الجمهوريّة العربيّة الّسورية
جـامـعـة دمشـــق
كليّة الطّب البشريّ
قسم الأمراض الجلديّة والّزهرية

# *تقييم الآثار الجانبية للمعالجة بالإيزوتريتينوئين بالمقارنة مع الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3 في العد الشائع المتوسط والشديد.*

# Evaluation of the Side Effects of the Treatment with Isotretinoin Versus Isotretinoin in Combination with OMEGA-3 in Moderate to severe Acne vulgaris

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد:

الطالبة بسمه فيصل الحماده

إشراف: م.د. سوزان قطيني

برئاسة: أ.د. كندا الشوا

دمشق 2024م

# كلمة شكر

أتقّدم بجزيل الشّكر والّتقدير لجميع اساتذتي الكرام في مشفى الأمراض الجلّدية والزّهرية في جامعة دمشق وأخصّ بالشّكر الّدكتورة سوزان قطيني لتفضّلها بالإشراف على هذا البحث العلميّ والشّكر العميق للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة ومناقشة البحث.

# الفهرس


**الملخص باللغة العربيّة 16**

**الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث 17**

1- المقدمة introduction 17

2- هدف البحث objective 18

3- السؤال البحثي The Research Question 18

4- الفرضية البحثية The Research Hypothesis 18

5- أهمية البحث Importance of This Research 19

6- محدوديات البحث Limitations of This Research 19

**الجزء الأول: أدبيات البحث 20**

**الفصل الأول: العد الشائع 20**

**1- الوبائيات Epidemiology 20**

**2- العوامل المؤهبة Predisposing Factors 21**

2-1- العوامل الوراثية Genetic Factors 21

2-2- العوامل البيئية ونمط الحياة Environmental Factors and Lifestyle 21

**3- الآلية الإمراضية Pathogenesis 23**

**4- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation 31**

**5- أنواع العد Acne Variants 35**

5-1- عد الوليد Neonatal Acne 35

5-2- عد الرضيع Infantile Acne 36

5-3- عد منتصف الطفولة Mild-Childhood Acne 37

5-4- العد قبل سن المراهقة Preadolescent Acne 38

5-5- العد بعد سن المراهقة Post-Adolescent Acne in Women 38

5-6- العد المكبب Acne Conglobate 38

5-7- العد الخاطف Acne Fulminans 40

5-8- العد التسحجي Acne Excoriate 42

5-9- وذمة الوجه الصلبة Solid Facial Edema 42

**6- الطفوح العدية Acneiform Eruptions 43**

6-1- العد المحرض بالدواء Drug-Induced Acne 43

6-2- العد المهني Occupational Acne 43

6-3- العد الكلوري Chloracne 44

6-4- عد المزوقات Acne Cosmetica 44

6-5- العد الميكانيكي Acne Mechanica 44

6-6- العد المداريّ Tropical Acne 45

6-7- عدّ الأشعة Radiation Acne 45

6-8- زؤوانات الثنيات عند الأطفال Childhood Flexural Comedones 45

6-9- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب Idiopathic Facial Aseptic Granuloma 45

**7- الاضطرابات الغدّية المترافقة مع العدّ Endocrine DisoedersAssociated With Acne 46**

**8- المتلازمات المترافقة مع العدّ Acne-Associated Syndromes 50**

**9- التشريح المرضي Pathology 52**

**10- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis 53**

**11- تحديد درجة العد Acne Grading: 54**

**12- العلاج Treatment: 58**

**12-1- العلاجات الموضعية Topical Treatments: 58**

12-1-1- الريتينوئيدات الموضعية Topical Retinoids 58

12-1-2- البنزويل بيروكسيد Benzoyl Peroxide (BPO) 60

12-1-3- الصادات الموضعية Topical Antibiotics 60

12-1-4- العلاجات المشتركة Comination Therapy 61

12-1-5- الدابسون الموضعي Topical Dapson 61

12-1-6- الأزيليك اسيد Azelaic Acid 61

12-1-7- أدوية موضعية أخرى Other Topical Medications 63

**12-2- العلاجات الجهازية Systemic Treatments: 63**

12-2-1- الصادات الحيوية Antibiotics 63

12-2-2- المعالجة الهرمونية Hormonal Therapy 67

12-2-3- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin 70

12-2-4- الزنك الفموي Oral zinc 73

**12-3- علاجات أخرى للعد 73**

**13- الأوميغا-3 75**

**الفصل الثّاني: الدّراسات العالميّة**

**الجزء الثاني: منهج البحث 83**

**الفصل الأوّل: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد 83**

**الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية 90**

**1- الدراسة الوصفية: 90**

1-1-توزع عيّنة الدراسة على مجموعتي العلاج. 90

1-2-توزع عيّنة الدراسة حسب الجنس وتقييم صلاحية العينة تبعاً لذلك. 92

1-3-توزع عيّنة الدّراسة وفقا لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحية العيّنة للدّراسة تبعا لذلك. 94

1-4-توزع عيّنة الدّراسة وفقا لمتوسط مدة الشكاية والدواء المستخدم وتقييم صلاحية العيّنة للدّراسة تبعا لذلك. 96

**2-الإحصاء التّحليلي: 98**

**2-1- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الفعالية العلاجية للدواء 98**

**2-1-1-مقارنة الآفات العدّية بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج (الزيارة 0) 98**

**2-1-2- مقارنة الآفات العدية بين مجموعتي الدراسة بعد البدء بالعلاج 103**

**2-2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث النتائج المخبرية 119**

**2-2-1- مقارنة القيم المخبرية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج) 119**

**2-2-2- مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج 123**

**2-2-3- مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج: 127**

**2-2-4- مقارنة القيمة المخبرية لل ALT و AST بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج 131**

**2-3- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الآثار الجانبية للدواء المستخدم 138**

**2-3-1- مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج 138**

**2-3-2- مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج 143**

**2-3-3- مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج 147**

**2-3-4- مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج 151**

**الفصل الثالث: مناقشة النتائج. 156**

**الخاتمة 158**

**المراجع. 162**

**الملاحق. 202**

**جدول الاختصارات 212**

**الملخص باللغة الإنكليزية. 213**

## فهرس الصّور


الصّورة رقم (1): زؤان مفتوح. 24

الصّورة رقم (2): زؤان مغلق. 25

الصّورة رقم (3): عدّ حطاطي بثري. 26

الصّورة رقم (4): عد عقيدي شديد. 26

الصّورة رقم (5): اللطخات الالتهابية التي تساهم بالحمامى المشاهدة بالعد. 27

الصّورة رقم (6): فرط التصبغ التالي للالتهاب بعد شفاء آفات العد. 27

الصّورة رقم (7): التندب التالي للعدّ. 28

الصّورة رقم (8): عد الوليد. 29

الصّورة رقم (9): عد الرضيع. (A) زؤانات مفتوحة. (B) زؤانات مغلقة. 30

الصّورة رقم (10): عد مكبب على الظهر. 33

الصّورة رقم (11): عد خاطف. 35

الصّورة رقم (12): عد تسحجي على الجبهة. 35

الصّورة رقم (13): وذمة الوجه الصلبة بسبب العد الشائع. يوجد تورم بالنسج الرخورة بمركز الوجه. 36

الصّورة رقم (14): التشريح المرضي لأفة زؤانية ملتهبة. 46

## فهرس الأشكال التوضيحية

الشكل رقم (1): الآلية الإمراضية للعد الشائع. 17

الشكل رقم (2): سبيل استقلاب الستيروئيدات. 21

الشكل رقم (3): أهم مصادر الأوميغا-3، وسبيل استقلابها. 73

الشكل رقم (4): اندماج الحموض الدسمة أوميغا-3 مع فوسفولبيدات غشاء الخلية. 74

الشكل رقم (5): تأثير الحموض الدسمة أوميغا-3 على الآلية الإمراضية للعد الشائع. 75

## فهرس الجداول


| | |
|---|---|
| الجدول رقم (1): GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM | 48 |
| الجدول رقم (2): IGA: Investigator's global assessment of acne | 50 |
| الجدول رقم (3): توزع عينة الدراسة وفقاً للدوار المستخدم. | 83 |
| الجدول رقم (4): توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج. | 85 |
| الجدول رقم (5): توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم. | 87 |
| الجدول رقم (6): توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم. | 89 |
| الجدول رقم (7): متوسط عدد الزؤونات وفقاً لمجموعتي العلاج. | 90 |
| الجدول رقم (8): متوسط عدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج. | 92 |
| الجدول رقم (9): متوسط عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج. | 93 |
| الجدول رقم (10): متوسط عدد العقيدات وفقاً لمجموعتي العلاج. | 94 |
| الجدول رقم (11): متوسط عدد الآفات العدية في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج. | 95 |
| الجدول رقم (12): متوسط عدد الآفات العدية في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج. | 99 |
| الجدول رقم (13): متوسط عدد الآفات العدية في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج. | 103 |
| الجدول رقم (14): متوسط عدد الآفات العدية في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج. | 107 |
| الجدول رقم (15): المتوسط والانحراف المعياري لـ TG وفقاً لمجموعتي العلاج. | 111 |
| الجدول رقم (16): المتوسط والانحراف المعياري للـ Chol وفقاً لمجموعتي العلاج. | 112 |
| الجدول رقم (17): المتوسط والانحراف المعياري للـ ALT وفقاً لمجموعتي العلاج. | 113 |
| الجدول رقم (18): المتوسط والانحراف المعياري للـ AST وفقاً لمجموعتي العلاج. | 114 |
| الجدول رقم (19): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 | 115 |

الجدول رقم (20): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 116

الجدول رقم (21): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 117

الجدول رقم (22): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 118

الجدول رقم (23): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 119

الجدول رقم (24): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 120

الجدول رقم (25): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 121

الجدول رقم (26): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 122

الجدول رقم (27): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 1 123

الجدول رقم (28): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 2 125

الجدول رقم (29): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 3 126

الجدول رقم (30): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 4 128

الجدول رقم (31): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 130

الجدول رقم (32): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 131

الجدول رقم (33): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 132

الجدول رقم (34): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 133

الجدول رقم (35): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 134

الجدول رقم (36): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 135

الجدول رقم (37): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 136

الجدول رقم (38): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 138

الجدول رقم (39): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 139

الجدول رقم (40): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 140

الجدول رقم (41): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 141

الجدول رقم (42): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 142

الجدول رقم (43): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 143

الجدول رقم (44): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 144

الجدول رقم (45): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 145

الجدول رقم (46): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 146

## فهرس المخططات البيانية

المخطّط البيانيّ رقم (1): يبين التوزع النسبي حسب نوع العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (2): توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (3): متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (4): متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (5): متوسط عدد الزؤونات وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (6): متوسط عدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (7): متوسط عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (8): متوسط عدد العقيدات وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (9): متوسط عدد الزؤونات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (10): متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (11): متوسط عدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (12): متوسط عدد العقيدات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (13): متوسط عدد الزؤونات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (14): متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (15): متوسط عدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (16): متوسط عدد العقيدات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (17): متوسط عدد الزؤونات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (18): متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (19): متوسط عدد البثرات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (20): متوسط عدد العقيدات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (21): متوسط عدد الزؤونات بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (22): متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (23): متوسط عدد البثرات في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (24): متوسط عدد العقيدات في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (25): متوسط TG وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (26): متوسط Chol وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (27): متوسط ALT وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (28): متوسط AST وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (29): متوسط TG بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (30): متوسط TG بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (31): متوسط TG بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (32): متوسط TG بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (33): متوسط Chol بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (34): متوسط Chol بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (35): متوسط Chol بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (36): متوسط Chol بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (37): متوسط ALT في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (38): متوسط AST في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (39): متوسط ALT في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (40): متوسط AST في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (41): متوسط ALT في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (42): متوسط AST في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (43): متوسط ALT في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (44): متوسط AST في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (45): النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (46): النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (47): النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (48): النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (49): النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (50): النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (51): النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (52): النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (53): النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (54): النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (55): النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (56): النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (57): النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (58): النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (68): النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج

المخطّط البيانيّ رقم (59): النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج

## الملخص باللغة العربية

**هدف البحث:** يهدف هذا البحث إلى تقييم فعالية وسلامة الأوميغا-3 في تخفيف الآثار الجانبية الجلدية المخاطية الناجمة عن المعالجة بالإيزوتريتينوئين لدى مرضى العد الشائع المتوسط والشديد.

**طرق البحث:** بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول إلى الدراسة (46) مريضاً من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق، وتم فرزهم عشوائيا إلى مجموعتين (23 مريضاً في كل مجموعة)، حيث عُولجت المجموعة الأولى بالإيزوتريتينوئين بجرعة 0.5 ملغ/كغ باليوم، والمجموعة الثانية عُولجت بالإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ مع الأوميغا-3 بجرعة 1000 ملغ/يوم. امتدّت فترة العلاج مدة 4 أشهر (16 أسبوعاً)، وتمت متابعة المرضى خلالها بشكل شهري (كل 4 أسابيع)، وفي كل مراجعة تم تقييم شدة العد وشدة الآثار الجانبية الناجمة عن استخدام الإيزوتريتينوئين. وقد انقطع التواصل مع 3 مرضى، لذلك استبعدت بياناتهم وأُجريت الدراسة على 43 مريضاً.

**النتائج:** أبدت مشاركة الأوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين فعالية في خفض متوسط الآفات العدية (زؤانات-حطاطات-بثرات-عقيدات) بفوارق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. حيث تم تقييم المرضى في نهاية فترة العلاج فكان هناك فارق هام إحصائيا بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد الزؤانات (P=0.030)، وعدد الحطاطات (P=0.025)، وعدد البثرات (P=0.014)، وعدد العقيدات (P=0.029).

وأبدت مشاركة الأوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين فعالية في خفض متوسط شدة الآثار الجانبية الناجمة عن الإيزوتريتينوئين بفوارق إحصائية هامة، حيث تم تقييم المرضى في بداية العلاج ونهايته، فكان متوسط شدة التهاب الشفة الشديد في الزيارة الأولى (P=0.901) وفي الزيارة الرابعة أصبح (P=0.001). ومتوسط شدة جفاف الجلد الشديد كان في الزيارة الأولى (P=0.126) وأصبح في الزيارة الرابعة (P=0.001)، ومتوسط شدة جفاف العين الشديد كان في الزيارة الأولى (P=0.225) وأصبح في الزيارة الرابعة (P=0.001). أما بالنسبة لمتوسط شدة جفاف الأنف لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين مجموعتي العلاج حيث كان (P=0.178) في الزيارة الرابعة.

**الاستنتاجات:** يعتبر الأوميغا-3 فعالاً في تخفيف الآثار الجانبية الجلدية المخاطية الناجمة عن المعالجة بالإيزوتريتينوئين لدى مرضى العد الشائع المتوسط والشديد، كما يمكن استخدامه كخط علاجي عند مرضى العد الشائع بسبب خواصه المضادة للالتهاب.

**الكلمات المفتاحية: العد الشائع، الإيزوتريتينوئين، الأوميغا-3.**

# الجزء التّمهيدي: الإطار العام للبحث.

## 1- المقدّمة:

يعتبر العد الشائع من أكثر الأمراض الجلدية انتشاراً حول العالم[1] ، يصيب جميع الفئات العمرية إلّا أن ذروة حدوثه في مرحلة اليفع خاصة، حيث يصاب به 80% من المراهقين [1]. وهو اضطراب التهابي مزمن متعدد الأسباب يصيب الوحدة الجريبية الزهمية يتطور كنتيجة لتداخل العديد من العوامل في آليته الإمراضية ومنها فرط التقرن الجريبي وزيادة إنتاج الزهم وجراثيم البروبيونية العدية والالتهاب والاستجابة المناعية. [2]

سابقاً كانً يعتبر حالة عابرة مرتبطة بمرحلة المراهقة، لكنه الآن يشاهد أبكر من ذلك ويدوم أطول مما كان معتاداً سابقاً [1]. إنّ هذا التطور المبكر للعدّ والملاحظ حديثاً مرتبط بزيادة حدوث البلوغ المبكر، والذي بدوره مرتبط بالتغيرات في الحمية الغذائية والبدانة وتغيرات أخرى في نمط الحياة [2]، وبشكل شائع فإن للعد سيراً مطولاً مع معدل نكسٍ عالٍ. ويتجلى ذلك سريرياً بآفاتٍ غير التهابية وأخرى التهابية تنتشر على الوجه والجذع [3–4]، يزول العد المتوسط بدون أن يسبب ندبات، لكن يمكن للأنماط الشديدة من العد أن تترك ندبات دائمة [4–5]. كما أن للعد أثر نفسي لا يمكن تجاهله، فالأفراد المصابين بالعد لديهم ميل للعزلة الاجتماعية والقلق والاكتئاب، ويترافق العلاج الناجح للعد بتحسن الحالة النفسية في كثيرٍ من الأحيان، لذلك ينصح بالتدبير المبكر للعد [6].

على الرغم من انخفاض معدل حدوث العد مع العمر، إلا أنه من الممكن أن يصيب البالغين. ويصيب النساء بعد مرحلة البلوغ أكثر من الرجال [7–8].

تقسم علاجات العدّ إلى موضعية وجهازّية، وتعد الريتينوئيدات الجهازية (الإيزوتريتينوئين) من العلاجات الفعالة والناجعة في شفاء العد بشكل تام مع معدلات نكس منخفضة جداً.[7] لكن للإيزوتريتينوئين آثار جانبية جلدية مخاطية وجهازية مثل (التأثيرات الماسخة للأجنة والسمية الكبدية). يعتبر جفاف الشفة ومخاطية الأنف، التهاب الملتحمة وجفاف الجلد أشيع التأثيرات الجانبية، في العديد من الحالات تكون هذه التأثيرات شديدة ومزعجة للمريض، قد يضطر المريض لإيقاف العلاج بسببها[8–9–10] .

ونظراً للسير المزمن والناكس للعد الشائع فمن الضروري البحث عن خيار علاجي مساعد يخفف من الآثار الجانبية للإيزوتريتينوئين الذي يعتبر الحل الأفضل في علاج العد والسيطرة عليه، ومن هنا تنبع أهمية دراستنا بالبحث عن علاجات ناجحة مساعدة للإيزوتريتينوئين.

الحموض الدسمة أوميغا-3 (omega3Fas) هي مجموعة من الحموض الدسمة طويلة السلسلة غير المشبعة (Polyunsaturated fatty acids {PUFAs})، لا يمكن إنتاجها من قبل جسم الإنسان لأن الجسم البشري لا يمتلك الآلية الأنزيمية اللازمة لتصنيع الحموض الدهنية أوميغا-3، بل يتم الحصول عليها من الغذاء، لذلك فإن الوارد الغذائي منها ضروري جداً، يعتبر السمك (السلمون والتونا)، زيت السمك والنباتات (الخضروات الورقية، البقوليات، والمكسرات) هي المصدر الاساسي للأوميغا-3 بحسب National Health Interview Survy 2012.[11-303]

إن الحموض الدسمة أوميغا-3 النباتية غنية بحمض دهني أوميغا-3 يسمى حمض ألفا لينولينيك، والذي يعتبر طليعة استقلابية للحموض الدهنية أوميغا-3 الموجودة في الأسماك وزيوت السمك (إيكوسابنتاينويك، دوكوسابنتاينويك ودوكوساهيكسانويك)[12-305] .

تعتبر الوسائط الدهنية المشتقة من الأوميغا-3 جزيئات مضادة للالتهاب، وتلعب دوراً كبيراً في تراجع الحالة الالتهابية لأنها تنافس حمض الآراشيدونيك على مستقبلاته [13]، وتلعب الحموض الدسمة أوميغا-3 دوراً في علاج الحالات الأليرجائية والأكزيمائية [14-15]، وتخفف من أعراض متلازمة العين الجافة [16]، وتقلل من خسارة الماء عبر الطبقة المتقرنة في البشرة وبالتالي تقلل من جفاف الجلد [17].

## 2-هدف البحث: Objective

تقييم الآثار الجانبية للمعالجة بالإيزوتريتينوئين بالمقارنة مع الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3 في العد المتوسط والشديد.

## 3-السؤال البحثي:The Research Question

ما هو مدى فعالية وأمان الأوميغا-3 في تخفيف الآثار الجانبية للإيزوتريتينوئين المستخدم في علاج العد الشائع المتوسط والشديد.

## 4- الفرضية البحثية:The Research Hypothesis

**فرضية العدم:** لا يعتبر الأوميغا-3 فعالاً في تخفيف الآثار الجانبية للإيزوتريتينوئين المستخدم في علاج العد الشائع المتوسط والشديد.

**الفرضية البديلة:** يعتبر الأوميغا-3 فعالاً في تخفيف الآثار الجانبية للإيزوتريتينوئين المستخدم في علاج العد الشائع المتوسط والشديد، أي يوجد فروق هامة إحصائيا.

## 5- أهمية البحث: Impotance of This Research

البحث عن الخيار العلاجي الفعال والأفضل في تخفيف الآثار الجانبية للإيزوتريتينوئين المستخدم في علاج العد الشائع، بحيث يحقق فعالية عالية في السيطرة على المرض بأدنى حد من التأثيرات الجانبية، ويكون سهل الاستخدام، وقليل التكلفة.

## 6- محدوديات البحث: Limitations of This Research

1- صغر حجم العينة.

2- قصر مدة الدراسة.

3- استخدام جرعة 0.5 ملغ/كغ فقط عند جميع المرضى.

# الجزء الأول: أدبيات البحث

## الفصل الأول: العدّ الشّائع

### 1-الوبائياتُ Epidemiology:

يشكل العد الشائع عالميا حوالي 0.3% من الأمراض عامة و16% من الأمراض الجلدية [18]، وبلغت نسبة انتشاره العالمية لدى جميع الأعمار 9.4% [1]، مع ذروة حدوث خلال فترة المراهقة حيث يمكن أن يشخص لدى 80% من المراهقين [19]. وقد كانت ذروة انتشاره في جميع المجموعات العرقية بأعمار بين 15-20 سنة [20,22].

أما بالنسبة لمعدل انتشار العد لدى البالغين فقد سجلت دراسة أجريت في ألمانيا تطور العد لدى 64% من البالغين ممن هم في العشرينيات من عمرهم ولدى 43% من البالغين ممن هم في الثلاثينيات من عمرهم [23].

وفي دراسة أخرى لتقييم انتشار العد في الولايات المتحدة كانت نسبة انتشار العد خلال فترة المراهقة أعلى لدى الذكور، بينما كانت هذه النسبة بعد فترة المراهقة أعلى لدى الإناث. وقد تم تسجيل تطور العد لدى 51% من النساء و43% من الرجال في العشرينيات من عمرهم، وكذلك لدى 35% من النساء و20% من الرجال في الثلاثينيات من عمرهم، أما بعد عمر الخمسين فقد سجل العد نسبة تطور 15% لدى النساء و7% لدى الرجال [24].

اعتبر العد سابقا مرضا عابرا خلال فترة المراهقة، لكنه يتظاهر حاليا بشكل أبكر ويستمر فترة أطول [19,25]. وتم ربط التطور المبكر للعد مع البدايات المبكرة للبلوغ والتي قد تتعلق بالنظام الغذائي والبدانة وعوامل أخرى لها علاقة بنمط الحياة. كما بينت الدراسات أن العد يبدأ بسن أصغر لدى الإناث بالمقارنة مع الذكور، ويتوافق ذلك مع الحدوث المبكر للبلوغ عند الإناث [28,29].

يمكن أن يشخص العد الزؤاني لدى بعض الأطفال قبل العلامات الأخرى الصريحة للبلوغ، ويتوافق هذا مع الآلية الإمراضية للعد حيث تكون زيادة إنتاج الهرمون الكظري Dehedroepiandrosterone (DHEA)ببداية البلوغ هي المحفز لإنتاج الزهم من قبل الجريبات الشعرية الحساسة للأندروجين لدى الذكور والإناث [21,30].

يعتبر البلوغ المبكر لدى الإناث عامل خطر لحدوث المتلازمة الاستقلابية ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (PCOs) والمقاومة على الأنسولين [31]. كما يمكن أن يكون العد الزؤاني مؤشرا لحدوث عد شديد فيما بعد [29].

يميل العد الشائع لأن يكون أكثر شدة لدى الذكور مقارنة بالإناث، وقد بينت العديد من الدراسات أن العد الكيسي العقيدي أكثر شيوعا لدى الذكور البيض بالمقارنة مع الذكور السود [32,33]. ولوحظ أيضا أن العد يكون أكثر شدة عند ذوي النمط الصبغي XYY [34].

ويبدو أن شدة العدّ أمر عائلي، حيث يصل معدل وقوع العد المتوسط إلى الشديد عند طلاب المرحلة الثانوية إلى 19% ممن لديهم قصة عائلية للعد، و9.8% عند أولئك الذين ليس لديهم قصة عائلية للعدّ [35].

وقد تمّ تسجيل وجود قصة عائلية لدى 62–78 % من مرضى العدّ، ويميل العد لدى هؤلاء المرضى لإصابة الجذع والتّندب بالإضافة لإصابة الذكور بنسبة أعلى [36,37].

## 2- العوامل المؤهبة Predisposing factors:

### 2-1-العوامل الوراثية Genetic factors:

تعتبر القصة العائلية عامر خطر لتطور العد، حيث بينت الدراسات أن خطر الإصابة لدى أقارب الدرجة الأولى للمريض المصاب بالعد أعلى بحوالي أربع مرات بالمقارنة مع الأشخاص غير المصابين [38–39]، كما تبين أن معدل التوافق بين التوائم المتماثلة كان عاليا جدا من حيث امتداد العد وشدته ومعدل إفراز الزهم [40].

يعتبر عدد وحجم وفعالية الغدد الزهمية أمراً موروثاً، وترتبط عدة مورثات بالعد منها المرمزة لسبيل عامل النمو الورمي بيتا، والوسائط الالتهابية الاخرى، ومنظمات استقلاب الأندروجين [32,41,42].

يحدث العد بوقت أبكر لدى المرضى الذين لديهم قصة عائلية إيجابية، وبينت العديد من الدراسات وجود توافق بين العد المتوسط والشديد وبين القصة العائلية [43].

### 2-2-العوامل البيئية ونمط الحياة Enviromental factors and lifestyle:

#### 2-2-1- النظام الغذائي Diet:

هناك جدل كبير حول دور النظام الغذائي في تطور العد [44]. وقد بينت الدراسات أن تناول الحليب يترافق مع زيادة انتشار وشدة العد، ولوحظ تفاقم العد باستخدام المتممات الغذائية البروتينية لكمال الأجسام، وثقت دراسات مستقبلية وجود علاقة بين الحمية عالية السكر وتطور العد [44,47].

بينما تبين أن تناول السمك يمكن أن يقلل خطر الإصابة بالعد وشدته، كما هو الحال بالنسبة للنظام الغذائي الغني بالخضار والفواكه. وربما تعزى هذه التأثيرات الوقائية إلى الحموض الدسمة أوميغا-3 الموجودة بالسمك، والمحتوى العالي من الألياف بالخضار والفواكه، حيث تبين أنها تنقص مستويات عامل النمو الشبيه بالأنسولين Insuline-Like Growth Factor (IGF1)، وبالتالي تخفض خطورة حدوث العد [44,48,49].

### 2-2-2- مشعر كتلة الجسم Body mass index:

إن ارتفاع مشعر كتلة الجسم في مرحلة المراهقة يزيد خطر الإصابة بالعد وشدته [50]. وقد بينت الدراسات زيادة انتشار العد لدى الأشخاص البدينين، حيث يكون لديهم ارتفاع بمستويات سكر الدم وزيادة بمستويات الاندروجين مما يحفز إنتاج الزهم وبالتالي تشكل العدّ [51].

### 2-2-3- التدخين Smoking:

توجد أدلة متباينة حول تأثير التدخين على انتشار العد، حيث لم يكن له أي تأثير أو تأثير ضئيل على ظهور العد أو شدته عند المراهقين وصغار البالغين، بينما يمكن أن يؤهب لحدوث عد زؤاني عند النساء البالغات المدخنات باستمرار [3,48,52].

قد يكون للتدخين دورا في الوقاية من العد الالتهابي، وقد يعود ذلك إلى تأثير النيكوتين [53].

### 2-2-4- الدورة الطمثية Menstrual cycle:

لوحظ تفاقم العد لدى 70% من النساء قبل الدورة الطمثية بيومين إلى سبعة ايام، وتلعب التبدلات الهرمونية دورا مهماً في ذلك حيث تبين أن اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الاستروجين عن الطبيعي مما يؤدي إلى زيادة بمستويات الأندروجين [54,55].

### 2-2-5- الشدة النفسية Stress:

أظهرت العديد من الدراسات تفاقم العد نتيجة لشدة نفسية، حيث أنها تحفز إفراز الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر Corticotropin Releasing Hormone (CRH) وارتفاع مستويات الكورتيزول والاندروجين مما يحرض زيادة الإفراز الزهمي وبالتالي اشتداد العد. ويقترح أن الشدة النفسية تحث على إفراز ببتيدات عصبية تنشط العمليات الالتهابية بالجلد [59-61].

### 2-2-6- الحمل والإرضاع Pregnancy and Lactation:

غالبا ما يتحسن العد في بداية الحمل ولكنه يسوء في الثلث الثالث من الحمل بسبب زيادة إنتاج الأندروجينات، بينما قد يسوء العد خلال فترة الإرضاع ويعود ذلك إلى زيادة إفراز هرمون البرولاكتين الذي يساهم بدوره في زيادة إفراز الزهم [57,58].

### 2-2-7- الأشعة فوق البنفسجية Ultra Violet Radiation:

لاحظت العديد من الدراسات تحسن العد في فصل الصيف وتفاقمه في فصل الشتاء، وقد يعود ذلك إلى تأثير أشعة الشمس القاتلة للجراثيم [62,63].

### 2-2-8- عوامل أخرى:

- تساهم مواد التجميل والعناية بالبشرة في تفاقم العد [64].
- إن الانسداد الميكانيكي الناجم عن عصائب الراس ورفادات الكتف وحقائب الظهر يساهم في تفاقم العد [65].
- بعض الأدوية تحرض العد: مثل الستيروئيدات، الليثيوم، اليود، مضادات الاختلاج [66].
- لوحظ أن انخفاض وزن الولادة يرتبط بالعد المترافق مع المقاومة على الأنسولين والمظاهر الأخرى لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات [67].
- تساهم الرطوبة ودرجات الحرارة العالية في تفاقم العد [3,68].

## 3- الآلية الإمراضية Pathogenesis:

إن العد الشائع مرض التهابي متعدد الأسباب يصيب الوحدة الجريبيّة الزّهمية، وينتج عن تداخل العديد من العوامل بإمراضيته [69].

وقد تم تحديد أربعة عناصر أساسية بالآلية الإمراضية للعد وهي [42]:

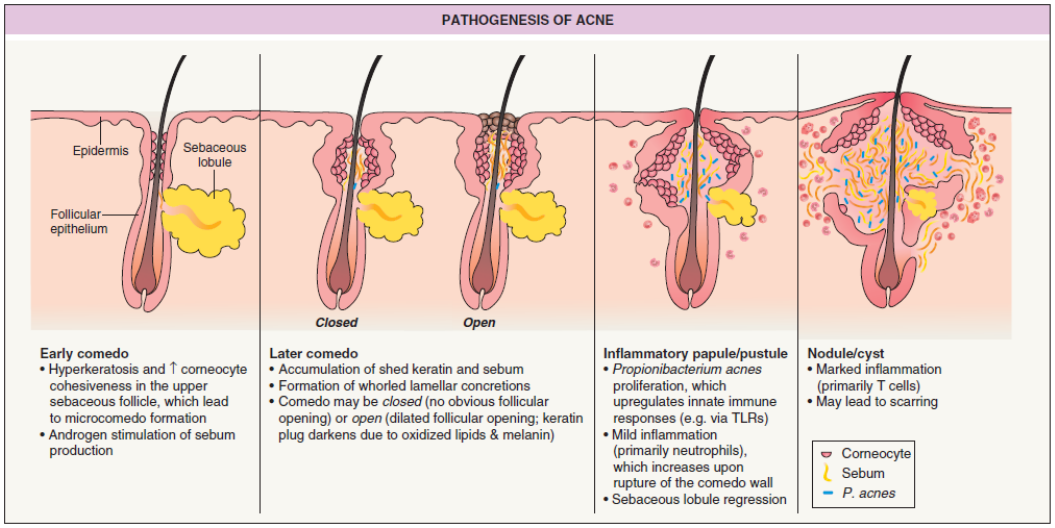
(1) فرط التقرّن الجريبيّ.

(2) زيادة إنتاج الزهم.

(3) دور جرثومة البروبيونية العدية.

(4) الالتهاب.

وتكون هذه العوامل مرتبطة ببعضها وتخضع لتأثير هرموني ومناعي مشترك، الشكل رقم (1) [8].




الشكل رقم (1): الآلية الإمراضيَة للعدَ الشائع.[8]

## 3-1- فرط التقرن الجريبي Follicular Hyperkeratinization:

ينتج عن فرط التقرن الجريبي تشكل الزؤانات المجهرية التي تعد طليعة للآفات العدية الواضحة سريرياً [8].

تبدأ التبدلات الأولية لتشكل الزؤانات المجهرية على مستوى القسم العلوي من الجريب السفلي (وتحديدا القسم السفلي من القمع)، حيث يحدث فرط تقرن للخلايا الكيراتينية وزيادة التصاقها مما يؤدي إلى انسداد فوهة الجريب الشعري وبالتالي تراكم الكيراتين والزهم والجراثيم، الأمر الذي بدوره يسبب توسع القسم العلوي من الجريب وتشكل الزؤانات المجهرية [70].

لم يحدد بالضبط العامل البدئي المحرض لتشكل الزؤانات، لكن تم اقتراح العديد من العوامل المساهمة في حدوث فرط التقرن الجريبي والتي تتضمن النقص الموضعي لحمض اللينوليك Linoleic Acid

وزيادة فعالية الإنترلوكين-1 interleukin-1 (IL-1) بالإضافة لتأثير الأندروجين وجراثيم البروبيونية العدية [71].

يعتبر حمض اللينوليك Linoleic Acid من الحموض الدسمة الاساسية الموجودة بالجلد وهو يعمل على تنظيم تكاثر الخلايا الكيراتينية الجريبية، لكن المستويات المنخفضة منه تحث على حدوث فرط تكاثر بالخلايا الكيراتينية الجريبية، وإنتاج السيتوكينات الالتهابية ولذلك يعتبر ذا صلة وثيقة بالإمراضية. حيث تبين أن الأفراد المصابين بالعد لديهم مستويات منخفضة من حمض اللينوليك بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، وتتعدل هذه المستويات بعد العلاج الناجح بالإيزوتريتينوئين أو بمضادات الأندروجين [72].

تبين أيضاً أنّ للسيتوكينات المفرزة من قبل الخلايا الكيراتينية دورا مهماً في تشكل الزؤانات المجهرية [73]، حيث تزيد فعالية IL-1a حول الجريبات المصابة لدى مرضى العدّ وتحفّز فرط تكاثر الخلايا الكيراتينية الجريبية، وبالتالي هذا يدعم فكرة أنَّ الأحداث الالتهابية تسبق حدوث فرط التقرن الجريبي وأنها من الأسباب المحتملة لحدوثه [74].

يحثِ IL-1a المُفرَز من قبل الخلايا الكيراتينية أرومات الليف لإفراز عامل نمو الخلية الليفيّة Fibroblast growth factor receptor (FGFR)-2 الذي ينبه تكاثر الخلايا الكيراتينية المتواسطة بمستقبل FGFR2. بينما تثبط مناهضات مستقبل IL-1a تشكل الزّؤانات المجهريّة [76].

كما أن للأندروجينات دوراً مهماً في تشكل الزّؤانات, حيث تزايدت الأدلة مؤخراً على وجود علاقة بين أعداد الزّؤانات ومستويات dehydroepiandrosterone (DHEAS) بالعدّ الباكر لدى الأشخاص قبل سن البلوغ[73], وأظهرت الدراسات زيادة فعالية أنزيم 5-a-reductase بالخلايا الكيراتينية بالقسم العلوي من الجريب بالمقارنة مع الخلايا الكيراتينية البشروية وهذا يدعم أن فرضية زيادة الإنتاج الجريبي لهرمون dihydrotestosterone (DHT) يساهم بفرط التقرن المشاهد بهذه المنطقة من الجريب, إضافة لذلك فإن مضادات الأندروجين تفيد بإنقاص الزّؤانات[77].

### 3-2-التأثير الهرموني على إنتاج الزهم وتركيبه

### Hormonal Influences on Sebum Production and Composition:

يعتبر فرط الإفراز الزهمي واحداً من العوامل الأساسية في إمراضية العد [78].

يتكون الزهم بشكل أساسي من شحوم ثلاثية بالإضافة إلى سكوالين واسترات شمعية وكولسترول حر واسترات الكوالسترول وحموض دسمة حرة [79].

يتشابه التركيب الإجمالي للزهم عند الأشخاص الطبيعيين والمصابين بالعدّ، ولكن الأشخاص المصابين بالعدّ لديهم معدل إفراز أعلى للزّهم مع ميله لاحتواء مستويات أعلى من الحموض الدسمة غير المشبعة مثل السّكوالين Squalene ومستويات أقل من حمض اللينوليك Lenoleic Acid, كما تبين أنَّ معدل إفراز الزهم لدى مرضى العدّ يتناسب مع شدة المظاهر السريرية [80,81].

تلعب الشحوم الثلاثية الموجودة بالزهم دوراً هاماً بآلية العدّ، حيث تتفكك إلى حموض دسمة حرة بواسطة جراثيم البروبيونية العدّيّة الموجودة بالوحدة الجريبية الزهمية، وتحرض هذه الحموض الدسمة الحرّة بدورها تجمع واستعمار جراثيم البروبيونية العدّيّة وحدوث الالتهاب [58].

يتم التحكم بفعالية الغدد الدهنية بشكل اساسي بواسطة الأندروجينات، والتي تحث على تكاثر وتمايز الغدد الزهمية وتحفيز إفراز الزهم. بينت إحدى الدراسات أن مستويات الأندروجين في المصل أعلى لدى المصابين بالعد بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، رغم أنها كانت ضمن المجال الطبيعي لدى المجموعتين [83].

تنتج معظم الأندروجينات الجوالة في الدوران من الأقناد وغدة الكظر، كما يتم إنتاجها محليا من الوحدة الجريبية الزهمية تحت تأثير الهرمون الكظري DHEAS عبر تأثير أنزيمات استقلاب الأندروجين مثل أنزيم 3β–hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) وأنزيم 17β–HSD بالإضافة لأنزيم 5–α–reductase. [84]

تنظم الأندروجينات عمل الغدة الزهمية عبر الارتباط مع مستقبلات الاندروجين النووية، وتكون هذه المستقبلات حساسة للتستوستيرون وDHT. ويملك DHT ألفة أكبر بخمس إلى عشر مرات من التستوستيرون تجاه مستقبلات الاندروجين، لذلك هو الاندروجين الرئيسي في عملية إنتاج الزهم [85].

يبدأ تأثير الاندروجين على الغدة الزهمية أثناء فترة الوليد، فمنذ الولادة وحتى عمر 6–12 شهراً يكون لدى الرضع الذكور مستوى عال من الهرمون الملوتن LH والذي يحرض الخصية على إنتاج التستوستيرون. كما يظهر الرضع الذكور والإناث مستويات مرتفعة من DHEAS,DHEA بسبب وجود منطقة جنينية ضخمة منتجة للأندروجين في غدة الكظر والتي تتراجع خلال السنة الأولى من الحياة [8].

يتناقص الإنتاج الخصيوي والكظري للأندروجين بعد السنة الأولى من الحياة ويبقى بمستوياته الدنيا حتى حدوث البلوغ الكظري andrenarche والذي يكون بشكل نموذجي بعمر 7–8 سنوات. ومع بداية

حدوث البلوغ الكظري andrenarche تبدأ مستويات DHEAS الجوالة في الدوران بالارتفاع يسبب انتاجه من الغدة الكظرية، ويشكل هذا الهرمون طليعة لاصطناع أندروجينات أكثر قوة ضمن الغدة الزهمية، ويترافق ارتفاع مستوياته بالمصل مع زيادة إنتاج الزهم والتطور البدئي للعدّ الزؤاني [86].

إن دور الاستروجين في تعديل إنتاج الزهم غير محدد، وتتضمن الآليات التي يعمل بها الاستروجين [87]: 1-معاكسة عمل الأندروجين ضمن الغدة الزهمية بشكل مباشر، 2- تثبيط إنتاج الأندروجينات من قبل الأقناد عبر آلية التلقيم الراجع السلبي بسبب تثبيط إفراز موجهات الغدد التناسلية من قبل النخامى، 3- تنظيم الجينات الكابحة لنمو الغدة الزهمية وإنتاج الليبيدات.

وقد بينت إحدى الدراسات أن مستويات الاستروجين بالمصل لدى مرضى العدّ كانت منخفضة بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. كما يمكن أن يتفاقم العد عندما ينخفض مستوى الاستروجين لدى المرأة كما يحدث قبل بداية الدورة الشهرية [84].

وتبين أن إعطاء الاستروجين جهازياً بكمية كافية ينقص إنتاج الزهم. ويستجيب العدّ عادة للعلاج بجرعات منخفضة من مانعات الحمل الفموية الحاوية على 20-50 مكغ من الايثينيل استراديول أو الشكل المؤستر منه لأن كبح الإباضة بحد ذاته يثبط إنتاج الأندروجين المبيضي [8].

أما بالنسبة لتأثير البروجستيرون على الغدد الزهمية فهو محط جدل، لكن تبين أن مستويات البروجستيرون بالمصل لدى مرضى العد أعلى بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. كما أن إعطاء البروجستيرون جهازياً يمكن أن يسبب العدّ وعندما أعطي لنساء كبيرات بالسن أدى لزيادة إفراز الزهم لديهم [84].

كما يلعب الهرمون المفرز لموجهة الكظر (CRH) دوراً في إفراز الزهم حيث أن له مستقبلات على عدد كبير من الخلايا بما فيها الغدد الزهمية، ويزداد استجابة للتوتر [60].

وقد تبين أيضاً وجود علاقة بين مستويات العامل الشبيه بالأنسولين IGF1 بالمصل وإفراز الزهم، حيث يقوم بتحفيز أنزيم 5-α-reductase واصطناع الأندروجين من الكظر والأقناد بالإضافة إلى أنه يحفز تكاثر الخلايا الزهمية وإفراز الزهم [84].

ترتفع مستويات IGF1 خلال فترة البلوغ نتيجة إفراز هرمون النمو، ولوحظ أن أعلى معدل حدوث للعدّ يحدث عندما تصل مستويات IGF1 بالمصل للذروة، كما بينت إحدى الدراسات أن النساء البالغات المصابات بالعدّ كان لديهم مستويات عالية من IGF1 بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين [90].

وبالنسبة لهرمون الأنسولين فهو يزيد أيضاً إنتاج الزهم من الغدد الزهمية، حيث يحث على إفراز IGF1 الكبدي ويضخم كلا الهرمونين التأثير التحفيزي لهرمون النمو GH على الخلايا الزهمية [89]، كما تزيد المقاومة على الأنسولين مشعر الأندروجين الحر وذلك بسبب نقصان مستويات الغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسية. ويدعم دور الأنسولين في تطور العدّ الانتشار العالي للعدّ لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات التي تترافق مع المقاومة على الأنسولين وفرط الأندروجين [84].

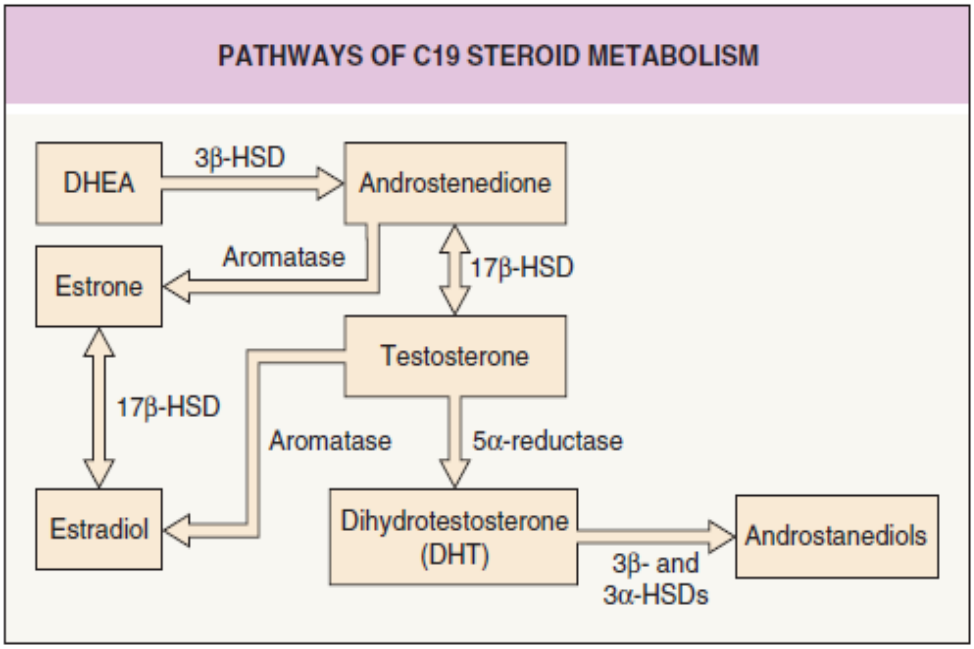
كما حددت الأبحاث الجزيئية الحديثة ثلاثة مستقبلات على سطح الغدة الزهمية تفعل بواسطة مواد من القوت اليومي وتساهم بتنظيم عملية إنتاج الزهم [91]، وتشمل:

1- مستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF1 والذي يتحرض بواسطة السكر [92].

2- مستقبلات تفعيل تكاثر الجسيم البيروكسي والتي تتحرض بواسطة الحموض الدسمة الحرة والكوليسترول [93].

4- مستقبل الليبتين والذي يتحرض بالدسم، حيث يفرز الليبتين من الخلايا الشحمية وهو مسؤول عن تصنع القطيرات الشحمية ضمن الغدة الزهمية، وتبين حديثا أنه يحرض إفراز الأنزيمات والسيتوكينات قبل الالتهابية IL-8 IL-6 [94].

