



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

دراسة فعالية المونتيلوكاست في علاج العد الخفيف والمتوسط الشدة بالمقارنة مع
الدوكسيسيكليين

**Comparing efficacy of Montelukast versus Doxycycline in
treatment of mild and moderate acne**

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية – كلية الطب البشري – جامعة
دمشق

لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

رئاسة

أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

إشراف

م.د. عمر ليلا

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. مي مريم

2019-2018

بسم الله الرحمن الرحيم

بعد حمد الله وشكره:

أتقدم بأسمى آيات الشكر والتقدير إلى رئيسة قسم الأمراض الجلدية
الدكتورة منال صلاح الدين محمد و أساتذتي الكرام وأخص بالذكر
الدكتور عمر ليلا الذي تفضل بقبول الإشراف على هذا البحث العلمي و
أمدني بالنصح و التوجيه.

جدول المحتويات:

6.....	العد الشائع
6.....	introduction مقدمة
6.....	History تاريخيا
6.....	وبائيات العد
7.....	الامراضية والسبببات
7.....	1-فرط التقرون القنوي Ductal Hyper Cornification
8.....	2-العد والأحياء الدقيقة Microbiological Factor
9.....	3-إفراز الزهم Sebum production
10.....	4-العد والالتهاب Inflammation and acne
10.....	5-العوامل الوراثية Genetic Factors
11.....	6-التأثير الهرموني Homonal Influences
12.....	العوامل الأخرى المؤثرة في العد :
12.....	1-الحمية Diet
13.....	2-التفاقم قبيل الطث pre menstrual Exacerbation
13.....	3-الحمل والارضاع Lactation and pregnancy
13.....	4-التعرق Sweating
13.....	5-الأشعة فوق البنفسجية ultra violet radiation
13.....	6-الشدة النفسية stress
13.....	7-التدخين smoking
14.....	التظاهرات السريرية
16.....	الأنماط الفرعية من العد الشائع:
16.....	1-العد بعد مرحلة المراهقة Post-adolescent acne in women
17.....	2-العد الخاطف Acne Fulminans
18.....	3-العد المكعب Acne conglobate
18.....	4-العد مع وذمة الوجه Acne with facial edema
19.....	5-عد الوليد Neonatal Acne
19.....	6-عد الرضيع Infantile Acne
19.....	7-العد في منتصف الطفولة Mid-childhood acne
20.....	8-العد ما قبل المراهقة Preadolescent acne

20.....	Acne Excoriee	9-العد التسحجي
20.....	Acne associated with endocrinologic abnormalities	10-العد المترافق مع شذوذات غدية
21.....	Acne associated with genetic syndromes	11-العد المترافق مع متلازمات
21.....		الطفوح العدية :
21.....	SterOid folliculitis	1-التهاب الأجرية بالستيروئيدات
22.....	Drug induced acne	2-العد الدوائي
22.....	Occupational Acne	3-العد المهني
22.....	Acne cosmetic	4-عد المزوقات
22.....	Gram negative folliculitis	5-التهاب الأجرية بالجراثيم سلبية الغرام
22.....	Tropical acne	6-العد المداري
23.....	Radiation acne	7-عد الأشعة
23.....	Mechanical Acne	8-العد الميكانيكي
23.....	Pseudoacne” of the nasal crease	9-العد الكاذب في الثلم الأنفي
23.....	الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب	10-
23.....	Childhood flexural comedones	11-زوانات الثنيات الطفلية
24.....		التشريح المرضي
25.....		التشخيص التفريقي
25.....		تحديد درجة العد
28.....		العلاج
28.....		العلاج الموضعي:
29.....		العلاجات الجهازية:
29.....		الصادات الحيوية
29.....		1-النتراسكلينات
33.....		2-الماكروليدات
33.....		3-الكلينداميسين
33.....		4-الباكتريم
33.....		المعالجة الهرمونية
34.....		الستيروئيدات القشرية
34.....		الإيزوتريتنوين
34.....		الريتنوئيدات الجهازية:
35.....		الريتنوئيدات الصناعية

35.....	التأثيرات الجانبية.....
39.....	_ اللوكوترينات ومستقبلاتها:
40.....	اللوكوترين B4 ومستقبلاته.....
41	Cys LT ومستقبلاته.....
41	الأدوية المعدلة للوكوترين:
41.....	-مثبطات اصطناع اللوكوترين.....
42.....	-مضادات مستقبلات اللوكوترين.....
42.....	المونتي لوكاست:
45.....	العد الشائع والمونتي لوكاست.....
46.....	القسم العملي.....
47.....	ملخص الدراسة.....
49.....	خلفيات الدراسة.....
51.....	طريقة الدراسة.....
51.....	مكان وزمان الدراسة.....
51.....	معايير القبول.....
51.....	حجم العينة ومجموعات الدراسة.....
54.....	كيفية إجراء الدراسة.....
54.....	-فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة.....
54.....	-الاستجواب والفحص السريري.....
54.....	-استمارة المريض.....
87.....	نتائج الدراسة الإحصائية للفعالية العلاجية.....
89.....	النتائج الإحصائية للآثار الجانبية.....
96.....	مناقشة النتائج.....
98.....	الخلاصة.....
99.....	التوصيات.....
104	References.....

العد الشائع

ACNE VULGARIS

مقدمة:

العد الشائع اضطراب متعدد العوامل يصيب الوحدة الجريبية الزهمية , اللوحة السريرية تتنوع من عد زؤاني خفيف إلى مرض جهازى خاطف , على الرغم من إصابة جميع الفئات العمرية إلا أن ذروة الحدوث في مرحلة المراهقة.

للعد تأثيرات اجتماعية ونفسية لا يمكن تجاهلها حيث أن الأشخاص الذين لديهم عد لديهم ميل للعزلة الاجتماعية والاكتئاب والأفكار الانتحارية.[1]

تاريخ العد:

استخدم مصطلح Acne في القرن السادس الميلادي لأول مرة من قبل طبيب الإمبراطور Justinian, لاحقا ترجمت الكلمة من اليونانية إلى اللاتينية , واستمر الجدل بكون أصل الكلمة من اليونانية acme أي النقطة أو القمة وهو المصطلح الذي استخدم في القرن الثالث الميلادي للتعبير عن البلوغ أو أن المصطلح الأصلي هو acne , وقد يكون المصطلح قادم من اللفظ الإغريقي aknesis ويعني الطفح غير الحاك , وهناك من يفترض أن المصطلح هو تعديل إغريقي على اللفظ المصري القديم akut والذي يعني القرحات والبثور أو التورم الملتهب , وهو المكتوب في بردية ايبرس الطبية من الحضارة الفرعونية [2]. وفي عام 1842 فرق Erasmus Wilson بين العد البسيط والعد الوردى [3].

الوبائيات:

يصيب العد الشائع تقريبا 40-50 مليون من الأشخاص في كل عام في الولايات المتحدة لوحدها ويؤدي ذلك الى كلفة سنوية تقدر ب 2.5 مليون دولار. ويقدر العد عالميا ب 0,3% من المجل و 16% من الأمراض الجلدية [4].

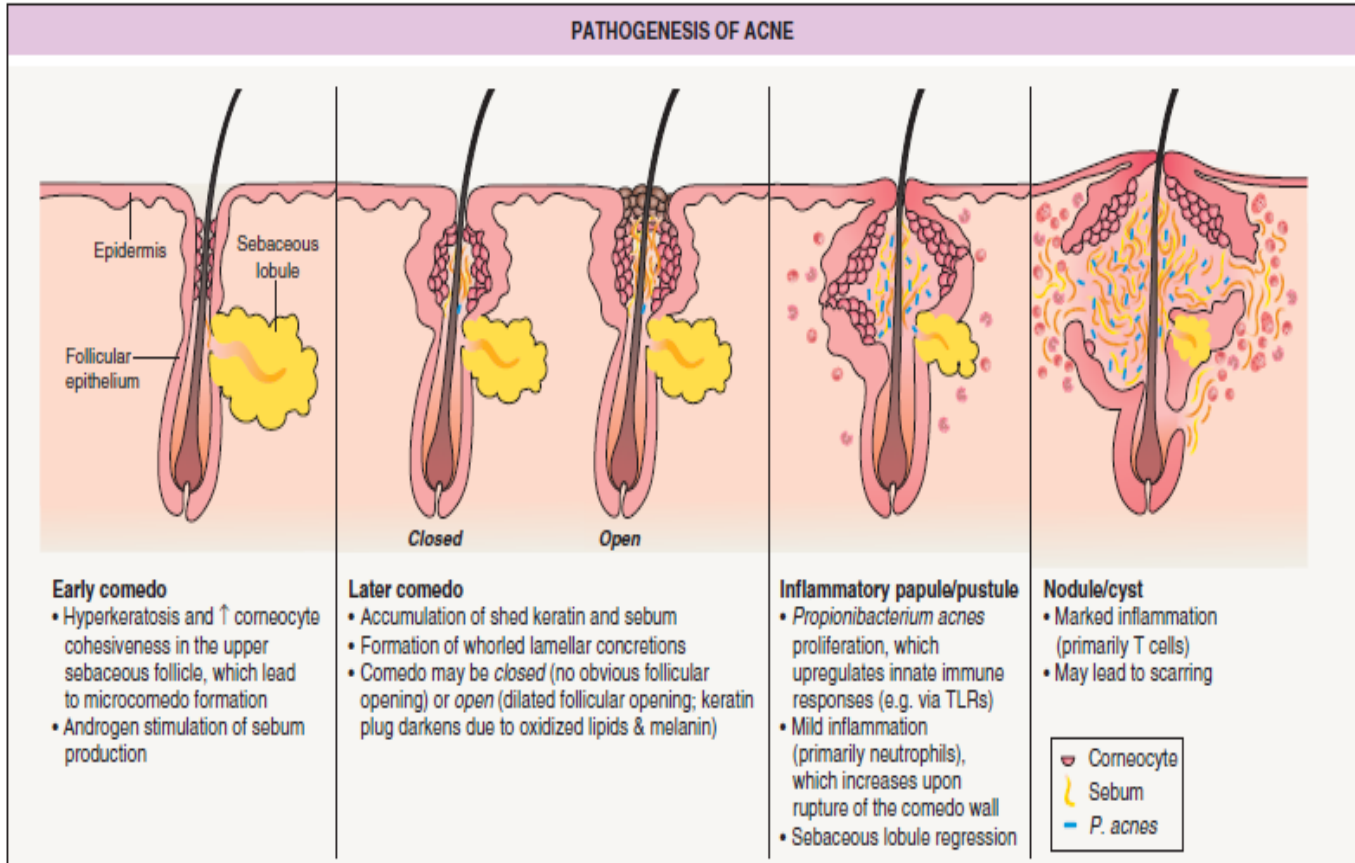
ذروة الحدوث خلال المراهقة وهنا يصيب العد حوالي 85% من الأعمار اليافعة بين 12_14 سنة ولذلك يعتبر حدوث العد ظاهرة فيزيولوجية. مع وجود ازيا في نسبة شيوع العد في فترة البلوغ الباكر ما قبل المراهقة أي الأطفال بأعمار 7_11 سنة [5],[6].

وبينما كان يعتقد أن العد يصيب بشكل نموذجي أعمار الشباب إلا أنه من الممكن أن يستمر إلى الكهولة. دراسة ماسحة في الولايات المتحدة بينت أن 35% من الإناث و 20% من الذكور كان لديهم عد بأعمار الثلاثين بينما استمرت إلى عمر الأربعين عند 26% من الإناث و 12% من الذكور [7].

الأطفال الذكور القوقازيين والرجال القوقازيين لديهم ميل أكبر لتشكيل عد عقيدى كيسي من النمط الشديد أكثر من المجموعات الأخرى . الأفراد الذين لديهم صبغة XYY أو لديهم اضطرابات غذية مثل متلازمة المبيض متعدد الكيسات , فرط الأندروجين , فرط الكورتيزول أو بلوغ باكر يميل العد لديهم لأن يكون شديد وأقل استجابة على العلاجات الكلاسيكية.

الآلية الإمراضية ETIOLOGY AND PATHOGENESIS :

تلعب أسباب وعوامل عديدة في إمراضية العد [8], والتي تتم على مستوى الوحدة الجريبية الزهمية حيث هنالك تداخل بين فرط التقرن القنوي مع دور البريونية العدية ,بالإضافة إلى زيادة إنتاج الزهم والالتهاب [9] .



رسم تمثيلي يوضح التحول من الزؤان إلى الآفات الالتهابية الحطاطات والبثرات إلى تشكل العقيدات والكيسات .

نذكر فيما يلي المحاور الأساسية في إمراضية العد الشائع:

1. فرط التقرن القنوي Ductal Hypercornification

تبدأ التبدلات الأولية في تشكل الزؤان على مستوى الجزء العلوي من القمع الجرابي [10].

لم يتم تحديد العامل المحرض البدئي لتشكيل الزؤان بعد, فقد يحدث فرط التقرن القنوي بسبب النقص الموضعي لحمض اللينولينك, وزيادة فعالية IL1 (Interleukin-1) ضمن الجراب, أو بسبب تأثير الأندروجين [11].

يعتبر فرط التقرن القنوي خطوة أساسية في إمراضية العد الشائع والذي يشاهد في المقطع النسيجية على شكل زؤان مجهري microcomedons, ويشاهد سريرياً على شكل زؤان

مغلق ومفتوح, وحتى زؤان عرطل. ومن خلال الدراسات المجراة, تبين أن هناك ترابطاً ملحوظاً بين عدد وحجم الأسطوانات الجريبية وشدة العد [12]. ينتج الزؤان من اضطراب التكاثر والتمايز على مستوى الخلايا الكيراتينية القنوية بالوحدة الجريبية الزهمية. تم إثبات هذا الاضطراب طريق واسمات H-thymidine [13], وزيادة التعبير عن Ki67 الذي يعتبر واسم للتجدد الخلوي, وهذه التقنية أظهرت وجود فرط تكاثر قنوي حتى في الجريبات غير المصابة سريرياً والموجود بجوار آفات العد [14], وهذا يتوافق مع الملاحظات النسيجية التي أظهرت وجود زؤان مجهري بنسبة 30% في تلك المناطق. هناك دليل آخر على فرط التكاثر القنوي هو التعبير عن أنماط الكيراتين 6-16 التي تعتبر أيضاً واسم فرط التكاثر بالخلايا الكيراتينية [13]. لا يوجد دليل حتى الآن على أن الزؤان ناجم عن فشل الخلايا الكيراتينية بالانفصال حيث بينت الدراسات نتائج طبيعية بالنسبة لمركب Invulocrin وبنى Desmosomes.

تتدخل العديد من العوامل في فرط التكاثر بالخلايا الكيراتينية القنوية, وتشمل مكونات الزهم والأندرجينات, والسيتوكينات الموضعية, والبكتيريا.

بالنسبة لمكونات الزهم غير الطبيعية عند مرضى العد فإن مستويات Linoleate المنخفضة ذات صلة وثيقة بالإمراضية. باقي الليبيدات التي تتدخل في تشكل الزؤان هي السكوالين والحموض الدسمة الحرة [15].

مؤخراً زادت الأدلة على دور الأندروجينات في تشكل الزؤان حيث تبين أن ترافق العد الباكر مع مستوى عالٍ من DHEAS وعدد كبير من الزؤان. كما أن مضادات الأندروجين مثل مركب Cyproteron Acetate الموجود عادة ضمن مشاركة كما في مركب (Dianette®) وCocypriodinol ينقص الزؤان, والمشاركة ككل تزيد مستوى Linoleate [16].

2. العد والأحياء الدقيقة Microbiological Factor:

إن العد مرض غير معد, والعضيات الثلاث الرئيسية التي عزلت من سطح الجلد ومن القناة الجريبية الزهمية عند المصابين بالعد هي الجراثيم: البريونيوية العدية Propionibacterium, المكورات العنقودية البشرية Staphylococcus epidermidis, والملاسيزيا الفررية Malasseziafurfur [17].

إن مستويات الجراثيم البريونيوية العدية في الجلد المصاب بالعد لا تكون أكثر بكثير منها في الجلد السليم, ولا توجد علاقة بين عدد الجراثيم على سطح الجلد أو في الأقنية وبين شدة العد, أو أنها قليلة. بينما يرتبط إفراز الزهم والتقرن القنوي مع شدة العد [18].

تبين أن ضغط الأوكسجين وPH الجلد والتروية المغذية تؤثر بشكل واضح على نمو الجراثيم البريونيوية العدية. وتلعب البريونيوية العدية دوراً هاماً في إمراضية العد حيث يحوي جدارها على مستضد من الكربوهيدرات يحرض على تشكيل الأضداد. كما أثبتت الدراسات الدور الذي تلعبه جزيئات TLR من النمطين الثاني والرابع في عملية الوصل بين المناعة الفطرية تجاه البريونيوية العدية, والمناعة الخلوية [19].

يتم تعزيز الاستجابة الالتهابية عن طريق الأضداد عبر تفعيل المتممة, كما تنتج البريبونية العدية بروتينات خارج خلوية مثل البروتياز, الهيالورونيداز, والفوسفاتاز, والتي تكون هامة بالحدثية الالتهابية.[20]

تلعب البريبونية العدية دوراً أساسياً في إمراضية العد. وتصنف من العصيات إيجابية الغرام غير المتحركة, غير الهوائية, أو محبة للوسط قليل الهواء. كما أنها تتوضع عميقاً ضمن الوحدة الجرابية الزهمية, كما أنه يوجد نمطين آخرين للجراثيم البريبونية غير نمط *acne* هما نمطي *parvum, granulosum*.

تنتج البريبونية العدية البورفرينات, وبخاصة الكوبروبورفرين من النمط الثالث والذي يتألق تحت مصباح وود. يكمن تأثير البريبونية العدية على إمراضية العد من إنتاجها لبعض الإنزيمات التي تتواسط تمزق الزؤان, وإنتاجها لبعض عوامل الجذب الكيميائي التي تحرض الخلايا الكيراتينية والخلايا الالتهابية على إنتاج الوسائط قبل الالتهابية. زيادة عدد الجراثيم العدية يشاهد عند مرضى العد لكن لا يوجد علاقة واضحة بين شدة العد, والحمل الجرثومي. الجدير بالذكر أن السلالات المختلفة من البريبونية العدية تحرض استجابات مناعية مختلفة وتختلف هنا أيضاً الحساسية للصادات.[21],[22]

3. الإفراز الزهمي *Sebum Production*:

يعتبر فرط الإفراز الزهمي واحداً من العوامل الأساسية في إمراضية العد.[23]

توجد علاقة بين المعدلات العالية لإفراز الزهم والعد ونستدل على ذلك من خلال:

- عدم حدوث عد عند الأطفال بأعمار تتراوح بين 2-6 سنوات حيث يكون إفراز الزهم مخفض جداً.[24]
- تكون معدلات الزهم أعلى عند مرضى العد مما هو عليه عند الأسوياء.[25]
- تحسن العلاجات التي تنقص إفراز الزهم مثل الإستروجين أو الإيزوتريتينوين من العد.[26]

إن حدوث العد عند ارتفاع إفراز الزهم لا يزال غير واضحاً, قد يلعب أحد مكونات الزهم وهو الـ TG دوراً في إمراضية العد حيث تقوم الجراثيم الموجودة على مستوى الجراب بحلمة الـ TG إلى حموض دسمة حرة تزيد من استعمار الجراثيم للجريب الشعري, كما تحرض الالتهاب. ويمكن أن تلعب دوراً مولداً للزؤان.

يتم التحكم بفعالية الغدد الزهمية عبر الأندروجينات. حيث أن الأشخاص الذين يفتقدون لمستقبلات الأندروجين لا يفرزون الزهم ولا يطورون العد. كما أن الإعطاء الجهازي للأندروجين يزيد من حجم ومعدل إفراز الغدة الزهمية, مما يثبت الدور المحوري للأندروجين في تحريض إنتاج الزهم.

تحتوي مفرزات الغدد الزهمية (squalene, wax ester, cholesterol ester, triglyceride, free cholesterol), حيث تلعب مكونات الزهم دوراً ملحوظاً في فرط التقرن القنوي, وتغير أيضاً من درجة النمو الجرثومي إما باتحاه التحريض أو التثبيط, مع بقاء التركيب العام للزهم ثابتاً. يحدث تبدل للنسب والتراكيز حيث يزداد المحتوى من السكوالين وإسترات الشمع مع نقص مستوى الحموض الدسمة على حساب ارتفاع معدل الحموض الدسمة

الحرية. يعتبر مستوى حمض اللينوليكي المنخفض ذو علاقة قوية مع حدوث فرط التقرن القنوي. بعض الدراسات أثبتت أنه لا يوجد تبدل في تركيب الزهم عند مرضى العد مقارنة مع مجموعة الشاهد حيث توجد زيادة في إنتاج الزهم دون وجود تبدلات في نوعيته. [27], [28]

4. العد والالتهاب Inflammation and Acne

ينتج الالتهاب الجلدي غالباً عن الوسائط الفعالة التي تنتجها البريبيونية العدية, حيث تنتج البريبيونية العدية في الزجاج أربعة من الإنزيمات: البروتياز, الليباز, الفوسفاتاز والهيالورونيداز, ويمكن أن تكون كلها ذات صلة وثيقة بعملية الالتهاب. [20]

تنتج الخلايا المتقرنة القنوية مجموعة من الإنترلوكينات تتضمن IL1, IL6, IL8 والعامل المنخر للورم TNFα. قد تكون هذه السايوتوكينات متورطة في الالتهاب. [29]

إن الخلايا الالتهابية المسيطرة خلال اليوم الأول من تمزق الزؤان هي الخلايا التائية المساعدة CD4 التي تتوضع حول الوحدة الجرابية الزهمية, بينما تتوضع الخلايا CD8 حول الأوعية, وبعد يومين تصبح العدلات هي المسيطرة حول الزؤانات المتمزقة. [30]

بالنسبة لمناعة الثوي لا يوجد اضطراب مناعي محدد عند مرضى العد, ولكن قد يوجد عند بعض المرضى ارتكاس مناعي مضطرب, حيث يوجد فرط حساسية آجل شديد تجاه البريبيونية العدية عند بعض مرضى العد الخاطف. كما تتخفف الاستجابة المناعية الخلوية من النمط الآجل عند بعض مرضى العد المكعب نحو مستضدات مختلفة (السليين, مستضات العقديات والعنقوديات, مستضد النكاف). [31]

التفاعل بين جهاز المناعة الفطرية و البريبيونية العدية يتم عبر مستقبلات التعرف على الشكل TLRs Toll Like Receptors, وهي مستقبلات عابرة للغشاء تتواسط التعرف على مكونات شائعة تدخل في تركيب العوامل الممرضة مثل الحمض النووي والبروتينات الشحمية, وعديدات السكريد المخاطية [32]. النمط الأهم في إمراضية العد هو النمط الثاني الذي يتعرف على Lipoprotein Peptidoglycan. توجد TLRs على سطح البالعات حول الجريبية, وتقوم البريبيونية العدية بتحريض التعبير عن تلك المستقبلات حتى على سطح الخلايا الكيراتينية في الوحدة الجريبية الزهمية. عبر تلك المستقبلات تقوم البريبيونية العدية بتحريض إنتاج الوسائط قبل الالتهابية مثل IL8 الذي يتواسط تجنيد العدلات, والتي عبر إنزيماتها الحالة تمزق جدار الجريب, ومثل IL12 الذي يحرض تمايز المناعة المكتسبة نحو Th1 [33], هذه الاستجابة غير معتمدة على السلالة. بينما بعض السلالات تقوم وعبر نفس المستقبلات بتحريض التعبير عن B-Defensin 2 وأنواع أخرى من الببتيدات المضادة للبكتيريا والتي تحمي الوحدة الجريبية الزهمية من البريبيونية العدية. [34]

5. العوامل الوراثية Genetic Factors

تعتبر القصة العائلية من عوامل الخطر للإصابة بالعد, وخاصة العد الشديد. ولكن لم يتم تحديد مورثة أو جين مسؤول عن الإصابة بالعد, تم إثبات تأثير الوراثة من خلال التوافق العالي جداً بين التوائم متماثلة الزيجوت, والذين كان لديهم امتداد العد وشدة ومعدل إفراز الزهم متماثل, وقد كان عدد الزؤان متشابهاً أيضاً عند التوائم متماثلة الزيجوت. وأكثر من ذلك فقد تطور عند ثلاثة أزواج من التوائم المتماثلة عد عقيدي شديد في الوقت ذاته تقريباً عند كل زوج منهم. ومن

جهة أخرى فإن أقل من نصف الحالات من التوائم ثنائية الزيجوت المصابين بالعد كان العد موجوداً لدى كليهما.[35]

لا يوجد نمط وحيد للوراثة, كذلك فهناك 4-5 مورثات مسؤولة عن الاستعداد للإصابة بالعد, كما توجد تبدلات وراثية المنشأ على مستوى وظائف الإنزيمات الاستقلابية للرتينويدات. كما تتحكم الوراثة في كل من حجم وفعالية الغدد الزهمية وإنتاج الزهم واتساع المسامات الجلدية.[36]

سجل ترافق العد الشديد الالتهابي مع متلازمة كلاينفلتر (Klinefelter syndrome) XY.YY.[37]

لوحظ أن العد عند الأمريكيين السود أقل شيوعاً منه عند الأمريكيين البيض, وهؤلاء يكون العد عندهم أكثر شدة من اليابانيين.[38]

6. التأثير الهرموني Hormonal Influence:

تنتج الأندروجينات بشكل أساسي من الأقنود وغدة الكظر, وتنتج أيضاً محلياً في الوحدة الجريبية الزهمية عبر تأثير إنزيمات استقلاب الأندروجين مثل 3B-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD), 17B-HSD and 5a-reductase. إن مستقبلات الأندروجين موجودة في خلايا الطبقة القاعدية للغدد الزهمية وغدد الجذر الخارجي لجريب الشعرة وتكون حساسة للتستوسترون و 5a-dihydrotestosterone (DHT). يملك DHT ألفة أكبر بخمس إلى عشر مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الأندروجين ولذلك فهو الأندروجين الرئيسي المتواسط في إنتاج الزهم.[39],[40]

يلعب الأندروجين دوراً هاماً في فعالية الغدد الزهمية يبدأ خلال فترة الوليد حيث من الولادة وحتى 6-12 شهر يكون لدى الرضيع الذكر مستوى عالٍ من الهرمون الملوتن LH, والذي يحرض الخصية على إنتاج التستسترون. بالإضافة لذلك كلا الجنسين من الرضع لديهم زيادة بمستويات هرموني dehydroepiandrosterone (DHEA) و DHEA sulfate (DHEAS) بشكلٍ تالٍ لإنتاج الكظري الكبير الذي يحدث خلال السنة الأولى من الحياة.[41]

وكما نعلم فإن فعالية الغدد الزهمية عند الرضع ليست نتيجة لتحريض الهرموني المستمر الأمومي كما كان يعتقد سابقاً. كما أن الإنتاج الخصيوي والكظري للأندروجين ينخفض بشكل كبير بعد السنة الأولى من الحياة (44), ويبقى الإنتاج بالحد الأدنى حتى حدوث التفعيل الكظري قبيل البلوغ. ومع بداية هذا التفعيل الكظري (والذي غالباً يحدث بالسنة السابعة إلى الثامنة من العمر, ويندر عادةً بالإحاضة قبل حدوثها بعدة سنوات) فإن مستويات DHEAS الدورانية تبدأ بالارتفاع. ارتفاع مستوى المصل من DHEAS عند الأطفال يترافق مع زيادة إنتاج الزهم وبدء تطور العد الزواني.[42],[43]

كما أن للإستروجين دور في تعديل إنتاج الزهم, حيث تبين أن إعطاء الإستروجين جهازياً بكمية كافية ينقص إنتاج الزهم. لكن الجرعة المطلوبة لتنشيط إنتاج الزهم أكبر من الجرعة المطلوبة لتنشيط الإباضة. معظم مانعات الحمل تحتوي جرعات منخفضة من الإستروجين 20-50 ميكروغرام.

حيث يؤثر الإستروجين عبر عدة آليات منها: [44]

- معاكسة تأثير الأندروجين على الغدة الزهمية.
- تنشيط إطلاق موجه الأقناده النخامي وبالتالي تنشيط إنتاج الأندروجين من الأقناده.
- تنظيم الجينات التي لها تأثير سلبي على نمو الغدة الزهمية وإنتاج الزهم.
- يزيد من إنتاج الكبد لل SHBG وبالتالي ينقص من التسترون الجوال بالدم.

يكمّن دور الأندروجينات بتنظيم عمل الغدة الزهمية عبر الارتباط مع مستقبلات الأندروجين النووية، وبشكل عام لا يوجد عند الذكور المصابين ارتفاع بعيارات التستوسترون المصلي، أما عند الإناث فالأمر أكثر تعقيداً، حيث أعطت الدراسات نتائج متباينة بين مستويات طبيعية أو مرتفعة، من ناحية أخرى تم الإجماع في معظم الدراسات على نقص مستوى البروتين الرابط للهرمونات الجنسية SHpG (sex hormone binding globuline) مما يرفع الأندروجين الحر في المصل حتى بدون ارتفاع الأندروجين الكلي، وبالتالي يمكن القول أن توازن الأندروجينات مختل لدرجة ما عند الإناث المصابات بالعد الشائع. بشكل عام لا يوجد توافق بالشدة بين العد والشعرانية واضطراب الدورة الطمثية، كما أن إعطاء الأندروجين الجهازى لا يقود لظهور عد شائع بشكل متساو على الظهر، الصدر، والوجه كما هو متوقع مما يدل على أن علاقة العد مع الأندروجين معقدة أكثر من مجرد مستواً مصلي للأندروجين، وهذا يدعم نظرية حساسية العضو الهدف، والتي يدعمها ملاحظة أن العد لا يحدث في كل الجريبات بسبب الاختلاف في كمية الإفراز بين الجريبات. الأندروجينات الضعيفة مثل DHEA, DHEAS, androstendione تعمل فقط بعد التحول إلى الأندروجينات القوية مثل التستوسترون و DHT. الغدة الزهمية في مناطق العد تبدي فعالية عالية لإنزيم 5a-reductase الذي يتواسط عملية التحويل السابقة، وهذا يقدم دعم إضافي لنظرية العضو الهدف، كما هو معروف يوجد نوعين للإنزيم، النوع الأول هو المرتبط مع إفراز الزهم. إن اختلاف مستوى التعبير عن هذا النوع من الإنزيم بين مناطق الجسم يمكن أن يفسر جزئياً تباين الشدة بينها ويعزز تأثير العضو الهدف [45]. أثناء مقارنة المريض مالم يبد المريض علامات فرط الأندروجين فلا داعٍ لطلب استقصاءات غدية صماوية. وحتى يتم توسيع الدراسة الغدية الصماوية لابد من وجود مشعرات سريرية مثل: [46]

1. عد شديد ومفاجئ.
 2. عد معند على العلاج.
 3. نكس سريع وشديد بعد انتهاء العلاج بالإيزوتريتينوين.
 4. علامات فرط الأندروجين كالشعرانية واضطراب الطمث.
 5. لا نمطية سريرية كالتوزع حول الفم.
- ولتفادي توسيع الدراسة عند عدم حاجتها يجب علينا أخذ قصة مرضية مفصلة مع فحص سريري شامل.

