

فعالية التتراسيكلين في معالجة نكس الفقاع الشائع الحادث خلال مدة تخفيض الستيروئيد

إعداد طالبة الدكتوراه
نعمات الصغير*

إشراف الأستاذ الدكتور
صالح داود**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: الفقاع الشائع مرض مهدد للحياة ناكس، علاجه الأساسي الستيروئيدات الجهازية، بعد علاج الهجمة الأولى يخفض الستيروئيد تدريجياً وخلال هذا التخفيض يمكن أن يحدث النكس، وعند حدوث النكس يعالج بشكل روتيني برفع جرعة الستيروئيد مرة أخرى من أجل السيطرة على المرض. هدفت هذه الدراسة إلى مقارنة فائدة التتراسيكلين في السيطرة على النكس، مع الأسلوب الروتيني المستخدم وهو رفع جرعة البريدنيزولون.

مواد البحث وطرائقه: هذه دراسة سريرية معشاة مسيطرة، عولج خلالها 38 مريض فقاع شائع ناكس (خلال مدة التخفيض، نكس خفيف إلى متوسط الشدة) الذين راجعوا قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق في المدة بين 2009/12/29 إلى 2010/12/29. قسموا عشوائياً إلى مجموعتين 1- مجموعة المعالجة بالتتراسيكلين (20 مريضاً): جرى الحفاظ على جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس، مع المعالجة ب 2 غ تتراسيكلين. 2- مجموعة المعالجة برفع جرعة البريدنيزولون (18 مريضاً)، وروقت الاستجابة والتأثيرات الجانبية، وتوبع المرضى مدة 5 أشهر على الأقل بعد المعالجة.

النتائج: استجابة جيدة عند 14 مريضاً في المجموعة الأولى بالمعالجة بالتتراسيكلين (بنسبة 70 %)، و 14 مريضاً في المجموعة الثانية بالمعالجة برفع جرعة البريدنيزولون (بنسبة 77.78 %)، ومن ثمّ فالاستجابة متقاربة بين المجموعتين. وكانت الاستجابة أسرع في المجموعة الأولى (خلال مدة لا تتجاوز ال 3 أسابيع)، في حين كانت أبطأ في المجموعة الثانية بالمعالجة برفع جرعة البريدنيزولون (و تأخرت عند بعض المرضى إلى 5 أسابيع) .

كانت التأثيرات الجانبية للتتراسيكلين في الحدود الدنيا وعابرة، أمّا بالنسبة إلى التأثيرات الجانبية للستيروئيدات فقد كانت أقل في مجموعة المرضى المعالجين بالتتراسيكلين (12 مريضاً حدث عندهم تأثيرات جانبية تالية لاستخدام الستيروئيدات في حين 8 مرضى لم يحدث عندهم أي تأثير جانبي للستيروئيدات) مقارنة بمرضى مجموعة رفع جرعة البريدنيزولون (الذين حدث عندهم جميعاً 18 مريضاً تأثيرات جانبية تالية لاستخدام الستيروئيدات).

الاستنتاج: نستنتج أنه يمكن استخدام التتراسيكلين في معالجة النكس الخفيف، الحادث خلال مدة التخفيض، مع الحفاظ على جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس.

كلمات مفتاحية: تتراسيكلين، بريدنيزولون، فقاع شائع، نكس.

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

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

The efficacy of tetracycline in the treatment of the recurrency of pemphigus vulgaris occurring during the period of steroid reduction

Nemat Alsaghir*

Saleh Dawoud**

Abstract

Background & Objective: Pemphigus vulgaris is a recurrent life threatening disease. Its basic treatment is systemic steroids, after treating the first attack of the disease by systemic steroids we start to reduce the dose of the steroids gradually. During this reduction the disease may flare up, this recurrence is routinely treated by increasing the dose of the steroids again to control the disease, this study was made to compare the benefits of tetracycline in controlling the recurrence of pemphigus vulgaris with the routinely used way which is elevating the dose of prednisolone.

Materials & Methods: this is a randomized controlled clinical trial where 38 patients of recurrent pemphigus vulgaris (during the period of reduction of steroids, mild to moderate recurrence), who visited the dermatology department in Damascus university between 29/12/2009-29/12/2010, were treated. they were divided into two groups: 1-treatment with tetracycline (20 patients): the dose of prednisolone which accompanied the recurrence was maintained and tetracycline was added (2 g / day). 2-treatment with elevating the dose of prednisolone (18 patients).

The response and the side effects were studied. and the patients were followed up for at least 5 months after the treatment.

Results: good response was reported in 14 patients in the first group treated with tetracycline (70 %), and in 14 patients in the second group treated with elevating the dose of prednisolone (77.78 %). So the response was equal in the 2 groups. And the response was faster in the first group (during 3 weeks only) while it was slower in the second group (it was as late as the 5th week in 2 patients). The side effects of tetracycline were minimal and transient. while the side effects of steroids was less in the first group which treated with tetracycline (12 patients had side effects due to steroids while 8 patients didn't have any side effects of steroids) compared with the patients of the second group who were treated with elevating the dose of prednisolone (who had side effects of steroids in all of them '18 patients').

Conclusion: tetracycline can be used in the recurrence of pemphigus vulgaris which happened during the reduction of steroids with maintaining the dose of recurrence of prednisolone.

Key words: tetracycline, prednisolone, pemphigus vulgaris, recurrence.

* dermatology and venerology department, faculty of medicine, Damascus university.

** Professor, dermatology and venerology department, faculty of medicine, Damascus university.

مقدمة:

للحياة). دون رفع الستيروئيدات ومن ثمّ دون التأثيرات الجانبية المرافقة لها. فضلاً عن التأثيرات الجانبية القليلة للنتراسيكلين مقارنة بالستيروئيدات.

خلفية البحث:

1- الفقاع الشائع مرض مهدد للحياة وقاتل في حال عدم العلاج وإيجاد طريقة للسيطرة على النكس دون رفع الستيروئيدات (لما يرافقها من مراضة كبيرة من حيث ارتفاع التوتر الشرياني والسكري وتخلخل العظام والساد، وكذلك ضعف العضلات الداني الذي يصبح معيقاً للحركة عند المرضى الأكبر سناً، فضلاً عن التغيرات الشكلية التي ترافق داء كوشينغ الدوائي من حيث استدارة الوجه والحمامى الوجهية والبدانة المركزية والشعرانية والعد والتأثيرات النفسية المرافقة لتلك التغيرات الشكلية بالترافق مع التأثيرات النفسية المباشرة للمعالجة بالستيروئيدات) أمر جيد خصوصاً إذا كانت التأثيرات الجانبية المرافقة لهذه المعالجة في حدودها الدنيا مقارنة بالستيروئيدات، وبهذا نحصل على سيطرة على المرض مع تأثيرات جانبية في الحدود الدنيا.

2- كذلك المعالجة بجرعة عالية من الستيروئيدات ستجعلنا في حاجة إلى مراقبة حثيثة، قد تضطرنا لقبول المريض في المشفى الأمر الذي قد يفصل المريض عن بيئته، ويؤثر سلباً في حالته النفسية، ويعيق عمله وإنتاجه في الحياة، فضلاً عن كلفة الاستشفاء. بينما المعالجة بدواء سليم نسبياً مثل النتراسيكلين قد تقلل من الحاجة إلى المراقبة الحثيثة ويصبح من الكافي متابعة أسبوعية أو مرة كل أسبوعين حتى حدوث هدأة المرض.

3- مع الاحتفاظ بخيار رفع الستيروئيدات عند التعنيد أو تفاقم الحالة بحيث نبقى عيننا على حالة المريض وخطورة حالته.

الفقاع الشائع مرض خطير مهدد للحياة، علاجه الأهم والأكثر استخداماً هو الكورتيزون (بريدنيزولون غالباً) بجرعة 1 مع /كغ¹، ولكن من المعروف التأثيرات الجانبية الكثيرة للاستخدام المديد للستيروئيدات². لذلك فهناك بحث دائم عن بدائل أخرى لهذه المعالجة^{3,4,5,6}، ولكن الأسلوب المتبع حالياً هو جرعة ستيروئيدات عالية تخفض بعد التحسن السريري تدريجياً بهدف الوصول إلى هدأة سريرية مع جرعة ستيروئيدات منخفضة أو حتى معدومة⁷.

المشكلة أنه في كثير من الأحيان يحدث النكس خلال مدة التخفيض⁸ (على الرغم من استخدام مثبط مناعة مرافق كموفر للستيروئيد steroid sparing في بعض الحالات مثل azathioprine أزاثيوبرين أو غيره^{9,10})، الأمر الذي يضطرنا إلى إعادة رفع الجرعة بنسبة الضعف أو حتى أكثر للسيطرة على المرض من جديد، وهذا يعني إطالة مدة المعالجة بالستيروئيدات، ومن ثمّ زيادة التأثيرات الجانبية، لذلك فهناك حاجة لإيجاد معالجات أخرى للسيطرة على المرض دون الحاجة إلى رفع جرعة الستيروئيدات^{3,6}، ومن المعالجات المذكورة النتراسيكلين tetracycline وهو صاد آمن نسبياً ودوره كمعدل مناعي مدروس بشكل جيد¹¹⁻¹⁴، ومذكور في كثير من الأمراض الفقاعية غير الفقاع الشائع كالفقاعاني الفقاعي bullous pemphigoid¹⁵، والجلاد الخطي linear IgA dermatosis¹⁶ وغيره، فضلاً عن دراسته في علاج الفقاع الشائع كموفر للستيروئيد بالترافق مع الستيروئيدات¹⁷.

هدف البحث: دراسة فعالية النتراسيكلين في السيطرة على الفقاع الناكس خلال مدة التخفيض دون الحاجة إلى رفع الستيروئيدات الجهازية. ومن ثمّ نحصل على سيطرة على المرض (والخطورة المرافقة له من آلام وأخماج وتهديد

مواد البحث وطرائقه:

3- حدوث نكس في المرض Relapse خلال مدة تخفيض الستيروئيد (تعريف النكس: وذلك بعودة ظهور أكثر من 3 اندفاعات جديدة فعالة خلال شهر تدوم مدة أكثر من أسبوع دون تراجع عفوي، أو بامتداد الآفات القديمة السابقة، وذلك عند مريض كان قد حقق السيطرة على المرض¹⁸).

4- شدة النكس¹⁹ قيمت بحسب فعالية المرض بطريقة (PAAS) مؤشر مساحة وفعالية الفقاع Pemphigus Area and Activity Score : بهذه الطريقة يقسم الجسم إلى أربعة أقسام وتعطى علامة لكل قسم بناء على المعلومات الناتجة من الجدول رقم 1. (والعوامل التي تدخل في الحساب لتقييم فعالية المرض هي: أ- عدد الآفات القديمة يومياً. ب- الامتداد المحيطي للآفات الموجودة سابقاً. ج- وجود علامة نيكولسكي في محيط الآفات أو في أماكن بعيدة). كما أن المرضى الذين تظهر عندهم إصابة مخاطيات مرافقة يعطون علامة بناء على الجدول رقم 2¹⁹.

