الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية وتحمل مشاركة الكليندامايسين والبنزويل بيروكسيد موضعياً في علاج العد الشائع الوجهي الخفيف والمتوسط

EFFICACY AND TOLERABILITY OF TOPICAL BENZOYL PEROXIDE/CLINDAMYCIN COMBINATION IN TREATMENT OF MILD TO MODERATE FACIAL ACNE VULGARIS

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

إعداد:

طالب الدراسات العليا: علي إبراهيم كحيله

Ali Ibrahim Kahila

إشراف ورئاسة:

رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية

م.د. منال صلاح الدين محمد

Dr.Manal Salah Al-Den Muhammad

2015-2016

بسم الله الرّحمن الرّحيم

بعد حمد الله وشكره

أتقدم بخالص الشكر لأصول الطب والعلم من بذوره الأولى إلى أوراقه النضرة و أزهاره العطرة أساتذتي الكرام و أخص مشرفتي على هذا البحث الدكتورة منال صلاح الدين محمد التي تفضلت بقبول الإشراف و أمدتني بصادق النصح فلها فائق الاحترام.

TABLE OF CONTENTS

العد الشَّائع 7
acne vulgaris 7
❖مقدمة introduction 7
❖تاريخياً History 7
❖**وبائيات العد وتطوره الطبيعي** 8
Epidemiology and Natural History 8
❖**الإمراضية والسببيات** 9
Etiology and Pathogenesis 9
.1 فرط التقرن القنوي Ductal Hyper Cornification: 10
2. العد و الأحياء الدقيقة Microbiological Factor: 11
3. إفراز الزهم Sebum production: 12
العد و الالتهاب Inflamation and acne: 12
4. العوامل الوراثية Genetic Factors: 13
5. التأثير الهرموني Hormonal Influences : 14
❖العوامل الأخرى المؤثرة في العد: 16
❖القوت Diet: 16
❖التفاقم قبيل الطمث pre menstrual Exacerbation: 16
❖الحمل والإرضاع Lactation and Pregnancy : 16
❖التعرق Sweating : 16
❖الأشعة فوق البنفسجية ultra violet radiation : 16
❖الشدة النفسية stress: 17
❖التدخين Smoking: 17
❖**التظاهرات السريرية** 18
Clinical Manifestation 18
الأنماط الفرعية من العد الشائع: 21
عد الوليد Neonatal Acne: 21
عد الرضيع Infantile Acne: 21
العد المكبب Acne conglobate: 21
العد الخاطف Acne fulminans: 22
❖العد التسحجي Acne Excoriee 22
❖العد مع وذمة في الوجه Acne with facial edema 22
العد الميكانيكي Mechanical Acne 23

العد المهني Occupational Acne: 23
عد المزوقات Acne cosmetic: 23
❖الطفوح العدية:..... 24
Acneform eruptions 24
التهاب الأجربة الشعرية بالستيروئيدات Steroid folliculitis : 24
العد الدوائي Drug induced acne : 24
التهاب الأجربة بالجراثيم سلبية الغرام 24
Gram negative folliculitis : 24
العد المداري Tropical acne:..... 25
عد الصيف Aestivals acne: 25
عد الأشعة Radiation acne : 25
❖الشذوذات الغدية المترافقة مع العد:..... 26
التشريح المرضي 27
PATHOLOGY 27
التشخيص التفريقي : 28
Differential diagnosis 28
تحديد درجة العد 29
ACNE Grading 29
●طريقة تحديد الدرجة The Grading Technique:..... 29
●طريقة العد The counting technique:..... 30
●طريقة global acne grading system(GAGS): 30
المعالجة 32
Treatment 32
●العلاج الموضعي : 32
●العلاجات الجهازية: 35
●الإيزوتريتينوئين..... 37
❖**الريتينوئيدات الجهازية:**..... 37
▪الحرائك الدوائية:..... 37
▪الامتصاص والتوزع: 37
▪الاستقلاب والإطراح: 38
آلية عمل الريتينوئيدات:..... 38
▪الريتينوئيدات الصنعيـــــــة : Synthetic Retinoids 39
❖التأثيرات الجانبية:..... 39
التأثير الماسخ : 39
الجلد والأغشية المخاطية: 39

السمية العظمية: 40
التأثيرات على العضلات: 40
التأثيرات على الجملة العصبية المركزية والحالات النفسية : 40
التأثيرات الجانبية العينية : 41
تأثيرات جهازية أخرى : 41
التأثيرات الهضمية : 41
التأثيرات الكلوية : 41
الاضطرابات المخبرية: 41
السمية الكبدية: 42
التداخلات الدوائية: 42
ملخص الدراسة 45
مقدمة: 45
هدف البحث: 45
طريقة ومواد الدراسة: 45
النتائج 45
الخلاصة 45
طريقة الدراسة 47
مكان وزمان الدراسة 47
معايير القبول 47
حجم العينة ومجموعات الدراسة 47
كيفية إجراء الدراسة 47
❖مكان وزمان الدراسة: 48
❖معايير القبول: 48
❖حجم العينة ومجموعات الدراسة: 48
كيفية إجراء الدراسة: 50
❖فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة: 50
❖الاستجواب والفحص السريري 50
❖استمارة المريض: 50
نتائج الدراسة الإحصائية للفعالية العلاجية 62
نتائج الدراسة الإحصائية لمعدل نجاح المعالجة 70
نتائج الدراسة الإحصائية لمعدل النكس 71
النتائج الإحصائية للآثار الجانبية 72
❖**دراسة الحمامى:** 76
❖**دراسة جفاف الجلد:** 79
❖**دراسة التقشر:** 82

❖**دراسة حس الحرقة و الوخز:** 85
دراسة النتائج العلاجية بحسب المجموعات 88
مناقشة النتائج 90
مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة 2007 Thiboutot: 92
مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة 2002 Cunliffe: 92
مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة 2012 Lawrence: 92
الخلاصة 94
التوصيات 95
References 96

العد الشَّائع

ACNE VULGARIS

❖ مقدمة INTRODUCTION

العد الشائع Acne vulgaris مرض متعدد العوامل يصيب الوحدة الجريبية الزهمية pilosebaceous unit. إن الصورة السريرية قد تتغاير بشدة من العد الزؤاني الخفيف إلى المرض الجهازي الصاعق. على الرغم من إمكانية إصابة كل المجموعات العمرية بأنماط المرض العديدة، فإن المرض هو مرض المراهقة بشكل أساسي. الإضاءات الحديثة على الآلية المرضية للعد الشائع ساعدت بشكل ملحوظ بالتعريف بالأنماط الفرعية له وبتقديم الطرق العلاجية الفعالة. [1] للعد أثر نفسي و اجتماعي لا يمكن تجاهله، والأفراد المصابون بالعد لديهم ميل للعزلة الاجتماعية و الاكتئاب و حتى الافكار الانتحارية الأمر الذي يضيف بعداً جديداً لاختيار طريقة العلاج المناسبة لكل مريض . [2]

❖ تاريخياً HISTORY

في القرن السادس الميلادي، استخدم مصطلح "*acne*" لأول مرة من قبل طبيب الإمبراطور جوستينيان Justinian المدعو Aetius Amidenus. لاحقاً ترجمت الكلمة من اليونانية إلى اللاتينية، واستمر الجدل فيما إذا كان أصل الكلمة من اليونانية "*akme*" وتعني النقطة أو القمة و هو المصطلح الذي استخدم في القرن الثالث الميلادي كتعبير مجازي عن البلوغ او ان المصطلح الاصلي هو " *acne*" ، و قد يكون المصطلح قادم من اللفظ الإغريقي "*aknesis*" و يعني الطفح غير الحاك، أخيراً هنالك من يفترض أن المصطلح هو تعديل إغريقي على اللفظ المصري القديم "*akut*" و الذي يعني القرحات و البثور و أي تورم ملتهب، و المكتوب في بردية إيبرس الطبية الشهيرة من الحضارة الفرعونية [3]. أهمل المصطلح حتى القرن التاسع عشر حيث عاد مصطلح "*acne*" إلى المعاجم الطبية. وفي عام 1842 فرق Erasmus Wilson بين العد البسيط المعروف بالشائع والعد الوردي. [4]

❖ وبائيات العد وتطوره الطبيعي

EPIDEMIOLOGY AND NATURAL HISTORY

يشاهد العد عادة في فترة البلوغ ويتراجع بشكل متواتر في أواسط العشرينات من العمر [5]، وإن حدوثه في الفترة ماقبل البلوغ قد يكون علامة على شذوذ غدي صماوي كما في المتلازمة الكظرية التناسلية، وهذا نادراً مايحدث، كما أن حدوثه عند الأطفال هو علامة مبكرة للبلوغ. يمكن أن تشاهد أشكال خفيفة للعد عند الولادة ناتجة عن التحريض بالأندروجينات الوالدية.

قد يكون العد الزؤاني هو العلامة الأولى على البلوغ، فقد يسبق العد أول طمث بأكثر من سنة، ويمكن أن يظهر لدى بعض الأطفال آفات صغيرة غير التهابية بأعمار 8-9 سنوات. يكون العد الزؤاني أكثر شيوعاً وأكثر شدة من العد الالتهابي في فترة البلوغ [6]. إن حدوث العد الزؤاني يسبق عادة ظهور الآفات الالتهابية ب 2-3 سنوات [6] [7]، وإن حدوث العد الزؤاني في الأعمار الباكرة هو أفضل علامة للتنبؤ بحدوث عد أكثر شدة فيما بعد [8].

تكون ذروة حدوث العد وشدته في الأعمار ما بين 14-17 سنة عند الإناث، ومابين 16-19 سنة عند الذكور، بعد ذلك يحدث شفاء للعد بشكل بطيء [5].

أظهرت دراسة أجريت في بريطانيا أن العد الشائع يكون أكثر انتشاراً وأكثر شدة عند المراهقين الذين لديهم قصة إصابة سابقة بعد الأطفال infantile مقارنةً مع أمثالهم [9].

بينت بعض الدراسات أن 25% من مرضى العد المراجعين لعيادة العد كان متوسط أعمارهم 34 سنة، وقد كان العد موجود لدى معظمهم منذ فترة المراهقة، وظهر العد لدى 8% منهم متأخراً بعد عمر 25 سنة [10] [11].

وفي دراسة أخرى كان معدل انتشار العد على الوجه 54% عند النساء و40% عند الرجال ممن تجاوزت أعمارهم 25 سنة، ولم ينقص معدل الانتشار بشكل واضح حتى بعد عمر ال 44 سنة [12].

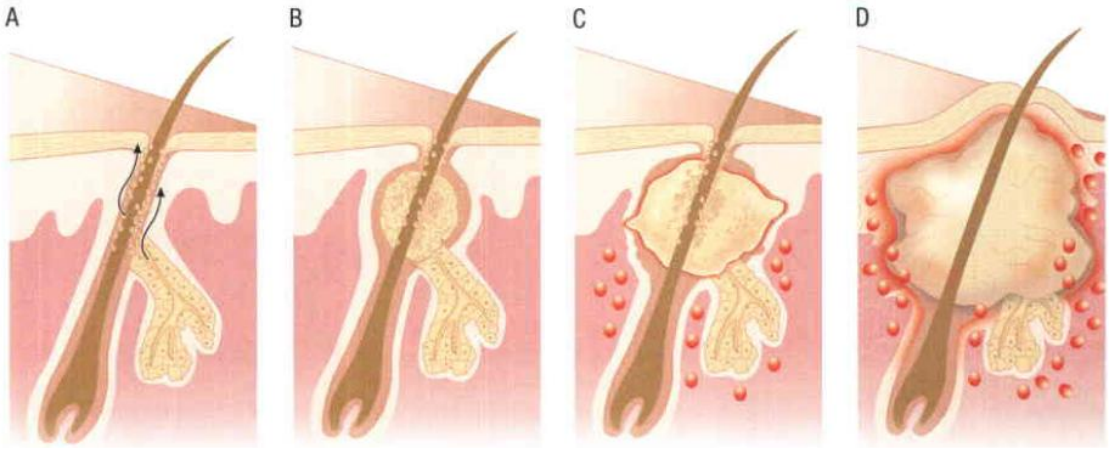
كما بينت إحدى الدراسات وجود آفات هامة سريرياً بعد عمر ال 40 سنة عند 1% من الذكور و5% من الإناث ، ويختلف هذا العد سريرياً عن عد المراهقة بسيطرة الآفات الإلتهابية مع القليل من الزؤان، وتتوضع آفاته بشكل أكثر شيوعاً حول الفم والخد وخط الفك. [13]

❖ الإمراضية والسببيات

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

إن العد مرض متعدد الأسباب ويوجد عدة عوامل تلعب دوراً في إمراضيته [14].

يتطور العد على مستوى الوحدات الشعرية الزهمية وتتركز الفيزيولوجيا المرضية على وجود تداخل ما بين فرط التقرن القنوي والاستعمار بالبروبيونية العدية وزيادة إنتاج الزهم والالتهاب [15].



رسم تمثيلي رقم (1). يبين تحول الزؤان المجهري إلى زؤان عياني ومن ثم إلى بثور وإلى حطاطات التهابية بعد حدوث الاستعمار الجرثومي واخيراً تشكل العقيدات والكيسات. الرسم التمثيلي مأخوذ من المرجع

Fitzpatcrik Dermatology in General Medicine SEVENTHE DITION

وفيما يلي المحاور الرئيسية في إمراضيه العد الشائع:

1. فرط التقرن القنوي DUCTAL HYPER CORNIFICATION:

تشاهد التبدلات البدئية في تشكل الزؤان على مستوى الجزء العلوي من القمع الجرابي. [16]

لم يحدد بعد العامل البادئ والمحرض لتشكل الزؤان، فقد يرتبط فرط التقرن القنوي بنقص موضعي لحمض اللينولينك، وزيادة فعالية IL1 ضمن الجراب، أو من الممكن لتأثير الأندروجينات.[17]

يشكل فرط التقرن القنوي ميزة أساسية في إمراضية العد الشائع والذي يشاهد في المقاطع النسيجية على شكل زؤان مجهري microcomedones، وسريرياً بشكل زؤان مغلق ومفتوح، وحتى زؤان عرطل. بينت الدراسات ترابطاً ملحوظاً بين عدد وحجم الأسطوانات الجريبية وشدة العد الشائع[18] . ينتج الزؤان من اضطراب التكاثر والتمايز على مستوى الخلايا الكيراتينية القنوية بالوحدة الجريبية الزهمية. تم اثبات فرط التكاثر القنوي عن طريق واسمات H-thymidine [19] وزيادة التعبير عن Ki 67 الذي يعتبر واسم للتجدد الخلوي turnover، وهذه التقنية أظهرت وجود فرط تكاثر قنوي حتى في الجريبات غير المصابة سريرياً والموجودة بجوار اندفاعات العد [20]، وهذه الملاحظة متوافقة مع الملاحظة النسيجية التي أظهرت وجود زؤان مجهري بنسبة 30 % في تلك المناطق. دليل آخر على فرط التكاثر القنوي هو التعبير عن أنماط الكيراتين 6-16 التي تعتبر واسم فرط التكاثر بالخلايا الكيراتينية[19] . حتى الآن لا يوجد دليل أن الزؤان ناجم عن فشل الخلايا الكيراتينية بالانفصال حيث بينت الدراسات نتائج طبيعية بالنسبة لمركب Involucrin و بنى Desmosomes .

العديد من العوامل تتدخل في فرط التكاثر بالخلايا الكيراتينية القنوية، وتشمل مكونات الزهم والأندروجينات، والسيتوكينات الموضعية، والبكتريا.

بالنسبة لمكونات الزهم غير الطبيعية عند مرضى العد فإن مستويات linoleate المنخفضة وثيقة الصلة بالأمراضية. بفحص اللبيدات المستخلصة من الزؤان تبين أن مركب Acryl Ceramides يحتوي فقط على 6 % linoleate بالمقارنة مع نسبة 45% عند الأشخاص الطبيعيين ، أكثر من ذلك فإن مستوى linoleic acid يعود لمستويات طبيعية عند مرضى العد المعالجين الإيزوتريتينوئين[21] ، و مضادات الأندروجين. باقي اللبيدات التي تتدخل في تشكل الزؤان هي السكوالين والحموض الدسمة الحرة [22]. تزايدت الأدلة مؤخراً على دور الأندروجينات في تشكل الزؤان حيث بينت الدراسات ترافق العد الباكر مع مستوى عال من DHEAS وعدد كبير من الزؤان. كما أن مضادات الاندروجين مثل مركب Cyproteron Acetate الموجود عادة ضمن مشاركة كما هو الحال في مركب Cocyprindiol (Dianette®) ينقص الزؤان والمشاركة ككل تزيد مستوى linoleate.[24] [23]

السيتوكينات المفرزة من قبل الخلايا الكيراتينية القنوية أيضاً لها دور مهم. الإنترلوكين Il1α له دور مهم في تشكل الزؤان، بينما EGF يوقف تشكل الزؤان في الزجاج [25]

[26]. البكتريا يبدو أنها لا تتدخل في بدء عملية فرط التقرن القنوي، وهذا ما دعمه المجهر الإلكتروني بفحص العينات المأخوذة من اندفاعات عدية غير التهابية من مصابين بسن البلوغ او قبيل البلوغ حيث كانت البكتريا غير موجودة أو بحدها الأدنى. كما بينت الدراسات أن الاستعمار الجرثومي غير مرتبط بتشكل الزؤان والنتيجة النهائية أن العامل البكتيري غير ضروري لبدء تشكل الزؤان. بعض المواد الكيميائية الخارجية قد تساعد على تشكل الزؤان مثل بعض المركبات الداخلة في صناعة المزوقات مثل
: isopropyl myristate، propylene glycol ، d &c dyes .[27]

2. العد و الأحياء الدقيقة MICROBIOLOGICAL FACTOR:

إن العد مرض غير معد، وإن المتعضيات الثلاثة الرئيسية التي عزلت من سطح الجلد ومن القناة عند المصابين بالعد هي الجراثيم البروبيونية العدية Propionibacterium acnes، والمكورات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis، والملاسيزيا الفرفرية Malassezia Furfur. [28]
إن مستويات الجراثيم البروبيونية العدية في الجلد المصاب لا تكون أكثر بكثير منها في الجلد السليم ولاتوجد علاقة بين عدد الجراثيم على سطح الجلد أو في الأقنية وبين شدة العد أو أنها قليلة، بينما يرتبط إفراز الزهم والتقرن القنوي جيداً مع الشدة السريرية. [29] تبين أن ضغط الأكسجين وباهاء الجلد والتروية المغذية كلها تؤثر بوضوح على نمو الجراثيم البروبيونية العدية. تلعب البروبيونية العدية دوراً هاماً في إمراضية العد حيث يحوي جدارها على مستضد من الكربوهيدرات يحرض تشكيل الأضداد، كما أثبتت الدراسات الحديثة الدور المفتاحي الذي تلعبه جزيئات TLR من النمطين الثاني، و الرابع في عملية الوصل بين المناعة الفطرية تجاه البروبيونية العدية، والمناعة الخلوية[30] , تقوم الأضداد بتعزيز الاستجابة الالتهابية عن طريق تفعيل المتممة، كما تنتج البروبيونية العدية بروتينات خارج خلوية مثل البروتياز، والليباز، والهيالورونيداز، والفوسفاتاز ،والتي تكون هامة بالحدثية الالتهابية. [31]

تتدخل البروبيونية العدية بشكل واضح في إمراضية العد. وتصنف على أنها من العصيات إيجابية الغرام غير المتحركة، وغير هوائية، أو محبة للوسط قليل الهواء. تتوضع البروبيونية العدية عميقاً ضمن الوحدة الجريبية الزهمية، علماً أنه يوجد نمطين أخرين للجراثيم البروبيونية غير نمط *acne* هما نمطي *granulosum*، *parvum*
تنتج الجراثيم البروبيونية البورفرينات، وبخاصة الكوبروبورفرين من النمط الثالث والذي يتألق تحت مصباح وود. تأثير البروبيونية العدية على إمراضية العد ينبع من صفاتها، فمثلاً انتاجها لبعض الأنزيمات يتوسط تمزق الزؤان، وانتاجها لعوامل الجذب الكيميائي يحرض الخلايا الكيراتينية، والخلايا الالتهابية على انتاج الوسائط قبل الالتهابية وأنواع الأكسجين التفاعلي. زيادة عدد الجراثيم العدية يشاهد عند مرضى العد لكن لا يوجد علاقة خطية واضحة بين شدة العد، والحمل الجرثومي، الجدير بالذكر أن سلالات مختلفة من البروبيونية العدية تحرض استجابات مناعية مختلفة وتختلف أيضاً في الحساسية للصادات.[33] [32]

3. إفراز الزهم SEBUM PRODUCTION:

يعتبر فرط الإفراز الزهمي واحداً من العوامل الإمراضية الكبرى في تطور العد [34] .

توجد علاقة بين المعدلات العالية لإفراز الزهم والعد والأدلة على ذلك:

-عدم حدوث عد عند الأطفال بأعمار تتراوح ما بين 2-6 سنوات حيث يكون إفراز الزهم منخفض جداً.[35]

-تكون معدلات الزهم أعلى عند مرضى العد مما هو عليه عند الأسوياء. [36]
-تحسن العلاجات التي تنقص إفراز الزهم مثل الأستروجين أو الإيزوتريتينوئين من العد. [37]

من غير الواضح تماماً سبب حدوث العد عند ارتفاع إفراز الزهم، قد يلعب أحد مكونات الزهم وهو الـ TG دوراً في إمراضية العد حيث تقوم الجراثيم الموجودة على مستوى الجراب بحلمهة الـ TG إلى حموض دسمة حرة تزيد من تجمع واستعمار الجراثيم للجريب الشعري، كما تحرض الالتهاب وقد تلعب دوراً كعامل مولد للزؤان.
يتم التحكم بفعالية الغدد الزهمية عبر الأندروجينات. حتى أن الأشخاص الذين يفتقدون لمستقبلات الاندروجين لا يفرزون الزهم ولا يطورون العد. كما أن الاعطاء الجهازي للأندروجين يزيد من حجم ومعدل إفراز الغد الزهمية وهتين الحقيقتين تثبتان الدور المحوري للأندروجين في تحريض انتاج الزهم. تحتوي مفرزات الغدد الزهمية على (squalene,wax ester, cholesterol ester ,triglycered , free cholesterol) ، إن مكونات الزهم قد تلعب دوراً في فرط التقرن القنوي كما ذكر سابقاً و تغيير أيضاً من درجة النمو الجرثومي إما باتجاه التحريض أو التثبيط، مع بقاء التركيب العام للزهم ثابتً يحدث تبدل في النسب و التراكيز حيث يزداد المحتوى من السكوالين و استرات الشمع مع نقص مستوى الحموض الدسمة على حساب ارتفاع معدل الحموض الدسمة الحرة، إن مستوى حمض اللينوليئي المنخفض له علاقة قوية مع حدوث فرط التقرن القنوي. لم تكتشف بعض الدراسات وجود تبدلات في تركيب الزهم عند مرضى العد مقارنة مع مجموعة الشاهد حيث توجد زيادة في إنتاج الزهم دون وجود تبدلات في نوعيته. [38] [39]

4. العد والالتهاب INFLAMMATION AND ACNE:

ينتج الالتهاب الجلدي غالباً عن الوسائط الفعالة التي تنتجها البروبيونية العدية، تنتج البروبيونية العدية في الزجاج أربعة من الأنزيمات البروتياز، والليباز، والفوسفاتاز، والهيالورينداز، ويمكن أن تكون كلها متورطة من الناحية النظرية بعملية الالتهاب. [31]

تنتج الخلايا المتقرنة القنوية مجموعة من الانترلوكينات تتضمن IL8-IL6-IL1، والعامل المنخر للورم، وقد تكون هذه السيتوكينات متورطة في الالتهاب.[40]
إن الخلايا الالتهابية المسيطرة خلال اليوم الأول من تمزق الزؤان هي الخلايا التائية المساعدة CD4 التي تتوضع حول الوحدة الشعرية الزهمية، بينما تتوضع الخلايا CD8 حول الأوعية، وبعد يومين تصبح العدلات هي المسيطرة حول الزؤانات المتمزقة.[41]

لا يوجد اضطراب مناعي محدد عند مرضى العد، ولكن قد يوجد عند بعض المرضى ارتكاس مناعي مضطرب، مثل وجود فرط حساسية متأخر شديد تجاه البروبيونية العدية عند بعض مرضى العد الخاطف. كما يبدي بعض مرضى العد المكبب انخفاضاً واضحاً في الاستجابة المناعية الخلوية من النمط الآجل نحو مستضدات مختلفة (السلين-مستضدات العقديات والعنقوديات-مستضد النكاف).[42]

التفاعل بين جهاز المناعة الفطرية، و الجراثيم البروبيونية العدية، يتم عبر مستقبلات التعرف على الشكل tool like receptor (TLRs)، و هي مستقبلات عابرة للغشاء تتوسط التعرف على مكونات شائعة تدخل في تركيب العوامل الممرضة مثل الحمض النووي، و البروتينات الشحمية، و عديدات السكريد المخاطية [43]. النمط الأهم في إمراضية العد هو النمط الثاني و الذي يتعرف على lipoproteins peptiddoglycan. توجد TLRS على سطح البالعات حول الجريبية، و تقوم البروبيونية العدية يتحريض التعبير عن تلك المستقبلات حتى على سطح الخلايا الكيراتينية في الوحدة الجريبية الزهمية. عبر تلك المستقبلات تقوم البروبيونية العدية بتحريض انتاج الوسائط قبل الالتهابية مثل IL8 الذي يتواسط تجنيد العدلات، و التي عبر انزيماتها الحالة تمزق جدار الجريب،و مثل IL12 الذي يحرض تمايز المناعة المكتسبة نحو th1 [44] .إن الاستجابة السابقة غير معتمدة على السلالة. بينما بعض السلالات تقوم و عبر نفس المستقبلات بتحريض التعبير عن b-defensin 2 و أنواع أخرى من الببتيدات المضادة للبكتريا و التي تحمي الوحدة الجريبة الزهمية من البروبيونية العدية[45] .

5. العوامل الوراثية GENETIC FACTORS:

تعتبر القصة العائلية عامل خطر للإصابة بالعد، ولم يتم حتى الآن تحديد مورثة أو جين مسؤول عن الإصابة بالعد، كما أظهرت الدراسات وجود علاقة مباشرة بين العد الشديد والقصة العائلية. تم إثبات التأثير الوراثي من خلال التوافق العالي جداً بين التوائم متماثلة الزيجوت، والذين كان لديهم امتداد العد، وشدته، ومعدل إفراز الزهم متماثلاً، وقد كان عدد الزؤان متشابهاً أيضاً عند التوائم متماثلة الزيجوت. وأكثر من ذلك فقد تطور عند ثلاثة أزواج من التوائم المتماثلة عد عقيدي شديد في الوقت ذاته تقريباً عند كل زوج منهم. ومن جهة أخرى فإن أقل من نصف الحالات من التوائم ثنائية الزيجوت المصابين بالعد كان العد موجوداً لدى كليهما.[46]

لايوجد طراز وحيد للوراثة، كذلك فهناك 4-5 مورثات مسؤولة عن الاستعداد للإصابة بالعد، كما توجد تبدلات وراثية المنشأ على مستوى وظائف الأنزيمات الاستقلابية للريتينوئيدات. كما تتحكم الوراثة في كل من حجم وفعالية الغدد الزهمية والمث واتساع المسامات الجلدية .[48] [47]

سجل ترافق العد الشديد الالتهابي مع متلازمة XYY .[49]

لوحظ أن العد عند الأمريكيين السود أقل شيوعاً منه عند الأمريكيين البيض، وهؤلاء يكون العد عندهم أكثر شدة من اليابانيين و اختلاف معدل ظهوره بين الأعراق.[50]

6. التأثير الهرموني HORMONAL INFLUENCES :

تنتج الأندروجينات بشكل أساسي من الأقناد وغدة الكظر، وتنتج أيضا محليا في الوحدة الجريبية الزهمية عبر تأثير انزيمات استقلاب الاندروجين مثل 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD), 17β-HSD and 5α-reductase. إن مستقبلات الاندروجين موجودة بخلايا الطبقة القاعدية للغدة الزهمية وغمد الجذر الخارجي لجريب الشعرة وهي حساسة للتستوسترون و5α-dihydrotestosterone (DHT). يملك DHT إلفة أكبر بخمس الى عشر مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الاندروجين ولذلك فهو الاندروجين الرئيسي المتوسط في انتاج الزهم.[52] [51]

إن دور الاندروجين في فعالية الغدد الزهمية يبدأ خلال فترة الوليد حيث من الولادة وحتى 6-12 شهر يكون لدى الرضيع الذكر مستوى عال من الهرمون الملوتن LH والذي يحرض الخصية على انتاج التستوسترون. بالإضافة لذلك كلا الجنسين من الرضع لديهم زيادة بمستويات هرموني dehydroepiandrosterone (DHEA) و DHEA sulfate (DHEAS) بشكل تالي للإنتاج الكظري الكبير الذي يحدث خلال السنة الاول من الحياة.[53] وللعلم فان فعالية الغدد الزهمية عند الرضع ليست نتيجة للتحريض الهرموني المستمر الامومي كما كان يعتقد سابقا. كما أن الانتاج الخصوي والكظري للاندروجين ينخفض بشكل جوهري بعد السنة الاولى من الحياة ويبقى الانتاج بالحد الادنى حتى حدوث التفعيل الكظري قبيل البلوغ adrenarche. ومع بداية هذا التفعيل الكظري (والذي غالبا يحدث بالسنة السابعة الى الثامنة من العمر، وعادة يبشر بالاحاضة قبل حدوثها بعدة سنوات) فإن مستويات DHEAS الدورانية تبدأ بالارتفاع. ارتفاع مستوى المصل من DHEAS عند الاطفال يترافق مع زيادة انتاج الزهم، وبدء تطور العد الزؤاني. [55] [54]

يعرف القليل عن الاثر الفيزيولوجي للاستروجينات في تعديل انتاج الزهم. وقد تبين أن إعطاء الأستروجين جهازيا بكمية كافية ينقص انتاج الزهم. لكن الجرعة المطلوبة لتثبيط انتاج الزهم أكبر من الجرعة المطلوبة لتثبيط الاباضة. على الرغم من أن العد عادة يستجيب للمعالجة بجرعات منخفضة من مانعات الحمل الفموية، والتي تحوي مادة ال ethinyl estradiol بتركيز 0.035–0.050 mg فإن جرعات اعلى من الاستروجين غالبا مطلوبة لتخفيض انتاج الزهم بشكل ملحوظ.

