

Evaluation of efficacy of platelet rich plasma in treatment of recalcitrant melasma using localized intradermal microinjection technique

Dr. Mohammad Adel Esmail^{*}
Dr. Jamal Khaddam^{**}
Raydaa Habib^{***}

(Received 2 / 8 / 2022. Accepted 25 / 9 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Melasma is a cosmetically disfiguring disorder of facial hyperpigmentation . Recalcitrant melasma is resistant to conventional treatment. Platelet rich plasma (PRP) may help to reduce the pigmentation of melasma.

Objectives : We evaluated the efficacy of PRP in the treatment of recalcitrant melasma using localized intradermal microinjection technique .

Patients and methods : Thirty one female adult patients with recalcitrant melasma were enrolled . WOOD 's light was used to determine the type of melasma . Autologous PRP was delivered into the lesional melasma skin through intradermal microinjections .Over 4 treatment sessions that each took place every 2 weeks . The response to PRP therapy was measured using modified melasma area and severity index (m MASI) .

Results : At the follow up on the third months , m MASI was significantly reduced by mean 34.23% , p value = 0.0001 . The mixed type of melasma achieved higher response to treatment than the dermal type , (42.12% versus 21.43% , p value = 0.005) . The third phototype of skin achieved higher response to treatment than the fourth phototype , (42.43% versus 22.43% , p value = 0.0001) .The side effects were mild and resolved spontaneously within a few days . PRP was also useful for rejuvenation of melasma skin . Most patients were very satisfied with this treatment.

Conclusion : Intradermal PRP microinjection is an useful , new and safe therapeutic option for recalcitrant melasma .

Keywords : Platelet rich plasma , recalcitrant melasma , intradermal microinjection .

^{*} Professor, Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

^{**} Associate Professor, Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

^{***} Postgraduate Student , Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

تقييم فعالية البلازما الغنية بالصفائح في علاج الكلف المعند باستخدام تقنية الحقن الدقيق الموضعي داخل الأدمة

د. محمد عادل اسماعيل*

د. جمال خدام**

ريداء حبيب***

(تاريخ الإيداع 2 / 8 / 2022. قَبْلُ للنشر في 25 / 9 / 2022)

□ ملخص □

خلفية البحث : الكلف فرط تصبغ يصيب الوجه، و يمثل مشكلةً جماليةً للمرضى . يقاوم الكلف المعند العلاج التقليدي للكلف . يمكن أن تشكل البلازما الغنية بالصفائح (PRP) وسيلة علاجية لإتفاص التصبغ في الكلف . أهداف البحث : لقد قيّمنا فعالية البلازما الغنية بالصفائح في علاج الكلف المعند باستخدام تقنية الحقن الدقيق الموضعي داخل الأدمة . مرضى و طرائق البحث : ضمت عينة البحث 31 مريضة كلف معند . تم استخدام ضوء WOOD لتحديد نمط الكلف . تم الحقن الدقيق للبلازما الغنية بالصفائح ذاتية المنشأ في أدمة الجلد المصاب. استغرق العلاج حوالي 4 جلسات ؛ بفاصل أسبوعين بين كل جلسة و الأخرى . تم قياس الاستجابة للعلاج باستخدام مشعر مساحة و شدة الكلف المعند المعدل m MASI . النتائج : انخفض مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في نهاية فترة المتابعة (3 أشهر) بمتوسط 34.23% . استجاب النمط المختلط للعلاج بشكل أكبر من النمط الأدمي ، 42.21% مقابل 21.43% على التوالي مع أهمية إحصائية. استجاب نمط الجلد اللوني الثالث للعلاج بشكل أكبر من النمط اللوني الرابع ، 42.34% مقابل 22.43% على التوالي مع أهمية إحصائية. كانت الآثار الجانبية خفيفة الشدة و شفيت عفواً خلال عدة أيام. لوحظ أيضاً تحسن في نضارة جلد الكلف المعالج . أبدت معظم مريضات البحث رضا مرتفع تجاه العلاج. الخلاصة : وجدت دراستنا أنّ الحقن الدقيق للبلازما الغنية بالصفائح داخل الأدمة خيار علاجي مفيد ، جديد و آمن لعلاج الكلف المعند .

الكلمات المفتاحية : البلازما الغنية بالصفائح ، الكلف المعند ، الحقن الدقيق داخل الأدمة .

* أستاذ ، قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس ، كلية الطب البشري ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سورية.

** أستاذ مساعد، قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس ، كلية الطب البشري ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سورية.

*** طالبة دراسات عليا ، قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس ، كلية الطب البشري ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سورية.

raydaa.habib@tishreen.edu.sy

مقدمة

الكلف فرط تصبغ مكتسب بقعي متناظر عادةً ، غير عرضي ؛ بلون بني فاتح أو داكن ؛ بني رمادي أو مسود؛ يصيب الكلف المناطق المعرضة لأشعة الشمس، خاصةً الوجه. الكلف أكثر شيوعاً في الأشخاص ذوي النمط اللوني الثالث حتى السادس حسب Fitzpatrick و ينتشر كثيراً في الشرق الأوسط و آسيا ، حيث يبدأ بالظهور في سن 20 - 40 عاماً ، يصيب الإناث أكثر بكثير من الذكور [1, 2, 3] .

لا تقتصر الآلية المرضية للكلف على الخلايا الميلانية التي تكون مفردة الفعالية بتحريض عوامل عديدة كالتعرض لأشعة الشمس ،العوامل الهرمونية ؛ وإنما تتسع لتشمل المكونات الأدمية المتأذية ضيائياً التي تحرض حدوث ونكس الكلف [3, 4, 5] ، وتكون مسؤولة أيضاً عن تواجد علامات الشيخوخة الجلدية الضيائية :المران الشمسي ،ازدياد التوعية الدموية ، ازدياد أعداد الخلايا البدينة و أذية الغشاء القاعدي التي تساهم في الآلية المرضية للكلف من النمطين الأدمي و المختلط [4,5].