معايير تشخيص الفقاع الشائع: 1- سريرياً: فقاعات رخوة جلدية و/أو مخاطية، 2- نسيجياً: انحلال أشواك فوق قاعدي، يقود إلى فقاعة ضمن بشروية، 3- بالموضان المباشر للجلد حول الآفات: ترسب لأضداد Ig G بين الخلايا المالبكية.¹⁷

معايير الاشتمال في الدراسة:

1- فقاع شائع مشخص بحسب المعايير السابقة.
2- معالجة سابقة للفقاع الشائع (بالبريدنيزولون وحده أو بالبريدنيزولون مع الأزاثيوبرين) بحسب المراحل الآتية:
أ- حتى حدوث السيطرة على فعالية المرض Control of disease activity (وهي تبدأ عند توقف ظهور اندفاعات جديدة وبدء شفاء الآفات القديمة¹⁴). ب- ثم بعد ذلك الاستمرار على المعالجة نفسها مدة ثبات consolidation phase أسبوعين على الأقل. ج- وبدء التخفيض بعد ذلك تدريجياً.

الجدول رقم 1 : طريقة (PAAS) مؤشر مساحة وفعالية الفقاع Pemphigus Area and Activity Score لتقييم شدة الآفات الجلدية:

العلامات السريرية clinical scores							
6	5	4	3	2	1	0	المؤشرات السريرية clinical markers
							أ- الفعالية:
-	-	>20	20-11	10-6	5-1	0	1- عدد الفقاعات الجديدة /اليوم
-	-	-	شديد	متوسط	خفيف	لا يوجد	2- الامتداد المحيطي للفقاعات الموجودة سابقاً
-	-	-	-	إيجابية بعيداً عن الآفات	إيجابية حول الآفات	سلبية	3- علامة نيكولسكي
>90	90-71	70-51	50-31	30-16	15-0	0	ب- المساحة المصابة. %

وتجمع العلامات المأخوذة من كل منطقة على حدة ثم تحدد بالطريقة الآتية:

علامة الرأس = $[(3+2+1) \times \text{المساحة المصابة}] \times 0.1$
 علامة الجذع = $[(3+2+1) \times \text{المساحة المصابة}] \times 0.3$
 علامة الأطراف العلوية = $[(3+2+1) \times \text{المساحة المصابة}] \times 0.2$
 علامة الأطراف السفلية = $[(3+2+1) \times \text{المساحة المصابة}] \times 0.4$

الجدول رقم 2: طريقة (PAAS) مؤشر مساحة وفعالية الفقاع Pemphigus Area and Activity Score لتقييم شدة الآفات المخاطية:

العلامات السريرية clinical scores				
3	2	1	0	clinical markers
من موقعين	موقعان اثنان	موقع واحد	0	المساحة
شديد	متوسط	خفيف	0	الشدة

وتقييمها والمدة التي حدثت خلالها، والتأثيرات الجانبية المرافقة للمعالجة، وفي حال السيطرة على المرض جرت معاودة التخفيض. ثم جمعت النتائج لإيجاد نسبة الاستجابة ثم نسبة حدوث التأثيرات الجانبية.

2- المجموعة الثانية (رفع جرعة البريدنيزولون): عولجوا برفع جرعة البريدنيزولون، بجرعات منخفضة إلى متوسطة تتفاوت بين 15-50 مغ، (وذلك بحسب الجرعة التي حدث عندها النكس) ثم جرت متابعة الاستجابة وتقييمها والمدة التي حدثت خلالها، والتأثيرات الجانبية المرافقة للمعالجة، وفي حال السيطرة على المرض جرت معاودة التخفيض للبريدنيزولون بعد 2-3 أسابيع من الاستجابة. ثم جمعت النتائج لإيجاد نسبة الاستجابة ثم نسبة حدوث التأثيرات الجانبية.

وقد عد المريض محققاً لاستجابة جيدة عند اجتماع مظهرين: 1- توقف ظهور اندفاعات جديدة 2- وتراجع 80% على الأقل من الآفات القديمة السابقة لبدء المعالجة.

قورنت المجموعتان معاً، إحصائياً بطريقة يدوية بتطبيق اختبار كاي مربع χ^2 .

وذلك خلال عام كامل من 2009/12/29 إلى 2010/12/29 حيث توبع المرضى بعد إدخال المعالجة مدة لا تقل عن 5 أشهر.

النتائج:

*أولاً: المجموعة الأولى: المرضى المعالجون بالنتراسيكالين:

أ- المرضى: عدد المرضى المعالجين: 20

عدد المرضى المعالجين سابقاً بستيروئيدات لوحدها: 14

ويجري الحصول على علامة الإصابة المخاطية الكلية من جمع علامة المساحة + علامة الشدة ثم تجمع علامة الإصابة الجلدية الكلية مع علامة الإصابة المخاطية الكلية للحصول على العلامة الكلية. وبحسب العلامة الكلية يقسم المرضى إلى: نكس خفيف الشدة: 0-10.

نكس متوسط الشدة: 11-22.

نكس شديد: < 22.

أدخل المرضى الذين كانت عندهم شدة النكس متوسطة إلى خفيفة في الدراسة.

واستبعد المرضى الذين كان النكس عندهم شديداً أو كانوا بحاجة لمعالجة إسعافية، كما استبعد المرضى الذين حدث عندهم النكس بسبب خطأ في أخذ الجرعة أو إيقاف مفاجئ للمعالجة دون استشارة الطبيب.

وبعد أن يحقق المريض معايير الاشتمال في الدراسة يعلم بأنه سوف يدخل في دراسة للمقارنة بين أسلوبين في المعالجة، ويعلم بالتأثيرات الجانبية للأسلوبين، وبأن تحديد المعالجة له سيكون بطريقة عشوائية، ثم تؤخذ موافقته على الدخول في هذه الدراسة.

أدخل المرضى في إحدى المجموعتين الآتيتين بطريقة عشوائية:

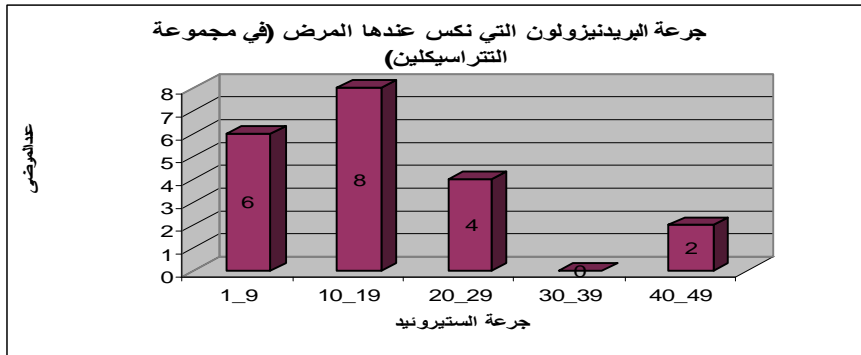
1- في المجموعة الأولى (مجموعة النتراسيكالين): يجري الحفاظ على جرعة البريدنيزولون التي نكس فيها المرض دون رفع أو تخفيض، مع الحفاظ على جرعة الأزاثيوبرين إن وجد (لا يوجد أي تعارض بينه وبين النتراسيكالين)، مع إدخال المعالجة بنتراسيكالين 2 غ يومياً (500مغ كل 6 ساعات)، ثم جرت متابعة الاستجابة

عدد المرضى المعالجين سابقاً بستيروئيدات مع أزيثوبرين: 6
مدى جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض خلال التخفيض: 0-40 مغ

ب- جرعات البريدنيزولون التي حدث عندها النكس:
هدف دراسة جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس هو: 1- التركيز على أن النكس حدث خلال مدة تخفيض الستيروئيد. 2- مقارنة المجموعتين من حيث طبيعة النكس الحادث خلال فترة التخفيض. 3- ولأن جرعة النكس مهمة في بحثنا لأننا حافظنا عليها في المجموعة الأولى بالتشارك مع التتراسيكلين، واعتمدنا عليها في تقييم مقدار الرفع للبريدنيزولون في المجموعة الثانية.

الجدول رقم 3: يبين جرعات البريدنيزولون التيحدث عندها نكس الفقاع الشائع عند المرضى:

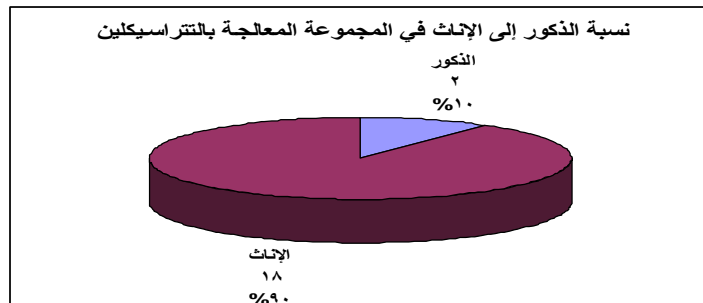
النسبة المئوية	عدد المرضى	جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض
30 %	6	0 - 9 مغ / يوم
40 %	8	10 - 19 مغ / يوم
20 %	4	20 - 29 مغ / يوم
0 %	0	30 - 39 مغ / يوم
10 %	2	40 - 49 مغ / يوم
100 %	20	المجموع



المخطط رقم 1: يبين جرعات البريدنيزولون التي نكس عندها المرض.

ج- نسبة الذكور إلى الإناث:

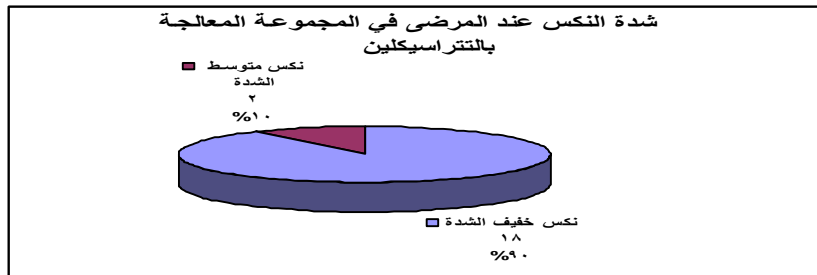
وبالنظر إلى المخطط رقم 2، نلاحظ نسبة توزع الذكور إلى الإناث



المخطط رقم 2: يبين نسبة الذكور إلى الإناث في المجموعة الأولى

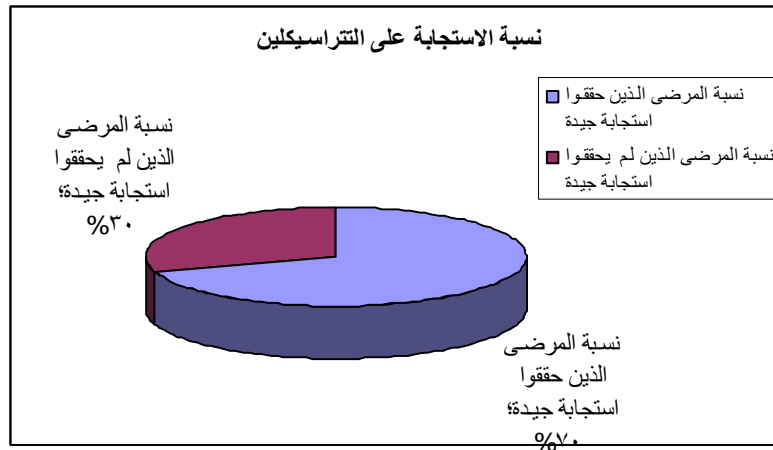
د- شدة النكس عند إدخال التتراسيكلين:

90% من المرضى كان النكس خفيف الشدة، في حين كان النكس متوسط الشدة عند 10% من المرضى ولتبيين ذلك يمكن النظر إلى المخطط رقم 3.