يؤثر الاستروجين عبر عدة اليات عديدة منها: [57] [56]

1. معاكسة تأثير الاندروجين على الغدة الزهمية.
2. تثبيط إطلاق موجه الاقناد النخامي وبالتالي تثبيط إنتاج الأندروجين من الأقناد
3. تنظيم الجينات التي لها تأثير سلبي على نمو الغدد الزهمية و انتاج الزهم.

تقوم الاندروجينات بتنظيم عمل الغدد الزهمية عبر الارتباط مع مستقبلات الاندروجين النووية، وبشكل عام عند الذكور المصابين لا يوجد ارتفاع بعيارات التستوسترون المصلي، أما عند الإناث فالأمر أكثر تعقيداً، حيث أعطت الدراسات نتائج متباينة بين مستويات طبيعية أو مرتفعة، من ناحية أخرى أجمعت معظم الدراسات على نقص مستوى البروتين الرابط للهرمونات الجنسية SHGB مما يرفع الاندروجين الحر في المصل حتى

بدون ارتفاع الاندروجين الكلي،بالمحصلة يمكن القول أن توازن الأندروجينات مختل لدرجة ما عند الإناث المصابات بالعد الشائع. بشكل عام لا يوجد توافق خطي بالشدة بين العد و الشعرانية و اضطراب الدورة الطمثية، كما أن إعطاء الاندروجين الجهازي لا يقود لظهور عد شائع بشكل متساو على الظهر، و الصدر، و الوجه كما هو متوقع مما يدل على أن علاقة العد مع الاندروجين معقدة أكثر من مجرد مستوى مصلي للاندروجين ، و هذا يدعم نظرية حساسية العضو الهدف، و التي يدعمها ملاحظة أن العد لا يحدث في كل الجريبات بسبب الاختلاف في كمية الإفراز بين الجريبات. الأندروجينات الضعيفة مثل dhea , dheas , androstendione تعمل فقط بعد التحول إلى الأندروجينات القوية مثل التستوسترون و 5α dht . الغدد الزهمية في مناطق العد تبدي فعالية عالية لانزيم 5α reductase الذي يتواسط عملية التحويل السابقة، و هذا يقدم دعم إضافي لنظرية العضو الهدف ، كما هو معروف يوجد نوعين للأنزيم و النوع الأول هو المرتبط مع إفراز الزهم ، إن اختلاف مستوى التعبير عن هذا النوع من الأنزيم بين مناطق الجسم يمكن أن يفسر جزئياً تباين الشدة بينها و يعزز تأثير العضو الهدف. [58] أثناء مقاربة المريض مالم يبد المريض علامات فرط الاندروجين فلا داعي لطلب استقصاءات غدية صماوية. وحتى يتم توسيع الدراسة الغدية الصماوية لا بد من وجود مشعرات سريرية مثلاً:[59]

1. عد شديد ومفاجئ
2. عد معند على العلاج
3. نكس سريع وشديد بعد انتهاء العلاج الإيزوتريتينوئين
4. علامات فرط أندروجين كالشعرانية واضطراب الطمث
5. لا نمطية سريريا كالتوزع حول الفموي

لتفادي توسيع الدراسة عند عدم حاجتها، يجب أن تؤخذ قصة مرضية مفصلة مع فحص سريري شامل.

❖ العوامل الأخرى المؤثرة في العد:

❖ القوت DIET:

إن الدور المحتمل للقوت في إمراضية العد يبقى محط جدل [60]. يعتبر البعض أن أغذية معينة تشارك في أمراضية العد وشدته خاصة الشوكولا ودهن الخنزير والأغذية الغنية بالسكريات، [62] [61]ويؤدي تطبيق الحمية إلى نقص وزن ملحوظ، وهذا يؤدي إلى نقص إفراز الزهم وتحسن الآفات ولكن لا يعتبر ذلك كمعالجة روتينية.[63]

❖ التفاقم قبيل الطمث PRE MENSTRUAL EXACERBATION:

يتفاقم العد لدى حوالي 70% من النساء قبل الدورة الطمثية ب 2-7 أيام [64] ، وإن الاختلاف في إفراز الزهم خلال الدورة الطمثية غير كاف لتفسير هذا التفاقم، ومن المحتمل أن يعود ذلك إلى التميه في الظهارة الزهمية الشعرية، كما أن التبدلات الهرمونية قبل الطمث تلعب دوراً مهماً، حيث تبين أن للأستروجين والبروجسترون معاً تأثيرات مضادة للالتهاب، ومن الملاحظ أن اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الأستروجين عن الطبيعي، والذي يؤدي لزيادة مستويات الأندروجين وبالتالي اشتداد العد [65] [66].

❖ الحمل والإرضاع LACTATION AND PREGNANCY:

يتفاقم العد الشائع خلال الحمل بسبب زيادة فعالية الغدد الزهمية. وقد اعتقد أن هناك عامل منبه لإفراز الزهم يأتي من النخامى أكثر من المشيمة، ويستمر النشاط الزهمي بعد الولادة عن طريق تنبيه هرمون البرولاكتين في فترة الإرضاع، حيث تزداد الآفات العدية بعد الولادة، وفي كثير من الأحيان تزداد شدة العد بعد إيقاف موانع الحمل الفموية.[59] [67] [39]

❖ التعرق SWEATING:

أكثر من 15% من مرضى العد يلاحظون أن التعرق يسبب تفاقماً في آفاتهم خاصة إذا كان هؤلاء يعيشون، أو يعملون في مناخ رطب حار. [68]

❖ الأشعة فوق البنفسجية ULTRA VIOLET RADIATION:

تؤدي أشعة الشمس الطبيعية عادة إلى تحسن في العد، حيث شهدت الفصول الباردة زيادة في العد والدافئة تحسناً فيه. ومن غير المعروف أطوال الموجات التي تعطي التأثير الأفضل. تعود فائدة الأشعة إلى التأثير الخادع الناجم عن الحمامى والتصبغ، وإلى تأثيراتها القاتلة للجراثيم فلل UVB تأثيرمخربة للبروبيونية العدية في الزجاج .[70] [69]

❖ الشدة النفسية STRESS:

يفرز الجسم هرمونات خلال الشدة مثل الكورتيزول والأندروجين الذين يحرضان إنتاج الزهم مما يؤدي إلى اشتداد العد.[72] [71]

كما يذكر أن العد بحد ذاته يسبب شدة للمصاب وهذا يرى بشكل واضح عند الفتيات المصابات بالعد التسحجي. [74] [73]

❖ التدخين SMOKING:

قد يكون لبعض مكونات السجائر كالنيكوتين تأثير مضاد للالتهاب، وقد يعود تحسن العد للتأثيرات المقبضة الوعائية للتدخين.[75]

التظاهرات السريرية

CLINICAL MANIFESTATION

يمثل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة، وبدرجة أقل الظهر والصدر والكتفين. يتميز المرض بوجود أشكال سريرية متعددة تكون موجودة عند نفس المريض، على الرغم من تواجد شكل معين قد يكون مسيطر، قد تكون الآفات التهابية، أو غير التهابية. [76]

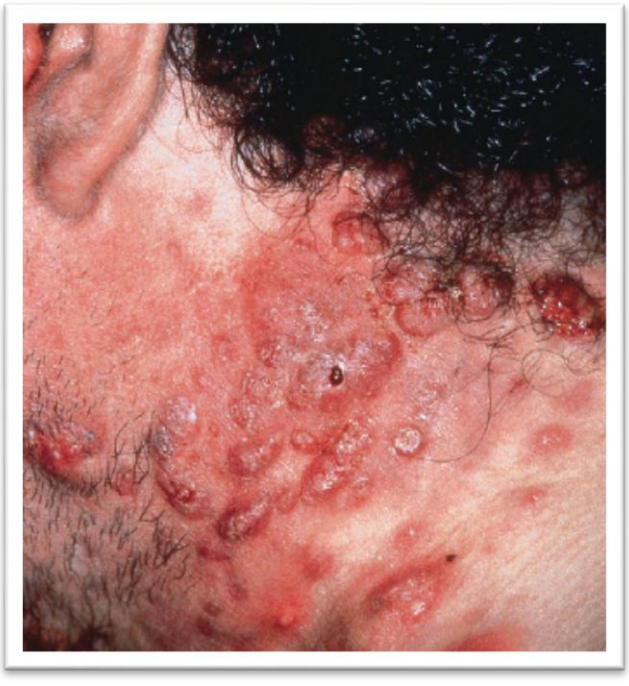
تتضمن الآفات غير الالتهابية الزؤانات التي تكون مفتوحة ذات رؤوس سوداء، أو مغلقة ذات رؤوس بيضاء. تظهر الزؤانة المفتوحة كآفة مسطحة أو مرتفعة قليلاً، مع وجود مركز أسود من اللبيد والكيراتين، أما الزؤان المغلق فيظهر على شكل حطاطات صغيرة مرتفعة قليلاً بلون شاحب وقد تصعب رؤيته، ويساعد شد الجلد في إظهار الآفات. قد يشكل الزؤان المغلق طليعة فعالة لآفات التهابية كبيرة لذلك يعتبر ذو أهمية سريرية. [1] [77] [59]

الصورة رقم 1.
زؤان في منتصف الوجه والذي يتماشى مع انذار سيء عندما يظهر باكرا في سير المرض.

أما الآفات الالتهابية فإنها تضم: حطاطات صغيرة مع هالة حمامية محيطة – بثرات – عقيدات وقد تكون متموجة وكبيرة، وتشكل بعض العقيدات الكبيرة كيسات وتشكل مايعرف بالعد العقيدي الكيسي الذي يستخدم لوصف حالات التهابية شديدة، ويعتمد تشكل الحطاطة أو البثرة أو العقيدة على امتداد، وتوضع الارتشاح الالتهابي في الأدمة. [59]

الصورة رقم 2.
عد بالوجه لاحظ الآفات الالتهابية وغير الالتهابية.

ترتشح العقيدات عميقاً في الأدمة، وإذا أصبحت نازة أو نزفية فإنها قد تصبح مشوهة، قد تمتد العقيدات فوق مناطق صغيرة، وقد تصل إلى عدة سنتمترات، وقد تكون عميقة لدرجة أن السطح المصاب يبدو صغيراً. يمكن أن تتشكل جيوب بين العقيدات، وتؤدي إلى تأثيرات جانبية مخربة، وقد تكون هذه الآفات مؤلمة جداً. يعد العد العقيدي عادةً مظهراً للعد المكبب الذي يتصف بعد شديد خاصة على الجذع وتحدث فيه ندبات تالية للالتهاب.[1] [59]



الصورة رقم 3.
عد كيسي شديد. هذا الشكل يعالج بشك أفضل بالبداية بجرعة صغيرة من الأيزوتريتينوين لتفادى الارتكاس العكسى و الاشتداد.

❖ يظهر الفحص الجيد للمناطق المصابة بالعد وجود ندبات مختلفة الشدة عند أكثر من 90% من المرضى المراجعين للأطباء، ولكن الندبات الهامة تحدث عند 22% من المصابين بالعد. يشكل التندب اختلاطاً للعد الالتهابي وغير الالتهابي وهناك عدة أنماط لندبات العد وتشمل:[59] [78]

الصورة رقم 4 .
ندب من نمط ice pick تالية للعد.

1. Ice pick: تكون ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد.
2. Rolling: تكون قليلة العمق وعريضة.
3. Boxcar: ندبات عريضة وواضحة الحدود، ولها نفس العرض في العمق والسطح.
4. Hypertrophic: ضخامية أكثر ماتحدث على الجذع.
5. Anetoderma: ضمورية.

تقريباً كل آفات العد تترك حمامي بقعية مؤقتة بعد شفائها، أما في أنماط الجلد الأغمق فيشاهد فرط تصبغ بعد التهابي يستمر لأشهر بعد زوال الآفة.[79]

الأنماط الفرعية من العد الشائع:

عد الوليد NEONATAL ACNE:

يصاب حوالي 20% من الولدان بعمر الوليد، ويتظاهر عادةً بعمر أسبوعين ويتراجع بشكل عفوي خلال ثلاثة أشهر، يكون على شكل حطاطات صغيرة ملتهبة على الوجه دون تشكل الزؤان. قد تلعب الملاسيزيا Malassezia Sympodialis دور في الآلية الإمراضية حيث ظهر تحسن عند تطبيق الكيتوكونازول. [1] [59]

عد الرضيع INFANTILE ACNE:

يحدث بعمر (3-6) أشهر، وهو أقل شيوعاً من عد الوليد، ويتظاهر بحدوث زؤان مغلق ومفتوح وحطاطات وبثرات وعقيدات قد تترك ندبات بعد شفائها، تتركز الآفات على الوجنتين. يصيب الذكور أكثر من الإناث، ويعتقد أنه ناجم عن تنبيه الغدة الكظرية بالمواد المنتقلة عبر المشيمة، ومعظم المصابين لديهم ارتفاع عابر في مستوى الDHEA الذي تفرزه غدة الكظر. تتراجع الآفات بين عمر 1-2 سنة.[59] [59] [80]

الصورة رقم 5 .
عد الرضيع . (A) **حطاطات بثرية.** (B) **اندماج لحطاطات بثرية و كيسات التهابية**

العد المكبب ACNE CONGLOBATE:

يعد شكل شديد من العد العقيدي، أكثر شيوعاً عند الذكور المراهقين، لكن قد يحدث في كلا الجنسين وقد يحدث عند البالغين، يتميز بوجود عد التهابي شديد مكون من زؤانات، حطاطات وبثرات، عقيدات، ويحدث الالتئام عادةً مع تندب شديد وتشكل جدرات. تتوضع الآفات على الظهر والإليتين والصدر وبدرجة أقل على البطن والكتفين والعنق والوجه والفخذ. يكون الزؤان فيه على شكل فتحات متعددة وتكون الآفات الالتهابية كبيرة نازة تخرج منها مادة كريهة الرائحة، مصلية قيحية أو مخاطية. التدبير صعب ومعقد يشمل التدبير الجراحي، الصادات الحيوية، الإيزوتريتينوئين بجرعات عالية مع الكورتيزون كعلاج مشارك او سابق للإيزوتريتينوئين. [59] [1]

العد الخاطف ACNE FULMINANS:

ويدعى بالعد التقرحي الحموي الحاد، وهو الشكل الأكثر شدة من العد العقيدي ويترافق مع أعراض جهازية حيث يعتبر كمرض مناعي جهازي المستضد الأساسي فيه هو مستضد البروبيونية العدية.

يتميز هذا النمط بظهور مفاجئ لآفات التهابية كبيرة ممضة على الظهر والصدر تصبح متقرحة بسرعة وتشكل ندبات عند الالتئام، عادةً مايحدث عند الذكور الشباب، ويترافق بارتفاع حرارة وآلام عضلية ومفصلية، كما يترافق مع دعث ونقص وزن وقمه، لا يصاب الوجه عادةً.[59]

يتم التدبير بإعطاء ستيروئيد جهازي كالبريدنيزولون ،أو حقن الستيروئيد ضمن الآفة، ويعد الإيزوتريتينوئين فعالاً ولكن يجب أن يعطى مع البريدنيزولون.[81]

الصورة رقم 6 .
العد الخاطف .حطاطات التهابية طرية مع و لويحات و تآكلات و نز و تشكلات حبيبومية.

❖ العد التسحجي ACNE EXCORIATE:

أكثر شيوعاً عند الإناث، ويندرج هذا الشكل تحت التهاب الجلد الصنعي. تستخدم المعالجة النفسية بمضادات الاكتئاب في تدبيره.[83] [82] [1]

❖ العد مع وذمة في الوجه ACNE WITH FACIAL EDEMA :

يعرف أيضاً بمرض Morbihan. هو شكل نادر للعد الشائع، يترافق مع وذمة التهابية مميزة على مستوى الثلث المتوسط للوجه. تكون شدة الوذمة متموجة دون وجود ميل للتراجع العفوي، وهي لا تستجيب لجرعات عالية من الصادات الحيوية ولكنها تستجيب عادة للإيزوتريتينوئين [59] [1] [84]

الصورة رقم 7 .
العد مع وذمة وجه. وذمة بالأنسجة الرخوة بمركز الوجه

العد الميكانيكي MECHANICAL ACNE

تحدث اندفاعات عدية الشكل بعد رض فيزيائي متكرر كالفرك، وقد تنجم عن الملابس كالحزام والمعدات الرياضية كخوذات كرة القدم وحزام الكتف، وسجلت إمكانية تحريضه بحبس الجلد بأشرطة شديدة الالتصاق. تسبب تلك العوامل اشتداد العد الموجود مسبقاً ومن غير المؤكد فيما إذا كانت تسبب عداً في الجلد غير المصاب. آلية العد الآلي غير واضحة، ومعظم المرضى لديهم ميل لتطور العد، قد يحدث بسبب التهاب جلد تخريشي في الجزء العلوي من القناة الشعرية الزهمية أو بسبب الرطوبة المفرطة عند ذلك الجزء. يعالج هذا الشكل من العد كعلاج العد عموماً. [59] [85]

العد المهني OCCUPATIONAL ACNE:

يحدث هذا العد في مناطق التماس مع الزيوت والقطران الخام، يمكن أن يظهر على الجلد المعرض آفات زؤانية واضحة، وأحياناً تظهر آفات التهابية صريحة لكنها تكون سطحية. تظهر الآفات خلال ستة أسابيع من التعرض في أي مكان تقريباً، وخاصة الفخذين وأسفل الذراعين. [86]

إن أشيع الزيوت المسببة للعد هي خلائط البارافين غير النقي والنفط الخام والقطران والزيوت المكررة. ويستخدم مصطلح عد الكلور ليصف حالات العد المهني الناجم عن الهيدروكربونات المكلورة. تتواجد الهيدروكربونات المكلورة في المركبات القاتلة للفطور والحشرات وفي المواد الحافظة للأخشاب. يصيب عد الكلور منطقة الفك السفلي والوجنة وخلف الصيوان بالإضافة إلى الإبط والصفن. [88] [87]

عد المزوقات ACNE COSMETIC:

إن العديد من مركبات التجميل تحرض تشكل الزؤان ، كما تعد المزوقات هي السبب الأساسي للعد عند النساء البالغات ، وتحرص شركات التجميل في الوقت الحالي على اختبار مواد التجميل قبل طرحها إلى الأسواق، فيما إذا كانت مولدة للزؤان أو لا ، ولذلك فإنه وباستثناء المركبات الزيتية كثيراً والسادة فإنه من غير الشائع أن تكون مواد التجميل العامل المسبب للعد.[59] [89]

❖ الطفوح العدية:

ACNEFORM ERUPTIONS

التهاب الأجربة الشعرية بالستيروئيدات STEROID FOLLICULITIS:

قد يحدث عند البالغين باكراً بعد أسبوعين من البدء بالستيروئيدات، ويمكن أن تحدث آفات مشابهة بعد تطبيق طويل الأمد للستيروئيدات الموضعية على الوجه. غير شائع عند الأطفال يختلف هذا النمط من العد بشكل واضح عن العد الشائع من حيث التوزع ونمط الآفات المشابهة، والتي تكون عادةً في نفس المرحلة التطورية، ومكونة من بثرات وحطاطات حمراء تتوضع بشكل رئيسي على مستوى الجذع والكتفين وأعلى الذراعين مع إصابة أقل للوجه، ومن غير الشائع حدوث زؤانات أو كيسات أو ندب، وقد يحدث فرط تصبغ تالي للالتهاب.[91] [90]

العد الدوائي DRUG INDUCED ACNE:

قد تنجم اندفاعات عدية الشكل مشابهة للعد الستيروئيدي بسبب استخدام بعض الأدوية. تحرض المركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم اندفاعات عدية الشكل، ومن الأدوية المسببة كذلك الأدوية المسكنة والمقشعة وأدوية الزكام، المركنات، المواد الظليلة، عدد من المعادن والفيتامينات كالفيتامينB [92]، إضافة إلى مثبطات مستقبل عامل النمو البشروي المستخدمة بشكل بدئي لعلاج سرطان الرئة والثدي والكولون، ومن الأمثلة Cetuximab-Erlotinib-Tratuzumab [91] [93] [94].

التهاب الأجربة بالجراثيم سلبية الغرام

GRAM NEGATIVE FOLLICULITIS:

يمكن أن يحدث التهاب الأجربة بسلبيات الغرام عند المرضى الذين كانت لديهم إصابة سابقة بالعد الشائع معالجة بالصادات الحيوية، ولفترة طويلة، وبصورة خاصة بالتتراسيكلينات ، تسوء بعدها الإصابة ويتظاهر التهاب الأجربة بسلبيات الغرام إما على شكل اندفاعات حطاطية بثرية متركزة حول الأنف، أو على شكل عقيدات عميقة التوضع. تكشف عينات الزرع الإنتيروباكتر، الكليبسيلا [95] ، أو الإيشريشيا من الاندفاعات الحطاطية البثرية، أو المتقلبات من العقيدات .يجب استخدام الصادات الحيوية التي تغطي سلبيات الغرام في العلاج، أما الحالات المعندة فتستجيب للعلاج بالإيزوتريتينوئين مدة 4-5 أشهر.[97] [96]

العد المداري TROPICAL ACNE:

قد يشتد العد الشائع، وقد يتطور التهاب أجربة في المناخ المداري. تتوضع الآفات بشكل رئيسي على مستوى الجذع والإليتين. تأخذ الآفات شكل عقيدات عميقة التهابية مع مناطق نازة تقلد العد المكبب. يشيع هذا الاضطراب عند عمال الأفران وحشود الجيش الذين يقضون خدمتهم في مناخ مداري. [1] [59]

عد الصيف AESTIVALS ACNE:

آفات حطاطية حمراء وحيدة الشكل ومتعددة تظهر بعد التعرض للشمس على الكتفين، والذراع والعنق والصدر.

لا تشكل الزؤانات جزءاً من الصورة السريرية، وقد حدثت معظم الحالات عند النساء بعمر 20-30 سنة في جنوب أوروبا وسميت عد مالوركا.[98]

عد الأشعة RADIATION ACNE :

أبرزها المران العقيدي الكيسي Faver Racoucho، وهو عبارة هن لويحات ضمورية صفراء مرصعة بزؤانات مفتوحة، مع مران جلدي عقيدي وكيسات، يتوزع بشكل متناظر على المناطق الصدغية وحول الحجاج.[100] [99]

❖ الشذوذات الغدية المترافقة مع العد:

أهمها: متلازمة المبيض متعدد الكيسات :

تحدث بنسبة 3-6% وتتميز بعدم وجود إباضة بشكل متكرر، أو عدم وجودها مطلقاً، مع شذوذات بالدورة الطمثية، كيسات مبيضية، بدانة، خاصة أندروجينية، شعرانية، عد، شواك أسود. [101]

تتراوح قيمة التستسترون الكلي ما بين 150-200 نغ/ دل وتكون نسبة LH/FSH مرتفعة أكثر من اثنين.

يعتبر المبيض متعدد الكيسات هو الداء الغدي الصماوي الأكثر شيوعا [102] ، علماً أنه لا يوجد ترابط بين ظهور كيسات مبيضية و شدة العد. فرط تصنع الكظر الخلقي المتأخر الناجم عن عوز جزئي بأنزيم 21 hydroxylase يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند مريض لديه عد مستمر، من النادر مشاهدة عد معزول كتظاهرة لورم مفرز للاندروجين [103]. التحاليل الأولية التي يتم استقصاءها عند الشك بخلل هرموني هي

- *TOTAL TESTOSTERONE*
- *SHGB*
- *ANDROSTENDIONE*
- *DHEAS*
- *PROLACTIN*
- *FSH*
- *LH*

الوقت المثالي لإجراء التحاليل عند أنثى في سن النشاط التناسلي، هو باكراً خلال الأيام الثلاثة الأولى من الدورة الطمثية. وفي حال الشك بفرط تصنع الكظر الخلقي يتم طلب الكورتزول الصباحي و 17 a hydroxyprogesterone . إن الاختبار الماسح للأندروجين الكظري هو DHEAS، علماً أن مستويات أعلى من 21.7 ميكرومول في اللتر تشير إلى ورم كظري، و المستويات الاخفض بين 10.8 و 21.7 قد تشير إلى فرط تنسج كظري خلقي، و التي غالباً تترافق مع زيادة بسيطة بالكورتزول المصلي مع مستويات 17 a hydroxyl progesterone فوق 12.8 ميكرومول في اللتر . و لتقييم الاندروجين المبيضي يطلب التستوسترون الكلي، علماً ان النسبة بين lh : fsh ليست مرتفعة دوماً عند مرضى المبيض متعدد الكيسات. أخيراً إن مستويات هرمون النمو المرتفعة عند مرضى ضخامة النهايات تترافق معع فرط إفراز الزهم و على النقيض فقد هرمون النمو يسبب نقص إفراز الزهم و بالتالي لا يطور هؤلاء المرض عد شائع عادة.[59]

التشريح المرضي

PATHOLOGY

ينتج عن عملية تشكل الزؤان توسع ورقة في جدار الظهارة القمعي، تتكون لمعة الجريب من سدادة من خلايا مقرنة، وعمود زهمي ينشأ من الغدد الزهمية المرافقة، ويحوي مادة زهمية وعضيات دقيقة. تزول المواد الشحمية في العمود الزهمي باستخدام مذيبات الشحوم أثناء عمليات التحضير النسجي.

تكون فتحة الجريب في الزؤان المغلق أكبر أو أصغر من الطبيعي، أما في الزؤان المفتوح تؤدي العمليات الحادثة إلى توسع فوهة الجريب.

توجد في كلا نمطي الزؤان رشاحة خفيفة من خلايا وحيدة النوى حول الأوعية في الأدمة الحليمية المجاورة ، وتتشكل الآفات الالتهابية عندما يحدث ضعف في جدار الجريب، ويؤدي ذلك الضعف إلى تمزق جدار الجريب ، وإطلاق محتوياته إلى الأدمة، مما يؤدي إلى تراكم العدلات وزيادة التفاعل الالتهابي. إذا كان تمزق الجريب سطحياً فإن ذلك يؤدي إلى تشكل بثرة سريرياً، ولكن إذا حدث ذلك في الأدمة العميقة فعندها تتشكل عقيدة التهابية. تصبح الرشاحة الخلوية كثيفة جداً ومنتشرة في الأشكال الشديدة من العد (العقيدي والخاطف)، ويحدث نخر بالنسيج الضام وخراجات أدمية كبيرة [1] [16]

الصورة رقم 8 .
التشريح المرضي لزؤانة التهابية. لاحظ تمزق الوحدة الجريبية الزهمية.

