

## دور الأزاثيوبرين في منع النكس خلال مدة تخفيض البريدنيزولون عند مرضى الفقاع الشائع

إشراف الأستاذ الدكتور  
صالح داود\*\*

إعداد طالبة الدكتوراه  
نعمات الصغير\*

### الملخص

خلفية البحث وهدفه: الفقاع الشائع مرض مهدد للحياة ناكس، الخط الأول في علاجه هو الستيروئيدات الجهازية، ونظراً إلى ارتفاع نسبة حدوث التأثيرات الجانبية للستيروئيدات عند مرضى الفقاع الشائع، فقد أدخلت بعض مثبطات المناعة بوصفها أدوية مساعدة موفرة للستيروئيد، ومن مثبطات المناعة هذه يذكر الأزاثيوبرين، وهو الأكثر استخداماً عند الأطباء، ولكن استخدامه لم يكن نتيجة لدراسات دقيقة، ولكن كان اعتماداً على خبرة الأطباء. هذا البحث يدرس علاقة الأزاثيوبرين مع حدوث نكس الفقاع الشائع خلال مدة تخفيض البريدنيزولون. مواد البحث وطرائقه: درس 70 مريض فقاع شائع من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي خلال المدة بين 2008/8/1-2011/5/29 (السنة الأولى لجمع العينة والمدة المتبقية لمتابعة المرضى)، قسّموا إلى مجموعتين، الأولى: عولجت بالبريدنيزولون مع الأزاثيوبرين (30 مريضاً). الثانية: عولجت بالبريدنيزولون وحده (40 مريضاً). وبعد السيطرة على المرض خفّضت جرعة البريدنيزولون تدريجياً حتى الوصول إلى الإيقاف، وجرّت خلال ذلك متابعة المرضى من حيث النكس. النتائج: لم يلاحظ وجود أي فرق إحصائي ذي مغزى بين المجموعتين من حيث النكس، فإعطاء الأزاثيوبرين لم يقلل من نسبة النكس ولم يقلل من جرعة البريدنيزولون اللازمة لمنع النكس. الاستنتاج: في هذا البحث لم يظهر أي فائدة للأزاثيوبرين في منع النكس أو حتى إطالة مدة الهجوم عند مرضى الفقاع الشائع. لذلك ننصح بالمزيد من الدراسات لتأكيد ذلك، مع ضرورة الحذر عند إعطائه. كلمات مفتاحية: فقاع شائع، نكس، أزاثيوبرين، هجوم، بريدنيزولون.

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

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

## The Role of Azathioprine in Preventing Relapse During Prednisolone Reduction Period in Pemphigus Vulgaris Patients

Nemat Alsaghir\*

Saleh Dawood\*\*

---

### Abstract

**Background& Objective:** pemphigus vulgaris is a life threatening relapsing disease, the first line in its treatment is systemic steroids, and due to the high rate of side effects caused by systemic steroids in pemphigus vulgaris patients ,some immunosuppressant drugs have been introduced as an adjuvant steroid sparing agents , and one of these immunosuppressants is azathioprine, which is the most used drug by therapists, but this use was due to experience and not due to strict studies , this research studies the relationship between azathioprine and relapse in pemphigus vulgaris patients during the prednisolone reduction period.

**Materials & Methods:** 70 pemphigus vulgaris patients have been studied, from the patients of the dermatology university hospital during the period between 1/8/2008 -29/5/2011 (the first year for collecting the sample and the rest for follow-up) they have been divided into 2 groups. The first: were treated with prednisolone plus azathioprine (30 patients ), the second : were treated with prednisolone alone (40 patients ).and after the control of the disease the dose of prednisolone was reduced gradually ,till it was stopped, and patients were observed for relapse.

**Results:** there was no meaningful statistical difference between the two groups in the terms of relapse, as giving azathioprine did not reduce the relapse rate, and did not reduce the prednisolone dose needed to prevent relapse.

**Conclusion:** in this study no use of azathioprine in preventing relapse in pemphigus vulgaris patients, so we advise for more studies to confirm that, and to give more attention during its prescription.

**Key words:** pemphigus vulgaris, relapse, azathioprine, prednisolone.

---

---

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

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

## مقدمة:

الفقاع الشائع pemphigus vulgaris مرض فقاعي مناعي ذاتي مهدد للحياة<sup>1</sup>، كانت نسبة الوفيات فيه قبل استخدام الستيروئيدات تصل إلى 90%، ولكن بعد استخدام الستيروئيدات انخفضت نسبة الوفيات انخفاضاً كبيراً حتى وصلت إلى 20% أو أقل<sup>2</sup>. ولكن هناك نسبة للمراضة morbidity rate لا يستهان بها ناتجة عن المعالجة بحد ذاتها<sup>3,4</sup>، ومما يرفع نسبة المراضة المرافقة للمعالجة هو النكس<sup>5,6</sup> الذي يضطر المعالج لرفع الستيروئيدات من جديد، و ما يرافق ذلك من إطالة للمعالجة، ومن ثم رفع للمراضة المرافقة. وقد أدخل الأزاثيوبرين Azathioprine في بعض البروتوكولات العلاجية المنبذة<sup>7,8,9</sup>، بهدف إنقاص الحاجة إلى الستيروئيدات، وتأثيراتها الجانبية غير المرغوب فيها<sup>10</sup> (ولكن ذلك لم يكن مبنياً على دراسات دقيقة وإنما بناء على خبرة الأطباء<sup>10</sup>). حتى بالنسبة إلى الدراسات المقارنة المجراة فهي لمقارنة سرعة التأثير في السيطرة على المرض وليس لنسبة النكس<sup>11</sup>. ولكن استخدام الأزاثيوبرين يرافقه بعض التأثيرات الجانبية، وإذ كان الهدف من إدخاله هو منع النكس، فيجب التأكد أنه بالفعل يسهم في منع النكس أو تأخيرها على الأقل. لذلك فهناك ضرورة لمقارنة النكس بين المرضى الذين استخدموا الأزاثيوبرين مع البريدنيزولون بالمرضى الذين استخدموا البريدنيزولون وحده، في هذه الدراسة نهدف إلى دراسة نسبة النكس عند مرضى الفقاع الشائع، ودراسة علاقة النكس باستخدام الأزاثيوبرين، حتى نأخذ فكرة عن ضرورة إدخال الأزاثيوبرين أو عدمها.

هدف الدراسة: مقارنة نسبة النكس عند مرضى الفقاع الشائع المعالجين "بالبريدنيزولون و الأزاثيوبرين معاً" بالمرضى المعالجين "بالبريدنيزولون وحده" وذلك للتأكد من فائدته.

خطوات البحث: أجريت الدراسة على مرضى الفقاع الشائع المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي خلال المدة بين 2008/8/1-2011/5/29 (السنة الأولى لجمع العينة والمدة المتبقية لمتابعة المرضى) وفق ما يأتي:

أولاً: معايير تشخيص الفقاع الشائع: 1- سريرياً: فقاعات رخوة جلدية و/أو مخاطية، 2- نسيجياً: انحلال أشواك فوق قاعدي، يقود إلى فقاعة ضمن بشروية، 3- بالومضان المباشر للجلد حول الآفات: ترسب لأضداد Ig G بين الخلايا المالبكية<sup>12</sup>.

ثانياً: معايير الاشتمال في الدراسة: 1- فقاع شائع مشخص بحسب المعايير السابقة.

2- وجود فعالية حالية للمرض: في إحدى حالتين:

أ- الهجمة الأولى للمرض. (وما يرافقه من ظهور فقاعات جديدة، وجود آفات حالية فعالة غير شافية تدوم أكثر من أسبوع دون تراجع).

ب- نكس للمرض relapse: عند مرضى عولجوا سابقاً بالستيروئيدات الجهازية بحسب المراحل الآتية: 1- حتى حدوث السيطرة على فعالية المرض Control of disease activity: (وهي تبدأ عند توقف ظهور اندفاعات جديدة وبدء شفاء الآفات القديمة<sup>13</sup>). 2- ثم بعد ذلك الاستمرار على المعالجة نفسها مدة ثبات consolidation phase لمدة أسبوعين على الأقل. 3- وبدء التخفيض بعد ذلك بشكل تدريجي<sup>13</sup>. ثم حدوث النكس خلال مدة تخفيض الستيروئيد.

ويعرف النكس بظهور أكثر من 3 اندفاعات جديدة في الشهر لا تشفى بشكل عفوي spontaneously خلال أسبوع من ظهورها<sup>13</sup>.

وعندما يكون عند المريض معياري الاشتمال على الدراسة، تقيّم شدة المرض عنده بحسب طريقة (PAAS)

مؤشر مساحة الفقاع وفعاليتته Pemphigus Area and

خلال أسبوعين على الأقل. ج-وبدء التخفيض بعد ذلك بشكل تدريجي.

ثم توبع هؤلاء المرضى خلال مدة تخفيض البريدنيزولون بهدف الوصول إلى أقل جرعة ممكنة من البريدنيزولون، وروقب حدوث النكس أو عدمه خلال مدة تخفيض البريدنيزولون، ثم بعد إيقافه عند المرضى الذين تمكنا من الوصول إلى جرعة صفر من البريدنيزولون، مع العلم أن التخفيض يكون بطيئاً جداً عند الوصول إلى جرعة 15 مغ كل يومين (بمقدار 2.5 مغ من الجرعة التي تعطى كل يومين بفواصل تراوح بين أسبوعين إلى شهر وذلك مع الانتباه إلى عيار الكورتزول الصباحي قبل الإيقاف النهائي).

وقيمت مدة الهجوم من اللحظة التي يتحقق فيها توقف ظهور اندفاعات جديدة وشفاء 80 % من الآفات الموجودة سابقاً حتى اللحظة التي يحدث فيها النكس أو نهاية متابعة المرضى في الدراسة في حال عدم حدوث النكس (راوحت متابعة المرضى بين سنتين وعشرة أشهر في أقصاها وسنة وعشرة أشهر في أنداها).

وعدّ المريض ناكساً عندما يحقق ما يأتي:

1- عودة ظهور أكثر من 3 اندفاعات جديدة فعالة خلال شهر تدوم مدة أكثر من أسبوع دون تراجع عفوي.

2- أو بامتداد الآفات القديمة السابقة، وذلك عند مريض كان قد حقق السيطرة على المرض.