الشكل رقم (2): سبيل استقلاب الستيروئيدات[8] .



## 3-3- جراثيم البروبيونية العدية والاستجابة المناعية

## :Probionibacterium acnes and The Immune Response

تعتبر جراثيم البروبيونية العدية من العناصر الأساسية بإمراضية العد، وهي عصيات إيجابية الغرام لاهوائية أو أليفة للوسط قليل الهواء، كما تعد الجرثوم المسيطر بمناطق الجلد الزهمي لدى الإنسان وتتوضع عميقا ضمن الوحدة الجريبية الزهمية، بالإضافة إلى أنها تنتج البورفيرينات وخاصة الكوبروبورفيرين من النمط الثالث والذي يتألق بمصباح وود [8].

بينت الدراسات زيادة عدد جراثيم البروبيونية العدية على جلد الوجه لدى المرضى المصابين بالعد بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، لكن لا توجد علاقة بين كثافة هذه الجراثيم وشدة العد سريريا [95,96].

وقد لوحظ أن أنماط ريبوزومية معينة (Ribotype) (النمط ٤ و٥) تتواجد بشكل أكثر تواتراً عند المرضى المصابين بالعد، مما يقترح أن هذه السلالات إما أن تكون أكثر قدرة على إحداث العد أو أنها متكيفة بشكل أفضل للعيش في بيئة العد [97].

تلعب البروبيونية العدية دوراً هاماً بالآلية الإمراضية للعد الشائع عبر تحريض استجابة التهابية لدى المضيف بآليات متنوعة، حيث يحتوي جدارها الخلوي على مستضد من الكربوهيدرات يحرض تشكل الأضداد الأمر الذي يحرض استجابة التهابية عن طريق تفعيل المتممة، كما يمكن للبروبيونية العدية تحريض استجابة التهابية عن طريق تحريض رد فعل مفرط الحساسية من النمط المتأخر، بالإضافة لكونها تنتج بروتينات خارج خلوية مثل الليباز والبروتياز والهيالورونيداز وعوامل جذب كيماوية وأنزيمات مما يساهم في تمزق الزؤان وتحريض الخلايا الالتهابية والخلايا الكيراتينية لإنتاج الوسائط قبل الالتهابية والجذور الأوكسيجينية الحرّة[95,98].

كما أن للتفاعلات بين البروبيونية العدية والمناعة الفطرية بالجلد دورا في إمراضية العد، ويتم ذلك عن طريق Toll Like Receptor (TLRs) أهم نمط بإمراضية العد حيث يتعرف على الليبوبروتين والببتيدوغليكان بالإضافة إلى CAMP1المنتج من قبل السلالات الالتهابية لجراثيم البروبيونية العدية، وقد وجدت TLR2 على سطح البالعات الكبيرة المحيطة بالجريبات كما تبين أن البروبيونية العدية تزيد التعبير عن TLR2 TLR4، على سطح الخلايا الكيراتينية [3,99,100].

تقوم البروبيونية العدية بتفعيل TLR2 على سطح الوحيدات والعدلات مما يؤدي إلى إطلاق الوسائط ما قبل الالتهابية مثل TNFa،IL-12 ،IL-1a ،IL-8 ويؤدي بدوره إلى جذب العدلات وإطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وبالتالي تحطم الظهارة الجريبية، بينما يحرض IL-12 استجابة TH1 [8-101-102].

وقد بينت الدراسات أن البروبيونية العدية تحرض استجابة TH17 في الآفات العدية، مما يقترح أهداف علاجية مستقبلية تستهدف سبيل TH17 [103].

تمتلك الحموض الدسمة الحرة الموجودة بالزهم خصائص مضادة للجراثيم بشكل مباشر، بالإضافة إلى أنها تحفز التعبير عن الببتيدات المضادة للجراثيم مثل Human B defensing (HBD)-2 بالخلايا الزهمية مما يساهم بتعزيز القدرة الدفاعية المناعية الفطرية ضد البروبيونية العدية [104].

## 3-4- الالتهاب في العد Inflammation in Acne:

بينت الدراسات ان الالتهاب يحدث بمرحلة باكرة من تشكل العد، حيث لوحظ زيادة عدد الخلايا التائية CD4+ وارتفاع مستويات IL-1 بالمناطق حول الجريبية قبل عملية فرط التقرن الجريبي [74].

ينجم عن تمزق الجريب المصاب بالعد طرح الكيراتين والزهم والجراثيم والحطام الخلوي إلى الأدمة المحيطة مما يؤدي إلى زيادة الالتهاب بشكل عام [8].

يساعد نمط الاستجابة الالتهابية بتحديد نوع الآفة المشاهد سريريا، فعندما تسيطر العدلات (نموذجيا في الآفات الباكرة) يحدث التقيح وتتشكل البثرات، حيث تحرض العدلات الاستجابة الالتهابية عبر إطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وتحرير الجذور الأوكسجينية الحرة. بينما يؤدي تدفق اللمفاويات (بشكل رئيسي التائية المساعدة) والخلايا العرطلة نمط جسم أجنبي والعدلات إلى تشكل الحطاطات والعقيدات والكيسات [106,105].

كما يلعب نمط الاستجابة الالتهابية دورا في تطور التندب، حيث أن الالتهاب المبكر غير النوعي يؤدي إلى تندب أقل مقارنة مع الاستجابة الالتهابية النوعية المتأخرة [107].

## 4- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation:

يبدأ تشكل الآفات العدية بشكل تدريجي حول البلوغ لدى معظم المرضى، لذلك يجب أخذ قصة سريرية مفصلة من المرضى الذين يصفون بداية مفاجئة للعد للكشف عن المسببات الأساسية مثل الأدوية أو وجود ورم مفرز للأندروجين [70].

يتوزع العد بشكل أساسي في أماكن توزع الغدد الزهمية المتطورة حيث يصاب الوجه بشكل رئيسي وبدرجة أقل الصدر والكتفين. يقسم العد اعتمادا على المظهر السريري إلى آفات التهابية وآفات غير التهابية [108].

الصورة رقم (1): زؤان مفتوح.[70]

تعتبر الآفات غير الالتهابية أبكر الآفات العدية وتتضمن الزؤانات المفتوحة والتي تعرف بالرؤوس السوداء والزؤانات المغلقة والتي تعرف بالرؤوس البيضاء. تتظاهر الزؤانات المفتوحة على شكل آفات مسطحة أو مرتفعة قليلا عن سطح الجلد ذات فوهة جريبية متوسعة مليئة بلب أسود من اللبيد والكيراتين كما توضح الصورة (1)، ويعود سبب هذا اللون الداكن إلى ترسب الميلانين وأكسدة الدسم، وتتوضع غالبا بمركز الوجه ويشير الظهور الباكر إلى الإنذار السيء للعد [8].

بينما تتظاهر الزؤانات المغلقة على شكل حطاطات صغيرة بقطر 1 ملم تقريبا وتكون مرتفعة قليلا عن سطح الجلد ذات لون أبيض كريمي وليس لها فوهة جريبية متوسعة الصورة (2)، يساعد تمطيط الجلد مع الإضاءة الجيدة على رؤية هذه الآفات [8].

الصورة رقم (2): زؤان مغلق.[70]

تتكون الآفات الالتهابية من حطاطات حمامية صغيرة إلى بثرات وعقيدات كبيرة متموجة تبعا لامتداد وتوضع الارتشاح الالتهابي بالأدمة [70].

يتراوح قطر الحطاطات الحمامية ما بين 1–5 ملم، وتميل البثرات لأن تكون متساوية الحجم وهي تحوي على مادة قيحية بيضاء الصورة (3). تتشكل العقيدات مع تقدم الآفات في الشدة وتصبح ضخمة وجاسئة وممضة بشكل ملحوظ الصورة (4)، بينما تكون الكيسات العدية الكاذبة أعمق ومليئة بمزيج من القيح وسائل مصلي مدمى، تلتحم هذه الآفات مع بعضها لتشكل لويحات ضخمة ملتهبة والتي من الممكن أن تكون تحوي مسارات لجيوب نازّة. [8]

تعتبر الحكة عرضاً نادرً للعد وربما ترتبط بإفراز مركبات شبيهة بالهيستامين من جراثيم البروبيونية العدية [3].

تمثل اللطخات الالتهابية الآفات المتراجعة وتساهم بالمظهر الالتهابي المشاهد بالعد الصورة (5). ويشاهد فرط التصبغ التالي للعد بشكل أشيع لدى المرضى أصحاب الجلد الغامق الصورة (6). وغالبا ما تستمر الحمامى وفرط التصبغ التالي بعد شفاء العد وتكون مزعجة للمريض من الناحية الجمالية، وعلى الرّغم من أنّ التّبدلات التّصبغيّة تتراجع عادة خلال عدة أشهر في حال السيطرة على العد إلا أنها يمكن

أن تكون دائمة في بعض الأحيان [3].

الصورة رقم (3): عدَ حطاطي بثريَ [8]

الصورة رقم (4): عد عقيدي شديد. [8]

الصورة رقم (5): اللطخات الالتهابية التي تساهم بالحمامى المشاهدة بالعد. [3]

الصورة رقم (6): فرط التصّبغ التالي للالتهاب بعد شفاء آفات العد. [8]

يعتبر التندب من الأمور الشائعة بعد العد الصورة (7)، ويعتبر العلاج الباكر للعد ضرورياً للوقاية من حدوث التندب والتشوهات الناجمة عنه [8].

يقسم التندب التالي للعد إلى قسمين، ندبات ضمورية وندبات ضخامية، وتصنف الندبات الضمورية حسب حجمها إلى ثلاثة أنواع أساسية [111]:

1- ندبات معول الثلج (Ice pick Scars): ندبات ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على السطح، ويبلغ قياس قطرها عادة أقل من 2 ملم.

2- ندبات العربة والصندوق (Boxcar Scars): هي ندبات عريضة ذات حواف محددة جيداً ولها نفس العرض في العمق والسطح، ويقيس قطرها بين 1.5-4 ملم.

3- الندبات المتموجة (Rolling Scars): هي ندبات قليلة العمق وعريضة ويكون قياس قطرها غالبا أكبر من 4-5 ملم، كما تأخذ مظهرا متموجا.

كذلك من الممكن أن تتشكل جدرات أو ندبات ضخامية، حيث تمتد الجدرات خارج منطقة الالتهاب الأصلية وتكون أشيع على الجذع بينما تكون الندبات الضخامية محدودة بمنطقة الالتهاب [112,3].

الصورة رقم (7): التندب التالي للعد الشائع.[8] .

## 5- أنواع العد Acne Variants:

### 5-1- عدّ الوليد Neonatal Acne:

ويعرف بالبثار الرأسي عند الوليد neonatal cephalic pustulosis.

يحدث عند أكثر من 20% من الولدان الأصحاء، وعادة ما يظهر بعمر أسبوعين تقريبا ويتراجع بشكل عفوي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العمر. يتظاهر سريريا على شكل حطاطات وبثرات صغيرة دون تشكل الزؤانات، ويصيب بشكل رئيسي الخدين والجبهة والأجفان والذقن كما يمكن أن يصيب العنق وأعلى الجذع الصورة (8). [8]

يعتقد أن الملاسيزية الفرفرية (furfura, sympodialis) تلعب دورا هاما بالآلية الإمراضية ويدعم ذلك الاستجابة السريرية على الإيميدازولات الموضعية (كريم كيتوكونازول 2%)، كما يعتقد أن زيادة إفراز الزهم يلعب دورا بالآلية الإمراضية أيضا [113].

الصورة رقم (8): عد الوليد. حطاطات وبثرات على الجبهة والخدّين عند وليد بعمر 3 أسابيع. [8]

## 5-2- عد الرضيع Infantile Acne:

يتظاهر بعمر 2-12 شهراً [114]، ويكون الزؤان هو المسيطر على الصورة السريرية الصورة (9)، كما تظهر أحيانا عقيدات قيحية عميقة ويمكن ان تتطور ندوب نقطية عند نصف المرضى تقريبا [115]. يعود سبب حدوثه إلى ارتفاع مستويات الأندروجين بهذه المرحلة من التطور، نتيجة ارتفاع الهرمون الملوتن الذي يحرض إنتاج التستوستيرون الخصيوي لدى الرضع الذكور خلال 6-12 شهراً من الحياة بالإضافة لارتفاع DHEA الكظري لدى الرضع من الجنسين، ثم بعد ذلك تنخفض مستويات الأندروجين بعد السنة لحين حدوث البلوغ الكظري adrenarche. وينصح بتقييم علامات فرط الأندروجين أو البلوغ المبكر أو اضطرابات النمو عند هؤلاء الرضع [8]. يتراجع عد الرضع عادة خلال 6-18 شهراً، ويبقى كامنا حتى مرحلة البلوغ مع خطورة تطور عد شديد بعمر المراهقة [114].

تعتبر الريتينوئيدات الموضعية وبنزويل البيروكسيد الخط الأول للعلاج، كما يمكن أن تفيد الصادات الموضعية (مثل الإيزيثرومايسين والأريثرومايسين) في حال وجود مركب التهابي، ويلزم أحيانا إعطاء الإيزوتريتينوئين من أجل الحالات المعندة أو بحال وجود آفات عقيدية كيسية [114].

الصورة رقم (9): عد الرضيع. (A) زؤانات مفتوحة. (B) حطاطات وبثرات.[8]

### 5-3- عد منتصف الطفولة Mid-childhood Acne:

يتظاهر من السنة الأولى وحتى السابعة من العمر [114]، ويعتبر تطور العد غير شائع بهذه الفترة من العمر لأن إنتاج الأندروجين يكون كامنا خلالها، لذلك يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار إمكانية وجود ورم مفرز للأندروجين. كما يجب أخذ قصة سريرية مفصلة وإجراء فحص سريري شامل لتقييم علامات فرط الاندروجين، وعند وجود أي اضطراب يجب إجراء تقييم غدي كامل [117].

وبالنسبة لعلاج عد منتصف الطفولة فهو مشابه لعلاج عد الرضيع [8].

### 5-4- عد ما قبل سن المراهقة Preadolescent Acne:

يتطور العد بشكل شائع لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم ما بين 7-8 سنوات إلى 11 سنة، ويظهر غالبا قبل العلامات الأخرى للبلوغ [114].

يميل العد في هذه المرحلة ليكون زؤاني من الدرجة الأولى ويفضل الجبهة ومنتصف الوجه، وعندما يكون شديداً بشكل غير اعتيادي أو مرافقا للعلامات الأخرى لفرط الاندروجين يجب نفي متلازمة المبيض متعدد الكيسات والاضطرابات الغدية الأخرى. والعلاج مشابه للعد عند المراهقين ولكن يجب تجنب التتراسكلينات بعمر أقل من 8 سنوات [8].

### 5-5- العد ما بعد سن المراهقة عند النساء post-adolescent Acne in women:

يعتبر العد الالتهابي بعد سن 25 عاماً أكثر شيوعا عند النساء، ويمكن أن يترافق مع مستويات مرتفعة من الشدة النفسية. يتظاهر على شكل خليط من الآفات الزؤانية والالتهابية، وتصاب منطقة الفك السفلي لدى 80% من النساء [119].

يعتبر اشتداد العد قبل فترة الطمث أمرا شائعا [120]، ولكن تعاني 20% فقط من النساء المصابات بالعد من عدم انتظام الدورة الطمثية ويكون لدى 30% من المجموعة الأخيرة العلامات الأخرى لفرط الاندروجين مثل الشعرانية والحاصة الأندروجينية. كما تم وصف شكل من العد عند البالغين يتظاهر على شكل آفات زؤانية ويرتبط بشكل كبير بالتدخين [121].

### 5-6- العد المكبّب Acne Conglobate:

يعتبر شكلاً نادراً وشديداً من العد العقيدي الكيسي، وهو أكثر شيوعاً لدى الذكور [3].

قد يكون ذا بدء حاد لكن دون وجود تظاهرات جهازيّة، يمكن أن يحدث في سياق عد حطاطي بثري أو يظهر كنكس لعد شائع هاجع منذ عدة سنوات. يكون ذا سير مزمن ومديد، ولايزال السبب الأساسي لحدوثه غير معروف ولكن هناك العديد من العوامل المؤهبة، منها الوراثة وعوامل بيئية مثل التعرض للهيدروكربونات العطرية أو ابتلاع الهالوجينات بالإضافة لعوامل محرضة أخرى مثل التستوستيرون أو سوء استخدام الستيروئيدات البنائية أو وجود ورم مفرز للأندروجين، وقد ذكرت حالات بعد سحب التستوستيرون [3-122].

يتظاهر بآفات زؤانية متعددة تكون غالبا على شكل مجموعات بالإضافة لحطاطات التهابية وبثرات وعقيدات مؤلمة وكيسات وخراجات متصلة وجيوب نازة، ويكون شفاء الآفات بطيئا ويترافق مع تندب مشوه حيث تعتبر الندبات الضمورية والضخامية من المظاهر الشائعة أيضا، ويتوضع نموذجيا على الجذع والأطراف العلوية ويمتد غالبا إلى الإليتين كما في الصورة رقم (10). [3]

يعد هذا النمط المعند جزءاً من رباعية الانسداد الجريبي والتي تشمل التهاب الهلل المسلخ للفروة والتهاب الغدد العرقية المقيح والكيسات الشعرية بالإضافة للعد المكبب [8].

وقد يحدث في سياق العديد من المتلازمات الوراثية مثل متلازمة (PAPA) التي تنتج عن طفرة في PSTPIP1، وتتضمن: 1-التهاب المفاصل القيحي العقيمsterile *P*yogenic *A*rthritis 2-تقيح الجلد المواتي *P*yoderma gangrenosum 3-العد المكبب *A*cne conglobate ، ومتلازمة (PAPASH) التي تصيب نفس الطفرة وتتظاهر سريريا على شكل: 1-التهاب المفاصل القيحي العقيم *p*yogenic *a*rthritis 2-تقيح الجلد المواتي *p*yoderma gangrenosum 3-العد المكبب *A*cne conglobate 4- التهاب الغدد العرقية المقيح *S*uppurative *H*idradenitis، لكن لم تعزل هذه الطفرة في متلازمة (PASH) التي تشمل: 1-تقيح الجلد المواتي *p*yoderma gangrenosum 2-العد المكبب *A*cne conglobate 3- التهاب الغدد العرقية المقيح *S*uppurative *H*idradenitis [126].

ويترافق العد المكبب أيضا مع متلازمة (SAPHO) التي تضمن: 1-التهاب الزليل *S*ynovitis 2-العد *A*cne 3- البثار *P*ustulosis 4- فرط تعظم *H*yperostosis 5- التهاب عظم *O*steitis [126].

يعتبر الإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة 0.5-1 ملغ/كغ/يوم لمدة 4-6 أشهر حجر الأساس في علاج العد المكبب بالمشاركة مع صاد فموي مثل الإريثرومايسين أو التريميثوبريم بالإضافة للستيروئيد

الجهازي مثل البريدنيزون بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم لمدة 2–4 أسابيع الذي له دور بالسيطرة على المركب الالتهابي ببداية حدوثه. ويعتبر التدبير الجراحي للخراجات والجيوب أساسياً في العلاج، وعلاج الندبات يتم بواسطة ليزر الفراكشنال [3].

الصورة رقم (10): عدَ مكبب على الظهر[3] .

### 5-7- العد الخاطف Acne Fulminans:

يعتبر الشكل الأشد من العد، ويتميز بتطور مفاجئ لآفات عدية قيحية وعقيدية بالترافق مع أعراض جهازية غالبا [127].

يصيب بشكل أساسي الذكور بأعمار تتراوح من 13–22 سنة، وتم تسجيل حالات نادرة لدى الإناث. يسبق بعد خفيف أو متوسط الشدة لمدة سنتين وسطيا قبل حدوثه [127].

لاتزال الآلية الإمراضية غير واضحة، وقد تم اقتراح العديد من الأسباب منها الاستعداد الوراثي وعوامل خمجية مثل فيروس الحصبة وأسباب مناعية. اقترحت إحدى النظريات أنه مرض مناعي ذاتي حيث تبين وجود رد فعل مفرط الحساسية من النمط الثالث والرابع تجاه مستضدات البروبيونية العدية، ويدعم هذه النظرية الاستجابة السريعة على الستيروئيدات الجهازية والترافق مع أمراض مناعية أخرى بالإضافة لارتفاع مستويات غاما غلوبيولين وانخفاض مستويات المتممة لدى بعض المرضى [130,127]. وتبين أن ارتفاع مستويات التستوستيرون يلعب دورا بالآلية الإمراضية سواء كان هذا الارتفاع فيزيولوجيا أثناء البلوغ أو ثانوياً لإعطاء جرعات عالية لعلاج بعض الاضطرابات مثل متلازمة كلاينفيلتر Klinefelter

ومتلازمة مارفان Marfan، وسجلت حالات مترافقة مع استخدام الستيروئيدات الأندروجينية البانية، ويعتبر الإيزوتريتينوئين من العوامل المحرضة أيضاً [134].

يتظاهر سريريا بعقيدات التهابية ممضة تتقرح بسرعة وتتغطى بجلبات نزفية، بينما تكون الآفات الزؤانية نادرة كما في الصورة (11)، ومن الممكن تواجد آفات شبيهة بالحبيبوم المقيح. تتوزع الآفات غالبا على القسم العلوي من الجذع كما يمكن أن يصاب الوجه والعنق، تشفى الآفات تاركة تندبا واضحا عند شفائها [135].

تظهر الأعراض والعلامات الجهازية لدى معظم المرضى وتتضمن: حمى ألم عضلي ومفصلي، ضخامات كبدية طحالية، تعب شديد، نقص وزن. وقد تترافق الموجودات الجلدية مع آفات حالة للعظم ويعد القص والترقوة أشيع العظام إصابة [127]. وقد سجلت حالات من العد الخاطف ترافقت مع الحمامى العقدة، ومتلازمة SAPHO، ومتلازمة PAPA. تتنوع الموجودات المخبرية وتشمل: زيادة الكريات البيض، ارتفاع الESR ، بيلة بروتينية وبيلة دموية مجهرية [127].

العلاج الموصى به للعد الخاطف: بردنيزلون 0.5–1 ملغ/كغ/يوم لمدة 2–4 أسابيع كمعالجة وحيدة، ثم يتبع بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين 0.1 ملغ/كغ/يوم. وبعد هجوع الحالة (بعد 4 اسابيع من المشاركة) يمكن زيادة جرعة الإيزوتريتينوئين ببطء وخفض جرعة البريدنيزون بشكل تدريجي خلال فترة 1–2 شهر [139]. وتشمل الخيارات العلاجية الأخرى: ستيروئيدات موضعية أو حقن داخل الآفة، صادات فموية، مثبطات مناعة [139].

الصورة رقم (11): عدَ خاطف.[3]

### 5-8- العد التسحجي Acne Excoriate:

يكون أكثر شيوعا لدى النساء الشابات، يتظاهر بزؤانات وحطاطات التهابية مسحجة بطريقة منتظمة مما يؤدي لتشكل تآكلات متجلبة والتي من الممكن أن تتندب كما في الصورة (12). [3]

إن وجود السحجات الخطية يقترح الأذية الذاتية، ويجب أن يؤخذ بعين الاعتبار وجود اضطراب نفسي المنشأ مثل القلق والوسواس القهري، ويمكن أن يفيد العلاج النفسي أو إعطاء مضادات الاكتئاب [141,140].

الصورة رقم (12): عد تسحجي على الوجه.[3]

### 5-9- وذمة الوجه الصلبة Solid facial edema:

وتعرف أيضا بداء Morbihan وهي اختلاط نادر للعد الشائع ولكنه مشوه [142]، كما يمكن أن تلاحظ بسياق أمراض أخرى مثل الوردية [143]. حيث تؤدي الوذمة الوجهية القاسية والثخينة إلى حدوث تشوه مميز على الخط الناصف للوجه والخدين بسبب تورم الأنسجة الرخوة على شكل قساوة خشبية قد تترافق مع حمامى الصورة (13). وتعزى إلى ضعف التصريف اللمفاوي بالإضافة للتليف المثار في سياق الالتهاب المزمن، كما تبين أن العوامل الوراثية تلعب دوراً بالآلية الإمراضية [8].

تكون شدة الإصابة متفاوتة دون ميل للشفاء العفوي، وذكر أن العلاج بالإيزوتريتينوئين بجرعة 0.2-1 ملغ/كغ/يوم لمدة 4-6 أشهر يؤدي لتحسن ملحوظ رغم أنه غالبا ما يكون من الضروري تمديد العلاج إلى 9-24 شهراً. كما أن مشاركة الإيزوتريتينوئين مع الكيتوفين بجرعة 1-2 ملغ/يوم أو البريدنيزون بجرعة 10-30 ملغ/كغ يوم يمكن أن تقدم فائدة إضافية [145].

الصورة رقم (13): وذمة الوجه الصلبة بسبب العد الشائع.[8] .

## 6- الطفوح عدية الشكل Acneiform Eruptions:

### 6-1- العدّ المحرض بالدواء Drug-induced acne: [8]

يمكن أن تشاهد اندفاعات عدية الشكل كأثر جانبي للعديد من الأدوية. حيث يلاحظ اندفاع جلدي مفاجئ وحيد الشكل لبثرات وحطاطات التهابية وذلك خلافا للآفات غير المتجانسة عديدة الأشكال المشاهدة بالعد الشائع. تسبب الجرعات العالية من الستيروئيدات الفموية أو الوريدية اندفاعات عدية الشكل تتركز على الصدر والظهر. كما يمكن أن يحدث عد بعد الاستخدام الخاطئ للستيروئيد الموضعي على الوجه حيث تتطور حطاطات التهابية وبثرات على أرضية حمامية بمكان تطبيق الستيروئيد.

ولوحظ أيضا أن مثبطات عامل النمو البشري EGFR المستخدمة في علاج الأورام الصلبة تسبب حدوث اندفاعات عدية حطاطية بثرية بنسبة عالية.

ومن الأدوية الشائعة المسببة للعد الفينيتوئين والبروجستين والليثيوم والإيزونيازيد بالإضافة للمركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم، بينما تشمل الأدوية المسبّبة الأقل شيوعاً الآزاثيوبرين والسيكلوسبورين والفينوباربيتال ومثبطات TNFa بالإضافة للفيتامينات B6 -B12.

### 6-2- العد المهني Occupational Acne:

يحدث عند التعرض لمواد غير منحلة سادة للجريبات في مكان العمل مثل زيوت القطع والمنتجات النفطية الخام ومشتقات قطران الفحم. وتسيطر الزؤانات على الصورة السريرية مع وجود أعداد قليلة من

الحطاطات والبثرات والآفات الكيسية، كما تظهر الآفات في أماكن التعرض بالإضافة للأماكن المغطاة [146].

### 6-3- العد الكلوري Chloracne:

يحدث نتيجة التعرض للهيدروكربونات الهالوجينية والتي تتواجد بالمبيدات الحشرية والمواد الحافظة للخشب والنواقل والعوازل الكهربائية، وعادة يتطور بعد عدة أسابيع من التعرض الجهازي لهذه المواد والذي قد يحدث بالامتصاص عن طريق الجلد أو الاستنشاق أو الهضم [8].

يتظاهر بآفات شبيهة بالزؤان وكيسات صفراء مع التهاب خفيف نسبياً ويصيب بشكل شائع الوجنة والمنطقة خلف الأذن بالإضافة للإبط والمغبن، ويمكن للآفات الكيسية أن تترك تندبا هاما عند شفائها [146].

قد يستمر لعدة سنوات بعد توقف التعرض، غالبا ما يكون العد الكلوري معنداً على العلاج لكن يمكن أن تكون الريتينوئيدات الموضعية والفموية ذات فعالية هامة [8].

### 6-4- عد المزوقات Acne Cosmetica:

يتطور على الوجه عد زؤاني مع سيطرة الزؤان المغلق بأماكن التعرض المزمن لمواد التجميل السادّة للجريبات، حيث تحتوي العديد من مواد التجميل على مواد تحرض من تشكل الزؤان مثل اللانولين والفازلين والزيوت [148]. بينما يشير مصطلح Promade Acne إلى العد الناجم عن استخدام مستحضرات زيتية لفرد الشعر المجعد، والتي تسبب ظهور آفات زؤانية تفضل الجبهة والصدغين [8].

### 6-5- العد الميكانيكي Acne Mechanica:

يحدث بالأماكن التي تتعرض بشكل متكرر لرض ميكانيكي أو انسداد احتكاكي لفوهة الوحدة الشعرية الزهمية، وبالتالي يسبب ذلك تشكل الزؤان [149]. ومن الأمثلة عنق عازف الكمان الذي يحدث نتيجة الرض المتكرر للكمان على القسم الوحشي للعنق ويظهر على شكل لويحة محددة مفرطة التصبغ متحززة مع زؤانات مبعثرة. ويمكن أن يحدث العد الميكانيكي أيضا نتيجة الاحتكاك الناجم عن الخوذ والياقات والحمّالات والأشرطة الضيقة، كما يمكن أن يتطور على الإبط بسبب استخدام العكاز crutche وفي جذمور الأطراف المبتورة بسبب الاحتكاك بالبدائل Prostheses [8].

إن التوزع الخطي والهندسي لمكان الآفات يقترح العد الميكانيكي، ويهدف العلاج إلى إزالة الأسباب المحرضة بالإضافة لمعالجة الآفات العدية [3].

### 6-6- العد المداري Tropical Acne: [8]

هو طفح جريبي عدي الشكل ينجم عن التعرض للحرارة العالية، ويحدث في المناخ المداري أو البيئة المهنية الحارة مثل الأفران.

يشاهد نموذجياً عد عقيدي كيسي يصيب الجذع والإليتين، ويعد الإنتان الثانوي بالعنقوديات اختلاطا متكررا. ويعتبر العلاج قليل الفعالية حتى يعود المريض إلى بيئة أكثر اعتدالا.

### 6-7- عد الأشعة Radiation Acne:

يتميز بحطاطات تشبه الزؤان تظهر على مواقع معرضة للأشعة المؤينة العلاجية، حيث تثير هذه الأشعة حؤولاً بشروياً داخل الجريبات مما يؤدي لتشكل سدادات مفرطة التقرن ملتصقة وتكون مقاومة على العصر expression. تظهر الآفات عندما تبدأ المرحلة الحادة من التهاب الجلد الشعاعي بالتراجع [150].

### 6-8- زؤانات الثنيات عند الأطفال Childhood Flexural Comedones:

تتميز بوجود زؤانات منفصلة ثنائية الفتحة تتوضع في الإبط وبشكل أقل في الناحية الإربية [151].

يكون لدى أغلب المرضى آفة مفردة، يبلغ العمر الوسطي عند التشخيص 6 سنوات ويصاب الجنسين بشكل متساو. وهناك بعض الحالات العائلية لكن ليس هناك ارتباط مع التهاب الغدد العرقية المقيح أو العد الشائع أو البلوغ المبكر [8].

### 6-9- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب Idiopathic facial aseptic granuloma:

يتظاهر بعقيدة غير مؤلمة ذات مظهر عدي، ويتطور بشكل نموذجي على الوجنتين عند الأطفال بعمر 3.5 سنة وسطيا [152].

يظهر الفحص النسيجي للآفات رشاحة مؤلفة من خلايا لمفاوية ناسجة lymphohistiocytic مع خلايا عرطلة نمط جسم أجنبي، ويكون الزرع من هذه الآفات سلبيا كما أنها لا تستجيب على الصادات وتشفى عفويا بعد عام واحد [152].

وقد أقترح أن الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب هو شكل للوردية عند الأطفال childhood rosacea، باعتبار أن أكثر من 40% من المرضى لديهم اثنين على الأقل من العلامات السريرية للوردية بما في ذلك توهج وجه وتوسع شعريات وبثرات حطاطية وبردات ناكسة chalazion [154,153].

## 7- الاضطرابات الغدية المترافقة مع العد

## ENDOCRINE DISORDERS ASSOCIATED WITH ACNE:

تتورط العديد من الهرمونات بحدوث العد من خلال تنظيمها لنمو الغدد الزهمية، وبالتالي تترافق مع الأمراض التي يزيد فيها إنتاج هذه الهرمونات مع تطور العد. ومن الأمثلة على الأسباب الغدية للعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOs ومتلازمة كوشينغ والأورام المفرزة للأندروجين بالإضافة لضخامة النهايات، تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات أشيع الاضرابات الغدية المرافقة للعد [155]، ليس كل مرضى العد لديهم اضطرابات غدية مرافقة، لكن بأغلب الحالات يكون العد عرضا للأمراض الغدية التي يكون فيها استقلاب الاندروجين غير طبيعي [155].

### 7-1- متلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic ovarian syndrome:

تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات من أكثر الاضطرابات الغدية شيوعا لدى النساء في سن النشاط التناسلي [156]، تشخص هذه المتلازمة وفقا لمعايير روتردام Rotterdam بوجود اثنين من المعايير التالية [157]:

- أعراض صريحة لفرط الاندروجين: مثل العدّ والشعرانية والحاصة الأندروجينية و/أو ارتفاع مستويات الاندروجين بالمصل.

- خلل بالإباضة قلة أو لا إباضة: تتظاهر سريرياً على شكل اضطراب طمث (قلة أو انقطاع طمث).

– مظهر المبيض متعدد الكيسات على الأمواج فوق الصوتية: تتطلب وجود 12 جريباً أو أكثر في كل مبيض تقيس من 2–9 ملم، أو زيادة في حجم المبيض أكثر من 10 ملم.

إن الشذوذ الرئيسي بهذه المتلازمة هو زيادة الإنتاج المبيضي للأندروجين، ويحدث ذلك غالبا بسبب خلل أنزيم 17a–hydroxylase الذي يحد من اصطناع الاندروجين في الحالات الطبيعية. تعمل الأندروجينات الزائدة المفرزة من المبيض محليا الأمر الذي يسبب خللاً في وظيفة المبيض كما تعمل محيطيا فتسبب حدوث العد وأعراض فرط الاندروجين الأخرى مثل الشعرانية والحاصة الأندروجينية، وتتحول الأندروجينات في النسيج الشحمي إلى استروجين مما يؤدي لزيادة افراز النخامى للهرمون الملوتن LH. كذلك يلاحظ وجود مقاومة على الأنسولين لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، ويساهم فرط الأنسولين الناتج بزيادة الإفراز المبيضي للأندروجين والتحفيز المباشر لإنتاج الهرمون الملوتن LH من النخامى [155].

بينت الدراسات وجود تباين واضح بنسب انتشار العد لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات بين شعوب وأخرى. لكن يعتبر العد من التظاهرات الشائعة بهذه المتلازمة [158]. وتعزى آلية ظهور العد في هذه المتلازمة إلى ارتفاع مستويات الأندروجين والأنسولين بالمصل [155]. وقد أثبتت الدراسات أن نسبة انتشار العد لدى النساء المصابات بهذه المتلازمة أعلى من النساء غير المصابات [159–160]. وبالمقابل بينت دراسات أخرى انتشار هذه المتلازمة لدى غالبية النساء المصابات بعد شديد، حيث يجب الاشتباه بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات عند كل مريضة لديها عد مستمر أو مقاوم على العلاجات التقليدية [161].

تعاني النساء المصابات بمتلازمة PCO أيضاً من العقم أو عدم انتظام الدورات الطمثية بسبب اضطرابات الإباضة، كما تكون معظم النساء المصابات بالمتلازمة بدينات [163–164]. وقد تم ربط الانتشار المتزايد للبدانة بفترة ما حول البلوغ مع زيادة شدة وانتشار المتلازمة لدى المراهقات [165,164].

لذلك عند الشك بمتلازمة PCO يجب أن يبدأ تقييم المريضات بأخذ قصة مفصلة عن الدورات الطمثية ومشاكل العقم أو الإجهاض بالإضافة للسؤال عن وجود قصة عائلية لهذه المتلازمة أو للسكري أو لفرط الأندروجين. كما يتم التركيز بالفحص السريري على أعراض وعلامات فرط الأندروجين مثل العد والشعرانية والشواك الأسود وخشونة الصوت وزيادة كتلة العضلات بالإضافة لنقص حجم الثدي. وأما بالنسبة للفحوص المخبرية فيوصى باستقصاء مستويات DHEAS والتستوستيرون الكلي والحر

والهرمون الملوتن LH والهرمون المنبه للجريب FSH بالمصل. حيث يشير الارتفاع على حساب التستوستيرون الكلي والحر إلى المصدر المبيضي للأندروجين، وتتراوح قيمة التستوستيرون الكلي بمتلازمة PCO بين 100–200 نانوغرام/مل بينما في حال تجاوزت قيمته 200 نانوغرام/مل يجب الشك بوجود ورم مبيضي [166].

يتضمن علاج العدّ لدى مريضات متلازمة PCO إنقاص مستويات الأندروجين بالمصل أو منع تأثيره على الغدة الزهمية، ولذلك تفيد مانعات الحمل الفموية بالعلاج. وتشمل العلاجات الأخرى المضادة للأندروجين السبيرونولاكتون والفلوتاميد [155]. وقد تبين أن لتعديل نمط الحياة أهمية كبيرة بتدبير المقاومة على الأنسولين لدى مرضات متلازمة PCOs حيث تزيد الحمية منخفضة السكر الحساسية للأنسولين ومستويات الغلوبين الرابط للهرمون الجنسي SHBG وتنقص مستويات التستوستيرون وبالتالي تحسن العدّ [167]. كم تبين أيضاً أن الميتفورمين ينقص مستويات الأنسولين والتستوستيرون ويحسن العد [168].

## 7–2– فرط تصنع الكظر الخلقي Congenital Adrenal Hyperplasia:

هو اضطراب وراثي ينجم عن خلل في سبيل اصطناع الستيروئيدات في الكظر، ويعود ذلك غالباً إلى عوز أنزيم 21β–hydroxylase والذي يعتبر الأنزيم المفتاحي باصطناع القشرانيات المعدنية والسكرية مما يؤدي إلى تراكم الطلائع التي تدخل في تركيب الأندروجين وإنتاج كميات مرتفعة منه، ويحرض نقص الكورتيزول الناتج زيادة إفراز CRH و ACTHوبالتالي تحريض إضافي للكظر لإنتاج الأندروجين [169].

يصنف فرط تصنع الكظر الخلقي الناجم عن عوز أنزيم 21β–hydroxylaseإلى نمطين كلاسيكي وغير كلاسيكي، وينجم النمط الكلاسيكي عن عوز تام بالأنزيم وبالتالي تكون أعراض فرط الأندروجين أكثر شدة بما في ذلك التباس الأعضاء التناسلية لدى الإناث المصابات والبدء الباكر والشديد للعدّ وخاصة العدً الكيسي بالإضافة لمظاهر الاسترجال الأخرى [170]. بينما يحدث النمط غير الكلاسيكي بسبب عوز جزئي بالأنزيم ولا تكون أعراض فرط الأندروجين موجودة منذ الولادة حيث يتم تشخيصه غالباً بمرحلة الطفولة المتأخرة أو بداية البلوغ، ويمكن أن يتظاهر بأشكال شديدة ومعندة وغير نموذجية من العد الشائع بالإضافة لعلامات فرط الأندروجين الأخرى مثل الشعرانية والحاصة الأندروجينية وعدم انتظام الدورات الطمثية والعقم. كما يمكن أن يكون العدّ العرض الوحيد الظاهر بالنمط غير الكلاسيكي لدى الجنسين [172,171].

### 7-3- متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome:

تنجم متلازمة كوشينغ عن زيادة إفراز القشرانيات السكرية، وقد تكون أسباب هذه المتلازمة معتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH، أو مستقلة عنه حيث تتضمن زيادة الإفراز النخامي لل ACTH، والإفراز المنتبذ منه من أورام غير نخامية، والأورام المفرزة لل CRH، وفرط تصنع الكظر ثنائي الجانب بالإضافة للأورام الكظرية السليمة أو الخبيثة التي تفرز الكورتيزول بشكل مستقل [174].

تحدث العديد من التغيرات الجلدية في سياق متلازمة كوشينغ بما في ذلك العد، عادة تكون الآفات عبارة عن حطاطات حول جريبية أحادية الشكل تصيب الوجه والصدر والظهر. كما يمكن مشاهدة تشكل خفيف للبثرات لكن وجود الآفات الكيسية العميقة والزؤانات أمر نادر [155].

تعود آلية حدوث العد في سياق متلازمة كوشينغ إلى اضطراب مستويات CRH، ACTH والكورتيزول، حيث تحفز هذه الهرمونات نمو وتطور الغدد الزهمية وتحرض إنتاج الزهم وإفرازه [175].

عند الشك بوجود فرط كورتيزول يتم تقييم المريض بشكل بدئي بمعايرة مستوى الكورتيزول في اللعاب أخر الليل أومعايرة مستوى الكورتيزول في بول 24 ساعة أو إجراء اختبار التثبيط بالديكساميتازون [8].

### 7-4- الأورام المفرزة للأندروجين Androgen-secreting Tumors:

يمكن أن تكون الأورام المفرزة للأندروجين كظرية أو مبيضية أو خصيوية، وتعد هذه الأورام نادرة للغاية [177,176].

يشكك الظهور المفاجئ للعد الشائع بوجود ورم مفرز للأندروجين، لكن يمكن أن تنتج بعض الأورام كميات معتدلة من الاندروجين وبالتالي تتظاهر بشكل أبطأ [176].

عادة ما تتظاهر سرطانات قشر الكظر بمظاهر متلازمة كوشينغ بالإضافة إلى الاسترجال، كما تتظاهر الأورام المبيضية المفرزة للأندروجين بأعراض فرط الاندروجين لدى الإناث مثل العد والشعرانية والاسترجال واضطرابات الطمث. ويعتمد التمييز بين نمطي الأورام المفرزة للأندروجين عند الإناث (كظري أم مبيضي) على الموجودات المخبرية والتقنيات الشعاعية [178]. حيث يستخدم تحليل DHEAS بالمصل للكشف عن المصدر الكظري، بينما يشير ارتفاع مستويات التستوستيرون الكلي بالمصل بوجود مصدر مبيضي أو خصيوي [80].

### 7-5- ضخامة النهايات Acromegaly:

تنجم ضخامة النهايات عن فرط إفراز هرمون النمو ويمكن أن تترافق مع تطور واضح للعد [173]. والسبب في ذلك يعود لفرط إفراز الزهم [179]، حيث إن المستويات المرتفعة من هرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالأنسولين من النمط الأول IGF-1 تحرض نمو وتمايز الغدد الزهمية واصطناع الزهم. كما يمكن أن يكون العد هو العرض الوحيد لضخامة النهايات [3].

## 8- المتلازمات المترافقة مع العد Acne-associated syndromes:

### 8-1- متلازمة HAIR-AN:

تتضمن مظاهر فرط الأندروجينية Hyperandrogenism والمقاومة على الأنسولين والشواك الأسود Acanthosis Nigerians [182]. تشمل مظاهر فرط الأندروجين الشعرانية والعد وفرط الزهم وعدم انتظام الطمث والحاصة الأندروجينية وخشونة الصوت وزيادة الكتلة العضلية [183].

إن الشذوذ الأساسي هو فرط أنسولين الدم وتتوافق درجة فرط الأنسولين بشكل مباشر مع مستويات الاندروجين، وقد تبين وجود نقص مستقبلات الأنسولين أو طفرات في جين المستقبل لدى بعض المرضى [184]. كما سجلت حالات ترافق هذه المتلازمة مع أمراض المناعة الذاتية أو الغدد الصم الأخرى [3].

### 8-2- متلازمة SAHA: [185]

تصنف إلى عدة أنماط 1-مجهول السبب، 2-مبيضي، 3-كظري، 4-مفرط البرولاكتين.

تتضمن المظاهر السريرية فرط الزهم Seborrhoea والشعرانية Hirsutism والحاصة الاندروجينية Androgenetic Alopecia. تجتمع هذه الأعراض مع بعضها في 20% من الحالات فقط، يعتبر فرط الزهم من الأعراض الثابتة بينما العد يتواجد فقط في 10% من الحالات.

### 8-3- متلازمة PAPA: [186]

اضطراب وراثي جسدي سائد ينتج عن طفرات بجين PSTPIP 1 المرمز لل proline/serine/threonine phosphatase interacting protein 1، ويتظاهر نموذجيا بالتهاب المفاصل القيحي العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعد Acne.

تفيد الستيروئيدات القشرانية السكرية الموضعية والجهازية لعلاج الموجودات الالتهابية، كما تبين أن مثبطات TNFa فعالة بعلاج التظاهرات الجلدية.

### 8-4- متلازمة PASH: [124]

تتضمن تقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعد Acne والتهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis Suppurativa.

### 8-5- متلازمة PAPASH: [125]

وتشمل التهاب المفاصل القيحي العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعد والتهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis Suppurativa.

### 8-6- متلازمة SAPHO: [126]

وتشمل التهاب الزليل *s*ynovitis والعد *a*cne والبثار Pustulosis وفرط تعظم Hyperostosis والتهاب عظم Otitis، تكون التظاهرات الجلدية أشيع لدى البالغين ويتظاهر الشكل الكلاسيكي للمتلازمة بظهور مفاجئ لعدّ تقرحي نزفي على الوجه والجذع، وتظهر الآفات البثرية العقيمة على الراحتين والأخمصين.

### 8-7- متلازمة APERT:

هي اضطراب جسدي سائد ينجم عن طفرات بمورثة مستقبل عامل النمو المولد لليف النمط الثاني FGFR2، ويمكن أن يرتبط الخلل الأساسي بزيادة الحساسية لمستويات طبيعية من الأندروجينات [187].

يتظاهر بتشوه عظام اليدين والقدمين وأجسام الفقرات والجمجمة، ويتظاهر بعد شديد ذي بدء مفاجئ وباكر ويكون أكثر انتشارا من العد الكلاسيكي، ويميل لأن يصيب السطوح الباسطة للذراعين والإليتين والفخذين، غالبا ما يكون معنداً على العلاج ويتطلب المعالجة بالإيزوتريتينوئين الفموي [188].

تشمل المظاهر الجلدية الأخرى: فرط إفراز الزهم، فرط تعرق، حثل أظافر، نقص تصبغ عيني وجلدي، فرط تقرن أخمصي [189].

