الجمهوريـــة العربيـــة الســـورية
وزارة التعلـــــيم العـــــالي
جامعـــــــة دمشـــــــق
كليـــــة الطـــــب البشـــــري
قسم الأمراض الجلدية والزهريـــة

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون هلام ٥% مقابل الريتينوئيد الموضعي بمشاركتهما مع الأزيترومايسين فموياً في علاج العد الشائع .

Comparison of the Efficacy of 5% Topical Spironolactone Gel versus Topical Retinoid by Their Combination With Oral Azithromycin in the Treatment of Acne Vulgaris .

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

إعداد:

طالبة الدراسات العليا: نور محمد دله

إشراف: أ.م.د نضال حمادي

برئاسة: أ.م.د أيهم بدران

2018-2019

إهداء

إلى موجة الحب وجوقة الفرح التي فاضت بها روحي ....

عصفورة قلبي و نيساني المزهر...

لؤلؤتي بيرلا..

إلى كل من ساندني .. وخطا معي خطواتي.. ويسّر لي الصعاب..

إلى كل دعاء صادق... كلمة طيبة... يد حانية..

إلى كل من علمني وأزال غيمة جهل مررت بها

إلى أساتذتي الأفاضل

وأخص بالشكر والتقدير أ.م.د نضال حمادي لتفضله بالإشراف على هذا البحث..

و رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية أ.م.د أيهم بدران

الفهرس

القسم النظري 6

العد الشَّائع 7

ACNE VULGARIS 7

الملامح الأساسية KEY FEATURES: 7

المقدمة وأساسيات الممارسة 7

INTRODUCTION AND PRACTICE ESSENTIALS: 7

الوبائيات EPIDEMIOLOGY: 8

الآلية الإمراضية PATHOGENESIS: 9

1- فرط التقرن الجريبي Follicular Hyperkeratinization: 9

2- التأثير الهرموني على إنتاج الزهم وتركيبه 10

Hormonal Influences on Sebum Production and Composition: 10

3- الالتهاب في العد Inflammation in Acne: 11

4-البروبيونية العدية وجهاز المناعة الفطرية 12

Propionibacterium acnes and the Innate Immune System: 12

5- العوامل الوراثية Genetic Factors: 14

6- العوامل المتعلقة بالحمية Dietary Factors: 14

7- عوامل أخرى : 14

المظاهر السريرية CLINICAL FEATURES: 16

أنواع العد Acne Variants: 17

1- العُدّ بعد المراهقة عند النساء Post-adolescent Acne in Women: 17

2- العد الخاطف Acne Fulminans: 17

3- العد المكبّب والاضطرابات المرافقة 18

Acne Conglobata and Associated Conditions: 18

4- وذمة الوجه الصلبة Solid Facial Edema: 18

5-عد الوليد (البثار الرأسي عند الوليد) 19

Neonatal Acne (Neonatal Cephalic Pustulosis): 19

6- عد الرضيع Infantile Acne : 19

7- عد منتصف الطفولة Mid-childhood Acne: 20

8- العد التسحجي Acne Excoriée 20

9- العد المترافق مع اضطرابات صماوية 20

Acne Associated with Endocrinologic Abnormalities : 20

الاندفاعات الجلدية عدية الشكل Acneiform Eruptions: 22

1- العد المثار بالدواء Drug-induced Acne: 22
2- العد المهني وعد المزوقات ومستحضرات التجميل 22
Occupational Acne, Acne Cosmetica, and Pomade Acne: 22
3- العد الكلوري Chloracne: 23
4- العد الميكانيكي Acne mechanica: 23
5- العد المداري Tropical Acne: 23
6- العد الشعاعي Radiation Acne: 23
7- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب 24
Idiopathic Facial Aseptic Granuloma: 24
8- الزؤانات في الثنيات عند الأطفال Childhood Flexural Comedones: 24
تحديد درجة العدAcne Grading 25
- ✓ طريقة تحديد الدرجة The Grading Technique: 25
- ✓ طريقة global acne grading system(GAGS): 25
العلاج TREATMENT: 27
المعالجات الموضعية Topical Treatments : 27
1- الريتينوئيدات الموضعية Topical Retinoids: 27
2- بنزويل بيروكسيد والعوامل المضادة للجراثيم الأخرى 29
Benzoyl Peroxide BPO and Other Topical Antibacterial Agents: 29
3- المعالجة المشتركة الثابتة Fixed combination therapy: 30
4- الأزيليك أسيد Azelaic acid : 31
5- الدابسون الموضعيTopical Dapsone 31
6- الأدوية الموضعية الأخرى Other Topical Medications: 31
المعالجات الفموية Oral Treatments: 32
1- الصادات Antibiotics: 32
2- المعالجة الهرمونية Hormonal Therapy : 35
3- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin : 38
4- الزنك الفموي : 40
المعالجة الجراحية Surgical Treatment: 40
1- الأدوات والطرائق الفيزيائية Devices and Physical Modalities: 40
2- الضوء المرئي Visible Light: 41
3- الليزر والمعالجة الضوئية الديناميكية Lasers and Photodynamic Therapy: 41
4- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids: 42
5- التقشير الكيميائي Chemical peels: 42
6- معالجة الندبات Scars Treatment: 43

ملخص الإرشادات Guidelines Summary: 44
علاجات جديدة في العد Novel Treatment of Acne: 46
1- العوامل التي تستهدف إنتاج الزهم 46
Agents That Primarily Target Sebum Production: 46
- مضادات الأندورجين الموضعية Topical Antiandrogens:..... 46
- مضادات مستقبلات الميلانوكورتين Melanocortin Receptor Antagonists: 47
- مثبطات عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 47
Insulin-like Growth Factor-1 Inhibitors: 47
- معدلات المستقبلات المفعلة لجسيم البيروكسي التكاثري..... 48
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulators: 48
- مثبطات الأستيل كولين Acetylcholine Inhibitors: 48
- مثبطات أستيل كوأنزيم -أ كربوكسيلاز 48
Acetyl Coenzyme A Carboxylase (ACC) Inhibitors: 48
2- العوامل التي تنظم عملية التقرن في الوحدة الزهمية الجريبية 49
Agents That Primarily Normalize Abnormal Keratinization within the Pilosebaceous Unit:
..... 49
- العوامل الحاصرة لاستقلاب الريتينوئيك أسيد 49
Retinoic Acid Metabolism-Blocking Agents: 49
3- العوامل التي تعدل البروبيونية العدية 50
Agents That Primarily Work by Modulating Propionibacterium Acnes: 50
- الببتيدات المضادة للجراثيم Antimicrobial Peptides : 50
- مضادات الأكسدة Antioxidants:..... 50
4- العوامل التي تعمل على تبديل الاستجابة الالتهابية 50
Agents That Primarily Work by Modulating the Inflammatory Response:..... 50
- مثبطات فوسفو دي استراز Phosphodiesterase Inhibitors:..... 50
- مثبطات الاستجابة الالتهابية المتواسطة بـ IL-1β..... 51
Inhibitors of Interleukin-1β-Mediated Inflammatory Response : 51
- مضاهئات فيتامين د Vitamin D analogues :..... 51
القسم العملي 52
ملخص الدراسة: 53
مقدمة: 53
هدف البحث: 53
طريقة ومواد الدراسة: 53
النتائج: 54

الخلاصة: 54
خلفيات الدراسة: 55
1- مبررات البحث: 55
2- هدف البحث: 55
منهجية الدراسة 56
مكان الدراسة: 56
مدة الدراسة: 56
التكلفة 56
عينة الدراسة: 56
معايير الدخول: 56
معايير الاستبعاد: 56
حجم العينة: 57
طريقة الاعتيان: 57
نوع الدراسة: 57
أخلاقيات البحث: 57
الموافقة المستنيرة: 58
طريقة إجراء الدراسة: 60
التحليل الإحصائي: 61
استمارة مرضى العد الشائع 62
الدراسة الوصفية والإحصائية للبيانات الأولية للمجموعتين العلاجيتين والاختلاف بينهما من حيث الفعالية العلاجية والآثار الجانبية 64
1- توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج: 64
2- توزع عينة الدراسة حسب الجنس: 64
3- توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك: 65
4- توزع عينة الدراسة حسب العمر على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك: 66
5- توزع عينة الدراسة حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك: 67
دراسة النتائج العلاجية: 68
المقارنة بين المرحلة (0) والمرحلة (3) بحسب مجموعة العلاج 68
1- مجموعة السبيرونولاكتون 68
- ✓ مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مرحلتي العلاج (0-3): 68
- ✓ مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية بين مرحلتي العلاج (0-3): 68
- ✓ مقارنة تغير درجة شدة العد بين مرحلتي العلاج (0-3): 69

2- مجموعة الريتينوئيد: 72
- ✓ مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مرحلتي العلاج (0-3): 72

- ✓ مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية بين مرحلتي العلاج (0-3): 72
- ✓ مقارنة تغير درجة شدة العد بين مرحلتي العلاج (0-3):..... 73

المقارنة بين المرحلة (0) والمرحلة (1) والمرحلة (2) والمرحلة (3)، وبين مجموعتي العلاج 76

النتائج الإحصائية للآثار الجانبية: 81

1- الحمامى: 81

2- حس الوخز والحرقة: 83

3- جفاف الجلد: 84

4- التقشير (التوسف): 86

نتيجة العلاج 88

النكس 90

المقارنة مع الرسائل العالمية: 93

مناقشة النتائج: 95

الخلاصة: 98

التوصيات: 98

المراجع 99

القسم النظري

العد الشَّائع

ACNE VULGARIS

الملامح الأساسية KEY FEATURES:

- يعتبر العد الشائع اضطراباً متعدد العوامل يصيب الوحدة الزهمية الجريبية.
- يتميز بتأثير اقتصادي ونفسي هام.
- يتميز سريرياً بوجود الزؤانات والحطاطات والبثرات والكيسات واحتمالية التندب.[1]

المقدمة وأساسيات الممارسة

INTRODUCTION AND PRACTICE ESSENTIALS:

- العد الشائع Acne vulgaris هو اضطراب التهابي مزمن يصيب الوحدة الجريبية الزهمية pilosebaceous unit،[2] وتتراوح الصورة السريرية من العد الزؤاني الخفيف إلى المرض الجهازي الخاطف.[1]
- يتظاهر العد بآفات التهابية أو غير التهابية أو خليطٍ منهما، وغالباً ما تصيب هذه الآفات الوجه وأحياناً الصدر والظهر.[3]
- يتطور العد من اجتماع العوامل الأربعة التالية:[4]
  1. فرط تكاثر ظهارة الجريب وما يتلوه من انسداد الجريب.
  2. زيادة إنتاج الزهم.
  3. وجود وفعالية الجراثيم المتعايشة Commensal Bacteria وهي البروبيونية العدية P.acne .
  4. الالتهاب.
- تلعب العوامل الوراثية دوراً أساسياً في الآلية الإمراضية للعد.[5]
- يصيب العد الشائع المرضى بكل الفئات العمرية وتكون ذروة الحدوث بعمر المراهقة.[1] للعد أثر نفسي لا ريب فيه، والأفراد المصابون بالعد لديهم ميل للعزلة الاجتماعية والقلق والاكتئاب وحتى أفكار انتحارية.[6،7]
- يلاحظ هذا الأثر النفسي عند أي مريض بغض النظر عن شدة الحالة أو درجة العد.[8]

الوبائيات EPIDEMIOLOGY:

يشكل العد الشائع عالمياً ما يقدر بـ 0.3 % من الأمراض عامةً، و16% من الأمراض الجلدية.[9]

يصيب العد الشائع 80 % من الأمريكين في فترة ما من حياتهم،[10] أي حوالي 40 – 50 مليون شخص سنوياً، مؤدياً لتكلفة سنوية تقدر على الأقل بـ 2.5 مليار دولار.[1]

من ناحية العمر فإن ذروة حدوث العد الشائع تكون خلال المراهقة، فيصيب الشباب بين 12-24 سنة ولذلك اعتبر أنه حدثٌ فيزيولوجي عند هذه المجموعة العمرية.[1]

ومع الميل العام خلال العقود القليلة الماضية لحدوث البلوغ المبكر، أصبح العد ما قبل المراهقة المشاهد عند الأطفال بين 7-11 سنة أكثر شيوعاً.[11،12]

في دراسة معتمدة على التقييم في US تم تسجيل تطور العد عند 35% من النساء و20% من الذكور في الثلاثينيات من عمرهم، بينما استمرت الإصابة عند 26% من النساء و12% من الذكور في الأربعينيات من عمرهم.[10]

يميل العد الشائع عند البالغين لأن يكون أكثر شيوعاً عند الإناث.[13]

المجموعات العرقية التي تتمتع بجلد أكثر قتامة تكون أكثر عرضة لفرط التصبغ التالي للالتهاب.[14]

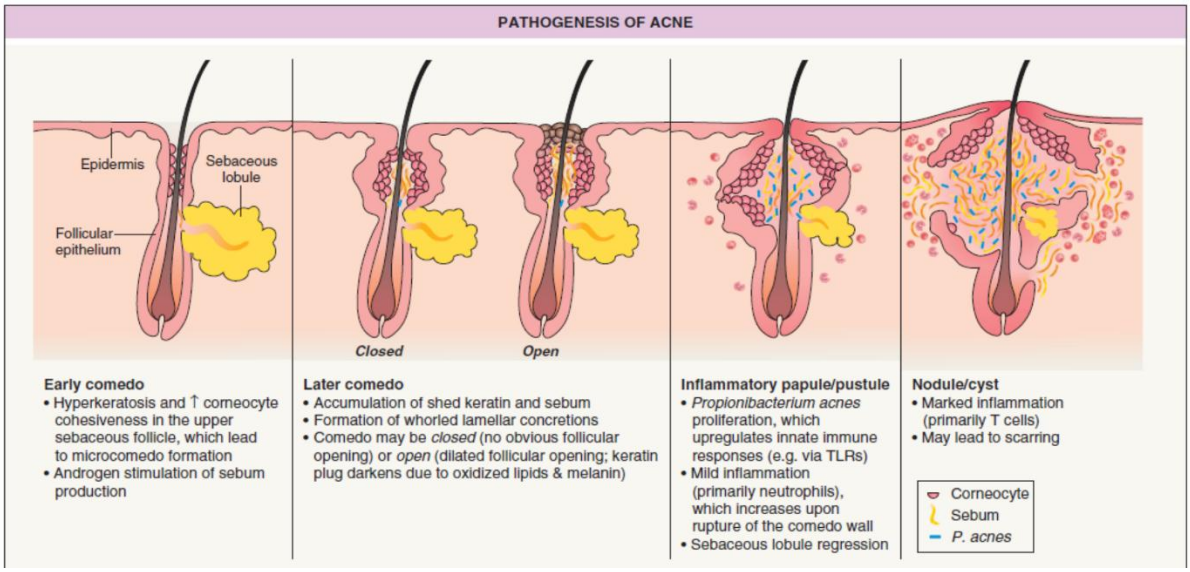
تزداد خطورة تطور العد عند:

- ✓ ذوي النمط الصبغي XYY.
- ✓ المصابين باضطرابات غدية صماوية مثل: PCOs، فرط الأندروجينية، فرط الكورتيزول أو البلوغ المبكر.

وهؤلاء المرضى لديهم ميل للإصابة بِعُدّ أكثر شدة وأقلّ استجابةً للمعالجات التقليدية.[1]

الآلية الإمراضية PATHOGENESIS:

ينتج تطور العد الشائع عن تداخل عوامل متعددة كما توضح الصورة الرقم (1)، منها: فرط التقرن الجريبي، تأثير الهرمونات على إنتاج الزهم وتركيبه، الالتهاب والذي ينتج بجزء منه عن p.acne، وعوامل أخرى.[1]



الصورة رقم (1): الآلية الإمراضية للعد الشائع.[1]

1- فرط التقرن الجريبي Follicular Hyperkeratinization:

تعتبر الزؤانات المجهرية طليعة الآفات العدية الواضحة سريرياً، وهي تتشكل في الجزء العلوي من الجريب ضمن القسم السفلي من القمع (تحت القمع the infrainfundibulum).[1]

يتضمن فرط التقرن الجريبي زيادة تكاثر الخلايا الكيراتينية ونقص التوسف مما يؤدي لزؤانات مجهرية مليئة بالزهم والكيراتين.[15]

إن الحدث المحرض لتشكل الزؤانات المجهرية غير معروف، ولكن المعطيات تدعم وجود دور لـ IL-1α.[16]

2- التأثير الهرموني على إنتاج الزهم وتركيبه

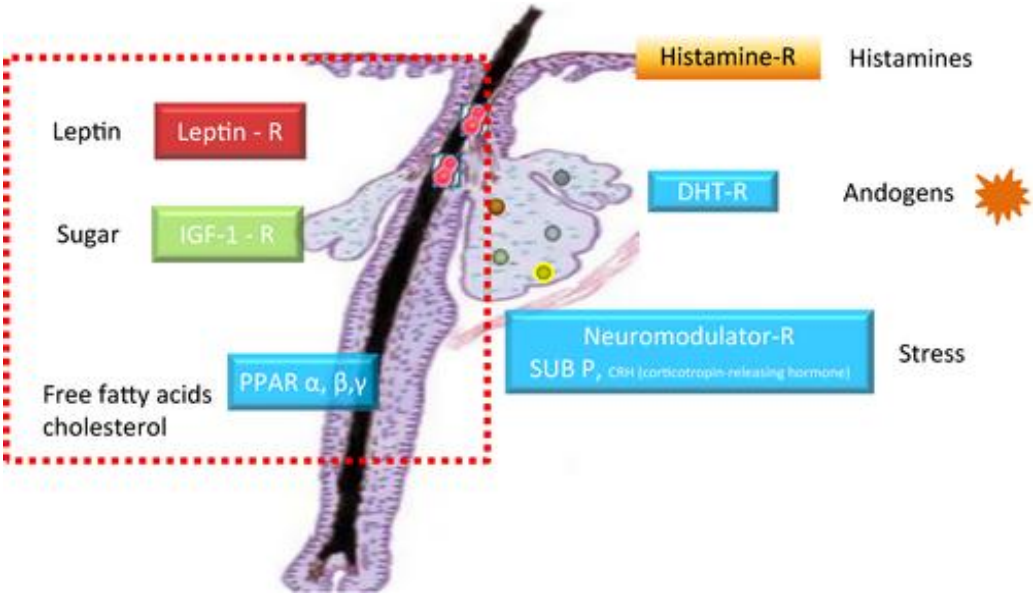
:Hormonal Influences on Sebum Production and Composition

- تعمل الغدد الزهمية كعضو التهابي غدي صماوي عصبي،[17] ويتم تنظيم عملها بصورة أساسية من قبل الأندروجينات والتي تُفَّعل مستقبلات DHT على الغدة، مع تأثيرات إضافية من قبل الهيستامين على مستقبلاته، إضافة للمستقبلات المعدلة عصبياً والتي تضم مستقبلات substance P و corticotrophin-releasing hormone (CRH) التي تتفعل بواسطة الشدة stress .[20،19،18]
- حددت الأبحاث الجزيئية الحديثة ثلاثة مستقبلات أخرى على الغدة الزهمية تساعد في تنظيم عملية إنتاج الزهم، ويتم تفعيلها بواسطة مواد من القوت اليومي، وتشمل:

- مستقبلات تفعيل تكاثر الجسيم البيروكسي (PPARα, β and γ) والتي تُحرَّض بواسطة الحموض الدسمة الحرة والكوليسترول.[21]
- مستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1-(IGF) والذي يُحرَّض بواسطة السكر.[22]
- مستقبل الليبتين leptin والذي يُحرَّض بالدسم.[23]

يعمل الليبتين في الخلية الزهمية على تصنيع القطيرات الشحمية وحديثاً وُجِدَ أنه يحرض الأنزيمات والسيتوكينات قبل الالتهابية مثل IL-6، IL-8 .[23]

توضح الصورة رقم (2) أهم المستقبلات التي تنظم عمل الغدة الزهمية.



الصورة رقم (2): المستقبلات المنظمة لإنتاج الزهم.[24]

- يبدأ تأثير الأندروجين على الغدة الزهمية أثناء فترة الوليد، فمنذ الولادة وحتى عمر 6-12 شهر يرتفع مستوى LH عند الرضع الذكور مما يحرض إنتاج التستوسترون من الخصية، كما يُظهِر الرضَّع الذكور والإناث مستويات مرتفعة من dehydroepiandrosterone (DHEA) و DHEA sulfate (DHEAS) بشكل تالٍ لوجود منطقة جنينية ضخمة منتجة للأندروجين في غدة الكظر والتي تتراجع خلال السنة الأولى من الحياة.[1]
- يتناقص إنتاج الأندروجين من الخصية والكظر بشكل كبير بنهاية السنة الأولى من العمر ويبقى بمستوياته الدنيا حتى حدوث البلوغ الكظري adrenarche بعمر 7-8 سنوات، عندها تبدأ مستويات DHEAS الجوالة بالارتفاع بسبب إنتاجه من الغدة الكظرية،[1] ويترافق ذلك مع زيادة إنتاج الزهم وغالباً مع التطور البدئي للعد الزؤاني.[25]
- يتظاهر فرط الأندروجين عند النساء باشتداد العد في فترة ما قبل الطمث، وزيادة المستويات المصلية لـ DHEAS والهرمون المضاد لمولرantimullerian hormone مع بقاء بقية الهرمونات ضمن الطبيعي، إضافة لوجود أشعار زغابية على الشفة العلوية وحول العينين وعلى الوجنتين.[26]
- تتوافق درجة العد الزؤاني عند الإناث قبل البلوغ مع المستويات الجوالة لـ DHEAS الكظري.[27،28]
- دور الأستروجين في تعديل الزهم غير محدد بدقة، حيث لوحظ أنه يعاكس عمل الأندروجين ضمن الغدة الزهمية وبالتالي يثبط تشكل الزهم، ويستجيب العد غالباً على جرعات منخفضة من مانعات الحمل الفموية التي تحوي على 20-50 مكغ من الإيتينيل استراديول أو الشكل المؤستر منه، لأن كبح الإباضة بحد ذاته يثبط إنتاج الأندروجين المبيضي.[1]
- يتشابه التركيب الإجمالي للزهم عند الأشخاص الطبيعيين والمصابين بالعد ولكن الأشخاص المصابين بالعد لديهم درجات متفاوتة من فرط إفراز الزهم، مع ميله لاحتواء مستويات أعلى من الحموض الدسمة غير المشبعة مثل squalene ومستويات أقل من linoleic acid و sapienic acid،[29] حيث تمتلك هذه الأخيرة فعالية مضادة للجراثيم عن طريق تحريض إنتاج الببتيدات المضادة للجراثيم تجاه طيف واسع من الجراثيم إيجابية غرام ومنها P. acnes.[30]

3- الالتهاب في العد Inflammation in Acne:

يعتبر الالتهاب مكونة أساسية في الآلية الإمراضية للعد الشائع.[31]

أظهرت الدراسات أن الاستجابة الالتهابية تحدث قبل عملية فرط التقرن ،حيث ترتفع مستويات السيتوكين قبل الالتهابي IL-1 في المناطق حول الجريبات ، وتعمل السيتوكينات المنتجة من قبل الخلايا التائية +T CD4 والبالعات على تفعيل الخلايا البطانية الموضعية لتزيد التعبير عن

الوسائط الالتهابية في الأوعية حول الجريب الشعري الزهمي مثل : VCAM-1 (جزيء التصاق الخلايا الوعائية)، ICAM-1 (جزيء التصاق بين خلوي)، HLA-DR (مستضد الخلايا البيض الإنساني).[16]

وبعد تمزق الجريب المصاب بالعد يتم طرح الكيراتين والزهم وجراثيم P.acne والحطام الخلوي إلى الأدمة المحيطة مما يزيد الالتهاب بشكل هام، ويساعد نمط الاستجابة الالتهابية في تحديد نوع الآفة السريرية المشاهدة، فعند سيطرة العدلات (نموذجياً في الآفات الباكرة) يحدث التقيح وتتشكل البثرات، بينما يؤدي تدفق اللمفاويات (وبشكل رئيسي التائيات) والخلايا العرطلة نمط الجسم الأجنبي والعدلات إلى حطاطات التهابية وعقيدات وكيسات.[1]

تثير العدلات الاستجابة الالتهابية بإطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وتحرير الجذور الأوكسجينية الحرة، وقد تتوافق مستويات هذه الأخيرة في الجلد والبلازما مع شدة العد.[32]

يلعب نمط الاستجابة الالتهابية دوراً في تطور التندب، حيث أن الالتهاب المبكر غير النوعي يؤدي إلى تندب أقل من ذلك الذي ينتج عن الاستجابة الالتهابية النوعية المتأخرة.[33]

4-البروبيونية العدية وجهاز المناعة الفطرية

Propionibacterium acnes and the Innate Immune System:

البروبيونية العدية P. acnes هي عصيات إيجابية غرام لاهوائية أو أليفة الهواء القليل، وتوجد عميقاً ضمن الجريب الزهمي، وعادةً ما تكون مع أعداد أقل من البروبيونية الحبيبية P.Granulosum، وتعتبرP. acnes الجرثومة السائدة عند البالغين في الوجه ومناطق الجلد الزهمي الأخرى، وتنتج البورفيرينات وخاصة الكوبروبورفيرين Ⅲ والذي يتألق بمصباح وود Wood's lamp.[1]

في أغلب الأحيان تعتبر P. acnes عضويات متعايشة commensal organism على الجلد أكثر من كونها عامل ممرض بحد ذاته.[34]

أثبتت الدراسات زيادة موثقة من P. acnes على جلد الوجه للمرضى المصابين بالعد، غير أن كثافة هذه الجراثيم لا تتوافق مع شدة العد سريرياً.[35]

تم تفسير تطور الآفات العدية الالتهابية عند أشخاص دون غيرهم بوجود فرط الحساسية لـ P. acnes.[36]

لوحظ أن أنماط ريبية معينة من P. acnes (النمط 4 و5) تتواجد بشكل أكثر تواتراً عند المرضى المصابين بالعد، مما يقترح أن هذه السلالات إما أن تكون أكثر قدرة على إحداث العد أو متناسبة بشكل أفضل مع البقاء على قيد الحياة في بيئة العد.[37]

تتضمن القدرة الإمراضية لـ P. acnes إطلاق مباشر لليباز وعوامل جذب كيماوية وأنزيمات مما يساهم في تمزق الزؤان بالإضافة إلى تحريض الخلايا الالتهابية والخلايا الكيراتينية لإنتاج الوسائط ماقبل الالتهابية والجذور الأوكسيجينية الحرة.[1]