ثم بعد ذلك قيّمت شدة النكس في حال حدوثه: بحسب فعالية المرض بطريقة (PAAS) مؤشر مساحة الفقاع وفعاليتة Pemphigus Area and Activity Score<sup>14</sup>: 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 الجديدة يومياً. ب- الامتداد المحيطي للآفات الموجودة سابقاً. ج- وجود علامة نيكولسكي في

Activity Score<sup>14</sup> وسوف تذكر لاحقاً عند ذكر طريقة تقييم النكس، ثم يعلم بأنه سوف يدخل في دراسة للمقارنة بين أسلوبين في المعالجة، مع إعلامه بالتأثيرات الجانبية للأسلوبين، وبأن تحديد المعالجة له سيكون بطريقة عشوائية، ثم تؤخذ موافقته على الدخول في هذه الدراسة. ثم يدخل بطريقة عشوائية في إحدى مجموعتين:

1- المجموعة الأولى: عولجت ب البريدنيزولون 1 مغ/كغ مع أزاثيوبرين 1.5 - 2 مغ/كغ: (وسبب اختيار هذه الجرعة أن الجرعات المفضلة للأزاثيوبرين المذكورة في الدراسات لمعالجة الفقاع الشائع راوحت بين 1-3 مغ/كغ<sup>10,15</sup>، أو 1.5-2 مغ/كغ<sup>16</sup> أو 100-150 مغ/كغ<sup>17</sup>، كما أن هناك بعض الدراسات تربط الجرعة المعطاة بعيار الأنزيم ثيوبرين ميثيل ترانسفيراز (TPMT) إذ إن عيار هذا الأنزيم يؤثر في خطورة حدوث تثبيط كارثي لنقي العظام<sup>15</sup> خطير ومهدد للحياة، فتكون الجرعات المنصوح بها عند الأشخاص الذين يكون عندهم عيار هذا الأنزيم منخفضاً والذين يشكلون نحو 10 % من مجمل المرضى تكون من 0.5 - 1 مغ/كغ<sup>15</sup>، ونظراً إلى أن عيار هذا الأنزيم غير متوافر عندنا فإنه من الأسلم استخدام جرعات متوسطة، مع مراقبة حثيثة لعناصر الدم، فضلاً عن أنه ينصح بإعطاء جرعات منخفضة أيضاً عند المسنين.

2- المجموعة الثانية عولجت ب البريدنيزولون وحده: 1 مغ/كغ يومياً.

ثم توبع المرضى في المجموعتين بعد بدء المعالجة بشكل دقيق وخلال المراحل الثلاث للمعالجة: أ- المعالجة حتى حدوث السيطرة على فعالية المرض Control of disease activity: (وهي تبدأ عند توقف ظهور اندفاعات جديدة وبدء شفاء الآفات القديمة<sup>13</sup>). ب- ثم بعد ذلك الاستمرار على المعالجة نفسها مدة ثبات consolidation phase

محيط الآفات أو في أماكن بعيدة). كما أن المرضى الذين على الجدول رقم 2. 14 تظهر عندهم إصابة مخاطيات مرافقة يعطون علامة بناء

الجدول رقم 1: طريقة (PAAS) مؤشر مساحة الفقاع وفعاليتيه 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 حول الآفات	إيجابية بعيداً عن 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:

$$0.4X[\text{المصابة}]$$

علامة الرأس =  $0.1X[\text{المساحة المصابة}] \times (3+2+1)$  علامة الإصابة الجلدية الكلية = علامة الرأس + علامة الجذع

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

علامة الأطراف العلوية =  $X(3+2+1)$  المساحة

$$0.2X[\text{المصابة}]$$

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

العلامات السريرية clinical scores				
3	2	1	0	المؤشرات السريرية clinical markers
<من موقعين	موقعين اثنين	موقع واحد	0	المساحة
شديد	متوسط	خفيف	0	الشدة

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: 10-0

نكس متوسط الشدة: 11-22

نكس شديد: < 22

وهذه الطريقة هي الطريقة المستخدمة نفسها في تقييم شدة المرض وفعاليتيه عند البدء بالمعالجة في مجموعتي

الدراسة (سواء كان المريض في بداية الدراسة في أول

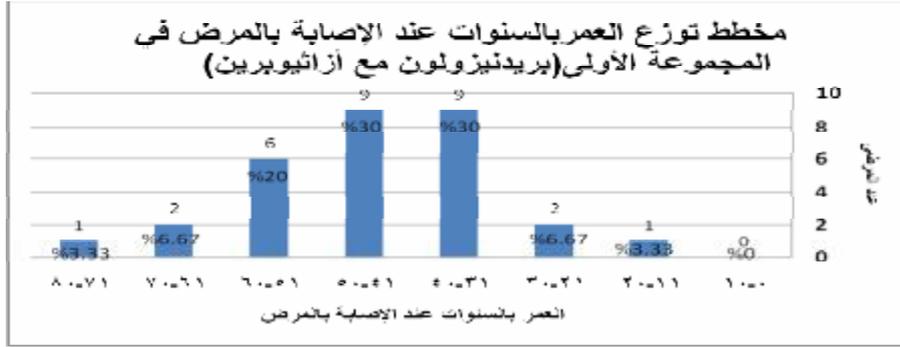
للبريدنيزولون خلال مدة الصيانة. وقد استخدم في الدراسة

اختبار كاي مربع  $\chi^2$  لتقييم وجود فارق إحصائي ذي عدد المرضى: 30 مريضاً مغزى بين مجموعتي الدراسة أو عدمه، وكان ذلك بطريقتة يدوية.

العمر: يبين المخطط رقم 1: توزع المرضى بحسب العمر في المجموعة الأولى.

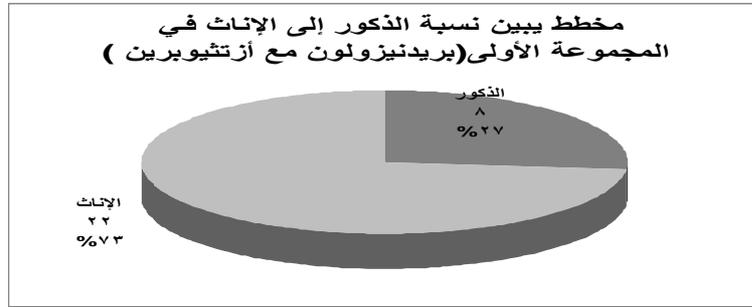
الناتج: المجموعة الأولى المعالجة بالأزابيريين مع البريدنيزولون:

راوحت أعمار المرضى بين 19-75 سنة الوسطي: 43.73 سنة



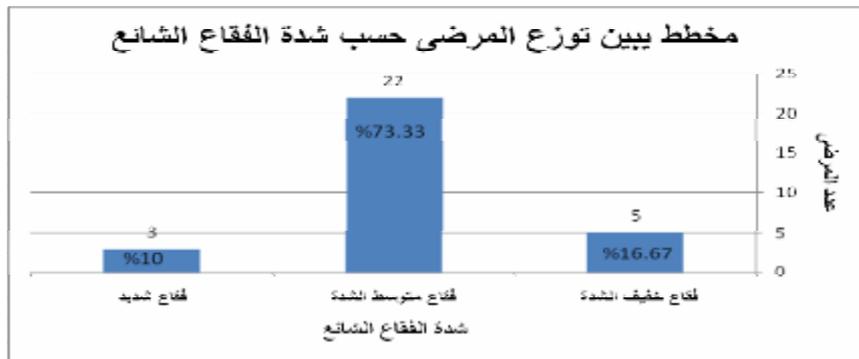
المخطط رقم 1

نسبة الذكور إلى الإناث: بالنظر إلى المخطط رقم 2 نلاحظ نسبة توزع الذكور إلى الإناث، وهي تظهر سيطرة للإصابة عند النساء على الرجال بمعدل 2.75 : 1



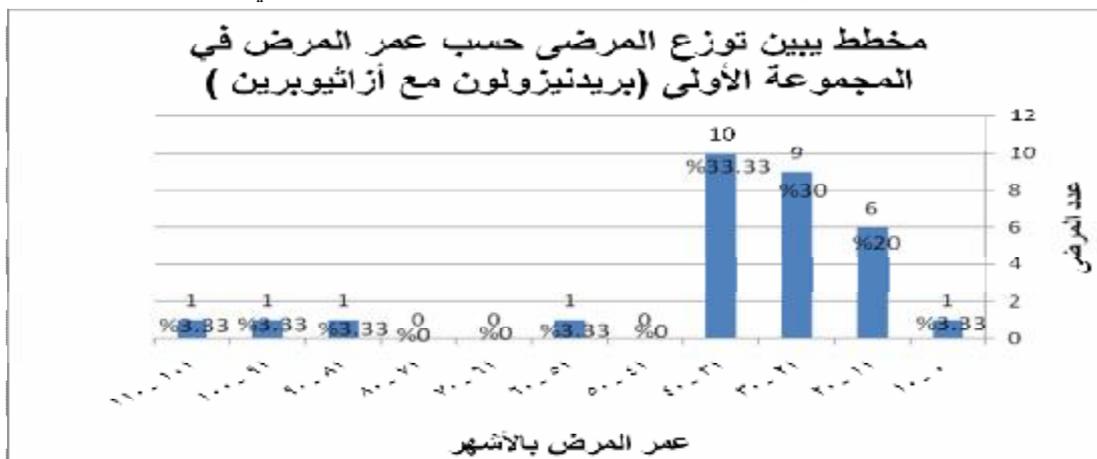
المخطط رقم 2

شدة الفقاع عند البدء بالمعالجة: يوضح المخطط رقم 3: توزع المرضى بحسب شدة مرضهم خفيف: 5 مرضى بنسبة 16.67%، متوسط: 22 مريضاً بنسبة 73.33%، شديد: 3 مرضى بنسبة 10%.



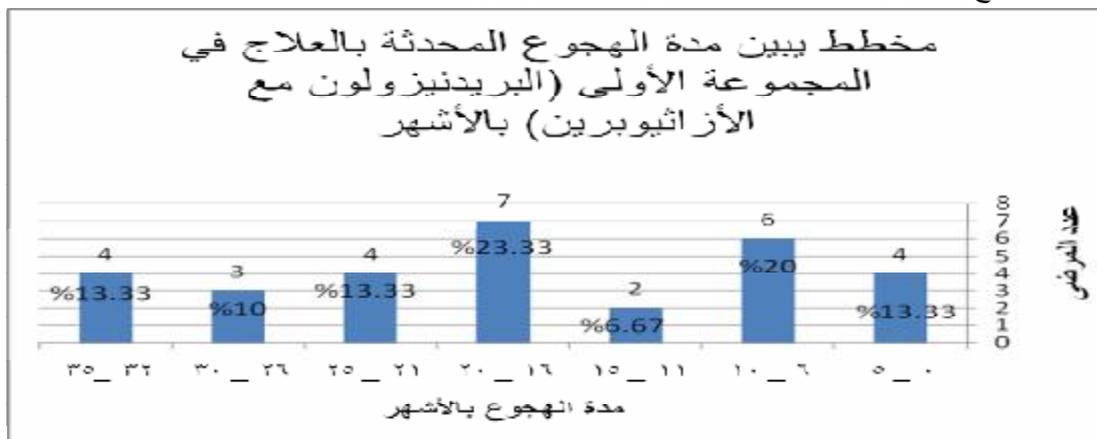
المخطط رقم 3

عمر المرض: المخطط رقم 4: يبين توزع المرضى بحسب العمر في المجموعة الأولى.  
 راوح عمر المرض منذ بدايته وحتى البدء بالمعالجة بين: 10 - 108 شهر الوسيطى: 33.9 شهراً