تحتوي الخلايا الميلانية على إنزيمات لاصطناع الميلانين (melanogenesis) ؛ و أهمها إنزيم tyrosinase والبروتينات 1و2 المرتبطة به (TRP1,TRP2) ، يعد microphthalmia associated (MITF) transcription factor عامل انتساخ رئيسي لتنظيم عملية اصطناع الميلانين؛ يعتبر Extracellular Signal Regulated Kinase (ERK) أهم مسارات الإشارة الخلوية المسؤولة عن اصطناع الميلانين [6]. تستخدم الدراسات لتقييم الإصابة بالكلف مشعر مساحة وشدة الكلف المعدل (mMASI) [7].

يعد العلاج التشاركي الثلاثي Kligman 's formula أي (صيغة Kligman)؛ العلاج المعياري للكلف ؛ و يعتبرالمرضى غير المستجيبين لهذا العلاج بعد 3 أشهر من تطبيقه مصابين بكلف معند[3,8,9] . تسيء العوامل التالية إلى إندار علاج الكلف : كلما كان النمط اللوني أغمق ؛ مدة الإصابة بالكلف تزيد على السنين ، و الكلف المختلط و الأدمي [10] .

البلازما الغنية بالصفائح Platelet rich plasma (PRP) : بلازما ذاتية المنشأ حاوية على تركيز عالٍ من الصفائح؛ يتم الحصول عليها بعد عملية تثقيب يخضع لها الدم العائد إلى نفس الشخص [11]. رغم استخدام PRP منذ مدة طويلة ، إلا أنه لا يوجد - حتى الآن - طريقة محددة لتحضيرها [11]. تحوي الصفائح حبيبات α التي تحوي عوامل نمو أساسية منها : PDGF - TGF (α - β) - VEGF - EGF - IGF -1-CTGF . تحتوي البلازما الغنية بالصفائح أيضاً سيتوكينات (cytokines) مثبّطة للالتهاب ؛ كما تحتوي على جزيئات التصاق [11].

تقنية الحقن الدقيق (Microinjection (Mesotherapy) : تقنية علاجية راضة بشكل قليل، وتستخدم حالياً في مجالات طبية واسعة كطب الجلد والطب التجميلي ، حيث تحقن مركبات (دوائية - فيتامينات - مواد حيوية أخرى) بجرعات منخفضة في بؤر متعددة داخل الأدمة أو تحت الجلد [12][13]. تتميز تقنية microinjection مقارنةً بالطرق الجراحية في الطب التجميلي بكونها تقنية غير غازية ، يكون الألم الناتج عنها بالحد الأدنى، الاختلاطات أقل و فترة النقاهة أقصر أيضاً [12,13]. يحظى حقن PRP بتقنية microinjection اهتماماً واسعاً في الآونة الأخيرة كعلاج جديد للكلف و للحالات المعندة منه[14,15,16,17].

تعود آلية تأثير PRP في علاج فرط التصبغ في الكلف إلى عوامل النمو التالية التي تحتويها :

○ **TGF-β1** عامل النمو المحول بيتا 1: يعمل على إنقاص اصطناع MITF ؛ الذي يعد أهم عامل انتساخ في عملية اصطناع الميلانين ويؤخر تفعيل أهم المسارات الخلوية في عملية اصطناع الميلانين و هو (ERK) ، و ينقص نشاط إنزيم tyrosinase و إنتاج البروتينات المرتبطة به. كما أثبتت الدراسات أنّ TGF beta1 يحرض إنتاج جزيئات تدخل في تكوين طبقات الغشاء القاعدي مثل: laminin, collagen4 , collagen 7, tenascin مما يساهم في ترميم أذية الغشاء القاعدي الملاحظة في الكلف . ○ عامل النمو البشري **EGF** : يثبط tyrosinase والعوامل الالتهابية في الأدمة و على رأسها البروستاغلاندين PGE2 . ○ عامل النمو المشتق من الصفائح **PDGF**: يحرض اصطناع مكونات النسيج الضام للأدمة ،خاصةً hyaluronic acid , elastin , collagen ، كما يحرض الإنزيمات اللازمة لإزالة ألياف elastin المتخرية ؛ مما يعاكس علامات أذية الجلد الضيائية ، و يؤدي إلى أثر إيجابي مرافق للعلاج بـ PRP وهو إعادة النضارة للجلد skin rejuvenation ؛ إذ أنّ PRP تؤدي سريرياً إلى ترطيبه و تحسين مرونته و ملمسه و إنقاص التجاعيد [14,15,16,17].

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث :

يعد الكلف مرضاً جليدياً شائعاً في سوريا وبقية دول منطقة الشرق الأوسط؛ و هو السبب الأشيع لفرط التصبغ في الوجه؛ يؤثر الكلف سلباً على نوعية حياة الفرد المصاب .

توجد علاجات متنوعة للكلف ذات نسب تحسن مختلفة مع آثار جانبية متعددة كالتخريش، ضمور الجلد، التمعّر خارجي المنشأ وحتى الحروق .

كما يشكل تدبير الكلف المعند تحدياً للأطباء رغم تعدد العلاجات المتاحة مما يدفع للبحث عن طريقة علاجية جديدة فعالة و آمنة .

استخدمت البلازما الغنية بالصفائح PRP في الدراسات الحديثة كطريقة علاجية آمنة للكلف المعند تسبب رضاً خفيفاً و آثاراً جانبية أقل ؛ ربما تشكل PRP علاجاً واعداً في المستقبل وخياراً علاجياً أساسياً أو مساعداً في تدبير الكلف المعند.

أهداف البحث

✓ الهدف الرئيسي : تقييم فعالية PRP في علاج الكلف المعند باستخدام تقنية الحقن الدقيق الموضعي داخل الأدمة .

✓ الأهداف الثانوية : تقييم الفعالية حسب نمط الكلف - تقييم الفعالية حسب النمط اللوني للجلد - تقييم الفعالية حسب الشكل السريري للكلف - تقييم الآثار الجانبية للعلاج - تقييم النكس - تقييم رضا المرضى .

طرائق البحث و موادہ

أجريت دراسة (Before-After study (prospective) خلال عامي 2021- 2020 ؛ وقد ضمت العينة مرضى الكلف المعند المراجعين للعيادة الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية و الذين يحققون معايير معايير الإشتمال :1- مرضى الكلف المعند بعمر < 18 عاماً - 2- المرضى الذين لم يتلقوا أي علاج للكلف خلال الأشهر الثلاثة السابقة للدخول بالدراسة والذين يكون لديهم المشعرات الدموية طبيعية .