## 9- التشريح المرضي Pathology: [8]

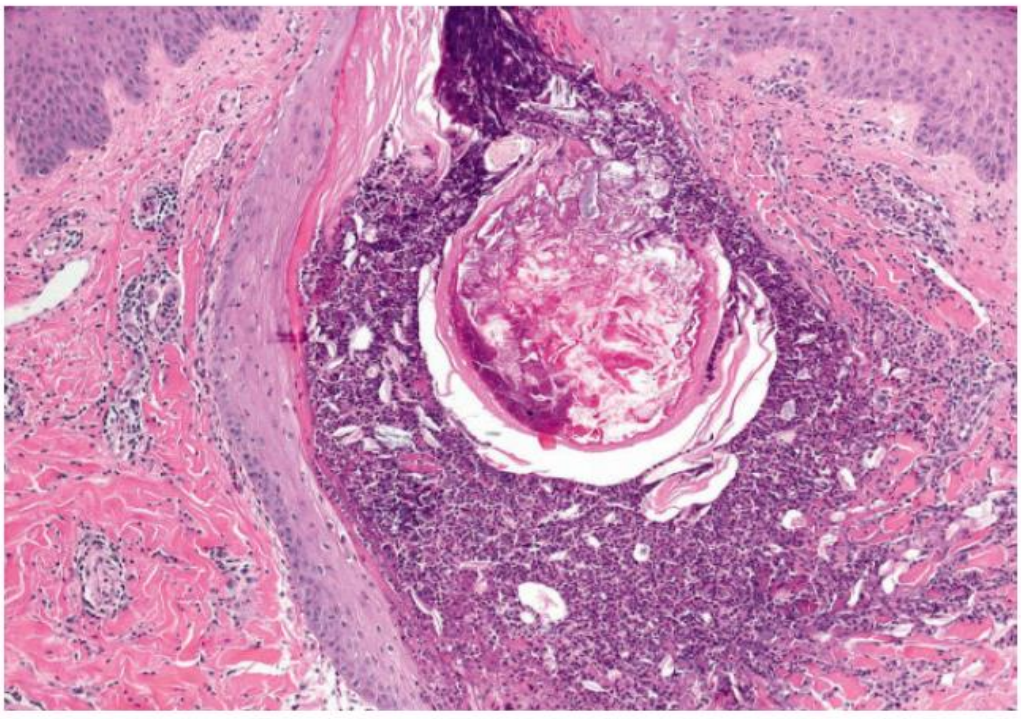
يُظهر الفحص النسيجي للعدّ مراحل تكوّن العد تبعاً للموجودات السريرية.

في المراحل الباكرة تشاهد الزؤانات المجهرية حيث يلاحظ انسداد فوهة الجريب بالكيراتين مع وجود توّسع جريبي خفيف، كما تكون الطبقة الحبيبية بارزة بهذه المرحلة. تزداد درجة التوسع الجريبي في الزؤانات المغلقة وتتشكل بنية كيسية مضغوطة تحوي حطام كيراتيني أيوزيني وبكتيريا وشعر. بينما تكون درجة التوسع الجريبي أكبر بالزؤانات المفتوحة، وفي كلا نمطي الزؤان توجد رشاحة خفيفة من الخلايا وحيدة النوى حول الأوعية في الأدمة الحليمية المجاورة.

تتشكل الآفات الالتهابية عندما يضعف جدار الجريب حيث يؤدي ذلك إلى تمزقه وإطلاق محتوياته إلى الأدمة وبالتالي تراكم العدلات وزيادة التفاعل الالتهابي كما تظهر الصورة (14).

تتشكل بثرة سريرياً إذا كان تمزق الجريب سطحيا، ولكن إذا حدث التمزق في الأدمة العميقة فعندها تتشكل عقيدة التهابية.

تصبح الرشاحة الخلوية كثيفة جدا ومنتشرة في الأشكال الشديدة من العد (المكبب والخاطف)، ويحدث نخر بالنسيج الضام وخراجات أدمية كبيرة. كما يمكن أن يشاهد تندب شديد بالآفات الشافية.



الصورة رقم (14): التشريح المرضي لآفة زؤانية ملتهبة. حيث يلاحظ تمزّق الجريب مع الالتهاب الثانوي[8] .

## 10- التشخيص التفريقي Differential Diagnosis: [8]

يتم تشخيص العد الكلاسيكي بسهولة عادة، ولكن يمكن أن يختلط مع العديد من الأمراض.

يشمل التشخيص التفريقي للعد الزؤاني:

- الدخنيات Milia.
- فرط تصنع الغدد الزهمية Sebaceous hyperplasia.
- المسام الواسع لواينر Dilated pore of Winer.
- الورم الغدي العرقي Syringomas.
- أورام الملحقات التي تنشأ على حساب الجريب الشعري مثل:
- الظهاروم الشعري Trichoepitheliomas، الورم الجريبي الليفي Fibrofolliculomas.

- بينما تتضمن الأمراض التي تتدخل في التشخيص التفريقي مع العد الالتهابي ما يلي:

- الوردية Rosacea.
- التهاب الجلد حول الفم Perioral dermatitis.
- التقرانات الجريبية Keratosis pilaris.
- التهابات الأجربة Folliculitis.
- سعفة الوجه Tinea faciei.
- الذأب الدخني الوجهي المنتشر Lupus miliaris disseminates faciei.
- الاندفاعات العدية في داء بهجت.
- كما يجب تفريق عد الوليد عن الدخنية الحمراء عند الوليد.

## 11- تحديد درجة العد ACNE GRADING:

يفيد تقسيم العد إلى درجات مختلفة في تقييم شدته، وتقييم الاستجابة للمعالجة. هناك طرق متعددة لتقييم العد الشائع ويجب إيقاف أي معالجة قبل إجراء التقييم بثلاثة أشهر في الدراسات المثالية.

ومن أهم الطرق المذكورة:

### 11-1- طريقة تحديد الدرجة THE GRADING TECHNIQUE: [190]

تسمى طريقة LEEDS وقد تم نشرها عام 1984، وهي تقوم على إجراء تقييم إجمالي لشدة العد في منطقة معينة وتعتمد في تحديد شدة العد على عدد وامتداد وطبيعة الآفات العدية.

تعد طريقة سريعة للاستخدام في العيادات حيث يتم تقييم المرضى في غرفة مضاءة بضوء سقف متألق ويقيّم 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:

- حيث يتم تقسيم الشدة من 0-1 كل ربع درجة 0-0.25-0.5-0.75.
- ثم كل نصف درجة حتى 3: 1.5-2-2.5-3.
- 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، بعض 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 الالتهابية والكيسات والخراجات مع تشكل ندب منتشرة.

يتم تحديد درجات العد لثلاث مناطق هي الوجه والصدر والظهر.

## 11-2- طريقة GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM (GAGS): [191]

يقسم الوجه والصدر والظهر بهذه الطريقة إلى ست مناطق (الجبهة-الخدين-الأنف-الذقن-الصدر-الظهر)، ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول رقم (1):

الجدول رقم (1): مقياس Global acne grading system

| المنطقة | العامل F |
|---|---|
| الجبهة | 2 |
| الخد الأيمن | 2 |
| الخد الايسر | 2 |
| الأنف | 1 |
| الذقن | 1 |
| الصَدر وأعلى الظَهر | 3 |

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة:

0: لا يوجد آفات.

1: زؤانات.

2: حطاطات.

3: بثرات.

4: عقيدات.

النتيجة لكل منطقة على حدا = الشدة (0-4) × العامل F.

النتيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة.

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف: إذا كانت النتيجة من 1-18.

متوسط: إذا كانت النتيجة من 19-30.

شديد: إذا كانت النتيجة من 31-38.

شديد جداً: إذا كانت النتيجة أكبر من 39.

## 11-3- طريقة العد THE COUNTING TECHNIQUE:

يتم الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيدة، ويكون المريض جالسا بشكل مريح بحيث يمكن للفاحص أن يتحرك حول المريض بسهولة ليعد كل المناطق المصابة. حيث تقسم الآفات إلى آفات غير التهابية (الزؤانات المغلقة والمفتوحة) وآفات التهابية (حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات). كما يعد جس الآفات ضرورياً لأن بعض اللطخات تبدو كأنها عقيدات ولكن تظهر بالجس أنها غير عميقة على الإطلاق، وقد تكون مرئية بصعوبة ومع ذلك يتم الشعور بها عميقة بالجس [190-192].

استخدم هذه الطريقة العديد من الباحثين، وفي عام2008 قام Hayashi وزملاؤه باستخدام هذه الطريقة، وقاموا بتقييم شدة العد للآفات الزؤانية والالتهابية كلاً على حدة وفي جانب واحد من الوجه، وصنفوا العد حسب عدد الآفات إلى أربع درجات [193]:

درجة I: من 1-5 آفات: خفيف.

درجة II: من 6-20 آفة: متوسط.

درجة III: من 21-50 آفة: شديد.

درجة IV: أكثر من 50 آفة: شديد جداً.

تعد طريقة العد أساسية في التجارب السريرية كما تقدم موثوقية غير موجودة بالمقاييس العالمية ولكنها طريقة غير عملية للاستخدام اليومي بالعيادة [3].

## 11-4- مقياس Investigator's global assessment of Acne (IGA)

بينت مراجعة منهجية لطرق قياس درجة العد أجريت عام 2021 بأن مقياس IGA كان الأكثر استخداماً في تحديد شدة العدة خصوصاً بالدراسات التي أجريت بعد عام 2010، وهو مقياس سهل الاستخدام يفيد بالتجارب السريرية [194].

يوصى باستخدام هذا المقياس بالإضافة لعد الآفات والاعتماد على كلا الطريقتين في التقييم النهائي بالتجارب السريرية التي تدرس تأثير الدواء على شدة العدّ [196,195]، وذلك رغم عدم وجود مجال عددي منصوح به لتصنيف IGA لكونه يعتمد على التقييم العام لحالة المريض من قبل الفاحص أكثر

من اعتماده على العدد الصريح للآفات، وبالتالي فإن مشاركة الطريقتين تسمح بتقييم متوازن ومتكامل حيث يقدم مقياس IGA مع التغيّر بعدد الآفات تقييماً نوعيّاً وكميّاً للعدّ [196].

كما يوصى باعتماد معيار ثانوي إضافي لتقييم نجاح العلاج حسب مقياس IGA إما بالتّحسن درجتين أو بالوصول للدّرجة 1 أو 0، حيث يقدم ذلك نتائج مفيدة سريريّاً [195].

يبين الجدول رقم (2) معايير المقياس [195].

الجدول رقم (2) مقياس IGA: Investigator's global assessment of acne

| الدرجة | الشدّة | الوصف |
|---|---|---|
| 0 | صافي **clear** | جلد طبيعي صافي, لا يوجد أي اندفاع عدي. |
| 1 | تقريبا صافي **Almost clear** | عدد قليل جدا من الاندفاعات العدية الزؤانية، مع وجود أفة التهابية صغيرة واحدة على الأكثر. |
| 2 | خفيف **mild** | بعض الآفات العدية الزؤانية، مع عدد قليل من الآفات العدية الالتهابية(حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفات عقيدية. |
| 3 | متوسط **moderate** | العديد من الآفات العدية الزؤانية وبعض الآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابية واحدة على الأكثر. |
| 4 | شديد **sever** | العديد من الآفات العدية الزؤانية والآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفات العقيدية الكيسية. |

## 12-العلاج Treatment:

يعتمد تحديد العلاج المناسب للعدّ على القصة السريرية المفصلة والفحص السريري الكامل. حيث ينبغي معرفة مدة ظهور العد والعلاجات السابقة المستخدمة وملاحظة الاستجابة السريرية عليها، كذلك يفيد السؤال عن مستحضرات التجميل والواقيات الشمسية والغسولات التي يستخدمها المريض. كما ينبغي أخذ قصة مفصلة عن الدورات الطمثية وموانع الحمل الفموية المستخدمة عند المريضات الإناث وذلك لأهميتها بتحديد التأثيرات الهرمونية على العدّ. وبالنسبة للفحص السريري يجب تقييم نمط الآفات وامتدادها بالإضافة للتبدلات الثانوية مثل التندب والتصبغ التالي للالتهاب.

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية[10] .

## 12-1-العلاجات الموضعية Topical Treatment:

### 12-1-1-الريتينوئيدات الموضعية Topical Retinoids:

تمتلك الريتينوئيدات الموضعية خصائص حالة للزؤان ومضادة للالتهاب. حيث أنها ترتبط بمستقبلات حمض الريتنوئيك (RARs) rtinoic acid receptors النووية، وتؤثر بالتالي على التعبير عن الجينات المسؤولة عن تكاثر وتمايز الخلايا واصطناع الميلانين والالتهاب.[197]

تعدل الريتينوئيدات الموضعية عملية التقرن الجريبي والتصاق وتراكم الخلايا المتقرنة وبالتالي تساعد باستخراج الزؤانات الموجودة والوقاية من تشكل زؤانات جديدة كما أنها تحسن الالتهاب، لذلك يمكن استخدامها كعلاج وحيد للعدّ الزؤاني مع مركب التهابي خفيف كذلك تفيد كعلاج صيانة لتثبيط أي تشكل إضافي للزؤانات المجهرية. بالإضافة لذلك فإن الاستخدام المتزامن للرتينوئيدات الموضعية مع البنزويل بيروكسيد والصادات الموضعية يعزّز من فعالية هذه الأدوية عبر اختراقها للجريب.[8]

تشمل الريتينوئيدات الموضعية المستخدمة في معالجة العدّ التريتينوئين Tretinoin والأدابالين Adapalene والتّازاروتين Tazarotene وفي بعض البلدان الإيزوتريتينوئين Isotretinoin.[70-8]

-**التريتينوئين Tretinoin**: هو المستقلب الطبيعي للريتنول ويرتبط بكلا المستقبلين ألفا وغاما لحمض الريتينوئيك (RARa, RARy)، وهو يعتبر أول عامل موضعي حال للزؤان استخدم في علاج العدّ، كما يمتلك خواص مضادة للالتهاب حيث تبين أنه يعدل التعبير عن (TLR2) والتي تعتبر مسؤولة عن الاستجابة الالتهابية بالعد[199].

يستخدم التريتينوئين بشكل واسع ويتواجد بتراكيز بين 0.025-1% وبأشكال مختلفة (كريم وهلام)، وينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التدرك المبكر بالضوء. كما يمكن أن يتأكسد ويتعطل عند مشاركته مع البنزويل بيروكسيد لذلك ينبغي عدم استخدامهما بنفس الوقت[10] .

لم تظهر الدراسات الوبائية خطورة زائدة لحدوث تشوهات ولادية عند الرضع من أمهات استخدمن تريتينوئين موضعي خلال الثلث الأول للحمل، ولكن توجد تقارير لحالات فردية من التشوهات الولادية لذلك ينصح بعدم استخدامه خلال الحمل وقد صنف من فئة C بالحمل[201] .

-**الأدابالين Adapalene**: هو ريتينوئيد صنعي ويعتبر مشتق عطري من naphthoic acid، ويرتبط في الجلد بشكل أساسي مع المستقبل غاما لحمض الريتينوئيك RARy، كما أنه مستقر بالضوء ومقاوم للأكسدة بالبنزويل بيروكسيد خلافاً للتريتينوئين[70] .

يعمل الأدابالين على تصحيح التقرن الجريبي بالإضافة لفعاليته المضادة للالتهاب حيث تبين أنه يعدل التعبير عن TLR2 [203]. كما أنه يتوفر بتركيزين 0.1% و0.3%، وقد تم تصنيفه من فئة Cبالحمل [10]. أظهرت التجارب السريرية لمعالجة العد أن الأدابالين 0.1% فعاليته مماثلة أو أعلى من التريتينوئين 0.025% مع تحمل المرضى للأدابالين بشكل أفضل[206] .

-**التازاروتين Tazarotene**: هو ريتينوئيد صنعي يتحول عند التطبيق إلى مستقلب فعال هو tazarotenic acid والذي يرتبط بشكل انتقائي مع RARy وليس مع RARa أو RXR، كما أنه مستقر بالضوء مثل الأدابالين ويمكن تطبيقه بالتشارك مع البنزويل بيروكسد. وقد أظهر التازاروتين الموضعي فعالية بعلاج العد الزؤاني والالتهابي. وتم تصنيفه على أنه من فئة X بالحمل وعليه يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النساء اللواتي يوصف لهن هذا الدواء في سن الإنجاب[10] .

تمت الموافقة على التازورتين بشكليه (الكريم والهلام) لعلاج العدّ، وكذلك بشكل رغوة للصدر والظهر. وهو دواء حال للزؤان بقوة كما يمتلك فعالية مكافئة أو متفوقة على الأدابالين والتريتينوئين بعلاج العد الالتهابي[70] .

إن التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للرتينوئيدات الموضعية هو التخريش الموضعي الذي يؤدي إلى الحمامى والجفاف والتقشر والتوسف، وتبلغ هذه الأعراض ذروتها بعد 2-4 أسابيع من المعالجة وتتحسن مع استمرار الاستخدام[207-8] . ويمكن أن يفيد التطبيق العابر للستيروئيدات الموضعية منخفضة القوة في حال حدوث تهيج شديد[208] .

قد يحدث اشتداد للعد أثناء الشهر الأول من المعالجة بالريتينوئيدات الموضعية ولكنه يشفى بشكل عفوي مع متابعة العلاج[8] .

رغم أن الريتينوئيدات ليست محسسات ضوئية حقيقية لكنها تسبب تقشر أو تخريش الجلد الأمر الذي يزيد الحساسية للشمس، ولذلك ينصح باستخدام واقيات الشمس المناسبة[209] .

## 12-1-2- البنزويل بيروكسيد:

يعتبر من أكثر العلاجات الموضعية استخداما[70] ، يعتبر قاتلاً للجراثيم حيث يقضي على جراثيم البروبيونية العدية السطحية والقنوية[211] . بفضل خواصه المحبة للدسم ينفذ إلى القناة الجريبية الزهمية، وحالما يطبق على الجلد ينحل بالجريب الزهمي ليحرر جذور أوكسيجينية حرة تملك فعالية قوية مضادة للالتهاب وقاتلة للجراثيم[213] .

له تأثير حال للزؤان عن طريق إنقاص فرط التقرن الجريبي[3] ، وليس له أي تأثير على إنتاج الزهم [214].

يعتبر الدواء المثالي للعلاج المتشارك مع المضادات الحيوية الموضعية أو الجهازية، وذلك لأنه لم تذكر أي حالات مقاومة جرثومية عليه[10] .

يتوفر بأشكال دوائية متعددة وتراكيز مختلفة 2.5-5-10%, قد يسبب التهاب جلد تماسي تخريشي وأرجي، ويجب الاشتباه بذلك عند المرضى الذين يطورون حمامي ملحوظة[8] ، يعتبر عاملا مبيضاً bleaching agent ولذلك قد يسبب ابيضاضا في الثياب والفراش والشعر[70] .

لوحظ أن البزنويل بيروكسيد يكافئ الأدابالين في علاج العد الزؤاني والآفات الالتهابية، ويتفوق على الدواء الغفل في ذلك[215] .

## 12-1-3- الصادات الموضعية:

يعتبر الكليندامايسين والإريثرومايسين من أشيع الصادات المستخدمة في علاج العد[8] .

سجلت حالات مقاومة على الصادات الموضعية لذلك يفضل المشاركة مع البنزويل بيروكسيد للتخفيف من المقاومة الجرثومية[217] . لا ينصح باستخدام الصادات الموضعية لوحدها في حال كانت الآفات زؤانية عند توفر علاج أفضل مثل التريتينوئين[215] .

## 12-1-4- المعالجة المشتركة الثابتة:

- **مشاركة الكليندامايسين والبنزويل بيروكسيد:**

تعتبر مكافئة للبنزويل بيروكسيد لوحده وأفضل من الكليندامايسين لوحده في علاج العد الزؤاني، بينما تعتبر أفضل من البنزويل بيروكسيد لوحده في علاج العد الحطاطي البثري[3] .

- **مشاركة الأدابالين والبنزويل بيروكسيد:**

تعتبر مكافئة أو أفضل من البنزويل بيروكسيد لوحده أو الأدابالين لوحده في علاج العد الزؤاني، وتعتبر أفضل من الأدابالين لوحده لعلاج العد الالتهابي[215] .

- **مشاركة الكليندامايسين والتريتينوئين:**

تعتبر أفضل من العلاج المفرد في العد الزؤاني، وتتفوق على الكليندامايسين لوحده أو التريتينوئين لوحده في علاج العد الالتهابي، ولاينصح باستخدامها أكثر من 12 اسبوعاً [3] .

## 12-1-5- الدابسون:

هو صاد من السلفونات الحديثة يمتلك خواص مضادة للالتهاب[10] ، يعتبر فعالاً في العد الخفيف والمتوسط الشدة[218] ، وأظهر فعالية أكبر في علاج الآفات الالتهابية بالمقارنة مع الآفات غير الالتهابية[220-219] .

يتوفر بشكل هلام بتركيز 5% و7.5%, ويعتبر جيد التحمل وينبغي عدم مشاركته مع البزويل بيروكسيد الذي يسبب أكسدته وتلون الجلد باللون البرتقالي[221] .

ويعتبر استخدامه آمناً حتى لدى المرضى الذين يعانون من عوز أنزيم غلوكوز -6- فوسفات ديهيدروجيناز[222] .

## 12-1-6- حمض الآزيليك:

هو حمض ثنائي الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح والمنتجات الحيوانية، ومتوفر على شكل كريم موضعي بتركيز 20% وهلام بتركيز 15%[223] .

يمتلك خواص مضادة للجراثيم وحالة للزؤان ومضادة للالتهاب لذلك يفيد في علاج العد الشائع[224] ، ويمتلك خواص مثبطة للتيروزيناز الأمر الذي يجعله مفيداً في علاج فرط التصبغ التالي للالتهاب، وحصل هلام الأزيليك أسيد على موافقة ال **FDA** لعلاج الوردية[8] .

يعدل عملية التقرن في الجريبات المصابة، حيث يؤثر بشكل أساسي على المراحل الأخيرة من تمايز الخلايا الكيراتينية ويقلل من عدد وحجم حبيبات الكيراتوهيالين وينقص من التعبير عن الفيلاغرين بالطبقة الحبيبية الأمر الذي يجعله مفيداً في تقليل الزؤانات[12] .

يعمل كمضاد جرثومي حيث يقوم بتثبيط جراثيم البروبيونية العدية، وله تأثير مضاد للالتهاب حيث يعمل على تثبيط التعبير عن السيتوكينات قبل الالتهابية وكبح الجذور الأكسجينية الحرة وتثبيط اصطناعها من قبل الخلايا المحببة، الأمر الذي يجعله مفيداً في علاج العد الالتهابي[225] .

كما أنه يثبط من إنتاج الزهم عن طريق تثبيط أنزيم 5- ألفا ريدوكتاز وبالتالي تثبيط تحول التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون[225] .

إن الامتصاص الجهازي للأزيليك أسيد قليل، ويفرز حوالي 2% منه عن طريق البول دون تغيير خلال 72 ساعة من تطبيقه موضعياً، بينما يتدرك القسم المتبقي بالجلد إلى أحماض **dicar-boxylic** ذات سلسلة أقصر وجدت أيضا في البول[12] . يعتبر الأزيليك أسيد آمناً في الحمل وتم تصنيفه فئة **B**. [10]

تأثيراته الجانبية خفيفة وعابرة، تشمل حس وخز وحرقة وحمامى تستمر أسابيع قليلة فقط[226] ، ومن تأثيراته الجانبية المهمة نقص التصبغ العابر لذلك يوصى بمراقبة العلاج عند المرضى ذوي الجلد الداكن .[224]

أظهر كريم الأزيليك أسيد 20% فعالية مكافئة للتريتينوئين الموضعي 0.05% في علاج العد الزؤاني وتفوق على الدواء الغفل[15] .

وبينت الدراسات أن لكريم الأزيليك أسيد بتركيز 20% فعالية مكافئة للبنزويل بيروكسيد 5% أو التريتينوئين الموضعي 0.05% أو الأدابالين أو الإريثرومايسين الموضعي 2% في علاج العد الحطاطي البثري الخفيف إلى متوسط الشدة[3] .

## 12-1-7- أدوية موضعية أخرى:

- **النيكوتين أميد الموضعي:**

تبين أن للنيكوتين أميد الموضعي بتركيز 4% فعالية مضادة للالتهاب دون خطر حدوث مقاومة عليه من قبل جراثيم البروبيونية العدية[3,223] ، ويمتلك فعالية مشابهة للكليندامايسين الموضعي بتركيز 1% في علاج العد الشائع الخفيف والمتوسط الشدة[227] .

- **حمض الصفصاف:**

يمتلك حمص الصفصاف خصائص حالة للقرنين ومضادة للالتهاب، حيث يتوفر بأشكال صيدلانية مختلفة وتراكيز تصل إلى 2%. وله فعالية على إنقاص الآفات العدية الالتهابية وغير الالتهابية وذلك في الاسبوع 12 من العلاج[228] .

تتضمن التأثيرات الجانبية لحمض الصفصاف المطبق موضعيا الحمامى والتقشر[8] .

- **الكبريت:**

يمتلك الكبريت خصائص مضادة للجراثيم وحالة للقرنين، ويفيد في علاج العد بتركيز يتراوح بين 1-10%. ورغم ذلك ممكن أن يكون مولدا للزؤان، وهو غير مرغوب ومحبب للمرضى بسبب رائحته الكريهة[223] .

## 12-2-العلاجات الجهازية Systemic Treatment:

### 12-2-1- الصادات الحيوية Antibiotics:

تستطب في علاج العد الالتهابي المتوسط والشديد، والعد المقاوم على العلاجات الموضعية. حيث أن الآلية الأساسية لهذه الأدوية هي تثبيط نمو جراثيم البروبيونية العدية وبالتالي تقليل الالتهاب المتواسط بالجراثيم، كما تملك بعض الصادات تأثيرات مضادة للالتهاب[229] .

تعتبر التتراسكلينات من أشيع الصادات المستخدمة في علاج العد الشائع، ويعتبر الدوكسيسيكلين والمينوسيكلين أكثر استخداماً من التتراسكلين، كذلك تعتبر الماكروليدات فعالة في علاج العد الشائع مثل الأزيثرومايسين والإريثرومايسين[70] .

إن المقاومة الجرثومية على الإريثرومايسين حدّت من استخدامه في علاج العد الشائع، بينما المقاومة على التتراسكلينات الثلاثة أقل شيوعاً (التتراسكلين, الدوكسيكلين, المينوسكلين)[231].

وأغلب الدراسات توصي بأن فترة استخدام الصادات الموضعية يجب ألا تتجاوز 3-6 أشهر تجنباً لحدوث المقاومة الجرثومية عليها. ومن التوصيات أيضاً هو ألا تستخدم الصادات الجهازية لوحدها، بل يجب المشاركة بينها وبين البنزويل بيروكسيد الموضعي و/أو التريتينوئين الموضعي[229,230] .

- **التتراسيكلينات** Tetracyclines:

لا تبدل التتراسيكلينات من إنتاج الزهم ولكنه ينقص من تركيز الحموض الدسمة الحرة عن طريق تثبيط جراثيم البروبيونية العدية ويحتاج ذلك الأثر عدة أسابيع حتى يصبح بارزاً[70] .

تمتلك التتراسكلينات تأثيرات مضادة للالتهاب عن طريق تثبيط عوامل الجذب الكيميائية وإنتاج السيتوكينات ما قبل الالتهابية[232] .

ينبغي استخدام التتراسكلينات بحذر لدى مرضى القصور الكلوي، ويجب تجنب استخدامها بالحمل وعند الأطفال اقل من 8 سنوات[70] .

يعتبر الدوكسيسيكلين والمينوسكلين أشيع التتراسكلينات المستخدمة في علاج العد، ويمكن أن يؤخذ مع الطعام، يعطى الدوكسيسيكلين بجرعة 50–100 ملغ مرتان يومياً، تعد الاضطرابات الهضمية من التأثيرات الجانبية الشائعة عند استخدام التتراسكلينات ويمكن الحد منها عن طريق تناول الدواء مع الطعام[70] . ومن تأثيراته الجانبية المهمة حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي. وبينت الدراسات أن استخدام جرعة منخفضة من الدوكسيسيكلين 40 ملغ باليوم فعال في علاج العد الالتهابي، وتمت المقارنة بين هذه الجرعة المنخفضة 40 ملغ من الدوكسيسيكلين مع جرعة 100 ملغ باليوم منه لعلاج العد المتوسط والشديد وكانت الفعالية متشابهة مع أمان أكبر [233].

يعطى المينوسيكلين بجرعة 100–200 ملغ باليوم[234] ، ولم يعد يوصى به كخط أول بسبب التقارير التي وردت عن تأثيراته الجانبية الخطيرة[235] ، وتتضمن هذه التأثيرات متلازمة فرط الحساسية الدوائية Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) والتي تتطور خلال 3 أشهر من بدء العلاج[3] ، ويمكن أن يحرض ارتكاسات مناعية ذاتية تحدث بعد أشهر لسنوات من العلاج، وتشمل التهاب كبد والمتلازمة الشبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الشرايين العقد الجلدي، كما يمكن أن يسبّب تصبّغاً بالجلد والأغشية المخاطية والأسنان[10] .

أما التتراسيكلين بجرعة 500–1000 ملغ باليوم، وتستخدم جرعات عالية منه تصل إلى 3.5 غ/اليوم بحالات العد الشديدة، كما يجب أن يؤخذ على معدة فارغة قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص. ويعد التأثير الهضمي من أكثر التأثيرات الجانبية شيوعا مع إمكانية حدوث التهاب مري والتهاب بنكرياس، وتشمل التأثيرات الجانبية غير الشائعة السمية الكبدية وتفاعلات فرط الحساسية وارتفاع البيض وفرفرية نقص الصفيحات والورم المخي الكاذب[239] .

- **الماكروليدات Macrolides:**

تعتبر الماكروليدات من الصادات المثبطة للجراثيم ولها خواص مضادة للبروبيونية العدية، كما أنها تمتلك خواص مضادة للالتهاب ولكن بشكل أقل مقارنة مع التتراسكلينات[240] .

يعطى الإريثرومايسين الفموي بجرعة 500 مرتان يومياً، وإن زيادة انتشار المقاومة عليه من قبل ذراري البروبيونية العدية أدى لتقليل استعماله. وهو يعتبر خياراً آمناً عند الحوامل رغم عدم توفر بيانات تقيم الاستخدام المديد خلال فترة الحمل، كما يعتبر الخيار المفضل عند الأطفال بعمر 8–12 سنة حيث يكون إعطاء التتراسيكلينات مضاد استطباب بسبب خطورة تطور اضطرابات عضلية هيكلية وتلّون الأسنان الدائم[241] .

يعطى الأزيثرومايسين بنظام جرعات متقطعة (250–500 ملغ باليوم ثلاث مرات أسبوعياً) بسبب العمر النصفي الطويل والذي يصل إلى 68 ساعة[242] ، وقد أظهرت العديد من الدراسات فعاليته بعلاج العدّ ويتم استقلاب الأزيثرومايسين في الكبد وتعد الاضطرابات الهضمية والإسهال أشيع تأثيراته الجانبية[243] .

يعد روكسيثرومايسين Roxitheomycin ماكروليد نصف صنعي مشتق من الإريثرومايسين، وهو سهل الامتصاص ويتوزع بكفاءة في النسج، كما يتميز بنصف عمره الطويل مما يسمح بإعطائه مرة أو مرتين باليوم[232] . وقد تم تقييم فعاليته في علاج العدّ الالتهابي بجرعة 150 ملغ مرتين باليوم وتبين أنه بديل آمن وفعّال مع تأثيرات جانبية قليلة ومطاوعة جيدة من قبل المرضى[244] .

- **الكليندامايسين Clindamycin:**

يعتبر الكليندامايسين محباً للدّسم بشدّة وهو فعال جداً في علاج العدّ، ولكنه يسبب التهاب كولون غشائي كاذب بسبب فرط نمو المطثيات العسيرة مما حدَّ من استعماله بشكل جهازي[245] .

- **تريميتوبريم سلفاميتوكسازول Trimethoprim–Sulfamethoxazole:**

إن مشاركة التريميتوبريم والسفاميتوكسازول فعالة أيضاً في علاج العدّ، وينبغي استخدامها للحالات الشديدة غير المستجيبة على الصادات الأخرى، وذلك نظراً للتأثيرات الجانبية المحتملة والتي تتضمن اضطرابات دموية مثل فقر الدم اللاتنسجي وقلّة العدلات وندرة المحببات ونقص الصفيحات بالإضافة للاضطرابات الهضمية والحساسية الضيائية والطفوح الدوائية حيث لوحظ حدوث تفاعلات جلدية عديدة أخطرها متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة النخري السمي[246] .

ويستخدم التريميتوبريم لوحده في معالجة العدّ حيث يعطى بجرعة 400–600 ملغ/اليوم. ولكن الدلائل على فعاليته منخفضة وقليلة بالمقارنة مع التتراسيكلينات[248] .

- **سيفاليكسين Cephalexin:**

ينتمي إلى السيفالوسبورينات الجيل الأول، وهو يخترق الوحدة الشعرية الزهمية بشكل ضعيف نظراً لكونه محباً للماء وكارهاً للدسم. وتبين أنه يقتل جراثيم البروبيونية العدية في الزجاج ولكن قد يعود سبب نجاح علاج العد بالسيفاليكسن الفموي إلى تأثيره المضاد للالتهاب أكثر من خواصه المضادة للجراثيم[249] .

لم ينصح باستخدامه لعلاج العد بسبب خطر تطور مقاومة جرثومية عليه خصوصاً من قبل جراثيم العنقودية المذهبة[70] .

- **الدابسون الفموي Oral Dapson:**[70]

يستخدم الدابسون الفموي غالباً لعلاج أدواء العدلات الجلدية ويمكن أن يفيد بالعد الالتهابي الشديد وبحالات محددة من العد المعند.

يعطى بجرعة 50–100 ملغ باليوم لمدة 3 أشهر، ويجب فحص مستويات G6PD قبل البدء بالعلاج مع مراقبة منتظمة لتطور أي اضطراب بوظائف الكبد أو انحلال دم.

رغم أن فعالية الدابسون الفموي أقل موثوقية من الإيزوتريتينوئين في علاج العد إلا أنه يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار بالحالات الشديدة التي لا يكون فيها الإيزوتريتينوئين خياراً علاجياً.

## 12-2-2-المعالجة الهرمونية Hormonal Therapy:

يهدف العلاج الهرموني إلى معاكسة تأثيرات الأندروجين على الغدة الزهمية، ويمكن تحقيق ذلك بواسطة مضادات الأندروجين أو عبر أدوية تثبط الإنتاج الداخلي له من المبيض أو الكظر والتي تتضمن مانعات الحمل الفموية ومناهضات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية بالإضافة للقشرانيات السكرية .[70]

قد تكون المعالجة الهرمونية فعالة جداً عند الإناث المصابات بالعد سواء كانت المستويات المصلية للأندروجين مرضيّة أم لا، ورغم أن هذه المستويات تكون أعلى عند المريضات المصابات بالعد مقارنة مع غير المصابات به إلا أنها غالباً ما تبقى ضمن الحدود الطبيعية[8] .

## مانعات الحمل الفموية Oral Contraceptives:

تحوي مانعات الحمل الفموية بشكل عام على الاستروجين والبروجستين، وهي تعاكس تأثير الأندروجين عبر العديد من الآليات، حيث تثبط إنتاج الأندروجينات من المبيض عبر تثبيط إطلاق موجهات الأقناد وبذلك تمنع الإباضة وتنقص مستويات الاندروجين المصلية وبالتالي تنقص إنتاج الزهم. كما يزيد الاستروجين من اصطناع الغلوبين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG وبالتالي يزيد مستويات التستوستيرون المرتبط وينقص مستويات التستوستيرون الحر، كذلك يعاكس الاستروجين عمل الاندروجين على الغدد الزهمية بشكل مباشر[250] .

ورغم أن للبروجستين نشاط اندروجيني داخلي إلا أن بعض أنواعه أبدت خصائص مضادة للأندروجين مثل (cyproterone acetate, drospirenone). كما أن وجوده بموانع الحمل الفموية المركبة يقلل خطر سرطان البطانة والذي يعرف أنه يحدث عند إعطاء الاستروجين غير المعاكس unopposed. [8]

تبين أن مانعات الحمل الفموية فعالة بشكل خاص بعلاج العد الالتهابي، وقد وجدت إحدى الدراسات أنها مكافئة للصادات الفموية بإنقاص عدد الآفات العدية بعد 6 أشهر من العلاج[251] .

وقد حصلت ثلاثة أنواع من مانعات الحمل الفموية على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA-approved لمعالجة العد الشائع، وهي تشمل:

(1)Ortho Tri-Cyclen : مانع حمل فموي ثلاثي الطور يتألف من Norgestimate بجرعة (180، 215، 250 ملغ) مع ethinyl estradiol بجرعة (35 مكغ)[253] .

(2)Estrostep : يتألف من ethinyl estradiol بجرعة متدرجة (20-35 مكغ) بالتشارك مع norethindrone acetate بجرعة (1 ملغ)[254] .

(3)Yaz : يحتوي على ethinyl estradiol بجرعة ثابتة (20 مكغ) مع drospirenone بجرعة (3 ملغ) مع تغطية لمدة 24 يوم.[70]

بينما يحوي الدواء ذو الاسم التجاري ®Yasmin على ethinyl estradiol بجرعة ثابتة (30 مكغ) مع dospirenone بجرعة (3 ملغ)[3] .

تشمل التأثيرات الجانبية لمانعات الحمل الفموية: الغثيان والإقياء واضطراب الطمث وزيادة الوزن ومضض في الثدي. وقد تؤدي الأدوية الحاوية على dospirenone إلى ارتفاع بوتاسيوم المصل، وبشكل عام لا يكون هذا الارتفاع هاماً من الناحية السريرية عند الأشخاص الأصحاء. وتتضمن الاختلاطات النادرة والأكثر خطورة ارتفاع التوتر الشرياني والاضطرابات الخثارية (كالخثار الوريدي العميق والصمات الرئوية). كما تزداد خطورة الخثار عند النساء بعمر أكثر من 35 سنة والمدخنات وبحال وجود عوامل خطورة أخرى المحرضة للتخثر مثل أهبة التخثر الوراثية hereditary thrombophilia.[255]

**مضادات الأندروجين Antiandrogens:**

- **السيبروتيرون أستيات Cyproterone acetate:**

مضاد اندروجين بروجستيني يعمل على حصر مستقبل الاندروجين، وهو مرخص لعلاج العدّ في معظم الدول الأوربية ولكن ليس في الولايات المتحدة[3] .

تحوي مانعات الحمل الفموية التقليدية على سيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate بجرعة (2 ملغ) مع ايثينيل استراديول ethinyl estradiol بجرعة (35 أو50 مكغ)، وهي تعتبر المعالجة المفضلة للنساء بسن النشاط التناسلي المصابات بعد هرموني[8] .

من أهم تاثيراته الجانبية مضض في الثدي، الصداع، الغثيان، اضطراب الطمث، بينما تعتبر السمية الكبدية والصمات الخثارية من التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً [8] .

- **السبيرونولاكتون Spironolactone:**

يعمل على حصر مستقبل الاندروجين ويثبط أنزيم 5-a-reductase وقد تبين أنه ينقص مستوى الزهم ويحسن العد عند إعطائه بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً، كما أبدت معظم النساء تحسناً على الجرعات المنخفضة مثل جرعة 25 ملغ يومياً. ولكن استخدامه في معالجة العد غير موافق عليه من قبل FDA.[259]

ترتبط التأثيرات الجانبية بالجرعة وتتضمن عدم انتظام الطمث ومضض في الثدي وصداع وتعب بالإضافة لارتفاع بوتاسيوم الدم[8] ، كما يجب تجنبه بالحمل لخطورة حدوث تأنيث للجنين الذكر[3] .

- **الفلوتاميد Flutamide:**

هو حاصر غير ستيروئيدي لمستقبلات الاندروجين موافق عليه من قبل FDA لعلاج سرطان البروستات، وقد يكون مفيداً بعلاج العدّ عند النساء بجرعة 62.5–500 ملغ باليوم[8] ، إلا أن استخدامه في هذا المجال غير موافق عليه من قبل FDA.[10]

وتشمل تأثيراته الجانبية عدم انتظام الطمث ومضض في الثدي وصداع بالإضافة لاضطرابات هضمية، وقد نرافق استخدامه مع سمية كبدية شديدة مرتبطة بالجرعة والعمر لذلك يجب مراقبة وظائف الكبد بحذر، كما يجب تجنبه بالحمل بسبب خطورة تأنيث الجنين الذّكر[260] .

**مناهضات الهرمون المطلق لموجهات الأقناد**

**Gonadotropin–Releasing Hormone Agonist:** مثل leuprolide (Lupron)

تعمل على تثبيط افراز موجهات الأقناد من الغدة النخامية وبالنتيجة تثبيط إنتاج الستيروئيدات من المبيض لدى النساء، وتستخدم هذه الأدوية في علاج فرط الأندروجين المبيضيّ[70] . وقد أظهرت فعالية في علاج العدّ والشعرانية لدى المريضات الإناث سواء بوجود اضطرابات غدّيّة أم لا، ولكن استخدامها محدود بسبب تأثيراتها الجانبية والتي تتضمن أعراض الضهي وترقق العظام[261] .

**القشرانيات السكرية Glucocotricoids:**

تعتبر العلاج الأساسي في حالات العد الناجمة عن المتلازمة الكظرية التناسلية، تفيد القشرانيات السكرية الجهازية بجرعات عالية في علاج العدّ بسبب تأثيراتها المضادة للالتهاب، ويقتصر استخدامها عادة بالحالات الشديدة، كما تستعمل غالباً مع الإيزوتريتينوئين لمنع أي اشتداد للعدّ ببداية العلاج به.
وتستخدم عادة لفترات محدودة بسبب تأثيراتها الجانبية المحتملة، كذلك يمكن أن يسبب استخدامها لفترات طويلة عدّ ستيروئيدي[70] .

يوصى بإعطاء القشرانيات السكرية الجهازية بجرعات منخفضة لعلاج العدّ عند المرضى الذين لديهم فرط اندروجين كظري، حيث يمكن أن يعطى البريدنيزولون بجرعات منخفضة 2.5–5 ملغ أو الديكساميثازون الفموي لتثبيط الإنتاج الكظري للأندروجين[70] .

كما بينت الدراسات أن إعطاء جرعات منخفضة من البريدنيزولون بين 5–15 ملغ يومياً سواء لوحده أو بالمشاركة مع مانعات الحمل الحاوية على جرعات عالية من الاستروجين قد أظهر فعاليه في علاج العد وإنقاص الزهم[10] .

**التداخل الدوائي بين الصادات وموانع 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 وبالتالي يمكن أن يتداخل ذلك مع امتصاص الاستروجين. ويعتبر الريفامبسين الصاد الوحيد المثبت دوره بإنقاص فعالية مانعات الحمل الفموية، بينما أظهرت الدراسات أن المستويات المصلية للاستروجين لا تتأثر بالتتراسيكلين أو الدوكسيسيكلين[262,263] .

## 12-2-3- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin:

مشابه صنعي لفيتامين A حصل على موافقة ال FDA عام 1982 لعلاج العدّ العقيدي الكيسي الشديد المعند على العلاج .ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعد استجابة كبيرة على الإيزوتريتينوئين الفموي بما في ذلك العدّ غير المستجيب على الصادات الأخرى والعد الذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعالاً أيضاً بعلاج التهابات الأجربة بسلبيات الغرام والحبيبوم الوجهي والعد الخاطف.[264]

إن السمة البارزة للعلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي هو الشفاء الكامل للعد بمعظم الحالات وطول مدة الشفاء والتي تمتد عدة أشهر لسنوات لدى غالبية المرضى.[70]

وبالنسبة للآلية التي يعمل بها فهي غير معروفة تماماً، حيث يؤدي إلى تثبيط عمل الغدد الزهمية والذي يستمر لدى بعض المرضى لمدة سنة على الأقل بعد العلاج بينما يعود إنتاج الزهم للمستوى الطبيعي لدى غالبية المرضى بعد 2-4 أشهر [265] .كما يقل عدد جراثيم البروبيونية العدية خلال فترة العلاج ولكن يكون هذا النقص عابراً بشكل عام، حيث أن الإيزوتريتينوئين الفموي لا يملك تأثيراً مثبطاً للبروبيونية العدية ولكن يؤثر عليها بشكل غير مباشر نتيجة نقص اللبيدات داخل الجريب والتي تعتبر ضرورية لنمو هذه الجراثيم .بالإضافة لذلك فهو يملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومن المحتمل أن يؤثر على نمط التقرن الجريبي[70] .

تتراوح جرعته اليومية الموصى بها لعلاج العد بين 0.5-1 ملغ/كغ/اليوم وتؤخذ مع وجبة دسمة لزيادة الامتصاص .ويتم عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدة شهر لتجنب اشتداد العد وتمكين المريض من الاعتياد على التأثيرات الجانبية المعتمدة على الجرعة، تتم زيادة جرعة البدء حسب تحمل المريض لهذه التأثيرات الجانبية، كما يمكن أن يفيد إعطاء الستيروئيدات الجهازية بشكل مرافق عند بداية العلاج بالحالات الشديدة لمنع اشتداد الحالة، وقد تبين أن الوصول لجرعة تراكمية 120-150 ملغ/كغ يقلل خطر النكس[266] .

أظهرت دراسة أن العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي لمدة 6 أشهر بجرعة منخفضة 0.25–0.4 ملغ/كغ/اليوم وبجرعة تراكمية 40–70 ملغ/كغ يمكن أن يكون فعالاً بعلاج العد متوسط الشدة مع تأثيرات جانبية أقل ورضا أكثر من قبل المريض[267] .

كما بينت إحدى الدراسات أن العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي بنظام الجرعات المتقطعة (0.5 ملغ/كغ/اليوم لعشرة أيام من كل شهر لمدة 5 أو 6 أشهر) يمكن أن يكون فعالاً خاصةً بالعد متوسط الشدة مع آثار جانبية أقل، ويوصى به لعلاج المرضى الذين لم يتحملوا الجرعة التقليدية [268] .