العوامل الأخرى المؤثرة في العد

1. الحمية Diet:

هنالك دور محتمل للحمية في إمراضية العد لكن يبقى محط جدل [47]. يعتبر البعض أن هناك أغذية معينة تشارك في إمراضية العد وشدته خاصة الشوكولا ودهن الخنزير والأغذية الغنية بالسكريات [48], ويؤدي تطبيق الحمية إلى نقص وزن ملحوظ, وهذا يؤدي إلى نقص إفراز الزهم وتحسن الآفات ولكن لا يعتبر ذلك كمعالجة روتينية. [49]

2. التفاقم قبيل الطمث Premenstrual Exacerbation:

يتفاقم العد لدى حوالي 70% من النساء قبل الدورة الطمثية بـ 2-7 أيام [50], ولكن الاختلاف في إفراز الزهم خلال الدورة الطمثية غير كافٍ لتفسير هذا التفاقم, ومن المحتمل أن يعود ذلك إلى التمهية في الظهارة الشعرية, كما أن التبدلات الهرمونية قبل الطمث تلعب دوراً مهماً, حيث تبين أن للإستروجين والبروجسترون معاً تأثيرات مضادة للالتهاب, ومن الملاحظ أن اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الإستروجين عن الطبيعي, وتزداد مستويات الأندروجين. [51]

3. الحمل والإرضاع Lactation and Pregnancy:

يتفاقم العد الشائع خلال الحمل بسبب زيادة فعالية الغدد الزهمية. ونرى ذلك بوجود عامل منبه لإفراز الزهم يأتي من النخامى أكثر من المشيمة, ويستمر النشاط الزهمي بعد الولادة عن طريق تنبيه هرمون البرولاكتين في فترة الإرضاع, حيث تزداد الآفات العدية بعد الولادة, وفي كثير من الأحيان تزداد شدة العد بعد إيقاف موانع الحمل الفموية. [28], [46], [52]

4. التعرق Sweating:

تم ملاحظة عند أكثر من 15% من مرضى العد أن التعرق يسبب تفاقم في آفاتهم خاصة إذا كان هؤلاء يعيشون, أو يعملون في مناخ رطب حار. [53]

5. الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet Radiation:

تؤدي أشعة الشمس الطبيعية عادةً إلى تحسن في العد, حيث شهدت الفصول الباردة زيادة في شدة العد والدافئة تحسناً فيه. ولم يتم معرفة أطوال الموجات التي تعطي التأثير الأفضل. تعود فائدة الأشعة إلى التأثير الخادع الناجم عن الحمى والتصبغ, وإلى تأثيراتها القاتلة للجراثيم فلـ UVB تأثير مخرب للبريونية العدية في الزجاج. [54]

6. الشدة النفسية Stress:

يفرز الجسم هرمونات خلال الشدة مثل الكورتيزول والأندروجين الذين يحرضان إنتاج الزهم مما يؤدي إلى اشتداد العد. [55]
كما يذكر أن العد بحد ذاته يسبب شدة للمصاب. وهذا يرى بشكل واضح عند الفتيات المصابات بعد تسحجي. [56]

7. التدخين Smoking:

تعتبر بعض مكونات السجائر كالتنكوتين أن لها تأثيراً مضاداً للالتهاب, وقد يعزى تحسن العد للتأثيرات المقبضة الوعائية للتدخين. [57]

التظاهرات السريرية

Clinical Manifestation

يعتبر الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة بالعد وبدرجة أقل الظهر والصدر والكتفين. يتميز المرض بوجود تظاهرات سريرية متعددة تكون موجودة عند نفس المريض, على الرغم من تواجد شكل معين قد يكون مسيطر, قد تكون الآفات التهابية أو غير التهابية.[58]

تتضمن الآفات غير الالتهابية الزؤانات التي تكون مفتوحة ذات رؤوس سوداء أو مغلقة ذات رؤوس بيضاء. تظهر الزؤانات المفتوحة كافة مسطحة أو مرتفعة قليلاً, مع وجود مركز أسود من الليبيد والكيراتين. أما الزؤان المغلق فيكون على شكل حطاطات صغيرة مرتفعة قليلاً بلون شاحب وقد تصعب رؤيته, ويساعد شد الجلد في إظهار الآفات. قد يشكل الزؤان المغلق طليعة فعالة لآفات التهابية كبيرة لذلك يعتبر ذو أهمية سريرية.[59],[46]



الصورة رقم 1: زؤان على منطقة الجبهة مع تصبغ تالي [47]

بينما الآفات الالتهابية فإنها تضم: حطاطات التهابية , بثرات, عقيدات, وقد تكون متموجة وكبيرة, وتشكل بعض العقيدات الكبيرة كيسات أو ما يعرف بالعد العقيدي الكيسي الذي يستخدم لوصف حالات التهابية شديدة, ويعتمد تشكل الحطاطة أو البثرة أو العقيدة على امتدادا وتوضع الارتشاح الالتهابي في الأدمة. [46]



الصورة رقم 2: عد بالوجه لاحظ الآفات الالتهابية [47]

ترتشح العقيدات عميقاً في الأدمة وإذا أصبحت نازة أو نزفية فإنها قد تصبح مشوهة, قد تمتد العقيدات فوق مناطق صغيرة وقد تصل إلى عدة سنتيمترات وقد تكون عميقة لدرجة أن السطح المصاب يبدو صغيراً. يمكن أن تتشكل جيوب بين العقيدات وتؤدي إلى تأثيرات جانبية مخربة. وقد تكون هذه الآفات مؤلمة جداً. يعد العد العقيدي عادة مظهراً للعد المكعب الذي يتصف بعد شديد خاصة على الجذع وتحدث فيه ندبات تالية للالتهاب. [46]



الصورة رقم 3: عد كيسي شديد [70]

يظهر الفحص السريري للمناطق المصابة بالعد وجود ندبات مختلفة الشدة عند أكثر من 20% من المرضى . ولكن الندبات المهمة تحدث عند 22% من المصابين بالعد. ويشكل التندب اختلاطاً للعد الالتهابي وغير الالتهابي.



الصورة رقم 4: ندب ضمورية على الوجه تالية للعد . [47]

وهناك عدة أنماط لندبات العد وتشمل [60],[46]:

1. Ice Pick: تكون ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد.
 2. Rolling: تكون قليلة العمق وعريضة.
 3. Boxcar: ندبات عريضة وواضحة الحدود ولها نفس العرض بالعمق والسطح.
 4. Hypertrophic: ضخامية أكثر ما تحدث على الجذع.
 5. Anetoderma: ضمورية.
- تقريباً كل آفات العد تترك حمamy مؤقتة بعد شفاؤها. أما في أنماط الجلد الأعمق فيشاهد فرط تصبغ تالي للالتهاب يستمر لأشهر بعد زوال الآفة. [61]

الأنماط الفرعية من العد الشائع

1. العد بعد مرحلة المراهقة Post-adolescent acne in women:

عد التهابي يصيب الأعمار فوق ال 25 عام. أشيع عند النساء , ممكن أن يترافق مع شدة نفسية [62]

النسبة الأكبر من الإناث المصابات لديهن عد شائع منذ المراهقة, مع آفات التهابية وزؤان بتوضعات مختلفة في الوجه وأحياناً الجذع [63].

تعتبر منطقة الفك السفلي هي الأكثر شيوعاً حيث إن 80% من الآفات تتوضع في هذه المنطقة وتتضمن حطاطات, بثرات وعقيدات . نصف الإناث لديهن عد منذ المراهقة , الربع يصف فترة هجوع ثم نكس . التوهج بعد الطمث شائع [63], لكن فقط 20% من الإناث مع عد لديهن دورة طمثية غير منتظمة, 30% من هؤلاء لديهن علامات لفرط الأندروجين مثل الشعرانية , الحاصة الأندروجينية . تكون عادةً الزؤانات هي المسيطرة . هنالك شكل يبدأ منذ البلوغ يترافق مع التدخين [65]

2. العد الخاطف Acne Fulminants :

ويدعى بالعد التقرحي الحموي الحاد, وهو الشكل الأكثر شدة من العد العقيدي, ويترافق مع أعراض جهازية. حيث يعتبر كمرض مناعي جهازي, والمستند الأساسي فيه هو مستند البريونيّة العدية. يتميز هذا النمط بظهور مفاجئ لآفات التهابية كبيرة ممضة على الظهر والصدر, تصبح هذه الآفات متقرحة بسرعة وتشكل ندبات عند الالتئام. عادةً ما يحدث عند الذكور الشباب. ويترافق بارتفاع حرارة وآلام عضلية مفصلية. كما يترافق مع دعت ونقص وزن وقمه. لا يصاب الوجه عادة. [46]

يتم تدبيره بإعطاء ستيروئيد جهازي كالبريدنيزولون أو حقن الستيروئيد ضمن الآفة, ويعد الإيزوترينوتين فعالاً ولكن يجب أن يعطى مع البريدنيزولون. [66]



الصورة رقم 5:

العد الخاطف. حطاطات التهابية طرية مع لويحات وتآكلات ونز وتشكلات حبيبية [70]

3. العد المكبب Acne Conglobate :

يعد شكلاً شديداً من العد العقيدي، أكثر شيوعاً عند الذكور المراهقين لكن قد يحدث في كلا الجنسين وقد يحدث عند البالغين. يتميز بوجود عد التهابي شديد مكون من زؤان، حطاطات، بثرات، عقيدات، ويحدث الالتئام مع تندب شديد وتشكل جدرات. تتوضع الآفات على الظهر والإليتين والصدر، وبشكل أقل على البطن والكتفين والعنق والوجه والفخذ. يكون الزؤان فيه على شكل فتحات متعددة. تكون الآفات الالتهابية كبيرة ونازة وتخرج منها رائحة كريهة مصلية قيحية أو مخاطية. والتدبير صعب ومعقد ويشمل التدبير الجراحي والصادات الحيوية والإيزوتريتينوين بجرعات عالية مع الكورتيزون كعلاج مشارك أو سابق للإيزوتريتينوين. [46]

4. العد مع وذمة الوجه Acne with Facial Edema :

وهو شكل نادر للعد الشائع يترافق مع وذمة التهابية مميزة يدعى Morbihan يصيب عادةً الثلث المتوسط للوجه. تكون شدة الوذمة متموجة دون وجود ميل للتراجع العفوي. وهي لا تستجيب للجرعات العالية من الصادات الحيوية ولكنها تستجيب عادة للإيزوتريتينوين [46],[67].



الصورة رقم 6 : العد مع وذمة وجه [70]

5. عد الوليد Neonatal Acne :

يصاب حوالي 20% من الولدان بعمر الوليد، ويتظاهر عادةً بعمر الأسبوعين. يتراجع بشكل عفوي خلال ثلاثة أشهر. يكون على شكل حطاطات صغيرة ملتهبة على الوجه دون تشكل الزؤان. قد تلعب الملاسيزيا *Malassezia sympodialis* دوراً في الآلية المرضية حيث ظهر تحسن عند تطبيق الكيتوكونازول [46]

6. عد الرضيع Infantile Acne :

يحدث بعمر 3-6 أشهر وهو أقل شيوعاً من عد الوليد، ويتظاهر بحدوث زؤان مغلق ومفتوح وحطاطات وبثرات وعقيدات قد تترك ندبات بعد شفائها. تتركز الآفات على الوجنتين ويصيب الذكور أكثر من الإناث. يعتقد أنه ناجم عن تنبيه الغدة الكظرية بالمواد المنتقلة عبر المشيمة. ومعظم المصابين لديهم ارتفاع عابر بمستوى الـ DHEA الذي تفرزه غدة الكظر. تتراجع الآفات بين عمر 1-2 سنة. [46], [68]



[70] الصورة رقم 7: عد الرضيع

7. العد في منتصف الطفولة Mid-childhood acne :

يحدث بين عمر 1_6 سنوات [69], رغم أنه من غير الشائع حدوث العد في هذا العمر إلا أن السبب في ذلك فرط الأندروجين مثل المتلازمة الكظرية التناسلية و الأورام المفرزة للأندروجين. يحتاج هؤلاء الاطفال إلى تقييم سريري شامل لتحري علامات فرط الأندروجين والبلوغ المبكر. كما يجب تقييم منحنيات النمو لديهم , اجراء صورة لليد والمعصم إذا كان هناك تسارع في النمو, إجراء تقييم غدي صماوي شامل إذا كان هناك أية شذوذات إضافية. [70]

8. العد ما قبل المراهقة Preadolescent acne: [69]

يحدث بين عمر 7_11 سنة قبل علامات البلوغ الأخرى
يكون عادة زؤانات تصيب الجبهة ومركز الوجه , يجب الشك بمتلازمة المبيض متعدد
الكيسات والشذوذات الغدية الأخرى عندما يكون العد شديد أو مترافق مع علامات فرط
الأندروجين .العلاج يفضل تجنبه قبل عمر ال 8 سنوات.

9. العد التسحجي Acne Excoriate : [71]

أكثر شيوعاً عند الإناث. ويندرج هذا الشكل تحت التهاب الجلد الصناعي. تستخدم المعالجة النفسية
ومضادات الالتهاب في تدبيره .

10. العد المترافق مع شذوذات غدية Acne associated with endocrinologic abnormalities

أهمها: متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS) Polycystic ovary syndrome :

تحدث هذه المتلازمة بنسبة 3-6% وتتميز بعدم وجود إباضة بشكل متكرر أو عدم جودها
مطلقاً مع شذوذات بالدورة الطمثية, كيسات مبيضية, بدانة, حاصة أندروجينية, شعرانية, عد
وشواك أسود. [72]

تتراوح قيمة التستوسترون الكلي ما بين 150-200ملغ\دل وتكون نسبة الـ LH\FSH مرتفعة
أكثر من اثنين. يعتبر المبيض متعدد الكيسات الداء الغدي الصماوي الأكثر شيوعاً [73], على
الرغم أنه لا يوجد ترابط بين ظهور كيسات مبيضية وشدة العد. كما أن فرط تصنع الكظر
الخلقي المتأخر ناجم عن عوز جزئي بإنزيم 21-Hydroxylase يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار
عند مريض لديه عد مستمر. من النادر مشاهدة عد معزول كتظاهرة لورم مفرز
للأندروجين. [74]

التحاليل الأولية التي يتم استقصاؤها عند الشك بخلل هرموني هي:

- Total testosterone
- (sex hormone binding globuline)SHBG
- Androstenidione
- (dehydroepiandrosterone)DHEAS
- Prolactine
- (Follicle-stimulating hormone)FSH
- (Luteinizing hormone)LH

الوقت المثالي لإجراء التحاليل عند أنثى في سن النشاط التناسلي هو باكراً خلال الأيام الثلاثة الأولى من الدورة الطمثية. وفي حال الشك بفرط تصنع الكظر الخلقي يتم طلب الكورتيزول الصباحي و 17a-hydroxyprogesterone.

إن الاختبار الماسح للأندروجين الكظري هو DHEAS علماً أن مستويات أعلى من 21.7 ميكرومول في اللتر تشير إلى ورم كظري. والمستويات الأخفض بين 10.8 و 21.7 قد تشير إلى فرط تنسج كظري خلقي، والتي غالباً تترافق مع زيادة بسيطة في الكورتيزول المصلي مع مستويات 17a-hydroxylprogesterone فوق 12.8 ميكرومول في اللتر. ولتقييم الأندروجين المبيضي يطلب التستوسترون الكلي علماً أن النسبة بين الـ LH:FSH ليست مرتفعة دوماً عند مرضى المبيض متعدد الكيسات.

بالنسبة لمستويات هرمون النمو المرتفعة عند مرضى ضخامة النهايات تترافق مع فرط إفراز الزهم وعلى النقيض فإن فقد هرمون النمو يسبب نقص إفراز الزهم وبالتالي لا يطور هؤلاء المرضى عد شائع عادةً. [46]

11. العد المترافق مع متلازمات Acne associated with genetic syndromes :

متلازمة آبرت Apert syndrome (التحام الدروز نمط1) اضطراب جسدي سائد، الخلل الأساسي هو حساسية شاذة لمستويات طبيعية من الأندروجين، يتضمن انغلاق دروز باكر، انغلاق مشاش باكر متواسط بالأندروجين، تشوهات هيكلية للجمجمة، اليدين والقدمين. العد يكون متوسط لشديد ويتظاهر في فترة البلوغ الباكر نموذجياً على الوجه والجذع وقد يمتد إلى أماكن غير نموذجية مثل الساعدين والإلية والفخذين، علاجه الإيزوترينتينين بشكل أساسي. مظاهر أخرى: فرط إفراز زهمي، فرط تعرق، حثل أظافر، فرط تقرن أحمصي ونقص تصبغ عيني جلدي. [75]

الطفوح العدية

Acneform Eruptions

1. التهاب الأجرية بالستيروئيدات Steroids Folliculitis :

يحدث عند البالغين باكراً بعد أسبوعين من البدء بالستيروئيدات، غير شائع عند الأطفال. ويمكن أن تحدث آفات مشابهة بعد تطبيق طويل الأمد للستيروئيدات الموضعية على الوجه. يختلف هذا النمط من العد بشكل واضح عن العد الشائع من حيث التوزيع ونمط الآفات المشابهة والتي تكون عادةً في نفس المرحلة التطورية ومكونة من بثرات وحطاطات حمراء تتوضع بشكل رئيسي على مستوى الجذع والكتفين وأعلى الذراعين مع إصابة أقل للوجه ومن غير الشائع ظهور زؤانات أو كيسات أو ندب. كما يحدث فرط تصبغ تالي للالتهاب. [76]

2. العد الدوائي Drug Induced Acne:

قد تنجم اندفاعات عديدة الشكل مشابهة للعد الستيروئيدى بسبب استخدام بعض الأدوية. تحرض المركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم اندفاعات عديدة الشكل. ومن الأدوية المسببة كذلك الأدوية المسكنة والمقشعة وأدوية الزكام, المركبات, المواد الظليلة, وعدد من المعادن والفيتامينات كالفيتامين B. [77] إضافة إلى مثبطات مستقبل عامل النمو البشري المستخدمة بشكل بدئي لعلاج سرطان الرئة والثدي والكولون. ومن الأمثلة Cetuximab-Erlotinib, Tratozumab. [76],[78]

3. العد المهني Occupational Acne:

يحدث هذا العد في مناطق التماس مع الزيوت والقطران الخام. يمكن أن يظهر على الجلد المعرض آفات زؤانية واضحة, وأحياناً تظهر آفات التهابية صريحة لكنها تكون سطحية. وتظهر الآفات خلال ستة أسابيع من التعرض في أي مكان تقريباً وخاصة الفخذين وأسفل الذراعين. [79]

إن أشيع الزيوت المسببة للعد هي خلائط البارافين غير النقي والنفط الخام والقطران والزيوت المكررة. ويستخدم مصطلح عد الكلور ليصف حالات العد المهني الناجم عن الهيدروكربونات المكررة. تتواجد الهيدروكربونات المكررة في المركبات القاتلة للفطور والحشرات وفي المواد الحافظة للأخشاب. يصيب عد الكلور منطقة الفك السفلي والوجة وخلف الصيوان بالإضافة إلى الإبط والصفن. [80]

4. عد المزوقات Acne Cosmetic :

تحرض العديد من مركبات التجميل تشكل الزؤان, كما تعد سبباً أساسياً للعد عند النساء البالغات. وتحرض شركات التجميل في الوقت الحالي على اختبار مواد التجميل قبل طرحها للأسواق فيما إذا كانت مولدة للزؤان أو لا. ولذلك فإنه وباستثناء المركبات الزيتية كثيراً والسادة فإنه من غير الشائع أن تكون مواد التجميل العامل المسبب للعد. [81],[46]

5. التهاب الأجرية بالجراثيم سلبية الغرام Gram Negative folliculitis:

يمكن أن يحدث التهاب الأجرية بسلبيات الغرام عند المرضى الذين كانت لديهم إصابة سابقة بالعد الشائع معالجة بالصادات الحيوية ولفترة طويلة وبصورة خاصة بالنتراسايكلينات. حيث تسوء الإصابة بعدها. ويتظاهر إما على شكل اندفاعات حطاطية بثرية متمركزة حول الأنف أو على شكل عقيدات عميقة التوضع. تكشف عينات الزرع الإنتيروباكتري, الكليبيسيلا, [82] أو الإشيريشيا من الاندفاعات الحطاطية البثرية, أو المتقلبات من العقيدات. يجب استخدام الصادات الحيوية التي تغطي سلبيات الغرام في العلاج. أما الحالات المعقدة فتستجيب للعلاج بالإيزوتيتينوين لمدة 4-5 أشهر. [84],[83]

6. العد المداري Tropical acne:

قد يشتد العد الشائع وقد يتطور التهاب أجربة في المناخ المدراي. تتوضع الآفات بشكل رئيسي على الجذع والإليتين. تتظاهر سريريا على شكل عقيدات عميقة التهابية مع مناطق نازة تقلد العد المكعب. يشيع هذا الاضطراب عند عمال الأفران وأفراد الجيش الذين تكون خدماتهم في مناخ مدراي. [46]

7. عد الأشعة Radiation Acne

أبرزها المران العقيدي الكيسي Favre Racoucho وهو عبارة عن لويحات ضمورية صفراء عليها زؤانات مفتوحة مع مران جلدي عقيدي وكيسات. تتظاهر بتوزع بشكل متناظر على المناطق الصدغية وحول الحجاج. [85]

8. العد الميكانيكي Acne mechanica

يحدث بسبب احتكاك مستمر يؤدي الى انسداد فوهة الجريب الشعري وبالتالي تشكل الزؤان. هذا الاحتكاك يحدث بالياقات , الخوذ والأطواق. المثال الأشيع *fiddler's neck*, والسبب احتكاك مزمن للآلات الموسيقية مع المنطقة الوحشية للرقبة مما ينتج عنه لويحة متحرزة محددة جيداً مصطبغة عليها زؤان, التوضع الخطي للزؤان يقترح العد الميكانيكي [86], [46]

9. العد الكاذب في الثلم الأنفي Pseudoacne of the nasal crease: [87]

آفات شبيهة بالعد تتضمن دخنيات, كيسات وزؤانات تتطور ضمن الخط الأفقي (والذي يفصل بين الغضروف الجناحي والغضروف المثلي ويتواجد في الثلث السفلي من الأنف). هذه الآفات ليست معتمدة على الهرمونات الجنسية وتتطور خلال الطفولة المبكرة وتسبق بداية البلوغ يكون علاجها بالتقشير الميكانيكي , الريتينويدات الموضعية أو البنزويل بيروكسيد.

10. الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب Idiopathic facial aseptic granuloma

هو عبارة عن عقيدة غير مؤلمة ذات مظهر عدي تتطور على الخدين عند الأطفال الصغار بعمر ثلاث سنوات ونصف, تعتبر الآفات المتعددة نادرة. نسيجياً, نرى ارتشاحات أدمية لمفاوية من الناسجات مع خلايا عرطلة من نمط جسم أجنبي. الزرع يكون سلبي والآفات لا تستجيب للعلاج بالصادات وتشفى عفويًا بعد حوالي السنة [88]

كان من المقترح أن هذا الحبيبوم يمثل شكل من أشكال وردية الطفل على اعتبار أن 40% من المرضى لديهم على الأقل اثنان من العلامات السريرية الأخرى من الوردية والتي تتضمن التوسعات الوعائية, التبيغ الوجهي, البثرات الحطاطية والبردة. [89]

11. زؤانات الثنيات الطفلية Childhood flexural comedones: [90]

يتميز بزؤانات منفصلة واضحة ثنائية الفوهة تتوضع بشكل أساسي في الثنيات الإبطية وبشكل أقل شيوعا بالمغين

معظم المرضى لديهم آفة وحيدة, العمر الوسطي لحدوثها 7 سنوات مع نسبة متساوية بين الذكور والإناث. عادةً يميل لأن يكون عائلي , ليس هنالك ترافق لهذه الزؤانات مع العد الشائع أو البلوغ المبكر أو التهاب الغدد العرقية المقيح

التشريح المرضي

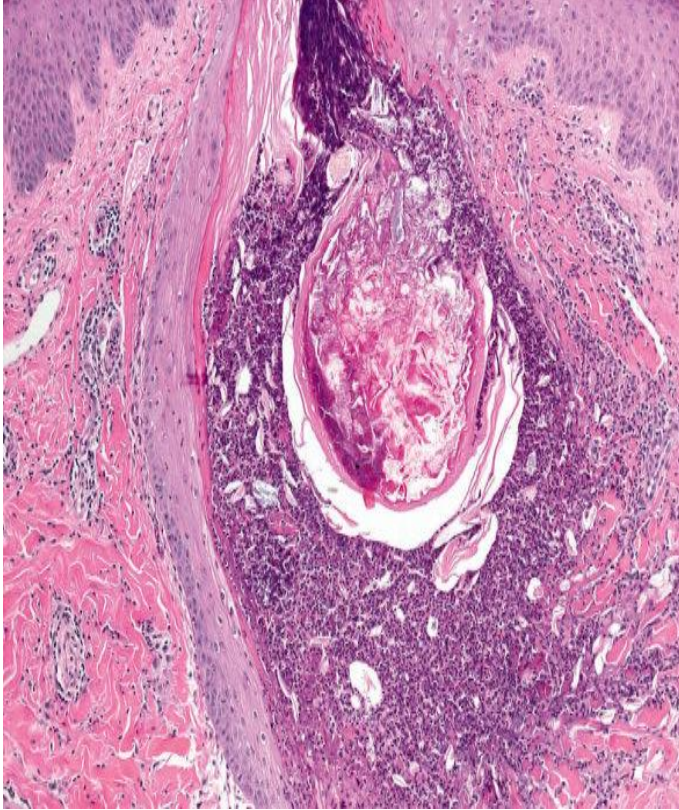
Pathology

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

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

توجد في كلا نمطي الزؤان رشاحة خفيفة من خلايا وحيدة النوى حول الأوعية في الأدمة الحليمية المجاورة، وتتشكل الآفات الالتهابية عندما يحدث ضعف في جدار الجريب ويؤدي ذلك الضعف إلى تمزق جدار الجريب وإطلاق محتوياته إلى الأدمة مما يؤدي إلى تراكم العدلات وزيادة التفاعل الالتهابي.

إذا كان تمزق الجريب سطحياً فإن ذلك يؤدي إلى تشكل بثرة سريرياً، ولكن إذا حدث ذلك في الأدمة العميقة فعندها تتشكل عقيدة التهابية تصبح الرشاحة الخلوية كثيفة جداً منتشرة في الأشكال الشديدة من العد (العقيدي والخاطف) ويحدث نخر النسيج الضام وخراجات أدمية كبيرة. [10]



الصورة رقم 8 التشريح المرضي لزؤانة التهابية [70]

التشخيص التفريقي

Differential diagnosis

يكون التشخيص السريري سهل عادةً ويعتمد على وجود مزيج من الآفات (زؤانات, حطاطات, بثرات, عقيدات) تتوضع على الوجه والصدر والظهر, ولكن قد يختلط مع مجموعة من الأمراض: [46]

حيث يدخل في التشخيص التفريقي مع **العد الزؤاني** الأمراض التالية:

- الدخنيات.
- فرط تصنع الغدد الزهمية.
- المسام المتوسع لواينر.
- المران العقيدي الكيسي.

أما **العد الالتهابي** فيجب تفريقه عن الأمراض التالية:

- العد الوردي: يحدث عادة بعمر أكبر من 30-60 سنة ويتميز بغياب الزؤان وبأن الإصابة العينية شائعة فيه.
- التهاب الجلد حول الفم.

والحالات الأقل شيوعاً والتي تدخل بالتشخيص التفريقي مع العد الالتهابي هي:

- التقرانات الجريبية.
- التهاب الأجرية الكاذب الذقني.
- التهاب الأجرية بسلبيات الغرام.
- التهاب الأجرية بالبويغاء البيضوية.
- التهاب الأجرية بالحمضات.
- الاندفاعات العدية في داء بهجت.
- الذأب الدخني الوجهي المنتشر.

كما يجب تمييز عد الوليد عن الدخنية الحمراء عند الوليد.

تحديد درجة العد

Acne Grading System

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

1. طريقة تحديد الدرجة The Grading Technique:

وتسمى طريقة LEADS تم نشرها عام 1984 وتعتمد في تحديد درجة العد على عدد وامتداد وطبيعة الآفات العدية, وتقوم هذه الطريقة على إجراء تقييم إجمالي لشدة العد في منطقة معينة, وهي طريقة سريعة الاستخدام في العيادات. يتم تقييم المرضى في غرفة مضاءة بضوء سقف

متألق, ويقوم 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 تقسم الشدة من 0-1 كل ربع درجة 0.25-0.75
 - 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 0.75-0.25 العد الفيزيولوجي (الأصغري Minor) ويشمل بعض الزوانات والحطاطات البسيطة غير الالتهابية.
 - ومن 1-1.5 تمثل العد الخفيف Mild ويشمل زوانات, حطاطات, وبعض البثرات.
 - ومن 1.75-3 العد المتوسط Moderate وتسيطر فيه البثرات والحطاطات الالتهابية الكبيرة الواضحة مع امتداد أكبر للآفات.
 - أما أكثر من 3 فيعتبر عد شديد Severe ويشمل العقيدات والكيسات والخراجات مع تشكل ندب منتشرة.

يتم تحديد درجات العد لثلاث مناطق هي الوجه والصدر والظهر.[91]

2. طريقة العد The Counting Technique:

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

تقسم الآفات إلى آفات غير التهابية (زوانات مغلقة ومفتوحة), وإلى آفات التهابية (حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات).

يعد جس الآفات ضرورياً لأن بعض اللطخات تبدو وكأنها عقيدات ولكنها تظهر بالجس أنها غير عميقة على الإطلاق, وقد تكون مرئية بصعوبة ومع ذلك يتم الشعور بها عميقة بالجس.[92]

استخدم هذه الطريقة العديد من الباحثين, وفي عام 2008 قام Hayashi وزملاؤه باستخدام هذه الطريقة, وقاموا بتقييم شدة الآفات الزوانية والالتهابية كلاً على حدى وفي جانب واحد من الوجه, وصنفوا العد حسب عدد الآفات إلى أربع درجات:[93]

- درجة I: من 5-10 آفات: خفيف.
- درجة II: من 6-20 آفات: متوسط.
- درجة III: من 21-50 آفة: شديد.
- درجة IV: أكثر من 50 آفة: شديد جداً.

3. طريقة Global Acne Grading System GAGS:

يقسم الوجه والصدر والظهر بهذه الطريقة إلى 6 مناطق (الجبهة – الخدين – الأنف – الذقن – الصدر – الظهر), ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول (1):[94]

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

جدول (1) مقياس Global Acne Grading System GAGS

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة S:

0: لا يوجد آفات

1: زؤانات

2: حطاطات

3: بثرات

4: عقيدات

النتيجة لكل منطقة على حدة = الشدة S (0-4) × العامل F

النتيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الست السابقة

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف: النتيجة بين 1-18

متوسط: النتيجة بين 19-30

شديد: النتيجة بين 31-38

شديد جداً: النتيجة أكبر من 39

المعالجة

Treatment

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

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية.