معايير الاستبعاد : 1 - المريضات الحوامل و المرضعات . 2 - الأمراض المزمنة بما فيها الدموية والورمية والخمجية الجهازية. 3- تطبيق سابق لعلاج مفتوح غير مرخص من وزارة الصحة - تناول الأدوية المضادة للتخثر - المضادة للصفائح - NSAID - الأدوية المضادة للصرع -الأدوية السامة ضيائياً - المعالجات الهرمونية .4- الجلادات الموضعية : خمج جلدي - عدّ فعال - جذرات أو ندبات ضخامية أو قصة سابقة للإصابة بها - جلد يتعرض بالرض (ظاهرة كوينر) - حقن سابق بالمواد المائلة أو غيرها. 5 - حالات فرط التصبغ الأخرى التي تختلط مع الكلف و تصيب الوجه .

بعد قبول المريض تم إجراء ما يلي : الحصول على الموافقة المستتيرة من مرضى الدراسة بعد شرح بروتوكول العلاج لهم و إجراء التحاليل الدموية CBC - PT- INR - تحديد نمط الجلد اللوني لكل مريض و تحديد نمط الكلف وشكله السريري.

طريقة العلاج :

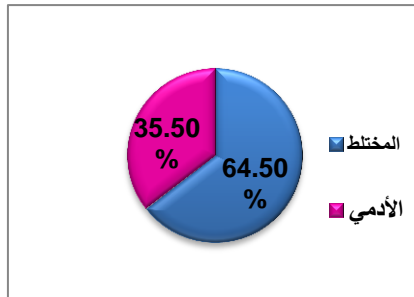
غسيل الوجه بشكل كامل بالماء والصابون من قبل المريض قبل اجراء الجلسة. تطهير المنطقة المعالجة بالسيروم المالح الفيزيولوجي ، ثم تطبيق كريم مخدر موضعي على المنطقة المحددة وتركه لمدة 30 دقيقة . خلال هذه الفترة يتم سحب 20مل من الدم الوريدي برأس إبرة أكبر من 22 G لتجنب تفعيل الصفائح ، ويوضع الدم المسحوب في 4 أنابيب حاوية على سيترات الصوديوم كمضاد للتخثر ،ثم يخضع الدم للتثليل المزوج مباشرة في مثقلة (Scilogex DM 0412, NewYORK ,US) . سرعة التثليل الأول 1500دورة/د 10 د - التثليل الثاني 4000 دورة /د 10 د . يبلغ عدد جلسات العلاج أربع جلسات ،يفصل بين كل منها أسبوعان (فترة العلاج ستة أسابيع) ؛ أما جلسة المتابعة فتتم بعد 3 أشهر من آخر جلسة (أي الأسبوع 18 منذ بداية العلاج) . يتم الحقن الدقيق ل PRP في أدمة المنطقة المصابة بحيث 0.1 ml في كل نقطة ؛ باستخدام رؤوس إبر خاصة (30 gauge - 4mm ، بحيث يكون الفاصل بين كل نقطة و الأخرى 1 cm . يتم تقييم الاستجابة للعلاج ب PRP من خلال حساب مشعر m MASI قبل البدء بالعلاج ، وفي نهاية الأسبوع 4 (أي بعد أسبوعين من أول جلسة) ، وفي نهاية الأسبوع 10 (أي بعد أسبوعين من آخر جلسة) وفي نهاية الأسبوع 14 و الأسبوع 18 خلال فترة المتابعة. يوصى المرضى بعد كل جلسة باستخدام كريم صاد حيوي موضعي لمدة خمسة أيام والالتزام التام بإجراءات الوقاية من أشعة الشمس ومن ضمنها تطبيق واقيات الشمس واسعة الطيف ؛ وعدم استخدام أي علاج آخر للكلف و عدم تناول أدوية هرمونية أو سامة ضيائياً خلال فترة المتابعة . إذا انخفض مشعر mMASI عن قيمته قبل العلاج بمقدار أقل أو يساوي 25% يعد التحسن ضعيف الشدة ،و إذا كان الانخفاض يتراوح بين % 50- 26 يعد التحسن متوسطاً ، بين % 75- 51 يعد جيداً ، و بين % 100-76 يعد ممتازاً.

النتائج والمناقشة

1 - شملت عينة الدراسة 31 مريضة من مرضى الكلف المعند (جميع عناصر العينة كُنَّ إناثاً) من مراجعي عيادة الأمراض الجلدية و الأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021 واللواتي لم يخضعن لأي علاج للكلف خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة السابقة للدخول في الدراسة ولديهن المشعرات الدموية طبيعية ومحقات لمعايير الاشتغال في الدراسة. هدفت الدراسة إلى تقييم فعالية PRP في علاج الكلف المعند باستخدام تقنية الحقن الدقيق الموضعي داخل الأدمة . تراوحت أعمار مريضات عينة الدراسة بين 29 إلى 50 سنة وبلغ متوسط العمر 37.51 ± 6.3 سنة. وجدت القصة العائلية للكلف عند 16 مريضة بنسبة 51.6% . تجاوزت مدة الإصابة بالكلف المعند عند جميع مريضات الدراسة مدة العامين.

2- التوزيع حسب نمط الكلف

المختلط	20	64.5%
الأدمي	11	35.5%
المجموع	31	100%

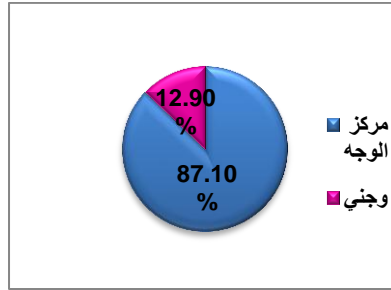


المخطط رقم (1) يبين التوزيع حسب نمط الكلف

يبين المخطط رقم (1) أن 64.5% من الحالات المصابة بالكلف المعند كانت من النمط المختلط للكلف ، و 35.5% كانت من النمط الأدمي ، ولم توجد حالات من النمط البشري .