التشخيص التفريقي :

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

يكون التشخيص السريري سهل عادة وبعتمد على وجود مزيج من الآفات: (زؤانات – حطاطات – بثرات – عقيدات) تتوضع على الوجه والصدر والظهر، ولكن قد يختلط مع مجموعة من الأمراض:[1] [59]

- حيث يدخل في التشخيص التفريقي مع العد الزؤاني الأمراض التالية:
  - الدخنيات
  - فرط تصنع الغدد الزهمية
  - المسام المتوسع لواينر
  - المران العقيدي الكيسي
- أما العد الالتهابي فيجب تفريقه عن الأمراض التالية:
  - العد الوردي: يحدث عادة بعمر أكبر (30-60) سنة ويتميز بغياب الزؤان وبأن الإصابة العينية شائعة فيه.
  - التهاب الجلد حول الفم.
- والحالات الأقل شيوعاً والتي تدخل بالتشخيص التفريقي مع العد الالتهابي هي:
  - التقرانات الجريبية.
  - التهاب الأجربة الكاذب الذقني.
  - التهاب الأجربة بسلبيات الغرام.
  - التهاب الأجربة بالوبيغاء البيضوية
  - التهاب الأجربة بالحمضات
  - الاندفاعات العدية في داء بهجت
  - الذأب الدخني الوجهي المنتشر
  - كما يجب تمييز عد الوليد عن الدخنية الحمراء عند الوليد.

.

تحديد درجة العد

ACNE GRADING

إن تقسيم العد إلى درجات مختلفة يفيد في تقييم شدة العد، وتقييم الاستجابة للمعالجة، وهناك طرق متعددة لتقييم العد الشائع، ويجب وقف أي معالجة قبل إجراء التقييم بثلاثة أشهر في الدراسات المثالية، ولكن ذلك مستحيل في الممارسة العملية. ومن أهم الطرق المذكورة:

- طريقة تحديد الدرجة THE GRADING TECHNIQUE:

تسمى طريقة LEEDSوتم نشرها عام 1984 وتعتمد في تحديد شدة العد على عدد وامتداد وطبيعة الآفات العدية، وتقوم هذه الطريقة على إجراء تقييم إجمالي لشدة العد في منطقة معينة، وهي طريقة سريعة للاستخدام في العيادات. يتم تقييم المرضى في غرفة مضاءة بضوء سقف متألق ويقيم المرضى تحت لمبة تألقية تبعد 30 سم عن المريض. ويتم تقييم المريض بالتأمل والجس، ويستغرق عادة تحديد الدرجة (30-60) ثانية فقط.

تتراوح شدة العد من 0 إلى 10 درجات:

1. حيث تقسم الشدة من 0-1 كل ربع درجة 0-0,25- 0,75
2. ثم كل نصف درجة حتى 3: 1,5- 2 – 2,5 – 3
3. ثم درجة كاملة إلى 10 ومع الخبرة يصبح الطبيب قادر على تقسيم الدرجات من 3-10 كل نصف درجة.

- تمثل الدرجات 0,25 – 0,75 العد الفيزيلوجي (العد الأصغري minor acne) ويشمل بعض الزؤانات والحطاطات البسيطة غير الالتهابية.
- ومن 1 – 1,5 العد الخفيف Mildويشمل زؤانات، حطاطات، وبعض البثرات
- ومن 1,75 – 3 العد المتوسط Moderate وتسيطر فيه البثرات والحطاطات الالتهابية الكبيرة الواضحة مع امتداد أكبر للآفات.
- أما أكثر من 3 فيعتبر عد شديد severe ويشمل العقيدات والكيسات والخراجات مع تشكل ندب منتشرة .

يتم تحديد درجات العد لثلاث مناطق هي الوجه والظهر والصدر.[105] [104]

- طريقة العد THE COUNTING TECHNIQUE:

يتم الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيدة، ويكون المريض جالساً بشكل مريح، بحيث يمكن للفاحص أن يتحرك حول المريض بسهولة ليعد كل المناطق المصابة.

تقسم الآفات إلى آفات غير التهابية (الزؤانات المغلقة والمفتوحة)، وإلى آفات التهابية (حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات).

يعد جس الآفات ضرورياً لأن بعض اللطخات تبدو كأنها عقيدات ولكنها تظهر بالجس أنها غير عميقة على الإطلاق، وقد تكون مرئية بصعوبة، ومع ذلك يتم الشعور بها عميقة بالجس. [106] [107]

استخدم هذه الطريقة العديد من الباحثين، وفي عام 2008 قام Hayashi وزملاؤه باستخدام هذه الطريقة، وقاموا بتقييم شدة العد للآفات الزؤانية والالتهابية كلاً على حدة وفي جانب واحد من الوجه، وصنفوا العد حسب عدد الآفات إلى أربع درجات:[108]

درجة I: من 1-5 آفات: خفيف.

درجة II: من 6-20 آفة: متوسط.

درجة III: من 21-50 آفة: شديد.

درجة IV: أكثر من 50 آفة: شديد جداً.

- طريقة GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM(GAGS):

يقسم الوجه والصدر والظهر بهذه الطريقة إلى 6 مناطق (الجبهة –الخدين-الأنف – الذقن – الصدر – الظهر)، ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول(1): [110] [109] [111]

المنطقة	العامل F
الجبهة	2
الخد الأيمن	2
الخد الأيسر	2
الأنف	1
الذقن	1
الصدر وأعلى الظهر	3

جدول (1) مقياس Global acne grading system .

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة S:

0: لايوجد آفات

1: زؤانات .

2: حطاطات

3: بثرات.

4: عقيدات.

النتيجة لكل منطقة على حدا = ال شدةS(0-4) * العامل F

النيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف: إذا كانت النتيجة بين 1-18

متوسط: إذا كانت النتيجة بين 19-30

شديد: إذا كانت النتيجة بين 31-38

شديد جداً: إذا كانت النتيجة أكبر من 39

المعالجة

TREATMENT

يعتمد تقييم العد ووصف العلاج المناسب على القصة المرضية وشدة العد ونمط الآفات والتأثيرات النفسية للمرض.

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية.

- العلاج الموضعي :

1- الغسولات الحاوية على السالسيليك أسيد.[113] [112]

2- الأزيليك أسيد: وهو حمض ثنائي الكربوكسيل، وهو متوفر بشكل كريم موضعي بتركيز 20% وجل بتركيز 15%. ويعد فعال في علاج العد الالتهابي والزؤاني، حيث يؤثر على عدد ووظيفة الجراثيم البروبيونية العدية، كما يملك تأثيراً حالاً للقرنين، كما يخفف من فرط التصبغ التالي للالتهاب نتيجة تأثيره المثبط للتيروزيناز، وهو آمن خلال الحمل. [114]

3- **<u>البنزويل بيروكسيد</u>**: من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً ومن أكثرها فعالية. هو فعال كعامل مضاد للجراثيم حيث ينقص من الجراثيم البروبيونية العدية ويمنع تكاثرها، ويسبب نقصاً في حلمهة الغليسريدات الثلاثية TG، وينقص بالتالي FFA بنسبة 50-60% خلال أسبوعين من العلاج، قد يسبب البنزويل بيروكسيد جفاف وتخريش والتهاب جلد بالتماس بنسبة 1-3%. إن الجراثيم غير قادرة على إحداث مقاومة على البنزويل بيروكسيد، وهذا يجعله العامل المثالي للعلاج المتشارك.[115]

يوجد البنزويل بيروكسيد بعدة أشكال دوائية، و عدة تراكيز تتراوح بين 2.5 -5-10 % إما كمعالجة وحيدة أو كمشاركة مع مركبات أخرى مثل imidazole,hydroxyquinolone,glycolic acid,zinc lactate,adapalene . [116] البنزويل بيروكسيد مضاد جرثومي قوي، و يخرب و بسرعة جراثيم البروبيونية العدية السطحية، و القنوية و كذلك يخرب الخمائر. يعتبر مركب البنزويل بيروكسيد محباً للدسم مما يسمح له بالنفاذ السريع إلى القناة الجريبية الزهمية، حالما يطبق المركب على الجلد فإنه يتحلل إلى جذور أكسجين حرة تملك فعالية عالة مضادة للجراثيم. يملك البنزويل بيروكسيد فعالية مضادة للالتهاب ، و ايضاً فعالية ضعيفة حالة للزؤان، و في العديد من الدراسات تبين فعالية المركب في إنقاص الآفات الالتهابية، و غير الالتهابية عبر انقاص التقرن القنوي. لا يتدخل البنزويل بيروكسيد في انتاج الزهم.[117] العديد من الدراسات بينت فائدة إضافة البنزويل بيروكسيد، و الصادات الموضعية مثل , clindamycin erythromycin, metronidazole حيث تحققت فعالية أعلى على نوعي الاندفاعات العدية.[118] واحدة من الدراسات العشوائية المضبوطة بينت أن فعالية البنزويل بيروكسيد بتركيز 5% كانت توازي التتراسيكلين و المينوسيكلين الجهازي في علاج العد الخفيف و المتوسط. غسولات البنزويل بيروكسيد 6-10% تستخدم مع العلاج بالصادات الجهازية كمناورة علاجية لتجنب تطوير مقاومة على الصادات. تبقى الآثار الجانبية

للدواء مثل التخريش و الحمامى و التهاب الجلد التماسي و التقشر و جفاف الجلد عائقاً أمام استخدام التراكيز العالية.[119]

4- الصادات الموضعية: تستخدم في علاج العد الالتهابي وأكثرها شيوعاً الحاوية على الإريترومايسين والكليندامايسين [120]. ولكن سجل حدوث زيادة في المقاومة الجرثومية على الصادات ولذلك فإن المشاركة مع البنزويل بيروكسيد يخفف من المقاومة على الصادات وأفضل من العلاج الوحيد. [121]

5- الريتينوئيدات الموضعية: هي عوامل حالة للزوان وتعاكس وتقلل من التقران الجرابي المتبدل. قد تكون هذه العوامل مخرشة ويزداد تأثيرها المخرش عند الانتقال من استخدام الكريمات إلى شكل الهلام، أو المحلول، ويكن تخفيف التأثير المخرش عن طريق التطبيق المتناوب للدواء خلال الأسابيع الأولى للعلاج. ويجب الانتباه لمسألة التعرض للشمس بسبب نقصان سماكة الطبقة المتقرنة الذي تسببه الريتينوئيدات.[122]

إن التريتينوئين Tretinoin هو ريتينوئيد موضعي جيل أول، ويرتبط بمستقبل RARS وله خواص حالة للزوان ومضادة للالتهاب، أما الأدابالين Adapalene والتازاروتين Tazarotene فهما جيل ثالث للريتينوئيدات وهما أكثر فعالية من ريتينوئيدات الجيل الأول وأقل إحداثاً للآثار الجانبية.[123]

حمض الريتينوئك retinoic acid موجود بتراكيز موضعية تتراوح بين 0.01-0.05 % و الأشكال الدوائية الحديثة المعتمدة على تقنية microsponge أقل إحداثاً للتخريش من الأشكال التقليدية. مركبات الريتينوئيد من الجيل الثاني و أهمها isotretinoin 0.05% كهلام مماثل للبنزويل بيروكسيد في الفعالية كما بينت إحدى الدراسات. مركب الجيل الثالث من الريتينوئيدات و هو Adapalene 0.1% له تأثير سريع مضاد للالتهاب. و حالياً يتم تجريب مركب Tazaroene موضعياً في علاج العد.[124]

تقوم الريتينوئيدات عموما و Adapalene خصوصاً بإنقاص النمو و االتطور غير الطبيعي للخلايا الكيراتينية في قناة الوحدة الجريبية الزهمية. إن عكس عملية التقرن في قناة الجريب يقود إلى فتح الجريب. كما تثبط تطور الزوان، و الآفات غير الالتهابية مما يقلل من الشروط اللاهوائية الملائمة لنمو البروبيونية العدية كمحيط حيوي مجهري مناسب لتطوير العملية الالتهابية. إضافة لذلك تبين أن الريتينوئيدات الحديثة تثبط عملية تمزق الزوان . يرتبط Adapalene بشكل انتقائي مع مستقبلات الريتينوئيدات النووية من نمطي RAR A , RAR B . يملك مركب Adapalene دوراً مضاداً للالتهاب خاصة تجاه اللوكتريينات. و في الزجاج أظهرت التجارب أنه يقوم بخفض التعبير عن Tlr2 مما يجعل تأثيراته في صلب الآلية المرضية للتطور الآفات العدية. يتفوق مركب Adapalene عن الريتينوئيدات الأقدم بثباتيته الضوئية و إمكانية مزجه مع مركب البنزويل بيروكسيد في محضر دوائي واحد دون أن يفقد فعاليته، كما يتفوق عليها بقلة الآثار الجانبية مما يجعل معدل الفائدة إلى الخطر لصالح ال Adapalene بالمقارنة مع Tretinoin .

الآثار الجانبية الرئيسية للريتينوئيدات الموضعية هي التخريش و الحمامى، و هي معتمدة على الجرعة الأمر الذي يحد من استخدام التراكيز العالية، علماً أن الريتينوئيدات من المركبات التي تتوافق فيها الفعالية مع زيادة الجرعة.

يعد مركب Adapalene مشتق صنعي لحمض النافتويك naphtoic acid مع فعالية ريتينوئيدية, اسمه الكيميائي 6-[3-(1-adamantyl)-4-methoxyphenyl]-2-naphthoic acid . شكله الأولي بودرة بيضاء تنحل في مركب tetrahydrofuran، و تنحل بشكل بسيط في الإيثانول، و عملياً غير منحلة في الماء. الصيغة الكيميائية c28h28o3 و الوزن الجزيئي 412.52. بعض صفاته الكيميائية مشابهة للتريتنوين لكنه أكثر ثباتية، و أكثر إلفة للدسم، و لذلك يحقق تراكيزاً عالية في الوحدة الريبية الزهمية. إضافة لذلك يملك إلفة اعلى لمستقبلات حمض الريتينوئيك RAR من النمطين γ, α خلافاً للتريتينوين. علماً أن مستقبلات البشرة من نمط γ . لاحقاً المعقد بين الأدابالين و مستقبل حمض الريتينوئيك يرتبط مع مستقبل الريتينوئيد من النمط x (RXR)، و هذا يعدل النسخ الجيني عبر الارتباط مع مناطق ربط خاصة على شريط DNA .[125]

يعدل الادابالين التقرن الخلوي و العملية الالتهابية، و هذه الفعالية المضادة للالتهاب ناجمة عن تثبيط فعالية الليبو اوكسيجيناز. الامتصاص عبر الجلد منخفض جداً، و حالما يخترق المركب الطبقة المتقرنة يحتبس ضمن البشرة، و الجريبات الشعرية. أثر بسيط جداً يمكن كشفه في بلازما المريض 25 ng/ml بعد التطبيق المزمن. الاطراح صفراوي لتلك الكميات. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الحمامى و التقشر و الجفاف و حس الحرقة. [59] [126]

لمحة عن تاريخ استخدام الاداباين في معالجة العد

Cunliffe et al 1997 : قارن بين الادابالين و التريتينوين، حيث وجد أن الادابابين حقق نقصاً أكبر في عدد الآفات غير الالتهابية، و مستوى فعالية متشابه في الآفات الالتهابية.

Ioannides et al 2002 : قارن بين الدابالين و الايزوتريتينوئين الموضعيين حيث كان الادابالين أكثر تحملاً و أفضل فعالية.

Geunther 2003 : قارن بين التازاروتين و الادابالين حيث كان لهما نفس الفعالية، و نفس مستوى التحمل.

Nascimento et al 2003 : قارن بين البنزويل بيروكسيد، و الادابالين حيث تفوق البنزويل بيروكسيد على الادابالين بالفعالية مع مستوى أمان متماثل.

Thiboutot et al 2005 : قارن بين الدوكسيسكلين الجهازي وحيداً، و بالمشاركة مع الادابالين حيث حققت المشاركة سرعة أكبر و فعالية أقوى.

Thiboutot et al 2006 : قارن بين الأدابالين و سواغ خال من المادة العالة كعلاج صيانة بعد فترة علاج بمشاركة بين الدوكسسكلين و الادابالين، حيث أظهرت الدراسة فائدة الأدابالين كعلاج صيانة أمن و فعال.

Thiboutot et al 2006 : في دراسة عشوائية ثنائية التعمية، و متعددة المراكز أثبت فائدة رفع تركيز الادابالين للوصول لنتائج علاجية أفضل.

❖ العلاجات الجهازية:

✓ الصادات الحيوية: Antibiotics:

1. التتراسيكلينات: إن العلاج الفموي بالتتراسيكلين لا يبدل في إنتاج الزهم، لكنه ينقص تركيز الحموض الدسمة الحرة، كذلك سجل نقص في تركيز الحموض الدسمة الحرة مع الإريترومايسين، الكليندامايسين، المينوسيكلين. وإن تركيز الحموض الدسمة الحرة يعبر عن الفعالية الاستقلابية للجراثيم البروبيونية العدية ونحتاج عدة أسابيع حتى ينخفض تركيزها [127]. كذلك يعمل التتراسيكلين من خلال إنقاص عدد الجراثيم البروبيونية العدية. يستخدم التتراسيكلين بعيار مبدئي 500 – 1000 ملغ/ اليوم وقد نصل لجرعة 3,5 غ/ يوم في حالات العد الشديد [128]، ويجب أن يؤخذ على معدة فارغة (قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص) مع مراقبة خمائر الكبد أما الدوكسيسكلين والمينوسيكلين تؤخذ مع الطعام دون أن ينقص ذلك من امتصاصها. [129] يعطى الدوكسيسيكلين بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً، وإن التأثير الجانبي الرئيسي هو إحداثه لتفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي. [130] يعطى المينوسيكلين بجرعة 100-200 ملغ / يوم [131] ، ويسبب المينوسيكلين تصبغ بلون أزرق رمادي في ندبات العد بالإضافة للأغشية المخاطية والصلبة وأمام الظنبوب ويتعلق هذا التأثير بالجرعة ومدة العلاج . كما يحرض المينوسيكلين التهاب كبد مناعي ذاتي ومتلازمة شبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية SLE. [133] [132]

2. **الماكروليدات:** الأريترومايسين : يستخدم بجرعة 1000 مغ يوميا [134]يعتبر من أسلم الأدوية خلال فترة الحمل والإرضاع [135]، كذلك عند وجود صعوبة في تناول التتراسيكلين على معدة فارغة يمكن استبداله بالإريترومايسين ، ولكن وجود مقاومة للبروبيونية العدية عليه حد من استعماله . [136] الأزيترومايسين : يمتاز عن الأريترومايسين بامتصاصه الهضمي السريع وانتشاره الكبير ضمن الأنسجة حيث يمكنه تركيزه الكبير ضمن البالعات من الوصول إلى موقع الخمج [137]، حيث يكون تركيزه في النسيج أعلى بخمسين مرة من تركيزه المصلي . يعطى كجرعة وحيدة يومياً حيث يمتاز بنصف عمره الطويل [138] [139]، سجل حديثاً استخدامه في علاج العد الشائع بجرعة 250-500 فموياً ثلاث مرات أسبوعياً وكذلك يوجد بروتوكولات عديدة لإعطائه في علاج العد [140] [141]، إن التأثير الجانبي الرئيسي للأزيترومايسين هو الإنزعاج المعدي والإسهال .[142]
3. ومن الصادات الأخرى الفعالة في علاج العد نذكر الكليندامايسين الذي يسبب التهاب كولون غشائي كاذب قد حد من استخدامه [143] . كما يستخدم الباكتريم TMP+SM في علاج العد الشديد وإن الحدوث العالي للارتكاسات التحسسية حد كثيراً من استعماله. [144]

- يجب التفكير بالمقاومة على الصادات إذا لم يستفد المريض على العلاج بالصادات الحيوية (الماكروليد والتتراسيكلين) لمدة 6 أسابيع . سجلت في أوروبا نسبة مقاومة 65%

وتكون أعلى على الأريترومايسين وأقل على التتراسيكلين والمينوسيكلين والدوكسيسيكلين ، وإن أقل درجة مقاومة سجلت على المينوسيكلين .[136]

✓ المعالجة الهرمونية

1. مانعات الحمل الفموية :

هناك مانعا حمل وافقت عليهما الFDA لعلاج العد الشائع:

الأول : Ortho-tri-cyclen : مانع حمل ثلاثي الطور مؤلف من نورجستيمات إيتينيل إستراديول Norgestimate ethyl estradiol بجرعة 35 ملغ .

الثاني : Estrostep : مؤلف من جرعة متدرجة من الإيتينيل إستراديول 20-35 ملغ مع نوراإيتيدرون أسيتات . [145]

2. مضادات الأندروجين :

- السيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate: مضاد أندروجيني بروجستيني يحصر مستقبل الأندروجين ، ويتشارك مع الإيتينيل إستراديول في علاج العد . [146]
- السبيرونولاكتون :spironolactone : حاصر لمستقبل الأندروجين ومثبط ل5 ألفا ريدوكتاز ، يعطى بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً حيث ينقص من إنتاج الزهم ويحسن من أعراض العد. ومن تأثيراته الجانبية : ارتفاع بوتاسيوم الدم، اضطراب طمث، صداع،تعب، ألم بالثدي، تأنيث عند الأجنة الذكور. [148] [147]
- الفلوتاميد Flutamide: حاصر لمستقبلات الأندروجين يستخدم بجرعة 250 ملغ مرتين يومياً بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية لعلاج العد أو الشعرانية عند الإناث [149] ، يجب مراقبة خمائر الكبد أثناء العلاج وكذلك الشحوم حيث سجل ارتفاع شحوم مرافق كما يجب تجنبه أثناء الحمل بسبب تأثيره المشوه. [150] [151]

❖ الكورتيكوستيروئيدات:

يكون استخدامها محصوراً بالمرضى شديدي الإصابة [152] ، وتستعمل غالباً فموياً مع العلاج بالإيزوتريتينوئين لمنع أي فوعة للمرض في بداية العلاج به في العد الالتهابي الشديد والخاطف [153] . يجب أن يكون العلاج بالكورتيكوستيروئيدات قصير اللأمد لأن العلاج طويل الأمد قد يسبب عد ستيروئيدي . [154]

❖ الإيزوتريتينوئين

وهو من أكثر الأدوية فعالية في معالجة العد.[97]

❖ الريتينوئيدات الجهازية:

هي مشابهات للفيتامين A (retinol) وظيفياً وبنيوياً، لها تأثير على تكاثر[155] وتمايز الخلايا [156]، الجهاز المناعي[157] والتطور الجنيني من خلال تأثيرها المنظم لنسخ الجينات وذلك بوجود مستقبلات نووية داخل الخلايا الهدف. [158]

- الحرائك الدوائية:

لا يمكن اصطناع الفيتامين A في جسم الانسان لذا لا بد أن يؤخذ عن طريق الطعام.

الشكل الأساسي للفيتامين A الطعامي عند الإنسان هو استر الريتينيل retinyl ester، يتم هدركسلة إسترات الريتينيل في لمعة الأمعاء الدقيقة إلى ريتينول، الذي يمتص ويخزن في الكبد على شكل استر وخاصة بالميتات الريتينيل (retinel palmitate). عند تحرر الريتينول من مخازنه في الكبد ينتقل في المصل مرتبطاً بـــــ RBP البروتين الرابط للريتينول و transthyretin. داخل الخلية يتم تحول الريتينول إلى at. RA (الشكل الحيوي الفعلي الذي يرتبط بـــــ المستقبلات النووية). حيث يتم أكسدة الريتينول إلى Retinaldehyde (عكوس) ثم يتحول Retinaldehyde بشكل غير عكوس إلى Retinoic acid.

هذه الأشكال من الفيتامين A تؤثر في نمو الخلية، تمايزها، تثبط تشكل الورم ونمو الخلية الخبيثة، كما أن لها فعالية كمعدلة للمناعة وتتداخل في الترابط الخلوي.[160] [159]

- الامتصاص والتوزع:

تختلف الأجيال الثلاثة للريتينوئيدات في الفعالية العلاجية، التأثيرات الجانبية، والحرائك الدوائية.
يزداد التوافر الحيوي للريتينوئيدات عند تناولها مع الطعام.[162] [161]
تتركز الريتينوئيدات الصنعية في الكبد لكنها أقل ولوعاً من الفيتامين A في التخزين ضمن الخلايا الكبدية.
الإيزوتريتينوئين حلول بالماء لذا فهو قليل مايتوزع في النسج الشحمية وبالتالي لايمكن كشفه في المصل خلال شهر بعد إيقاف العلاج.[163]

- الاستقلاب والإطراح:

يتم استقلاب الريتينوئيدات في الكبد خاصة، حيث يتم أكسدتها وتقصير السلسلة إلى منتجات غير فعالة ولوعة بالماء.
يستقلب الإيزوتريتينوئين إلى 4-oxo isotritenoin.
نصف العمر الحيوي للإيزوتريتينوئين 10-20 ساعة، ويطرح عبر البراز والبول.[164] [1]

آلية عمل الريتينوئيدات:

يوجد الريتينوئيك أسيد داخل الخلية بالشكلين 9-cis & Alltrans والشكل المسيطر هو atRA وهو الشكل الفعال الذي يرتبط بمستقبلات RAR النووية بأشكالها الثلاثة .[165]

مستقبلات الريتينوئيدات :

توجد عائلتان من المستقبلات RARs (Retinoic Acid Receptors)
RXRs (Retinoid X Receptors)
لمستقبلات RAR ثلاث أنماط (α، β، ð) ترمز كل واحدة منها بمورثة مختلفة كما أن الريتينوئيدات تختلف عن بعضها حسب ارتباطها بالمستقبل فـ at . RA ترتبط فقط بـــ RAR بينما 9-cis RA ترتبط بـ RAR و RXR . قد توجد ال RXR بمفردها، ولكن RAR تترافق دائماً مع RXR. [1]

توجد مثنويات مستقبلات الريتينوئيد (RAR\RXR)، أو (RXR\RXR) على النواة
ان المعقد مستقبل-ريتينوئيد يعدل نسخ مواقع معينة من المورثات. ويتم هذا التأثير بطريقتين مباشرة وغير مباشرة.
تتم الطريقة المباشرة بالارتباط بالعناصر المستجيبة للهرمون (retinoic acid (RARE response element في الموقع المحرض للمورثة الهدف وتفعيل النسخ . هذا الطريق هو المسؤول عن معظم تأثيرات التمايز للريتينوئيدات.[166]
أما الطريقة غير المباشرة فتتم بتنظيم سلبي (تثبيط) للمورثات التي لا تحوي في الموقع المحرض على (RARE). [167]
كما يعاكس المعقد / ريتينوئيد – مستقبل / عوامل نسخ متعددة مثل AP1 و NF-IL6 بمنافسته البروتينات المفعلة المطلوبة لعملها مؤدياً إلى نقص التعبير عن المورثات المستجيبة للـــ AP1 و NF-IL6 . هذه الطريقة غير المباشرة مسؤولة عن الفعاليات المضادة للتكاثر والمضادة للالتهاب لأنه وجد أن AP1 و NF-IL6 هي عوامل النسخ الأساسية في الحدثية الالتهابية والتكاثرية .[168]

▪ الريتينوئيدات الصنعيـــــــــة : SYNTHETIC RETINOIDS

ثلاثـــــــة أجيـــــــال:
* الجيل الأول: وحيد الحلقة العطرية (تريتينوئين، ايزوتريتينوئين).
* الجيل الثاني: وحيد الحلقة العطرية (ايترتينات، اسيترتين).
* الجيل الثالث: متعدد الحلقة العطرية (بيكساروتين، ادابالين، تازاروتين) وتسمى أيضاً **arotinoids** [123] [169]

❖ التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الجانبية للريتينوئيدات الجهازية مشابهة لمتلازمة فرط الفيتامين A.
أكثر التأثيرات الجانبية خطورةً هو التأثير الماسخ.

التأثير الماسخ :

لا توجد جرعة دنيا مأمونة خلال الحمل لأي ريتينوئيد جهازي.
تشمل التأثيرات المشوهة للريتينوئيدات الجهازية: [170]

- الجملة العصبية المركزية (استسقاء دماغ , صغر دماغ).
- الأذن:(غياب الأذن , صغر أو غياب قناة الأذن الخارجية).
- الجملة القلبية الوعائية: خلل في الحاجز القلبي، تشوهات متراكبة. [171]
- العين (صغر العين).
- اضطرابات هيكلية في النهايات.
- تشوهات في التيموس وتشوهات قحفية وجهية.

قد تتسبب هذه التشوهات في بعض الحالات بخداج، أو إسقاط أو موت الجنين داخل الرحم. الآلية المقترحة لهذه التشوهات تشمل التأثير السام لخلايا العرف العصبي خاصة ، إذ تم التعرض خلال الأسبوع الرابع من الحمل. [172] [173]
لم تسجل تشوهات جنينية ناجمة عن استعمال الأب للريتينوئيدات الجهازية وقت حدوث الحمل. رغم ذلك ينصح الرجال الذين يحاولون الانجاب بتجنب استعمالها. [1]

الجلد والأغشية المخاطية:

التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للريتينوئيدات الجهازية هو سمية جلدية مخاطية معتمدة على الجرعة، وتعكس نقص إنتاج الزهم، نقص سماكة الطبقة القرنية، وتبدل الوظيفة الجهازية للجلد.[174]
العلامة الأبكر ظهوراً والأكثر شيوعاً هي جفاف أو التهاب الشفة، كما يشاهد جفاف الفم وجفاف وهشاشة الغشاء المخاطي للأنف وقد يليه رعاف، ويشاهد بشكل متكرر جفاف الجلد المترافق مع حكة وتقشر خاصة في الراحتين والأخمصين.[175]

- قد تكون هشاشة الجلد والشقوق في رؤوس الأصابع مشكلة لأصحاب المهن اليدوية.
- قد تشاهد حساسية ضيائية خاصة مع الإيزوتريتينوئين.