• العلاج الموضعي:

1. الغسولات الحاوية على حمض الساليسيليك. [95]
2. حمض الأزليك: وهو حمض ثنائي الكربوكسيل، متوفر بشكل كريم موضعي بتركيز 20% وجل بتركيز 15% ويعد فعال بعلاج العد الزؤاني والالتهابي، حيث يؤثر على عدد ووظيفة الجراثيم البريونية العدية كما يملك تأثيراً حلاً للقرنين، ويخفف من فرط التصبغ التالي للالتهاب نتيجة تأثيره المثبط للبروتيناز، وهو آمن خلال الحمل. [96]
3. البنزويل بيروكسيد: من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً وأكثرها فعالية. يعتبر كعامل مضاد للجراثيم حيث ينقص من البريونية العدية ويمنع تكاثرها، ويسبب نقصاً في حلمة الغليسريدات الثلاثية TG وينقص بالتالي الحموض الدسمة الحرة FFA بنسبة 50-60% خلال أسبوعين من العلاج. قد يسبب البنزويل بيروكسيد جفاف وتخريش والتهاب جلد بالتماس بنسبة 1-3%. إن الجراثيم غير قادرة على تطوير مقاومة على البنزويل بيروكسيد، وهذا يجعله العامل المثالي للعلاج المتشارك. [97]

البنزويل بيروكسيد مضاد جرثومي قوي، ويخرب بسرعة جراثيم البريونية العدية السطحية والقنوية وكذلك يخرب خمائرها. يعتبر مركب البنزويل بيروكسيد محباً للدم، مما يسمح له بالنفوذ السريع إلى القناة الجريبية الزهمية. حالما يطبق المركب على الجلد فإنه يتحرر إلى جذور أوكسجينية حرة تملك فعالية عالية مضادة للجراثيم. يملك البنزويل بيروكسيد فعالية مضادة للالتهاب، وفعالية ضعيفة حالة للزؤان، وفي العديد من الدراسات تبين فعاليته في إنقاص الآفات الالتهابية وغير الالتهابية عبر إنقاص التقرن القنوي. لا يتدخل البنزويل بيروكسيد في إنتاج الزهم [98]

4. يتوافر البنزويل بيروكسيد بعدة أشكال دوائية، وعدة تراكيز تتراوح بين 2.5-5-10% إما كمعالجة وحيدة أو متشاركة مع مركبات أخرى مثل Imidazole, Hydroxyquinolone, Glycolic Acid, Zinc Lactate, Adapalene. [99]

بينت العديد من الدراسات فائدة مشاركة البنزويل بيروكسيد إلى الصادات الموضعية مثل Clindamycin, Erythromycin, Metronidazole حيث تحققت فعالية أعلى على نوعي الإندفاعات العدية. [100]

غسولات البنزويل بيروكسيد 6-10% تستخدم مع العلاج بالصادات الجهازية كمنورة علاجية لتجنب تطوير مقاومة على الصادات. تبقى الآثار الجانبية للدواء مثل التخريش والحمامى والتهاب الجلد التماسي والتقرش وجفاف الجلد عائقاً أمام استخدام التراكيز العالية. [101]

4. الصادات الموضعية: تستخدم في علاج العد الشائع الالتهابي، وأكثرها شيوعاً تلك الحاوية على الإريثرومايسين والكليندامايسين. [102]، ولكن سجل حدوث زيادة في المقاومة

الجرثومية على الصادات ولذلك فإن مشاركتها مع البنزويل بيروكسيد يخفف من المقاومة على الصادات وأفضل من العلاج الوحيد. [103]

5. الرتينويدات الموضعية: هي عوامل حالة للزؤان وتعاكس وتقلل من التقران الجريبي. قد تكون هذه العوامل مخرشة ويزداد تأثيرها المخرش عند استبدال استخدام الكريمات إلى شكل الجل أو المحلول، ويكون تخفيف التأثير المخرش عن طريق التطبيق المتناوب للدواء خلال الأسابيع الأولى من العلاج. ويجب الانتباه لمسألة التعرض للشمس بسبب نقصان سماكة الطبقة المتقرنة الذي يسببه الرتينويدات. [104]

إن الترتينوين Tretinoin هو رتينويد موضعي جيل أول، ويرتبط بمستقبل RARs وله خواص حالة للزؤان ومضادة للالتهاب. أما الأدابالين Adapalene والتازاروتين Tazarotene فهما جيل ثالث من الرتينويدات وهما أكثر فعالية من الجيل الأول وأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية. [105]

حمض الرتينويك Retinoic Acid متوافر بتركيز موضعية تتراوح بين 0.01-0.05% والأشكال الدوائية الحديثة المعتمدة على تقنية Microsponge أقل إحداثاً للتخريش من الأشكال التقليدية. مركبات الجيل الثاني وأهمها 0.05% Isotretinoin جل مماثل للبنزويل بيروكسيد في الفعالية. الأدابالين 0.1% له تأثير سريع مضاد للالتهاب. وحالياً يتم تجريب التازاروتين موضعياً في علاج العد. [106]

تقوم الرتينويدات عموماً والأدابالين خصوصاً بإنقاص النمو والتطور غير الطبيعي للخلايا الكيراتينية في قناة الوحدة الجريبية الزهمية. وإن عكس عملية التقرن في قناة الجريب يؤدي إلى فتح الجريب، كما تثبط تشكل الزؤان والآفات غير الالتهابية مما يقلل من الشروط اللاهوائية الملائمة لنمو البريونيّة العديدة كمحيط حيوي مجهرى مناسب لتطور عملية التهابية. كما تبين أن الرتينويدات الحديثة تثبط عملية تمزق الزؤان. يرتبط الأدابالين بشكل انتقائي مع مستقبلات الرتينويدات النووية من نمطي RARa, RARb ويملك دوراً مضاداً للالتهاب خاصة تجاه اللوكوترينات. وفي الزجاج تبين أنه يقوم بخفض التعبير عن TLR2 مما يجعل تأثيراته في صلب الآلية الأمراض لتطور العد. ويتفوق الأدابالين عن بقية الرتينويدات الموضعية الأقدم بثباتيته الضوئية وإمكانية مزجه مع مركب البنزويل بيروكسيد في محضر دوائي واحد دون أن يفقد فعاليته، كما يتفوق عليها بقلّة الآثار الجانبية مما يجعل معدل الفائدة إلى الخطر لصالح الأدابالين مقارنة مع الترتينوين. علماً أن الأدابالين يملك صفاتاً مشابهة للترتينوين لكنه يمتاز عن الأخير بإلغة أعلى للدسم مما يحقق تراكيزاً أعلى في الوحدة الجريبية الزهمية. الآثار الجانبية للرتينويدات الموضعية هي التخريش والحمامى، وهي معتمدة على الجرعة، الأمر الذي يحد من استخدام تراكيز عالية، علماً أن الرتينويدات من المركبات التي تتوافق فيها الفعالية مع زيادة الجرعة. [107]

• العلاجات الجهازية:

- الصادات الحيوية Antibiotics:

1. النتراسايكلينات: إن العلاج الفموي بالنتراسايكلين لا يبدل في إنتاج الزهم، لكنه ينقص من تركيز الحموض الدسمة الحرة، كما سجل نقص في تراكيز الحموض الدسمة الحرة مع الإريثرومايسين، الكليندامايسين والمينوسايكلين. يعبر تركيز الحموض الدسمة الحرة عن الفعالية الاستقلابية للجراثيم البريونيّة العديدة، ونحتاج لعدة أسابيع حتى ينخفض هذا

التركيز. [108] , كما ينقص التتراسايكلين من عدد الجراثيم البرييونية العدية. يستخدم التتراسايكلين بعيارات مبدئية 500-1000 ملغ/يوم وقد نصل لجرعة 3.5 غ/يوم في حالات العد الشديد. [109] يؤخذ الدواء على معدة فارغة قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص, مع مراقبة خمائر الكبد. أما الدوكسيسايكلين والمينوسايكلين فيؤخذ مع الطعام دون أن ينقص ذلك من امتصاصهما. [110] , يعطى الدوكسيسايكلين بجرعة 100-200 ملغ/يوم. وإن التأثير الجانبي الرئيسي هو إحداثه لتفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي. [111] , يعطى المينوسايكلين بجرعة 100-200 ملغ/يوم , [112] و يسبب المينوسايكلين تصبغاً بلون أزرق رمادي في ندبات العد والأغشية المخاطية والصلبة والجلد أمام الظنوب, ويتعلق هذا التأثير بجرعة ومدة العلاج. كما يحرض المينوسايكلين التهاب كبد مناعي ذاتي ومتلازمة شبيهة بالذأبة الحمامية الجهازية [113].SLE

ان استخدام التتراساكيلينات في الطب تعتمد على آليات عملها التالية:

1_ هي صادات تعمل من خلال تثبيط اصطناع البروتين عبر الارتباط بتحب الوحدة 30S للريبوزوم الجرثومي إضافة لوجود مواقع أقل ولع للارتباط بها على تحت الوحدة 50 S [114].

2_ تستخدم لعلاج الطفيليات مثل الملاريا من خلال تأثيرها على بروتينات الـ ATG الضرورية لعمل الـ apicoplast والميتوكوندريا وبالتالي تتضرر عملية الـ autophagy, وهذا التأثير لا يؤدي الطفيلي مباشرة , الذي يبقى حياً رغم وجود الـ apicoplast وميتوكوندريا معطلة وإنما يظهر في الجيل اللاحق عندما يتكاثر الطفيلي حيث يكون غير قادر على إحداث الخمج, لذلك فإن فعالية العلاج بالدوكسي سيكلين للملاريا تحتاج مدة طويلة نسبياً [115].

3_ تأثيراتها على أنزيمات: (MMPs) matrix metalloproteinases تثبط التتراساكيلينات انحلال البروتينات التي تتواسط أنزيمات (MMPs) التي تفرزها العدلات النشطة ويثبط الكولاجيناز (MMP-13), الكولاجيناز-2 (MMP-8), الكولاجيناز 1-1 (MMP-1), Gelatinase A (MMP-2) و gelatinase B (MMP-9) و macrophage (MMP-12) metalloelastase . الآلية التي يثبط فيها الدواء MMPs , هي من خلال تثبيط calcium\calmodulin pathway وتثبيط فعالية البروتين كيناز - c ما يؤدي لتثبيط انتساخ العديد من الـ MMPs. [116] إن تأثير الدوكسي سيكلين المثبط لأنزيمات الـ MMPs نحصل عليه بالجرعات الـ sub-antimicrobial [117].

4_ التأثير المعدل للمناعة والمضاد للالتهاب: التتراساكيلينات لها دور معدل للمناعة ويلعب تثبيط الـ (MMPs) دوراً في هذا التأثير حيث أنه يؤدي إلى تعديل إفراز العديد من العوامل المنحلة مثل Tnf-a و Fas ligand [118], تثبط التتراساكيلينات للمفاويات من خلال إيقاف تطورها في مرحلة الـ Blast [116], فهي ترتبط مع الـ DNA عن طريق جسر الكالسيوم مما يؤدي لتثبيط تكاثر الـ T cell [119]

الدوكسي سيكلين له تأثير مثبت لوظائف ال B cell وبالتالي لإنتاج الأضداد [118] IG والدوكسي سيكلين يثبط حركة الكريات البيض أثناء الالتهاب من خلال التدخل في تجميع النيبات الدقيقة المعتمد على الكالسيوم: calcium dependent microtubular assembly [116]. وهو يثبط إنتاج Arachidonic acid (AA) وبالتالي ينقص من إنتاج الوسائط الالتهابية المشتقة منه والسيتوكينات مثل (IL-1b, TNF-a) [116]. تثبط التتراسكلينات إنتاج IL-8 المتواسط بال protease-activated receptor2 فتضعف العملية الالتهابية في الخلايا الكيراتينية ويعتقد أن قدرة التتراسكلينات على جلب شوارد Ca^{2+} قد تتواسط هذا الأثر حيث أن تفعيل protease activated receptor-2 يزيد بشكل عابر مستويات ال Ca^{2+} داخل الخلايا القرنية (لذلك تستخدم التتراسكلينات في العديد من التهابات الجلد الغير خمجية) [120]. كما أن التتراسكلينات تثبط اصطناع NO وكذلك لها دور في كمنس ال Reactive oxygen species (ROS) حيث أن التتراسكلينات هي مثل فيتامين E تمتلك حلقات فينول هي المسؤولة عن هذا الأثر [114]. إن هذا التأثير المضاد للالتهاب للدوكسي سيكلين نحصل عليه بالجرعات ال-sub antimicrobial (جرعة 40 ملغ /يوم) وحالياً الدراسات الحديثة تذكر أن هذه الجرعة تستخدم لعلاج وردية الودجه [121], والعد الشائع [122].

5_ التأثير الوعائي: [116]

تثبط التتراسكلينات gelatinase A,B التي تحطم الغشاء القاعدي للأوعية الشعرية وبذلك تعزز سلامة جدر الأوعية الشعرية , كما أن تثبيط MMPs الذي له دور في هجرة الخلايا البطانية يضعف توليد أوعية جديدة , وكذلك يثبط اصطناع NO الذي له تأثير موسع للأوعية (لذلك يستفاد منها في علاج الوردية).

6_ التأثير على الجهاز العصبي الحركي: [123]

التتراسكلينات لها دور واقى في العديد من الاضطرابات العصبية مثل داء باركنسون, مرض هنتغتون, التصلب اللويحي العديدي, السكتة الدماغية وغيرها وذلك من خلال تثبيط تنشيط الخلايا الدبقية الصغيرة, إضعاف الموت المبرمج وتنشيط ال ROS وأظهرت الدراسات فعالية المينوسيكلين في الاضطرابات العصبية الحركية التي تصيب الأعصاب المحيطية أو الوصل العصبي العضلي أو العضلات نفسها.

7_ تأثيرات أخرى: [120]

تأثيرات مفيدة على التصلب الشرياني , الإقفار الوعائي , ألم الاعتلال العصبي , أدواء الأمعاء الالتهابية, الربو التحسسي, التوحد, تخلخل العظام, تثبيط تفعيل فيروس HIV.

الدوكسي سيكلين:

يختلف الدوكسي سيكلين عن بقية التتراسكلينات بالتبدلات على الموقع 5,6 مما يجعله أكثر انحلالاً بالدم لذلك التتراسكلينات النصف صناعية مثل الدوكسي سيكلين والمينوسيكلين لديها امتصاص أفضل بسبب انحلاليتها العالية بالدم , فالدوكسي سيكلين الفموي يمتص حوالي 95% منه ويكشف بالدم بعد 15 د , كما أن ولعه بالدم يجعله يتوزع بشكل واسع في أنسجة الجسم بما فيها الجلد [116].

الإطراح: [116]

يتم عن طريق الجهاز الهضمي المعوي بشكل أساسي بينما الإطراح الكلوي يشكل (30_40)%. لذلك المستويات المصلية تتأثر بشكل طفيف عند مرضى القصور الكلوي ولا حاجة لتعديل الجرعة.

الإعطاء: [116]

يعطى مع الحليب , مضادات الحموضة, بينما الحديد $Fe+2$ وغيرها من المواد التي تحوي $Ca+2$, $Mg+2$, $AL +3$ تقلل عموماً من امتصاص التتراسكلينات , لذلك يفضل أن تؤخذ قبل أو بعد عدة ساعات من الدواء , لكن الدوكسي سيكلين هو أقل تأثراً من البقية بهذه الشوارد ومع ذلك يفضل تجنبها إن أمكن, كما أنه يجب أخذ الدواء مع كمية كبيرة من الماء وعدم الاستلقاء بعدها.

التأثيرات الجانبية: [116]

الهضمية: يسبب الدوكسي سيكلين الكثير من التأثيرات الجانبية الهضمية مثل إنزعاج , حرقة , غثيان , إقياء , إسهال , التهاب مري , التهاب معدة , قرحات مري ومبيضات. تحدث القرحات عند عدم تناول ماء كافى أو الاستلقاء بعد تناول الدواء.

الجلدية: حساسية ضيائية , حكة , طفح , انحلال أظافر ضيائي , ارتكاس شروي وتصبغ جلدي

الجهاز البولي التناسلي: التهاب مهبل , التهاب مهبل بالمبيضات , جفاف مهبل , مفرزات مهبلية سمكية بيضاء.

الجهاز التنفسي: التهاب مخاطية الأنف.

التأثيرات الجانبية النادرة: فقر دم انحلاي , نقص صفيحات , فرط حمضات , نقص عدلات , تثبيط نمو العظم مؤقتاً , ارتفاع توتر داخل القحف (صداع , شفع , وذمة حليلة العصب البصري , دوار , غثيان وإقياء) , تصبغ أسنان بلون بني رمادي مصفر عند الأطفال وحديثاً تم الإبلاغ عن حدوث تصبغ أسنان عند البالغين المعالجين للعد الشائع , ستيفن جونسون , اندفاع دوائي ثابت , داء سويت , طفح بثري حاد معمم وفرط حساسية , صداع , نعاس , نقص سكر الدم , نقص حاسة الشم تبدلات حاسة الذوق.

مضادات الاستطباب: [116]

الحمل (D), الإرضاع, الأطفال أقل من 8 سنوات, فرط حساسية على الدواء.

التداخلات الدوائية: [116]

-الوارفارين: يزداد تأثير مانعات التخثر.

-موانع الحمل الفموية: ينقص تأثير موانع الحمل الفموية.

-الريتونوئيدات: يزداد احتمال حدوث ارتفاع التوتر داخل القحف والورم الدماغى الكاذب.

-الميتوتركسات والأدوية الأخرى التي ترتبط بالبروتينات لأنه يزيحها عن أماكن ارتباطها.
-مضادات الاختلاج (Phenytoin , Carbamazepine, Barbiturates): تزيد
استقلاب النتراسكليتات الكبدي وبالتالي تنقص تركيزها.
- Cholesteramine و Colestipol: ترتبط بالنتراسكليتات وتقلل امتصاصها.

2. الماكروليدات:

- الإريثرومايسين: يستخدم بجرعة 1000ملغ/يوم [124], ويعتبر من أسلم الأدوية خلال فترة الحمل والإرضاع. [125] كذلك عند وجود صعوبة في تناول النتراسايكلين على معدة فارغة فيمكن استبداله بالإريثرومايسين, لكن وجود مقاومة للبريونيّة العديّة عليه حد من استعماله. [126]
- الأزيثرومايسين: يمتاز عن الإريثرومايسين بامتصاصه الهضمي السريع وانتشاره الكبير ضمن الأنسجة حيث يمكنه تركيزه الكبير ضمن البالعات من الوصول إلى موقع الخمج, [127] حيث يكون تركيزه في النسيج أعلى بخمسين مرة من تركيزه المصلي. يعطى كجرعة وحيدة يومياً حيث يمتاز بنصف عمره الطويل. [128] سجل حديثاً استخدامه في علاج العد الشائع بجرعة 500-250ملغ فمويّاً ثلاث مرات أسبوعياً, ويوجد بروتوكولات عديدة لإعطائه في علاج العد. [129], إن التأثير الجانبي الرئيسي للأزيثرومايسين هو الانزعاج الهضمي والإسهال. [130]
- 3. الكلينداميسين: يسبب هذا المركب التهاب كولون غشائي كاذب الأمر الذي حد من استعماله. [131]

4. الباكتريم: حد من استعماله الحدوث العالي للارتكاسات التحسسية. [132]

يجب التفكير بالمقاومة على الصادات مالم يستقد المريض على العلاج بالصادات الحيوية لمدة 6 أسابيع. سجلت في أوروبا مقاومة بنسبة 65%, تكون أعلى على الإريثرومايسين منها على النتراسايكلين والمينوسايكلين والدوكسيسايكلين, وإن أقل درجة مقاومة سجلت على المينوسايكلين. [126]

- المعالجة الهرمونية:

1. مانعات الحمل الفموية: تمت الموافقة من قبل FDA على نوعين من مانعات الحمل في علاج العد الشائع.
الأول: Ortho-tri-cyclin: مانع حمل ثلاثي الطور مؤلف من نورجستيمات إيتينيل الإستراديول Norgestimate Ethyl Estradiol بجرعة 35ملغ.
الثاني: Estrostep: مؤلف من جرعة متدرجة من الإيتينيل إستراديول 35-20ملغ مع نورإيتيدرون أسيتات. [133]
2. مضادات الأندروجين:
 1. سيبروتيرون أسيتات Cyproterone Acetate: مضاد أندروجيني بروجستيبي يحصر مستقبل الأندروجين, ويتشارك مع الإيتينيل إستراديول في معالجة العد. [134]

2. سبيرونولاكتون Spironolactone: حاصر لمستقبل الأندروجين ومثبط 5a-reductase, يعطى بجرعة 50-100ملغ مرتين يومياً, حيث ينقص من إنتاج الزهم ويحسن من أعراض العد. من تأثيراته الجانبية ارتفاع بوتاسيوم الدم, اضطراب الطمث, الصداع, التعب, الألم بالثدي وتأنيث الأجنة الذكور. [135]
3. فلوتاميد Flotamide: حاصر لمستقبلات الأندروجين يستخدم بجرعة 250ملغ مرتين يومياً بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية لعلاج العد والشعرانية عند الإناث. [136] يجب مراقبة خماثر الكبد عند العلاج, وكذلك الشحوم, حيث سجل ارتفاع شحوم مرافق, كما يجب تجنب إعطائه أثناء الحمل لتأثيره المشوه. [137]
- السيترونيديات القشرية: [138]

يكون استخدامها محصوراً في المرضى شديدي الإصابة. وتستعمل فموياً مع العلاج بالإيزوترينينوين لمنع أية فوعة للمرض في بداية العلاج بالأخير في العد الالتهابي الشديد والخاطف. ويجب أن يكون العلاج بالسيترونيديات القشرية قصير الأمد لأن العلاج طويل الأمد قد يحرض عد ستيرونيدي.

- الإيزوترينينوين:

من أكثر الأدوية فعالية في معالجة العد. [84]

• الرتينويديات الجهازية:

- هي مشابهات للفيتامين A(Retinol) وظيفياً أو بنيوياً, لها تأثير على تكاثر [139] وتمايز الخلايا, [140] الجهاز المناعي [141], والتطور الجنيني من خلال تأثيرها المنظم للنسخ الجيني, وذلك بوجود مستقبلات نووية داخل الخلايا الهدف. [142]
- الحرائك الدوائية:
- لا يمكن اصطناع الفيتامين A في جسم الإنسان لذا لابد أن يؤخذ عن طريق الطعام.
- الشكل الأساسي للفيتامين A الطعامي عند الإنسان هو إستر الريتينيل Retinil Ester, يتم هدر كسلة هذا الأخير في لمعة الأمعاء الدقيقة إلى رتينول, الذي يمتص ويخزن في الكبد على شكل إستر, وخاصة بالميتات الريتينيل Retinil Palmitate. عند تحرر الرتينول من مخازنه في الكبد ينتقل في المصل مرتبطاً بـ RBP البروتين الرابط للريتينول وترانس تيريتين Transthyritin. داخل الخلية يتم تحويل الرتينول إلى All trans (RA) Retinoic Acid وهو الشكل الحيوي الفعلي الذي يرتبط بالمستقبلات النووية حيث يتم أكسدة الرتينول إلى Retinaldehyde عكوس ثم يتحول هذا الأخير بشكل غير عكوس إلى RA. [143]
- الامتصاص والتوزيع: [144]
- تختلف الأجيال الثلاثة للرتينويديات في الفعالية العلاجية, التأثيرات الجانبية والحرائك الدوائية. يزداد التوافر الحيوي لها عند تناولها مع الطعام. تتركز الرتينويديات الصناعية في الكبد لكنها أقل ولوعاً من الفيتامين A للتخزين ضمن الخلايا الكبدية. الإيزوترينينوين حلول بالماء لذا فهو قليلاً ما يتوزع في النسيج الشحمي وبالتالي لا يمكن كشفه في المصل بعد شهر من إيقاف العلاج.
- الاستقلاب والإطراح: [145]

- يتم استقلاب الرتينويدات في الكبد خاصة حيث يتم أكسدها وتقسيم السلسلة إلى منتجات غير فعالة ولوغة بالماء. يستقلب الإيزوتريتينوين إلى 4-oxoisotretinoin. نصف العمر الحيوي للإيزوتريتينوين 10-20 ساعة ويطرح عبر البول والبراز.
- آلية عمل الرتينويدات: [146]
- يوجد ال RA داخل الخلية بالشكلين 9cis, Alltrans والشكل المسيطر هو atRA وهو الشكل الفعال الذي يرتبط بمستقبلات RAR النووية بأشكالها الثلاثة.
- مستقبلات الرتينويدات:
- توجد عائلتان من المستقبلات RXRs (Retinoic Acid Receptors), RARs (Retinoic X Receptors). لمستقبلات RAR ثلاثة أنماط (a, b, g) ترمز كل واحد منها بمورثة مختلفة كما أن الرتينويدات تختلف عن بعضها حسب ارتباطها بالمستقبل. ف atRA ترتبط فقط بـ RAR بينما 9cisRA ترتبط بـ RAR و RXR. قد توجد RXR بمفردها ولكن RAR تترافق دائماً مع RXR. [147], توجد مثنيات مستقبلات الرتينويد RAR\RXR أو RXR\RXR على النواة. إن المعقد مستقبل-رتينويد يعدل نسخ مواقع معينة من المورثات ويتم هذا التأثير بطريقة مباشرة وغير مباشرة.
- تتم الطريقة المباشرة بالارتباط بعناصر مستجيبة للهرمون Retinoic Acid Response Element (RARE) في الموقع المحرض للمورثة الهدف وتفعيل النسخ. هذا الطريق هو المسؤول عن معظم تأثيرات التمايز للرتينويدات. [148]
- أما الطريقة غير المباشرة فتتم بتنظيم سلبي (تثبيط) للمورثات التي لا تحوي في الموقع المحرض على RARE. [149]
- كما يعاكس المعقد مستقبل-رتينويد عوامل نسخ متعددة مثل AP1 و NF-IL6 بمنافسته البروتينات المفعلة المطلوبة لعملها مؤدياً إلى نقص التعبير عن المورثات المستجيبة للـ AP1 و NF-IL6, هذه الطريقة غير المباشرة مسؤولة عن الفعاليات المضادة للتكاثر والمضادة للالتهاب, فوجد أن AP1 و NF-IL6 هي عوامل النسخ الأساسية في الحديثة الالتهابية والتكاثرية [150]

● الرتينويدات الصناعية Synthetic Retinoids: [105]

ثلاثة أجيال:

الجيل الأول: وحيد الحلقة العطرية (تريتينوين, آيزوتريتينوين)

الجيل الثاني: وحيد الحلقة العطرية (ايتريتينات, أسيتريتينات)

الجيل الثالث: متعدد الحلقة العطرية (بيكساروتين, أدابالين, تازاروتين) وتسمى أيضاً

.Arotinoids

- التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الجانبية للرتينويدات الجهازية مشابهة لمتلازمة فرط فيتامين A. أكثرها خطورة هي التأثيرات الماسخة للأجنة.

1. التأثير الماسخ:

لا توجد جرعة دنيا مأمونة خلال الحمل لأي رتينويد جهازية. تشمل التأثيرات

الماسخة للرتينويدات الجهازية: [151]

- الجملة العصبية المركزية: استسقاء دماغ, ضمور دماغ.
- الأذن: غياب أذن, صغر أو غياب مجرى السمع الخارجي.
- الجهاز القلبي الوعائي: خلل في الحاجز القلبي وتشوهات متراكبة.[152]
- صغر العين.
- اضطرابات هيكلية في النهايات.
- تشوهات في التيموس.
- تشوهات قحفية ووجهية.

قد تتسبب هذه التشوهات بالخداج أحياناً, أو إسقاط الجنين أو موته داخل الرحم. تشمل الآلية المقترحة لهذه التشوهات التأثير السام لخلايا العرف العصبي خاصة إذا كان التعرض خلال الشهر الأول من الحمل.[153]

لم تسجل تشوهات جنينية ناجمة عن تناول الأب للرتينويدات الجهازية عند حدوث الحمل. رغم ذلك ينصح الرجال الذين يحاولون الإنجاب بتجنب تناولها.[147]

2. الجلد والأغشية المخاطية:

التأثير الجانبي الأشيع للرتينويدات الجهازية والأبكر ظهوراً هي جفاف أو التهاب الشفة, كما يشاهد جفاف الفم وجفاف وهشاشة الغشاء المخاطي للأنف والذي قد يليه رعاف, ويشاهد بشكل متكرر جفاف الجلد المترافق مع حكة وتقشر خصوصاً في الراحتين والأخمصين.[154]

- قد تكون هشاشة الجلد والتشققات في رؤوس الأصابع مشكلة لأصحاب المهن اليدوية.

تشاهد حساسية ضيائية خاصة مع الإيزوترتينوين.

- قد يترافق نقص الزهم الناجم عن الإيزوترتينوين مع استعمار الجلد بالعنقوديات المذهبة وزيادة في الإنتانات الجلدية.
- يمكن أن تثار الأكزيما والحكة عند التأثيين.
- قد يحدث جفاف في الملتحمة مما يمنع من استعمال العدسات اللاصقة وبسبب التهاب جفن وملتحمة بشدات مختلفة. وقد تحدث قرحة قرنية عند ثلث المرضى.[155]

- ومن الشكاوى الشائعة نفحة طور الراحة الموضوعة أو المنتشرة. الحاصة الحقيقية تشاهد فقط عند استعمال جرعات عالية.
- أما إصابة الأظافر فتشمل ترقق الأظافر, هشاشة وسقوط الأظافر, تبدلات شبيهة بالداحس ونسيج حبيبي حول الظفر.[156]

3. السمية العظمية:

تسبب الرتينويدات الجهازية ألماً عظمية دون أن تحدث تشوهات أو عقابيل دائمة.[157]

تشير العديد من التقارير إلى حدوث فرط تعظم في العمود الفقري مشابهة لمتلازمة التعظم الهيكلي مجهول السبب, بالإضافة إلى تكلس في الأربطة والأوتار خاصة الكاحل, وذلك عند استخدام الإيتريتينات والإيزوتيتينوين.