تلعب التفاعلات ما بين جهاز المناعة الفطرية بالجلد و P. acnes دوراً هاماً في الآلية الإمراضية للعد،[1] ففي حالة الثبات steady state يتم إفراز عدد من الببتيدات المضادة للجراثيم AMPs مثل (dermcidin) والسيتوكينات مثل (INF-γ, IL-8, IL-12, TNF, IL-1, MMPs) و عوامل الجذب، بينما عندما يتم تفعيل PRRs :{مثل Toll-like receptors (TLRs) and protease-activated receptors (PARs) والتي تمثل مستقبلات على سطح الخلايا الكيراتينية تقوم بالتعرف على المكروبات} تحدث زيادة سريعة في التعبير عن الجزيئات السابقة مما ينتج عنه تأثير مباشر مضاد للمكروبات وحشد وتفعيل إضافي للخلايا المناعية الأخرى.[38، 40،39]

وُجِدَت مستقبلات TLR2 على سطح البالعات الكبار المحيطة بجريبات العد،[41] وهي تتعرف على الليبوبروتين والببتيدوغليكان بالإضافة إلى CAMP factor 1 المنتج من قبل السلالات الالتهابية من P.acnes.[42]

وعبر تفعيل سبيل TLR2 على الوحيدات والعدلات تقوم P.acnes بتفعيل إطلاق الوسائط ماقبل الالتهابية مثل IL-1α، IL-8، IL-12، TNF-α وmatrix metalloproteinases. [41،43 ،44]

وبدوره يؤدي IL-8 إلى استنفار العدلات وإطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وبالتالي تحطم الظهارة الجريبية، بينما يحرض IL-12 استجابة Th1.[1]

أظهرت دراسات حديثة أن P.acnes تحرض استجابة Th17 في الآفات العدية، حيث وجدت فيها خلايا تائية إيجابية IL-17A إضافة إلى تفعيل سيتوكينات Th17 مما يقترح توفر أهداف علاجية جديدة عبر استهداف سبيل Th17.[45]

تعتبر الببتيدات المضادة للجراثيم (المحرض إنتاجها من قبل الحموض الدسمة الحرة الموجودة في الزهم) مساهمات أساسية في المناعة الجلدية الفطرية،[46،47] ومن بينها human β-defensin (hBD)-2 والذي يزداد التعبير عنه من قبل الخلايا الكيراتينية أثناء الالتهاب ومن ثم يتراكم في الجلد،[48،49] لقد تم إثبات ذلك من قبل Choi و زملائه في دراسة قيَّمت الاختلافات المناطقية لآفات العد الالتهابية تبعاً للتعبير عن hBD-2.[50]

وجد مؤخراً بأن جراثيم P. acnes حساسة بشكل كبير لتراكيز مختلفة من nitric oxide حيث يقوم NO بكبح إنتاج IL-1β, TNF-α, IL-8 , IL-6 من الوحيدات ، و IL-6, IL-8 من الخلايا الكيراتينية ، وبالتالي يمنع وبشكل فعال الالتهاب المثار من P. acnes عن طريق القضاء على هذه العضيات وتثبيط الاستجابة المناعية البدئية المحرضة من قبل هذه الجراثيم.[51]

5- العوامل الوراثية Genetic Factors:

تلعب العوامل الوراثية دوراً أساسياً في الآلية الإمراضية للعد.[5]

إن عدد وحجم وفعالية الغدد الزهمية هو أمر موروث، بالإضافة لذلك وجد أن معدل التوافق بين التوائم المتطابقة كان عالياً جداً من حيث معدل انتشار العد وشدته.[1]

يوجد اعتقاد منتشر بأن الميل للإصابة بالعد الشديد (النمط الكيسي العقيدي) هو أمر ذو انتشار عائلي، وحسب دراسات متعددة يوجد ترافق بين العد المتوسط والشديد وبين القصة العائلية.[52]

ترتبط عدة مورثات بالعد ومنها المرمزة لسبيل عامل النمو الورمي بيتا، والوسائط الالتهابية الأخرى، ومنظمات استقلاب الأندروجين.[53،54]

6- العوامل المتعلقة بالحمية Dietary Factors:

تبقى العلاقة بين الحمية والعد مادة للنقاش والجدل.[1]

أثبتت الدراسات بأن زيادة الوزن والبدانة تترافق مع زيادة احتمالية الإصابة بالعد عند الفتيات بعمر 18-19 سنة،[55] كما يترافق تناول الحليب وخاصة مسحوب الدسم مع انتشار وشدة العد، [56،55] كما هو حال المتممات الغذائية البروتينية[1] والحميات عالية السكر.[57،58]

وجدت دراسة حديثة بأن المتممات الغذائية الحاوية على فيتامين B12 يمكن أن تحرض تشكل عد عن طريق تغيير انتساخ المتعضيات الدقيقة في الجلد، وبالتالي زيادة إنتاج البورفيرين قبل الالتهابي من البروبيونية العدية.[59]

7- عوامل أخرى :

- تساهم بعض مواد التجميل ومنتجات العناية بالشعر في تفاقم العد.[14]
- يمكن لبعض الأدوية أن تحرض العد مثل: الستيروئيدات، الليثيوم، مضادات الاختلاج، اليود.[60]
- ذوو النمط الصبغي XYY، والمصابون باضطرابات غدية صماوية مثل: PCOs، فرط الأندروجينية، فرط الكورتيزول أو البلوغ المبكر.[1]
- قد يسبب الحمل اشتداد العد الشائع Flare-up.[61]
- الانسداد الميكانيكي الناجم عن عصائب الرأس ورفادات الكتف وحقائب الظهر والمشدات تساهم في تفاقم العد الشائع.[62]

- نظام القنّب الداخلي The endocannabinoid system: يمثل صنفاً من الوسائط اللبيدية داخلية المنشأ تتداخل في العديد من العمليات الحيوية في الجسم مركزياً أو محيطياً.[63] اقترحت دراسات حديثة وجود جهاز قنّب داخلي وظيفي functional endocannabinoid system (ECS) في الجلد وهو يلعب دوراً مهماً في العديد من العمليات الحيوية فيه مثل:(التكاثر، النمو، التمايز، الموت الخلوي المبرمج، إنتاج الوسائط والسيتوكينات والهرمونات لمختلف أنواع الخلايا في الجلد وملحقاته كجريبات الأشعار والغدد الزهمية)، وتتمثل وظيفته بضبط ملائم ومتوازن لعمليات تكاثر وتمايز الخلايا الجلدية ووظيفتها المناعية.[64]

  إن الخلل في هذا التوازن الدقيق يسهل تطور العديد من الحالات المرضية في الجلد.[65،66]

  في الآونة الأخيرة جذب ECS الاهتمام حول إمكانية علاج العد الشائع عن طريق ضبطه لإفراز الزهم.[67]

المظاهر السريرية CLINICAL FEATURES:

يتطور العد نموذجياً في مناطق الغدد الزهمية جيدة التطور، غالباً في الوجه وأعلى الجذع، حيث تم تقسيم الآفات العدية اعتماداً على المظهر السريري إلى مجموعتين الأولى التهابية والثانية غير التهابية، حيث يتميز العد غير الالتهابي بوجود الزؤان المفتوح والمغلق، أما العد الالتهابي بوجود الحطاطات والبثرات والعقيدات بشدات متفاوتة.[1]

تعتبر المعالجة المبكرة للعد هي أمر أساسي للوقاية من التشوهات الدائمة الناجمة عن التندب كما توضح الصورة رقم (3)، غالباً ما تستمر الحمامى وفرط التصبغ التالي للالتهاب بعد شفاء الآفات العدية الالتهابية كما توضح الصورة رقم (4)، ثم تتلاشى لاحقاً خلال عدة أشهر في حال السيطرة على العد.[1]



الصورة رقم (3): التندب التالي للعد الشائع.[1]



الصورة رقم (4): التصبغ التالي للالتهاب بعد شفاء آفات العد الشائع.[1]

أنواع العد Acne Variants:

1- العُدّ بعد المراهقة عند النساء Post-adolescent Acne in Women:

العد الالتهابي بعد سن 25 عام شائع جداً عند النساء، وقد يترافق مع مستويات عالية من الشدة النفسية .[68]

تراجع معظم النساء المصابات بخليط من الآفات الزؤانية والالتهابية تشمل كافة مواقع الوجه وأحياناً على الجذع.[69]

تصاب منطقة الفك السفلي عند 80% من النساء، ومجموعة فرعية أصغر تمتلك حطاطات التهابية وبثرات وعقيدات حصرياً في هذا الموقع.[1]

يعتبر اشتداد العد ما قبل الطمث أمر شائع،[70] كما تم وصف شكل للعد الزؤاني الذي يصيب البالغين والذي يكون مترافقاً مع التدخين.[71]

2- العد الخاطف Acne Fulminans:

هو الشكل الأشد للعد، ويتميز بتطور مفاجئ لآفات عدية قيحية وعقيدية مترافقة مع أعراض جهازية، وهو يصيب بصورة أساسية الفتيان بعمر 13-16 سنة. يُسبق بِعُدّ خفيف أو متوسط الشدة يليه تمزق مفاجئ لزؤانات عديدة مجهرية وتصبح ملتهبة، ثم تتجمع الآفات بسرعة لتشكل لويحات مؤلمة هشة نازة مع جلبات نزفية.

يصاب الوجه والعنق وأعلى الجذع والذراعين، وتميل الآفات للتقرح وتترك تندباً واضحاً.
تتضمن المظاهر الجهازية: حرارة، ألم عضلي ومفصلي، ضخامة كبدية طحالية وتعب شديد.

قد تترافق الموجودات الجلدية مع آفات حالة للعظم، وأشيع ما تصيب الترقوة والقص.

قد يترافق العد الخاطف مع الحمامى العقدة أو متلازمة SAPHO : **s**ynovitis التهاب زليل، **a**cne عد، **p**ustulosis بثار، **h**yperostosis فرط تعظم، **o**stitis التهاب عظم.

مخبرياً: يوجد ارتفاع كريات بيض، نقص خضاب، ارتفاع ESR، بيلة بروتينية. [1]

تتضمن المعالجة الموصى بها للعد الخاطف:

- ✓ بريدنيزون 0.5-1 ملغ/كغ/يوم كمعالجة وحيدة لمدة 2-4 أسابيع.

- ✓ متبوعة بالبدء بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين isotretinoin (0.1 ملغ/كغ/يوم)، وبعد أن يهجع الالتهاب الحاد (بعد 4 أسابيع من المشاركة على الأقل) يمكن زيادة جرعة isotretinoin ببطء وتخفيض جرعة البريدنيزون خلال فترة 1-2 شهر.[72]

3- العد المكبّب والاضطرابات المرافقة
:Acne Conglobata and Associated Conditions

هو شكل شديد من العد الكيسي العقيدي ذو بدء حاد لكن دون مظاهر جهازية.

يعد هذا النمط المعند من العد جزء من رباعية الانسداد الجريبي والتي تشمل إضافة له: التهاب الهلل المسلخ للفروة dissecting cellulitis of the scalp والتهاب الغدد العرقية المقيِّح hidradenitis suppurativa وكيسات شعرية pilonidal sinus.[1]

في متلازمة PAPA يترافق التهاب المفاصل القيحي العقيم sterile pyogenic arthritis وتقيح الجلد المواتي pyoderma gangrenosum والعد المكبب، وتعتبر اضطراباً التهابياً ذاتياً ذا مورثةٍ جسديةٍ سائدةٍ والتي تنتج عن طفرات في PSTPIP1 المرمزة لـ –proline serine–threonine phosphatase interacting protein1. [73]

في متلازمة PAPASH تمَّ أيضاً عزل طفرات PSTPIP1 وتتظاهر بالتهاب المفاصل القيحي العقيم وتقيح الجلد المواتي والعد المكبب والتهاب الغدد العرقية المقيِّح، ولكن حتى تاريخه لم تعزل هذه الطفرات في متلازمة PASH (تقيح الجلد المواتي والعد والتهاب الغدد العرقية المقيِّح).[75،74]

من الملاحظ أن الترافق الممكن بين العد الكيسي العقيدي والداء المعوي الالتهابي، قد يفسر الروابط الملاحظة بين الداء المعوي الالتهابي ومعالجات العد مثل التتراسيكلين والإيزوتريتينوئين.[76]

4- وذمة الوجه الصلبة Solid Facial Edema**:**
هي اختلاط مشوه غير معتاد للعد الشائع ويسمى Morbihan Disease، يلاحظ أيضاً في سياق أمراض أخرى مثل الوردية، ويتظاهر سريرياً بحدوث تشوه أو انفتال على الخط الناصف للوجه والخدين بسبب تورم النسج الرخوة على شكل قساوة خشبية قد تترافق مع حمامى.

وتُعزى إلى ضعف النزح اللمفاوي والتليف (المثار من قبل الخلايا البدينة) في سياق الالتهاب المزمن.[1]

ذُكِرَ أن المعالجة باستخدام الإيزوتريتينوئين 0.2-1 مغ/كغ/يوم لمدة 4-6 شهور تؤدي إلى التحسن على الرغم من أن تمديد العلاج إلى 9-24 شهراً غالباً ما يكون مطلوباً.[77]

مشاركة الإيزوتريتينوئين مع الكيتوتيفين 1-2 مغ/يوم أو بريدنيزون 10-30 مغ /يوم قد يكون لها فائدة إضافية.[78]

5-عد الوليد (البثار الرأسي عند الوليد)

Neonatal Acne (Neonatal Cephalic Pustulosis):

يحدث عند أكثر من 20% من الولدان الأصحاء، وعادةً ما تظهر الآفات بعمر أسبوعين تقريباً، وتتماثل للشفاء العفوي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة.

يتظاهر ببثرات حطاطية صغيرة (وليس زؤان) تتوزع بشكل رئيسي على الخدين والجبهة والأجفان والذقن، ومن الممكن أن يصاب العنق وأعلى الجذع.

تبقى الآلية الإمراضية مثاراً للجدل والنقاش حيث اقتُرِحَت الاستجابة الالتهابية تجاه الملاسيزية (furfur, sympodialis) ،وما يدعم هذه النظرية الاستجابة السريرية للمعالجة بالإيميدازولات الموضعية (كريم كيتوكونازول 2%).[1]

6- عد الرضيع Infantile Acne :

يظهر عد الرضيع نموذجياً بشكل بدئي بعمر 2-12شهر، ويتراجع عادة خلال 6-18 شهر، ثم يبقى كامناً حتى فترة البلوغ مع خطورة تطور عد شديد بعمر المراهقة.[11]

تسيطر فيه الزؤانات وقد تتطور الندوب النقطية عند حوالي نصف المرضى.[79]

يعود السبب لارتفاع مستويات الأندروجين في هذه المرحلة بما فيها ارتفاع LH والذي يحرض التستوستيرون الخصيوي لدى الأطفال الذكور أثناء أول 6-12 شهر من الحياة، وكذلك ارتفاع DHEA الكظري عند الرضع من الجنسين ثم تنخفض مستويات الأندروجين بعد السنة إلى حين حدوث البلوغ الكظري adrenarche ، حيث يُنصَح بتقييم علامات فرط الأندروجين أو البلوغ المبكر أو اضطرابات النمو عند هؤلاء الرضع.[1]

تعتبر الريتينوئيدات الموضعية والبنزويل بيروكسيد هي الخط الأول للعلاج، وتستخدم الصادات الجهازية (أزيترومايسين، إريثرومايسين) بحال وجود مركب التهابي أكثر شدة .[1]

يحتفظ بالإيزوتريتينوئين للحالات المعندة وفي حال وجود آفات عقيدية كيسية.[80]

7- عد منتصف الطفولة Mid-childhood Acne**:**
يتظاهر بين السنة الأولى وحتى السادسة أو السابعة من العمر.

باعتبار أن إنتاج الأندروجين يكون كامناً في هذه الفترة يجب أن نضع بالحسبان إمكانية وجود حالة من فرط الأندروجين مثل: البلوغ المبكر، فرط تنسج الكظر الخلقي، ورم مفرز للأندروجين.[1]

يجب أخذ قصة مرضية كاملة وإجراء فحص سريري شامل لتقييم علامات فرط الأندروجين

وعند وجود أي اضطراب يصبح من الضروري إجراء تقييم غدي صماوي كامل.[81]

8- العد التسحجي Acne Excoriée:

يحدث بشكل أكبر عند النساء الشابات ويشار إليه بـ acne excoriée des jeunes filles،

ويتظاهر بزؤانات وحطاطات التهابية مسحّجة بشكل منتظم تاركةً تآكلات متجلبة قد تتندب.

وجود السحجات الخطية يقترح الأذية الذاتية ويجب أن نضع بالحسبان اضطراباً نفسي المنشأ.

قد يكون من المفيد تطبيق العلاج النفسي وإعطاء مضادات الاكتئاب.[1]

9- العد المترافق مع اضطرابات صماوية
: Acne Associated with Endocrinologic Abnormalities

لايعاني معظم مرضى العد من وجود اضطرابات غدية صماوية خفية، وعند وجودها عادةً ما يكون العد شديداً وصعبَ العلاج وتكون بداية المرض مفاجئة.

لدى الشك بوجود فرط أندروجينية يجب تحري المستويات المصلية للتستوستيرون الحر والكلي و DHEAS و17-هيدروكسي بروجسترون 17-hydroxyprogesterone.

إنّ أيّ ارتفاع على حساب DHEAS أو 17-هيدروكسي بروجسترون يقترح المنشأ الكظري لفرط الأندروجينية، وتفيد درجة ارتفاع هذه الهرمونات في تحديد سبب المرض:

- حيث أن قيمة DHEAS بين 4000-8000 نانوغرام/مل أو مستويات 17-هيدروكسي بروجسترون أكثر من 3 نانوغرام/مل قد تشير لفرط تنسج كظري خلقي.
- إذا كانت أرقام DHEAS فوق 8000 نانوغرام/مل مع أو بدون ارتفاع مستويات التستوستيرون يجب الاشتباه بوجود ورم كظري.

أما بحال كان الارتفاع على حساب التستوستيرون الحر والكلي فيكون المنشأ مبيضي وتعتبر متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS أشيع سبب (في حال مستوى التستوستيرون بالمصل 100-200نانوغرام/مل)، أما بحال تجاوزت قيمته 200نانوغرام/مل يجب الشك بوجود ورم مبيضي.[1]

تتظاهر متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS بقلة الطموث (أقل من 9 طموث بالسنة) أو انقطاع الطمث لأكثر من 3 أشهر، وعلامات المقاومة للأنسولين مثل الشواك الأسود، وعلامات إضافية لفرط الأندروجين مثل الشعرانية أو خسارة الشعر.[82]

تتشابه الآفات العدية من حيث النمط والعدد والانتشار الموضعي إلى حد كبير بين النساء المصابات وغير المصابات بـ PCOS.[83]

عند المرضى الذين يشتبه لديهم بوجود فرط كورتيزول، يجب تقيمهم بشكل بدئي بمعايرة مستوى الكورتيزول في اللعاب آخر الليل، ومعايرة مستوى الكورتيزول في بول 24 ساعة، أو إجراء اختبار التثبيط بالديكساميتازون منخفض الجرعة، ويجب إجراء صورة شعاعية لليدين والمعصمين لتحديد العمر العظمي لدى الأطفال تحت سن البلوغ.[1]

الاندفاعات الجلدية عدية الشكل Acneiform Eruptions:

1- العد المثار بالدواء Drug-induced Acne:

يلاحظ غالباً اندفاع جلدي مفاجئ وحيد الشكل لبثرات وحطاطات التهابية وذلك خلافاً للآفات غير المتجانسة عديدة الأشكال المشاهدة في العد الشائع،[1] الجدول رقم(1).

CAUSES OF DRUG-INDUCED ACNE	
Common	**Uncommon**
Anabolic steroids (e.g. danazol, testosterone)	Azathioprine
Bromides*	Cyclosporine
Corticosteroids (see Fig. 36.13)	Disulfiram
Corticotropin	Ethosuximide
EGFR inhibitors (see Fig. 36.15 and Ch. 21)	Phenobarbital
Iodides†	Propylthiouracil
Isoniazid (see Fig. 36.14)	Psoralen + ultraviolet A
Lithium	Quinidine
MEK inhibitors (e.g. trametinib)	Quetiapine
Phenytoin	TNF inhibitors
Progestins (see text)	Vitamins B_6 and B_{12}

*Found in sedatives, analgesics and cold remedies.
†Found in contrast dyes, cold/asthma remedies, kelp, and combined vitamin–mineral supplements.

جدول رقم (1): الأدوية المسببة للعد المثار بالدواء.[1]

2- العد المهني وعد المزوقات ومستحضرات التجميل

Occupational Acne, Acne Cosmetica, and Pomade Acne:

يحدث العد المهني عند التعرض للمواد غير المنحلة السادة الجريبات follicle-occluding substances في مكان العمل مثل زيوت القطع ومشتقات قطران الفحم، ويسيطر فيه الزؤان على الصورة السريرية مع أعداد متفاوتة من الحطاطات والبثرات والآفات الكيسية المنتشرة في أماكن التعرض مع امتداده للمناطق المغطاة.

في عد المزوقات يتطور العد الوجهي الزؤاني مع سيطرة الزؤان المغلق في مواقع التعرض المزمن لمواد التجميل السادة للجريبات.

عند استخدام كريمات الشعر تفضل الآفات الجبهة والصدغين.[1]

3- العد الكلوري Chloracne:
يتطور نموذجياً بعد عدة أسابيع من التعرض الجهازي للهيدروكربونات العطرية الهالوجينية والذي قد يحدث بالامتصاص عن طريق الجلد أو الاستنشاق أو الهضم.

توجد المواد المتهمة في النواقل والعوازل الكهربائية والمبيدات الحشرية والمواد الحافظة للخشب.

تظهر الآفات الشبيهة بالزؤانات والكيسات المصفرة المترافقة مع التهاب خفيف نسبياً، وأشيع ما تصيب الوجنتين والمنطقة خلف الأذنين من الوجه والعنق والتي تشفى مؤدية تندب هام، تستمر الحالة لسنوات متعددة بعد إيقاف التعرض وعادة ما يكون معنداً على العلاج.[1]

4- العد الميكانيكي Acne mechanica:
ينتج عن الانسداد الاحتكاكي أو الميكانيكي المتكرر على فوهة الوحدة الشعرية الزهمية، مما يؤدي إلى تشكل الزؤان، ومن الأدوات المتهمة الخوذ، الياقات، الحمالات، كما يحدث في الإبطين بسبب العكازتين crutches، وفي جذمور الأطراف المبتورة amputee stumps بسبب الاحتكاك بالبدائل prostheses.

المثال التقليدي للعد الميكانيكي هو عنق الكمان fiddler's neck.

تهدف المعالجة إلى إزالة الأسباب المحرضة.[1]

5- العد المداري Tropical Acne:
هو طفح جريبي عُدّي الشكل ينتج عن التعرض للحرارة المرتفعة في البيئات المدارية أو بشكلٍ تالٍ للبيئات المهنية ذات الحر الشديد مثل الأفران.

يشاهد نموذجياً عد عقيدي كيسي ملتهب بشكل ملحوظ يصيب الجذع والإليتين، ويكون الإنتان الثانوي بالعنقوديات اختلاطاً متكرراً.[1]

6- العد الشعاعي Radiation Acne:
يتميز العد الشعاعي بحطاطات تشبه الزؤان تحدث على مواقع التعرض السابقة للأشعة المؤيّنة العلاجية، حيث تثير الأشعة المؤيّنة حؤولاً بشروياً داخل الجريبات مما يؤدي إلى تشكل سدادات مفرطة الكيراتين ملتصقة وتكون مقاومة على العصر expression.[1]

7- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب
:Idiopathic Facial Aseptic Granuloma

يتظاهر بعقيدة غير مؤلمة ذات مظهر عُدّي، والتي تتطور نموذجياً على الوجنتين عند الأطفال (وسطياً بعمر 3.5 سنة) والتي تشفى عفوياً بعد عام واحد وسطياً.[84]

نسيجياً: رشاحة مؤلفة من خلايا ناسجة لمفاوية lymphohistiocytic مع خلايا عرطلة نمط جسم أجنبي، ويكون الزرع من هذه الآفات سلبياً ولا تستجيب على الصادات.[1]

اقتُرِحَ أن الحبيبوم الوجهي غير الإنتاني مجهول السبب هو شكل للوردية عند الأطفال childhood rosacea باعتبار أن أكثر من 40% من المرضى لديهم اثنتين على الأقل من العلامات السريرية للوردية بما في ذلك بردات ناكسة chalazions وتوهج وجه وتوسع شعريات وبثارات حطاطية.[85،86،87]

8- الزؤانات في الثنيات عند الأطفال Childhood Flexural Comedones**:**
تتميز بوجود زؤانات واضحة ثنائية الفتحة تتوضع في الإبطين وبشكل أقل شيوعاً في الناحية الأربية.[88]

توجد لدى أغلب المرضى آفة وحيدة (مفردة)، والسن الوسطي عند التشخيص هو 6 سنوات، ويصيب الذكور والإناث بشكل متساوٍ.

لا يوجد ارتباط مع التهاب الغدد العرقية المقيّح أو العد الشائع أو البلوغ المبكر.[1]

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، ومن أهمها:

✓ طريقة تحديد الدرجة The Grading Technique:

تسمى طريقة LEEDS وتم 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 درجة0 - 0.25 – 0.5 – 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 الفيزيولوجي (العد الأصغري minor acne) ويشمل بعض الزؤانات والحطاطات البسيطة غير الالتهابية.
- ومن 1 – 1.5 العد الخفيف Mild ويشمل 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.[89،90]

✓ 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 مبيّن بالجدول رقم (2) [91،92]

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

جدول رقم (2) 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 = الشدة S(0-4) × العامل F

النتيجة 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

العلاج TREATMENT:

القصة المرضية والفحص السريري الكامل هما المفتاح لتقديم خطة علاجية مناسبة وفعالة،[93] ويعتبر عدم الالتزام بخطة العلاج الموصى بها سبباً متكرراً لفشل المعالجة.