إن أشيع التأثيرات الجانبية للإيزوتريتينوئين هي إصابة الجلد والأغشية المخاطية والتي تكون معتمدة على الجرعةdose–dependent . وتشمل جفاف والتهاب الشفتين، جفاف العين ومخاطية الأنف والفم بالإضافة لجفاف معمم بالجلد generalized xerosis وهشاشة جلدskin fragility . كما تزيد الأخماج الجلدية خصوصاً بالعنقوديات المذهبة بسبب نقص الزهم. ومن التأثيرات الأخرى الممكنة حساسية ضيائية وتساقط شعر الفروة وحاصة بقعية وترقق وهشاشة الأظافر وانحلال الصفيحة الظفرية، داحس وتشكل نسيج حبيبي حول الظفر شبيه بالحبيبوم المقيح[8] .

وتتضمن التأثيرات الجانبية العينية العشى الليلي، التهاب الملتحمة، التهاب القرنية، عتامات قرنية والتهاب العصب البصري، كما سجل حدوث اضطراب سمع. كما يمكن أن يترافق استخدام الإيزوتريتينوئين مع حدوث ورم مخي كاذب أو مايعرف بارتفاع التوتر الحميد داخل القحف والذي يتظاهر بصداع شديد، غثيان، تشوش رؤية. ويزداد خطر حدوثه عند استخدامه بالمشاركة مع التتراسيكلينات[270] .

لم تظهر الدراسات الحديثة أي ترافق بين المعالجة بالإيزوتريتينوئين وزيادة خطورة الاكتئاب، بل على العكس أدت معالجة العد إلى قلة انتشار الاكتئاب. كما ذكرت دراسات أخرى تطور هجمة حديثة من الاكتئاب عند المعالجين بالإيزوتريتينوئين أو بالصادات على حدٍّ سواء، مما يقترح أن الاكتئاب يترافق مع العد بغض النظر عن المعالجة[271,272] .

يعد الألم العضلي أشيع الشكايات العضلية الهيكلية ويشاهد لدى 15% من المرضى، ويجب تقييم مستويات الكرياتين فوسفوكيناز creatinr phosphokinase بالحالات الشديدةد[273] . بالإضافة لذلك يؤثر الإيزوتريتينوئين على تمعدن العظم حيث أدى استخدامه بشكل مزمن ومتكرر إلى ترقق بالعظام بينما لم يظهر شوط علاجي واحد تأثيراً بارزاً على الكثافة العظمية[274] . كما أدى استخدامه لفترات طويلة وبجرعات عالية إلى حدوث فرط تعظم[275] .

أما بالنسبة للتأثيرات الهضمية فهي غير شائعة بشكل عام وتشمل الغثيان والتهاب مري والتهاب معدة والتهاب كولون[276] ، وقد ذكرت تقارير وجود ارتباط بين تناول الإيزوتريتينوئين وبداية تطور أدواء

الأمعاء الالتهابية Inflammatory bowel disease (IBD)[277]. بينما أظهر دراسات أخرى نتائج متضاربة فبعضها اقترح عدم وجود ترافق بينهما والبعض الآخر أبدى وجود ترافق مع التهاب الكولون القرحي فقط[280] .

قد يحدث ارتفاع بالشحوم الثلاثية و/أو الكوليسترول عند 20%–50 من المرضى، ومن غير الشائع أن يكون هذا الارتفاع شديداً ويتطور نموذجياً خلال أول شهرين من المعالجة، كما يمكن أن تحدث صفرومات طفحية والتهاب معثكلة بحال الارتفاع الشديد بمستوى الشحوم الثلاثية .وتتم معايرة الشحوم قبل البدء بالعلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 2–3 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة وكون التحاليل طبيعية قبل البدء بالعلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثل البدانة وتناول الكحول والداء السكري، ويجب إيقاف العلاج عند وصول مستوى الشحوم الثلاثية إلى 800 ملغ/دل . [281–282]

يمكن أن يحدث ارتفاع عابر بخمائر الكبد لدى المرضى ويوقف العلاج عند ارتفاعها ثلاثة أضعاف الطبيعي[283] . وتتضمن الشذوذات المخبرية الأخرى ارتفاع ESR ونقص الكريات البيض وزيادة أو نقص الصفيحات وفقر دم[3] .

يعتبر الإيزوتريتينوئين الفموي مضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والإرضاع حيث أنه يمتلك القدرة على إحداث تشوهات ماسخة للأجنةteratogenicity [285–284] ، لذلك يجب على المريضات أن يقدمن اختبار حمل سلبياً واحداً على الأقل (في الولايات المتحدة اثنان) قبل البدء بالمعالجة ويكرّر بشكل منتظم {كل شهر} [286–8] ، ويجب منع الحمل بوسيلتين فعالتين لمدة شهر قبل البدء بالعلاج وأثناء المعالجة ولمدة شهر بعد انتهاء العلاج[285] .

### 12-2-4-الزنك الفموي:Oral Zinc

أظهرت الدراسات فائدة بارزة للزنك الفموي بعلاج الآفات الالتهابية خصوصاً غلوكونات الزنك بجرعة 200ملغ/يوم[3] .

## 12-3-علاجات أخرى للعدّ:

### 12-3-1- الستيروئيدات القشرية:Corticosteroids

تبين أن تطبيق الستيروئيدات القوية مثل الكلوبيتازول بروبيونات مرتين يومياً لمدة 5 أيام ينقص الالتهاب بشكل واضح ضمن العقيدات الالتهابية الفعالة[287] .

كما أن حقن الستيروئيدات داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد 2-5 ملغ/مل) يمكن أن يحسن بسرعة من مظهر الكيسات والعقيدات الملتهبة والعميقة ويخفف من إيلامها. وقد تتطلب الكيسات الأكبر إجراء شق فيها وتفجيرها drainage قبل الحقن داخلها .ويجب ألا تتجاوز الكمية الأعظمية للستيروئيدات القشرية المستخدمة داخل كل آفة 0.1 مل[8] .

### 12-3-2-التقشير الكيميائي:Chemical peeling

يفيد استخدام المقشرات الكيميائية منخفضة التركيز في تخفيف الزؤانات، وتشمل أشيع عوامل التقشير حموض ألفا هيدروكسي منها (glycolic acid) وحمض الصفصاف (salicylic acid) وحمض الخل ثلاثي الكلور .(trichloroacetic acid) حيث تقوم هذه المواد بإنقاص التصاق الخلايا المتقرنة على فتحة الجريب وتساعد على سقوط سدادة الزؤان، وتعتبر جيدة التحمل عند معظم المرضى كما يمكن أن تستخدم من قبل المريض في البيت أو ضمن عيادة طبيب الجلدية .وفي دراسة حول فعالية مختلف أنواع المقشرات الكيميائية لعلاج العدّ تبين أنها ساعدت بإنقاص الزؤانات بمعدل 35%[288] .

تتضمن التأثيرات الجانبية للتقشير الكيميائي التخريش واضطراب التصبغ والتندب[8] .

### 12-3-3-الأدوات والطرائق الفيزيائية:Devices and Physical Modalities

قد يحسن انتزاع الزؤان Comedo extraction من المظهر الجمالي ويساعد بتحسين الاستجابة العلاجية للعوامل الموضعية الحالة للزؤان .حيث يتم عصر expressed المحتويات الكيراتينية للزؤانات المفتوحة باستخدام مستخرج الزؤانComedo extractor . بينما بالزؤان المغلق يتم خدش السطح بإبرة قياس gauge-18 أو شفرة قياس 11 مما يسمح بعصرها بصورة أسهل .وينبغي استخدام هذا الإجراء بالمشاركة مع ريتينوئيدات موضعية أو علاجات أخرى حالّة للزؤان من أجل تحقيق الفائدة القصوى. كما يجب ألّا يطبق على الزؤانات الملتهبة أو البثرات بسبب خطر حدوث التندب[8] .

يساعد الكي الخفيف light cautery على التخلص من الزؤانات العرطلة والتي تكون غالباً بشكل رؤوس بيضاء وأحياناً قليلة بشكل رؤوس سوداء (تصل إلى 1.5 ملم بالقطر)، ويمكن أن يتحسن العدّ الكلوري باستخدامه أيضاً .كما يعتبر فعالاً أكثر من التريتينوئين الموضعي لعلاج الزؤانات الضخمة . [289-290-291]

### 12-3-4-معالجة النّدبات:Scares Treatment

يعتبر التندب من العقابيل المزعجة للعدّ الشائع، ويتم تحديد نمط المعالجة حسب نوع الندبات الموجودة.

تشمل الطرق المستخدمة إعادة تشكيل سطح الجلد بالليزر laser rsurfacing وتسحيج الجلد dermabrasion والمقشرات الكيماوية العميقة وكلها تهدف إلى تحسين سطح الجلد الناتج عن هذه الندبات[8] .

يمكن أن تفيد المواد المالئة Filler substances بعلاج الندبات الضمورية المنفصلة، وتتضمن هذه المواد: poly-lactic acid وهيدروكسي أباتيت الكالسيوم calcium hydroxylapatite والشحم الذاتي autologous fat [292].

تستخدم أيضاً تقنية تقطيع الألياف جراحياً Surgical subcision وهو إجراء جراحي بسيط يفيد بعلاج الندبات الضمورية وتكون أكثر فعالية بعلاج الندبات المتموجة (Rolling scars). كما يعتبر إجراء الطعوم خياراً لندبات معول الثلج (ice-pick)، وبالنسبة للندبات الضخامية الأكبر والندبات الضمورية المتجمعة قد يؤدي الاستئصال الجراحي كامل السماكة إلى تحسن بوضع هذه الندبات ومظهر جمالي أفضل[70] .

### 12-3-5-الضوء المرئي Visible Light:

ينقص الضوء الأزرق الآفات الالتهابية للعد الشائع مقارنة مع الشاهد[293] . وقد نال توصيات منخفضة القوة لعلاج العد الحطاطي البثري خفيف إلى متوسط الشدة[3] .

### 12-3-6-الليزر و المعالجة الضوئية الديناميكية Lazer and Photodynamic Therapy:

هنالك اهتمام متزايد باستخدام الليزر والأجهزة الضوئية لعلاج العد على مدى السنوات القليلة الماضية، ولكن الدلائل ضعيفة على وجود فائدة من ذلك وكذلك نتائج الدراسات حول هذا الموضوع متناقضة.

تقضي المعالجة الضوئية على جراثيم البروبيونية العدية عبر استهداف البورفرينات المنتجة من قبل هذه الجراثيم، كما أنها تكبح طيفاً من السيتوكينات قبل الالتهابية[294,295] .

بينت الدراسات أن معظم مصادر الضوء تساعد بمعالجة الآفات الالتهابية على المدى القصير وقد أظهرت المعالجة الضوئية الديناميكية أكثر النتائج ثباتاً (وصلت نسبة التحسن إلى 68% باستخدام أمينوليفولينيك أسيد aminolevulinic acid وميتيل أمينوليفولينيت methyl aminolevulinate والضوء الأحمر)[296] .

حدث هجوع تام للعد بالمعالجة الضوئية الديناميكية مع أمينوليفولينيك أسيد المفعل بالليزر الصباغي النابض طويل الموجة عند المرضى الذين فشل لديهم العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي[297] .

أظهرت دراسة مقارنة بين الليزر ذي الأشعة تحت الحمراء وبين الدواء الغفل في علاج العد أنه لا يوجد فرق بينهما لكن الليزر سبب تحسناً عابراً للزؤانات المفتوحة[298] .

وقد تبين أن استخدام أمينوليفولينيك أسيد موضعيا مع الضوء المرئي واسع الحزمة (500-700 نانومتر) يسبب أذية فورية للخلايا الزهمية وبالتالي كبح إنتاج الزهم حتى 20 أسبوع بعد المعالجة مما يؤدي إلى نقص واضح في جراثيم البروبيونية العدية لأسابيع عديدة[299] .

تتضمن التأثيرات الجانبية للمعالجات الضوئية الألم والتجلب والوذمة بالإضافة لتبدلات تصبغية وطفح بثري، وتزداد شدة هذه التأثيرات عند استخدام أمينوليفولينيك أسيد أو ميثيل أمينوليفولينيت في المعالجة، وقد تكون سببا في إيقاف المعالجة من قبل المريض[3] .

## الأوميغا-3:

الحموض الدسمة أوميغا-3 (omega3Fas) هي مجموعة من الحموض الدسمة طويلة السلسلة متعددة غير مشبعة (Polyunsaturated fatty acids {PUFAs})، لا يمكن إنتاجها من قبل جسم الإنسان لأن الجسم البشري لا يمتلك الآلية الأنزيمية اللازمة لتصنيع الحموض الدهنية أوميغا-3، بل يتم الحصول عليها من الغذاء، لذلك فإن الوارد الغذائي منها ضروري جداً، يعتبر السمك (السلمون والتونا)، زيت السمك والنباتات (الخضروات الورقية، البقوليات، والمكسرات) هي المصدر الاساسي للأوميغا-3 بحسب National Health Interview Survy 2012.[303]

أهم فوائد الحموض الدسمة أوميغا-3 في جسم الإنسان هي:

- تعديل ملف الشحوم الموجودة في الدم، حيث تعمل على إنقاص مستوى الشحوم الثلاثية والكوليسترول الكلي في المصل، وترفع مستوى البروتينات الشحمية عالية الكثافة.[325]
- أكدت بعض الدراسات على دور الحموض الدسمة أوميغا-3 في علاج الاكتئاب.[326]
- لها دور مضاد للالتهاب، وبالتالي تساهم في تراجع العملية الالتهابية بشكل أسرع.[327]
- لها دور في علاج الآفات الأكزيمائية ومنع حدوث الأليرجائية والتخفيف من الأعراض الناجمة عن متلازمة العين الجافة.[228]
- تعمل على تقليل خسارة الماء عبر الطبقة المتقرنة، وبالتالي تقلل من حدوث الجفاف.[330]
- لم يتم تقييم تأثير الأوميغا-3 في تحسين التأثيرات الجانبية الجلدية المخاطية للإيزوتريتينوئين عند مرضى العد الشائع، وبما أن الأوميغا-3 هي مكملات غذائية فموية متوفرة ورخيصة وبدون آثار جانبية فإن إثبات فعاليتها في تحسين التأثيرات الجانبية للإيزوتريتينوئين سوف يزيد من مطاوعة المريض للعلاج.

يحتوي نظامنا الغذائي على خليط معقد من الدهون والزيوت مكوناتها الهيكلية الأساسية هي الحموض الدهنية، حيث يستهلك البشر ما لا يقل عن 20 نوعاً مختلفاً من الحموض الدهنية تصنف على أنها مشبعة وأحادية غير مشبعة ومتعددة غير مشبعة[303] .

حتى الحموض الدهنية المتعددة غير المشبعة الموجودة في الغذاء تنقسم إلى عائلات مختلفة من المركبات أهم هذه العائلات هي الأوميغا-3 والأوميغا-6 [304].

تعتبر الأسماك مثل التونة والسلمون مصدراً غنياً بالحموض الدهنية، كما يعتبر المكمل الغذائي زيت السمك (Fish-oil supplements). وتحتوي اللحوم مثل لحم البقر والدواجن ولحم الخنزير على كميات قليلة من الحموض الدهنية أوميغا 3، على الرغم من احتوائها على هذه الكميات القليلة إلا أنها تساهم في الاستهلاك الكلي لهذه الحموض الدهنية بسبب الكميات الكبيرة المستهلكة من اللحوم في المجتمعات الغربية. يجب التفريق بين الحموض الدهنية أوميغا-3 الموجودة في الأسماك وزيت السمك وتلك الموجودة في النباتات مثل الكتان وزيت الكانولا، حيث أن هذه الزيوت النباتية غنية بحمض دهني أوميغا-3 يسمى حمض ألفا لينولينيك، والذي يعتبر طليعة استقلابية للحموض الدهنية أوميغا-3 الموجودة في الأسماك وزيوت السمك مثل حمض إيكوسابنتاينويك، حمض دوكوسابنتاينويك وحمض دوكوساهيكسانويك (الشكل 3)[306,305,304] .

للحموض الدهنية مصائر متعددة في الجسم، منها الأكسدة بيتا (β-oxidation) للحصول على الطاقة، التخزين في النسيج الشحمي أوتدخل في تركيب الفوسفوليبيدات التي تعتبر المكون الهيكلي الرئيسي لجميع الأغشية الخلوية[303] .

تدخل الحموض الدهنية أوميغا-3 في تركيب الأغشية الخلوية في جميع أنسجة الجسم (الشكل 4)، سواءاً كان مصدر الحموض الدهنية أوميغا 3 هو الأسماك، النباتات، مكملات زيت السمك أو المنتجات الغذائية المدعمة بالحموض الدهنية أوميغا-3 المناسبة [307,308].

الأغشية الخلوية في بعض الأنسجة (مثل شبكية العين والدماغ وعضلة القلب) غنية بشكل خاص بهذه الأحماض الدهنية، على سبيل المثال حوالي 30 ٪ من جميع الحموض الدهنية المكونة للجزء الخارجي من غشاء المستقبلات الضوئية في الشبكية هي حموض دهنية أوميغا-3[309] ، حقيقة أن هذه الخلايا وغيرها قد طورت آلية خلوية لدمج هذه العناصر الغذائية القليلة بشكل خاص في أغشيتها يشير إلى أن هذه الحموض الدهنية تلعب دوراً هاماً في أداء الوظيفة المناسبة للخلية. تتراكم الحموض الدهنية أوميغا-3 في معظم الأغشية الخلوية بكميات تفوق بكثير محتواها النسبي في النظام الغذائي، ومحتوى هذه الحموض الدهنية في أغشية الأنسجة يشير بشكل عام إلى متوسط الاستهلاك اليومي لها. [309]

تؤثر التغييرات التي يسببها النظام الغذائي في تركيبة الحموض الدهنية المتعددة غير المشبعة (الموجودة في غشاء الخلية) على وظيفة الخلية، ويرجع ذلك جزئياً إلى أن هذه الحموض الدهنية تمثل مستودعاً من الجزيئات التي تؤدي أدواراً مهمة في نقل الإشارات والاتصالات داخل الخلايا وفيما بينها. على وجه الخصوص، تتنافس الحموض الدهنية أوميغا 3 الغذائية مع عائلة أوميغا−6 من الحموض الدهنية المتعددة غير المشبعة الغذائية للدخول في تركيب جميع الأغشية الخلوية[310,311] .

أهم الحموض الدهنية المتعددة غير المشبعة الخلوية هو حمض الأراشيدونيك الذي يعد فرداً من عائلة أوميغا−6. حيث أنه عندما يتم تنشيط الخلايا بواسطة محفزات خارجية، يتحرر حمض الأراشيدونيك من أغشية الخلايا ويتحول إلى وسائط خلوية قوية مثل الثرمبوكسانات والبروستاغلانديات واللوكوترينات . [312] هذه المركبات تمتلك العديد من الفعاليات أهمها تفعيل الكريات البيض والصفيحات، تنظيم إفرازات المعدة، تحريض حدوث تشنج قصبي ونقل إشارات الألم في الخلايا العصبية[313] .

يعتبر استقلاب حمض الأراشيدونيك هدف مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (مثل Acytelsalicylic acid، Ibuprofen)، مثبطات انزيمات الأكسدة الحلقية −2 {2 cyclooxygenase أو COX−2} (مثل Rofecoxib، Celecoxib)، ومضادات اللوكوترينات (مثل Montilukast, Zafirlukast) .[315,314]

الحموض الدهنية أوميغا−3 الغذائية تؤثر بشكل مباشر على استقلاب حمض الأراشيدونيك لأنها تحل محل حمض الأراشيدونيك في أغشية الخلايا وتتنافس مع حمض الأراشيدونيك على الإنزيمات التي تحفز التصنيع الحيوي للثرموبوكسانات والبروستاغلانديات واللوكوترينات[310] .

وهكذا، فإن التأثير الصافي لاستهلاك أطعمة غنية بالحموض الدهنية أوميغا 3 ينقص من إمكانية خلايا مثل الوحيدات، العدلات والحمضات من تصنيع الوسائط الالتهابية القوية المشتقة من حمض الأراشيدونيك وينقص من إمكانية الصفيحات من إنتاج العامل التخثري الثرومبكسان A2 (Thromboxane A2) [315,314].

الالتهاب هو جزء من استجابة الجسم الفورية للعدوى أو للإصابة، ولكن الالتهاب غير المسيطر عليه (uncontrolled inflammation) يؤذي الأنسجة. حيث يلعب الالتهاب غير المسيطر عليه دوراً هاماً في الآلية المرضية لبعض الأمراض مثل الربو والتهاب المفاصل الرثياني والتصلب العصيدي. إن قدرة الحموض الدهنية أوميغا 3 على التدخل في استقلاب حمض الأراشيدونيك هي أساس تأثيراتها المقترحة المضادة للالتهابات. ومن التأثيرات المقترحة أيضاً أن إثراء الخلايا أو الأنسجة بالحموض الدهنية أوميغا 3 يعدل التعبير عن بروتينات الالتصاق مثل السيليكتين (Selectins) وجزيء التصاق الخلايا الوعائية −1(VCAM−1)، التي تساهم في التفاعلات بين الكريات البيض والبطانة (الشكل 2)[316] ،

تمارس الحموض الدهنية أوميغا−3 هذا التأثير عن طريق تعديل مسارات الإشارات داخل الخلوية المرتبطة بالتحكم في عوامل النسخ (مثل nuclear factor−Κβ) وانتساخ المورثات [317,318] .

يمكن للحموض الدهنية أوميغا−3 أن ترتبط مباشرة بالمستقبلات النووية، مثل مستقبلات الريتينوئيد x (retinoid X receptor) والتي تعمل كعوامل انتساخ [318] وبشكل مشابه ، فإن إثراء أغشية الوحيدات بالحموض الدهنية أوميغا−3 يؤدي إلى تصنيع وإفراز كميات مخفضة من السيتوكينات مثل العامل المنخر للورم−ألفا (tumor necrosis factor−α) ، والإنترلوكين−1 بيتا (interleukin−1β) التي تساهم في تضخيم الاستجابة الالتهابية، لذلك على المستوى الخلوي، يمكن للحموض الدهنية أوميغا−3 الموجودة في زيت السمك أن تعدل بشكل مباشر أوغير مباشر بعض الفعاليات الخلوية المرتبطة بالالتهاب.[319,320]

يجب التأكيد على أن تأثيرات الحموض الدهنية أوميغا−3 لا ينبغي مقارنتها بالقدرة القوية للمواد الدوائية على تثبيط أهداف محددة، بل ينظر إليها على أنها تغير معتدل في إنتاج الوسائط الالتهابية والإشارات الخلوية لإنتاج نمط ظاهري أقل فعالية ضد المنبهات المحيطية.[320]

بالإضافة إلى أن الحموض الدهنية أوميغا 3 تعتبر مستودعاً للجزيئات الفعالة حيوياً داخل أغشية الخلايا، إلا أنها تؤثر أيضاً على وظيفة البروتينات المرتبطة بالغشاء والتي هي على اتصال مباشر مع الطبقة ثنائية الدهون في أغشية الخلايا، وبروتين شبكية العين الرودوبسين(Rhodopsin) هو مثال على هذه الظاهرة.[321] حيث أن التغيرات التوافقية التي يمر بها هذا البروتين الغشائي استجابة للضوء تكون أكثر كفاءة في الأغشية الخلوية الغنية بالحموض الدهنية أوميغا−3. يترجم هذا إلى اختلافات في أشكال موجات مخطط كهربائية الشبكية، الذي يعتبر مقياس لوظيفة الشبكية، والتي تختلف بناءاً على محتوى الأغشية من الحموض الدهنية أوميغا 3.[322]

تعتبر القنوات الشاردية مثال آخر على البروتينات المرتبطة بالغشاء والتي تتعدل فعاليتها بواسطة الحموض الدهنية أوميغا 3، حيث تتحكم قنوات الصوديوم والكالسيوم بتيارات بوابات الصوديوم والكالسيوم المبوبة بالجهد الكهربائي (voltage−gated) على التوالي. هذه التيارات مهمة جداً لإثارة خلايا القلب وتقلص العضلة القلبية.[303,323]

تثبط الحموض الدهنية أوميغا−3 عدداً من بروتينات القنوات الشاردية في القلب، ويعتقد بأن هذه الآلية هي المسؤولة عن خصائصها المضادة لاضطرابات النظم القلبية. على الرغم من أن هذه الآلية ليست الوحيدة التي تؤثر بها الحموض الدهنية أوميغا−3 على اضطرابات النظم، فإن مثل هذه الآليات قد تفسر تأثيراتها الوقائية على وفيات أمراض القلب الإكليلية المذكورة في التجارب السريرية [325,324].

يعتبر جفاف الجلد والأغشية المخاطية أشيع تاثير جانبي للإيزوتريتينوئين، ويعتبر التهاب الشفة أشيعها تليها جفاف العين. يعود سبب ذلك إلى نقص إنتاج الزهم من الغدد الزهمية ونقص سماكة الطبقة المتقرنة [265]. تعتبر وظيفة الجلد الأساسية منع خسارة الماء من الجسم وذلك بفضل الخصائص التي يتمتع بها الحاجز الجلدي، حيث يتكون الحاجز الجلدي من خليط نوعي من الدهون متوضع في الفراغات الموجودة مابين الخلايا ضمن الطبقة المتقرنة [332]. يتم تصنيع هذه الدهون ضمن طبقة الخلايا الحبيبية انطلاقاً من الجسيمات الصفائحية بواسطة أنزيمات خاصة [333,334]، تشكل دهون الحاجز الجلدي حوالي 10% من مجمل كتلة الطبقة المتقرنة، وتتألف بشكل أساسي من 50% سيراميد, 25% كوليسترول و15% حموض دهنية غير مؤسترة [335,336,337]. وبالتالي تعتبر السيراميدات أهم مكونات دهون الحاجز الجلدي، وتتألف من 11 عائلة مختلفة يندرج منها 321 صنفاً متوضعاً ضمن البشرة والأدمة [339].

أظهرت العديد من الدراسات أن الوارد الغذائي من الحموض الدسمة أوميغا-3 له مستقبل واعد في علاج الأمراض الجلدية الالتهابية، وإثراء الملف الشحمي للحاجز الجلدي (أهمها السيراميد)، وإنتاج مستقلبات شحمية نشيطة حيوياً [339].

زاد eicosapentaenoic acid (EPA) من إنتاج مجموعة محددة من عائلات السيراميد في الأدمة، ولوحظ ارتفاع مستوى السيراميد-1 فوسفات ضمن البشرة. بينما لم يُبد docosahexaenoic acid (DHA) أي تغيير في ملف السيراميدات سواء بالبشرة أو الادمة [339].

تقلل الاوميغا-3 من خسارة الماء عبر الطبقة المتقرنة(transepidermal water loss (TEWL ، وتزيد من استتباب الماءwater homeostasis .[343]

**الخلاصة: تزيد الأوميغا-3 من رطوبة الجلد عن طريق تقليل خسارة الماء عبر الحاجز الجلدي وتأثيرها على إنتاج السيراميد.**

بالنسبة للعين: يعود سبب جفاف العين إلى تأثير الإيزوتريتينوئين على غدد ميبومين (هي عبارة عن غدد دهنية متوضعة على الجفن العلوي والسفلي) وتأثيره على الدمع، حيث يسبب ضمور الغدد الدهنية وتغيَر مفرزاتها ويزيد من حلولية الدمع، العديد من الدراسات أظهرت أن الأوميغا-3 تزيد من إنتاج الدمع وتقلل من تبخره وتزيد من إفراز غدة ميبوميوس [331].

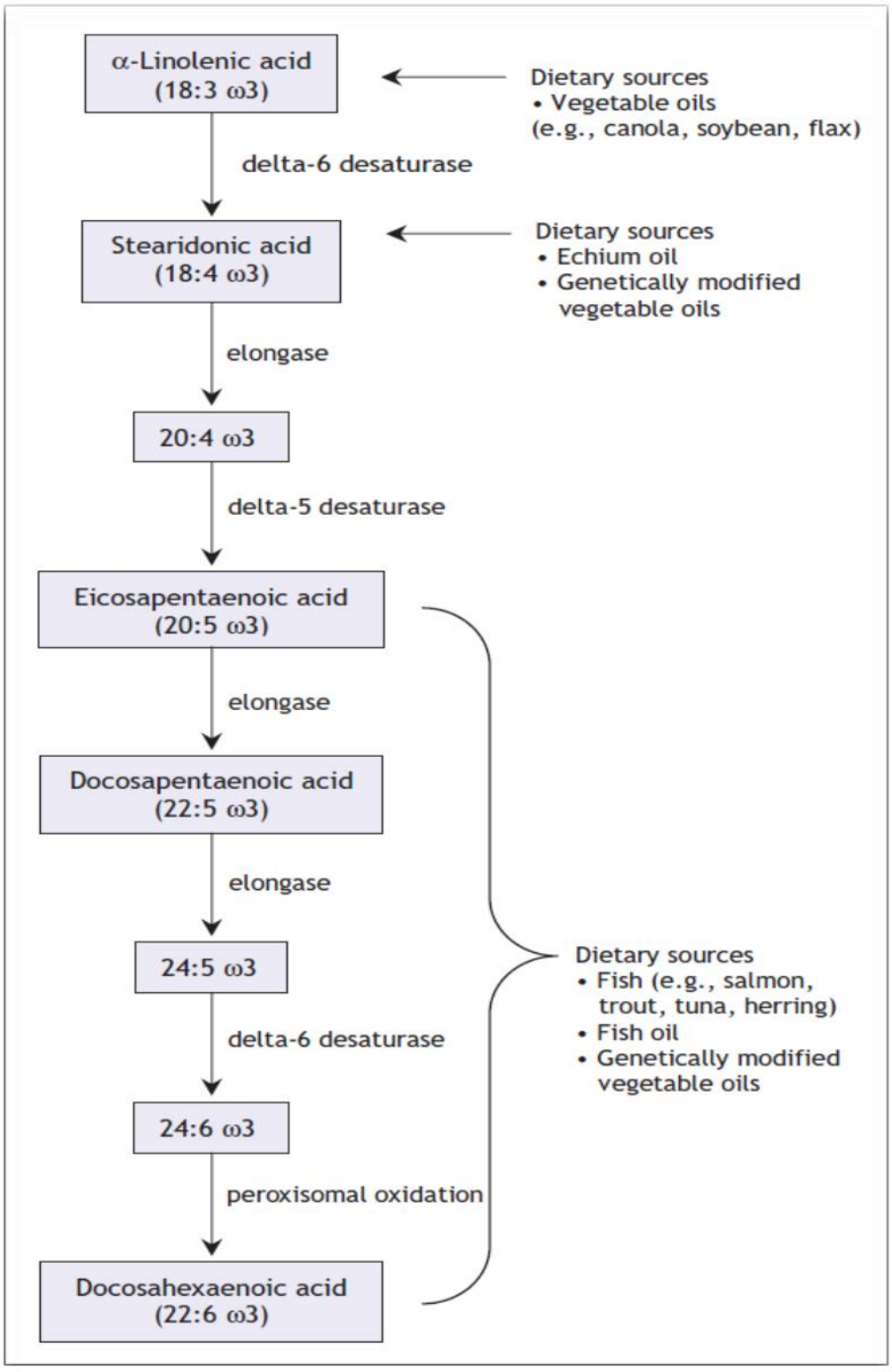
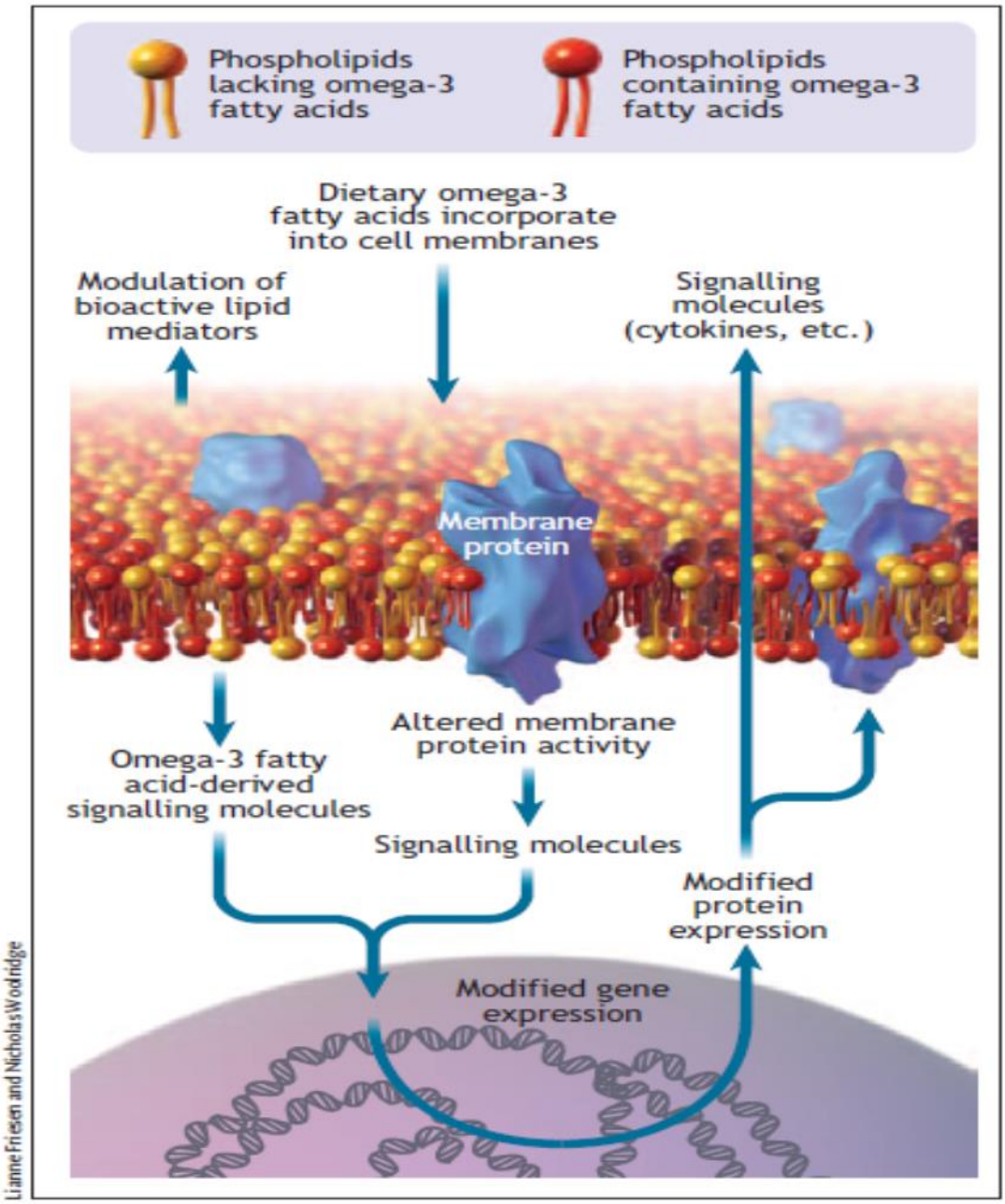
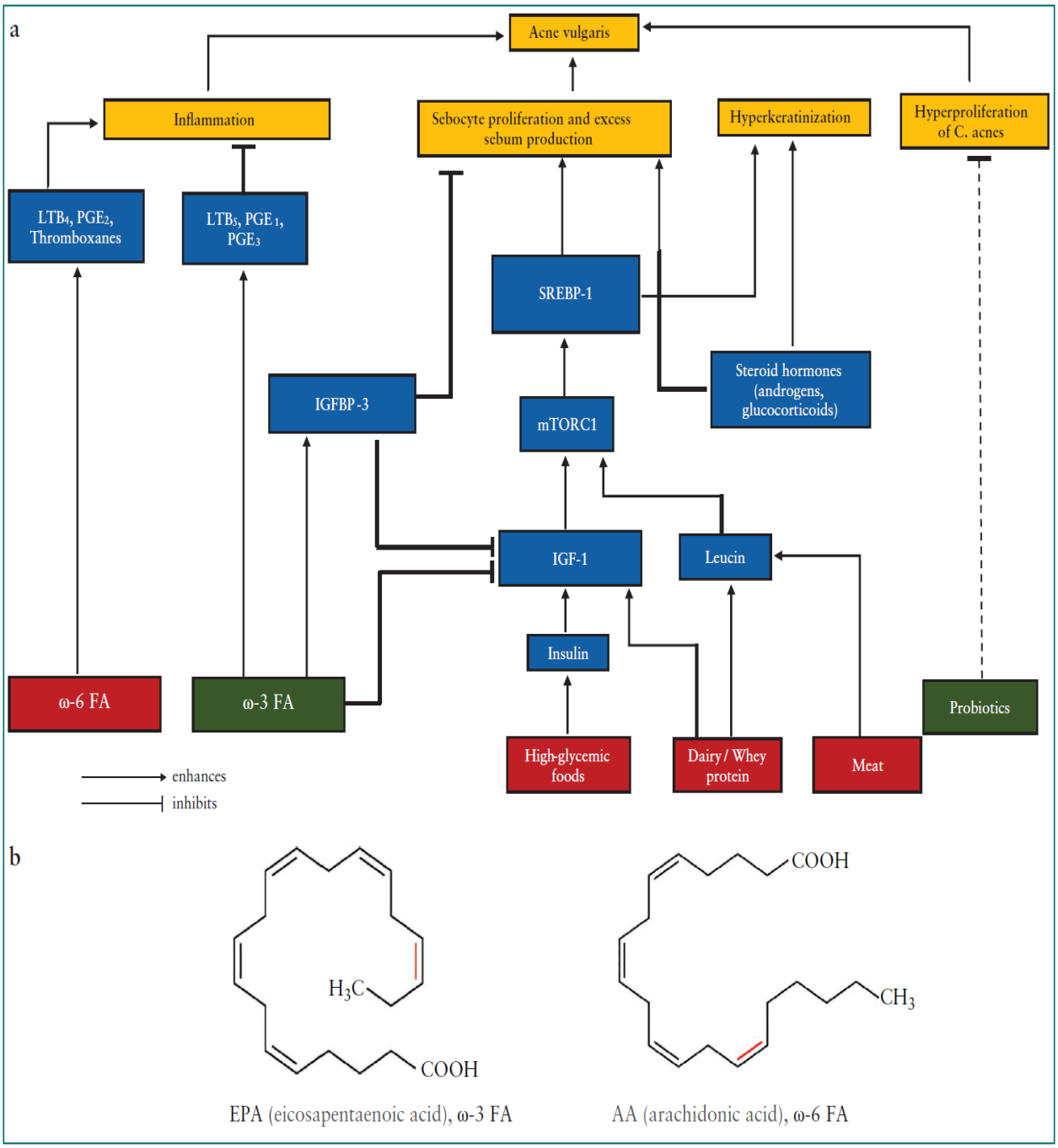



**Figure 1:** Metabolism and dietary sources of the omega-3 family of polyunsaturated fatty acids. Modified with permission from Annual Reviews (*Annu Rev Nutr* 2006;26:75-103).[2]

الشكل رقم (3): أهم مصادر الأوميغا–3، وسبيل استقلابها.[304]




الشكل رقم (4): اندماج الحموض الدسمة أوميغا–3 مع فوسفولبيدات غشاء الخلية[308] .




الشكل رقم (5): تأثير الحموض الدسمة أوميغا–3 على الآلية الإمراضية للعد الشائع.[341]

# الجزء الثاني

# القسم العملي

# الجزء الثاني: منهج البحث.

## الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلميّ المعتمد

### مكان الدّراسة:

تمّت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلديّة والزّهرية الجامعي بدمشق.

### مدّة الدراسة:

امتدت الدّراسة على مدى عامين كاملين (من بداية 2020 حتى بداية 2022م).

### التكلفة:

لا يوجد.

### تصميم الدّراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمّاة.

### عينة الدّراسة:

مراجعيّ مستشفى الأمراض الجلديّة والزّهرية ممّن تحققت فيهم الشّروط المطلوبة للدّخول في الدّراسة.

### معايير القبول:

- مرضى العد الشائع المتوسط والشديد حسب مقياس Global acne grading system لشدة العد.
- عمر المريض يبدأ من 18 سنة فمافوق.
- موافقة المريض بعد الاضطلاع على الموافقة المستنيرة.

### معايير الاستبعاد:

- الحمل أو التخطيط له أو الإرضاع.
- مرضى العد الثّانويّ (سبب غديّ، صاوي، مهنيّ، ميكانيكيّ).
- المعالجة بالإيزوتريتينوئين خلال السنة السابقة.

- حساسيّة تجاه الأدوية المستخدمة.
- وجود مشكلة جلديّة أخرى بالوجه (حساسيّة ضيائية، وردية حطاطية بثرية....).
- اضطرابات نفسية أو أفكار انتحارية.
- سوء وظيفة كبدية أو كلوية.
- ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية والكوليسترول في المصل.

## حجم العينة وطريقة الاعتيان:

– تم حساب حجم العينة وفق برنامج **G Power**, وتبين أنه يجب ألا تقل عن 44 مريضاً (22 مريض لكل ذراع).

– بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول **46 مريضاً** (23 مريضاً لكل ذراع)، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقميّ (حيث تم وضع المرضى ذوو الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوو الارقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز.

– انقطع التواصل مع 3 مرضى (مريضين من المجموعة الأولى ومريض من المجموعة الثانية)، لذلك استبعدت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على 43 مريضاً (21 مريضاً في المجموعة الأولى و22 مريضاً في المجموعة الثانية).

## أخلاقّيات البحث:

تم أخذ موافقة مستنيرة من المرضى بعد إعلامهم بكافة المعلومات الهامة عن مرضهم، الطرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، وإيضاح كافة التساؤلات، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة في أي وقت، والتأكيد على سرية المعلومات الشخصية، وأنه لا يترتب عليهم أي تكاليف ماعدا تكلفة المادة الدوائية.

## طريقة إجراء الدّراسة:

–تمّت مقاربة المريض للمرة الأولى في الزيارة (0)، حيث تم أخذ قصة سريرية مفصلة ثم إجراء فحص سريري دقيق، وتم الحصول على الموافقة المستنيرة بعد التأكد من توفر شروط الدخول في الدراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتم بهذه الزيارة تقييم شدة العد وحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكل مريض وتصوير الآفات، وتم إجراء تحاليل مخبرية لخمائر

الكبد، الشحوم الثلاثية، والكوليسترول، **CBC**, يوريا، كرياتينين وبالنسبة للإناث المتزوجات تم طلب اختباريّ حمل.

**-تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:**

**1- المجموعة الأولى:** وهم ذوو الرقم الفردي، وتم علاجهم بالإيزوتريتينوئين فقط 0.5 ملغ/كغ/يوم، بالإضافة إلى كريم واقي شمسي، كريم مطري وقطرة عينية مرطبة.

**2-المجموعة الثانية:** وهم المرضى ذوو الرقم الزوجي، وتم علاجهم بالإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم مع الأوميغا-3 بجرعة 1000 ملغ/يوم، بالإضافة إلى كريم واقي شمسي، كريم مطري وقطرة عينية مرطبة.

-امتدت فترة العلاج لمدة أربعة أشهر (16 أسبوعاً)، وتمت متابعة المريض خلالها بشكل شهري (كل 4 أسابيع) أي في الأسبوع 4، 8، 12، 16، وفي كل مراجعة تم **قياس شدة العد** وحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية وتصوير الآفات، بالإضافة لتقييم **التأثيرات الجانبية** للمعالجة من حيث حدوث التهاب شفة، جفاف جلد، جفاف عين، جفاف الأنف، بالإضافة لإجراء **التحاليل المخبرية**.

**حيث كانت متابعة المرضى على الشكل التالي:**

الزيارة **(0)**: تشخيص العد سريرياً وتقييم شدته (يجب أن يكون متوسط أو شديد) وحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية وتصوير الآفات وإجراء تحاليل مخبرية (**CBC-Ur--ALT-AST-TG-CHOL-Cr**) واختباريّ حمل عند الإناث والبدء بالعلاج.

الزيارة (1): بعد شهر من البدء بالعلاج (4 أسابيع)، تم حساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية، تقييم شدة العد، تصوير فوتوغرافي، إجراء تحاليل مخبرية (**ALT-AST-TG-CHOL**) وتقييم الآثار الجانبية للعلاج.

الزيارة (2): بعد شهرين من البدء بالعلاج (8 أسابيع)، تم حساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية، تقييم شدة العد، تصوير فوتوغرافي، إجراء تحاليل مخبرية (**ALT-AST-TG-CHOL**) وتقييم الآثار الجانبية للعلاج.

الزيارة (3): بعد ثلاثة أشهر من البدء بالعلاج (12 أسبوعاً)، تم حساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية، تقييم شدة العد، تصوير فوتوغرافي، إجراء تحاليل مخبرية (**ALT–AST–TG–CHOL**) وتقييم الآثار الجانبية للعلاج.

الزيارة (4): بعد أربعة أشهر من البدء بالعلاج (16 أسبوعاً)، تم حساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية، تقييم شدة العد، تصوير فوتوغرافي، إجراء تحاليل مخبرية (**ALT–AST–TG–CHOL**) وتقييم الآثار الجانبية للعلاج.

**تحديد شدة العد:** تم تحديد شدة العد عند الدخول في الدراسة وفي كل زيارة خلال فترة العلاج باستخدام مقياس **GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM (GAGS).**

في هذا المقياس يتم تقسيم الوجه والصدر والظهر إلى ست مناطق (الجبهة–الخدين–الأنف–الذقن–الصدر–الظهر)، ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول رقم (1):

الجدول رقم (1): مقياس **Global acne grading system**

| المنطقة | العامل **F** |
|---|---|
| الجبهة | 2 |
| الخد الأيمن | 2 |
| الخد الايسر | 2 |
| الأنف | 1 |
| الذقن | 1 |
| الصَدر وأعلى الظَهر | 3 |

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة:

الدرجة= 0: لا يوجد آفات. الدرجة=1: زؤانات. 2: حطاطات. الدرجة=3: بثرات. الدرجة=4: عقيدات.

النتيجة لكل منطقة على حدا = الشدة (0–4) × العامل **F**.

النتيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة.

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف: إذا كانت النتيجة من 1–18, متوسط: إذا كانت النتيجة من 19–30.

