها يتأثيراتها المتعددة على تكاثر وتمايز الخلايا.

التازاروتين هو مركب ريتينويدي يرتبط بمستقبلات  $\beta$  and  $\gamma$  RARS يطبق يومياً لمدة ثلاث أشهر لعلاج الصدف اللويحي. [10]

العائق الأساسي للتازاروتين هو التخريش الموضعي لذا من الشائع مناوبته مع الستيروئيدات الموضعية القوية. [11]

يعد كل من العلاجين السابقين خياراً فعالاً وآمناً ومتوافراً، لذلك تم اختيارهما في بحثنا هذا.

## 2. بعض الدراسات السابقة:

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة [12] Lebowhl et al في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1998 وشملت 384 مريضاً مصاباً بالصداف اللويحي وتم تقسيم المرضى ل 3 مجموعات: مجموعة التازاروتين 0.1% شملت 112 مريضاً ومجموعة التازاروتين 0.05% شملت 115 مريضاً ومجموعة رهم الفلوسينودين 0.05% شملت 113 مريضاً. كان متوسط العمر 45.7 سنة، ونسبة الذكور 57.4%، ومتوسط مدة الإصابة 16 سنة، ومتوسط مساحة الإصابة 8%. لم تكن العلاجات مختلفة بشكل كبير في الأسبوع 12، وأظهر التازاروتين 0.1% محافظة أفضل على التأثير العلاجي بعد توقف العلاج.

كما يمكن المقارنة مع دراسة [13] Weinstein et al في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1997 وشملت 318 مريضاً مصاباً بالصداف اللويحي وتم تقسيم المرضى ل 3 مجموعات: مجموعة التازاروتين 0.1% شملت 105 مريضاً ومجموعة التازاروتين 0.05% شملت 106 مريضاً ومجموعة الغفل شملت 107 مريضاً. كان متوسط

العمر 46.8 سنة، ونسبة الذكور 67٪، ومتوسط مدة الإصابة 17.5 سنة، ومتوسط مساحة الإصابة 6.9٪. لم تجد فرقاً هاماً بين تركيزي التازاروتين، ووجدت فرقاً هاماً عن الغفل من حيث نجاح العلاج .

### 3. مشكلة البحث:

تُعدّ الستيروئيدات الموضعية من العلاجات المعيارية الأشيع في الصدف اللويحي ، وتمتلك الدليل الأقوى على الفعالية، إلا أنّ العلاجات الأخرى كاستخدام الريتينويدات والانترايين ومشابهاة فيتامين د والتار وغيرها، قد برزت كبدايل أو البعض منها كعلاجات مشاركة فعّالة في علاج الصدف اللويحي ، وعلى الرّغم من وجود دراسات لتقييم فعالية العلاجات أو مقارنتها بالعلاجات البديلة الأخرى، فقد برز حديثاً التازاروتين كعلاج بديل موافق عليه من قبل منظمة الغذاء والدواء مع وجود عدد قليل من الدّراسات التي اعتمدت مقارنته بالعلاج المعياري بالستيروئيدات.

### 4. هدف البحث:

- مقارنة فعالية وسلامة هلام تازاروتين 0.1% مرة يومياً مقابل رهيم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% مرتين يومياً في علاج الصدف اللويحي.
- تحديد سرعة تحسّن المرضى عند استخدام كلّ من العلاجين السابقين.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمّل المرضى لكلّ منهما.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل العمر، والجنس، ومساحة سطح الإصابة.

### 5. أهمية البحث:

تعتبر الستيروئيدات العلاج المعياري في علاج الصدف وهي علاج فعّال وآمن، إلا أنّ آثارها الجانبية الغير مرغوبة كثيرة كضمور الجلد واضطرابات التصبغ[9]. بينما يعتبر التازاروتين فعّالاً أيضاً مع مجال أمانٍ واسعٍ [10]، مع تأثيرات جانبية ونسبة نكس أقلّ لذا من المتوقع أن يكون أكثر ملاءمةً للمريض ونحن بحاجة لمعرفة أيهما العلاج الأكثر فعالية والأقلّ تأثيرات جانبية.

## 6. مسوغات البحث:

اعتبر الصداف من الأمراض التي تصيب شريحة واسعة من الناس، كما يعتبر من الأمراض المزمنة والناكسة والتي تسبب مشكلة ج وفسية للمريض وتؤثر على نوعية حياته. وقد استدعى ذلك دراسة الطرق العلاجية المتعددة التي تهدف إلى إزالة الآفة بشكل كامل، التّكس ودراسة التأثيرات الجانبية لكلّ علاج.

هناك العديد من الخيارات العلاجية الموضعية المتاحة حيث يعتبر كلٌّ من الستيروئيدات ، مشابهات فيتامين د ، الانترايين ، الريتينو ، التار. من الخطوط الأولى للعلاج في الصداف.[7] بالإضافة للعلاجات الجهازية والعلاج الضوئي ، لذلك وفي ظل تنوع الخيارات المتاحة، لا تزال الدراسات تُجرى للبحث عن العلاج الأكثر فعالية، والأكثر ملاءمة عملياً للمرضى ، مع آثار جانبية بالحد الأدنى، و جاءت فكرة دراستنا، وقد اخترنا هلام التازاروتين كونه تمت الموافقة عليه مؤخراً في علاج الصداف وأظهر فعالية جيّدة مع معدل ن قليل.[10] وبالتالي نحن بحاجة إلى تقييم ومقارنة فعاليته وآثاره الجانبية مع علاج معياري كالستيروئيد الموضعي

## 7. محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها:

- الاعتماد على التزام المريض بتطبيق الدواء الموضعي على الآفات فقط.
- فترة المتابعة الطويلة التي قد تسبب فقدان المتابعة لعددٍ من المرضى.
- سيتمّ قياس مساحة الإصابة اعتماداً على قياس راحة كف المريض لحساب BSA، مما يقلل من دقة القياسات.

## 8. حدود البحث:

- العينة: 40 مريضاً
- الحد الزمني: عام 2023
- الحد المكاني: مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق

## 9. منهج البحث وأدواته:

- تقسيم المرضى عشوائياً وفق مجموعتين، الأولى تحمل أرقاماً فردية، والثانية تحمل أرقاماً زوجية.

- تم في الزيارة (0) إعلام المريض بالدراسة وتفاصيلها، والتأكد من توفّر معايير الدخول عند المريض وغياب معايير الاستبعاد، وذلك سريريّة مفصّلة، وفحص سريريّ دقيق.
- تم تأكيد التشخيص سريرياً ، والتقاط صور فوتوغرافية للآفات، وحساب النسبة المئوية لمساحة الإصابة بالنسبة لمساحة سطح الجسم حيث أن راحة كف المريض تُعادل 1% ، ثم البدء بالعلاج، وكل ذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض.
- المجموعة الأولى يحملون أرقاماً فردية:
- تلقوا العلاج بهلام التازاروتين 0.1%.
- تطبيق الدواء على الآفات فقط من قبل المريض مرة يومياً مساءً لمدة ثلاث أشهر أو حتى الشفاء أيهما أقرب.
- المجموعة الثانية يحملون أرقاماً زوجية:
- تلقوا العلاج برهم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05%.
- تطبيق الدواء على الآفات فقط من قبل المريض مرتين يومياً لمدة ثلاث أشهر أو حتى الشفاء أيهما أقرب.
- متابعة المرضى والاطّلاع على تحسّنهم السريريّ ، حساب BSA، وظهور أيّ تأثيراتٍ جانبيّة، وفق ما يلي:
- الزيارة(0): تقييم المريض سريرياً، والتقاط الصور للآفات وقياس مساحة الإصابة وأخذ الموافقة المستنيرة، وفرزه عشوائياً إلى إحدى الدوائ حسب المجموعة التي ينتمي إليها.
- الزيارة(1): بعد شهر من الزيارة 0.
- الزيارة(2): بعد شهرين من الزيارة 0.
- الزيارة(3): بعد ثلاث أشهر من الزيارة 0.
- الزيارة(4): بعد شهر من الانتهاء من العلاج.
- الزيارة(5): بعد ثلاث أشهر من الانتهاء من العلاج.
- تم في كل زيارة، في المجموعتين:
- أخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.

- حساب النسبة المئوية لمساحة الإصابة اعتماداً على مساحة راحة كف المريض وحساب BSA .
- السؤال عن الآثار الجانبية، وتوثيقها.
- تعرف النتيجة الأولية للعلاج على أنها نقصان مساحة الإصابة وتحسن الحمamy والوسوف.
- تعرف النتيجة النهائية للعلاج على أنها شفاء الآفات بشكل كامل، ونقصان تواتر الأعراض الجانبية.
- سيتم تقييم الاستجابة باستخدام مشعر الاستجابة السريرية (Clinical Response Scale) وفق ما يلي:
  - 1: شفاء كامل، 2: تحسن جزئي، 3: عدم تحسن.
- النكس: هو عودة ظهور الآفة بعد الشفاء التام (زوال الآفة بشكل كامل).
- تمت متابعة المرضى بعد شهر وثلاث أشهر من انتهاء العلاج (الزيارة 3 كحد أقصى)، لتقييم النكس.
- ❖ يحتوي الجزء النظري على : مقدمة تاريخية، الوبائيات، العوامل الوراثية، دراسة مستضد التوافق النسيجي، دراسة الارتباط على مستوى المورثات، الآلية الإراضية والمناعية، والعوامل المحرضة، المظاهر السريرية، التشخيص التفريقي، التشريح المرضي والعلاج،
- بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

## الجزء الأول: القسم النظري

### مقدمة تاريخية عن الصدف : History

كان أبقرات أول من قدم وصفا دقيقا للاندفاعات الجلدية الوصفية وسماها " Iopoi " حيث شمل هذا المصطلح الصدف والجذام معا. [1]

ثم استخدم Galen مصطلح " psora " وهو يعني حالة تقشريّة لوصف اضطراب جلدي حاك. [2]  
لم يصنّف الصّدف ككينونة مستقلّة عن الجذام حتّى القرن التّاسع عشر . [2]

### الوبائيات : Epidemiology

تبلغ نسبة انتشار الصّدف 2 % من مجمل سكّان العالم وقد سجلت نسب 4.6 % و 4.7 % في كلّ من الولايات المتّحدة وكندا على التّوالي . [2]

وكما تبلغ النّسبة عند الأفارقة والأمريكيين من أصل إفريقي أو الآسيويين ما بين 0.4 % و 0.7%. [2]  
وتبين في إحدى الدّراسات التي شملت جنسيات متعددة أن 73 % من المرضى لديهم صدف خفيف إلى متوسّط و 27 % لديهم صدف شديد (3)، كما أوضحت وجود تغيّرات في الأظافر لدى 79% من مرضى الصدف. [6]  
لوحظ وجود التهاب المفاصل لدى 5 - 30 % من مرضى الصّدف الجلدي . [1]  
يمكن أن يظهر الصّدف لأوّل مرّة في أي عمر من الطّفولة حتّى العقد الثّامن من العمر [2]  
حيث تم تسجيل ذروتين في عمر البدء:

- الذّروة الأولى: 20 - 30 سنة .
- الذّروة الثّانية: 50 - 60 سنة.

تكون بداية المرض قبل عمر 40 سنة لدى 75 % من المرضى. [8-10]  
تبين بأحد الدراسات الوبائية : 39% من المرضى كان لديهم هجوع لمدة بين 1 و54 سنة. [7]

### العوامل الوراثية : Genetic Factors

يوجد قصّة عائليّة في الصّدف بنسبة 35 % إلى 90 % . [2]

وبناء على دراسة كبيرة ألمانية بيّنت أنه: [8]

- إذا كان كلا الوالدين مصابين بالصدف ، فإن خطر إصابة طفلهما به 41 % .
- في حين إذا أصيب أحد الوالدين فقط كان الخطر 14 % .
- وكان الخطر 6 % إذا كان شقيق واحد فقط مصابا بالصدف.

يوجد زيادة في خطر الإصابة لضعفين أو ثلاثة أضعاف إذا كان أحد الأخوين أحادي البيضة مصاباً مما يؤكد أهمية العوامل الوراثية. [2]

**دراسة مستضد التوافق النسيجي "HLA studies Human leukocyte antigens HLA":** هو عبارة عن مستضدات سطحية على الخلية البشرية والمنطقة الكروموسومية المقابلة تسمى معقد التوافق النسيجي الرئيسي: MHC (major histocompatibility complex) وهي تقع على الذراع القصيرة (p) من الصبغي 6. [2]

يرتبط الصدف مع HLA-Cw6 التي تضاعف خطر تطور الصدف 13 مرة عند القوقازيين و 25 مرة عند اليابانيين. [2]

كما يرتبط HLA-Cw6 بعمر ظهور الصدف حيث إنه في إحدى الدراسات: [2]

- تم التعبير عن HLA-Cw6 عند 90% من مرضى الصدف ذوي البدء المبكر .
- وفي 50% عند المرضى ذوي البدء المتأخر .
- وعند 7% فقط عند مجموعة الشاهد .

يزداد خطر تطور صدف باكر 26 ضعفا لدى الأفراد الحاملين للأنماط الآتية من الأليلات

[9]. HLA alleles : Cw6-B57-DRB1\*0701-DQA1\*0201-DQB1\*0303

وكتيجة لذلك يمكن أن يوضع التصنيف التالي: [10]

#### ■ الصدف من النمط الأول:

مرضى الصدف المبكر وقصة عائلية إيجابية والتعبير عن HLA-Cw6 .

#### ■ الصدف من النمط الثاني:

مرضى الصدف المتأخر بدون قصة عائلية ونقص التعبير عن HLA-Cw6.

كما يوجد أليلات أخرى مرتبطة مع أنماط أخرى للصدف مثل: (HLA B27) وهو واسم لالتهاب المفصل العجزي الحرقفي المرتبط بالصدف والتهاب المفاصل الارتكاسي . [2]

**دراسة الارتباط على مستوى المورثات : wide association studies-Genome**

حددت 9 مناطق على الأقل لقابلية الإصابة بالصدف PSORS 1-9 على مواقع صبغية مختلفة . [11]

تعتبر المنطقة الوراثية الأكثر أهمية هي PSORS1 على الصبغي رقم 6 و يقدر أنها مسؤولة عن أكثر من 50% من خطر الإصابة بالصداف. ويبين الجدول رقم (1) المورثات المتهمه في آلية الصدف [2]

PSORIASIS SUSCEPTIBILITY GENES					
Class	Gene(s)	Pathway	Protein function	OR	Disease overlap
Skin specific	<i>LCE3B/3C/3D</i>	Skin barrier formation	KC structural protein	1.26	
	<i>KLF4</i>	Skin barrier formation IL-17 signaling	Transcription factor	1.12	
	<i>ETS1</i>	Unknown	Transcription factor	1.12	
Innate immunity	<i>IL-28RA</i>	IFN signaling	IL-29 receptor subunit	1.21	
	<i>IFIH1</i>	IFN signaling	Innate antiviral receptor	1.27	
	<i>RNF114</i>	IFN signaling	E3 ubiquitin ligase	1.16	
	<i>ELMO1</i>	IFN signaling	Involved in TLR-mediated IFN- $\alpha$ signaling	1.11	
	<i>DDX58</i>	IFN signaling	Innate antiviral receptor	1.11	
	<i>NOS2</i>	Inflammation	Induced nitric oxide synthase	1.22	
	<i>REL</i>	NF- $\kappa$ B signaling	NF- $\kappa$ B subunit	1.17	RA
	<i>TNIP1</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Inhibitor of TNF-induced NF- $\kappa$ B activation	1.59	
	<i>TNFAIP3</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Inhibitor of TNF-induced NF- $\kappa$ B activation	1.23	
	<i>NFKBIA</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Inhibitor of NF- $\kappa$ B activation	1.16	
	<i>FBXL19</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Putative inhibitor of NF- $\kappa$ B activation	1.16	
	<i>CARD14</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Activator of NF- $\kappa$ B pathway	1.11	
	<i>CARM1*</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Transcriptional coactivator of NF- $\kappa$ B	1.17	
	<i>UBE2L3*</i>	NF- $\kappa$ B signaling	Ubiquitin-conjugating enzyme	1.13	Cel, RA, Cro

At the interface between innate and adaptive immunity	<i>TRAF3IP3</i>	IL-23/IL-17 axis NF-κB signaling	Adaptor molecule mediating IL-17-induced NF-κB activation	1.52	
	<i>IL-12B</i>	IL-23/IL-17 axis	Shared subunit of IL-12/IL-23	1.58	
	<i>IL-23A</i>	IL-23/IL-17 axis	Unique subunit of IL-23	1.39	
	<i>TYK2</i>	IL-23/IL-17 axis IFN signaling	Tyrosine kinase associated with cytokines receptors	1.88	
	<i>HLA-C</i>	Antigen presentation	MHC class 1 antigen	4.32	
	<i>ERAP1</i>	Antigen presentation	Enzyme processing MHC class 1 ligands	1.2	AS
Adaptive immunity	<i>IL-23R</i>	IL-23/IL-17 axis	Unique subunit of IL-23 receptor complex	1.52	AS, UC, Cro
	<i>STAT3*</i>	IL-23/IL-17 axis	Transcription factor	1.15	
	<i>IRF4*</i>	IL-17 signaling	Transcription factor	1.12	
	<i>RUNX3</i>	T-bet pathway	Transcription factor	1.13	AS, Cel
	<i>IL-4/IL-13</i>	IL-4/IL-13 signaling	IL-4 and IL-13 cytokines	1.18	
	<i>TNFRSF9*</i>	T-cell differentiation	Adaptor molecule	1.13	
	<i>TAGAP</i>	T-cell activation	Rho GTPase-activating protein	1.12	RA
	<i>ZMIZ1</i>	TGF-β signaling	Protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family of proteins	1.1	MS
Other	<i>SOCS1</i>	Type II IFN signaling	Suppressor of cytokine signaling	1.13	
	<i>PRDX5</i>	Intracellular redox signaling	Antioxidant enzyme	1.09	
	<i>B3GNT2</i>	Carbohydrate metabolism	Enzyme	1.12	AS
	<i>MBD2*</i>	Unknown	Transcriptional repressor	1.12	
	<i>ZC3H12C</i>	Unknown	Zinc finger protein with putative RNase function	1.14	

جدول 1 المورثات المتهمة في الصدف [2]

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

### مما سبق نستخلص العديد من الاستنتاجات:

- معظم مورثات الصّدف لها وظائف مرتبطة بالمناعة مما يؤكّد دور المناعة الفطريّة والمكتسبة في آليّة الصّدف وعلى النقيض من ذلك عدد قليل نسبياً من المورثات المتورّطة ترمز بروتينات الجلد النّوعيّة. [12،13]
- تمّ الحصول على صورة شاملة للمورثات المتهمّة عند مرضى الصّدف بعد دراسات عدة. [14،15]
- يوجد مورثات أخرى ترمز للبتيدات المضادّة للميكروبات حيث يعبر عنها بمستويات مرتفعة في جلد مرضى الصّدف بينما يعبر عنها بمستويات منخفضة في جلد مرضى التهاب الجلد التأتبي. [16]

### الآلية الإراضية : Pathogenesis

حدد عدد من الوسائط الكيمايية الحيويّة والأنزيمات والسبيل المتعلّقة بوظيفة البشرة، المتهمّة بكونها غير طبيعيّة عند مرضى الصّدف وهي تتضمّن:

cyclic AMP, eicosanoids, protein kinase C, phospholipase C, polyamines, and transforming growth factor (TGF)- $\alpha$ . [17]

ثم ذكرت بعض الشذوذات المناعيّة أواخر السبعينات [18]، بعد ذلك حدث تحوّل كبير في فهم الموضوع عندما وجد أنّ العناصر المثبّطة للخلايا التائيّة مثل السيكلوسبورين تحقق تحسناً كبيراً للصدف. [19] أصبح الصّدف مرضاً مشتقاً من الخليّة التائيّة خلال العقود الثلاثة الماضيّة. [2]

### الآلية المناعية: Immunopathogenesis

#### دور الخلايا التائية والخلايا المتغصنة:

يدعم دور الخلايا المقدمّة للمستضد والخلايا التائيّة في امراضية الصدف : وجود ارتباط بين الصّدف وأليات معقد التوافق النسيجي الرئيس MHC مثال: HLA-Cw6 وكذلك ERAP1. (الشكل 1) [2] أيضاً لوحظ تحسن سريري في الصّدف عند استخدام عوامل تؤثر على وظائف الخلايا التائيّة (مثال: استهداف مستقبل IL2 و CD2 و CD11a و CD4). [20] لوحظ زوال أو تطوّر آفات الصّدف بعد زرع الخلايا الجذعيّة المكوّنة للدم وهو ما يدعم دور المناعة المكتسبة. [21,22])

وفي إحدى الدراسات على الحيوانات لدعم أهمية دور الخلايا التائية في الصداف: حيث تم نقل طعم جلدي من منطقة خالية من الآفات عند مريض صداف إلى فأر مضعف مناعياً فوجد أن الخلية المناعية للمعطي خاصة الخلية التائية المقيمة (resident Tcell) كانت قادرة على إحداث آفات صدافية بشكل كامل. [23]

كما تبين أن تطور الآفات معتمد على  $TNF-\alpha$  و  $INF-\alpha$  المشتقة من الخلايا المتغصنة بلازمية الشكل [24,25]. Plasmacytoid DCs

هناك العديد من أنواع الخلايا المتهمة في بدء واستمرار آفات الصداف (الشكل 1) حيث تسيطر الخلايا التائية  $CD8+$  في البشرة بينما رشاحة الأدمة هي عبارة عن مزيج من  $CD4+$  و  $CD8+$ . [2].

أن التعبير عن "Very Late Antigen" (VLA-1)  $\alpha 1\beta 1$  integrin على الخلايا T يسمح لها بالتفاعل مع الكولاجين الرابع في الغشاء القاعدي وهذا يعتبر مفتاحاً لدخول هذه الخلايا إلى البشرة وبدء الإصابة البشرية في الصداف. [26].

كما تساهم الخلايا التائية الأخرى في الآلية المرضية للصداف من خلال إفراز سيتوكينات قبل التهابية وكيموكينات، من هذه الخلايا: الخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، الخلايا التائية غاما دلتا ( $\gamma\delta$ )، والخلايا اللمفاوية البدئية. [27,28].

توجد الخلايا المتغصنة عند مرضى الصداف في كل من الجلد السليم والآفات الصدافية وهي تشارك في الآلية المرضية بسبب قدرتها القوية على تحريض الجهاز المناعي عن طريق تفعيل الخلايا التائية. [29].

تستطيع الخلايا المتغصنة أن تتمايز إلى خلايا تغصنية قبل التهابية والتي تنتج: inducible nitric oxide synthase (iNOS) و  $TNF-\alpha$ . [30].

تم التحقق من دور الخلايا التغصنية في الصداف من خلال البصمة الوراثية لها وتناقص عددها عند استخدام العلاجات الهدفية. [31].

كما تتمايز الخلايا المتغصنة إلى خلية تغصنية بلازمية Plasmacytoid Dendritic cells (pDCs) لها الدور في بدء الصداف من خلال إنتاج  $INF-a$ . [24].

كذلك يوجد معقدات مؤلفة من DNA أو RNA ذاتية (مشتقة من الخلية الكيراتينية) + الببتيدات المضادة للميكروبات (LL37) antimicrobial peptide 37 تعمل هذه المعقدات على تحرير  $INF-a$  من الخلايا التغصنية البلازمية عبر آلية معتمدة على TLR9 (الشكل 1) وهذا يؤدي إلى كسر آلية التحمل الذاتي مما يفسر بدء سلسلة الحوادث الالتهابية في الصداف. [32,33].

يعتبر وجود العدلات في البشرة سواء في البثرات السفاجية لكوجوي أو الخراجات الدقيقة لمونرو هي مظهر نموذجي في التشريح المرضي للصداف خاصة الشكل الحاد والبثري حيث تكون العدلات بارزة في الآفات الفعالة والمنطقة الهامشية وفي الآفات الآخذة بالاتساع، وعلى الرغم من أن العدلات المفعله تساهم في الآلية المرضية للصداف لكنها لا تعتبر سبباً بدئياً لحدوث الصداف. [2].

كما يحدث زيادة في التعبير عن عامل نمو البطانة الوعائية (VEGF) في آفات الصدف مما يؤدي لتشكّل أوعية دموية جديدة (34)، لذلك يُحسن العلاج بمضادات anti-VEGF therapy (VEGF) الآفات الصدفية في تجارب على الفئران. [35]

### السيتوكينات والكيموكينات:

يعتبر الصدف مرض تسيطر فيه الخلايا التائية المساعدة مع السيتوكينات التي تفرزها . (36) حيث لوحظ زيادة في سيتوكينات (IL2 & IFN-  $\gamma$ ) Th1 ونقصان في السيتوكين المضاد للالتهاب IL 10 [2].

تساهم السيتوكينات (IL-12، IL-23 و IL-15) في إمرضية الصدف وإنّ استجابة الآفات الصدفية الكبيرة لدواء (ustekinumab) وهو ضدّ إنساني أحادي النسيلة موجه لتحت الوحدة p40 ضمن IL12 و IL23 يقمّ دليلًا على دور هذه السيتوكينات في الإمرضية . [2]

كما يحفز IL-23 (المنتج من الخلية المتغصنة) خلايا TH17 على تحرير السيتوكينات IL-17 و IL-22 والتي تعمل على تكاثر الخلايا الكيراتينية وزيادة الحدثية الالتهابية الأدمية. (الشكل 1) [37]

و من الملاحظ أن مستويات IL-22 في الدوران يرتبط مع شدة المرض ويعتقد أن نوعاً مميزاً من IL-22 الذي تنتجه الخلايا التائية TH22 يسهم في الآلية الإمرضية للصدف. [38,39]

تزداد سيتوكينات المناعة الفطرية TNF- $\alpha$ ، IL-6 and IL-1 في جلد مرضى الصدف وخاصة TNF- $\alpha$ . [2]

الكيموكينات هي عبارة عن وسائط مهمّة لها علاقة بحركة الكريات البيض ولوحظ زيادة عددها لدى مرضى الصدف، وكما يعتقد أن الكيموكين CXCL8 هو الوسيط في جذب العدلات. [2] يدعى كيموكين الخلايا التغصنية chemerin وهو يزداد في جلد مرضى الصدف و يعتقد أن له دور في جذب الخلايا التغصنية للآفات الصدفية . [40]

### المناعة الفطرية و دور الخلية الكيراتينية:

يشارك أنواع مختلفة من الخلايا في سبيل الاستجابة المناعية الفطرية في الجلد وتشمل:

DCs (myeloid DCs and pDCs), NK T cells,  $\gamma\delta$ T cells, ILCs, and

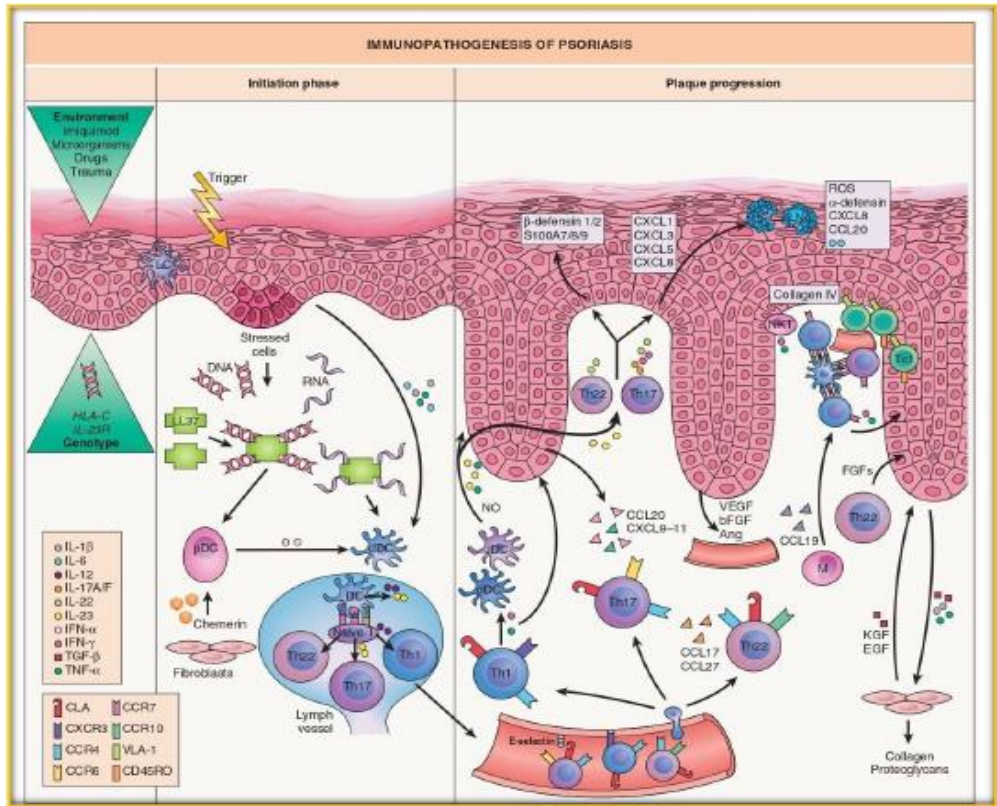
neutrophils as well as epidermal keratinocytes.][2]

تعبّر الخلايا الكيراتينية بشكل أساسي عن بروتينات مضادة للميكروبات مثل:  $\beta$ -defensin-1 (hBD1) human و مثبّط بروتيناز الكريات البيض المفرزة (SLPI) secretor leukocyte protease inhibitor والتي لها تأثير مباشر مضاد للميكروبات ضد طيف واسع من العوامل الممرضة. [2]

يمكن أن تعبر الخلايا الكيراتينية عن بروتينات مضادة للميكروبات أخرى مثل: hBD2, the cathelicidin LL37, and SKALP “Skin-derived Antileukoproteinase” /elafin.(41)

كما تعبر الخلايا الكيراتينية عن TLRs و تفرز جزيئات مثل: IL-1, IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ . [2]. وبالتالي فإن الآلية المرضية للصداف هي عبارة عن زيادة كبيرة بمعدل تكاثر الخلية الكيراتينية وذلك بتأثير مجموعة من السيټوكينات المفرزة من قبل الخلايا المختلفة . [42]

تعبر الخلايا الكيراتينية داخل لويحات الصدف عن STAT3 حيث أن له أهمية في الآلية المرضية. [43] والشكل التالي يوضح الآلية المرضية للصداف :



الشكل 1 الآلية المناعية للصداف [2]

### العوامل المحرّضة : Triggering Factors

إنّ العوامل المحرّضة سواء خارجية أو جهازية يمكن أن تحرض الصّداف عند الأشخاص المستعدّين وراثيا .