- قد يترافق نقص الزهم الناتج عن الإيزوتريتينوئين مع استعمار الجلد بالعنقوديات المذهبة وزيادة في الإنتانات الجلدية.
- يمكن أن تثار الإكزيما والحكة عند المرضى التأتبيين.
- قد يحدث جفاف ملتحمة مما يمنع استعمال العدسات اللاصقة ويسبب التهاب جفن وملتحمة بشدات مختلفة، وفي ثلث المرضى تحدث قرحة قرنية.[176]
- من الشكاوى الشائعة: -نفحة طور الراحة (موضعة اومنتشرة).
-الحاصة الحقيقية تشاهد مع استعمال الجرعات العالية فقط.

- من التأثيرات غير المرغوبة على الأظافر: ترقق الظفر – هشاشة وسقوط الأظافر – تبدلات شبيهة بالداحس – ونسيج حبيبي حول الظفر. [177]

السمية العظمية:

يحدث ألم عظمي مع الريتينوئيدات الجهازية دون حدوث تشوهات أو عقابيل .[178]
العديد من التقارير تشير إلى حدوث فرط تعظم في العمود الفقري (تغيرات عظمية مشابهة لمتلازمة التعظم الهيكلي مجهول السبب)، بالإضافة إلى تكلس في الأربطة والأوتار خاصة الكاحل، وذلك باستخدام الايتريتينات و الإيزوتريتينوئين.
من الموجودات النوعية تكلس الرباط الشوكي الأمامي، تشكل نتوءات عظمية، تكلس خارج العمود الفقري، وتشكل جسور عظمية لكن دون تضيق المسافة القرصية.[59] [1]

لوحظ حدوث تخلخل عظام في حالات فرط الفيتامين A والعلاج المطلوب بالايتريتينات وليس الإيزوتريتينوئين .[179]
لم تثبت الدراسات على مرضى وضعوا على جرعة ا مع لكل كغ من الوزن من الإيزوتريتينوئين أي تبدلات في الكثافة المعدنية للعظام.
أما عند الأطفال فقد ظهرت حالات قليلة من الاضطرابات الهيكلية، بما فيها تخلخل العظام، سماكة سمحاق العظم , انغلاق مشاش باكر وترقق العظام الطويلة .[180]
لا حاجة لإجراء أشعة للعظام قبل بدء العلاج ,إنما قد يكون من المفيد مراقبة المرضى عاليين الخطورة، والذين يحتاجون جرعة عالية من الريتينوئيدات .[59] [1]

التأثيرات على العضلات:

لوحظ حدوث ألم عضلي لدى المرضى الذين يتناولون ايتريتينات أو استيريتين
في حالات نادرة يمكن أن ترتفع خمائر CK (Creatine Kinase).[182] [181]

التأثيرات على الجملة العصبية المركزية والحالات النفسية :

التأثيرات الجانبية على الجملة العصبية المركزية نادرة، مع ذلك هناك أعراض تشخيصية لارتفاع توتر داخل القحف مثل صداع، غثيان أو إقياء في حالات نادرة . [183]
في حالات نادرة جداً يجدث ورم دماغي كاذب (وذمة حليمة العصب البصري، وتشوش رؤية) وتعد مشاركة بعض الأدوية مثل (تتراسيكلين ,دوكسيسيكلين , مينو سيكلين) من عوامل الخطر لهذه الحالة . يجب فحص حليمة العصب البصري عند كل مريض يتناول ريتينوئيد ويشكو من صداع مستمر خاصة إذاترافق مع اضطراب رؤية أوغثيان أوإقياء. [184]

رغم وجود تقارير متفرقة تشير الى حدوث اكتئاب ومحاولات انتحار أثناء علاج العد الإيزوتريتينوئين فإن الدراسات الدقيقة لحالات الاكتئاب ومحاولات الانتحار قبل العلاج وبعده لم تشر الى زيادة في معدلها. ولا يوجد ارتباط بين التعرض للإيزوتريتينوئين والتشخيص الحديث للاكتئاب أو السلوك الانتحاري أو الاضطرابات العصبية و النفسية. [185]

التأثيرات الجانبية العينية :

أكثرها جفاف الملتحمة وتهيجها، كما توجد تقارير تشير الى حدوث اضطرابات رؤية (خاصة العشاوة).
قد يكون سبب العشاوة نقص تنافسي في نازع هيدروجين الريتينول والذي يؤدي الى نقص تصنيع الرودوبسين Rhodopsin . [186]

تأثيرات جهازية أخرى :

قصور درق: يحدث في 40% من مرضى CTCL المعالجين بالبيكساروتين ويتراجع بسرعة فور إيقاف الدواء دون أي عقابيل سريرية، وقد يكون سببه تثبيط إفراز (TSH بيتا) من الخلايا الموجهة للدرق في النخامى و التى تعبر عن المستقبلات RXR غاما [187].

التأثيرات الهضمية :

غير شائعة وغير نوعية (ألم بطن، إسهال) [188]
تم ربط الريتينوئيدات الصنعية بتأثيرات معوية أخرى مثل داء الأمعاء الالتهابي دون وجود تأكيد سببي لذلك [189].

التأثيرات الكلوية :

ليست من خصائص المعالجة بالريتينوئيدات .
فقد أعطي الايزوتريتينوئين بأمان لمرضى الدرجات النهائية من قصور الكلية الموضعين على تحلل دموي [190]مع ذلك يوجد تقارير عن قصور عكوس للوظيفة الكلوية (يتجلى بارتفاع كرياتينين)، مع العلاج بالايتريتينات، لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية أثناء العلاج بالريتينوئيدات لدى المرضى الذين لديهم قصة مشاكل كلوية[191] .

الاضطرابات المخبرية:

ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية هو أكثر تأثير جانبي جهازي للريتينوئيدات.
يرتفع الكوليستيرول في 30% من الحالات مع الايزوتريتينوئين و الأسيتريتين/ايتريتينات ,بينما ترتفع الغليسيريدات الثلاثية عند 50% من المرضى .
أما مع البيكساروتين فيرتفع الكوليسترول في 48%من الحالات والغليسيريدات الثلاثية في 79%.[193] [192]
يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب معثكلة نزفي في حالات الارتفاع الشديد في TG.
لذلك تراقب شحوم الدم قبل بدء العلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 2-3 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة، وكون التحاليل طبيعية قبل بدء العلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثل (البدانة، تناول الكحول، الداء السكري).[194]

يجب ايقاف العلاج عند وصول الغليسريدات الثلاثية الى 800 مغ/دل.
القيم الأقل من ذلك يكفي معها إنقاص جرعة الريتينوئيد المستعمل، أو سحب الدواء حتى عودة القيم إلى طبيعتها بالإضافة للحمية (إيقاف الكحول والتدخين) أو التدبير الفيزيائي.
في بعض الحالات نحتاج إلى خافضات الشحوم الفموية (ستاتين أوفينوفيبرات أو كلاهما).[195]

السمية الكبدية:

يحدث أرتفاع عابر في خمائر الكبد لدى 20% من المعالجين بالأستيريتين والايتريتينات، وأقل من ذلك لدى المعالجين بالايزوتريتينوئين والبيكساروتين.
وقد يرتفع خلال العلاج كل من البليروبين والفوسفاتاز القلوية، و Lactic dehydrogenase.
إضطرابات الوظيفة الكبدية خفيفة عادة وتحصل من الأسبوع 2-8 من بدء العلاج وتعود لطبيعتها بعد 2-4 أسابيع رغم استمرار العلاج.
مع ارتفاع ناقلات الامين الكبدية لأكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي يوقف العلاج.
أما ارتفاعه بين 2-3 أضعاف يوقف الدواء حتى عودة القيم لطبيعتها، وذلك بعد نفي الأسباب الاخرى لارتفاعها.[196]

التداخلات الدوائية:

يجب تجنب الأدوية التالية أو استخدامها بحذر:

- تتراسكلين,دوكسي سكلين ,ميتوسيكلين بسبب زيادة احتمال حدوث ورم دماغي كاذب. [197] [198]
- الكحول: (يسبب زيادة تحول الاستيريتين الى ايتريتينات).[200] [199]
- الميتوتركسات: زيادة السمية الكبدية، لكن يمكن استخدامها بحذر (ميتوتركسات + ريتينوئيد) في علاج الصداف الشديد أو PRP.[201]
- المواد الحاوية على الفيتامين A (زيادة السمية بالفيتامين A).
- مثبطات CYP3A4 (آزولات ,ماكروليدات) تزيد من احتمال السمية بالريتينوئيد.
- محرضات CYP3A4 مثل مضادات الاختلاج (فينتوئين و كاربامازبين), أدوية السل(ريفامبين) تؤدي الى نقص مستوى الريتينوئيدات .[202] [202]
- الريتينوئيدات تزيد من مستوى السيكلوسبورين بتنافسها على CYP3A4 [203].
- يجب عدم التعرض لمحسس ضيائي أو للـــ uv دون واقي ضيائي بسبب زيادة الحساسية الضيائية مع العلاج بالريتينوئيد .[205] [204]

❖ استخدام الريتينوئيد أثناء الحمل:

جميع الريتينوئيدات ماسخة ومضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والارضاع (تصنيف X).
يجب أن يكون اختبار الحمل سلبي قبل بدء العلاج ويكرر بشكل منتظم (كل شهر مع الايزوتريتينوئين).[206]
في الولايات المتحدة يطلب اختباري حمل قبل بدء العلاج بالايزوتريتينوئين.
يجب منع الحمل طيلة فترة العلاج ولمدة شهر على الأقل قبل البدء به. ولمدة ثلاث سنوات بعد ايقاف العلاج بالأستيريتين في الولايات المتحدة (سنتان في أوروبا). أما مع الايزوتريتينوئين والبيكساروتين فيكفي منع الحمل لمدة شهر واحد بعد ايقاف العلاج. [207] [208]

القسم العملي

ملخص الدراسة

مقدمة:
إن العد الشائع مرض التهابي مزمن، وشائع يصيب الوحدات الشعرية الزهمية، وكثيراً ما يتسبب بندبات، ويشوه المظهر الجمالي للمريض، مما يترك تأثيراً عميقاً على الحالة النفسية للمريض.

هدف البحث:
الهدف الرئيسي للدراسة تقييم فعالية المشاركة بين الكليندامايسين و البنزويل بيروكسيد في علاج العد الشائع الوجهي الخفيف و المتوسط، و تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.
الهدف الثانوي تقييم فعالية المعالجة الحديثة باستخدام مركب الريتينوئيد الحديث من الجيل الثالث Adapalene موضعياً، و مقارنة نتائج الطريقتين العلاجيتين.

طريقة ومواد الدراسة:
بلغ حجم العينة التي تلقت العلاج (110) من المراجعين الذين زادت أعمارهم عن 12 سنة تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين.

المجموعة الأولى ودعيت مجموعة CBPO:

تم تطبيق العلاج بمركب يحوي مشاركة بين البنزويل بيروكسيد بتركيز 5% + الكليندامايسين بتركيز 1% بشكل هلام لمرة واحدة يومياً لمدة 12 أسبوعاً.

المجموعة الثانية ودعيت مجموعة ADA:

تم تطبيق العلاج بمركب الأدابالين 0.1 % موضعيا بشكل هلام يومياً لمرة واحدة لمدة 12 أسبوعاً.

وتم تقييم شدة العد والاستجابة للعلاج وحدوث أي اختلاط بشكل شهري كما تم متابعة المرضى بعد انتهاء فترة العلاج لمدة 12 أسبوع لتقييم حدوث النكس، وتم تقييم الآثار الجانبية باكراً خلال الأسبوع الثاني للعلاج.

النتائج:

حققت كلا المجموعتين العلاجيتين تحسن ملحوظ في شدة العد، مع تأثيرات جانبية متوقعة، و بالحد الأدنى الأمر الذي لم يؤثر على تقبل المرضى للمعالجة، نذكر أن مجموعة CBPO تفوقت على مجموعة ADA في الفعالية العلاجية على مجموعة المرضى ذوي العد متوسط الدرجة. حققت مجموع CBPO نسبة نجاح معالجة يعادل (73%) بينما كانت النسبة في مجموعة ADA (54%).

الخلاصة:

إن المشاركة الدوائية بين الكلندامايسين والبنزويل بيروكسيد، وكذلك الأدابالين منفرداً يشكل كل منهما خط علاجي فعال وآمن للعد الشائع الوجهي الخفيف والمتوسط، وينصح بهما كخط علاجي. تظهر أهمية هذه المعالجة في حال وجود مضاد استطباب للعلاجات الجهازية، وكذلك لتفادي الآثار الجانبية للأدوية الجهازية، ويعدان طريقة مناسبة كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية.

خلفيات الدراسة

تتناول هذه المقدمة: مبررات وأهداف البحث

مبررات البحث:

- إن مرض العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدات الشعرية الزهمية، وقد تسبب الأشكال الشديدة منه الندبات وتؤثر على حالة المريض الشكلية والنفسية. البحث عن الخيار العلاجي الموضعي الأفضل للعد الشائع الوجهي متوسط و خفيف الدرجة بما يحقق فعالية عالية في السيطرة على المرض مع أقل آثار جانبية، و في نفس الوقت تجنب مخاطر العلاجات الجهازية كالصادات الجهازية، و الريتينوئيدات الجهازية، و تخفيض التكلفة العلاجية.

هدف البحث:

الهدف الرئيسي للدراسة تقييم فعالية المشاركة بين الكليندامايسين و البنزويل بيروكسيد في علاج العد الشائع الوجهي الخفيف و المتوسط، و تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.
الهدف الثانوي تقييم فعالية المعالجة الحديثة باستخدام مركب الريتينوئيد الحديث من الجيل الثالث Adapalene موضعياً.

طريقة الدراسة

مكان وزمان الدراسة

معايير القبول

حجم العينة ومجموعات الدراسة

كيفية إجراء الدراسة

❖ مكان وزمان الدراسة:

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة بين 3/ 2015 وحتى 3/ 2016.

❖ معايير القبول:

- ✓ مرضى العد الشائع الوجهي الخفيف والمتوسط حسب المقياس المعتمد
- ✓ ممن أعمارهم فوق 12 سنة
- ✓ موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة

تم الاستبعاد من الدراسة:

- × مرضى العد شديد الدرجة
- × مرض جهازي غير مسيطر عليه
- × أمراض الأمعاء الإلتهابية كداء كرون و التهاب الكولون القرحي
- × سوابق التهاب أمعاء محرض بالصادات
- × وجود حرق وجهي
- × وردية حطاطية بثرية مرافقة
- × الحمل و الإرضاع
- × رفض المريض

❖ حجم العينة ومجموعات الدراسة:

بلغ حجم العينة التي تلقت العلاج (110) من المراجعين الذين زادت أعمارهم عن 12 سنة تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين.

المجموعة الأولى و دعيت مجموعة CBPO:

تم تطبيق العلاج بمركب يحوي مشاركة بين البنزويل بيروكسيد و الكليندامايسين بشكل هلام لمرة واحدة يومياً لمدة 12 أسبوعاً.

المجموعة الثانية و دعيت مجموعة ADA:

تم تطبيق العلاج بمركب الأدابالين 0.1 % موضعيا بشكل هلام يومياً لمرة واحدة لمدة 12 أسبوعاً.

وتم تقييم شدة العد والاستجابة للعلاج وحدوث أي اختلاط بشكل شهري كما تم متابعة المرضى بعد انتهاء فترة العلاج لمدة 12 أسبوع لتقييم حدوث النكس.

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: **فعالية وتحمل مشاركة الكليندامايسين والبنزويل بيروكسيد موضعياً في علاج العد الشائع الوجهي الخفيف والمتوسط**

وصف البحث: فحص مرضى العد المراجعين لمشفى الامراض الجلدية والزهرية فحصا" سريريا" بالتأمل والجس مع جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

شروط المشاركة في البحث:

1. المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
2. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
3. لا يترتب على المشارك في البحث أي تكاليف.
4. سيتم فحص المشارك فحصا" سريريا "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
5. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئت على هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي يجريه الطبيب علي كحيلة في مشفى الامراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../..... توقيع المشارك:
.....

يُملأ من قبل الباحث

أقر بأنني شرحت للمشارك/لأهله هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في ..../ ...../..... توقيع الباحث
.....

كيفية إجراء الدراسة:

❖ فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:

تم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته (أي يرتب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)، ومن ثم استخدمت الطريقة العشوائية المنتظمة في فرز تلك الأرقام، حيث:

يتم فرز المريض رقم 1 إلى المجموعة الأولى

ورقم 2 إلى المجموعة الثانية

وبعدها تعاد الكرة فيفرز رقم 3 إلى المجموعة الأولى ورقم 4 إلى المجموعة الثانية .....وهكذا.

❖ الاستجواب والفحص السريري

بالتأمل والجس كما تم ملء استمارة المريض، وتصوير الآفات، وتم حفظ المعلومات السابقة في ملف على الحاسوب. قمنا بإعطاء المريض وصفة الدواء مع الشرح المناسب لأوقات المراجعة. كما تم إعطاء المريض رقم القائم بالبحث. بالنسبة للإناث تم طلب اختبار حمل.

❖ استمارة المريض:

اسم المريض:

رقم المريض في الدراسة:

تاريخ المراجعة الأولى:

العمر:

الجنس:

السكن:

المهنة:

السوابق المرضية:

العنوان:

مدة الشكاية:

شدة العد:

❖ **تحديد شدة العد و شدة الآثار الجانبية**

تم تحديد درجة العد عند الدخول بالدراسة، وفي كل شهر من أشهر الدراسة لمدة 6 أشهر باستخدام مقياس "FDA Global acne grading system" و هو معدل عن عن مقياس "Investigator's global assessment: IGA" ، وهما المقياسان الأكثر استخداماً [209] . معايير المقياس مبينة في الجداول رقم (2):

وتقدر درجة العد كالتالي حسب الوصف كما يوضح الجدول رقم (3):

		الدرجة	الشدة	الوصف
IGA	FDA	0	صافي CLEAR	لا يوجد اندفاع عدي لكن قد نشاهد فرط تصبغ تالي أو حمامى
		1	تقريباً صافي ALMOST CLEAR	عدد قليل من الزؤانات مع حطاطات التهابية صغيرة وقليلة العدد
		2	خفيف MILD	بعض الزؤان والحطاطات والبثور لكن لا يوجد أي عقيدة التهابية
		3	متوسط MODERATE	يوجد عقيدة التهابية واحدة لا أكثر
		4	شديد SEVER	عدد قليل من العقيدات والكيسات
		5	شديد جداً VERY SEVER	عد التهابي شديد يغطي الوجه مع العديد من العقيدات والكيسات

جدول رقم (2). مقياسي FDA Global acne grading system "Investigator's global assessment: IGA"

- **تم تحديد شدة الآثار الجانبية** بناءً على سهولة ملاحظة الأثر الجانبية، وتداخله مع النشاط اليومي، ومن قبل نفس الفاحص لتفادي الفروقات الشخصية بالتقييم، أجري فحص الآثار الجانبية في الأسبوع 2، وفي نهاية كل شهر من أشهر المعالجة. يبين الجدول رقم 3 الطريقة التي اعتمدت في التقييم، والتي اتبعت في عدة دراسات عالمية [210]

الدرجة	الشدة	الوصف			
		الحمامى	جفاف الجلد	التقشر	الحرقة والوخز
0	لا موجودات NONE	لا شيء	لا شيء	لا شيء	لا شيء
1	خفيف MILD	وردي فاتح وملحوظ	بسيط	بسيط	حس تنميل غير مزعج
2	متوسط MODERATE	وردي أحمر وملحوظ بسهولة	متوسط	ملحوظ	حس تنميل ووخز مزعج
3	شديد SEVER	أحمر ناصع أو أحمر غامق وقد يكون دافئ بالجس	ملحوظ	شديد	حس تنميل ووخز يتداخل مع النشاط اليومي

جدول رقم (3). مقياس شدة الآثار الجانبية

❖ **متابعة المرضى:**

تم قياس شدة العد عند دخول المريض في الدراسة وفي الأسابيع 4 و8 و12 و16 و20 و24.
وتم تحري وقياس شدة الآثار الجانبية في الأسابيع 2 و4 و8 و12.

اعتبر المرض ناكسا في حال عودة شدة العد في نهاية فترة المتابعة إلى الشدة التي عانى منها المريض عند الدخول في الدراسة.

اعتبر العلاج ناجحاً في حال وصلنا لشدة عد 0 او 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية فتر ة العلاج أي الأسبوع 12.

❖ **جمع النتائج وتحليلها:**

تم استخدام الجداول العشوائية، والتكرارية مع حساب النسب، والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات، وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين مجموعات المقارنة، وتم استخدام اختبار تحليل الاختلاف ANOVA و Chi-Square لإثبات وجود أو عم وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بالتوزع العمري، والجنسي، و بفعالية المعالجة والآثار الجانبية وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من 0,05 يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، حيث أن قيمة ال P-Value أقل من 0,05 لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما (أي أنه مهم إحصائياً).

الدراسة الوصفية والإحصائية للبيانات الأولية للمجموعتين العلاجيتين والاختلاف بينهما من حيث الفعالية العلاجية والآثار الجانبية

شملت الدراسة البدئية 128 مريضاً، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى و الزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للأنحياز، أبدت 18 مريضة في المجموعة الثانية رغبتهن في إيقاف مانع الحمل و التخطيط للأنجاب خلال زيارة المتابعة الأولى، و تم استبعادهم من الدراسة، لتصبح العينة البدئية المعتمدة 110 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة، موزعين على مجموعتي العلاج.

شملت المجموعة الأولى و هي المجموعة المعالجة بالمشاركة الدوائية بين الكليندامايسين و البنزويل بيروكسيد 64 مريضاً، و دعيت أختصاراً كما هو معتمد في عدة دراسات عالمية بمجموعة CBPO، و شملت المجموعة الثانية و هي المجموعة المعالجة بمركب الأدابالين 46 مريضاً ودعيت اختصاراً كما هو معتمد في عدة دراسات العالمية بمجموعة ADA .

أكمل مرحلة المتابعة من الدراسة 80 مريضاً،44 مريضاً في المجموعة الأولى (بنسبة 68.75 %) وبعدد 36 مريض في المجموعة الثانية (بنسبة 78.26 %) .

قمنا بدراسة مجتمع الدراسة عن طريق إجراء دراسة راجعة لبيانات المستشفى لعام 2012 شملت 9600 مريضاً، انطبقت شروط دراستنا العامة على 633 مريضاً شكلوا مجتمع الدراسة ، تم تقسيمهم حسب العمر و الجنس، و مقارنتهم مع عينة الدراسة المقسمة على مجموعتي العلاج لدراسة صلاحية العينة لتمثيل مجتمع الدراسة، بدراسة تجانس توزعها العمري و الجنسي بالمقارنة مع مجتمع الدراسة.

❖ **دراسة توزع العينة حسب الجنس وصلاحية العينة:**

يبين الجدول رقم 4 النسب المئوية للذكور والإناث في كلا مجموعتي الدراسة وفي العينة الكلية وفي مجتمع الدراسة، ويبين الجدول رقم 5 الأرقام المطلقة للتوزع:

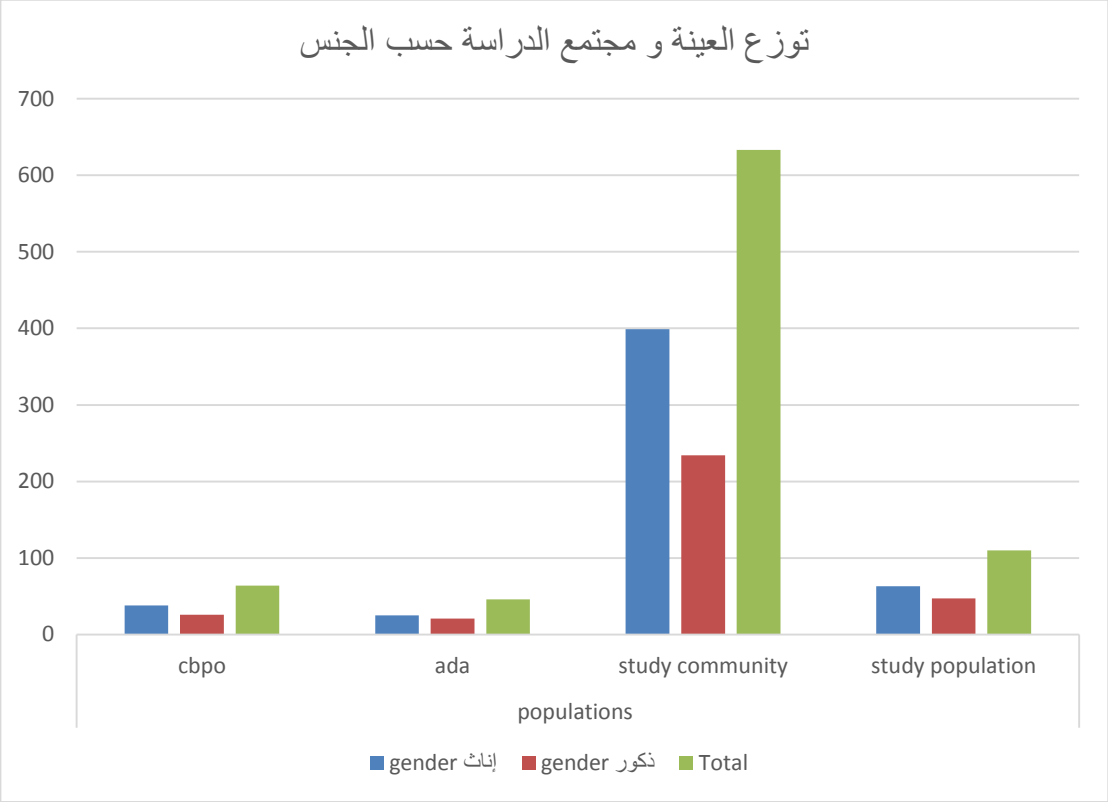
	Gender %	
POPULATIONS	إناث	ذكور
CBPO	59.375	40.062
ADA	54.652	45.652
STUDY COMMUNITY	63.033	36.966
TOTAL POPULATION	57.272	42.727

الجدول رقم (4) يوضح توزع النسب المئوية للمرضى حسب الجنس

	Gender (n)		Total
POPULATIONS	إناث	ذكور	
CBPO	38	26	64
ADA	25	21	46
STUDY COMMUNITY	399	234	633
STUDY POPULATION	63	47	110

جدول (5) توزع الأعداد المطلقة للمرضى حسب الجنس

ويمكن تمثيل ذلك بالمخطط:



مخطط رقم (1). توزع العينة ومجتمع الدراسة للذكور والإناث

- **اختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينها وتعميمها على مجتمع الدراسة:**

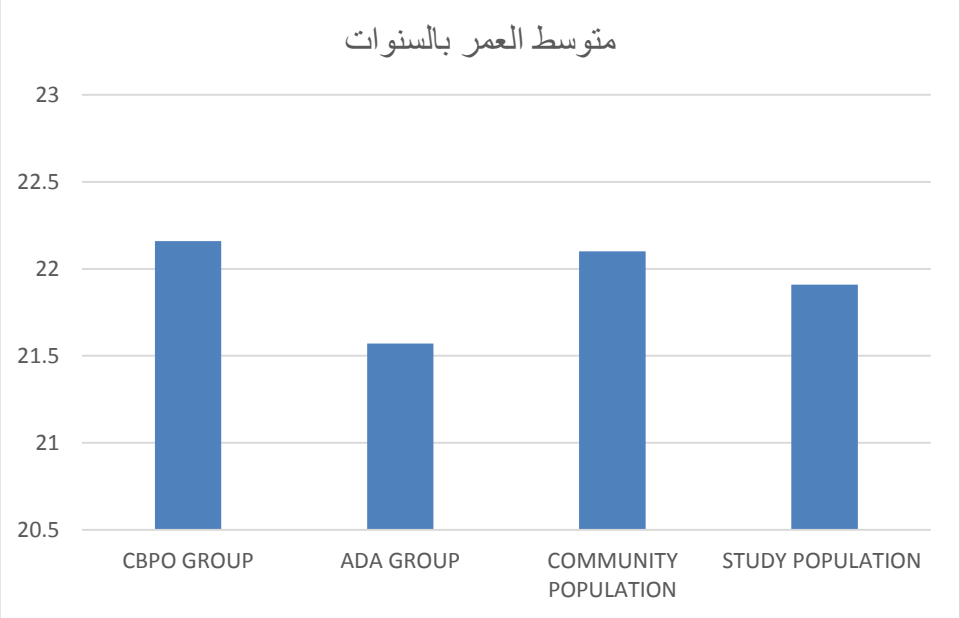
بتطبيق الاختبار الاحصائي **Chi-Square** على تكرارات الذكور والإناث في كل جمهرة تبين أن قيمة p =0.462 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد اختلاف احصائي بين جمهرة الدراسة في كل عينة والجمهرة الكلية ومجمع الدراسة.