من الموجودات النوعية تكلس الرباط الشوكي الأمامي, تشكل نتوءات عظمية, تكلس خارج العمود الفقري وتشكل جصور عظمية دون أن تضيق المسافة القرصية.[46] لوحظ حدوث تخلخل عظام في حالات فرط الفيتامين A والعلاج بالإيثريتينات وليس الإيزوتريتينوين.[158]

لم تثبت الدراسات المجراة على مرضى موضوعين على معالجة بجرعة 1ملغ لكل كيلوغرام من وزن الجسم بالإيزوتريتينوين أي تبدلات في الكثافة المعدنية للعظام. أما عند الأطفال فقد ظهرت حالات قليلة من الاضطرابات الهيكلية بما فيها تخلخل العظام, سماكة سمحاق العظم, انغلاق المشاش الباكر وترقق العظام الطويلة.[159] لا حاجة لإجراء تصوير شعاعي للعظام قبل بدء العلاج, لكن من المفيد مراقبة المرضى عاليي الخطورة والذين يحتاجون لجرعات عالية من الرتينويدات.[46]

4. التأثيرات على العضلات:

لوحظ حدوث ألم عضلي عند المرضى الذين يتناولون إيثريتينات وأسيتريتين. وفي حالات نادرة قد ترتفع خماثر Creatine Kinase (CK).[160]

5. التأثيرات على الجملة العصبية المركزية والحالة النفسية:

التأثيرات الجانبية على الجملة العصبية المركزية نادرة, ومع ذلك هناك أعراض تشخيصية لارتفاع التوتر داخل القحف مثل الصداع, الغثيان أو الإقياء في حالات قليلة.[161]

قد يحدث في حالات نادرة جداً ورم دماغي كاذب (وذمة حليلة العصب البصري وتشوش الرؤية), وتعد مشاركة بعض الأدوية مثل (نتراسايكلين, دوكسيسايكلين, مينوسايكلين) من عوامل الخطر لهذه الحالة. يجب فحص حليلة العصب البصري عند كل مريض يتناول رتينويد ويشكو من صداع مستمر خاصة إذا ترافق مع اضطراب رؤية أو غثيان أو إقياء.[162]

رغم وجود تقارير متفرقة تشير إلى حدوث اكتئاب ومحاولات انتحار أثناء العلاج بالإيزوتريتينوين فإن الدراسات الدقيقة لحالات الاكتئاب ومحاولات الانتحار قبل وبعد العلاج لم تشر إلى زيادة في معدلات هذه الحالات. ولا يوجد ارتباط بين التعرض للإيزوتريتينوين والتشخيص الحديث للاكتئاب أو السلوك الانتحاري أو الاضطرابات العصبية والنفسية.[163]

6. التأثيرات الجانبية العينية:

أكثرها جفاف الملتحمة وتهيجها, كما توجد تقارير تشير إلى حدوث اضطرابات رؤية وخاصة العشاوة. قد يكون سبب العشاوة نقص تنافسي في نازع هيدروجين الريتينول والذي يؤدي إلى نقص تصنيع صبغ الرودوبسين.[164]

7. تأثيرات جهازية أخرى:

يحدث قصور الدرق عند 40% من مرضى المفوما التائية الجلدية CTCL المعالجين بالبيكساروتين ويتراجع بسرعة فور إيقاف الدواء دون أية عقابيل سريرية, وقد يكون السبب تثبيط إفراز TSH بيتا من الخلايا الموجهة للدرق في النخامة والتي تعبر عن RXRy.[165]

8. التأثيرات الهضمية:

غير شائعة وغير نوعية: ألم بطن, إسهال.[166]

تم ربط الرتينويدات الصناعية بتأثيرات معوية أخرى مثل داء الأمعاء الالتهابي دون وجود تأكيد سببي لذلك. [167]

9. التأثيرات الكلوية:

ليست من خصائص المعالجة بالريتينويدات. فقد أعطي الإيزوترينتينين بأمان لمرضى الدرجات النهائية من قصور الكلية الموضوعين على تحال دموي. [168] مع ذلك يوجد تقارير عن قصور عكوس للوظيفة الكلوية (يتجلى بارتفاع الكرياتينين), مع العلاج بالإيتريتينات, لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية أثناء العلاج بالريتينويدات لدى المرضى الذين لديهم قصة مشاكل كلوية [169]

10. الاضطرابات المخبرية:

ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للريتينويدات الجهازية, يرتفع الكولسترول في 30% من الحالات مع الإيزوترينتينين, الأسيتريت, الإيتريتينات بينما ترتفع الغليسيريدات الثلاثية في 50%, أما مع البيكساروتين فيرتفع الكولسترول في 48% من الحالات والغليسيريدات الثلاثية في 79%. [170]

يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب بنكرياس نزفي في حالات الارتفاع الشديد لل TG , لذلك تراقب شحوم الدم قبل البدء بالعلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 2-3 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة , وكون التحاليل طبيعية عند البدء ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثلاً (البدانة, تناول الكحول, الداء السكري). [171]

يجب إيقاف العلاج عند وصول الغليسيريدات الثلاثية الى 800مغ/دل

القيم الأقل من ذلك يكفي معها إنقاص جرعة الريتينويد المستعمل أو سجب الدواء حتى عودة القيم إلى الطبيعي بالإضافة إلى الحماية (إيقاف الكحول والتدخين) أو التدبير الفيزيائي. في بعض الحالات نحتاج إلى خافضات الشحوم الفموية (ستاتين أو فينوفبرات أو كلاهما). [172]

11. السمية الكبدية:

يحدث ارتفاع عابر في خمائر الكبد لدى 20% من المعالجين بالأسيتريت والإيتريتينات وأقل من ذلك لدى المعالجين بالإيزوترينتينين والبيكساروتين. وقد يرتفع خلال العلاج كل من البيلروبين والفوسفاتاز القلوية و Lactic dehydrogenase واضطرابات الوظيفة الكبدية خفيفة عادة وتحصل من الأسبوع 2_8 من بدء العلاج وتعود إلى طبيعتها بعد 2_4 أسابيع بالرغم من استمرار العلاج, مع ارتفاع ناقلات الأمين الكبدية لأكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى الطبيعي يوقف العلاج, أما ارتفاعه بين 2_3 أضعاف يوقف الدواء حتى عودة قيمتها للطبيعي وذلك بعد نفي الأسباب الأخرى لارتفاعها. [173]

12. التداخلات الدوائية:

يجب تجنب الأدوية التالية أو استخدامها بحذر:

-تتراسكلين, دوكسيسيكليين, مينوسيكليين بسبب زيادة احتمال حدوث ورم دماغي كاذب. [174]

- الكحول: يسبب زيادة تحول الأسيتريتين الى إيتريتينات.[175]
- الميتوتركسات: زيادة السمية الكبدية , لكن يمكن استخدامها بحذر في علاج الصداف الشديد أو PRP.[176]
- المواد الحاوية على فيتامين أ : زيادة السمية به
- مثبطات CYP3A4(آزولات وماكروليدات) تزيد من احتمال السمية بالريتونويد
- محرضات CYP3A4 مثل مضادات الاختلاج (فينوتوين وكاربامازيبين) , أدوية السل (ريفامبين), تؤدي الى نقص مستوى الريتونويدات.[177]
- الريتونويدات تزيد من مستوى السيكلوسبورين بتنافسها على CYP3A4.[178]
- يجب عدم التعرض لمحسس ضيائي أو لل UVدون واقي شمسي بسبب زيادة الحساسية الضيائية مع العلاج بالريتونويد[179]

13.استخدام الريتونويدات أثناء الحمل:

- جميع الريتونويدات ماسخة ومضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والإرضاع (تصنيف X), يجب أن يكون اختبار الحمل سلبي قبل بدء العلاج ويكون بشكل منتظم (كل شهر مع الإيزوترينتين).[180]
- في الولايات المتحدة يطلب اختباري حمل قبل بدء العلاج به. يجب منع الحمل طيلة فترة العلاج ولمدة شهر على الأقل قبل البدء به. ولمدة ثلاثة سنوات بعد إيقاف العلاج بالأسيتريتين في الولايات المتحدة (سنتان في أوروبا). أما مع الإيزوترينتينين والبيكساروتين فيكفي منع الحمل لمدة شهر واحد بعد إيقاف العلاج.[181]

اللوكوترينات ومستقبلاتها Leukotrienes and their receptors:

- اللوكوترينات هي وسائط شحمية قصيرة العمر , تعمل بطريقتين تأثير ذاتي (autocrine) , تأثير مجاور نظير صماوي (paracrine). تقسم الى مجموعتين: المجموعة الأولى ممثلة باللوكوترين B4 وحده (LTB4). أما المجموعة الثانية تتشكل من سيستينيل لوكوترين cycteinyll leukotrienes (cys-LTs), وهي لوكوترين C4(LTC4), لوكوترين D4(LTD4) ولوكوترين E4(LTE4).
- لا يتم تخزين اللوكوترينات داخل الخلية , بل يتم إنتاجها بشكل بدئي de novo بسرعة فائقة ويتم إطلاقها خلال دقائق بعد تفعيل الخلية . يحفز إطلاق اللوكوترينات العديد من المحرضات , مثل المعقدات المناعية, المتممة وتفعيل (Toll like receptors).[182]

في الاصطناع الحيوي للوكوترينات , يشق حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية , حيث يتم تحريره من رابطة الإستر بالحلمة بواسطة فوسفوليبياز A2, وبعد ذلك يستقلب إما بواسطة سبيل السيكلوأكسجيناز (cyclo-oxygenase) إلى بروستاغلاندينات

وترومبوكسان وبروستاسيكلينات, أو بواسطة 5-ليبو أوكسجيناز.. 5-lipoxygenase (5-LO) إلى اللوكوترينات LTs. هناك حاجة إلى عامل مساعد هو (FLAP) البروتين المفعّل للليبو أوكسجيناز (5-LO) , من أجل إحضار حمض الأراشيدونيك إلى أنزيم 5-LO. [183]

إن نشاط الفوسفوليپاز A2 مضبوط بإحكام ويشكل نقطة رئيسية في الاصطناع الحيوي للوكوترين. [184]

بعد ذلك يحول ال 5-Lipoxygenase (5-LO) حمض الأراشيدونيك إلى اللوكوترين A4 (LTA4) , وهو طليعة مشتركة لجميع اللوكوترينات. عند هذه النقطة تتشعب سبل الاصطناع الحيوي ل LTA4 و cys-LTs, حيث أنه بواسطة LTA4 هيدرولاز (LTA4H) يتم نزع ماء LTA4 إلى LTB4, ويقرن ال LTC4 سينثاز (LTC4S) الغلوتاتيون ب LTA4 لإنتاج LTC4, والتي يمكن تحويلها بعد ذلك إلى LTD4 وأخيرا LTE4 بانقسام تسلسلي لجزيئة الغلوتاتيونيل من خلال c-glutamyl transpeptidase و dipeptidase يقتصر التعبير عن (5-LO) على الخلايا النقية , مما يجعل الخلايا النقية هي المصدر الرئيسي للوكوترينات, واعتماداً على مستويات التعبير عن LTA4H و LTC4S, تنتج الخلايا النقية LTB4 أو cys-LT وترتبط اللوكوترينات بمستقبلات مقترنة بالبروتين G عابرة للغشاء (GPCR). [182]

اللوكوترين LTB4 ومستقبلاته Leukotrienes LTB4 and its receptors:

يعتبر LTB4 على نطاق واسع بمثابة جاذب كيميائي قوي لكريات الدم البيضاء , بما في ذلك العدلات , البالعات, الوحيدات, الحمضات والخلايا المتغصنة. يلعب LTB4 دوراً حاسماً في الاستجابة الالتهابية والمناعية من خلال تنشيط الخلايا البالعة والنائية المتميزة والخلايا المتغصنة. [185]

يمارس LTB4 تأثيراته البيولوجية من خلال اثنين من GPCR التي يتم التعبير عنها على سطح الخلايا . هذه المستقبلات هي: BLT1 عالية الإلفة [186] ومستقبلات BLT2 منخفضة الإلفة. [187]

يتم التعبير عن BLT1 في الغالب على الكريات البيض , بما في ذلك المحببات , الوحيدات, البالعات, الحمضات, الخلايا المتغصنة, الخلايا البدينة والخلايا T. المتميزة. كما يعبر عن BLT1 على الخلايا غير النقية , بما في ذلك خلايا العضلية الملساء الوعائية والخلايا البطانية والخلايا العضلية الهيكلية , والخلايا الجذعية العصبية. [188]

يتم التعبير عن BLT2 في الفئران بشكل أساسي على الخلايا الكيراتينية في البشرة وفي الأنسجة المعوية [189].

و في حين يتم التعبير عن BLT2 عند الإنسان في جميع أنحاء الجسم. [187]

CysLTs ومستقبلاتها CysLTs and their receptors:

CysLTs , وهي LTC₄, LTD₄, LTE₄ (المعروفة سابقاً باسم مركبات الارتكاس البطيء للتأق) [190]

هي عبارة عن وسطاء شحمية أولية للالتهاب في العديد من الأمراض الالتهابية , بما في ذلك الربو والتهاب الأنف التحسسي . يتم إنتاج CysLTs في الغالب عن طريق الحمضات , الخلايا البدينة , والبالعات استجابة لمجموعة متنوعة من المحرضات.[191]

تمارس CysTs تأثيراتها عبر مستقبلات سطح الخلية , والتي تصنف أساساً إلى نوعين فرعيين رئيسيين:

_CysLT2 وCysLT21 (كلاهما GPCRs). يعتبر CysLT1 حساساً للمضادات الكلاسيكية , في حين يقوم CysLT2 بتطوير العديد من التأثيرات التي لا يتم كبحها من قبل المضادات الكلاسيكية .[192]

يتم التعبير عن مستقبل CysLT2 في الوحيدات والبالعات , والحمضات , والأسسات , والخلايا البدينة , والعدلات , والخلايا التائية , والخلايا اللمفاوية B , والخلايا الجذعية المكونة للدم (CD34+), خلايا العضلات الملساء الهوائية , والخلايا الليفية في القصبات الهوائية , والخلايا البطانية للأوعية الدموية.[193] بينما يتم التعبير عن مستقبل CysLT2 في الخلايا الأسسة المحيطية [194] , والخلايا البطانية [195], والخلايا البدينة المزروعة , وفي الحمضات الأنفية والخلايا البدينة عند المرضى الذين يعانون من التهاب الأنف التحسسي.[196]

تبدى الحمضات مستويات أعلى من CysLT2 من CysLT1 , دور مستقبل CysLT2 في التهاب التحسسي غير معروف إلى حد كبير.[197]

في الآونة الأخيرة , تم تحديد مستقبل ثالث ل (Cys-LTs) هو CysLT3 , يفضل الارتباط مع LTE₄ , وهو السيستينيل لوكوترين الأكثر وفرة , كان يعتقد سابقاً أن لها دور ضئيل بسبب انخفاض إلفته ل CysLT1 و , CysLT2.[198]

الأدوية المعدلة للوكوترين Leukotriene Modifier Drugs:

لقد تم استخدام طريقتين عامتين بنجاح في تنظيم فعالية اللوكوترينات وهما تثبيط اصطناع اللوكوترينات ومضادات مستقبلات اللوكوترينات.[199]

مثبطات اصطناع اللوكوترين Leukotriene synthesis inhibitors:

تمنع مثبطات اصطناع LTs الخطوات الرئيسية في سبيل الاصطناع الحيوي (إما 5-LO أو البروتين المفعّل لل-5-LO) وبالتالي تثبيط لكل من Cys-LTs وLTB₄. [199]

وافقت منظمة الغذاء والدواء الاميركية (FDA) في عام 1996 على Zileuton, كمثبط -5 LO [200], حيث تمت الموافقة عليه في الوقاية والعلاج المزمن للربو عند البالغين والأطفال بعمر 12 سنة وما فوق. [201]
ونظراً لكون Zileuton ليس فقط يثبط إنتاج CysLTs ولكن أيضاً LTB4, [202].

مضادات مستقبلات اللوكوترين Leukotriene receptor antagonists (LTRAs):

تشكل LTRAs مجموعة من الأدوية المضادة للربو والتي تعمل كمضادات ل CysLTR1, مما يمنع انتقال الإشارة بدون التأثير على إشارات السيستينيل لوكوترينات المتوسطة ب. CysLR2, أو على عمل LTB4 عبر مستقبلات BLT
تم إدخال هذه المستحضرات المعدلة لسبيل LT كأدوية فموية مضادة للربو في أواخر التسعينات, وكانت أول علاج جديد للربو منذ إدخال الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية inhaled corticosteroids (ICS) في عام 1972

حالياً , تتوافر ثلاثة مضادات مستقبلات LTs للاستخدام السريري, Montelukast, Pranlukast و Zafirlukast كان Pranlukast (Onon tm) أول LTRA تم تطويره والأول الذي يتم الموافقة عليه عام (1995) للاستخدام في اليابان عند المرضى البالغين Zafirlukast., (Accolate tm) أول LTRA يتم الموافقة عليه من قبل FDA في عام 1996, يليه Montelukast (Singulair tm) في عام 1997. يتم تسويق Zafirlukast و Montelukast في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا في حين يتوفر Pranlukast في اليابان وأمريكا اللاتينية. [203]

عموماً , تعتبر LTRAs آمنة وجيدة التحمل [204], لكن توصي الشركة المصنعة لل Zafirlukast بإيقاف استخدام الدواء إذا كان هناك اعتقاد بأن الاضطراب في وظائف الكبد مبني على علامات أو أعراض سريرية بسبب الحالات المبلغ عنها , والتي معظمها من النساء , من اضطرابات كبدية خفيفة إلى شديدة بناءً على الاختبارات الدموية [205], كما تم الإبلاغ عن حالات أخرى من السمية الكبدية في الأدب الطبي لكل من Montelukast و Zafirlukast [206], [207], مثل هذه الحالات من اضطرابات الكبد نادرة ويبدو أنها أكثر وضوحاً مع Zafirlukast من مع Montelukast. [203]

المونتي لوكاست (Singulair TM, Merck&Co, Inc, Whitehouse Station, NJ)

Montelukast

المونتي لوكاست هو مضاد مستقبل cysteinyl-leukotriene-1 (LTRA) يعطى عن طريق الفم , تمت الموافقة عليه من قبل FDA للوقاية والعلاج المزمن للربو القصبي والتهاب الأنف التحسسي. [199]

حصل على موافقة FDA من أجل معالجة كل من الأطفال والبالغين في عام 2003 لالتهاب الأنف التحسسي الفصلي (seasonal) وفي عام 2005 لالتهاب الأنف التحسسي غير الفصلي (perennial). يتوفر بثلاثة أشكال صيدلانية , مضغوطات ملبسة بالفلم (10ملغ) , مضغوطات قابلة للمضغ (4ملغ و 5ملغ) وحثيرات فموية (4ملغ). [208]

الجرعة والإعطاء Dosage and administration:

في الربو يجب أن يؤخذ المونتي لوكاست مرة واحدة يومياً في المساء , ويوصى بالجرعات التالية

للبالغين والمراهقين في سن 15 سنة فما فوق : مضغطة واحدة 10 ملغ .

للأطفال من عمر 6_14 سنة : مضغطة واحدة قابلة للمضغ 5 ملغ.

للأطفال من عمر 2_5 سنوات : مضغطة واحدة قابلة للمضغ 4 ملغ أو ظرف واحد من حثيرات فموية 4 ملغ .

للأطفال من عمر 12_23 شهر: ظرف واحد من حثيرات فموية 4 ملغ. [208]

مضادات الاستطباب Contraindications:

فرط الحساسية لأي من مكونات هذا المنتج. [208]

التداخلات الدوائية Drug interactions :

التراكيز العلاجية من المونتي لوكاست لا تثبط جملة السيتوكروم P450 isoenzymes [209] ليست هناك حاجة لتعديل الجرعة عندما يتم إعطاء المونتي لوكاست مع التيوفيلين, بريدنيزون, بريدنيزولون, موانع الحمل الفموية , الديجوكسين, الوارفارين, إيتراكونازول, هرمونات الغدة الدرقية, المركبات المنومة, مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية, البنزوديازيبينات أو مضادات الاحتقان. [208]

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يتم امتصاص Montelukast بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم , بالنسبة للمضغطة القابلة للمضغ 5 ملغ يتم تحقيق متوسط ذروة تركيز المونتي لوكاست المصلي (Cmax) خلال 2 الى 2.5 ساعة بعد الإعطاء للبالغين في حالة الصيام. ومتوسط التوافر الحيوي الفموي هو 73% في حالة الصيام مقابل 63% عند تناول وجبة عادية في الصباح أما بالنسبة للمضغطة القابلة للمضغ 4 ملغ , يتم الوصول إلى متوسط Cmax بعد ساعتين من تناوله عند المرضى الأطفال من عمر 2_5 سنوات في حالة الصيام .

أكثر من 99% من المونتي لوكاست مرتبط إلى بروتينات البلازما . ويتم استقلابه على نطاق واسع . وفي دراسات عن الجرعات العلاجية للدواء , وجد أن التراكيز المصلية من مستقلبات المونتي لوكاست لا يمكن كشفها في الحالة الثابتة عند المرضى البالغين والأطفال. وفي تراكيز متعلقة بالحالة السريرية , يبدو أن السيتوكروم C82 يلعب دوراً رئيسياً في عملية استقلاب المونتي لوكاست.

ويطرح الدواء ومستقلباته بشكل حصري تقريباً عن طريق الصفراء . يتراوح نصف عمره المصلي من 2.7 إلى 5.5 ساعة لدى البالغين الأصحاء.

لا يلزم إجراء تعديل للجرعة عند المرضى الذين يعانون من قصور كبدى خفيف إلى متوسط رغم أنه وجد عند هؤلاء المرضى دليل على انخفاض في استقلاب المونتي لوكاست . وبما أن المونتي لوكاست ومستقلباته لا تطرح في البول , لذلك لا يوصى بتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.[208]

Side effects التأثيرات الجانبية

المونتي لوكاست ذو تحمل جيد مماثل للدواء الغفل [210],[208].

كانت الأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً للمونتي لوكاست 10 ملغ يومياً مع حدوث بشكل أكبر من الدواء الغفل , هي الصداع (18.4% مقابل 18.1%), الأنفلونزا (4.2% مقابل 3.9%), ألم البطن (2.9% مقابل 2.5%) والسعال (2.7% مقابل 2.4%) , وعسر الهضم (2.1% مقابل 1.1%) عموماً إن التأثيرات السلبية للمونتي لوكاست متماثلة مع الدواء الغفل . حيث حدث ارتفاع في أنزيمات ناقلات الأمين (AST,ALT) مع المونتي لوكاست بتواترات مماثلة بشكل عام مع الدواء الغفل . حيث تم الإبلاغ عن زيادة في ALT كتأثير ضار في 2.1% من المرضى الذين عولجوا بالمونتي لوكاست 10 ملغ يومياً, مقارنة مع 2% من المرضى الذين عولجوا بالغفل.

وبالمثل , تم الإبلاغ عن الارتفاعات في AST في 1.6% و 1.2% من مرضى عولجوا بالمونتي لوكاست والدواء الغفل , على التوالي . [210]

التصنيف الحلمي للمونتي لوكاست فئة B نظراً لعدم ملاحظة التأثيرات الماسخة في الحيوانات التي عولجت بجرعات أعلى بكثير من الجرعة اليومية البشرية القصوى الموصى بها [208].

أحد الاحتمالات أن بعض المرضى أظهروا سمية خصوصية لـ montelukast, ربما بسبب المستقلب السام acyl glucoronide, هو أنه كان لديهم خلل وراثي في أنزيمات نزع السموم الكبدى, وذلك قد يعلل استعداد الفرد لتطويع مرض كبدى محرض بالدواء.[207]

منذ تسويق هذا الدواء تم إصدار تحذيرات عديدة من قبل FDA فيما يتعلق بزيادة مخاطر حدوث تأثيرات عصبية نفسية مرتبطة بالمونتي لوكاست , بما في ذلك السلوك العدوانى والاكتئاب , الإهلاسات والسلوك الانتحاري [211],[208]. وبعد التوضيحات المحدثة التي

طالبت بها (FDA) بشأن المونتي لوكاست عام 2008, زادت التقارير التي أبلغت عن التأثيرات العصبية النفسية المختلفة مقارنة مع أنواع التأثيرات الجانبية الأخرى للمونتي لوكاست.

في التقارير التي ذكرت عن التأثيرات الجانبية تبين أن للأطفال أثر أكبر مقارنة مع البالغين مع تقارير عن أعراض اكتئاب ونفاس , واضطرابات النوم والسلوك الإنتحاري , مما يشير إلى زيادة الأهمية عند الأطفال بالمقارنة مع البالغين.[211]

العد الشائع والمونتي لوكاست:

يعد الالتهاب الذي يحدث في سياق العد الشائع من العوامل الهامة في تشكل العد و تطوره [212], و هنالك أنزيمات أخرى تشارك في الحدثة الالتهابية هي اللوكوترين ب 4 LT-B4 و البروستاغلاندين E2 [213]

اللوكوترين ب 4 منتج من سبيل حمض الأراشيدونيك[214] حمض الأراشيدونيك ينتج عنه اللوكوترين ب 4 و الأنترلوكين 6 و يزيد أيضاً من إنتاج الدسم في الغدة الزهمية[215].

اللوكوترين ب 4 هو الربيطة الطبيعية لمستقبل PPAR(Proxisome proliferation activated receptor)[216]

و يتم تعديل الاستجابة الالتهابية في خلايا عديدة و يثبط العوامل قبل الالتهابية مثل السيتوكينات و الميتالوبروتينات و متفاعلات الطور الحاد.[217]

هنالك طريقتين لقطع سبيل اللوكوترين و منعه من تأثيراته , الأول يتم من خلال تثبيط 5 ليبوأكسجيناز و إنتاج اللوكوترين , و الثاني منع الارتباط بين اللوكوترين و مستقبلاته أو العضو الهدف.

الأدوية مثل zafirlukast ,montilukast هي معاكسات لمستقبل اللوكوترين ب 4 [218].

أثبتت دراسات عديدة فعالية المونتيلوكاست في الاضطرابات الأرجية بسبب تأثيراتها المعدلة للمناعة [219], إضافة إلى أدلة تظهر أن العلاج بالمونتيلوكاست ممكن أن يكون مفيد في علاج بعض الاضطرابات الجلدية مثل الأكزيما التأتبية , الشرى المزمن مجهول السبب, و الفقاعاني العقيدي .[220]

القسم العملي

ملخص الدراسة

مقدمة:

إن العد الشائع مرض التهابي مزمن وكثير الشيع ويصيب بشكل أساسي أعمار المراهقة وكثيراً ما يتسبب بندبات ويترك آثار جمالية ونفسية لدى المريض .

هدف البحث:

الهدف الرئيسي للدراسة مقارنة العلاج بالمونتي لوكاست 5 ملغ يومياً مع محلول الكلينداميسين الموضعي 1% والدوكسي سيكلين 100 ملغ يومياً مع محلول الكلينداميسين 1% في علاج العد الخفيف و المتوسط الشدة.

طريقة ومواد الدراسة:

بلغ حجم العينة 44 مريض (22 لكل ذراع)، وتم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:
- المجموعة الأولى 22 مريض: المرضى ذوي الرقم الفردي تم علاجهم بالمونتي لوكاست 5 ملغ يومياً بالإضافة إلى محلول كلينداميسين 1% موضعياً على الآفات لمدة 3 أشهر.
- المجموعة الثانية 22 مريض: المرضى ذوي الرقم الزوجي تم علاجهم بالدوكسي سايكلين 100 ملغ يومياً بالإضافة إلى محلول كلينداميسين 1% موضعياً على الآفات لمدة 3 أشهر.

النتائج:

أبدت كلا مجموعتي العلاج فعالية في خفض مشعر شدة العد بين بداية الدراسة ونهايتها حيث:

أبدى المونتي لوكاست فعالية في خفض عدد الزؤانات بين بداية العلاج وبعد انتهاء فترة العلاج.

أبدى المونتي لوكاست فعالية في خفض عدد الآفات الالتهابية (حطاطات. بثرات, عقيدات) بين بداية العلاج وبعد انتهاء فترة العلاج.

كانت فعالية المونتي لوكاست في خفض عدد العقيدات أقل مما هي عليه في مجموعة الدوكسي سايكلين لكن ذلك لم يشكل فرقاً احصائياً.

كما بلغت نسبة المرضى الذين وصل مشعر شدة العد لديهم إلى 0 أو 1 في مجموعة المونتي لوكاست 60% ,وكانت بالنسبة للدوكسي سايكلين 35%. ولم تكن هنالك فروق إحصائية بين المجموعتين فيما يخص هذه النقطة.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية: لم يحدث أية تأثيرات جانبية غير مرغوبة في مجموعة المونتي لوكاست بينما حصل لدينا عسر هضم عند 3 مرضى في مجموعة الدوكسي سايكلين وحساسية ضيائية عند مريضين ايضاً.

الخلاصة:

يمكن استخدام المونتي لوكاست في علاج العد الخفيف والمتوسط الشدة بشكل ذو فعالية جيدة وذو أمان جيد من حيث التأثيرات الجانبية بالمقارنة مع الدوكسي سايكلين أو في الحالات التي يكون فيها استخدام الدوكسي سايكلين مضاد استطباب, كما أنه دواء متوافر ورخيص الثمن.

خلفيات الدراسة

مبررات البحث:

إن العد الشائع مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الشعرية الزهمية وقد تسبب الأشكال الشديدة منه الندبات وقد تؤثر على حالة المريض النفسية. وكما نعلم أن للعد الشائع الكثير من العلاجات الموضعية والجهازية والتي لبعضها تأثيرات جانبية غير مرغوبة لذلك في هذا البحث سوف ندرس فعالية دواء المونتي لوكاست (مضاد مستقبل اللوكوترين B4) في علاج العد الشائع وتقييم إن كان هنالك أية تأثيرات جانبية له

هدف البحث:

الهدف الرئيسي للدراسة تقييم فعالية المونتي لوكاست 5 ملغ في اليوم مع محلول كلينداميسين 1% موضعي بالمقارنة مع الدوكسي سايكلين 100ملغ في اليوم مع محلول كلينداميسين 1% موضعي في علاج العد الخفيف والمتوسط الشدة وتحري الآثار الجانبية له.

طريقة الدراسة

مكان وزمن الدراسة

معايير القبول

حجم العينة ومجموعات الدراسة

كيفية إجراء الدراسة

طريقة الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة.

مكان وزمان الدراسة:

تمت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق, وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة لمدة عام كامل بين عامي 2017-2018.

معايير القبول:

- مرضى العد الخفيف ومتوسط الشدة 2 ، 3 حسب مقياس FDA لشدة العد.
- موافقة المريض بعد الإطلاع على الموافقة المستنيرة.
- عدم استعمال أدوية موضعية أو جهازية لعلاج العد خلال الأشهر الماضية .

وتم الاستبعاد من الدراسة لكل من:

- مرضى العد الثانوي لسبب غدي صماوي، مهني، ميكانيكي...
- الحمل أو الإرضاع.
- أمراض جلدية أخرى بالوجه(حساسية ضيائية).
- تناول أدوية جهازية محسنة ضيائياً.
- حساسية تجاه الدواء.

حجم العينة ومجموعات الدراسة:

- بلغ حجم العينة التي تلقت العلاج (44) مريضاً. وتم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين :
 - **المجموعة الأولى 22 مريض:** المرضى ذوي الرقم الفردي تم علاجهم بالمونتي لوكاست 5 ملغ يومياً بالإضافة إلى محلول كليندامايسين 1% موضعي على الآفات لمدة 3 أشهر.
 - **المجموعة الثانية 22 مريض:** المرضى ذوي الرقم الزوجي تم علاجهم بالدوكسي سايكلين 100 ملغ يومياً بالإضافة إلى محلول كليندامايسين 1% موضعي على الآفات لمدة 3 أشهر.
- وتم تقييم شدة العد والاستجابة للعلاج وحدث أي تأثير جانبي بعد شهر من بدء العلاج وبعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج.