## العوامل المحرضة الخارجية:

### **ظاهرة كوبنر:**

وهي تحريض الصداف عن طريق رض الجلد وتوجد عند حوالي 25% من مرضى الصداف .  
وقد يكون المريض سلبي كوبنر في مرحلة ما من المرض وقد يصبح إيجابي كوبنر لاحقاً.  
وهي توحى بأن الصداف مرض جلدي معمم يمكن تحريضه موضعياً .  
كما يمكن تحريض آفات الصداف عبر عدة أشكال للأذية الجلدية مثل: حرق شمسي - اندفاع دوائي  
حصوي الشكل - طفح فيروسي .

ويبلغ الفارق الزمني بين الرض وظهور الآفات الجلدية عادة من 2 إلى 6 أسابيع . [2]

## العوامل المحرضة الجهازية:

### ● الإنتانات:

يمكن للإنتانات (خاصة الجرثومية ) أن تحرض أو تقاوم الصداف حيث لوحظ وجود إنتان عند أكثر من 45% من مرضى الصداف . [2]

أشيع العوامل المتهمة: الإنتان بالعقديات ( خاصة التهاب البلعوم )- خراجات الأسنان - التهاب النسيج الخلوي  
حول الشرج - القوباء. تكون الاستجابة المناعية ضمن اللوزة الحنكية عند مرضى الصداف غير منتظمة مع زيادة  
التعبير عن CLA ومستقبل IL-23[44]

كما ثبت أن عدوى فيروس العوز المناعي البشري(HIV) تؤدي إلى تقاوم الصداف . [2]

### ● العوامل الغذائية:

يعتبر نقص الكالسيوم عاملاً محرضاً لحدوث الصداف البشري المعمم.  
و على الرغم من أن نظائر فيتامين د 3 النشطة تحسن من الصداف ولكنه لم يثبت أن مستويات فيتامين د 3 غير  
الطبيعية تحرض الصداف .

قد يتطور لدى الحوامل صداف بطني والذي يدعى أيضاً بالقوباء الحنكية ( يرتبط أيضاً بنقص كالسيوم). [2]

### ● الشدة النفسية:

إنَّ الشدَّة النَّفسِيَّةَ عاملٌ جِهَازِيٌّ محرِّضٌ للصداف حيث إنَّ الاستجابة للشدَّة تسبب زيادة مستويات الكورتيزول التي يمكن قياسها عند المرضى المصابين. [45]

أثبتت إحدى الدراسات أنَّ القلق وخذش الجلد عند مرضى الصِّدَاف لهما ارتباط مع زيادة شدَّة المرض. [46]

### ● الأدوية:

هناك العديد من الأدوية المتهمة في تحريض الصِّدَاف خاصَّةً: الليثيوم ، IFNs ، حاصرات بيتا ، ومضادات الملاريا، وكذلك السَّحب السَّريع للستيروئيدات الجهازية يمكن أن يحرض هجمة صداف بَثْرِيٍّ وكذلك اشتداد الصِّدَاف اللويحي. [2]

### ● الكحول - التدخين - البدانة:

كلُّها مرتبطة بالصداف حيث تقترح بعض الدِّراسات أنَّ التدخين له دور في بدء الصِّدَاف في حين أنَّ البدانة كانت من عواقب الصِّدَاف بينما تقترح دراسات أخرى أنَّ اكتساب الوزن قد يسبق تطور الصداف. [2]

### Clinical features: المظاهر السريرية:



الشكل 2 لويحات حلقيَّة للصداف بسبب الشفاء المركزي. [2]

الصداف اللويحي المزمن هو النمط الأكثر شيوعاً لمرضى الصِّدَاف الشائع وهو يتَّصف بأفات حطاطية وسفيَّة حمامية محدَّدة بشكل جيِّد ،وقد تكون الآفات حطاطات ولويحات متعدِّدة صغيرة منتشرة بشكل واسع تدعى بالصداف النَّقْطِي . [2]

كما يشاهد أحيانا بثرات واضحة عيانيا مثال: الصِّدَاف البَثْرِي المعمَّم و البثر الرّاحِي الأخمصي. [2]

تتشارك جميع الآفات الجلدية في نفس الصفات المهمة وهي: (الحمامى -الارتشاح- الوسوف) هي انعكاس للموجودات النسيجية التي تتمثل ب: شعريات دموية متوسعة قريبة من سطح الجلد - شواك بشروي - رشاحة خلوية - تقرن غير طبيعي. [2]

يكون المرض لدى مرضى الصدف اللويحي من النمط الأول ( + HLA-Cw6 ): ذا بدء مبكر - أكثر انتشاراً وأكثر نكسا بالمقارنة مع مرضى الصدف اللويحي من النمط الثاني. [2]

تكون آفات الصدف محدّدة جيّداً وتحاط أحيانا بحلقة بيضاء شاحبة يشار إليها باسم Woronoff's ring [2]. يظهر بإزالة الوسوف البيضاء الفضيّة السطحيّة سطح رطب مع نزوف نقطية وهذا ما يدعى بعلامة أوسبيتز Auspitz وهي انعكاس سريري للأوعية الممتدة في الحليمات الأدمية مع رقة البشرة. تصبح آفات الصدف حاكّة أثناء تفاقم المرض، كما تشير الحطاطات النقطيّة حول لويحات الصدف إلى مرحلة غير مستقرّة للصدف. [2]. يبدأ تراجع الآفة من المركز وهذا يؤدي إلى آفات صدف حلقيّة كما في ( الشكل 2).

### الصدف اللويحي المزمن : Chronic Plaque Psoriasis

تكون الآفات بشكل لويحات حمامية وسفيّة محدّدة بشكل جيّد متناظرة. ( الشكل 3 - الشكل 4 ) [2]

المناطق المفضّلة للإصابة هي: الفروة - المرفقين - الرّكبتين - المنطقة القطنية العجزية - بالإضافة إلى اليدين و القدمين (الشكل 5) . [2]

تصاب المنطقة التناسليّة عند 45% من المرضى (الشكل 6). [2]

ويمكن ان يحدث فترات من الهجوع التام على الرّغم من سير المرض المزمن ( تمّ تسجيل الهجوع لمُدّة 5 سنوات عند نحو 15% من المرضى) . [2]



الشكل 3 لويحات الصدف. [2]



الشكل 4 لويحات صدف كبيرة متعدّدة مع وجود تناظر واضح في توزّع اللويحات. [2]



الشكل 5 صدف راحي أخمصي [2]



الشكل 6 صدف على المنطقة التناسلية [2]

لا تعكس النسبة المئوية من مساحة الجسم لوحدها شدة الآفات الصدفية، لذلك اعتمد مشعر المساحة والشدة في الصدف (PASI) Psoriasis Area and Severity Index (الجدول 2) . [2]. حيث يوجد ناتج حسابي واحد لل PASI يعتمد على المساحة المصابة من سطح الجسم في كل من المناطق التشريحية الأربعة: (الرأس - الطرفين العلويين - الجذع - الطرفين السفليين) و وضع درجة التقييم السريري للآفات من حيث الحمى والارتشاح والوسوف . [2]

حساب مساحة الصدف ومؤشر الشدة				
شدة الآفات الصدفية				
[ 0 , لا شيء ؛ 1 , طفيفة ؛ 2 , معتدلة ؛ 3 , شديدة ؛ 4 , شديدة جداً ]				
الأطراف السفلية	الأطراف العلوية	الجذع	الرأس	
0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	الخمى
0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	الارتشاح
0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	0 إلى 4	الوسوف
مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع ما سبق	مجموع النقاط = 1
منطقة الإصابة الصدفية				
[ 0 , لا شيء ؛ 1 ، >10% ؛ 2 ، >30% ؛ 3 ، >50% ؛ 4 ، >70% ؛ 5 ، >70% إلى >90% ؛ 6 ، >90% إلى 100% ]				
0 إلى 6	0 إلى 6	0 إلى 6	0 إلى 6	درجة الإصابة = 2
2 x 1	2 x 1	2 x 1	2 x 1	ضرب 2 x 1
0.40	0.20	0.30	0.10	عامل التصحيح للمنطقة الفصية = 3
د	ج	ب	أ	3 x 2 x 1
أ + ب + ج + د = PASI الكلي				

جدول 2 حساب مشعر المساحة والشدة في الصدف [2]

### الصداف النقطي : Guttate Psoriasis

يعد الصدف النقطي شائع عند الأطفال والمراهقين و كثيرا ما يسبق بإنتان في الطرق التنفسية العلوية . (الشكل 7 [2].)

يوجد ارتفاع في مستوى antistreptolysin O و DNase B أو streptozyme titer عند أكثر من نصف المرضى وهذا يشير إلى إصابة حديثة بالمكورات العقدية . [2]

### الأحمرية الصدفية : Erythrodermic Psoriasis

تتميز بحمى معممة ووسوف وقد تكون ذات بدء تدريجي أو بدء حاد . [2]

وعلى الرغم من أنه يوجد أسباب عدة للأحمرية فإنّ الدلائل لتشخيص الأحمرية الصدفية هي: [2]

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



الشكل 7 الصدف النقطي [2]

## الأنماط البثرية : Pustular Variants

### Generalized pustular psoriasis : الصّدف البثري المعمّم

تسيطر في الصّدف البثري المعمّم رشاحة العدلات على الصّورة النّسجيّة وهذا يفسر الحمّامي اللامعة bright والبثرات العقيمة ، ( الشكل 8 ) ويعتبر تظاهر غير شائع للصداف . [2]

تتضمن العوامل المحرضة: الحمل – السّحب السّريع للستيروئيدات ( أو العلاجات الجهازية الأخرى ) – نقص كالسيوم الدم – الإنتانات – وفي الحالات الموضّعة مثل استخدام المخرشات الموضعية . [2]

يدعى الصّدف البثري المعمّم خلال مدّة الحمل باسم القوباء حثنية الشكل . [2]

يوجد العديد من الاضطرابات الوراثية تشابه الصّدف البثري المعمّم مثل ( DIARA ,DITRA ) [47,48].(,CAMPS



الشكل 8 صدف بثري معّم [2]

يوجد أربعة أنماط مميزة للصداف البثري المعمّم يمكن مشاهدتها وهي :

### 1- نمط زومبوش : von Zumbusch pattern

هو ظهور اندفاع معّم حمّامي مع بثرات بشكل مفاجئ.

يكون الجلد مؤلماً خلال هذه المرحلة ويعاني المريض من الحرارة والإعياء، تختفي البثرات بعد عدّة أيام عادة و يلاحظ تقشّر واسع . [2]

## 2- النمط الحلقي : Annular pattern

تتميز بآفات حلقيّة حماميّة وسفيّة مع بثرات على محيط الآفات ( الشكل 9 ) تتوسّع هذه الآفات بشكل نابذ على مدى ساعات إلى أيام ثم يحدث شفاء مركزي . [2]

## 3- النوع الطفحي : Exanthematic type

هو اندفاع حاد لبثرات صغيرة تظهر بشكل مفاجئ ثم تختفي على مدى بضعة أيام ، عادة يكون تاليا لعدوى أو أخذ بعض الأدوية مثل الليثيوم .

لا يوجد أعراض جهازية عادة .

يوجد تداخل بين هذا النمط من الصدف البثرية و الاندفاع الدوائي البثرية و التي تدعى الطّفح البثرية الحاد المعمّم ( Acute generalized exanthematous pustulosis ) : AGEP . [2]

## 4- النمط الموضّع "Localized" pattern :

تظهر البثرات أحيانا داخل أو على محيط اللويحات الصدفية الموجودة حيث يمكن أن نرى ذلك خلال

المرحلة الغير مستقرّة للصدف ويمكن أن تكون تالية لاستخدام بعض المخدرات مثل: القطران – الأنثرالين . [2]



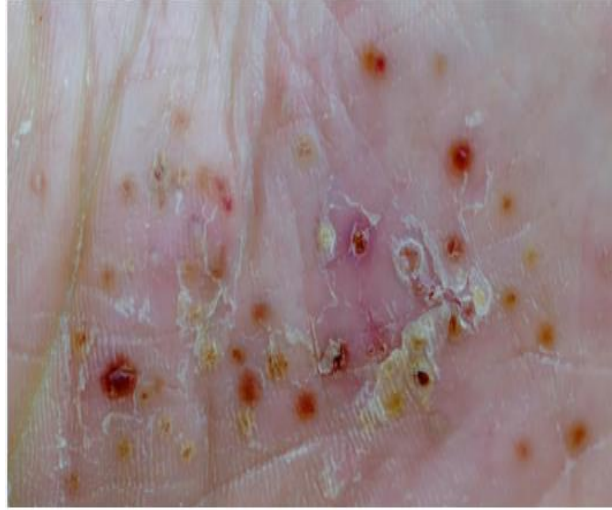
الشكل 9 الصدف البثرية الحلقي [2]

## البثر الرّاحي الأحمصي : Pustulosis of the palms and soles

يتميز ببثرات عميقة ممزوجة ببقع صفراء بنيّة على السّطوح الرّاحية الأحمصية (الشكل 10 ) ويمكن أن تشاهد أيضا لويحات حماميّة وسفيّة .

تبقى البثرات موضّعة على السّطوح الرّاحية الأحمصية ويكون سير المرض مزمنًا .  
تعدّ الإنتانات الموضّعة والشّدّة من محرضات المرض كما يمكن أن يتفاقم بالتدخين .

يعدّ البثر الرّاحي الأخمصي من الكينونات الأكثر شيوعاً التي ترتبط مع الآفات العظمية العقيمة الالتهابية في سياق متلازمة **SAPHO** والتي تتضمن: التهاب الغشاء الزليلي - عدّ شائع - بثرات - فرط تنسج عظمي والتهاب عظمي . [2] SAPHO :synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis



الشكل 10 البثر الرّاحي الأخمصي [2]

### التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو: **Acrodermatitis continua of Hallopeau**

مظهر نادر للصداف حيث تشاهد البثرات فيه على الجزء البعيد لأصابع اليدين (الشكل 11) وأحياناً أصابع القدمين، تتبع البثرات بتوسّف وتشكيل جلبات . [2]

يمكن أن تتشكّل البثرات أيضاً في سرير الظفر ( تحت الصّفحة الظفريّة ) وقد تتساقط الأظافر. [2]

وكذلك يمكن أن تتحوّل إلى أشكال أخرى للصداف، وقد يترافق مع اللسان الحلقي الجغرافي. [2]



الشكل 11 التهاب جلد النّهايات المستمر لهالوبو [2]

### الصداف في أماكن خاصّة : Special Locations

#### صداف الفروة : Scalp psoriasis

تعتبر الفروة من أشيع الأماكن إصابة بالصداف . [2]  
تكون الآفات منفصلة و محدّدة بشكل جيّد ( ممكن أن تلتقي الآفات مع بعضها ) بينما تكون اقل تحددًا في التهاب الجلد المئي حيث لا يمكن تمييز الصداف عن التهاب الجلد المئي و يمكن أن يتواجد الاضطرابان معا. [2]  
تتقدّم آفات الصداف إلى محيط الوجه - خلف الأذنين - الوجه الخلفي العلوي من الرّقبة. (الشكل 12) [2]  
تأخذ الوسوف مظهرًا يشبه الأسبستوس (asbestos) و يمكن أن تجتمع على شكل كتل على ساق الشعرة و تدعى سعة أمياتنيّة حيث يعدّ الصداف أشيع مسبب لها.  
أحيانًا يمكن أن تتطوّر خاصة داخل المناطق المصابة.  
كما تشاهد آفات تشبه الصداف في الفروة عند مرضى التهاب الجلد والعضل . [2]



الشكل 12 إصابة الفروة في الصّدف [2]

### صداف التّنيات : Flexural psoriasis

تكون الآفات الصّدفية على شكل لويحات محددة جيداً رقيقة بلون وردي إلى أحمر لامع تتواجد عليها وسوف أقل بكثير من اللويحات الصّدفية المزمنة وغالباً يرى في الآفات شقّ مركزي. أشيع مناطق الإصابة هي: الطية خلف الأذن - الشقّ بين الأليوي - الطية الإربية - الإبط - المنطقة تحت الثدي . يطلق مصطلح **الصداف المقلوب** عندما تكون التّنيات هي المناطق الوحيدة للإصابة . تعد الإصابة الفطرية أو المبيضات أو الإنتانات الجرثومية من محرضات الصّدف المقلوب. [2]



الشكل 13 الصدف المقلوب [2]

### الإصابة المخاطية : Oral mucosa

هي آفات حمامية حلقية مهاجرة ذات وسوف بيضاء رطبة حيث تشاهد في التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبوالصداف البثري المعمم . [2]  
أشيع مكان هو اللسان ويكون المظهر السريري (والنسيجي) يشبه اللسان الجغرافي. [2]

### صداف الأظافر : Nail psoriasis

تبلغ نسبة إصابة الأظافر عند مرضى الصدف 10 - 80 % وتكون إصابة أظافر اليدين أشيع من أظافر القدمين .  
(الشكل 14 ) [2]

إن المرضى الذين لديهم إصابة ظفرية لديهم ميل أعلى للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي .  
يصيب الصدف : مطرق الظفر - سرير الظفر - الطية تحت الظفرية .

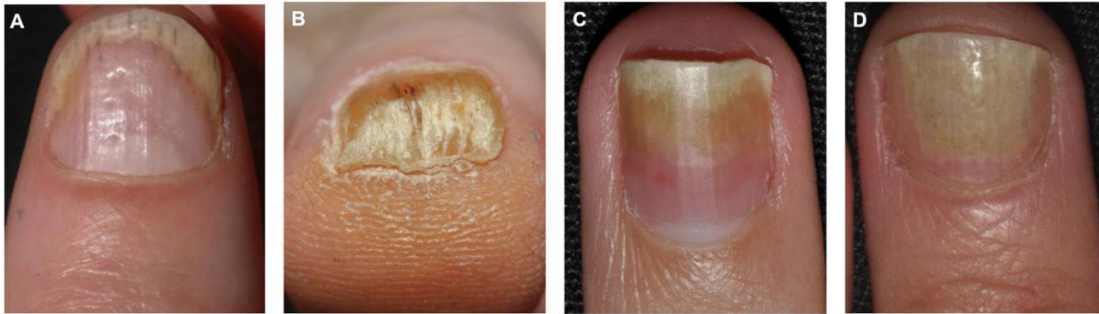
#### تبدلات الأظافر المتعلقة بالمطرق :

تؤدي بؤر خطل التقرن في الجزء القريب من مطرق الظفر إلى تنقرات في الأظافر .  
تؤدي إصابة القسم المتوسط من المطرق إلى ابيضاض الأظافر وفقدان شفافية الظفر ( من الموجودات الأقل شيوعاً ) .

تصبح الأظافر بيضاء هشّة وأقل التصاقاً مع السرير عند إصابة كامل المطرق . [2]  
تبدلات الأظافر المتعلقة بالسرير:

( بقعة الزيت ) أو ( لطفة السلمون ) تعكس تسرب الكريات البيض تحت الصفيحة الظفرية .  
النزوف الشظوية هي نتيجة لهشاشة الشعيرات الدموية في سرير الظفر .

فرط التقرن تحت الظفر وانفكاك الأظافر القاصي يحدث بسبب خطل التقرن في سرير الظفر البعيد. [2]



Actas Dermosifiliogr. 2022;113:T481-T490

الشكل 14 صدف الأظافر. [2]

## التهاب المفاصل الصّدافي : Psoriatic Arthritis

يحدث التهاب المفاصل الصّدافي عند 5 - 30 ٪ من مرضى الصّدف الجلدي، وقد تظهر أعراض التهاب المفاصل الصّدافي قبل الإصابة الجلديّة عند ( 10 - 15 ٪) من المرضى .

لا يوجد حالياً اختبارات مصلية محدّدة لتشخيص التهاب المفاصل الصّدافي . المشعر الهام هو التآكلات على الصّورة الشّعاعيّة التي تظهر بعد سنوات من ظهور التهاب المفاصل.

يكون التهاب المفاصل الصّدافي أكثر انتشاراً عند مرضى الصّدف الشّديد نسبياً. [2]

يوجد عوامل خطر عدّة لالتهاب المفاصل الشّديد تتضمن:

- 1- البدء في سن مبكر .
- 2- الإناث .
- 3- إصابة عدّة مفاصل .
- 4- الاستعداد الوراثي .
- 5- علامات شعاعيّة للمرض في وقت مبكر .

يوجد خمسة أشكال رئيسة لالتهاب المفاصل الصّدافي وضحت في الجدول الآتي (الجدول 3)[2]

الأشكال الخمسة الرئيسية للإصابة بالتهاب المفاصل الصدافي	
النمط	الموجودات السريرية
التهاب قليل المفاصل غير متناظر و التهاب مفاصل مفرد ( النمط الأكثر شيوعاً)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ التهاب مفصل ال DIP وال PIP في اليدين والقدمين .</li> <li>▪ إصابة ال PIP أو كلا ال DIP و PIP لإصبع واحد ممكن أن ينتج عنه إصبع التّفانق (sausage digit) (الشكل 16 )</li> <li>▪ إصابة مفاصل MCP غير شائعة ( على عكس التهاب المفاصل الرثياني ) .</li> <li>▪ قد تترافق مع التهاب في المفاصل الكبيرة.</li> </ul>
التهاب المفاصل البعيدة بين السلاميات	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ الإصابة حصراً في مفصل ال DIP.</li> <li>▪ تظاهرة كلاسيكيّة لكن غير شائعة .</li> <li>▪ قد تصبح المفاصل ثابتة على وضعيّة معيّنة.</li> </ul>
الشكل الشبيه بالتهاب المفاصل الرثياني	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ يصعب التمييز بينهما سريريّاً .</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ التهاب مفاصل عديد متناظر يصيب المفاصل الصَّغيرة ومتوسّطة الحجم خاصّة MCP و PIP والرّسغ والكاحل والمرفق .</li> <li>▪ العامل الرثياني RF سلبي لدى معظم المرضى.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ التهاب مفاصل شديد سريع التّطوّر ينتج عنه تدمير المفاصل وتشوّه دائم .</li> <li>▪ تصبح الأصابع أقصر ، أعرض ، أكثر طراوة بالجس بسبب انحلال العظم، كما تحدث ظاهرة التّلسكوب telescoping phenomenon .</li> </ul>	<p><b>التهاب المفاصل المشوه ( الشكل الأقل شيوعاً )</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ يشبه التهاب الفقار الذي يشاهد في التهاب الفقار المقسط بالإضافة إلى التهاب مفاصل محوري وإصابة الرّ كبتين والمفصل العجزي الحرقفي .</li> <li>▪ يكون ال HLA-B27 إيجابيّاً لدى غالبية المرضى وقد يكون لديهم ارتباط مع الداء المعوي الالتهابي و / أو التهاب العنبة</li> </ul>	<p><b>التهاب الفقار و المفصل العجزي الحرقفي</b></p>

جدول 3 الأشكال الخمسة الرئيسية للإصابة بالتهاب المفاصل الصدفية [2]

DIP: distal interphalangeal المفاصل البعيدة بين السّلاميات

PIP: proximal interphalangeal المفاصل القريبة بين السّلاميات

MCP : metacarpophalangeal المفاصل السّنعية السّلامية

وحسب إحدى الدّراسات شملت 1511 مريضاً لديهم صدف لويحي مزمن:

وجد التهاب مفاصل صدفية لدى 20 % من المرضى .

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

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

يمكن أن يحدث لدى مرضى التهاب المفاصل الصّدفية: التهاب أوتار والتهاب مرتكزات وكذلك تورّم في الأصابع

[2].

يعدّ وجود الإصابة الظّفريّة مشعراً قويّاً للتنبؤ بالتهاب مفاصل صدفية مرافق. [50]

يعدّ التّشخيص المبكّر لالتهاب المفاصل الصّدافي أمراً مهمّاً لأنّ تطوّر المرض غالباً يؤدّي إلى فقدان الوظيفة وتدمير المفصل بشكل غير عكوس.[2]



الشكل 15 التهاب المفاصل الصّدافي.[2]

### الاضطرابات المتعلقة بالصداف : Disorders Related to Psoriasis

تتشارك بعض الاضطرابات في المظاهر السريرية والنسجية المهمة مع الصّداف لكنّها تعدّ كينونات مرضيّة مستقلة اعتماداً على الميّزات الوبائية والوراثية والمظاهر السريرية . [2]

### الوحمة البشريّة الثولويّة الخطيّة الالتهابيّة ILVEN :

#### "Inflammatory linear verrucous epidermal nevus"

تتميّز بأفات صدادية الشكل خطيّة ( وسوف ولويحات حماميّة )تتبع خطوط بلاشكو . [2]

وبسبب إزمانها وتعنيدها على العلاج تعدّ كيانا منفصلا عن الصّداف الخطي . [2]

### التهاب المفاصل الارتكاسي (داء رايتز سابقاً) :

#### "Reactive arthritis (formerly Reiter disease)"

تتميّز هذه المتلازمة بالتهاب إحليل والتهاب مفاصل(التهاب المفصل العجزي الحرقفي) وموجودات عينية(التهاب الملتحمة) وقرحات فمويّة بالإضافة إلى آفات جلديّة صدادية ، وهو أشيع عند الرّجال من النّساء . [2]  
تحدث بسبب المتدثرة الحثريّة ( الكلاميديا التّراخوميّة )وقد تسبّبها إنتانات أخرى مثل: داء الشيغيلات.[2]

تحدث الآفات الجلدية عند 5% تقريباً من المرضى مع الميل إلى إصابة أخمص القدم ، السطوح الباسطة للساقين ، القضيب ، الجوانب الظهرية لليدين والأصابع والأظافر والفروة .  
عادة تكون آفات الخمصين بثرية لها قشور صفراء سميكة ( تفران الجلد السيلاني ) ، كما تدعى اللويحات الصدفية على القضيب باسم التهاب الحشفة الحلقي .  
يرتبط التهاب المفاصل الارتكاسي ارتباطاً وثيقاً ب HLA-B27 [2].



الشكل 16 التهاب المفاصل الارتكاسي [2]

الجلاد البثري تحت الطبقة القرنية ( سنيديون ويلكنسون ):

### "Sneddon–Wilkinson disease (subcorneal pustular dermatosis)"

تتسم الآفات بكونها حلقية أو متعددة الدوائر وعادة تبدأ في أماكن الثنيات ( الشكل 18 ).  
تعد البثور العقيمة السطحية (تحت القرنية ) سمة مميزة للمرض ، قد يكون هناك خط فاصل بفعل الجاذبية في بعض الحويصلات البثرية حيث يكون السائل الرائق في الأعلى والقيح في الأسفل .  
قد يرتبط المرض باضطراب دموي هو IgA paraproteinemia .  
تستجيب الآفات للدابسون .

يستخدم التآلق المناعي للتمييز بين الفقاع IGA نمط الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرنة عن سنيديون ويلكنسون .



الشكل 17 الجلاد البثري تحت الطبقة المتقرنة [2]

### الارتباط بين الصدف و الأمراض الأخرى:

## Associations Between Psoriasis and Other Diseases

يوجد تباين واضح في نسبة الإصابة بالأمراض الجلدية الأرجية بين مرضى الصدف ومجموعة الشاهد المماثلة بالعمر الغير مصابة بالصدف :

تواتر التهاب الجلد التأتبي – الربو – الشرى - التهاب الجلد التماسي الأرجي أقل عند مرضى الصدف [2]  
نسبة الإصابة بالتهاب الجلد التأتبي عند مرضى الصدف أقل ب 50 مرة مقارنة مع مرضى غير مصابين بالصدف. [1]

يفسر ذلك باختلاف المناعي حيث تسيطر Th1 في الصدف و Th2 في التهاب الجلد التأتبي. [2]

### يوجد علاقة بين الصدف و الحزاز البسيط المزمن:

قد يتطور على الصدف حزاز بسيط مزمن بشكل متراكب إذا كانت آفة الصدف حاكّة ، الحزاز البسيط المزمن حاك بحد ذاته لذلك fark قد يسبب ظهور آفات الصدف (ظاهرة كوبنر).  
يتميز التهاب الجلد المئي بوجود بقع وردية إلى حمراء مع قشور دهنية صفراء أحياناً وأشيع المناطق المصابة هي: الفروة - مركز الوجه - الأذنين - المنطقة أمام القص - المناطق المذحية .  
ويمكن مشاهدة التظاهرات السريرية للصدف و التهاب الجلد المئي معا عند بعض المرضى لذلك بعض المؤلفين يفضلون استخدام مصطلح الصدف المئي sebopsoriasis . [2]

### الإنتانات:

نادرا ما تطوّر الآفات الصّدفية قوباء وذلك على خلاف التهاب الجلد التأتبي وتفسّر هذه المقاومة للإنتانات الجرثوميّة بزيادة إنتاج الببتيدات المضادّة للميكروبات من الجلد مثل: defensins [2].  
تزداد نسبة الإصابة بطفور الأظافر ( بسبب المبيضات - الفطور الجلديّة ) عند مرضى الصّدف بمتوسط 18 ٪).  
وذلك مقارنة مع مجموعة الشّاهد) . [51]

### السرطان:

يكون معدّل حدوث الأورام الخبيثة عند مرضى الصّدف أعلى قليلا مقارنة بعموم السّكان.  
وتكون معدّلات سرطان الجلد غير الميلانيني أعلى بكثير عند مرضى الصّدف الذين تلقوا علاجا ضوئيا. [52]  
وقد تبين أن مرضى الصّدف الذين تلقوا > 200 جلسة علاج بال PUVA لديهم خطر متزايد لحدوث سرطانات الجلد وخاصة سرطان الجلد شائك الخلايا ("Squamous cell carcinoma" SCCs) .  
كما أن استخدام السيكلوسبورين عند المرضى الذين عولجوا سابقا بال PUVA تزيد من خطورة ظهور SCCs .  
[2]

### العلاقة بالأمراض الداخليّة ( بما في ذلك الأمراض المصاحبة ):

تواتر الأمراض القلبية الوعائية مثل : (احتشاء العضلة القلبية - أمراض الشرايين المحيطية - الحوادث الوعائية الدماغية ) أكثر شيوعا عند مرضى الصّدف الشّديد حيث يرتبط بزيادة خطر احتشاء عضلة القلب ثلاثة أضعاف وانخفاض 3.5 - 4.4 سنوات في متوسط العمر المتوقع وهذا يعود إلى زيادة خطر حدوث المتلازمة الاستقلابية .  
[55-53] يوضح الجدول التالي معايير تشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية

#### معايير التشخيص السريري للمتلازمة الاستقلابية

- قياس محيط الخصر المرتفع (حسب معايير خاصة بكل بلد ) .
- ارتفاع الشحوم الثلاثية ( TG أكبر أو يساوي 150 مغ / دل ) .
- انخفاض ال ( HDL أقل من 40 مغ / دل عند ال ذكور وأقل من 50 مغ / دل عند الإناث) .
- ارتفاع ضغط الدم ( الانقباضي أكبر أو يساوي 130 و / أو الانبساطي أكبر أو يساوي 85 مم زئبقي) .
- ارتفاع سكر الدم الصيامي (أكبر أو يساوي 100 مغ / دل ) .