المخطط رقم 3: يبين شدة النكس عند إدخال التتراسيكلين في مرضى المجموعة الأولى

هـ- الاستجابة بعد إدخال التتراسيكلين: وبالنظر إلى المخطط رقم 4 نجد أن نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة بعد إدخال التتراسيكلين: 70%، وعدد المرضى المعالجين في مجموعة التتراسيكلين = 20 مريضاً. ونسبة المرضى الذين لم يحققوا استجابة جيدة بعد إدخال التتراسيكلين: 30%. عدد المرضى الذين حققوا استجابة جيدة = 14 مريضاً. عدد المرضى الذين لم يحققوا استجابة جيدة = 6 مرضى



المخطط رقم 4 نسبة الاستجابة على التتراسيكلين في المجموعة الأولى

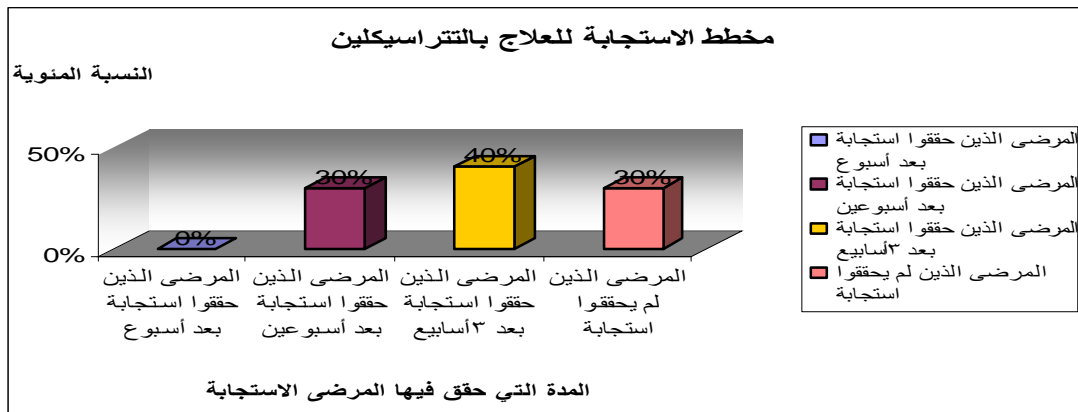
وسطي المدة التي تحققت فيها الاستجابة: 17.14 يوماً. الانحراف المعياري = 3.76 أي نحو 68% حققوا استجابة خلال 3.76 ± 17.14 ويبين لنا الجدول رقم 4 عدد المرضى المستجيبين كل أسبوع بعد البدء بالمعالجة بالتتراسيكلين، والمخطط رقم 5

يشرح الجدول رقم 4، أمّا المخطط رقم 6 فيبين الخط البياني لعدد المرضى المستجيبين بمرور الأيام إذ نلاحظ أن الاستجابة تتحسن مع مرور الأيام حتى اليوم 21 (الخط البياني متصاعد) ثم تتوقف الاستجابة ولا يحدث

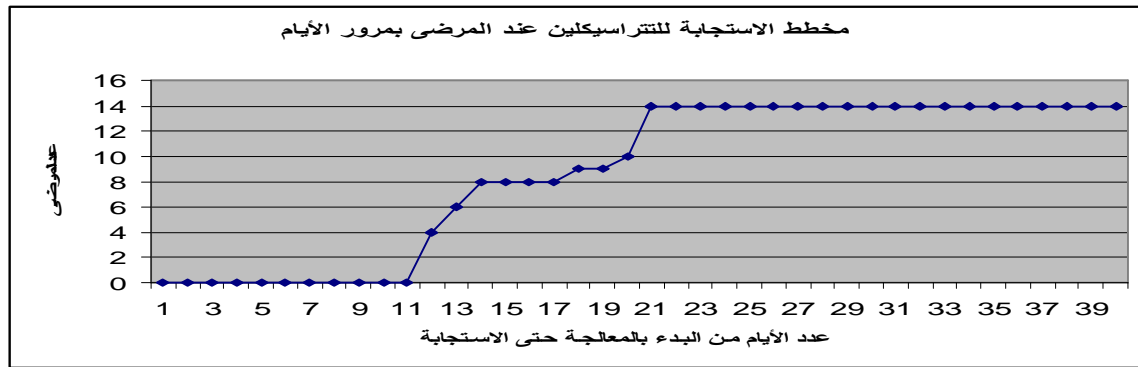
أي تحسن إضافي بإطالة مدة العلاج أكثر من ذلك للمرضى غير المستجيبين.

الجدول رقم 4: عدد المرضى المستجيبين كل أسبوع بعد البدء بالتتراسيكلين

النسبة المئوية	عدد المرضى	
0%	0	المرضى الذين حققوا استجابة بعد أسبوع
30%	6	المرضى الذين حققوا استجابة بعد أسبوعين
40%	8	المرضى الذين حققوا استجابة بعد 3 أسابيع
30%	6	المرضى الذين لم يحققوا استجابة
100%	20	المجموع



المخطط رقم 5 يبين نسبة المرضى المستجيبين كل أسبوع بعد البدء بالتتراسيكلين



المخطط رقم 6: يبين الخط البياني لعدد المرضى المستجيبين بمرور الأيام

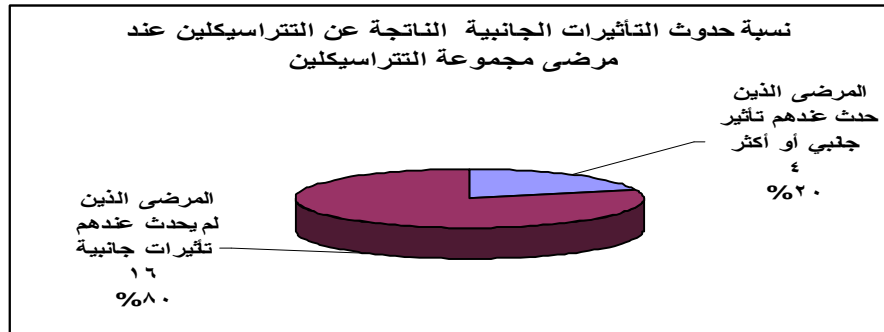
و- **التأثيرات الجانبية:** كان المرضى كلهم معالجين سابقاً بجرعات متفاوتة من الستيروئيدات ولمدد طويلة، فنسبة من المرضى كانوا يشكون من تأثيرات جانبية ناتجة عن المعالجة بالستيروئيدات وليست ناتجة عن التتراسيكلين، لذلك سوف تذكر التأثيرات الجانبية الناتجة عن المعالجة السابقة

بالستيروئيدات وحدها بمعزل عن التأثيرات الجانبية الناتجة عن التتراسيكلين.

أولاً: **التأثيرات الجانبية للتتراسيكلين:** يبين الجدول رقم 5 نسبة حدوث التأثيرات الجانبية التالية للتتراسيكلين، وتفصيل التأثيرات الجانبية التي حدثت ونسبتها، كما يوضحها المخطط رقم 7.

الجدول رقم 5: التأثيرات الجانبية للنتراسيكلين

النسبة المئوية	عدد المرضى	التأثير الجانبي
10%	2	صداع
10%	2	لسان أسود مشعر
20%	4	المرضى الذين حدث عندهم تأثير جانبي أو أكثر
80%	16	المرضى الذين لم يحدث عندهم تأثيرات جانبية



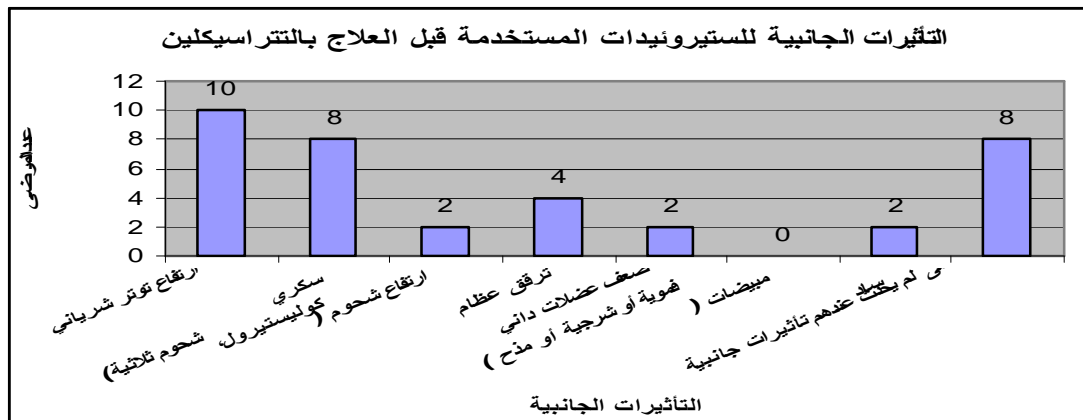
المخطط رقم 7: نسبة حدوث التأثيرات الجانبية للنتراسيكلين

ثانياً: التأثيرات الجانبية للستيروئيدات المستخدمة سابقاً:

الجدول رقم 6 والمخطط رقم 8 يبينان التأثيرات الجانبية للستيروئيدات المستخدمة قبل العلاج بالنتراسيكلين وخلاله.

الجدول رقم 6: التأثيرات الجانبية للستيروئيدات المستخدمة قبل العلاج بالنتراسيكلين وخلاله

النسبة المئوية	عدد المرضى	التأثير الجانبي
50%	10	ارتفاع توتر شرياني
40%	8	سكري
10%	2	ارتفاع شحوم (كوليستيرول، شحوم ثلاثية)
20%	4	ترقق عظام
10%	2	ضعف عضلات داني
0%	0	مبيضات (فموية أو شرجية أو مذح)
10%	2	ساد
40%	8	المرضى الذين لم يحدث عندهم تأثيرات جانبية



المخطط رقم 8: التأثيرات الجانبية للستيروئيدات المستخدمة قبل العلاج بالنتراسيكلين وخلاله

ز- علاقة التأثير الجانبي للتتراسيكلين بمتابعة العلاج أو إيقافه:

تمكن المرضى جميعهم من متابعة العلاج بالتتراسيكلين، ولم تسبب التأثيرات الجانبية الحادثة أي حاجة لإيقاف العلاج. وهذا ما نراه في الجدول رقم 7 والمخطط رقم 9.