المعالجات الموضعية Topical Treatments :

1- الريتينوئيدات الموضعية Topical Retinoids:

تملك الريتينوئيدات الموضعية فعالية مضادة للعد فهي تعمل على تصحيح عملية التقرن الجريبي والتصاق الخلايا المتقرنة،[4] وبالتالي تنقص عدد الزؤانات المجهرية والزؤانات.[94]

كما تمتلك خواص مضادة للالتهاب،[4] فهي تنقص من توفر الظروف اللاهوائية في البيئة مما يجعلها غيرملائمة لنمو جراثيم P. acnes،[95] كما تنقص من تمزق الزؤانات وبالتالي تقلل من تطور الالتهاب في الجلد المحيط.[96]

ينقص الأدابالين والتريتينوئين من التعبير عن TLR2 مما ينقص بدوره من إنتاج السيتوكينات قبل الالتهابية.[97،98]

يُنصَح بالبدء بها كخط أول في معالجة العد الزؤاني والالتهابي والمتابعة بها كمعالجة صيانة لتثبيط أي تشكل إضافي للزؤانات المجهرية.[94]

التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للريتينوئيدات الموضعية هو التخريش الموضعي الذي يؤدي إلى الحمامى والجفاف والتقشيرpeeling والتوسف scaling، وتبلغ هذه الأعراض ذروتها بعد 2-4 أسابيع من المعالجة وتتحسن مع استمرار الاستخدام.[1،99]

وللتقليل من هذا التخريش قد يكون التطبيق العابر للستيروئيدات الموضعية منخفضة القوة مفيداً،[100] إضافةً لاستعمال المنظفات الخفيفة غير المخرشة والمرطبات غير المشكلة للزؤان.[94]

قد يحدث اشتداد العد أثناء الشهر الأول من المعالجة بالريتينوئيدات الموضعية ولكنه يشفى عفوياً بمتابعة العلاج.[1]

رغم أن الريتينوئيدات ليست محسسات ضوئية حقيقية، ولكنها تسبب ترقق الطبقة المتقرنة وبذلك تترافق مع حساسية للشمس، ولذلك يُنصَح باستخدام واقيات الشمس المناسبة.[1، 101]

الريتينوئيدات الموضعية المستخدمة في معالجة العد تشمل Adapalene، Tazarotene، Tretinoin، وفي بعض البلدان Isotretinoin.[1]

- Tretinoin (all-trans-retinoic acid) التريتينوئين وهو المستقلب الطبيعي للريتنول، ويعتبر أول عامل موضعي حال للزؤان استخدم في معالجة العد، يرتبط بكلا المستقبلين ألفا و غاما لحمض الريتينوئيك RARa و RARγ.

ينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التدرك المبكر بالضوء، وعدم تطبيقه بشكل متزامن مع البنزويل بيروكسيد لأنه ينقص من فعاليته، أما المستحضر الحديث من Tretinoin بشكل حبيبات دقيقة متخصصة specialized microsphere يكون غير قابل للعطب بالضوء كما يمكن مشاركته مع البنزويل بيروكسيد بدون أي تدرك.[1]

يمتلك التريتينوئين فعالية أقوى من الأزليك أسيد azelaic acid ، وفعالية مكافئة أو أقوى من بنزويل بيروكسيد BPO في علاج العد الزؤاني.[95]

لم تظهر الدراسات الوبائية خطورة زائدة لحدوث تشوهات ولادية عند الرضع من أمهات استخدمن ريتينوئيدات موضعية خلال الثلث الأول للحمل، ولكن توجد تقارير لحالات فردية من التشوهات الولادية.[102، 103]

- Adapalene الأدابالين هو ريتينوئيد صنعي، ويعتبر مشتق عطري من naphthoic acid ، يرتبط في الجلد بشكل أساسي مع المستقبل غاما لحمض الريتينوئيك (RARγ)، وهو مستقر بالضوء ومقاوم للأكسدة بالبنزويل بيروكسيد خلافاً للتريتينوئين.[1]

أظهرت الدراسات على الحيوانات أن الأدابالين يتميز بخواص حالة للزؤان أقل من التريتينوئين وهو أيضاً أقل تخريشاً منه.[104]

تعتبر فعالية الأدابالين مكافئة لبنزويل بيروكسيد BPO أو التريتينوئين في علاج العد الالتهابي.[95]

- Tazarotene التازاروتين هو ريتينوئيد أستيلي صنعي، من ريتينوئيدات الجيل الرابع، والذي يتحول عند التطبيق إلى مستقلب فعال هو التازاروتينيك أسيد والذي يرتبط بشكل انتقائي مع RARγ وليس مع RARα أو RXR ، وهو مستقر بالضوء مثل الأدابالين ويمكن تطبيقه بالتشارك مع بنزويل البيروكسيد.[1]

تعتبر فعالية التازاروتين مكافئة أو متفوقة على الأدابالين والتريتينوئين في علاج العد الالتهابي.[95]

تم تصنيف التازاروتين الموضعي في الحمل على أنه category X وعليه يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النساء اللواتي يوصف لهن هذا الدواء وهن في سن الحمل.[1]

2- بنزويل بيروكسيد والعوامل المضادة للجراثيم الأخرى
:Benzoyl Peroxide BPO and Other Topical Antibacterial Agents

- بنزويل بيروكسيد Benzoyl Peroxide يعتبر عاملاً قاتلاً للجراثيم bactericidal ومضاداً للالتهاب، فهو ينحل في الجريب الزهمي بفضل خواصه المحبة للدسم ليحرر بعدها الجذور الأوكسيجينية الحرة،[105] وبذلك ينقص جراثيم P. acnes داخل الجريب، وله أيضاً خواص حالة للكيراتين، حيث ينقص من فرط التقرن الجريبي وبالتالي يساعد على حل الزؤانات.[106]

لم يُذكَر تطور المقاومة الجرثومية للبنزويل بيروكسيد خلافاً للصادات الأخرى، وتتوفر منه مستحضرات عديدة تناسب جميع أنماط الجلد، وبتراكيز تتراوح من 2.5- 10%، وبالتشارك مع مواد أخرى مثل الكليندااميسين أو الإريثرومايسين أو الأدابالين.[1]

يعتبر بنزويل بيروكسيد عاملاً مبيضاً bleaching agent ولذلك قد يحدث ابيضاض الثياب أو الفراش،[1] وكما قد يسبب التهاب جلد تماسي تخريشي أو أرجي خاصة عند استخدامه مع التريتينوئين، ويجب أن نشتبه بذلك عند المرضى الذين يطورون حمامى ملحوظة عند استخدام هذا الدواء.[107]

بعض المستحضرات الحاوية على BPO مشاركة مع الصادات تتميز بتأثير مخرش أقل من استخدام BPO لوحده،[108] ويعود ذلك للفعالية المضادة للالتهاب التي يوفرها الصاد المشارك معه.[95]

يتفوق BPO على الدواء الغفل والصادات الموضعية الأخرى (كليندامايسين أو إريثرومايسين) ويكافئ الأدابالين في معالجة العد الزؤاني.[109]

يتفوق BPO على الدواء الغفل في معالجة العد الحطاطي البثري.[95]

يكافئ BPO بفعاليته الأدابالين، وتوجد دلائل متناقضة حول مكافأته للتريتينوئين في علاج الآفات الالتهابية.[109]

- يمثل الكليندامايسين Clindamycin والإريثرومايسين Erythromycin أشيع الصادات المستخدمة لعلاج العد ويتوافران بشكل مستحضرات مختلفة، وذكر في بعض البلدان تطور مقاومة لهذه الماكروليدات عند أكثر من 50% من سلالات P. acnes.[110]

لا ينصح باستخدام الصادات الموضعية كعلاج مفرد للزؤانات وخاصة عند توفر علاج أفضل وذلك لمنع تطور المقاومة عليها. وجدت دراسة مقارنة أن الكليندامايسين يتفوق في فعاليته على السواغ في علاج الزؤانات ولكنه يبقى أقل فعالية من التريتينوئين.[95]

أما في علاج آفات العد الالتهابية لوحظ أن الصادات الموضعية تتفوق في فعاليتها على السواغ، ولكن استخدامها كعلاج مفرد غير منصوح به لخطورة تطور مقاومة جرثومية.[109]

3- المعالجة المشتركة الثابتة Fixed combination therapy**:**

1- Clindamycin–BPO (بنزويل بيروكسيد +كليندامايسين):

يعتبر مكافئاً لـ BPO لوحده، وأفضل من الكليندامايسن لوحده في علاج العد الزؤاني.

يعتبر أكثر فعالية من BPO لوحده في علاج العد الحطاطي البثري.[95]

2- Adapalene–BPO (بنزويل بيروكسيد+ أدابالين):

يعتبر مكافئاً أو أفضل من BPO لوحده أو الأدابالين لوحده في علاج العد الزؤاني.

يعتبر أفضل من الأدابالين لوحده في علاج العد الالتهابي.[109]

تمتلك التركيبتان السابقتان فعالية متشابهة ونالتا توصية متوسطة القوة في علاج العد الزؤاني، وتوصية قوية في علاج العد الحطاطي البثري خفيف لمتوسط الشدة.[109]

3- Clindamycin–Tretinoin (تريتينوئين+ كليندامايسين):

يعتبر أفضل فعالية من مكوناته عند استخدامها كمعالجة مفردة في علاج العد الزؤاني.

نال توصيات متوسطة القوة لعلاج العد الحطاطي البثري خفيف إلى متوسط الشدة، ولا ينصح باستخدامه أكثر من 12 أسبوعاً.[95]

4- الأزيليك أسيد Azelaic acid :

هو حمض كربوكسيلي (heptanedicarboxylic acid 2 : 1) يوجد في حبوب القمح cereal grains، وهو متوفر على شكل كريم موضعي 20% والذي يمتلك فعالية في علاج العد الزؤاني والالتهابي، وكذلك بشكل جيل (هلام) 15% يستخدم لمعالجة الوردية.[1]

يُنقِص العد الالتهابي عبر تثبيطه نمو جراثيم P. acnes دون أن يكبح إنتاج الزهم،[111،112] إلا أنه يعاكس عملية التقرن المتغيِّرة في الجريبات المصابة بالعد وبذلك تُفَسَّر خواصه الحالة للزؤان.[1،113]

إن فعالية الأزليك أسيد ضد الآفات الالتهابية قد تكون أكبر من فعاليته ضد الزؤانات.[1] حيث نال الأزيليك أسيد توصيات منخفضة القوة لعلاج العد الزؤاني، وتوصيات متوسطة القوة لعلاج العد الحطاطي البثري.[109]

يتم تطبيقه مرتين يومياً، ويتميز بتأثيرات جانبية موضعية أقل من الريتينوئيدات الموضعية، كما قد يساعد في تفتيح فرط التصبغ التالي للالتهاب.[1]

5- الدابسون الموضعي Topical Dapsone:

هو صاد من السلفونات الحديثة ويمتلك خواص مضادة للالتهاب، وتبين بأنه فعال ضد العد الخفيف ومتوسط الشدة، ويتوفر بتركيز 5% للتطبيق مرتين يومياً أو بتركيز 7.5% للتطبيق مرة واحدة يومياً.[114]

6- الأدوية الموضعية الأخرى Other Topical Medications:

- ❖ حمض الصفصاف Salicylic Acid: هو دواء مضاد للجراثيم وحال للزؤان واسع الاستخدام ومتوفر دون الحاجة لوصفة طبية over the counter بتراكيز تصل حتى 2% وبأشكال صيدلانية مختلفة، وتشمل التأثيرات الجانبية لحمض الصفصاف المطبّق موضعياً الحمامى والتقشر.[1]

وجدت الدراسات أن استخدام SA بتركيز 2% أكثر فعالية في إنقاص الآفات الالتهابية وغير الالتهابية للعد الشائع مقارنة مع السواغ الكحولي.[115]

- ❖ نيكوتين أميد الموضعي Topical Nicotinamide:

يتميز النيكوتين أميد موضعياً 4% بتأثير مضاد للالتهاب دون أن يحرض تطور مقاومة لـ P. acnes، وهو أكثر فعالية من الدواء الغفل في علاج الآفات الالتهابية.[116]

يماثل هلام النيكوتين أميد الموضعي 4% في فعاليته لهلام الكليندامايسين 1%.[117]

المعالجات الفموية Oral Treatments:

1- الصادات Antibiotics:

يُعَالَج العد الالتهابي المتوسط إلى شديد باستخدام الصادات الجهازية،[93] وخاصة مشتقات التتراسيكلين الفموية والتي تعتبر الخيار الأفضل مثل الدوكسيسيكلين Doxycycline والمينوسيكلين Minocycline ، وبشكل أقل الماكروليدات مثل الأزيترومايسين Azithromycin والإريثرومايسين Erythromycin.[1]

تتميز الصادات بتأثير مضاد للالتهاب ومضاد للجراثيم.[4]

تقترح التوصيات الحديثة بأن فترة تناول الصادات الفموية لمعالجة العد يجب أن تحدد ب 3-6 أشهر،[118] وتم الوصول للاستجابة العظمى بعد 6 أسابيع من العلاج بالصادات الفموية أو BPO الموضعي.[119]

أصبحت المقاومة الجرثومية لـ P. acnes أكثر شيوعاً على كافة أنواع الصادات المستخدمة حديثاً لعلاج العد الشائع.[120]

قلّلت مقاومة P. acnes على الإريثرومايسين إلى حدٍ كبير من استخدام هذا الصاد في معالجة العد.[93] في حين تكون مقاومتها للتتراسيكلينات الثلاثة الرئيسية أقل شيوعاً (التتراسيكلين والدوكسيسيكلين أكثر من المينوسيكلين).[110]

لتقليل خطورة تطور سلالات مقاومة ينصح باستخدام الصادات بجرعات منخفضة أو الاستخدام المرافق لبنزويل البيروكسيد.[121]

بالمقابل أظهرت إحدى الدراسات أن التراكيز المنخفضة للدواء في الأنسجة يساعد على تطوير جراثيم P. acnes مقاومة للصادات،[122] وربما ينجم هذا الانخفاض في تركيز المادة الدوائية عن سوء الالتزام بالمعالجة أو عن زيادة الإفراغ الزهمي.[123]

- ***السيكلينات Cyclines:***

المينوسيكلين والدوكسيسيكلين هما مشتقان محبّان للدسم أكثر فعالية من التتراسيكلين،[93] ولديهما قدرة أكبر على اختراق الجريب الزهمي.[1]

يفضل استخدام سيكلينات الجيل الثاني (مثل ليميسيكلين و دوكسيسيكلين) على المينوسيكلين،[124] حيث لم يعد يوصى بالأخير كخط أول للعلاج بسبب التقارير التي وردت عن التأثيرات الجانبية الخطيرة المحتملة له.[125،126،127]

يترافق استعمال المينوسيكلين مع حدوث أعلى للتأثيرات الجانبية ومنها:

- متلازمة فرط الحساسية الدوائية المثار بالمينوسيكلين drug hypersensitivity syndrome (DHS) والتي تحدث خلال ثلاثة أشهر من بدء العلاج به وتتظاهر بحرارة وتعب وألم مفصلي وطفح جلدي منتشر، وتشمل الإصابة الجهازية فيها أذية رئوية مع ارتشاح بالحمضات والتهاب كبد.[95]
يعتبر التشخيص المبكر وسحب الدواء أمر أساسي، وقد تسبب إعادة التعرض نكساً للمتلازمة خلال عدة أيام.[128]
- ارتكاسات المناعة الذاتية والتي تتطور بعد أشهر عديدة إلى سنوات من المعالجة وتشمل التهاب كبد والمتلازمة الشبيهة بالذأب الحمامي والتهاب الشرايين العديد العقدي الجلدي والذي يترافق مع الأضداد السيتوبلاسمية المضادة للعدلات.[1]
- تصبغ الجلد والأغشية المخاطية والأسنان.[93]

في دراسة أجراها Moore وزملاؤه قارن فيها استخدام جرعة منخفضة من الدوكسيسيكلين 40 ملغ مع جرعة 100 ملغ منه مقارنة بالدواء الغفل، سُجِّلَت نسب متقاربة من شفاء مرضى العد باستخدام الدوكسيسيكلين بكلا الجرعتين.[129]

تتوفر أشكال صيدلانية من الدوكسيسيكلين بطيئة التحرر ومغلفة معوياً تساعد على إنقاص تأثيراته الجانبية.[130]

أظهرت دراسة لـ Miller وزملائه زيادة نسبة العنقوديات سلبية المخثراز Coagulase-negative في الجلد عند كل من مرضى العد الذين استعملوا الصادات لفترة طويلة والأشخاص الذين على تماس قريب منهم.[131]

وبالمقابل بينت دراسة Fanelli وزملائه أن العنقوديات المذهبة بقيت حساسة على التتراسيكلين حتى بعد الاستخدام المديد لهذا الصاد في معالجة العد.[132]

❖ *الماكروليدات:*

لم تعد من الخيارات المفضلة بسبب المقاومة عليها من قبل ذراري P. acnes فقد أظهرت الدلائل بأن التتراسيكلين يمتلك فعالية مكافئة أو أفضل من الإريثرومايسين.[109]

يعتبر الإريثرومايسين الفموي خياراً آمناً عند الحوامل رغم عدم توفر بيانات تقيّم الاستخدام المديد طول فترة الحمل.[133]

كما يعتبرالإريثرومايسين الخيار المفضل عند الأطفال 8-12 سنة حيث يعتبر إعطاء التتراسيكلين مضاد استطباب بسبب خطورة تطور الاضطرابات العضلية الهيكلية وتلون الأسنان الدائمة.[95]

- أظهرت دراسات متعددة فعالية الأزيترومايسين،[134] حيث يعطى بنظام جرعات متقطعة (250 مغ ثلاث مرات أسبوعياً) وذلك بسبب العمر النصفي الطويل والذي يصل لـ 68 ساعة.[135،133]
- الكليندامايسين محب للدسم بشدة وفعال جداً في معالجة العد ولكن تأثيراته الجانبية والمتضمنة الإسهال تحدث في 5-20% من الحالات إضافة إلى تطور التهاب الكولون الغشائي الكاذب بسبب فرط نمو المطثيات العسيرة مما حد من استخدامه.[136،137]

❖ *trimethoprim/sulfamethoxazole*:

ذكرت بعض التقارير فوائد استخدام صادات أخرى مثل التريمتوبريم (مع أو بدون سلفاميثوكسازول) حيث يستخدم التريمتوبريم لعلاج العد بجرعة 400-600 ملغ/يوم،[138،139] ولكن الدلائل على فعاليته منخفضة وقليلة مقارنة بالتتراسيكلين.[140]

أهم التأثيرات الجانبية هي التأثيرات الدموية مثل ندرة المحببات ونقص الصفيحات ونقص الكريات الشامل،[95] وتزداد خطورة تطور هذه التأثيرات بالجرعات العالية وعند المرضى المصابين بعوز الفوليك أسيد أو تصنيع الدم ضخم الأرومات megaloblastic haematopoiesis.[138،141]

ذُكِرَ حدوث متلازمة فرط الحساسية الدموية بشكل نادر مع التريمتوبريم.[128]

❖ *التداخل الدوائي بين الصادات و موانع الحمل:*

يسود اعتقاد بأن الاستخدام المتزامن لمانعات الحمل الفموية مع الصادات يضعف من فعالية مانعات الحمل، وذلك اعتماداً على فرضية أن الطيف الواسع للصادات ينقص من الفلورا في المعي (الجراثيم المتعايشة) والذي يتداخل بدوره مع امتصاص الأستروجين.[95]

لا تتأثر المستويات المصلية للأستروجين بالتتراسيكلين أو الدوكسي سيكلين.[95]

الصاد الوحيد المثبت دوره بإنقاص فعالية مانعات الحمل الفموية هو الريفامبسين.[142،143]

2- المعالجة الهرمونية Hormonal Therapy **:**

تعتبر الخط الثاني لمعالجة المريضات الإناث المصابات بالعد، وقد تكون معالجة فعالة جداً بغض النظر إن كانت المستويات المصلية للأندروجين مَرَضيّة أم لا.

تكون المستويات المصلية للأندروجين عند النساء المصابات بالعد أعلى مقارنة مع غير المصابات بالعد، ولكنها غالباً تبقى ضمن الحدود الطبيعية.[1]

استطبابات استخدامها:

- فشل العلاج بالصادات التقليدية أو أنظمة العلاج التشاركية.
- الحاجة لتنظيم الدورة الطمثية أو منع الحمل تزامناً مع معالجة العد.
- عندما يكون العلاج بالإيزوتريتينوئين غير متوفر أو غير ملائم.[95]

❖ *الأستروجين والبروجستين Oestrogens and Progestins:*

يقلل الأستروجين إنتاج المبيض من الأندروجينات عن طريق تثبيط إطلاق موجهات الأقناد،[94] وبذلك يمنع الإباضة ويُنقِص مستويات الأندروجين المصلية وبالتالي يقلل من إنتاج الزهم.[95]

كما يزيد من اصطناع الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG وبالتالي يزيد من مستويات التستوستيرون المرتبط وينقص مستويات التستوستيرون الحر، ومن هنا تؤدي كل مانعات الحمل الفموية إلى تحسن العد.[95]

وجدت دراسة حديثة أن موانع الحمل الفموية مكافئة للصادات الفموية في إنقاص عدد الآفات العدية بعد 6 أشهر من المعالجة.[144]

تحتوي موانع الحمل الفموية المركبة على أستروجين وبروجستين لكي تقلل من خطورة سرطان البطانة والذي يعرف أنه يحدث عند إعطاء الأستروجين غير المعاكس unopposed.[1]

ثلاثة أنواع من مانعات الحمل الفموية حصلت على موافقة FDA-approved لمعالجة العد، مع أن موانع الحمل الأخرى أثبتت فعاليتها أيضاً.[145]

النوع الأول هو مانع الحمل الفموي ثلاثي الطور المؤلف من مركب –norgestimate ethinyl estradiol (35 mcg).[1]

النوع الثاني يحتوي على جرعة متدرجة من ethinyl estradiol (20–35 mcg) بالتشارك مع norethindrone acetate.[1]

النوع الثالث يحتوي على جرعة ثابتة من ethinyl estradiol (20 mcg) مع drospirenone (3 mg) مع تغطية لمدة 24 يوم، وهو يمثل العلامة التجارية ®Yaz.[95]

أما العلامة التجارية ®Yasmin يحتوي على جرعة ثابتة من ethinyl estradiol (30 mcg) مع drospirenone (3 mg).[95]

تشمل التأثيرات الجانبية لموانع الحمل الفموية: الغثيان والإقياء واضطراب الطمث وزيادة الوزن ومضض في الثدي.

قد تؤدي الأدوية الحاوية على دروسبيرنون إلى ارتفاع بوتاسيوم المصل ولكنه غير هام سريرياً عند الأشخاص الأصحاء.

تتضمن الاختلاطات النادرة والأكثر خطورة ارتفاع ضغط وصمات خثرية (خثار وريدي عميق وصمات رئوية).[1]

تزداد خطورة الصمات الخثرية الوريدية من 2-4 أضعاف في levonorgestrel أو norethindrone إلى 3.5-7 أضعاف في desogestrel و drospirenone و cyproterone acetate، وخطورة الخثار تكون أعظمية في المراحل المبكرة من المعالجة.[146،147]

تزداد الخطورة عند النساء بعمر أكثر من 35 سنة والمدخنات وبحال وجود عوامل خطورة خثرية مثل أُهبَة التخثّر الوراثية hereditary thrombophilia.[148]

❖ *حاصرات مستقبلات الأندروجين Androgen receptor blockers:*

يتميز سيبروتيرون أسيتات cyproterone acetate (CPA) بتأثير مضاد للعد عبر حصر مستقبل الأندروجين.[1] وهو مرخص لعلاج العد في معظم الدول الأوروبية ولكن ليس في الولايات المتحدة.[95]

مانعات الحمل التقليدية تحتوي على سيبروتيرون أسيتات CPA 2ملغ وإيتنيل استراديول35-50 مكغ، وهي تعتبر المعالجة المفضلة treatment of choice للنساء في سن النشاط التناسلي المصابات بِعُدّ مستجيب على الهرمونات.[1]

بلغت نسبة التحسن عند مرضى العد المعالجين بالإيزوتريتينوئين 85± 10%، بينما حقق التتراسيكلين والعلاجات الهرمونية نسبة تحسن 54 ± 3%، أما CPA و إيتينيل استراديول فقد حققا نسبة تحسن 65± 4%.[149]

نالت مانعات الحمل الفموية توصيات متوسطة القوة لعلاج العد الحطاطي البثري خفيف لمتوسط الشدة عند النساء، مع التوعية لمخاطرها المحتملة علماً أن تلك الأدوية ليست مرخصة لعلاج العد.[95]

❖ *سبيرونولاكتون Spironolactone:*

مفيد في علاج العد الشائع،[150] إلا أن استخدامه في هذا المجال غير موافق عليه من قبل FDA وEMEA رغم أن استخدامه يعتبر منطقياً بما يخص إفراز الغدد الزهمية والعرقية الموجه بالهرمونات وكذلك نمو الأشعار المحرض بالأندروجين.[151]

يعمل على حصر مستقبل الأندروجين كما يثبط أنزيم 5α-reductase.[1]

وتبين عند إعطائه بجرعة 50-100ملغ مرتين يومياً بأنه ينقص مستوى الزهم ويحسن العد.[152،153]

ولكن معظم النساء تلحظ تحسناً جيداً بجرعة منخفضة مثل 25 مغ يومياً.[154]

يحتفظ باستخدامه للحالات التالية:[94]

- العد الناكس recalcitrant acne.
- النساء اللواتي لا تتحملن موانع الحمل الفموية أو لديهن مضاد استطباب لاستعمالها.
- لمنع تطور المقاومة للصادات.

ترتبط التأثيرات الجانبية بالجرعة وتشمل عدم انتظام طمث ومضض في الثدي وصداع ودوار dizziness.[94]

ارتفاع البوتاسيوم هو أمر نادر وبالتالي ليس من الضروري مراقبة مستويات بوتاسيوم المصل عند المرضى الأصحاء صغار العمر.[155]

ذُكِر حدوث أورام الثدي عند الجرذان rodents الذين تم إعطاؤهم سبيرونولاكتون، ولم يتم إثبات ذلك عند البشر.[156،157]

باعتبار أنه مضاد أندروجين يوجد خطورة لحدوث تأنيث الجنين الذكر إذا تناولته الحامل، كما لا يستطب استخدامه عند المرضى الذكور بسبب احتمالية الإصابة بالتثدي.[158]

يمكن تقليل الآثار الجانبية إذا تم البدء بجرعات خفيفة 25-50ملغ/يوم، وتحتاج المعالجة به حتى 3 أشهر لحدوث الاستجابة السريرية.[1]

تبين حديثاً أن التطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون هو أفضل وخاصة بشكل الجزيئات الدقيقة الشحمية الصلبة solid lipid nanoparticles والتي توصل الدواء لداخل الأدمة.[159]

❖ *الفلوتاميد* ***Flutamide***:

هو حاصر غير ستيروئيدي لمستقبلات الأندروجين موافق عليه من FDA لعلاج سرطان البروستات، وقد يكون مفيداً في علاج العد عند النساء بجرعة 62.5-500مغ/يوم، وبالإضافة إلى تأثيراته المشابهة لمضادات الأندروجين الأخرى مثل (عدم انتظام الطمث، مضض الثدي، وخطورة تأنيث الجنين المذكر) فإن السمية الكبدية الشديدة المرتبطة بالجرعة تحد من استعماله.[1]

3- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin **:**

حصل على موافقة الـ FDA عام 1982 للمرضى المصابين بالعد العقيدي الكيسي الشديد المعند على المعالجة حتى بالصادات الفموية،[1] ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعد استجابة على الإيزوتريتينوئين.[160]

جرعته 0.5-1 مغ/كغ/يوم وتؤخذ مع وجبة دسمة لزيادة الامتصاص.[1]

يعطى في البدء بجرعة 0.5ملغ/كغ/يوم لمدة 4 أسابيع ثم تتم زيادتها طالما أن المريض يتحملها حتى الوصول لجرعة تراكمية 120-150ملغ/كغ، وقد يكون من المفيد إعطاء الستيروئيدات بشكل مرافق عند بداية العلاج في الحالات الشديدة لمنع اشتداد الحالة.[93]

أظهرت دراسة أن المعالجة لمدة 6 أشهر بجرعة منخفضة 0.25-0.4 ملغ/كغ/يوم وبجرعة تراكمية 40-70مغ/كغ قد تكون فعالة في معالجة العد متوسط الشدة مع تأثيرات جانبية قليلة وتحسن في رضا المريض، في حين لم يسجل نظام الجرعات المتقطعة المنخفضة (أسبوع من كل شهر) الفعالية المرجوة.[161]

أظهرت دراسة لمتابعة المرضى المعالجين بالإيزوتريتينوئين أن:[162]

- 38% من المرضى لم يطوروا أي عُد خلال 3 سنوات من المتابعة.
- 17% تمت السيطرة على المرض بمعالجة موضعية تالية.
- 25% تمت السيطرة على المرض بصادات موضعية وجهازية.
- 20% تمت السيطرة على المرض بشوط ثانٍ من الإيزوتريتينوئين.