المخطط رقم 4

مدة الهجوع: بالنظر إلى المخطط رقم 5: نلاحظ مدة هجوع المرض بعد بدء المعالجة في المجموعة الأولى.  
 راوحت مدة هجوع المرض بعد البدء بالمعالجة بين 3-34 شهراً، ووسطياً : 19.87 شهراً



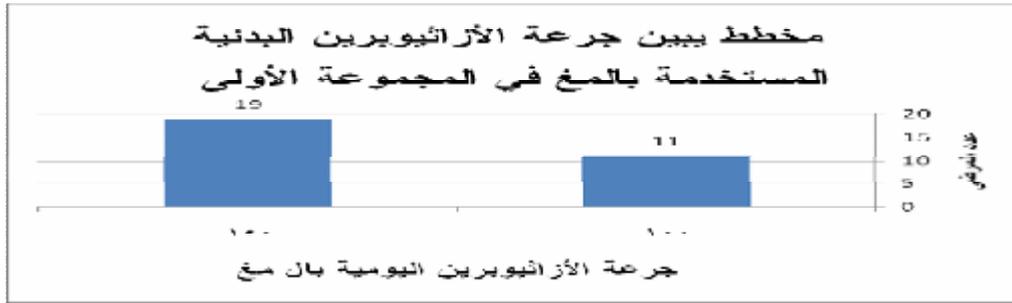
المخطط رقم 5

جرعة البريديزولون البدئية: المخطط رقم 6: يبين جرعة البريديزولون البدئية المستخدمة في المجموعة الأولى، راوحت جرعة البريديزولون عند البدء بالمعالجة بين: 35-100 مغ وسطياً : 68.83 مغ



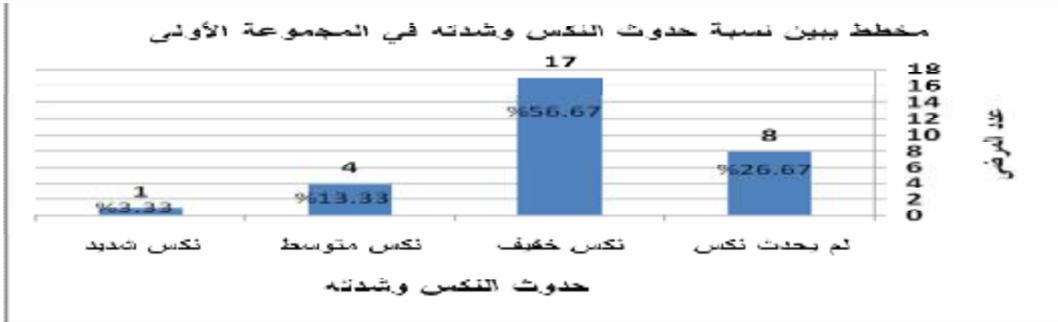
المخطط رقم 6

جرعة الأزاثيربين البدئية: يبين المخطط رقم 7: جرعة الأزاثيربين البدئية المستخدمة في المجموعة الأولى. وقد راوحت جرعة الأزاثيربين المستخدمة عند مرضى المجموعة الأولى بين 100-150مغ يومياً، وسطياً: 131.67 مغ يومياً.



المخطط رقم 7

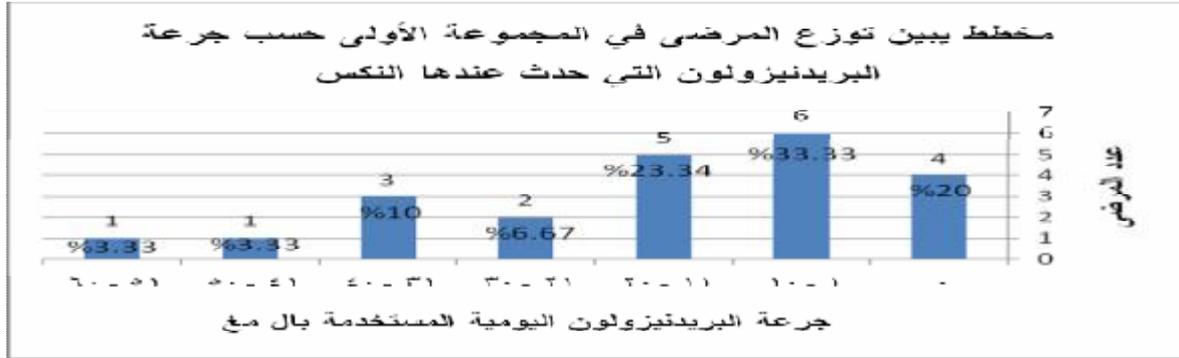
حدوث النكس وشدته بعد المعالجة: يبين المخطط رقم 8: نسبة حدوث النكس في مرضى المجموعة الأولى



المخطط رقم 8

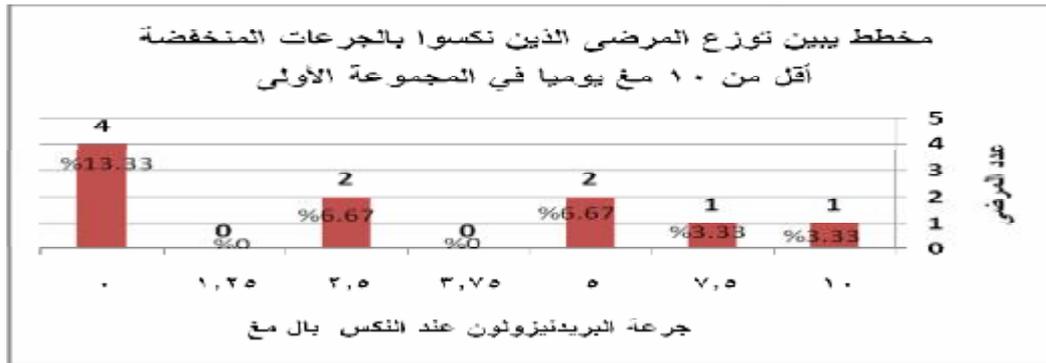
جرعة البريديزولون التي حدث عندها النكس: تخفيض جرعة الصيانة الدنيا من البريديزولون التي تنبسط وهدف دراسة جرعة البريديزولون التي حدث عندها حدوث النكس. ومن ثم معرفة ما إذا كان الأزاثيربين قد النكس هو: معرفة دور الأزاثيربين في المساعدة في وفر في جرعة البريديزولون التي نحتاج إليها لتثبيط

المرض. وراوحت جرعة البريديزولون التي حدث عندها المخطط رقم 9: جرعة النكس التي حدث عندها النكس بين 0-55 مغ يومياً، الوسطي: 17.16 مغ. وبيّن في المجموعة الأولى.



المخطط رقم 9

\*تفصيل الجرعة في العشرة ميلigramات الأخيرة: أمّا المخطط رقم 10: فبيّن جرعة النكس عند المرضى الذين نكسوا بالجرعات المنخفضة أقل من 10 مغ يومياً.



المخطط رقم 10

جرعة الأزاثيوبرين التي حدث عندها النكس:

الوسطي: 125 مغ يومياً، وراوحت جرعة الأزاثيوبرين في نهاية المتابعة عند مرضى المجموعة الأولى بين: 100-150 مغ يومياً.

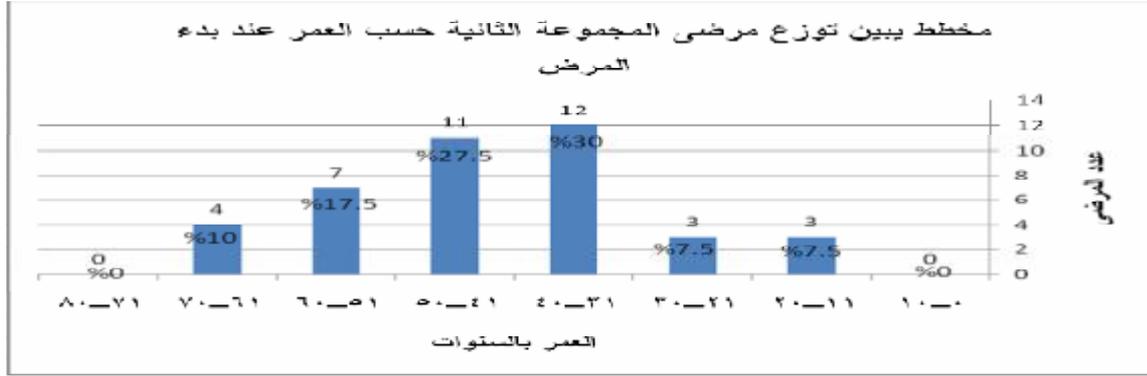
جرعة الأزاثيوبرين عند النكس بالمغ	عدد المرضى	النسبة المئوية
100	14	46.67%
150	16	53.33%
المجموع	30	100%

المجموعة الثانية المعالجة بالبريديزولون وحده :

عدد المرضى: 40 مريضاً

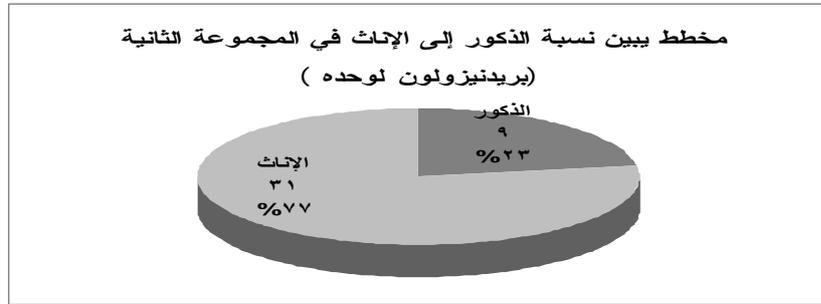
العمر: راوحت أعمار المرضى الداخليين في المجموعة الثانية من الدراسة بين 15-68 سنة

الوسطي: 42.58 سنة. وبالنظر إلى المخطط رقم 11: نلاحظ توزع المرضى بحسب العمر في المجموعة الثانية.