3 - التوزيع حسب الشكل السريري للكلف

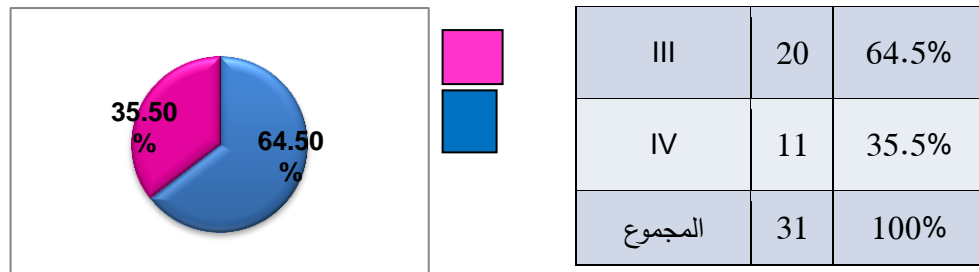
مركز الوجه	27	87.1%
وجني	4	12.9%
المجموع	31	100%



المخطط رقم (2) يبين التوزيع حسب الشكل السريري

نلاحظ من المخطط السابق أن 87.1% من الحالات المصابة بالكلف المعند كانت من الشكل السريري في مركز الوجه و 12.9% من الشكل الوطني ؛ و لم توجد حالات من الشكل الفكي السفلي

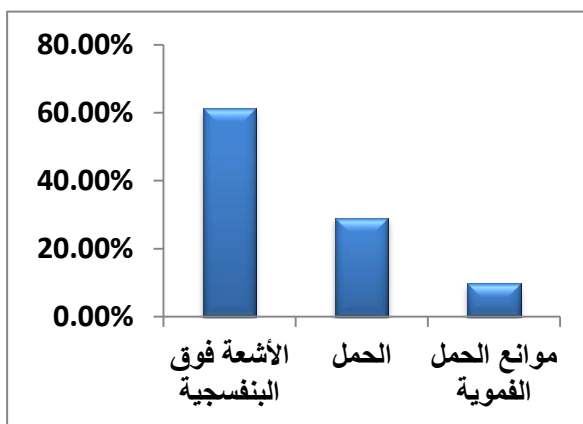
4 - التوزيع حسب النمط اللوني للجلد



المخطط رقم (3) التوزيع حسب النمط اللوني للجلد

نلاحظ من المخطط السابق أن 64.5% من الحالات المصابة بالكلف المعند كانت من النمط اللوني الثالث و 35.5% من النمط الرابع .

5- التوزيع حسب العامل المحرض البدني



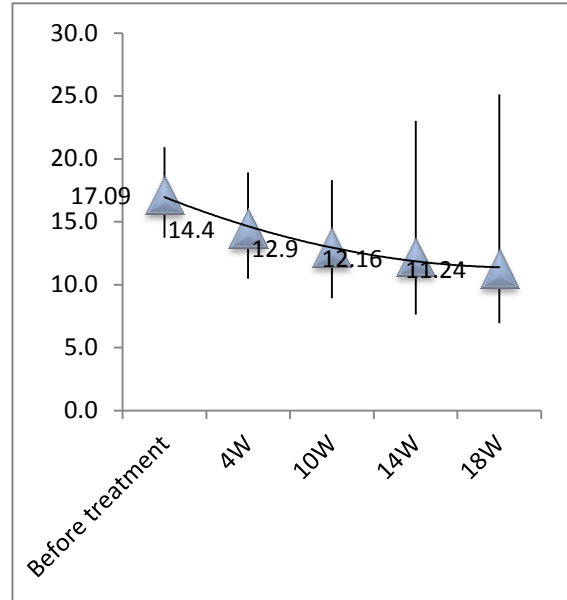
العامل المحرض البدني	عدد الحالات	النسبة المئوية (%)
الأشعة فوق البنفسجية	19	61.3%
الحمل	9	29%
موانع الحمل الفموية	3	9.7%
المجموع	31	100%

المخطط رقم(4) يبين التوزيع حسب العامل المحرض البدني

نلاحظ من المخطط السابق أن 61.3% من الحالات المصابة بالكلف المعند كان العامل المحرض البدئي لظهور الكلف لديها هو الأشعة فوق البنفسجية ؛ تلاها الحمل بنسبة 29% ؛ و كان التعرض للأشعة فوق البنفسجية هو العامل المفاقم الرئيسي للكلف عند جميع مريضات الدراسة

6 - دراسة الاستجابة للعلاج عند الأسابيع 4 - 10 - 14 - 18 بالمقارنة مع قبل العلاج

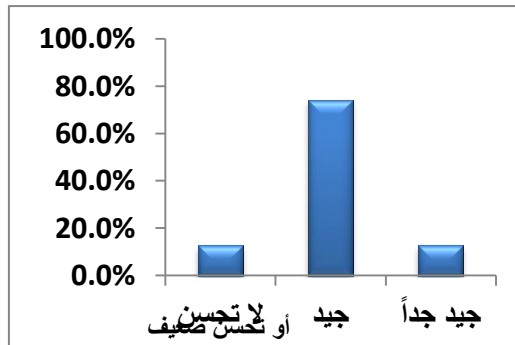
الأزمة	Mean ± SD(mMASI)	P-value
قبل العلاج	17.09±2.3	0.0001
الاسبوع 4	14.40±2.6	
الاسبوع 10	12.90±2.6	
الاسبوع 14	12.16±3.9	
الاسبوع 18	11.24±4.9	



المخطط رقم (5) يبين دراسة الاستجابة للعلاج عند الأسابيع 4 - 10 - 14 - 18 بالمقارنة مع قبل العلاج

نلاحظ من المخطط السابق أنه توجد فروقات ذات دلالة إحصائية هامة لدى مقارنة متوسطات مشعر mMASI قبل العلاج وعند كل نقطة زمنية خلال العلاج والمتابعة . بلغ الانخفاض الكلي في متوسط مشعر mMASI في الأسبوع 4 عن قيمته عند البداية بمقدار 15.74% ، و في الأسبوع 10 بمقدار 24.51% ، في الأسبوع 14 بـ 28.84% ، وفي الأسبوع 18 تواصل هذا الانخفاض في متوسط mMASI إلى 34.23% . مما يدل على تواصل التحسن السريري بفعل العلاج بـ PRP خلال فترة العلاج و المتابعة (p value =0.0001).