❖ **دراسة توزع العينة حسب العمر وصلاحية العينة:**

تراوحت أعمار المرضى بين 12 و36 سنة وكان متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة 21.91 وفي المجموعة الأولى CBPO 22.16 وفي المجموعة الثانية ADA 21.57 و في مجتمع الدراسة 22.1 كما هو مبين في الجدول التالي رقم (4):

	CBPO GROUP	ADA GROUP	COMMUNITY POPULATION	STUDY POPULATION
متوسط العمر بالسنوات	22.16	21.57	22.1	21.91

جدول رقم (6). متوسطات أعمار المرضى



مخطط رقم (2). متوسطات أعمار المرضى

➢ **اختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينها وتعميمها على مجتمع الدراسة:**

بتطبيق الاختبار الاحصائي **ONE WAY ANOVA** للمقارنة بين متوسطات الأعمار بين مجموعتي الدراسة ومجتمع الدراسة فيما بينها تبين أن قيمة p =0.767 و هي أكبر من 0.05 و بالتالي لا يوجد اختلاف احصائي بين جمهرة الدراسة في كل عينة فيما بينها أو بين كل منها و مجتمع الدراسة.

Chi-Square Tests

GENDER	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.575[a]	3	.462
Likelihood Ratio	2.547	3	.467
Linear-by-Linear Association	.020	1	.887
N of Valid Cases	853		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17.69.

ANOVA

AGE	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23.440	2	11.720	.266	.767
Within Groups	32651.704	740	44.124		
Total	32675.144	742			

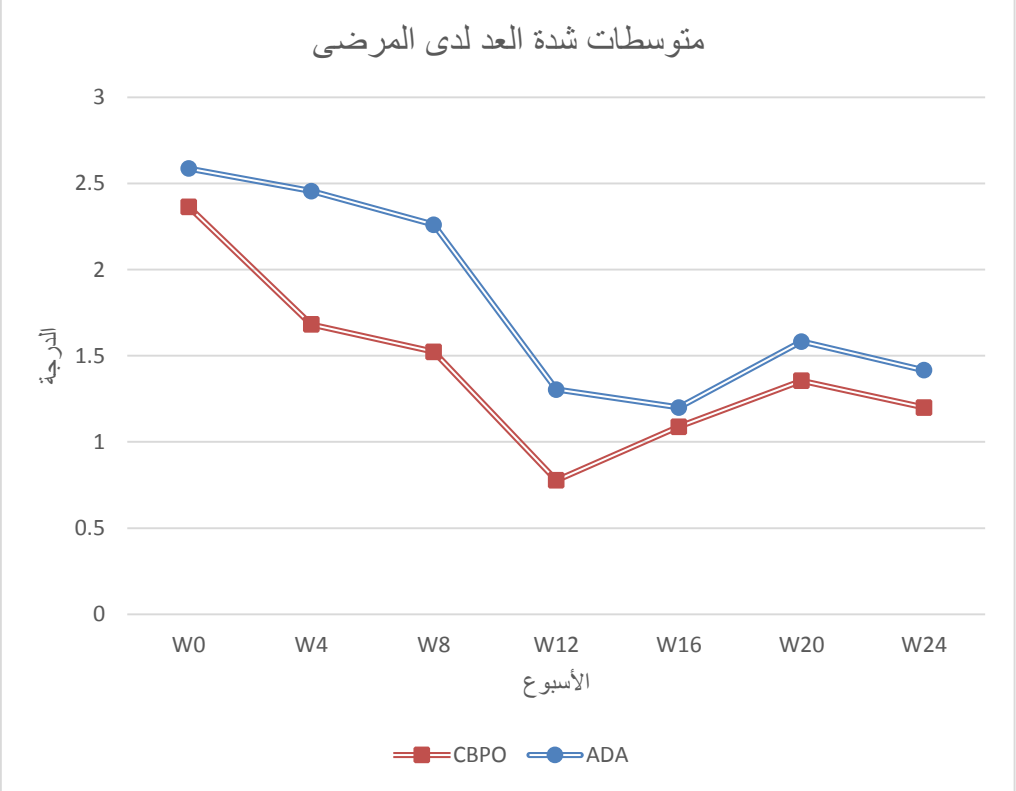
دراسة النتائج العلاجية

تم قياس شدة العد لدى كل مريض من مجموعتي العلاج باستخدام طريقة FDA global acne grading وذلك عند التشخيص و في كل زيارة خلال فترة المعالجة الممتدة لثلاثة أشهر و خلال فترة المتابعة الممتدة لثلاثة أشهر و ذلك من قبل نفس الفاحص . متوسطات نتائج شدة العد في مجموعتي العلاج وذلك في 6 تقييمات للشدة، و واحدة عند التشخيص، مبينة في الجدول رقم (7):

	W0	W4	W8	W12	W16	W20	W24
CBPO	2.365	1.682	1.5238	0.778	1.08	1.3556	1.2
ADA	2.586	2.456	2.2608	1.304	1.2	1.583	1.4167

جدول رقم (7). متوسطات شدة العد لدى مرضى المجموعات الثلاث باستخدام FDA GLOBAL GRADE

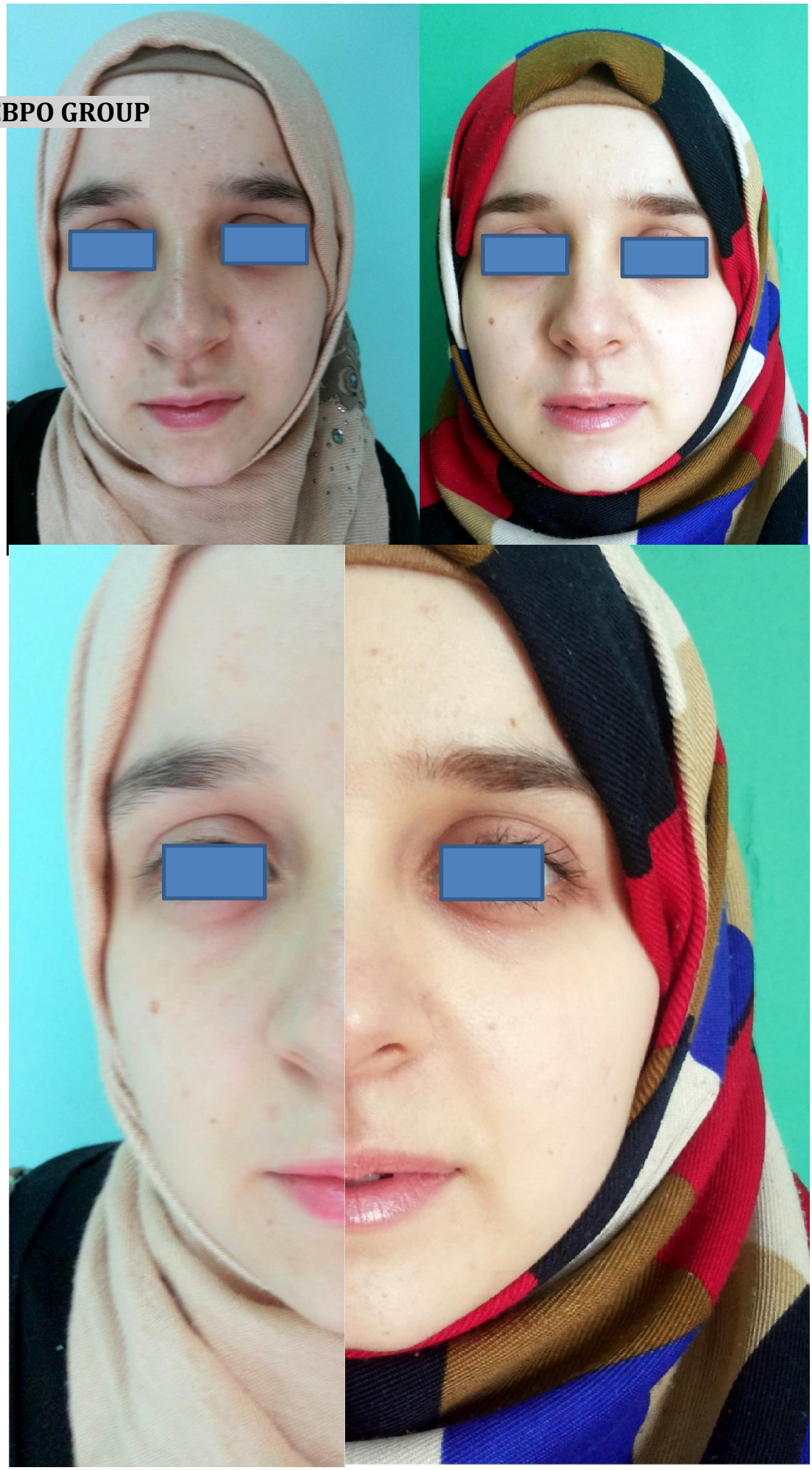
ويبين المخطط التالي تبدل متوسطات الشدة في مجموعتي الدراسة خلال فترتي المعالجة والمتابعة:



مخطط رقم (3). تبدل متوسطات شدة العد لدى مرضى مجموعتي العلاج خلال سير الدراسة

ADA GROUP
Z

CBPO GROUP



نتائج الدراسة الإحصائية للفعالية العلاجية

❖ **يبين الجدول رقم 8 متوسطات شدة العد في كل مجموعة عند التشخيص، و في نهاية فترتي المعالجة، و المتابعة و نتائج الاختبارات الإحصائية:**

	FDA GLOBAL ACNE GRADE			P VALUE	
	BASE LINE (MEAN)	W12 (MEAN)	W24 (MEAN)	BASE LINE (VS) W12	BASE LINE (VS) W24
CBPO	2.5468	0.781	1.2	<0.0001	<0.0001
ADA	2.5869	1.304	1.416	<0.0001	<0.0001

جدول رقم (8). متوسطات شدة العد عند الدخول بالدراسة و في نهاية فترتي العلاج و المتابعة و نتائج الاختبارات الاحصائية

➢ **مقارنة تغيير درجة شدة العد خلال سير الدراسة في مجموعة CBPO:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد، وذلك عند الدخول في الدراسة، و في نهاية فترتي المعالجة ،والمتابعة، و بتطبيق الاختبار الإحصائي (**ANOVA**) تبين وجود فرق إحصائي هام بين درجة شدة العد القاعدية و درجة شدة العد في نهاية فترة المعالجة حيث كانت قيمة **(P<0.0001)** ، و درجة شدة العد في نهاية فترة المتابعة حيث كانت قيمة **(P<0.0001)** هي قيمة أصغر من0,05 مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.

➢ **مقارنة تغيير درجة شدة العد خلال سير الدراسة في مجموعة ADA:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد، وذلك عند الدخول في الدراسة، و في نهاية فترتي المعالجة ،والمتابعة، و بتطبيق الاختبار الإحصائي (**ANOVA**) تبين وجود فرق إحصائي هام بين درجة شدة العد القاعدية، و درجة شدة العد في نهاية فترة المعالجة حيث كانت قيمة **(P<0.0001)**، و درجة شدة العد في نهاية فترة المتابعة حيث كانت قيمة **(P<0.0001)** هي قيمة أصغر من0,05 مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.

❖ **يبين الجدول رقم 9 تبدل شدة العد خلال زيارات المتابعة في كل مجموعة علاجية، ونتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الشدة القاعدية بين المجموعتين لاختبار صلاحية المجموعتين العلاجيتين للمقارنة، و في نهاية فترة المعالجة لمقارنة الفعالية، و في نهاية فترة المتابعة لمقارنة المحافظة على الفعالية و بالتالي إعطاء فكرة عامة عن النكس:**

	CBPO	ADA	P VALUE
	FDA GLOBAL ACNE GRAE (MEAN)	FDA GLOBAL ACNE GRADE (MEAN)	
BASE LINE	2.546875	2.586956522	0.67 >0.05
W4	1.671875	2.456521739	
W8	1.515625	2.260869565	
W12	0.78125	1.304347826	0.002 <0.05
W16	1.088888889	1.2	
W20	1.355555556	1.583	
W24	1.2	1.416666667	0.06 >0.05

جدول رقم (9). متوسطات شدة العد خلال فترة الدراسة و نتائج الاختبارات الاحصائية

❖ **مقارنة شدة العد بين مجموعتي الدراسة عند الدخول في الدراسة:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد، وذلك عند الدخول في الدراسة بين مرضى مجموعتي العلاج، تبين بتطبيق الاختبار الاحصائي (**ANOVA**) عدم وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة **(P=0.67)** وهي قيمة أكبر من0,05 مما يدل على تجانس صفات العينة في مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة العد عند الدخول في الدراسة.

❖ **مقارنة شدة العد بين مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المعالجة:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد، وذلك عند نهاية فترة المعالجة بين مرضى مجموعتي العلاج، تبين بتطبيق الاختبار الاحصائي (**ANOVA**) وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة **(P=0.002)** وهي قيمة أصغر من 0,05 مما يدل على أن مجموعة CBPO أكثر فعالية علاجية من مجموعة ADA.

❖ **مقارنة شدة العد بين مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المتابعة:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد وذلك عند نهاية فترة المتابعة بين مرضى مجموعتي العلاج، تبين بتطبيق الاختبار الاحصائي (**ANOVA**) عدم وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة **(P=0.06)** وهي قيمة أكبر من 0,05 مما يدل على تشابه مجموعة CBPO و مجموعة ADA في المحافظة على الاستجابة العلاجية التالية لإيقاف العلاج.

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
Base line severity CBPO	64	163	2.546875	0.251736
Base line severity ADA	46	119	2.586957	0.247826

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.042997	1	0.042997	0.171913	0.67924	3.929012
Within Groups	27.01155	108	0.250107			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Month 6 severity CBPO GROUP (1)	44	53	1.2045454	0.2595137
Month 6 severity ADA GROUP (2)	36	51	1.4166666 7	0.25

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	0.890909	1	0.8909090	3.4904109	0.065480	3.963472
Within Groups	19.90909	78	0.2552447			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Month 3 severity CBPO GROUP (1)	64	50	0.78125	0.7132936
Month 3 severity ADA GROUP (2)	46	60	1.3043478	0.8830917

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	7.32336	1	7.3233695	9.3405218	0.0028246	3.9290117
Within Groups	84.6766	108	0.7840428			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
Base line severity CBPO GROUP (1)	64	163	2.546875	0.251736
Month 3 severity CBPO GROUP (1)	64	50	0.78125	0.713294

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	99.7578	1	99.757812 5	206.7456	2.41E-28	3.916325
Within Groups	60.7968	126	0.482514			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Base line severity CBPO GROUP (1)	64	163	2.546875	0.2517361 1
Month 6 severity CBPO GROUP (1)	44	53	1.204545	0.2595137

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	46.9815	1	46.98153	184.31996	6.21E-25	3.930692
Within Groups	27.0184	106	0.254891			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Base line severity ADA GROUP (2)	46	119	2.586956	0.2478260
Month 3 severity ADA GROUP (2)	46	60	1.304347	0.7053140

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	37.8369	1	37.83695	79.394323	5.29E-14	3.946875
Within Groups	42.8913	90	0.476570			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Base line severity ADA GROUP (2)	46	119	2.5869565	0.2478260
Month 6 severity ADA GROUP (2)	36	51	1.4166666	0.25

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	27.6588 0	1	27.658801	111.17901	8.49189E -17	3.9603524
Within Groups	19.9021	80	0.2487771			

في محاولة لمعرفة سبب الاختلاف في الفعالية العلاجية بين مجموعتي الدراسة قمنا بتقسيم المرضى الى مجموعتين، مجموعة مكونة من المرضى متوسطي شدة العد أي الدرجة 3 ، ومجموعة مكونة من المرضى ذوي شدة العد الخفيفة أي من الدرجة 2 وذلك بناء على التقييم الأولي لشدة العد عند القبول، ثم قارنا المجموعات الجديدة في نهاية فترة المعالجة، وكانت النتائج التالية:

يبين الجدول رقم 10 بين درجة العد عند مرضى العد خفيف الشدة في مجموعتي الدراسة عند القبول و عند نهاية فترة المعالجة :

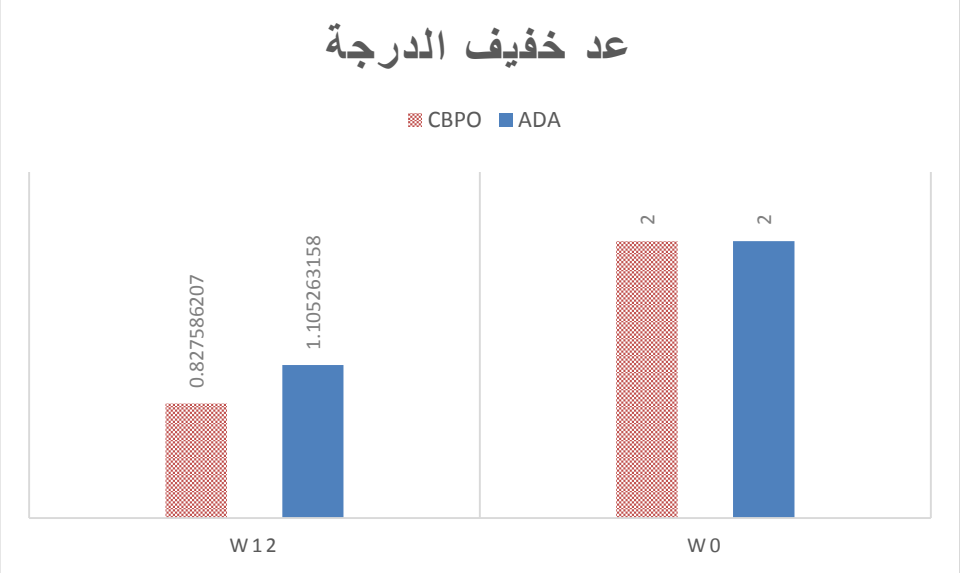
MILD ACNE

FDA GLOBAL ACNE GRADE SEVERITY

	W0	W12
CBPO	2	0.827586
ADA	2	1.105263

جدول رقم (10). تبدل متوسط شدة العد خفيف الدرجة عند الدخول في الدراسة ونهاية فترة العلاج

والمخطط التالي يوضح درجة تحسن مرضى العد خفيف الدرجة:



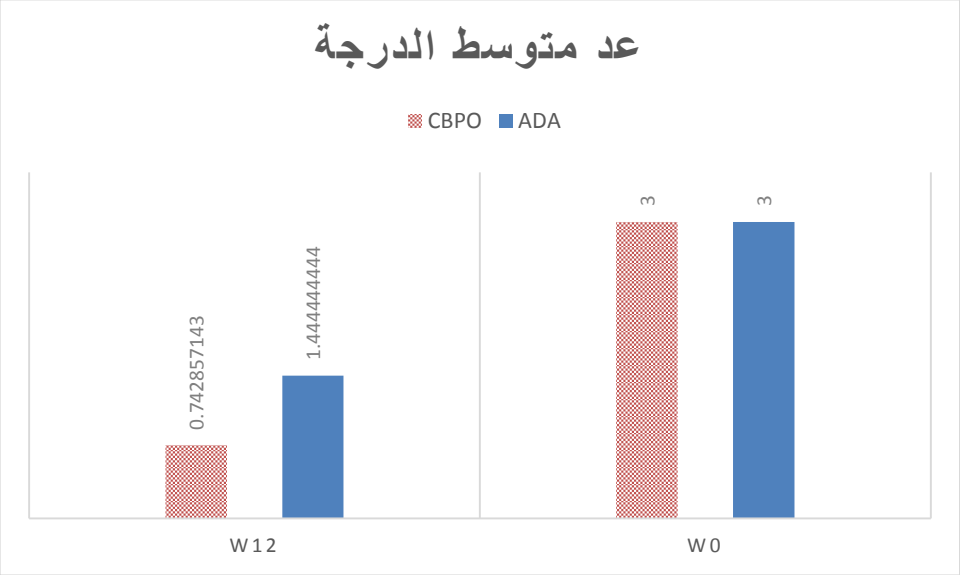
مخطط رقم (4). تبدل متوسط شدة العد خفيف الدرجة عند التشخيص ونهاية فترة المعالجة

يبين الجدول رقم 11 بين درجة العد عند مرضى العد متوسط الشدة في مجموعتي الدراسة عند القبول وعند نهاية فترة المعالجة:

MODERATE ACNE FDA GLOBAL ACNE GRADE SEVERITY		
	W0	W12
CBPO	3	0.742857
ADA	3	1.444444

جدول رقم (11). تبدل متوسط شدة العد متوسط الدرجة عند الدخول في الدراسة ونهاية فترة العلاج

والمخطط التالي يوضح درجة تحسن مرضى العد متوسط الدرجة:



مخطط رقم (5). تبدل متوسط شدة العد متوسط الدرجة عند التشخيص ونهاية فترة المعالجة

❖ **تم اختبار وجود اختلافات في درجة تحسن مرضى العد خفيف الدرجة القاعدية عند نهاية فترة العلاج، و كذلك تم اختبار وجود اختلافات في درجة تحسن مرضى العد متوسط الدرجة القاعدية عند نهاية فترة العلاج، و كانت النتائج التالية المبينة في الجدول رقم 12:**

	CBPO	ADA	P VALUE
	FDA GLOBAL ACNE GRAE (MEAN)	FDA GLOBAL ACNE GRADE (MEAN)	
w12 SEVERITY OF MILD ACNE AT BASE LINE	0.827586207	1.105263158	0.24 >0.05
w12 SEVERITY OF MODERATE ACNE AT BASE LINE	0.742857143	1.444444444	0.0025 <0.05

جدول رقم (12). تبدل متوسط شدة العد خفيف ومتوسط الدرجة عند الدخول في الدراسة ونهاية فترة العلاج ونتائج الاختبارات الاحصائية

➢ **مقارنة شدة العد بين مرضى العد خفيف الدرجة عند القبول في مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المعالجة:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد، وذلك عند نهاية فترة المعالجة بين مرضى العد خفيف الدرجة من مجموعتي العلاج، تبين بتطبيق الاختبار الاحصائي (**ANOVA**) عدم وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة **(P=0.24)**، وهي قيمة أكبر من 0,05 مما يدل على أن مجموعة CBPO مماثلة للفعالية العلاجية لمجموعة ADA بالنسبة لمرضى العد خفيف الدرجة .

➢ **مقارنة شدة العد بين مرضى العد متوسط الدرجة عند القبول في مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المعالجة:**

من خلال مقارنة درجة شدة العد وذلك عند نهاية فترة المعالجة بين مرضى العد متوسط الدرجة من مجموعتي العلاج، تبين بتطبيق الاختبار الاحصائي (**ANOVA**) وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة **(P=0.0025)**، وهي قيمة أصغر من 0,05 مما يدل على أن مجموعة CBPO أكثر فعالية علاجية من مجموعة ADA بالنسبة لمرضى العد متوسط الدرجة .

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
CBPO MILD MONTH 3	35	26	0.742857	0.667227
ADA MILD MONTH 3	27	39	1.444444	0.871795

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	7.502458	1	7.502458	9.925553	0.002542	4.001191
Within Groups	45.35238	60	0.755873			
Total	52.85484	61				

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
CBPO MODERATE MONTH 3	29	24	0.827586	0.790640
ADA MODERAT MONTH 3	19	21	1.105263	0.432749

ANOVA

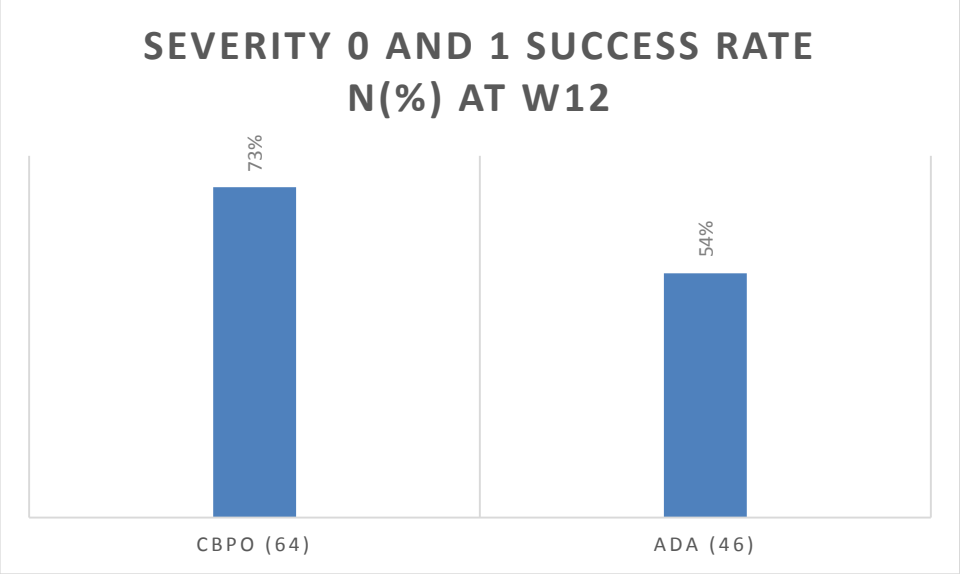
Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.885095	1	0.885095	1.360438	0.249473	4.051749
Within Groups	29.92741	46	0.650596			
Total	30.8125	47				

نتائج الدراسة الإحصائية لمعدل نجاح المعالجة

حقق 47 مريضاً من مجموعة CBPO و 25 مريضاً من مجموعة ADA تعريف نجاح المعالجة، أي أصبحت شدة العد في نهاية فترة المعالجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة. يبين الجدول رقم 13 النسب المئوية لنجاح المعالجة في مجموعتي العلاج عند نهاية فترة العلاج:

	ACNE SEVERITY 0 AND 1
	SUCCESS RATE N (%) AT W12
CBPO (64)	47 (73%)
ADA (46)	25 (54%)

جدول رقم (13). النسب المئوية لنجاح المعالجة في مجموعتي العلاج عند نهاية فترة العلاج



مخطط رقم (6). النسب المئوية لنجاح المعالجة في مجموعتي العلاج عند نهاية فترة العلاج

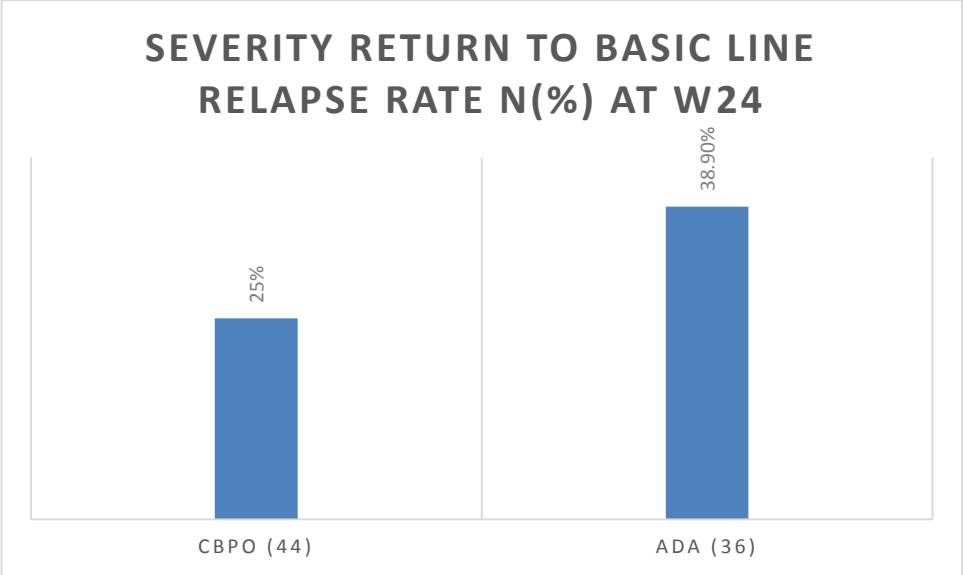
- ملاحظ من الجدول أن نسبة نجاح المعالجة في مجموعة CBPO أعلى من مجموعة ADA و لقد اكتفينا بمقارنة النسب المئوية التي أعطت فكرة واضحة عن الفرق في نسبة نجاح المعالجة دون الحاجة لإجراء اختبارات إحصائية أعقد ستؤكد نتيجة أن الفرق واضح في نسبة الشفاء و بلغ 19% زيادة لصالح مجموعة CBPO.