المخطط رقم 11

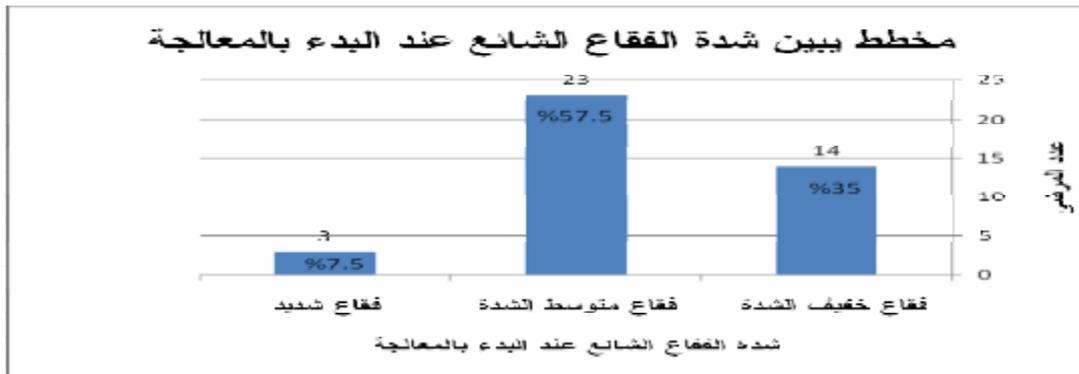
نسبة الذكور إلى الإناث: بالنظر إلى المخطط رقم 12 نلاحظ نسبة توزع الذكور إلى الإناث في المجموعة الثانية، وهي تظهر سيطرة للإصابة عند النساء على الرجال بمعدل 3.44 : 1



المخطط رقم 12

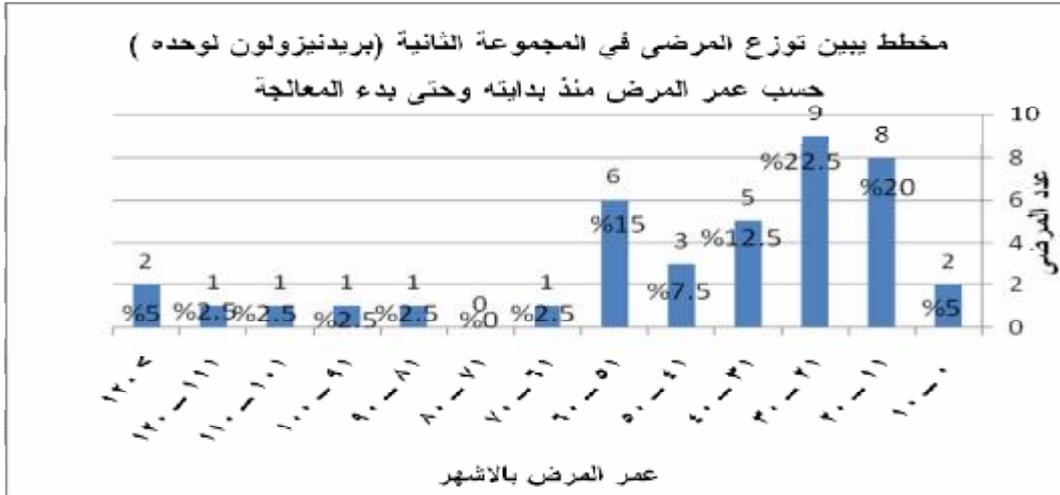
شدة الفقاع عند البدء بالمعالجة: يبين المخطط رقم 13: شدة المرض في المجموعة الثانية.

خفيف 14 متوسط 23 شديد 3



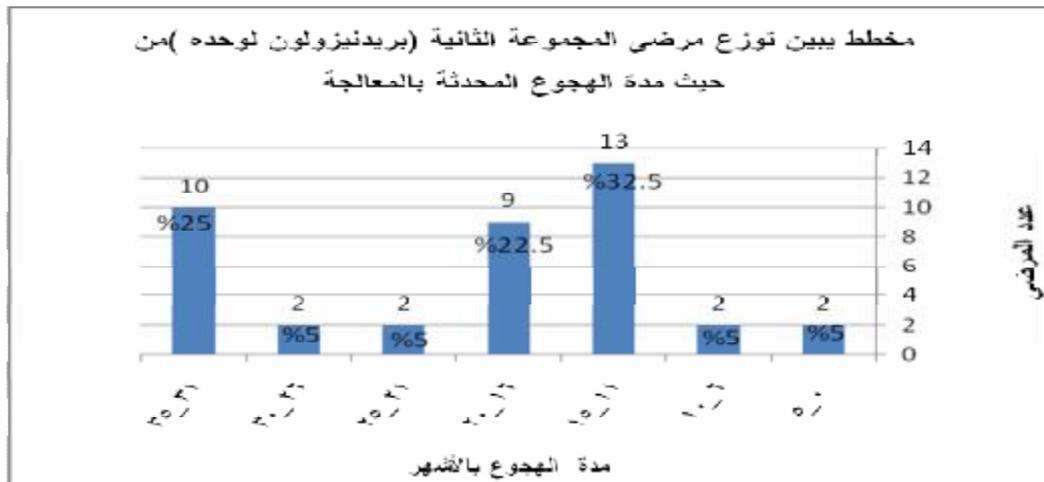
المخطط رقم 13

عمر المرض: راح عمر المرض منذ بدايته حتى البدء بالمعالجة في مرضى المجموعة الثانية المعالجين بالبريدنيزولون وحده 7 - 216 شهراً، وكان الوسطي: 45.5 شهراً. ويظهر المخطط رقم 14 توزع مرضى المجموعة الثانية بحسب العمر.



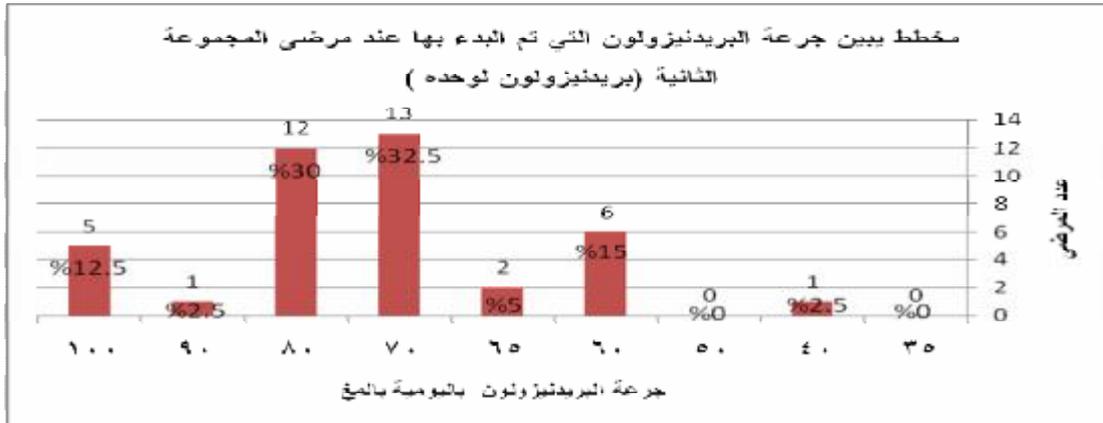
المخطط رقم 14

مدة الهجوع: ويبيّن المخطط رقم 15: مدة الهجوع المحدثة بالمعالجة في المجموعة الثانية. راوحت مدة الهجوع للمرض عند مرضى المجموعة الثانية المعالجين بالبريدنيزولون وحده بين 5-34 شهراً، وكان الوسطي: 24.68 شهراً.



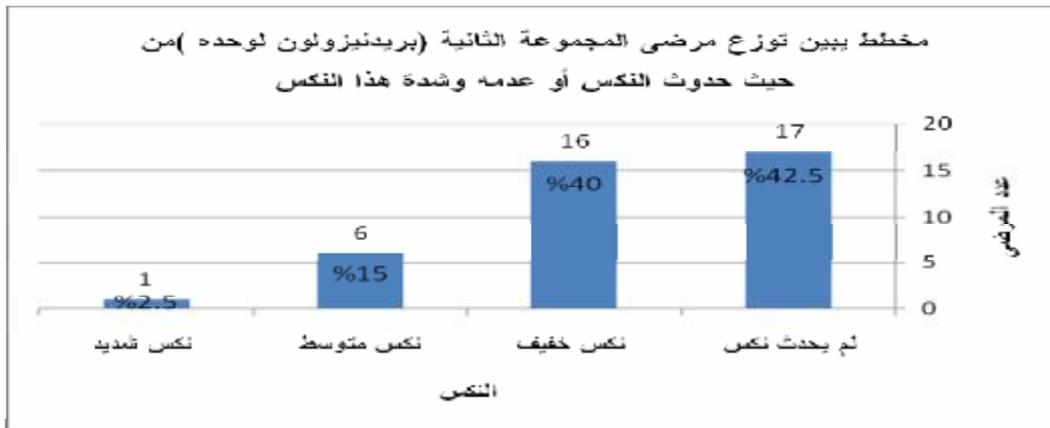
المخطط رقم 15

جرعة البريدنيزولون البدئية: يبيّن المخطط رقم 16: جرعة البريدنيزولون البدئية في مرضى المجموعة الثانية. وقد راوحت جرعة البريدنيزولون التي بدئ بها بمعالجة الفقاع الشائع في مرضى المجموعة الثانية (بريدنيزولون وحده) بين 40 - 100 مغ، وكان الوسطي: 74.75 مغ.



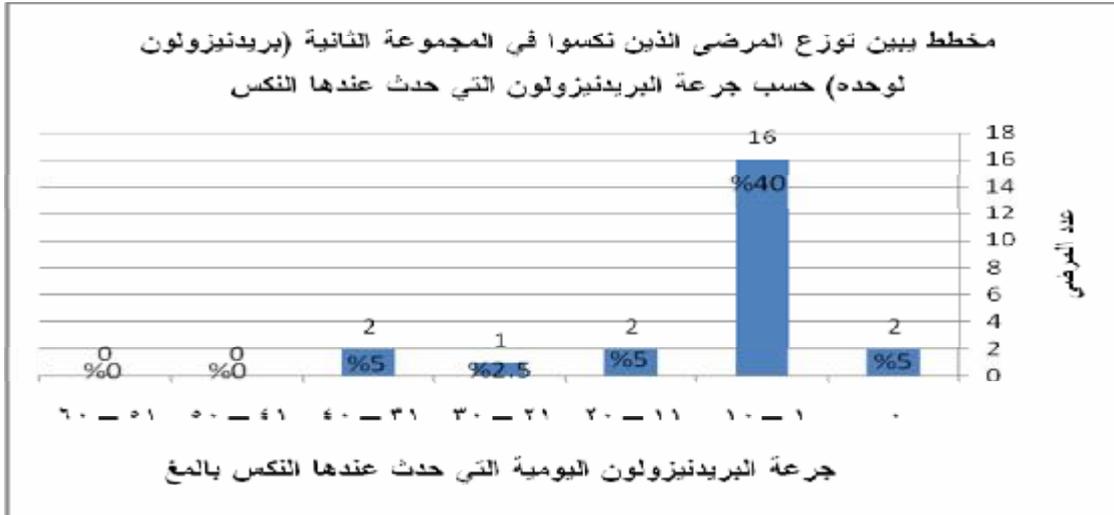
المخطط رقم 16

حدوث النكس وشدته بعد المعالجة: يبين المخطط رقم 17: توزيع مرضى المجموعة الثانية من حيث حدوث النكس أو عدمه وشدته هذا النكس.