7 - توزيع العينة حسب درجة التحسن



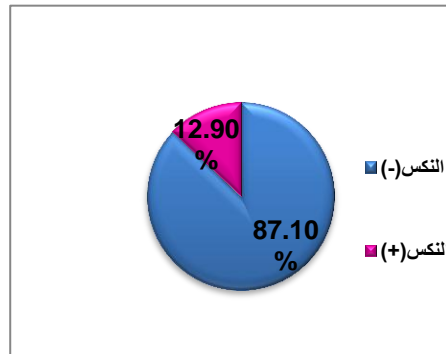
12.9%	4	لا تحسن - تحسن ضعيف الشدة
74.2%	23	تحسن متوسط
12.9%	4	تحسن جيد

المخطط رقم (6) يبين توزيع العينة حسب درجة التحسن

نلاحظ من المخطط السابق أن 74.2% من الحالات كانت درجة التحسن لديها متوسطة ، و 12.9% من الحالات كانت درجة التحسن جيدة ؛في حين لم يلاحظ وجود حالات بلغت درجة التحسن الممتازة.

8- توزيع العينة حسب وجود النكس

موجود	4	12.9%
غير موجود	27	87.1%
المجموع	31	100%

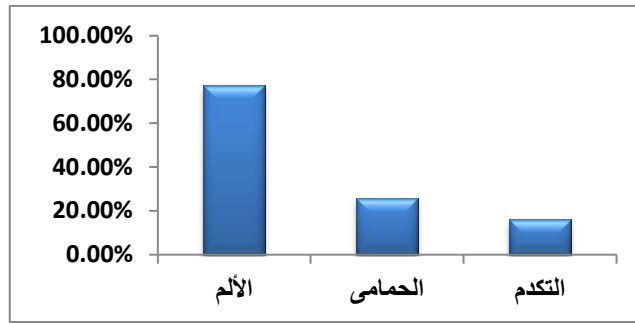


المخطط رقم (7) توزيع العينة حسب وجود النكس

نلاحظ من المخطط السابق أن حالات النكس الملاحظة خلال فترة 3 أشهر من المتابعة كانت 4 حالات بنسبة 12.9% . كانت معظم حالات النكس من نمط الكلف الأدمي ، و من النمط اللوني الرابع ؛ وبعد استقصاء هذه الحالات يمكن إرجاع حدوث النكس إلى عدم التزام هؤلاء المريضات بإجراءات الوقاية من الشمس بشكل كامل في جميع الحالات؛ بالإضافة إلى تناول مريضتين موانع الحمل الفموية بدءاً من الأسبوع العاشر (بالنسبة لبداية العلاج) بشكل مخالف للتوصيات خلال المتابعة .

9- توزيع العينة حسب الآثار الجانبية

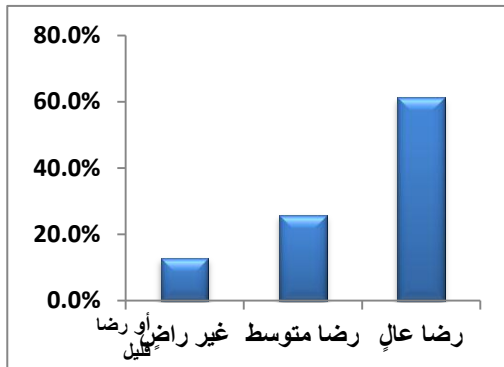
الألم	24	77.4%
الحمى	8	25.8%
التكدم	5	16.1%



المخطط رقم (8) يبين توزع العينة حسب الآثار الجانبية

حدث الألم عند 77.4% من الحالات و كان خفيف الشدة ؛ ثلثه الحمى في 25.8% من الحالات وقد تراجعت خلال يومين إلى ثلاثة ؛ في حين تواجدت الكدمات في 16.1% ، وقد استغرق شفاؤها العفوي 10 -7 أيام كما لوحظ وجود أثر سريري إيجابي مرافق لعلاج الكلف المعند بـ PRP ؛ وهو إعادة النضارة للجلد المصاب لدى 71% من الحالات .

10- دراسة تقييم المريضات الشخصي لدرجة رضاهن حول العلاج



غير راضية - أو رضا قليل	4	12.9%
رضا متوسط	8	25.8%
رضا عالٍ	19	61.3%

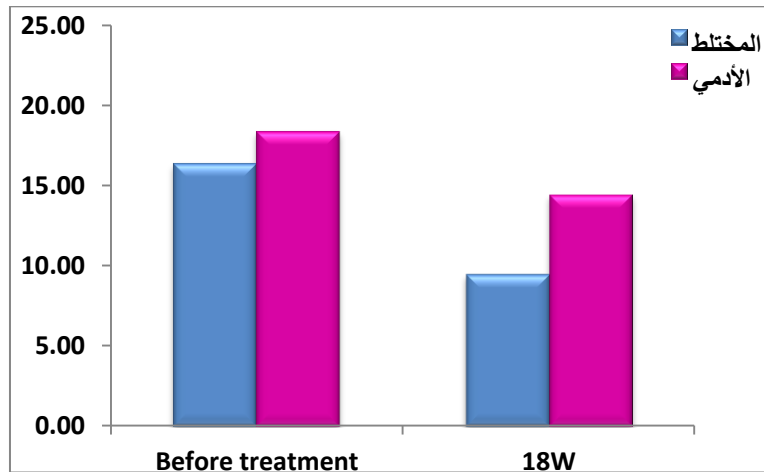
المخطط رقم (9) يبين تقييم المريضات الشخصي لدرجة رضاهن حول العلاج

يلاحظ من المخطط السابق أن درجات التقييم الشخصي للمريضات لرضاهن عن العلاج تراوحت ما بين متوسطة الى عالية بنسبة 87.1% ؛ بحيث أبدت 61.3% من المريضات درجة عالية من الرضا ؛ ويمكن إرجاع ذلك إلى أن المريضات عانين من المنظر السيء لإصابتهن بالكلف المعند و من القائمة الطويلة من العلاجات المستخدمة و لأشهر عديدة دون نتائج ملموسة، فكان التحسن المتوسط بسبب العلاج بـ PRP و إعادة النضارة للجلد عند غالبية المريضات سببين لمنح المريضات شعوراً أفضل و لتقديرهن المبالغ لنتائج العلاج .