الجدول رقم 7: علاقة حدوث التأثير الجانبي مع إيقاف المعالجة

النسبة المئوية	عدد المرضى	
80%	16	المرضى الذين لم يحدث عندهم تأثيرات جانبية
20%	4	المرضى الذين استمروا بالمعالجة برغم حدوث التأثير الجانبي
0%	0	المرضى الذين أوقفوا المعالجة بسبب التأثير الجانبي
100%	20	المجموع

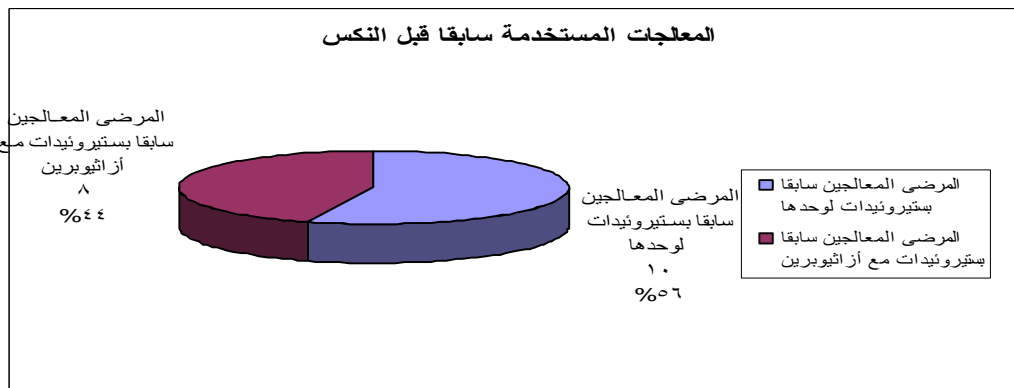


المخطط رقم 9: علاقة حدوث التأثير الجانبي مع إيقاف المعالجة

*ثانياً: مجموعة المرضى المعالجين برفع جرعة البردنيذولون:

أ- المرضى:

نلاحظ من المخطط رقم 10، أن عدد المرضى الداخليين في المجموعة الثانية: 18 مريضاً، وعدد المرضى المعالجين سابقاً بستيروئيدات وحدها: 10 مرضى، وعدد المرضى المعالجين سابقاً بستيروئيدات مع أزاثيوبرين: 8 مرضى.



المخطط رقم 10: يبين المعالجات السابقة المستخدمة سابقاً قبل النكس

ب- جرعات البردنيذولون التي حدث عندها النكس:

1.25 - 40 مغ

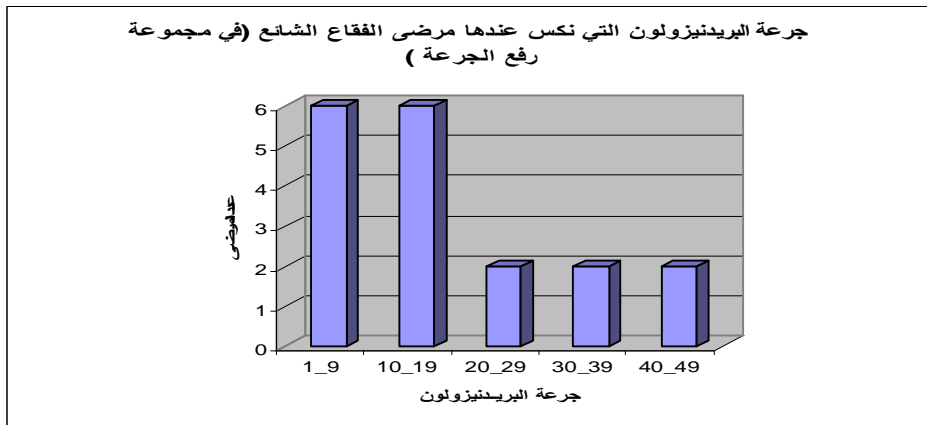
مدى جرعة البردنيذولون التي نكس عندها المرض خلال التخفيض:

16.25 مغ

وسطي جرعة البردنيذولون التي نكس عندها المرض:

والجدول رقم 8، والمخطط رقم 11 يبينان جرعات البريدنيزولون التي حدث عندها نكس الفقاع الشائع عند المرضى.
الجدول رقم 8: يبين الجرعات التي نكس عندها المرض.

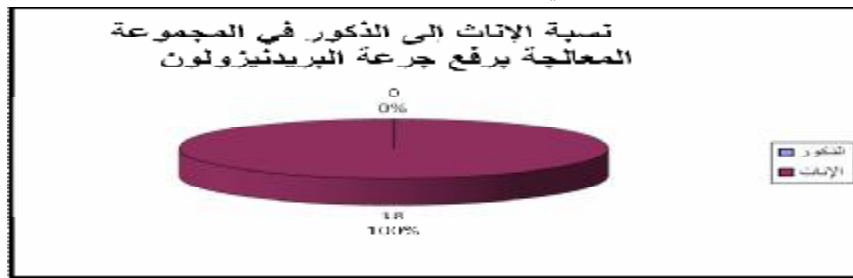
عدد المرضى	جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض
6	0 - 9 مع / أيام
6	10 - 19 مع / يوماً
2	20 - 29 مع / يوماً
2	30 - 39 مع / يوماً
2	40 - 49 مع / يوماً
18	المجموع



المخطط رقم 11: يبين الجرعات التي نكس عندها المرض.

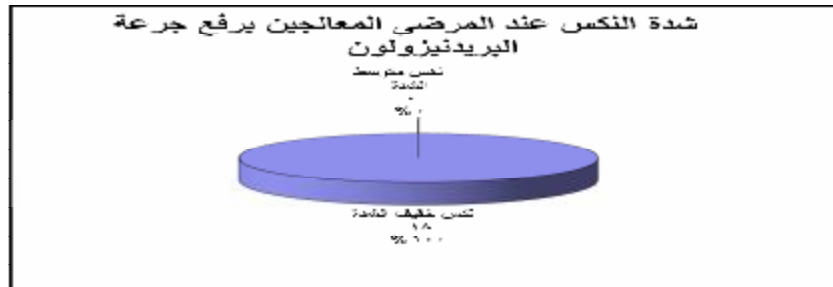
ج-نسبة الذكور إلى الإناث:

المخطط رقم 12 يبين نسبة الذكور إلى الإناث في مرضى المجموعة الثانية.



المخطط رقم 12: نسبة الذكور إلى الإناث

د-شدة النكس عند رفع جرعة البريدنيزولون:

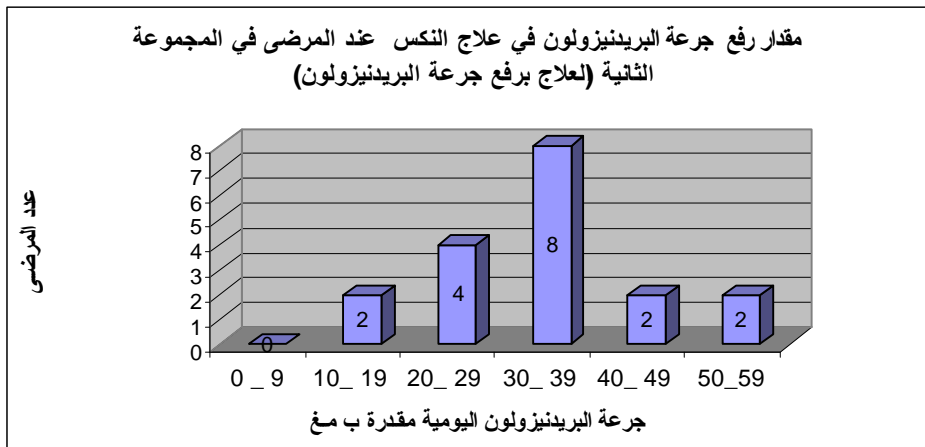


المخطط رقم 13: يبين شدة النكس عند مرضى المجموعة الثانية.

100% من المرضى كان النكس خفيف الشدة في حين لم يدخل في هذه المجموعة أي مريض شدة النكس عنده متوسطة. وهذا ما نلاحظه في المخطط رقم 13. البريدنيزولون في الدراسة : 10.88 مع
 32.16 مع الانحراف المعياري لمقدار رفع جرعة البريدنيزولون فكان
 ه-مقدار رفع جرعة البريدنيزولون :
 راوح مقدار رفع الجرعة من 15-50 مغ
 ويبيّن الجدول رقم 9 والمخطط رقم 14 مقدار رفع جرعة البريدنيزولون عند مرضى المجموعة الثانية.

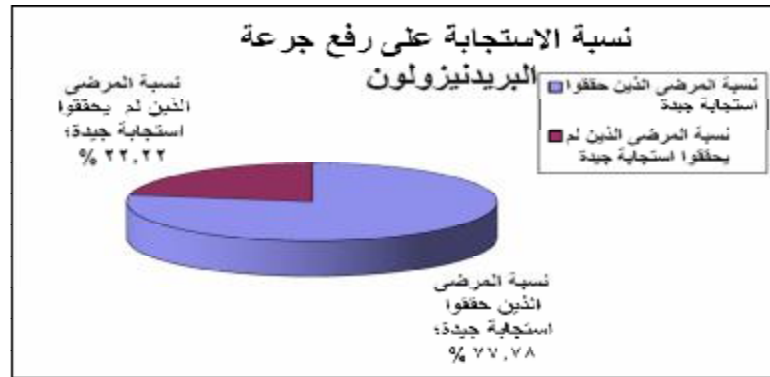
الجدول رقم 9: مقدار رفع جرعة البريدنيزولون عند مرضى المجموعة الثانية

عدد المرضى	مقدار رفع جرعة البريدنيزولون
0	0 - 9 مع / أيام
2	10 - 19 مع / يوماً
4	20 - 29 مع / يوماً
8	30 - 39 مع / يوماً
2	40 - 49 مع / يوماً
2	50 - 59 مغ / يوماً
18	المجموع



المخطط رقم 14: مقدار رفع جرعة البريدنيزولون عند مرضى المجموعة الثانية

و-الاستجابة بعد رفع البريدنيزولون:
 نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة بعد رفع
 عدد المرضى الذين حققوا استجابة جيدة بعد رفع جرعة
 البريدنيزولون هو 14 مريضاً في حين الذين لم يحققوا
 استجابة جيدة حتى بعد مرور 6 أسابيع هم 4 مرضى.
 البريدنيزولون 77.78%، أمّا الذين لم يحققوا استجابة
 فنسبتهم 22.22%، وهذا ما نلاحظه في المخطط رقم
 15.