جدول 4 معايير التّشخيص السّريري للمتلازمة الاستقلابية [56]

حيث تعدّ المتلازمة الاستقلابية واحدة من أشيع وأهم الأمراض المرافقة للصداف [57-60]

أكدت العديد من الدراسات السريرية أن الصداف يرتبط غالباً مع المتلازمة الاستقلابية مثل البدانة-ارتفاع التوتر الشرياني-الذء السكري وارتفاع شحوم الدم. [61-67]

كما يبدو أن سبل الآلية الإراضية للصداف والمتلازمة الاستقلابية متداخلة بشكل كبير لذلك يوجد هناك تداخل بين الصداف والمتلازمة الاستقلابية حيث أن كليهما يمثل حالة التهابية مزمنة. [68-70]

وتبين أن الميتفورمين يحسن من عوامل خطورة الأمراض القلبية الوعائية كما له تأثيرات مفيدة عند مرضى السكري نمط 2 البالغين حيث أنه ينقص الوزن و يعزز وظيفة الخلايا البطانية. [67-71]

لوحظ في الأدب الطبي زيادة في خطر بدء جديد للداء السكري من النمط 2 لدى مرضى الصداف. [72]، ولكن لم يلاحظ وجود أي ارتباط بين انتشار السكري نمط 2 وشدة الصداف. [73]

يكون CRP مرتفعاً عند مرضى التهاب المفاصل الصدافي وهذا الارتفاع يمثل عامل خطر لتطور الأمراض القلبية الوعائية. [2]

يرتبط تناول الميتوتركسات المزمّن بخطر كبير للأذية الكبدية عند مرضى الصداف في حين أن مرضى التهاب المفاصل الروماتيدي الذين يتناولون الدواء بنفس الجرعة لا يشكّلون مثل هذه السمية الكبدية وعلى الرغم من أن سبب هذا الاختلاف غير معروف لكن طرحت تفسيرات عدة محتملة وتشمل: الاستعداد الوراثي -زيادة استهلاك الكحول من قبل مرضى الصداف - ارتفاع في معدّلات الإصابة بمرض الكبد الدهني غير الكحولي. [2]

إحدى الدراسات اقترحت وجود علاقة بين الصداف وأمراض الكلية. [74]

### التشخيص التفريقيّة: Differential diagnosis:

يعدّ كلّاً من التهاب الجلد المتّي والحزاز البسيط المزمّن تشخيص تفريقي للصداف ويمكن لكل منهما أن يتواجد مع الصداف .

يمكن أن يتطوّر الصداف في مناطق التهاب الجلد التماسي بسبب ظاهرة كوبنر.

يجب التفكير بالسرطانة شائكة الخلايا مثل ( داء بوفن - أحمرية كيرات ) عندما يكون هناك لويحات حمامية وحيدة أو متعدّدة معنّدة على العلاج ويجب استبعادها بالفحص النسيجي.

تكون الخزعة ضرورية أحياناً لتمييز اللويحات الصدافية المزمنة عن الفطار الفطرائي. [2]

هناك تداخل سريري بين الصّدف اللّويحي الرّاحي الأخصي والأكزيما المتقرّنة في الرّاحتين والأخصين حيث أنّ كليهما قد يوجد به شقوق و تتفاقم بالرّض المتكرّر لكن ترجّح الحواف المقطوعة للآفات الصّدف وكما تمنح إصابة الفروة والثنية بين الإليوية أدلة تشخيصية للصداف [2].

التشخيص التفريقيّة للأحمرية الصّدفية: متلازمة سيزاري - النّخالية الشعروية الحمراء - الاندفاعات الدوائية .  
تشمّل التشخيص التفريقيّة للصداف النّقطي: نظير الصّدف صغير اللّويحات - النّخالية الحزازية المزمنة - السّلس التّانوي - النّخالية الوردية .

كما يعتبر صدف الثّنيات هو أحد أسباب المذح ، ومن أسبابه الأخرى: التهاب الجلد المتّي - التهاب الجلد التّماسي- داء المبيضات الجلدي - السّعة -الوذح- داء باجيت خارج الثّدي - وعند الأطفال ( بشكل أكثر من البالغين ) يجب وضع داء النّاسجات بخليّة لانغرهانس بعين الاعتبار .

يجب التفكير بالاندفاع الدوائي البثري (AGEP) وعندما تكون البثرات منتشرة على أرضية حمامية .  
يجب استبعاد الإصابة الفطرية أو الأكزيما المخموجة ثانويا في المرضى الذين لديهم بثرات راحية أخصية و التهاب جلد النهايات المستمر لهالوبو.[2]

يشمل التّشخيص التّفريقي للأشكال الحلقية للصداف البثري: داء سنيدون ويلكينسون والبثرات تحت الطبقة المتقرّنة.  
[2]

يجب التّفكير بالتهاب المفاصل الارتكاسي عند أيّ مريض لديه التهاب مفاصل مع آفات جلدية صّدفية.

## التشريح المرضي : Pathology

### الآفات الحطاطية الوسفية : Papulosquamous Lesions

#### الآفة البدئية:

تكون الموجودات النّسجية غير مشخّصة عندما تكون الآفة على شكل حطاطة بحجم رأس الدّبوس .  
يوجد رشاحة سطحية حول الأوعية الدّموية مكوّنة من خلايا لمفاوية وبالعات في الأدمة بالإضافة إلى وذمة حلّيمية وتوسّع في الشّعريات الدّموية .

يوجد شواك بشروي خفيف بدون خطل تقرن وتكون الخلايا الكيراتينية متودّمة .  
البالعات واسمها ( CD68 ) وتظهر الخلايا اللّمفاوية داخل البشرة مع سفاج بؤري خفيف .

تكون العدلات غير قابلة للكشف في المرحلة الباكورة. [2]

#### الآفة الفعّالة :

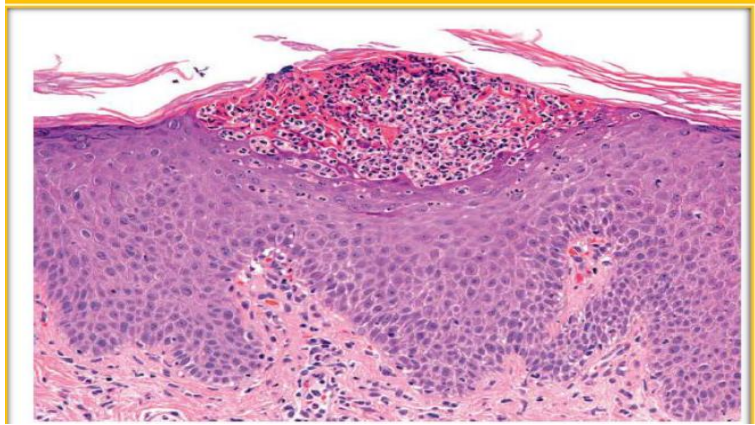
تدعى الآفة النّقطية المتطوّرة بشكل كامل أو المنطقة الهامشية للويحة الصّدفية الآخذة بالاتّساع بالآفة الفعّالة وتكون الموجودات النّسجية فيها مشخّصة للصداف .[2]

تزداد الشّعيرات الدّموية في العدد والطول في الأدمة الحليمية وتأخذ مظهراً متعرجاً وتظهر الوذمة خاصة في قمم الحليمات .

يوجد رشاحة مختلطة حول الأوعية الدّموية مكوّنة من الخلايا اللمفاوية والبالعات والعدلات .

**ضمن البشرة :** يوجد شواك بشروي مع تراكم بؤري للعدلات واللمفاويات – سفاج - تكون الطبقة الحبيبية غائبة فوق هذه البؤر والطبقة القرنية لا تزال تحتفظ بالنوى المسطحة ( نظير تقرن ) .

يشار إلى تراكم العدلات داخل البثرة السّفاجية باسم ( البثرات السّفاجية لكوجوي ) . (الشكل 19 ) [2] و يدعى تراكم بقايا العدلات في الطبقة القرنية المحاطة ب خطل التقرن باسم الخراجات الدّقيقة لمونرو .



الشكل 18 البثرة السّفاجية لكوجوي Kogoj [2]



الشكل 19 صدف لويحي مستقر [2]

### الآفة المستقرّة:

تكون الشعيرات الدّموية ممتدّة و متعرّجة في الأدمة الحليمية وتمتد للأعلى على طول الحليمات الأدمية (التي تأخذ شكل المضرب) وتغطي ندى الحليمات طبقة رقيقة من الخلايا البشرية، كما يشاهد رشاحة بسيطة حول وعائية تتكوّن بشكل أساسي من الخلايا اللّمفاوية والبالعات .  
تكون الاستطالات البشرية متطاولة ولها شكل مربع وقد تتحد مع بعضها .  
يوجد بؤر من خطل الثّقرن مع غياب الطبقة الحبيبية ويمكن رؤية البثرات السّفاجية لكوجوي والخراجات الدّقيقة لمونرو في بعض الآفات . [2]

### الصدّاف البثري : Pustular Psoriasis

يكون تراكم العدلات هو المظهر المسيطر في الصّداف البثري .  
يوجد تراكم كبير للعدلات محاطة بخطل تقرّن في الطبقة المتقرّنة .  
ولذلك نرى السّمات المميّزة النّسجية للصداف الفعّال ( البثرات السّفاجية لكوجوي وخراجات مونرو) في الصّداف البثري . [2]

### العلاج: Treatment:

يحتاج مريض الصّداف إلى رعاية جليديّة بالإضافة إلى رعاية الأمراض المرافقة التي يمكن أن تتطوّر .  
يتم اختيار نظام العلاج الملائم للمريض من الأدوية الموضعيّة والجهازيّة والعلاج الضوئي .  
عادة تقيّم الأدوية بمفردها في التجارب السريريّة ولكن في الممارسة العمليّة يتلقّى المرضى علاجات متشاركة عدّة [2]

### تدبير الصّداف يتطلب الأخذ بعين الاعتبار ما يأتي:

مدى انتشار المرض - تأثير المرض على جودة حياة المريض - الفوائد المحتملة والآثار الجانبيّة للعلاج .  
يجب اعتماد مقارنة طويلة الأمد للعلاج بسبب الطّبيعة المزمنة للصداف مع تجنّب العلاجات السّريعة قصيرة الأمد التي تؤدي إلى حالة مرضيّة ارتكاسيّة أشدّ .  
وأيضاً تقديم المشورة للمريض وأفراد عائلته فيما يتعلّق بتطوّر المرض وطرق العلاج . [2]

## العلاجات الموضعية:

### الستيروئيدات القشرية : Corticosteroids

منذ ظهور الستيروئيدات في أوائل الخمسينات من القرن الماضي أصبحت دعامة أساسية في علاج الصدف . تعدّ الخط الأول في علاج الصدف الخفيف إلى المتوسط وفي مواقع مثل: التئيات والأعضاء التناسلية حيث يمكن أن تسبب العلاجات الأخرى تهيجاً . [2]

تتوافر الستيروئيدات في سواغات مختلفة مثل: مراهم - كريمات - هلام - رغوة - بخاخ - شامبو حيث تمتلك المراهم الفعالية الأقوى . [75]

تطبيق الدواء تحت غطاء بلاستيكي أو غرواني يزيد من نفوذية الدواء كما ثبت أن تطبيق الدواء مرّة واحدة يومياً فعال مثل التطبيق مرتين يومياً ويمكن الحفاظ على الهجوع عن طريق تطبيق الدواء في أيام متناوبة (كل يومين مرّة) ، و قد تحدث ظاهرة الارتداد بسرعة عند تطبيق العلاج المتقطع (مثال : مرّة كل يومين أو ثلاثة أيام في عطل نهاية الأسبوع ) . [76]

استطببات و مضادات استطببات الستيروئيدات القشرية الموضعية	
1 . صدف خفيف إلى متوسط الشدة: خط أول كعلاج مفرد أو كمشاركة . 2 . صدف شديد: غالباً كمشاركة مع مشابهات فيتامين د 3 – ريتنويدات موضعية – أنثرالين – قطران – أيضاً كمشاركة مع العلاجات الجهازية أو العلاج الضوئي . 3 . صدف التئيات أو الوجه: كعلاج مفرد (عادة ستيروئيد موضعي ضعيف القوة) . 4 . اللويحات المعنّدة على العلاج: يمكن تطبيقها تحت غطاء بلاستيكي .	الاستطببات
1 . الإنتانات الجرثومية – الفيروسيّة – الفطرية . 2 . ضمور الجلد . 3 . التهاب جلد تماسي أرجي بسبب الستيروئيدات أو مكونات السّواغ . 4 . الحمل أو الإرضاع .	مضادات الاستطببات

جدول 5 استطببات ومضادات استطببات الستيروئيدات القشرية الموضعية [77]

الكميات القصوى المسموح بها: 50 غ / أسبوعياً للستيروئيدات القوية جداً – 100 غ / أسبوعياً للستيروئيدات القوية يمكن الأخذ بعين الاعتبار استخدام الستيروئيدات الموضعية الضعيفة أو متوسطة القوة . [2]

حسب دراسة أجريت لمدة 12 أسبوعاً من التطبيق الموضعي المتقطع لمرهم بيتاميثازون ديبروبيونات كعلاج صيانة (مقتصر على عطل الأسبوع) مقارنة مع الدواء الغفل بقي 74% من المرضى في حالة شفاء وذلك بالمقارنة مع 21% ممن تلقوا (placebo) الدواء الغفل. [76]

### مشابهات فيتامين د : Vitamin D3 analogues

أصبحت مشابهات فيتامين د3 متوافرة كمستحضرات موضعية لعلاج الصدف في أوائل التسعينات. [2] يثبط فيتامين د3 تكاثر البشرة عندما يكون هناك فرط تكاثر و يحفز التمايز الطبيعي من خلال تعزيز تشكيل الطبقة المتقرنة وتنشيط ترانس غلوتاميناز كما أنه يثبط العديد من وظائف العدلات .

أصبح كالسيبوترين ( كالسيبوترينول ) وغيرها من مشابهات فيتامين د الخط الأول في علاج الصدف وذلك نظراً لفعاليتها وسميتها المحدودة. [78]

يجب تجنب هذه الأدوية أو الحد من استخدامها عند المرضى الذين لديهم خلل في العظام أو استقلاب الكالسيوم ( مثل مرضى الساركويد ) أو مرضى القصور الكلوي / تصنيفها في الحمل C ./

لقد ثبت أن استخدام الكالسيبوترين وحده يؤدي إلى انخفاض PASI بنسبة 60% بعد ثمانية أسابيع من العلاج ومن الشائع مشاركة العلاج مع الستيروئيدات الموضعية. [2]

يلاحظ التحسن بنسبة 70% في PASI عندما يتم المشاركة بين كالسيبوترين وديبروبيونات بيتاميثازون (

سواغ مرهم) [79] ، كما يحدث شفاء 70% من مرضى صدف الفروة ( سواغ هلام). [80]

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

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

جدول 6 مشابهات فيتامين د [2]

### الأنتراالين Anthralin ديثرانول Dithranol :

لا يزال يستخدم الانترالين في علاج الصدف لكن كان يستخدم بشكل أكثر شيوعاً في الماضي.

له تأثيرات ملحوظة على البشرة تتضمن: تأثير مضاد للتكاثر وتنشيط إنتاج الخلايا النَّائِيَّة المفاوية وتنشيط الانجذاب الكيميائي للعدلات. [2]

يستخدم في أوروبا غالباً في مراكز العناية اليومية والمرضى النَّزلاء (الدَّاخلين) (يحدث شفاء تام للصداف عند 80% من المرضى خلال 3-5 أسابيع من العلاج). [81]

### استطبابات و مضادات استطباب الأثرالين: (الجدول 7 )

استطبابات و مضادات استطباب الأثرالين	
الاستطبابات	الاستطبابات
صداف خفيف إلى متوسط إلى شديد كعلاج مفرد (خط ثان) أو كمشاركة.	
مضادات الاستطباب	1- صدف لويحي غير مستقر في طور التطور.
	2- صدف بثري.
	3- أحمرية صدفية

جدول 7 استطبابات و مضادات استطباب الأثرالين [2]

**آلية عمله:** يحفز استجابة التهابية سريعة في موقع التطبيق، والتي ينتج عنها توليد جذور أوكسجينية حرة خارج الخلايا كما يعتقد أنها تنقص من تكاثر الخلايا الكيراتينية وتؤدي إلى تأثيرات مضادة للصداف. [82]

### الريتنوئيدات الموضعية : Topical retinoids

يستخدم التازاروتين لعلاج الصدف وهو an acetylene retinoid يرتبط بشكل انتقائي مع مستقبلات حمض الريتنوئيك RAR- $\beta$  and RAR- $\gamma$  . [2]

وهو يقلل من تكاثر البشرة و يثبط التمايز المرتبط بالصداف مثال: التعبير عن ترانس غلوتاميناز والتعبير عن (K16) .

يكون بسواغ كريم وهلام ويتم تطبيقه مرة إلى مرتين يومياً . [2]

استطبابات و مضادات استطباب التازاروتين	
الاستطبابات	الاستطبابات
صداف خفيف إلى متوسط إلى شديد كعلاج مفرد (خط ثان) أو كمشاركة.	
مضادات الاستطباب	1- صدف لويحي غير مستقر في طور التطور.

2- أحمريّة صدفية.
3- التهاب جلد تماسي أرجي للتازاروتين أو مكونات السواغ.
4- الحمل والارضاع.

جدول 8 استطببات ومضادات استطببات التازاروتين الموضعي [2]

يوصف عادة كعلاج من الخط الثاني وذلك نظرا لفعاليتّه البسيطة كعلاج وحيد .  
يمكن أن يحدّ تخريش الجلد والحرقه والحكّة والحمامى من استخدام التازاروتين لذلك يعدّ استخدامه مع الستيروئيدات الموضعيّة مفيدا .

تبلغ مساحة الجسم القصوى التي يمكن علاجها بالتازاروتين 10 - 20 % من سطح الجسم وبيانات السلامة متوافرة لمدة تصل إلى سنة من العلاج. [2]

### علاجات موضعيّة إضافيّة :

يجب تقليل لويحات الصّدف ذات القشور السمكة من أجل تعزيز اختراق الأدوية الموضعيّة والأشعة فوق البنفسجية وذلك عن طريق: حمّامات المياه المالحة - حمض السّاليسيليك الموضعي- الرّيٲنوئيدات الفمويّة.  
يحمل حمض السّاليسيليك 5 - 10 % تأثير جوهريّ في حلّ الطبقة القرنية.  
يمكن تطبيقه على مناطق موضّعة بشكل يومي ولكن في الحالات الأكثر انتشارا يفضّل تطبيقه مرتين إلى ثلاث مرات أسبوعيا وذلك لمنع السّميّة الجهازية خاصّة عند الرّضّع وعند مرضى خلل وظائف الكلى. [2]  
تتضمن الأعراض الجهازية لتطبيق الساليسيلك الموضعي : طنين أذن وسمية عصبية. [82]

### قطران الفحم:

له تأثير مضاد للالتهاب كما له تأثير مضاد للحكّة .  
يعتبر مضاد استطببات في الحمل والارضاع وذلك نظرا لقدرته على إحداث الطفرات . [2]  
وكذلك تستخدم مثبّطات الكالسينورين لعلاج صدف الوجه وصدف الثّنيات. [83,84]  
ومن تأثيراتها الجانبية الأكثر شيوعا : حرقه، الإحساس بالدفء في مواقع التطبيق. [82]

## العلاج الضوئي و العلاجات الجهازية :

وضعت التوصيات لعلاج الصداف بالعلاج الضوئي والعلاجات الجهازية من قبل مختلف المنظمات الجلدية [88-85].

### العلاج (الكيميائي) الضوئي : Photo(chemo)therapy

يمثل الدعامة الأساسية في علاج الصداف المتوسط إلى الشديد .

يكون العلاج بالأشعة فوق البنفسجية ب broadband or narrowband ( UVB ) والعلاج بالأشعة فوق البنفسجية A ( UVA ) متبوعة بتناول أو تطبيق موضعي للبسورالين . وتم اثبات أن جرعات UVB المسببة للحمامى ذات فعالية لأفات الصداف وبعد ذلك طورت الأشعة فوق البنفسجية ضيقة النطاق (NB-UVB) (311 نانومتر) وهي الإشعاع الأمثل المتاح حالياً . كما يمكن استخدام الضوء أحادي اللون 308 نانومتر من ليزر أكزايمر أو من مصدر مكافئ لعلاج مرضى الصداف اللويحي. [2]

استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي من أجل مرضى الصداف موضحة في الجدول التالي:

استطبابات و مضادات استطباب العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصداف	
الاستطبابات	صداف متوسط الشدة إلى شديد: خط أول كعلاج مفرد أو كمشاركة .
مضادات الاستطباب	1 . الاضطرابات الوراثية التي تتميز بزيادة الحساسية الضيائية أو زيادة خطر سرطانات الجلد (UVB,PUVA) .
	2 . تلقي عدد كبير من جلسات ال PUVA سابقا (أكثر من 150 - 200 جلسة علاجية PUVA).
	3 . تناول السيكلوسبورين بشكل متزامن ( UVB-PUVA )
	4 . قصة سابقة لسرطان جلدي ( UVB-PUVA ) .
	5 . الحمل والإرضاع (PUVA).
	6 . النمط اللوني I للجلد ( UVB-PUVA ) .
	7 . الأمراض الجلدية التي تتضمن حساسية ضيائية ( UVB-PUVA)
	8 . الربو (UVB-PUVA).
	9 . قصة تعرض للزرنيخ – إشعاعات مؤينة (UVB-PUVA)

10 . تناول أدوية مثبّطة للمناعة (UVB-PUVA)
11 . وجود وحامات ميلانية لا نموذجية (UVB-PUVA).
12 . المرضى غير متعاونين (UVB-PUVA).
13 . ساد (PUVA)
14 . ضعف وظيفة الكبد أو تناول أدوية سامة للكبد (PUVA).
15 . النساء أو الرجال بسن النشاط التناسلي مع عدم استخدام وسيلة لمنع الحمل (PUVA).

جدول 9 استطببات ومضادات استطببات العلاج الضوئي (الكيميائي) من أجل مرضى الصدف [2]

### السيكلوسبورين : Cyclosporine

عبارة عن دواء معزول من فطر سمي *Tolypocladium inflatum* ويعدّ علاجاً فعالاً للغاية للمظاهر الشديدة للصدف.

هو مثبط للكالسينورين فهو يمنع تفعيل الخلايا اللمفاوية التائية وتحرير سيتوكينات مهمة مثل IL-2. يعطى السيكلوسبورين على شكل دورات علاجية لمدة عدة أشهر ( كحدّ أقصى لمدة سنة على الرّغم من أنّ هذه المدة لاتزال موضع جدل ) وذلك نظراً لتأثيراته السامة على الكلية ( مثل: إنقاص معدّل الرّشح الكبيبي – ضمور أنبوبي ) و يعطى بالتناوب مع العلاجات الأخرى.

ويوجد خيار بديل هو الاستخدام بشكل متقطع على شكل دورات علاجية قصيرة متعدّدة على مدى عدة أسابيع .

[2]

### استطببات و مضادات استطببات السيكلوسبورين في الجدول الآتي: (الجدول 10)

استطببات و مضادات استطببات السيكلوسبورين	
1 . صدف شديد . 2 . عندما تكون العلاجات التقليدية (العلاجات الموضعية – العلاج الضوئي – الميثوتركسات – الأسيترتين) غير فعالة أو مناسبة)	استطببات
1 . تدنّي وظيفة الكلية . 2 . ارتفاع توتّر شرياني غير مضبوط. 3 . وجود خبائث سابقة أو حالية. 4 . قصّة تلقي علاج ضوئي : أكثر من 200 جلسة PUVA أو علاج ضوئي متزامن. 5 . علاج إشعاعي Radiotheraby 6 . علاجات متزامنة توتّر على الحرائك الدوائية .	مضادات الاستطببات

<p>للسيكلوسبورين (يستقلب الدواء بواسطة جملة سيتوكروم P450 3A) .</p> <p>7 . إنتانات شديدة.</p> <p>8 . فرط حساسية على السيكلوسبورين.</p> <p>9 . المرضى غير موثوقين.</p> <p>10 . عوز مناعي بدئي أو ثانوي.</p> <p>11 . علاج متزامن بمثبطات المناعة.</p> <p>12 . الحمل أو الإرضاع.</p> <p>13 . قصّة تعرض للزرنبيخ.</p> <p>14 . إعطاء متزامن للميثوتركسات.</p> <p>15 . مرض كبدي مهمّ .</p>
--

جدول 10 استطببات ومضادات استطببات السيكلوسبورين [2]

من المهمّ تقييم وظائف الكلية وتصفية الكرياتينين وذلك باستخدام Cockcroft–Gault formula. يزداد خطر الأذية الكلوية عند المرضى المسنّين والمرضى الذين لديهم ارتفاع توتر شرياني. وعلى الرّغم من أن السيكلوسبورين هو عامل مثبط للمناعة لم يبلغ عن زيادة خطورة الإنتانات الخطيرة عند استعماله لوحده. [2]

ومن آثاره الجانبية الأخرى : انزعاج هضمي ، فرط أشعار ، مذل ، تضخم في اللثة ، صداع ، دوار ، تقلصات عضلية ، رعشة . [89]

ومن التأثيرات الجانبية الاستقلابية: فرط بوتاسيوم الدم ، نقص مغنيزيوم الدم ، فرط حمض البول (بسبب انخفاض تصفية حمض اليوريك ) ، وارتفاع نسبة الكوليسترول والشحوم الثلاثية [2]

وحسب دراسات في عدّة مراكز أوروبية وجد أن الجرعات 1.25 ، 2.5 - 3 ، و 5 ملغ / كغ / يوم من السيكلوسبورين أدت إلى انخفاض في PASI من 35 % و 57 % و 86 % على التوالي. [90]

أثبتت فعالية السيكلوسبورين في جميع أنواع الصداف (بما فيها صداف الأظافر) ولكن بنسبة أقل لاعتلال المفاصل الصدافي . [2]

يمكن الوصول إلى انخفاض قيمة 60 - 70 PASI % في غضون 4 أسابيع من العلاج .

## الريتونويدات الجهازية : Systemic retinoids

كان من المعروف منذ 1930s أن عوز فيتامين A يسبب فرط تقرن الجلد ( phrynoderma ).  
تم إجراء تعديلات على جزيء فيتامين A بعد ثلاثين عاما مما أدى إلى اكتشاف ما يسمى بالجيل الأول من الريتونويدات بما في ذلك: (all-trans-retinoic acid (tretinoin) ، cis-retinoic acid 13 - (isotretinoin).

وبمزيد من الدراسات تم تطوير الجيل الثاني من الريتونويدات: ايتريتينات ومستقلبه الحرّ الأسيتريتين.  
يعتبر الأسيتريتين علاج فعال للصداف ولكن تكمن مشكلته في تأثيره الماسخ للأجنة مما يتطلب وسائل منع حمل إلزامية للنساء في سن الإنجاب في أثناء العلاج ( وعلى حسب نصف عمر الدواء ) وذلك لمدة 3 سنوات بعد التوقف عن العلاج [2].

استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين مبيّنة في الجدول الآتي: (الجدول 11)

استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين	
استطبابات	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. صدف شديد لا يمكن تدبيره بالعلاجات الموضعية أو العلاج الضوئي .</li> <li>2 . علاج مفرد في الصدف البثري أو الأحمريّة الصدفية .</li> <li>3 . علاج مشارك في الصدف اللويحي المزمن</li> </ol>
مضادات الاستطباب	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 . اضطراب شديد في وظيفة الكبد .</li> <li>2 . اضطراب شديد في وظيفة الكلية .</li> <li>3 . الحمل أو الإرضاع .</li> <li>4 . النساء في سن النّشاط التّناسلي الذين لا يستطيعون ضمان منع الحمل بشكل موثوق خلال فترة تناول الدواء ولمدة 3 سنوات بعد إيقافه .</li> <li>5 . ارتفاع شحوم الدم خاصّة الشّحوم الثلاثيّة .</li> <li>6 . تناول الكحول بشكل مفرط .</li> <li>7 . المرضى غير موثوقين .</li> <li>8 . تناول أدوية سامّة للكبد مثل الميتوتركسات بشكل متزامن .</li> <li>9 . تناول أدوية تؤثر على التّوافر الحيوي للريتونويدات بشكل متزامن .</li> <li>10 . داء سكري غير مضبوط .</li> <li>11 . قصة التهاب بنكرياس .</li> <li>12 . تصلب شرايين</li> </ol>

جدول 11 استطبابات و مضادات استطباب الأسيترتين [2]

## الجدول 12: التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين [2]

التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين
<p><b>قبل البدء بالأسيترتين :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• أخذ قصة مرضية مفصلة لاستبعاد مضادات الاستطباب .</li> <li>• CBC تعداد الدم الكامل .</li> <li>• اختبارات وظائف الكبد ( AST – ALT – YGT – فوسفاتاز قلبية – ALP - بيلوروبين ) .</li> <li>• معايرة الشحوم الثلاثية – الكوليسترول – HDL في المصل .</li> <li>• السكر .</li> <li>• كرياتينين المصل .</li> <li>• اختبار الحمل .</li> <li>• صورة بسيطة X-RAY للعمود الفقري ( خلال أول ثلاثة أشهر من العلاج في حال كان من المتوقع استمرار العلاج لفترة طويلة ) .</li> </ul>
<p><b>أثناء العلاج بالأسيترتين:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• مراقبة الآثار الجانبية الجلدية المخاطية .</li> <li>• معايرة الشحوم الثلاثية – الكوليسترول – HDL اختبارات وظيفة الكبد ( كل شهر أول شهر ثم كل 2 - 3 أشهر ) .</li> <li>• كرياتينين المصل ( المرضى المسنون أو المرضى الذين لديهم قصور كلوي خفيف إلى متوسط ) .</li> <li>• مراقبة تطوّر فرط التّعظم من خلال الفحص والاستجواب (مرتين سنويا ) ومن خلال X-RAY للعمود الفقري (مرة سنويا أو كل سنتين مرة عند المرضى الذين يستخدمونه لفترة طويلة ) .</li> <li>• اختبار حمل (مرتين سنويا خلال العلاج) .</li> </ul>

جدول 12 التقييم المنصوح به قبل و أثناء العلاج بالأسيترتين.[2]

الجرعة البدئية عند مرضى الصدف المزمن هي 0.5 ملغ / كغ / يوم و يمكن زيادتها حسب الاستجابة السريرية والآثار الجانبية .