نتائج الدراسة الإحصائية لمعدل النكس

أكمل فترة المتابعة 44 مريضاً في مجموعة CBPO، و 36 مريضاً في مجموعة ADA، وكان السبب الرئيسي لعدم إكمال باقي المرضى فترة المتابعة هو عدم رغبة المريض البقاء دون معالجة للمحافظة على درجة التحسن التي وصل إليها بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، وأسباب أخرى تتعلق ببعد مسكن المريض. يبين الجدول رقم 14 النسب المئوية للنكس في مجموعتي العلاج عند نهاية فترة المتابعة:

	ACNE SEVERITY RETURN TO BASIC LINE
	RELAPSE RATE N (%) AT W24
CBPO (44)	11 (25%)
ADA (36)	14 (38.9%)

جدول رقم (14). النسب المئوية للنكس في مجموعتي العلاج عند نهاية فترة المتابعة



مخطط رقم (7). النسب المئوية للنكس في مجموعتي العلاج عند نهاية فترة المتابعة

- ملا حظ من الجدول أن نسبة النكس في مجموعة ADA أعلى من مجموعة CBPO، و لقد اكتفينا بمقارنة النسب المئوية بسبب عدد المرضى الذي يجعل من النسبة المئوية المعبر الأفضل عن وجود أو عدم وجود فروق إحصائية بين المجموعتين مقارنة بما يمكن أن تقدمه الاختبارات الإحصائية الأعقد و التي تخصص للعينات الأكبر حجماً.

النتائج الإحصائية للآثار الجانبية

تم فحص واستجواب المرضى خلال فترة المعالجة الممتدة لثلاثة أشهر، وذلك خلال زيارات المراقبة الأربع بحثا عن الآثار الجانبية للمعالجة، والجداول التكرارية والمخططات البيانية التالية تبين نسب المرضى الذين عانوا من الأثر الجانبي في كل مجموعة، وذلك خلال كل شهر من أشهر العلاج، وقد اعتمدنا في تقييم الآثار الجانبية على مشعر شدة من 0 وحتى 3 يستخدمه الفاحص ذكر تفصيله سابقاً علماً أنه مستخدم عالمياً في عدة أبحاث محكمة منشورة سابقاً، أخيراً نشير أن نفس الفاحص قد قام بتقييم المريض في كل زيارة متابعة.

❖ **دراسة الأعداد المطلقة لظهور الأثر الجانبي للعلاج مقسمة حسب مقياس الشدة في كلتا مجموعتي الدراسة، و خلال كل زيارة من زيارات المتابعة الأربع الخاصة بتقييم الآثار الجانبية:**

		ABSOLUTE NUMBERS (N)							
adverse events	SEVERITY	W2		W4		W8		W12	
		ADA	CBPO	ADA	CBPO	ADA	CBPO	ADA	CBPO
ERYTHEMA	0	18	37	20	43	30	43	32	48
	1	16	27	16	21	16	21	14	16
	2	10	0	10	0	0	0	0	0
	3	2	0	0	0	0	0	0	0
DRYNESS	0	26	44	27	50	32	57	36	57
	1	17	20	17	14	14	7	10	7
	2	3	0	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
PEELING	0	21	38	28	56	41	60	40	61
	1	22	26	16	8	5	2	6	3
	2	3	0	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
BURNING / STINGING	0	27	38	32	37	45	45	45	45
	1	19	26	14	27	1	19	1	19
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

جدول رقم (15). الأعداد المطلقة لظهور الآثار الجانبية خلال فترة العلاج

❖ **دراسة النسب المئوية لظهور الأثر الجانبي للعلاج مقسمة حسب مقياس الشدة في كلتا مجموعتي الدراسة، و خلال كل زيارة من زيارات المتابعة الأربع الخاصة بتقييم الآثار الجانبية:**

adverse events	SEVERITY	PERSENT (%)							
		W2		W4		W8		W12	
		ADA	CBPO	ADA	CBPO	ADA	CBPO	ADA	CBPO
ERYTHEMA	0	39.13	57.81	43.47	67.18	65.21	67.18	69.56	75
	1	34.78	42.18	34.78	32.81	34.78	32.81	30.43	25
	2	21.73	0	21.73	0	0	0	0	0
	3	4.347	0	0	0	0	0	0	0
	1+2+3	60.86	42.18	56.52	32.81	34.78	32.81	30.43	25
DRYNESS	0	56.52	68.75	58.69	78.125	69.56	89.06	78.26	89.06
	1	36.95	31.25	36.95	21.87	30.43	10.93	21.73	10.93
	2	6.521	0	4.347	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	1+2+3	43.47	31.25	41.30	21.87	30.43	10.93	21.73	10.93
PEELING	0	45.65	59.37	60.86	87.5	89.13	93.75	86.95	95.31
	1	47.82	40.62	34.78	12.5	10.86	3.125	13.04	4.68
	2	6.521	0	4.347	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	1+2+3	54.34	40.62	39.13	12.5	10.86	3.125	13.04	4.68
BURNING / STINGING	0	58.69	59.37	69.56	57.81	97.82	70.31	97.82	70.31
	1	41.30	40.62	30.43	42.18	2.17	29.68	2.17	29.68
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	1+2+3	41.30	40.62	30.43	42.18	2.173	29.68	2.173	29.68

جدول رقم (16). النسب المئوية لظهور الآثار الجانبية خلال فترة العلاج

❖ دراسة النسب العامة لتواتر الأثار الجانبية بغض النظر عن الشدة:

من الجدول السابق تبين خلال الأسبوع الثاني للمعالجة، أن الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في كلتا مجموعتي العلاج هو الحمامى، و التي ظهرت بنسبة 42% في مجموعة CBPO، و بنسبة 60% في مجموعة ADA. بينما كان الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة ADA هو حس الحرقة و الوخز حيث شوهد بنسبة 41%، و كان جفاف الجلد هو الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة CBPO حيث شوهد بنسبة 31%.

خلال الأسبوع الرابع للمعالجة بقيت الحمامى هي الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في مجموعة ADA، و التي ظهرت بنسبة 56%. بينما في مجموعة CBPO كان حس الحرقة و الوخز بنسبة 42% هو الأكثر تواتراً. كان الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة ADA هو حس الحرقة و الوخز حيث شوهد بنسبة 30%، و كان توسف البشرة هو الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة CBPO حيث شوهد بنسبة 12%.

خلال الأسبوع الثامن للمعالجة بقيت الحمامى هي الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في كلتا مجموعتي العلاج، و التي ظهرت بنسبة 32% في مجموعة CBPO و بنسبة 34% في مجموعة ADA. بينما كان الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة ADA هو حس الحرقة و الوخز، حيث شوهد بنسبة 2%، و كان توسف البشرة هو الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة CBPO حيث شوهد بنسبة 3%.

في زيارة المراقبة الأخيرة، بقيت الحمامى هي الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في مجموعة ADA بينما أصبح حس الحرقة والوخز الأثر الأكثر ظهوراً في مجموعة CBPO. بينما كان الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة ADA هو حس الحرقة و الوخز، حيث شوهد بنسبة 2%، و كان توسف البشرة هو الأثر الجانبي الأقل ظهوراً في مجموعة CBPO حيث شوهد بنسبة 4%.

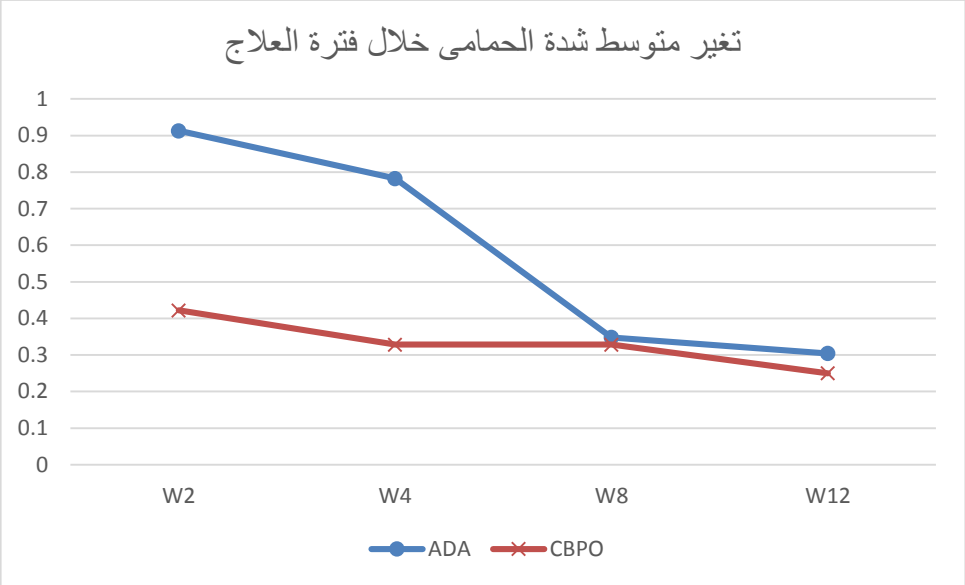
دراسة تغيير شدة الآثار الجانبية خلال المعالجة

❖ **دراسة الحمامى:**

قسمت شدة الحمامى إلى 4 درجات تبعاً للون الحمامى، من الدرجة 0 حيث لا يوجد حمامى أو تبدل لوني طفيف، و الدرجة 3 حيث لون الحمامى داكن، و قد يترافق مع بعض السخونة الموضعية. يبين الجدول رقم 17 متوسطات شدة الحمامى في مجموعتي العلاج خلال زيارات متابعة الآثار الجانبية، و نتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الفروقات بين المجموعتين العلاجيتين:

MEAN ERYTHEMA SEVERITY SCORE			
	ADA	CBPO	P VALUE
W2	0.913043478	0.421875	0.0003 <0.05
W4	0.782608696	0.328125	0.0002 <0.05
W8	0.347826087	0.328125	0.831 >0.05
W12	0.304347826	0.25	0.532 >0.05

جدول رقم (17). تغير متوسط شدة الحمامى خلال فترة العلاج و نتائج الاختبارات الاحصائية



مخطط رقم (8). تبدل متوسط شدة الحمامى خلال فترة العلاج

- **مقارنة شدة الحمامى بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الثاني والرابع:**
بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.0003) في الأسبوع الثاني و (P=0.002) في الأسبوع الرابع و هي قيم أصغر من 0.05 و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و الحمامى كأثر جانبي كانت اكثر تواتراً و أشد لدى مجموعة ADA خلال الشهر الأول للمعالجة .
- **مقارنة شدة الحمامى بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الثامن والثاني عشر:**
بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.831) في الأسبوع الثامن و (P=0.532) في الأسبوع الثاني عشر و هي قيم أكبر من 0.05 و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و الحمامى كأثر جانبي كانت بنفس التواتر و الشدة لدى مجموعتي العلاج خلال الشهر الثاني و الثالث للمعالجة.

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W2 ADA : ERYTHEMA	46	42	0.913043	0.792271
W2 CBPO : ERYTHEMA	64	27	0.421875	0.247768

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	6.456633	1	6.456633	13.60311	0.000355	3.929012
Within Groups	51.26155	108	0.474644			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W4 ADA : ERYTHEMA	46	36	0.782609	0.618357
W4 CBPO : ERYTHEMA	64	21	0.328125	0.223958

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	5.528174	1	5.528174	14.23718	0.000264	3.929012
Within Groups	41.93546	108	0.388291			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W8 ADA : ERYTHEMA	46	16	0.347826	0.231884
W8 CBPO : ERYTHEMA	64	21	0.328125	0.223958

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.010388	1	0.010388	0.045709	0.831109	3.929012
Within Groups	24.54416	108	0.227261			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W12 ADA : ERYTHEMA	46	14	0.304348	0.216425
W12 CBPO : ERYTHEMA	64	16	0.25	0.190476

ANOVA

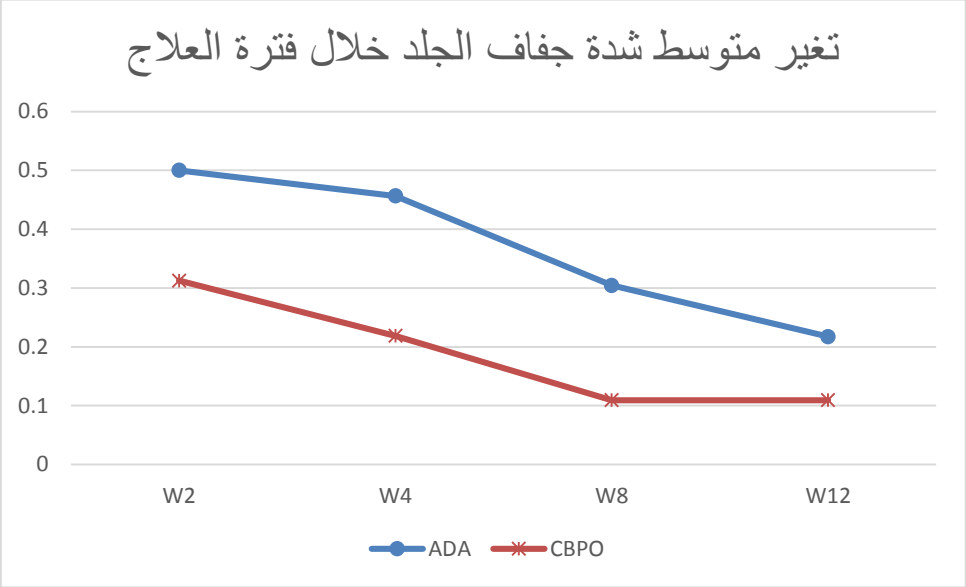
Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.079051	1	0.079051	0.392727	0.532192	3.929012
Within Groups	21.73913	108	0.201288			

❖ **دراسة جفاف الجلد:**

قسمت شدة جفاف الجلد إلى 4 درجات، من الدرجة 0 حيث لا يوجد أي خشونة إلى الدرجة 3 حيث الخشونة و الجفاف شديدين. يبين الجدول رقم 18 متوسطات شدة جفاف الجلد في مجموعتي العلاج خلال زيارات متابعة الآثار الجانبية و نتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الفروقات بين المجموعتين العلاجيتين:

	MEAN DRYNESS SEVERITY SCORE		
	ADA	CBPO	P VALUE
W2	0.5	0.3125	0.074 >0.05
W4	0.456521739	0.21875	0.014 <0.05
W8	0.304347826	0.109375	0.009 <0.05
W12	0.217391304	0.109375	0.124 >0.05

جدول رقم (18). تغير متوسط شدة جفاف الجلد خلال فترة العلاج و نتائج الاختبارات الاحصائية



مخطط رقم (9). تبدل متوسط شدة جفاف الجلد خلال فترة العلاج

- **مقارنة شدة الجفاف بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الثاني و الثاني عشر:**
بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.074) في الأسبوع الثاني و (P=0.124) في الأسبوع الثاني عشر، و هي قيم أكبر من 0.05 ، و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و جفاف الجلد كأثر جانبي كان بنفس التواتر و الشدة لدى مجموعتي العلاج في بداية و نهاية فترة المعالجة.
- **مقارنة شدة الجفاف بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الرابع و الثامن:**
بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.014) في الأسبوع الثامن و (P=0.009) في الأسبوع الثامن و هي قيم أصغر من 0.05 ،و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و جفاف الجلد كأثر جانبي كان أكثر تواتراً و أشد لدى مجموعة ADA العلاج في منتصف فترة المعالجة.

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W2 ADA : DRYNESS	46	23	0.5	0.388889
W2 CBPO : DRYNESS	64	20	0.3125	0.218254

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.940909091	1	0.940909	3.251782	0.074134	3.929012
Within Groups	31.25	108	0.289352			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W4 ADA : DRYNESS	46	21	0.456522	0.342512
W4 CBPO : DRYNESS	64	14	0.21875	0.173611

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	1.513092885	1	1.513093	6.201543	0.014287	3.929012
Within Groups	26.35054348	108	0.243987			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W8 ADA : DRYNESS	46	14	0.304348	0.216425
W8 CBPO : DRYNESS	64	7	0.109375	0.098958

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	1.017403656	1	1.017404	6.878865	0.009982	3.929012
Within Groups	15.97350543	108	0.147903			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W12 ADA : DRYNESS	46	10	0.217391	0.173913
W12 CBPO : DRYNESS	64	7	0.109375	0.098958

ANOVA

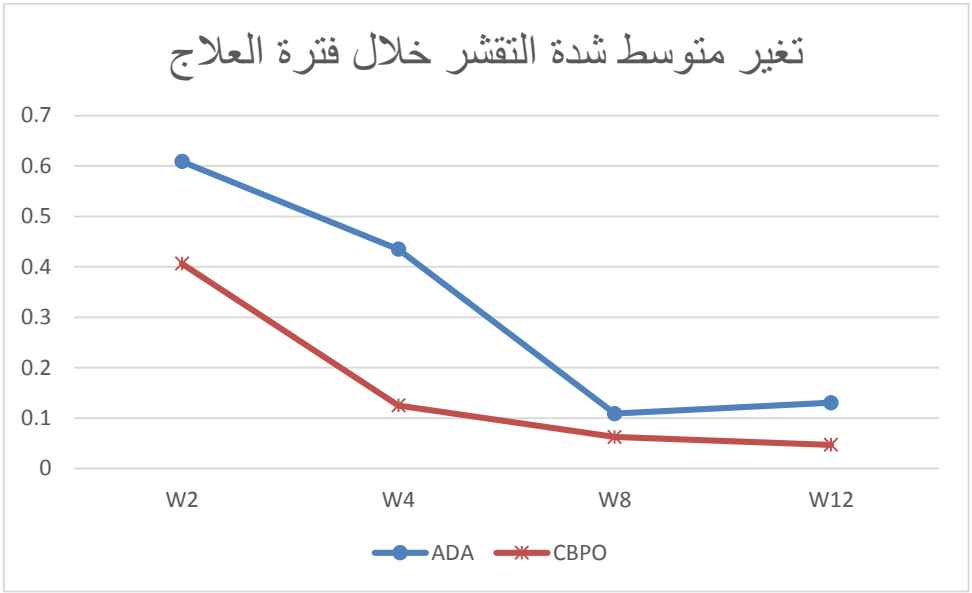
Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.312265316	1	0.312265	2.398545	0.124374	3.929012
Within Groups	14.06046196	108	0.130189			

❖ **دراسة التقشر:**

قسمت شدة التقشر إلى 4 درجات، من الدرجة 0 حيث لا يوجد أي تقشر إلى الدرجة 3 حيث التقشر شديد و ملحوظ. يبين الجدول رقم 19 متوسطات شدة التقشر في مجموعتي العلاج خلال زيارات متابعة الآثار الجانبية و نتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الفروقات بين المجموعتين العلاجيتين:

MEAN PEELING SEVERITY SCORE			
	ADA	CBPO	P VALUE
W2	0.608695652	0.40625	0.058 >0.05
W4	0.434782609	0.125	0.0006 <0.05
W8	0.108695652	0.0625	0.38 >0.05
W12	0.130434783	0.046875	0.116 >0.05

جدول رقم (19). تغير متوسط شدة التقشر خلال فترة العلاج و نتائج الاختبارات الاحصائية



مخطط رقم (10). تبدل متوسط شدة التقشر خلال فترة العلاج

- **مقارنة شدة التقشر بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الرابع:**

بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.0006) في الأسبوع الثاني و هي قيمة أصغر من 0.05 و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و التقشر كأثر جانبي كان اكثر تواتراً و أشد لدى مجموعة ADA بعد شهر من بداية المعالجة .

- **مقارنة شدة التقشر بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسابيع الثاني و الثامن والثاني عشر:**

بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.058) في الأسبوع الثاني، و(0.38) في الأسبوع الثامن، و (P=0.116) في الأسبوع الثاني عشر وهي قيم أكبر من 0.05 و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و التقشر كأثر جانبي كانت بنفس التواتر و الشدة لدى مجموعتي العلاج خلال الشهر الثاني و الثالث للمعالجة و بعد أسبوعين على بداية المعالجة قبل أن يصبح أشد بشكل هام إحصائياً بعد شهر من بداية المعالجة في مجموعة ADA كما أشرنا في الفقرة السابقة .

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W2 ADA : PEELING	46	28	0.608695652	0.376812
W2 CBPO : PEELING	64	26	0.40625	0.24504

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	1.096887	1	1.096887352	3.656966	0.058484	3.929012
Within Groups	32.39402	108	0.299944646			

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W4 ADA : PEELING	46	20	0.434782609	0.340097
W4 CBPO : PEELING	64	8	0.125	0.111111

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	2.568379	1	2.568379447	12.43636	0.000619	3.929012
Within Groups	22.30435	108	0.206521739			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W8 ADA : PEELING	46	5	0.108695652	0.099034
W8 CBPO : PEELING	64	4	0.0625	0.059524

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.057115	1	0.057114625	0.751644	0.387878	3.929012
Within Groups	8.206522	108	0.075986312			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W12 ADA : PEELING	46	6	0.130434783	0.115942
W12 CBPO : PEELING	64	3	0.046875	0.045387

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.18687	1	0.186870059	2.498768	0.11686	3.929012
Within Groups	8.076766	108	0.074784873			

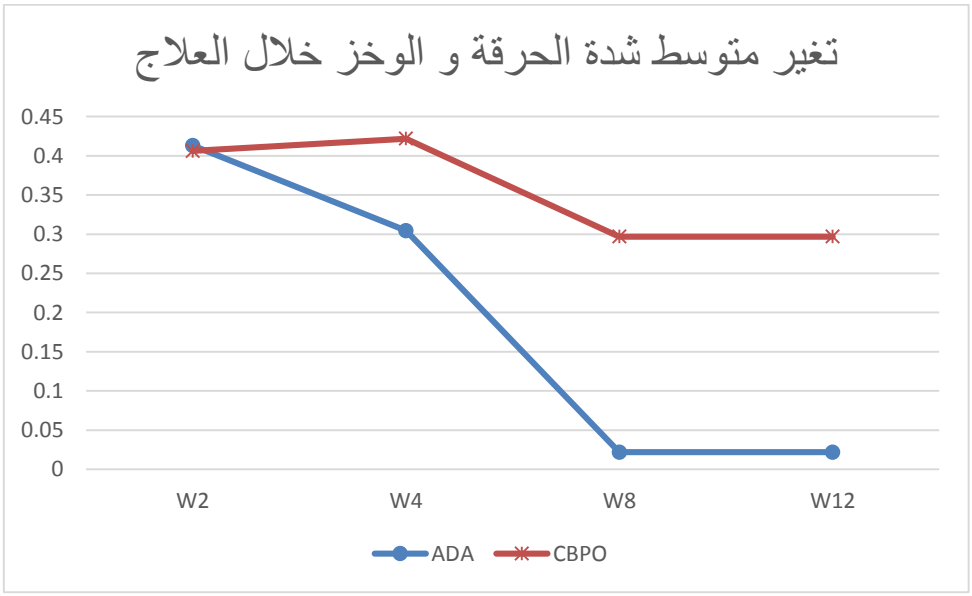
❖ **دراسة حس الحرقة و الوخز:**

قسمت شدة حس الحرقة و الوخز إلى 4 درجات، من الدرجة 0 حيث لا يوجد أي إحساس إلى الدرجة 3 حيث حس الحرقة و الوخز شديدين و معيقين للنشاط اليومي. يبين الجدول رقم 20 متوسطات شدة حس الحرقة و الوخز في مجموعتي العلاج خلال زيارات متابعة الآثار الجانبية، و نتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الفروقات بين المجموعتين العلاجيتين:

MEAN BURNING/STINGING SEVERITY SCORE

	ADA	CBPO	P VALUE
W2	0.413043478	0.40625	0.94 >0.05
W4	0.304347826	0.421875	0.21 >0.05
W8	0.02173913	0.296875	0.0001 <0.05
W12	0.02173913	0.296875	0.0001 <0.05

جدول رقم (20). تغير متوسط شدة حس الحرقة و الوخز خلال فترة العلاج و نتائج الاختبارات الاحصائية



مخطط رقم (11). تبدل متوسط شدة حس الحرقة و الوخز خلال فترة العلاج

- **مقارنة شدة حس الحرقة والوخز بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الثاني و الرابع:**

بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P=0.94) في الأسبوع الثاني، و(P=0.21) في الأسبوع الرابع وهي قيم أكبر من 0.05 و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و حس الحرقة و الوخز كأثر جانبي كان بنفس التواتر و الشدة لدى مجموعتي العلاج خلال شهر من بداية المعالجة.

- **مقارنة شدة حس الحرقة والوخز بين مرضى مجموعتي العلاج في الأسبوع الثامن والثاني عشر:**

بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA) كانت قيمة (P<0.0001) في الأسبوع الثامن، و (P<0.0001) في الأسبوع الثاني عشر وهي قيم أصغر من 0.05 وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج، و حس الحرقة و الوخز كأثر جانبي كانت أكثر تواتراً و أشدة لدى مجموعة CBPO خلال الشهر الثاني و الثالث للمعالجة.