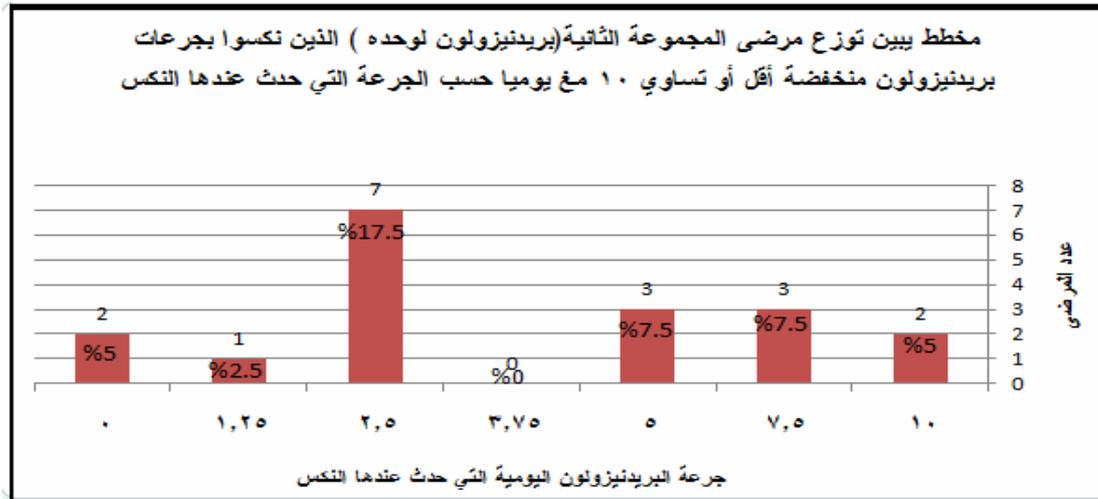
المخطط رقم 17

جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس: ويبين المخطط رقم 18: جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس عند مرضى المجموعة الثانية. وقد راوحت جرعة البريدنيزولون التي حدث عندها النكس في مرضى المجموعة الثانية: 0 - 35 مغ يومياً، وكان الوسطي: 8.75 مغ



المخطط رقم 18

\*تفصيل الجرعة في العشرة ميلليغرامات الأخيرة: ويبيّن المخطط رقم 19: جرعة النكس عند المرضى الذين نكسوا بالجرعات المنخفضة أقل من 10 مغ يومياً.

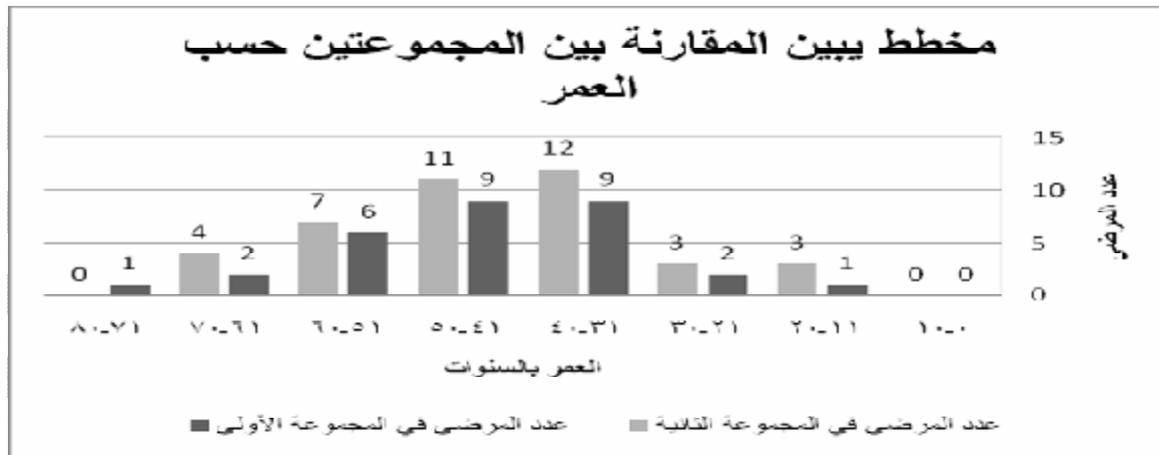


المخطط رقم 19

المقارنة بين المجموعتين:  
 العمر: يبين لنا الجدول رقم 3 والمخطط رقم 20 المقارنة بين المجموعتين بحسب العمر  
 عدد المرضى: 30  
 العمر: 19-75 سنة  
 المجموعة الأولى:  
 عدد المرضى: 40 مريضاً  
 العمر: من 15-68  
 المجموعة الثانية:  
 وسطي العمر: 43.73 سنة  
 وسطي العمر: 42.58 سنة

الجدول رقم 3

العمر	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عدد المرضى في المجموعة الثانية	المجموع
10-0	0	0	0
20-11	1	3	4
30-21	2	3	5
40-31	9	12	21
50-41	9	11	20
60-51	6	7	13
70-61	2	4	6
80-71	1	0	1
المجموع	30	40	70

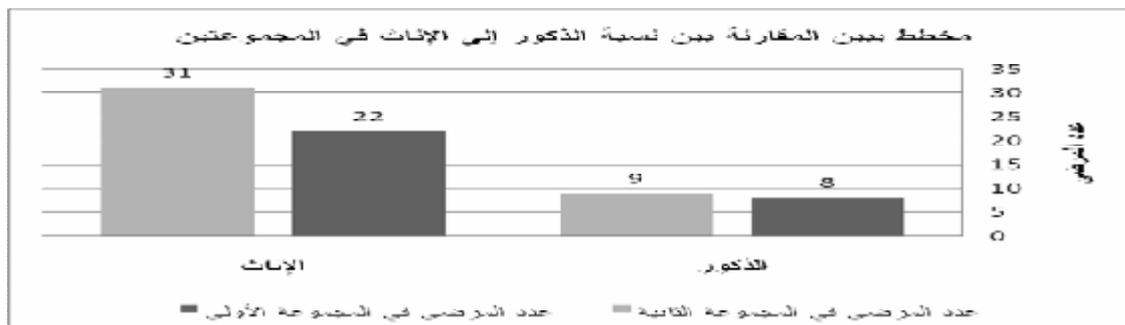


المخطط رقم 20

بتطبيق اختبار كاي مربع: فلا يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين في عمر X2 المراقبة = 1.42 ، في حين X2 المتوقعة = 14.07 المرضى. بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5% وعدد درجات الحرية =7، إذن X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. رقم 21 المقارنة بين المجموعتين من حيث الجنس.

الجدول رقم 4

المجموع	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عدد المرضى في المجموعة الثانية
الذكور	8	9
الإناث	22	31
المجموع	30	40



المخطط رقم 21

لتطبيق اختبار كاي مربع: فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين في جنس

$X^2$  المراقبة = 0.16، و  $X^2$  المتوقعة = 3.84 بالنسبة إلى المرضى.

مستوى الاعتدال 5% وعدد درجات الحرية = 1، إذاً  $X^2$  شدة الفقاع عند البدء بالمعالجة:

المراقبة أصغر من  $X^2$  المتوقعة. يبين الجدول رقم 5 والمخطط رقم 22 المقارنة بين

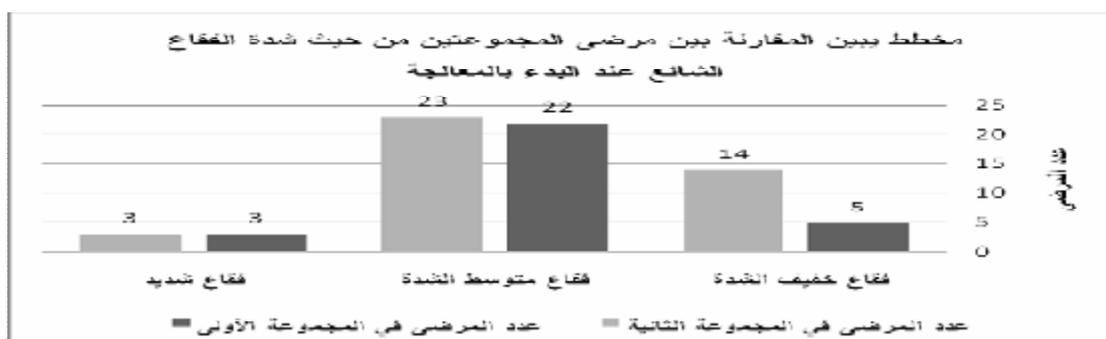
المجموعتين من حيث شدة الفقاع عند البدء بالمعالجة.

الجدول رقم 5

شدة الفقاع الشائع عند البدء بالمعالجة	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عدد المرضى في المجموعة الثانية	المجموع
فقاع خفيف الشدة	5	14	19
فقاع متوسط الشدة	22	23	45
فقاع شديد	3	3	6
المجموع	30	40	70

بتطبيق اختبار كاي مربع:  $X^2$  المراقبة = 2.91، و  $X^2$  المتوقعة = 5.99 بالنسبة إلى مستوى الاعتدال 5% وعدد درجات

الحرية = 2، إذاً  $X^2$  المراقبة أصغر من  $X^2$  المتوقعة، فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين في شدة المرض البدئي.



المخطط رقم 22

عمر المرض: يبين الجدول رقم 6 والمخطط رقم 23 مقارنة المجموعتين من حيث عمر المرض.

المجموعة الأولى:

المجموعة الثانية:

المدى: 7 - 216 شهراً

المدى 10 - 108 شهر

الوسطي: 45.5 شهراً

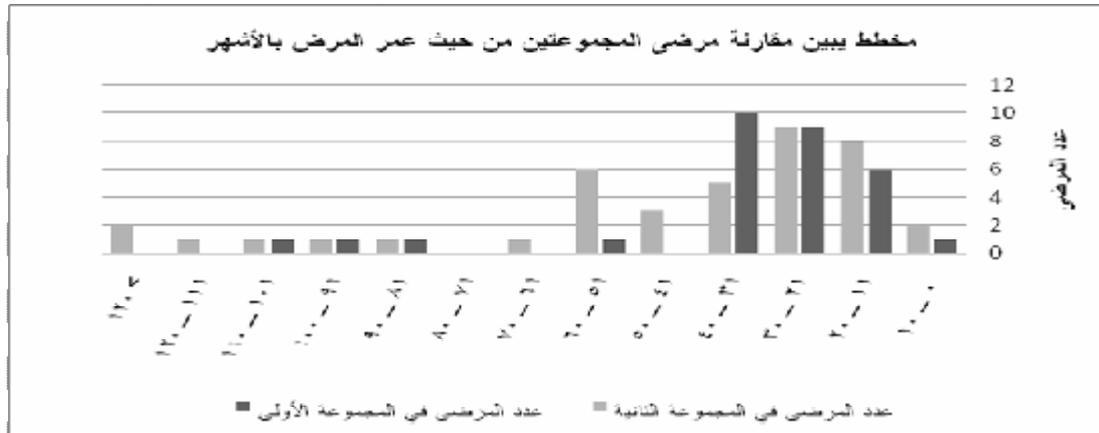
الوسطي: 33.9 شهراً

الجدول رقم 6

المجموع	عدد المرضى في المجموعة الثانية	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عمر المرض بالأشهر
3	2	1	10 – 0
14	8	6	20 – 11
18	9	9	30 – 21
15	5	10	40 – 31
3	3	0	50 – 41
7	6	1	60 – 51
1	1	0	70 – 61
0	0	0	80 – 71
2	1	1	90 – 81
2	1	1	100 – 91
2	1	1	110 – 101
1	1	0	120 – 111
2	2	0	120 <
70	40	30	المجموع

بتطبيق اختبار كأي مربع:

X2 المراقبة = 11.7، X2 المتوقعة = 21.03، بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5% وعدد درجات الحرية = 12، إذا X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين في عمر المرض الأصلي.