الجرعة البدئية عند مرضى الأحمريّة الصّدفية هي 0.25 ملغ / كغ / يوم وعند مرضى الصّدف البثري يجب رفع

الجرعة للحدّ الأعلى( 1 ملغ / كغ / يوم).[2]

يعدّ الأسيترتين أقل فعالية كعلاج وحيد للصداف اللويحي المزمن والمشاركة مع المعالجات الأخرى خاصة UVB أو العلاج الضوئي UVA يمكن أن يعزز الفعالية. [91]  
 وفي إحدى الدراسات عولج 23% من المرضى بجرعة 50 ملغ من الأسيترتين يومياً لمدة 8 أسابيع فحققوا تحسناً بنسبة 75% في PASI. [92]  
 أدى مشاركة العلاج مع العلاج الضوئي و / أو نظائر فيتامين D3 إلى تحسن كبير في الاستجابة السريري.  
 يصل المريض إلى أقصى فعالية علاجية بعد 2 - 3 أشهر.  
 يعدّ الأسيترتين لوحده علاجاً فعالاً في الأحمريّة الصدفية والصداف البثري ، بينما فعاليته في علاج صدف الأظافر والتهاب المفاصل الصدفية تعتبر قليلة. [2]

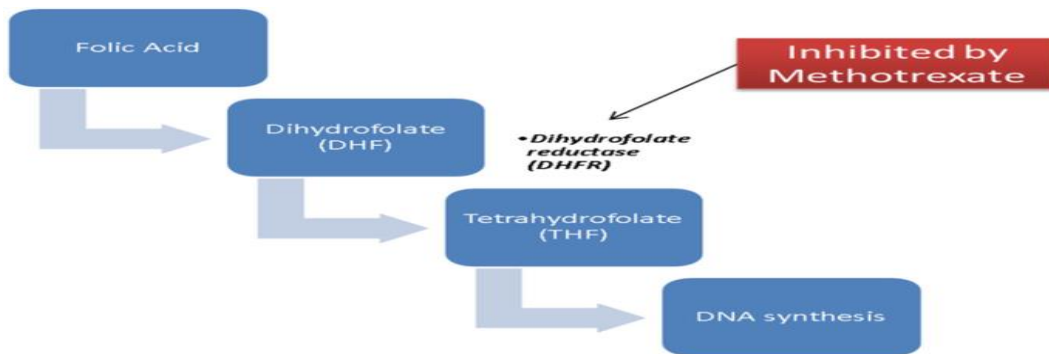
### الميثوتركسات :

#### مقدمة:

تم ملاحظة فعالية الميثوتركسات MTX (مشابه لحمض الفوليك ) في علاج الصدف في بداية 1950s، ولكن لم يحصل على موافقة الFDA حتى عام 1971 في علاج الصدف.  
 تأثيره على اللقفاويات ( في الجلد والدوران) قد يفسر فعاليته المضادة للصداف .  
 يتوزع الميثوتركسات بشكل واسع عبر الجلد لكن اختراقه للحاجز الدماغي الدموي ضعيف.  
 يرتبط ال MTX ضمن البلازما بالبروتينات بنسبة 50% والباقي حر يرتبط بشكل غير عكوس مع dihydrofolate reductase. [93]

#### آلية العمل :

إنزيم dihydrofolate reductase (DHFR) يحول dihydrofolate الى tetrafolate (أي من حالة ثنائية إلى رباعية) وهو أمر ضروري من أجل اصطناع نكليوتيدات purine, thymidylate والتي تدخل بدورها في اصطناع DAN/RNA ، يعتبر MTX مثبط تنافسي لل DHFR يمكن خفض هذا التنشيط بشكل جزئي من خلال تناول حمض الفوليك بشكل مرافق (لتخفيف الآثار الجانبية). [93]



الشكل 20 آلية عمل MTX [93]

يثبط ال MTX انقسام الدورة الخلوية خلال الطور S. [94]

**يخفض MTX الانتهاب من خلال آليات مثل:** تثبيط اصطناع الوسيط قبل الانتهابي المسمى S-andenyl methionit . [95]

### الجرعات :

يتم إعطاء MTX بجرعة واحدة أسبوعياً تصل إلى 30 مغ بالنسبة للأمراض الجلدية و الرثوية، ويمكن أن يعطي أطباء الأورام جرعة 20-40 مغ/م<sup>2</sup> كل 1-4 أسابيع.

يتم اللجوء إلى حمض الفولينيك Folinic acid في حال حدوث تسمم بال MTX وتثبيت النقي.

في السابق كانت جرعة الميثوتركسات الكلية تقسم إلى ثلاث جرعات تعطى خلال 24 ساعة (8ص-8م-8ص من اليوم التالي) رغم الفوائد النظرية في نظام تقسيم الجرعة من وجهة نظر حركية الدارة الخلوية إلا ان النتائج السريرية متماثلة بالنسبة لنظام الجرعة الوحيدة (والتي هي أسهل وأقل إرباكاً للمريض والصيدلاني) لذلك يوصى بها حالياً. [93]

يمكن إعطاء الميثوتركسات حقن عضلي أو تحت الجلد خاصة بالنسبة للمرضى الذين لا يستطيعون احتمال ال MTX فمويًا أو الذين لديهم احمرية صدفية (قد يحدث نقص امتصاص الدواء من الجهاز الهضمي) أو لديهم مشكلة بالالتزام.

يتوافر ال MTX على شكل أقراص 2.5 ملغ يجب أن يبدأ العلاج بجرعة تجريبية 2.5-5 مغ ثم بعد 5-6 أيام يجري تحليل (تعداد دم كامل) والتحاليل المتعلقة في الكبد يمكن زيادة الجرعة تدريجياً 2.5-5 مغ كل 2-4 أسابيع حتى حدوث تحسن مرض مع أقل سمية ممكنة .

بعد تحقيق سيطرة على المرض لمدة 1-2 شهر على الأقل يمكن إنقاص جرعة ال MTX 2.5 مغ كل 1-2 أسبوع للوصول إلى أقل جرعة تحافظ على المرض تحت السيطرة.

الجرعة الأسبوعية التي تعطى لمرضى الصدف عادة 10-15 مغ (رغم أن استخدام جرعة 25 مغ بالأسبوع امر ممكن باستثناء مرضى القصور الكلوي). [93]

عموما الجرعة ومدة العلاج قد تكون أعلى وأطول في الصدف بالمقارنة مع الأمراض الرثوية أما بالنسبة لأخذ خزعة للكبد أثناء المتابعة لا يوصى بها روتينياً من قبل أطباء المفاصل بينما بالنسبة لأطباء الجلدية يتم الالتزام بالتعليمات الإرشادية الاخيرة لعلاج الصدف في 2009. [96]

لوحظ التحسن الأولي في الصدف اللويحي المزمن بين 1 و 7 أسابيع ويكون أقصى قدر من التحسن بعد 8-12 أسبوع من العلاج. [2]

## الاستطابات :

استطابات و مضادات استطباب الميثوتركسات في الصدف موضحة في الجدول الآتي:	
استطابات	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. صدف لويحي مزمن ( TBSA أكبر من 10-15 % أو يؤثر على الحالة الاجتماعية أو العمل).</li> <li>2. صدف بثري (موضع أو معم).</li> <li>3. أحمرية صدفية.</li> <li>4. التهاب مفاصل صدافي (متوسط الشدة إلى شديد).</li> <li>5. صدف أظافر شديد.</li> <li>6. عدم استجابة الصدف على العلاجات الموضعية – العلاج الضوئي و/أو الريتنويدات الجهازية.</li> </ol>
مضادات الاستطباب	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. فقر دم شديد – نقص الكريات البيض و/أو نقص الصفائح.</li> <li>2. شذوذات مهمة في وظيفة الكبد – التهاب كبد فعال أو كامن – تليف كبد – تشمع كبد – تناول مفرط للكحول.</li> <li>3. ضعف وظيفة الكلية (تصفية الكرياتينين أقل من 60 مل/دقيقة).</li> <li>4. تناول الأدوية التي ترفع مستوى ال MTX في الدم.</li> <li>5. تراجع الوظيفة الرئوية بشكل هام.</li> <li>6. الحمل أو الرضاع.</li> <li>7. التخطيط للحمل خلال فترة قريبة عند الطرفين.</li> <li>8. إنتانات شديدة أو إنتانات فعالة.</li> <li>9. قرحة هضمية فعالة ( أو التهاب معدة).</li> <li>10. فرط حساسية للميثوتركسات.</li> <li>11. المرضى غير موثوقين.</li> <li>12. انصباب جنب.</li> <li>13. استخدام الأدوية السامة للكبد بشكل متزامن.</li> <li>14. متلازمات عوز المناعة.</li> <li>15. العلاج الشعاعي المتزامن</li> </ol>

جدول 13 استطببات ومضادات استطببات استخدام الميثوتركسات [2]

اعتبارات خاصة	التحاليل خلال المتابعة	التحاليل قبل البدء
<p>حسب الارشادات الحديثة لعلاج الصدف 2009 بالنسبة للمرضى بدون عوامل خطر تليف الكبد يمكن عدم القيام بخزعة الكبد أو خفض تواتر أخذ الخزعات الكبدية بشكل ملحوظ مقارنة مع التوصيات السابقة</p> <p>*الاخذ بعين الاعتبار تصفية الكرياتينين خاصة عند المسنين</p>	<p>• CBC مع تعداد صفيحات، AST/ALT بعد جرعة البدء (5-2.5 مغ)</p> <p>• CBC مع تعداد صفيحات، AST/ALT كل أسبوع لمدة 2-4 أسابيع وبعد كل زيادة في الجرعة ، ثم شهريا لمدة 2-4 اشهر ثم كل 3-4 اشهر اذا كان الوضع مستقر .</p> <p>• BUN (يوريا وكرياتينين الدم) كل 6-12 شهر</p>	<p>■ CBC مع تعداد صفيحات.</p> <p>■ CMP لوحة تحاليل استقلابية شاملة.</p> <p>■ اختبار حمل عند النساء بسن الانجاب</p> <p>■ تحاليل مصلية لالتهابات الكبد A ,B ,C</p> <p>■ اختبار HIV(فيروس عوز المناعة المكتسب) اذا كان هناك مؤشر لاحتمال الإصابة</p>

جدول 14 الاستطببات الارشادية guidelines الموصى بها للمراقبات عند استخدام الميثوتركسات [93]

- نصح AAD و NPF بالحصول على اختبارات وظائف الكبد في الدم كل شهر إلى ثلاثة أشهر بالإضافة إلى النظر في خزعة الكبد بعد جرعة تراكمية من الميثوتريكسات من 3.5 إلى 4 جرام في غياب عوامل الخطر للسمية الكبدية وبعد كل 1 إلى 1.5 جرام في وجود عوامل خطر للسمية الكبدية. [97-99]

الآثار الجانبية :

يلخص الجدول التالي الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات:

الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تأثيرات دموية : نقص الكريات البيضاء نقص صفيحات فقر الدم</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• أعراض شخصية : الأكثر شيوعاً : غثيان ، آقياء ، ألم بطني ، تعب ، صداع أحياناً : نقص الشهوة الجنسية ، ضعف الذاكرة</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تأثيرات كبدية :</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تأثيرات جلدية مخاطية : تآكلات فموية ، حاصة ، سمية ضيائية متاخرة ، مضض و/أو نخر الأفات بسبب الجرعة الزائدة.</li> </ul>

	نادرا : شرى ، وذمة وعائية ،التهاب أوعية
تطور الأجنة : شذوذات جنينية قحفية وغياب الأصابع	تأثيرات رئوية : ذات رئة خلالية (بدء حاد للسعال وضيق النفس)
ارتكاس تسممي: ذات رئة شديدة نزيف هضمي نقص عناصر الدم الشامل(pancytopenia)	تأثيرات مسرطنة : زيادة خطر اللmfوما لدى خطر التهاب المفاصل الرثياني . عامل خطر لل SCC جلدية لدى المرضى المعالجين بال PUVA.
تأثيرات أضافية /غير شائعة : اعتلال عظمي (ألم ، تخلخل عظام ، كسور) اضطرابات نظم قلبية بطينية خفض عتبة الاختلاج	الأخماج الإنتهازية : ذات رئة بالمتكيس الكاريني، داء المستخفيات، داء الثوسجات المنتشر، حلاً نطاقي منتشر

جدول 15 الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات[2]

الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشيعوع: ( الجدول 16)

الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتركسات حسب الشيعوع		
نادرة	غير شائعة	شائعة
<u>الجلدية:</u> نخرافات الصدف تسريع حدوث العقيدات الجلدية الرثوية	<u>الجلدية:</u> حساسية ضيائية حاصة قرحات فموية	<u>الدموية:</u> نقص الكريات البيض
<u>الدموية:</u> نقص عناصر الدم الشامل اضطراب تكاثري لمفاوي (عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني )	<u>الهضمية:</u> ارتفاع خمائر الكبد غثيان إقياء	
<u>المناعية:</u> إنتانات الرئوية ذات رئة	anorexia قهم تشمع كبد <u>الدموية:</u> نقص صفيحات	

تأليف		
-------	--	--

جدول 16 الآثار الجانبية لاستخدام الميثوتريكسات حسب الشيوخ [93]

يحمي حمض الفوليك ( 1 ملغ يومياً) من الآثار الجانبية الشائعة التي تظهر بجرعة منخفضة من الميثوتريكسات (مثل الأعراض هضمية) . [100-103]

**الغثيان:** يعالج المرضى الذين يعانون من الغثيان المرتبط بإعطاء الميثوتريكسات باستخدام مثبطات مستقبلات الهستامين (H2) (على سبيل المثال، الفاموتيدين بجرعة 10 إلى 20 ملغ) أو مثبطات مضخة البروتون (على سبيل المثال، الأوميبرازول بجرعة 20 إلى 40). حيث تُستخدم مساء اليوم السابق لتناول جرعة MTX، ويوم تناولها، وصباح اليوم التالي لتناول جرعة MTX الأسبوعية. ويستفيدون أيضاً من جرعة الأسيد فوليك اليومية.

**التهاب الفم :** ( الخفيف إلى المتوسط) نزيد تدريجياً من جرعة أسيد الفوليك من 1 ملغ يومياً إلى 2 ملغ أو أعلى (بحد أقصى 5 ملغ يومياً) ، نضيف اللوكوفورين في المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كاف، وقد يحتاج المرضى الذين يعانون من قرح فموي حاد أيضاً إلى تخفيض جرعة الميثوتريكسات. [103]

**الطفوح الجلدية :** نقلل جرعة الميثوتريكسات، وفي حال عدم الاستجابة لتخفيض الجرعة نوقف الدواء ، لأنه قد يتطور لتفاعلات فرط الحساسية.

**السمية العصبية :** الأعراض مثل الصداع الشديد والتعب وصعوبة التركيز قد تتطلب تخفيض الجرعة، وفي بعض المرضى قد نحتاج لإيقاف الدواء. [101]

**اضطرابات الدم :** نمتنع عن استخدام الميثوتريكسات في المرضى الذين يزيد متوسط حجم الكريات الحمراء (MCV) لديهم عن حوالي 110 ميكرومتر<sup>3</sup>، يتم تدبير انخفاض عدد الصفيحات الدموية وقلة الكريات البيض أو فقر الدم عن طريق تخفيض الجرعة، ولكن قد يكون من الضروري وقف العلاج اعتماداً على شدة الحالة. [100]

لوحظ أن الارتفاع المستمر في MCV قد يكون عاملاً تنبؤياً لثبيط النقي بسبب عوز الفوليك. [102]

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

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

**سمية الكبد الشديدة نادرة جداً مع اتباع المراقبات التالي:**

الفحص قبل بدء العلاج بالميثوتريكسات للكشف عن عدوى فيروس التهاب الكبد B وفيروس التهاب الكبد C.

المراقبة الدورية لإنزيمات ناقلات الأمين والألبومين.

الاستخدام المعتاد لمكملات حمض الفوليك اليومية، والتي ترتبط بتقليل خطر زيادة إنزيمات الكبد.

تقديم المشورة للمرضى بتجنب أو تقليل تناول الكحول أثناء استخدام الميثوتريكسات.

**التثبيط النقوي :** هو من الآثار الجانبية الرئيسية للميثوتريكسات بجرعات عالية، ولكنها غير شائعة في الجرعات المنخفضة.

التثبيط النقوي أكثر احتمالاً مع وظيفة كلوية غير سليمة .

**السمية الكلوية :** قد يرتبط استخدام MTX بانخفاض طفيف في تصفية الكرياتينين. [100]

**تكوّن العقد الرثيانية :** توضح أن الميثوتريكسات يمكن أن يزيد من العقد الرثيانية لدى بعض مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي (RA).

**مخاطر سرطان الجلد :** قد أشارت بعض الدراسات إلى أن استخدام MTX في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي أو التهاب المفاصل الصدافي قد يرتبط بزيادة خطر الميلانوما وسرطانات الجلد غير الميلانينية، ولكن عدد الحالات في معظم الدراسات كان صغيراً. [104]

يوضح الجدول (17) عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتريكسات ، قيل وصف الميثوتريكسات يجب مناقشة وجود هذه العوامل واستشارة أخصائي الكبد

#### عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتريكسات

- 1- اختبارات غير طبيعية لوظائف الكبد
- 2- قصة إصابة بأمراض كبدية تتضمن التهاب كبد B,C
- 3- تناول مفرط للكحول اثناء او قبل العلاج
- 4- قصة عائلية لمرض كبدي وراثي
- 5- الداء السكري
- 6- البدانة
- 7- ارتفاع شحوم الدم
- 8- قصة تعرض لدواء او مواد كيميائية سامة كبدية
- 9- نقص تعويض الفولات

جدول 17 عوامل الخطر لتطور سمية كبدية عند المرضى الذين يتناولون الميثوتريكسات. [98]

اما فيما يخص الاستشارة المقدمة للمرضى الموضوعين على الميثوتريكسات موضحة في الجدول (18)

الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتريكسات

<b>النساء :</b>
<p>منع الحمل خلال فترة تناول الميثوتركسات                  يمكن أن يسبب الميثوتركسات عيوب ولادية او اجهاض                  يجب استخدام وسائل منع حمل عالية فعالية (مثل حبوب منع الحمل ، الوسائل ضمن الرحم ،الواقي الذكري ، قاتلات النطاف عند الشريك)</p>
<b>الرجال:</b>
<p>قد يسبب الميثوتركسات نقص في تعداد النطاف                  يتواجد الدواء في السائل المنوي                  يجب استخدام وسائل منع حمل عالية فعالية (مثل الواقي الذكري ، قاتلات النطاف ، حبوب منع الحمل ووسائل داخل الرحم عند الشريكة)</p>

جدول 18 الاستشارة المقدمة للمرضى ضمن النشاط التناسلي الذين يتناولون الميثوتركسات[93]

يجب على النساء إيقاف الميثوتركسات لمدة شهر واحد على الأقل قبل محاولة الحمل، على الرغم من أن الشركة المصنعة تقترح التوقف عن هذا الدواء ثلاث دورات شهرية كاملة قبل محاولة الحمل وذلك ضروري للتخلص من آثار الميثوتريكسات على الجسم.[105]

### استطبابات الميثوتركسات في الأمراض الجلدية :

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

أمراض جلدية تستجيب على العلاج بالMTX موجودة في الجدول (19):

<p>الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ الفقاعاني الفقاعي</li> <li>▪ لمفوما جلدية تانية</li> <li>▪ نوبة جلدية</li> <li>▪ التهاب جلد وعضل</li> <li>▪ داء الناسجات بخلية لانغرهانس</li> <li>▪ حطاطاني لمفاوي</li> <li>▪ البثر الراجي الأخصي</li> <li>▪ النخالية الشعرية الحمراء</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>■ النخالية الحزازنية الحادة حماقية الشكل</li><li>■ الصدف</li><li>■ الصلابة الجهازية</li></ul>
---

جدول 19 الاضطرابات الجلدية التي يمكن معالجتها بالميثوتركسات [93]

#### مضادات استنطاب الميثوتركسات :

مضادات الاستنطاب المطلقة هي الحمل والارضاع

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

يجب الحذر وانقاص الجرعة في حال استخدام ال MTX عند المرضى لديهم تراجع في الوظيفة الكلوية.[93]

#### الاستخدام في الحمل أو الأرضاع :

ممنوع استخدام ال MTX خلال الحمل بسبب تأثيراته المطفرة .

تعتبر الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال الأرضاع الوالدي مضاد استنطاب لتناول ال MTX نظرا لإحداثه تثبيط مناعي ، تأخر في النمو ، تأثير مسرطن لدى الأطفال . [97]

جرعات الأم من الميثوتريكسات التي تصل إلى 25ملغ/بالأسبوع ينتج عنها مستويات منخفضة في الحليب، مما دفع بعض المؤلفين إلى ذكر أن حجب الرضاعة الطبيعية لمدة 24 ساعة بعد تناول جرعة منخفضة أسبوعياً من الميثوتريكسات قد يقلل من تركيز الدواء لدى الرضيع بنسبة 40 في المائة. مع ضرورة مراقبة تعداد الكامل للدم.[106]

#### التداخلات الدوائية :

الأدوية التي ترفع مستويات ال MTX في الدم تتضمن : NSAIDs, salicylates, sulfonamides,

. chloramphenicol, phenothiazines, phenytoin, tetracyclines

قد تسبب الريتنويدات الجهازية ، تناول الكحول أذية تآزرية للكبد عند مشاركتها مع تناول ال MTX.

#### استخدام الميثوتركسات في الصدف :

يعتبر ال MTX خط أول في العلاجات الجهازية للصداف، النسبة المئوية للمرضى الذين يحققون PASI 75 (أي انخفاض ال PASI بقيمة 75%) تتراوح بين 24-60 % بعد 12-16 أسبوع من العلاج .

تم تقييد استخدامه بعلاج الصداف متوسط الشدة إلى الشديد المعند على العلاجات الموضعية والعلاج الضوئي بسبب تأثيراته الجانبية .  
تسمح التعليمات الإرشادية guideline باستخدام الميثوتركسات كعلاج فعال طويل الأمد بشرط المتابعة الحذرة.[2]

### العلاجات المناعية الهدفية ( العلاجات البيولوجية ):

#### Targeted immunomodulators (biologic therapies):

##### مقدمة:

تمكنت التقنية الجزيئية من تطوير أدوية تستهدف بروتينات معينة متهمه بحدوث الأمراض .  
وقد أدى ذلك لعلاج مجموعة متنوعة من الامراض الجلدية المتواسطة مناعيا ، بما في ذلك الصداف ، والتهاب الجلد التأتبي، والتهاب الغدد العرقية المقيح ، فقاع شائع ، الشرى، والأورام اللمفاوية الجلدية B-cell.

من السيتوكينات الرئيسية التي تلعب دوراً مهماً في الآلية المرضية للصداف هو العامل المنخر للورم ألفا-TNF  $\alpha$ ، وهو سيتوكين يُفرز من الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول Th1، والخلية المقدمة للمستضد والخلايا الكيراتينية، وهو يقوم بتحريض إنتاج السيتوكينات الالتهابية الأخرى مثل (IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ )، كما أنه ينظم جزيئات الالتصاق داخل الخلية على سطح الخلايا البطانية.[2]

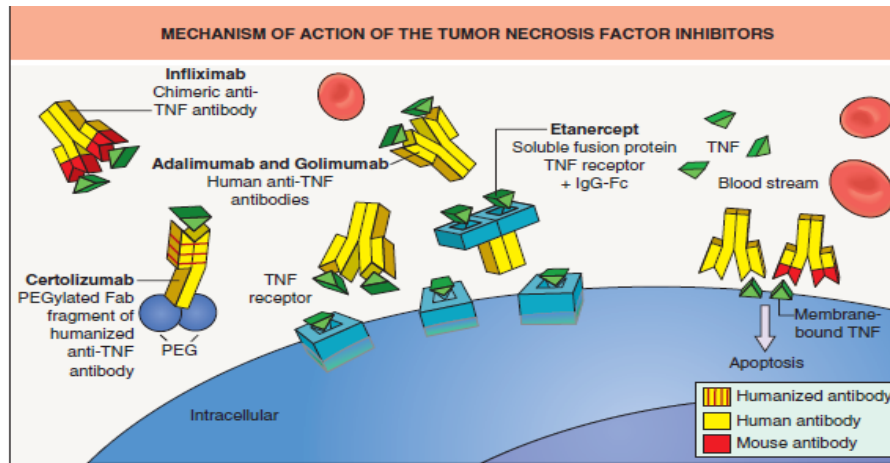
هذه الأدوية يشار إليها باسم العوامل «البيولوجية»، تعمل على إيقاف تنشيط الخلايا التائية والتمايز إلى Th1 أو Th2 أو Th17، و تثبيط السيتوكينات أو مستقبلاتها أو إشارات داخل خلوية وتثبيط عمل الخلايا البائية.[2]  
و تقيّد العديد من المبادئ التوجيهية استخدامها فقط للمرضى المحتاجين بشدة والذين يكون لديهم مضاد استنطاب لاستخدام العلاجات الأخرى الموجودة أو تحسّن غير كاف بعد العلاجات التقليدية أو فشل الاستجابة للعلاجات الجهازية الكلاسيكية بحيث يجب أن تكون التوصية الأخيرة في العلاج بسبب ارتفاع تكلفة هذه الأدوية [2]  
يحسّن العلاج البيولوجي المرض الجلدي وكذلك التهاب المفاصل الصدافي (خاصة مثبطات TNF- $\alpha$ ) مع إيقاف تخريب المفاصل لذلك تعدّ مناسبة للمرضى الذين لديهم مضاد استنطاب للعلاج الضوئي أو العلاجات الجهازية أو لم تحقق فعالية علاجية.[107]

إن مثبطات TNF- $\alpha$  و anti-IL-12/23 antibodies لها فعالية كبيرة وقدرة على السيطرة الطويلة على الصداف . [108]

### آلية العمل:

Infliximab و adalimumab و golimumab و certolizumab pegol هي اعداد أحادية النسيلة، في حين أن etanercept هو بروتين اندماج ثنائي يتكون من الأجزاء خارج الخلية من مستقبلين (TNF p75) ملتحم بجزء Fc من ( IgG1 ).

على الرغم من أن الأربعة اعداد أحادية النسيلة تستهدف TNF البشري، إلى أن **infliximab** اعداد وحيدة النسيلة مكون من أجزاء بشرية وفأرية **IgG1** بينما adalimumab و golimumab عبارة عن IgG1 بشري، و certolizumab pegol هو جزء من القطعة Fab البشري مقترن مع بولي ايتيلين غليكول (Peg) يمكن لجميع مثبطات TNF الارتباط بـ TNF المنحل وحصر مستقبلاته). [109].  
يوضح الشكل التالي آلية عمل مثبطات TNF :



الشكل 21 آلية عمل مثبطات العامل المنخر للورم TNF [109]

يتم إنتاج الكثير من  $TNF-\alpha$  الموجودة في اللويحة الصدفية بواسطة الخلايا المتغصنة الجلدية (CD11c) والبالعات (CD-163) ومن الواضح أن  $TNF-\alpha$  يزيد من استجابة Th1 في الآلية الالتهابية، قد تلعب  $TNF-\alpha$  دوراً مهماً في تنشيط DC وإنتاجها IL-23، وهو سيتوكين مهم في تنشيط TH1. [110].