لا تستجيب العقيدات المتندبة – و التي تمثل عقابيلاً لعد كيسي فعال سابقاً – للإيزوتريتنوئين و لكنها قد تتحسن باتباع الأساليب الجراحية التي ينصح بتأخيرها لمدة 6- 12شهر بعد إتمام المعالجة بالإيزوتريتنوئين لتجنب الخطورة المحتملة لحدوث الاندمال المعيب.[1]

تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للإيزوتريتنوئين إصابات في الجلد والأغشية المخاطية، وتكون هذه التأثيرات معتمدة على الجرعة dose-dependent:[1]

1- التهاب شفتين.
2- جفاف مخاطية الفم والأنف.
3- جفاف معمم xerosis.
4- هشاشة جلد fragility.

- ✓ إن القدرة على إحداث تشوهات ماسخة للأجنة teratogenicity هي اختلاط خطير ممكن الحدوث، ويجب على المريضات أن يُقدّمن اختبارَ حملٍ سلبياً واحداً على الأقل (في الولايات المتحدة اثنان) قبل البدء بالمعالجة، ويجب اتباع وسيلة منع حمل فعالة لمدة شهر قبل البدء وأثناء المعالجة وبعد شهر من انتهاء العلاج.[1]
- ✓ قد يحدث ارتفاع الشحوم الثلاثية والكوليسترول عند 25-50% من المرضى، ومن غير الشائع أن يكون الارتفاع شديداً، ويتطور نموذجياً خلال أول شهرين من المعالجة.[163،164]

- ✓ من التأثيرات الجانبية الأخرى الممكنة: الجهاز الهيكلي العضلي (ألم عضلي myalgias و ارتفاع الخمائر في المصل serum creatine kinase) ، العين، الكبد (أحياناً ارتفاع خمائر الكبد)، الأمعاء (حسب دراسات تحليلية حديثة لا يوجد ارتباط بالداء المعوي الالتهابي)، الجهاز العصبي المركزي (وجود صداع شديد أو نقص رؤية ليلية أو اضطراب نفسي يُحتّم إيقاف الدواء بشكل فوري[94]).[1]

- ✓ لم تظهر الدراسات التحليلية الحديثة أيّ ترافق بين المعالجة بالإيزوتريتينوئين وزيادة خطورة الاكتئاب، بل على العكس من ذلك أدت معالجة العد إلى قلة انتشار الاكتئاب.[165]

في حين بيّنت دراسة وجودَ علاقةٍ سببية إيجابية بين الجرعات العالية من الإيزوتريتينوئين والاكتئاب، تصل هذه الجرعات حتى 3ملغ/كغ/يوم، عموماً هذه الجرعات العالية لا توصف عادة في سياق معالجة العد.[166]

ذكرت دراسات أخرى تطور هجمة حديثة من الاكتئاب عند المعالجين بالإيزوتريتينوئين أو بالصادات على حد سواء، مما يقترح أن الاكتئاب يترافق مع العد بغض النظر عن المعالجة.[167]

- ✓ ذكرت تقارير وجود ارتباط بين تناول الإيزوتريتينوئين وبداية تطور أدواء الأمعاء الالتهابية IBD.[168]

بينما أظهرت دراسات أخرى نتائج متضاربة فبعضها اقترح عدم وجود ترافق بين الإيزوتريتينوئين والـ IBD، والبعض الآخر أبدى وجود ترافق مع التهاب الكولون القرحي فقط.[169،170،171]

4- الزنك الفموي :

يمتلك غلوكونات الزنك 200 ملغ/يوم فعالية واضحة في معالجة الآفات الالتهابية.[95]

المعالجة الجراحية Surgical Treatment:

1- الأدوات والطرائق الفيزيائية Devices and Physical Modalities**:**

إن انتزاع الزؤان extraction قد يحسن من المظهر الجمالي دون أن يؤثر على سير المرض،[93] كما يساعد في تحسين الاستجابة العلاجية للعوامل الموضعية الحالة للعد.[1]

يتم عصر expressed المحتويات الكيراتينية للزؤانات المفتوحة باستخدام مُستَخرِج الزؤان comedo extractor، أما الزؤان المغلق فيتم نزع Nicking سطحها بإبرة قياس 18-gauge أو شفرة قياس 11# مما يسمح بعصرها بصورة أسهل.[1]

من المعالجات الفعالة للزؤانات هو التخريب الكهربي electrofulguration باستخدام المخثر الكهربائي الخفيف، وهو إجراء لا يتطلب تخديراً موضعياً.[1]

يساعد الكي الخفيف Light cautery على التخلص من الزؤانات العرطلة والتي تكون غالباً بشكل رؤوس بيضاء وأحياناً قليلة بشكل رؤوس سوداء (تصل 1.5 مم بالقطر)، كما يمكن أن يتحسن العد الكلوري باستخدامها.[172،173]

هذا العلاج فعال أكثر من التريتينوئين الموضعي لعلاج الزؤانات الضخمة. [174]

2- الضوء المرئي Visible Light:

ينقص الضوء الأزرق الآفات الالتهابية للعد الشائع مقارنة مع الشاهد،[175،176] حيث نال الضوء الأزرق توصيات منخفضة القوة لعلاج العد الحطاطي البثري خفيف إلى متوسط الشدة.[95]

3- الليزر والمعالجة الضوئية الديناميكية Lasers and Photodynamic Therapy:

حتى الوقت الحالي تبقى الدلائل ضعيفة على وجود فائدة من استخدام الليزر والأجهزة الضوئية العلاجية وتبقى نتائج الدراسات حول هذا الموضوع متناقضة.[95]

تُخَرِّب المعالجة الضوئية جراثيم البروبيونية العدية عبر استهداف البورفيرينات المنتجة من قبل هذه الجراثيم،[95] كما أنها تكبح طيفاً من السيتوكينات قبل الالتهابية. [177،178]

تساعد المصادر الضوئية في معالجة الآفات الالتهابية على المدى القصير علماً أن المعالجة الضوئية الديناميكية أظهرت أكثر النتائج ثباتاً (وصلت نسبة التحسن لـ 68% باستخدام أمينوليفولينيك أسيد aminolaevulinic acid وميتيل أمينوليفولينيت methyl aminolevulinate والضوء الأحمر).[179]

في مقارنة بين الليزر ذي الأشعة تحت الحمراء infrared laser وبين الدواء الغفل في علاج العد، أثبتت دراسة أنه لا يوجد فرق بينهما ولكن الليزر سبب تحسناً عابراً للزؤانات المفتوحة (الرؤوس السوداء).[180]

وصلت نسبة التحسن لـ 50% بعد 12 أسبوع من استخدام ليزر NLite® laser بطول موجة 585 نانومتر كعلاج مفرد.[181]

حدث هجوع تام للمرض بالمعالجة الضوئية الديناميكية مع أمينوليفولينيك أسيد المفعل بالليزر الصباغي النابض طويل الموجة long-pulsed pulsed dye laser عند المرضى ممن فشل لديهم العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي.[182]

قد تسبب المعالجة الضوئية الألم والحمامى والتجلب والوذمة وتبدلات تصبغية وطفح بثري، وتزداد شدة هذه التأثيرات عند استخدام أمينوليفولينيك أسيد أو ميتيل أمينوليفولينيت في المعالجة وقد تكون هذه التأثيرات سبباً في إيقاف المعالجة من قبل المريض.[95]

استخدام أمينوليفولينيك أسيد موضعياً مع الضوء المرئي واسع الحزمة (550–700 nm) يسبب أذية فورية للخلايا الزهمية وبالتالي كبح إنتاج الزهم حتى 20 أسبوع بعد المعالجة مما يؤدي إلى نقص واضح في P. acnes لأسابيع عديدة.[183]

4- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids**:**

حقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد 2-5 ملغ/مل) قد يحسن بسرعة من مظهر الكيسات والعقيدات الملتهبة والعميقة و يخفف من إيلامها، وقد تتطلب الكيسات الأكبر إجراء شق فيها وتفجيرها drainage قبل الحقن داخلها.
الكمية الأعظمية للستيروئيدات القشرية المستخدمة داخل كل آفة يجب ألا تتجاوز 0.1 مل.
أهم التأثيرات الجانبية لحقن الستيروئيدات القشرية داخل الآفة: نقص التصبغ (خاصة ذوي البشرة الداكنة) والضمورatrophy وتوسع شعريات telangiectasias وترسبات بيضاء مصفرة من المادة الدوائية على الجلد.[1]
كما تستخدم الستيروئيدات القوية مثل الكلوبيتازول بروبيونات مرتين يومياً لمدة 5 أيام، فهي تنقص الالتهاب بشكل واضح ضمن العقيدات الالتهابية الفعالة.[184]

5- التقشير الكيميائي Chemical peels**:**

استخدام المقشرات الكيماوية منخفضة التركيز مفيد في تخفيف الزؤانات، وأشيع عوامل التقشير هي: حموض ألفاهيدروكسي منها (glycolic acid)، حمض الصفصاف salicylic acid، حمض الخل ثلاثي الكلور trichloroacetic acid.

هذه المواد منحلة بالدسم وهي تقوم بحل الزؤان عن طريق إنقاص التصاق الخلايا المتقرنة على فتحة الجريب وتساعد على سقوط سدادة الزؤان، وهي جيدة التحمل عند معظم المرضى، ومن الممكن أن تستخدم من قبل المريض في البيت أو ضمن عيادة طبيب الجلدية.
التأثيرات الجانبية للتقشير الكيماوي: التخريش، اضطراب التصبغ، التندب.[1]
في مراجعة حديثة حول فعالية مختلف أنواع المقشرات الكيماوية لعلاج العد، تبيّن أنها ساعدت في إنقاص الزؤانات بمعدل 35%.[185]

6- معالجة الندبات Scars Treatment:

- في حال وجود ندبات يتم تحديد نمط المعالجة الجراحية بحسب نوع الندبات الموجودة.

من الطرق المستخدمة إعادة تشكيل سطح الجلد بالليزر Laser resurfacing أو تسحيج الجلد dermabrasion أو المقشرات الكيماوية العميقة وكلها تهدف إلى إنقاص التباين في سطح الجلد الناتج عن هذه الندبات.

- تشمل المواد المالئة المستخدمة Filler substances:
  - بولي لاكتيك أسيد poly-L-lactic acid
  - هيدروكسي أباتيت الكالسيوم calcium hydroxylapatite
  - الشحم الذاتي autologous fat

- يستخدم الاستئصال الجراحي الجزئي وإجراء الطعوم خاصة في ندبات ice-pick.

قد يؤدي الاستئصال الجراحي كامل السماكة إلى تحسن وضع الندبة ومظهر جمالي أفضل.[1]

ملخص الإرشادات Guidelines Summary:

أقرت إرشادات الممارسة السريرية الكندية لمعالجة العد التحديثات التالية:[186]

- العد الزؤاني:

ريتينوئيدات موضعية أو بنزويل بيروكسيد.

أو مركب ثابت الجرعة من (أدابالين/بنزويل بيروكسيد، أو كليندامايسين/بنزويل بيروكسيد).

أو هلام كليندامايسين 1.2% وتريتينوئين 0.025%.

وللنساء: يجب الأخذ بعين الاعتبار مشاركة مانعات الحمل الفموية.

- العد الحطاطي البثري المُوَضَّع خفيف إلى متوسط الشدة:

بنزويل بيروكسيد كعلاج وحيد.

ريتينوئيدات موضعية كعلاج وحيد.

مركب ثابت الجرعة كليندامايسين 1% وبنزويل بيروكسيد 5%

أدابالين 0.1% وبنزويل بيروكسيد 2.5% (هلام)

كليندامايسين 1.2% وتريتينوئين 0.025% (هلام)

- العد الحطاطي البثري متوسط إلى أكثر شدة:

إضافة صاد حيوي جهازي للأدوية الموضعية السابقة الموصى بها للعد الحطاطي البثري خفيف إلى متوسط الشدة.

- العد الحطاطي البثري متوسط إلى أكثر شدة عند النساء:

إضافة مانعات الحمل الفموية المركبة للمعالجات الموضعية السابقة الموصى بها للعد الحطاطي البثري خفيف إلى متوسط الشدة.

- العد الشديد:

إيزوتريتينوئين فموي أو صاد حيوي جهازي مشاركة مع بنزويل البيروكسيد مع أو بدون الريتينوئيد الموضعي.

- الإيزوتريتينوئين الفموي:

يجب وصفه فقط من قبل طبيب ذي خبرة في وصف ومراقبة الدواء.

يجب اتباع تدبير وقائي صارم لمنع الحمل.

صادقت الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال على توصيات الجمعية الأمريكية للعد والعد الوردي في تشخيص وعلاج عد الوليد.[11]

<u>أهم التوجيهات الموصى بها لعلاج العد عند المراهقين، وفي المرحلة ماقبل البلوغ، وعند الرضع وحديثي الولادة:</u> [11]

- بنزويل البيروكسيد هو آمن عموماً، وفعال كعلاج وحيد أو عند استخدامه مشاركة مع المنتجات الموضعية لعلاج العد الخفيف.
- الريتينوئيدات الموضعية يمكن استخدامها كمعالجة مفردة لوحدها أو مشاركة مع المنتجات الأخرى في أنظمة علاجية لمختلف أنواع العد ودرجات شدته المختلفة عند الأطفال والمراهقين في جميع الأعمار.
- يمكن استخدام الصادات فموياً للعد الالتهابي متوسط إلى شديد بأي عمر (ما عدا التتراسيكلين للأطفال أقل من 8 سنوات).
- تستخدم المعالجة الهرمونية كخط علاجي ثانٍ عند الإناث البالغات ممن لديهن عد متوسط إلى شديد.
- يوصى بالإيزوتريتينوئين لعلاج العد الشديد المندب أو المعند عند البالغين.

علاجات جديدة في العد Novel Treatment of Acne:

معظم الاستراتيجيات الحالية الفعالة في معالجة العد الشائع تستهدف واحداً أو أكثر من العوامل المسببة، وهي تشمل صادات و ريتينوئيدات موضعية وجهازية، بنزويل بيروكسيد، أزليك أسيد، ساليسيلك أسيد، مضادات الأندروجين الفموية، وذلك تبعاً لشدة الإصابة.[187]

ولكن بسبب الآثار الجانبية غير المرغوب بها (كالتخريش والمقاومة الجرثومية وغيرها من تاثيرات ...) وبسبب إزمان المرض، فإن العلاجات الحديثة أصبحت مرغوبة كونها تستهدف مختلف الآليات المرضية للعد مع تأثيرات جانبية بحدها الأدنى.[4]

تتوجه الأبحاث حالياً لاستهداف المستقبلات وجزيئات الالتصاق والسيتوكينات والكيموكينات والأهداف قبل الالتهابية الأخرى المساهمة في تفعيل الاستجابة المناعية (TLRs, PPARs) والتي يبدو أنها تتداخل في الآلية الإمراضية للعد.[94]

1- العوامل التي تستهدف إنتاج الزهم

Agents That Primarily Target Sebum Production:

- **مضادات الأندورجين الموضعية** Topical Antiandrogens**:**

الإعطاء الفموي لمضادات الأندروجين له آثار جانبية جهازية غير مرغوب بها، ولذلك يوصى بإعطائها لعلاج حالات العد متوسطة إلى شديدة عند النساء اللواتي لم يستجبن للعلاجات التقليدية بمفردها.[188،189]

حالياً يُدرَس الاستخدام الموضعي لمضادات الأندروجين من خلال تجارب سريرية بهدف الوصول لمقاربة آمنة للسيطرة على إنتاج الزهم.[187]

- ✓ *Cortexolone 17α-propionate (CB-03-01)* :

هو الشكل الموضعي الجديد لأحادي إستر الكورتيكسولون، والذي يمتلك خواص قوية مضادة للأندروجين مقارنة بأي مضاد أندروجين آخر، دون أن يكون له أي تأثيرات جانبية.[190]

آلية عمله المفترضة تتجلّى بالتداخل على مستقبلات الأندروجين.[191]

✓ *ASC-J9 cream* :

يحث بصورة انتقائية على تدرك مستقبلات الأندروجين، وبذلك يظهر خواصه المضادة للأندروجين عبر تثبيط ارتباط الأندروجين الجوال مع مستقبلاته.[192]

ينقص المستحضر الموضعي منه من حجم الغدد الزهمية ومن إنتاج الزهم.[193]

✓ *NVN1000* :

ويسمى أيضاً SB204 ، يستخدم بشكل هلام موضعي، يعمل على تحرير أوكسيد النتريك nitric oxide (NO) عند تطبيقه على الجلد موضعياً، والذي يثبط السيتوكروم P450 وينقص فعالية أنزيم 5-α reductase الموجودين في الخلايا الزهمية وهما ضروريان لتصنيع الستيروئيدات في الجلد، كما يعمل NO على إنقاص مستويات الأندروجين في الجلد وبالتالي إنقاص تكاثر الغدد الزهمية وإنتاج الزهم.[194،195]

يمتلك NO فعالية مضادة للجراثيم.[196]

➢ **مضادات مستقبلات الميلانوكورتين** Melanocortin Receptor Antagonists**:**

مضادات مستقبلات الميلانوكورتين 1 و 5 (MCR1 , MCR5)، تنقص حجم الغدد الزهمية وإنتاج الدسم المكوِّنة للزهم، كما تنقص التعبير عن مستضد الغشاء الظهاري الواسم للتمايز الزهمي في الخلايا الزهمية الإنسانية المزروعة.[197]

➢ **مثبطات عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1**

Insulin-like Growth Factor-1 Inhibitors**:**

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) هو مركب متعدد الفينيل ويشكل العنصر الأساسي في الشاي الأخضر، وهو ينقص بشكل واضح من حجم الغدد الزهمية، كما ينقص العدد الكلي للخلايا الزهمية وحجم الزؤانات ويثبط تصنيع الدسم في الخلايا الزهمية عبر تثبيطه IGF-1 في الزجاج.[198]

يثبط EGCG فعالية أنزيم 5α-reductase وبالتالي يثبط إنتاج الزهم المعتمد على الديهيدروتستسترون.[199]

يمتلك EGCG فعالية مضادة للجراثيم تجاه P. acnes وتم إثبات فعاليته في علاج العد الشائع.[200]

- **معدلات المستقبلات المفعلة لجسيم البيروكسي التكاثري**

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulators:

Zileuton، وهو مثبط ليبو أوكسيجيناز 5، يُنقِص عدد الآفات الالتهابية في العد متوسط الشدة عبر خفض مستوى IL-6 و leukotriene B4 (LTB4) (ربيطة PPAR-α) ، وعبر التثبيط المؤقت لاصطناع الدسم المكونة للزهم.[201]

- **مثبطات الأستيل كولين** Acetylcholine Inhibitors:

تعبر الغدد الزهمية عن مستقبلات الأستيل كولين مما يقترح دور الأستيل كولين في إنتاج الزهم وقد يكون ذلك عن طريق تحفيز تمايز الغدد الزهمية.[202]

يثبط الذيفان الوشيقي Botulinum toxin التحرر قبل المشبكي للأستيل كولين، ووجد حديثاً بأنه ينقص بشكل ملحوظ من إنتاج الزهم وحجم المسامات.[203]

كما وجد أن المستحضرات الموضعية المضادة للكولين (poldine methylmethosulfate) تنقص أيضاً من إنتاج الزهم.[204]

- **مثبطات أستيل كوأنزيم -أ كربوكسيلاز**

Acetyl Coenzyme A Carboxylase (ACC) Inhibitors:

تثبيط ACC يزيد بشكل واضح من أكسدة الحموض الدسمة وينقص تصنيع الغليسيريدات الثلاثية.[205]

2- العوامل التي تنظم عملية التقرن في الوحدة الزهمية الجريبية
Agents That Primarily Normalize Abnormal Keratinization within the Pilosebaceous Unit:

- **العوامل الحاصرة لاستقلاب الريتينوئيك أسيد**
Retinoic Acid Metabolism-Blocking Agents:

✓ *تالاروزول Talarozole*:

هومشتق آزولي انتقائي يثبط السيتوكروم CYP26 المسؤول عن استقلاب retinoic acid (RA).[206]

يقوم تالاروزول بتثبيط CYP26 مما يزيد مستويات RA وهذا ما يسمح بعودة عملية التوسف لمستواها الطبيعي في ظهارة الجريب مما ينقص من تشكل الزؤانات.[207]

يتوفر تالاروزول بشكل مستحضر هلامي بتركيز 0.35% و 0.7%، وبتطبيقه تتم المحافظة على تأثير RA مع تخريش أقل.[208]

✓ *الأضداد وحيدة النسيلة المضادة ل IL-1α*

Monoclonal Antibodies Anti Interleukin-1α:

يلعب IL-1α دوراً في تشكل الزؤانات، تقوم جراثيم P. acnes بتعزيز تحرر IL-1α عبر تفعيل TLR-2.[209]

الحقن تحت الجلد لـ Retinoic acid RA-18C3، وهي أضداد وحيدة النسيلة نوعية لـ IL-1α، تستخدم لعلاج حالات العد متوسطة إلى شديدة، وهي تحقن في الأيام 0/ 21/ 42، وقد أظهر استخدامها تحسناً ملحوظاً.[210]

3- العوامل التي تعدل البروبيونية العدية
Agents That Primarily Work by Modulating Propionibacterium Acnes:

- **الببتيدات المضادة للجراثيم** Antimicrobial Peptides **:**

MBI 226 ويعرف حديثاً بـ omiganan pentahydrochloride، وهي ببتيدات موضعية صاعدية (إيجابية الشاردة) مشتقة من الببتيد المضاد للجراثيم البقري indolicidin، والذي يظهر في الزجاج فعالية سريعة (2-6 سا) قاتلة للجراثيم تجاه طيف واسع من الجراثيم إيجابية غرام وسلبية غرام، عبر تمزيق الغشاء البلاسمي وإزالة الاستقطاب ومن ثم موت الخلية.[211،212]

يتوفر بشكل محلول بتركيز 2.5% و5% يطبق موضعياً لمدة 6 أسابيع لعلاج العد فينقص من عدد الزؤانات والحطاطات والبثرات.[213]

- **مضادات الأكسدة** Antioxidants**:**

يعتبر Vitamin C مضادَ أكسدة قوياً وكانساً للجذور الأوكسجينية الارتكاسية، يظهر فعالية مضادة للجراثيم تجاه P. acnes، ويمنع أكسدة الزهم المحرَّضة بالأشعة فوق البنفسجية بنسبة تصل حتى 40%، ويحسِّن آفات العد عند 76.9% من المرضى. [214،215،216]

4- العوامل التي تعمل على تبديل الاستجابة الالتهابية
Agents That Primarily Work by Modulating the Inflammatory Response:

- **مثبطات فوسفو دي استراز** Phosphodiesterase Inhibitors**:**

يعتبر فوسفو دي أستراز 4 الأنزيم المماكب لتدرك cAMP، وتثبيطه يرفع مستويات cAMP، مما ينقص فعالية السيتوكينات قبل الالتهابية.[187]

الأدوية مثل apremilast ، وهومثبط فوسفودي أستراز 4 صغير الجزيئات، من المحتمل أن يلعب دوراً هاماً في علاج العد الشائع بالمستقبل.[217]

- **مثبطات الاستجابة الالتهابية المتواسطة بـ** IL-1β
: Inhibitors of Interleukin-1β-Mediated Inflammatory Response

جيفوكيزوماب Gevokizumab، ويعرف بـ XOMA 052 ، وهو أضداد الغلوبولين المناعي G2 وحيدة النسيلة الإنسانية والتي تمتلك ألفة عالية ونوعية لـ IL-1β، وهذا الأخير يلعب دوراً في العد الالتهابي.[218،219]

احتمالية استخدامه لعلاج العد متوسط إلى شديد هو قيد الدراسة حديثاً.[187]

- **مضاهئات فيتامين د** Vitamin D analogues :

لوحظ أن علاج الخلايا الزهمية في أوساط الزرع بفيتامين د ينقص التعبير عن IL-6 و IL-8 و MMP-9.[220]

يعمل فيتامين د ومضاهيه كالسيبتريول على تنظيم المناعة الفطرية عبر تحريض التعبير عن الببتيدات المضادة للمكروبات مثل (β-defensin , cathelicidin LL-37) في الخلايا الكيراتينية المزروعة.[221،222]

حالياً يتم دراسة فعالية التطبيق الموضعي لكريم كالسيبتريول مرتين يومياً في علاج العد الشائع.[187]

القسم العملي

ملخص الدراسة:

مقدمة:
يعتبر العد الشائع مرض التهابي مزمن شائع، وهو اضطراب متعدد العوامل يصيب الوحدة الزهمية الجريبية، ويتميز بتأثير اقتصادي هام إضافة للأثر النفسي الناتج عن الندبات المشوهة لمظهر المريض.

هدف البحث:
مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون هلام (جيل) 5% مقابل الريتينوئيد الموضعي بمشاركتهما مع الأزيترومايسين فموياً في علاج العد الشائع درجة 1 و 2 حسب مقياس FDA لشدة العد، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

طريقة ومواد الدراسة:
بلغ حجم العينة التي تلقت العلاج (40) مريضاً من المراجعين الذين تتراوح أعمارهم بين 12-30 سنة تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين.