شديد: إذا كانت النتيجة من 31–38, شديد جداً: إذا كانت النتيجة أكبر من 39.

**تقييم الفعالية العلاجية:** تم الاعتماد على تغير شدة العد حسب مقياس Global acne grading system (التغير بعدد الآفات العدية بين بداية العلاج ونهايته)، بالإضافة لتقييم الآثار الجانبية الجلدية والمخاطية للإيزوتريتينوئين حسب مقياس (خفيف–متوسط–شديد).

- **تم تقييم الآثار الجانبية:** التقييم **شخصي** **(Subjective)** بناءاً على الفحص السريري من قبل نفس الفاحص لتفادي الفروقات الشخصية بالتقييم، وبناءاً على شكاية المريض كالتالي:

**1**- تقييم التأثيرات الجلدية المخاطية للإيزوتريتينوئين:

- التهاب شفة: (خفيف–متوسط–شديد).
- جفاف الجلد: (خفيف–متوسط–شديد).
- جفاف العين: (خفيف–متوسط–شديد).
- جفاف الأنف: (خفيف–متوسط–شديد).

| التأثير الجانبي | الشدة | | |
|---|---|---|---|
| | خفيف | متوسط | شديد |
| التهاب الشفة | وسوف ناعمة أو توذم | تشققات أو جلبات | نزف أو التهاب صواري الشفة |
| جفاف الجلد | وسوف ناعمة | تقشر أو حكة | شقوق أو اكزيما |
| جفاف العين | حرقة او ألم | تشوش رؤية | التهاب ملتحمة وأجفان |
| جفاف الأنف | جفاف | جلبات | رعاف |

## تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المستخدمة:

تشمل هذه الدراسة إحصاءات وصفية (شرحاً وصفياً) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة {نوع العلاج، الجنس، العمر، مدة الشكاية، عدد الزؤانات، عدد الحطاطات, عدد البثرات، عدد العقيدات، التأثيرات الجانبية للعلاج (التهاب شفة، جفاف جلد، جفاف الملتحمة، جفاف مخاطية الأنف)، التحاليل المخبرية}.

1- استخدمنا اختبار كاي مربع (**Chi Square**) لدراسة وجود فروق بين مجموعة (**ISO**) ومجموعة (**Omega-3**) في عينة البحث بالنسبة لمتغير نوع العلاج وجنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين في التأثيرات الجانبية الطارئة أثناء المعالجة.

2- استخدمنا اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (**Independent Sample T Test**) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة (**ISO**) ومجموعة (**Omega-3**) في عينة البحث، في متوسط اعمار المرضى وفي متوسط مدة الإصابة بالعد الشائع بالأشهر، وكذلك في دراسة الفروق بين المجموعتين في تغيير المشعرات المدروسة (عدد الزؤانات، عدد الحطاطات، عدد البثرات، عدد العقيدات) بالإضافة إلى متوسط قيم التحاليل المخبرية في بداية العلاج وبعد شهر وشهرين وثلاثة أشهر واربعة أشهر من بداية المعالجة.

3- المخططات البيانية (**Charts**): وهي مخططات القرص (**Pie Charts**) ومخططات الأعمدة (**Bar Charts**) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (**Line Charts**) لتوضيح تطور الحالة خلال جلسات المراجعة.

4- استعنا ببرنامج (**Microsoft Excel**) لتوضيح النتائج التي تمّ التوصل إليها بالأشكال والمخططات البيانية المناسبة.

وقد تم الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05).

- عندما تكون قيمة (**P-Value**) أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير مهم إحصائياً.
- عندما تكون قيمة (**P-Value**) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هام إحصائيا، وهو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتمّ مقارنتهما (أي أنّه مهم إحصائياً).

# الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

## 1- الدراسة الوصفيّة:

### 1-1- توزع عيّنة الدّراسة على مجموعتي العلاج:

شملت الدّراسة البدئيّة **46** مريضاً ممن حققوا معايير الدخول إلى الدراسة، تمّ توزيعهم بشكل عشوائيّ رقميّ (الأرقام الفرديّة للمجموعة الأولى والزّوجية للمجموعة الثّانية) وذلك منعاً للانحياز. فقدنا التواصل مع3 مرضى (مريضين من المجموعة الأولى ومريض من المجموعة الثانية)، حيث تم استبعاد بياناتهم من الدّراسة، لتصبح العينة البدئيّة المعتمدة **43** مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة، موزعين على مجموعتي العلاج، وفيما يلي وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:

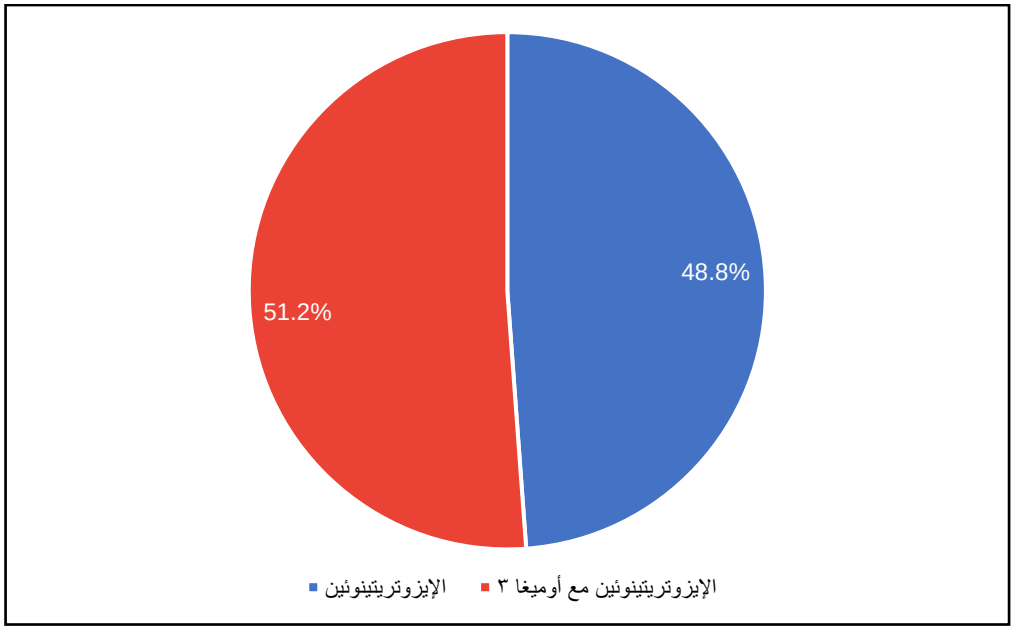
شملت المجموعة الأولى **21** مريضاً عولجوا بالإيزوتريتينوئين (المجموعة الأولى أو مجموعة الشاهد) بنسبة **(48.8%)**، وشملت المجموعة الثانية **22** مريضاً عولجوا بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ (المجموعة الثّانية أو مجموعة ال **ISO**) بنسبة **(51.2%)**.

**الجدول رقم (3) يبين توزع عينة الدراسة وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج.**

| نوع العلاج | التكرار | النسبة المئوية | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|
| الإيزوتريتينوئين | 21 | 48.8% | 0.023 | 0.879 |
| الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 51.2% | | |
| المجموع | 43 | 100.0% | | |

وبتطبيق اختبار كاي مربع **(Chi-Square Tests)** لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية **(P-Value= 0.879)** أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية **($\alpha$=0.05)** أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد المجموعة الأولى وعدد أفراد المجموعة الثانية عند مستوى دلالة إحصائية **($\alpha$=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (1) يبين التوزع النسبي حسب نوع العلاج**




- مما سبق نجد أنّ العيّنتان متجانستان من حيث نسبة المرضى المعالجين بالطريقتين.

## 1-2- توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الذكور في عينة الدراسة الكلية (16 مريضاً من أصل 43) أي بنسبة (37.2%)، مقابل عدد المرضى الاناث (27 مريضة من أصل 43) أي بنسبة (62.8%).

في مجموعة الإيزوتريتينوئين بلغ عدد المرضى الذكور (8 من أصل 21) مريض بنسبة (38.1%)، مقابل عدد المرضى الاناث (13 من أصل 21) مريض بنسبة (61.9%).

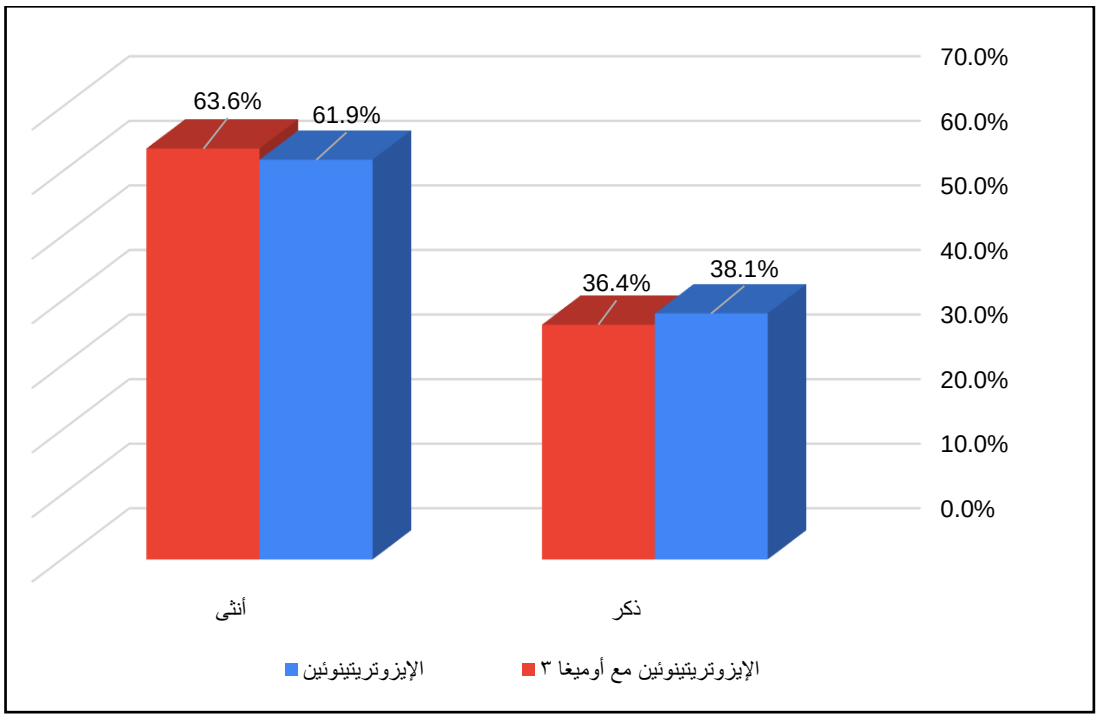
في مجموعة الإيزوتريتينوئين مع أوميغا -3 بلغ عدد المرضى الذكور (8 من أصل 22) مريض بنسبة (36.4%)، مقابل عدد المرضى الاناث (14 من أصل 22) بنسبة (63.6%). والجدول رقم (2) يوضح ذلك.

**الجدول رقم (4) التوزع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس وفقاً لمجموعتي العلاج**

| الجنس | | العلاج المستخدم | | المجموعة | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| ذكر | العدد | 8 | 8 | 16 | 0.014 | 0.907 |
| | النسبة المئوية | 38.1% | 36.4% | 37.2% | | |
| أنثى | العدد | 13 | 14 | 27 | | |
| | النسبة المئوية | 61.9% | 63.6% | 62.8% | | |
| المجموع | العدد | 21 | 22 | 43 | | |
| | النسبة المئوية | 100.0% | 100.0% | 100.0% | | |

**ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينهما:** تم استخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع **(Chi-Square)** لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية **(P-Value= 0.907)** أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية **(α=0.05)** أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية **(α=0.05)**، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (2) توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج**




- مما سبق نجد أنّ العيّنتين متجانستين من حيث تكرارات الجنس للمرضى المعالجين بالطريقتين.

## 1-3- توزع عينة الدراسة تبعاً لمتوسط أعمار المرضى:

تراوحت أعمار أفراد العينة الكلية من 18 سنة إلى 33 سنة، بمتوسط (24.30±3.864) سنة.

في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوحت أعمار المرضى بين 18 سنة إلى 33 سنة بمتوسط (24.43±3.906) سنة.

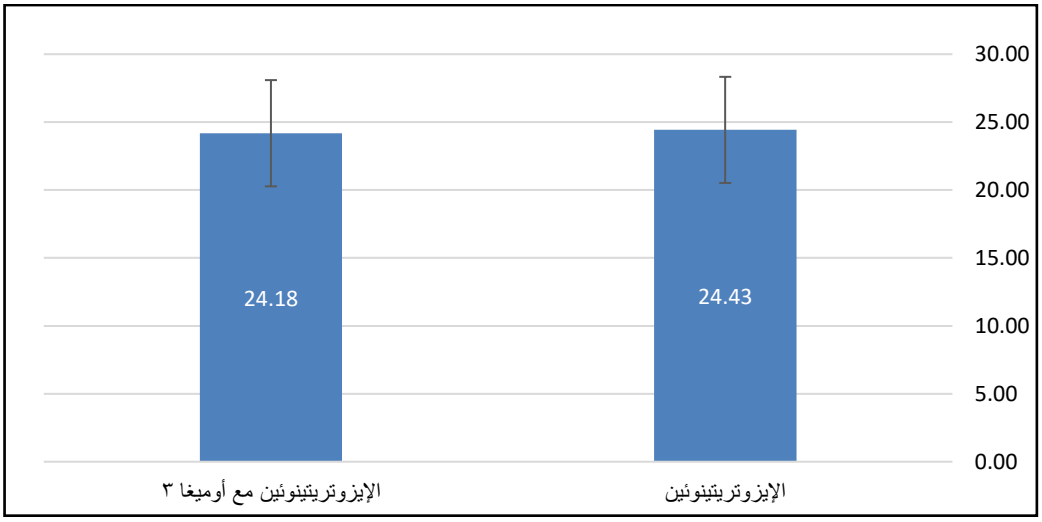
أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان العمر بين 18 سنة و33 سنة بمتوسط (24.18±3.911) سنة. كما هو موضح في الجدول رقم (3).

**الجدول رقم (5) المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج**

| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| العمر (بالسنوات) | الإيزوتريتينوئين | 21 | 24.43 | 3.906 | 18 | 33 | 0.207 | 0.837 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 24.18 | 3.911 | 18 | 33 | | |
| | الكلي | 43 | 24.30 | 3.864 | 18 | 33 | | |

ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينهما: تم استخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.837) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (3) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج**




- مما سبق نجد أنّ العيّنتان متجانستان من حيث متوسط عمر المرضى المعالجين بالطريقتين.

## 1-4- توزّع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية:

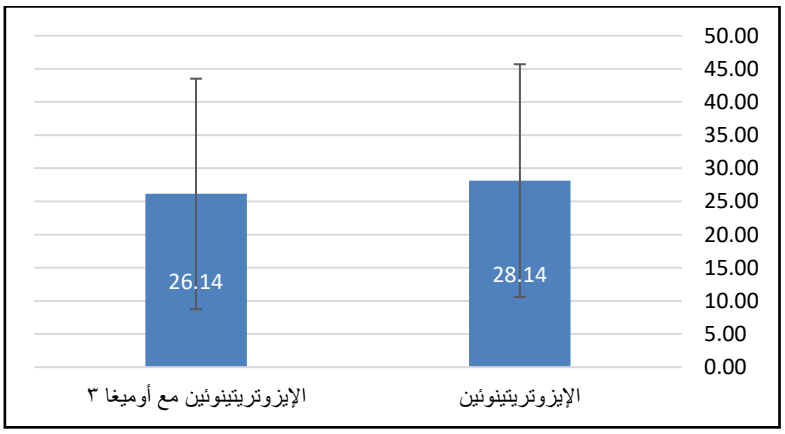
تراوحت مدة الشكاية عند أفراد العينة الكلية من 2 إلى 60 شهراً، بمتوسط (27.12±17.288) شهر، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوحت مدة الشكاية بين 2 إلى 60 شهراً بمتوسط (28.14±17.554) شهراً، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كانت مدة الشكاية بين 4 إلى 60 شهراً بمتوسط (26.14±17.384) شهر، والجدول رقم (5) يوضح ذلك:

**الجدول رقم (5) المتوسط والانحراف المعياري لمدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط مدة الشكاية وفقاً لنوع العلاج**

| مدة الشكاية (بالأشهر) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| | الإيزوتريتينوئين | 21 | 28.14 | 17.554 | 2.00 | 60.00 | 0.377 | 0.708 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 26.14 | 17.384 | 4.00 | 60.00 | | |
| | الكلي | 43 | 27.12 | 17.288 | 2.00 | 60.00 | | |

ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينهما: تم استخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.708) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين متوسط مدة الشكاية عند أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (4) متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2- الإحصاء التحليلي:

### 2-1- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الآفات العدية:

#### 2-1-1-مقارنة الآفات العدّية بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج (الزيارة 0):

**1- الزؤانات:**

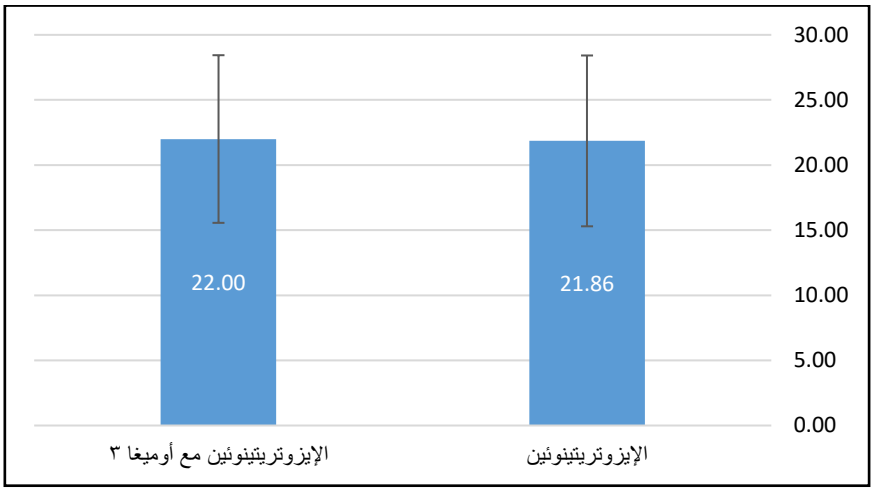
تراوح عدد الزؤانات لأفراد العينة الكلية قبل العلاج من 10 إلى 35، بمتوسط (21.93±6.419)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوحت عدد الزؤونات بين 10 إلى 35 بمتوسط (21.86±6.560)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان عدد الزؤانات بين 10 إلى 35 بمتوسط (22.00±6.437) والجدول رقم (7) يوضح ذلك.

**الجدول رقم (7) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الزؤانات قبل العلاج، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي العلاج**

| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| الزؤانات قبل العلاج | الإيزوتريتينوئين | 21 | 21.86 | 6.560 | 10 | 35 | -0.072 | 0.943 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 22.00 | 6.437 | 10 | 35 | | |
| | الكلي | 43 | 21.93 | 6.419 | 10 | 35 | | |

مقارنة عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج: تم استخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.943) وهي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية (α = 0.05) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الزؤانات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (5) متوسط عدد الزؤانات وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 2- الحطاطات:

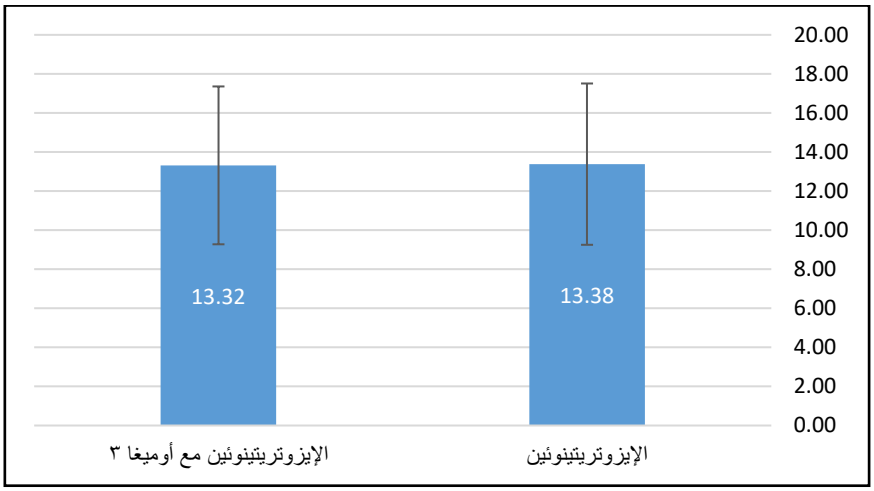
تراوح عدد الحطاطات لأفراد العينة قبل العلاج من 5 إلى 20، بمتوسط (13.35±4.035)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح عدد الحطاطات بين 5 إلى 20 بمتوسط (13.38±4.129)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان عدد الحطاطات بين 5 إلى 20 بمتوسط (13.32±4.040)، والجدول (8) يوضح ذلك:

**الجدول رقم (8) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات قبل البدء بالعلاج، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج**

| الحطاطات قبل العلاج | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | T | P-Value |
| | الإيزوتريتينوئين | 21 | 13.38 | 4.129 | 5 | 20 | 0.050 | 0.960 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 13.32 | 4.040 | 5 | 20 | | |
| | الكلي | 43 | 13.35 | 4.035 | 5 | 20 | | |

مقارنة عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج: تم استخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.960) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية (α = 0.05) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الحطاطات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (6) متوسط عدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 3- البثرات:

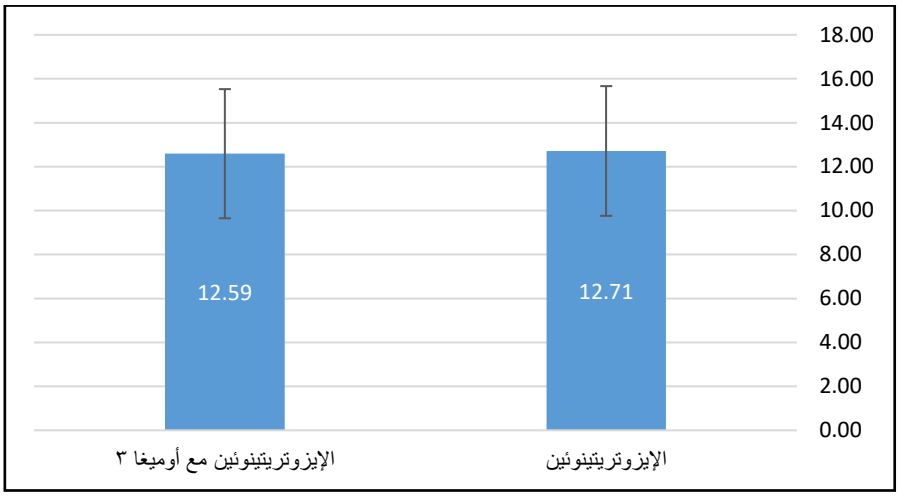
تراوح عدد البثرات لأفراد العينة قبل العلاج من 6 إلى 16، بمتوسط (12.65±2.910)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح عدد البثرات بين 6 إلى 16 بمتوسط (12.71±2.952)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان عدد البثرات بين 6 إلى 16 بمتوسط (12.59±2.938)، والجدول (9) يوضح ذلك:

**الجدول رقم (9) المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات قبل البدء بالعلاج، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد البثرات بين مجموعتي العلاج**

| البثرات قبل العلاج | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| | الإيزوتريتينوئين | 21 | 12.71 | 2.952 | 6 | 16 | 0.137 | 0.891 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 12.59 | 2.938 | 6 | 16 | | |
| | الكلي | 43 | 12.65 | 2.910 | 6 | 16 | | |

مقارنة عدد البثرات بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج: تم استخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.891) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية (α = 0.05) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد البثرات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (7) متوسط عدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 4- العقيدات:

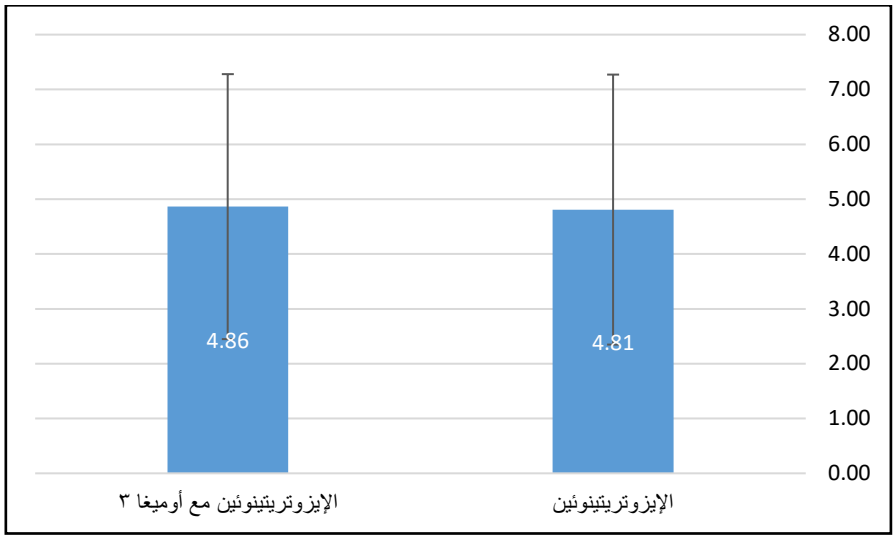
تراوح عدد العقيدات لأفراد العينة قبل العلاج من 1 إلى 10، بمتوسط (4.84±2.410)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح عدد العقيدات بين 1 إلى 10بمتوسط (4.81±2.462)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان عدد العقيدات بين 1 إلى 10 بمتوسط (4.86±2.416)، والجدول (10) يوضح ذلك:

**الجدول رقم (10) المتوسط والانحراف المعياري لعدد العقيدات قبل البدء بالعلاج، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد العقيدات بين مجموعتي العلاج**

| العقيدات | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| قبل العلاج | الإيزوتريتينوئين | 21 | 4.81 | 2.462 | 1 | 10 | -0.073 | 0.942 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 4.86 | 2.416 | 1 | 10 | | |
| | الكلي | 43 | 4.84 | 2.410 | 1 | 10 | | |

مقارنة عدد العقيدات بين مجموعتي الدراسة قبل البدء بالعلاج: تم استخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.942) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية (α = 0.05) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد العقيدات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (8) متوسط عدد العقيدات وفقاً لمجموعتي العلاج**




- مما سبق نجد أنّ العيّنتين متجانستين من حيث الآفات العدية بالنسبة لطريقتي العلاج.

## 2-1-2- مقارنة الآفات العدية بين مجموعتي الدراسة بعد البدء بالعلاج:

- **مقارنة الآفات العدية في الزيارة الأولى (بعد 4 أسابيع من البدء بالعلاج):**

**الجدول رقم (11) المتوسط والانحراف المعياري للآفات العدية، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط الآفات العدية بين مجموعتي العلاج في الزيارة الأولى**

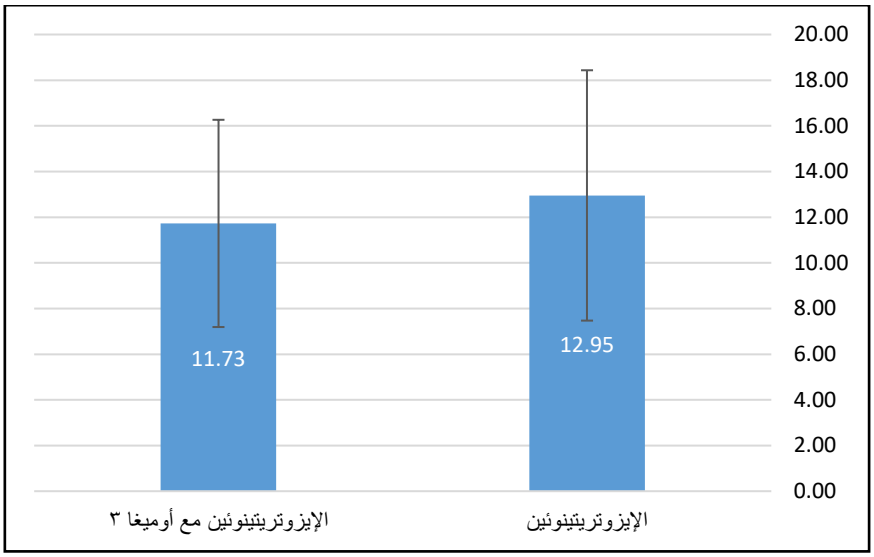
| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| الزؤانات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 12.95 | 5.482 | 5 | 25 | 0.800 | 0.428 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 11.73 | 4.537 | 5 | 20 | | |
| | الكلي | 43 | 12.33 | 4.999 | 5 | 25 | | |
| الحطاطات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 8.95 | 3.369 | 2 | 15 | 1.179 | 0.245 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 7.86 | 2.660 | 2 | 12 | | |
| | الكلي | 43 | 8.40 | 3.041 | 2 | 15 | | |
| البثرات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 7.71 | 2.741 | 3 | 12 | 1.410 | 0.166 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 6.59 | 2.482 | 2 | 10 | | |
| | الكلي | 43 | 7.14 | 2.642 | 2 | 12 | | |
| العقيدات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 2.95 | 1.746 | 1 | 8 | 1.187 | 0.242 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 2.41 | 1.221 | 1 | 6 | | |
| | الكلي | 43 | 2.67 | 1.507 | 1 | 8 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

## 1. مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الأولى:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الزؤونات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.428) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الزؤانات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

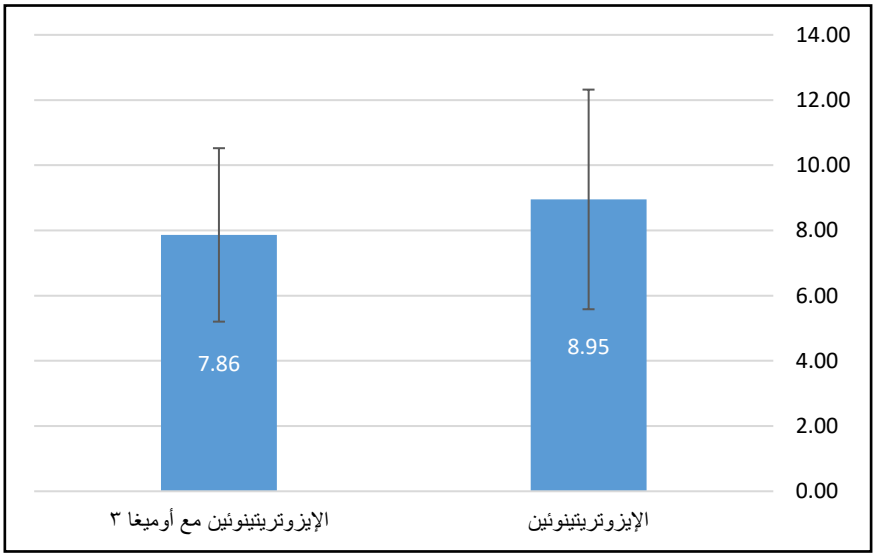
**الشكل رقم (9) متوسط عدد الزؤونات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 2. مقارنة تغير عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الأولى:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الحطاطات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.245) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الحطاطات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

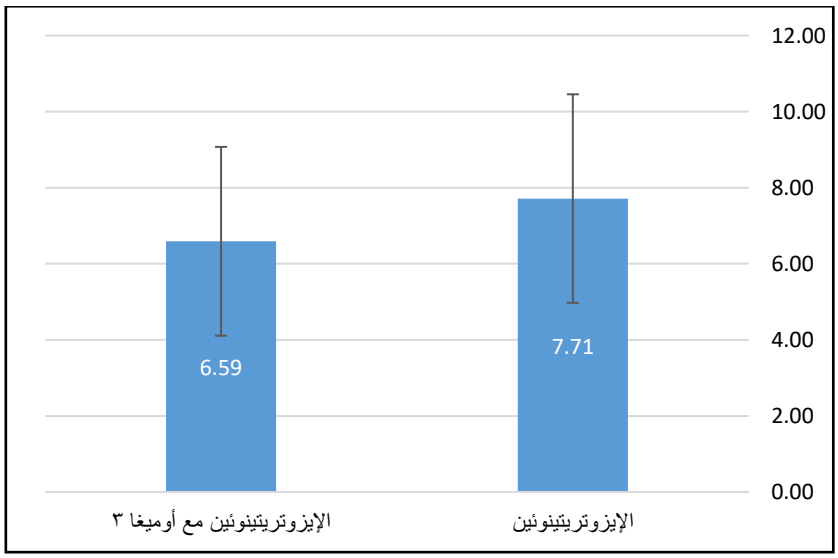
**الشكل رقم (10) متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 3. مقارنة تغير عدد البثرات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الأولى:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد البثرات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.166) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد البثرات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

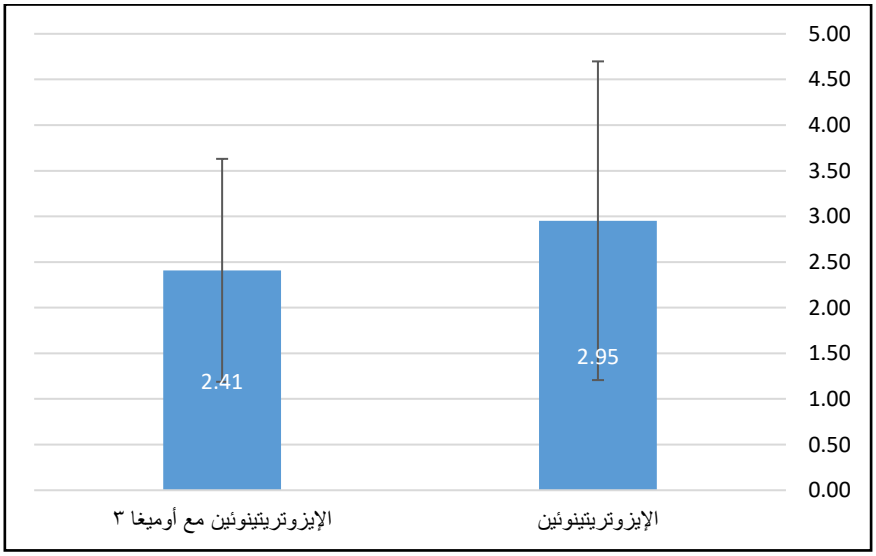
**الشكل رقم (11) متوسط عدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 4. مقارنة تغير عدد العقيدات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الأولى:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد العقيدات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.242) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد العقيدات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (12) متوسط عدد العقيدات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



- **مقارنة الآفات العدية في الزيارة الثانية (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج):**

**الجدول رقم (12) المتوسط والانحراف المعياري للآفات العدية، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط الآفات العدية بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثانية**

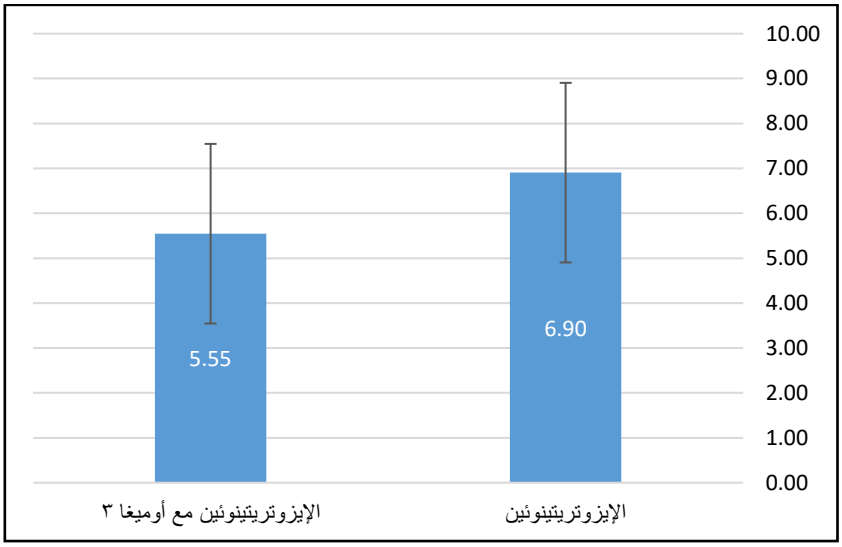
| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| الزؤونات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 6.90 | 2.755 | 3 | 12 | 1.726 | 0.092 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 5.55 | 2.405 | 2 | 10 | | |
| | الكلي | 43 | 6.21 | 2.642 | 2 | 12 | | |
| الحطاطات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 6.14 | 3.103 | 0 | 12 | 1.989 | 0.053 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 4.55 | 2.087 | 2 | 10 | | |
| | الكلي | 43 | 5.33 | 2.723 | 0 | 12 | | |
| البثرات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 4.90 | 2.700 | 0 | 11 | 1.548 | 0.129 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 3.82 | 1.842 | 2 | 8 | | |
| | الكلي | 43 | 4.35 | 2.339 | 0 | 11 | | |
| العقيدات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 1.90 | 1.338 | 0 | 5 | 2.083 | 0.044 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 1.18 | 0.907 | 0 | 4 | | |
| | الكلي | 43 | 1.53 | 1.182 | 0 | 5 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

### 1. مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثانية:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الزؤونات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.092) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الزؤانات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

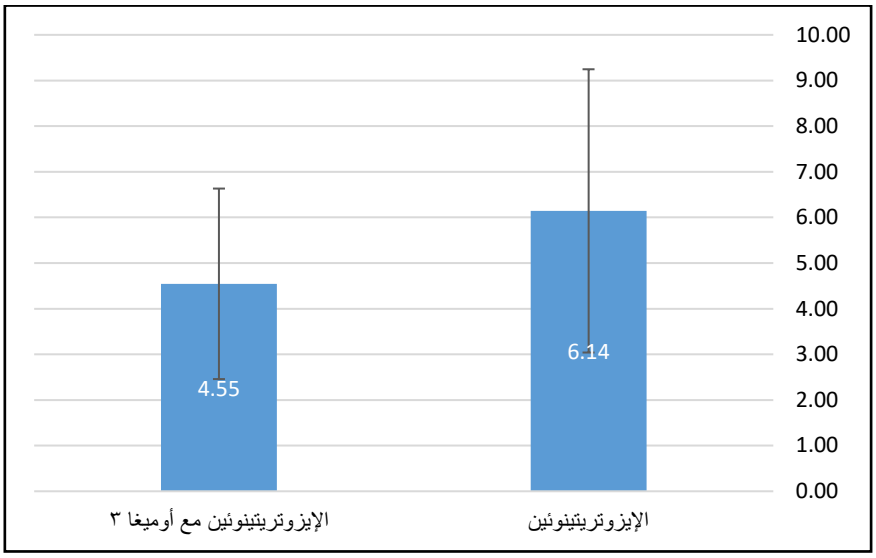
**الشكل رقم (13) متوسط عدد الزؤونات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**




### 2. مقارنة تغير عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثانية:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الحطاطات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.053) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الحطاطات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

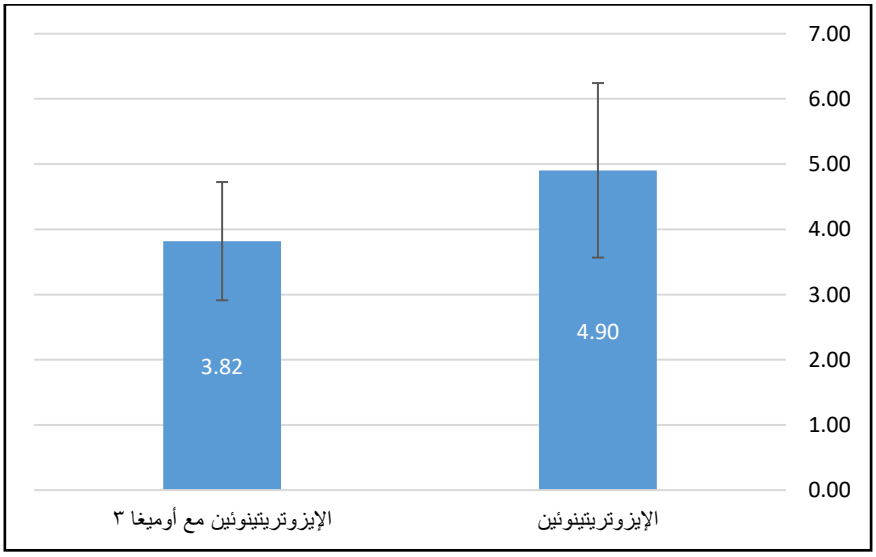
**الشكل رقم (14) متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**




### 3. مقارنة تغير عدد البثرات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثانية:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد البثرات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.129) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد البثرات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

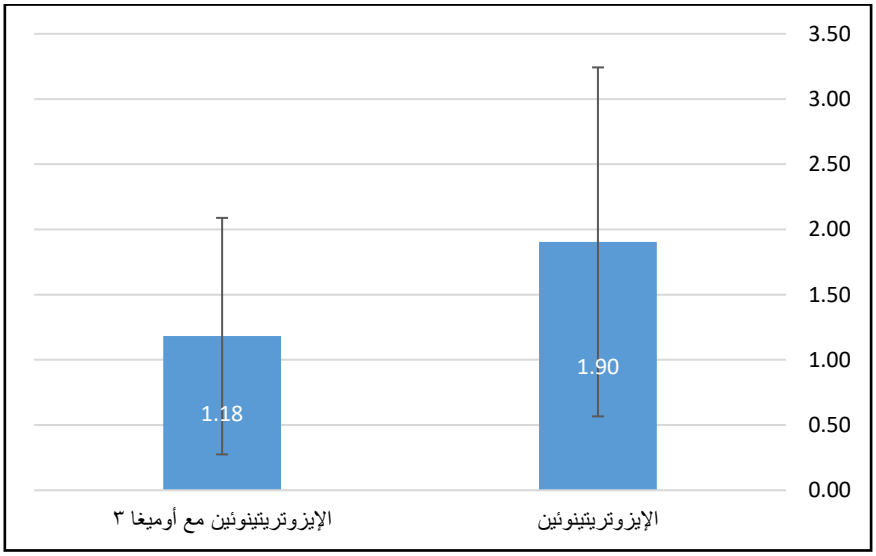
**الشكل رقم (15) متوسط عدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 4. مقارنة تغير عدد العقيدات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثانية:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد العقيدات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value =0.044) **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين عدد العقيدات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (16) متوسط عدد العقيدات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



- **مقارنة الآفات العدية في الزيارة الثالثة (بعد 12 أسبوع من بدء العلاج):**

**الجدول رقم (13) المتوسط والانحراف المعياري للآفات العدية، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط الآفات العدية بين مجموعتي العلاج بعد الزيارة الثالثة**

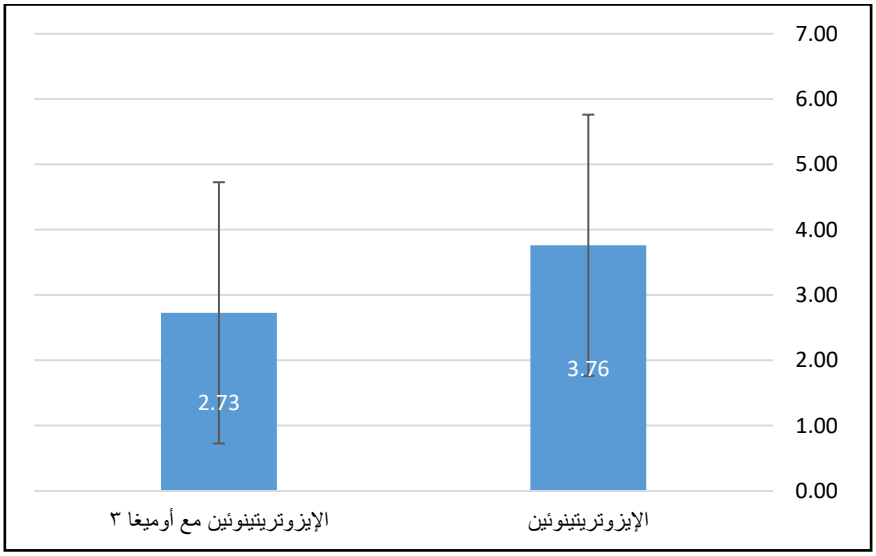
| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| الزؤونات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 3.76 | 2.844 | 0 | 10 | 1.457 | 0.153 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 2.73 | 1.695 | 0 | 5 | | |
| | الكلي | 43 | 3.23 | 2.359 | 0 | 10 | | |
| الحطاطات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 3.86 | 2.575 | 1 | 10 | 1.543 | 0.131 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 2.82 | 1.790 | 1 | 6 | | |
| | الكلي | 43 | 3.33 | 2.244 | 1 | 10 | | |
| البثرات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 3.57 | 2.481 | 0 | 10 | 1.478 | 0.147 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 2.64 | 1.590 | 0 | 6 | | |
| | الكلي | 43 | 3.09 | 2.102 | 0 | 10 | | |
| العقيدات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 1.29 | 0.784 | 0 | 3 | 2.579 | 0.014 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 0.73 | 0.631 | 0 | 2 | | |
| | الكلي | 43 | 1.00 | 0.756 | 0 | 3 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

### 1. مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الزؤانات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.153) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الزؤانات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثالثة، والشكل التالي يبين ذلك:

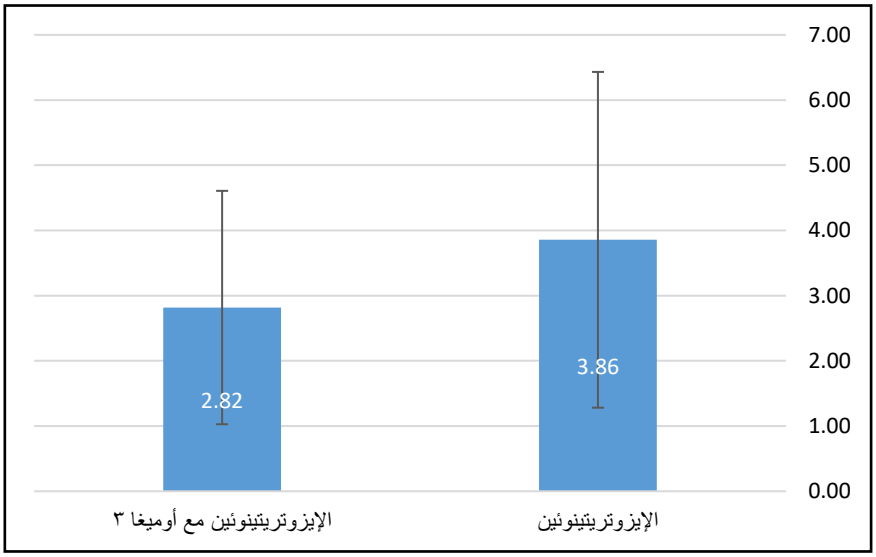
**الشكل رقم (17) متوسط عدد الزؤونات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**