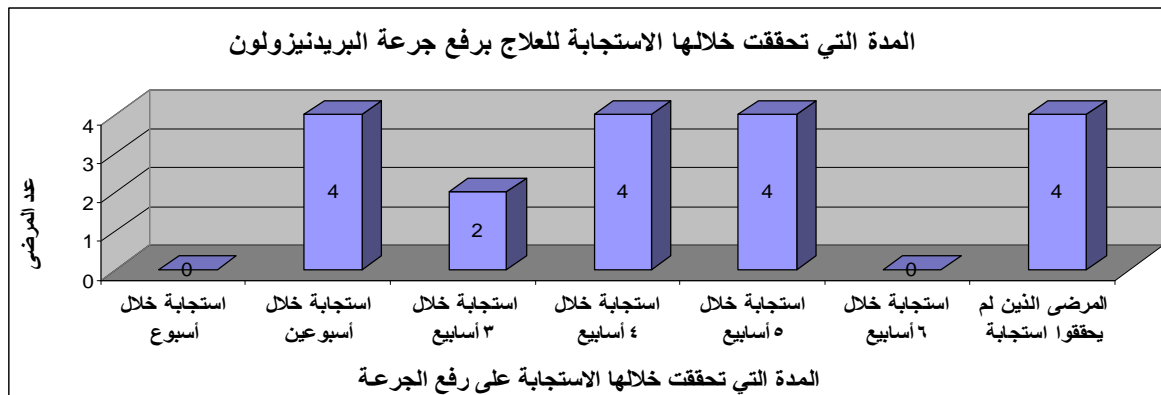


المخطط رقم 15: نسبة الاستجابة على رفع جرعة البريديزولون في المجموعة الثانية

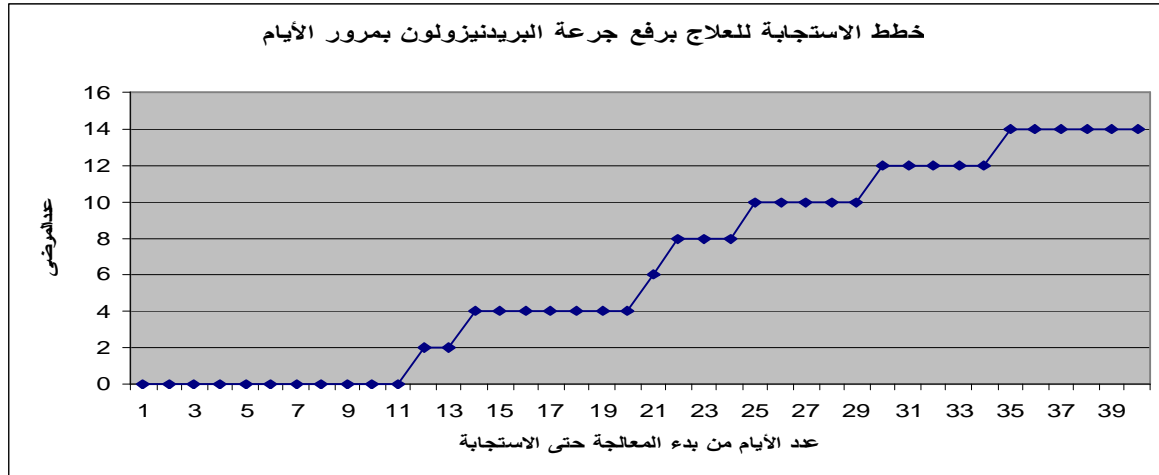
وسطي المدة التي تحققت فيها الاستجابة: 22.71 يوماً، الانحراف المعياري = 8.20 يوماً وراوحت المدة بين 12-35 يوماً. وبيّن لنا الجدول رقم 10 عدد المرضى المستجيبين كل أسبوع بعد البدء بالمعالجة برفع جرعة البريديزولون، والمخطط رقم 16 يشرح الجدول رقم 10، أمّا المخطط رقم 17 فيبين الخط البياني لعدد المرضى المستجيبين

الجدول رقم 10: عدد المرضى المستجيبين كل أسبوع بعد البدء بالمعالجة برفع جرعة البريديزولون.

النسبة المئوية	عدد المرضى	المرضى الذين حققوا استجابة خلال أسبوع
0%	0	المرضى الذين حققوا استجابة خلال أسبوعين
22.22%	4	المرضى الذين حققوا استجابة خلال 3 أسابيع
11.11%	2	المرضى الذين حققوا استجابة بعد 4 أسابيع
22.22%	4	المرضى الذين حققوا استجابة خلال 5 أسابيع
22.22%	4	المرضى الذين حققوا استجابة خلال 6 أسابيع
0%	0	المرضى الذين لم يحققوا استجابة
22.22%	4	المجموع
100%	18	



المخطط رقم 16: عدد المرضى المستجيبين كل أسبوع بعد البدء بالمعالجة برفع جرعة البريديزولون.

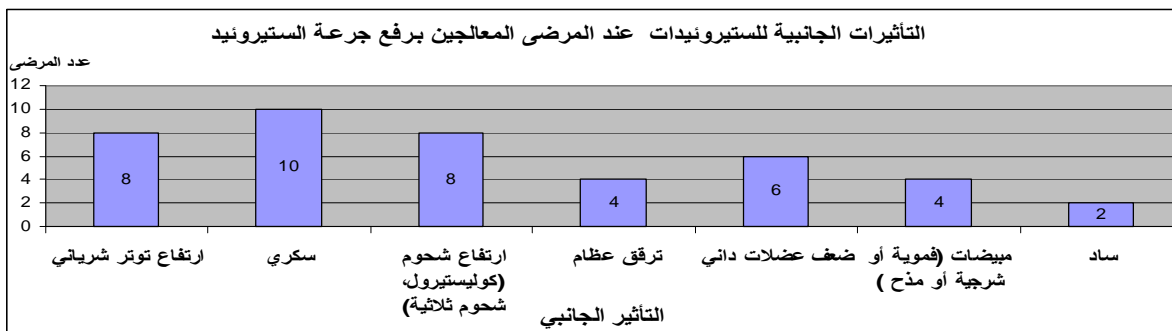


المخطط رقم 17: يبين الخط البياني لعدد المرضى المستجيبين بمرور الأيام لمرضى المجموعة الثانية

ز- التأثيرات الجانبية: واحد أو أكثر، وقد عولجت هذه التأثيرات أولاً بأول عند نظرا إلى أن المرضى كلهم معالجون بالستيروئيدات منذ ظهورها. ويظهر الجدول رقم 11 ، والمخطط رقم 18 مدة طويلة، وقد عولج النكس عندهم أيضا برفع جرعة التأثيرات الجانبية للبريدنيزولون عند مرضى المجموعة الستيروئيد، فالمرضى كلهم حدث عندهم تأثير جانبي الثانية.

الجدول رقم 11: التأثيرات الجانبية للبريدنيزولون عند مرضى المجموعة الثانية

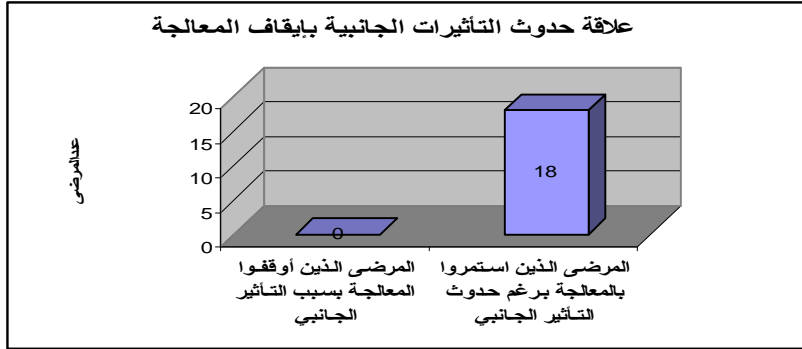
النسبة المئوية	عدد المرضى	التأثير الجانبي
%44.44	8	ارتفاع توتر شرياني
%55.56	10	سكري
%44.44	8	ارتفاع شحوم (كوليستيرول، شحوم ثلاثية)
%22.22	4	ترقق عظام
%33.33	6	ضعف عضلات داني
%22.22	4	مبيضات (فموية أو شرجية أو مذج)
%11.11	2	ساد
%100	18	المرضى الذين حدث عندهم تأثير جانبي أو أكثر



المخطط رقم 18: التأثيرات الجانبية للبريدنيزولون عند مرضى المجموعة الثانية

ح- علاقة التأثير الجانبي بمتابعة العلاج أو إيقافه:

تمكن المرضى جميعهم من متابعة العلاج بالبريدنيزولون، ولم تسبب التأثيرات الجانبية الحادثة أي حاجة لإيقاف العلاج. (فقد عولجت هذه التأثيرات كلها أولاً بأول عند ظهورها) وهذا ما نراه في المخطط رقم 19.



المخطط رقم 19: علاقة حدوث التأثير الجانبي مع إيقاف المعالجة

*ثالثاً: مقارنة المجموعتين:

أ- المرضى:

يبين الجدول رقم 12 والمخطط رقم 20 مقارنة مرضى المجموعتين من حيث المعالجات السابقة المستخدمة

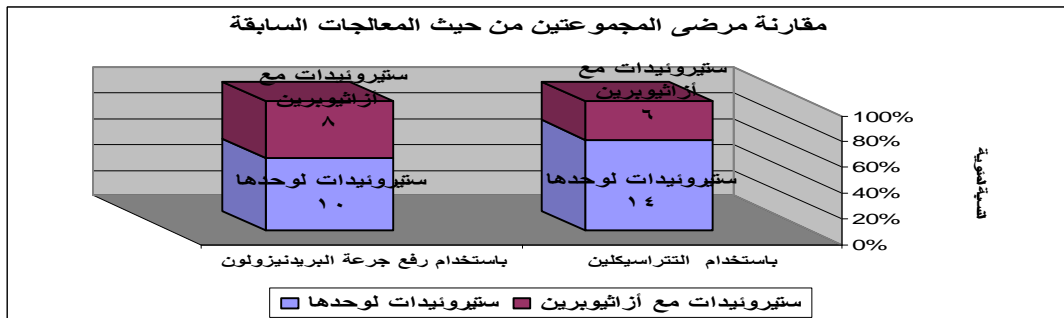
الجدول رقم 12 مقارنة مرضى المجموعتين من حيث المعالجات السابقة

المجموع	باستخدام رقع جرعة البريدنيزولون	باستخدام التتراسيكلين	المرضى
24	10	14	المرضى المعالجون سابقاً بستيروئيدات وحدها
14	8	6	المرضى المعالجون سابقاً بستيروئيدات مع آزاثيوبرين
38	18	20	المجموع

$$X^2 \text{ المراقبة} = 0.85$$

$$X^2 \text{ المتوقعة} = 3.84 \text{ بالنسبة إلى درجة الحرية } 1 \text{ ومستوى الاعتداد } 0.05$$

بالمقارنة X^2 المراقبة أصغر من X^2 المتوقعة أي إنه لا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين ($p=0.50$). من حيث المعالجات المستخدمة سابقاً.



المخطط رقم 20: مقارنة مرضى المجموعتين من حيث المعالجات السابقة

ب - جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس :

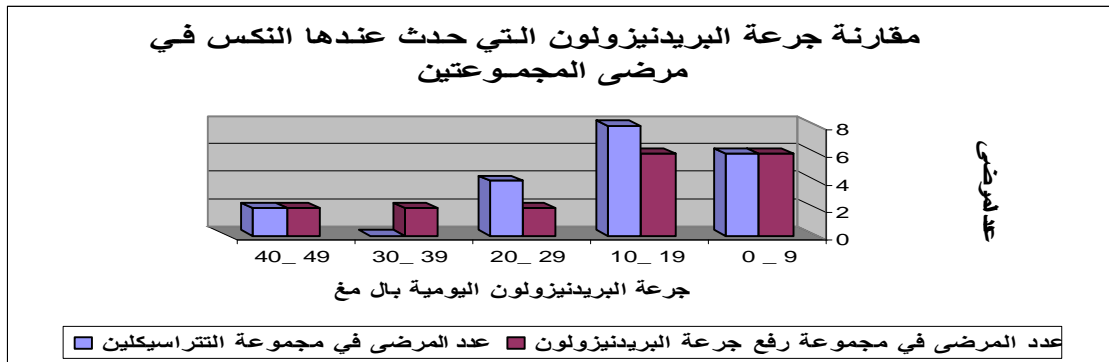
يبين الجدول رقم 13 والمخطط رقم 21 مقارنة المجموعتين من حيث الجرعة التي حدث عندها النكس

الجدول رقم 13: مقارنة المجموعتين من حيث الجرعة التي حدث عندها النكس

المجموع	عدد المرضى في مجموعة رفع جرعة اليريدنيزولون	عدد المرضى في مجموعة التتراسيكلين	جرعة اليريدنيزولون التي نكس عندها المرض
12	6	6	0 - 9 مع / أيام
14	6	8	10 - 19 مع / يوماً
6	2	4	20 - 29 مع / يوماً
2	2	0	30 - 39 مع / يوماً
4	2	2	40 - 49 مع / يوماً
38	18	20	المجموع

X^2 المراقبة = 2.84 نستنتج أن مجموعتي الدراسة متشابهتان من حيث الجرعة X^2 المتوقعة بالنسبة إلى درجة الحرية 4 بمستوى الاعتداد 0.05 = 9.49 التي حدث عندها النكس، ومن حيث إنَّ النكس حدث خلال مدة تخفيض الستيروئيد.