الجدول الآتي يبين العلاجات البيولوجية المتوافرة تجارياً حالياً : (الجدول 20)

COMMERCIALLY AVAILABLE BIOLOGIC AGENTS FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS			
Biologic agent	Target	Molecule	Approved*
Etanercept	TNF- $\alpha$ <sup>†</sup>	Human fusion protein	FDA + EMA
Infliximab	TNF- $\alpha$ <sup>‡</sup>	Chimeric antibody	FDA + EMA
Adalimumab	TNF- $\alpha$ <sup>‡</sup>	Human antibody	FDA + EMA
Ustekinumab	p40 subunit of IL-12/23	Human antibody	FDA + EMA
Secukinumab	IL-17A	Human antibody	FDA + EMA
Ixekizumab	IL-17A	Humanized antibody	FDA + EMA
Brodalumab	IL-17 receptor	Human antibody	FDA + EMA
Guselkumab	IL-23	Human antibody	FDA

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

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

جدول 20 العوامل البيولوجية المتوافرة بشكل تجاري لعلاج الصدف [2]  
 EMA: European Medicines Agency وكالة الدواء الأوروبية  
 FDA : Food Drug Administration هيئة الغذاء والدواء

### مضادات الاستطباب:

يمنع استخدام كل مثبطات TNF في المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية المعروف على دواء معين، ويمنع استخدام infliximab عند المرضى الذين لديهم حساسية من البروتينات الفأرية. تجنب هذه الادوية لدى المرضى الذين يعانون من انتانات فعالة ، أورام خبيثة، قصور القلب الاحتقاني (خاصة إذا كان غير مستقر)، أو تصلب متعدد. [111,112]

**استطبابات و مضادات استطبابات العلاجات البيولوجية موضحة في الجدول الآتي:**

استطبابات و مضادات استطبابات العلاجات البيولوجية		
1. مرضى الصدف متوسط الشدة إلى الشديد وبحاجة إلى علاج جهازى . 2. مرضى التهاب المفاصل الصدفاي خاصة الذين فشلت لديهم الأدوية الموضعية للروماتيزم بتعديل المرض .	الاستطبابات العامة	الاستطبابات
مرضى الصدف المتوسط إلى شديد والذين لايبدون استجابة على العلاجات الموضعية – العلاج الضوئى – العلاجات الجهازية الكلاسيكية بسبب ضعف فعاليتها أو لديهم مضاد استطباب لها .	الاستطبابات الحصرية	
1. إنتان جرثومي – فيروسي – فطري هام . 2. سلّ فعّال . 3. رد فعل تحسّسي اتجاه العلاجات البيولوجية . 4. قصّة التهاب كبد فيروسي ( HBV – HCV ) 5. المرضى المتنبّطون مناعيا . 6. الحمل ( مثبّطات Ustekinumab – secukinumab – TNF-a فئة B خلال الحمل) . 7. الإرضاع . 8. وجود خبائة خلال ال 5 سنوات السابقة ( لا تتضمن BCC أو SCC جلدية مفردة تم علاجها بشكل كاف ) . 9. التعرض المزمن للشمس أو العلاج الضوئى . 10. تحذيرات و احتياطات خاصة عند استخدام كل من مثبّطات TNF-a – Ustekinumab مثبّطات IL-17		مضادات الاستطباب

جدول 21 استطبابات و مضادات استطباب العلاجات البيولوجية [2]

## الآثار الجانبية :

### الانتانات:

يحدث لدى المرضى المعالجين بمثبطات TNF انتانات منتشرة و انتهازية مثل داء المستخفيات ، الفطار الكرواني (Coccidioidomycosis) و الليستريا (listeriosis) وذات الرئة بال *Pneumocystis jiroveci* ، كما قد يحدث لديهم زيادة خطورة الإصابة بالانتانات الفطرية. [111]

في دراسة تحليلية لـ 20 تجربة عشوائية (المجموع  $n = 6810$ ) من العلاج بمثبطات TNF للصداف أو التهاب المفاصل الصدافي على مدى فترات 12-30 أسبوعاً لم تجد أي ارتباط بين استخدام هذه العوامل و خطر الإصابة بالانتانات (بشكل عام أو خطير) بالنسبة لمختلف أوقات المتابعة. [112]

### وبالنسبة للاختبارات الموصى بها للمرضى الذين يتلقون مثبطات TNF:

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

يجب أن يتلقى المرضى المصابون بالسل الكامن غير المعالج مضادات السل قبل العلاج بمثبطات TNF. [2] لوحظ إعادة تفعيل التهاب الكبد B أثناء تلقي مثبطات TNF لدى المرضى الحاملين لفيروس التهاب الكبد B المزمن (أي HBsAg إيجابي) ، لذلك يجب تقييم الإصابة بفيروس التهاب الكبد B قبل العلاج. لا يبدو عموماً أن مثبطات TNF لها تأثير سلبي على الحمل الفيروسي أو نشاط التهاب الكبد في مرضى الصدف المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن HCV. [115]

### خطر الإصابة بالأورام الخبيثة

قدرة مثبطات TNF على زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة أمر مثير للجدل، وقد يعتمد على المرض الذي يتم علاجه بهذه الأدوية.

ارتبط العلاج بمثبطات TNF لدى المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتويدي بزيادة تقريبا ثلاثة أضعاف من خطر الإصابة باللمفوما والأورام الخبيثة. [116,117] ولكن من المعروف أن هؤلاء المرضى لديها قابلية عالية للإصابة باللمفوما بسبب تلقيهم لعلاجات أخرى مثبطة للمناعة .

لم تظهر معظم الدراسات زيادة في خطر الإصابة بأورام خبيثة داخلية أخرى لدى استخدام مثبطات TNF. [118] ومع ذلك، دراسة واحدة أظهرت خطراً متزايداً للإصابة بأورام خبيثة قوية مرتبطة باستخدام etanercept في التهاب الأوعية العديد الحبيومي. [119]

يعتبر تطور سرطانات الجلد غير الميلانينية والميلانوما أكثر شيوعاً في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي المعالجين بمثبطات TNF. [120]

كما لوحظ تزايد خطر الإصابة بلمفوما كبدية طحالية تائية الخلايا لدى المراهقين والشباب المصابين بأدواء الأمعاء الالتهابية و تلقوا إنفليكسيماب بالمشاركة مع الأزاتيوبرين أو 6-ميركابتوبورين . [121] على الرغم من أن معدل الإصابة بالأورام الخبيثة كان أعلى لدى الأطفال، لكن الدور المحتمل للأدوية الأخرى وكذلك الامراض التي يعانون منها(وخاصة أدواء الأمعاء الالتهابية IBD والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA )، حالت دون اثبات علاقة مثبطات TNF- $\alpha$  بالأورام . [122]

### المناعة الذاتية

يرتبط العلاج بمثبطات TNF بزيادة احتمالية تطوير اضرار للنوى وازداد لـ dsDNA. تظهر علامات وأعراض الذئبة الحمامية الجلدية والجهازية (SLE) في المرضى الذين تلقوا مثبطات TNF، ولكن هذه الاعراض تراجعت عند وقف المعالجة . [123,124] على العكس من ذلك، أبلغ عن عدة حالات حدث فيها تحسن ملحوظ في الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة بعد العلاج etanercept . [125,126] ليس من الضروري تقييم الاضرار الذاتية قبل أو أثناء العلاج بمثبطات TNF، ومع ذلك قد يكون تطوير اضرار النوى مرتبطاً بفقدان فعالية مثبطات TNF. [127]

### الأمراض المزيلة للنخاعين:

استخدم etanercept في الأصل كعلاج للتصلب المتعدد، لكن لوحظ في بعض الحالات ظهور أو تفاقم التصلب المتعدد أو أمراض إزالة النخاعين الأخرى. [111] خفت أعراض التصلب المتعدد على الرغم من استمرار العلاج عند بعض المرضى. لذلك يفضل تجنب استخدام مثبطات TNF في المرضى الذين لديهم تاريخ من التصلب المتعدد أو أمراض أخرى تنزع للنخاعين. [2]

### قصور القلب الاحتقاني:

سجلت حالات من تفاقم أو تطور قصور القلب الاحتقاني عند المعالجين بمثبطات TNF . لذلك، يوصى بتجنب العلاج بمثبطات TNF في المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية غير مستقرة. [2]

### الارتكاسات الجلدية:

هناك تقارير عن تطوير صدف حديث في مرضى ليس لديهم تاريخ سابق للصداف، و تظاهرت غالباً بشكل بثر راحي اخمصي . [128]

قد يتطور التهاب الأوعية الصغيرة الجلدية وأدواء الأمعاء الحبيبية (IGD) interstitial granulomatous dermatitis أيضاً في المرضى الذين يخضعون لمثبطات TNF. [129].  
يمكن أن يرتبط التهاب المفاصل الرثياني بحد ذاته بالتهابات الأوعية و IGD. [130].  
تم وصف مجموعة متنوعة من ارتكاسات الجلد المرافقة لاستخدام مثبطات TNF تشمل الطفوح الأكزيمائية والتهاب الجلد الحزازاني وغيرها. [129].

### اللقاحات:

يُمنع استخدام اللقاحات الحية في المرضى الذين يتلقون مثبطات TNF .  
فعالية اللقاحات لدى هؤلاء المرضى غير معروفة، ولكن تم توثيق استجابة مناعية للقاحات الأنفلونزا والمكورات الرئوية. [132].

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



الشكل 22 اندفاع يشبه الصدف البثرى الراحى الأخمصي بعد العلاج بمثبطات TNF [128]

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

التقييم المنصوح به للمرضى الذين يتلقون المعالجة الهدفية للأمراض الجلدية	
القصة المرضية والفحص السريري	
القصة الدوائية كاملة : تتضمن الأدوية السابقة والأدوية الحالية والحساسية الدوائية	
فحص سريري كامل : مع الأخذ بعين الاعتبار القصة – المخاطر- الأعراض – العلامات وأيضا :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• السل والانتانات الحادة والمزمنة.</li> <li>• الخبثاء .</li> <li>• الاضطرابات العصبية .</li> <li>• لـ مثبطات TNF: قصور قلب احتقاني.</li> <li>• لـ ustekinumab : تصلب عصيدي.</li> <li>• لـ rituximab : اضطرابات نظم .</li> <li>• لـ brodalumab : اكتئاب وأفكار انتحارية.</li> <li>• لـ مثبطات IL-17 : أدواء أمعاء الالتهابية .</li> <li>• لـ rituximab و tofacitinib : عوامل خطر لانتقاب الأمعاء .</li> </ul>	
التحاليل المخبرية	
خلال المعالجة	قبل المعالجة
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGRA / PPD و/أو الأشعة السينية للصدر سنويا .</li> <li>• CBC و CMP كل 3-12 شهر</li> <li>• لـ tofacitinib/ JAK inhibitors</li> <li>• CBC/CMP: و بروفایل شحوم خلال 1-2 شهر و ثم كل 3 شهر.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGRA / PPD و/أو الأشعة السينية على الصدر (مثلاً في حالة تثبيط المناعة أو قصة للإصابة بالسل)</li> <li>• CBC و CMP</li> <li>• اختبارات مصلية لالتهاب الكبد B و C</li> <li>• مصلية HIV</li> <li>• لـ tofacitinib/ JAK inhibitors : بروفایل شحوم.</li> </ul>

جدول 22 التقييم الموصى به للمرضى المتلقين العلاجات المناعية الهدفية للاضطرابات الجلدية[2]

## Etanercept

### مقدمة:

Etanercept (Enbrel®) و etanercept-szszs (Erelzi™) هما بروتينات اندماج تتكون من قطعة

خارج خلوية لمستقبل TNF مندمج مع قطعة Fc من IgG1 البشري. [133]

### الاستطبابات:

تمت الموافقة على Etanercept لعلاج الصدف اللويحي المتوسط إلى الشديد لدى البالغين منذ عام 2004 والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 4 و 17 عامًا منذ عام 2006

يحقق تقريبا 30-60% من المرضى تحسناً بنسبة 75% في مؤشر (PASI)؛ كما حدث تحسن ملحوظ في التعب والاكنتاب. [134,135]

تشمل الاستطبابات الأخرى المعتمدة لـ etanercept : التهاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار اللاصق لدى البالغين بالإضافة إلى JIA عند الأطفال الذين تبلغ أعمارهم  $\leq 2$  سنوات.

و استخدم أيضا في التهاب الجلد والعضل، الذئبة الحمامية الجلدية، الحزاز المسطح ، الأمراض الفقاعية المناعية (خاصة فقاعاني الأغشية المخاطية النديبي )، ادواء العدلات (تقريح الجلد المواتي) التهاب الغدد العرقية، انحلال

البشرة السمي ، GVHD. [125,136 و137]

ذكرت عدة حالات نجاحه في علاج الساركويد لكنه فشل في تحسين التظاهرات الجهازية للمرض. [138]

### جرعات:

الجرعة المعتمدة للصداف اللويحي المتوسط إلى الشديدة هي 50 ملغ مرتين أسبوعيا للأشهر 3 الأولى، يليها 50 ملغ أسبوعيا.

الجرعة الموصى بها لصداف الأطفال هي 0.8 ملغ/كغ (كحد أقصى 50 ملغ) أسبوعياً

### المشاركات العلاجية :

أجريت دراسة على مشاركة anakinra مع etanercept للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثياني

لم يلاحظ أي زيادة في الفعالية ولكن زيادة كبيرة في الانتانات. [139]

كذلك استخدام Etanercept مع NBUVB أضاف فائدة علاجية دون زيادة في الآثار الجانبية. [140,141]



الشكل 23 الارتكاس الجلدي الحاصل في موضع حقن Etanercept [135]

**الاستخدام أثناء الحمل:**

Etanercept فئة الحمل B .

اقترح تجنب etanercept ومثبطات TNF الأخرى بعد الثلث الأول. [142]



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

## Infliximab

(Infliximab Abda (Renflexis®) و dyb (Inflectra®) هي أضداد وحيدة النسيلة بشرية فأرية ، وهدفها هو TNF البشري.[143]

### الاستطبابات

تمت الموافقة على Infliximab لعلاج البالغين المصابين بالصداف اللويحي الشديد المزمن . يكون في بداية عمله سريع بالمقارنة مع مثبطات TNF الأخرى ،ويحقق تقريبا (75-85%) من المرضى انخفاضاً بنسبة 75% في نتيجة PASI. [144]

تمت الموافقة على إنفليكسيماب أيضاً لعلاج البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدافي ومرض كرون والتهاب القولون التقرحي والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار اللاصق، وهو مفيد في تقبج الجلد المواتي.[145] يعد علاجاً فعالاً لداء الساركويد، والتهاب الشفة الحبيبيومي، وداء بهجت، ومختلف التهابات الاوعية، والنخالية الشعرية الحمراء، والتهاب المفاصل الارتكاسي، والبثر تحت الطبقة المتقرنة، و GVHD، ومتلازمة جوغرين، وداء الناسجات الشبكي متعدد المراكز.[146]

### جرعات:

في المرضى الذين يعانون من الصدف اللويحي يكون نظام infliximab النموذجي 5 ملغ/كغ يتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي البطيء في 0 و 2 و 6 أسابيع، ثم كل 8 أسابيع. قد يكون فقدان الفعالية مع مرور الوقت مرتبطاً بتطوير اضعاد للأجزاء الفأرية أو اضعاد للنوى .[147,148]

### آثار جانبية محددة:

تحدث التفاعلات المتعلقة بالتسريب لدى 15% من المرضى بينما التفاعلات الشديدة (ولا سيما التآق) لا تتجاوز 1% ، ويمكن تقليلها عن طريق تباطؤ معدل التسريب أو مشاركة الدواء مع الميثوتريكسات أو الأزاثيوبرين أو الكورتيكوستيروئيدات . تشمل الأعراض المرتبطة بها: الحمى والقشعريرة والحكة الشرى وألم الصدر وانخفاض ضغط الدم وضيق التنفس.[2]

### موانع الاستخدام :

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

## Adalimumab

### مقدمة

Adalimumab (Humira®) و adalimumab-atto (Amjevita®) هما اضعاد وحيدة النسيلة بشرية IgG1 مع خصوصية لل TNF البشري. [149]

### ألية العمل :

(Humira) هو IgG1 اضعاد موجهة ل TNF- $\alpha$  فقط بشري بالكامل، وهذا يمنع تفاعل TNF- $\alpha$  مع TNFR (P55 أو P75) وبالتالي يمكنه تدمير الخلايا التي تعبر عن TNF- $\alpha$  على سطحها. ذروة تركيزه هو 131 ساعة، متوسط عمره النصفى حوالي 12 يوم. يبدو أنه لا يوجد تأثير للجنس أو الوزن على تركيزاته المصلية. يُعتقد أن استقلابه يتم عن طريق تحلل البروتين. [2]

### الاستطابات:

تمت الموافقة على Adalimumab لعلاج الصدف اللويحي المتوسط إلى الشديد لدى البالغين، وحقق 50-80% من المرضى تحسن في نتيجة PASI بنسبة 75% [143]. تمت الموافقة عليه أيضاً لعلاج التهاب الغدد العرقية المقيح لدى البالغين، حيث حقق 40-60% من المرضى انخفاضاً بنسبة 50% في الخراجات وعدد العقيدات الالتهابية مع انخفاض في عدد النواسير. [150] تشمل الاستطابات المعتمدة أيضاً: التهاب المفاصل الصدافي والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار اللاصق وداء كرون لدى البالغين بالإضافة إلى مرض JIA و Crohn لدى الأطفال  $\leq 2$  سنوات و  $\leq 6$  ، على التوالي. كما وردت تقارير عن نجاح علاج أداليموماب للصداف البشري [151]، وداء الساركويد، وتقيح الجلد المواتي، وداء بهجت، و التهاب جلد وعسل.

Adalimumab أظهر فعالية ممتازة لصداف الأظافر. [143]

لم توافق إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على استخدامه في علاج الصدف عند الأطفال، ولكن أجريت دراسة استخدم فيها adalimumab على 114 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 4 و 18 عامًا مصابين بصداف لويحي شديد ومتوسط الدرجة، بطريقة 1:1:1 لتلقي أي من adalimumab، حسب المجموعات التالية:

0.8 ملغ/كغ كل أسبوعين، بعد جرعة تحميل قدرها 0.8 ملغ/كغ في الأسبوع 0،

0.4 ملغ/كغ كل أسبوعين، بعد جرعة تحميل من 0.4 ملغ/كغ في الأسبوع 0،

0.1 إلى 0.4 ملغ/كغ من الميثوتريكسات أسبوعياً لمدة 16 أسبوعاً.

كانت معدلات الاستجابة PASI-75 حسب الأسبوع 16 هي 58%، 44%، و 32% في 0.8 ملغ/كغ، و 0.4 ملغ/كغ كل أسبوعين، و مجموعات الميثوتريكسات على التوالي. وصل هذا إلى أهمية إحصائية عند مقارنة مجموعة 0.8 ملغ/كغ بالميثوتريكسات.

### جرعات:

يتم إعطاء جرعة تحميل أولية قدرها 80 ملغ، يليها 40 ملغ في اليوم 8 ثم 40 ملغ كل أسبوعين. النظام المعتمد لالتهاب الغدد العرقية المقيح جرعة تحميل 160 ملغ، 80 ملغ في اليوم 15، ثم 40 ملغ أسبوعياً بدءاً من اليوم 29. جرعة الأطفال المعتمدة لـ JIA هي إعطاء كل أسبوعين 10 ملغ أو 20 ملغ أو 40 ملغ للأطفال الذين يزن 10-14 كغ، 15-29 كغ، أو  $\leq 30$  كغ على التوالي. يعود سبب فقدان فعاليته العلاجية بمرور الوقت إلى إنتاج أضداد لل adalimumab وأيضاً تطور أضداد للنوى ويمكن تقليلها عن طريق الإعطاء المتزامن لجرعة منخفضة أسبوعياً من الميثوتريكسات. [127]

### الآثار الجانبية:

الآثار الجانبية المشتركة مع مثبطات TNF الأخرى، بما في ذلك خطر الإصابة بالمتفطرات والفطور، تمت مناقشتها أعلاه. [152]

قد يؤدي الإعطاء المشترك لمعدلات المناعة الأخرى مع adalimumab إلى زيادة خطر الإنتانات ولذلك يجب تجنبه. [153]

على الرغم من أن الشركات المصنعة لم تذكر أي موانع للاستخدام، إلا أن adalimumab لم تتم دراسته بشكل كافٍ في المرضى الذين تقل أعمارهم عن أربع سنوات والوزن أقل من 15 كغ، لذلك يفضل تجنب استخدامه في هذه الفئة العمرية كإجراء وقائي. [106]

### الآثار الجانبية لاستخدام Adalimumab

- ارتكاس موقع الحقن
- صداع
- طفح جلدي
- خطر الإصابة بانتانات خطيرة، ولا سيما تفعيل سل كامن، (انتانات فطرية، وهيستوبلاسموز،

وداء الليستريات، وداء الرشاشيات الرئوي، وذات الرئة بالمتكيس الرئوي).

• تطور أضداد لـ **adalimumab**

• ارتفاع فوسفوكيناز الكرياتينين وناقلات الأمين

• تفاقم أو تطور قصور القلب الاحتقاني

• المتلازمة الشبيهة بالذئبة

• لمفوما

• تثبيط نقوي

• تفاقم أو تطوير التصلب المتعدد/الأمراض العصبية.

جدول 23 يوضح الآثار الجانبية لاستخدام Adalimumab [154].

**المراقبات:**

تعداد الدم الكامل واختبارات وظائف الكبد اليوريا والكرياتينين: كخط قاعدي، ثم شهرياً لمدة ثلاثة أشهر، وبعد ذلك كل ثلاثة أشهر.

السل الكامن قبل بدء العلاج (صورة شعاعية للصدر).

اجراء dsDNA سنوياً.

علامات أو أعراض للقصور القلب الاحتقاني.

علامات وأعراض تفاعلات فرط الحساسية.

علامات أو أعراض الأورام الخبيثة، بما في ذلك الفحص الدوري للجلد [155]

توصي الدراسات الحديثة بالحفاظ على مستويات مصلية لل **adalimumab** ما بين 5 إلى 8 ملغ/مل. [154]

**Adalimumab ولقاح الكورونا:**

يمكن استمرار العلاج بمثبطات TNF، مثبط مستقبلات anti-IL-6، مثبطات IL-1، مثبطات IL-17، IL-

12/23، ومثبطات السيتوكين الأخرى دون تعديلات على العلاج مع لقاح الكورونا. ومع ذلك، يفضل إيقاف هذه

الأدوية (حسب نشاط المرض) لمدة أسبوع إلى أسبوعين بعد كل جرعة لقاح. [156]

**Adalimumab في الحمل والأرضاع :**

يصنف Adalimumab على أنه فئة الحمل B . سلامته أثناء الرضاعة غير معروفة.

تشير الدراسات الحديثة إلى أن حقن **adalimumab** للأُم ينتج عنه مستويات منخفضة في حليب الأم، ونظراً لأن **adalimumab** هو جزيء بروتيني كبير، فمن المحتمل أن يتم تدميره جزئياً في الجهاز الهضمي للرضيع هذا ما يجعل امتصاصه ضئيلاً .

وكذلك أشارت أن Adalimumab غير قابل للكشف في مصل بعض الرضع وبالتالي لا يؤثر سلباً على الرضيع لذلك يعتبر معظم الخبراء أن استخدام adalimumab مقبول أثناء الرضاعة الطبيعية. [157]

تشير الدراسات الحديثة أن استخدام مثبطات TNF طوال فترة الحمل قلل من خطر تطور هجمات خلال الحمل ولم يلاحظ على الأمهات المعالجات خطورة على الحمل والجنين (أي ولادة جنين ميت أو انخفاض الوزن عند الولادة والولادة المبكرة). [158,159]

ينصح بانتظار أسبوعين بعد الولادة لاستئناف العلاج بال**adalimumab** لتقليل الانتقال إلى الرضيع. [160]

## Certolizumab

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

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

بالنسبة لالتهاب المفاصل الصدفي، يتم إعطاء 400 ملغ في الأسابيع 0 و 2 و 4، يليها 200 ملغ كل 2 أسابيع أو 400 ملغ شهرياً للصيانة. [161]

## مثبطات الانترلوكين 12/23- والانترلوكين -23:

آلية العمل :

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

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

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

### الاستطابات:

تمت الموافقة على Ustekinumab و guselkumab لعلاج البالغين المصابين بالصداف اللويحي المتوسطة إلى الشديدة، مع تحقيق 65-80% من المرضى تحسناً 75% في نتيجة PASI [162,163].  
تمت الموافقة على Ustekinumab أيضاً للبالغين المصابين بالتهاب المفاصل الصدافي وداء كرون.  
وكذلك في التهاب الغدد العرقية المقيح و تقيح الجلد المواتي. [163]

### جرعات :

لعلاج الصداف، يتم إعطاء Ustekinumab كحقنة تحت الجلد تبلغ 45 ملغ أو للمرضى الذين يزيد وزنهم عن 100 كغ، 90 ملغ ؛ يتم إعطاؤه في الأسبوعين 0 و 4، ثم كل 12 أسبوعاً.

### مضادات الاستطاب :

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

### الآثار الجانبية :

يرتبط Ustekinumab بزيادة معدل الإصابة بداء المبيضات الجلدية المخاطية (~ 5% من المرضى) وخطر محتمل للإصابة بانتانات شديدة ومنتشرة (المتفطرات والسالمونيلا) .  
لكن دراسات تحليلية ودراسة متابعة مدتها 5 سنوات لم تجد زيادة كبيرة في مخاطر أمراض القلب والوعية الدموية MACEs المرتبطة باستخدام هذه الاضداد. [164,165]  
تم تسجيل مريض تطورت لديه الفرورية الشبكية إلى نخر جلدي على الساق بعد العلاج ustekinumab. [166]

## مثبطات Interleukin-17:

### مقدمة :

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

### مضادات الاستطاب:

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

يجب استخدام هذه الأدوية بحذر في المرضى الذين يعانون من انتانات مزمنة أو ادواء الأمعاء الالتهابية ،**يعد استخدام brodalumab** مضاد استطباب لدى المصابين بداء كرون

### الآثار الجانبية الرئيسية:

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي التهاب البلعوم الأنفي وانتانات الجهاز التنفسي العلوي وتفاعلات الحقن.[167-169]

الإصابة بمبيضات جلدية مخاطية، في الفم أو الفرج، في ~ 5٪ من المرضى .[168-170]

وهذا يعكس الدور المهم لـ IL-17 في الدفاع ضد المبيضات.[171]

عادة ما تكون هذه العدوى خفيفة أو متوسطة .[168]

### الأبريميلاست Apremilast و العلاجات الجهازية الأخرى

#### Apremilast and other systemic therapies :

أبريميلاست هو مثبّط phosphodiesterase 4 inhibitor وهو يمنع تدرّك AMP الحلقي بواسطة الخلايا المناعية والذي بدوره ينقص التّفعيل المناعي ككلّ عند مرضى الصّدف . [2]

يؤدي الأبريميلاست إلى تحسن PASI 75 عند ثلث مرضى الصّدف كما أنه يقلّل الحكّة بشكل ملحوظ.

بقية العلاجات الجهازية المفيدة في الصّدف موضّحة في الجدول الآتي وهي تستخدم بشكل أقل من الأدوية السابقة:

العلاجات الجهازية الإضافية التي سجلت فوائد في تدبير الصدف	
الأثار الجانبية	الدواء
اضطراب هضمي ، التهاب البلعوم الأنفي ، صداع ، نقص وزن ، اكتئاب) عند 1% من المرضى تقريباً)	<b> Apremilast</b> أبريميلاست 30 ملغ مرتين يومياً
اضطراب هضمي ، صداع ، تعب ، أذية كلوية ، توهج ، متلازمة فانكوني ، اعتلال المادة البيضاء الدماغية المتقدّم عديد البؤر ( نادر)	<b> Fumarates</b> فيوماريتس (111)
اضطراب هضمي، فقر دم ، نقص الكريات البيض ، نقص الصفائح ، إنتانات انتهازية ، عسر تبول ، دوار ، أرق ، طنين	<b> Mycophenolate mofetil</b> موفيتيل (112)
فرط كالسيوم الدم ، فرط كالسيوم البول	<b> oral calcitriol</b> كالسيترول فموي (113) 3 – 0.5 ميكروغرام باليوم
تثبيط نقي ، سمية كبدية، انزعاج هضمي	<b> 6-Thioguanine</b> 160- 40 مغ/ اليوم
فقر دم ، فرط تصبغ ، آفات شبيهة بالتهاب الجلد والعضل ، قرحات الساق ، حاصة ، نقص الكريات البيض ، نقص صفائح ، التهاب كبد ، أذية كلوية ، خباثات ، لوكيميا حادة	<b> Hydroxyurea</b> هيدروكسي يوريا

جدول 24 العلاجات الجهازية المفيدة في الصدف [2]

الخطة العلاجية :

اعتبارات عامة :

قبل التفكير في علاج محدد لمريض الصدف من المهم استبعاد العوامل المفاقمة مثل: الإنتانات البورية والأدوية والشدة النفسية . [2]

كما أنه من المهم تقييم جوانب شدة المرض خاصة: [172]

الأماكن المصابة ودرجة الحمى والقساوة والوسوف للآفات الجلدية وهي تستخدم للبحث العلمي PASI(الجدول 2). [2]

يمكن تقييم تأثير الصدف على جودة الحياة من خلال استبيانات مثل: Quality Index Dermatology Life [DLQI], Skindex-29 . [2]

يجب معرفة مضادات الاستطباب النسبية والمطلقة خاصة في حال العلاج الضوئي والأدوية الجهازية. [2]

### العلاج بالأدوية الموضعية:

يعدّ العلاج الموضعي الخط الأول في الصّدف الخفيف إلى المتوسّط ، لا يمنع ظهور الصّدف في أماكن أخرى.

كما تم تقييم دليل فعالية العلاجات الموضعية المختلفة في تحليلات حديثة كما يلي: [173]

و تبين أنّ الكورتيكوستيرويدات الموضعية القوية جدّاً أكثر فعالية من مشابهات فيتامين د3 calcipotriene [2].

أثبت نجاح العلاج بقطران الفحم في الصّدف اللويحي المزمن والصّدف الرّاحي الأحمصي وصداف الفروة حيث كانت معظم لويحات الصّدف المزمنة تتحسنّ بعد شهر واحد ويبقى المرضى في حالة هجوع لفترة أطول من

العلاجات الموضعية الأخرى للصداف . [174]

في دراسات مرجعية: وجد أنّ الأنترايين قلّل من شدة الصّدف خلال 4 - 8 أسابيع بالمقارنة مع الدّواء

الغفل (placebo). [175].