المجموعة الأولى 21 مريضاً: وهم المرضى ذوو الرقم الفردي، تم علاجهم بالتطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون 5 % مع الأزيترومايسين فموياً، حيث تم تطبيق السبيرونولاكتون 5% موضعياً بشكل هلام مرتين يومياً لمدة 2 – 3 ساعات ثم يتم غسله وذلك لمدة 6 أسابيع مع تطبيق واقي شمسي صباحاً.

المجموعة الثانية 19 مريضاً: وهم المرضى ذوو الرقم الزوجي، تم علاجهم بالتطبيق الموضعي للريتينوئيد0,1% مع الأزيترومايسين فموياً، حيث تم تطبيق الريتينوئيد الموضعي مرة يومياً مساء لمدة 6 أسابيع مع تطبيق واقي شمسي صباحاً.

وتم إعطاء الأزيترومايسين فموياً لجميع المرضى بجرعة 500 ملغ /يوم لمدة ثلاث مرات أسبوعياً مع التكرار لأربعة أشواط علاجية.

تم تقييم شدة العد والاستجابة للعلاج وحدوث أي اختلاط كل أسبوعين لمدة 6 أسابيع، كما تمت متابعة المرضى بعد انتهاء فترة العلاج لمدة شهر لتقييم حدوث النكس، وتم تقييم الآثار الجانبية بشكل مبكر بعد أسبوعين من بدء العلاج.

النتائج:

حققت كلا المجموعتين العلاجيتين تحسناً ملحوظاً في شدة العد بنسب متفاوتة، مع حدوث تأثيرات جانبية متوقعة.

تميزالعلاج بالريتينوئيد الموضعي بأنه ينقص عدد الآفات الالتهابية والزؤانات وبالتالي تراجع شدّة العد وتحقيق الشفاء بنسبة (84.2%) وهي أكبر مقارنة بالمعالجين بالسبيرونولاكتون الموضعي حيث كانت نسبة الشفاء (57.1%).

أما من حيث التأثيرات الجانبية فقد تميز العلاج بالسبيرونولاكتون الموضعي بآثار جانبية أقل مقارنة مع الريتينوئيد الموضعي.

الخلاصة:

يعتبر السبيرونولاكتون الموضعي مشاركة مع الأزيتروميسين فموياً خطاً علاجياً فعالاً وآمناً للعد الشائع الوجهي خفيف الشدة و كان جيد التحمل من قبل المريض. كما أن التطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون جنبنا التأثيرات الجانبية الجهازية المرافقة لإعطائه فموياً. وتظهر أهمية هذه المعالجة في حال وجود مضاد استطباب للعلاجات الأخرى مثل التتراسيكلينات أو الريتينوئيدات الجهازية.

كما تعتبر الريتينوئيدات الموضعية مشاركة مع الأزيثرومايسين خطاً علاجياً أولَ في معالجة العد الزؤاني والالتهابي وينصح بالمتابعة بالريتينوئيدات الموضعية كمعالجة صيانة لتثبيط أي تشكل إضافي للزؤانات المجهرية.

خلفيات الدراسة:

1- مبررات البحث:

إن مرض العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدات الشعرية الزهمية، وقد تسبب الأشكال الشديدة منه الندبات مما يؤثر على حالة المريض الشكلية والنفسية.

في ضوء إزمان العد الشائع وتعنيده وانتشاره بأعمار ما دون الأعمار الآمنة لإعطاء السكلينات الجهازية أو الإيزوتريتينوئين، تبقى الحاجة للبحث عن بدائل علاجية مناسبة تتمتع بالفعالية والأمان بحيث تستهدف مختلف الآليات المرضية للعد، وتكون جيدة التحمل من قبل المريض بأدنى حد من التأثيرات الجانبية، سهلة الاستخدام والتطبيق، قليلة الكلفة، وفي نفس الوقت تجنب مخاطر العلاجات الأخرى كالريتينوئيدات الجهازية.

2- هدف البحث:

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون هلام (جيل) 5% مقابل الريتينوئيد الموضعي بمشاركتهما مع الأزيترومايسين فموياً في علاج العد الشائع درجة 1 و 2 حسب مقياس FDA لشدة العد، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

منهجية الدراسة

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي – جامعة دمشق.

مدة الدراسة:

عام كامل (2017-2018).

التكلفة

لا يوجد.

عينة الدراسة:

مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية ممن تتحقق لديهم معايير الدخول إلى الدراسة.

معايير الدخول:

- مرضى العد من الدرجة 1، 2 حسب مقياس FDA لشدة العد.
- عمر المرضى يتراوح 12 – 30 سنة.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.
- عدم تلقي علاج التهابي مضاد للعد أو أدوية هرمونية خلال الأشهر الثلاثة السابقة لفترة دخوله بالدراسة.

معايير الاستبعاد:

- الحمل أو الإرضاع.
- مرضى العد الثانوي (سبب غدي صماوي، مهني، ميكانيكي...).
- وجود مرض جهازي.
- أمراض جلدية أخرى بالوجه (حساسية ضيائية...).
- حساسية تجاه الدواء.

حجم العينة:

44 مريض (22 لكل ذراع)، علماً أنه تم حساب حجم العينة اعتماداً على الموقع www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة:

$$n_A = \left(\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa\right)\left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

طريقة الاعتيان:

تم توزيع المرضى عشوائياً على مجموعتين

المجموعة الأولى: 22 مريض يحملون الأرقام الفردية.

المجموعة الثانية: 22 مريض يحملون الأرقام الزوجية.

نوع الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة.

Experimental prospective randomized comparative trial

أخلاقيات البحث:

تم أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية الممكنة، والإجابة على كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف، وأن معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة تم توقيعها من قبل المريض والباحث.

الموافقة المستنيرة:

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون هلام 5% مقابل الريتينوئيد الموضعي بمشاركتهما مع الازيتروميسين فمويا في علاج العد الشائع

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

مرضى العد الشائع

اسم الباحثة: د. نور محمد دله: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: أ.م.د نضال حمادي: أخصائي بالأمراض الجلدية والزهرية.

يعتبر العد الشائع مرض متعدد العوامل يصيب الوحدة الشعرية الزهمية، تتراوح الصورة السريرية من حالة خفيفة زؤانية إلى شديدة بحالة العد الخاطف.

وهو يعالج بعلاجات متعددة منها الموضعي ومنها الجهازي وهنا في دراستنا وهي المعالجة بالسبيرونولاكتون موضعياً والتي تستهدف الآلية الهرمونية المؤثرة بالعد وأول حدثيات العد وهي تشكل المركب الزؤاني على حساب الوحدة الشعرية الزهمية الخاضعة لتأثير ولتنظيم هرمون الأندروجين موضعياً.

وستتم مقارنته مع الريتينوئيدات الموضعية التي تعمل على تنظيم التقرن الجريبي وبالتالي تحل الزؤانات الموجودة وتمنع تشكل زؤانات جديدة.

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريرياً كاملاً مع تحديد درجة العد حسب مقياس المنظمة الأميركية للغذاء والدواء FDA Global acne grading system

وسيتم أخذ صور للآفات قبل بدء العلاج وفي الزيارات التي ستتم في الأسبوع الثاني والرابع والسادس بعد بدء العلاج وكذلك بعد شهر من انتهاء العلاج عند تقييم النكس.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحد سواي، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فعالية العلاج المطبق وهل له آثار جانبية. يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة

المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة ؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة ؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة نور دله جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0967150747. وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

طريقة إجراء الدراسة:

في الزيارة الأولى تم إطلاع المريض على الدراسة وتوقيع موافقة مستنيرة من قبله بعد التأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة لديه وغياب شروط الاستبعاد، وتم أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري للمريض، ثم تم قياس شدة العد وتصوير فوتوغرافي لجميع الآفات، واستمر ذلك في كل جلسة علاجية.

تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:

1) المجموعة الأولى 22 مريضاً: وهم المرضى ذوو الرقم الفردي، وتم علاجهم بالتطبيق الموضعي للسبيرونولاكتون 5 %(تركيبه: سبيرونولاكتون 5%، هيدروكسي ايثيل سيللوز 6%، بروبيلين غليكول 10% في أساس مائي)مرتين يومياً لمدة 2 – 3 ساعات ثم يغسل وذلك لمدة 6 أسابيع مع تطبيق واقي شمسي صباحاً.

2) المجموعة الثانية 22 مريضاً: المرضى ذوو الرقم الزوجي، وتم علاجهم بالتطبيق الموضعي للريتينوئيد0,1 % مرة يومياً مساء لمدة 6 أسابيع مع تطبيق واقي شمسي صباحاً.

تم إعطاء جميع المرضى بكلا المجموعتين الأزيترومايسين فموياً بجرعة 500 ملغ /يوم ثلاث مرات أسبوعياً مع التكرار لأربعة أشواط علاجية.

تم تقييم نكس الآفات بعد شهر من انتهاء العلاج.

في كل جلسة علاجية تم قياس شدة العد وإجراء تصوير فوتوغرافي للآفات من أجل تقييم فعالية العلاج.

متابعة المرضى:

1. المرحلة (0): تشخيص العد سريرياً وقياس شدة العد وتسجيل معلومات المريض والبدء بالعلاج.

2. المرحلة (1): بعد أسبوعين من بدء العلاج، تم تقييم التحسن وتقييم حدوث أي تأثير جانبي أو اختلاط كالحمامى والجفاف والحرقة والوخز.

3. المرحلة (2): بعد شهر من بدء العلاج (4 أسابيع) تم تقييم التحسن وتقييم حدوث أي تأثير جانبي أو اختلاط كالحمامى والجفاف والوخز والحرقة.

4. المرحلة (3): بعد شهر ونصف من بدء العلاج (6 أسابيع) تم تقييم التحسن وتقييم حدوث أي تأثير جانبي أو اختلاط كالحمامى والجفاف والوخز والحرقة.

5. المرحلة (4): بعد شهر من انتهاء العلاج وتم فيها تقييم نكس الآفات.

تقييم الاستجابة على العلاج:

يعتبر العلاج ناجحاً في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية فترة العلاج أي نهاية الأسبوع 6.

حيث المريض المشخص درجة 2 عند بدء الدراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 1 أو 0

والمريض المشخص درجة 1 عند بدء الدراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 0

مراقبة المريض بعد شهر من انتهاء العلاج لتقييم النكس.

التحليل الإحصائي:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة (شرحاً وصفياً) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (نوع العلاج/الجنس/العمر/مدة الشكاية/عدد الزوائات/عدد الآفات الالتهابية/شدّة العد/التأثيرات الجانبية من حمامى وجفاف جلد وحس وخز وحرقة و الآثار الجانبية الأخرى) كما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى الدلالة /0.05/ P-Value فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات المرضى باستخدام الاختبارات التالية:

1. Frequencies
2. Descriptive
3. Chi Square
4. Paired Samples T Test

الرقم التسلسلي

استمارة مرضى العد الشائع

اسم المريض:	الجنس F / M:	العمر_____سنة
العمل:	الحالة العائلية:	
عنوان السكن:	رقم الهاتف:	
السوابق المرضية والدوائية:		مـــــدة الشكاية:

الزيارات	التاريخ	شدة العد	عدد الزوّانات	عدد الآفات الالتهابية	الآثار الجانبية			
					حمامى	حس وخز وحرقة	جفاف الجلد	آثار جانبية أخرى
الزيارة 0	/ / 201							
الزيارة 1	/ / 201							
الزيارة 2	/ / 201							
الزيارة 3	/ / 201							
الزيارة 4 (تقييم النكس)	/ / 201							

✓ تم تحديد درجة العد لدى كل مريض من مجموعتي العلاج باستخدام مقياس

"FDA global acne grading" وهو معدل عن مقياس "Investigator's global assessment: IGA" وهما المقياسان الأكثر استخداماً.[223]

معايير المقياس موضحة في الجدول رقم(3)

إضافة لحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية وذلك عند التشخيص وفي كل زيارة خلال فترة المعالجة الممتدة لستة أسابيع وخلال فترة المتابعة الممتدة لشهر واحد بعد انتهاء العلاج، وذلك من قبل نفس الفاحص.

		الدرجة	الشدة	الوصف
IGA	FDA	0	صافي CLEAR	لا يوجد اندفاع عدي لكن قد نشاهد فرط تصبغ تالي أو حمامي
		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

الجدول رقم(3) مقياسي FDA global acne grading و Investigator's global assessment: IGA

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

1- توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج:

شملت الدراسة البدئية 44 مريضاً ممن حققوا معايير الدخول في الدراسة، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للانحياز، فقدنا التواصل مع 4 مرضى (مريض واحد من المجموعة الأولى وثلاثة مرضى من المجموعة الثانية)، وتم استبعاد بياناتهم من الدراسة، لتصبح العينة البدئية المعتمدة 40 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة، موزعين على مجموعتي العلاج.

شملت المجموعة الأولى 21 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالسبيرونولاكتون الموضعي مع الأزيترومايسين الفموي، ودعيت اختصاراً (مجموعة السبيرونولاكتون).

وشملت المجموعة الثانية 19 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالريتينوئيد الموضعي مع الأزيترومايسين الفموي، ودعيت اختصاراً (مجموعة الريتينوئيد).

ويبين ذلك الجدول رقم(4)

جدول رقم(4) يبيّن توزيع العينة بحسب نوع العلاج.

نوع العلاج	العدد	النسبة المئوية
سبيرونولاكتون	21	%52.5
ريتينوئيد	19	%47.5
المجموع	40	%100

2- توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

شملت الدراسة 8 مرضى ذكور و32 مريضة أنثى كما يبين الجدول رقم(5).

جدول رقم(5) يبيّن توزيع العينة بحسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	8	%20
إناث	32	%80
المجموع	40	%100

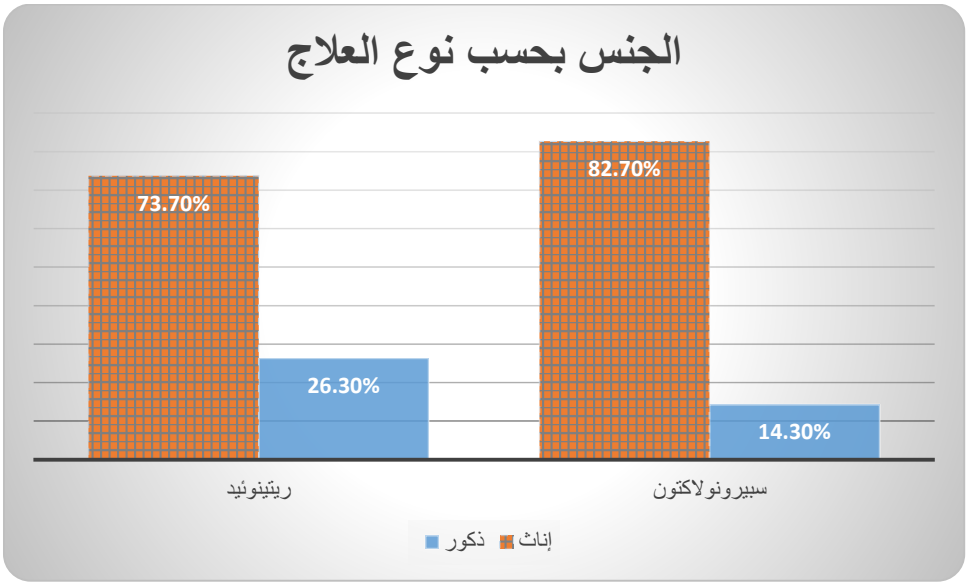
3- توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

شملت المجموعة الأولى (مجموعة السبيرونولاكتون) 21 مريضاً، منهم 3 مرضى ذكور (14.3%) و 18 من المريضات الإناث (82.7%)، في حين شملت المجموعة الثانية (مجموعة الريتينوئيد) 19 مريضاً، منهم 5 مرضى ذكور (26.3%) و14 من المريضات الإناث (73.7%)، كما هو موضح في الجدول رقم(6) والمخطط رقم(1).

ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات على تكرارات الذكور والإناث بين المجموعتين تم حساب P-Value فكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.342) وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات توزع المرضى حسب الجنس على مجموعتي العلاج في العينة المدروسة.**

جدول رقم(6) توزع العينة وفقاً للجنس ونوع العلاج.

الجنس	نوع العلاج			
	سبيرونولاكتون		ريتينوئيد	
ذكور	3	%14.3	5	%26.3
إناث	18	%82.7	14	%73.7
المجموع	21	%100	19	%100
P-Value=0.342	لا يوجد علاقة للجنس بمجموعة العلاج			



مخطط رقم(1) توزع العينة وفقاً للجنس ونوع العلاج

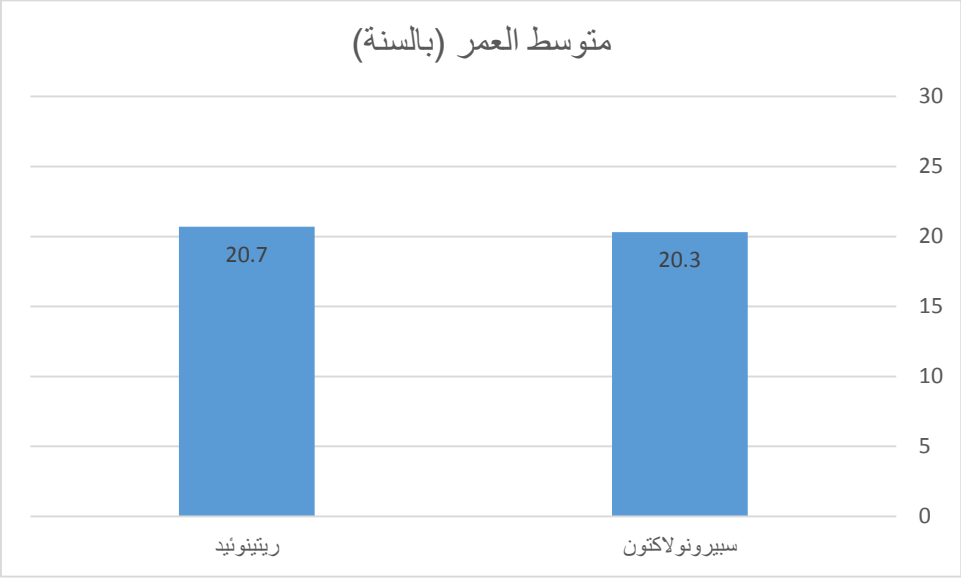
4- توزع عينة الدراسة حسب العمر على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

تراوحت أعمار المرضى بين 14و 29 سنة وكان متوسط أعمار المرضى في المجموعة الأولى (مجموعة السبيرونولاكتون) 20 سنة و3 شهور، وفي المجموعة الثانية (مجموعة الريتينوئيد) 20 سنة و7 شهور، كما هو موضح في الجدول رقم(7) والمخطط رقم(2).

ولاختبار صلاحية العينة للمقارنة بين متوسطات الأعمار بين مجموعتي الدراسة تم حساب P-Value فكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.983) وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة حسب العمر.**

جدول رقم(7) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري للعمر (بالسنة).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
سبيرونولاكتون	21	20 سنة و3 شهور	4 سنوات	14 سنة	28 سنة
ريتينوئيد	19	20 سنة و7 شهور	3 سنوات	15 سنة	29 سنة
P-Value=0.983	لا يوجد فروق بين نوعي العلاج بحسب العمر				



مخطط رقم(2) يبيّن المتوسط للعمر (بالسنة).

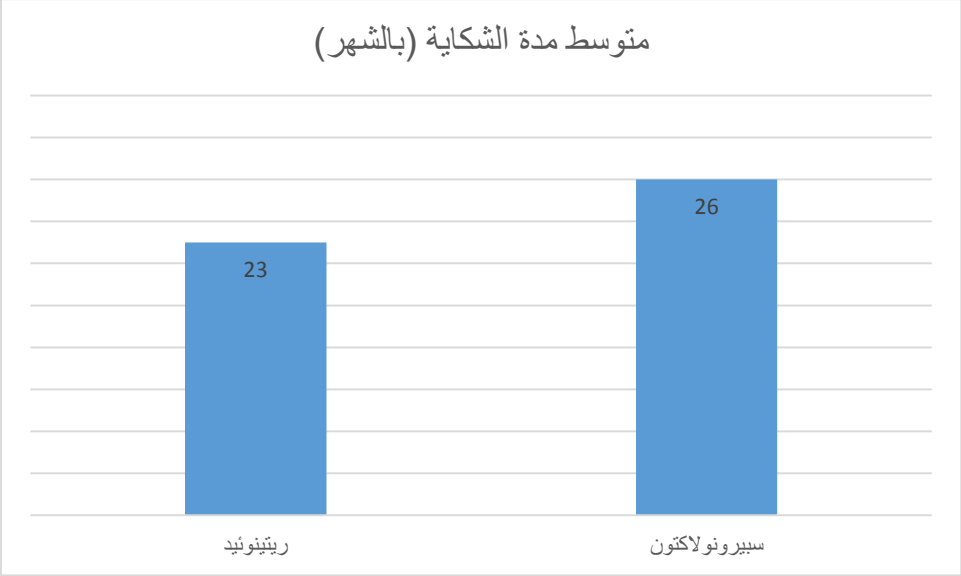
5- توزع عينة الدراسة حسب مدة الشكاية على مجموعتي العلاج وتقييم صلاحية العينة للدراسة تبعاً لذلك:

تراوحت مدة الشكاية بين 6 و 72 شهراً وكان متوسط مدة الشكاية في المجموعة الأولى (مجموعة السبيرونولاكتون) 26 شهراً، وفي المجموعة الثانية (مجموعة الريتينوئيد) 23 شهراً، كما هو موضح في الجدول رقم(8) والمخطط رقم(3).

ولاختبار صلاحية العينة للمقارنة بين متوسطات مدة الشكاية بين مجموعتي الدراسة تم حساب P-Value فكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.597) وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج في العينة المدروسة حسب مدة الشكاية.**

جدول رقم(8) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لمدّة الشكاية (بالشهر).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
سبيرونولاكتون	21	26 شهر	18 شهر	6 شهر	60 شهر
ريتينوئيد	19	23 شهر	16 شهر	9 شهور	72 شهر
P-Value=0.597	لا يوجد فروق بين نوعي العلاج بحسب مدّة الشكاية				



مخطط (3) يبيّن المتوسط لمدّة الشكاية (بالشهر).

دراسة النتائج العلاجية:

تم قياس شدة العد لدى كل مريض من مجموعتي العلاج باستخدام طريقة FDA global acne grading إضافة لحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية وذلك عند التشخيص وفي كل زيارة خلال فترة المعالجة الممتدة لستة أسابيع وخلال فترة المتابعة الممتدة لشهر واحد بعد انتهاء العلاج، وذلك من قبل نفس الفاحص.

المقارنة بين المرحلة (0) والمرحلة (3) بحسب مجموعة العلاج

1- مجموعة السبيرونولاكتون

✓ **مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مرحلتي العلاج (0-3):**

يبين الجدول رقم (9) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الزؤانات للمرضى في مجموعة السبيرونولاكتون عند التشخيص (المرحلة 0) حيث بلغ متوسط عدد الزؤانات 21.7، وفي نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3) حيث بلغ متوسط عدد الزؤانات 8.3.

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط P-Value=0.0002 وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05 **وبالتالي توجد فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لعدد الزؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 63% مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.**

جدول رقم(9) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لعدد الزؤانات للمعالجين بسبيرونولاكتون في المرحلتين (0–3).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
المرحلة (0)	21	21.7	5.6	13	30
المرحلة (3)	21	8.3	8	0	24
P–Value=0.0002	توجد فروق بين مرحلتي العلاج (0–3) بالنسبة لعدد الزؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 63%.				

✓ **مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية بين مرحلتي العلاج (0-3):**

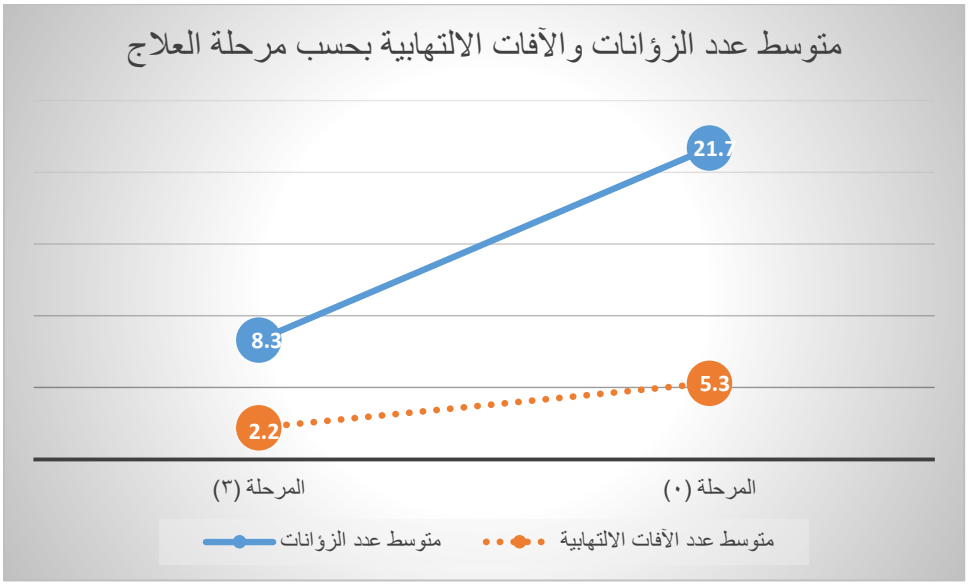
يبين الجدول رقم (10) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الآفات الالتهابية للمرضى في مجموعة السبيرونولاكتون عند التشخيص (المرحلة 0) حيث بلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية 5.3، وفي نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3) حيث بلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية 2.2

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط P-Value=0.0001 وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **توجد فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 60% مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.**

جدول رقم(10) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لعدد الآفات الالتهابية للمعالجين بسبيرونولاكتون في المرحلتين (0–3).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
المرحلة (0)	21	5.3	2.5	0	9
المرحلة (3)	21	2.2	2.5	0	7
P-Value=0.0001	يوجد فروق بين مرحلتي العلاج (0–3) بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 60%.				

يوضح المخطط رقم(4) كيفية انخفاض متوسط عدد الزؤانات والآفات الالتهابية بين مرحلتي العلاج (0-3) عند المرضى في مجموعة السبيرونولاكتون.



مخطط رقم(4) يبين متوسط عدد الزؤانات والآفات التهابية بين مرحلتي العلاج(0-3) في مجموعة السبيرنولاكتون

✓ **مقارنة تغير درجة شدة العد بين مرحلتي العلاج (0-3):**

شملت المجموعة الأولى (مجموعة السبيرونولاكتون) 21 مريضاً، كانت درجة شدة العد لديهم في المرحلة (0) أي عند الدخول في الدراسة كالتالي: 12 مريضاً درجة شدة العد 2 (57.1%) ، و9 مرضى درجة شدة العد 1 (42.9%).