### 2. مقارنة تغير عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الحطاطات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.131) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد الحطاطات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثالثة، والشكل التالي يبين ذلك:

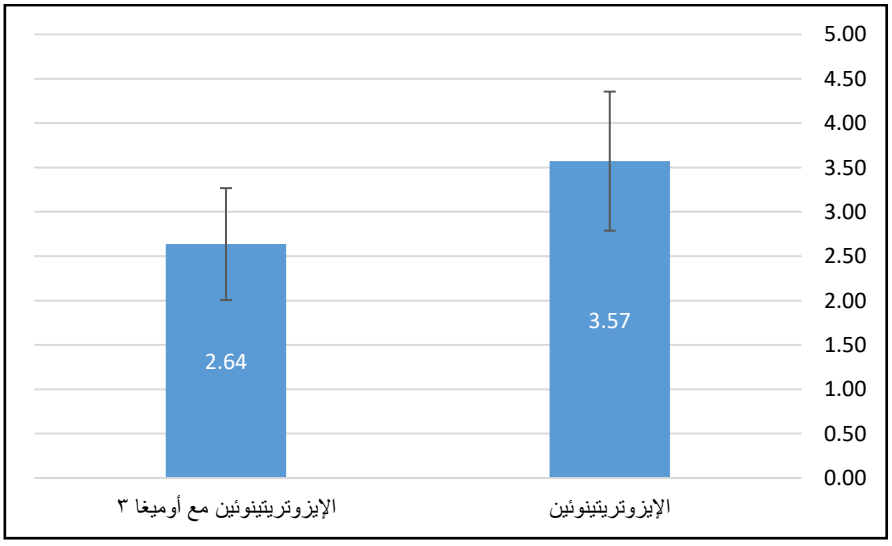
**الشكل رقم (18) متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 3. مقارنة تغير عدد البثرات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد البثرات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.147) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين عدد البثرات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثالثة، والشكل التالي يبين ذلك:

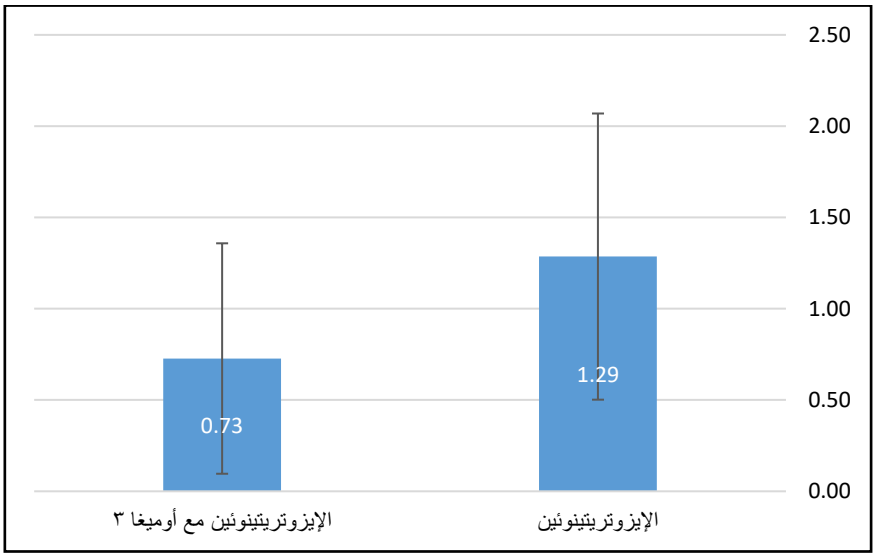
**الشكل رقم (19) متوسط عدد البثرات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



### 4. مقارنة تغير عدد العقيدات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد العقيدات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value =0.014) **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين عدد العقيدات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الثالثة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (20) متوسط عدد العقيدات في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



- **مقارنة الآفات العدية في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوع من بدء العلاج):**

**الجدول رقم (14) المتوسط والانحراف المعياري للآفات العدية، ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط الآفات العدية بين مجموعتي العلاج بعد الزيارة الرابعة**

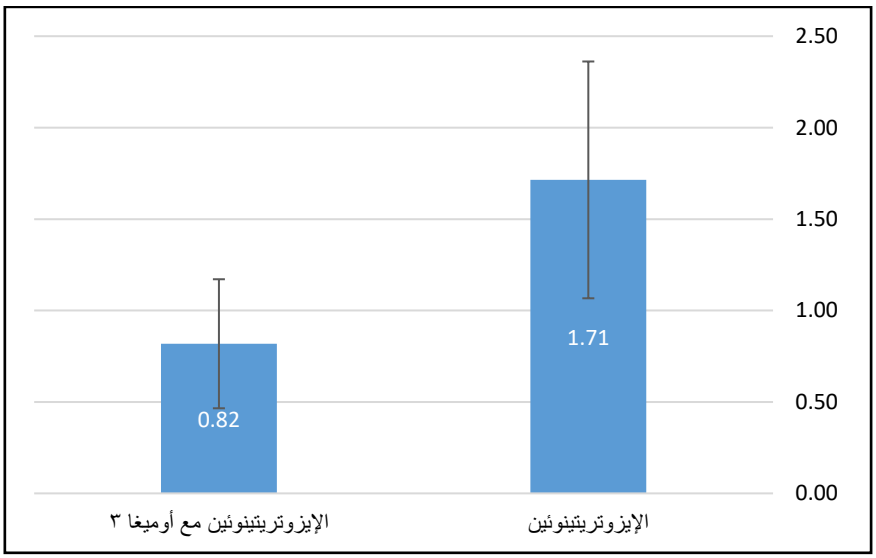
| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| الزؤونات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 1.71 | 1.648 | 0 | 6 | 2.255 | 0.030 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 0.82 | 0.853 | 0 | 3 | | |
| | الكلي | 43 | 1.26 | 1.364 | 0 | 6 | | |
| الحطاطات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 1.71 | 1.271 | 0 | 5 | 2.320 | 0.025 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 0.95 | 0.844 | 0 | 3 | | |
| | الكلي | 43 | 1.33 | 1.128 | 0 | 5 | | |
| البثرات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 1.71 | 1.384 | 0 | 5 | 2.570 | 0.014 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 0.82 | 0.853 | 0 | 3 | | |
| | الكلي | 43 | 1.26 | 1.217 | 0 | 5 | | |
| العقيدات | الإيزوتريتينوئين | 21 | 0.67 | 0.796 | 0 | 3 | 2.268 | 0.029 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 0.23 | 0.429 | 0 | 1 | | |
| | الكلي | 43 | 0.44 | 0.666 | 0 | 3 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

**1. مقارنة تغير عدد الزؤانات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الرابعة:**

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الزؤانات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.030) **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين عدد الزؤانات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

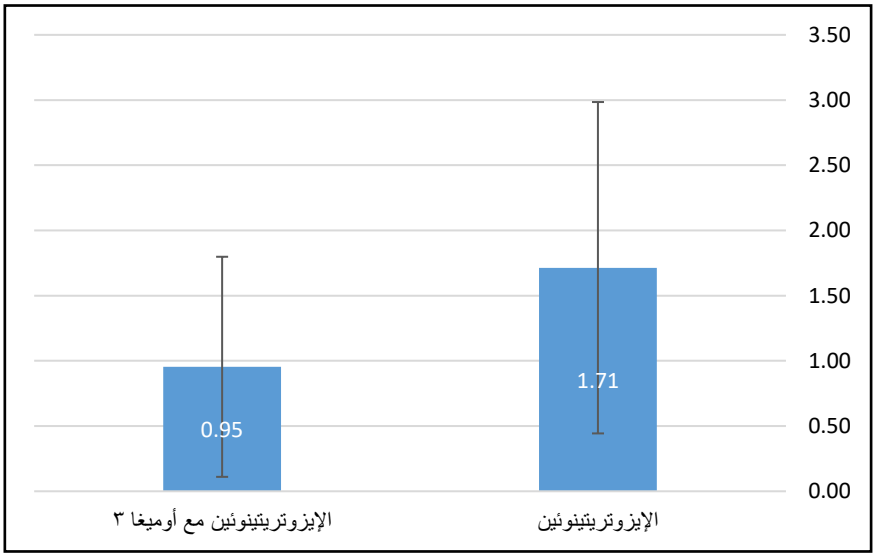
**الشكل رقم (21) متوسط عدد الزؤونات بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**




**2. مقارنة تغير عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الرابعة:**

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الحطاطات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.025) **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين عدد الحطاطات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

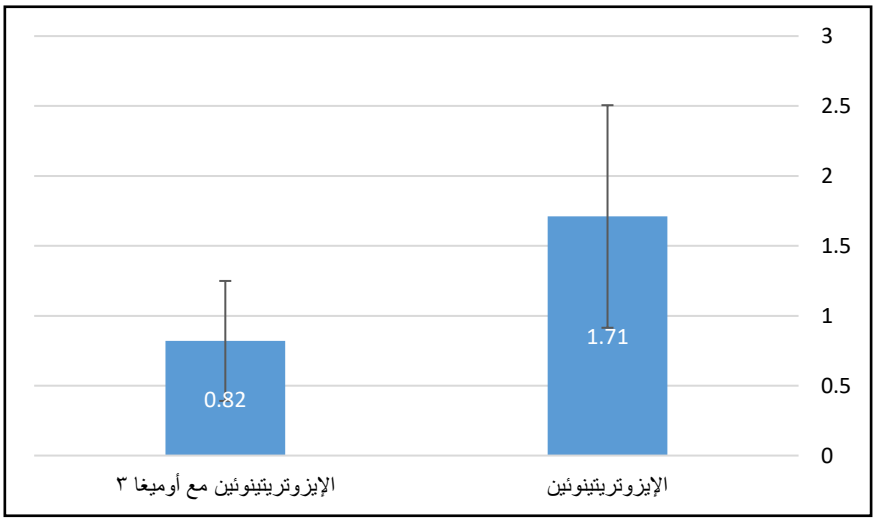
**الشكل رقم (22) متوسط عدد الحطاطات في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**




## 3. مقارنة تغير عدد البثرات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الرابعة:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد البثرات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.014) **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين عدد البثرات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

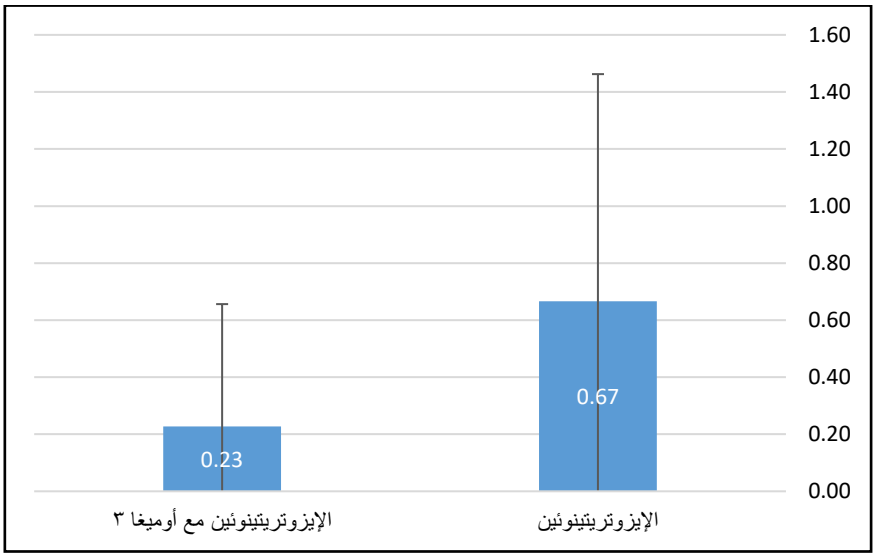
**الشكل رقم (23) متوسط عدد البثرات في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



### 4. مقارنة تغير عدد العقيدات بين مجموعتي العلاج في الزيارة الرابعة:

تم إجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد العقيدات باستخدام اختبار Independent T-Test فكانت القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value =0.029) **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية المعيارية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** بين عدد العقيدات لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (24) متوسط عدد العقيدات في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث النتائج المخبرية:

### 2-2-1- مقارنة القيم المخبرية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج):

**مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج):**

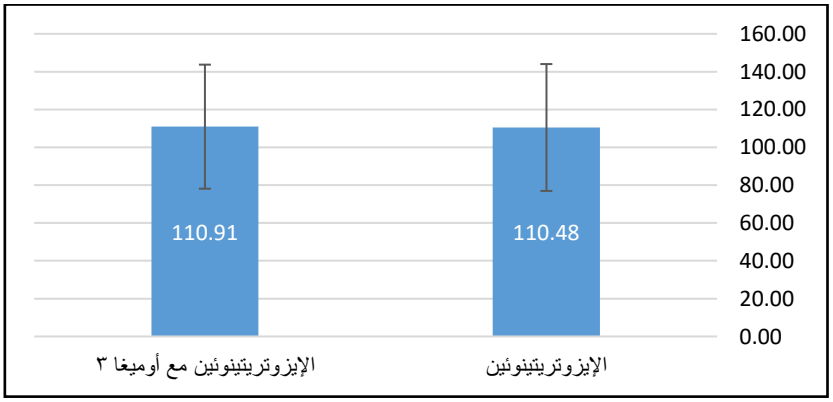
**الجدول رقم (15) المتوسط والانحراف المعياري لـ TG ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط TG بين مجموعتي العلاج**

| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| TG قبل العلاج | الإيزوتريتينوئين | 21 | 110.48 | 33.537 | 50 | 140 | -0.043 | 0.966 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 110.91 | 32.792 | 70 | 160 | | |
| | الكلي | 43 | 110.70 | 32.761 | 50 | 160 | | |

من الجدول السابق نجد أن TG لأفراد العينة قبل العلاج تراوحت من 50 إلى 160، بمتوسط (110.70±32.761)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح TG بين 50 إلى 140 بمتوسط (110.48±33.537)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان TG بين 70 إلى 160 بمتوسط (110.91±32.792).

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لـ TG باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.966) **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق** ذات دلالة إحصائية هامة بين TG لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (25) متوسط TG وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج):

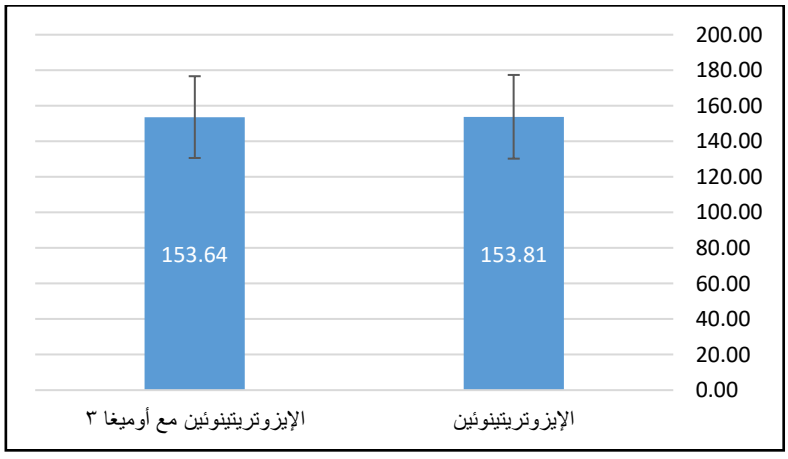
**الجدول رقم (16) المتوسط والانحراف المعياري لـ Chol ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط Chol بين مجموعتي العلاج**

| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| Chol قبل العلاج | الإيزوتريتينوئين | 21 | 153.81 | 23.553 | 120 | 180 | 0.024 | 0.981 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 153.64 | 23.000 | 120 | 200 | | |
| | الكلي | 43 | 153.72 | 22.993 | 130 | 200 | | |

من الجدول السابق نجد أن Chol لأفراد العينة قبل العلاج تراوحت من 120 إلى 200، بمتوسط (153.72±22.993)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح Chol بين 120 إلى 180 بمتوسط (153.81±23.553)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان Chol بين 130 إلى 200 بمتوسط (153.64±23.000).

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لـ Chol باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.981) **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق** ذات دلالة إحصائية هامة بين Chol لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (26) متوسط Chol وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة القيمة المخبرية لل ALT بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج):

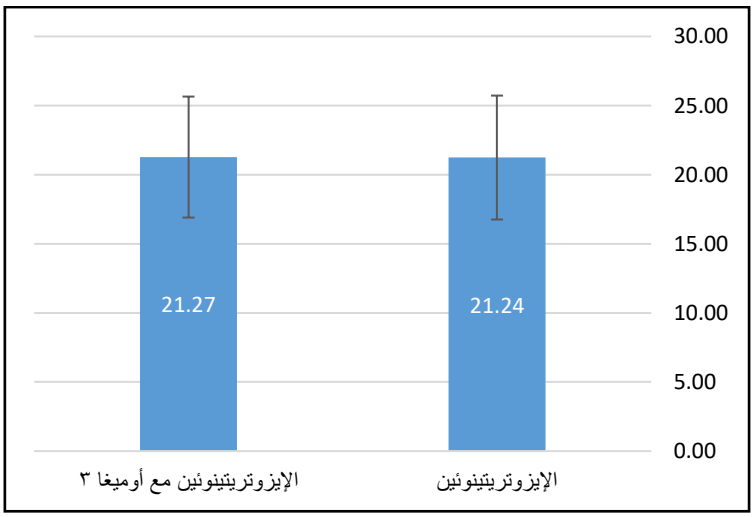
**الجدول رقم (17) المتوسط والانحراف المعياري لـ ALT ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط ALT بين مجموعتي العلاج**

| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| ALT قبل العلاج | الإيزوتريتينوئين | 21 | 21.24 | 4.482 | 14 | 25 | −0.026 | 0.980 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 21.27 | 4.377 | 18 | 30 | | |
| | الكلي | 43 | 21.26 | 4.376 | 14 | 30 | | |

من الجدول السابق نجد أن ALT لأفراد العينة قبل العلاج تراوحت من 14 إلى 30، بمتوسط (21.26±4.376)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح ALT بين 14 إلى 25 بمتوسط (21.24±4.482)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان ALT بين 18 إلى 30 بمتوسط (21.27±4.377).

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لـ ALT باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.980) **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق** ذات دلالة إحصائية هامة بين ALT لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (27) متوسط ALT وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة القيمة المخبرية لل AST بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج):

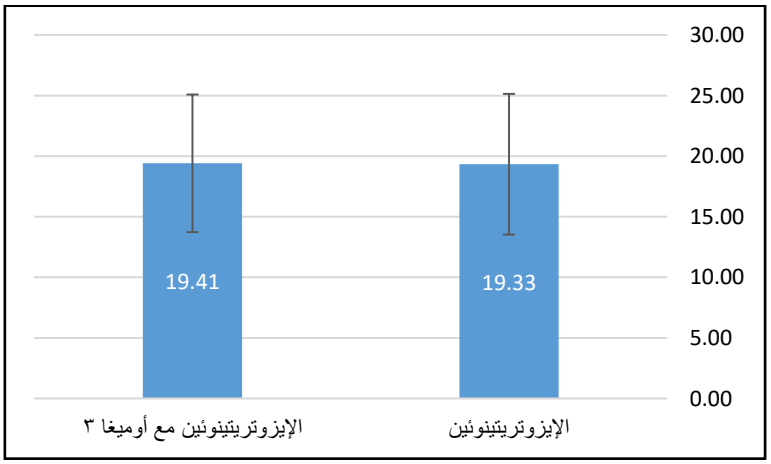
**الجدول رقم (18) المتوسط والانحراف المعياري لـ AST ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط AST بين مجموعتي العلاج**

| | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| AST قبل العلاج | الإيزوتريتينوئين | 21 | 19.33 | 5.808 | 18 | 40 | −0.043 | 0.966 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 19.41 | 5.679 | 12 | 35 | | |
| | الكلي | 43 | 19.37 | 5.674 | 12 | 40 | | |

من الجدول السابق نجد أن AST لأفراد العينة قبل العلاج تراوحت من 12 إلى 40، بمتوسط (19.37±5.674)، وفي مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين تراوح AST بين 18 إلى 40 بمتوسط (19.33±5.808)، أما في مجموعة العلاج بالإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ كان AST بين 12 إلى 35 بمتوسط (19.41±5.674).

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لـ AST باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.966) **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق** ذات دلالة إحصائية هامة بين AST لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الإيزوتريتينوئين – الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (28) متوسط AST وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-2-2- مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

**مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من البدء بالعلاج):**

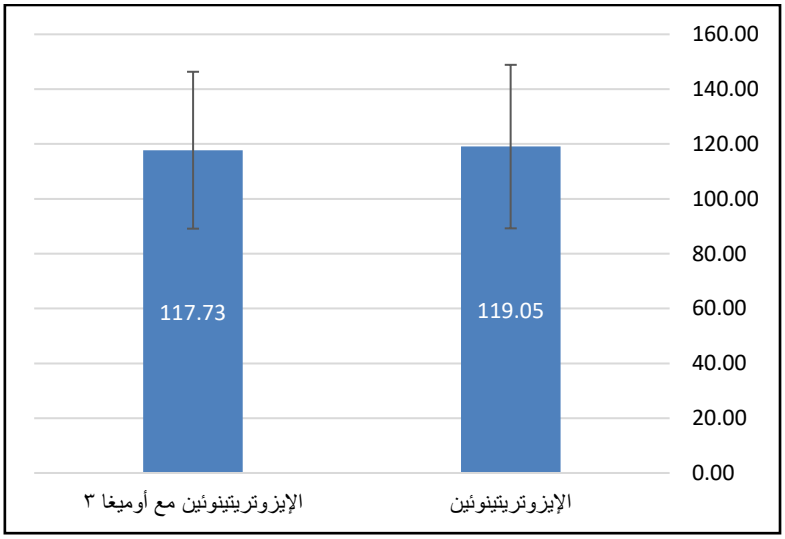
الجدول رقم (19): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج).

| الزيارة الأولى بعد (4 أسابيع) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| TG | الإيزوتريتينوئين | 21 | 119.05 | 29.817 | 50 | 160 | 0.148 | 0.883 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 117.73 | 28.608 | 50 | 160 | | |
| | الكلي | 43 | 118.37 | 28.862 | 50 | 160 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.883 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق** ذات دلالة إحصائية هامة بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال TG في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (29) متوسط TG بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج):**

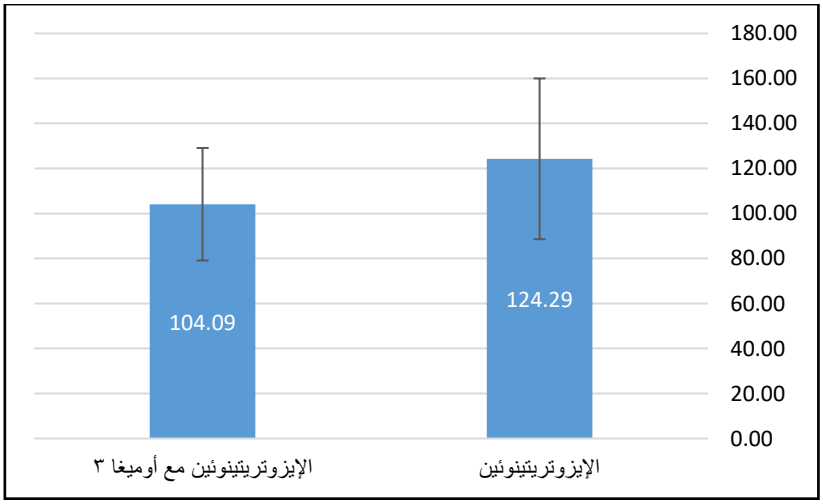
الجدول رقم (20): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج).

| الزيارة الثانية بعد (8 أسابيع) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| TG | الإيزوتريتينوئين | 21 | 124.29 | 35.717 | 70 | 190 | 2.156 | 0.037 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 104.09 | 25.006 | 60 | 150 | | |
| | الكلي | 43 | 113.95 | 32.007 | 60 | 190 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.037 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال TG في الزيارة الثانية، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (30) متوسط TG بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من البدء بالعلاج):**

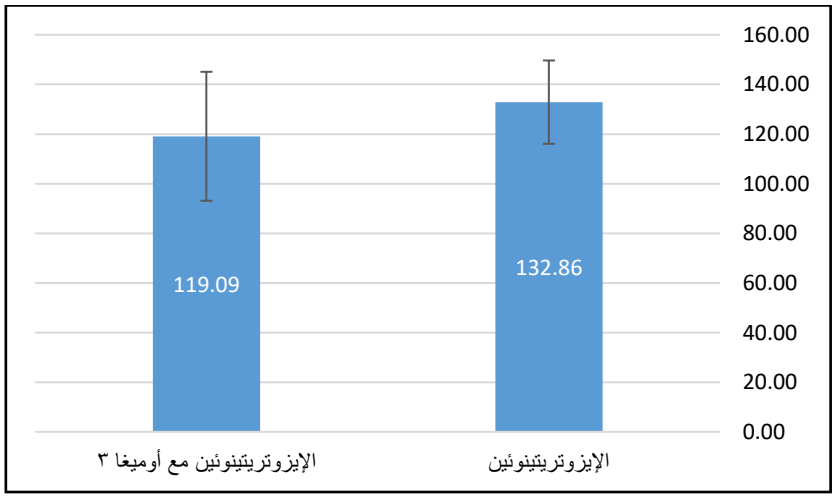
الجدول رقم (21): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج).

| الزيارة الثالثة بعد (12 أسبوعاً) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| TG | الإيزوتريتينوئين | 21 | 132.86 | 16.776 | 100 | 160 | 2.053 | 0.047 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 119.09 | 25.987 | 70 | 160 | | |
| | الكلي | 43 | 125.81 | 22.807 | 70 | 160 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.047 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى الـ TG في الزيارة الثالثة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (31) متوسط TG بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية للشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من البدء بالعلاج):**

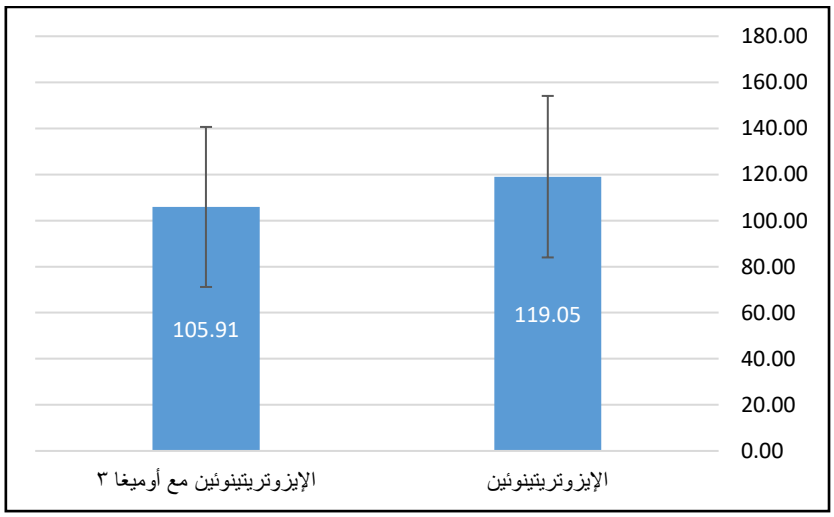
الجدول رقم (22): مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج).

| الزيارة الرابعة بعد (16 أسبوعاً) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| TG | الإيزوتريتينوئين | 21 | 119.05 | 35.058 | 60 | 160 | 1.234 | 0.224 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 105.91 | 34.731 | 60 | 200 | | |
| | الكلي | 43 | 112.33 | 35.108 | 60 | 200 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الشحوم الثلاثية بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.224 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى الـ TG في الزيارة الرابعة، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (32) متوسط TG بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-2-3- مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

**مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (23): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج).

| الزيارة الأولى بعد (4 أسابيع) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| Chol | الإيزوتريتينوئين | 21 | 159.05 | 22.114 | 120 | 210 | 0.961 | 0.342 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 151.82 | 26.839 | 100 | 200 | | |
| | الكلي | 43 | 155.35 | 24.626 | 100 | 210 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.342 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال CHOL في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (33) متوسط Chol بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**

**مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (24): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج).

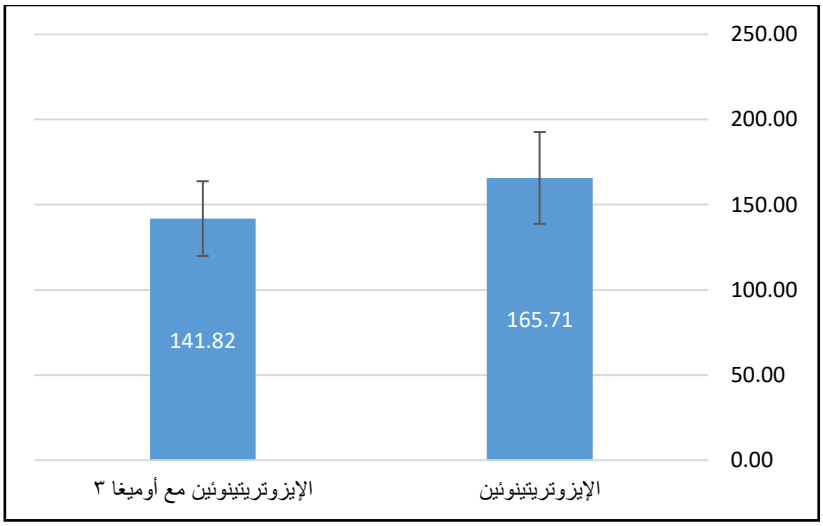
| الزيارة الثانية بعد (8 أسابيع) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| Chol | الإيزوتريتينوئين | 21 | 165.71 | 26.939 | 130 | 210 | 3.195 | 0.003 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 141.82 | 21.960 | 100 | 180 | | |
| | الكلي | 43 | 153.49 | 27.070 | 100 | 210 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.003 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال CHOL في الزيارة الثانية، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (34) متوسط Chol بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (25): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج).

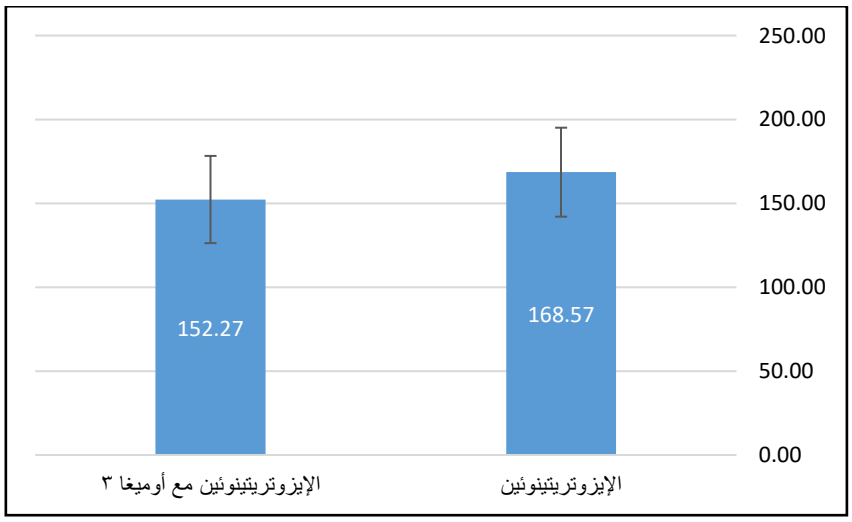
| الزيارة الثالثة بعد (12 أسبوعاً) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| Chol | الإيزوتريتينوئين | 21 | 168.57 | 26.511 | 110 | 200 | 2.036 | 0.048 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 152.27 | 25.991 | 100 | 190 | | |
| | الكلي | 43 | 160.23 | 27.211 | 100 | 200 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.048 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال CHOL في الزيارة الثالثة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (35) متوسط Chol بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية للكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (26): مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج).

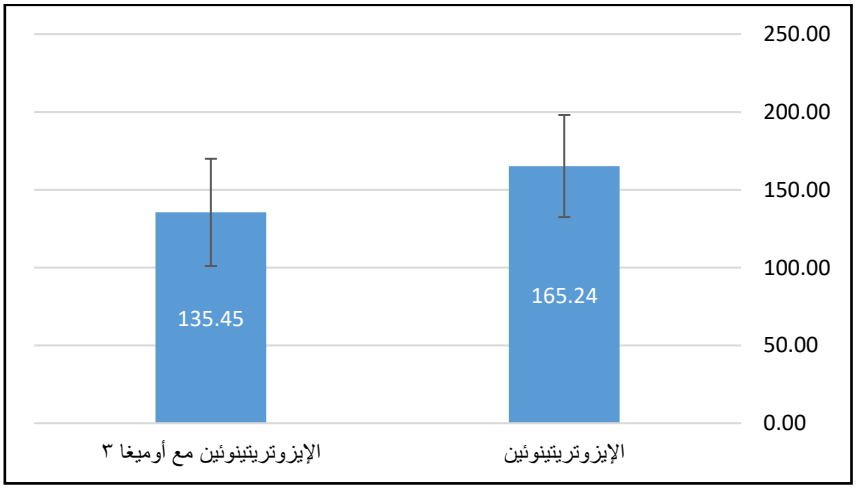
| الزيارة الرابعة بعد (16 أسبوعاً) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| Chol | الإيزوتريتينوئين | 21 | 165.24 | 32.805 | 100 | 250 | 2.900 | 0.006 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 135.45 | 34.466 | 100 | 180 | | |
| | الكلي | 43 | 150.00 | 36.515 | 100 | 250 | | |

**من الجدول السابق:**

تمت مقارنة مستوى الكوليسترول بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.006 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال CHOL في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (36) متوسط Chol بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-2-4- مقارنة القيمة المخبرية لل ALT وAST بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

**مقارنة القيمة المخبرية لALT , AST بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (27): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع)

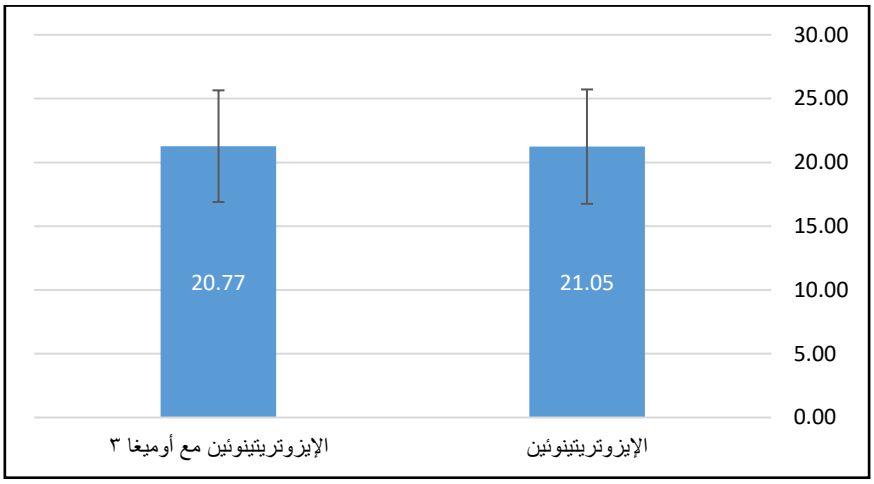
| الزيارة الأولى(بعد 4 أسابيع) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| ALT | الإيزوتريتينوئين | 21 | 21.05 | 4.500 | 15 | 30 | 0.198 | 0.844 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 20.77 | 4.577 | 12 | 29 | | |
| | الكلي | 43 | 20.91 | 4.487 | 12 | 30 | | |
| AST | الإيزوتريتينوئين | 21 | 19.38 | 5.229 | 12 | 30 | -0.844 | 0.404 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 20.59 | 4.136 | 3 | 26 | | |
| | الكلي | 43 | 20.00 | 4.685 | 3 | 30 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

### 1. ALT:

تمت مقارنة مستوى ال ALT بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.844 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال ALT في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

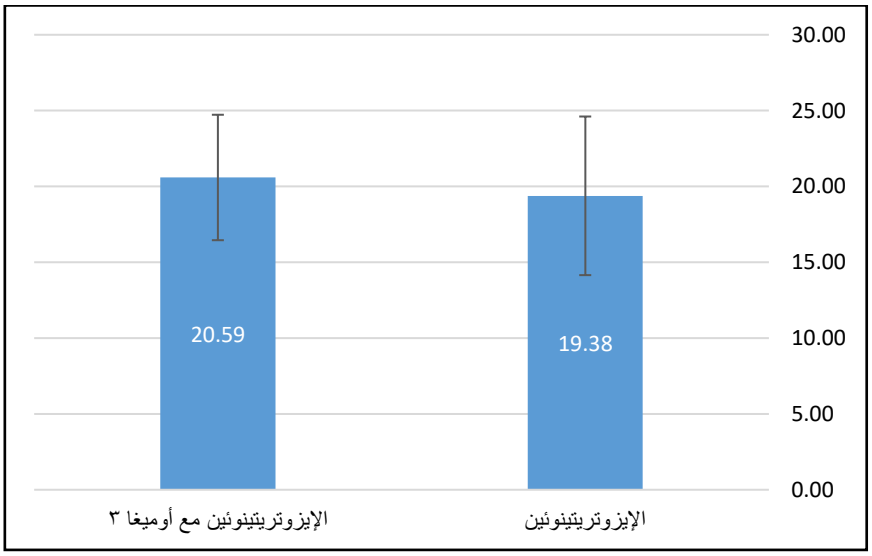
**الشكل رقم (37) متوسط ALT في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**




### 2. AST:

تمت مقارنة مستوى ال AST بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.404 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha$ = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال AST في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (38) متوسط AST في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية لل ALT و AST بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (28): مقارنة مستوى ALTو AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع)

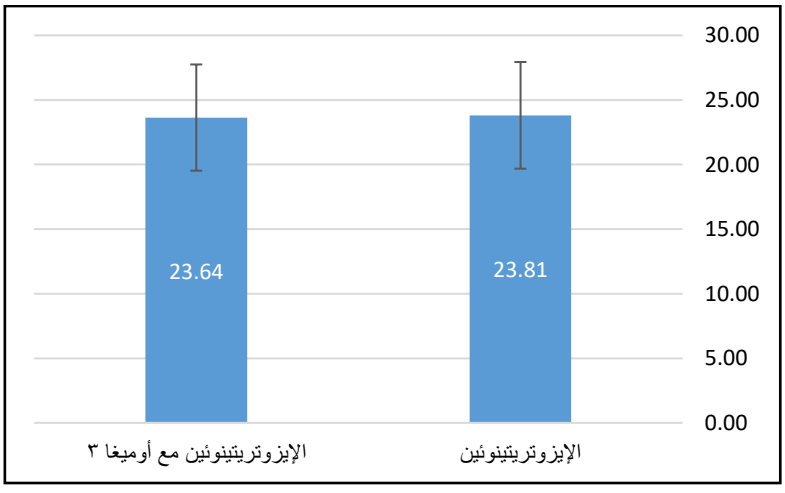
| الزيارة الثانية(بعد 8 أسابيع) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| ALT | الإيزوتريتينوئين | 21 | 23.81 | 4.131 | 14 | 29 | 0.138 | 0.891 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 23.64 | 4.112 | 14 | 29 | | |
| | الكلي | 43 | 23.72 | 4.073 | 14 | 29 | | |
| AST | الإيزوتريتينوئين | 21 | 21.86 | 3.953 | 13 | 30 | -0.119 | 0.906 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 22.00 | 3.916 | 13 | 30 | | |
| | الكلي | 43 | 21.93 | 3.888 | 13 | 30 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

### 1. ALT:

تمت مقارنة مستوى ال ALT بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.891 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال ALT في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

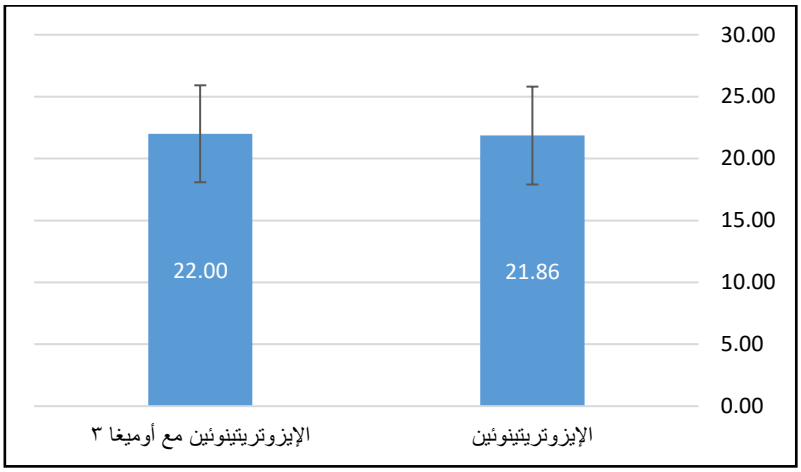
**الشكل رقم (39) متوسط ALT في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



### 2. AST:

تمت مقارنة مستوى ال AST بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.906 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال AST في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (40) متوسط AST في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**




**مقارنة القيمة المخبرية لل ALT و AST بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (29): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً)

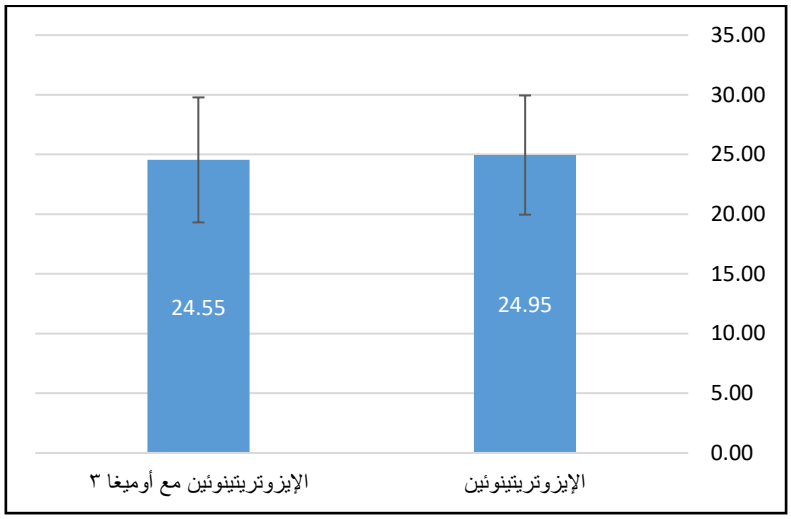
| الزيارة الثالثة(بعد 12 أسبوعاً) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| ALT | الإيزوتريتينوئين | 21 | 24.95 | 4.995 | 15 | 30 | 0.261 | 0.796 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 24.55 | 5.235 | 17 | 32 | | |
| | الكلي | 43 | 24.74 | 5.062 | 15 | 32 | | |
| AST | الإيزوتريتينوئين | 21 | 25.48 | 15.645 | 15 | 91 | 0.100 | 0.920 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 25.00 | 15.430 | 14 | 90 | | |
| | الكلي | 43 | 25.23 | 15.351 | 14 | 91 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

**1. ALT:**

تمت مقارنة مستوى ال ALT بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.796 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال ALT في الزيارة الثالثة، والشكل التالي يبين ذلك:

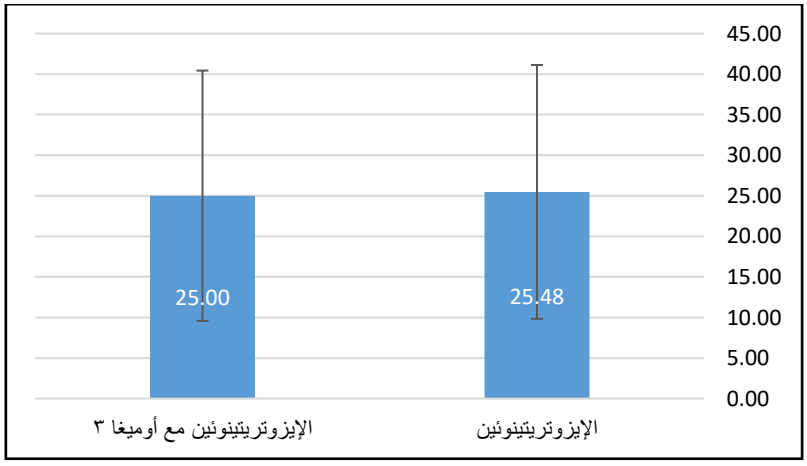
**الشكل رقم (41) متوسط ALT في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**




**2. AST:**

تمت مقارنة مستوى ال AST بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.920 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال AST في الزيارة الثالثة، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (42) متوسط AST في الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



**مقارنة القيمة المخبرية لل ALT و AST بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من البدء بالعلاج):**

الجدول رقم (30): مقارنة مستوى ال ALT و AST بين مجموعتي العلاج في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً)

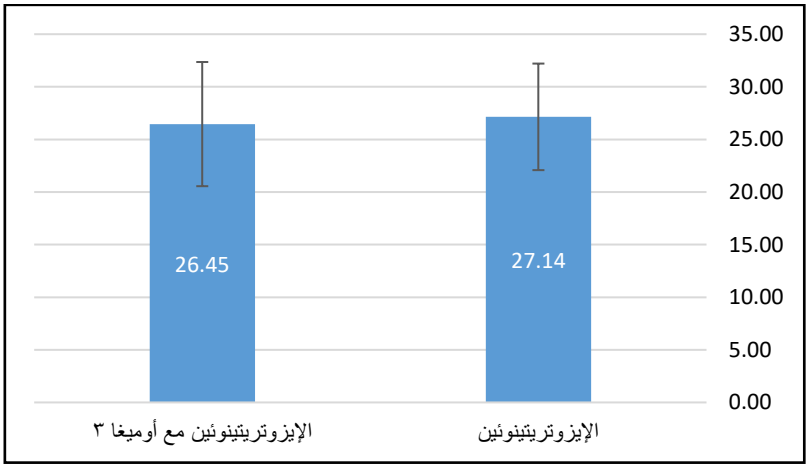
| الزيارة الرابعة(16 أسبوعاً) | العلاج المستخدم | العدد | المتوسط الحسابي | الانحراف المعياري | أصغر قيمة | أكبر قيمة | Independent T-Test | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | t | P-Value |
| ALT | الإيزوتريتينوئين | 21 | 27.14 | 5.062 | 12 | 30 | 0.410 | 0.684 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 26.45 | 5.902 | 15 | 35 | | |
| | الكلي | 43 | 26.79 | 5.454 | 12 | 35 | | |
| AST | الإيزوتريتينوئين | 21 | 24.48 | 4.332 | 12 | 30 | 0.154 | 0.878 |
| | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | 22 | 24.27 | 4.333 | 11 | 28 | | |
| | الكلي | 43 | 24.37 | 4.282 | 11 | 30 | | |

**من الجدول السابق نجد:**

**1. ALT:**

تمت مقارنة مستوى ال ALT بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.684 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال ALT في الزيارة الرابعة، والشكل التالي يبين ذلك:

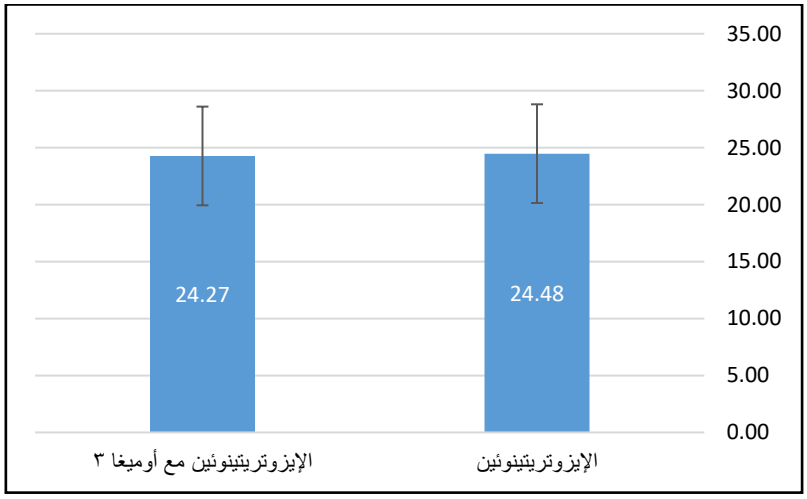
**الشكل رقم (43) متوسط ALT في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



### 2. AST:

تمت مقارنة مستوى ال AST بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي Independent T-Test، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.878 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha$ = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمستوى ال AST في الزيارة الرابعة، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (44) متوسط AST في الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-3- المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الآثار الجانبية للدواء المستخدم:

تم فحص واستجواب المرضى بحثا عن الآثار الجانبية للعلاج وذلك بشكل شهري لمدة أربعة أشهر، كما تم تسجيل بيانات المرضى في جداول تكرارية توضح تطور هذه الآثار الجانبية وبالتالي تحمل المرضى للعلاجات الموصوفة.