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة:

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه :

عنوان البحث : دراسة فعالية المونتي لوكاست في علاج العد الخفيف والمتوسط الشدة بالمقارنة مع الدوكسي سايكلين

و للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري:

1-فحص سريري للآفات.

2-اجراء تصوير فوتوغرافي للآفات في كل جلسة علاجية.

3-العلاج بأحد الدوائين (مونتي لوكاست أو دوكسي سيكلين) مع محلول كليندامايسين موضعي 1% يستخدم مع كلا الدوائين لمدة 3 أشهر.

4-تقييم الشفاء بعد 3 أشهر من العلاج.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحداً سواي. سيتم أخذ صور فوتوغرافية قبل بدء العلاج ثم مرة خلال كل زيارة وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. ثم سنبدأ بالعلاج والذي سيكون على تكلفتك الشخصية. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

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

لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

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

موافقة الباحث:

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

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

موافقة المشارك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتني. استناداً إلى ذلك وبملاء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة مي مريم جاهزة للإجابة عن أسئلتني إذ يمكنني الاتصال به على الرقم الخليوي 00963943960362 وأنا أدرك تماماً أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشارك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

كيفية إجراء الدراسة:

فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:

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

يتم فرز المريض رقم 1 إلى المجموعة الأولى

ورقم 2 إلى المجموعة الثانية

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

الاستجواب والفحص السريري

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

استمارة المريض:

الرقم التسلسلي:

اسم المريض:	الجنس F / M:	العمر _____ سنة
العمل:	الحالة العائلية:	
عنوان السكن:	رقم الهاتف:	
السوابق المرضية والدوائية:	مدة الشكاية:	

الزيارات	التاريخ	شدة العد	الآثار الجانبية			
			حساسية ضيائية	صداع	ألم بطني	عسر هضم
الزيارة 0	201 / /					
الزيارة 1	201 / /					
الزيارة 2	201 / /					

تحديد شدة العد والتأثيرات الجانبية:

تم تحديد درجة شدة العد عند الدخول بالدراسة , وبعد شهر من بدء العلاج , وبعد 3 أشهر من بدء العلاج, باستخدام مقياس "FDA Global acne grading system" وهو معدل عن مقياس IGA: "Investigator global assessment" وهما المقياسان الأكثر استخداماً.

كما تم تحديد التأثيرات الجانبية في الفترات الزمنية التي تابعنا بها المرضى والتي كانت (الحساسية الضيائية, الصداع, الألم البطني, عسر الهضم)

معايير المقياس مبينة في الجدول:

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

متابعة المرضى:

تم قياس شدة العد عند الدخول في الدراسة وبعد شهر من بدء الدراسة, وبعد ثلاثة أشهر من بدء الدراسة وتم تحري التأثيرات الجانبية عند بدء العلاج وبعد شهر وبعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج. اعتبر العلاج ناجحاً في حال وصلنا لشدة عد 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية فترة العلاج أي في نهاية الشهر الثالث.

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المستخدمة:

اعتمدنا على برنامج الحزمة الإحصائية الحاسوبية (SPSS V24) في الدراسة الإحصائية التحليلية

للبيانات المجموعة في مراحل العلاج والمتابعة لعينة المرضى أفراد عينة البحث، حيث استخدمنا ما يأتي:

1. استخدمنا اختبار كاي مربع (Chi Square) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة المونتيلوكاست

ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث بالنسبة لمتغير جنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين في التأثيرات الجانبية الظاهرة أثناء فترة المعالجة.

2. استخدمنا اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) لدراسة دلالة الفروق

في تبدل شدة المُشعرات المدروسة (الزوائد، الحطاطات، البثرات، العقيدات، شدة العد) بين مراحل المعالجة الثلاث، في كل مجموعة من مجموعتي عينة البحث.

3. استخدمنا اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test) لدراسة دلالة

الفروق بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، في متوسط أعمار المرضى، وكذلك في دراسة الفروق بين المجموعتين في تغييرات المُشعرات المدروسة (الزوائد، الحطاطات، البثرات، العقيدات، شدة العد) في بدء العلاج وبعد شهر وثلاثة أشهر من المعالجة.

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

وقد تم الاعتماد في تقدير الفروقات الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي فإن أي قيمة P-Value) أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يُعتبر الفرق المُشاهد غير هام إحصائياً، في حين أن أي قيمة P-Value) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يُعتبر الفرق المُشاهد هام إحصائياً، وهو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين مجموعتي المرضى المعالجتين بدواءين مختلفين واللّتين تتم مقارنة بياناتهما في مراحل العلاج والمتابعة (أي أنه فرق مهم إحصائياً).

أولاً: وصف العينة:

تكونت عينة البحث من ٤٤ مريض ، تم تقسيمهم إلى مجموعتين متساويتين تكونت كل مجموعة من 22 مريضاً، وقد تم تطبيق المعالجة في المجموعة الأولى من المرضى باستخدام المونتيلوكاست، وتم تطبيق المعالجة في المجموعة الثانية من المرضى باستخدام الدوكسيسيكليين.

وسوف نقوم بدراسة صفات عينة مرضى البحث الحالي من حيث توزيعها حسب طريقة العلاج، والتركيب الجنسي ، ومتوسط الأعمار، ثم ستتم دراسة (الزوائد، الحطاطات، البثرات، العقيدات، شدة العد) لكل مجموعة علاج في بدء العلاج وبعد شهر وبعد ثلاثة أشهر من المعالجة، كما تتم دراسة التأثيرات الجانبية في الفترات الزمنية المدروسة لسير المعالجة.

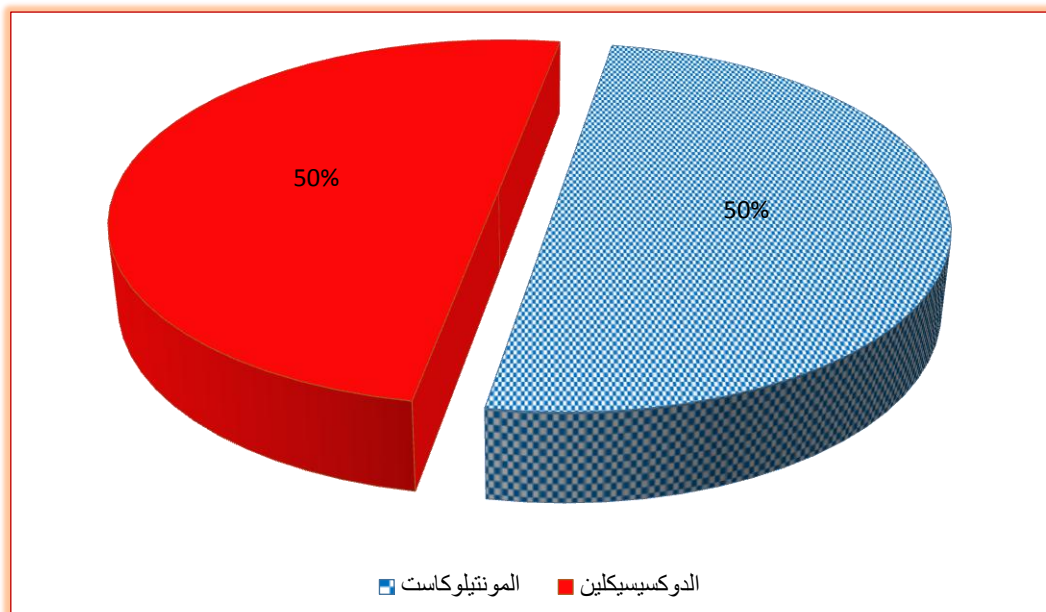
والجدير بالذكر أنه قد انسحب مريض واحد من مجموعة المونتيلوكاست ومريض واحد من مجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة بعد شهر من العلاج ، كما انسحب مريض آخر من كل من مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة بعد شهرين من العلاج.

وكان توزع المرضى في عينة البحث الحالي كما يلي:

1- توزع مرضى عينة البحث وفقاً للدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (1) يبين توزع عينة البحث وفقاً للدواء المستخدم في العلاج

النسبة المئوية	عدد المرضى	الدواء المستخدم في العلاج
50%	22	المونتيلوكاست
50%	22	الدوكسيسيكالين
100%	44	المجموع

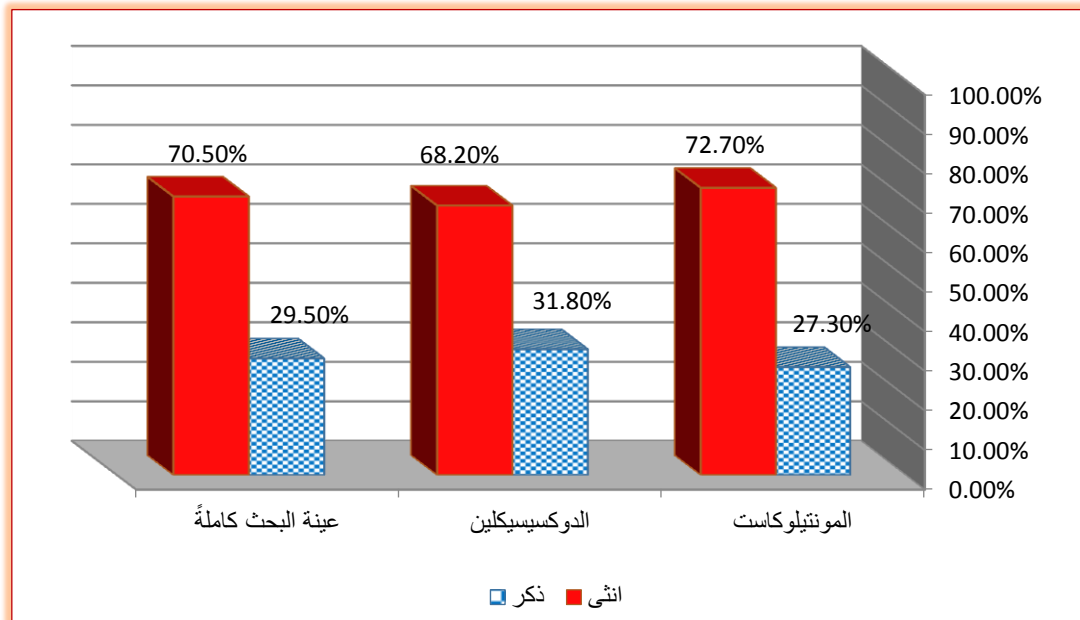


المخطط البياني (1) يبين توزع عينة البحث وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج

2- توزيع مرضى عينة البحث وفقاً لجنس المريض والدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (2) يبين توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض والدواء المستخدم في العلاج

مجموعة الدواء	عدد المرضى			النسبة المئوية	
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى
المونتيلوكاست	6	16	22	27.3%	72.7%
الدوكسيسيكليين	7	15	22	31.8%	68.2%
عينة البحث كاملة	13	31	44	29.5%	70.5%



المخطط البياني (2) يبين توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض والدواء المستخدم في العلاج

• دراسة دلالة الفروق في تكرارات جنس المرضى بين المجموعتين المدروستين في عينة البحث:

للتحقق من وجود فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات جنس المرضى بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث، تم استخدام اختبار كاي مربع (Chi Square)، ونتائج ذلك موضحة في الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة الفروق في تكرارات جنس المرضى بين مجموعتي الدواء المُستخدم في العلاج في عينة البحث

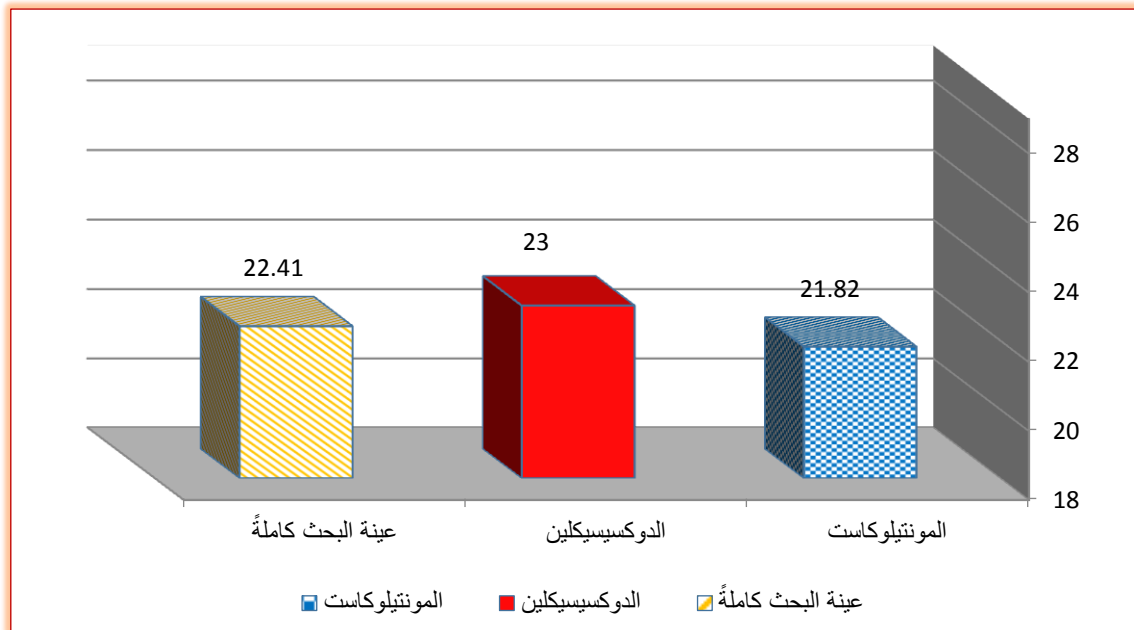
المتغيران المدروسان = جنس المريض × الدواء المُستخدم في العلاج				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة P-value	دلالة الفروق
44	0.109	1	0.741	لا توجد فروق دالة إحصائية

يتضح من خلال النتائج في الجدول رقم (3) أنَّ قيمة اختبار كاي مربع لدراسة الفروق في تكرارات جنس المرضى بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين قد بلغت (0.109) وبلغت قيمة P-value له (0.741) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تكرارات جنس المرضى بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث.

3- توزيع عينة البحث وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المُستخدم في العلاج:

الجدول رقم (4) توزيع عينة البحث وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المُستخدم في العلاج

المتغير المدروس	مجموعة الدواء	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	المونتيلوكاست	22	18	29	21.82	2.889
	الدوكسيسيكليين	22	18	27	23	2.795
	عينة البحث كاملة	44	18	29	22.41	2.872



المخطط البياني (3) يبين توزيع عينة البحث وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج

• دراسة دلالة الفروق في أعمار المرضى بين المجموعتين المدروستين في عينة البحث:

بهدف التحقق من وجود فروق ذات دلالة إحصائية في أعمار المرضى بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، ونتأجه موضحة في الجدول رقم (5).

الجدول رقم (5) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في أعمار المرضيين مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج

المتغير المدروس = عمر المرضى × الدواء المستخدم في العلاج					
قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة P-value	دلالة الفروق
1.379	42	1.182	0.857	0.175	لا توجد فروق دالة احصائياً

يتضح من خلال النتائج في الجدول رقم (5) أنَّ قيمة اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في أعمار المرضى بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث قد بلغت (1.379) وبلغت قيمة P-value له (0.175) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً احصائياً في تكرارات أعمار المرضى حسب مجموعة الدواء المستخدم في العلاج.

ثانياً: دراسة النتائج العلاجية:

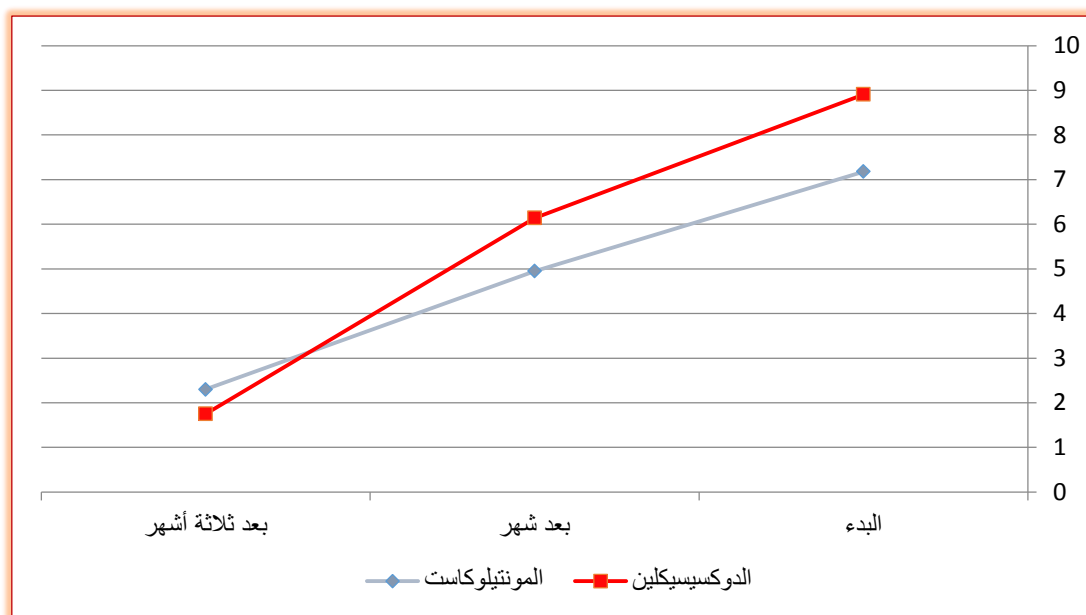
قمنا بقياس شدة العد الخفيف والمتوسط لدى كل مريض من مجموعتي المونتيلوكاست والدوكسيسيكليين، وذلك عند التشخيص في بدء المعالجة، وفي زيارة المرضى الثانية إلى المشفى بعد شهر، وفي زيارة المرضى الثالثة إلى المشفى بعد ثلاثة أشهر، وذلك بهدف التحقق من مدى فعالية كل دواء في تخفيف شدة العد الخفيف والمتوسط لدى المرضى المعالجين بالمونتيلوكاست والمرضى المعالجين بالدوكسيسيكليين.

وفيما يلي نوضح نتائج تبدل شدة العد الخفيف والمتوسط في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة في المُشعرات المدروسة.

1. نتائج تبدل شدة الزوائد في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (6) متوسط تبدل عدد الزوائد في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

مجموعة الدواء	البدء	بعد شهر	بعد ثلاثة أشهر
المونتيلوكاست	7.18	4.95	2.30
الدوكسيسيكليين	8.91	6.14	1.75



المخطط البياني رقم (4) يُبين تبدل متوسط عدد الزؤانات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تبدل شدة الزؤانات:

من أجل التحقق من وجود فروقٍ دالةٍ احصائياً في تبدل شدة الزؤانات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلاكاست والدوكسي سيكلين، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (7).

الجدول رقم (7) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تبدل شدة الزؤانات بين فترات متابعة العلاج

المتغير المدروس = تبدل شدة الزؤانات						مجموعة الدواء
دلالة الفروق	قيمة P-Value	الفرق بين المتوسطين	درجات الحرية	قيمة t المحسوبة	الفترة الزمنية المقارنتان	
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	2.381	20	4.437	البداية - بعد شهر	المونتيلاكاست
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	2.9	19	4.650	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	
توجد فروق دالة احصائياً	0.003	3.048	20	3.383	البداية - بعد شهر	الدوكسي سيكلين
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	4.55	19	5.408	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	

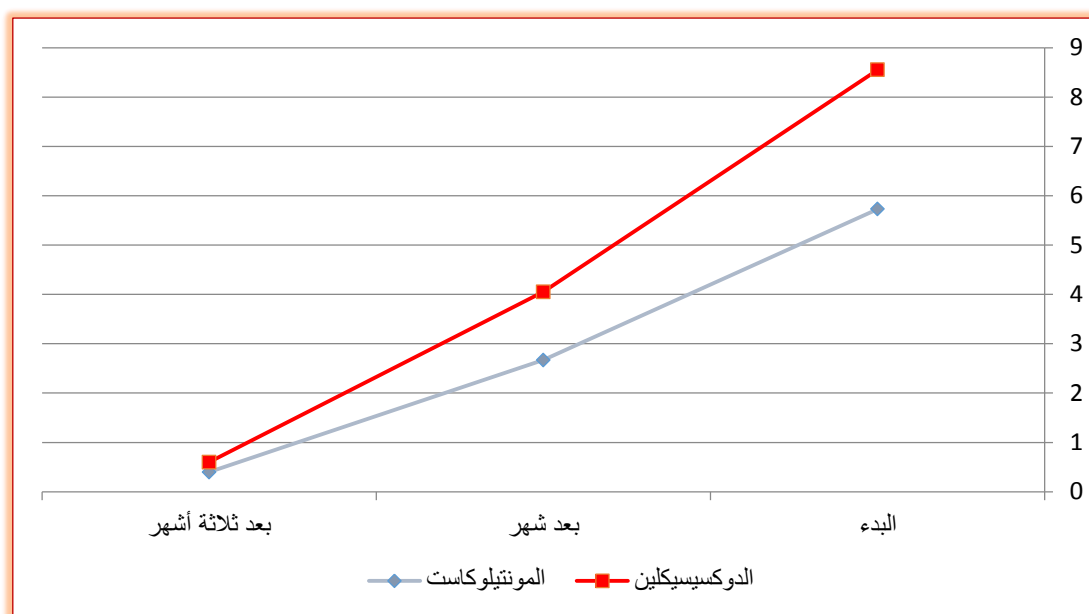
يُلاحظ من خلال الجدول رقم (7) النتائج الآتية:

- 1- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة الزؤانات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.000)، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة الزؤانات نتيجة المعالجة بالمونتيلوكاست، حيث يتبين انخفاض شدة الزؤانات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية المونتيلوكاست في معالجة الزؤانات وتخفيف شدتها.
- 2- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة الزؤانات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة الدوكسيسيكليين بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.003 / 0.000) على التوالي، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة الزؤانات نتيجة المعالجة بالدوكسيسيكليين، حيث يتبين انخفاض شدة الزؤانات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية الدوكسيسيكليين في معالجة الزؤانات وتخفيف شدتها.

2. نتائج تبدل شدة الحطاطات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (8) متوسط تبدل شدة الحطاطات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

مجموعة الدواء	البدء	بعد شهر	بعد ثلاثة أشهر
المونتيلوكاست	5.73	2.67	0.40
الدوكسيسيكليين	8.55	4.05	0.60



المخطط البياني رقم (5) يُبين تبدل متوسط عدد الحطاطات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تبدل شدة الحطاطات:

من أجل التحقق من وجود فروقٍ دالةٍ احصائياً في تبدل شدة الحطاطات نتيجة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونيتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (9).

الجدول رقم (9) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تبدل شدة الحطاطات بين فترات متابعة العلاج

المتغير المدروس = تبدل شدة الحطاطات						مجموعة الدواء
دلالة الفروق	قيمة P-Value	الفرق بين المتوسطين	درجات الحرية	قيمة t المحسوبة	الفترة الزمنية المقارنتان	
توجد فروق دالة احصائياً	0.001	2.857	20	3.979	البدء - بعد شهر	المونيتيلوكاست
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	2.2	19	8.223	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	3.952	20	5.134	البدء - بعد شهر	الدوكسيسيكليين
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	3.450	19	8.476	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	

ينتضح من قراءة الجدول رقم (9) النتائج الآتية:

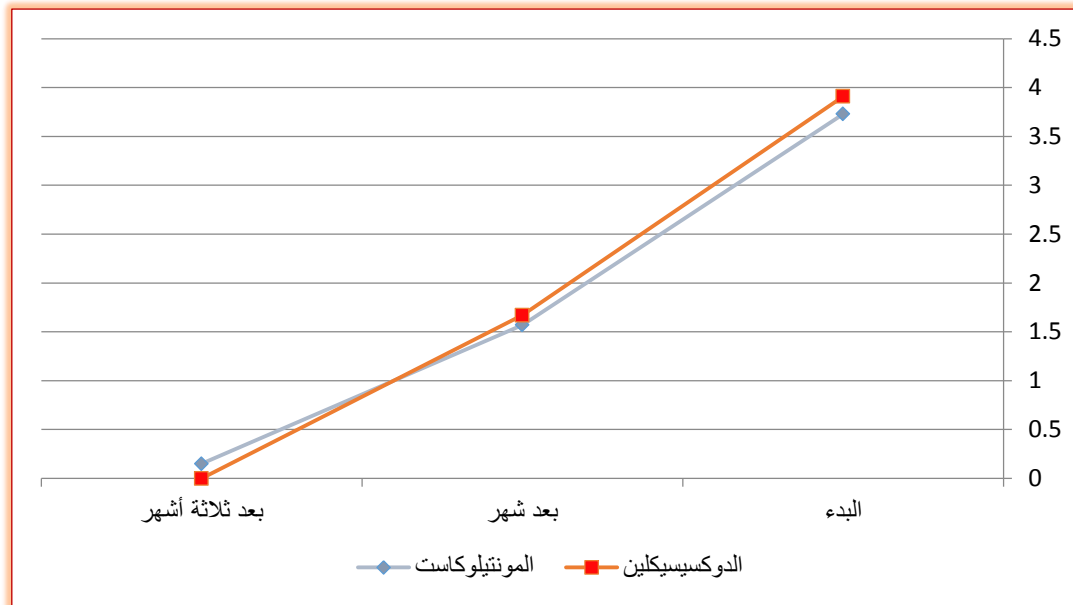
1- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة الحطاطات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.001 / 0.000) على التوالي، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة الحطاطات نتيجة المعالجة بالمونتيلوكاست، حيث يتبين انخفاض شدة الحطاطات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية المونتيلوكاست في معالجة الحطاطات وتخفيف شدتها.

2- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة الحطاطات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة الدوكسيسيكليين بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.000)، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة الحطاطات نتيجة المعالجة بالدوكسيسيكليين، حيث يتبين انخفاض شدة الحطاطات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية الدوكسيسيكليين في معالجة الحطاطات وتخفيف شدتها.

3. نتائج تبدل شدة البثرات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (10) متوسط تبدل شدة البثرات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

مجموعة الدواء	البدء	بعد شهر	بعد ثلاثة أشهر
المونتيلوكاست	3.73	1.57	0.15
الدوكسيسيكليين	3.91	1.67	0



المخطط البياني رقم (6) يُبين تبدل متوسط عدد البثرات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

- دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تبدل شدة البثرات:

من أجل التحقق من وجود فروقٍ دالةٍ احصائياً في تبدل شدة البثرات نتيجة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونثيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (11).

الجدول رقم (11) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تبدل شدة البثرات بين فترات متابعة العلاج

المتغير المدروس = تبدل شدة البثرات						مجموعة الدواء
دلالة الفروق	قيمة P-Value	الفرق بين المتوسطين	درجات الحرية	قيمة t المحسوبة	الفترة الزمنية المقارنتان	
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	1.857	20	4.240	البدء - بعد شهر	المونثيلوكاست
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	1.450	19	5.253	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	2.238	20	6.777	البدء - بعد شهر	الدوكسيسيكليين
توجد فروق دالة احصائياً	0.000	1.750	19	4.489	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	

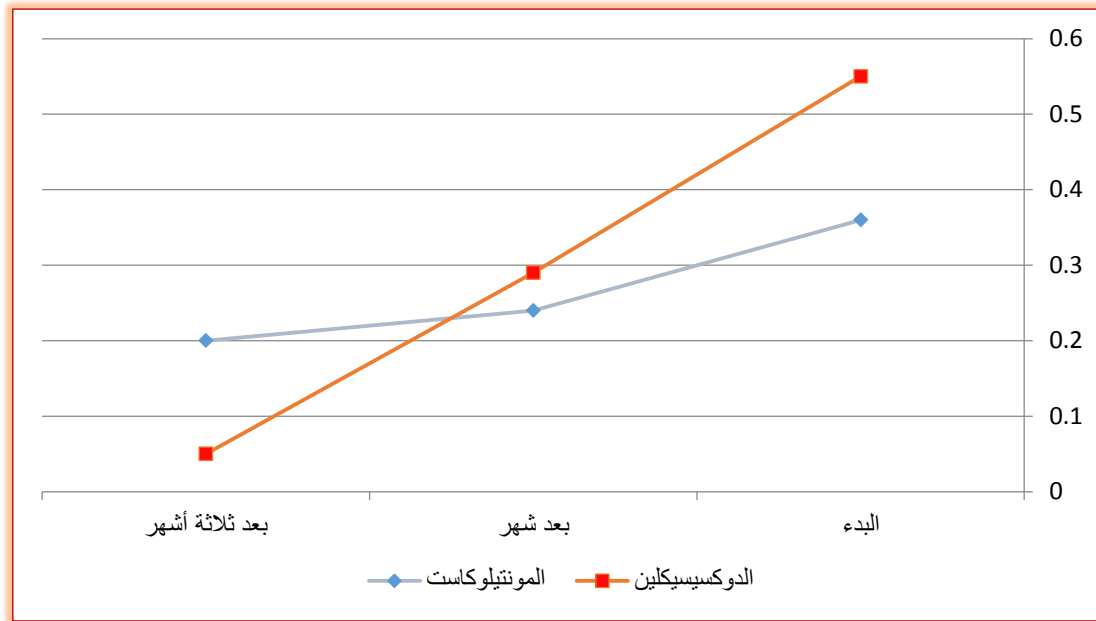
يتضح من خلال الجدول رقم (11) النتائج الآتية:

- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة البثرات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.000) ، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة البثرات نتيجة المعالجة بالمونتيلوكاست، حيث يتبين انخفاض شدة البثرات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية المونتيلوكاست في معالجة البثرات وتخفيف شدتها.
- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة البثرات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة الدوكسيسيكليين بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.000) ، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة البثرات نتيجة المعالجة بالدوكسيسيكليين، حيث يتبين انخفاض شدة البثرات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية الدوكسيسيكليين في معالجة البثرات وتخفيف شدتها.

4. نتائج تبدل شدة العقيدات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (12) متوسط تبدل شدة العقيدات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

مجموعة الدواء	البدء	بعد شهر	بعد ثلاثة أشهر
المونتيلوكاست	0.36	0.24	0.20
الدوكسيسيكليين	0.55	0.29	0.05



المخطط البياني رقم (7) يُبين تبدل متوسط عدد العفيدات في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تبدل شدة العفيدات:

من أجل التحقق من وجود فروقٍ دالةٍ احصائياً في تبدل شدة العفيدات نتيجة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (13).