وفي المرحلة (3) أي في نهاية فترة المعالجة تغيرت درجة شدة العد كالتالي:

المرضى ذوو درجة العد 2 وعددهم 12مريضاً:

تراجعت درجة العد إلى الدرجة 1 عند 5 مرضى

وتراجعت إلى الدرجة 0 عند 2 مرضى

فيما بقيت درجة العد الدرجة 2 عند 5 مرضى

المرضى ذوو درجة العد 1 وعددهم 9 مرضى:

تراجعت درجة العد إلى الدرجة 0 عند 5 مرضى

فيما بقيت درجة العد الدرجة 1 عند 4 مرضى

وبذلك تصبح درجة العد في المرحلة (3) كالتالي: كما يوضح الجدول رقم(11) والمخطط رقم(5)

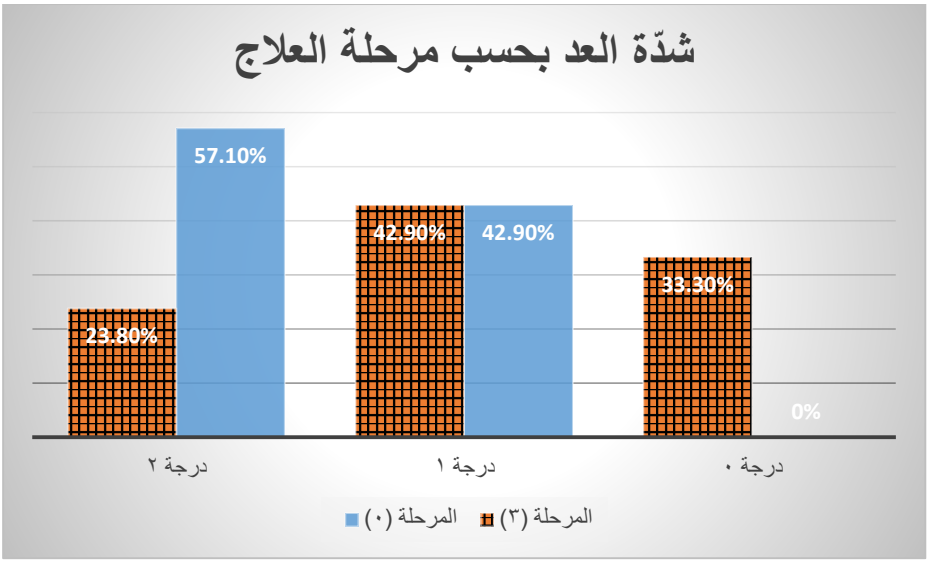
درجة العد 2 = 5 مرضى (23.8%)

درجة العد 1 = 9 مرضى (42.9%)

درجة العد 0 = 7 مرضى (33.3%)

جدول رقم(11) مقارنة شدّة العد في مجموعة السبيرونولاكتون بين المرحلتين (0–3).

شدّة العد	مرحلة العلاج			
	المرحلة (0)		المرحلة (3)	
0	0	%0	7	%33.3
1	9	%42.9	9	%42.9
2	12	%57.1	5	%23.8
المجموع	21	%100	21	%100



مخطط رقم(5) شدة العد بحسب مرحلة العلاج في مجموعة السبيرونولاكتون

تم حساب متوسط شدة العد في مرحلتي العلاج (0-3):

فكان متوسط شدة العد في المرحلة (0) = 1.571

ومتوسط شدة العد في المرحلة (3) = 0.90

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط **P-Value=0.00015** وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **توجد فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لمتوسط شدة العد، مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.**

جدول رقم(12) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لشدة العد للمرضى في مجموعة السبيرونولاكتون في المرحلتين (0–3).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
المرحلة (0)	21	1.571	0.50	1	2
المرحلة (3)	21	0.90	0.76	0	2
P-Value=0.00015	يوجد فروق بين مرحلتي العلاج (0–3) بالنسبة لشدة العد.				

2- مجموعة الريتينوئيد:

✓ **مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مرحلتي العلاج (0-3):**

يبين الجدول رقم (13) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الزؤانات للمرضى في مجموعة الريتينوئيد عند التشخيص (المرحلة 0) حيث بلغ متوسط عدد الزؤانات 24، وفي نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3) حيث بلغ متوسط عدد الزؤانات 3.8.

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط P-Value=0.00000003 وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **توجد فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لعدد الزؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 83% مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.**

جدول رقم(13) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لعدد الزؤانات للمعالجين بالريتينوئيد في المرحلتين (0–3).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
المرحلة (0)	19	24	5.4	16	32
المرحلة (3)	19	3.8	7	0	24
P–Value=0.00000003	يوجد فروق بين مرحلتي العلاج (0–3) بالنسبة لعدد الزؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 83%.				

✓ **مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية بين مرحلتي العلاج (0-3):**

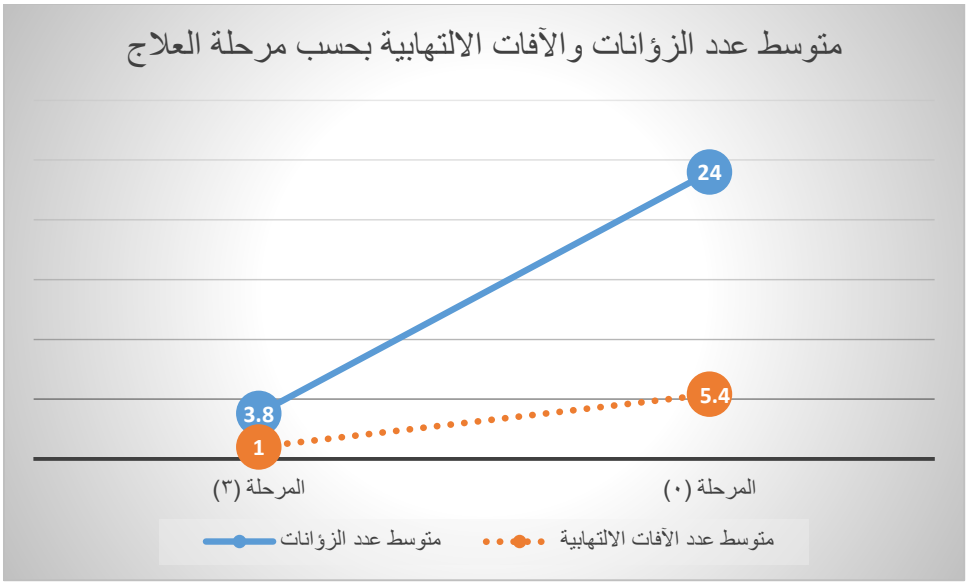
يبين الجدول رقم (14) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الآفات الالتهابية للمرضى في مجموعة الريتينوئيد عند التشخيص (المرحلة 0) حيث بلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية 5.4، وفي نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3) حيث بلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية 1.

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط P-Value=0.00000001وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **توجد فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 81% مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.**

جدول رقم(14) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لعدد الآفات الالتهابية للمعالجين بالريتينوئيد في المرحلتين (0–3).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
المرحلة (0)	19	5.4	2.4	1	8
المرحلة (3)	19	1	1.9	0	6
P–Value=0.00000001	يوجد فروق بين مرحلتي العلاج (0–3) بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 81%.				

يوضح المخطط رقم(6) كيفية انخفاض متوسط عدد الزؤانات والآفات الالتهابية بين مرحلتي العلاج (0-3) عند المرضى في مجموعة الريتينوئيد.



مخطط رقم (6) يبين متوسط عدد الزؤانات والآفات التهابية بين مرحلتي العلاج(0-3) في مجموعة الريتينوئيد

✓ **مقارنة تغير درجة شدة العد بين مرحلتي العلاج (0-3):**

شملت المجموعة الثانية (مجموعة الريتينوئيد) 19 مريضاً، كانت درجة شدة العد لديهم في المرحلة (0) أي عند الدخول في الدراسة كالتالي: 11 مريضاً درجة شدة العد 2 (57.9%)، و8 مرضى درجة شدة العد 1 (42.1%).

وفي المرحلة (3) أي في نهاية فترة المعالجة تغيرت درجة شدة العد كالتالي:

المرضى ذوو درجة العد 2 وعددهم 11مريضاً:

تراجعت درجة العد إلى الدرجة 1 عند 3 مرضى

وتراجعت إلى الدرجة 0 عند 6 مرضى

فيما بقيت درجة العد الدرجة 2 عند 2 مرضى

المرضى ذوو درجة العد 1 وعددهم 8 مرضى:

تراجعت درجة العد إلى الدرجة 0 عند 7 مرضى

فيما بقيت درجة العد الدرجة 1 عند مريض واحد

وبذلك تصبح درجة العد في المرحلة (3) كالتالي: كما يوضح الجدول رقم(15) والمخطط رقم(7)

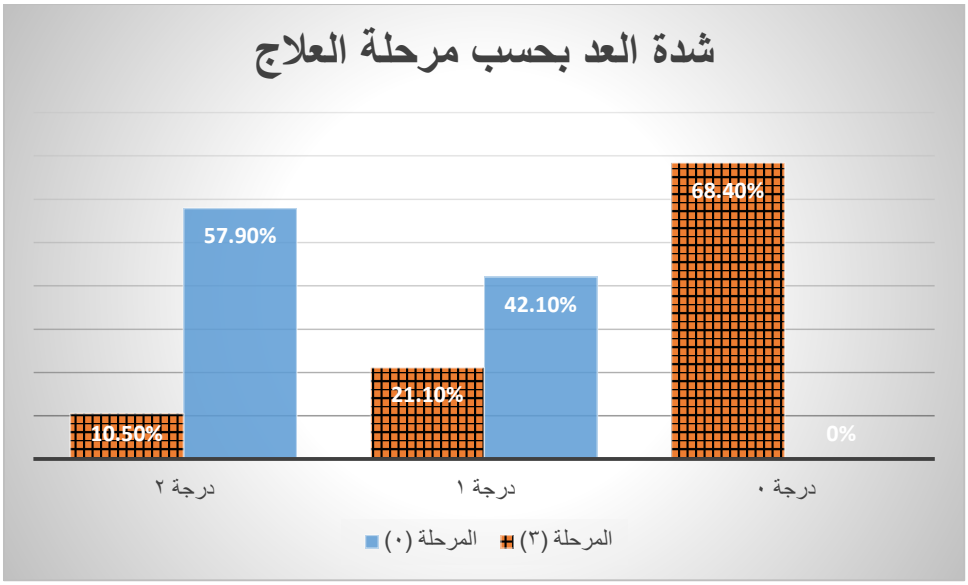
درجة العد 2 = 2 مرضى (10.5%)

درجة العد 1 = 4 مرضى (21.1%)

درجة العد 0 = 13 مريض (68.4%)

جدول رقم(15) مقارنة درجة شدّة العد في مجموعة الريتينوئيد بين المرحلتين (0–3).

شدّة العد	مرحلة العلاج			
	المرحلة (0)		المرحلة (3)	
0	0	%0	13	%68.4
1	8	%42.1	4	%21.1
2	11	%57.9	2	%10.5
المجموع	19	%100	19	%100



مخطط رقم(7) شدة العد بحسب مرحلة العلاج في مجموعة الريتينوئيد

تم حساب متوسط شدة العد في مرحلتي العلاج (0-3):

فكان متوسط شدة العد في المرحلة (0) = 1.578

ومتوسط شدة العد في المرحلة (3) = 0.42

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط **P-Value=0.000001** وهي أصغر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **توجد فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لمتوسط شدة العد، مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.**

جدول رقم(16) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري لشدة العد للمعالجين بريتينوئيد في المرحلتين (0–3).

	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
المرحلة (0)	19	1.578	0.50	1	2
المرحلة (3)	19	0.42	0.69	0	2
P-Value=0.000001	يوجد فروق بين مرحلتي العلاج (0–3) بالنسبة لشدة العد.				

المقارنة بين المرحلة (0) والمرحلة (1) والمرحلة (2) والمرحلة (3)، وبين مجموعتي العلاج

يوضح الجدول رقم(17) و المخطط رقم(8) تبدل متوسط عدد الزوائات بين مراحل العلاج، وبين مجموعتي العلاج حيث كان انخفاض متوسط عدد الزوائات في المرحلة 3 أي بنهاية فترة العلاج لصالح مجموعة الريتينوئيد.

مقارنة متوسط عدد الزوائات بين مجموعتي الدراسة عند الدخول في الدراسة (المرحلة 0):

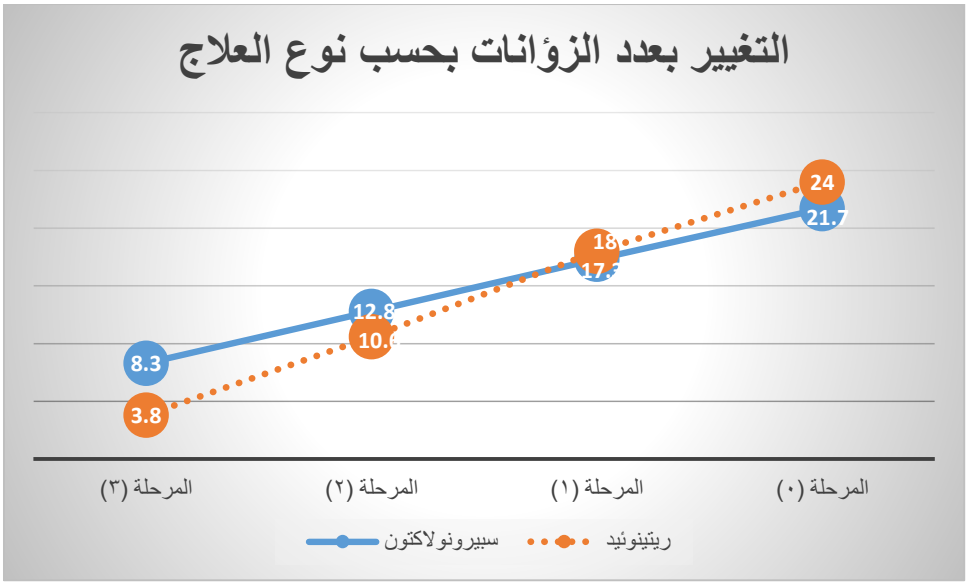
بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط بين العلاجين في المرحلة (0) أي عند الدخول بالدراسة P-Value=0.209، وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق هامة إحصائياً مما يدل على تجانس صفات العينة في مجموعتي العلاج بالنسبة لمتوسط عدد الزوائات عند الدخول في الدراسة.**

مقارنة متوسط عدد الزوائات بين مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3):

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط بين العلاجين في المرحلة (3) أي عند نهاية فترة العلاج P-Value=0.069، وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لفعالية المعالجة المستخدمة في علاج الزوائات.**

جدول رقم(17) يبيّن المتوسط لعدد الزوائات بحسب نوع ومرحلة العلاج.

		المرحلة (0)	المرحلة (1)	المرحلة (2)	المرحلة (3)
سيبيرونولاكتون	العدد	21	21	21	21
	المتوسط	**21.7**	**17.3**	**12.8**	**8.3**
ريتينوئيد	العدد	19	19	19	19
	المتوسط	**24**	**18**	**10.6**	**3.8**



مخطط رقم(8)

يوضح الجدول رقم(18) والمخطط رقم(9) تبدل متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مراحل العلاج، وبين مجموعتي العلاج حيث كان انخفاض متوسط عدد الآفات الالتهابية في المرحلة 3 أي بنهاية فترة العلاج لصالح مجموعة الريتينوئيد.

مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة عند الدخول في الدراسة (المرحلة0):

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط بين العلاجين في المرحلة (0) أي عند الدخول بالدراسة P-Value=0.915، وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق هامة إحصائياً مما يدل على تجانس صفات العينة في مجموعتي العلاج بالنسبة لمتوسط عدد الآفات الالتهابية عند الدخول في الدراسة.**

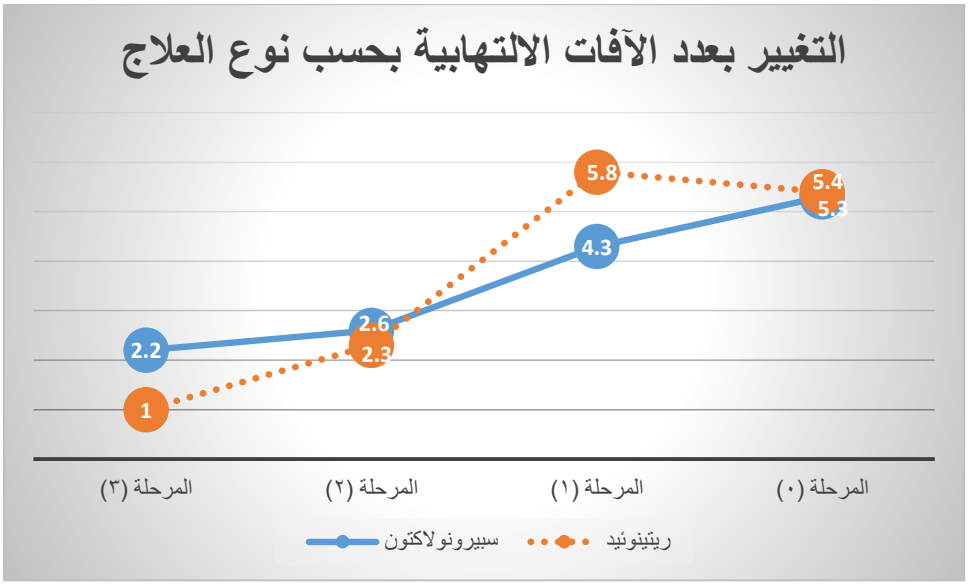
مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المعالجة (المرحلة3):

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط بين العلاجين في المرحلة (3) أي عند نهاية فترة العلاج P-Value=0.098، وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05 وبالتالي **لا توجد فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لفعالية المعالجة المستخدمة في علاج الآفات الالتهابية.**

جدول رقم(18) يبيّن المتوسط لعدد الآفات الالتهابية بحسب نوع ومرحلة العلاج

		المرحلة (0)	المرحلة (1)	المرحلة (2)	المرحلة (3)
سبيرونولاكتون	العدد	21	21	21	21
	المتوسط	**5.3**	**4.3**	**2.6**	**2.2**
ريتينونيد	العدد	19	19	19	19
	المتوسط	**5.4**	**5.8**	**2.3**	**1**

ومن الجدير بالذكر أن استخدام الأزيتروميسين فموياً مع الريتينوئيد الموضعي خفف من اشتداد العد والذي يلاحظ عادة ببداية فترة المعالجة.



مخطط رقم(9)

يوضح الجدول رقم(19) تبدل درجة العد خلال زيارات المتابعة في كل مجموعة علاجية:

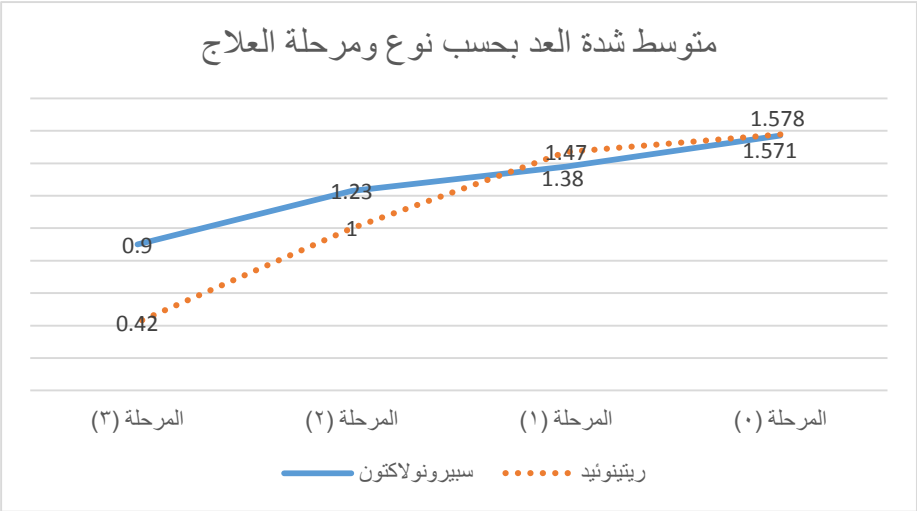
جدول رقم(19) توزيع العينة وفقاً لدرجة شدّة العد بحسب نوع ومرحلة العلاج.

شدّة العد		مراحل العلاج			
		المرحلة (0)	المرحلة (1)	المرحلة (2)	المرحلة (3)
سبيرونولاكتون	0	0	0	0	7
	1	9	13	16	9
	2	12	8	5	5
ريتينونيد	0	0	0	2	13
	1	8	10	15	4
	2	11	9	2	2

يبين الجدول رقم(20) والمخطط رقم(10) تبدل متوسط شدة العد خلال زيارات المتابعة في كل مجموعة علاجية حيث كان انخفاض متوسط شدة العد أكثر لصالح مجموعة الريتينوئيد.

جدول رقم(20) توزيع العينة وفقاً لمتوسط شدّة العد بحسب نوع ومرحلة العلاج.

متوسط شدّة العد	مراحل العلاج			
	المرحلة (0)	المرحلة (1)	المرحلة (2)	المرحلة (3)
سبيرونولاكتون	1.571	1.38	1.23	0.90
ريتينوئيد	1.578	1.47	1	0.42



مخطط (10)

مقارنة متوسط العد بين مجموعتي الدراسة عند الدخول في الدراسة (المرحلة 0):

من خلال مقارنة متوسط شدة العد، وذلك عند **الدخول في الدراسة** (المرحلة0) بين مرضى مجموعتي العلاج، تبين **عدم وجود فرق إحصائي هام** بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة P-value (0.963) وهي قيمة أكبر من0,05 مما يدل على تجانس صفات العينة في مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة العد عند الدخول في الدراسة.

مقارنة متوسط العد بين مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3):

من خلال مقارنة متوسط شدة العد، وذلك عند نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3) بين مرضى مجموعتي العلاج، تبين **وجود فرق إحصائي هام** بين مجموعتي العلاج حيث كانت قيمة P-value (0.044) وهي قيمة أصغر من 0,05 مما يدل على **أن مجموعة الريتينوئيد أكثر فعالية علاجية من مجموعة السبيرونولاكتون** كما يوضح الجدول رقم(21)

جدول رقم(21) مقارنة متوسط العد بين مجموعتي الدراسة بين مرحلتي العلاج (0-3)

	نوع العلاج		P-value
	سبيرونولاكتون	ريتينوئيد	
المرحلة (0)	1.571	1.578	0.963
المرحلة (3)	0.90	0.42	0.044

النتائج الإحصائية للآثار الجانبية:

تم فحص واستجواب المرضى خلال فترة المعالجة الممتدة لستة أسابيع، وذلك خلال زيارات المراقبة الثلاث بحثاً عن الآثار الجانبية للمعالجة، وتم تسجيل بيانات المرضى في جداول تكرارية توضح تطور هذه الآثار الجانبية وبالتالي تحمل المرضى للعلاجات الموصوفة.

للتذكير تمثل المرحلة (0) : الزيارة (0) وفيها تم تشخيص المرض ووصف المعالجة.

تمثل المرحلة (1): الزيارة (1) وهي بعد أسبوعين من بدء العلاج، تم تقييم التحسن، وتقييم الآثار الجانبية.

تمثل المرحلة(2): الزيارة (2) وهي بعد شهر (4أسابيع) من بدء العلاج، تم تقييم التحسن، وتقييم الآثار الجانبية.

تمثل المرحلة(3): الزيارة (3) وهي بعد 6 أسابيع من بدء العلاج، تم تقييم التحسن، وتقييم الآثار الجانبية.