### 2-3-1- مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

**مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج):**

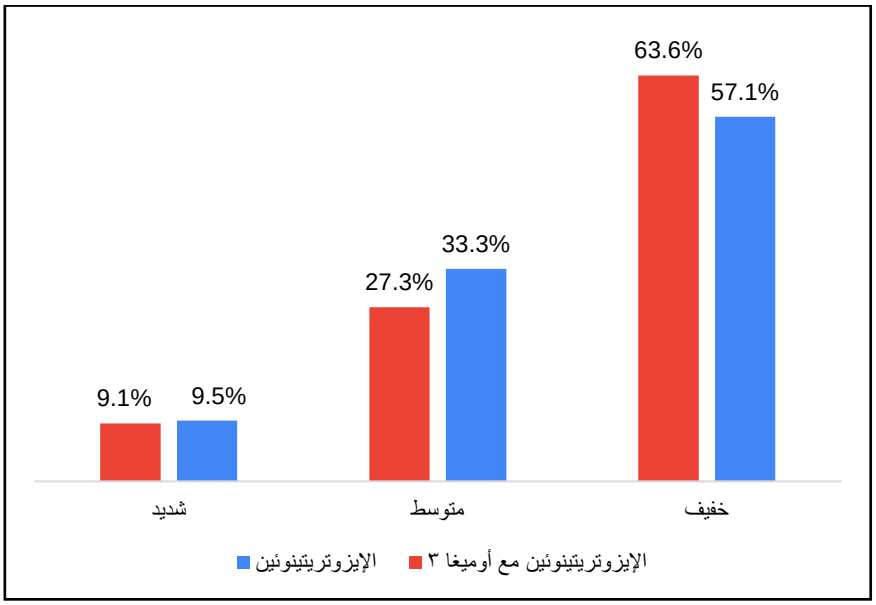
الجدول رقم (31): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (4 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| التهاب الشفه | خفيف | العدد | 12 | 14 | 26 | 0.208 | 0.901 |
| | | النسبة المئوية | 57.1% | 63.6% | 60.5% | | |
| | متوسط | العدد | 7 | 6 | 13 | | |
| | | النسبة المئوية | 33.3% | 27.3% | 30.2% | | |
| | شديد | العدد | 2 | 2 | 4 | | |
| | | النسبة المئوية | 9.5% | 9.1% | 9.3% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

**من الجدول السابق نجد:**

تمت مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.901 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha$ = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة التهاب الشفة في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (45) النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**




## مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج):

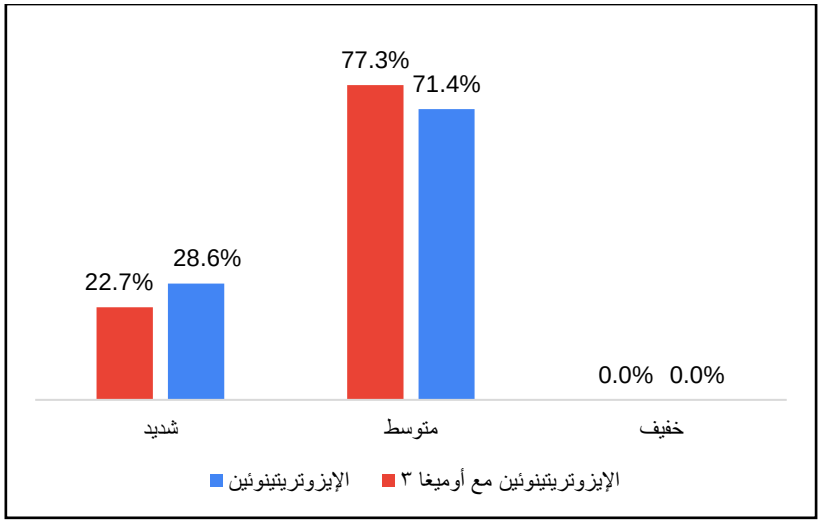
الجدول رقم (32): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (8 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| التهاب الشفه | خفيف | العدد | 0 | 0 | 0 | 0.193 | 0.661 |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | متوسط | العدد | 15 | 17 | 32 | | |
| | | النسبة المئوية | 71.4% | 77.3% | 74.4% | | |
| | شديد | العدد | 6 | 5 | 11 | | |
| | | النسبة المئوية | 28.6% | 22.7% | 25.6% | | |
| | المجموع | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

**من الجدول السابق نجد:**

تمت مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.661 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة التهاب الشفة في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (46) النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**




## مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج):

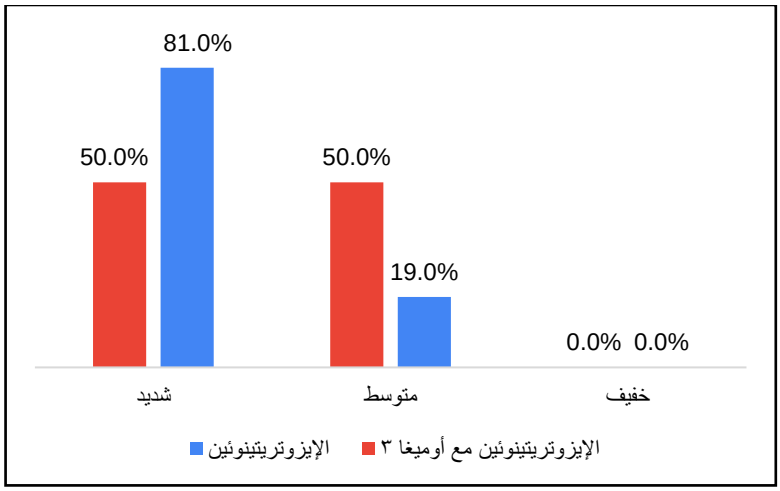
الجدول رقم (33): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (12 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| التهاب الشفه | خفيف | العدد | 0 | 0 | 0 | 4.532 | 0.033 |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | متوسط | العدد | 4 | 11 | 15 | | |
| | | النسبة المئوية | 19.0% | 50.0% | 34.9% | | |
| | شديد | العدد | 17 | 11 | 28 | | |
| | | النسبة المئوية | 81.0% | 50.0% | 65.1% | | |
| | المجموع | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

**من الجدول السابق نجد:**

تمت مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.033 وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة التهاب الشفة في الزيارة الثالثة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (47) النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**




## مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج):

الجدول رقم (34): مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج)

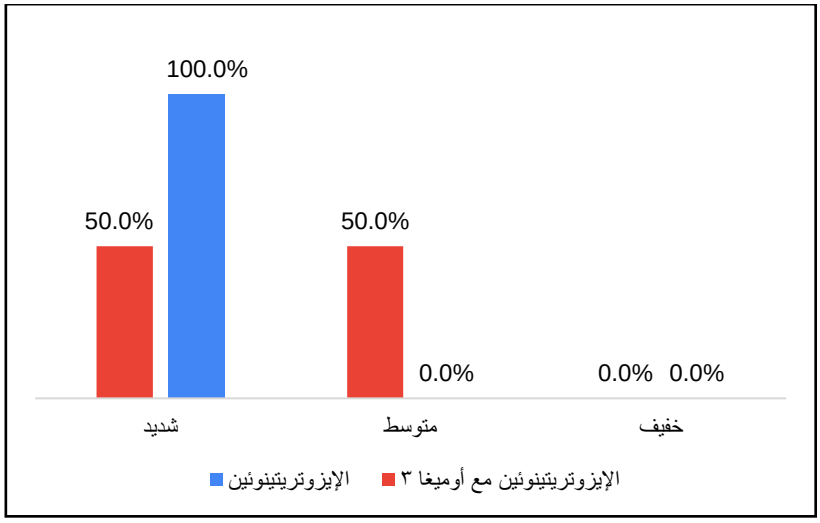
| الآثار الجانبية بعد (16 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| التهاب الشفه | خفيف | العدد | 0 | 0 | 0 | 14.109 | 0.001 |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | متوسط | العدد | 0 | 11 | 11 | | |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 50.0% | 25.6% | | |
| | شديد | العدد | 21 | 11 | 32 | | |
| | | النسبة المئوية | 100.0% | 50.0% | 74.4% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

**من الجدول السابق نجد:**

تمت مقارنة شدة التهاب الشفة بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.001 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة التهاب الشفة في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (48) النسبة المئوية لشدة التهاب الشفة بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-3-2- مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

### مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج):

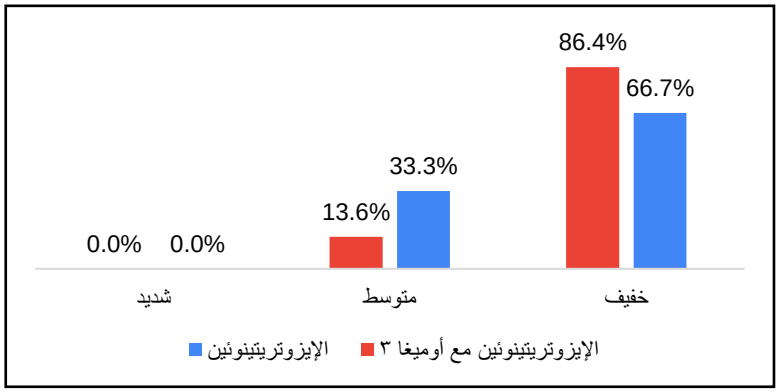
الجدول رقم (35): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (4 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الجلد | خفيف | العدد | 14 | 19 | 33 | 2.336 | 0.126 |
| | | النسبة المئوية | 66.7% | 86.4% | 76.7% | | |
| | متوسط | العدد | 7 | 3 | 10 | | |
| | | النسبة المئوية | 33.3% | 13.6% | 23.3% | | |
| | شديد | العدد | 0 | 0 | 0 | | |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

### من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.126 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha$ = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الجلد في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (49) النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج):

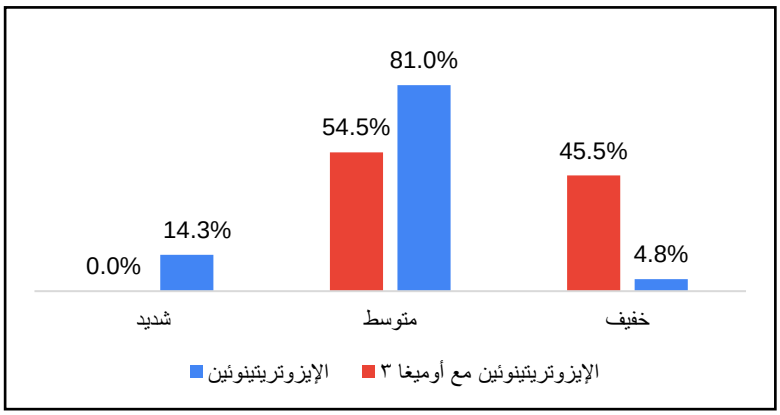
الجدول رقم (36): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (8 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الجلد | خفيف | العدد | 1 | 10 | 11 | 11.209 | 0.004 |
| | | النسبة المئوية | 4.8% | 45.5% | 25.6% | | |
| | متوسط | العدد | 17 | 12 | 29 | | |
| | | النسبة المئوية | 81.0% | 54.5% | 67.4% | | |
| | شديد | العدد | 3 | 0 | 3 | | |
| | | النسبة المئوية | 14.3% | 0.0% | 7.0% | | |
| | المجموع | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.004 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الجلد في الزيارة الثانية، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (50) النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج):

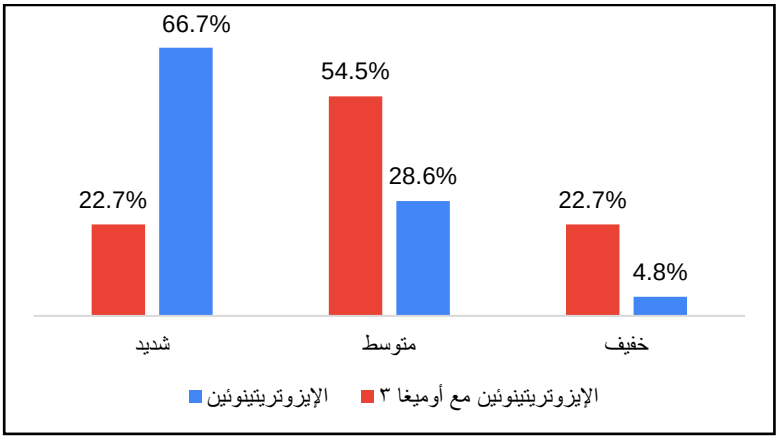
الجدول رقم (37): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (12 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الجلد | خفيف | العدد | 1 | 5 | 6 | 8.911 | 0.012 |
| | | النسبة المئوية | 4.8% | 22.7% | 14.0% | | |
| | متوسط | العدد | 6 | 12 | 18 | | |
| | | النسبة المئوية | 28.6% | 54.5% | 41.9% | | |
| | شديد | العدد | 14 | 5 | 19 | | |
| | | النسبة المئوية | 66.7% | 22.7% | 44.2% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.012 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الجلد في الزيارة الثالثة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (51) النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج):

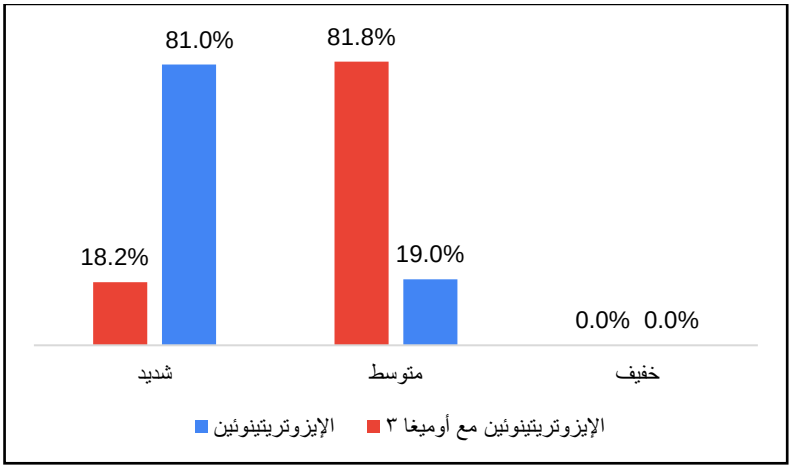
الجدول رقم (38): مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (16 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الجلد | خفيف | العدد | 0 | 0 | 0 | 18.709 | 0.001 |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | متوسط | العدد | 4 | 18 | 22 | | |
| | | النسبة المئوية | 19.0% | 81.8% | 51.2% | | |
| | شديد | العدد | 17 | 4 | 21 | | |
| | | النسبة المئوية | 81.0% | 18.2% | 48.8% | | |
| | المجموع | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الجلد بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.001 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha$ = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الجلد في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3). والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (52) النسبة المئوية لشدة جفاف الجلد بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-3-3- مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

### مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج):

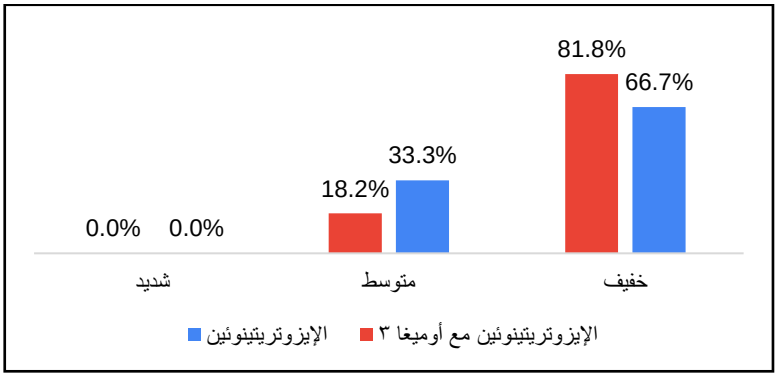
الجدول رقم (39): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (4 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف العين | خفيف | العدد | 14 | 18 | 32 | 1.296 | 0.255 |
| | | النسبة المئوية | 66.7% | 81.8% | 74.4% | | |
| | متوسط | العدد | 7 | 4 | 11 | | |
| | | النسبة المئوية | 33.3% | 18.2% | 25.6% | | |
| | شديد | العدد | 0 | 0 | 0 | | |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

### من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.255 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف العين في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (53) النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج):

الجدول رقم (40): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج)

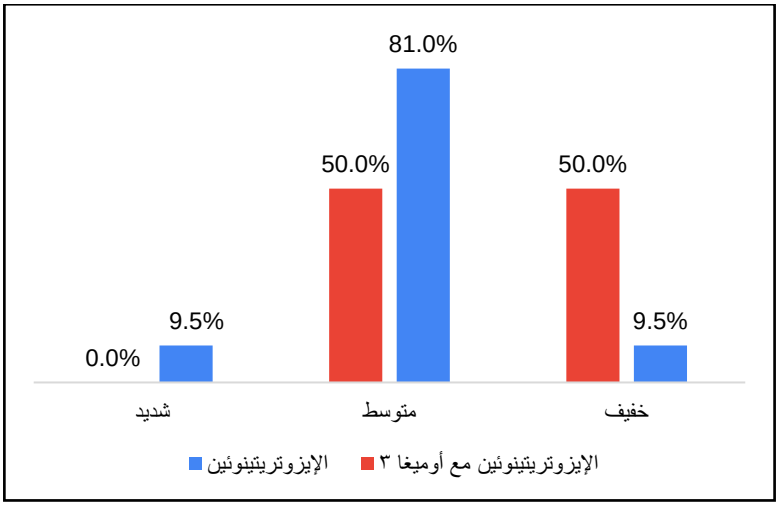
| الآثار الجانبية بعد (8 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف العين | خفيف | العدد | 2 | 11 | 13 | 9.498 | 0.009 |
| | | النسبة المئوية | 9.5% | 50.0% | 30.2% | | |
| | متوسط | العدد | 17 | 11 | 28 | | |
| | | النسبة المئوية | 81.0% | 50.0% | 65.1% | | |
| | شديد | العدد | 2 | 0 | 2 | | |
| | | النسبة المئوية | 9.5% | 0.0% | 4.7% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.009 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف العين في الزيارة الثانية، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (54) النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج):

الجدول رقم (41): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج)

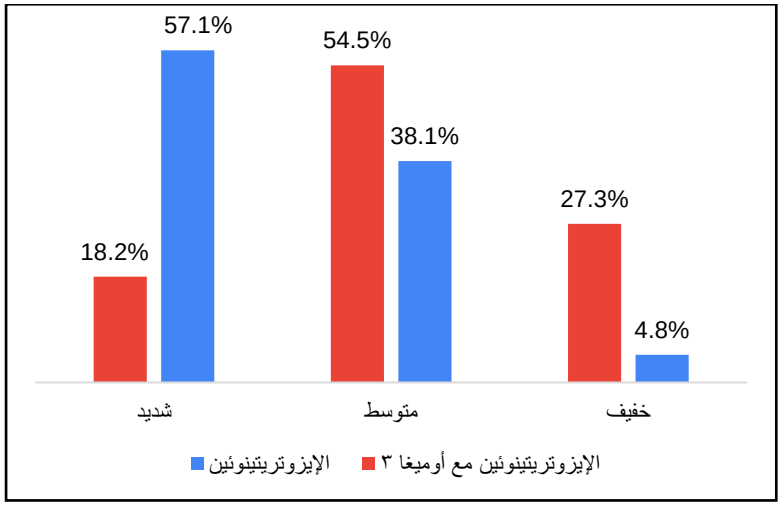
| الآثار الجانبية بعد (12أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف العين | خفيف | العدد | 1 | 6 | 7 | 8.353 | 0.015 |
| | | النسبة المئوية | 4.8% | 27.3% | 16.3% | | |
| | متوسط | العدد | 8 | 12 | 20 | | |
| | | النسبة المئوية | 38.1% | 54.5% | 46.5% | | |
| | شديد | العدد | 12 | 4 | 16 | | |
| | | النسبة المئوية | 57.1% | 18.2% | 37.2% | | |
| | المجموع | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.015 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف العين في الزيارة الثالثة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (55) النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج):

الجدول رقم (42): مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج)

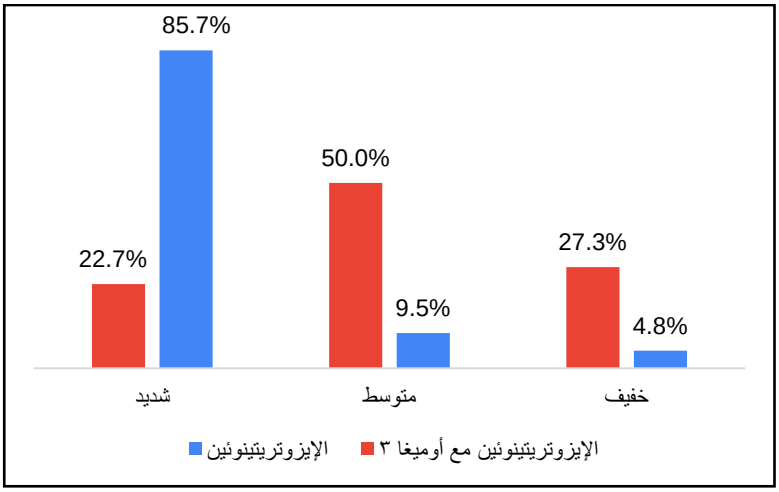
| الآثار الجانبية بعد (16 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف العين | خفيف | العدد | 1 | 6 | 7 | 17.136 | 0.001 |
| | | النسبة المئوية | 4.8% | 27.3% | 16.3% | | |
| | متوسط | العدد | 2 | 11 | 13 | | |
| | | النسبة المئوية | 9.5% | 50.0% | 30.2% | | |
| | شديد | العدد | 18 | 5 | 23 | | |
| | | النسبة المئوية | 85.7% | 22.7% | 53.5% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

**من الجدول السابق نجد:**

تمت مقارنة شدة جفاف العين بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.001 وهي **أصغر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف العين في الزيارة الرابعة، وهذا الفرق لصالح مجموعة المشاركة (الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3).

والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (56) النسبة المئوية لشدة جفاف العين بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## 2-3-4- مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج:

### مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج):

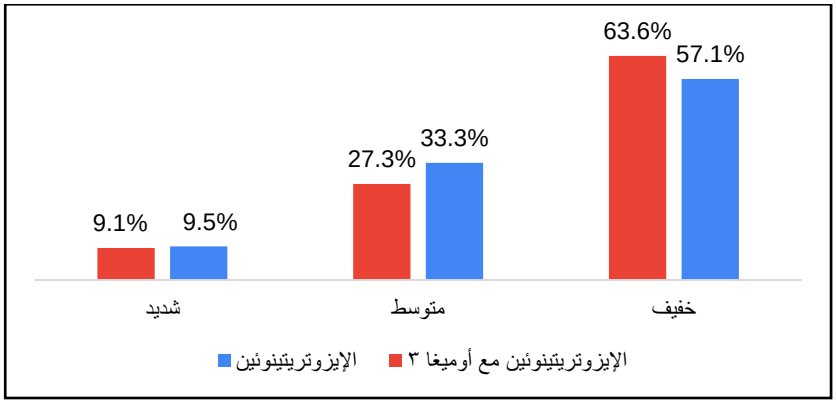
الجدول رقم (43): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (4 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الأنف | خفيف | العدد | 12 | 14 | 26 | 0.208 | 0.901 |
| | | النسبة المئوية | 57.1% | 63.6% | 60.5% | | |
| | متوسط | العدد | 7 | 6 | 13 | | |
| | | النسبة المئوية | 33.3% | 27.3% | 30.2% | | |
| | شديد | العدد | 2 | 2 | 4 | | |
| | | النسبة المئوية | 9.5% | 9.1% | 9.3% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

### من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.901 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( $\alpha$ = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الأنف في الزيارة الأولى، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (57) النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج):

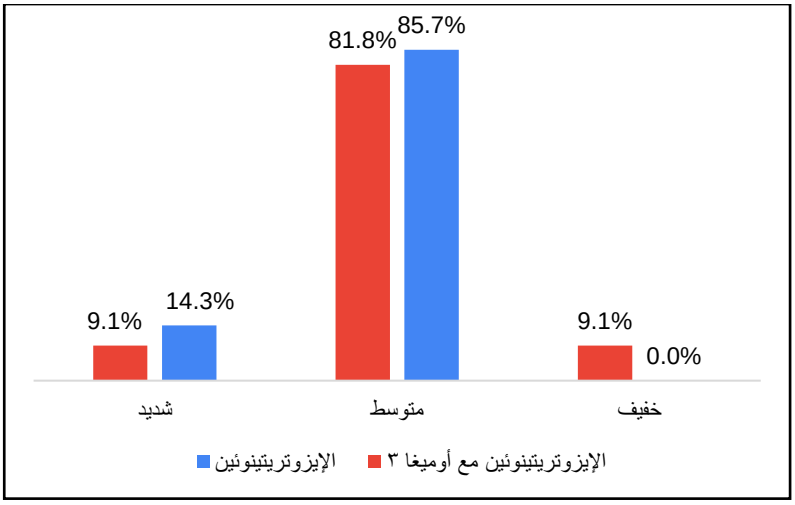
الجدول رقم (44): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (8 أسابيع) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الأنف | خفيف | العدد | 0 | 2 | 2 | 2.178 | 0.337 |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 9.1% | 4.7% | | |
| | متوسط | العدد | 18 | 18 | 36 | | |
| | | النسبة المئوية | 85.7% | 81.8% | 83.7% | | |
| | شديد | العدد | 3 | 2 | 5 | | |
| | | النسبة المئوية | 14.3% | 9.1% | 11.6% | | |
| | المجموع | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.337 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الأنف في الزيارة الثانية، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (58) النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12أسبوعاً من بدء العلاج):

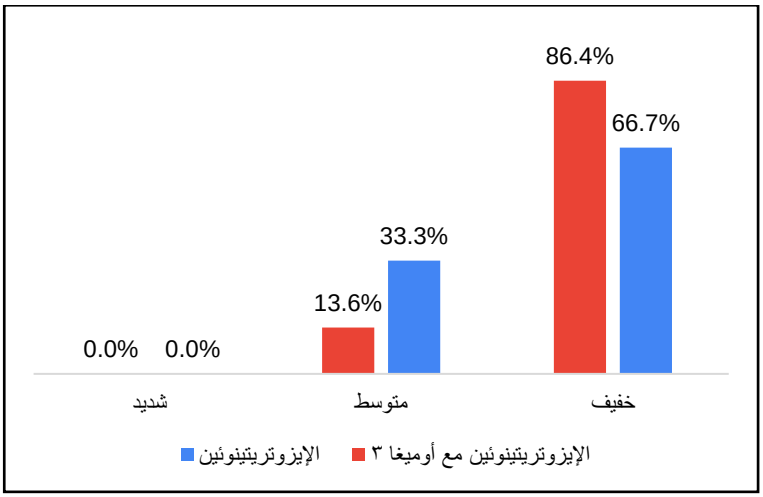
الجدول رقم (45): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 3 (بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (12 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الأنف | خفيف | العدد | 14 | 19 | 33 | 2.336 | 0.126 |
| | | النسبة المئوية | 66.7% | 86.4% | 76.7% | | |
| | متوسط | العدد | 7 | 3 | 10 | | |
| | | النسبة المئوية | 33.3% | 13.6% | 23.3% | | |
| | شديد | العدد | 0 | 0 | 0 | | |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.126 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الأنف في الزيارة الثالثة، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (59) النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الثالثة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج):

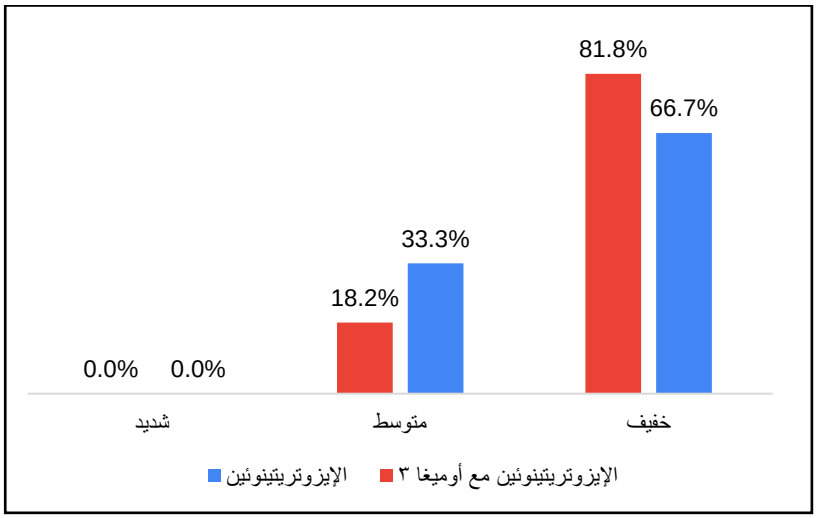
الجدول رقم (46): مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة في الزيارة 4 (بعد 16 أسبوعاً من بدء العلاج)

| الآثار الجانبية بعد (16 أسبوعاً) | | | المجموعة | | المجموع | اختبار كاي مربع (Chi-Square) | P-Value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | الإيزوتريتينوئين | الإيزوتريتينوئين مع أوميغا ٣ | | | |
| جفاف الأنف | خفيف | العدد | 14 | 18 | 32 | 1.296 | 0.255 |
| | | النسبة المئوية | 66.7% | 81.8% | 74.4% | | |
| | متوسط | العدد | 7 | 4 | 11 | | |
| | | النسبة المئوية | 33.3% | 18.2% | 25.6% | | |
| | شديد | العدد | 0 | 0 | 0 | | |
| | | النسبة المئوية | 0.0% | 0.0% | 0.0% | | |
| | **المجموع** | **العدد** | **21** | **22** | **43** | | |
| | | **النسبة المئوية** | **100.0%** | **100.0%** | **100.0%** | | |

## من الجدول السابق نجد:

تمت مقارنة شدة جفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة باستخدام الاختبار الإحصائي كاي مربع (Chi-Square)، فتبين أن قيمة الـ P-Value = 0.255 وهي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية ( α = 0.05) وبالتالي **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة** بين مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة جفاف الأنف في الزيارة الرابعة، والشكل التالي يبين ذلك:

**الشكل رقم (60) النسبة المئوية لشدة جفاف الأنف بعد الزيارة الرابعة وفقاً لمجموعتي العلاج**



## مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية:

**سنقوم بمقارنة أذرع دراستنا مع الأذرع المشابهة لعدة دراسات عالميّة:**

### 1- المقارنة مع دراسة أجريت في إيران ونشرت عام 2018م، والدراسة بعنوان:

**Is Oral Omega-3 Effective in Reducing Mucocutaneous Side Effects of Isotretinoin in Patients with Acne Vulgaris?**

| | دراستنا | الدراسة الإيرانية |
|---|---|---|
| ذراع المقارنة | الإيزوتريتينوئين مقابل الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3. | الإيزوتريتينوئين مقابل الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3. |
| عدد المرضى | 46 مريضاً | 118 مريضاً |
| متوسط أعمار المرضى | 24.30 سنة | 22.8 سنة |
| متوسط مدة الإصابة بالعد | 27.12 شهراً (2.2 سنة) | 4.9 سنة |
| مدة الدراسة | 4 أشهر (16 أسبوع) | 4 أشهر (16 أسبوع) |
| مقياس شدة العدّ | مقياس Global acne grading system | مقياس Global acne grading system |
| الشدة المدروسة | مرضى العد الشائع المتوسط والشديد | مرضى العد الشائع المتوسط والشديد |
| الطريقة | -الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم.<br>-الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم مع الأوميغا-3 بجرعة 1000 ملغ/يوم. | -الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم.<br>-الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم مع الأوميغا-3 بجرعة 1000 ملغ/يوم. |
| متابعة المرضى | شهري (كل 4 أسابيع) | شهري (كل 4 أسابيع) |
| التأثيرات الجانبية المدروسة | التهاب الشفة، جفاف الجلد<br>جفاف العين، جفاف الانف | التهاب الشفة، جفاف الجلد<br>جفاف العين، جفاف الانف |
| النتائج | - تطور **التهاب الشفة** بتواتر اقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثالثة والرابعة فقط.<br>- تطور **جفاف الجلد** بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.<br>- تطور **جفاف العين** بتواتر أقل في | - تطور **التهاب الشفة** بتواتر اقل في مجموعة المشاركة في جميع الزيارات (الأولى-الثانية-الثالثة-الرابعة).<br>- تطور **جفاف الجلد** بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في جميع الزيارات.<br>- تطور **جفاف العين** بتواتر أقل في |

| | | |
|---|---|---|
| | مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.<br>– لا فرق في تطور **جفاف الأنف** بين مجموعتي الدراسة.<br>– تطور **الزؤانات والحطاطات والبثرات** بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الرابعة فقط، اما تطور **العقيدات** كان بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.<br>– كانت مستويات **TG** أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية والثالثة.<br>– كانت مستويات **CHOL** أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.<br>– ولم يظهر فرق بين المجموعتين بالنسبة لخمائر الكبد. | مجموعة المشاركة في الزيارة الأولى فقط، **ولم يظهر** أي فارق في الزيارات الأخرى.<br>– تطور **جفاف الأنف** بتواتر اقل في مجموعة المشاركة في جميع الزيارات. |

**2- المقارنة مع دراسة أجريت في باكيستان ونشرت عام 2021م، والدراسة بعنوان:**

**EFFECTIVENESS OF ORAL OMEGA 3 IN REDUCING MUCOCUTANEOUS SIDE EFFECTS OF ORAL ISOTRETINOIN IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS**

| | دراستنا | الدراسة الباكستانية |
|---|---|---|
| ذراع المقارنة | الإيزوتريتينوئين مقابل الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3. | الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الدواء الغُفل (Placebo) مقابل الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3. |
| عدد المرضى | 46 مريضاً | 60 مريضاً |
| متوسط أعمار المرضى | 24.30 سنة | 26.14 |
| متوسط مدة الإصابة بالعد | 27.12 شهراً (2.2 سنة) | 4.9 سنة |
| مدة العلاج | 4 أشهر (16 أسبوعاً) | 3 أشهر (12 أسبوعاً) |
| مقياس شدة العدّ | مقياس Global acne grading system | مقياس Global acne grading system |
| الشدة المدروسة | مرضى العد الشائع المتوسط والشديد | مرضى العد الشائع المتوسط والشديد |
| الطريقة | -الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم.<br>-الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم مع الأوميغا-3 بجرعة 1000 ملغ/يوم. | -الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم + الدواء الغُفل (Placebo).<br>-الإيزوتريتينوئين 0.5 ملغ/كغ/يوم مع الأوميغا-3 بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم. |
| متابعة المرضى | شهري (كل 4 أسابيع) (الزيارة 0, وبعد 4, 8, 12, 16 أسبوع). | تم تقييم المرضى بعد 12 أسبوع من البدء بالعلاج فقط (في الزيارة0 وبعد 3 أشهر). |
| التأثيرات الجانبية المدروسة | التهاب الشفة، جفاف الجلد جفاف العين، جفاف الانف | التهاب الشفة Cheilitis، جفاف الشفة Lip dryness جفاف الجلدXerosis , التهاب الجلدDermatitis |
| التأثيرات الجانبية | - تطور **التهاب الشفة** بتواتر اقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثالثة والرابعة | |

فقط.

– تطور **جفاف الجلد** بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.

– تطور **جفاف العين** بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.

– لا فرق في تطور **جفاف الأنف** بين مجموعتي الدراسة.

– تطور **الزؤانات والحطاطات والبثرات** بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الرابعة فقط، اما تطور **العقيدات** كان بتواتر أقل في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.

– كانت مستويات **TG** أخفض في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية والثالثة فقط.

– كانت مستويات **CHOL** أخفض في مجموعة المشاركة في الزيارة الثانية، الثالثة والرابعة.

– ولم يظهر فرق بين المجموعتين بالنسبة لخمائر الكبد.

| | Oral omega 3 group | Placebo group | *p*-value |
|---|---|---|---|
| tis | 23 (67.6%)<br>11 (32.4) | 02 (7.7%)<br>24 (92.3%) | <0.01 |
| ryness | 20 (58.8%)<br>14 (41.2%) | 07 (26.9%)<br>19 (73.1%) | 0.013 |
| is | 23 (67.6%)<br>11 (32.4%) | 06 (23.1%)<br>20 (76.9%) | <0.001 |
| atitis | 16 (47.1%)<br>18 (52.9%) | 14 (53.8%)<br>12 (46.2%) | 0.602 |

– تطور **التهاب الشفة، جفاف الشفة وجفاف** الجلد بتواتر اقل في مجموعة الاوميغا–3 مقارنة مع مجموعة الدواء الغُفل.

– لا فرق في تطور **التهاب الجلد** بين مجموعتي الدراسة.

# الخاتمة

## مناقشة النتائج:

لاحظنا في دراستنا عدة نتائج إيجابية لمشاركة الأوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين في تخفيف الآثار الجانبية الجلدية المخاطية، حيث وجدنا:

1- بالنسبة للآثار الجانبية الجلدية المخاطية:

- التهاب الشفة: أبدى مرضى مجموعة المشاركة (أوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين) انخفاضاً أكبر في شدة التهاب الشفة في نهاية الدراسة مقارنة مع مجموعة الإيزوتريتينوئين لوحده، حيث كانت النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من التهاب الشفة الشديد تساوي 9.1% في الزيارة الأولى (بعد 4 أسابيع) وأصبحت 50% في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوعاً)، مقارنة مع مجموعة الإيزوتريتينوئين كانت النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من التهاب شفة شديد تساوي 9.5% في الزيارة الأولى وأصبحت 100% في الزيارة الرابعة, (حيث بدأ الفرق يعتبر ذا دلالة إحصائية هامة في الزيارة الثالثة والرابعة فقط).

- جفاف الجلد: أبدى مرضى مجموعة المشاركة (أوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين) انخفاضاً أكبر في شدة جفاف الجلد في نهاية الدراسة مقارنة مع مجموعة الإيزوتريتينوئين لوحده، حيث كانت النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من جفاف جلد شديد تساوي 0.0%. في الزيارة الأولى (بعد 4 أسابيع) وأصبحت 14.3% في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوعاً)، مقارنة مع مجموعة الإيزوتريتينوئين كانت النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من جفاف جلد شديد تساوي 0.0% في الزيارة الأولى وأصبحت 81.0% في الزيارة الرابعة، (حيث بدأ الفرق يعتبر ذا دلالة إحصائية هامة في الزيارة الثانية والثالثة والرابعة فقط).

- جفاف العين: أبدى مرضى مجموعة المشاركة (أوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين) انخفاضاً أكبر في شدة جفاف العين في نهاية الدراسة مقارنة مع مجموعة الإيزوتريتينوئين لوحده، حيث كانت النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من جفاف العين الشديد تساوي0.0% في الزيارة الأولى (بعد 4 أسابيع) وأصبحت 22.7% في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوعاً)، مقارنة مع مجموعة الإيزوتريتينوئين كانت النسبة المئوية للمرضى الذين يعانون من جفاف عين شديد تساوي 0.0% في الزيارة الأولى وأصبحت 85.7% في الزيارة الرابعة، (حيث بدأ الفرق يعتبر ذا دلالة إحصائية هامة في الزيارة الثانية والثالثة والرابعة فقط).

ويمكن تفسير ذلك بمايلي:

يعتبر جفاف الجلد والأغشية المخاطية أشيع تاثير جانبي للإيزوتريتينوئين، ويعتبر التهاب الشفة أشيعها تليها جفاف العين. يعود سبب ذلك إلى نقص إنتاج الزهم من الغدد الزهمية ونقص سماكة الطبقة المتقرنة [265]. تعتبر وظيفة الجلد الأساسية منع خسارة الماء من الجسم وذلك بفضل الخصائص التي يتمتع بها الحاجز الجلدي، حيث يتكون الحاجز الجلدي من خليط نوعي من الدهون متوضع في الفراغات الموجودة مابين الخلايا ضمن الطبقة المتقرنة [332]. يتم تصنيع هذه الدهون ضمن طبقة الخلايا الحبيبية انطلاقاً من الجسيمات الصفائحية بواسطة أنزيمات خاصة [333,334]، تشكل دهون الحاجز الجلدي حوالي 10% من مجمل كتلة الطبقة المتقرنة، وتتألف بشكل أساسي من 50% سيراميد, 25% كوليسترول و15% حموض دهنية غير مؤسترة [335,336,337]. وبالتالي تعتبر السيراميدات أهم مكونات دهون الحاجز الجلدي، وتتألف من 11 عائلة مختلفة يندرج منها 321 صنفاً متوضعاً ضمن البشرة والأدمة [339].

أظهرت العديد من الدراسات أن الوارد الغذائي من الحموض الدسمة أوميغا-3 له مستقبل واعد في علاج الأمراض الجلدية الالتهابية، وإثراء الملف الشحمي للحاجز الجلدي (أهمها السيراميد)، وإنتاج مستقلبات شحمية نشيطة حيوياً [339].

زاد eicosapentaenoic acid (EPA) من إنتاج مجموعة محددة من عائلات السيراميد في الأدمة، ولوحظ ارتفاع مستوى السيراميد-1 فوسفات ضمن البشرة. بينما لم يُبد docosahexaenoic acid (DHA) أي تغيير في ملف السيراميدات سواء بالبشرة أو الادمة [339].

تقلل الاوميغا-3 من خسارة الماء عبر الطبقة المتقرنة(transepidermal water loss (TEWL، وتزيد من استتباب الماءwater homeostasis .[343]

**الخلاصة: تزيد الأوميغا-3 من رطوبة الجلد عن طريق تقليل خسارة الماء عبر الحاجز الجلدي وتأثيرها على إنتاج السيراميد.**

بالنسبة للعين: يعود سبب جفاف العين إلى تأثير الإيزوتريتينوئين على غدد ميبومين (هي عبارة عن غدد دهنية متوضعة على الجفن العلوي والسفلي) وتأثيره على الدمع، حيث يسبب ضمور الغدد الدهنية وتغيَر مفرزاتها ويزيد من حلولية الدمع، العديد من الدراسات أظهرت أن الأوميغا-3 تزيد من إنتاج الدمع وتقلل من تبخره وتزيد من إفراز غدة ميبوميوس [331].

**الخلاصة: تزيد الأوميغا-3 من إنتاج الدمع وتقلل من تبخره وتزيد من إفراز غدة ميبوميوس.**

- جفاف الأنف: **لم يظهر أي فارق** دال إحصائياً بالنسبة لجفاف الأنف بين مجموعتي الدراسة.

2- بالنسبة للآفات العدية:

أبدى مرضى مجموعة المشاركة (الأوميغا-3 مع الإيزوتريتينوئين) انخفاضاً أكبر في تعداد الآفات العدية (زؤانات-بثرات-حطاطات) مقارنة مع مرضى مجموعة الإيزوتريتينوئين لوحده، وظهر ذلك الفرق في الزيارة **الرابعة فقط**، ولم يظهر في الزيارات الأولى، الثانية والثالثة. كان الفرق في الزيارة الرابعة ذا دلالة إحصائية هامة حيث كان ال P-Value = 0.030 لمتوسط تعداد الزؤانات، وال P-Value = 0.014 لمتوسط تعداد البثرات، وال P-Value = 0.025 لمتوسط تعداد الحطاطات. أما تعداد **العقيدات** أظهر فرق هام إحصائياً في **الزيارة الثانية والثالثة والرابعة**.