المخطط رقم 23

مدة الهجوع: يبين الجدول رقم 7 والمخطط رقم 24 المقارنة بين المجموعتين بحسب مدة الهجوع المحدثة بالمعالجة.

المجموعة الثانية:

المجموعة الأولى:

مدة الهجوع: 5-34 شهراً

المدة: 3-34 شهراً

الوسطي: 24.68 شهراً

الوسطي: 19.87 شهراً

وبحسب الجدول رقم 7 نلاحظ أن نسبة عالية من المرضى في المجموعة الأولى تكسوا خلال الأشهر العشرة الأولى، بشكل أكبر في الأشهر العشرة الثانية، كما أن وسطي مدة

الهجوع في المجموعة الأولى كان أقل من وسطي مدة مرضى المجموعة الأولى أقصر من مدة الهجوع في الهجوع في المجموعة الثانية، ومن ثمَّ فإنَّ الفرضية لهذه مرضى المجموعة الثانية، ولدراسة هل هذا الفارق المجموعة بالنسبة إلى مرضى دراستنا: مدة الهجوع في الإحصائي ذو مغزى نطبق اختبار كأي مربع.

الجدول رقم 7

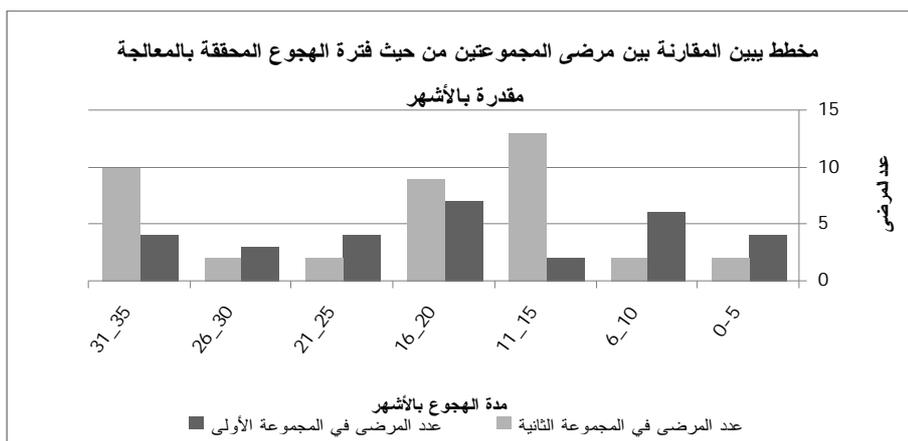
المجموع	عدد المرضى في المجموعة الثانية	عدد المرضى في المجموعة الأولى	مدة الهجوع المحدثة بالعلاج بالأشهر
6	2	4	5 - 0
8	2	6	10 - 6
15	13	2	15 - 11
16	9	7	20 - 16
6	2	4	25 - 21
5	2	3	30 - 26
14	10	4	35 - 31
70	40	30	المجموع

بتطبيق اختبار كأي مربع :

$$X^2 \text{ المراقبة} = 13.26$$

$$X^2 \text{ المتوقعة} = 12.59 \text{ بالنسبة إلى مستوى الاعتداد } 5\% \text{ وعدد درجات الحرية } = 6,$$

إذاً  $X^2$  المراقبة أكبر من  $X^2$  المتوقعة. حيث يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين في مدة هجوع المرضى على المعالجة.



المخطط رقم 24

جرعة البريدنيزولون البدئية: يبين الجدول رقم 8 والمخطط رقم 25 مقارنة المجموعتين من حيث جرعة البريدنيزولون البدئية.

المجموعة الأولى:

الوسطي : 68.83 مع

المدى: 100-35 مع

المجموعة الثانية:

الوسطي: 73.25 مع

المدى: 100 - 40 مع

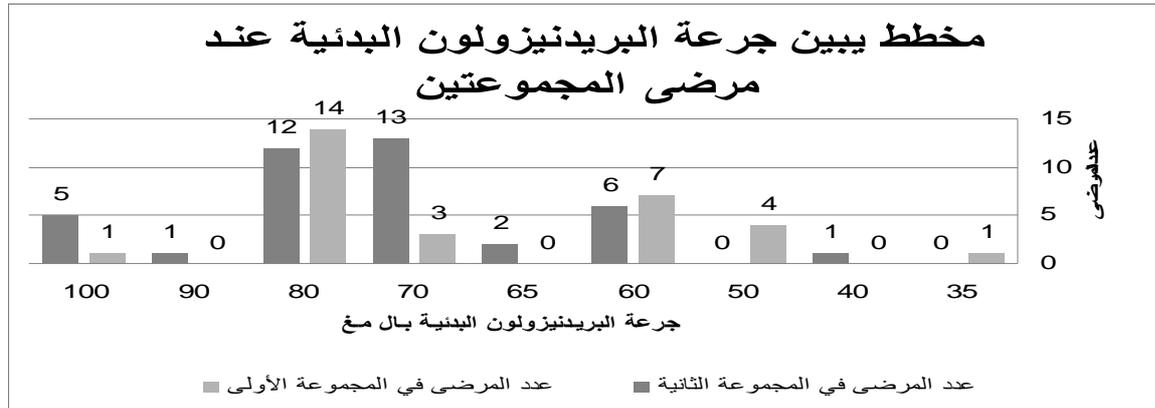
الجدول رقم 8

المجموع	عدد المرضى في المجموعة الثانية	عدد المرضى في المجموعة الأولى	جرعة البريدنيزولون البدئية بالمع
1	0	1	35
1	1	0	40
4	0	4	50
13	6	7	60
2	2	0	65
16	13	3	70
26	12	14	80
1	1	0	90
6	5	1	100
70	40	30	المجموع

بتطبيق اختبار كأي مربع :

X2 المراقبة = 14.33 ، X2 المتوقعة = 15.51 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5 % وعدد درجات الحرية = 8

إذاً X2 المراقبة أصغر من X2 المتوقعة. فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين جرعة البريدنيزولون البدئية المستخدمة.



المخطط رقم 25

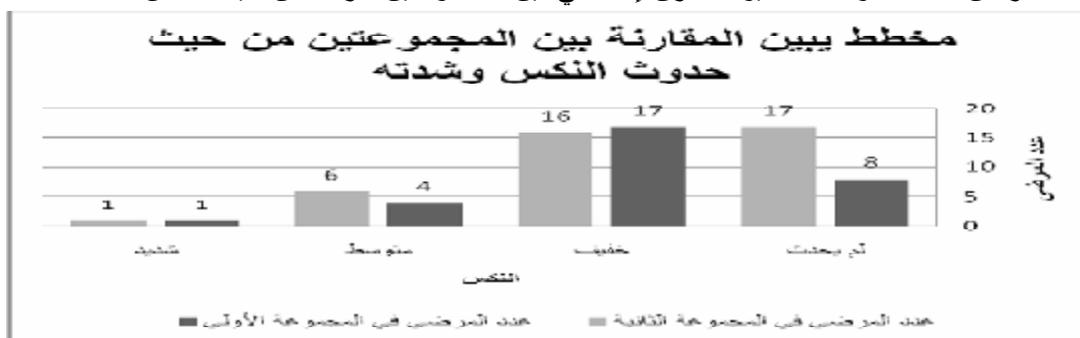
حدوث النكس وشدته بعد المعالجة: يبين الجدول رقم 9 والمخطط رقم 26 مقارنة حدوث النكس وشدته بين المجموعتين.

الجدول رقم 9

التكس	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عدد المرضى في المجموعة الثانية	المجموع
لم يحدث	8	17	25
خفيف	17	16	33
متوسط	4	6	10
شديد	1	1	2
المجموع	30	40	70

لتطبيق اختبار كأي مربع :

$X^2$  المراقبة = 2.06،  $X^2$  المتوقعة = 7.81 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5% وعدد درجات الحرية = 3، إذا  $X^2$  المراقبة أصغر من  $X^2$  المتوقعة، فلا يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين جرعة من حيث التكس.



المخطط رقم 26

جرعة البرينديزولون التي حدث عندها التكس:

المجموعة الثانية:

المجموعة الأولى:

الوسطي: 8.75 مغ

الوسطي: 17.16 مغ

المدى: 0 - 35 مغ

المدى: 0 - 55 مغ

ويبين الجدول رقم 10 والمخطط رقم 27: مقارنة بين المجموعتين لجرعة البرينديزولون عند المرضى الذين نكسوا فقط:

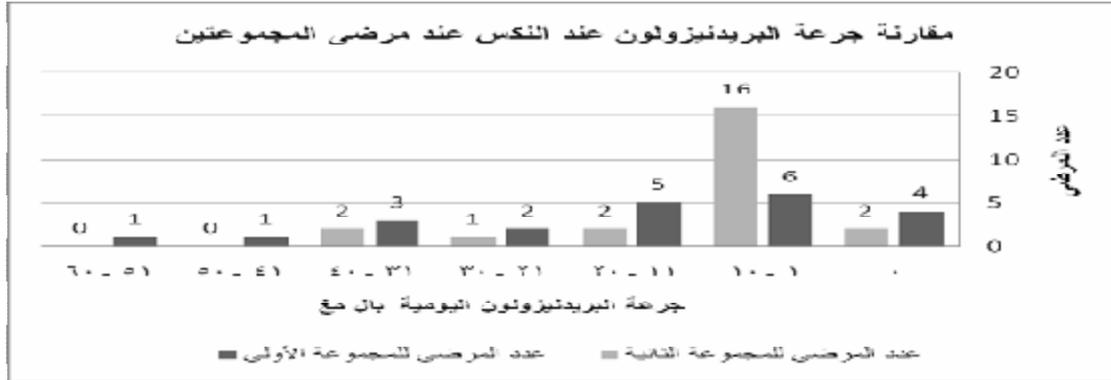
الجدول رقم 10

المجموع	عدد المرضى للمجموعة الثانية	عدد المرضى للمجموعة الأولى	جرعة البرينديزولون عند التكس بالمغ
6	2	4	0
22	16	6	10 - 11
7	2	5	20 - 21
3	1	2	30 - 31
5	2	3	40 - 41
1	0	1	50 - 51
1	0	1	60 - 61
45	23	22	المجموع

بتطبيق اختبار كأي مربع:

$$X^2 \text{ المراقبة} = 9.02$$

$X^2$  المتوقعة = 12.59، بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5 % وعدد درجات الحرية=6، إذاً  $X^2$  المراقبة أصغر من  $X^2$  المتوقعة، فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث جرعة البردنيزولون عند النكس.