الجدول رقم (13) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تبدل شدة العفيدات بين فترات متابعة العلاج

المتغير المدروس = تبدل شدة العفيدات						مجموعة الدواء
دلالة الفروق	قيمة P-Value	الفرق بين المتوسطين	درجات الحرية	قيمة t المحسوبة	الفترة الزمنية المقارنتان	
لا توجد فروق دالة	0.162	0.095	20	1.451	البداية - بعد شهر	المونتيلوكاست
لا توجد فروق دالة	0.748	0.050	19	0.326	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	
<u>توجد فروق دالة احصائياً</u>	0.010	0.286	20	2.828	البداية - بعد شهر	الدوكسيسيكليين
<u>توجد فروق دالة احصائياً</u>	0.021	0.250	19	2.517	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	

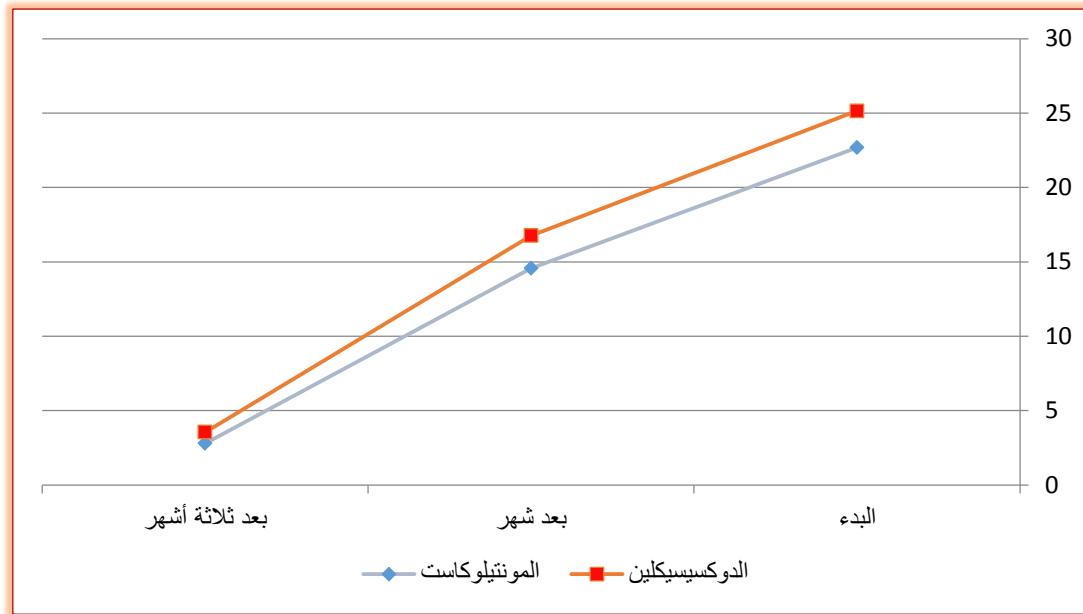
يُلاحظ من خلال الجدول رقم (13) ما يأتي:

- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة العقيدات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.162 / 0.748) على التوالي، وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة العقيدات نتيجة المعالجة بالمونتيلوكاست، حيث يتبين انخفاض شدة العقيدات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، ولكن لم يكن انخفاض شدة العقيدات بالقدر الكافي للإظهار فروق دالة إحصائياً بين مراحل العلاج بالمونتيلوكاست.
- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل شدة العقيدات نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة الدوكسيسيكليين بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.010 / 0.021) على التوالي، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل شدة العقيدات نتيجة المعالجة بالدوكسيسيكليين، حيث يتبين انخفاض شدة العقيدات بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية الدوكسيسيكليين في معالجة العقيدات وتخفيف شدتها.

5. نتائج تبدل شدة العد في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (14) متوسط تبدل مشعر شدة العد في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

مجموعة الدواء	البدء	بعد شهر	بعد ثلاثة أشهر
المونتيلوكاست	22.68	14.57	2.80
الدوكسيسيكليين	25.14	16.76	3.55



المخطط البياني رقم (8) يُبين تبدل متوسط مشعر شدة العد في مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج خلال فترة المعالجة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تبدل مشعر شدة العد:

من أجل التحقق من وجود فروقٍ دالةٍ إحصائيةٍ في تبدل مشعر شدة العد نتيجة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المترابطة (Paired Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (15).

الجدول رقم (15) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في تبدل مشعر شدة العد بين فترات متابعة العلاج

المتغير المدروس = تبدل مشعر شدة العد						مجموعة الدواء
دلالة الفروق	قيمة P-Value	الفرق بين المتوسطين	درجات الحرية	قيمة t المحسوبة	الفترة الزمنية المقارنتان	
توجد فروق دالة إحصائية	0.000	7.762	20	8.272	البداية - بعد شهر	المونتيلوكاست
توجد فروق دالة إحصائية	0.000	12	19	10.677	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	
توجد فروق دالة إحصائية	0.000	8.619	20	7.972	البداية - بعد شهر	الدوكسيسيكليين
توجد فروق دالة إحصائية	0.000	13.850	19	14.025	بعد شهر - بعد ثلاثة أشهر	

يتبين من خلال قراءة الجدول رقم (15) النتائج الآتية:

- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل مشعر شدة العد نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة المونتيلوكاست بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.000)، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل مشعر شدة العد نتيجة المعالجة بالمونتيلوكاست، حيث يتبين انخفاض مشعر شدة العد بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية المونتيلوكاست في معالجة شدة العد وتخفيف شدته.
- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المترابطة لدراسة الفروق في تبدل مشعر شدة العد نتيجة طريقة المعالجة المتبعة في مجموعة الدوكسيسيكليين بين مرحلة البدء ومرحلة بعد شهر، وبين مرحلة بعد شهر ومرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.000)، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في تبدل مشعر شدة العد نتيجة المعالجة بالدوكسيسيكليين، حيث يتبين انخفاض مشعر شدة العد بعد شهر من المعالجة وكذلك بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، مما يؤكد فاعلية الدوكسيسيكليين في معالجة شدة العد وتخفيف شدته.

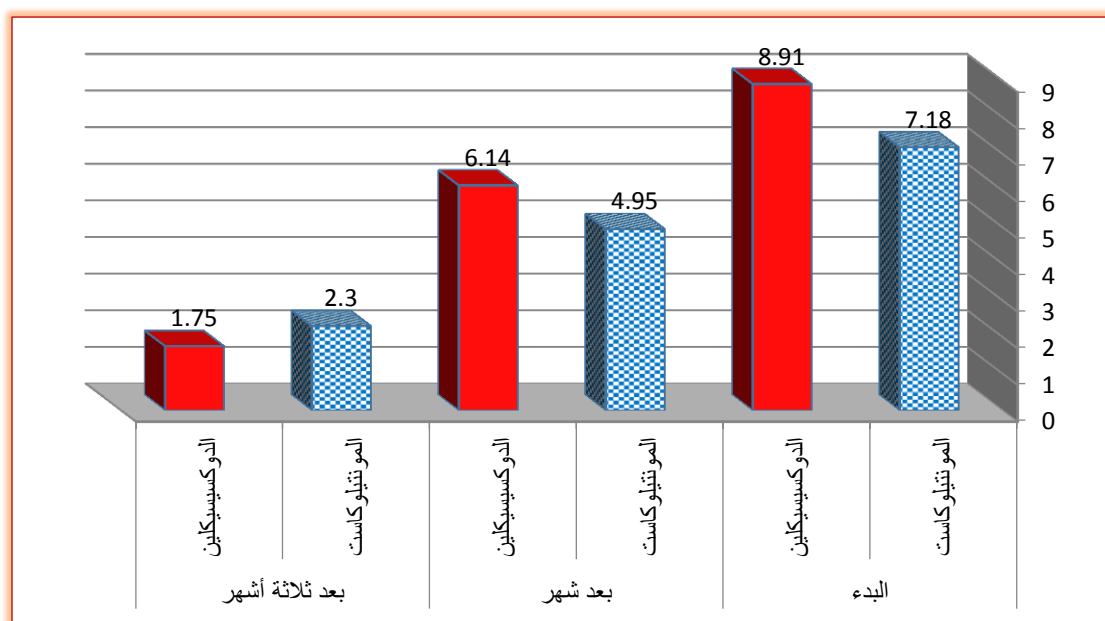
ثالثاً: نتائج دراسة الفعالية العلاجية:

1. دراسة الفعالية العلاجية في تغيير شدة الزوائد حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

- المتوسطات الحسابية بالنسبة للزوائد وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (16) الإحصاءات الوصفية بالنسبة للزؤانات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الزؤانات	البدء	المونتيلوكاست	22	7.18	5.687
		الدوكسيسيكليين	22	8.91	6.711
	بعد شهر	المونتيلوكاست	21	4.95	4.092
		الدوكسيسيكليين	21	6.14	4.704
	بعد ثلاثة أشهر	المونتيلوكاست	20	2.30	2.080
		الدوكسيسيكليين	20	1.75	1.916



المخطط البياني (9) يبين الفروق بين متوسطات عدد الزؤانات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في الزؤانات وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

من أجل التحقق من وجود فروق في متوسط عدد الزؤانات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين وفقاً للفترة الزمنية المدروسة، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (17).

الجدول رقم (17) نتائج اختبارات ستودنت لدراسة الفروق في متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج

المتغير المدروس = شدة الزؤانات					
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق
البداء	0.921	42	1.727	0.362	لا توجد فروق دالة
بعد شهر	0.875	40	1.190	0.387	لا توجد فروق دالة
بعد ثلاثة أشهر	0.870	38	0.550	0.390	لا توجد فروق دالة

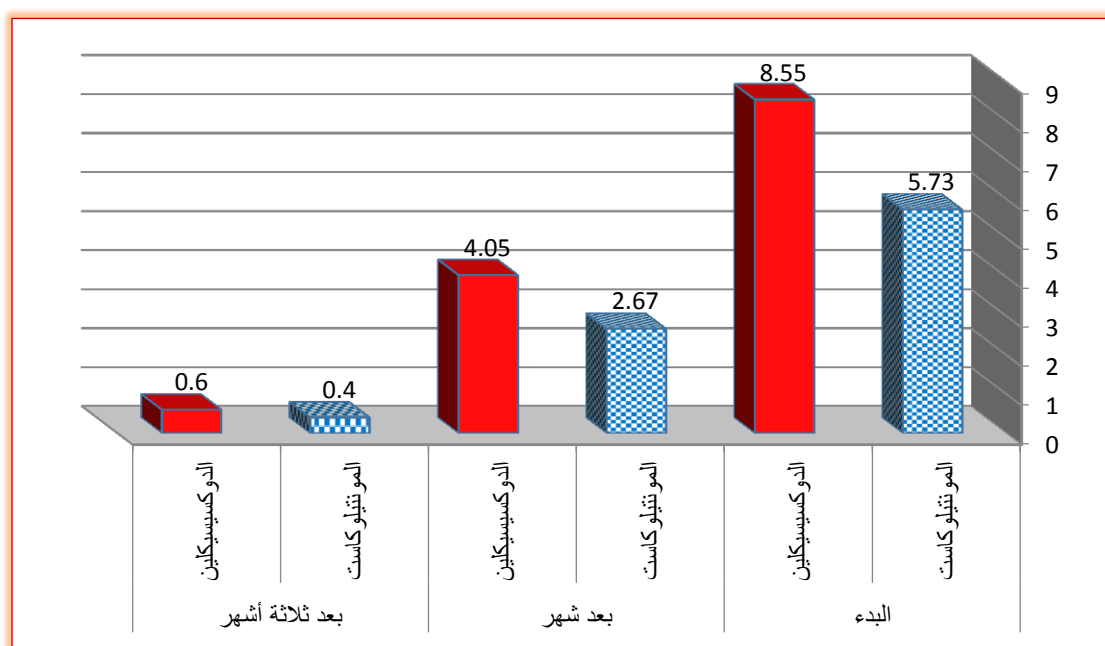
يتبين من خلال النتائج في الجدول رقم (17) أن جميع قيم P-Value لاختبارات ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد الزؤانات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة في مرحلة البدء وبعد شهر وبعد ثلاثة أشهر كانت أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط عدد الزؤانات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في هذه الفترات الزمنية الثلاث لمتابعة العلاج.

2. دراسة الفعالية العلاجية في تغيير شدة الحطاطات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

- المتوسطات الحسابية بالنسبة للحطاطات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (18) الإحصاءات الوصفية بالنسبة للحطاطات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية

المتغير المدروس = شدة الحطاطات					
المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الحطاطات	البداء	المونتيلوكاست	22	5.73	3.807
		الدوكسيسيكليين	22	8.55	5.217
	بعد شهر	المونتيلوكاست	21	2.67	1.238
		الدوكسيسيكليين	21	4.05	1.884
	بعد ثلاثة أشهر	المونتيلوكاست	20	0.40	0.681
		الدوكسيسيكليين	20	0.60	0.754



المخطط البياني (10) يبين الفروق بين متوسطات عدد الحطاطات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في الحطاطات وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

من أجل التحقق من وجود فروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكلين وفقاً للفترة الزمنية المدروسة، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (19).

الجدول رقم (19) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج

المتغير المدروس = شدة الحطاطات					
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق
البداية	2.047	42	2.818	0.047	توجد فروق دالة
بعد شهر	2.807	40	1.381	0.008	توجد فروق دالة
بعد ثلاثة أشهر	0.881	38	0.2	0.384	لا توجد فروق دالة

يتضح من خلال الجدول رقم (19) النتائج الآتية:

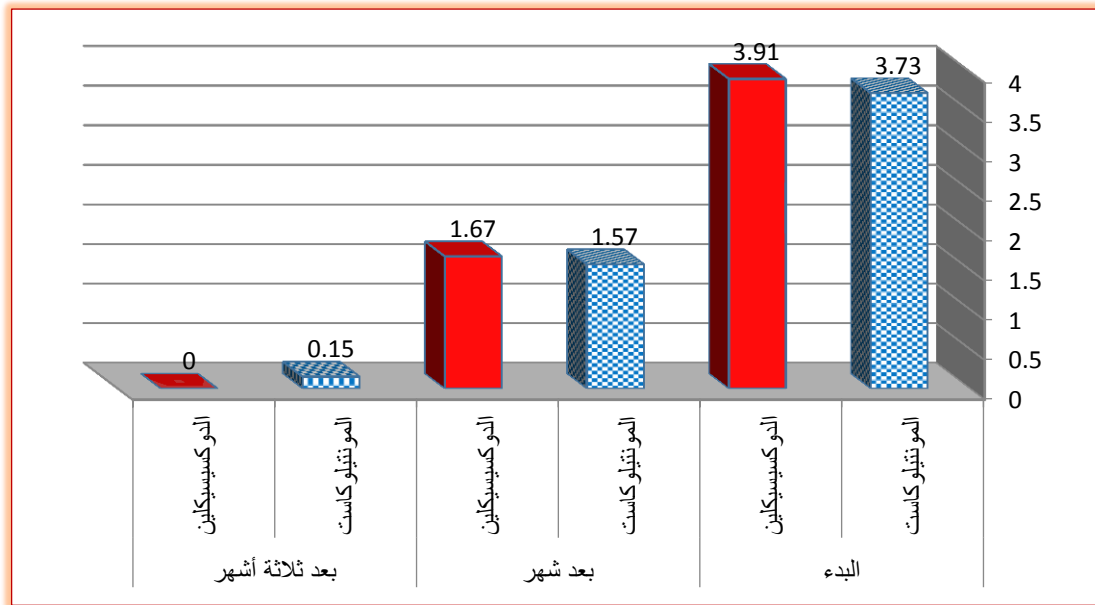
- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة في مرحلة البدء و مرحلة بعد شهر (0.047/ 0.008) على التوالي، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط شدة الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين ، وهذا الفرق الدال إحصائياً لصالح عينة مرضى مجموعة المونتيلوكاست .
- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة في مرحلة بعد ثلاثة أشهر (0.384) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط شدة الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين بعد ثلاثة أشهر من العلاج.

3-دراسة الفعالية العلاجية في تغيير شدة البثرات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

- المتوسطات الحسابية بالنسبة للبثرات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (20) الإحصاءات الوصفية بالنسبة للبثرات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
البثرات	البدء	المونتيلوكاست	22	3.73	2.781
		الدوكسيسيكليين	22	3.91	2.810
	بعد شهر	المونتيلوكاست	21	1.57	1.399
		الدوكسيسيكليين	21	1.67	1.742
	بعد ثلاثة أشهر	المونتيلوكاست	20	0.15	0.489
		الدوكسيسيكليين	20	0	0



المخطط البياني (11) يبين الفروق بين متوسطات عدد البثرات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في البثرات وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

بهدف التحقق من وجود فروق في متوسط عدد البثرات بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيبيكلين وفقاً للفترة الزمنية المدروسة، قامنا باستخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (21).

الجدول رقم (21) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسط عدد البثرات بين مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج

المتغير المدروس = شدة البثرات					
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق
البدء	0.216	42	0.182	0.830	لا توجد فروق دالة
بعد شهر	0.195	40	0.095	0.846	لا توجد فروق دالة
بعد ثلاثة أشهر	1.371	38	0.150	0.178	لا توجد فروق دالة

يتضح لنا من خلال قراءة النتائج في الجدول رقم (21) أنَّ جميع قيم P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد البثرات بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيبيكلين في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة في مرحلة البدء وبعد شهر وبعد ثلاثة أشهر

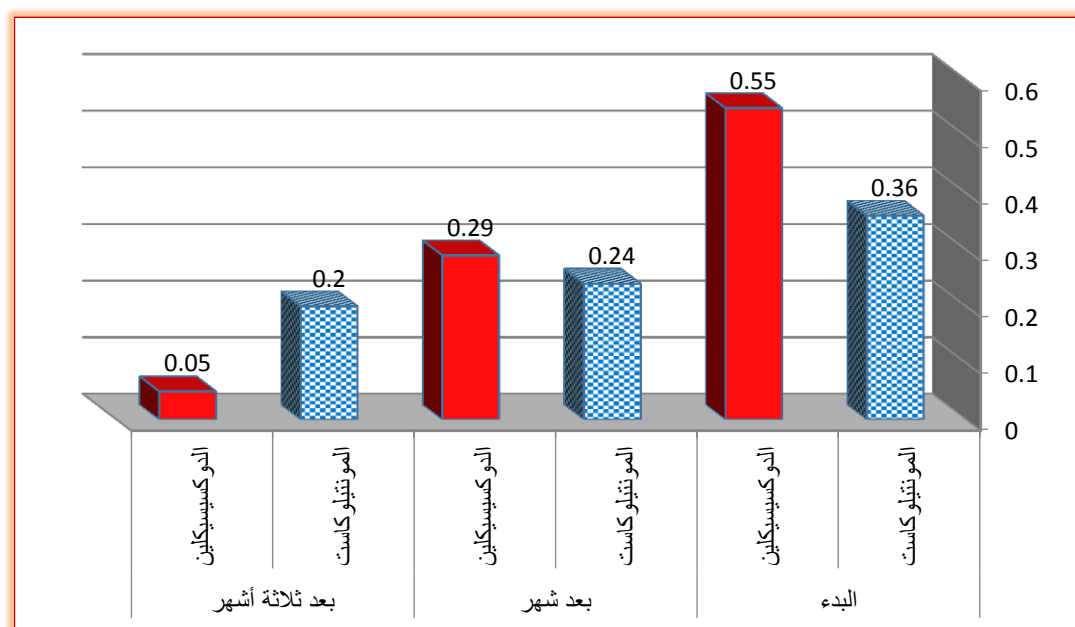
كانت أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط عدد البثرات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في الفترات الزمنية الثلاث لمتابعة العلاج.

4- دراسة الفعالية العلاجية في تغيير شدة العقيدات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

- المتوسطات الحسابية بالنسبة للعقيدات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (22) الإحصاءات الوصفية بالنسبة للعقيدات حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
العقيدات	البدء	المونتيلوكاست	22	0.36	0.492
		الدوكسيسيكليين	22	0.55	0.510
	بعد شهر	المونتيلوكاست	21	0.24	0.436
		الدوكسيسيكليين	21	0.29	0.463
	بعد ثلاثة أشهر	المونتيلوكاست	20	0.20	0.523
		الدوكسيسيكليين	20	0.05	0.224



المخطط البياني (12) يبين الفروق بين متوسطات عدد العقيدات وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في العقيدات وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

من أجل التحقق من وجود فروق في متوسط عدد العقيدات بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين وفقاً للفترة الزمنية المدروسة، قامت الباحثة باستخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (23).

الجدول رقم (23) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسط عدد العقيدات بين مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج

المتغير المدروس = شدة العقيدات					
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق
البدء	1.203	42	0.182	0.236	لا توجد فروق دالة
بعد شهر	0.343	40	0.048	0.733	لا توجد فروق دالة
بعد ثلاثة أشهر	1.179	38	0.150	0.246	لا توجد فروق دالة

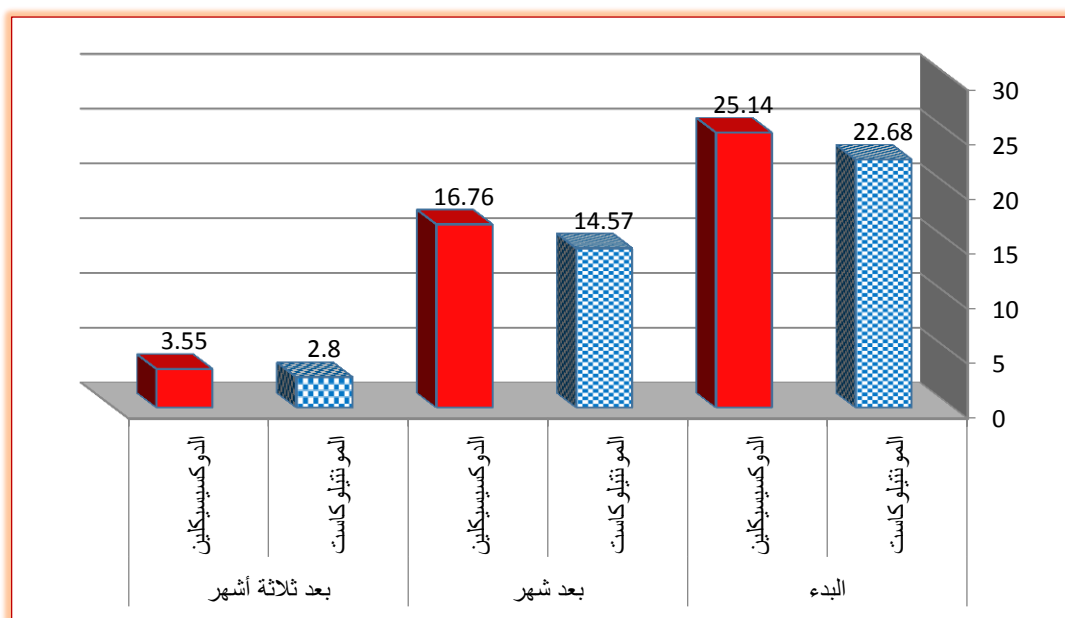
يتبين من خلال النتائج الموضحة في الجدول رقم (23) أن جميع قيم P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد العقيدات بين مرضى مجموعة المونتيلاكاست ومرضى مجموعة الدوكسيسيكليين وفقاً للفترة الزمنية المدروسة في مرحلة البدء وبعد شهر وبعد ثلاثة أشهر كانت أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط عدد العقيدات بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في الفترات الزمنية الثلاث لمتابعة العلاج.

5- دراسة الفعالية العلاجية في تغيير شدة العد حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

• المتوسطات الحسابية لمشعر شدة العد وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (24) الإحصاءات الوصفية لمشعر شدة العد حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مشعر شدة العد	البدء	المونتيلاكاست	22	22.68	5.842
		الدوكسيسيكليين	22	25.14	4.892
	بعد شهر	المونتيلاكاست	21	14.57	6.867
		الدوكسيسيكليين	21	16.76	5.449
	بعد ثلاثة أشهر	المونتيلاكاست	20	2.80	3.651
		الدوكسيسيكليين	20	3.55	3.220



المخطط البياني (13) يبين الفروق بين متوسطات مشعر شدة العد وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج والفترة الزمنية المدروسة

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تغير شدة العد وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

من أجل التحقق من وجود فروقٍ دالةٍ إحصائيةٍ في متوسط مشعر شدة العد بين مجموعة المونتيلاكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين وفقاً للفترة الزمنية المدروسة، قمنا باستخدام اختبار ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (25).

الجدول رقم (25) نتائج اختبارات ستودنت لدراسة الفروق في متوسط مشعر شدة العد بين مجموعتي الدواء المستخدم في العلاج

المتغير المدروس = مشعر شدة العد					
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق
البداية	1.511	42	2.455	0.138	لا توجد فروق دالة
بعد شهر	1.145	40	2.190	0.259	لا توجد فروق دالة
بعد ثلاثة أشهر	0.689	38	0.750	0.495	لا توجد فروق دالة

يتضح لنا من خلال قراءة النتائج الموضحة في الجدول رقم (25) أن جميع قيم P-Value لاختبارات ستودنت لدراسة الفروق في متوسط مشعر شدة العد بين مرضى مجموعة المونتيلوكاست ومرضى مجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة البدء وبعد شهر وبعد ثلاثة أشهر كانت أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط مشعر شدة العد بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في الفترات الزمنية الثلاث لمتابعة العلاج.

رابعاً: نتائج دراسة الفروق في ال(الزوائد, الحطاطات, البثرات, العقيدات, شدة العد) في

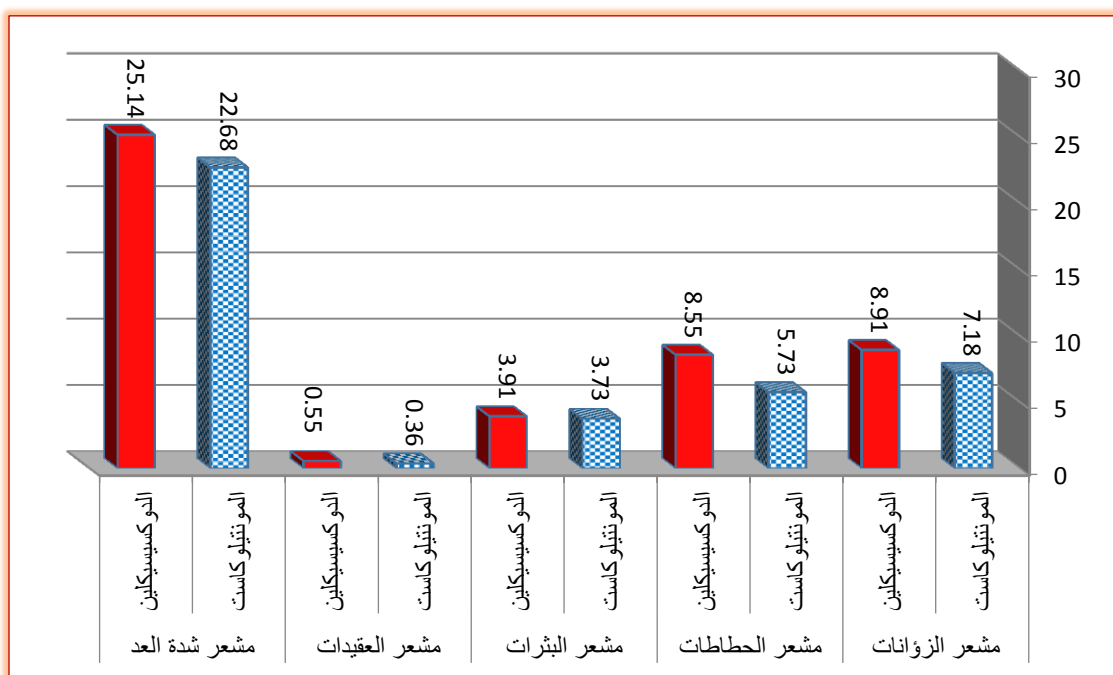
مرحلتى بداية ونهاية العلاج:

أ-دراسة الفروق في بداية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم:

- المتوسطات الحسابية في بداية العلاج وفقاً لنوع الدواء المستخدم:

الجدول رقم (26) الإحصاءات الوصفية في بداية العلاج وفقاً لنوع الدواء المستخدم

المتغير المدروس		مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الفروق في بداية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم	الزوائد	المونتيلوكاست	22	7.18	5.687
		الدوكسيسيكليين	22	8.91	6.711
	الحطاطات	المونتيلوكاست	22	5.73	3.807
		الدوكسيسيكليين	22	8.55	5.217
	البثرات	المونتيلوكاست	22	3.73	2.781
		الدوكسيسيكليين	22	3.91	2.810
	العقيدات	المونتيلوكاست	22	0.36	0.492
		الدوكسيسيكليين	22	0.55	0.510
	مشعر شدة العد	المونتيلوكاست	22	22.68	5.842
		الدوكسيسيكليين	22	25.14	4.892



المخطط البياني (14) يبين الفروق في بداية العلاج وفقاً لنوع الدواء المستخدم

- دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في بداية العلاج:

من أجل التحقق من وجود فروق في متوسط عدد الزؤانات , الحطاطات, البثرات , العقيدات, شدة العد بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في بداية المعالجة، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (27).

الجدول رقم (27) نتائج اختبار ت ستودنت في بداية العلاج بين مجموعتي الدواء المستخدم

المتغير المدروس = الفروق في بداية العلاج بين مجموعتي الدواء المستخدم					
قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق	
0.921	42	1.727	0.362	لا توجد فروق دالة	الزؤانات
2.047	42	2.818	0.047	توجد فروق دالة	الحطاطات
0.216	42	0.182	0.830	لا توجد فروق دالة	البثرات
1.203	42	0.182	0.236	لا توجد فروق دالة	العقيدات
1.511	42	2.455	0.138	لا توجد فروق دالة	مشعر شدة العد

يتبين من الجدول رقم (27) النتائج الآتية:

1- بلغت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة البدء (0.047) ، وهي أصغر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط شدة الحطاطات بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين ، وهذا الفرق الدال إحصائياً لصالح عينة مرضى مجموعة المونتيلوكاست .

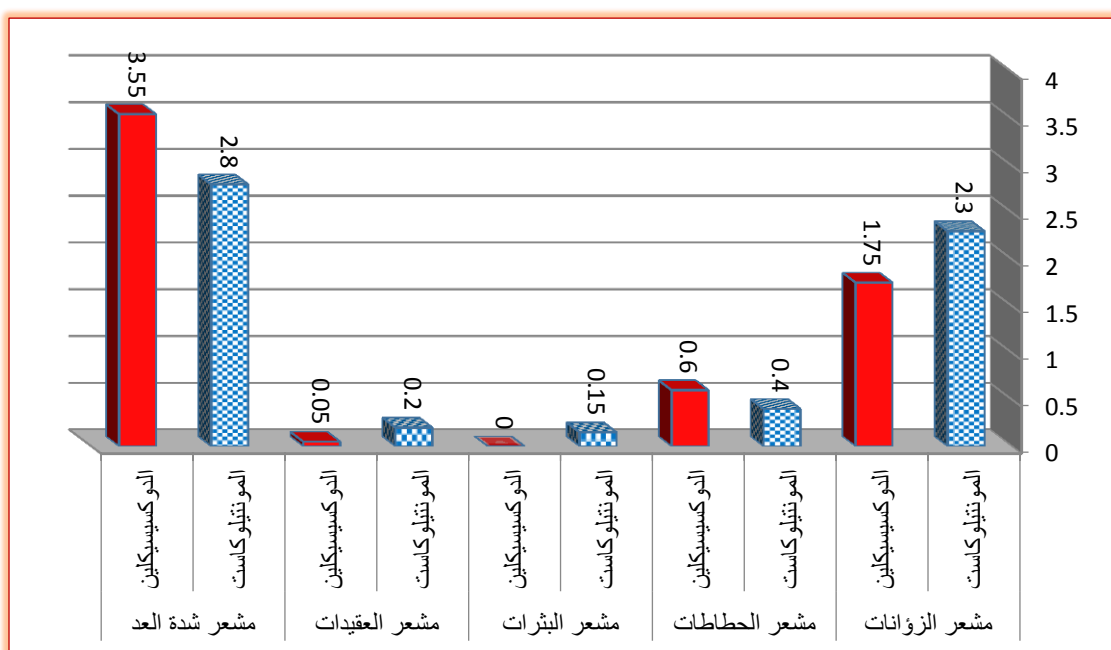
2- كانت قيمة P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط أعداد الزؤانات والبثرات والعقيدات وشدة العد بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة البدء جميعها أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط شدة المتغيرات الأربع المذكورة بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة بداية العلاج.