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W2 ADA : BURNING/STINGING	46	19	0.413043	0.247826087
W2 CBPO : BURNING/STINGING	64	26	0.40625	0.245039683

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.001235178	1	0.001235	0.005016955	0.943664	3.929012
Within Groups	26.58967391	108	0.246201			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W4 ADA : BURNING/STINGING	46	14	0.304348	0.216425121
W4 CBPO : BURNING/STINGING	64	27	0.421875	0.247767857

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.369676383	1	0.369676	1.5750455	0.212185	3.929012
Within Groups	25.34850543	108	0.234708			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W8 ADA : BURNING/STINGING	46	1	0.021739	0.02173913
W8 CBPO : BURNING/STINGING	64	19	0.296875	0.212053571

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	2.026000494	1	2.026	15.26109711	0.000164	3.929012
Within Groups	14.33763587	108	0.132756			

ANOVA: SINGLE FACTOR

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
W12 ADA : BURNING/STINGING	46	1	0.021739	0.02173913
W12 CBPO : BURNING/STINGING	64	19	0.296875	0.212053571

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	2.026000494	1	2.026	15.26109711	0.000164	3.929012
Within Groups	14.33763587	108	0.132756			

دراسة الآثار الجانبية بحسب المجموعات

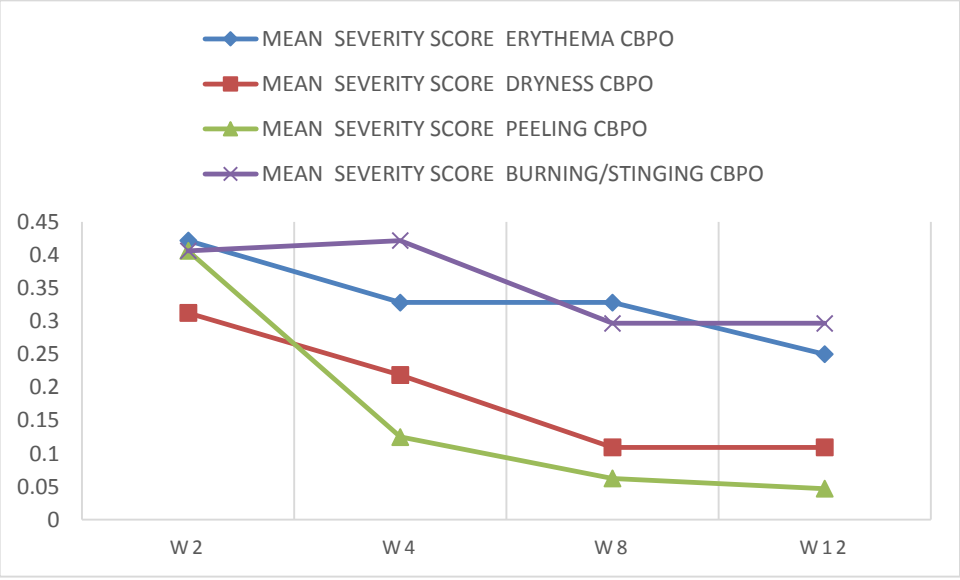
❖ مجموعة CBPO

يبين الجدول رقم 21 تراجع متوسط شدة الأثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة CBPO:

	MEAN SEVERITY SCORE			
	ERYTHEMA	DRYNESS	PEELING	BURNING/STINGING
	CBPO	CBPO	CBPO	CBPO
W2	0.421875	0.3125	0.40625	0.40625
W4	0.328125	0.21875	0.125	0.421875
W8	0.328125	0.109375	0.0625	0.296875
W12	0.25	0.109375	0.046875	0.296875

جدول رقم (21). تراجع متوسط شدة الأثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة CBPO

والمخطط التالي يوضح تراجع متوسط شدة الآثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة CBPO حيث نلاحظ سيطرة متبادلة للحمامى، وحس الحرقة والوخز طيلة فترة العلاج، مع تراجع جفاف الجلد، والتقشر بعد الشهر الأول للعلاج:



مخطط رقم (12). تراجع متوسط شدة الآثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة CBPO

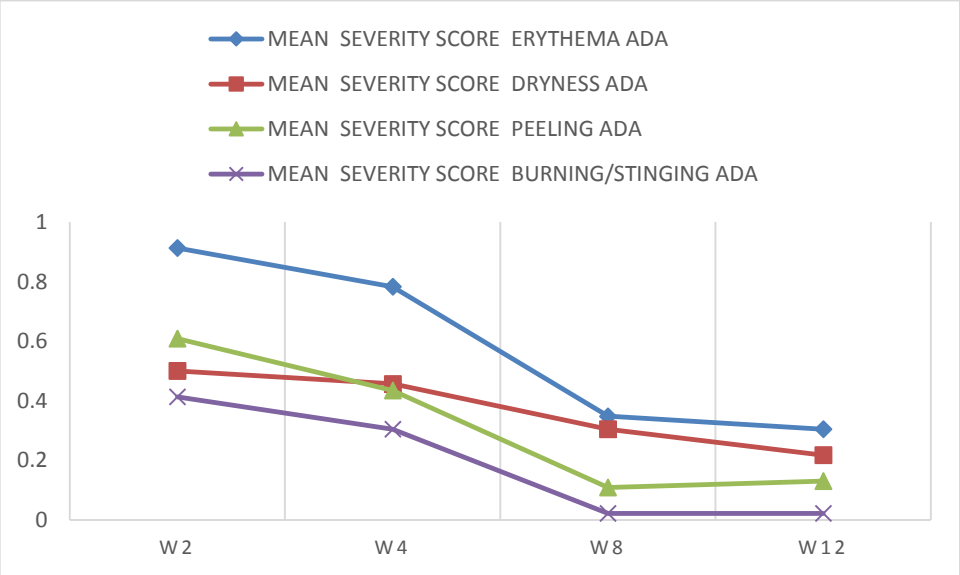
❖ مجموعة ADA:

يبين الجدول رقم 22 تراجع متوسط شدة الأثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة ADA:

	MEAN SEVERITY SCORE			
	ERYTHEMA	DRYNESS	PEELING	BURNING/STINGING
	ADA	ADA	ADA	ADA
W2	0.913043	0.5	0.608696	0.413043
W4	0.782609	0.456522	0.434783	0.304348
W8	0.347826	0.304348	0.108696	0.021739
W12	0.304348	0.217391	0.130435	0.021739

جدول رقم (22). تراجع متوسط شدة الأثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة ADA

والمخطط التالي يوضح تراجع شدة الآثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة ADA حيث نلاحظ سيطرة الحمامى مع تراجع جميع الآثار الجانبية بعد الشهر الأول للعلاج:



مخطط رقم (13). تراجع متوسط شدة الآثار الجانبية خلال سير العلاج في مجموعة ADA

مناقشة النتائج

بالعودة إلى عينة الدراسة التي شملت 110 مريضاً، أثبتنا في بداية الدراسة قدرة العينة على تمثيل مجتمع الدراسة الذي تمت دراسته من الناحية العمرية، و التوزع حسب الجنس. بدراسة الفعالية العلاجية أثبتت كلا طريقتي العلاج فعالية ملحوظة في المعالجة تجلت بنقص متوسط شدة العد في نهاية فترة المعالجة، حيث أظهرت الاختبارات الإحصائية فروقاً واضحة فيما يتعلق بهذه النقطة، طبعاً هذا لا يمنع أن تكون إحدى الطريقتين المطبقتين أكثر فعالية من الأخرى، فقد وجدنا أن مجموعة CBPO أكثر فعالية من مجموعة ADA عند نهاية فترة المعالجة. لاحقاً قمنا بتحليل بيانات المرضى تبعاً للشدة، فقسمنا المرضى إلى عد خفيف و متوسط الشدة، و هنا غابت الفروقات بين فعالية طريقتي المعالجة فيما يتعلق بالعد خفيف الدرجة أي الدرجة البدئية ، 2 و بقيت الفروقات لصالح فعالية أعلى لمجموعة CBPO فيما يتعلق بمرضى العد متوسط الدرجة أي الدرجة البدئية 3، بملاحظة أن الفرق الرئيسي بين العد خفيف و متوسط الدرجة هو عدد الآفات الالتهابية يمكن أن نستنتج أن كلا طريقتي العلاج حققتا نفس الفعالية على مرضى العد خفيف الدرجة أي حققتا نفس الفعالية على الآفات غير الالتهابية المسيطرة في العد من الدرجة 2، و هذا يشمل بشكل رئيس الزؤان، أما الفروقات التي بقيت بين فعالية الطريقتين في خفض شدة العد متوسط الدرجة فيمكن أن نستنتج منها أن مجموعة CBPO كانت أكثر فعالية في السيطرة على الآفات الالتهابية بالمقارنة مع مجموعة ADA، و هذا ما يتماشى مع معظم الدراسات العالمية القادم ذكرها في فقرة الدراسات العالمية. خلال فترة المتابعة نلاحظ من المخطط البياني لمتوسط شدات العد خلال زيارة الشهر الرابع، استمرار انحدار المخطط بعد إيقاف المعالجة في مجموعة ADA مما يدل على وجود تأثير عميق على الآلية المرضية للعد، سبب استمرار التحسن حتى بعد إيقاف العلاج, بينما خلال زيارة الشهر الخامس لاحظنا عودة شدة العد للأرتفاع في مجموعة ADA و الذي بدأ في مجموعة CBPO مباشرة بعد إيقاف العلاج، لنستنتج بدء عودة الآليات المرضية للعد للعمل، و من الواضح أن تأثير الارتداد هذا REBOUND EFFECT كان أوضح في مجموعة CBPO. فيما يتعلق بالآثار الجانبية كانت شدة الآثار الجانبية في حال ظهورها من الدرجة 1 عند الغالبية العظمى للمرضى في كلا مجموعتي العلاج، مما يدعونا لاستناج حقيقة أن كلا طريقتي العلاج آمنة و قد أثبتنا أنها فعالة أيضاً، و بالتالي يمكن القول أن طريقتي العلاج مناسبتان كعلاج بديل عن العلاجات الجهازية في حال وجود مضاد استطباب لها، و كعلاج صيانة عند مرضى العد شديد الدرجة و الذين عولجوا بمركبات جهازية، كالصادات الجهازية و الريتينوئيدات الجهازية، للمحافظة على النتيجة و تأخير النكس. أظهرت جميع مخططات الآثار الجانبية انحداراً في شدة الأثر الجانبي خلال سير الدراسة ، مما يدعونا لاستنتاج وجود رد فعل وقائي يقوم به الجلد المستهدف بالعلاج، حيث لاحظنا تراجعاً سريعا بعد الأسبوع الرابع للمعالجة في شدة الآثار الجانبية (الحمامى و جفاف الجلد و التقشر) و بالنسبة لحس الحرقة والوخز ظهر ذلك الانحدار في مجموعة ADA فقط دون مجموعة CBPO و التي حافظت على شدة أعلى طيلة فترة المعالجة، بشكل عام كان هناك مخطط نمطي اتبعته معظم الآثار الجانبية كما ذكرنا باستثناء الحرقة و الوخز في مجموعة CBPO، حيث يبدي هذا المخطط النمطي تناقص واضحاً في شدة الآثر الجانبي بعد نهاية الشهر الأول للعلاج. لم تمنع الآثار الجانبية المدروسة أي من المرضى من متابعة المعالجة ، مما يقدم دليل إضافي على أمان المعالجة و تحملها الجيد من قبل المريض.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

سنقوم بمقارنة أذرع دراستنا مع الأذرع المشابهة لعدة دراسات عالمية:

- الدراسة الأولى أمريكية: متعددة المراكز نشرت نتائجها عام 2007 أجريت من قبل:

  Diane M. Thiboutot, MD,a Jonathan Weiss, MD,b Alicia Bucko, DO,c Lawrence Eichenfield, MD,d Terry Jones, MD,e Scott Clark, MD,f Yin Liu, PhD,g Michael Graeber, MD,g and Sewon Kang, MD,h for the Adapalene-BPO Study Group Hershey, Pennsylvania; Snellville, Georgia; Albuquerque, New Mexico; San Diego, California; Bryan, Texas; Longmont, Colorado; Princeton, New Jersey; and Ann Arbor, Michigan

بعنوان:

Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: Results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study

- الدراسة الثانية في المملكة المتحدة نشرت نتائجها 2002 أجريت من قبل:

  Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R et al

بعنوان:

A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris

- الدراسة الثالثة أمريكية و هي مراجعة لنتائج مركزين علاجيين نشرت نتائجها عام 2012 أجريت من قبل:

  Lawrence Green, MD, FAAD, Marcela Cirigliano, MD, Jennifer A Gwazdauskas, and Pablo Gonzalez, MD.

وهي بعنوان:

The Tolerability Profile of Clindamycin 1%/Benzoyl Peroxide 5% Gel vs. Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Facial Acne

مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة THIBOUTOT 2007:

شملت تلك الدراسة 517 مريضاً، كان منهم 148 مريضاً عولجوا بالأدابالين لذلك سنقارن تلك المجموعة بمجموعة ADA الخاصة بدراستنا، من حيث مدة المعالجة فقد كانت 12 أسبوعاً أي متشابهة مع دراستنا، و قد استخدم مقياس IGA لقياس شدة العد و نحن بدورنا استخدمنا المقياس المعدل عنه و هو المقياس المستخدم عادة في الدراسات ذات العينات الكبير، قام الباحثون في تلك الدراسة بتقييم عددي لعدد الآفات للمرضى، لم نقم به في دراستنا. من حيث الفعالية العلاجية حدث نقص في التعداد الكلي للاندفاعات العدية في تلك الدراسة أي درجة تحسن أعطت قيمة *P-VALUE =0.001* و في دراستنا حصلنا على تحسن أعطى قيمة *P-VALUE< 0.0001* أي أن العلاج مثبت الفعالية بمقارنة الحالة البدئية و النهائية. من حيث الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً احتل جفاف الجلد المرتبة الأشيع في تلك الدراسة بينما كانت الحمامى هي الأشيع لدينا, و تشابهت النتائج من حيث متوسطات شدة الآثار الجانبية حيث كانت أقل من 1 علماً أنه استخدم نفس المقياس لتحديد شدة الأثر الجانبية، و مع ذلك تبقى الفروقات الشخصية في تقييم المريض ذات أثر واضح لحين تطوير تقنيات تسمح بقياس موضوعي أكثر لشدة الأثر الجانبي كقياس طيفي لدرجة الحمامى و قياس كمية الوسوف و كمية الإفراز الزهمي بأجهزة خاصة غير متوفرة لدينا حالياً و لم تكن متوفرة بشكل شائع عند إجراء الدراسة التي نقارن معها. كان معدل النجاح في تلك الدراسة 15.5% و هو أقل بشكل واضح من 54% الذي حققناها و السبب واضح إذا علمنا أن تلك الدراسة لم تستثني العد شديد الدرجة من الدراسة.

مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة CUNLIFFE 2002:

شملت الدراسة 79 مريضاً، عولج 40 مريضاً بالمشاركة بين الكليندامايسين و البنزويل بيروكسيد سنقارنها مع مجموعة CBPO الخاصة بدراستنا. مدة المعالجة كانت 16 أسبوع مقارنة ب 12 أسبوع في دراستنا. تم قياس شدة العد فقط بالتعداد الكلي للاندفاعات بينما استخدمنا مقياس شدة للعد تم عرضه. انخفض التعداد الكلي للاندفاعات العدية في تلك المدراسة بنسبة أعطت *P-VALUE<0.001* و في دراستنا حققنا تحسن في الشدة أعطى *P-VALUE <0.001* أي فعالية مثبتة في الحالتين. لم تناقش تلك الدراسة الآثار الجانبية و لم تحسب نسبة نجاح المعالجة.

مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة LAWRENCE 2012:

شملت الدراسة 76 مريضاً مقسمين على مركزين علاجين، تلقو العلاج بمشاركة الكلندامايسين و البنزويل بيروكيد لذلك سنقارنها مع مجموعة CBPO. مدة المعالجة كانت 8 أسابيع مقارنة ب 12 أسبوع علاجي لدينا، و استخدم مقياس IGA و تعداد الأندفاعات. انخفضت شدة العد في نهاية فترة العلاج في كلا الدراستين بنسبة أعطت قيمة *P-VALUE <0.001* أي فعالية مثبتة في كلا الحالين. في كلا الدراستين كانت الحمامى هي الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً في الأسبوع الثاني و الثامن للمعالجة. لم تناقش الدراسة نسب النجاح كما فعلنا.

OUR STUDY 2015	LAWRENCE 2012	CUNLIFFE 2002	THIBOUTOT 2007	
TOTAL 110 **CBPO (64)** **ADA (46)**	**TOTAL 76** **CENTER1 (28)** **CENTER2 (48)**	**TOTAL 79** **CBPO (40)**	**TOTAL 517** **ADA (148)**	**عدد المرضى**
CBPO **ADA**	**CBPO** **-**	**CBPO** **-**	**-** **ADA**	**ذراع المقارنة**
12w	**8w**	**16w**	**12w**	**مدة المعالجة**
IGA **-**	**IGA** **LESION COUNTS**	**-** **LESION COUNTS**	**IGA** **LESION COUNTS**	**مقياس شدة العد**
CBPO 2.54 ↘ 0.78 **P-VALUE <0.0001** **ADA 2.58 ↘ 1.30** **P-VALUE <0.0001**	**Mean IGA ↓** **W8. vs. baseline** ***P-VALUE*** **< 0.0001**	**↓52.7% IN TOTAL COUNT** ***P-VALUE*** **<0.001**	**↓35% IN TOTAL COUNT** ***P-VALUE* =0.001**	**تحسن شدة العد**
ADA **MOST COMMON (AE)** **ERYTHEA** **60%W2** **30%W12** **CBPO** **WITH SIGN/ SYMPTOM PRESENT** **W2 AE (%)** **ERYTHEMA 42.18** **DRYNESS 31.25** **PEELING 40.62** **BURNING/STINGING 40.62** **W8 AE (%)** **ERYTHEMA 32.81** **DRYNESS 10.93** **PEELING 3.125** **BURNING/STINGING 29.68**	**CBPO** **WITH *NO* SIGN/SYMPTOM PRESENT** **W1+2 AE (%)** Redness 62.7 Dryness 72 Peeling 72 Irritant/ allergic contact dermatitis 97.3 **W8 AE (%)** Redness 83.8 Dryness 98.6 Peeling 95.9 Irritant/ allergic contact dermatitis 100	**-**	**ADA MOST COMMON (AE)** **dry skin 10 %** DRYNESS ERYTHEMA BURNING SCALING **ALL MEAN SEVERITY SCOR UNDER 1**	**التأثيرات الجانبية Adverse events (AE)**
ADA (%54) **CBPO (%73)** **Not: Severity 1+2+3**	**-**	**-**	**ADA (15.5%)** **Not: Severity 1+2+3+4**	**معدل النجاح**

الخلاصة

تبقى العلاجات الجهازية للعد في معظم الأحيان هي الخيار العلاجي الأفضل، و التي تحقق نتائج مرضية للمريض، خاصة في الحالات المتوسطة و الشديدة، لكن هذه الحقيقة تصطدم بواقع وبائية المرض، حيث نسبة كبيرة من المرضى بأعمار ما دون الأعمار الآمنة لإعطاء السكلينات الجهازية، و بأعمار دون الأعمار الآمنة لإعطاء الإيزوتريتينوئين، من هنا تنبع أهمية دراستنا في البحث عن بدائل علاجية مناسبة في حال وجود مضاد استطباب للعلاج الجهازي، و من ناحية أخرى البحث عن بدائل علاجية موضعية مناسبة تؤمن صيانة طويلة الأمد بعد العلاج الجهازي، لمعاكسة صفة النكس التي يتمتع بها العد الشائع، و أخيراً الحصول على بديل علاجي يجنب المريض الآثار الجانبية للعلاجات الجهازية. أثبتت دراستنا فعالية طريقتين علاجيتين للعد الشائع الوجهي الخفيف و المتوسط، الأولى استخدمت مشاركة الكلندامايسين و البنزويل بيروكسد و الثانية استخدمت الأدابالين، كلا المجموعتين حققتا تحسن واضح مثبت بالاختبارات الإحصائية، مع مستوى آثار جانبية موضعية مقبولة من قبل المريض، و لم يمنع أياً من المرضى من متابعة العلاج، النتيجة التي توصلنا إليها أن كلا الطريقتين هي خط علاجي فعال و آمن للاستخدام طويل الأمد، ومرشح كخط علاجي أولي، أو كخط علاجي للصيانة بعد العلاج الجهازي. لا يمكن إخفاء الفرق في الفعالية بين المجموعتين العلاجيتين، فقد حققت مجموعة CBPO نسبة نجاح معالجة أعلى و نسبة سيطرة أعلى على الأندفاعات الالتهابية من بثور و حطاطات مما يجعلها مرشح أفضل لمعالجة مثل تلك الحالات الالتهابية.

التوصيات

في ضوء نتائج الفعالية وسجل الأمان التي توصلنا إليها والمعوقات التي حالت دون تحقيق نتائج أعمق نوصي بما يلي:

1. **اعتبار المعالجتين المدروستين خطاً علاجياً عند مقاربة مرضى العد الشائع الخفيف والمتوسط لتجنب الآثار الجانبية للعلاجات الجهازية، وخاصة بالأعمار الصغيرة والتي تحول دون استخدام العلاجات الجهازية، أو عند وجود مضاد استطباب لتلك العلاجات.**

2. **اعتبار المعالجتين المدروستين كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية الهجومية لتأمين أطول فترة من السيطرة على المرض، ولنتذكر دوماً أن العد الشائع عادة ما يتحسن مع التقدم بالعمر.**

3. **نوصي بإجراء دراسات أعمق على تأثير تلك المعالجات على عناصر الآلية المرضية للعد، كتأثيرها على معدل الإفراز الزهمي، وتركيب الزهم، وتأثيرها على التقرن القنوي من خلال أجهزة قياس كمية الدهون المفرزة، وأجهزة قياس كمية التوسف، والتي تفيد أيضاً في تحديد شدة الآثار الجانبية بموضوعية، والتحليل الكمي لمركبات الزهم.**

4. **بسبب صعوبة تقييم الحمل الجرثومي للبربيونية العدية وأثرها في تحديد شدة العد نوصي بتأمين طرق مناسبة لزرعها في المختبر الأمر الذي يساعد في تقييم أثر العلاج على المركب الجرثومي للمرض وعلاقة ذلك بالتحسن الأمر الذي سيدفعنا للتركيز أكثر على الدور الجرثومي وكيفية معاكسة الدور الالتهابي، والمناعي الذي تسببه البربيونية العدية.**

5. **لتفادي النظرة الشخصية لشدة الأثر الجانبي نوصي باعتماد طرق أكثر موضوعية في التقييم كمقياس طيفي لتقدير شدة الحمامى.**

6. **نوصي بإجراء دراسات وبائية تغطي منطقتنا لمقارنة دراساتنا مع معايير توافق مجتمعنا. حيث نمط الحياة و نمط الغذاء وباقي العوامل المؤثرة على شدة المرض مختلفة بشدة عن المجتمعات الغربية التي اضطررنا للمقارنة معها.**

REFERENCES

[1] T. D. Zaenglein AK, "Acne Vulgaris," in *Dermatology*, vol. 1, Elsevier, 2012, pp. 545-585.

[2] J. Halvorsen, R. Stern, F. Dalgard and et al, "Suicidal ideation,mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study," *J Invest Dermatol,* vol. 131, no. 2, pp. 363-70, 2011.

[3] S. Goolamali and A. Andison, "The origin and use of the word ‘acne’," *Br J Dermatol,* vol. 96, no. 3, pp. 291-4, 1977.

[4] M. Waisman, "Concepts of acne of the British School of Dermatology prior to 1860," *Int J Dermatol,* vol. 22, no. 2, pp. 126-9, 1983.

[5] J. Burton, J. Cunliffe, L. Stafford and e. al, "The prevalence of acne vulgaris in adolescence," *Br J Dermatol,* vol. 85, no. 2, pp. 119-26, 1971.

[6] A. Lucky , F. Biro, G. Huster and et al, "Acne vulgaris in earlv adolescent boys. Correlations with pubertal maturation and age," *Arch Dermatol,* vol. 127, no. 2, pp. 210-216, 1991.

[7] A. Lucky, F. Biro and G. e. a. Huster , "Ance vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone," *Arch Dermatol,* vol. 130, no. 3, pp. 308-14, 1994.

[8] A. Lucky, F. Biro, L. Simbartl, J. Morrison and N. Sorg NW, "Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year logitudinal study," *J pediatr,* vol. 130, no. 1, pp. 30-9, 1997.

[9] E. Chew, A. Bingham and D. Burrows, "Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne," *Clin Exp Dermatol,* vol. 15, no. 5, pp. 376-7, 1990.

[10] V. Goulden, S. Clark and W. Cunliffe, "Post-adolescent acne: a review of clinical features," *Br J Dermatol,* vol. 136, no. 1, pp. 66-70, 1997.

[11] E. Healy and N. Simpson, "Acne vulgaris," *BMJ,* vol. 308, no. 6932, p. 831–833, 1994.

[12] . V. Goulden, G. Stables and W. Cunliffe, "Prevalence of facial acne in adults," *J Am Acad Dermatol,* vol. 41, no. 4, pp. 577-80, 1999.

[13] W. Cunliffe and D. Gould, "Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults," *Br Med J,* vol. 1, no. 6171, p. 1109–1110, 1979.

[14] W. GF, "The pathophysiology of acne," *Cutis,* vol. 76, no. 2 Suppl, pp. 4-7, 2005.

[15] C. Burkhart and L. Gottwald, "Assessment of etiologic agents in acne pathogenesis," *Skinmed,* vol. 2, no. 4, pp. 222-8, 2003.

[16] M. D. Loffreda, "Inflamatory diseases of hair foiclles, sweat glands and cartilage," in *Lever's Histopathology of the Skin*, 10th ed., Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Williams, 2009, pp. 459-501.

[17] W. Cunliffe, D. Holland, S. Clark and G. Stables, "Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies," *Br J Dermatol,* vol. 142, no. 6, pp. 1084-91, 2000.

[18] W. Cunliffe, D. Holland and A. Jeremy, "Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment," *Clin Dermatol,* vol. 22, no. 5, pp. 367-74, 2004.

[19] B. C. Melnik, "Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne," *Dermatoendocrinol,* vol. 1, no. 3, p. 141–156, 2009.

[20] D. Thiboutot and S. Bellew, "Pathogenesis of Acne Vulgaris:What's New, What's Interesting and What May Be Clinically Relevant," *J Drugs Dermatol,* vol. 10, no. 6, p. 852, 2011.

[21] L. Ostlere and D. Harris, "Effect of systemic administration of isotretinoin on blood lipids and fatty acids in acne patients," *Int J Dermatol,* vol. 35, no. 3, pp. 216-8, 1996.

[22] E. Makrantonaki and R. Ganceviciene, "An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne," *Dermatoendocrinol,* vol. 3, no. 1, p. 41–49, 2011.

[23] C. Zouboulis and . T. Rabe, "Hormonal antiandrogens in acne treatment," *J Dtsch Dermatol Ges,* 2010.

[24] J. Shaw, "Acne: effect of hormones on pathogenesis and management," *Am J Clin Dermatol,* vol. 3, no. 8, pp. 571-8, 2001.

[25] . T. Kealey and M. Philpott, "Human hair growth in vitro," *J Cell Sci,* pp. 463-71, 1990.

[26] . T. Kealey and M. Philpott, "Human hair growth in vitro: a model for the study of hair follicle biology," *J Dermatol Sci,* pp. 55-72, 1994.

[27] J. J. Fulton and . S. Pay, "Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear," *J Am Acad Dermatol,* vol. 10, no. 1, pp. 96-105, 1984.

[28] R. Marples, "The microflora of the face and acne lesions," *J Invest Dermatol,* vol. 62, no. 3, pp. 326-31, 1974.

[29] J. Leyden , "The evolving role of Propionibacterium acnes in acne," *Semin Cutan Med Surg,* vol. 20, no. 3, pp. 139-43, 2001.

[30] S. Jugeau, I. Tenaud, A. Knol, V. Jarrousse, A. Khammari and B. Dreno, "Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes," *Br J Dermatol,* vol. 153, no. 6, pp. 1105-13, 2005.

[31] C. Beylot, N. Auffret, F. Poli, J. Claudel and M. Leccia, "Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne," *J Eur Acad Dermatol Venereol,* vol. 28, no. 3, pp. 271-8, 2014.

[32] S. Fitz-Gibbon and e. al., "Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne," *J Invest Dermatol,* vol. 133, no. 9, p. 2152–2160, 2013.

[33] F. Jasson, . I. Nagy and . A. Knol, "Different strains of Propionibacterium acnes modulate differently the cutaneous innate immunity," *Exp Dermatol,* vol. 22, no. 9, pp. 587-92, 2013.

[34] S. Youn, "The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies," *Clin Dermatol,* vol. 28, no. 1, pp. 8-11, 2010.

[35] A. Bree and E. Siegfried, "Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation," *Pediatr Dermatol,* pp. 27-32, 2014.

[36] A. Pappas, S. Johnsen, J.-C. Liu and M. Eisinger, "Sebum analysis of individuals with and without acne," *Dermatoendocrinol,* vol. 1, no. 3, p. 157–161, 2009.

[37] E. Makrantonaki, R. Ganceviciene and C. Zouboulis, "An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne," *Dermatoendocrinol,* vol. 3, no. 1, p. 41–49, 2011.

[38] M. Ottaviani, E. Camera and M. Picardo, "Lipid mediators in acne," *Mediators Inflamm,* 25 Aug 2010.

[39] C. Zouboulis, "Acne and sebaceous gland function," *Clin Dermatol,* vol. 22, no. 5, pp. 360-6, 2004.

[40] M. Ottaviani , T. Alestas, E. Flori , A. Mastrofrancesco , C. Zouboulis and M. Picardo, "Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris," *J Invest Dermatol,* vol. 126, no. 11, pp. 2430-7, 2006.

[41] A. Jeremy, D. Holland, S. Roberts, K. Thomson and W. Cunliffe, "Inflammatory events are involved in acne lesion initiation," *J Invest Dermatol,* vol. 121, no. 1, pp. 20-7, 2003.

[42] A. Jeremy, D. Holland, S. Roberts, K. Thomson and W. Cunliffe, "Inflammatory events are involved in acne lesion initiation," *J Invest Dermatol,* vol. 121, no. 1, pp. 20-7, 2003.

[43] J. Kim, "Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses," *Dermatology,* vol. 211, no. 3, pp. 193-8, 2005.

[44] E. Antiga, . A. Verdelli and . D. Bonciani, "Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease," *G Ital Dermatol Venereol,* vol. 150, no. 2, pp. 247-54, 2015.

[45] . J. Harder and . D. Tsuruta, "What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris?," *Exp Dermatol,* vol. 22, no. 6, pp. 386-91, 2013.

[46] V. Bataille, H. Snieder, A. MacGregor and P. Sasieni, "The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women," *J Invest Dermatol,* vol. 119, no. 6, pp. 1317-22, 2002.

[47] K. Yaykasli, . H. Turan and E. Kaya, "Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris," *Int J Clin Exp Med,* vol. 6, no. 10, p. 967–972, 2013.

[48] J. Yang, W. Wu and J. Qi, "TNF -308 G/A Polymorphism and Risk of Acne Vulgaris: A Meta-Analysis," *PLoS One,* vol. 9, no. 2, p. e87806, 2014.

[49] C. Kasparis and A. Loffeld, "Childhood acne in a boy with XYY syndrome," *BMJ Case Rep,* 2014.

[50] C. Erica, . M. Davis, D. Valerie and . M. Callender, "A Review of Acne in Ethnic Skin," *J Clin Aesthet Dermatol,* vol. 3, no. 4, p. 24–38, 2010.

[51] J. Shaw, "Acne: effect of hormones on pathogenesis and management," *Am J Clin Dermatol,* vol. 3, no. 8, pp. 571-8, 2002.

[52] M. Arora, A. Yadav and V. Saini, "Role of hormones in acne vulgaris," *Clin Biochem,* vol. 44, no. 13, pp. 1035-40, 2011.

[53] L. Förström, "The influence of sex hormones on acne," *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh),* vol. 89, pp. 27-31, 1980.

[54] M. Faure, "Acne and hormones," *Rev Prat,* vol. 52, no. 8, pp. 850-3, 2002.

[55] M. Chen, C. Chen, J. Yang and C. Chen, "High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome," *Hum Reprod,* vol. 26, no. 1, pp. 227-34, 2011.