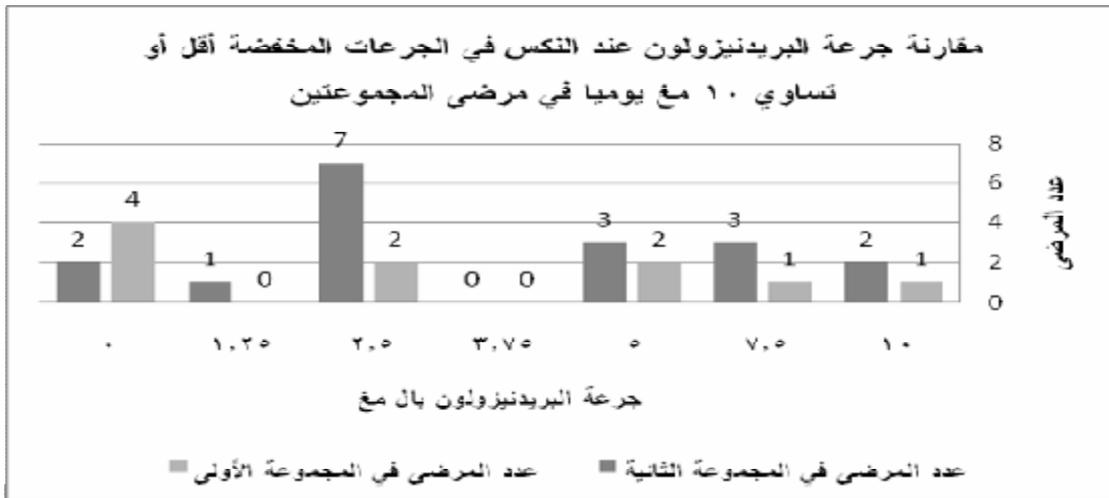
المخطط رقم 27

\*تفصيل الجرعة في العشرة ميلigramات الأخيرة عند المرضى الناكسين فقط: ويبين الجدول رقم 11 والمخطط رقم 28 مقارنة المجموعتين من حيث جرعة النكس للمرضى الذين حدث عندهم النكس بجرعات منخفضة أقل من 10 مغ يومياً.

الجدول رقم 11

جرعة البريدنيزولون عند النكس بالمغ	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عدد المرضى في المجموعة الثانية	المجموع
10	1	2	3
7.5	1	3	4
5	2	3	5
3.75	0	0	0
2.5	2	7	9
1.25	0	1	1
0	4	2	6
المجموع	10	18	28

بتطبيق اختبار كأي مربع:  $X^2$  المراقبة = 4.03،  $X^2$  المتوقعة = 11.07 بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5 % وعدد درجات الحرية = 5. إذاً  $X^2$  المراقبة أصغر من  $X^2$  المتوقعة، فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين جرعة من حيث جرعة البردنيزولون عند النكس حتى في الجرعات المنخفضة.



المخطط رقم 28

مقارنة عدد المرضى الذين تمكنوا من إيقاف البريدنيزولون في المجموعة الثانية: 8 نكس منهم 2 مرضى بعد الإيقاف ب 1-3 أشهر عندهم:

في المجموعة الأولى: 6 نكس منهم 4 مرضى بعد الإيقاف ب 1-3 أشهر عندهم من حيث استمرار الهجوع أو حدوث النكس، وذلك

في الجدول رقم 12 والمخطط رقم 29.

الجدول رقم 12

المرضى	عدد المرضى في المجموعة الأولى	عدد المرضى في المجموعة الثانية	المجموع
الذين نكسوا	4	2	6
الذين بقوا في حالة هجوع مدة أكثر من 3 أشهر	2	6	8
المجموع	6	8	14

بتطبيق اختبار كاي مربع:  $X^2$  المراقبة = 2.43،  $X^2$  المتوقعة = 3.84، بالنسبة إلى مستوى الاعتداد 5% وعدد درجات الحرية = 1، إذاً  $X^2$  المراقبة أصغر من  $X^2$  المتوقعة، فلا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث حدوث النكس بعد إيقاف البريدنيزولون.



المخطط رقم 29

## المناقشة:

1- العمر: كان وسطي العمر في المجموعة الأولى 43,73 سنة وأغلب الإصابات يتركز في الثلاثينيات والأربعينيات من العمر (31-40 سنة و 41-50 سنة) بنسبة 60 %، أمّا في المجموعة الثانية: فقد كان وسطي العمر 42.58 سنة وأغلب الإصابات يتركز في سن الثلاثينيات والأربعينيات (31-40 سنة و 41-50 سنة) بنسبة 57.5 %، وقد تبين أن المجموعتين متشابهتان من حيث توزع الجنس ولا فارق إحصائي ذو مغزى بين المجموعتين. وهذه نتيجة تتقارب مع الدراسات العالمية حيث كان متوسط العمر عند Chams-Davatchi 40 سنة<sup>3</sup>، في حين ذكر Ljubojevi أن العمر الأكثر إصابة في مرضى الفقاع الشائع هو الأربعينيات والخمسينيات من العمر ( 41-50 سنة و 51-60 سنة) بمتوسط عمر 53 سنة،<sup>6</sup> في حين كان وسطي العمر عند ESMALI 36.29 سنة.<sup>18</sup>

## 2-نسبة الذكور إلى الإناث:

دراسة نسبة الذكور إلى الإناث هي لإثبات أنه لا يوجد فارق بين المجموعتين من حيث الجنس، ولا يمكن تعليل ارتفاع نسبة الإناث إلى الذكور دون إجراء دراسة شاملة لكل مرضى الفقاع الشائع المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية، لأنه بحسب دراستنا نلاحظ أن النساء أكثر إصابة بمعدل 2.75: 1 في المجموعة الأولى و بمعدل 3.44: 1 في المجموعة الثانية، الأمر الذي يتفق مع دراسة Ljubojevi التي ظهر فيها أن الإناث أكثر إصابة من الذكور بنسبة 2: 1،<sup>6</sup> ويتناقض مع دراسة Gaspar التي تذكر تعادل الإصابة بين الذكور والإناث.<sup>19</sup> أمّا في دراستنا فنجد أن مجموعتي العلاج متشابهتان من حيث الجنس.

3-الفقاع متوسط الشدة هو الأكثر نسبة في مرضى المجموعة الأولى بنسبة 73.33 %، وهو الأكثر نسبة في مرضى المجموعة الثانية بنسبة 57.5%. ولا يوجد فارق

إحصائي بين المجموعتين من حيث شدة الفقاع الشائع المعالج.

4-عمر المرض:راوح عمر الإصابة عند مرضى الفقاع الشائع في المجموعة الأولى بين 10- 108 شهرا وسطي الإصابة: 33.9 شهراً، إذ نلاحظ تركز أكثر الهجمات في الخمس سنوات الأولى بنسبة 90 %. وراوح عمر الإصابة عند مرضى المجموعة الثانية بين 7- 216 شهراً وسطي الإصابة: 45.5 شهراً، إذ نلاحظ تركز أكثر الهجمات في الخمس سنوات الأولى بنسبة 85%. ولا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث عمر المرض. وهذا يتوافق مع دراسة Ljubojevi إذ وجد أن المرض عند المرضى الذين كان عمر المرض عندهم أقل من 5 سنوات كان أكثر شدة وأكثر تعقيداً على المعالجة.<sup>6</sup> 5-جرعة البرينديزولون البدئية: راوحت جرعة البرينديزولون عند البدء بالمعالجة في المجموعة الأولى بين: 35-100 مغ وسطياً: 68.83 مع، أمّا في المجموعة الثانية فقد راوحت جرعة البرينديزولون التي بدئ بها بمعالجة الفقاع الشائع بين 40 - 100 مغ ، وكان الوسطي: 74.75 مغ. وهي الجرعة الموصى بها في كثير من الدراسات 3,8,20 التي تذكر أن الجرعة المثالية لمعالجة الفقاع الشائع هي 1 مغ/كغ، وهي الجرعة المحددة بخطوات الدراسة.

\*نستنتج أن مرضى المجموعتين متقاربتان من حيث: العمر والجنس، ومن حيث شدة المرض، ومن حيث عمر المرض قبل البدء بالدراسة، وكذلك متقاربتان من حيث جرعة البرينديزولون المستخدمة. وهذا التقارب مهم ليكون المتغير الوحيد بين المجموعتين هو إضافة الأرتيوبيرين أو عدمه. وهذا يفسره: الاختيار العشوائي للإدخال في إحدى المجموعتين الذي جعل المجموعتين متجانستين من حيث الجنس و العمر وشدة ومدة المرض، وكذلك جرعة البرينديزولون المحددة في الدراسة. وهي

بمعزل عن طريقة العلاج فقد لوحظ في دراسة Herbst أن نسبة الهجوع تتحسن مع الزمن إذ إن نسبة المرضى الذين حققوا هجوعاً كاملاً مع إيقاف كامل المعالجات مدة أكثر من شهرين، كانت 25% في السنة الثانية، 50% في السنة الخامسة، 75% في السنة العاشرة. 21 وهذا يتوافق مع دراستنا إذ إن الهجوع قد استمر أكثر من عامين عند 7 مرضى في المجموعة الأولى بنسبة 23.33% وعند 12 مريضاً في المجموعة الثانية بنسبة 30%. ولكن تجدر الإشارة إلى أن الهجوع المحدد في دراستنا هو مع المعالجة الصغرى وليس مع إيقاف كامل المعالجة. ولم تستمر دراستنا خمس أو عشر سنوات لمقارنة باقي الأرقام.

8- حدوث النكس وشدته: في مرضى المجموعة الأولى: حدث النكس عند 73.33% من المرضى بينما لم يحدث النكس عند 26.33% وأغلب النكس كان خفيف الشدة بنسبة 56.67%، بينما في مرضى المجموعة الثانية: حدث النكس عند 57.5% من المرضى ولم يحدث النكس عند 42.5%، وأغلب النكس كان خفيف الشدة بنسبة 40%. ولم يلاحظ وجود فارق ذي مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث حدوث النكس أو شدته، فاستخدم الأزاثيوبرين لم يمنع حدوث النكس ولم يؤثر في شدة النكس. في دراسة Chams-Davatchi لم تدرس نسبة حدوث النكس بشكل مفصل، ولكن تدرس الجرعة التراكمية للبريدنيزولون، وقد حددت خطوات البحث رفع جرعة البريدنيزولون روتينياً عند حدوث النكس، ثم قارنت كامل الجرعة التراكمية المستخدمة للستيروئيد في المجموعات الأربع في الدراسة (مذكورة سابقاً)، ويمكن استنتاج حدوث النكس بشكل أعلى في مجموعة المعالجة ببريدنيزولون وحده من ارتفاع الجرعة التراكمية لاستخدام الستيروئيد<sup>3</sup>، إذ إن النكس عولج فوراً برفع الجرعة، وهذا يتناقض مع ما ظهر في دراستنا أن نسبة حدوث النكس وشدته كانت متشابهة في مجموعتي

الجرعة المستخدمة بحسب وزن المريض، والمقررة مسبقاً في خطوات الدراسة ب 1 مغ/كغ.