ب - دراسة الفروق في نهاية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم:

- المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة بعد ثلاثة أشهر وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج:

الجدول رقم (28) الإحصاءات الوصفية للمتغيرات المدروسة في نهاية العلاج وفقاً لنوع الدواء المستخدم

المتغير المدروس		مجموعة الدواء	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
الفروق بعد ثلاثة أشهر من العلاج حسب نوع الدواء المستخدم	الزوائد	المونتيلوكاست	20	2.30	2.080
		الدوكسيسيكليين	20	1.75	1.916
	الحطاطات	المونتيلوكاست	20	0.40	0.681
		الدوكسيسيكليين	20	0.60	0.754
	البثرات	المونتيلوكاست	20	0.15	0.489
		الدوكسيسيكليين	20	0	0
	العقيدات	المونتيلوكاست	20	0.20	0.523
		الدوكسيسيكليين	20	0.05	0.224
	مشعر شدة العد	المونتيلوكاست	20	2.80	3.651
		الدوكسيسيكليين	20	3.55	3.220



المخطط البياني (15) يبين الفروق في نهاية العلاج وفقاً لنوع الدواء المستخدم

- دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في نهاية العلاج:

من أجل التحقق من وجود فروق بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين بعد ثلاثة أشهر من المعالجة، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (29).

الجدول رقم (29) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق بعد ثلاثة أشهر من العلاج بين مجموعتي الدواء المستخدم

المتغير المدروس = الفروق في نهاية العلاج بين مجموعتي الدواء المستخدم					
قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق	
0.870	38	0.55	0.390	لا توجد فروق دالة	الزوائد
0.881	38	0.2	0.384	لا توجد فروق دالة	الحطاطات
1.371	38	0.15	0.178	لا توجد فروق دالة	البثرات
1.179	38	0.15	0.246	لا توجد فروق دالة	العقيدات
0.689	38	0.75	0.495	لا توجد فروق دالة	مشعر شدة العد

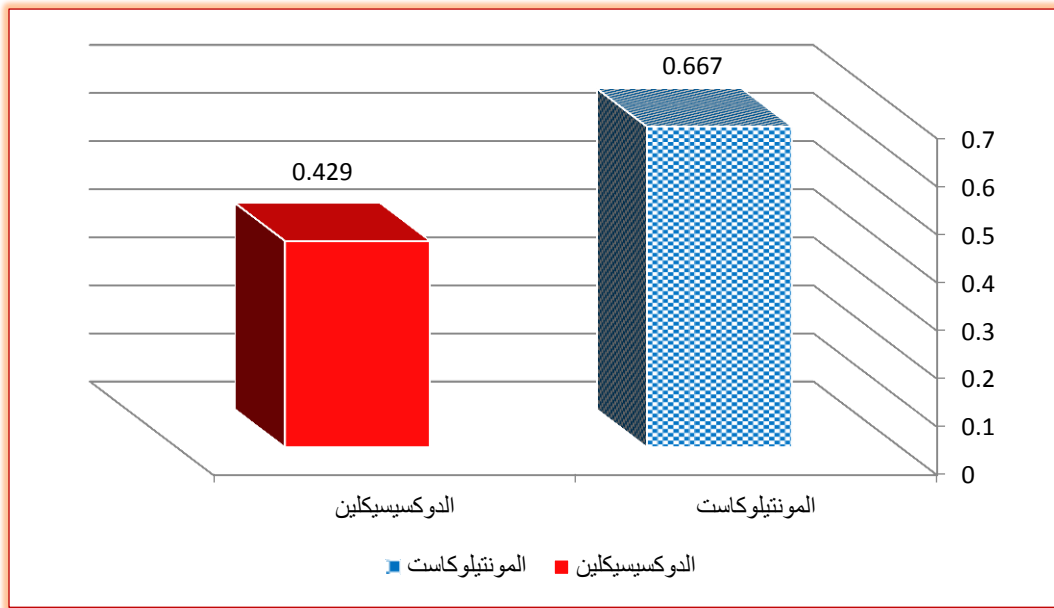
يتضح من خلال النتائج في الجدول رقم (29) أن قيم P-Value لاختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط عدد المتغيرات الخمسة المدروسة بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة بعد ثلاثة أشهر من العلاج كانت جميعها أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين بعد ثلاثة أشهر من العلاج.

خامساً: دراسة نجاح العلاج في نهاية فترة الدراسة:

قمنا بإحصاء عدد المرضى الذين كانت درجة شدة العد لديهم (0 أو 1) بعد ثلاثة أشهر من العلاج في كل من مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، وذلك للتعرف على عدد المرضى الذين كان العلاج لديهم ناجحاً بعد ثلاثة أشهر أي بعد انتهاء العلاج، ونتائج ذلك موضحة في الجدول التالي:

الجدول رقم (30) الإحصاءات الوصفية لمشعر شدة العد في نهاية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم

المتغير المدروس	مجموعة الدواء	عدد المرضى	النسبة المئوية للمرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
شدة العد	المونتيلوكاست	12	60%	0.667	0.492
	الدوكسيسيكليين	7	35%	0.429	0.535



المخطط البياني (16) يبين الفروق بين متوسطات مشعر شدة العد في نهاية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم

• دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في شدة العد في نهاية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم:

يتضح من خلال النتائج في الجدول رقم (30) أنه بلغ عدد مرضى مجموعة المونتيلوكاست الذين كانت درجة شدة العد لديهم (0 أو 1) بعد ثلاثة أشهر من العلاج (12) مريضاً، بنسبة مئوية قدرها (60%)

من مجموع مرضى المجموعة في نهاية العلاج، بالمقابل بلغ عدد مرضى مجموعة الدوكسيسيكليين الذين الذين كانت درجة شدة العد لديهم (0 أو 1) بعد ثلاثة أشهر من العلاج (7) مرضى، بنسبة مئوية قدرها (35%) من مجموع مرضى المجموعة في نهاية العلاج.

ومن أجل التحقق من وجود فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط شدة العد بعد ثلاثة أشهر من العلاج، بين مرضى مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين الذين كانت درجة شدة العد لديهم (0 أو 1)، تم استخدام اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة (independent Samples t test)، ونتائج ذلك يوضحها الجدول رقم (31).

الجدول رقم (31) نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسط شدة العد في نهاية العلاج حسب نوع الدواء المستخدم

المتغير المدروس = مشعر شدة العد				
قيمة t	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة P-Value	دلالة الفروق
0.986	17	0.238	0.338	لا توجد فروق دالة

يتضح من خلال الجدول رقم (31) أنَّ قيمة اختبار ت ستودنت للعينات المستقلة لدراسة الفروق في متوسط شدة العد بين مرضى مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين الذين كانت درجة شدة العد لديهم (0 أو 1) قد بلغت (0.986) وبلغت قيمة P-Value التابعة له (0.338) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي لا يوجد فرقاً دالاً إحصائياً في متوسط مشعر شدة العد بين مرضى مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين الذين كانت درجة شدة العد لديهم (0 أو 1) بعد ثلاثة أشهر من العلاج.

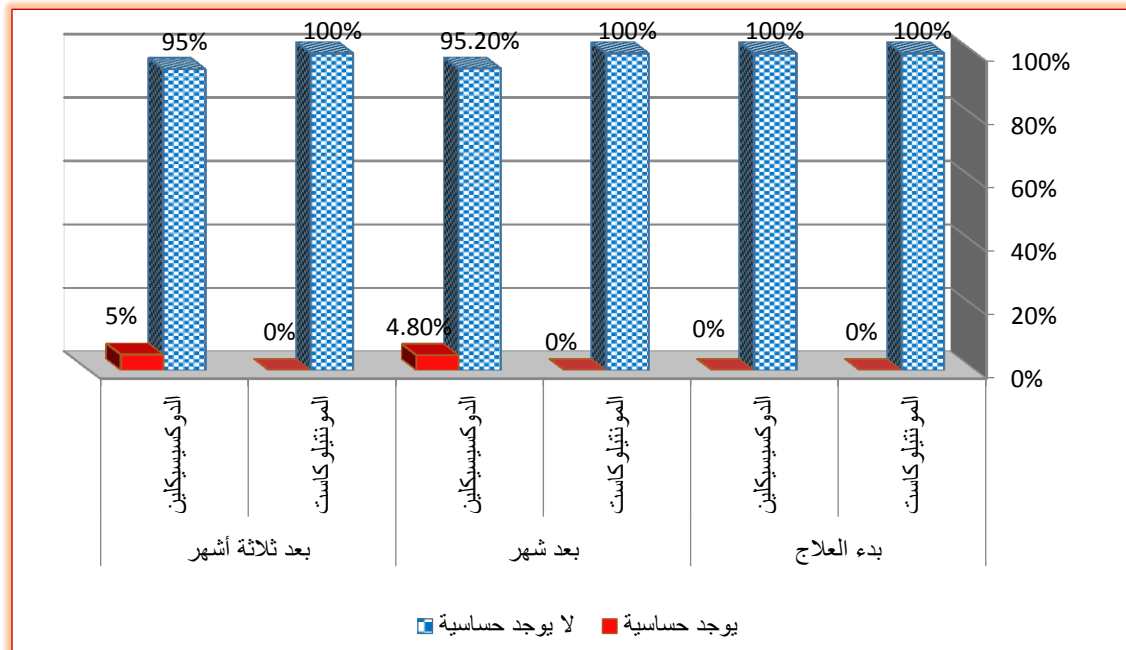
سادساً: دراسة الآثار الجانبية للمعالجة:

1. دراسة الحساسية الضيائية خلال مراحل فترة المعالجة حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

- تكرارات ظهور الحساسية الضيائية وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (32) يبين تكرارات ظهور الحساسية الضيائية وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى			النسبة المئوية	
		لا يوجد حساسية	يوجد حساسية	المجموع	لا يوجد حساسية	يوجد حساسية
بدء العلاج	المونتيلوكاست	22	0	22	%100	%0
	الدوكسيسيكليين	22	0	22	%100	%0
بعد شهر	المونتيلوكاست	21	0	21	%100	%0
	الدوكسيسيكليين	20	1	21	%95.2	%4.8
بعد ثلاثة أشهر	المونتيلوكاست	20	0	20	%100	%0
	الدوكسيسيكليين	19	1	20	%95	%5



المخطط البياني (17) يبين النسب المئوية لتكرارات ظهور الحساسية الضيائية وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

- دراسة دلالة الفروق في تكرارات ظهور الحساسية الضيائية وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة:

من أجل التحقق من وجود فروقاً دالة إحصائية في تكرارات ظهور الحساسية الضيائية كإحدى الآثار الجانبية للمعالجة بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث، تم استخدام اختبار كاي مربع (Chi Square)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (33).

الجدول رقم (33) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة الفروق في تكرارات ظهور الحساسية الضيائية بين مجموعتي الدواء المستخدم في فترات العلاج

المتغيران المدروسان = الحساسية الضيائية × مجموعة الدواء المستخدم في العلاج				
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة اختبار كاي مربع	درجة الحرية	قيمة P-Value	دلالة الفروق
بعد شهر	1.024	1	0.311	لا توجد فروق دالة إحصائية
بعد ثلاثة أشهر	1.026	1	0.311	لا توجد فروق دالة إحصائية

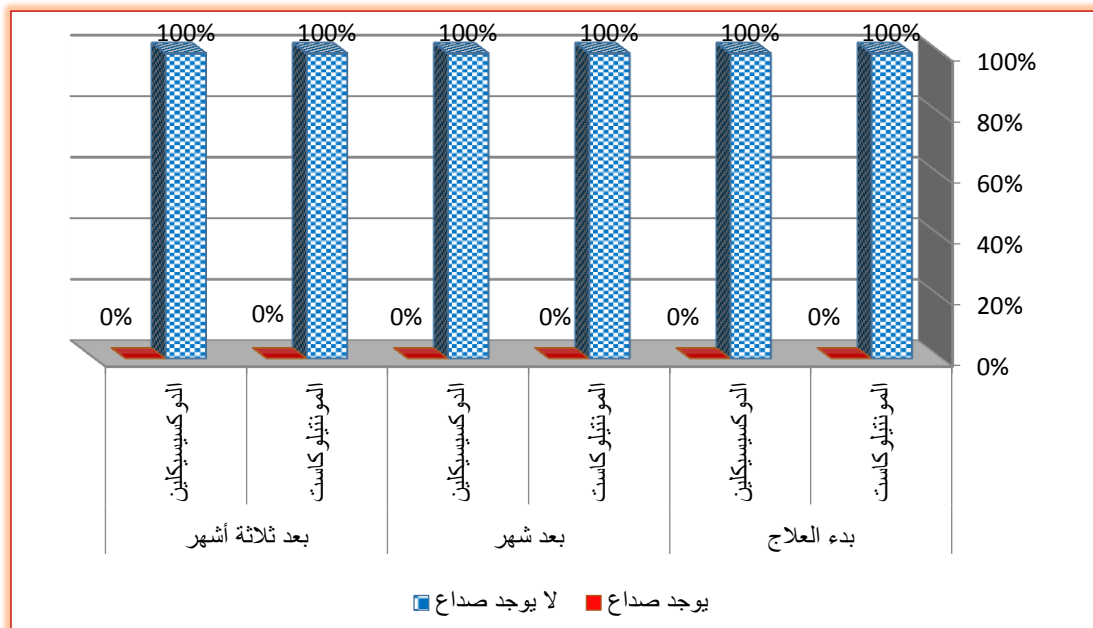
يتبين من خلال النتائج في الجدول رقم (33) أنه بلغت قيمة P-Value لاختبار كاي مربع المُطبق لدراسة الفروق في تكرارات ظهور الحساسية الضيائية بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلتي المعالجة بعد شهر وبعد ثلاثة أشهر (0.311) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد فروقاً دالة إحصائية في ظهور الحساسية الضيائية كإحدى الآثار الجانبية للمعالجة بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث في مرحلتي المعالجة المذكورة لمتابعة المعالجة، حيث تبين ظهور حالة حساسية ضيائية واحدة في مجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلتي المعالجة بعد شهر وبعد ثلاثة أشهر بينما لم تظهر أية حالة حساسية ضيائية في مجموعة المونتيلوكاست في المرحلتين المذكورتين. بالمقابل فإنه لم تكن هناك حساسية ضيائية في مرحلة بدء العلاج في مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين لذلك لم يكن ممكناً تطبيق اختبار كاي مربع لدراسة الفروق في الحساسية الضيائية في هذه المرحلة بسبب عدم ظهور حساسية ضيائية فيها.

2. دراسة الصداع خلال مراحل فترة المعالجة حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

تكرارات ظهور الصداع وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (34) يبين تكرارات ظهور الصداع وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

الفترة الزمنية المدروسة	مجموعة الدواء	عدد المرضى			النسبة المئوية	
		لا يوجد صداع	يوجد صداع	المجموع	لا يوجد صداع	يوجد صداع
بدء العلاج	المونتيلوكاست	22	0	22	%100	%0
	الدوكسيسيكليين	22	0	22	%100	%0
بعد شهر	المونتيلوكاست	21	0	21	%100	%0
	الدوكسيسيكليين	21	0	21	%100	%0
بعد ثلاثة أشهر	المونتيلوكاست	20	0	20	%100	%0
	الدوكسيسيكليين	20	0	20	%100	%0



المخطط البياني (18) يبين النسب المئوية لتكرارات ظهور الصداع وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

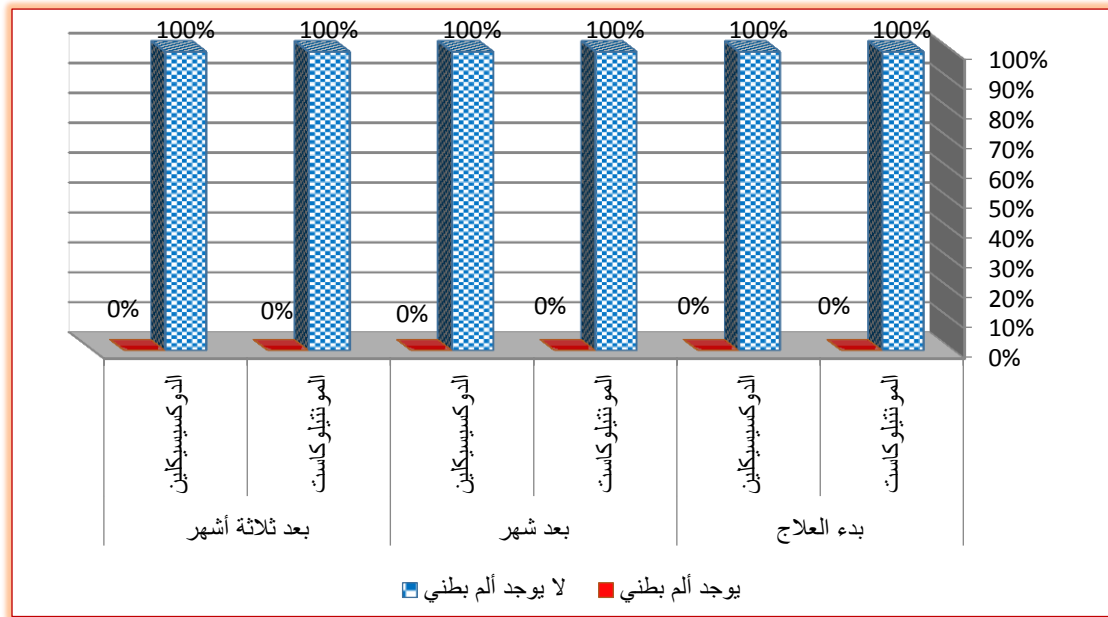
تُلاحظ من خلال النتائج في الجدول رقم (34) أنه لم تظهر أية حالات صداع في المراحل الثلاث لمتابعة العلاج في كل من مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، لذلك لم يكن ممكناً تطبيق اختبار كاي مربع (Chi Square) لدراسة دلالة الفروق في ظهور الصداع بين مجموعتي المعالجة أثناء مراحل المعالجة بسبب عدم ظهور أية حالات صداع.

3. دراسة الألم البطني خلال مراحل فترة المعالجة حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

تكرارات ظهور الألم البطني وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (35) يبين تكرارات ظهور الألم البطني وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

النسبة المئوية			عدد المرضى			مجموعة الدواء	الفترة الزمنية المدروسة
المجموع	يوجد ألم بطني	لا يوجد ألم بطني	المجموع	يوجد ألم بطني	لا يوجد ألم بطني		
100%	0%	100%	22	0	22	المونتيلوكاست	بدء العلاج
100%	0%	100%	22	0	22	الدوكسيسيكليين	
100%	0%	100%	21	0	21	المونتيلوكاست	بعد شهر
100%	0%	100%	21	0	21	الدوكسيسيكليين	
100%	0%	100%	20	0	20	المونتيلوكاست	بعد ثلاثة أشهر
100%	0%	100%	20	0	20	الدوكسيسيكليين	



المخطط البياني (19) يبين النسب المئوية لتكرارات ظهور الألم البطني وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

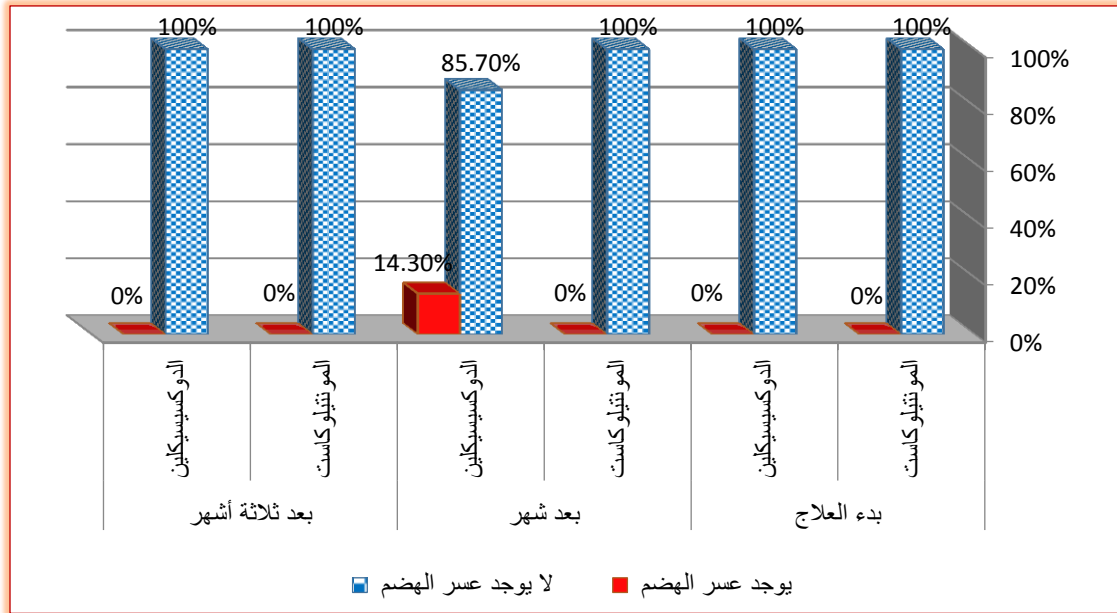
يتضح من النتائج في الجدول رقم (35) أنه لم تظهر أية حالات ألم البطني في المراحل الثلاث لمتابعة العلاج في كل من مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، لذلك لم يكن ممكناً تطبيق اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في ظهور ألم البطني بين مجموعتي المعالجة أثناء مراحل المعالجة بسبب عدم ظهور أية حالات ألم البطني.

4. دراسة عسر الهضم خلال مراحل فترة المعالجة حسب نوع الدواء المستخدم في العلاج:

- تكرارات ظهور عسر الهضم وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة:

الجدول رقم (36) يبين تكرارات ظهور عسر الهضم وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

النسبة المئوية			عدد المرضى			مجموعة الدواء	الفترة الزمنية المدروسة
المجموع	يوجد عسر الهضم	لا يوجد عسر الهضم	المجموع	يوجد عسر الهضم	لا يوجد عسر الهضم		
%100	%0	%100	22	0	22	المونتيلاكاست	بدء العلاج
%100	%0	%100	22	0	22	الدوكسيسيكليين	
%100	%0	%100	21	0	21	المونتيلاكاست	بعد شهر
%100	%14.3	%85.7	21	3	18	الدوكسيسيكليين	
%100	%0	%100	20	0	20	المونتيلاكاست	بعد ثلاثة أشهر
%100	%0	%100	20	0	20	الدوكسيسيكليين	



المخطط البياني (20) يبين النسب المئوية لتكرارات ظهور عسر الهضم وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة

- دراسة دلالة الفروق في تكرارات ظهور عسر الهضم وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة:

من أجل التحقق من وجود فروقاً دالة إحصائية في تكرارات ظهور عسر الهضم كأحد الآثار الجانبية للمعالجة بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث، تم استخدام اختبار كاي مربع (Chi Square)، والنتائج موضحة في الجدول رقم (37).

الجدول رقم (37) نتائج اختبار كاي مربع لدراسة الفروق في تكرارات ظهور عسر الهضم بين مجموعتي الدواء المستخدم في فترات العلاج

المتغيران المدروسان = عسر الهضم × مجموعة الدواء المستخدم في العلاج				
الفترة الزمنية المدروسة	قيمة اختبار كاي مربع	درجة الحرية	قيمة P-Value	دلالة الفروق
بعد شهر	3.231	1	0.072	لا توجد فروق دالة إحصائية

يتضح من النتائج في الجدول رقم (37) أنَّ قيمة P-Value لاختبار كاي مربع المُطبق لدراسة الفروق في تكرارات ظهور عسر الهضم بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة المعالجة بعد شهر قد بلغت (0.072) وهي أكبر من قيمة مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي لا يوجد فروقاً دالة إحصائية في ظهور عسر الهضم كأحد الآثار الجانبية للمعالجة بين مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين في عينة البحث في مرحلة المعالجة بعد شهر، حيث تبين ظهور ثلاثة حالات عسر الهضم في مجموعة الدوكسيسيكليين في مرحلة المعالجة بعد شهر، بينما لم تظهر أية حالة عسر الهضم في مجموعة المونتيلوكاست.

على حين أنَّه لم تكن هناك حالات عسر الهضم في مرحلتي بدء العلاج وبعد ثلاثة أشهر في مجموعة المونتيلوكاست ومجموعة الدوكسيسيكليين، لذلك لم يكن ممكناً تطبيق اختبار كاي مربع لدراسة الفروق في عسر الهضم في هاتين المرحلتين بسبب عدم ظهور حالات عسر الهضم فيهما.

مناقشة النتائج:

بالعودة الى عينة الدراسة وحسب التوزع العمري والتوزع حسب الجنس وبدراسة الفعالية العلاجية , أثبتت كلا طريقتي العلاج فعالية ملحوظة في المعالجة تجلت بنقص في مشعر شدة العد في نهاية فترة العلاج حيث أظهرت الاختبارات الإحصائية فروقا واضحة فيما يتعلق بهذه النقطة.

وفي دراستنا نسلط الضوء على فعالية المونتي لوكاست في علاج العد الخفيف والمتوسط الشدة بالمقارنة مع الدوكسي سايكلين المثبت فعاليته في علاج العد الشائع حيث توصلنا الى مايلي:

-أبدى المونتي لوكاست فعالية في خفض عدد الزؤانات بين بداية العلاج وبعد انتهاء فترة العلاج.

-أبدى المونتي لوكاست فعالية في خفض عدد الآفات الالتهابية (حطاطات. بثرات, عقيدات) بين بداية العلاج وبعد انتهاء فترة العلاج.

-كانت فعالية المونتي لوكاست في خفض عدد العقيدات أقل مما هي عليه في مجموعة الدوكسي سايكلين لكن ذلك لم يشكل فرقاً إحصائياً.

_ كما كانت نسبة المرضى الذين وصل لديهم مشعر شدة العد إلى 0 أو 1 في مجموعة المونتي لوكاست تبلغ 60% ,وكانت بالنسبة للدوكسي سايكلين 35%. ولم تكن هنالك فروقا إحصائية بين المجموعتين فيما يخص هذه النقطة.

-بالنسبة للتأثيرات الجانبية: لم يحدث أية تأثيرات جانبية غير مرغوبة في مجموعة المونتي لوكاست بينما حصل لدينا عسر هضم عند 3 مرضى في مجموعة الدوكسي سايكلين وحساسية ضيائية عند مريضين أيضاً.

سنقوم بمقارنة دراستنا مع الدراسة العالمية التي أجريت في طهران-إيران 2012-2014 بعنوان: [221]

Comparing efficacy of Montelukast versus doxycycline in treatment of moderate acne

Behrangi E¹, Arasteh E², Tavakoli T³, Mehran G¹, Atefi N¹, Esmaeeli S⁴, Azizian Z⁵.

دراسة	الدراسة العالمية	
عدد المرضى	44 مريض	52 مريض
أعمار المرضى	2,795±23 في مجموعة الدوكسي سايكلين 2,889±21,82 في مجموعة المونتي لوكاست	7±26,8 في مجموعة الدوكسي سايكلين 4,8±25 في مجموعة المونتي لوكاست
جنس المرضى	72,3% أنثى و 27,3% ذكر في مجموعة المونتي لوكاست 68,2% أنثى و 31,8% في مجموعة الدوكسي سايكلين	73% أنثى و 26,7% ذكر في مجموعة المونتي لوكاست 86,7% أنثى و 13,3% ذكر في مجموعة الدوكسي سايكلين
نوع المقارنة	مونتي لوكاست مع الدوكسي سايكلين بالمشاركة مع الكلينداميسين الموضعي 1%	مونتي لوكاست مع الدوكسي سايكلين بالمشاركة مع الكلينداميسين الموضعي 1%
مدة العلاج	3 أشهر	3 أشهر

مقياس شدة العد	GAGS	GAGS
تحسن شدة العد	عند البدء كانت شدة العد في مجموعة المونتي لوكاست 6,1±18,2 و الدوكسي سايكلين 4,2±19 بعد شهر :شدة العد في مجموعة المونتي لوكاست 6,2±10,5 و الدوكسي سايكلين 3,3±12,9 بعد 3 أشهر : المونتي لوكاست 4,8±8,6 والدوكسي سايكلين 1,2±8,2. [221]	عند البدء كانت شدة العد في مجموعة المونتي لوكاست 5,8±22,68 والدوكسي سايكلين 4,8±25,14 بعد شهر : شدة العد في مجموعة المونتي لوكاست 6,8±14,57 والدوكسي سايكلين 5,4±16,76 بعد 3 أشهر : المونتي لوكاست 3,6±2,8 والدوكسي سايكلين 3,2±3,55
التأثيرات الجانبية	في مجموعة المونتي لوكاست لم يحدث أية تأثيرات جانبية في مجموعة الدوكسي سايكلين :عسر هضم عند مريضين	في مجموعة المونتي لوكاست لم يحدث أية تأثيرات جانبية في مجموعة الدوكسي سايكلين : حساسية ضيائية عند مريضين و عسر هضم عند 3 مرضى

الخلاصة:

يمكن استخدام المونتي لوكاست في علاج العد الشائع خفيف ومتوسط الشدة حيث يعتبر ذو فعالية جيدة وذو أمان جيد من حيث التأثيرات الجانبية بالمقارنة مع الدوكسي سايكلين أو في الحالات التي يكون فيها استخدام الدوكسي سايكلين مضاد استطباب, كما أنه دواء متوافر ورخيص الثمن.

التوصيات:

في ضوء النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا والمعوقات التي حالت دون تحقيق نتائج أعمق نوصي بمايلي:

- ينصح بإجراء دراسات حول إمكانية استخدام المونتي لوكاست مع علاجات موضعية أقوى مثل بنزويل بيروكسيد+كلبندامايسين, ريتنويد موضعي.

-ينصح بإجراء دراسات تضم أعداد أكبر من المرضى.

-ينصح بإجراء دراسات حول إمكانية استخدام المونتي لوكاست كعلاج لفترة أطول .