ينصح بالعلاجات المشاركة للغالبية العظمى من المرضى وذلك لأنها تزيد الفعالية و تقلّل الآثار الجانبية: [176]

تزيد مشاركة الكالسيبوترين والكورتيكوستيرويدات الفائقة القوة كلا من الاستجابة السريرية والتحمّل بالمقارنة مع

استخدام أيّ منهما لوحده . [177]

وفي حال عدم حدوث استجابة كافية أو تخريش يمكن استخدام نظير فيتامين د 3 أو استخدام التّازاروتين كعلاج

وحيد أو بالمشاركة مع كورتيكوستيرويد موضعي . [2]

بالنسبة لعلاج الصيانة: يمكن استخدام نظائر فيتامين د 3 الموضعية يوميا بشكل آمن ولفترة طويلة ، وإذا كانت

الاستجابة العلاجية غير كافية يمكن تطبيق متقطع للكورتيكوستيرويد الموضعي (مرّة أو مرتان أسبوعياً) أن

يكون مفيداً . [2]

يلخص الجدول التالي تدبير الصدف في أماكن خاصة :

تدبير الصدف في مواقع خاصة	
الموقع	علاجات عملية
الفروة	إزالة الوسوف بتطبيق حمض الصّفاف Salicylic Acid الموضعي بتركيز 10-15% . تطبيق ستيروئيد موضعي قوي أو فائق القوة (إما لوحده أو بالمشاركة مع calcipotriene على شكل دهون - Lotion هلام - رغوة - foam شامبو Shampoo )
الوجه - المنطقة الأربية - الأبط وبقيّة ثنيات الجسم	خط أول: ستيروئيد موضعي ضعيف . خط ثان: مثبّطات الكالسينورين الموضعية (100) أو calcitriol / tacalcitol

كمشاركة مع ستيرونيد موضعي ضعيف

جدول 25 تدبير الصدف بمواقع خاصة

### العلاج الضوئي والأدوية الجهازية الكلاسيكية:

تكون العلاجات الموضعية غير فعالة عند مرضى الصدف المتوسط إلى الشديد [2].  
 من خلال دراسة تحليلية : حصلت ال PUVA على أعلى نسبة من الشفاء وهي تبلغ ( 70 %) تليها UVB بنسبة ( 67.9 %) ثم السيكلوسبورين ( 64 % ) . [178]

كما أوضح الممارسون مبادئ توجيهية للممارسة أوصت بالتسلسل التالي للعلاج:  
 UVB ثم PUVA ثم الميثوتركسات ثم الأسيترتين ثم السيكلوسبورين ثم العلاج البيولوجي [178]

يجب أخذ مضادات الاستطباب المطلقة والنسبية بعين النظر عند اختيار العلاج الجهازى [2].  
 يعدّ الميثوتركسات مضاد استطباب عند المرضى الذين لديهم إفراط في استهلاك الكحول ومرضى التهاب الكبد النشط بينما السيكلوسبورين هو مضاد استطباب عند مرضى القصور الكلوي وارتفاع التوتر الشرياني [2].

#### ■ بعض التوصيات العامة:

- إذا كانت الاستجابة للعلاجات الموضعية غير مرضية يكون الخط التالي هو العلاج الضوئي NBUBV وإذا لم يحدث تحسن كافي أو إذا لم يتحقق هجوع لمدة طويلة عندها يجب اختيار واحدة من الطرق العلاجية التي ذكرت سابقا (مع النظر إلى عوامل الخطر الفردية). [2]
- ينبغي ألا يستخدم السيكلوسبورين كعلاج صيانة في حين يمكن استخدام الميثوتركسات – الأسيترتين – الفومارات كعلاج طويل الأمد ( حيث أن الفومارات متوفر فقط في بعض الدول الأوروبية ).
- يستطب العلاج بالعلاجات البيولوجية إذا لم يبد العلاج بالأشعة والعلاج بالأدوية الجهازية الكلاسيكية [2].

### كيفية مشاركة العلاجات:

أهداف العلاجات المشاركة :تحسين الاستجابة السريرية وتقليل الآثار الجانبية،وتعتبر بعض المشاركات مضاد استطباب لكونها غير آمنة . [2]

#### المشاركات المفيدة:

نشرت مشاركات عدة فيما يتعلق بالعلاجات الموضعية: [173-176]

لوحظ إن مشاركة الكالسيبوترين مع الكورتيكوستيروئيد الموضعي الفائق القوة أكثر فعالية من استخدام أي منهما كعلاج وحيد .

كما لوحظ تحسن في الفعالية عند مشاركة / كالسيبوترين- سيكلوسبورين / و / كالسيبوترين – أسيتريتين / وذلك بالمقارنة مع العلاج الوحيد . [179-180]

كذلك مشاركة الأسيتريتين مع الكالسيبوترين وكان ذلك أكثر فعالية و يسمح لجرعة أقل من كلا الدوائين وذلك بالمقارنة مع العلاج الأحادي .

و تتميز مشاركة الكالسيبوترين و PUVA بأنها تنقص من الجرعة التراكمية للأشعة فوق البنفسجية المطلوبة و تعزز الفعالية وذلك بالمقارنة مع العلاج الأحادي. [2]

المشاركة بين etanercept ( 25ملغ تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً ) مع الأسيتريتين فعالة مثل etanercept ( 25ملغ تحت الجلد مرتين أسبوعياً ) . [181]

#### مشاركات مضاد استتباب و مشاركات ذات استخدام مقيد :

تحمل مشاركة الأسيتريتين والسيكلوسبورين خطر تراكم السيكلوسبورين وذلك لأنه يعتمد على جملة السيتركروم P450 الذي يتم تثبيطها بواسطة الأسيتريتين[2]

كما لوحظ زيادة حدوث SCC في المرضى المعالجين بالسيكلوسبورين و PUVA إما بشكل متزامن أو متعاقب( PUVA يليه السيكلوسبورين) لذلك تعدّ مشاركة السيكلوسبورين و PUVA مضاد استتباب.[181]

تعدّ مشاركة قطران الفحم مع PUVA مضاد استتباب بسبب إحداثها سمية ضيائية شديدة . [2]

و تشكّل مشاركة السيكلوسبورين والميثوتركسات خطراً كبيراً لأنّ كليهما مثبطين للمناعة ومع ذلك تمّ استخدام هذه المشاركة بنجاح من قبل أطباء المفاصل وأثبتت فعاليتها من دون آثار جانبية كبيرة .

كما يشارك الميثوتركسات والأسيتريتين عند المرضى الذين فشلت جميع العلاجات لديهم وعلى الرغم من أنّ هذه المشاركة فعالة للغاية ولكن ذكرت حالات سمية كبدية شديدة.[182]

في حين توفر المشاركة مع الستيروئيدات الموضعية خياراً علاجياً وارداً، نظراً للتأثير التآزري للمركبين[183]

## الجزء الثاني: القسم العملي

### الفصل الأول: المواد والطرائق

## Materials and Methods

#### تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة معشاة، غير معمأة، مضبوطة بشاهد

#### مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحققون معايير الدخول إلى الدراسة خلال فترة الدراسة، بحيث لا يقل عددهم عن 40 مريض (20 لكل ذراع)

#### مكان الدراسة:

قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

#### الفترة الزمنية:

تمتد هذه الدراسة على مدى عام 2023

#### أهداف الدراسة:

مقارنة فعالية وسلامة هلام تازاروتين 0.1% مرة يومياً مقابل رهم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05% مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي.

تحديد سرعة تحسن المرضى عند استخدام كل من العلاجين السابقين.

تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين، ومدى تحمل المرضى لكل منهما.

مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل العمر، والجنس، ومساحة سطح الإصابة.

#### معايير الاشتمال في الدراسة:

✓ العمر 18 - 60 سنة.

✓ كلا الجنسين .

✓ صدف شائع ( النمط اللويحي ) خفيف إلى متوسط الشدة  $BSA \leq 10\%$

✓ مريض غير مُعالج بمعالجات جهازية أو موضعية للصدف منذ شهر.

✓ موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

☒ الحامل والمرضع.

☒ إثنان موضعي.

☒ المرضى الذين لديهم حساسية معروفة للأدوية المستخدمة.

خطة البحث:

تقسيم المرضى عشوائياً وفق مجموعتين، الأولى تحمل أرقاماً فردية، والثانية تحمل أرقاماً زوجية.

تم في الزيارة (0) إعلام المريض بالدراسة وتفصيلها، والتأكد من توفر معايير الدخول عند المريض وغياب معايير

الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة، وفحص سريري دقيق.

تم تأكيد التشخيص سريرياً ، والتقاط صور فوتوغرافية للآفات، وحساب النسبة المئوية لمساحة الإصابة بالنسبة لمساحة

سطح الجسم الكلية باستخدام BSA حيث أن راحة كف المريض تُعادل 1% ، ثم البدء بالعلاج، وكل ذلك بعد أخذ

الموافقة المستنيرة للمريض.

المجموعة الأولى يحملون أرقاماً فردية:

• تلقوا العلاج بهلام التازاروتين 0.1%.

• تطبيق الدواء على الآفات فقط من قبل المريض مرة يومياً مساءً لمدة ثلاث أشهر أو حتى الشفاء أيهما أقرب.

المجموعة الثانية يحملون أرقاماً زوجية:

• تلقوا العلاج برهم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05%.

- تطبيق الدواء على الآفات فقط من قبل المريض مرتين يومياً لمدة ثلاث أشهر أو حتى الشفاء أيهما أقرب.
  - متابعة المرضى والاطلاع على تحسنهم السريري، حساب BSA، وظهور أي تأثيرات جانبية، وفق ما يلي:
    - الزيارة (0): تقييم المريض سريرياً، والتقاط الصور للآفات وقياس مساحة الإصابة وأخذ الموافقة المستنيرة، وفرزه عشوائياً إلى إحدى المجموعتين، وإعطاء الدواء حسب المجموعة التي ينتمي إليها.
    - الزيارة (1): بعد شهر من الزيارة 0.
    - الزيارة (2): بعد شهرين من الزيارة 0.
    - الزيارة (3): بعد ثلاث أشهر من الزيارة 0.
    - الزيارة (4): بعد شهر من الانتهاء من العلاج.
    - الزيارة (5): بعد ثلاث أشهر من الانتهاء من العلاج.
- تم في كل زيارة، في المجموعتين:
- أخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات قبل البدء بالعلاج.
  - حساب النسبة المئوية لمساحة الإصابة اعتماداً على مساحة راحة كف المريض وحساب BSA .
  - السؤال عن الآثار الجانبية، وتوثيقها.
  - تعرف النتيجة الأولية للعلاج على أنها نقصان مساحة الإصابة ( تراجع بقيمة BSA ).
  - تعرف النتيجة النهائية للعلاج على أنها شفاء الآفات بشكل كامل.
  - سيتم تقييم الاستجابة باستخدام مشعر الاستجابة السريرية (Clinical Response Scale) وفق ما يلي: 1: شفاء كامل، 2: تحسن جزئي، 3: عدم تحسن.
  - النكس: هو عودة ظهور الآفة بعد الشفاء التام (زوال الآفة بشكل كامل).
  - تمت متابعة المرضى بعد شهر وثلاث أشهر من انتهاء العلاج (الزيارة 3 كحد أقصى)، لتقييم النكس.

## الفصل الثاني

### النتائج الإحصائية

#### التحليل الإحصائي للبيانات:

سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بواسطة

برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.

ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.

ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند  $P \leq 0.05$ .

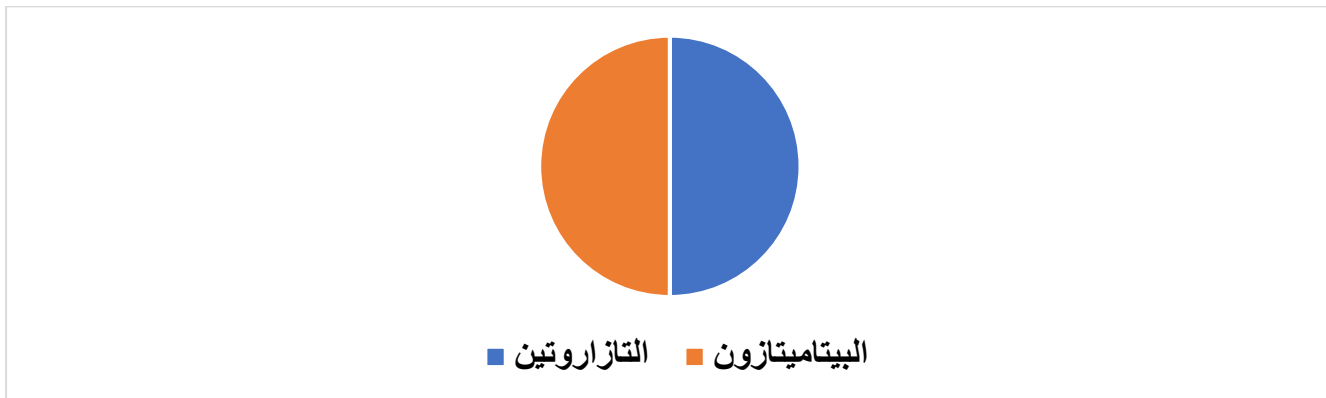
وستُقارن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

#### 1-توزع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة 40 مريضاً وكان التوزع في كل مجموعة كالتالي:

■ مجموعة التازاروتين: 20 مريضاً بنسبة 50%.

■ مجموعة البيتاميتازون: 20 مريضاً بنسبة 50%.



الرسم البياني (1) توزع المرضى حسب مجموعات الدراسة

## 2-الجنس:

شملت العينة 19 ذكراً بنسبة 5.47%، و 21 أنثى بنسبة 52.5%، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة التازاروتين: شملت 8 ذكور بنسبة 40%، و 12 أنثى بنسبة 60%.
- مجموعة البيتاميتازون: شملت 11 ذكراً بنسبة 55%، و 9 إناث بنسبة 45%.

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة  $X^2=1.172$  وقيمة  $P Value= 0.317$  وبالتالي لا يوجد فرق هام

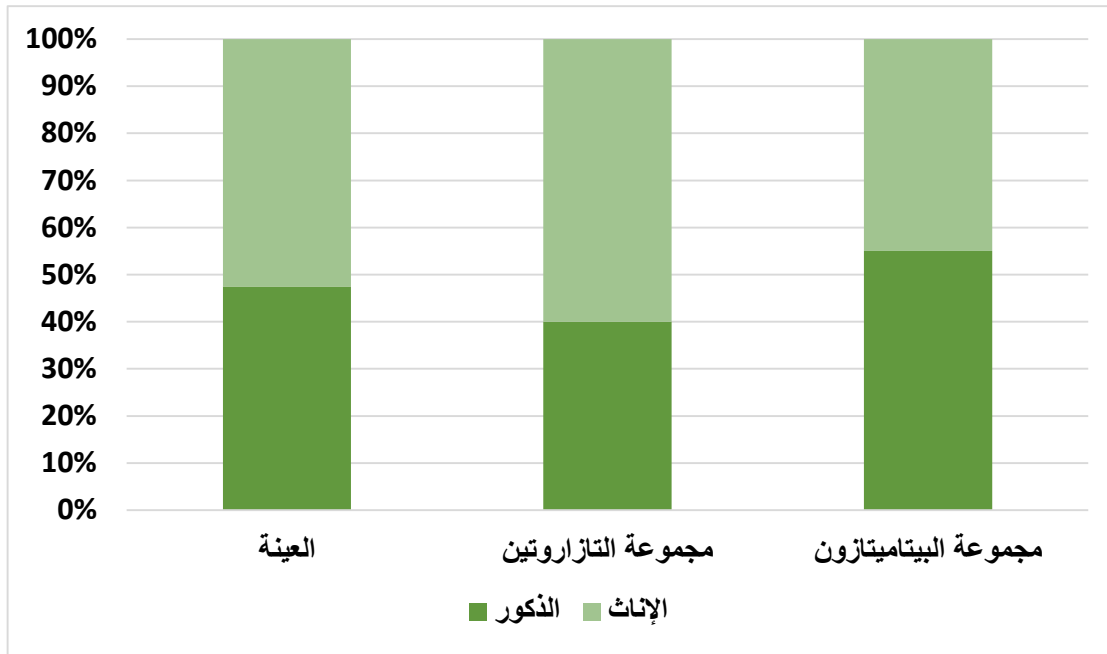
إحصائياً في توزيع العينة حسب الجنس

يبين الجدول رقم (1) توزيع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، كما يمكن رؤية التوزيع حسب الجنس في

المخطط رقم (2)

الجدول (26) توزيع المرضى حسب الجنس

مجموعة	مجموعة	العينة	
البيتاميتازون	التازاروتين		
11 (55%)	8 (40%)	19 (47.5%)	الذكور
9 (45%)	12 (60%)	21 (52.5%)	الإناث
1.172			$X^2$
0.317			P Value



الرسم البياني (2) توزيع المرضى حسب الجنس

### 3-العمر:

كان متوسط العمر في العينة 37.47 سنة، والانحراف المعياري 6.21، وتراوحت القيم بين 19-60، وكان التوزيع حسب العمر كالتالي:

▪ **مجموعة التازاروتين:** كان متوسط العمر 36.22 سنة، والانحراف المعياري 5.52، وتراوحت القيم بين 20-55

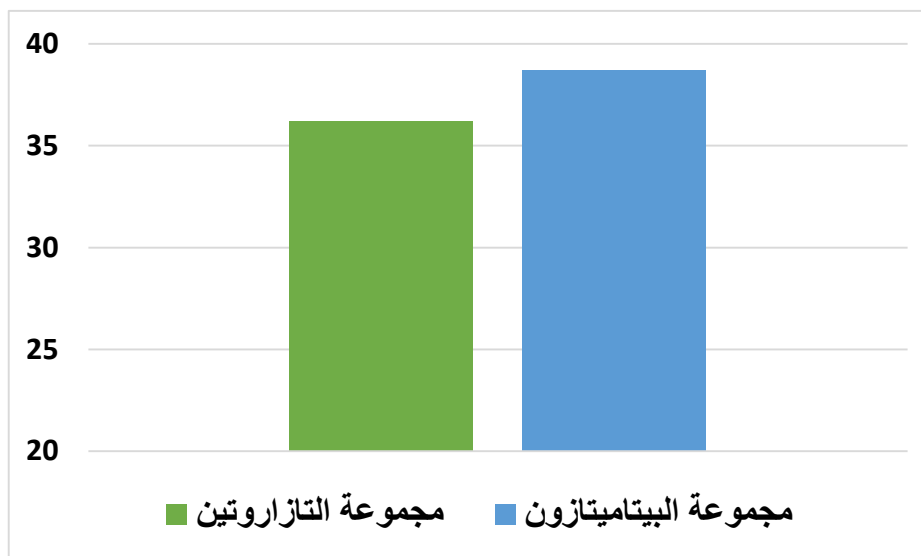
▪ **مجموعة البيتاميتازون:** كان متوسط العمر 38.71 سنة، والانحراف المعياري 7.36، وتراوحت القيم بين 19-60

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة  $T=1.172$  وكانت قيمة  $P\text{ Value} = 0.683$  وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب العمر.

يبين الجدول رقم (2) توزيع المرضى حسب العمر، كما يمكن رؤية التوزيع حسب العمر في الرسم البياني رقم (3)

الجدول (27) توزيع المرضى حسب العمر

مجموعة البيتاميتازون	مجموعة التازاروتين	
20	20	العدد
38.71	36.22	المتوسط (سنة)
7.36	5.52	الانحراف المعياري
19-60	20-55	المجال (سنة)
1.172		Student-T Test
0.683		P Value



الرسم البياني (3) توزيع المرضى حسب العمر

#### 4- توزيع العينة حسب توزع الآفات:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

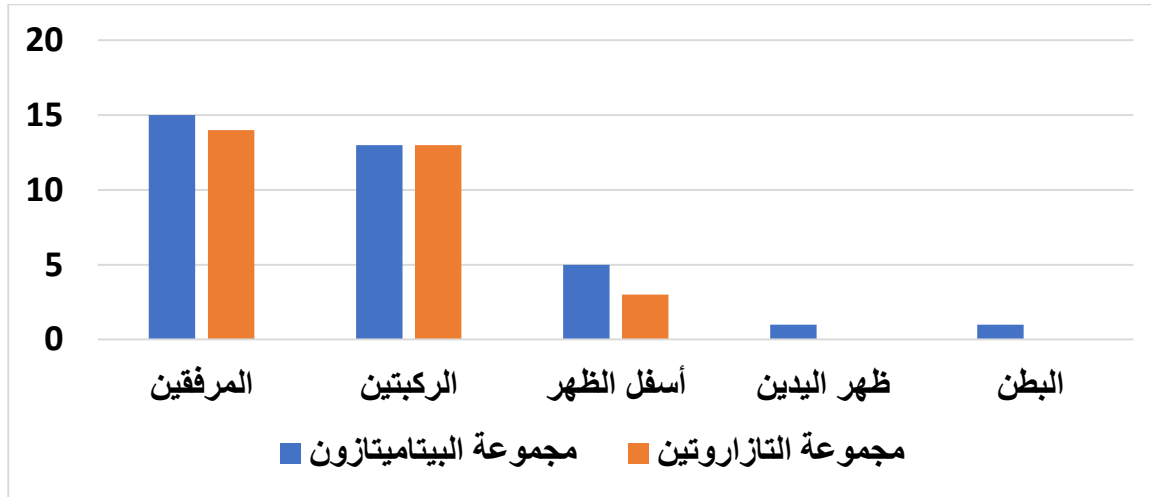
- **مجموعة التازاروتين:** كان إصابة المرفقين عند 15 مريضاً بنسبة 75%، والركبتين عند 13 مريضاً بنسبة 65%، وأسفل الظهر عند 5 مرضى بنسبة 25%، وظهر اليدين عند مريض واحد بنسبة 5%، والبطن عند مريض واحد بنسبة 5%.
- **مجموعة البيتاميتازون:** كان إصابة المرفقين عند 14 مريضاً بنسبة 70%، والركبتين عند 13 مريضاً بنسبة 65%، وأسفل الظهر عند 3 مرضى بنسبة 15%، ولم تشاهد إصابة ظهر اليدين أو البطن.

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة  $X^2=0.809$  وقيمة  $P \text{ Value}= 0.937$  وبالتالي لا يوجد فرق هام

إحصائياً في توزيع العينة حسب توزع الآفات

**الجدول (28) توزع المرضى حسب توزع الآفات**

مجموعة البيتاميتازون	مجموعة التازاروتين	
14 مريضاً (70%)	15 مريضاً (75%)	المرفقين
13 مريضاً (65%)	13 مريضاً (65%)	الركبتين
3 مرضى (15%)	5 مرضى (25%)	أسفل الظهر
0	مريض واحد (5%)	ظهر اليدين
2	مريض واحد (5%)	البطن
0.809		$X^2$
0.937		P Value



الرسم البياني (4) توزيع المرضى حسب توزيع الآفات

#### 5- توزيع العينة حسب مدة الإصابة:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

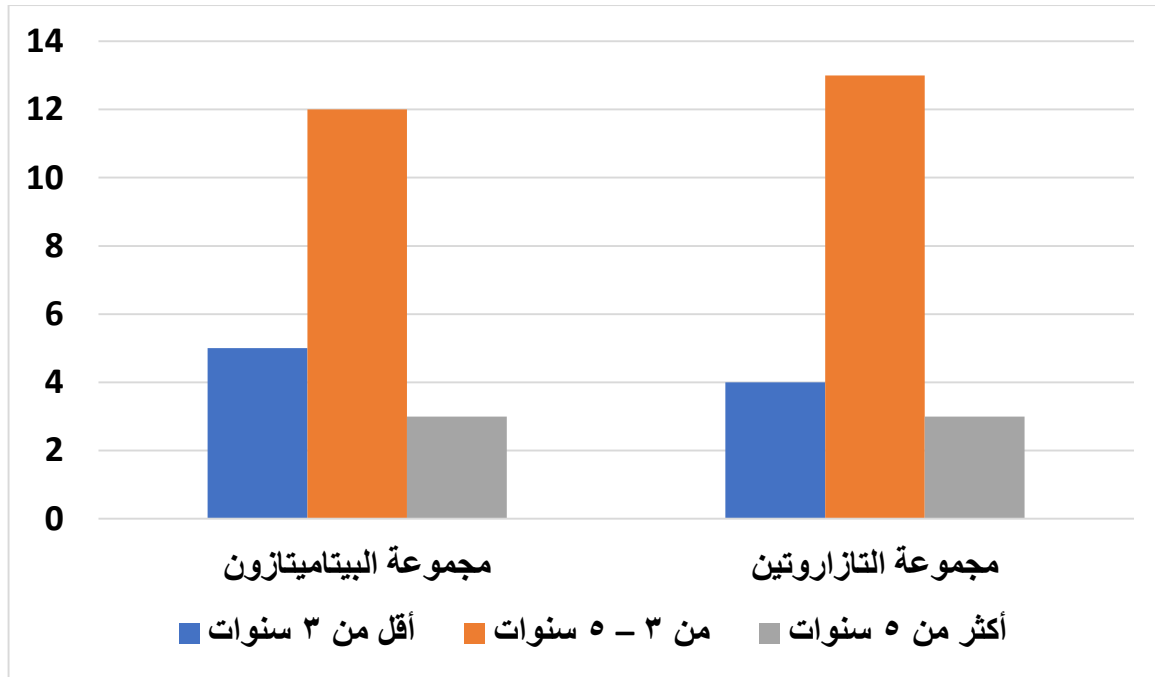
- مجموعة التازاروتين: كان متوسط مدة الإصابة 52.5 شهر  $\pm 7.1$ ، وكانت مدة الإصابة أقل من 3 سنوات عند 5 مرضى بنسبة 25%، ومن 3-5 سنوات عند 12 مريضاً بنسبة 60%، وأكثر من 5 سنوات عند 3 مرضى بنسبة 15%.
- مجموعة البيتاميتازون: كان متوسط مدة الإصابة 48.1 شهر  $\pm 8.2$ ، وكانت مدة الإصابة أقل من 3 سنوات عند 4 مرضى بنسبة 20%، ومن 3-5 سنوات عند 13 مريضاً بنسبة 65%، وأكثر من 5 سنوات عند 3 مرضى بنسبة 15%.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة  $T=1.927$  وكانت قيمة  $P \text{ Value} =$

0.182 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب العمر.

الجدول (29) توزع المرضى حسب مدة الإصابة

مجموعة البيتاميتازون	مجموعة التازاروتين	
48.1 (8.2±)	52.5 (7.1±)	المتوسط (شهر)
4 مرضى (20%)	5 مرضى (25%)	أقل من 3 سنوات
13 مريضاً (65%)	12 مريضاً (60%)	من 3 - 5 سنوات
3 مرضى (15%)	3 مرضى (15%)	أكثر من 5 سنوات
1.927		T test
0.182		P Value



الرسم البياني (5) توزع المرضى حسب مدة الإصابة

## 6- مشعر شدة الصدف قبل العلاج:

تم تقييم شدة الصدف بناء على مشعر BSA، حيث:

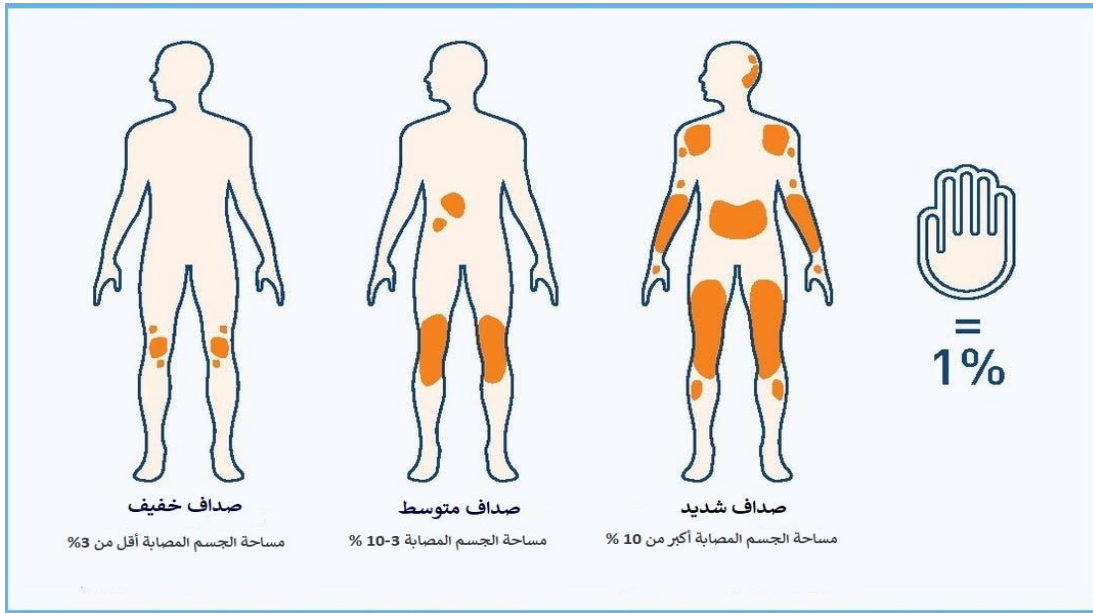
كل راحة يد تعادل 1% من مساحة سطح الجسم.

في حال إصابة أقل من 3% من مساحة سطح الجسم يكون الصدف خفيف الشدة.

في حال إصابة 3-10% من مساحة سطح الجسم يكون الصدف متوسط الشدة.

في حال إصابة أكثر من 10% من مساحة سطح الجسم يكون الصدف شديداً.

الشكل 25: شدة الصدف حسب مساحة الجسم المصابة [184]



©2020 National Psoriasis Foundation

وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

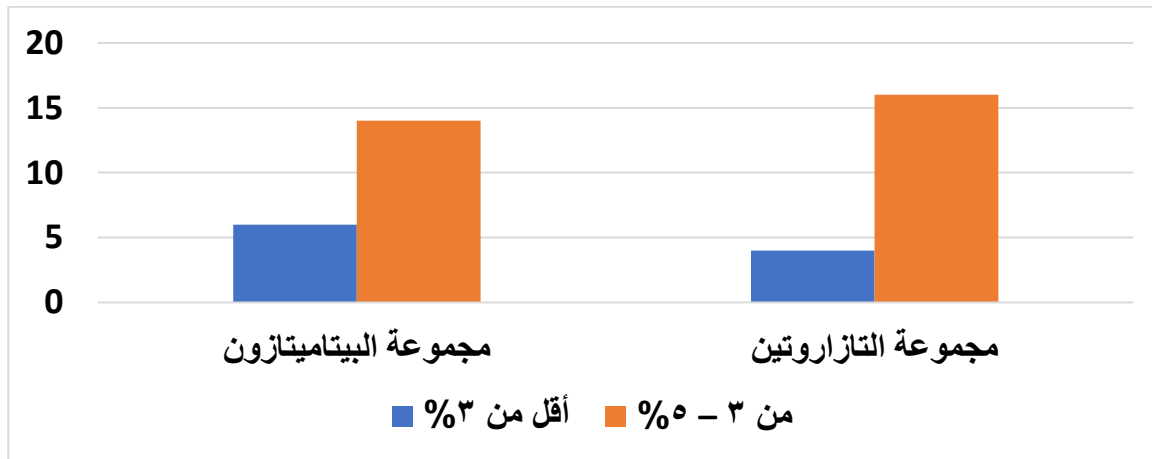
- مجموعة التازاروتين: كان مشعر BSA أقل من 3% عند 6 مرضى بنسبة 30%، وبين 3-10% عند 14 مريضاً بنسبة 70%.
- مجموعة البيتاميتازون: كان مشعر BSA أقل من 3% عند 4 مرضى بنسبة 20%، وبين 3-10% عند 16 مريضاً بنسبة 80%.