11- دراسة الاستجابة للعلاج في كل من مجموعة النمط المختلط و النمط الأدمي ؛ ودراسة الفرق بين المجموعتين .

الأزمة	نمط الكلف المعند	
	المختلط	الأدمي
متوسط mMASI قبل العلاج	16.38±2.2	18.38±2.1
متوسط mMASI في نهاية الأسبوع 18	9.48±2.6	14.44±6.5

الانخفاض	42.12%	21.43%
P- value	0.0001	0.001

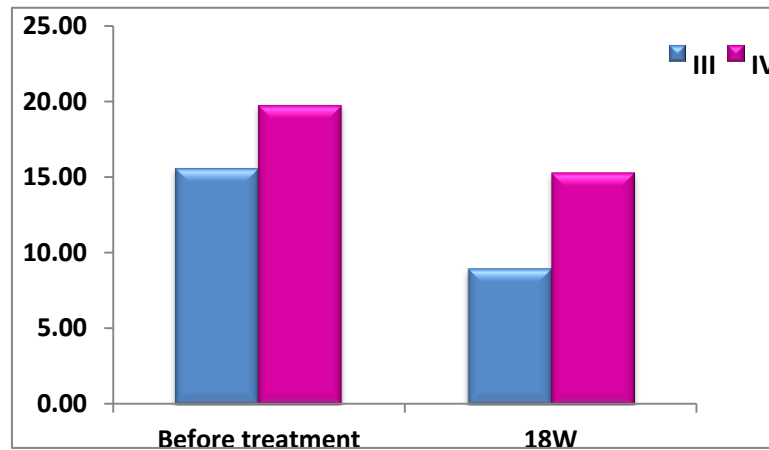


المخطط رقم (10) يبين الاستجابة للعلاج في كل من مجموعة النمط المختلط و النمط الأدمي ؛ و الفرق بين المجموعتين .

نلاحظ من المخطط السابق انخفاض متوسط مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في مجموعة الكلف المختلط في الأسبوع 18 بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج ؛ وبلغت نسبة الانخفاض 42.12% . هذا وقد انخفض متوسط مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في مجموعة الكلف الأدمي في الأسبوع 18 بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج ؛ وبلغت نسبة الانخفاض 21.43% . نلاحظ عند مقارنة الانخفاض في مشعر mMASI بين مجموعتي الكلف المختلط و الأدمي أنّ الانخفاض كان أكبر في مجموعة الكلف المختلط بشكل هام إحصائياً $P\ value < 0.05$ ؛ إذا كانت الاستجابة للعلاج أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة الكلف من النمط المختلط مقارنةً بمجموعة النمط الأشد الأدمي مع تحسن هام في كل مجموعة بالمقارنة مع قبل العلاج.

12 - دراسة الاستجابة للعلاج في كل من مجموعة النمط اللوني الثالث لجلد والنمط اللوني الرابع؛ ودراسة الفرق بين المجموعتين

الأزمة	النمط اللوني للجلد	
	III	IV
متوسط mMASI قبل العلاج	15.60±1.5	19.79±0.7
متوسط mMASI في نهاية الأسبوع 18	8.98±2.3	15.35±5.8
الانخفاض	42.43%	22.43%
P- value	0.0001	0.001

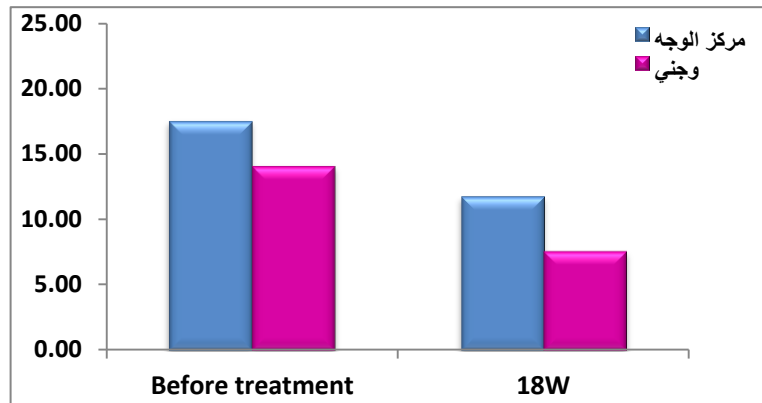


المخطط رقم (11) يبين الاستجابة للعلاج في كل من مجموعة النمط اللوني الثالث لجلد و النمط اللوني الرابع ؛ و الفرق بين المجموعتين

نلاحظ من المخطط السابق انخفاض متوسط مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في مجموعة النمط اللوني الثالث في الأسبوع 18 بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج ؛ وبلغت نسبة الانخفاض %42.43. هذا وقد انخفض متوسط مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في مجموعة النمط اللوني الرابع في الأسبوع 18 بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج ؛ وبلغت نسبة الانخفاض %22.43. نلاحظ عند مقارنة الانخفاض في مشعر mMASI بين مجموعتي النمط اللوني الثالث و الرابع أنّ الانخفاض كان أكبر في مجموعة النمط اللوني الثالث بشكل هام إحصائياً $P\text{ value} < 0.05$ ، إذا كانت الاستجابة للعلاج أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة النمط اللوني الثالث مقارنةً بمجموعة النمط اللوني الرابع ؛ مع تحسن هام في كل مجموعة بالمقارنة مع قبل العلاج.