إذا كأي مربع المراقبة أصغر من كأي مربع المتوقعة، أي أنه لا فارق إحصائي بين المجموعتين. (p=0.50). وبذلك



المخطط رقم 21: مقارنة المجموعتين من حيث الجرعة التي حدث عندها النكس

ج- نسبة الذكور إلى الإناث:

لمقارنة المجموعتين من حيث الجنسين فلننظر إلى الجدول رقم 14 والمخطط رقم 22.

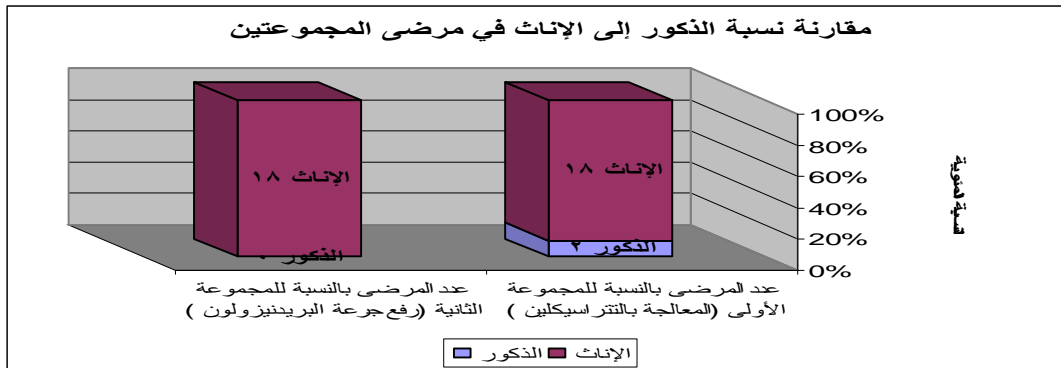
الجدول رقم 14: مقارنة المجموعتين من حيث توزع الجنسين

المجموع	الإناث	الذكور	
20	18	2	عدد المرضى بالنسبة إلى المجموعة الأولى (المعالجة بالتتراسيكلين)
18	18	0	عدد المرضى بالنسبة إلى المجموعة الثانية (رفع جرعة اليريدنيزولون)
38	36	2	المجموع

X^2 المراقبة = 1.91

X^2 المتوقعة = 3.84 بالنسبة إلى درجة الحرية 1 ومستوى الاعتداد 0.05

بالمقارنة X^2 المراقبة أصغر من X^2 المتوقعة، أي إنه لا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين. من حيث النسبة الذكور إلى الإناث. (p=0.20)



المخطط رقم 22: مقارنة المجموعتين من حيث توزع الجنسين

د - مقارنة شدة النكس:

يبين الجدول رقم 15 مقارنة المجموعتين من حيث شدة النكس

الجدول رقم 15: مقارنة المجموعتين من حيث شدة النكس

المجموع	عدد المرضى في مجموعة رفع جرعة البرينديزولون	عدد المرضى في مجموعة التتراسيكلين	نكس خفيف الشدة
36	18	18	نكس متوسط الشدة
2	0	2	المجموع
38	18	20	

وبفرض أن مجموعة التتراسيكلين تحوي نسبة أكبر من

المرضى الناكسين بشدة متوسطة نقوم بإجراء اختبار X^2

فنجذ

$$X^2 \text{ المراقبة} = 1.91$$

لتقييم الفرق في الاستجابة بين المعالجة بالتتراسيكلين

ورفع جرعة البريدلون وبفرضية أن المعالجة برفع جرعة

البرينديزولون تعطي نسبة استجابة أفضل، أجري الاختبار

الإحصائي x^2 على الجدول رقم 16. X^2 المتوقعة = 3.84 بالنسبة إلى درجة الحرية 1 ومستوىالاعتداد 0.05، وبالمقارنة X^2 المراقبة أصغر من X^2

المتوقعة، أي إنه لا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين

من حيث شدة النكس. (p=0.20)

الجدول رقم 16: مقارنة الاستجابة على المعالجة بين المجموعتين.

المجموع	باستخدام رفع جرعة البرينديزولون	باستخدام التتراسيكلين	عدد المرضى الذين حققوا استجابة جيدة
28	14	14	عدد المرضى الذين لم يحققوا استجابة
10	4	6	المجموع
38	18	20	

العلم أن مقدار الرفع كان عند المرضى بالحدود

المنخفضة إلى المتوسطة، ومن المعلوم أن رفع جرعة

البرينديزولون أكثر يزيد من نسبة الاستجابة، إذ إن

المرضى الذين لم يحققوا استجابة رفعت جرعة

البرينديزولون إلى الضعف أو أكثر فحدثت السيطرة على

المرض.

 X^2 المتوقعة لعدد درجات الحرية 1 ولمستوى الاعتداد0.05 هي 3.84. في حين X^2 المراقبة هي 0.30 وبمقارنة X^2 المراقبة مع X^2 المتوقعة نستنتج أنه لا فارق إحصائي

بين أسلوب المعالجة، مع (p=0.50) ومن ثم فإن

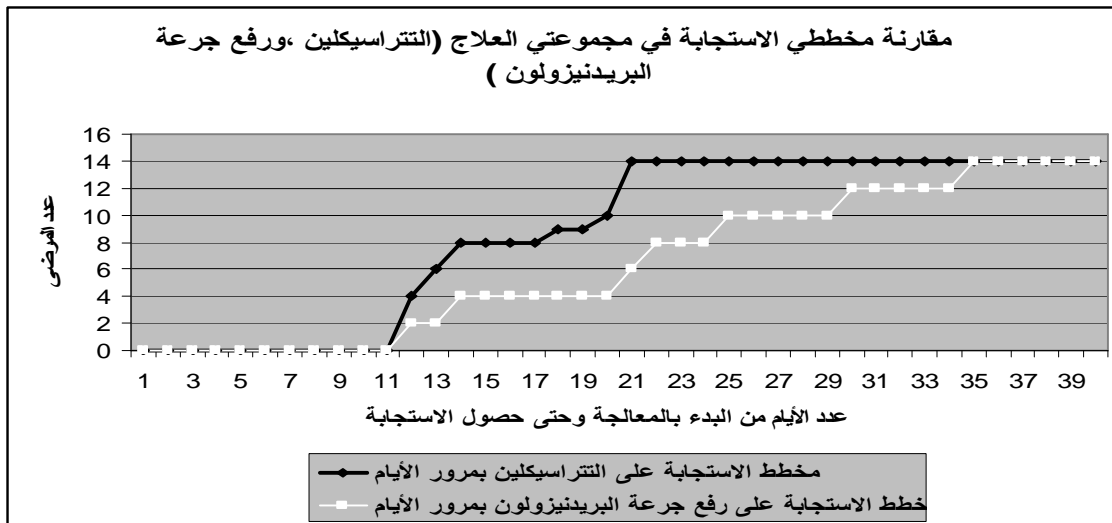
الاستجابة للمعالجة بالتتراسيكلين مشابهة للاستجابة

بالمعالجة برفع الجرعة عند مرضى الفقاع الناكس. مع

2- سرعة الاستجابة: أسبوع لكلتا المجموعتين، أمّا المخطط رقم 23 فيظهر لمقارنة سرعة الاستجابة في كلتا الطريقتين انظر في الجدول رقم 17 الذي يبيّن عدد المرضى المستجيبين لكلتا المجموعتين.

الجدول رقم 17: مقارنة المجموعتين من حيث سرعة الاستجابة.

المجموع	عدد المرضى في مجموعة التتراسيكلين	عدد المرضى في مجموعة رفع الستيروئيدات	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد أسبوع
0	0	0	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد أسبوع
10	6	4	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد أسبوعين
12	8	2	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد 3 أسابيع
2	0	4	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد 4 أسابيع
2	0	4	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد 5 أسابيع
2	0	0	عدد المرضى الذين حققوا استجابة بعد 6 أسابيع
4	6	4	عدد المرضى الذين لم يحققوا استجابة
38	20	18	المجموع



المخطط رقم 23: مقارنة مخططي الاستجابة بمرور الأيام في مجموعتي العلاج

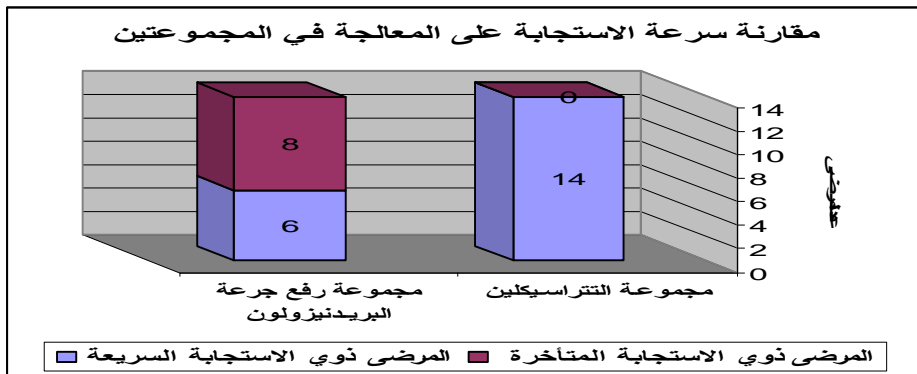
2- وإذا قمنا بتقسيم المرضى في المجموعتين إلى قسمين 2- المرضى ذوو الاستجابة المتأخرة: وهم المرضى الذين حققوا استجابة في مدة أكثر من 3 أسابيع هما:
1- المرضى ذوو الاستجابة السريعة: وهم المرضى نجد الجدول رقم 18.

الجدول رقم 18: مقارنة سرعة الاستجابة على المعالجة في المجموعتين.