- وبالعودة للآلية الإمراضية للعد الشائع حيث الحدثية الالتهابية تلعب دوراً مهماً في تحديد نوع الآفة المشاهدة سريرياً، وُجد أن المكملات الغذائية الحاوية على الحموض الدسمة أوميغا-3 تمتلك القدرة على تحسين عملية الالتهاب في الجلد، وذلك عن طريق:

1- تتنافس الأوميغا-3 مع حمض الآراشيدونيك (أوميغا-6) الذي يعتبر مفتاح العملية الالتهابية بتحوله إلى ثرومبوكسانات، بروستاغلاندينات ولوكوترينات، تأثير الأوميغا-3 على استقلاب حمض الآراشيدونيك هو أساس تاثيراتها المقترحة المضادة للالتهاب.[310]

2- تعدل الأوميغا-3 من التعبير عن جزيئات الالتصاق مثل السيكليسين، وجزيئات التصاق الخلايا الوعائية (VCAM-1) التي تساهم في التفاعلات بين الكريات البيض والخلايا الوعائية.[316]

3- التأثير على الخلايا المناعية (يثبط DHA هجرة خلايا لانغرهانس والخلايا المناعية الأخرى) وتعديل شبكة الوسائط الشحمية (يثبط EPA انتاج الدهون ماقبل الالتهابية). [340]

الأمر الذي يجعل الأوميغا-3 من العلاجات الناجعة الواعدة في الأمراض الجلدية الالتهابية. [340]

- وبالعودة مرة أُخرى للآلية الإمراضية للعد الشائع والتاثير الهرموني على انتاج وتركيب الزهم فقد تبين وجود علاقة بين مستويات العامل الشبيه بالأنسولين IGF1 بالمصل وإفراز الزهم، حيث يقوم IGF1 بتحفيز أنزيم 5-α-reductase واصطناع الأندروجين من الكظر والأقناد بالإضافة إلى

أنه يحفز تكاثر الخلايا الزهمية وإفراز الزهم [84]. بينت الدراسات أن الأوميغا-3 تعمل على إنقاص مستويات ال IGF1.

**الخلاصة: تنقص الأوميغا-3 من مستويات IGF-1 الأمر الذي يلعب دوراً هاماً في تثبيط إنتاج الزهم والانسداد الجريبي، كما أن الأوميغا-3 تثبط إنتاج الوسائط الالتهابية المشتقة من حمض الآراشيدونيك (أهمها اللوكوترين B4) وتثبط هجرة الخلايا المناعية مما يخفف من شدة الآفات الالتهابية[340] .**

## الخلاصة:

تعتبر الأوميغا-3 فعالة في تخفيف التأثيرات الجانبية الجلدية المخاطية للإيزوتريتينوئين، وتخفيف شدة العد لذلك يوصى بها عند مرضى العد الشائع المعالجين بالإيزوتريتينوئين.

## التوصيات والمقترحات:

في ضوء النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا والمعوقات التي حالت دون تحقيق نتائج أعمق نوصي بما يلي:

1- دراسة فعالية الأوميغا-3 كعلاج مفرد لتدبير العد الشائع.
2- استخدام الأوميغا-3 كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية الهجومية لتأمين أطول فترة ممكنة من السيطرة على المرض بأدنى حد من التاثيرات الجانبية.
3- إعادة الدراسة على عينات أكبر للحصول على نتائج أدق بالنسبة لحدوث التأثيرات الجانبية.
4- إجراء دراسات تبحث فعالية مشاركة الأوميغا-3 مع جرعات أخفض من الإيزوتريتينوئين الفموي لتدبير العد الشائع.
5- إجراء دراسات أعمق على تأثير الأوميغا-3 على معدل الإفراز الزهمي، وتركيب الزهم، من خلال أجهزة قياس كمية الدهون المفرزة والتحليل الكمي لمركبات الزهم.
6- إجراء دراسات تشمل جرعات أعلى من الإيزوتريتينوئين (أعلى من 0.5 ملغ/كغ) لإثبات فعالية الأوميغا-3 في تخفيف التأثيرات الجانبية لهذا الدواء.

# المراجع:


1- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2020; 168:474-85.

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

3- Layton AM, Henderson C, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:303–8.

4- 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; 131:363–70.

5- 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; 175:1079–81.

6- Thiboutot D, Gollnick H, Bettolli V, *et al*. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. *JAm Acad Dermatol* 2009;60(5 Suppl.): S1–50.

7- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. N Engl J Med 1997; 336:1156–62.

8- A. L. Zaenglein and D. M. Thiboutot, "Acne Vulgaris," in *Bolognia's Textbook of Dermatology*, 3rd ed ed., vol. 1, Elsevier, 2012, pp. 545-561.

9- WJ, Clayden AD, Gould D, et al. Acne vulgaris: its aetiology and treatment. A review. Clin Exp Dermatol 1981; 6:461–9.

10- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74:945–73.

11-- E. J. Baker,E.A.Miles,G.C.Burdge, P. Yaqoob, andP. C.Calder, "Metabolism and functional effects of plant-derived omega-3 fatty acids in humans," *Progress in Lipid Research*, vol. 64, pp. 30–56, 201612 - J. K. Innes and P. C. Calder, "The Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiometabolic risk factors: A systematic review," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 2, p. 532, 2018.

13- P. C. Calder, "N-3 Fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions," *Proceedings of the Nutritio Society*, vol. 72, no. 3, pp. 326–336, 2013.

14- C. Anandan, U. Nurmatov, and A. Sheikh, "Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis," *Allergy*, vol. 64, no. 6, pp. 840–848, 2009.

15- Y. Miyake, K. Tanaka, S. Sasaki, and M. Arakawa, "Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: The Ryukyus Child Health Study," *BMC Public Health*, vol. 11, article no. 358, 2011.

16- H. Kangari, M. H. Eftekhari, S. Sardari et al., "Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 11, pp. 2191–2196, 2013.

17- R. C. S. Barcelos, C. de Mello-Sampayo, C. T. D. Antoniazzi et al., "Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model," *Journal of Dermatological Science*, vol. 79, no. 3, pp. 298–304, 2015.

18- 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; 153:406–12.

19- Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, *et al*. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1054–60.

20- Lucky AW, Biro FM, Huster GA, *et al*. Acne vulgaris in early adolescent boys.Correlations with pubertal maturation and age. *Arch Dermatol* 1991; 127:210–16

21- 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; 130:30–9.

22- Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population-based study. *Br J Dermatol* 2014; 170:1136–42.

23- Friedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF Jr, et al. Acne epidemiology and pathophysiology. Semin Cutan Med Surg 2010;29(2 Suppl. 1):2–4.

24- Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol 2008; 58:56–9.

25- Goldberg JL, Dabade TS, Davis SA, *et al*. Changing age of acne vulgaris visits:another sign of earlier puberty? *Pediatr Dermatol* 2011; 28:645–8.

26- Kim GK, Michaels BB. Post-adolescent acne in women: more common and more clinical considerations. *J Drugs Dermatol* 2012; 11:708–13.

27- Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *J Pediatr Adolesc Gynaecol* 2012; 25:289–94.

28- Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997; 38:115–23.

29- Shen Y, Wang T, Zhou C, *et al*. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:40–4.

30- Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, *et al*. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol* 2007; 156:22–31.

31- Ibanez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, *et al*. Premature adrenarche: normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671–96.

**20** 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; 141:297–300.

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

33- Friedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF Jr, *et al*. Acne epidemiology and pathophysiology. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(2 Suppl. 1):2-4.

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

35- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*

2013; 168:474–85.

36- Wei B, Pang Y, Zhu H, *et al*. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:953–7.

37- 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; 29:1096–106.

38- Xu SX, Wang HL, Fan X, *et al*. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans:a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:602–5.

39- 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; 67:1129–35.

40- Xu SX, Wang HL, Fan X, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans: a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:602–5.

41- 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.

42- Suh DH, Kwon HH. Novel findings in the physiopathology of acne. Br J Dermato 2015;172(Suppl. 1):13–19.

43- 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; 129:2136–41.

44- Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. J Am Acad Dermatol

2010; 63:124–41.

45- Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol 2005; 52:207–14.

46- LaRosa CL, Quach KA, Koons K, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. J Am Acad Dermatol 2016; 75:318–22.

47- 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; 92:241–6.

48- Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:326–33.

49- Jung JY, Yoon MY, Min SU, *et al*. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatol* 2010; 20:768–72.

50- 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; 67:1129–35.

51- Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, et al. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. Arch Dermatol 2012;148:1312.

52- Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:326–33.

53- Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross - sectional study. *J Eur Acad Dermatol*

*Venereol* 2007; 21:326-33. postadolescent acne. J Am Acad Dermatol 2010; 63:782–8.

54- Lucky AW. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne inadult women. *Arch Dermatol* 2004; 140:423–4.

55- lewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000; 21:363–92.

56- atzer MA. The influence of marriage, pregnancy and childbirth on acne vulgaris. Br J Dermatol 1964; 76:165–8.

57- ilverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: A U.S. population-based study. Br J Dermatol 2014; 170:1136–42.

58- Zouboulis CC, Eady A, Philpott M, *et al*. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14:143–52.

59- Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changesin the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol*2003; 139:897–900

60- Ganceviciene R, Graziene V, Bohm M, *et al*. Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2007; 16:547–52.

61- Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, *et al*. Involvement of the corticotropinreleasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol*2009; 160:345–52.

62- Al-Ameer AM, Al-Akloby OM. Demographic features and seasonal variationsin patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: a hospital-based study. *Int J Dermatol*2002; 41:870–1.

63- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, *et al*. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 18:821-32.

64- Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:1054–60.

65- MacGregor AJ, Cunliffe WJ, Tan SG. Acne mechanica. BMJ 1976; i:130–1.

66- Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. J Drugs Dermatol 2010; 9:627–36.

67- Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, *et al*. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008; 57:999–1004.

68- Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. Int J Dermatol 1996; 35:116–17

69- Kane A, Niang SO, Diagne AC, et al. Epidemiologic, clinical, and therapeutic features of acne in Dakar, Senegal. Int J Dermatol 2007;46(Suppl. 1):36–8.

70-Tan JK, Bhate K. A global perspective on theepidemiology of acne. Br J Dermatol 2015;172(Suppl.1):3–12.

71- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, *et al*. Comedogenesis: some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003; 206:1116.

72-Reynolds RC, Lee S, Choi JY, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on Acne vulgaris. Nutrients 2010; 2:1060–72.

73- Cunliffe WJ, Clayden AD, Gould D, *et al*. Acne vulgaris: its aetiology and treatment. A review. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6:461–9.

74- Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatoryevents are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121:20-7.

75- Melnik BC. Role of FGFR2 signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology*2009; 1:141–56.

76- Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, et al. IL-1b drives inflammatory responses to Propionibacterium acnes in vitro and in vivo. J Invest Dermatol 2014; 134:677–85.

77- Thiboutot D. New treatment and therapeutic strategies for acne. *Arch Fam Med*2000; 9:179–87.

78- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 2009; 18:821–32.

79- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004; 22:360- 6.

80- Powell EW, Beveridge GW. Sebum excretion and sebum composition in adolescent men with and without acne vulgaris. Br J Dermatol 1970; 82:243

9.

81- Pappas A, Johnsen S, Liu JC, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinol 2009;1:157–61.

82- hody AJ, Cooper MF, Bowden PE, Meddis D, Shuster S. Effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone and testosterone on cutaneous and modified sebaceous glands in the rat. J Endocrinol 1976;71:279–88.

83- Zouboulis CC, Seltmann H, Alestas T. Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. Exp Dermatol 2009;19:148–50.

84- eplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000; 21:363–92.

85- 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; 43:498–502.

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

87- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004; 22:360– 6

88- Strauss JS, Pochi PE. Effect of cyclic progestin-estrogen therapy on sebum and acne in women. JAMA 1964; 190:815–19.

89- Melnik BC. Role of FGFR2 signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinology* 2009; 1:141–56.

90- Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice creamconsumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a casecontrol study. *BMC Dermatol* 2012; 12:13.

91- 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; 29:1096–106.

92- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology 1999; 149:4089–94.

93- Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expressionprofiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved ininflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1071–9.

94- hang Q, Seltmann H, Zouboulis CC, Travers JB. Activation of platelet-activating factor receptor in SZ95 sebocytes results in inflammatory cytokine and prostaglandin E2 production. Exp Dermatol 2006; 15:769–74.

95-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; 133:2152–60.

96- Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. J Invest Dermatol 1975; 65:382–4.

97- 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; 133:2152–60.

98- agy I, Pivarcsi A, Kis K, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect 2006; 8:2195–205.

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

100- Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation ofToll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology*2005; 211:193–8.

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

102- 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;124:931–8

103- Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Invest Dermatol 2015;135:110–18.

104- 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;130:985–94.

105- Abdel-Fattah NS, Shaheen MA, Ebrahim AA, El Okda ES. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. Br J Dermatol 2008;159:1086–91.

106- 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;150:72–81.

107- Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, *et al*. Inflammation in acne scarring: acomparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004;150:72–81.

108-unliffe WJ, Clayden AD, Gould D, et al. Acne vulgaris: its aetiology and treatment. A review. Clin Exp Dermatol 1981;6:461–9.

109-Gollnick HP, Finlay AY, Shear N, et al. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when? Am J Dermatol 2008;9:279–84.

110- Patel MJ, Antony A, Do TT, *et al*. Atrophic acne scars may arise from both inflammatory and non-inflammatory acne lesions. *J Invest Dermatol* 2010;130(Suppl. 1s):S58.

111- Finlay AY, Torres V, Kang S, *et al*. Classification of acne scars is difficult even for acne experts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:391–3.

112- Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994;1:303–8.

113- Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, *et al*. Skin colonization with Malassezia speciesin neonates: a prospective study and relationship with neonatal cephalicpustulosis. *Arch Dermatol* 2002;138:215-18.

114- 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.

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

116- Arbegast KD, Braddock SW, Lamberty LF, Sawka AR. Treatment of infantile cystic acne with oral isotretinoin: a case report. Pediatr Dermatol 1991;8:166–8.

117- Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. Pediatr Dermatol 2014;31:27–32.

118- 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;75:1134–41.

119- 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;29:1096–106.

120- Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual flare of adult acne. J Clin Aesthet Dermatol 2014;7:30–4.

121- Capitanio B, Sinagra JL, Bordignon V, et al. Underestimated clinical features of postadolescent acne. J Am Acad Dermatol 2010;63:782–8.

122- Jeong SJ, Lee CW. Acne conglobata: treatment with isotretinoin, colchicine and cyclosporin as compared with surgical intervention. Clin Exp Dermatol 1996;21:462–3.

123- 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;11:961–9.

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

125- 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;149:762–4.

126- Benhamou CL, Enjolras O, Delrieu F, *et al*. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254–6.

127-Zaba R, Shwatrz RA, Jarmuda S, et al. Acne fulminans: explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:501–7.

128- Wong SS, Pitchard MH, Holt PJA. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:351–3.

129- Homna M, Murakami M, Iinuma S, *et al*. Acne fulminans following a measlesinfection. *J Dermatol* 2009;36:471–3.

130- arvonen SL, Rasanen L, Cunliffe WJ, et al. Delayed hypersensitivity to Propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatology 1994;189:344–9.

131- Wollina U, Hansel G, Koch A, *et al*. Case reports: acne fulminans in Marfan's syndrome. *J Drugs Dermatol* 2005;4:501–5.

132- Hartmann AA, Burg G. Acne fulminans bei Klinefelter-Syndrom unter Testosteron. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989;137:466–7.

133- Melnik B, Jansen T, Grabbe S. Abuse of anabolic-androgenic steroids and

bodybuilding acne: an underestimated health problem. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:110–17.

134- Choi EH, Bang D. Acne fulminans and 13-cis-retinoic acid. *J Dermatol* 378–83.1992;19:

135- Mehrany K, Kist JM, Weenig RH, *et al*. Acne fulminans. *Int J Dermatol* 2005;44:132–3.

136- Kellet JK, Beck MH, Chalmers RJG. Erythema nodosum and circulating immune complexes in acne fulminans after treatment with isotretinoin. *BMJ* 1985;290:820.

137- Su YS, Chang CH. SAPHO syndrome associated with acne conglobata successfully treated with etancercept. *J Formos Med Assoc* 2015;114:562–4.

138- Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatology* 2006;45:1140–3.

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

140-Garrie S, Garrie E. Anxiety and skin diseases. *Cutis* 1979;22:205–8.

141- Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, *et al*. Role of anxiety and anger in acne patients:a relationship with the severity of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:325–33.

142- Camcho-Martinez F, Winkelmann RK. Solid facial edema as a manifestation ofacne. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:129–30.

143- Uhara H, Kawachi S, Saida T. Solid facial edema in a patient with rosacea. *JDermatol* 2000;27:214–16.

144- 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;148:1395–8.

145- Jungfer B, Jansen T, Przybilla B, Plewig G. Solid persistent facial edema of acne: successful treatment with isotretinoin and ketotifen. Dermatology 1993;187: 34–7.

146- Von der Werth JM, Jemec GBE. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809–13.

147- Herxheimer K. Uber Chloracne. *Munch Med Wochenschr* 1899;46:278.

148- Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol* 2014;32:24–34.

149- MacGregor AJ, Cunliffe WJ, Tan SG. Acne mechanica. BMJ 1976; i:130–1.

150- McDonnell JK, Taylor JS. Occupational and environmental acne. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, eds. Handbook of Occupational Dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 2000:225–33

151- Larralde M, Abad M, Muٞoz AS, et al. Childhood flexural comedones: a new entity. Arch Dermatol 2007;143:909–11.

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

153- 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;30:109–11.

154- 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;30:429–32.

155- Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and systemic disease. *Med Clin North Am*2009; 93:1161–81.

156- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, *et al*. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinol Metab* 2013;98:4565–92.

157- Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, *et al*. Development of obesity and polycysticovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78:269–78.

158- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, *et al*. The impact of ethnicity on the presentationof polycystic ovarian syndrome. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2001;41:202–6.

159- Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome:a cross sectional study of university students at An-Najah National University,Palestine. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:47.

160- Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Amiri M, *et al*. Polycystic ovary syndrome in Iranianadolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2014;26:559–65.

161- Maluki AH. The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistantacne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:142–8.

162- Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Polycystic ovarian syndrome during pubertyand adolescence. *Mol Cell Endocrinol* 2013;373:61–7.

163- Nair MK, Pappachan P, Balakrishnan S, *et al*. Menstrual irregularity and polycysticovarian syndrome among adolescent girls: a 2 year follow-up study. *Indian JPediatr* 2012;79(Suppl. 1):S69–73.

164- Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, *et al*. Development of obesity and polycysticovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012;78:269–78.

165- Anderson AD, Solorzano CM, McCartney CR. Childhood obesity and its impacton the development of adolescent PCOS. *Semin Reprod Med* 2014;32:202–13.

166- Li L, Yang D, Chen X, *et al*. Clinical and metabolic features of polycystic ovarysyndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;97:129–34.

167- Smith RN, Mann NJ, Braue A, *et al*. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemicalparameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked,controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:247–56.

168- Bhattacharya SM, Ghosh M. Insulin resistance and adolescent girls with polycysticovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:158–61.

169- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125–36.

170- Witchel SF, Azziz R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Int J PediatrEndocrinol* 2010:625105 doi: 10.1155/2010/625105.

171- New MI. Extensive clinical experience: non classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205–14.

172- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365:2125-36.

173- Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 2004;22:419–28.

174- Stewart ME, Downing DT, Cook JS, et al. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. Arch Dermatol 1992;128:1345–8.

175- Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22:360–6.

176- Orfanos CE. Antiandrogenos en dermatologia. Arch Arg Derm 1982;32(Suppl. 1):51–5.

177- Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:231–4.

178- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000;21:363–92

179- Rizvi AA. Some clues and pitfalls in the diagnosis of acromegaly. *Endocr Pract*2004;10:348–52.

180- Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. *Endocrinology* 1999;149:4089–94.

181- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363–92.

182- Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulinresistant hyperandrogen syndrome, HAIR-AN. *Sci World J* 2006;6:116–21.

183- Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge. *Am Fam Physician* 2001;63:2385–90.

184- Somani N, Harrison S, Bergfeld WF. The clinical evaluation of hirsutism. *Dermatol Ther* 2008;21:376–91.

185- Orfanos CE, Adler YA, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res*2000;54:251–8.

186- emodowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Genotype, phenotype and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gandrenosum, and acne). Arthritis Rheum 2012;64:2022–7.

187- Steffen C. The acneiform eruption of Apert's syndrome is not acne vulgaris. *Am J Dermatopathol 1984;6:213–20.*

188- Parker TL, Roth JG, Esterly NB. Isotretinoin for acne in Apert syndrome. *Pediatr Dermatol* 1992;9:298–300.

189- Cohen MM, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert's syndrome. *Am J Med Genet* 1995;58:94–6.

190- Tan HH, Tan AW, Barkham T, *et al*. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol* 2007;157:547–51.

191- Maibach HI. Acne necroticans (varioliformis) versus Propionibacterium acnes folliculitis. J Am Acad Dermatol 1989;21:323

192- Tan J, Tang J, Fung K, *et al*. Development and validation of a comprehensive acne severity scale (CASS). *J Cutan Med Surg* 2007; 11:211–16.

193- Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, et al. Report of theConsensus Conference on Acne Classification.

Washington, DC, March 24 and 25, 1990. J Am Acad Dermatol 1991; 24:495–500.

194- Mancini AJ, Baldwin HE, Eichenfield LF, *et al*. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease. *Semin Cutan Surg* 2011;30(3 Suppl.):S2-5.

195- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997;336:1156–62.

196- Cunliffe WJ, Clayden AD, Gould D, *et al*. Acne vulgaris: its aetiology and treatment. A review. *Clin Exp Dermatol* 1981; 6:461–9.

197- Jones DA. The potential immunomodulatory effects of topical retinoids. *Dermatol Online J 2005;11(1):3.*

198- Liu PT, Krutzik SR, Kim J, *et al*. Cutting edge: all-trans retinoic acid down regulates TLR2 expression and function. *J Immunol* 2005;174:2467–70.

199- Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol*2013;13:10.

200- 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:S86–90.

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

202- McLean WHI, Rugg EL, Lunny DP, *et al*. Keratin 16 and keratin 17 mutationscause pachyonychia congenita. *Nat Genet* 1995;9:273–8.

203- Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, *et al*. A comparison of the efficacy and tolerabilityof adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acnevulgaris: a meta-analysis of five randomised trials. *Br J Dermatol* 1998;139(Suppl.52):48–56.

204- 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 USmulticenter trials. J Am Acad Dermatol 1997;36:S126–34.

205- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, *et al*. Tazarotene gel is safe and effectivein the treatment of acne vulgaris: a multicentre double-blind randomised controlledstudy. *Cutis* 1999;63:349–53.

206- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, *et al*. Tazarotene gel is safe and effectivein the treatment of acne vulgaris: a multicentre double-blind randomised controlledstudy. *Cutis* 1999;63:349–53.

207- Bouclier M, Chatelus A, Ferracin J, *et al*. Quantification of epidermal histologicalchanges induced by topical retinoids and CD271 in the rhino mouse modelusing a standardized image analysis technique. *Skin Pharmacol* 1991;4:65–73.

208- 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 t a topical retinoid in acne patients to reduce initial irritation. Br J Dermatol

2017;177:567–9.

209- Leyden J, Shalita AR. Rational therapy for acne vulgaris: an update on topicaltreatment. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:907–15.

210- 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;132:204–8.

211- Handojo I. The combined use of topical benzoyl peroxide and tretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1979;18:489–96.

212- Fulton JE, Farzad-Batshandeth A. Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide in acne vulgaris. *J Cutan Pathol* 1974;1:194–200.

213- Cunliffe WJ, Clayden AD, Gould D, *et al*. Acne vulgaris: its aetiology and treatment. A review. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:461–9.

214- Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997;336:1156–62.

215- 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.

216- 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;136:235–8.

217- Cunliffe WJ, Holland KT. The effect of benzoyl peroxide on acne. Acta Derm Venereol (Stockh) 1981;61:267–9.

218- Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of topical dapsone gel 5% in the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2007;56:439e1–10.

219- Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. J Drugs Dermatol 2007;6:981–7.

220- Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, *et al*. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol*2007; 6:981–7.

221- Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. J Drugs Dermatol 2007;6:981

222- Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, *et al*. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:439e1–10.

223- 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.

224- Gollnick H, Schramm M: Topical therapy in acne. *J EurAcad Dermatol Venereol* **11**(1), 1998

225- Holland KT, Bojar RA. Antimicrobial effects of azelaic acid. *J Dermatol Treat*1993;4(Suppl. 1):S8–11.

226- Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid creamin the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin.*Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:35–9.

227- 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;34:34–7.

228- 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;7:93–6.

229- Olsen TE. Therapy of acne. *Med Clin North Am* 1982;66:851–77.

230- 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;71:70–6.

231- Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis 2016;16:e23–33.

232- ith systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. Eur J Dermatol 2006;15:565–71.

233- Stern RS. Acne therapy: medication use and sources of care in office-based practice. Arch Dermatol 1996;132:776–80.

234- Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li WA. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002086.

235- Anon. Is minocycline overused in acne? Drug Ther Bull 2006;44:60–4.

236- Pohle T, Menzel J, Domschke W. Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000;95:560–1,

237- McManus P, Iheanacho I. Don't use minocycline as first line oral antibiotic in acne. *BMJ* 2007;334:154.

238- 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.

239- 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;71:70–6.

240- Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, *et al*. Antibiotic resistance: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467–78.

241- Amin K, Riddle CC, Aires DJ, *et al*. Common and alternative oral therapies for acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* 2007;79:873–80.

242- Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2006;17:217–21.

243- Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000;39:45–50.

244- Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis 2016;16:e23–33.

245- raso DA, Vander Straten M, Tyring SK. A review of antibiotics in dermatology. J Cutan Med Surg 2002;6:128–50.

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

247- Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V. Oral trimethoprim: a relatively safe and successful third-line treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1999;141:757–8.

248- Gibson JR, Darley CR, Harvey SG, *et al*. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;107:221–4.

249- Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis 2016;16:e23–33.

250- Archer J, Archer D. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: amyth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:917–23.

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

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

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

254- Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:231–4

255- Weaver K, Glasier A. Interaction between broad spectrum antibiotics and

the combined oral contraceptive pill. A literature review. *Contraception* 1999;59:71–8.

256- Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol (Oxf ) 2002;57:231–4.

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

258- Farquhar C, Lee O, Toomath R, *et al*. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*2003;(4):CD000194.

259- 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;43:498–502.

260- Barros B, Thiboutot D. Hormonal therapies for acne. Clin Dermatol 2017;35:168–72.

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

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

263- Archer J, Archer D. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: amyth debunked. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:917–23.

264- 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;24:495–500.

265- Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successfultreatment. Br J Dermatol 1993;129:292–6.

266- Layton AM, Dreno B, Gollnick HP, Zouboulis CC. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *J Eur Acad DermatolVenereol* 2006;20:773–6.

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

268- Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. J Am Acad Dermatol 1988;19:431–42.

269- Safran AB, Haliaoua B, Roth A, Saurat JH. Ocularside-effects of oral treatment with retinoids. In: Saurat

J-H, editor. Retinoids: 10 years on. Basel: Karger; 1991.p. 315–26.

270- Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and Isotretinoin for acne. *Cutis* 1995;55:165–8.

271- Cohen J, Adams S, Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospectivecohort. *Can J Clin Pharmacol* 2007;14:S227–33.

272- Azoulay L, Blais L, Koren G, *et al*. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:526–32.

273-

274- DiGiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, et al. Effect of asingle course of isotretinoin therapy on bone mineraldensity in adolescent patients with severe, recalcitrant,nodular acne. J Am Acad Dermatol 2004;51:709–17.

275- Leachman SA, Insogna KL, Katz L, et al. Bone densities

in patients receiving isotretinoin for cystic acne. ArchDermatol 1999;135:961–5.

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

277- Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to

isotretinoin increase the risk for the development ofinflammatory bowel disease? A meta-analysis. Eur JGastroenterol Hepatol 2016;28:210–16.

278- Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al. Isotretinoin and risk ofinflammatory bowel disease: a French nationwidestudy. Am J Gastroenterol 2014;109:563–9.

279- Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, et al. Does exposure to

isotretinoin increase the risk for the development ofinflammatory bowel disease? A meta-analysis. Eur JGastroenterol Hepatol 2016;28:210–16.

280- Racine A, Cuerq A, Bijon A, et al. Isotretinoin and risk of inflammatory bowel disease: a French nationwidestudy. Am J Gastroenterol 2014;109:563–9.

281- Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. J Am Acad Dermatol 2016;75:323–8.

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

283- Roenigk HH Jr, Callen JP, Guzzo CA, et al. Effects of isotretinoin on the liver. J Am Acad Dermatol 1999;41:584–8.

284- iPLEDGE Committed to Pregnancy Preventionwww.ipledgeprogram.com (last accessed May 2015).

285- Stern RS. When a uniquely effective drug is teratogenic: the case of isotretinoin. N Engl J Med 1989;320:1007–9.

286- Rothman KF, Pochi PE. Use of oral and topical agents for acne in pregnancy. J Am Acad Dermatol 1988;19:431–42.

287- 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;69:452–3.

288- Dreno B, Fischer TC, Perosino E, *et al.* Expert opinion: efficacy of superficialchemical peels in active acne management: what can we learn from the literaturetoday? Evidence based recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*

2011;25:695–704.

289- Pepall LM, Cosgrove MP, Cunliffe WJ. Ablation of whiteheads by cauteryunder topical anaesthesia. *Br J Dermatol* 1991;125:256–9.

290- Yip J, Peppall L, Gawkrodger DJ, Cunliffe WJ. Light cautery and EMLAR in thetreatment of chloracne lesions. *Br J Dermatol* 1993;128:313–16.

291- Bottomley WW, Yip J, Knaggs H, Cunliffe WJ. Treatment of closed comedones:comparisons of fulguration with topical tretinoin and electrocautery with fulguration.*Dermatology* 1993;186:253–7.

292- Plewig G, Kligman AM. Acne: Morphogenesis and Treatment. Berlin: Springer- Verlag, 1975:196.

293- Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment ofacne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266–9.

294- Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, *et al*. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000;115:183–92.

295- Zeina B, Greenman J, Corry D, *et al*. Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes. *Br J Dermatol* 2002;146:568–73.

296- 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;22:267–78.

297- 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;5:45–55.

298- 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;56:432–8.

299- 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;39:1–6.

300- Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, et al. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. Pharmacogenomics 2013;14(13):1623–34.

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

302- Saurat JH. Systemic retinoids. What's new? Dermatol Clin 1998;16:331-40.

303- Lee KW, Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. QJM 2003;96:465-80

304- Whelan J, Rust C. Innovative dietary sources of n-3 fatty acids. Annu Rev Nutr 2006;26:75-103.

305- Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation 2002;106:2747-57

306- Taber L, Chiu CH, Whelan J. Assessment of the arachidonic acid content in foods commonly consumed in the American diet. Lipids 1998;33:1151-7.

307- Zuijdgeest-van Leeuwen SD, Dagnelie PC, Rietveld T, et al. Incorporation and washout of orally administered n-3 fatty acid ethyl esters in different plasma lipid fractions. Br J Nutr1999;82:481-8.

308- Surette ME, Koumenis IL, Edens MB, et al. Inhibition of leukotriene synthesis, pharmacokinetics, and tolerability of a novel dietary fatty acid formulation in healthy adult subjects. Clin Ther 2003;25:948-71.

309- Bazan HE, Bazan NG, Feeney-Burns L, et al. Lipids in human lipofuscin-enriched subcellular fractions of 2 age populations. Comparison with rod outer segments and neural retina. Invest Ophthalmol Vis Sci1990;31:1433-43.

310- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. Am J Clin Nutr 2006;83:1505S-19S.

311- o-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. Lipids 2000;35:763-8.

312- Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. Science 2001;294:1871-5.

313- Celotti F, Durand T. The metabolic effects of inhibitors of 5-lipoxygenase and of cyclooxygenase 1 and 2 are an advancement in the efficacy and safety of antiinflammatory therapy. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2003;71:147-62.

314- Loewen PS. Review of the selective COX-2 inhibitors celecoxib and rofecoxib: focus on clinical aspects. CJEM 2002;4:268-75.

315- li T, Mancini B, et al. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. Curr Med Chem 2007;14:1966-77.

316- De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. J Membr Biol 2005;206:103-16.

317- er C, Erl W, Pietsch A, et al. Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha. Arterioscler Thromb Vasc Biol1995;15:622-8.

318- Novak TE, Babcock TA, Jho DH, et al. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003;284:L84-9.

319- de Urquiza AM, Liu S, Sjoberg M, et al. Docosahexaenoic acid, a ligand for the retinoid X receptor in mouse brain. Science 2000;290:2140-4.

320- Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. Am J Clin Nutr1996; 63:116-22.

321- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. Prog Retin Eye Res 2005; 24:87-138.

322- effrey BG, Weisinger HS, Neuringer M, et al. The role of docosahexaenoic acid in retinal function. Lipids 2001; 36:859-71.

323- Xiao YF, Sigg DC, Leaf A. The antiarrhythmic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism. J Membr Biol 2005; 206:141-54.

324- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation 2002; 105:1897-903.

325- E. M. Balk and A. H. Lichtenstein, "Omega-3 fatty acids and

cardiovascular disease: Summary of the 2016 agency of healthcare research and quality evidence review," *Nutrients*, vol. 9, no. 8, article no. 865, 2017.

326- P. Bozzatello, E. Brignolo, E. De Grandi, and S. Bellino, "Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders a

Review of Literature Data," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 5, no. 8, p. 67, 2016.

327- P. C. Calder, "N-3 Fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions," *Proceedings of the Nutritio Society*, vol. 72, no. 3, pp. 326–336, 2013.

328- C. Weise, D. Ernst, E. A. F. van Tol, and M. Worm, "Dietary polyunsaturated fatty acids and non-digestible oligosaccharides reduce dermatitis in mice," Pediatric Allergy and Immunology,

329- Y. Miyake, K. Tanaka, S. Sasaki, and M. Arakawa, "Polyunsaturated fatty acid intake and prevalence of eczema and rhinoconjunctivitis in Japanese children: The Ryukyus Child Health Study," *BMC Public Health*, vol. 11, article no. 358, 2011.

330- R. C. S. Barcelos, C. de Mello-Sampayo, C. T. D. Antoniazzi et al., "Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model," *Journal of Dermatological Science*, vol. 79, no. 3, pp. 298–304, 2015.

331- H. Kangari, M. H. Eftekhari, S. Sardari et al., "Short-term consumption of oral omega-3 and dry eye syndrome," *Ophthalmology*, vol. 120, no. 11, pp. 2191–2196, 2013.

332-P.W. Wertz, B. van den Bergh, The physical, chemical and functional properties of lipids in the skin and other biological barriers, Chem. Phys. Lipids 91 (1998) 85–96.

333- in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier, Biochim. Biophys. Acta 1841 (2014) 280–294.

334- L. Landmann, The epidermal permeability barrier, Anat. Embryol. (Berl.) 178 (1988) 1–13.

335- J.M. Jensen, S. Schutze, M. Forl, M. Kronke, E. Proksch, Roles for tumor necrosis factor receptor p55 and sphingomyelinase in repairing the cutaneous permeability barrier, J. Clin. Invest. 104 (1999) 1761–1770.

336- cutaneous permeability barrier homeostasis, J. Lipid Res. 48 (2007) 2531–2546.

337- P.W. Wertz, Lipids and barrier function of the skin, Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.) 208 (2000) 7–11.

338- G.M. Gray, R.J. White, R.H. Williams, H.J. Yardleymrc, Lipid composition of the superficial stratum corneum cells of pig epidermis, Br. J. Dermatol. 106 (1982) 59–63.

339- A.C. Kendall et al. / Biochimica et Biophysica Acta 1859 (2017) 1679–1689

340- Kendall, A. C., Pilkington, S. M., Murphy, S. A., Del Carratore, F., Sunarwidhi, A. L., Kiezel-Tsugunova,M., Urquhart, P.,Watson, R. E. B., Breitling, R., Rhodes, L. E., Nicolaou, A. Dynamics of the human skin mediator lipidome in response to dietary v-3 fatty acid supplementation. FASEB J. 33, 000–000 (2019). www.fasebj.org

341- Clinical effects of omega-3 fatty acids on acne vulgaris DOI: 10.1111/ddg.14779

342- Balic´ A, Vlašic´ D, Žužul K et al. Z. Omega-3 versus omega-6 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of inflammatory skin diseases. Int J Mol Sci 2020; 21(3): 741.

343- Raquel C.S. Barcelosa,Oral supplementation with fish oil reduces dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin rat model Journal of Dermatological Science 79 (2015) 298–304

# الملاحق

## 1- الموافقة المستنيرة:

**الجمهوريّة العربيّة السّورية**
**جـامـعـة دمشــق**
**كليّة الطّب البشريّ**
**قسم الأمراض الجلديّة والزّهرية**

**التَصنيف: .....**
**الموضوع: .....**

### استمارة الموافقة على المشاركة بالبحث العلميَ

**عنوان البحث:** تقييم الآثار الجانبية للمعالجة بالإيزوتريتينوئين بالمقارنة مع الإيزوتريتينوئين بالتشارك مع الأوميغا-3 في العد الشائع المتوسط والشديد.

**الفريق البحثي:** ستقوم بالبحث طالبة الدَراسات العليا بسمه فيصل الحماده بإشراف م.د. سوزان قطيني، في مستشفى الأمراض الجلدَية الجامعيَ بدمشق.

للحصول على المعلومات اللازمة لإجراء بحثنا سنقوم بإجراء:

- ❖ فحص سريريً للآفات.
- ❖ إجراء تصوير فوتوغرافي للآفات قبل البدء في العلاج وفي كلَ مراجعة.
- ❖ تطبيق إحدى الطريقتين العلاجيتين (الإيزوتريتينوئين لوحده أو الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3) لمدة 4 أشهر.
- ❖ تقييم الآثار الجانبية للمعالجة الدوائية بالإيزوتريتينوئين كل 4 أسابيع.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً أن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأنها ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، وسيتم ترميز المشاركين والمشاركات بأرقام فقط دون ذكر أسماء.

كما أود أن اشير إللى أن المشارك لن يحصل على أيَة تعويضات أو أي مقابل مادي جرَاء مشاركته في هذا البحث، كما أن رفض المشاركة ليس له أيَة تبعات ولن يؤثر على العلاقة مع المشفى. وعليه فإنَ المشاركة في البحث ليست إلزاميَة ولك الحريَة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت.

**موافقة الباحث:**

لقد قدَمت شرحاً مفصلاً للمشترك..... حول طبيعة الدَراسة، أساليبها، ونتائجها السَلبية. وقمت بالإجابة عن كافَة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث: ..... التوقيع:

التاريخ:...../...../.....م.

**موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:**

لقد قرأت استمارة الموافقة هذه وفهمت مضمونها وحصلت على الإجابات عن اسئلتي. وعليه اتطَوع بكامل إرادتي للمشاركة بالبحث الذي تجريه الدَكتورة بسمه فيصل الحماده في مشفى الأمراض الجلديَ ة والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

اسم المشترك: ..... التوقيع:

التاريخ:...../...../.....م.

## 2-الاستبيان:

الرقم التَسلسلي.

## استمارة المريض

**الاسم الثلاثيَ:** ..... **الجنس:** .....

**مدة الشكاية:** ..... **العمر:** .....

**العمل:** ..... **الحالة العائلية:** .....

**عنوان السكن:** ..... **رقم الهاتف:** .....

**السوابق المرضيَة والدوائية:** ..... **الدواء المستخدم:**.....

### الزيارة 0

| الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| الآفات العدية | الزؤانات | | الحطاطات | | البثرات | العقيدات |
| | | | | | | |
| التأثيرات الجانبية | التهاب الشفة | | جفاف الجلد | | جفاف العين | جفاف الأنف |
| | | | | | | |
| التحاليل المخبرية | CHOL | TG | ALT | AST | CBC | Urea | Creat |
| | | | | | | | |

### الزيارة 1

| الزيارة الأولى (بعد 4 أسابيع) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| الآفات العدية | الزؤانات | الحطاطات | البثرات | العقيدات |
| | | | | |
| التأثيرات الجانبية | التهاب الشفة | جفاف الجلد | جفاف العين | جفاف الأنف |
| | | | | |
| التحاليل المخبرية | TG | CHOL | ALT | AST |
| | | | | |

## الزيارة 2

| الزيارة الثانية (بعد 8 أسابيع) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| الآفات العدية | الزؤانات | الحطاطات | البثرات | العقيدات |
| | | | | |
| التأثيرات الجانبية | التهاب الشفة | جفاف الجلد | جفاف العين | جفاف الأنف |
| | | | | |
| التحاليل المخبرية | TG | CHOL | ALT | AST |
| | | | | |

## الزيارة 3

| الزيارة الثالثة (بعد 12 أسبوع) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| الآفات العدية | الزؤانات | الحطاطات | البثرات | العقيدات |
| | | | | |
| التأثيرات الجانبية | التهاب الشفة | جفاف الجلد | جفاف العين | جفاف الأنف |
| | | | | |
| التحاليل المخبرية | TG | CHOL | ALT | AST |
| | | | | |

## الزيارة 4

| الزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوع) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| الآفات العدية | الزؤانات | الحطاطات | البثرات | العقيدات |
| | | | | |
| التأثيرات الجانبية | التهاب الشفة | جفاف الجلد | جفاف العين | جفاف الأنف |
| | | | | |
| التحاليل المخبرية | TG | CHOL | ALT | AST |
| | | | | |

## 3- صور لبعض المرضى:

### 1- مجموعة الإيزوتريتينوئين:

**الحالة الأولى:**

**صورة توضح جفاف الشفة في الزيارة لأولى (بعد 4 أسابيع) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

**صورة توضح جفاف الشفة في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسابيع) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

**الحالة الثانية:**

**صورة توضح الآفات العدية في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

**صورة توضح استجابة الآفات العدية للعلاج في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوع) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

**صورة توضح جفاف الشفة في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسابيع) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

**<u>الحالة الثالثة:</u>**

**صورة توضح الآفات العدية في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج) وفي لزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوع) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

**صورة توضح جفاف الجلد في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسابيع) لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين**

## 2- مجموعة الإيزوتريتينوئين مع الأوميغا-3:

**الحالة الأولى:**

**صورة توضح الآفات العدية في الزيارة 0 (قبل البدء بالعلاج) وفي لزيارة الرابعة (بعد 16 أسبوع) لمريضة من مجموعة الأوميغا-3**

**صورة توضح جفاف الشفة في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسابيع) لمريضة من مجموعة الأوميغا-3**

**الحالة الثانية:**

**صورة توضح جفاف الشفة في الزيارة الأولى (بعد 4 أسابيع) لمريضة من مجموعة الأوميغا-3**

**صورة توضح جفاف الشفة في الزيارة الرابعة (بعد 16 أسابيع) لمريضة من مجموعة الأوميغا-3**

**جدول الاختصارات:**

| | |
|---|---|
| PUFAs | Polyunsaturated fatty acids |
| DHEA | Dehedroepiandrosterone |
| PCOs | Polycystic Ovary Syndrome |
| IGF1 | Insuline-Like Growth Factor |
| CRH | Corticotropin Releasing Hormone |
| FGFR | Fibroblast growth factor receptor |
| DHT | dihydrotestosterone |
| HSD | hydroxysteroid dehydrogenase |
| TLR | Toll Like Receptor |
| HAIR-AN | Hyperandrogenism Insuline resistance Acanthosis Nigerians |
| SAHA | Seborrhoea Androgenetic Alopecia. Hirsutism |
| PAPA | Pyogenic sterile arthritis Pyoderma gangrenosum Acne. |
| PASH | Pyoderma gangrenosum Acne Hidradenitis Suppurativa |
| PAPASH | Pyogenic sterile arthritis Pyoderma gangrenosum Acne Hidradenitis Suppurativa |
| SAPHO | *S*ynovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Otitis |

## Abstract

**Research objective:** this research aims to evaluate the efficacy and safety of omega-3 in alleviating mucocutaneous side effects caused by isotretinoin therapy in patients with moderate and severe acne vulgaris.

**Research methods:** The number of patients who achieved the criteria for admission to the study was (46) patients from the dermatology and Venereology hospital at Damascus University, randomly sorted into two groups (23 patients in each group), where the first group was treated with isotretinoin at a dose of 0.5 mg/kg per day, and the second group was treated with isotretinoin 0.5 mg/kg with omega-3 at a dose of 1000 mg/day.The treatment period was extended for 4 months (16 weeks), during which patients were followed monthly (every 4 weeks), and in each review the severity of acne and the severity of side effects caused by the use of isotretinoin were evaluated. Communication with 3 patients was interrupted, so their data was excluded and the study was conducted on 43 patients.

**Results**: the combination of omega-3 with isotretinoin showed effectiveness in reducing the average severity of side effects caused by isotretinoin with significant statistical differences, as patients were evaluated at the beginning and end of treatment, the average severity of severe cheilitis in the first visit (P=0.901) and in the fourth visit became (P=0.001). The average severity of severe dry skin in the first visit was (P=0.126) and in the fourth visit became (P=0.001), and the average severity of severe dry eye in the first visit was (P=0.225) and in the fourth visit became (P=0.001). As for the average severity of nasal dryness, there was no statistically significant difference between the two treatment groups, it was (P=0.178) at the fourth visit.

**Conclusions:** omega-3 is effective in relieving mucocutaneous side effects caused by isotretinoin therapy in moderate and severe acne vulgaris patients, and can also be used as a treatment line in acne vulgaris patients due to its anti-inflammatory properties.

**Keywords:** common count, isotretinoin, omega-3.

**Syrian Arab Republic**

**Damascus University**

**Faculty of Medicine**

**Department of Dermatology and Venereology**

# Evaluation of the Side Effects of the Treatment with Isotretinoin Versus Isotretinoin in Combination with OMEGA-3 in Moderate to severe Acne vulgaris

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology

**By:**

**Basma Faisal AL hamada**

**Supervised by:**

**Dr.Susan Qutaine**

Assistant Professor at Department of Dermatology and Venereology –

Faculty of Medicine – Damascus University