6- راوحت جرعة الأزاثيوبرين البدئية المستخدمة في المجموعة الأولى بين 100-150 مغ يومياً، والوسطي: 131.67 مغ. وهو الفارق بين المجموعتين بالجرعة المحددة مسبقاً في خطوات الدراسة وهي 1.5-2 مغ/كغ.

7- مدة الهجوع بالمعالجة: راوحت مدة هجوع المرضى بعد البدء بالمعالجة عند مرضى المجموعة الأولى بين 3-34 شهراً، وسطياً: 19.87 شهراً، في حين راوحت مدة الهجوع للمرض عند مرضى المجموعة الثانية المعالجين بالبريدنيزولون وحده بين 5-34 شهراً، وكان الوسطي: 24.68 شهراً، وقد وجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث مدة الهجوع، حيث وجدنا أن مدة الهجوع كانت أطول عند مرضى المجموعة الثانية (المعالجة ببريدنيزولون وحده)، ومعظم الدراسات تركز على دور مثبط المناعة كموفر للستيروئيد في بداية السيطرة على المرض وليس في مرحلة تخفيض الستيروئيد، لذلك لا يمكن مقارنة هذا الجانب بالدراسات العالمية. وهناك دراسة Chams-Davatchi التي أجريت لمقارنة 4 مجموعات من المعالجة: هي بريدينيزولون وحده، بريدينيزولون مع أزاثيوبرين، بريدينيزولون مع ميكوفينولات موفيتيل، بريدينيزولون مع سيكلوفوسفاميد نبضي. وقد درس المرضى مدة سنة فقط بعد المعالجة وقورنت فيها الجرعة التراكمية للبريدنيزولون المستخدمة خلال سنة المتابعة، (مع العلم أن جرعة البريدنيزولون رفعت عند حدوث النكس، وهذا يختلف عن بنية دراستنا)، وقد تبين أن جرعة البريدنيزولون التراكمية كانت أعلى عند المرضى المعالجين بالبريدنيزولون وحده مقارنة بالجرعة التراكمية للبريدنيزولون في المجموعات الثلاث الأخرى المشارك فيها مثبط المناعة، وبذلك فهي تؤيد فكرة التوفير في استخدام الستيروئيد على العكس من نتيجة دراستنا<sup>3</sup> أمّا من حيث نسب هجوع الفقاع الشائع

11- في المجموعة الأولى (مع الأزابيرين): تمكنا من إيقاف البرينيزولون عند 6 مرضى (بنسبة 20%) نكس منهم 4 مرضى خلال شهر -3 أشهر (بنسبة 13.33%) واستمر مريضان دون نكس مع هجوع مدة تفوق 3 أشهر (بنسبة 6.67%).

بينما في المجموعة الثانية دون أزابيرين: تمكنا من إيقاف البرينيزولون عند 8 مرضى (بنسبة 20%) نكس منهم 2 مرضى خلال شهر -3 أشهر (بنسبة 5%)، واستمر 6 مرضى دون نكس مع هجوع مدة تفوق 3 أشهر (بنسبة 15%). ويبدو أن النتائج في المجموعة الثانية كانت أفضل ولكن بالدراسة الإحصائية وتطبيق اختبار كأي مربع يلاحظ أنه لا يوجد فارق ذو مغزى إحصائي بين المجموعتين من حيث النكس بعد إيقاف البرينيزولون. ويمكن عدّ هؤلاء المرضى هم الذين حققوا هجوعاً كاملاً دون معالجة مدة تفوق الشهرين وقد كانت نسبتهم في دراسة Herbst في أول سنتين من المرض 25%، وهي نسبة أعلى من التي حققها المرضى في دراستنا في كلتا المجموعتين، وقد بدلنا ذلك أن المرض في دراستنا كان أكثر إزمناً ونكساً وتعنيدياً على إيقاف المعالجة.

#### الاستنتاج:

تبين في دراستنا أن استخدام الأزابيرين لا يفيد في إطالة مدة الهجوع، أو في تقليل جرعة نكس الفقاع الشائع من البرينيزولون، أو في الإسهام بتقليل النكس بعد سحب البرينيزولون، أو في تسريع تخفيض البرينيزولون دون حدوث النكس. وقد وجدنا ما يوافق ذلك في بعض الدراسات القليلة في هذا المجال.<sup>5,10</sup> ومن ثمّ ففائدته قليلة خلال مدة التخفيض. لذلك يجب الحذر عند إعطائه نظراً إلى ما يضيفه من تأثيرات جانبية إلى البرينيزولون، دون وجود مبرر واضح لإعطائه خلال مدة تخفيض البرينيزولون. كما يجب إجراء دراسات معمقة وأكثر وضوحاً عن فائدته في بداية السيطرة على المرض، لأن

الدراسة.<sup>3</sup> أمّا في دراسة Olszewska (وهي دراسة راجعة) فقد قارن نسب النكس عند 4 مجموعات هي (برينيزولون 100 مغ يومياً وحده، أو برينيزولون 100 مغ مع أزابيرين 100 مغ/يوم، أو برينيزولون 100 مغ مع سيكلوسبورين 2.5-3 مغ/كغ/يوم، أو برينيزولون 100 مغ مع سيكلوفوسفاميد 100 مغ/يوم) وكانت نسب النكس بعد سنتين من المعالجة هي على التوالي 51%، 56%، 68%، 28% (نلاحظ أن نسبة النكس أعلى عند المرضى المعالجين بالبرينيزولون مع الأزابيرين من نسبة النكس عند المرضى المعالجين بالبرينيزولون وحده.<sup>5</sup> وهذا يتوافق مع دراستنا إذ إنّ نسب النكس متقاربة في المجموعة الأولى في دراستنا (المعالجة بالأزابيرين مع البرينيزولون) وهي 73.33% مع المجموعة الثانية (المعالجة بالبرينيزولون وحده) وهي 57.5%. (ونلاحظ في دراستنا أيضاً: أن نسب النكس كانت أعلى عندنا في المرضى المعالجين بالأزابيرين مع البرينيزولون، ولكن دون فارق ذي مغزى إحصائي) 9- جرعة البرينيزولون التي حدث عندها النكس في المجموعة الأولى: راحت بين 0-55 مغ يومياً، ووسطي الجرعة التي حدث النكس عندها 17.16 مغ يومياً، بينما راحت في المجموعة الثانية جرعة البرينيزولون التي حدث عندها النكس: بين 0-35 مغ يومياً، ووسطي الجرعة التي حدث النكس عندها 8.75 مغ يومياً، ولم يلاحظ وجود فارق ذي مغزى إحصائي في جرعة البرينيزولون التي حدث عندها النكس بين المجموعتين، فإعطاء الأزابيرين لم يؤثر في التخفيف من جرعات البرينيزولون المستخدمة لمنع النكس. ولا يوجد في الأدب الطبي دراسة تمكنا من مقارنة هذه النتيجة.

10- جرعة الأزابيرين المستخدمة عند النكس: 100-150 مغ يومياً والوسطي 125 مغ يومياً. وهي الجرعة المحددة في طرائق الدراسة.

فأنته غامضة في بداية السيطرة نظراً إلى تأخر تأثيره واضح، وتأثيره في منع النكس غير موجود (كما ظهر في إلى ما بعد 5-6 أسابيع، 6 حيث يكون قد تمت السيطرة دراسة) فهذا يجعلنا نعيد النظر في إعطائه. مع التركيز على المرض بواسطة جرعة البرينيزولون المستخدمة. على ضرورة إجراء دراسات إضافية عن فائدته خلال فإذا كان تأثيره في بداية السيطرة على المرض غير مدة التخفيض لتأكيد ما حصلنا عليه من نتائج في دراستنا.

#### References

- 1- Mimouni D, Anhalt G J, MD; Deborah L, et al. Treatment of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus With mycophenolate mofetil, Arch Dermatol 2003 June; 139: 739-748.
- 2- BURTON JL, GREAVES MW, MARKS J, et al. Azathioprine in Pemphigus Vulgaris. B Med J 1970; 3: 84-86.
- 3- Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M. Prednisolone dosage in pemphigus vulgaris, J AM ACAD DERMATOL 2005;53(3):547.
- 4- SCULLY C, DE ALMEIDA O.P, PORTER S R, et al, Pemphigus vulgaris: the manifestations and long-term management of 55 patients with oral lesions, B J Dermatol 1999; 140: 84-89.
- 5- Olszewska M. Risk of disease relapse after treatment discontinuation in pemphigus Vulgaris. J Am Acad Dermatol Feb 2008; AB84.
- 6- Ljubojevi S, Lipozen j, Brenner S, et al. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period, JEADV 2002 ; 16 : 599-603.
- 7- Patel A A, Swerlick R A, McCall C O. Azathioprine in dermatology: The past, the present, and the future, J Am Acad Dermatol 2006 SEPTEMBER;55(3): 369-389.
- 8- Mimouni D, . Nousari C H, Cummins D L, et al. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris J Am Acad Dermatol 2003 DECEMBER;49 (6):1059-1062.
- 9- Mourellou O. Chaidemenos G C. Koussidou TH et al. The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11-year period, B j Dermatol 1995; 133: 83-87.
- 10- Harman K E, ALBERT S, BLACK M M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris, 2003 British Association of Dermatologists, British Journal of Dermatology, 149, 926-937.
- 11- Martin L K, Werth V P, Villaneuva E V, et al. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, J Am Acad Dermatol 2011 MAY;64(5).
- 12- Calebotta A, Sa´enz A, Gonza´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.
- 13- 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.
- 14- 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.
- 15- Anstey A, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. Br J Dermatol 2004; 151: 1123-32.
- 16- Enk A, Knop J. Mycophenolate Is Effective in the Treatment of Pemphigus Vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:54-56.
- 17- YEH S W, AHMED B, SAMI N, et al. Blistering disorders: diagnosis and Treatment. Dermatologic Therapy 2003; 16:214-223.
- 18- ESMAILI N, CHAMS-DAVATCHI C, VALIKHANI M, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. Eur J Dermatol 2008; 18 (2): 159-64.
- 19- Gaspar ZS, Walkden V, Wojnarowska F. Minocycline is a useful adjuvant therapy for pemphigus. Australas J Dermatol 1996; 37: 93-95.
- 20- Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. Arch Dermatol 1984;120: 44-47.
- 21- Herbst A, Bystry JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 422-7.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2011/5/30.

تاريخ قبوله للنشر 2011/12/29.