المجموع	مجموعة التتراسيكلين	مجموعة رفع جرعة البرينديزولون	المرضى ذوو الاستجابة السريعة
20	14	6	المرضى ذوو الاستجابة المتأخرة
8	0	8	المجموع
28	14	14	

وبفضية أن الاستجابة على التتراسيكلين أسرع نطبق X^2 المراقبة = 11.2
اختبار X^2 فنجد أن:

χ^2 المتوقعة = 3.84 بدرجة حرية 1 وبمستوى اعتداد 0.05
 إذاً χ^2 المراقبة أكبر من χ^2 المتوقعة فنجد أنه يوجد
 فارق ذو مغزى إحصائي، فنجد أن الاستجابة على
 التتراسيكلين أسرع من الاستجابة على رفع الجرعة.
 (p=0.01)

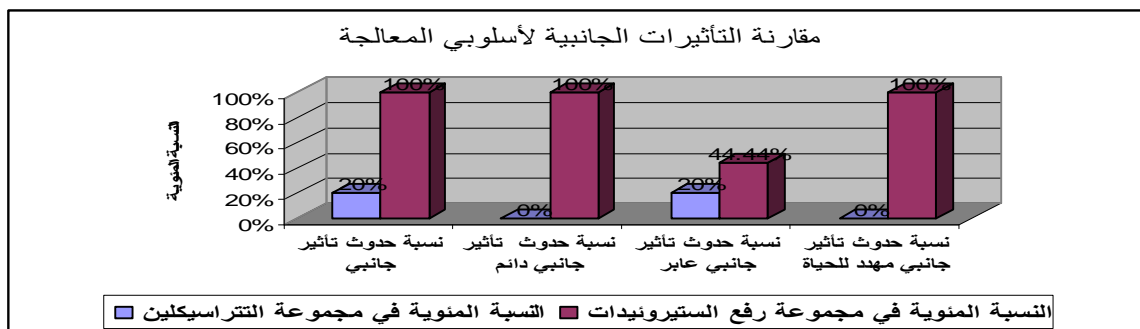


المخطط رقم 24: مقارنة سرعة الاستجابة على المعالجة في المجموعتين.

و-مقارنة التأثيرات الجانبية:

الجدول رقم 19: مقارنة التأثيرات الجانبية للتتراسيكلين في المجموعة الأولى بالتأثيرات الجانبية للريفدينيزولون في المجموعة الثانية.

التأثير الجانبي	النسبة المئوية في مجموعة التتراسيكلين	النسبة المئوية في مجموعة الريفدينيزولون
نسبة الذين حدث عندهم تأثير جانبي	% 20	% 100
نسبة المرضى الذين حدث عندهم تأثير جانبي دائم	% 0	% 100
نسبة الذين حدث عندهم تأثير جانبي عابر	% 20	% 44.44
نسبة المرضى الذين حدث عندهم تأثير جانبي مهدد للحياة	% 0	% 100



المخطط رقم 25: مقارنة التأثيرات الجانبية لأسلوب المعالجة

نلاحظ من الجدول رقم 19 والمخطط رقم 25 أن حدوث
 التأثيرات الجانبية للتتراسيكلين كان أقل كثيراً من
 الستيروئيدات، وحتى التأثيرات الجانبية التي حدثت هي
 تأثيرات عابرة وليس لها تأثير في استمرار المعالجة أو
 تهديد للحياة، فهي من ثم دواء آمن جداً مقارنة
 بالستيروئيدات.

ولكن ليس من العدل مقارنة التأثيرات الجانبية للتتراسيكلين فقط (عند مرضى المجموعة الأولى) بالتأثيرات الجانبية للستيروئيدات (عند مرضى المجموعة الثانية)، وذلك لأن مرضى المجموعة الأولى قد عولجوا سابقاً بستيروئيدات جهازية، وعند حدوث النكس جرت المتابعة على الجرعة نفسها التي حدث عندها النكس دون رفع، لذلك فإن مرضى المجموعة الأولى كانوا يشكون من تأثيرات جانبية للستيروئيدات المستخدمة سابقاً والتي

جرت المتابعة عليها مع التتراسيكلين، وهكذا فإنه يجب مقارنة التأثيرات الجانبية للستيروئيدات عند مرضى المجموعتين .
ويبين الجدول رقم 20 المقارنة بين التأثيرات الجانبية للستيروئيدات بعد النكس عند مرضى المجموعتين، وذلك لتقييم فائدة التتراسيكلين في التقليل من التأثيرات الجانبية للستيروئيدات

الجدول رقم 20: مقارنة التأثيرات الجانبية للستيروئيدات عند مرضى المجموعتين.

التأثير الجانبي	عدد المرضى للمعالجة بالتتراسيكلين	عدد المرضى للمعالجة برفع جرعة البريدنيزولون
ارتفاع توتر شرياني	10	8
سكري	8	10
ارتفاع شحوم (كوليستيرول، شحوم ثلاثية)	2	8
ترقق عظام	4	4
ضعف عضلات داني	2	6
مبيضات (فموية أو شرجية أو مدح)	0	4
ساد	2	2
المرضى الذين حدث عندهم تأثير جانبي أو أكثر	12	18
المرضى الذين لم يحدث عندهم تأثيرات جانبية	8	0

المناقشة:

أولاً: المرضى:

أ- من حيث المعالجة المستخدمة سابقاً: نجد أن مرضى المجموعتين كانوا يستخدمون أساليب متقاربة من المعالجة عند حدوث النكس. لأن معايير الإدخال في الدراسة حددت المعالجات المستخدمة في السيطرة على المرض.
ب- جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس: لم يلاحظ أي فارق ذي مغزى إحصائي بين المجموعتين في جرعات البريدنيزولون التي حدث عندها النكس. وهذا يدلنا على أن المجموعتين متقاربتان من حيث طبيعة النكس الذي حدث خلال مدة التخفيض للبريدنيزولون.
وكان في مجموعة التتراسيكلين: مدى جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض خلال التخفيض: 0-40 مع. ووسطي جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض: 15مع.

وبفرضية أن التأثيرات الجانبية للستيروئيدات كانت أقل في المجموعة التي عولج فيها النكس بالتتراسيكلين كانت كأي مربع X^2 المراقبة = 18.11 وبمستوى الاعتداد 0.05 وبدرجة الحرية 8 كأي مربع المتوقعة = 15.51.

وبتطبيق اختبار كأي مربع نجد أن كأي مربع X^2 المراقبة أكبر من كأي مربع X^2 المتوقعة فهناك فارق إحصائي ذو مغزى ($p=0.02$)

أي إنَّ المعالجة بالتتراسيكلين عند معالجة النكس قللت من حدوث التأثيرات الجانبية للستيروئيدات وذلك بسبب :
1- عدم الحاجة لرفع الستيروئيدات 2- سرعة الاستجابة عليها 3- إمكانية البدء بمتابعة التخفيض للستيروئيدات بعد التحسن بسرعة.

ومن ثمَّ فإنَّ معالجة النكس بالتتراسيكلين خفض من جرعة البريدنيزولون المستخدمة، وقصر من مدة استخدامها.

1- الاستجابة: الاستجابة للمعالجة بالنتراسيكلين (70%) مشابهة للاستجابة بالمعالجة برفع الجرعة (77.78%) عند مرضى الفقاع الشائع الناكس، وهذه نتيجة جيدة للنتراسيكلين في علاج الفقاع الشائع ذكرها أول مرة شافينز وآخرون¹⁶ (في دراسة جرت في الولايات المتحدة)، حيث درس تأثير التتراسيكلين مجتمعاً مع النيكوتيناميد nicotinamide (مع كورتيزون أو من دونه) في علاج 11 مريض فقاع شائع مع نتائج واعدة كمعالجة مساعدة adjuvant therapy في السيطرة على المرض في المعالجة البديئة، ولكنه لم يدرس فائدته في علاج النكس حيث أثبتت فائدة في علاج النكس أيضاً. وقد درس جاسبر وآخرون²¹ Gaspar et al فائدة المينوسايكلين minocycline (وهو أحد مشتقات التتراسيكلين) في علاج 10 مرضى فقاع شائع كعلاج مساعد، حيث وجد له دور في إنفاص فعالية المرض وجرعة المثبط المناعي المستخدم، وهذا يؤيد دراستنا بأن التتراسيكلين يمكن أن يكون له فائدة جيدة في السيطرة على فعالية المرض. وهناك عدد قليل جداً من الدراسات تدرس فعالية التتراسيكلين وحده دون إضافة النيكوتيناميد في علاج الفقاع الشائع (وذلك بسبب ذكر بعض المؤلفين لضرورة إضافة النيكوتيناميد للحصول على الاستجابة للعلاج بالنتراسيكلين²²⁻²⁴) ولكن كالبيوتا وآخرون¹⁷ Calebotta et al. بينوا في دراستهم أنه لا ضرورة لإضافة النيكوتيناميد للحصول على استجابة جيدة لمرضى الفقاع الشائع على التتراسيكلين، فقد أجرى دراسة مقارنة على مرضى الفقاع الشائع بين مجموعتين: الأولى عولجت بالستيروئيدات وحدها، والمجموعة الثانية بالستيروئيدات مع التتراسيكلين، وقد أظهرت هذه الدراسة فائدة إضافة التتراسيكلين في تخفيض مدة السيطرة على المرض، وكذلك مدة الاستشفاء في المشفى، وهذه الدراسة أجريت أيضاً على المرضى في مرحلة السيطرة على

أماً في مجموعة رفع جرعة البريدنيزولون فكان: مدى جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض خلال التخفيض: 1.25 - 40 مغ. ووسطي جرعة البريدنيزولون التي نكس عندها المرض: 16.25 مغ.

ج- نسبة الذكور إلى الإناث: نجد أن مجموعتي العلاج متشابهتان من حيث الجنس.

دراسة نسبة الذكور إلى الإناث هي لإثبات أنه لا يوجد فرق بين المجموعتين من حيث الجنس، ولا يمكن تعليل ارتفاع نسبة الإناث إلى الذكور دون إجراء دراسة شاملة لمرضى الفقاع الشائع المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية كلهم، لأنه بحسب ملاحظتنا نلاحظ أن النساء أكثر إصابة، ويكون المرض عندهم أكثر شدة وأبطأ استجابة وأكثر نكساً، الأمر الذي يتناقض مع الدراسات العالمية التي تذكر تعادل الإصابة بين الذكور والإناث²⁰.

د- شدة النكس: المجموعتان متشابهتان من حيث شدة النكس. لأنه في الأصل المرضى الذين أدخلوا إلى الدراسة اختيروا على أساس أن النكس عندهم خفيف إلى متوسط الشدة.

* نستنتج أن مرضى المجموعتين متقاربتان من حيث: المعالجات قبل النكس، ومثبطات المناعة المستخدمة سابقاً، ومن حيث جرعة البريدنيزولون عند حدوث النكس، ومن حيث الجنس، ومن حيث شدة النكس. وهذا التقارب مهم ليكون المتغير الوحيد بين المجموعتين هو إضافة التتراسيكلين أو رفع جرعة البريدنيزولون. وهذا يبرره: 1- معايير الاشتغال في الدراسة التي حددت نوعية المعالجة السابقة وشدة النكس و2- الاختيار العشوائي للإدخال في إحدى المجموعتين الذي جعل المجموعتين متجانستين من حيث الجنس و جرعة الستيروئيد عند النكس.

و- مقارنة الاستجابة:

المرض. 17,21 وبذلك فإن الاستجابة اعتمدت على الدوائين مجتمعين، أمّا في دراستنا فإن مجموعة التتراسيكلين كان الاعتماد في الاستجابة فيها على التتراسيكلين وحده، وقد أوضحت دراستنا المدة التي يجب خلالها اختبار الاستجابة.

بينما في مجموعة رفع الجرعة فإن السيطرة على المرض تتحسن بإطالة المدة أكثر من 3 أسابيع وقد لاحظنا حدوث زيادة في نسبة الاستجابة حتى الأسبوع الخامس. لذلك عند عدم الحصول على استجابة بعد مرور 3 أسابيع نستطيع أن نتوقع أنه لن تحدث استجابة، ويمكننا الانتقال إلى طريقة أخرى لمعالجة النكس (دون إضاعة مزيد من الوقت).