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة  $X^2=1.781$  وقيمة  $P \text{ Value}= 0.241$  وبالتالي لا يوجد فرق هام

إحصائياً في توزيع العينة حسب مشعر شدة الصداف قبل العلاج

الجدول (30) مشعر شدة الصداف قبل العلاج

مجموعة البيتاميتازون	مجموعة التازاروتين	مشعر BSA
4 مرضى (20%)	6 مرضى (30%)	أقل من 3%
16 مريضاً (80%)	14 مريضاً (70%)	من 3 - 10%
1.781		T test
0.241		P Value



الرسم البياني (6) مشعر شدة الصداف قبل العلاج

**7- الاستجابة العلاجية بعد 4 أسابيع:**

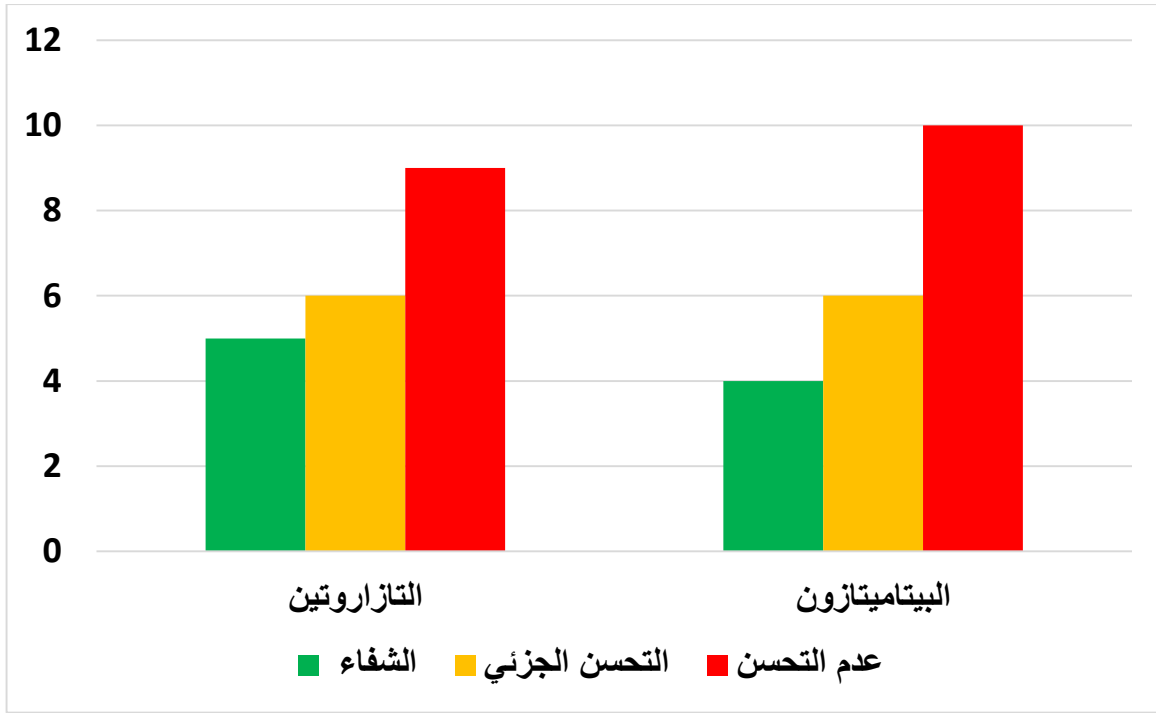
**مجموعة التازاروتين:** حدث الشفاء التام عند 5 مرضى بنسبة 25%، وحدث تحسن جزئي عند 6 مرضى بنسبة 30%. بينما لم يحدث تحسن عند 9 مرضى بنسبة 45%.

**مجموعة البيتاميتازون:** حدث الشفاء التام عند 4 مرضى بنسبة 20%، وحدث تحسن جزئي عند 6 مرضى بنسبة 30%. بينما لم يحدث تحسن عند 10 مرضى بنسبة 50%.

عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين بعد 4 أسابيع كانت النتائج العلاجية متقاربة، وعند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة  $X^2=2.113$  وكانت قيمة  $P \text{ Value} = 0.451$  وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في فعالية العلاج بين المجموعتين بعد 4 أسابيع

**الجدول (31) الاستجابة العلاجية بعد 4 أسابيع**

P Value	X <sup>2</sup>	عدم التحسن	التحسن الجزئي	الشفاء	
0.451	2.113	9 (45%)	6 (30%)	5 (25%)	التازاروتين
		10 (50%)	6 (30%)	4 (20%)	البيتاميتازون



الرسم البياني (7) الاستجابة العلاجية بعد 4 أسابيع

#### 8- الاستجابة العلاجية بعد 8 أسابيع:

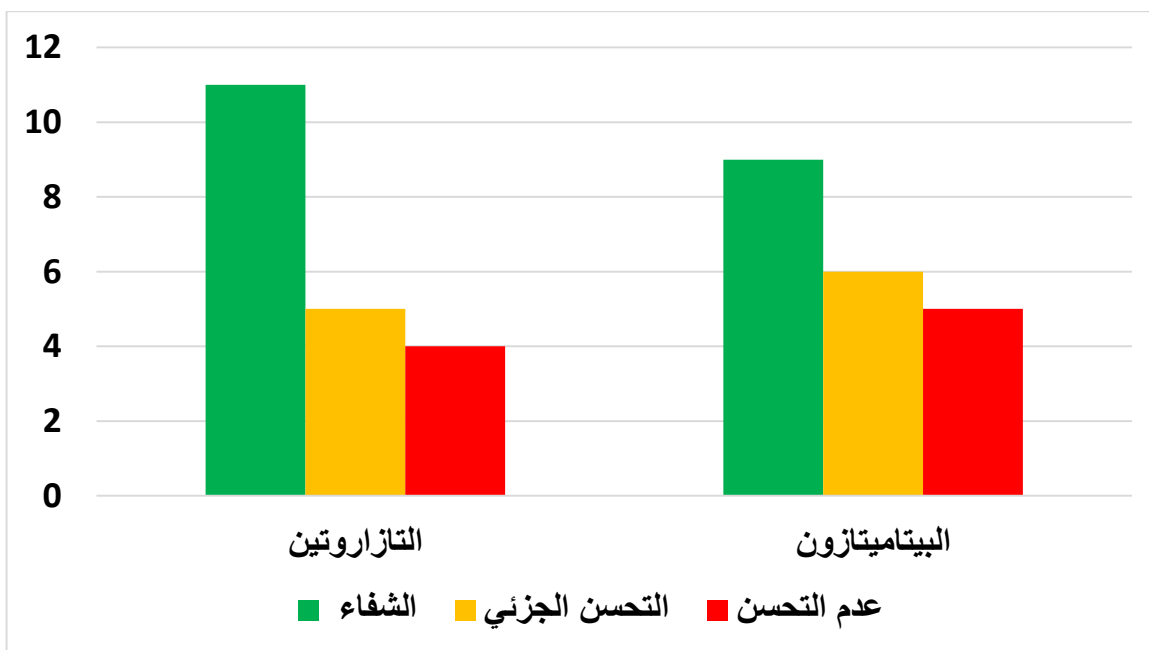
- مجموعة التازاروتين: حدث الشفاء التام عند 11 مريضاً بنسبة 55%، وحدث تحسن جزئي عند 5 مرضى بنسبة 25%. بينما لم يحدث تحسن عند 4 مرضى بنسبة 20%.
- مجموعة البيتاميتازون: حدث الشفاء التام عند 9 مرضى بنسبة 45%، وحدث تحسن جزئي عند 6 مرضى بنسبة 30%. بينما لم يحدث تحسن عند 5 مرضى بنسبة 25%.

عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين بعد 8 أسابيع كانت النتائج العلاجية متقاربة، وعند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة  $X^2=1.712$  وكانت قيمة  $P \text{ Value} = 0.223$  وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في

فعالية العلاج بين المجموعتين بعد 8 أسابيع

الجدول (32) الاستجابة العلاجية بعد 8 أسابيع

P Value	X <sup>2</sup>	عدم التحسن	التحسن الجزئي	الشفاء	
0.223	1.712	4 (20%)	5 (25%)	11 (55%)	التازاروتين
		5 (25%)	6 (30%)	9 (45%)	البيتاميتازون



الرسم البياني (8) الاستجابة العلاجية بعد 8 أسابيع

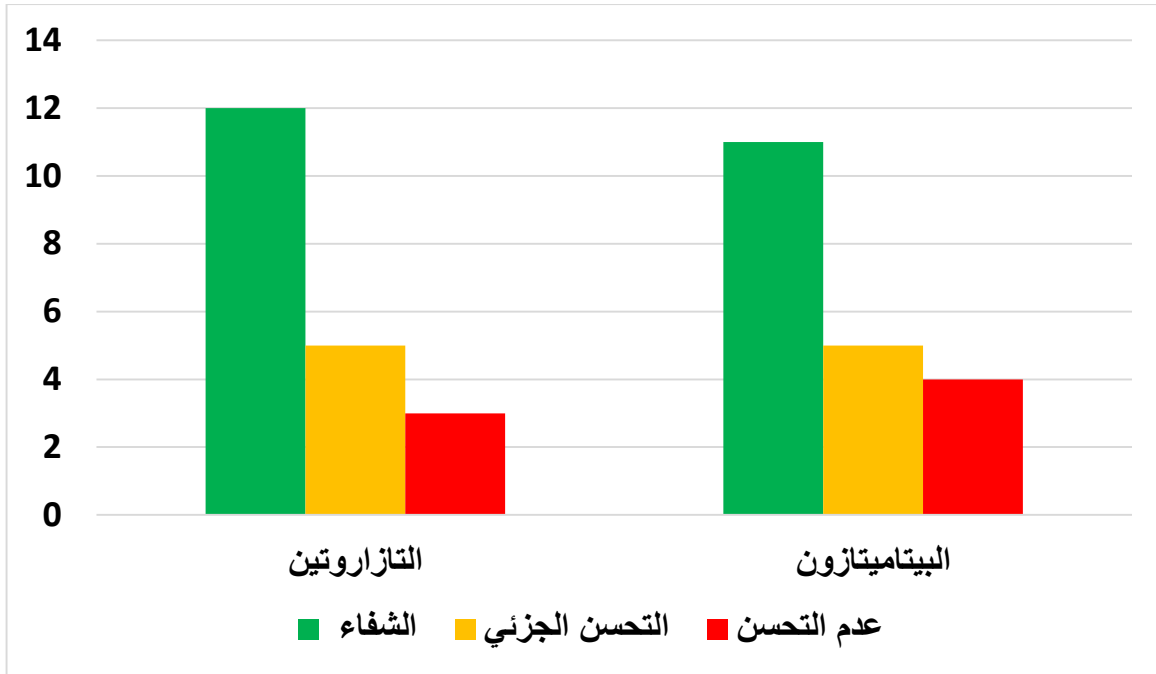
### 9- الاستجابة العلاجية بعد 12 أسبوع:

- **مجموعة التازاروتين:** حدث الشفاء التام عند 12 مريضاً بنسبة 60%، وحدث تحسن جزئي عند 5 مرضى بنسبة 25%. بينما لم يحدث تحسن عند 3 مرضى بنسبة 15%.
- **مجموعة البيتاميتازون:** حدث الشفاء التام عند 11 مريضاً بنسبة 55%، وحدث تحسن جزئي عند 5 مرضى بنسبة 25%. بينما لم يحدث تحسن عند 4 مرضى بنسبة 20%.

عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين بعد 12 أسابيع كانت النتائج العلاجية متقاربة، وعند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة  $X^2=1.813$  وكانت قيمة  $P \text{ Value} = 0.273$  وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في فعالية العلاج بين المجموعتين بعد 12 أسابيع

### الجدول (33) الاستجابة العلاجية بعد 12 أسبوع

P Value	$X^2$	عدم التحسن	التحسن الجزئي	الشفاء	
0.273	1.813	3 (15%)	5 (25%)	12 (60%)	التازاروتين
		4 (20%)	5 (25%)	11 (55%)	البيتاميتازون



الرسم البياني (9) الاستجابة العلاجية بعد 12 أسبوع

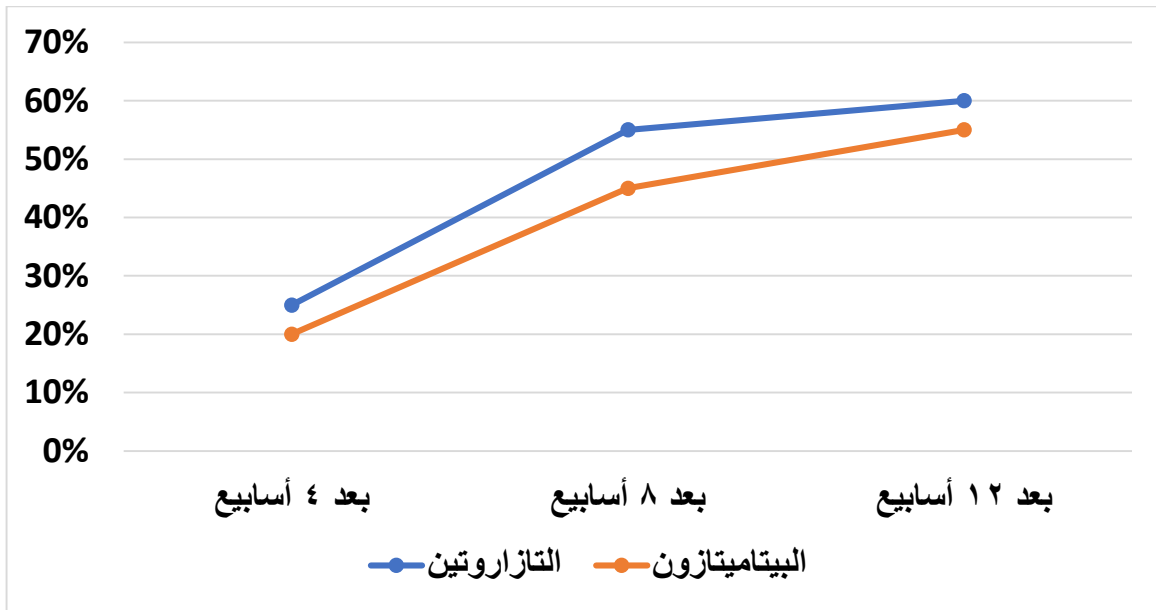
### 10- مقارنة الشفاء بين المجموعتين:

يوضح الجدول (9) والرسم البياني (10) مقارنة الشفاء بين المجموعتين في الزيارات

الجدول (34) مقارنة الشفاء بين المجموعتين

بعد 12 أسابيع	بعد 8 أسابيع	بعد 4 أسابيع	
12 (60%)	11 (55%)	5 (25%)	التازاروتين

11 (55%)	9 (45%)	4 (20%)	البيتاميتازون
1.813	1.712	2.113	X <sup>2</sup>
0.273	0.223	0.451	P Value



الرسم البياني (10) مقارنة الشفاء بين المجموعتين

### 11- النكس بعد 3 أشهر من المتابعة:

كان توزع النكس في المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة التازاروتين:** 3 مرضى بنسبة 15% (منهم مريض بعد شهر بنسبة 5%)

▪ **مجموعة البيتاميتازون:** 7 مرضى بنسبة 35% (منهم مريضين بعد شهر بنسبة 10%)

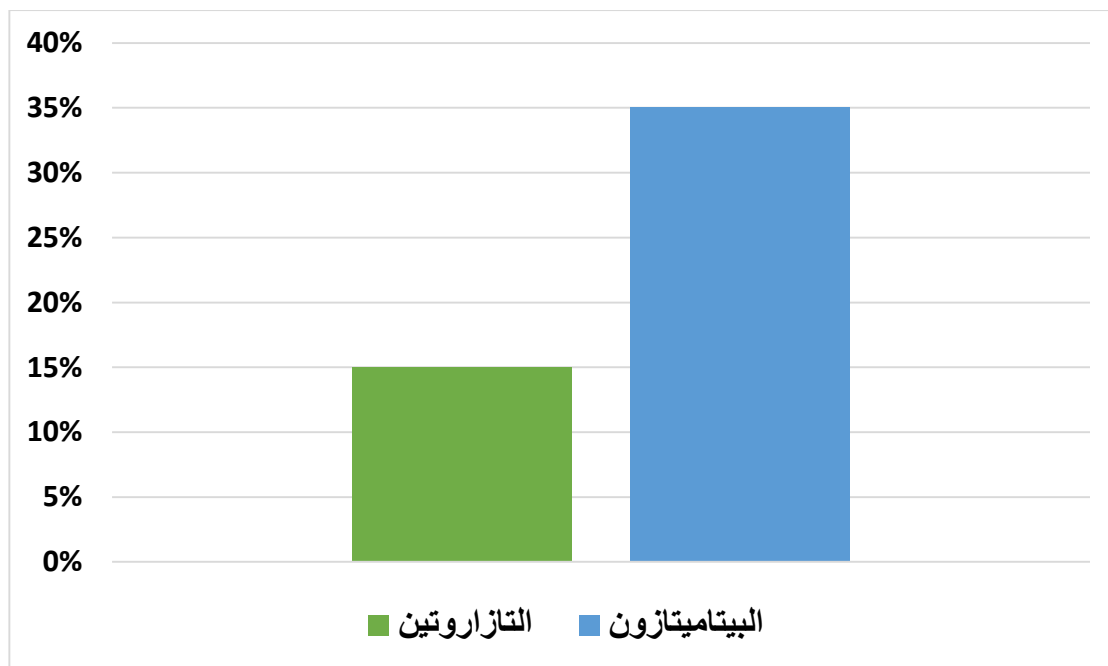
عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين كانت نسبة النكس متقاربة بين المجموعتين، وعند إجراء اختبار

Chi-Squared كانت قيمة  $X^2=13.714$  وكانت قيمة  $P \text{ Value} = 0.003$  ، وبالتالي يوجد فرق هام

إحصائياً من حيث معدل النكس بين المجموعتين، حيث كان النكس أقل في المجموعة المعالجة بالتازاروتين.

**الجدول (35) مقارنة النكس بين المجموعتين**

إجمالي النكس	بعد 4 أسابيع	
3 (15%)	1 (5%)	التازاروتين
7 (35%)	2 (10%)	البيتاميتازون
13.714		$X^2$
0.003		P Value



الرسم البياني (11) النكس بعد 3 أشهر

## 12- التأثيرات الجانبية:

كان توزع التأثيرات الجانبية في المجموعات كالتالي:

- **مجموعة التازاروتين:** شاهدنا الحكة عند 8 مرضى (40%)، واضطراب التصبغ عند 8 مرضى (40%)، والألم والحرقنة عند 7 مرضى (35%)، ولم نشاهد ضمور الجلد وفرط الأشعار الموضع عند أي مريض.
- **مجموعة البيتاميتازون:** شاهدنا اضطرابات التصبغ عند 6 مرضى (30%)، وضمور الجلد عند مريضين (10%)، والحكة عند مريض واحد (5%)، وفرط الأشعار الموضع عند مريض واحد (5%)، ولم نشاهد الألم والحرقنة عند أي مريض.

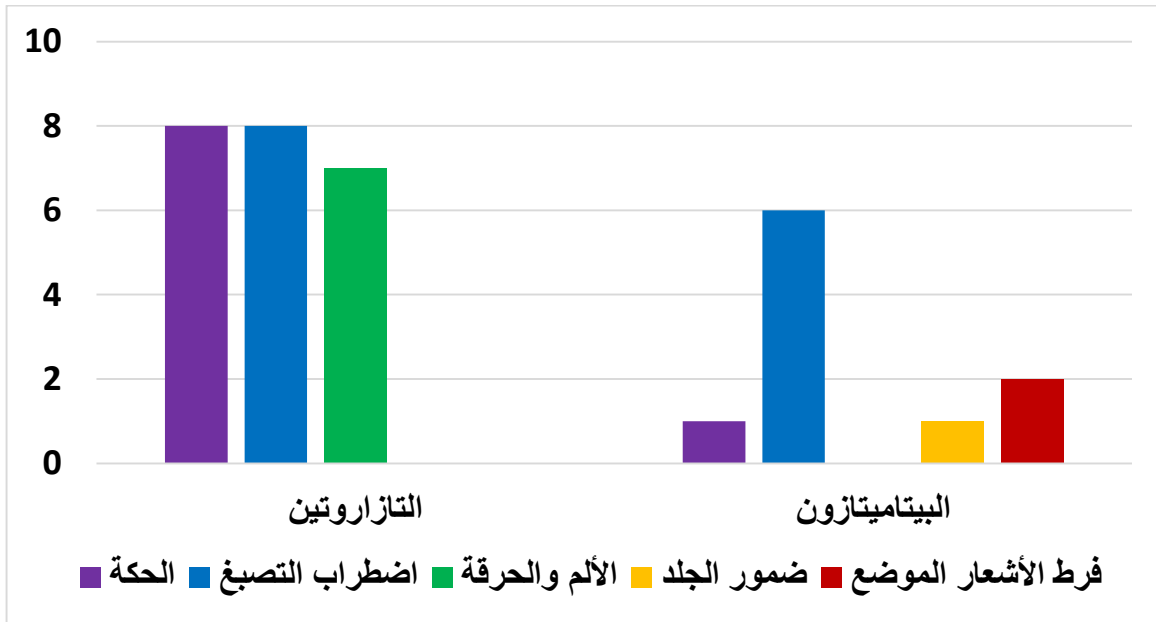
وعند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة  $X^2=11.719$  وقيمة P Value = 0.001، وبالتالي

يوجد فرق هام إحصائياً من حيث التأثيرات الجانبية بين المجموعتين، حيث كان تواتر الحكة وحس الألم والحرقنة أقل على نحو هام إحصائياً لصالح المجموعة المعالجة بالبيتاميتازون ديبروبيونات.

### الجدول (36) التأثيرات الجانبية

P Value	Chi squared	مجموعة البيتاميتازون	مجموعة التازاروتين	
0.0001	14.293	مريض واحد (5%)	8 مرضى (40%)	الحكة
0.083	2.615	6 مرضى	8 مرضى	اضطراب التصبغ

		(30%)	(40%)	
0.003	13.741	0	7 مرضى (35%)	الألم والحرقه
0.092	5.418	مريضين (10%)	0	ضمور الجلد
0.074	3.115	مريض واحد (5%)	0	فرط الأشعار الموضع
-	-	11.719		X <sup>2</sup>
-	-	0.001		P Value



الرسم البياني (12) التأثيرات الجانبية

## الفصل الثالث

### مناقشة نتائج البحث

شكل المرضى المصابون بالصداف متوسط الشدة معظم مرضى الدراسة (30 من أصل 40 مريض في المجموعتين) ولم تتضمن دراستنا مرضى الصداف الشديد نظراً لكون معظمهم يتم تدبيرهم بالعلاج الضوئي أو الجهازى ولأنه لا يمكن تطبيق هلام التازاروتين عند تجاوز مساحة الإصابة 20% من مساحة سطح الجسم.

لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعات البحث فيما يتعلق بالعمر والجنس وتوزع الآفات ومدة الإصابة قبل العلاج. أظهرت هذه الدراسة أنه لا يوجد فرق في الفعالية الكلية بين هلام التازاروتين ورهيم البيتاميتازون ديبروبيونات بعد ثلاثة أشهر من العلاج، ويفسر ذلك بأن :

الستيروئيدات تنقص إنتاج السيتوكينات الالتهابية وتثبط الارتشاح بالخلايا الالتهابية.

التازاروتين ينظم تكاثر وتمايز الخلايا القرنية، ويمتلك تأثيراً مضاداً للتهاب ومعدلاً للمناعة.

بالنسبة للنكس فقد حصل في دراستنا عند 3 مرضى بنسبة 15% في مجموعة التازاروتين، و 7 مرضى بنسبة 35% في مجموعة البيتاميتازون ديبروبيونات، وكان الفارق هاماً إحصائياً لصالح المجموعة المعالجة بالتازاروتين، ويفسر ذلك بأن التازاروتين يحافظ بشكل أفضل على التأثيرات العلاجية بعد إيقاف العلاج مقارنةً بالستيروئيدات القشرية الموضعية القوية..

حدثت معظم التأثيرات الجانبية الهامة من حكة وحس حرقة وألم في مجموعة التازاروتين ويفسر ذلك للتأثير المخزّش للريتينويدات.

لوحظ حدوث ضمور جلدي عند مريضين في المجموعة المعالجة بالبيتاميتازون وكانت الآفات موجودة لديهم على منطقة البطن وذلك بعد الشهر الثالث من العلاج، كما لوحظ حدوث فرط أشعار موضع عند مريض واحد في المجموعة المعالجة بالبيتاميتازون .

في هذه الدراسة لم نجد فارقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث فعالية العلاج بعد 4 أسابيع وبعد 8 أسابيع وبعد 12 أسبوعاً،

بينما كان النكس أقل عند مجموعة التازاروتين وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، وكانت التأثيرات الجانبية أقل عند مجموعة البيتاميتازون

وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

## الفصل الرابع

### المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة <Lebwohl et al><sup>(12)</sup> في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1998 وشملت 384 مريضاً مصاباً بالصداف اللويحي وتم تقسيم المرضى ل 3 مجموعات: مجموعة التازاروتين 0.1% شملت 112 مريضاً ومجموعة التازاروتين 0.05% شملت 115 مريضاً ومجموعة رهم الفلوسينونيد 0.05% شملت 113 مريضاً. كان متوسط العمر 45.7 سنة، ونسبة الذكور 57.4%، ومتوسط مدة الإصابة 16 سنة، ومتوسط مساحة الإصابة 8%. لم تكن العلاجات مختلفة بشكل كبير في الأسابيع 12، وأظهر التازاروتين 0.1% محافظة أفضل على التأثير العلاجي بعد توقف العلاج.

كان معدل نجاح العلاج للمرضى المعالجين بجل تازاروتين 0.1% يساوي 45% بعد 4 أسابيع و 58% بعد 8 أسابيع و 55% بعد 12 أسبوعاً، وفي جل تازاروتين 0.05% كان معدل النجاح يساوي 45% بعد 4 أسابيع و 50% بعد 8 أسابيع و 48% بعد 12 أسبوعاً، وفي الفلوسينونيد كان معدل النجاح يساوي 60% بعد 4 أسابيع و 70% بعد 8 أسابيع و 68% بعد 12 أسبوعاً دون وجود فروق هامة إحصائياً في الأسبوع 12. كانت نسبة النكس بعد العلاج بحلول الأسبوع 24 تساوي 18% في مجموعة تازاروتين 0.1%، و 37% في مجموعة تازاروتين 0.05%، و 55% في مجموعة فلوسينونيد، مع كون الفرق بين تازاروتين 0.1% وفلوسينونيد مهماً إحصائياً. شملت التأثيرات الجانبية الحكة مرتبطة بالعلاج في 18% من مجموعة التازاروتين 0.1% و 9% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 1% من مجموعة الفلوسينونيد؛ والحرقة في 14% من مجموعة التازاروتين 0.1% و 9% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 7% من مجموعة الفلوسينونيد؛ والاحمرار في 11% من مجموعة التازاروتين 0.1% و 11% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 1% من مجموعة الفلوسينونيد. في مجموعة الفلوسينونيد حدث التهيج الموضعي لدى مريضين وتفاقم الصداف لدى مريض ثالث. خلال فترة ما بعد العلاج عانى ثلاثة مرضى إضافيين في مجموعة الفلوسينونيد من تفاقم الصداف. حدث ارتفاع مؤقت في مستويات إنزيم الجلوتاميك-أكسالوأسيتيك ترانس أميناز والبيليروبيين في مصل مريض واحد في مجموعة هلام التازاروتين 0.05% وارتفاع مستوى الكورتيزول في مريض في مجموعة كريم الفلوسينونيد 0.05%.

كما يمكن المقارنة مع دراسة **Weinstein et al** (13) في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1997 وشملت 318 مريضاً مصاباً بالصداف اللويحي وتم تقسيم المرضى ل 3 مجموعات: مجموعة التازاروتين 0.1% شملت 105 مريضاً ومجموعة التازاروتين 0.05% شملت 106 مريضاً ومجموعة الغفل شملت 107 مريضاً. كان متوسط العمر 46.8 سنة، ونسبة الذكور 67%، ومتوسط مدة الإصابة 17.5 سنة، ومتوسط مساحة الإصابة 6.9%. لم تجد فرقاً هاماً بين تركيزي التازاروتين، ووجدت فرقاً هاماً عن الغفل من حيث نجاح العلاج .

كان معدل نجاح العلاج للمرضى المعالجين بجل تازاروتين 0.1% يساوي 40% بعد 4 أسابيع و 55% بعد 8 أسابيع و 60% بعد 12 أسبوعاً، وفي جل تازاروتين 0.05% كان معدل النجاح يساوي 32% بعد 4 أسابيع و 40% بعد 8 أسابيع و 50% بعد 12 أسبوعاً دون وجود فروق هامة إحصائياً بينهما. شملت التأثيرات الجانبية الحكة عند 23% من مجموعة التازاروتين 0.1% و 17% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و 8% من مجموعة الغفل، والحرقة عند 19% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و 15% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و 6% من مجموعة الغفل، والاحمرار عند 8% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و 7% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و 1% من مجموعة الغفل.

