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

تقييم فعالية الميترونيدازول جيل 2% في علاج العد الشائع الخفيف للمتوسط الدرجة .

Efficacy of 2% Metronidazole Gel in Moderate Acne Vulgaris

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

إعداد:

طالبة الدراسات العليا:زينب نظري

إشراف:م.د نعمات الصغير

2019 م

فهرس المحتويات	
العنوان	رقم الصفحة
1-القسم النظري	
مقدمة	4
وبائيات العد	4
الإمراضية و السببيات	5
العوامل الأخرى المؤثرة في العد	11
التظاهرات السريرية	12
سير المرض	16
الاختلاطات	16
الأنماط الفرعية للعد	16
الأمراض الغدية المترافقة مع العد	20
التشريح المرضي	21
التشخيص التفريقي	22
تحديد درجة العد	22
المعالجة	25
2- القسم العملي	
ملخص الدراسة	40
خلفيات الدراسة	42
طريقة الدراسة	43
الموافقة المستنيرة	46
كيفية إجراء الدراسة	47
الدراسة الوصفية و الإحصائية	52
دراسة النتائج العلاجية	62

النتائج الإحصائية للآثار الجانبية	64
مناقشة النتائج	75
المقارنة مع الدراسات العالمية	76
االخلاصة	78
االتوصيات	79
المراجع	80

مقدمة:INTRODUCTION

مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الشعرية الزهمية ,يعتبر واحدا" من أشيع الأمراض الجلدية في العالم ,يشكل أشيع أو ثاني أشيع سبب لزيارة طبيب الجلدية في كل الأعراق [1].

له أثر نفسي لا يمكن تجاهله والأفراد المصابون به لديهم ميل للعزلة و الاكتئاب و الأفكار الانتحارية هذا الأمر يضيف بعدا جديدا لاختيار طريقة العلاج المناسبة لكل مريض [2].

وبائيات العد وتطوره الطبيعي:Epidemiology and Natural History

يصيب العد 40-50 مليون في كل عام في الولايات المتحدة لوحدها و يؤدي ذلك إلى كلفة سنوية تقدر ب 2.5 مليون دولار .ويقدر العد عالميا ب 0,3% من المجمل و 16% من الأمراض الجلدية.[3]

يشاهد عادة في فترة البلوغ و يتراجع بشكل متواتر في أواسط العشرينات من العمر [4].

آخر الأبحاث تظهر أن حوالي 85% من الأشخاص بعمر 14-24 سنة مصابون بالعد و حوالي 8%من الأشخاص بأعمار 25-34 سنة و حوالي 3% بأعمار بين 35-44 سنةمصابون بالعد [5].

قد يكون العد الزؤاني هو العلامة الأولى على البلوغ فقد يسبق أول طمث بأكثر من سنة و قد يظهر عند بعض الأطفال آفات صغيرة غير التهابية بعمر 8-9 سنوات و العد الزؤاني أكثر شيوعا و شدة من العد الالتهابي بفترة البلوغ [6].

حدوث العد الزؤاني بأعمار باكرة أفضل علامة للتنبؤللإصابة بعد شائع أكثر شدة فيما بعد [7].

أظهرت دراسة أجريت في بريطانيا أن العد الشائع يكون أكثر انتشارا وأكثر شدة عند المراهقين الذين لديهم قصة إصابة سابقة بعد الأطفال infantile مقارنة مع أمثالهم [8]

وفي دراسة أخرى كان معدل انتشار العد على الوجه % 54 عند النساء و % 40 عند الرجال ممن تجاوزت أعمارهم 25 سنة، ولم ينقص معدل الانتشار بشكل واضح حتى بعد عمر ال44 سنة[9].

الإمراضية والسببيات:Etiology and Pathogenesis

إن العد مرض متعدد الأسباب ويوجد عدة عوامل تلعب دورا في إمراضيته[10].

المفهوم الكلاسيكي لإمراضية العد الشائع تتضمن اجتماع عدة عوامل:

فرط إفراز الزهم,فرط التقرن القنوي,فرط التكاثر الجرثومي,زيادة الالتهاب عبر تفعيل الجهاز المناعي الفطري إلا أن الأبحاث الحديثة عدلت هذا المفهوم بإضافة عوامل أخرى كالاستعداد الوراثي ,الأندروجينات ,الحمية و عوامل خارجية [11].