تم تقييم الآثار الجانبية التالية:

1- الحمامى:

في مجموعة السبيرونولاكتون تم تسجيل تطور الحمامى عند ثلاثة مرضى (14.3%) في المرحلة 1 (الزيارة 1) والتي تراجعت مع استمرار المعالجة، فلم يشك أي مريض من الحمامى في مرحلتي العلاج 2 و 3، كما يوضح الجدول رقم (22)

جدول رقم(22) مقارنة تطور الحمامى في مجموعة السبيرونولاكتون خلال مراحل المعالجة

حمامى		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
سبيرونولاكتون	يوجد	3	%14.3	0	%0	0	%0
	لا يوجد	18	%85.7	21	%100	21	%100
المجموع		21	%100	21	%100	21	%100

في مجموعة الريتينوئيد

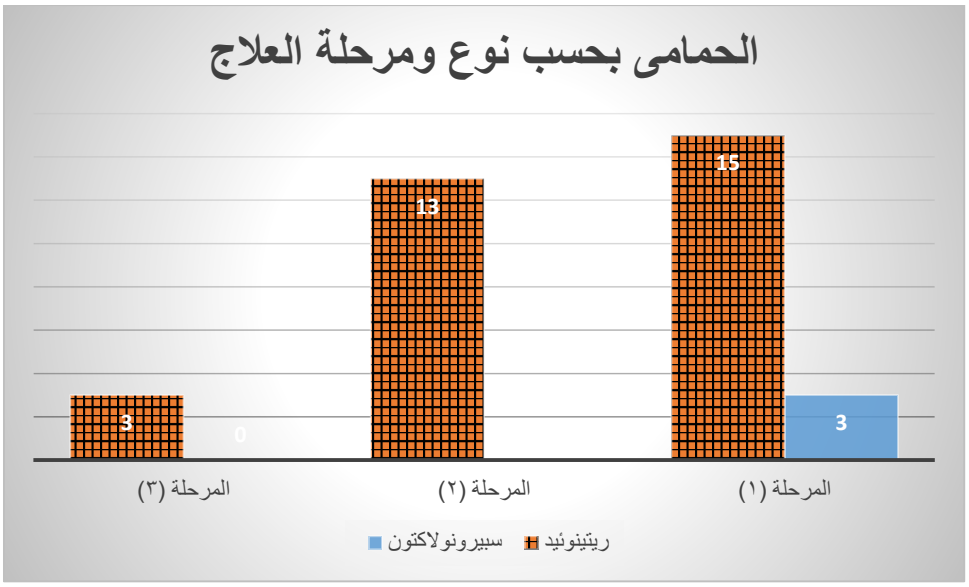
تم تسجيل تطور الحمامى عند 15 مريضاً (78.9%) في المرحلة 1 من العلاج (الزيارة 1)،

وعند 13 مريضاً (68.4%) في المرحلة 2 من المعالجة (الزيارة 2)

وفي المرحلة 3 عند نهاية العلاج تراجعت الحمامى عند معظم المرضى حيث اشتكى 3 مرضى (15.8%) من هذا الأثر الجانبي، كما يوضح الجدول رقم (23) والمخطط رقم (11)

جدول رقم(23) مقارنة تطور الحمامى في مجموعة الريتينوئيد خلال مراحل المعالجة

حمامى		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
ريتينوئيد	يوجد	15	%78.9	13	%68.4	3	%15.8
	لا يوجد	4	%21.1	6	%31.6	16	%84.2
المجموع		19	%100	19	%100	19	%100



مخطط رقم(11)

2- حس الوخز والحرقة:

في مجموعة السبيرونولاكتون كان حس الوخز والحرقة التأثير الجانبي الأكثر تواتراً، حيث اشتكى منه 5 مرضى (23.8%) في المرحلة 1، و3 مرضى (14.3%) في المرحلة 2 ، في حين لم يشك أي مريض منه في المرحلة 3، كما يوضح الجدول رقم(24)

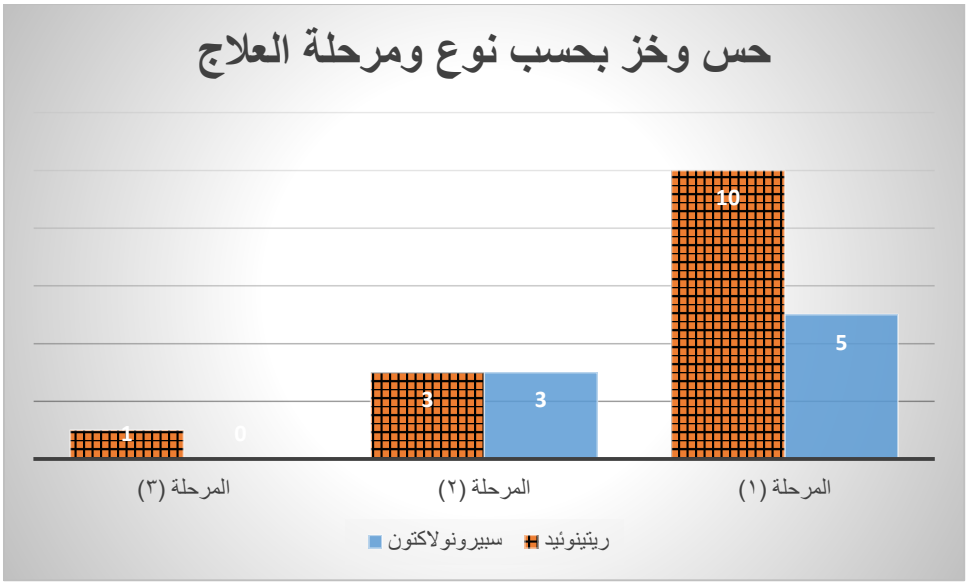
جدول رقم(24) مقارنة تطور حس الوخز في مجموعة السبيرونولاكتون خلال مراحل المعالجة

حس وخز وحرقة		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
سبيرونولاكتون	يوجد	5	%23.8	3	%14.3	0	%0
	لا يوجد	16	%76.2	18	%85.7	21	%100
المجموع		21	%100	21	%100	21	%100

أما في مجموعة الريتينوئيد، اشتكى 10 مرضى (52.6%) من حس الوخز والحرقة في المرحلة 1، ثم تراجعت هذه الشكوى باستمرار المعالجة حيث اشتكى منها 3 مرضى (15.8%) في المرحلة 2 ، ومريض واحد(5.3%) في المرحلة 3، كما يوضح الجدول رقم(25) والمخطط رقم (12)

جدول رقم(25) مقارنة تطور حس الوخز في مجموعة الريتينوئيد خلال مراحل المعالجة

حس وخز وحرقة		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
ريتينوئيد	يوجد	10	%52.6	3	%15.8	1	%5.3
	لا يوجد	9	%47.4	16	%84.2	18	%94.7
المجموع		19	%100	19	%100	19	%100



مخطط رقم(12)

3- جفاف الجلد:

لم يشك أي مريض في مجموعة السبيرونولاكتون من جفاف الجلد في أي مرحلة من مراحل العلاج، كما يوضح الجدول رقم (26)

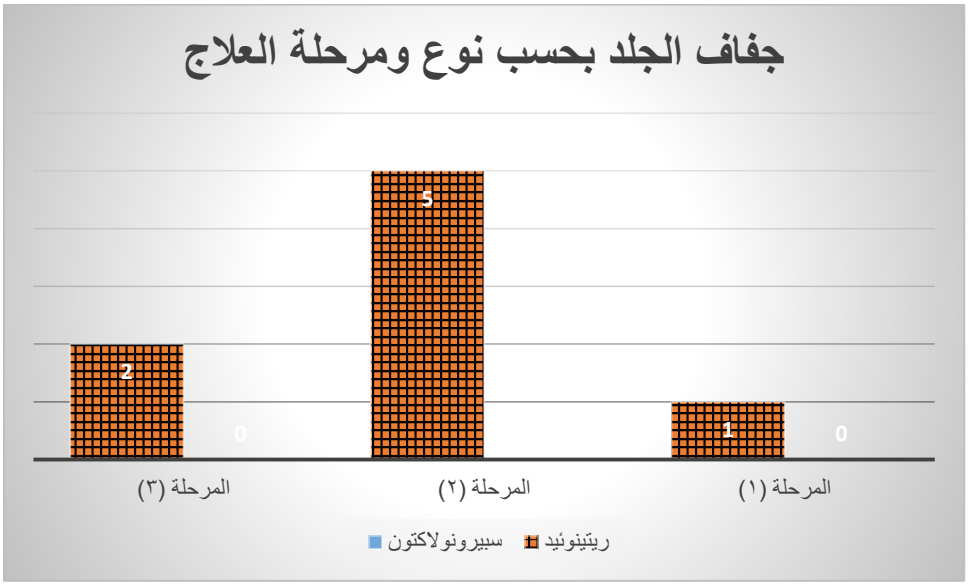
جدول رقم(26) مقارنة تطور جفاف الجلد في مجموعة السبيرونولاكتون خلال مراحل المعالجة

جفاف الجلد		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
سبيرونولاكتون	يوجد	0	%0	0	%0	0	%0
	لا يوجد	21	%100	21	%100	21	%100
المجموع		21	%100	21	%100	21	%100

أما في مجموعة الريتينوئيد، فقد اشتكى مريضٌ واحدٌ (5.3%) من جفاف الجلد في المرحلة 1، بينما اشتكى منه 5 مرضى (26.3%) في المرحلة 2، ومريضان اثنان (10.6%) في المرحلة 3 ، كما يوضح الجدول رقم(27) والمخطط رقم (13)

جدول رقم(27) مقارنة تطور جفاف الجلد في مجموعة الريتينوئيد خلال مراحل المعالجة

جفاف الجلد		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
ريتينوئيد	يوجد	1	%5.3	5	%26.3	2	%10.6
	لا يوجد	18	%94.7	14	%73.7	17	%89.4
المجموع		19	%100	19	%100	19	%100



مخطط رقم(13)

4- التقشير (التوسف):

لم يشك أي مريض في مجموعة السبيرونولاكتون من أية آثار جانبية أخرى كالتقشير أثناء فترة العلاج، كما يوضح الجدول رقم (28)

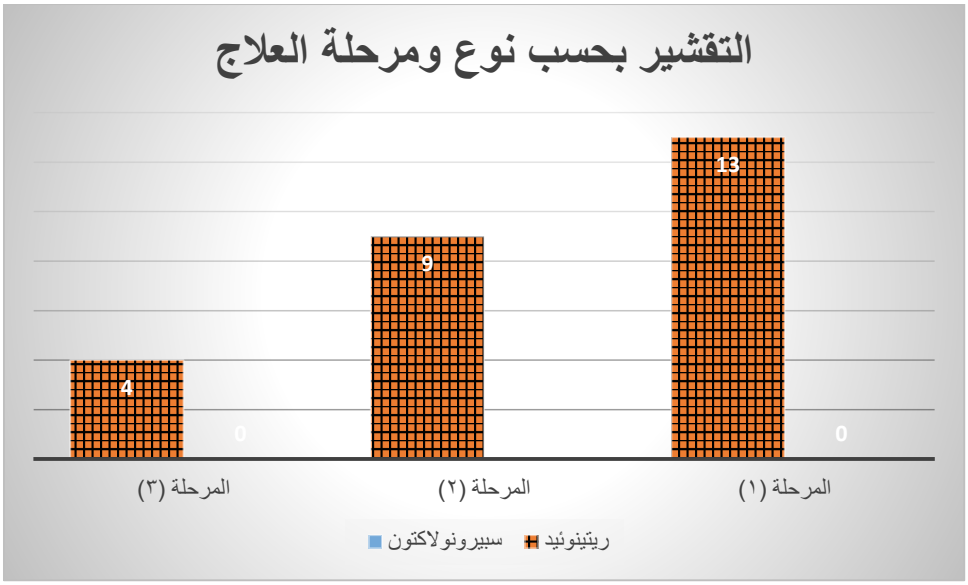
جدول رقم(28) مقارنة تطور التقشير في مجموعة السبيرونولاكتون خلال مراحل المعالجة

التقشير		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
سبيرونولاكتون	يوجد (تقشير)	0	%0	0	%0	0	%0
	لا يوجد	21	%100	21	%100	21	%100
المجموع		21	%100	21	%100	21	%100

في مجموعة الريتينوئيد كانت شكوى التقشير أو التوسف من الشكايات الشائعة والمتكررة حيث تطورت عند 13 مريض (68.4%) في المرحلة 1 ، وعند 9 مرضى (47.4%) في المرحلة 2 ، لتستمر عند 4 مرضى فقط (21.1%) في المرحلة 3، كما يوضح الجدول رقم (29) والمخطط رقم(14)

جدول رقم(29) مقارنة تطور التقشير في مجموعة الريتينوئيد خلال مراحل المعالجة

التقشير		مراحل العلاج					
		المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)	
ريتينوئيد	يوجد (تقشير)	13	%68.4	9	%47.4	4	%21.1
	لا يوجد	6	%31.6	10	%52.6	15	%78.9
المجموع		19	%100	19	%100	19	%100


التقشير بحسب نوع ومرحلة العلاج
13
9
4
0
0
المرحلة (١)
المرحلة (٢)
المرحلة (٣)
ريتينوئيد
سبيرونولاكتون

مخطط (14)

نتيجة العلاج

اعتُبِرَ المرض شافياً في حال تراجع شدة العد درجة واحدة أو أكثر، أي في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية فترة العلاج أي نهاية الأسبوع 6.

حيث أن المريض المشخص بالعد الشائع درجة 2 عند بدء الدراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 1 أو 0

والمريض المشخص بالعد الشائع درجة 1 عند بدء الدراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 0

في مجموعة السبيرونولاكتون تحقق الشفاء عند 12 مريضاً من أصل 21 أي بنسبة شفاء 57.1% في نهاية فترة المعالجة.

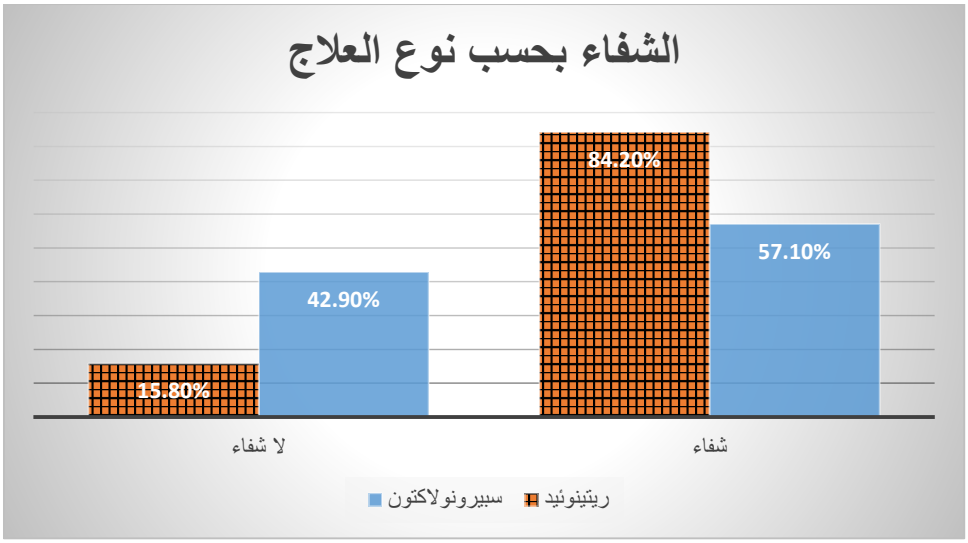
في مجموعة الريتينوئيد تحقق الشفاء عند 16 مريضاً من أصل 19 أي بنسبة شفاء 84.2% في نهاية فترة العلاج.

ويوضح الجدول رقم(30) والمخطط رقم(15) توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

جدول رقم(30) توزيع العينة وفقاً نتيجة العلاج ونوع العلاج.

نتيجة العلاج	نوع العلاج			
	سبيرونولاكتون		ريتينوئيد	
شفاء	12	%57.1	16	%84.2
لا شفاء	9	%42.9	3	%15.8
المجموع	21	%100	19	%100
P-Value=0.062	لا يوجد علاقة بين نتيجة العلاج ونوع العلاج			

بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن اختبار الفروق بين نتيجة العلاج وفقاً لنوع العلاج (P-Value=0.062) فقد كانت سلبية أي **لا توجد فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لفعالية المعالجة المستخدمة في تحقيق الشفاء.**



مخطط رقم(15)

(ملاحظة: النتيجة قريبة جداً من أن تكون هنالك فروق بالشفاء بحسب نوع العلاج فكانت القيمة الاحتمالية الناتجة (0.062) وهي قريبة جداً من مستوى الدلالة (0.05) أي واقعاً لا يوجد فروق ولكن النتيجة قريبة).

النكس

تم تعريف النكس بأنه زيادة درجة العد درجة واحدة بعد شهر واحد من تحقيق الشفاء (نهاية فترة المتابعة).

نكست الآفات عند مريضين من أصل 12 مريضاً في مجموعة السبيرونولاكتون بنسبة (16.67%)، وعند مريض واحد من أصل 16 في مجموعة الريتينوئيد (6.25%).

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط P-Value=0.678 وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05وبالتالي **لا توجد فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة للنكس.**

ويوضح الجدول رقم(31) توزع العينة وفقاً للنكس بحسب نوع العلاج.

جدول رقم(31) توزيع العينة وفقاً للنكس بحسب نوع العلاج.

	نوع العلاج			
	سبيرونولاكتون		ريتينوئيد	
حدث نكس	2	%16.67	1	%6.25
لم يحدث نكس	10	%83.33	15	%93.75
المجموع	12	%100	16	%100

صور لبعض مرضى الدراسة:

1- مجموعة السبيرونولاكتون:



قبل العلاج



بعد العلاج

2- مجموعة الريتينوئيد:



قبل العلاج



بعد العلاج

المقارنة مع الرسائل العالمية:

1- المقارنة مع الدراسة الإيرانية والتي نشرت عام 2012 :[224]

Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial.

	دراستنا : مجموعة السبيرونولاكتون (سبيرونولاكتون موضعي + أزيترومايسين)	الدراسة الإيرانية: مجموعة السبيرونولاكتون
الدواء المدروس	السبيرونولاكتون موضعياً 5 % + الأزيترومايسين فمويا	السبيرونولاكتون موضعياً 5%
عدد المرضى	21	38
مدة العلاج	6 أسابيع	6 أسابيع
الطريقة	السبيرونولاكتون موضعياً 5 % مرتين يومياً لمدة 2 – 3 ساعات ثم يغسل، وذلك لمدة 6 أسابيع مع تطبيق واقي شمسي صباحاً. + الأزيترومايسين فمويا بجرعة 500 ملغ /يوم ثلاث مرات أسبوعياً مع التكرار لأربعة أشواط علاجية	السبيرونولاكتون موضعياً 5% مرتين يومياً لمدة 2 – 3 ساعات ثم يغسل، وذلك لمدة 6 أسابيع
تقييم الفعالية والآثار الجانبية	بعد أسبوعين وبعد 4أسابيع وبعد 6أسابيع من بدء العلاج	بعد أسبوعين وبعد 4أسابيع وبعد 6أسابيع من بدء العلاج
تقييم النكس	بعد شهر من تحقق الشفاء	---
النتائج	حقق الشفاء 12 مريض من أصل 21 أي بنسبة شفاء 57.1% في نهاية فترة المعالجة. بالنسبة لعدد الزؤانات فقد	اعتمدت الدراسة في تقييم النتائج على total acne lesions (TLC) حيث انخفض بنسبة 71%.

	انخفض العدد بنسبة 63%. بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 60%. انخفض متوسط شدة العد حيث كان في المرحلة (0) = 1.571 ثم أصبح في المرحلة (3) = 0.90	حيث انخفض هاد المشعر بنسبة 65.7%. وكان هذا الانخفاض هام إحصائياً بالنسبة ل TLC فقط (السبيرونولاكتون الموضعي أكثر فعالية على الآفات غير التهابية)
التأثيرات الجانبية	تطورت الحمامى عند ثلاثة مرضى (14.3%) حس الوخز والحرقة اشتكى منه 5 مرضى (23.8%) في المرحلة 1، و3 مرضى (14.3%) في المرحلة 2	تطورت الحمامى عند ثلاثة مرضى (9.1%) حس الوخز والحرقة تطور لدى 6مرضى (17.6%)
النكس	نكست الآفات عند مريضين بنسبة (16.67%)،	---

ملاحظة: يمثل total acne lesions count (TLC) عدد آفات العد الكلية = الزؤانات+ الحطاطات+البثرات

acne severity index (ASI) مشعر شدة العد = الحطاطات + (البثرات×2) + (الزؤانات/4)

مناقشة النتائج:

- شملت الدراسة 40 مريضاً ممن أكملوا المرحلة العلاجية، موزعين على مجموعتي العلاج.
- شملت المجموعة الأولى 21 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالسبيرونولاكتون الموضعي مع الأزيتروميسين الفموي، ودعيت أختصاراً (مجموعة السبيرونولاكتون).
- وشملت المجموعة الثانية 19 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالريتينوئيد الموضعي مع الأزيتروميسين الفموي، ودعيت اختصاراً (مجموعة الريتينوئيد).
- **بينت الدراسة الوصفية تجانس صفات العينة بين مجموعتي العلاج من حيث الجنس والعمر ومدة الشكاية.**

- لدراسة الفعالية العلاجية **أثبتت الطريقتين المتّبعتين فعالية ملحوظة في المعالجة**، ففي مجموعة السبيرونولاكتون **وُجدت فروق هامة إحصائياً** بين مرحلتي العلاج (0-3) بالنسبة لعدد الزؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 63%، وبالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 60% ، وبالنسبة لمتوسط شدة العد حيث انخفض بشكل ملحوظ، وكل ما سبق يدلنا على فعالية هذه الطريقة العلاجية.
<u>على الرغم من كون الفائدة للسبيرونولاكتون تتجلى بكونه مضاد للأندرجين وبالتالي تأثيره الأساسي على الآفات الزؤانية ولكن المشاركة مع الأزيتروميسين الفموي ساعدت في إنقاص الأفات الالتهابية.</u>

- أما في مجموعة الريتينوئيد فقد **وُجدت فروق هامة إحصائياً بين مرحلتي العلاج (0-3)** بالنسبة لعدد الزؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 83%، وبالنسبة لعدد الآفات الالتهابية فقد انخفض العدد بنسبة 81%، وبالنسبة لمتوسط شدة العد حيث انخفض بشكل ملحوظ، وكل ما سبق يدلنا على أيضاً فعالية هذه الطريقة العلاجية.

- عندما قمنا بمقارنة النتائج السابقة بين المجموعتين تبين **عدم وجود فروق هامة إحصائياً** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لفعالية المعالجة المستخدمة في علاج الزؤانات والآفات الالتهابية حيث كانت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط P-Value=0.069 و P-Value=0.098 على التوالي.

- أما عند مقارنة متوسط شدة العد، وذلك عند نهاية فترة المعالجة (المرحلة 3) بين مرضى مجموعتي العلاج، **تبين وجود فرق إحصائي هام (P-value= 0.044)** بين مجموعتي العلاج مما يدل على أن **مجموعة الريتينوئيد أكثر فعالية علاجية من مجموعة السبيرونولاكتون في خفض متوسط شدة العد.**

- في دراسة الشفاء بنهاية فترة المعالجة: في مجموعة السبيرونولاكتون حقق الشفاء 12 مريض من أصل 21 أي بنسبة شفاء 57.1% في نهاية فترة المعالجة.
- في مجموعة الريتينوئيد حقق الشفاء 16 مريض من أصل 19 أي بنسبة شفاء 84.2% في نهاية فترة العلاج، **وعلى الرغم من التفاوت الملحوظ في نسب الشفاء لم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج (P-Value=0.062).**

بالتالي يمكن القول أن طريقتي العلاج فعالتان ومناسبتان كعلاج بديل عن العلاجات الأخرى في حال وجود مضاد استطباب لها، ويمكن استخدامها كعلاج صيانة عند مرضى العد شديد الدرجة و الذين عولجوا بمركبات جهازية كالريتينوئيدات الجهازية، للمحافظة على النتيجة و تأخير النكس.

- في دراسة النكس: نكست الآفات عند مريضين من أصل 12 مريض في مجموعة السبيرونولاكتون بنسبة (16.67%)، وعند مريض واحد من أصل 16 في مجموعة الريتينوئيد (6.25%) **دون أن تظهر الاختبارات الإحصائية وجود فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج P-Value=0.678.**

- لتقييم تحمل المرضى للعلاجات الموصوفة تم تقييم الآثار الجانبية في زيارات المراقبة الثلاث، في مجموعة **السبيرونولاكتون كانت الحمامى وحس الوخز والحرقة** الآثار الجانبية الأكثر تواتراً والتي برزت في المراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به ، تم تسجيل تطور الحمامى عند ثلاثة مرضى (14.3%) في المرحلة 1 (الزيارة 1) والتي تراجعت مع استمرار المعالجة، فلم يشك أي مريض من الحمامى في مرحلتي العلاج 2و 3، أما بالنسبة لحس الوخز والحرقة اشتكى منه 5 مرضى (23.8%) في المرحلة 1، و3 مرضى (14.3%) في المرحلة 2 ، في حين لم يشك أي مريض منه في المرحلة 3،
- لم يشك أي مريض في مجموعة السبيرونولاكتون من جفاف الجلد أو التقشير في أي مرحلة من مراحل العلاج، كما لم تتطور لديهم أي آثار جانبية أخرى كالمشاهدة في حال الإعطاء الجهازي للسبيرونولاكتون مثل عدم انتظام طمث، مضض في الثدي، صداع، دوار.

- أما في مجموعة الريتينوئيد كانت الآثار الجانبية أكثر تواتراً بالعموم و***خاصة الحمامى والتقشير***، حيث تم تسجيل تطور **الحمامى** عند 15 مريض (78.9%) في المرحلة 1 من العلاج (الزيارة 1)، وعند13 مريض (68.4%) في المرحلة 2 من المعالجة (الزيارة 2)،

وفي المرحلة 3 عند نهاية العلاج تراجعت الحمامى عند معظم المرضى حيث اشتكى 3 مرضى (15.8%) منها كأثر جانبي.
أما بالنسبة **لحس الوخز والحرقة** فقد اشتكى 10 مرضى (52.6%) منه في المرحلة 1، ثم تراجعت هذه الشكوى باستمرار المعالجة حيث اشتكى منها 3 مرضى (15.8%) في المرحلة 2، ومريض واحد (5.3%) في المرحلة 3.
بالنسبة لشكوى **التقشير أو التوسف** فقد كانت من الشكايات الشائعة والمتكررة حيث تطورت عند 13 مريض (68.4%) في المرحلة 1، وعند 9 مرضى (47.4%) في المرحلة 2، لتستمر عند 4 مرضى فقط (21.1%) في المرحلة 3.
أما بالنسبة لجفاف الجلد فقد كانت من الشكايات الأقل توتراً.

- 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 سريعاً بعد الأسبوع الثاني أو الرابع للمعالجة.
- لم تمنع الآثار الجانبية المدروسة أي من المرضى من متابعة المعالجة، مما يقدم دليل إضافي على أمان المعالجة وتحملها الجيد من قبل المريض.
- أورد بعض المرضى ملاحظة **حول تحسن التصبغ التالي للالتهاب** في مجموعة الريتينوئيد.

الخلاصة:

كانت الطرق العلاجية المستخدمة -الريتينوئيد الموضعي مع الأزيترومايسين فموياً و السبيرونولاكتون الموضعي مع الأزيترومايسين فموياً- تتميز بالفعالية في علاج العد الشائع الوجهي الخفيف حيث حققت كلا المجموعتين تحسناً واضحاً مثبت بالاختبارات الإحصائية، مع تحمل جيد من المرضى حيث سيطرت الآثار الجانبية في مجموعة الريتينوئيد.

كما يمكن الاستمرار بالعلاجات الموضعية السابقة كمعالجة صيانة طويلة الأمد بعد العلاج الجهازي لتجنب النكس.

التوصيات:

- نوصي بالوقاية من الشمس خلال العلاج للتقليل من تطور التبدلات التصبغية التالية للالتهاب وذلك بسبب الأثر التخريشي للدواء مكان التطبيق.
- نوصي باعتبار الطريقتين العلاجيتين المدروستين خطاً علاجياً عند مقاربة مرضى العد الشائع درجة 1 أو 2 لتجنب الآثار الجانبية للعلاجات الجهازية، وخاصة بالأعمار الصغيرة والتي تحول دون استخدام العلاجات الجهازية، أو عند وجود مضاد استطباب لتلك العلاجات.
- نوصي باستخدام العلاجات الموضعية المستخدمة في بحثنا كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية الهجومية لتأمين أطول فترة من السيطرة على المرض وتجنب النكس.
- نوصي بإجراء دراسات لاحقة تقييم فعالية العلاج لمدة أطول من المدة المدروسة في بحثنا (6 أسابيع)، ومتابعة المريض لفترة أطول من شهر لتقييم النكس.
- نقترح في دراسات لاحقة مقارنة تركيزات مختلفة من السبيرونولاكتون الموضعي، لتقييم الفعالية في تحقيق الشفاء ودراسة تطور الآثار الجانبية.
- نوصي باستخدام أجهزة تقيس كمية الدهون المفرزة لتحديد معدل الإفراز الزهمي وتركيب الزهم، وتأمين طرق مخبرية مناسبة لزرع جراثيم البروبيونية العدية لتقييم الحمل الجرثومي، مما يجعل تقييم أثر العلاج وفائدته أكثر موضوعية.
- نوصي بإجراء دراسات وبائية تغطي منطقتنا لمقارنة دراساتنا مع معايير توافق مجتمعنا وذلك لاختلاف نمط الحياة ونمط الغذاء وباقي العوامل المؤثرة على شدة المرض عن المجتمعات الغربية.