[56] J. Schmidt and J. Spona, "Estrogen and androgen receptors in patients with acne vulgaris," *Arch Dermatol Res,* vol. 268, no. 2, pp. 207-15, 1980.

[57] E. Sbano, V. Altamura, F. Galasso and C. Capilungo, "Sexual hormones and acne in adolescent women," *G Ital Dermatol Venereol,* vol. 125, no. 9, pp. 363-7, 1990.

[58] F. Wilma, "The Pathophysiology of Acne Vulgaris in Children and Adolescents, Part," *Cutis,* vol. 74, pp. 92-97, 2004.

[59] A. M. Layton, "Acne Vulgaris," in *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed ed., vol. 2, Blackwell, 2010, pp. 42.17-42.86.

[60] W. Bowe, S. Joshi and A. Shalita, "Diet and acne," *J Am Acad Dermatol,* vol. 63, no. 1, pp. 124-41, 2010.

[61] J. Burris, W. Rietkerk and K. Woolf, "Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults," *J Acad Nutr Diet,* vol. 114, no. 3, pp. 384-92, 2014.

[62] N. H. Ismail, A. M. Zahara and N. Z. Azizan, "High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults," *BMC Dermatol,* vol. 12, p. 13, 2012.

[63] R. Smith, N. Mann, A. Braue, H. Mäkeläinen and G. Varigos, "A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial," *Am J Clin Nutr,* vol. 86, no. 1, pp. 107-15, 2007.

[64] A. Lucky, "Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women," *Arch Dermatol,* vol. 140, no. 4, pp. 423-4, 2004.

[65] B. Bergler-Czop and L. Brzezińska-Wcisło, "Hormonal factors in etiology of common acne," *Pol Merkur Lekarski,* vol. 16, no. 95, pp. 490-2, 2004.

[66] S. Stoll, A. Shalita, G. Webster, R. Kaplan, S. Danesh and A. Penstein, "The effect of the menstrual cycle on acne," *J Am Acad Dermatol,* vol. 45, no. 6, pp. 957-60, 2001.

[67] C. Zouboulis, "The sebaceous gland," *Hautarzt,* vol. 61, no. 6, pp. 467-8, 2010.

[68] K. Sardana, R. Sharma and R. Sarkar, "Seasonal variation in acne vulgaris--myth or reality," *J Dermatol,* vol. 29, no. 8, pp. 484-8, 2002.

[69] P. Magin, D. Pond, W. Smith and A. Watson, "A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight," *Fam Pract,* vol. 22, no. 1, pp. 62-70, 2005.

[70] B. Kjeldstad, "Photoinactivation of Propionibacterium acnes by near-ultraviolet light," *Z Naturforsch C,* vol. 39, no. 3-4, pp. 300-2, 1984.

[71] A. Chiu, S. Chon and A. Kimball, "The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress," *Arch Dermatol,* vol. 139, no. 7, pp. 897-900, 2003.

[72] C. Zouboulis , H. Seltmann, N. Hiroi, W. Chen, M. Oeff, W. Scherbaum, C. Orfanos and S. McCann, "Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes," *Proc Natl Acad Sci U S A,* vol. 14;99, no. 10, pp. 7148-53, 2002.

[73] c. Yola, A. Yarpuz, E. Demirci Saadet, H. Erdi Sanli and H. Devrimci Ozgüven, "Social anxiety level in acne vulgaris patients and its relationship to clinical variables," *Turk Psikiyatri Derg,* vol. 19, no. 1, pp. 29-37, 2008.

[74] S. Wu, B. Kinder, T. Trunnell and J. Fulton, "Role of anxiety and anger in acne patients: a relationship with the severity of the disorder," *J Am Acad Dermatol,* vol. 18, no. 2, pp. 325-33, 1988.

[75] T. Schäfer, A. Nienhaus, D. Vieluf, J. Berger and J. Ring, "Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking," *Br J Dermatol,* vol. 145, no. 1, pp. 100-4, 2001.

[76] T. Jansen, S. Grabbe and G. Plewig , "Clinical variants of acne," *Hautarzt,* vol. 56, no. 11, pp. 1018-26, 2005.

[77] N. Khunger and C. Kumar, "A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne," *Indian J Dermatol Venereol Leprol,* vol. 78, no. 3, pp. 335-41, 2012.

[78] G. Fabbrocini, A. M. C and D. V, "Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment," *Dermatol Res Pract,* 2010.

[79] C. Jacob, J. Dover and M. Kaminer, "Acne scarring: a classification system and review of treatment options," *J Am Acad Dermatol,* vol. 45, no. 1, pp. 109-17, 2001.

[80] W. Cunliffe, S. Baron and I. Coulson, "A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne," *Br J Dermatol,* vol. 145, no. 3, pp. 463-6, 2001.

[81] M. Allison, C. Dunn and D. Person, "Acne fulminans treated with isotretinoin and "pulse" corticosteroids," *Pediatr Dermatol,* vol. 14, no. 1, pp. 39-42, 1997.

[82] V. Niemeier, J. Kupfer and U. Gieler, "Acne vulgaris--psychosomatic aspects," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 4, no. 12, pp. 1027-36, 2006.

[83] B. Kränke, E. Brabek, J. Derhaschnig and W. Aberer , "Acne excoriata," *Dermatology,* vol. 203, no. 3, pp. 256-7, 2001.

[84] P. Humbert, E. Delaporte, C. Drobacheff, F. Piette, D. Blanc, H. Bergoend and P. Agache, "Solid facial edema associated with acne. Therapeutic efficacy of isotretinoin," *Ann Dermatol Venereol,* vol. 117, no. 8, pp. 527-32, 1990.

[85] R. Basler, "Acne mechanica in athletes," *Cutis,* vol. 50, no. 2, pp. 125-8, 1992.

[86] B. Adams, V. Chetty and D. Mutasim, "Periorbital comedones and their relationship to pitch tar: a cross-sectional analysis and a review of the literature," *J Am Acad Dermatol,* vol. 42, no. 4, pp. 624-7, 2000.

[87] B. Passarini, S. Infusino and E. Kasapi, "Chloracne: still cause for concern," *Dermatology,* vol. 221, no. 1, pp. 63-70, 2010.

[88] J. Qiang, C. Christos and X. Longqing, "Environmental pollution and acne: Chloracne," *Dermatoendocrinol,* vol. 1, no. 3, p. 125–128, 2009.

[89] J. Seneschal, E. Kubica and L. Boursault, "Exogenous inflammatory acne due to combined application of cosmetic and facial rubbing," *Dermatology,* vol. 224, no. 3, pp. 221-3, 2012.

[90] M. Fung and T. Berger, "A prospective study of acute-onset steroid acne associated with administration of intravenous corticosteroids," *Dermatology,* vol. 200, no. 1, pp. 43-4, 2000.

[91] A. Du-Thanh, N. Kluger, H. Bensalleh and B. Guillot, "Drug-induced acneiform eruption," *Am J Clin Dermatol,* vol. 12, no. 4, pp. 233-45, 2011.

[92] E. Sherertz, "Acneiform eruption due to "megadose" vitamins B6 and B12," *Cutis,* vol. 48, no. 2, pp. 119-20, 1991.

[93] E. Molinari, J. De Quatrebarbes, T. André and s. Aractingi, "Cetuximab-induced acne," *Dermatology,* vol. 211, no. 4, pp. 330-3, 2005.

[94] G. Sun, C. Wasko and S. Hsu, "Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases," *J Drugs Dermatol,* vol. 7, no. 1, pp. 69-71, 2008.

[95] A. Cascio, S. Cannavò, C. Guarneri, C. Iaria and B. Guarneri, "Klebsiella oxitoca folliculitis mimicking tinea barbae in a diabetic man," *Int J Dermatol,* vol. 44, no. 7, pp. 588-9, 2005.

[96] R. Böni and B. Nehrhoff, "Treatment of gram-negative folliculitis in patients with acne," *Am J Clin Dermatol,* vol. 4, no. 4, pp. 273-6, 2003.

[97] A. Layton, "The use of isotretinoin in acne," *Dermatoendocrinol,* vol. 1, no. 3, p. 162–169., 2009.

[98] K. Sjølin, "Acne aestivalis. A histopathological study," *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh),* vol. 59, no. 85, pp. 171-6, 1979.

[99] N. Hoff, J. Reifenberger, E. Bölke, B. Homey and P. Gerber, "Radiation-induced Favre-Racouchot disease," *Hautarzt,* vol. 63, no. 10, pp. 766-7, 2012.

[100] C. Klemke, S. Nestoris, L. Wölfer, S. Krengel, C. Zouboulis, B. Tebbe and S. Goerdt, "Radiation-induced acne," *Hautarzt,* vol. 51, no. 3, pp. 187-91, 2000.

[101] S. Chuan and R. Chang, "Polycystic ovary syndrome and acne," *Skin Therapy Lett,* vol. 15, no. 10, pp. 1-4, 2010.

[102] A. Maluki, "The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris," *J Cosmet Dermatol,* vol. 9, no. 2, pp. 142-8, 2010.

[103] O. Dekkers, B. Thio, J. Romijn and J. Smit, "Acne vulgaris: endocrine aspects," *Ned Tijdschr Geneeskd,* vol. 150, no. 23, pp. 1281-5, 2006.

[104] B. Burke and W. Cunliffe, "The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique," *Br J Dermatol,* vol. 111, no. 1, pp. 83-92, 1984.

[105] J. Tan, X. Zhang, E. Jones and L. Bulger, "Correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale," *J Eur Acad Dermatol Venereol,* vol. 27, no. 3, pp. e414-9, 2013.

[106] J. Witkowski and L. Parish, "The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne," *Clin Dermatol,* vol. 22, no. 5, pp. 394-7, 2004.

[107] A. Lucky, B. Barber, C. Girman, J. Williams and . J. Waldstreicher, "A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting," *J Am Acad Dermatol,* vol. 35, no. 4, pp. 559-65, 1996.

[108] N. Hayashi, H. Akamatsu and M. Kawashima, "Establishment of grading criteria for acne severity," *J Dermatol,* vol. 35, no. 5, pp. 255-6, 2008.

[109] A. Doshi, A. Zaheer and M. Stiller, "A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system," *Int J Dermatol,* vol. 36, no. 6, pp. 416-8, 1997.

[110] J. Tan, E. Jones, E. Allen, S. Pripotnev, A. Raza and B. Wolfe, "Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales," *J Am Acad Dermatol,* vol. 69, no. 5, pp. 754-61, 2013.

[111] J. Tan, B. Wolfe, J. Weiss, D. Thiboutot, J. Wilkin, J. Leyden and M. Chren, "Acne severity grading: determining essential clinical components and features using a Delphi consensus," *J Am Acad Dermatol,* vol. 67, no. 2, pp. 187-93, 2012.

[112] B. Raone, S. Veraldi, R. Raboni, M. Ardigò and A. Patrizi, "Salicylic acid peel incorporating triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of moderate acne: a new therapeutic approach," *Dermatol Surg,* vol. 39, no. 8, pp. 1243-51, 2013.

[113] L. Babayeva, S. Akarsu, E. Fetil and A. Güneş, "Comparison of tretinoin 0.05% cream and 3% alcohol-based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris," *J Eur Acad Dermatol Venereol,* vol. 25, no. 3, pp. 328-33, 2011.

[114] H. Gollnick, K. Graupe and R. Zaumseil, "Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 2, no. 10, pp. 841-7, 2004.

[115] J. Fluhr and K. Degitz, "Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 1, pp. S24-30, 2010.

[116] C. Korkut and . S. Piskin, "Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris," *J Dermatol,* vol. 32, no. 3, pp. 169-73, 2005.

[117] L. Kircik, "The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne," *J Drugs Dermatol,* vol. 12, no. 6, pp. 73-6, 2013.

[118] M. Dutil, "Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management," *Skin Therapy Lett,* vol. 15, no. 10, pp. 5-7, 2010.

[119] W. Worret and . J. Fluhr, "Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 4, no. 4, pp. 293-300, 2006.

[120] B. Dreno, "Topical antibacterial therapy for acne vulgaris," *Drugs,* vol. 64, no. 21, pp. 2389-97, 2004.

[121] M. Dutil, "Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management," *Skin Therapy Lett,* vol. 15, no. 10, pp. 5-7, 2010.

[122] A. Thielitz and H. Gollnick, "Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety," *Am J Clin Dermatol,* vol. 9, no. 6, p. 369, 2008.

[123] A. Thielitz, M. Abdel-Naser, J. Fluhr and C. Zouboulis, "Topical retinoids in acne--an evidence-based overview," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 1, pp. S15-23, 2010.

[124] A. Thielitz and H. Gollnick, "Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety," *Am J Clin Dermatol,* vol. 9, no. 6, pp. 369-81, 2008.

[125] V. Whitney and . A. Sadegh, "The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators," *J Clin Aesthet Dermatol,* vol. 3, no. 9, p. 20–29, 2010.

[126] P. Suleyman and U. Erol, "A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris," *Ther Clin Risk Manag,* vol. 3, no. 4, p. 621–624, 2007.

[127] J. Leyden , K. McGinley and A. Kligman, "Tetracycline and minocycline treatment," *Arch Dermatol,* vol. 118, no. 1, pp. 19-22., 1982.

[128] R. Baer, S. Leshaw and A. Shalita, "High-dose tetracycline therapy in severe acne," *Arch Dermatol,* vol. 112, no. 4, pp. 479-81, 1976.

[129] J. Leyden, "Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron," *J Am Acad Dermatol,* vol. 12, no. 2 Pt 1, pp. 308-12, 1985.

[130] J. Leyden, S. Bruce, C. Lee, M. Ling, P. Sheth, D. Stewart, W. Werschler, R. Gilbert and L. Kircik, "A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium," *J Drugs Dermatol,* vol. 12, no. 6, pp. 658-63, 2013.

[131] L. Maffeis and S. Veraldi, "Minocycline in the treatment of acne: latest findings," *G Ital Dermatol Venereol,* vol. 145, no. 3, pp. 425-9, 2010.

[132] S. Garner, A. Eady, C. Bennett, J. Newton, K. Thomas and C. Popescu, "Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety," *Cochrane Database Syst Rev,* vol. 8, no. CD002086, 2012.

[133] F. Ochsendorf, "Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks," *Am J Clin Dermatol,* vol. 11, no. 5, pp. 327-41, 2010.

[134] F. Ochsendorf, "Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 8 suppl 1, pp. S31-46, 2010.

[135] M. Romøren, M. Lindbæk and H. Nordeng, "Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin - a population-based register study from Norway," *Br J Clin Pharmacol,* vol. 74, no. 6, pp. 1053-62, 2012.

[136] E. Eady, M. Gloor and J. Leyden, "Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem," *Dermatology,* vol. 206, no. 1, pp. 54-6, 2003.

[137] G. Amsden, "Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics," *Int J Antimicrob Agents,* vol. 18 Suppl 1, pp. S11-5, 2001.

[138] T. Matsunaga, "Pharmacological and pharmacokinetic properties of azithromycin (Zithromac), a novel 15-membered ring macrolide antibacterial agent," *Nihon Yakurigaku Zasshi,* vol. 117, no. 5, pp. 343-9, 2001.

[139] E. Bergogne-Bérézin, "Azithromycin: tissue pharmacology," *Pathol Biol (Paris),* vol. 43, no. 6, pp. 498-504, 1995.

[140] J. Antonio, J. Pegas, T. Cestari and L. Do Nascimento, "Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety," *J Dermatolog Treat,* vol. 19, no. 4, pp. 210-5, 2009.

[141] R. Maleszka, K. Turek-Urasinska, M. Oremus , J. Vukovic and B. Barsic, "Pulsed azithromycin treatment is as effective and safe as 2-week-longer daily doxycycline treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, noninferiority study," *Skinmed,* vol. 9, no. 2, pp. 86-94, 2011.

[142] G. Treadway, D. Pontani and A. Reisman, "The safety of azithromycin in the treatment of adults with community-acquired respiratory tract infections," *Int J Antimicrob Agents,* vol. 19, no. 3, pp. 189-94, 2002.

[143] P. Canović, Z. Todorović, O. Gajović, L. Nesić and Z. Mijailović , "Pseudomembranous colitis during antibiotic therapy," *Med Pregl,* vol. 56, no. 7-8, pp. 381-3, 2003.

[144] S. Bhambri, J. Del Rosso and A. Desai, "Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris," *Cutis,* vol. 79, no. 6, pp. 430-4, 2007.

[145] A. Arowojolu, M. Gallo, L. Lopez and D. Grimes, "Combined oral contraceptive pills for treatment of acne," *Cochrane Database Syst Rev,* no. 7, 11 Jul 2012.

[146] C. Zouboulis and T. Rabe, "Hormonal antiandrogens in acne treatment," *J Dtsch Dermatol Ges,* vol. 8, no. suppl 1, pp. S60-74, 2010.

[147] A. Yemisci, A. Gorgulu and S. Piskin, "Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne," *J Eur Acad Dermatol Venereol,* vol. 19, no. 2, pp. 163-6, 2005.

[148] C. Salavastru, K. Fritz and G. Tiplica, "Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications," *Hautarzt,* vol. 64, no. 10, pp. 762-7, 2013.

[149] H. Adalatkhah, F. Pourfarzi and H. Sadeghi-Bazargani, "Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial," *Clin Cosmet Investig Dermatol,* vol. 4, pp. 117-121, 2011.

[150] C. Lübbert, M. Wiese, R. Haupt and B. Ruf, "Toxic hepatitis and liver failure under therapy with flutamide," *Internist (Berl),* vol. 45, no. 3, pp. 333-40, 2004.

[151] C. Castelo-Branco and M. Del Pino, "Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism," *Gynecol Endocrinol,* vol. 25, no. 7, pp. 419-22, 2009.

[152] S. Karvonen, A. Vaalasti, H. Kautiainen and T. Reunala, "Systemic corticosteroid and isotretinoin treatment in cystic acne," *Acta Derm Venereol,* vol. 73, no. 6, pp. 452-5, 1993.

[153] D. Seukeran and W. Cunliffe, "The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases.," *Br J Dermatol,* vol. 141, no. 2, pp. 307-9, 1999.

[154] R. Hurwitz , "Steroid acne," *J Am Acad Dermatol,* vol. 21, no. 6, pp. 1179-81, 1989.

[155] B. Chapellier, M. Mark and C. Calléja, "Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled," *EMBO J,* vol. 21, no. 13, pp. 3402-13, 2002.

[156] A. Gimeno, R. Zaragozá and V. Miralles, "Retinol, at concentrations greater than the physiological limit, induces oxidative stress and apoptosis in human dermal fibroblasts," *Exp Dermatol,* vol. 13, no. 1, pp. 45-54, 2004.

[157] M. Montrone, D. Martorelli, A. Rosato and R. Dolcetti, "Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds," *Endocr Metab Immune Disord Drug Target,* vol. 9, no. 2, pp. 113-31, 2009.

[158] L. Gudas and J. Wagner, "Retinoids regulate stem cell differentiation," *J Cell Physiol,* vol. 226, no. 2, pp. 322-30, 2011.

[159] J. Napoli, "Retinoic acid biosynthesis and metabolism," *FASEB J,* vol. 10, no. 9, pp. 993-1001, 1996.

[160] J. Napoli, "Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis," *Biochim Biophys Acta,* vol. 1821, no. 1, pp. 152-67, 2012.

[161] R. Josephia, P. Raymond and J. Warrell, "Clinical Pharmacology of Oral All-trans Retinoic Acid in Patients with Acute," *CANCER RESEARCH,* pp. 2138-2142, 1992.

[162] C. Orfanos, R. Ehlert and H. Gollnick, "The retinoids. A review of their clinical pharmacology and therapeutic use," *Drugs,* vol. 34, no. 4, pp. 459-503, 1987.

[163] A. Ward, R. Brogden, R. Heel, T. Speight and G. Avery, "Isotretinoin. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and other skin disorders," *Drugs,* vol. 28, no. 1, pp. 6-37, 1984.

[164] R. Blomhoff and H. Blomhoff, "Overview of retinoid metabolism and function," *J Neurobiol,* vol. 66, no. 7, pp. 606-30, 2006.

[165] M. Petkovich, N. Brand, A. Krust and P. Chambon, "A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors," *Nature,* vol. 330, no. 6147, pp. 444-50, 1987.

[166] F. Rastinejad, T. Wagner and Z. Qiang, "Structure of the RXR–RAR DNA-binding complex on the retinoic acid response element DR1," *EMBO J,* vol. 19, no. 5, p. 1045–1054, 2000.

[167] C. Mendelsohn, D. Lohnes, D. Décimo and M. Mark, "Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (II). Multiple abnormalities at various stages of organogenesis in RAR double mutants," *Development,* vol. 120, no. 10, pp. 2749-71, 1994.

[168] M. Benkoussa, C. Brand, M. Delmotte and P. Formstecher, "Retinoic acid receptors inhibit AP1 activation by regulating extracellular signal-regulated kinase and CBP recruitment to an AP1-responsive promoter," *Mol Cell Biol,* vol. 22, no. 13, pp. 4522-34, 2002.

[169] A. Vahlquist and O. Rollman, "Clinical pharmacology of 3 generations of retinoids," *Dermatologica,* pp. 20-7, 1987.

[170] M. Collins and G. Mao, "Teratology of retinoids," *Annu Rev Pharmacol Toxicol,* vol. 39, pp. 399-430, 1999.

[171] S. Zaffran , N. E. Robrini and N. Bertrand, "Retinoids and Cardiac Development," *J. Dev. Biol,* vol. 2, pp. 50-71, 2014.

[172] G. Duester, "Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis," *Cell,* vol. 134, no. 6, pp. 921-31, 2008.

[173] E. Bayha, M. Jørgensen, P. Serup and A. Grapin-Botton, "Retinoic acid signaling organizes endodermal organ specification along the entire antero-posterior axis," *PLoS One,* vol. 4, no. 6, p. e5845, 2009.

[174] H. Gollnick, "Oral retinoids--efficacy and toxicity in psoriasis," *Br J Dermatol,* vol. Suppl 49, pp. 6-17, 1996.

[175] A. Charakida, P. Mouser and A. Chu, "Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin," *Expert Opin Drug Saf,* vol. 3, no. 2, pp. 119-29, 2004.

[176] A. Shalita, "Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: monitoring and management," *Dermatologica,* pp. 151-7, 1987.

[177] K. Armstrong and . M. Weinstein, "Pyogenic granulomas during isotretinoin therapy," *J Dermatol Case Rep,* vol. 5, no. 1, p. 5–7, 2011.

[178] C. Hotchkiss, J. Latendresse and S. Ferguson, "Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats," *Comp Med,* vol. 56, no. 6, pp. 502-11, 2006.

[179] N. Tekin, S. Ozdolap, S. Sarikaya and S. Keskin, "Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne," *Int J Dermatol,* vol. 47, no. 6, pp. 622-5, 2008.

[180] M. Kneissel, A. Studer, R. Cortesi and M. Susa, "Retinoid-induced bone thinning is caused by subperiosteal osteoclast activity in adult rodents," *Bone,* vol. 36, no. 2, pp. 202-14., 2005.

[181] A. Heudes and L. Laroche, "Muscular damage during isotretinoin treatment," *Ann Dermatol Venereol,* vol. 125, no. 2, pp. 94-7, 1998.

[182] A. Dalal, A. Zlotogorski and N. Constantini, "Isotretinoin and exercise: can the two walk together," *Harefuah,* vol. 153, no. 2, pp. 104-8, 2014.

[183] F. Fraunfelder, F. Fraunfelder and J. Corbett, "Isotretinoin-associated intracranial hypertension," *Ophthalmology,* vol. 111, no. 6, pp. 1248-50, 2004.

[184] M. Roytman, A. Frumkin and T. Bohn, "Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin," *Cutis,* vol. 42, no. 5, pp. 399-400, 1988.

[185] Z. Nevoralová and D. Dvořáková, "Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study," *Int J Dermatol,* vol. 52, no. 2, pp. 163-8, 2013.

[186] M. Neudorfer, I. Goldshtein, O. Shamai-Lubovitz, G. Chodick, Y. Dadon and V. Shalev, "Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin," *Arch Dermatol,* vol. 148, no. 7, pp. 803-8, 2012.

[187] J. Smit, M. Stokkel, A. Pereira, J. Romijn and T. Visser, "Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones," *J Clin Endocrinol Metab,* vol. 92, no. 7, pp. 2496-9, 2007.

[188] "Isotretinoin and intestinal damage," *Prescrire Int,* vol. 17, no. 96, pp. 154-6, 2008.

[189] C. Bernstein, Z. Nugent, T. Longobardi and J. Blanchard, "Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: a population-based case-control study," *Am J Gastroenterol,* vol. 104, no. 11, pp. 2774-8, 2009.

[190] J. Lin, I. Shih and C. Yu, "Hemodialysis-related nodulocystic acne treated with isotretinoin," *Nephron,* vol. 81, no. 2, pp. 146-50, 1999.

[191] F. Horber, A. Zimmermann and F. Frey, "Impaired renal function and hypercalcaemia associated with etretinate," *Lancet,* vol. 2, no. 8411, p. 1093, 1984.

[192] L. Zane, W. Leyden, A. Marqueling and M. Manos, "A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris.," *Arch Dermatol,* vol. 142, no. 8, pp. 1016-22, 2006.

[193] J. Alcalay, M. Landau and A. Zucker, "Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests," *J Dermatolog Treat,* vol. 12, no. 1, pp. 9-12, 2001.

[194] B. Melnik, U. Bros and G. Plewig, "Characterization of apoprotein metabolism and atherogenic lipoproteins during oral isotretinoin treatment," *Dermatologica,* pp. 158-68, 1987.

[195] K. Koh, M. Quon and K. Shin, "Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia," *Atherosclerosis,* vol. 220, no. 2, pp. 537-44, 2012.

[196] P. F. Crehuet and C. Navajas, "Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: a comparative study," *BMJ Open,* p. e004441, 2014.

[197] Y. Moskowitz, E. Leibowitz, M. Ronen and E. Aviel, "Pseudotumor cerebri induced by vitamin A combined with minocycline," *Ann Ophthalmol,* vol. 25, no. 8, pp. 306-8, 1993.

[198] A. Lee, "Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne," *Cutis,* vol. 55, no. 3, pp. 165-8, 1995.

[199] L. F. Grønhøj , B. Steinkjer, P. Jakobsen, A. Hjorter, P. Brockhoff and F. Nielsen-Kudsk, "Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake," *Br J Dermatol,* vol. 143, no. 6, pp. 1194-9, 2000.

[200] D. Crabb, J. Pinairs, R. Hasanadka, M. Fang, M. Leo , C. Lieber and H. Tsukamoto, "Alcohol and retinoids," *Alcohol Clin Exp Res,* vol. 25, no. 5 Suppl ISBRA, pp. 207S-217S, 2001.

[201] P. Berbis, "Retinoids: drug interactions," *Ann Dermatol Venereol,* vol. 118, no. 4, pp. 271-2, 1991.

[202] C. Chris and L. Jan, "Drug interactions due to cytochrome P450," *Proc (Bayl Univ Med Cent),* vol. 13, no. 4, p. 421–423, 2000.

[203] G. Luo, M. Cunningham, S. Kim, T. Burn, B. Selling, E. LeCluyse and L. Gan, "CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X receptor reporter gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes," *Drug Metab Dispos,* vol. 30, no. 7, pp. 795-804, 2002.

[204] W. Cunliffe, D. Glass, K. Goode and G. Stables, "A double-blind investigation of the potential systemic absorption of isotretinoin, when combined with chemical sunscreens, following topical application to patients with widespread acne of the face and trunk," *Acta Derm Venereol,* vol. 81, no. 1, pp. 14-7, 2001.

[205] B. Diffey , J. Spiro and T. Hindson, "Photosensitivity studies and isotretinoin therapy," *J Am Acad Dermatol,* pp. 119-21, 1985.

[206] H. Crijns, S. Straus and B. L. de Jong-van den , "Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review," *Br J Dermatol,* vol. 164, no. 2, pp. 238-44, 2011.

[207] A. Malvasi, A. Tinelli, A. Buia and G. De Luca, "Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy," *Eur Rev Med Pharmacol Sci,* vol. 13, no. 5, pp. 393-6, 2009.

[208] J. Choi, G. Koren and I. Nulman, "Pregnancy and isotretinoin therapy," *CMAJ,* vol. 185, no. 5, pp. 411-3, 2013.

[209] . K. T. Jerry, "Current Measures for the Evaluation of Acne Severity," *Expert Rev Dermatol,* vol. 3, no. 5, pp. 595-603, 2008.

[210] G. Lawrence , C. Marcela and . G. Pablo, "The Tolerability Profile of Clindamycin 1%/Benzoyl Peroxide 5% Gel vs. Adapalene 0.1%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Facial Acne," *J Clin Aesthet Dermatol,* vol. 5, no. 5, p. 16–24, 2012.

.....