-ينصح بإجراء دراسات حول إمكانية استخدام جرعات أكبر من المونتي لوكاست في العلاج (جرعة 10 ملغ).

-ينصح بإجراء دراسات تشمل العد الشديد والشديد جداً.

-ينصح بإجراء دراسات من أجل تحري النكس.

-ينصح بإجراء دراسات حول إمكانية استخدام المونتي لوكاست كعلاج صيانة للعد الخفيف ومتوسط الشدة سيما أن الدواء آمن من حيث التأثيرات الجانبية .

-ينصح باستخدام المونتي لوكاست كعلاج للعد الشائع الخفيف ومتوسط الشدة في حال وجود مضاد استطباب لاستخدام الدوكسي سايكلين (مثل التأثيرات الجانبية من عسر هضم وألم بطني).

صور لبعض مرضى مجموعة المونتي لوكاست:

قبل

بعد



قبل

بعد



قبل



بعد



قبل



بعد



قبل



بعد



قبل



بعد



قبل



بعد



REFERENCES

- [1] 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.
- [2] Goolamali SK, Andison AC. The origin and use of the word ‘acne’. *Br J Dermatol* 1977;96:291–4.
- [3] Waisman M. Concepts of acne of the British School of Dermatology prior to 1860. *Int J Dermatol* 1983;22:126–9.
- [4] 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.
- [5] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131(Suppl. 3):163–86.
- [6] Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172(Suppl.1):3–12.
- [7] 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.
- [8] W.GF, The pathophysiology of acne, *Cutis*,2005;76(suppl.2):4-7.
- [9] C. Burkhart and L. Gottwald. Assessment of etiologic agents in acne pathogenesis. 2003; 2(4):222-8.
- [10] M. D. Lofferad. Inflammatory diseases of hair follicles, sweat glands and cartilage. *Lever’s Histopathology of the Skin* 10th ed., Philadelphia 2009;459-501.
- [11] W. Cunliffe, D. Holland, S. Clark and A. Jeremy. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br L Dermatol* 2000; 142(6):1084-91.

- [12] W. Cunliffe, D. Holland, A. Jeremy. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004; 22(5):367-74.
- [13] B. C. Melnik. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1(3): 141-156.
- [14] D. Thiboutot and S. Bellew. Pathogenesis of Acne Vulgaris: What's New, What's Interesting and What May Be Clinically Relevant. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(6): 852.
- [15] E. Makrantonaki and R. Ganceviciene. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011;3(1): 41-49.
- [16] C. Zouboulis and T. Rabe. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2010.
- [17] BipulKumar RajivPathak P. BertinMary¹DikshaJha KabirSardana Hemant K.Gautam New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations 2015;12.
- [18] J. Leyden. The evolving role of *Propionibacterium acnes* in acne. *SeminCutan Med Surg* 2001; 20(3): 139-43.
- [19] S. Jugeau, I. Tenaud and B. Dreno. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;153(6): 1105-13.
- [20] C. Beylot, N. Auffret and M. Leccia. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):271-8.

- [21] S. Fitz-Gibbon *et all*. Propionibacterium acnes strain populations in the human akin microbiome associated with acne. J Invest Dermatol 2013;133(9):2152-2160 .
- [22] F. Jasson and I. Nagy. Different strains of Propionibacterium acnes modulate differently in cutaneous innate immunity. Exp Dermatol 2013; 22(9):587-92.
- [23] S. Youn. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin Dermatol 2010; 28(1):8-11.
- [24] A. Bree and E. Siegfried. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. Padiatr Dermatol 2014; 27-32.
- [25] A. Pappas and M. Eisinger. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinol 2009;1(3):157-161.
- [26] E. Makrantonaki, R. Ganceviciene and C. Zouboulis. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinol 2011;3(1):41-49.
- [27] M. Ottaviani, E. Camera and M. Picardo. Lipid mediators in acne. Mediators inflamm; 2010.
- [28] C. Zouboulis. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004; 22(5):360-6.
- [29] M. Ottaviani, T. Alestas, E. Flori ,et al. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. J Invest Dermatol 2006;126(11):2430-7.

[30] A. Jeremy, D. Holland and W. Cunliffe. Inflammatory events are involved in acne lesions initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121(1):20-7.

[31] A. Jeremy, D. Holland and W. Cunliffe. Inflammatory events are involved in acne lesions initiation. *J Invest Dermatol* 2003; 121(1):20-7.

[32] J. Kim. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptors 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005; 211(3):193-8.

[33] E. Antiga, A. Verdelli and D. Bonciani. Acne: anew model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease. *G Ital Dermatol Venereol* 2015;150(2):247-54

[34] J. Harder and D. Tsuruta. What is the role of antimicrobial peptides (AMP) in acne vulgaris?. *Exp Dermatol* 2013;22(6):386-91.

[35] V. Bataille, H.Snieder, A. MacGregor, et al. Spector. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women.*J Invest Dermatol* 2002;119(6):1317-22.

[36] J. Yang, W. Wu and J. Qi. TNF-308 G/A Polymorphism and Risk of Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. *PloS One* 2014; 9(2):e87806

[37] C. Kaspari and A. Loffeld. Childhood acne in a boy with XYY syndrome. *BMJ Case Rep*; 2014.

[38] C. Erica, M. Davis and M. Callender. A Review of Acne in Ethnic Skin. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3(4):24-38.

[39] J. Shaw. Acne effect of hormones on pathogenesis of and management. Am J Clin Dermatol 2002; 3(8):571-8.

[40] M. Arora and V. Saini. Role of hormones in acne vulgaris. Clin Biochem 2011;44(13):1035-40.

[41] Ju Q, Tao T, Hu T, et al. Chen W Sex hormones and acne Clin Dermatol. 2017 Mar - Apr;35(2):130-137

[42] M. Faure. Acne and hormones. Rev Prat 2002; 52(8):850-3.

[43] M. Chen, C. Chen and C Chen. High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2011;26(1):227-34.

[44] Husein-ElAhmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients. Dermatol Ther. 2015;28(3):166–172.

[45] F. Wilma. The Pathophysiology of Acne Vulgaris in Children and Adolescents. Part Cutis 2004; 74:92-97.

[46] A. Layton. Acne Vulgaris. Rook's Textbook of Dermatology 2010; 8(2):4217-4286.

[47] JC S. Viral Infections. In: Griffiths CEM, Barker J, et al. Rook's Textb. Dermatology Ninth Ed., West Sussex. John Wiley & Sons; 2016, p. 25.43–25.63.

[48] J. Burris and K. Woolf. Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults. J Acad Nutr Diet 2014; 114(3):384-92.

- [49] R. Smith, N. Mann and G. Varigos. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):107-15.
- [50] A. Lucky. Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women. *Arch Dermatol* 2004;140(4):423-4.
- [51] B. Bergier-Czop and L. Brezizinska-Wcisto. Hormonal factors in etiology of common acne. *Pol Merkur Lekarski* 2004;16(95):490-2.
- [52] C. Zouboulis. The sebaceous gland. *Hautarzt* 2010;61(6):467-8.
- [53] K. Sardana, R. Sharma and R. Sarker. Seasonal variation in acne vulgaris-myth or reality. *J Dermatol* 2002;29(8):484-8.
- [54] P. Magin and A. Watson. A systematic review of the evidence for 'myth and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract* 2005;22(1):62-70.
- [55] A. Chiu and A. Kimball. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 2003;139(7):897-900.
- [56] C. Yola and E. DemirciSaadet. Social anxiety level in acne vulgaris patients and its relationship to clinical variables. *Turk Psikiyatri Derg* 2008;19(1):29-37.
- [57] T. Schafer and J. Ring. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145(1):100-4.
- [58] T. Janses and G. Plewig. Clinical variants of acne. *Hautarzt* 2005;56(11):1018-26.

[59] N. Khunger and C. Kumar. A clinico-epidemiological study of the adult acne: is it different from adolescent acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(3):353-41.

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

[61] C. Jacob, J. Dover and M. Kaminer. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(1):109-17.

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

[63] 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

[64] Geller L, Rosen J, Frankel A, Goldenberg G. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:30–4.

[65] Capitanio B, Sinagra JL, Bordinon V, et al. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:782–8.

[66] Massa A.F. · Burmeister L. · Bass D. · Zouboulis C.C. Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients *Dermatology* 2017;233:136-140

[67] Sarah Kuhn-Régnier, Joanna Mangana, Katrin Kerl, et al. A Report of Two Cases of Solid Facial Edema in Acne *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Mar; 7(1): 167–174.

- [68] W. Cunli and I. Coulson. A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne. *Br J Dermatol* 2001;145(3):463-6.
- [69] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131(Suppl.3):163–86.
- [70] Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation. *Pediatr Dermatol* 2014;31:27–32.
- [71] V. Neimeier, J. Kupfer and U. Geiler. Acne vulgaris: psychosomatic aspects. *J Dtsch* 2006;4(12):1027-36.
- [72] S.Chuan and R.Chang, Polycystic ovary syndrome and acne, *Skin Therapy Lett*,2010;15(10):1-4.
- [73] A.Maluki, The Frequency of polycystic ovary syndrome in Females with resistana acne vulgaris, *J Cosmet Dermatol*,2010;9(2):142-8.
- [74] O.Dekkers,B.Thio,J.Romijn and J.Smit, Acne vulgaris: endocrine aspects, *Ned Tijdschr Geneesk*,2006;150(23):1281-5.
- [75] Solomon LM, Fretzin D, Pruzansky S. Pilosebaceous abnormalities in Apert's syndrome. *Arch Dermatol* 1970;102:381–5
- [76] A. Du-Thanh, N. Kluger and B. Guillot. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):233-45.
- [77] Veraldi S, Benardon S, Diani M, et al. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: A report of five cases and review of the literature *J Cosmet Dermatol*. 2018 Feb;17(1):112-115.

[78] G.Sun,C.Wasko and S.Hsu, Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases, J Drugs Dermatol,2008;7(1):69-71.

[79] B. Adams ND v. Chetty. Periorbital comedones and their relationship to pitch tar: a cross-sectional analysis and a review of the literature. Am J Acad Dermatol 2000;42(4):624-7.

[80] B. Passarini and E. Kasapi. Chloracne: still cause for concern. Dermatology 2010;221(1):63-70.

[81] J. Seneschal, E. Kubica and L. Boursault. Exogenous inflammatory acne due to comined application of cosmetic and facial rubbing. Dermatology 2012;224(3):221-3.

[82] A.Cascio,S.Cannavo,C.Guarneri,et al. Klebsiella oxioca folliculitis mimicking tinea barbea in a diabetic man, Int J Dermatol,2005;44(7):588-9.

[83] R.Boni and B.Nehrhoff, Treatment of gram-negative folliculitis in patients with acne, Am J Clin Dermatol,2003;4(4):273-6.

[84] A.Layton, The use of isotretinoin in acne , Dermatoendocrinol ,2009; 1(3):162-169.

[85] N.Hoff,J.Reifenberger,E.Bolke,et al.Gerber, Radiation-induced faver-Racouchot disease, Hautarzt,2012;63(10):766-7.

[86] Jason Emer, MD, ✉ Rachel Sivek, BA, and Brian Marciniak, BS Sports Dermatology: Part 1 of 2 Traumatic or Mechanical Injuries, Inflammatory Conditions, and Exacerbations of Pre-existing Conditions J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Apr; 8(4): 31–43.

[87] Risma KA, Lucky AW. Pseudoacne of the nasal crease: a new entity? *Pediatr Dermatol* 2004;21:427–31

[88] 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.

[89] 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.

[90] Larralde M, Abad M, Muñoz AS, et al. Childhood flexural comedones: a new entity. *Arch Dermatol* 2007;143:909–1.

[91] J.Tan,X.Zhang,E.Jones and L.Bulger, correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale, *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2013;27(3): 414-9.

[92] J.Witkowski and L.Parish, The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne, *Clin Dermatol*,2004;22(5):394-7.

[93] N.Hayashi,H.Akamatsu and M.Kawashima, Establishment of grading criteria for acne severity, *J Dermatol*,2008;35(5):255-6.

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

[95] B. Raone and R. Raboni. Salicylic acid peel incorporating triethyl citrate and ethyl linoleate in the treatment of moderate acne: a new therapeutic approach. *Dermatol Surg* 2013;39(8):1243-51.

- [96] H. Gollnick, K. Graupe and R. Zaumseil. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. J DtschDermatolGes 2004;2(10):841-7.
- [97] J. Fluhr and K. Degitz. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. J DtschDermatolGes2010; 1:24-30.
- [98]] L. Kircik. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. J Drugs Dermatol 2013; 12(6):73-6.
- [99] C. Korkut and S. Piskin. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. J DtschDermatolGes 2005;32(3):169-73.
- [100] M. Dutil. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. Skin Therapy Lett 2010;15(10):5-7.
- [101] W. Worret and J. Fluhr. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. J DtschDermatolGes4 2006 ;(4):293-300.
- [102] B. Dreno. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. Drugs 2004; 64(21):2398-97.
- [103] M. Dutil. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. Skin Therapy Lett 2010;15(10):5-7.
- [104] A. Thielitz. Topical retinoids in acne vulgaris: update on the efficacy and safety. Am J Clin Dermatol 2008;9(6)396.

[105] A. Thielitz and M. Abdel-Naser. Topical retinoids in acne: an evidence-based overview. *J DtschDermatolGes* 2010;1:515-23.

[106] A. Thielitz. Topical retinoids in acne vulgaris: update on the efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008;9(6):396-81.

[107] A. Whitney and A. Sadegh. The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulators. *J ClinAesthetDermatol* 2010;3(9): 20-29.

[108] James J. Leyden, MD^a and James Q. Del Rosso, DO^b Oral Antibiotic Therapy for Acne Vulgaris Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspectives *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Feb; 4(2): 40–47.

[109] Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006 Oct;4(10):828-41.

[110] J. Leyden , absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride.Effect of food , milk , and iron , *J Am Acad Dermatol*. 1985;12(2).308-12.

[111] J. Leyden and S. Bruce. A randomized phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium. *J Drugs Dermatol* 2013;12(6):658-63.

[112] L. Maffeis. Minocycline in the treatment of cne: latest findings. *G ItalDermatolVenereol* 2010;145(3):425-9.

[113] S. Garner and A. Eady. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8, no. CD0022086.

[114] Griffin,M.O.,Fricovsky,E., Ceballos,G., et al. Tetracycline: apleitropic family of compounds with promising therapeutic properties.Review of the literature.American journal of physiology-cell physiology 2010;299(3):539-548.

[115]Dahl,E.L.,Shock,J.L.,Shenai,B. R., et al. &Rosenthal, P. J.Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite Plasmodium falciparum.Antimicrobial agents and chemotherapy 2006;50(9):3124-3131.

[116] Valentin, S., Morales ,A., Sanchez, J. L., & Rivera, A.Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea .ClinCosmet Investing Dermatol 2009;2:129-140

[117] Preshaw ,P.M., Hefti, A.F., Jepsen, S.,et al, & Bradshaw, M.H.Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis.Journal of clinical periodontology 2004;31(9),697-707.

[118] Kuzin ,I.I., Snyder , J.E., Ugine, G.D.,et al. Tetracyclines inhibit activated B cell function.International immunology 2001;13(7),921-931..

[119] Kloppenburg, M., Verwij,C.L., Miltenburg, A.M.M., et a. The influence of tetracyclines on T cell activation. Clinical & Experimental Immunology 1995;102(3),635-641.

[120] Garrido-Mesa ,N., Zarzuelo, A., &Galvez , J. Minocycline: far beyond an antibiotic.British journal of pharmacology 2013;169(2),337-352.

[121] McKeage , K. ,&Deeks , E.D.Doxycycline 40 mg Capsules (30 mg Immediate- Release /10 mg Delayed-Release Beads) . American journal of clinical dermatology 2010;11(3),217-222.

[122] Moore , A., Ling ,M., Bucko,et al. Efficacy and safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized , Double-Blinded, Controlled Study.Journal of drugs in dermatology 2015;14(6),581-586.

- [123] Orsucci ,D., Mancuso , M., Filosto, et al.Tetracyclines and neuromascular disorders. *Current neuropharmacology* 2012;10(2),134-138.
- [124] F. Ochsendorf. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):327-42.
- [125] M. Romoren and H. Nordeng. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin: a population-based register study from Norway. *Br J ClinPharmacol* 2012;74(6):1053-62.
- [126] E. Eady and M. Gloor. *Propionibacterium acnes* resistance: a worldwide problem. *Dermatology* 2003;206(1):54-6.
- [127] G. Amsden. Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 18, 2001; Suppl 1:11-5.
- [128] T.Matsunaga. Pharmacological and pharmacokinetic properties of azithromycin (Zithromac), a novel 15-membered ring macrolide antibacterial agent. *Nihon YakurigakuZasshi* 2001;17(5):343-9.
- [129] R.Maleszka and M. Oremus. Pulsed azithromycin treatment is effective and safe as 2-week-longer daily doxycycline treatment of acne vulgaris. A randomized, double-blind, noninferiority study. 2011;9(2):86-94.
- [130] G. Treadway. The safety of azithromycin in the treatment of adults with community-acquired respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(3):189-94.
- [131] P. Canovic and Todorovic. Pseudomembranous colitis during antibiotic therapy. *Med Pregl* 2003;56(7-8):381-3.

- [132] S. Bhambri, L. Del Rosso and A. Desai. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2007;79(6):430-4.
- [133] A. Arowojolu and M. Gallo. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 7; Jul 2012.
- [134] C. Zouboulis. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J DtschDermatolGes* 2010;8, Suppl 1:60-74.
- [135] C. Salvastro and K.Firtz. Spironolactone in dermatological treatment: on and off label indications. *Hautarzt* 2013;64(10):762-7.
- [136] H. Adalatliah and F. Pourfarzi. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial. *ClinCosmet Invest Dermatol* 2011;4:117-121.
- [137] C. Castelo-Branco. Hepatotoxicity during low-dose flutamide treatment for hirsutism. *GynecolEndocrinol* 2009;25(7):419-22.
- [138] Alison Layton The use of isotretinoin in acne *Dermatoendocrinol.* 2009 May-Jun; 1(3): 162–169.
- [139] B. Chapellier. M, Mark and C. Calleja. Psychological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled. *EMBO J* 2002;21(23):3402-13.
- [140] A. Gimeno. Retinol, at concentrations greater than the psychological limit, induces oxidative stress and apoptosis in human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol* 2004;13(1):45-54.

[141] M. Monterone and D. Martorelli. Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspective for old compounds. *EndocrMetab Immune Disord Drug Target* 2009;9(2):113-31.

[142] L. Gudas and J. Wagner. Retinoids regulate stem cell differentiation. *J ClinPhysiol* 2011;226(2):332-30.

[143] J. Napoli. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *BiochimBiophysActa* 2012;1821(1):152-67.

[144] Ulf-W. Wiegand, PhD, Ruby C. Chou, PhD F. Hoffmann-La Roche Ltd., Departments of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics. Basel, Switzerland Pharmacokinetics of oral isotretinoin August 1998; 399 (2): 8–12

[145] R. Blomhoff and H. Blomhoff. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 2006;66(7):606-30.

[146] Kang S¹. The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis*. 2005 Feb;75(2 Suppl):10-3; discussion 13.

[147] T.D.Zaenglein AK, "Acne Vulgaris," in *Dermatology*,2012;1:545-585.

[148] F. Rastenijad and T. Wagner. Structure of the RXR-RAR DNA-binding complex on the retinoic acid response element DR1. *EMBO J* 2000;19(5):1045-1054.

[149] le Maire A, Alvarez S, Shankaranarayanan P,et al. Retinoid receptors and therapeutic applications of RAR/RXR modulators. *Curr Top Med Chem*. 2012;12(6):505-27.

[150] M. Benkoussa, C. Brand and M. Delmotte. Retinoic acid receptors inhibit AP1 activation by regulating extracellular signal-regulated kinase and CBP

recruitment to an AP1-responsive promoter. *Mol Cell Biol* 2002;22(13):4522-34.

[151] Dipankar Mondal, Sreekanth R Shenoy, and Santisena Mishra Retinoic Acid Embryopathy *Int J Appl Basic Med Res*. 2017 Oct-Dec; 7(4): 264–265.

[152] S. Zaffran. Retinoids and cardiac development. *J Dev Biol* 2014;2:50-71.

[153] E. Bayha and P. Serup. Retinoic acid signaling organizes endodermal organ specification along the entire antero-posterior axis. *PLoS One* 2009;4(6):e5845.

[154] A. Charakida. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(2):119-29.

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

[156] K. Armstrong and M. Wainstein. Pyogenic granulosis during isotretinoin therapy. *J Dermatol Case Rep* 2011;5(1):5-7.

[157] C. Hotchkiss. Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats. *Comp Med* 2006;56(6):502-11.

[158] N. Tekin and N. Keskin. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. *Int J Dermatol* 2008;47(6):622-5.

[159] M. Kneissel, A. Studer and M. Susa. Retinoid-induced bone thinning is caused by subperiosteal osteoclast activity in adult rodents. *Bone* 2005;36(2):202-6.

[160] A. Dalaa. Isotretinoin and exercise: can the two walk together. Harefuah 2014;153(2):104-8.

[161] F .Fraunfelder and J. Corbett. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. Ophthalmology 2004;111(6):1248-50.

[162] Suzanne J. Tintle, MD, MPH; Julie C. Harper, MD; Guy F. Webster, MD, PhD, et al. Safe Use of Therapeutic-Dose Oral Isotretinoin in Patients With a History of Pseudotumor Cerebri JAMA Dermatol. 2016;152(5):582-584.

[163] Z. Nevoralova. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study. Int J Dermatol 2013;52(2):163-8.

[164] M. Neudorfer and V. Shalev. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. Arch Dermatol 2012;148(7):803-8.

[165] J. Smit and T. Visser. Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones. J ClinEndocrinolMetab 2007;92(7):2496-9.

[166] Isotretinoin and intestinal damage. PrescrireInt 2008;17(96):154-6.

[167] C. Bernstein *et al.* Isotretinoin is not associated with inflammatory bowel disease: A population- based case-control study. Am J Gastroenterol 2009;104(11):2774-2778.

[168] J. Lin, I. Shih and C. Yu. Hemodialysis-related nodulocystic acne treated with isotretinoin. Nephron 1999;81(2):146-50.

[169] F. Horber and F. Frey. Impaired renal function and hypercalcemia associated with etretinate. *Lancet* 1984;2(8411):1093.

[170] L. Zane. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2006;142(8):1016-22.

[171] Jeffrey P. Callen, MD reviewing Rodondi N et al Development of Hyperlipidemia During Isotretinoin Therapy Indicates Future Risk 2002;May 29.

[172] K. Koh, M. Quon and K. Shin. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2012;220(2):537-44.

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

[174] Anders Vedel Holst, Patricia L. Danielsen, and Bertil Romner' A severe case of tetracycline-induced intracranial hypertension *Dermatol Reports*. 2011 Jan 31; 3(1): e1.

[175] D. Crabb, M. Fang and M. Leo. Alcohol and retinoids. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(5):207-217.

[176] Alyssa D. Searles, BS, Andrew D. Lee, MD Steven R. Feldman, MD, PhD, Is concomitant use of methotrexate and oral retinoids dangerous? A review of the data regarding this combination April 2011; 64 (4) :791–793.

[177] C. Chris and L. Jan. Drug interaction due to cytochrome P450. *Proc (BaylUniv Med Cent)* 2000;13(4):421-3.

[178] G. Luo, S. Kim and T. Burn. CYP3A4 induction by drugs: correlation between a pregnane X reporter gene assay and CYP3A4 expression in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30(7):795-804.

[179] W. Kuliffe and D. Glass. A double-blind investigation of the potential systemic absorption of isotretinoin, when combined with sunscreens, following topical application with widespread acne of the face and trunk. *Acta Derm Venereol* 2001;81(1):14-7.

[180] H. Crijns. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systemic review. *Be J Dermatol* 2011;164(2):238-44.

[181] J. Choi. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ* 2013;185(5):411-3.

[182] Peters-Golden M, Henderson W R Jr. leukotrienes. *N Engl J Med* 2007;357:1841-1854.

[183] Horwitz RJ, McGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 May; 157 (5 pt 1) :1363-71.

[184] Mathis S P, Jala V R, Lee D M et al. Nonredundant roles for leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2 in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2010;185:3049-3056.

[185] Miyahara N, Ohnishi H, Matsuda H, et al. Leukotriene B4 receptor 1 expression on dendritic cells is required for the development of Th2 responses and allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Immunol* 2008;181:1170-8.

[186] Yokomizo T, Izumi T, Chang K, et al. G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis. *Nature* 1997;387:620-4.

[187] Yokomizo T, Kato K, Terawaki K, et al. A second leukotriene B₄ receptor, BLT₂. A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders. *J Exp Med* 2000;192:421-32.

[188] Wada K, Arita M, Nakajima A, et al. Leukotriene B₄ and lipoxin A₄ are regulatory signals for neural stem cell proliferation and differentiation. *FASEB J* 2006;20:1785-92.

[189] Iizuka Y, Yokomizo T, Terawaki K, et al. Characterization of a mouse second leukotriene B₄ receptor, mBLT₂: BLT₂-dependent ERK activation and cell migration of primary mouse keratinocytes. *J Biol Chem* 2005;280:24816-23.

[190] Murphy RC, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotriene C₄: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:4275-9.

[191] Dahlen SE, Hansson G, Hedqvist P, et al. Allergen challenge of lung tissue from asthmatic elicits bronchial contraction that correlates with the release of leukotrienes 4, D₄, and E₄. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:1712-6.

[192] Coleman RA, Eglen RM, Jones RL, et al. Prostanoid and leukotriene receptors: a progress report from the IUPHAR working parties on classification and nomenclature. *Adv Prostaglandin thromboxane leukot Res* 1995;23:283-5.

[193] Lynch KR, O'Neill G, Liu Q, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT₁ receptor. *Nature* 1999;399:789-793.

[194] Gauvreau G, Plitt JR, Baatjes A, et al. Expression of functional cysteinyl Leukotriene receptors by human basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116:80-87.

- [195] Di Gennaro, A; Carnini, C; Buccellati, et al. Cysteinyl-leukotrienes receptor in brain inflammatory reactions and cerebral edema formation: A role for transcellular biosynthesis of cysteinyl-Leukotrienes. *FASEB J.* 2004;18:842-844.
- [196] Figueroa, D.J.; Borish, L.; Barami, D. et al. Expression of cysteinyl Leukotriene synthetic and signaling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 2003;33:1380-1388.
- [197] Mita H, Hasegawa M, Saito H, et al. Levels of cysteinyl Leukotriene receptor mRNA in human peripheral leucocytes: significantly higher expression of cysteinyl leukotriene receptor 2 mRNA in eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1714-23.
- [198] Kanaoka Y, Maekawa A, Austen KF. Identification of GPR99 protein as a potential third cysteinyl leukotriene receptor with a preference for leukotriene E4 ligand. *J Biol Chem* 2013;288:10967-72.
- [199] Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, et al. Antileukotriene Drug: Clinical Application, Effectiveness and safety. *Current Medicinal Chemistry*, 2007;14:1966-1977.
- [200] Riccioni G, Di Ilio C, Conti P, et al. Advances in Therapy with Antileukotriene Drugs. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2004;34(4).
- [201] ZYFLO_ (zileuton tablets) prescribing information. http://www.xrtx.com/pat_pi.html (accessed June 2006) 2006.
- [202] Chari S, Clark-Loeser L, Shupack J, et al. A Role for Leukotriene Antagonists in Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2(1):1-6.

- [203] Capra V, Ambrosio M, Riccioni G, et al. Cysteinyl-Leukotriene receptor Antagonists: Present Situation and future Opportunities. *Current Medicinal Chemistry*,2006;13:321-3226.
- [204] Garcia-Marcos L, Schuster A, Perez-Yarza EG. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma.*Drug Saf.* 2003;26(7):483-528.
- [205] Danese S, De Vitis I, Gasbarrini A. Severe liver injury associated with zafirlukast. *Ann Intern Med.* 2001 Nov 20;135(10):930.
- [206] Su CW, Wu JC, Huang YH,et al. Zafirlukast-induced acute hepatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi(Taipei).* 2002 Nov;65(11):553-6.
- [207] Jian, A. and Habal, F. Case report:Montelukast-induced acute cholestasis. *Can. J. Gastroenterol.*
<http://www.pulsus.com/cddw2001/abs/abs019.htm>. (Canadian Digestive Diseases Week Abstract-Special issue 2001)2001.
- [208] Singulair (montelukast sodium). Product information. Whitehouse Station, N.J.:Merck&co.
http://www.singulair.com/singulair/shared/documents/english/singulair_prescribing_info.pdf. (Accessed March 23, 2006)2006.
- [209] Josiane de Oliveira Cardoso, Regina Vincenzi Oliveira, Jessica Bo Li Lu, and Zeruesenay Desta. In Vitro Metabolism of Montelukast by Cytochrome P450s and UDP-Glucuronosyltransferases *Drug Metab Dispos.* 2015 Dec; 43(12): 1905–1916.
- [210] Spector SL; Antileukotriene Working Group. Safety of antileukotriene agents in asthma management. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 Jun;86(6 suppl 1):18-23.

[211] Aldea Perona A, Garcia-Saiz M, Sanz Alvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the Vigibase. *Drug Saf* 2016;39:69-78.

[212] Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:527–32.

[213] Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, et al. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B₄ and prostaglandin E₂ are active in sebaceous glands. *J Mol Med (Berl)* 2006;84:75–87.

[214] Guriec N, Le Jossic-Corcos C, Simon B, et al. The arachidonic acid-LTB₄-BLT₂ pathway enhances human B-CLL aggressiveness. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842:2096–105.

[215] Shoeb M, Yadav UC, Srivastava SK, et al. Inhibition of aldose reductase prevents endotoxin-induced inflammation by regulating the arachidonic acid pathway in murine macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:1686–96

[216] Di Gennaro A, Haeggström JZ. Targeting leukotriene B₄ in inflammation. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18:79–93.

[217] Zampeli VA, Makrantonaki E, Tzellos T, et al. New pharmaceutical concepts for sebaceous gland diseases: Implementing today's pre-clinical data into tomorrow's daily clinical practice. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13:1898–913.

[218] Grice CA, Tays KL, Savall BM, et al. Identification of a potent, selective, and orally active leukotriene a₄ hydrolase inhibitor with anti-inflammatory activity. *J Med Chem*. 2008;51:4150–69.

[219] Keast SL, Thompson D, Farmer K, et al. Impact of a prior authorization policy for Montelukast on clinical outcomes for asthma and allergic rhinitis

among children and adolescents in a state Medicaid program. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20:612–21.

[220] Shintani T, Ohata C, Koga H, et al. Combination therapy of fexofenadine and Montelukast is effective in prurigonodularis and pemphigoidnodularis. *DermatolTher.* 2014;27:135–9.

[221] Elham Behrangi, Elahe Arasteh, Tahmine Tavakoli, et al. Comparing efficacy of Montelukast versus doxycycline in treatment of moderate acne, *J Res Med Sci.* 2015 Apr; 20(4): 379–382.