المراجع

[1] Andrea L, Zaenglein, Diane MT. Acne Vulgaris. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p. 588-613.

[2] Moradi TS, Makrantonaki E, Ganceviciene R, et al. Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15029.

[3] Dawson AL, Dellavalle RP. Acne vulgaris. BMJ. 2013;346:f2634.

[4] Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol. 2009;60(5 Suppl):S1-50.

[5] Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol. 1999;141(2):297-300.

[6] Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. J Invest Dermatol. 2011;131(2):363–70.

[7] Ramrakha S, Fergusson DM, Horwood LJ, et al. Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. Br J Dermatol. 2016;175(5):1079–81.

[8] Kellett SC, Gawkrodger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. Br J Dermatol. 1999; 140(2):273-82.

[9] Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global skin disease morbidity and mortality: an update from the global burden of disease study 2013. JAMA Dermatol. 2017;153(5):406–12.

.

[10] Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):56-9.

[11] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics. 2013;131(Suppl. 3):S163–86.

[12] Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172(Suppl.1):3–12.

[13] Shaw JC, White LE. Persistent acne in adult women. Arch Dermatol. 2001;137(9):1252-3.

[14] Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(4):24-38.

[15] Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. Br J Dermatol. 1988;118(5):651-9.

[16] Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121(1):20–7.

[17] Zouboulis CC, Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004;13(Suppl 4):31-5.

[18] Zouboulis, CC. Sebaceous gland receptors. Dermatoendocrinology. 2009;1(2):77–80.

[19] Pelle E, McCarthy J, Seltmann H, et al. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. J Invest Dermatol. 2008;128(5):1280–5.

[20] Krause K, Schnitger A, Fimmel S, et al. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. Horm Metab Res. 2007;39(2):166–70.

[21] Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. J Invest Dermatol. 2006;126(9):2002–9.

[22] Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, et al. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. J Invest Dermatol. 2006;126(6):1226-32.

[23] Torocsik D, Kovacs D, Camera E, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. Br J Dermatol. 2014;171(6):1326–35.

[24] Zhang L, Li WH, Anthonavage M, et al. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. Peptides. 2006;27(2):413–20.

[25] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. Arch Dermatol. 1994;130(3):308–14.

[26] Peigne M, Villers-Capelle A, Robin G, et al. Hyperandrogenism in women. Presse Med. 2013;42(11):1487–99.

[27] Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. J Pediatr. 1997;130(1):30-9.

[28] Baek JH, Ahn SM, Choi KM, et al. Analysis of comedone, sebum and porphyrin on the face and body for comedogenicity assay. Skin Res Technol. 2016;22(2):164-9.

[29] Pappas A, Johnsen S, Liu JC, et al. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinol. 2009;1(3):157–61.

[30] Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating [beta]-defensin-2 expression. J Invest Dermatol. 2010;130(4):985–94.

[31] Zouboulis CC. Is acne vulgaris a genuine inflammatory disease? Dermatology. 2001;203(4):277-9.

[32] Abdel-Fattah NS, Shaheen MA, Ebrahim AA, et al. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2008;159(5):1086–91.

[33] Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, et al. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. Br J Dermatol. 2004;150(1):72–81.

[34] Segre JA. What does it take to satisfy Koch's postulates two centuries later? Microbial genomics and Propionibacteria acnes. J Invest Dermatol. 2013;133(9):2141–2.

[35] Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, et al. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. J Invest Dermatol. 1975;65(4):382–4.

[36] Webster GF. Inflammatory acne represents hypersensitivity to Propionibacterium acnes. Dermatology. 1998;196(1):80-1.

[37] Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol. 2013;133(9):2152–60.

[38] Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol. 2013;25(5):370–7.

[39] Gallo RL, Nizet V. Innate barriers against infection and associated disorders. Drug Discov Today Dis Mech. 2008;5(2):145–52.

[40] Schittek B, Paulmann M, Senyurek I, et al. The role of antimicrobial peptides in human skin and in skin infectious diseases. Infect Disord Drug Targets. 2008;8(3):135–43.

[41] Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol. 2002;169(3):1535–41.

[42] Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, et al. TLR-2 recognizes Propionibacterium acnes CAMP factor 1 from highly inflammatory strains. PLoS ONE. 2016;11(11):e0167237.

[43] Jalian HR, Liu PT, Kanchanapoomi M, et al. All-trans retinoic acid shifts Propionibacterium acnes-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. J Invest Dermatol. 2008;128(12):2777–82.

[44] Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, et al. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. 2005;124(5):931–8.

[45] Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2015;135(1):110–8.

[46] Nizet V, Ohtake T, Lauth X, et al. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. Nature. 2001;414(6862):454–7.

[47] Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. Nature. 2002;415(6870):389–95.

[48] Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, et al. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(6):823–31.

[49] Froy O. Regulation of mammalian defensin expression by Toll-like receptor-dependent and independent signalling pathways. Cell Microbiol. 2005;7(10):1387–97.

[50] Choi DK, Li ZJ, Chang IK, et al. Regional difference of inflammatory acne lesions according to beta-defensin-2 expression. J Invest Dermatol. 2014;134(7):2044–6.

[51] Qin M, Landriscina A, Rosen JM, et al. Nitric oxide-releasing nanoparticles prevent *Propionibacterium acnes*-induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. J Invest Dermatol. 2015;135(11):2723–31.

[52] Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. J Invest Dermatol. 2009;129(9):2136–41.

[53] Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? Br J Dermatol. 2015;172(Suppl. 1):13–9.

[54] Navarini AA, Simpson MA, Weale M, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris. Nat Commun. 2014;5:4020.

[55] Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. J Am Acad Dermatol. 2012;67(6):1129–35.

[56] LaRosa CL, Quach KA, Koons K, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. J Am Acad Dermatol. 2016;75(2):318–22.

[57] Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63(1):124–41.

[58] Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. Acta Derm Venereol. 2012;92(3):241–6.

[59] Kang D, Shi B, Erfe MC, et al. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. Sci Transl Med. 2015;7(293):293ra103.

[60] Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. J Drugs Dermatol. 2010; 9(6):627-36.

[61] Mango D, Ricci S, Manna P, et al. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris. Contraception. 1996;53(3):163-70.

[62] Basler RS. Acne mechanica in athletes. Cutis. 1992;50(2):125-8.

[63] Pucci M, Pirazzi V, Pasquariello N, et al. Endocannabinoid signaling and epidermal differentiation. Eur J Dermatol. 2011;21(Suppl 2):29–34.

[64] Dréno B.What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(Suppl 5):8-12.

[65] Biro T, Toth BI, Hasko G, et al. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. Trends Pharmacol Sci. 2009;30(8):411–20.

[66] Kendall AC, Nicolaou A. Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. Prog Lipid Res. 2013;52(1):141–64.

[67] Dobrosi N, Toth BI, Nagy G, et al. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. Faseb J. 2008;22(10):3685–95.

[68] Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, et al. Group for Epidemiologic Research in Dermatology Acne Study Group. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1134–41.

[69] Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(6):1096–106.

[70] Geller L, Rosen J, Frankel A, et al. Perimenstrual flare of adult acne. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7(8):30–4.

[71] Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, et al. Underestimated clinical features of postadolescent acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63(5):782–8.

[72] Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidencebased recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol. 2017;77(1):109–17.

[73] Wise CA, Gillum JD, Seideman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. Hum Mol Genet. 2002;11(8):961–9.

[74] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) – a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. J Am Acad
Dermatol. 2012;66(3):409–15.

[75] Marzano AV, Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene. JAMA Dermatol. 2013;149(6):762–4.

[76] Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. J Invest Dermatol. 2013;133(4):907–12.

[77] Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease: a case series report and review of the literature. Arch Dermatol. 2012;148(12):1395–8.

[78] Jungfer B, Jansen T, Przybilla B, et al. Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. Dermatology. 1993;187(1):34–7.

[79] Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, et al. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. Pediatr Dermatol. 2008;25(4):434–8.

[80] Arbegast KD, Braddock SW, Lamberty LF, et al.Treatment of infantile cystic acne with oral isotretinoin; a case report. Pediatr Dermatol. 1991;8(2):166–8.

[81] Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. Pediatr Dermatol. 2014;31(1):27–32.

[82] Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. J Am Acad Dermatol. 2014;71(5):847.e1-847.e10;quiz 857-8.

[83] Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, et al. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. JAMA Dermatol. 2016;152(4):391-8.

[84] Boralevi F, Leaute-Labreze C, Lepreux S, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: a multicentre prospective study of 30 cases. Br J Dermatol. 2007;156(4):705–8.

[85] Neri I, Raone B, Dondi A, et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. Pediatr Dermatol. 2013;30(1):109–11.

[86] Baroni A, Russo T, Faccenda F, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. Pediatr Dermatol. 2013;30(3):394–5.

[87] Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. IFAG and childhood rosacea: a possible link? Pediatr Dermatol. 2013;30(4):429–32.

[88] Larralde M, Abad M, Munoz AS, et al. Childhood flexural comedones: a new entity. Arch Dermatol. 2007;143(7):909–11.

[89] Burke BM, Cunliffe WJ. The assessment of acne vulgaris--the Leeds technique. Br J Dermatol. 1984;111(1):83-92.

[90] Tan JK1, Zhang X, Jones E, et al. Correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(3):e414-9.

[91] Tan JKL, Jones E, Allen E, et al. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):754-61.

[92] Tan J, Wolfe B, Weiss J, et al. Acne severity grading: determining essential clinical components and features using a Delphi consensus. J Am Acad Dermatol. 2012;67(2):187-93.

[93] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016;74(5):945–73.

[94] Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1 Suppl):S1-37.

[95] Layton AM, Eady EA, Zouboulis CC. Acne In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T,Chalmers R, Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology.9th ed. John Willey & Sons; 2016. p. 90.1-90.64.

[96] Bouclier M, Chatelus A, Ferracin J, et al. Quantification of epidermal histological changes induced by topical retinoids and CD271 in the rhino mouse model using a standardized image analysis technique. Skin Pharmacol. 1991;4(2):65-73.

[97] Liu PT, Krutzik SR, Kim J, et al. Cutting edge: all ‐ trans retinoic acid down regulates TLR2 expression and function. J Immunol. 2005;174(5):2467‐70.

[98] Tenaud I, Khamamari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR ‐ 2, CD1d and IL ‐ 10 by adapalene on normal human skin and inflammatory lesions. Exp Dermatol. 2007;16(6):500‐6.

[99] Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. Am J Clin Dermatol. 2008;9(6):369-81.

[100] Coman GC, Holliday AC, Mazloom SE, et al. A randomized, split-face, controlled, double-blind, single-center clinical study: transient addition of a topical corticosteroid to a topical retinoid in acne patients to reduce initial irritation. Br J Dermatol. 2017;177(2):567–9.

[101] Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. Semin Cutan Med Surg. 2008;27(3):177-82.

[102] Johnson EM. A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. J Am Acad Dermatol. 1997;36(3 Pt 2):S86–90.

[103] Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, et al. Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin [letter]. Ann Pharmacother. 1998;32(4):505–6.

[104] Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and US multicenter trials. J Am Acad Dermatol.
1997;36(6 Pt 2):S126–34.

[105] Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short ‐ term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Dermatol. 1995;132(2):204‐8.

[106] Fulton JE, Farzad BA, Bradley S. Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide in acne vulgaris. J Cutan Pathol. 1974;1(5):194‑200.

[107] Cunliffe WJ, Holland KT. The effect of benzoyl peroxide on acne. Acta Derm Venereol (Stockh). 1981;61(3):267‑9.

[108] Chu A, Huber FJ, Plott RT. The comparative efficacy of benzoyl peroxide, 5% erythromycin gel, 3% gel and erythromycin 4% zinc 1‑2% solution in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 1997;136(2):235‑8.

[109] Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence ‑ based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26(Suppl. 1):1‑29.

[110] Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis. 2016;16(3):e23–33.

[111] Holland KT, Bojar RA. Antimicrobial effects of azelaic acid. J Dermatol Treat. 1993;4(Suppl. 1):S8‑11.

[112] Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid. Br J Dermatol. 1986;115(5):551‑6.

[113] Silva A, Gollnick H, Detmar M, et al. Effects of azelaic acid on sebaceous gland, sebum excretion rate and keratinization pattern in human skin. Acta Derm Venereol (Stockh). 1989;143:20‑30.

[114] Eichenfield LF, Lain T, Frankel EH, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: Second of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-Controlled Trials. J Drugs Dermatol. 2016;15(8):962-9.

[115] Eady EA, Burke BM, Pulling K, et al. The benefit of 2% salicylic acid lotion in acne: a placebo controlled study. J Dermatol Treat. 1996;7(2):93‑6.

[116] Griffiths CEM. Nicotinamide 4% gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris. J Dermatol Treat. 1995;6(Suppl. 1):8–10.

[117] Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. A double ‑ blind comparison of topical nicotinamide with clindamycin gel for the treatment of inflammatory acne vulgaris. Int J Dermatol. 1995;34(6):34‑7.

[118] Lee YH, Liu G, Thiboutot DM, et al. A retrospective analysis of the duration of oral antibiotic therapy for the treatment of acne among adolescents: investigating practice gaps and potential cost-savings. J
Am Acad Dermatol. 2014;71(1):70–6.

[119] Ozolins M, Eady EA, Avery A, et al. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. Health Technol Assess. 2005;9(1):209-12.

[120] Eady EA, Jones CE, Gardner KJ, et al. Tetracycline-resistant propionibacteria from acne patients are cross-resistant to doxycycline, but sensitive to minocycline. Br J Dermatol. 1993;128(5):556-60.

[121] Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, et al. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. J Drugs Dermatol. 2008;7(12):1149-52.

[122] Gardner KJ, Cunliffe WJ, Eady EA, et al. Variation in comedonal antibiotic concentrations following application of topical tetracycline for acne vulgaris. Br J Dermatol. 1994;131(5):649–54.

[123] Layton AM, Hughes BR, Hull SM, et al. Seborrhoea--an indication of poor response to systemic antibiotics. Clin Exp Dermatol. 1992;17(3):173‐5.

[124] Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. Eur J Dermatol. 2006;16(5):565-71.

[125] Garner SE, Eady EA, Popescu C, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002086.

[126] Anon. Is minocycline overused in acne? Drug Ther Bull. 2006;44(8):60–4.

[127] McManus P, Iheanacho I. Don’t use minocycline as first line oral antibiotic in acne. BMJ. 2007;334(7585):154.

[128] Knowles SR, Shear NH. Cutaneous drug reactions with systemic features. In: Wolverton SE, ed. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 2nd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:977–87.

[129] Moore A, Ling M, Bucko A, et al. Efficacy and Safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. J Drugs Dermatol. 2015;14(6):581-6.

[130] Valentín S, Morales A, Sánchez JL, et al. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2009;2:129-40.

[131] Miller YW, Eady EA, Lacey RW, et al. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. J Antimicrob Chemother. 1996;38(5):829-37.

[132] Fanelli M, Kupperman E, Lautenbach E, et al. Antibiotics, Acne, and Staphylococcus aureus Colonization. Arch Dermatol. 2011;147(8):917-21.

[133] Amin K, Riddle CC, Aires DJ, et al. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. J Drugs Dermatol. 2007;6(9):873–80.

[134] Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol. 2000;39(1):45-50.

[135] Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2006;17(4):217–21.

[136] Carraso DA, Vander Straten M, Tyring SK. A review of antibiotics in dermatology. J Cutan Med Surg. 2002;6(2):128‐50.

[137] Larson HE, Price AB. Pseudomembranous colitis: presence of clostridial toxin. Lancet. 1977;2(8052-8053):1312‐4.

[138] Bhambri S, Del Rosso JQ, Desai A. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2007;79(6):430‐4.

[139] Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V. Oral trimethoprim: a relatively safe and successful third ‐ line treatment for acne vulgaris. Br J Dermatol. 1999;141(4):757‐8.

[140] Gibson JR, Darley CR, Harvey SG, et al. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. Br J Dermatol. 1982;107(2):221‐4.

[141] Remlinger KA. Hematologic toxicity of drug therapy. In: Wolverton SE, ed. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 2nd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007:901–3.

[142] Archer J, Archer D. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: a myth debunked. J Am Acad Dermatol. 2002;46(6):917‐23.

[143] Weaver K, Glasier A. Interaction between broad spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill. A literature review. Contraception. 1999;59(2):71‐8.

[144] Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2014;71(3):450–9.

[145] Arowojolu A, Gallo M, Lopez L, et al. Combined oral contraceptives for the treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD004425.

[146] Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ. 2009;339:b2890.

[147] Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, et al. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. BJOG. 2013;120(7):801–10.

[148] Trenor CC 3rd, Chung RJ, Michelson AD, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. Pediatrics. 2011;127(2):347–57.

[149] Larsen TH, Jemec GB. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. Exp Opin Pharmacother. 2003;4(7):1097–103.

[150] Shaw JC. Low-dose adjunctive spironolactone in the treatment of acne in women: a retrospective analysis of 85 consecutively treated patients. J Am Acad Dermatol. 2000;43(3):498-502.

[151] Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications. Hautarzt. 2013;64(10):762–7.

[152] Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. Br J Dermatol. 1984;111(2):209–14.

[153] Saint-Jean M, Ballanger F, Nguyen JM, et al. Importance of spironolactone in the treatment of acne in adult women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(12):1480–1.

[154] Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol. 2004;22(5):419‑28.

[155] Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. JAMA Dermatol. 2015;151(9):941–4.

[156] Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. Clin Dermatol. 2017;35(2):168–72.

[157] Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. Int J Womens Dermatol. 2017;3(1):44-52.

[158] Charny JW, Choi JK, James WD. Spironolactone for the treatment of acne in women, a retrospective study of 110 patients. Int J Womens Dermatol. 2017;3(2):111-5.

[159] Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. Colloids Surf B Biointerfaces. 2015;128:473–9.

[160] Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, DC, March 24 and 25, 1990. J Am Acad Dermatol. 1991;24(3):495–500.

[161] Lee JW, Yoo KH, Park KY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. Br J Dermatol. 2011;164(6):1369–75.

[162] White GM, Chen W, Yao J, et al. Recurrence rates after the first course of isotretinoin. Arch Dermatol. 1998;134(3):376-8.

[163] Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2016;152(1):35–44.

[164] Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. J Am Acad Dermatol. 2016;75(2):323–8.

[165] Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):1068–76.

[166] Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. J Clin Psychiatry. 2012;73(1):37-50.

[167] Suarez B, Serrano A, Cova Y, et al. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. World J Psychiatry. 2016;6(1):136-42.

[168] Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, et al. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. Am J Gastroenterol. 2009;104(10):2387-93.

[169] Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. JAMA Dermatol. 2014;150(12):1322-6.

[170] Etminan M, Bird ST, Delaney JA, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. JAMA Dermatol. 2013;149(2):216-20.

[171] Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a case-control study. Am J Gastroenterol. 2010;105(9):1986-93.

[172] Pepall LM, Cosgrove MP, Cunliffe WJ. Ablation of whiteheads by cautery under topical anaesthesia. Br J Dermatol. 1991;125(3):256‑9.

[173] Yip J, Peppall L, Gawkrodger DJ, et al. Light cautery and EMLAR in the treatment of chloracne lesions. Br J Dermatol. 1993;128(3):313‐6.

[174] Bottomley WW, Yip J, Knaggs H, et al. Treatment of closed comedones: comparisons of fulguration with topical tretinoin and electrocautery with fulguration. Dermatology. 1993;186(4):253‐7.

[175] Elman M, Slatkine M, Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by a high‐intensity, narrow band 405‐420 nm light source. J Cosmet Laser Ther. 2003;5(2):111‐7.

[176] Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2004;20(5):266‐9.

[177] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA‐photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2000;115(2):183‐92.

[178] Zeina B, Greenman J, Corry D, et al. Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes. Br J Dermatol. 2002;146(4):568‐73.

[179] Hadersdal M, Togsverd‐Bo K, Wulf HC. Evidence‐based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(3):267‐78.

[180] Orringer JS, Kang S, Maier L, et al. A randomized, controlled, split‐face clinical trial of 1320‐nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007;56(3):432‐8.

[181] Seaton E, Charikida A, Mouser PE, et al. Pulsed dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9393):1347‐52.

[182] Alexiades‐Armenakas M. Long‐pulsed dye laser‐mediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild to severe comedonal, inflammatory or cystic acne. J Drugs Dermatol. 2006;5(1):45‐55.

[183] Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, et al. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. Lasers Surg Med. 2007;39(1):1‐6.

[184] MacDonald‐Hull SM, Cunliffe WJ. The use of a corticosteroid cream for immediate reduction in the clinical signs of acne vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh). 1989;69(5):452‐3.

[185] Dreno B, Fischer TC, Perosino E, et al. Expert opinion: efficacy of superficial chemical peels in active acne management: what can we learn from the literature today? Evidence based recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(6):695‑704.

[186] Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. CMAJ. 2016;188(2):118-26.

[187] Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(3):298-306.

[188] George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. Semin Cutan Med Surg. 2008;27(3):188-96.

[189] Lai JJ, Chang P, Lai KP, et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. Arch Dermatol Res. 2012;304(7):499-510.

[190] Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, et al. Cortexolone 17a-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. Br J Dermatol. 2011;165(1):177-83.

[191] Celasco G, Moro L, Bozzella R, et al. Biological profile of cortexolone 17alpha-propionate (CB-03-01), a new topical and peripherally selective androgen antagonist. Arzneimittelforschung. 2004;54(12):881-6.

[192] Lin TH, Izumi K, Lee SO, et al. Anti-androgen receptor ASC-J9 versus anti-androgens MDV3100 (Enzalutamide) or Casodex (Bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis via differential modulation of macrophage infiltration and STAT3-CCL2 signaling. Cell Death Dis. 2013;4:e764.

[193] A Phase 2 Study of ASC-J9 Cream in Acne Vulgaris. Clinical Trials: A Service of the U.S National Institutes of Health. 2011 Nov 23. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525499.

[194] Morgan ET, Ullrich V, Daiber A, et al. Cytochromes P450 and flavin monooxygenases – Targets and sources of nitric oxide. Drug Metab Dispos. 2001;29(11):1366-76.

[195] Drewett JG, Adams-Hays RL, Ho BY, et al. Nitric oxide potently inhibits the rate-limiting enzymatic step in steroidogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2002;194(1-2):39-50.

[196] Sun B, Slomberg DL, Chudasama SL, et al. Nitric oxide-releasing dendrimers as antibacterial agents. Biomacromolecules. 2012;13(10):3343-54.

[197] Zhang L, Li WH, Anthonavage M, et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. Eur J Pharmacol. 2011;660(1):202-6.

[198] Im M, Kim SY, Sohn KC, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. J Invest Dermatol. 2012;132(12):2700-8.

[199] Liao S. The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. Hong Kong Med J. 2001;7(4):369-74.

[200] Elsaie ML, Abdelhamid MF, Elsaaiee LT, et al. The efficacy of topical 2% green tea lotion in mild-to-moderate acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2009;8(4):358-64.

[201] Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, et al. A new concept for acne therapy: A pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. Arch Dermatol. 2003;139(5):668-70.

[202] Kurzen H, Schallreuter KU. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors. Exp Dermatol. 2004;13(Suppl 4):27-30.

[203] Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. Dermatol Surg. 2013;39(3 Pt 1):443-8.

[204] Cartlidge M, Burton JL, Shuster S. The effect of prolonged topical application of an anticholinergic agent on the sebaceous glands. Br J Dermatol. 1972;86(1):61-3.

[205] Strable MS, Ntambi JM. Genetic control of *de novo* lipogenesis: Role in diet-induced obesity. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2010;45(3):199-214.

[206] Geria AN, Scheinfeld NS. Talarozole, a selective inhibitor of P450-mediated all-trans retinoic acid for the treatment of psoriasis and acne. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9(11):1228-37.

[207] Stoppie P, Borgers M, Borghgraef P, et al. R115866 inhibits all-trans-retinoic acid metabolism and exerts retinoidal effects in rodents. J Pharmacol Exp Ther. 2000;293(1):304-12.

[208] Pavez Loriè E, Cools M, Borgers M, et al. Topical treatment with CYP26 inhibitor talarozole (R115866) dose dependently alters the expression of retinoid-regulated genes in normal human epidermis. Br J Dermatol. 2009;160(1):26-36.

[209] Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. Br J Dermatol. 2004;150(3):421-8.

[210] XBiotech, Inc. “Treatment of Inflammatory Skin Disease and Psychiatric Conditions”. United States Patent US 2013/0039921 A1. Available at: https://patents.google.com/patent/US20130039921.

[211] Sader HS, Fedler KA, Rennie RP, et al. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: Spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(8):3112-8.

[212] Faccone D, Veliz O, Corso A, et al. Antimicrobial activity of *de novo* designed cationic peptides against multi-resistant clinical isolates. Eur J Med Chem. 2014;71:31-5.

[213] Anderegg TR, Fritsche TR, Jones RN; Quality Control Working Group. Quality control guidelines for MIC susceptibility testing of omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a novel antimicrobial peptide. J Clin Microbiol. 2004;42(3):1386-7.

[214] Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. Vitamin C in disease prevention and cure: An overview. Indian J Clin Biochem. 2013;28(4):314-28.

[215] Klock J, Ikeno H, Ohmori K, et al. Sodium ascorbyl phosphate shows *in vitro* and *in vivo* efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. Int J Cosmet Sci. 2005;27(3):171-6.

[216] Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. Sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5% lotion for the treatment of acne vulgaris: A randomized, double-blind, controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2010;9(1):22-7.

[217] Apremilast in the Treatment of Moderate to Severe Acne. Clinical Trials: A Service of the U.S National Institutes of Health. 2016 Jan 02. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074502.

[218] Owyang AM, Issafras H, Corbin J, et al. XOMA 052, a potent, high-affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1β-mediated diseases. MAbs. 2011;3(1):49-60.

[219] Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2013? MAbs. 2013;5(1):1-4.

[220] Lee WJ, Choi YH, Sohn MY, et al. Expression of inflammatory biomarkers from cultured sebocytes was influenced by treatment with Vitamin D. Indian J Dermatol. 2013;58(4):327.

[221] Kim BJ, Rho YK, Lee HI, et al. The effect of calcipotriol on the expression of human beta defensin-2 and LL-37 in cultured human keratinocytes. Clin Dev Immunol. 2009;2009:645898.

[222] Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. J Invest Dermatol. 2005;124(5):1080-2.

[223] Jerry K T. Current Measures for the Evaluation of Acne Severity. Expert Review of Dermatology. 2008;3(5):595-603.

[224] Afzali BM, Yaghoobi E, Yaghoobi R, et al. Comparison of the efficacy of 5% topical spironolactone gel and placebo in the treatment of mild and moderate acne vulgaris: a randomized controlled trial. J Dermatolog Treat. 2012;23(1):21-5.