ز-التأثيرات الجانبية :

حدث بعض التأثيرات الجانبية في بداية المعالجة بالتتراسيكلين ولكنها عابرة ولم تؤثر في متابعة العلاج وهذه التأثيرات الجانبية هي الصداع (درس المرضى عصبياً وفحصت حليلة العصب البصري بحثاً عن ارتفاع التوتر داخل القحف، ولكن النتيجة كانت سلبية. ومع استمرار المعالجة بالتتراسيكلين زالت شكوى الصداع) و لسان أسود مشعر (عولج بزيادة العناية الفموية مع مضاد فطري موضعي فترجع و توبعت المعالجة بالتتراسيكلين). وفي دراسة كاليوتا وآخرين Calebotta et al.¹⁷ كانت أيضاً التأثيرات الجانبية للتتراسيكلين عابرة وقليلة تضمنت فقط اضطرابات هضمية عند مريضين اثنين فقط دون أي تأثيرات جانبية أخرى كالتالي ظهرت معنا في دراستنا. أمّا في مجموعة السيطرة (بريدنزولون وحده)¹⁷ فقد كانت التأثيرات الجانبية هي التأثيرات الجانبية المعروفة للستيروئيدات الجهازية (استقلابية، عينية، خمجية، وفي نسبة قليلة من المرضى هضمية، عظمية، قلبية)¹⁷، وهي متشابهة مع التأثيرات الجانبية التي ظهرت معنا في مرضى المجموعة الثانية

المرض وليس على المرضى الناكسين خلال مدة التخفيض كما في دراستنا. وهكذا فإنه ليست هناك دراسات مجرأة على مرضى الفقاع الشائع الناكسين خلال مدة التخفيض لتقييم فعالية التتراسيكلين، ومن ثمّ تعدّ دراستنا هذه من أولى الدراسات في هذا المجال.

ويجب ملاحظة أن مقدار رفع الستيروئيد في دراستنا كان عند المرضى بالحدود المنخفضة إلى المتوسطة (15-50مغ /يوماً، وهو المقدار المستخدم عادة لمرضى ناكسين بشدة خفيفة إلى متوسطة)، وذلك لأن النكس خفيف إلى متوسط الشدة، ومن المعلوم أن رفع جرعة البريدنيزولون أكثر من ذلك يزيد من نسبة الاستجابة، لأنّ أن المرضى الذين لم يحققوا استجابة رفعت جرعة البريدنيزولون عندهم إلى الضعف أو أكثر فحدثت السيطرة على المرض لاحقاً.

2- سرعة الاستجابة : نلاحظ أن الاستجابة على التتراسيكلين كانت أسرع (حيث كان وسطي المدة التي تحققت فيها الاستجابة : 17.14 يوماً في مجموعة التتراسيكلين، مقارنة بمجموعة رفع الجرعة التي كان فيها وسطي المدة التي تحققت فيها الاستجابة: 22.71 يوماً)، وهذا يتوافق مع دراسة كاليوتا وآخرين Calebotta et al.¹⁷ حيث كانت مدة حدوث السيطرة على المرض في مجموعة: التتراسيكلين مع البريدنيزولون أقصر بكثير (وسطي مدة السيطرة على المرض 5.46 أيام) من مدة السيطرة على المرض في مجموعة: البريدنيزولون وحده (وسطي مدة السيطرة على المرض 23.71 يوماً) ولكن في دراستنا لاحظنا أنه بعد مرور 3 أسابيع لم تسجل زيادة في الاستجابة، وبذلك فإن إطالة المدة بالمعالجة (في حال عدم الاستجابة) لا تزيد من نسبة الاستجابة على التتراسيكلين. وهذا ما لم يمكن مقارنته بدراسات أخرى لأن معظم الدراسات الأخرى استخدمت التتراسيكلين بالمشاركة مع البريدنيزولون للسيطرة على

مرضى الفقاع الشائع. وقد كانت الاستجابة جيدة جداً على التتراسيكلين (فقد توقف ظهور اندفاعات جديدة، وتراجعت الآفات التي ظهرت مسبقاً)، وذلك خلال مدة تعدد قصيرة نسبياً (3 أسابيع). لذلك يمكن عد التتراسيكلين كخط أول في علاج النكس، قبل التفكير برفع جرعة البريديزولون، الأمر الذي يوفر على المريض تعرضاً إضافياً للستيروئيدات، ومن ثم يقلل من تأثيراتها الجانبية، وعند إعطاء التتراسيكلين يجب المحافظة على جرعة البريديزولون التي حدث عندها النكس (بالمشاركة مع التتراسيكلين) فضلاً عن متابعة العلاج بالأزاثيوبرين (إن كان مستخدماً سابقاً قبل النكس)، كما يجب الانتباه إلى تأثيرات التتراسيكلين الجانبية (مع العلم أن التأثيرات الجانبية له كانت في الحدود الدنيا وعابرة لم تؤثر في متابعة المرضى للعلاج)، وبعد الحصول على استجابة جيدة يجب أن نحافظ على المعالجة بالتتراسيكلين والبريديزولون (والأزاثيوبرين إن وجد) بالجرعات نفسها مدة أسبوعين (إلى 3 أسابيع)، ثم يمكننا متابعة تخفيض البريديزولون بعدها. أمّا عندما لا تتحقق استجابة جيدة بعد إعطاء التتراسيكلين مدة 3 أسابيع يجب التحول إلى رفع جرعة البريديزولون، لأن الاستمرار بالمعالجة لم يعطِ زيادة في نسبة الاستجابة. وبالنسبة إلى علاج النكس برفع جرعة البريديزولون يمكن الحصول على استجابة بنسبة معقولة عند المرضى برفع الجرعة بمستوى منخفض إلى متوسط يراوح بين (5-40 مغ) مع الأخذ بالحسبان شدة النكس وخطورته على الحياة و مستوى الجرعة التي حدث عندها النكس.

(ارتفاع توتر شرياني، سكري، ارتفاع شحوم (كوليستيرول، شحوم ثلاثية)، ترقق عظام، ضعف عضلات داني، مبيضات، ساد.

ومما يجدر ذكره أن مرضى المجموعة الأولى كانوا معالجين بجرعات متفاوتة من الستيروئيدات الجهازية عندما حدث النكس، وقد استمروا على الجرعات التي نكسوا عليها فضلاً عن التتراسيكلين، ومن ثم شكوا بعض المرضى من بعض التأثيرات الجانبية للستيروئيدات، وقد قورنت هذه التأثيرات الجانبية بالتأثيرات الجانبية للستيروئيدات في مرضى المجموعة الثانية الذين عولجوا برفع جرعة البريديزولون، وقد كانت النتيجة أن التأثيرات الجانبية للستيروئيدات؛ كانت أقل في مرضى المجموعة المعالجة بالتتراسيكلين، وهذا يمكن تفسيره بأن عدم رفع الجرعة قلل من التعرض للبريديزولون، فضلاً عن أن سرعة الاستجابة على التتراسيكلين ساعد في القدرة على متابعة التخفيض بمدة قصيرة نسبياً.

ويمكن تبرير أن المعالجة بالتتراسيكلين عند معالجة النكس قللت من حدوث التأثيرات الجانبية للستيروئيدات وذلك بسبب: 1- عدم الحاجة لرفع الستيروئيدات 2- سرعة الاستجابة عليها 3- إمكانية البدء بمتابعة التخفيض للستيروئيدات بعد التحسن بسرعة.

الاستنتاج:

إن حدوث النكس عند مرضى الفقاع الشائع المعالجين بالستيروئيدات الجهازية (خلال مدة التخفيض) وارد ويجب الانتباه إلى تقييم شدته. وفي هذا البحث درست فائدة التتراسيكلين في معالجة النكس خفيف الشدة عند

References

- 1- Chams-Davatchi C ,et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007 Oct;57(4): 622-628.
- 2- Gouveia C, Coutinho V, Filipe P, Cirne-de-Castro J. Morbidity and mortality from steroid therapy in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2004 Mar: P96
- 3- Ioannides D, Chrysomallis F, Bystry J. Ineffectiveness of Cyclosporine as an Adjuvant to Corticosteroids in the Treatment of Pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136:868-872.
- 4-Mourellou O, Chaidemenos GC, Koussidou T,Kapetis E. The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11-year period. *Br J Dermatol* 1995; 133: 83–87.
- 5-Rico MJ. Treatment of autoimmune blistering diseases. *Cutis* 1993; 52: 357–361.
- 6- Werth V, Fivenson D, Pandya A, Chen D, Rico M, Albrecht J, Jacobus D. Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Dapsone as a Glucocorticoid-Sparing Agent in Maintenance-Phase Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol*. 2008;144(1):25-32.
- 7-Harman K,Albert S,black M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926–937.
- 8- Olszewska M. Risk of disease relapse after treatment discontinuation in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Feb.AB84.
- 9-Fernandes NC, Perez M. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: experience with 71 patients over a 20 year period. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*;43:33-6
- 10- Mentink L, Mackenzie M, Tôth G, et al. Randomized Controlled Trial of Adjuvant Oral Dexamethasone Pulse Therapy in Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142:570-576.
- 11-Hoeprich PD, Martin CH. Effect of tetracycline, polymyxin B and rifampicin on phagocytosis. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 11: 418–422.
- 12-Russell Martin R, Warr GA, Couch RB, et al. Effects of tetracycline on leucotaxis. *J Infect Dis* 1974; 129:110–115.
- 13-Gnarpe H, Leslie D. Tetracycline and host defense mechanism. Doxycycline interference with phagocytosis of *Escherichia coli*. *Microbiog* 1974; 10A: 127–138.
- 14-Thong YH, Ferrante A.. Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol* 1979; 35:443–446.
- 15-Thornfeldt CR, Menkes AW. Bullous pemphigoid controlled by tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1987;16: 305–310.
- 16-Chaffins ML, Collison D, Fivenson DP. Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993 Jun;28(6):998-1000.
- 17- Calebotta A, Sa´enz A, Gonzá´lez F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermatol* 1999 Mar ; 38(3): 217-221.
- 18- Murrell D, Dick S, Ahmed A. R, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008 june;58(6):1043-1046.
- 19- Agarwal M, Walia R, Kochhar AM, Chander R. Pemphigus area and activity score (PAAS)- a novel clinical scoring method for monitoring of pemphigus vulgaris patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 158-60.
- 20- Korman NJ. Pemphigus. *Dermatol Clin* 1990; 8: 689–700.
- 21- Gaspar ZS, Walkden V, Wojnarowska F. Minocycline is a useful adjuvant therapy for pemphigus. *Australas J Dermatol* 1996; 37: 93–95.
- 22-Rico MJ. Treatment of autoimmune blistering diseases. *Cutis* 1993; 52: 357–361.
- 23-Fivenson D. Non-steroidal alternatives in treating the immunodermatoses. Proceedings of the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, February 4–9, 1995, New Orleans (Louisiana), USA..
- 24-Allan BerkM, Lorinez AL. The treatment of bullous pemphigus with tetracycline and nicotinamide. *Arch*

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/5/18.

تاريخ قبوله للنشر 2011/12/12.