13- دراسة الاستجابة للعلاج حسب الشكل السريري للكلف المعند

الأزمة	الشكل السريري للكلف المعند	
	مركز الوجه	وجني
متوسط مشعر mMASI قبل العلاج	17.54±2.2	14.07±0.3
متوسط مشعر mMASI في نهاية الأسبوع 18	11.78±0.8	7.59±0.8
الانخفاض	32.83%	46.05%
P- value	0.001	0.0001



المخطط رقم (12) يبين الاستجابة للعلاج حسب الشكل السريري للكلف المعند

نلاحظ من المخطط السابق انخفاض متوسط مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في مجموعة الشكل السريري المتوضع في مركز الوجه في الأسبوع 18 بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج ؛ وبلغت نسبة الانخفاض %32.83 . هذا وقد انخفض متوسط مشعر mMASI بشكل هام إحصائياً في مجموعة الشكل الوجني في الأسبوع 18 بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج ؛ وبلغت نسبة الانخفاض %46.05 . نلاحظ عند مقارنة الانخفاض في مشعر mMASI بين المجموعتين أنّ الانخفاض كان أكبر في مجموعة الشكل الوجني بشكل هام إحصائياً $P \text{ value} < 0.05$.

مناقشة النتائج و الدراسات المقارنة

دراسة Ramasamy و زملائها التي أجريت في ماليزيا عام 2015 [16]	دراسة Garg و زملائها التي أجريت في الهند 2018 [15]	دراستنا
<ul style="list-style-type: none"> ○ استخدام مشعر m MASI لتقييم الاستجابة للعلاج . ○ ملاحظة وجود تحسن للكلف المعند من النمط الأدمي في فترة العلاج و المتابعة بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج. ○ كلما كان النمط اللوني أعمق كلما كان أقل استجابة للعلاج و أكثر ميلاً للنكس. ○ كانت الآثار الجانبية خفيفة الشدة و شفيت عفواً ؛ و نتجت من تقنية الحقن الدقيق . 	<ul style="list-style-type: none"> ○ استخدام مشعر m MASI لتقييم الاستجابة للعلاج .○ تحسن الكلف المعند من النمط المختلط في فترة العلاج و المتابعة (3أشهر) بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج. ○ ترافق هذا التحسن مع إعادة النضارة للجلد المصاب . ○ كانت الآثار الجانبية خفيفة الشدة و شفيت عفواً ؛ و نتجت من تقنية الحقن الدقيق . 	<p>نقاط التوافق مع دراستنا</p>

<p>○ تصميم دراستنا before and after study ، و تصميم هذه الدراسة هو case report . ○ درسنا الكلف المعند من النمطين المختلط و الأدمي ؛ أما هذه الدراسة فقد درست الكلف المعند الأدمي فقط .</p> <p>○ تم تطبيق PRP في دراسة Ramasamy إلى جانب ليزر QS ND YAG و arbutin موضعي خلال فترة العلاج ، الأمل الذي يفسر نسبة التحسن الأعلى في علاج الكلف المعند الأدمي في هذه الدراسة و التي بلغت في نهاية فترة المتابعة 59.9% ؛ بينما في دراستنا كانت نسبة التحسن في هذا النمط 21.43% ؛ و قد تم الاكتفاء بـ PRP كعلاج وحيد للكلف المعند</p> <p>○ لم يتم التطرق إلى موضوع نضارة الجلد المعالج من عدمه في دراسة Ramasamy ولم يتم ذكر بيانات كافية حول بروتوكول تحضير PRP فيها</p>	<p>○ تصميم دراستنا before and after study ، و تصميم هذه الدراسة هو case report .</p> <p>○ درسنا الكلف المعند من النمطين المختلط و الأدمي ؛ أما الدراسة الأخرى فقد درست الكلف المعند المختلط فقط . ○ كان عدد جلسات العلاج بـ PRP في دراسة Garg أعلى (6 جلسات) وقد تم تطبيق علاج مفتوح إضافي موضعي يومي هو Kojic acid مع arbutin طيلة فترة الدراسة ، الأمر الذي يفسر نسبة التحسن الأعلى في الكلف المعند المختلط هذه الدراسة و التي بلغت في نهاية فترة المتابعة 53% ؛ بينما في دراستنا كانت نسبة التحسن في هذا النمط 41.12% و قد تم الاكتفاء بـ PRP كعلاج وحيد</p> <p>○ لم يتم ذكر بيانات كافية حول بروتوكول تحضير PRP في دراسة Garg.</p>	<p>نقاط التباين مع دراستنا مع التفسير</p>
--	---	---

<p>دراسة Abdikadhim التي أجريت في العراق عام 2020 [17]</p>	<p>دراسة Mumtaz و زملائها التي أجريت في باكستان عام 2021 [18]</p>	
<p>○ تصميم الدراسة Before and after study</p> <p>○ بروتوكول تحضير PRP . ○ الأنماط اللونية للجلد المدروسة هي الثالث و الرابع . ○ استخدام مشعر m MASI لتقييم الاستجابة للعلاج . ○ معظم مرضى الدراسة كان التحسن لديهم متوسط الدرجة (50% - 26) ، ولا يوجد مرضى حققوا تحسناً ممتازاً . ○ كانت الآثار الجانبية خفيفة الشدة و شفيت عفويًا ؛ حدثت بسبب تقنية الحقن الدقيق.</p>	<p>○ بروتوكول تحضير PRP .</p> <p>○ ملاحظة تحسن الاستجابة للعلاج بـ PRP خلال فترة العلاج و المتابعة .</p>	<p>نقاط التوافق مع دراستنا</p>

<p>○ كان جميع مرضى الكلف المعند في دراسة Abdulkadhim من نمط الكلف المختلط ، في حين تناولت دراستنا نمطي الكلف المعند المختلط و الأدمي .</p> <p>○ لم تبحث دراسة Abdulkadhim الاستجابة للعلاج حسب النمط اللوني للجلد ولم تبحث موضوع نضارة الجلد .</p> <p>○ كانت فترة المتابعة 3 أشهر في دراستنا و كانت في دراسة Abdulkadhim أسبوعين.</p>	<p>○ تم تقييم الاستجابة للعلاج بـ PRP من خلال مشعر MASI في دراسة Mumtaz ، الذي بلغ الانخفاض الكلي في متوسطه في نهاية فترة المتابعة بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج بـ 47.8% ؛ في دراستنا تم استخدام مشعر mMASI الذي بلغ الانخفاض الكلي في متوسطه في نهاية فترة المتابعة بالمقارنة مع قيمته قبل العلاج بـ 34.23%.</p> <p>○ ذكرت دراسة Mumtaz أنّ أنماط الكلف المدروسة كانت من النمط البشري ،المختلط و الأدمي ، لكنها لم تورد بيانات حول إذا كانت هذه الحالات معندة على العلاج سابقاً أم لا ، و لم تدرس فعالية العلاج حسب نمط الكلف و لا حسب النمط اللوني للجلد.</p>	<p>نقاط التباين مع دراستنا مع التفسير</p>
---	--	---