1-فرط التقرن القنويDUCTAL HYPER CORNIFICATION :

تشاهد التبدلات البدئية في تشكل الزؤان على مستوى الجزء العلوي من القمع الجرابي.[12]

حيث يزداد التصاق الخلايا الكيراتينية ممايؤهب لتشكل السدادة في فوهة الجراب الشعري مسببة احتباس الكيراتين و الزهم و الجراثيم و توسع الجزء العلوي من الجراب مشكلة الزؤان المجهري [13].

لم يحدد بعد العامل البادئ والمحرض لتشكل الزؤان، فقد يرتبط فرط التقرن القنوي بنقص موضعي لحمض اللينولينك، وزيادة فعالية IL1 ضمن الجراب، أو من الممكن لتأثير الأندروجينات.[14]

من خلال الدراسات المجراة ,تبين أن هناك ترابطا ملحوظا بين عدد و حجم الأسطوانات الجريبية و شدة العد[15][16]

تلعب الأندروجينات دور في تطور الغدد الزهمية و إنتاج الزهم و لها دور أيضا في فرط التكاثر الجرابي ومايدعم هذا أن المرضى مع عدم حساسية تامة للأندروجينات لا يتطور لديهم عد [17].

يمكن أن يؤدي التبدل في إفراز و تركيب الزهم لتحرر IL1 الذي يساهم في فرط تكاثر الخلايا القرنية الجرابية و تشكل زؤان[18].

كما أن إضافة مشابهات مستقبلات 1L1 تثبط تشكل الزؤان المجهري مما يدعم دوره في إمراضية العد [19].

بعض المواد الكيميائية الخارجية قد تساعد على تشكل الزؤان مثل بعض المركبات الداخلة في صناعة المزوقات مثل propylene glycol,isopropyl myristate.[20]

2-العد و الأحياء الدقيقةMICROBIOLOGICAL FACTOR :

إن العد مرض غير معد، وإن المتعضيات الثلاثة الرئيسية التي عزلت من سطح الجلد ومن القناة عند المصابين بالعد هي الجراثيم البروبيونية العدية Propionibacterium acnes، والمكورات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis، والملاسيزيا الفرفريةMalassezia Furfur [21].

البروبيونية العدية هي جرثومة إيجابية الغرام لاهوائية ,مستوياتها في الجلد المصاب تكون أكثر منها في الجلد السليم ,ولا توجد علاقة بين عدد الجراثيم على سطح الجلد أو ضمن الأجربة وبين شدة العد ,بينما يرتبط إفراز الزهم و التكاثر البشروي جيدا مع الشدة السريرية [22].

تلعب البروبيونية العدية دورا هاما في إمراضية العد حيث يحوي جدارها على مستضد من الكربوهيدرات يحرض تشكيل الأضداد ,كما أثبتت الدراسات الحديثة الدور المفتاحي الذي تلعبه جزيئات (TLR)Toll- likeReceptorمن النمطين الثاني ,و الرابع في عملية الوصل بين المناعة الفطرية تجاه البروبيونية العدية ,و المناعة الخلوية .[23]
كما تنتج البروبيونية العدية بروتينات خارج خلوية مثل البروتيازواللييازو الهيالورونيدازو الفوسفاتاز,والتي تكون هامة بالحدثية الالتهابية.[24]
تنتج الجراثيم البروبيونية البورفرينات، وبخاصة الكوبروبورفرين من النمط الثالث والذي يتألق تحت مصباح وود .تأثير البروبيونية العدية على إمراضية العد ينبع من صفاتها، فمثلا انتاجها لبعض الأنزيمات يتوسط تمزق الزؤان، وانتاجها لعوامل الجذب الكيميائي يحرض الخلايا الكيراتينية، والخلايا الالتهابية على انتاج الوسائط قبل الالتهابية وأنواع الأكسجين التفاعلي .زيادة عدد الجراثيم العدية يشاهد عند مرضى العد لكن لا يوجد علاقة خطية واضحة بين شدة العد، والحمل الجرثومي، الجدير بالذكر أن سلالات مختلفة من البروبيونية العدية تحرض استجابات مناعية مختلفة وتختلف أيضا في الحساسية للصادات [25][26].

3-إفراز الزهمSEBUM PRODUCTION :

يعتبر فرط الإفراز الزهمي واحد ا من العوامل الإمراضية الكبرى في تطور العد[27].

مرضى العد لديهم مستويات أعلى من إفراز الزهم مقارنة مع الأسوياء دون وجود تبدل في التركيب [28].