بالنسبة لمقارنة معدل الشفاء بين المجموعات كان معدل الشفاء في مجموعة التازاروتين بعد 4 أسابيع يساوي 25% وبعد 8 أسابيع يساوي 55% وبعد 12 أسبوعاً يساوي 60% وكان معدل الشفاء في مجموعة البيتاميتازون بعد 4 أسابيع يساوي 20% وبعد 8 أسابيع يساوي 45% وبعد 12 أسبوعاً يساوي 55% دون وجود فروقات هامة إحصائياً، وفي دراسة **Lebwohl et al** (12) كان معدل نجاح العلاج للمرضى المعالجين بجل تازاروتين 0.1% يساوي 45% بعد 4 أسابيع و 58% بعد 8 أسابيع و 55% بعد 12 أسبوعاً، وفي جل تازاروتين 0.05% كان معدل النجاح يساوي 45% بعد 4 أسابيع و 50% بعد 8 أسابيع و 48% بعد 12 أسبوعاً، وفي الفلوسينونيد كان معدل النجاح يساوي 60% بعد 4 أسابيع و 70% بعد 8 أسابيع و 68% بعد 12 أسبوعاً دون وجود

فروق هامة إحصائياً في الأسبوع 12، وفي دراسة **Weinstein et al** (13) كان معدل نجاح العلاج للمرضى المعالجين بجل تازاروتين 0.1% يساوي 40% بعد 4 أسابيع و 55% بعد 8 أسابيع و 60% بعد 12 أسبوعاً، وفي جل تازاروتين 0.05% كان معدل النجاح يساوي 32% بعد 4 أسابيع و 40% بعد 8 أسابيع و 50% بعد 12 أسبوعاً دون وجود فروق هامة إحصائياً بينهما. وفي دراسة **Angelo et al** (198) كان الشفاء بعد 4 أسابيع في مجموعة التازاروتين 35%، وفي مجموعة الكلوبيتازول 90% وبعد 8 أسابيع في مجموعة التازاروتين 90%، مجموعة وفي مجموعة الكلوبيتازول 100%، وبعد 12 أسبوعاً في مجموعة التازاروتين 90%، مجموعة وفي مجموعة الكلوبيتازول 100%. وفي دراسة **Afreen et al** (199) كان الشفاء بعد 4 أسابيع في مجموعة التازاروتين 28.88%، وفي مجموعة التازاروتين مع البيتاميتازون 47.48%، وبعد 12 أسبوعاً في مجموعة التازاروتين 35%، وفي مجموعة التازاروتين مع البيتاميتازون 74.24%.

فيم يتعلق بمقارنة معدل النكس بين المجموعات كان معدل النكس في دراستنا في مجموعة التازاروتين 15%، وفي مجموعة البيتاميتازون 35% مع وجود فرق هام إحصائياً بينهما، بينما في دراسة **Lebwohl et al** (12) كانت نسبة النكس بعد العلاج بحلول الأسبوع 24 تساوي 18% في مجموعة تازاروتين 0.1%، و 37% في مجموعة تازاروتين 0.05%، و 55% في مجموعة فلوسينونيد، مع كون الفرق بين تازاروتين 0.1% وفلوسينونيد مهماً إحصائياً.

عند مقارنة التأثيرات الجانبية بين المجموعتين شملت التأثيرات الجانبية في دراستنا في مجموعة التازاروتين الحكة عند 8 مرضى (40%)، واضطراب التصبغ عند 8 مرضى (40%)، والألم والحرقنة عند 7 مرضى (35%)، ولم نشاهد ضمور الجلد وفرط الأشعار الموضع عند أي مريض، وفي مجموعة البيتاميتازون شملت اضطرابات التصبغ عند 6 مرضى (30%)، وضمور الجلد عند مريضين (10%)، والحكة عند مريض واحد (5%)، وفرط الأشعار الموضع عند مريض واحد (5%)، ولم نشاهد الألم والحرقنة عند أي مريض. بينما في دراسة **Lebwohl et al** (12) شملت التأثيرات الجانبية الحكة المرتبطة بالعلاج في 18% من مجموعة التازاروتين 0.1% و 9% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 1% من مجموعة الفلوسينونيد؛ والحرقنة في 14% من مجموعة التازاروتين 0.1% و 9% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 7% من مجموعة الفلوسينونيد؛ والاحمرار في 11% من مجموعة

التازاروتين 0.1% و 11% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 1% من مجموعة الفلوسينونيد. في مجموعة الفلوسينونيد حدث التهيج الموضعي لدى مريضين وتفاقم الصدف لدى مريض ثالث. خلال فترة ما بعد العلاج عانى ثلاثة مرضى إضافيين في مجموعة الفلوسينونيد من تفاقم الصدف. وفي دراسة **Weinstein et al**<sup>(13)</sup> شملت التأثيرات الجانبية الحكة عند 23% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و 17% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و 8% من مجموعة الغفل، والحرقة عند 19% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و 15% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و 6% من مجموعة الغفل، والاحمرار عند 8% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و 7% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و 1% من مجموعة الغفل. وفي دراسة **Angelo et al**<sup>(198)</sup> كانت التأثيرات الجانبية في مجموعة التازاروتين الحكة عند 16.7%، وفي مجموعة الكلوبيتازول نقص التصبغ عند 19.4% وضمور الجلد عند 8.3%. وفي دراسة **Afreen et al**<sup>(199)</sup> كانت التأثيرات الجانبية في مجموعة التازاروتين الألم والحرقة عند 33.3% والتهيج عند 19%، وجفاف الجلد عند 14.3%، والحكة عند 14.3%. وفي مجموعة التازاروتين مع البيتاميتازون الضمور عند 40%، والألم والحرقة عند 40%، والتهيج عند 30%، وجفاف الجلد عند 20%، والحكة عند 20%.

### الجدول (37) المقارنة مع الدراسات العالمية المشابهة

دراستنا	<b>&lt;Lebwohl&gt;</b> (12)	<b>&lt;Weinstein&gt;</b> (13)	<b>&lt;Angelo&gt;</b> (198)	<b>&lt;Afreen&gt;</b> (199)	
سوريا	الولايات المتحدة الأمريكية	الولايات المتحدة الأمريكية	الهند	الباكستان	المكان
2024	1998	1997	2007	2019	الزمان
40	384	318	18	60	العينة
37.37	45.7	46.8	45.67	37	متوسط العمر (سنة)
47.5%	57.4%	67%	77.78%	65%	نسبة الذكور

<p>في مجموعة التازاروتين 28.88%، وفي مجموعة التازاروتين مع البيتاميتازون 47.48%</p>	<p>في مجموعة التازاروتين 35%، وفي مجموعة الكلوبيتازول 90%</p>	<p>مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 40% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 32%</p>	<p>مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 45% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 45% مع الفلوسينوئيد 60% تساوي</p>	<p>مع التازاروتين 25% تساوي مع البيتاميتازون 20% تساوي</p>	<p><b>نسبة الشفاء بعد 4 أسابيع</b></p>
<p>-</p>	<p>في مجموعة التازاروتين 90%، وفي مجموعة الكلوبيتازول 100%</p>	<p>مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 55% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 40%</p>	<p>مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 58% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 50% مع الفلوسينوئيد 70% تساوي</p>	<p>مع التازاروتين 55% تساوي مع البيتاميتازون 45% تساوي</p>	<p><b>نسبة الشفاء بعد 8 أسابيع</b></p>
<p>في مجموعة التازاروتين 35%، وفي مجموعة التازاروتين مع البيتاميتازون 74.24%</p>	<p>في مجموعة التازاروتين 90%، وفي مجموعة الكلوبيتازول 100%</p>	<p>مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 60% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 50%</p>	<p>مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 55% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 48% مع الفلوسينوئيد 68% تساوي</p>	<p>مع التازاروتين 60% تساوي مع البيتاميتازون 55% تساوي</p>	<p><b>نسبة الشفاء بعد 12 أسبوعاً</b></p>

-	-	-	مع جل تازاروتين 0.1% تساوي 18% مع جل تازاروتين 0.05% تساوي 37% مع الفلوسيونيد تساوي 55%	في مجموعة التازاروتين 15%، وفي مجموعة البيتاميتازون 35%	نسبة النكس
مجموعة التازاروتين الألم والحرقنة عند 33.3%، والتهيج عند 19%، وجفاف الجلد عند 14.3%، والحكة عند 14.3%. مجموعة التازاروتين مع البيتاميتازون الضمور عند 40%، والألم والحرقنة عند 40%، والتهيج عند 30%، وجفاف الجلد عند	مجموعة التازاروتين الحكة عند 16.7%، ومجموعة الكلوبيتازول نقص التصبغ عند 19.4% وضمور الجلد عند 8.3%	الحكة عند 23% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و17% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و8% من مجموعة الغفل، والحرقنة عند 19% من مجموعة التازاروتين 0.1%، و15% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و6% من مجموعة الغفل، والاحمرار عند 8% من مجموعة التازاروتين 0.1%،	الحكة مرتبطة بالعلاج في 18% من مجموعة التازاروتين 0.1% و9% من مجموعة التازاروتين 0.05% و1% من مجموعة الفلوسيونيد؛ والحرقنة في 14% من مجموعة التازاروتين 0.1% و9% من مجموعة التازاروتين 0.05% و7% من مجموعة الفلوسيونيد؛ والاحمرار في 11%	مجموعة التازاروتين الحكة عند 8 مرضى (40%)، واضطراب التصبغ عند 8 مرضى (40%)، والألم والحرقنة عند 7 مرضى (35%)، ولم نشهد ضمور	التأثيرات الجانبية

<p>20%، والحكة عند 20%،</p>		<p>و7% من مجموعة التازاروتين 0.05%، و1% من مجموعة العفل.</p>	<p>من مجموعة التازاروتين 0.1% و11% من مجموعة التازاروتين 0.05% و 1% من مجموعة الفلوسينونيد. في مجموعة الفلوسينونيد حدث التهيج الموضعي لدى مرضىين وتفاقم الصداف لدى مريض ثالث.</p>	<p>الجلد وفرط الأشعار الموضع عند أي مريض، وفي مجموعة البيتاميتازون شملت اضطرابات التصبغ عند 6 مرضى (30%)، وضمور الجلد عند مريضين (10%)، والحكة عند مريض واحد (5%)، وفرط الأشعار الموضع عند مريض واحد (5%)، ولم</p>	
---------------------------------	--	--	---	--	--

				نشاهد الألم والحرقة عند أي مريض.	
--	--	--	--	--	--

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات:

لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث فعالية العلاج بعد 4 أسابيع وبعد 8 أسابيع وبعد 12 أسبوعاً، بينما كان النكس أقل عند مجموعة التازاروتين وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، وكانت التأثيرات الجانبية أقل عند مجموعة البيتاميتازون وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً. بعد التازاروتين علاجاً فعالاً في الصداف اللويحي ويعد بديلاً عن الستيروئيد في حال عدم توفره أو المقاومة عليه.

### التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عدداً أكبر من المرضى
- إجراء دراسات عن المشاركة العلاجية بين التازاروتين والستيروئيدات الموضعية.
- إجراء دراسات حول فعالية التازاروتين لأنواع أخرى من الصداف.

## المراجع

1. Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377-85. 10.1038
3. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633-6.
4. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*. 2003;361(9364): 1197-1204.
5. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patri A, Balato N, Costa L. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8): 1893-1901
6. Woronoff DI. Die periphere Veränderungen der Haut, um die Effloreszenzen der Psoriasis vulgaris und Syphilis corymbosa. *Derm Wsh* 1926;82:249-53.
7. Burden, A.D. and Kirby, B. (2016). Psoriasis and Related Disorders. In Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition (eds C.E.M. Griffiths, J. Barker, T. Bleiker, R.Chalmers and D. Creamer),1133-1180.
8. Samarasekera EJ, Swayer L Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013;168:954-67.
9. Mason, A. R., Mason, J., Cork, M., Dooley, G., & Hancock, H. (2013). Topical treatments for chronic plaque psoriasis. The Cochrane database of systematic reviews, (3).
10. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, et al. The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134:57-60.
11. Lebwohl MG, Breneman DL, Goffe BS, et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:590-6.
12. Lebwohl, M., Ast, E., Callen, J. P., Cullen, S. I., Hong, S. R., Kulp-Shorten, C. L., Lowe, N. J., Phillips, T. J., Rosen, T., Wolf, D. I., Quell, J. M., Sefton, J., Lue, J. C., Gibson, J. R., & Chandraratna, R. A. (1998). Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 38(5 Pt 1), 705–711.

13. Weinstein, G. D., Krueger, G. G., Lowe, N. J., Duvic, M., Friedman, D. J., Jegasothy, B. V., Jorizzo, J. L., Shmunese, E., Tschene, E. H., Lew-Kaya, D. A., Lue, J. C., Sefton, J., Gibson, J. R., & Chandraratna, R. A. (1997). Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 37(1), 85–92
14. Ainali C, Valev N, Perera G, et al. Transcriptoma classification reveals molecular subtypes of psoriasis. *BMC Genomics* 2012;13:472.
15. Tian S, Krueger JG, Li K, et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the “core” pathogenesis of disease. *PLoS ONE* 2012;7:e44274.
16. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151–60.
17. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annu Rev Med* 1977;28:467–73.
18. Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J, et al. Immunological aspects of psoriasis. II. Dissociated impairment of thymus-dependent lymphocytes. *Br J Dermatol* 1976;95:295–301.
19. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, et al. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:731–2.
20. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:1–30.
21. Eady DJ, Burrows D, Bridges JM, et al. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990;300:908
22. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990;126:1523.
23. Boyman O, Heft HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004;199:731–6.
24. Nestlé FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202:135–43.
25. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al. AlphaE integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007;13:836–42.134
26. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000;165:4076–85.

27. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol* 2011;187:2783–93.
28. Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014;134:984–91.
29. Nestlé FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94:202–9.
30. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:19057–62.
31. Chamian F, Lowes MA, Lin SL, et al. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:2075–80.
32. Lande R, Gregorio J, Faccinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564–9.
33. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, et al. Self-RNA antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009;206:1983–94.
34. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994;180:1141–6.
35. Schonhaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:21264–9.
36. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 2):ii30–6.
37. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestlé FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339–50.
38. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009;119:3573–85.135
39. Duhén T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009;10:857–63.

40. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009;206:249–58.
41. Gallo RL, Huttner KM. Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1998;111:739–43.
42. Bata Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, et al. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest* 1995;95:317–27.
43. Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 2005;11:43–9.
44. Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, et al. The association of sore throat and psoriasis might be explained by histologically distinctive tonsils and increased expression of skin-homing molecules by tonsil T cells. *Clin Exp Immunol* 2013;174:139–51.
45. de Brouwer SJ, van Middendorp H, Stormink C, et al. The psychophysiological stress response in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol* 2014;170:824–31.
46. Verhoeven EWM, Kraaijaat FW, de Jong EMGJ, et al. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161:295–9.
47. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620–8
48. Dan Lipsker, Marco Gattorno. Other Rheumatologic Disorders and Auto inflammatory Diseases. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology. 4th ed.* USA: Elsevier; 2018.p.736.
49. Reich K, Krüger K, Mössner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:1040–7.
50. Eder L, Hadad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis-a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:915–23.

51. Klaassen KMG, Dulak MG, van de Kerkhof PCM, et al. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients; a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;28:533–41.
52. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, et al. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A: 2005–09. *Br J Dermatol* 2014;170:366–73.
53. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225–30.
54. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–41.
55. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:490–7.
56. Peter C. M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Dermatologic Manifestations in Patients with Systemic Disease. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology. 4th ed.* Elsevier; USA: 2018.p. 819-843.
57. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. . Psoriasis and Comorbid Diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:377–90.
58. Peralta C, Hamid P, Batool H, et al. Psoriasis and Metabolic Syndrome: Comorbidities and Environmental and Therapeutic Implications. *Cureus* .2019;11:e6369.
59. Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghe L, et al. Psoriasis and Metabolic Syndrome—Scientific Evidence and Therapeutic Implications. *J Med Life* .2014;7:468–71.
60. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. . Psoriasis and the Metabolic Syndrome. *Acta Derm Venereol* .2007;87:506–9.
61. Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, et al. The Association of Metabolic Syndrome and Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020; 20:703–17.
62. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, Gonzalez-Lara L, et al. Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Br J Dermatol* .2013;169:783–93.
63. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The Association Between Psoriasis and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Diabetes*. 2012; 2:e54.

64. Rodriguez-Zuniga MJM, Garcia-Perdomo HA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Am Acad Dermatol* .2017;77:657–66.e658.
65. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, et al. Risk of non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2015; 29:656–62
66. Caroppo F, Galderisi A, Moretti C, et al. Prevalence of Psoriasis in a Cohort of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2021;10.
67. Di Costanzo L, Fattorusso V, Mozzillo E, et al. Psoriasis in Children With Type 1 Diabetes: A New Comorbidity to be Considered *Acta Diabetologica* .2017; 54:803–4.
68. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting Inflammation in Metabolic Syndrome. *Trans research: J Lab Clin Med*.2016;167:257–80.
69. Cohn G, Valdes G, Capuzzi DM. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Curr Cardiol Rep*. 2001;3:416–23
70. Mehnert H. Metformin, the rebirth of a biguanide: Mechanism of action and place in the prevention and treatment of insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S259–64.
71. Inzucchi S. Metformin or thiazolidinediones as first-line therapy for type 2 diabetes: Focus on cardiovascular protection. *Pract Diabetol*. 2002;21:7–12.
72. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, et al. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:315–22.
73. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis Targets Ther*. 2019;9:1–6.
74. Wan J, Wang S, Haynes K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ* 2013;347:f5961.
75. van de Kerkhof PC, Kragballe K, Segaert S, et al. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1130–9.
76. Katz HI, Hien NT, Prower SE, et al. Betamethasone in optimized vehicle. Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987;123:1308–11.
77. Peter C. M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Glucocorticoids: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology*. 4th ed. Elsevier; USA: 2018.p. 2186-2199.
78. Kragballe K. Vitamin D in Dermatology. New York: Marcel Dekker; 2000.

79. van de Kerkhof PCM, Wasel N, Kragballe K, et al. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. *Dermatology* 2005;210:294–9.
80. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2009;161:159–66.
81. van de Kerkhof PCM. Dithranol treatment for psoriasis: after 75 years, still going strong. *Eur J Dermatol* 1991;1:79–88.
82. Peter C. M. Kerkhof V and Frank O. Nestlé. Other Topical Medications. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *dermatology. 4th ed.* Elsevier; USA: 2018.p. 2263-2277.
83. Lew-kaya DA, Sefton J, Krueger FF, et al. Safety and efficacy of a new retinoid gel in the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992;98:600.
84. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731–8.
85. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114–35
86. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277–94.
87. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:95–102.
88. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451–85
89. de Rie MA, Bos JD. Cyclosporine immunotherapy. *Clin Dermatol* 1997;15:811–21.
90. Timonen P, Friend O, Abeywickrama K, et al. Efficacy of low dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose finding studies. *Br J Dermatol* 1990;122(Suppl. 36):33–40.

91. Lee C s , Li K. A review of acitretin for the treatment of psoriasis. 2009  
Nov;8(6):769-79.140
92. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *Am Acad Dermatol* 1988;19:458–69.
93. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol The*2007;20:216–28.
94. Stern DK, Tripp JM, J Ho VC, Lebwohl M. The use of systemic immune moderators in dermatology: an update. *Dermatol Clin* 2005;23:259–300.
95. Olsen EA. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:739–55.
96. Kalb RE, Strober V, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824–37.
97. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
98. Schmeltzer PA, Talwalkar JA. Noninvasive tools to assess hepatic fibrosis: ready for prime time? *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:507–21
99. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:824..
100. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:272.
101. Bernini JC, Fort DW, Griener JC, et al. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet* 1995; 345:544.
102. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1592.
103. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998; 25:36.
104. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1951.
105. Weber-Schoendorfer C, Diav-Citrin O. Methotrexate in pregnancy: still many unanswered questions. *RMD Open*. 2023;9(1):e002899. doi:10.1136/rmdopen-2022-002899 .
106. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with

- disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2178–82.
107. Christophers E, Griffiths CEM, Gaitanis G, et al. The unmet treatment need for moderate to severe psoriasis: results of a survey and chart review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:921–5.
  108. Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012;167(Suppl. 3):3–11.
  109. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor alpha-expressing cells: comparison among infliximab,
  110. Straub RH, Hürle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes. An alternative mode of anti-inflammatory action. *Arthritis Rheum* 2006;54:2039–46.
  111. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;44:2862–9.
  112. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed* 2005;4:363–8.
  113. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2004;50:1959–66
  114. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1035-50.
  115. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078–82.
  116. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740–51.
  117. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275–85.

118. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005;141:861–4.
119. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–61.
120. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumor necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895–904
121. Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:220–2
122. Diak P, Siegel J, La Grenade L, et al. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2010;62:2517–24
123. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept. *Lancet* 2002;359:579–80.
124. Comby E, Tanaff P, Mariotte D, et al. Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006;33:24–30.
125. Norman R, Greenberg RG, Jackson JM. Case reports of etanercept in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(Suppl. 2):S139–42.
126. Fautrel B, Foltz B, Frances C, et al. Regression of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis treated with a biologic tumor necrosis factor alpha-blocking agent: comment on the article by Pisetsky and the letter from Aringer et al. *Arthritis Rheum* 2002;46:1408–9.
127. Pink AE, Fonia A, Allen MH, et al. Antinuclear antibodies associate with loss of response to anti-TNF alpha therapy in psoriasis – a retrospective, observational study. *Br J Dermatol* 2010;162:780–5.
128. Kary S, Worm M, Audring H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006;65:405–7
129. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955–8.
130. Deng A, Harvey V, Sina B, et al. Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Arch Dermatol* 2006;142:198–202.

131. Aikaterini-Evaggelia M, Athina M, Dessinioti C, et al. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:486–504.
132. Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191–4
133. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:385–90.
134. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006;367:29–35.
135. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
136. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF- $\alpha$  therapies. *J Cutan Med Surg* 2005;9:296–302.
137. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department:retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther* 2015;28:158–65.
138. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005;128:1062–7.
139. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated successfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:412–19.
140. Kircik L, Bagel J, Korman N, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety and patient reported outcomes. *J, Drugs Dermatol* 2008;7:245–53.
141. Gambichler T, Tigges C, Scola N, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011;164:1383–6.
142. .Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A,. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol*2014;43:78–84.
143. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:274–85

144. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842–6.
145. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505–9
146. Scheinfeld N. Off-label uses and side effects of infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004;3:273–84.
147. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
148. Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:502–8.
149. Mease PJ. Adalimumab: an anti-TNF agent for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:1491–504.
150. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016;375:422–34.
151. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat* 2005;16:350–2.
152. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. *Am J Clin Dermatol* 2011;12:321–37.
153. Baker T, Datta P, Rewers-Felkins K, et al. High-dose methotrexate treatment in a breastfeeding mother with placenta accreta: A case report. *Breastfeed Med*. 2018;13:450–2.
154. Gerriets V, Goyal A. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 4, 2022. Tumor Necrosis Factor Inhibitors.
155. Mulleman D, Balsa A. Adalimumab concentration-based tapering strategy: as good as the recommended dosage. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):473-4
156. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med* 2021; 27:1744.
157. Russell MD, Dey M, Flint J, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2023;62:e48–e88.

158. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20:74.
159. Meyer A, Neumann A, Drouin J, et al. Benefits and Risks Associated With Continuation of Anti-Tumor Necrosis Factor After 24 Weeks of Pregnancy in Women With Inflammatory Bowel Disease : A Nationwide Emulation Trial. *Ann Intern Med* 2022; 175:1374.
160. Krysko KM, Dobson R, Alroughani R, et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22:350–66.
161. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:48–55.
162. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis:52-week results from a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675–84.
163. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis:76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665–74.,
164. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306:864–71.
165. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, et al.; ThePHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015;172:137183.
166. Lipsker D, Lutz D. Cutaneous infarction under IL12/23 p40 inhibition: a cautionary tale. *Arch Dermatol* 2011;147:1344.
167. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al.; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375:345–56.
168. Gmez-Garca F, Epstein D, Isla-Tejera B, et al. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for

- moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol* 2017;176:594–603.
169. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:83–98.e4.
170. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015;373:1318–28.
171. Gaffen SL, Hernandez-Santos N, Peterson AC. IL-17 signaling in host defense against *Candida albicans*. *Immunol Res* 2011;50:181–7.
172. Kirby B, Fortune DG, Blushan M, et al. The Salford Psoriasis Index: a holistic measure of psoriasis severity. *Br J Dermatol* 2000;142:728–32.
173. Mason AR, Mason J, Cork MJ, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD0050028.
174. Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, et al. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1258-64.
175. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
176. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, et al. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:931–51.
177. Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):39.
178. Chin CI, Cheng CH, Ambrose D , et al. TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS. In: MANAGEMENT OF PSORIASIS VULGARIS. Hui A H Y, Johar A , Rosman A , et al. , Reviewer.2013;Level 4, Block E1. Putrajaya, Malaysia , P. X .
179. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A, et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine result of multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:68–74.
180. van de Kerkhof PCM, Cambazard F, Hutchinson F, et al. The effect of the addition of calcipotriol ointment (50 µg/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84–9.

181. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, 142 randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; *158*:1345–9.
  182. Vanderveen EE, Ellis CN, Campbell JP, et al. Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1982; *118*:660–2.
  183. Afreen H, Islam AS, Alam MN, Afroz F, Sultana T. A comparative study of once daily tazarotene versus combination of tazarotene and betamethasone valerate in the treatment of plaque psoriasis. *J Pak Assoc Dermatol*. 2019 Sep.1;29(1):93-1
  184. The National Psoriasis Foundation, 2020, <https://www.psoriasis.org/why-treat/>, retrieved June, 27, 2021
-

## الملاحق

Syrian Arab Republic  
Damascus University  
Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية  
جامعة دمشق  
كلية الطب البشري

### الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

مقارنة فعالية هلام تازاروتين 0.1 % مرة يومياً مقابل رهيم بيتاميتازون ديبروبيونات

0.05 % مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي

أنا الطبيب طالب الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية هلام تازاروتين 0.1 % مرة يومياً مقابل رهيم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05 % مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

تقسيم المرضى عشوائياً وفق مجموعتين، الأولى تحمل أرقاماً فردية، والثانية تحمل أرقاماً زوجية.

تم في الزيارة (0) إعلام المريض بالدراسة وتفاصيلها، والتأكد من توفر معايير الدخول عند المريض وغياب معايير الاستبعاد، وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة، وفحص سريري دقيق.

تم تأكيد التشخيص سريريًا ، والتقاط صور فوتوغرافية للآفات، وحساب النسبة المئوية لمساحة الإصابة بالنسبة لمساحة سطح الجسم الكلية باستخدام BSA حيث أن راحة كف المريض تُعادل 1% ، ثم البدء بالعلاج، وكل ذلك بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض.

المجموعة الأولى يحملون أرقاماً فردية: تلقوا العلاج بهلام التازاروتين 0.1%. تطبيق الدواء على الآفات فقط من قبل المريض مرة يومياً مساءً لمدة ثلاث أشهر أو حتى الشفاء أيهما أقرب.

المجموعة الثانية يحملون أرقاماً زوجية: تلقوا العلاج برهيم البيتاميتازون ديبروبيونات 0.05%. تطبيق الدواء على الآفات فقط من قبل المريض مرتين يومياً لمدة ثلاث أشهر أو حتى الشفاء أيهما أقرب.

متابعة المرضى والاطلاع على تحسّنهم السريري ، حساب BSA، وظهور أيّ تأثيراتٍ جانبيةٍ،

تمت متابعة المرضى بعد شهر وثلاث أشهر من انتهاء العلاج (الزيارة 3 كحد أقصى)، لتقييم النكس.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل

مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة

ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

#### المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة فعالية هلام تازاروتين 0.1 % مرة يومياً مقابل رهيم بيتاميتازون ديبروبيونات 0.05 % مرتين يومياً في علاج الصداف اللويحي

#### الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

دمشق في / / .

د.توفيق صهيوني 0930128336

البريد الالكتروني [Dr. TawfikSH@gmail.com](mailto:Dr. TawfikSH@gmail.com)



الزيارة (3)



الزيارة (2)



قبل العلاج

الصورة (1) تحسن جزئي عند مريض بمجموعة التازاروتين



الزيارة (3)

قبل العلاج

الصورة (2) تحسن جزئي عند مريض بمجموعة البيتاميتازون



الزيارة (3)

قبل العلاج

الصورة (3) شفاء تام عند مريض بمجموعة التازاروتين



الزيارة (3)

قبل العلاج

الصورة (4) شفاء تام عند مريض بمجموعة البيتاميتازون

## Abstract

**Background:** The optimal treatment for plaque psoriasis is still controversial among studies.

**Objective:** To compare the efficacy and safety of tazarotene gel 0.1% once daily versus betamethasone dipropionate cream 0.05% twice daily in the treatment of plaque psoriasis.

**Materials and Methods:** A randomized, unblinded, controlled comparative study, which included 40 patients visiting the Dermatology and Venereology Hospital in Damascus over the course of 2023. Patients were randomly divided into two groups: the first group received treatment with tazarotene gel 0.1%, and the second group received treatment with betamethasone dipropionate cream 0.05%.

**Results:** The healing rate after 4 weeks in the tazarotene group was 25% and in the betamethasone group 20% (P Value = 0.451), after 8 weeks in the tazarotene group 55% and in the betamethasone group 45% (P Value = 0.223), and after 12 weeks in the tazarotene group 60% and in the betamethasone group 55% (P Value = 0.273). The recurrence rate in the tazarotene group was 15% and in the betamethasone group was 35% (P Value = 0.003). The rate of itching in the tazarotene group was 40% and in the betamethasone group 5% (P Value = 0.0001).

**Conclusions:** We did not find statistically significant difference between the two groups in terms of treatment efficacy after 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks, while recurrence was less in the tazarotene group, and side effects were less in the betamethasone group.

**Keywords:** tazarotene gel 0.1%, betamethasone dipropionate cream 0.05%, plaque psoriasis.

**Syrian Arab Republic**  
**Ministry of Higher Education and Scientific Research**  
**Damascus University**  
**Faculty of Medicine**  
**Department of Dermatology and Venereology**



**Comparison of the efficacy of once-daily tazarotene 0.1%  
gel versus twice-daily betamethasone dipropionate 0.05%  
cream in the treatment of plaque psoriasis**

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for  
the degree of Master in Dermatology and Venereology

**By:**

**Dr. Tawfik Nizar Sahyouni**

**Supervised By:**

**Professor Dr. Kinda Alshawa**

**Academic year:**

**2024**