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

- وجدت دراستنا أنّ الحقن الدقيق الموضعي للبلازما الغنية بالصفائح PRP علاج مفيد للكلف المعند حيث $P \text{ value} = 0.0001$
- كانت الاستجابة للعلاج أعلى في نمط الكلف المختلط مقارنةً مع النمط الأدمي $P \text{ value} < 0.05$
- كانت الاستجابة للعلاج أعلى في النمط اللوني الثالث للجلد حسب Fitzpatrick مقارنةً مع النمط اللوني الرابع $P \text{ value} < 0.05$.
- كانت الآثار الجانبية خفيفة الشدة وشفيت عفوياً خلال عدة أيام؛ و نتجت من الوخز في الحقن الدقيق داخل الأدمة مثل الألم ، الحمى والتكدم ، وقد ترافق العلاج بـ PRP مع وجود أثر سريري إيجابي هو إعادة النضارة للجلد .
- حدث النكس بسبب عدم الالتزام الكامل بإجراءات الوقاية من أشعة الشمس ؛ خاصةً مع التعرض خلال فترة المتابعة لعامل خطر آخر هو تناول موانع الحمل الفموية .
- أبدت غالبية مريضات الدراسة رضا مرتفع عن العلاج.

التوصيات

- نوصي باستخدام العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح PRP بتقنية الحقن الدقيق الموضعي داخل الأدمة كخيار علاجي مفيد و آمن لحالات الكلف المعند ؛ خاصةً المرضى الذين يبتغون إعادة النضارة للجلد المصاب أيضاً.
- نوصي بإجراء دراسات تتم فيها مشاركة PRP مع الخيارات العلاجية الأخرى لعلاج الكلف المعند ؛ لربما يتم التوصل إلى علاج تشاركي ذي نتائج أفضل؛ بحيث تضم هذه الدراسات عينة أكبر حجماً و تشمل الإناث و الذكور ، وأنماط الجلد اللونية الأخرى حسب Fitzpatrick .

References

- 1- GRIFFITHS ,C. ; BARKER , J. ;BLEIKER, T. ; CREAMER, D. *ROOK's textbook of dermatology*. 9th edition, Wiley Blackwell, UK,2016, 4339 (2218-2220).
- 2- JOHNSON,R.; WOLF,K.; et al. *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*.9th edition, McGraw –Hill,2009, 1104.
- 3- BOLOGNIA, T. L. ; SCHAFFER, J.V. ; CERRONI, L. *Dermatology*. 4th edition, Elsevier, 2018,2671 (1119-1122).
- 4- RAJANALA,S.;MAYMONE,M.B;VASHI,N.A. *Melasma pathogenesis : a review of the latest research ,pathological findings and investigational therapies*. *Dermatology Online Journal* , Review.2019,25(10):1-6.
- 5- ALVAREZ,B.T.;GARZA,G.M.;OROS-OVALLE,C.; et al. *Histochemical and Immunohistochemical study in melasma :Evidence of damage in the basal membrane*. *Am J Dermatopathol*.2011,33,3,:291-295.
- 6- D'MELLO,S.;FINLAY,G.;AMIRI,M.E. *Signaling Pathways in Melanogenesis*.*Int.J.Mol.SC*, 2016,17,1144.
- 7- PANDYA,A.G.;HYNAN,L.S.;BHOORE,R.;et al. *Reliability assessment and validation of the Melasma area and severity index (MASI) and a new modified MASI scoring method* .*J,AM,ACAD Dermatol*,2011,64(1).
- 8- WANG,C.C;HUI,C.Y;SUE,Y.M.;et al. *Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons* .*Dermatol.Surg*,2004, 30:1196-1200.
- 9- PASSERON,T.;PICARDO,M. *Melasma ,a photoaging disorder, Review*. *passeron@unice.fr*.
- 10- SHANKAR ,K.;GODSE,K.;LAHIRI,K.;et al. *Evidence based treatment for melasma : Expert opinion and Review* . *Dermatol, Ther* , published online 2014.
- 11- DHURAT ,R.; SUKESH, M.S. *Principles and methods of preparation of PRP : Areview and author's perspective*. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*,2014,7(4):189-197.
- 12- CONZONA ,F.; MASSIMO,M.;TUZI ,A.; et al. *Intradermal therapy (mesotherapy) in dermatology*.*J.Dermatol and Skin Sci*, 2020,2(1):22-25.
- 13- HASAN,I.;KUMAR,P.;AHMAD,H. *Mesotherapy strategies and techniques: Aview*. *Journal of pharma and ayurved research* ,2020,1(1): 46-56.
- 14- ZHAO,L.;MENG,H.;XIAO,Q.;et al .*Efficacy and safety of platelet rich plasma in melasma : Asystematic review and meta- analysis*. *Dermatol ,Ther*, published online 2021.
- 15-GARG,S.; KHHILLAN,K.;BHARIJA,S.C. *Platelet rich plasma therapy in the treatment of recalcitrant melasma*. *American Society for Dermatologic Surgery* ,2018,1:1-3.
- 16 –YEW,CH.; RAMASAMY ,T.S.; AMINI,F. *Response to intradermal autologous plateletrich plasma injection in refractory dermal melasma : report of two cases* .*JUMMEC*,2015,18(2).
- 17 –ABDLKADHIM, S.J. *The potential role of PRP in the treatment of melasma* . *International Journal of psychosocial rehabilitation* , 2020,24 : 4212-4216.
- 18- MUMTAZ,M.; CHANDIO,T.; SHAHZAD,M.;et al. *Comparingthe efficacy of PRP versus Tranexamic acid as intradermal treatment of melasma* . *JOURNAL OF THE COLLEGE OF PHYSSICIANS AND SRGEONS*,2021 , 31(5):502-505.