توجد علاقة بين المعدلات العالية لإفراز الزهم والعد والأدلة على ذلك:
-عدم حدوث عد عند الأطفال بأعمار تتراوح ما بين 6 - 2 سنوات حيث يكون إفراز الزهم منخفض جدا"[29].
-تكون معدلات الزهم أعلى عند مرضى العد مما هو عليه عند الأسوياء[30].
-تحسن العلاجات التي تنقص إفراز الزهم مثل الأستروجين أو الإيزوتريتينوئين من العد**[31]**

تلعب مكونات الزهم مثل TG و الليبوبروكسيد دورا" في الإمراضية حيث تقوم الجراثيم الموجودة على مستوى الجراب بحلمهة TGإلى حموض دسمة حرة مما يزيد تجمع و استعمار الجراثيم في الجراب كما تحرض الالتهاب و تلعب دورا" كعامل مولد للزؤان [32].

وعلى العكس هناك نمط من الحموض الدسمة الحرة الموجودة بالزهم لها فعالية قوية مضادة للجراثيم خاصة البروبيونية العدية تسمى الحموض الدسمة وحيدة عدم الإشباع مثل اللوريك أسيد و الدليل أن التطبيق الموضعي أو الحقن ضمن الأدمة للوريك أسيد يبدي تراجعا" ملحوظا" بعدد الجراثيم [33].

4-العد والالتهابINFLAMMATION AND ACNE :

تتراكم المواد الزهمية و الكيراتينية في الزؤان المجهري الذي يتوسع و يتمدد ثم يتمزق مسربا" هذه المواد نحو الأدمة مما يسبب استجابة التهابية [34].

إن الخلايا الالتهابية المسيطرة خلال اليوم الأول من تمزق الزؤان هي الخلايا التائية المساعدة CD4 التي تتوضع حول الوحدة الشعرية الزهمية، بينما تتوضع الخلاياCD8 حول الأوعية، وبعد يومين تصبح العدلات هي المسيطرة حول الزؤانات المتمزقة.[35]

وتنتج الخلايا المتقرنة القنوية مجموعة من الانترلوكينات تتضمن IL1-IL6-IL8 ، والعامل المنخر للورم(TNF)، وقد تكون هذه السيتوكينات متورطة في الالتهاب.[36]

حديثا هناك توجه أن العملية الالتهابية بالعد تسبق تشكل الزؤوان و الدليل الخزعات المأخوذة من الجلد السليم الخالي من الزؤوان عند المصابين بالعد تبد يالتهاب أكبر من الجلد المصاب [37].

بعض السلالات تقوم بتحريض التعبير عن B-Defensinو أنواع أخرى من البيتيدات المضادة للبكتيريا و التي تحمي الوحدة الجريبية الزهمية من البروبيونية العدية[38]

5-العوامل الوراثيةGENETIC FACTORS :

لم يتم تحديد مورثة أو جين مسؤول عن الإصابة بالعد ,تعتبر القصة العائلية عامل خطر للإصابة بالأنماط الشديدة من العد.

تم إثبات التأثير الوراثي من خلال التوافق العالي جدا بين التوائم متماثلة الزيجوت، والذين كان لديهم امتداد العد، وشدته، ومعدل إفراز الزهم متماثلا ، وقد كان عدد الزؤان متشابها أيضا عند التوائم متماثلة الزيجوت .وأكثر من ذلك فقد تطور عند ثلاثة أزواج من التوائم المتماثلة عد عقيدي شديد في الوقت ذاته تقريبا عند كل زوج منهم .ومن جهة أخرى فإن أقل من نصف الحالات من التوائم ثنائية الزيجوت المصابين بالعد كان العد موجودا لدى كليهما.[39]

هناك أنماط معينة من HLA ارتبطت بحدوث العد المكبب مثل HLADRW4 [40].و كذلك الشذوذات الصبغية في النمط النووي XYY في متلازمة كلاينفلتر ترافقت مع العد اللالتهابي الشديد[41]

6-التأثير الهرموني: HORMONAL INFLUENCES :

تنتج الأندروجينات بشكل أساسي من الأقناد وغدة الكظر، وتنتج أيضا محليا في الوحدة الجريبية الزهمية عبر تأثير انزيمات استقلاب الاندروجين مثل 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD), 17β-HSD and 5α-reductase .إن مستقبلات الاندروجين موجودة بخلايا الطبقة القاعدية للغدة الزهمية وغمد الجذر الخارجي لجريب الشعرة وهي حساسة للتستوسترون و 5α-dihydrotestosterone (DHT) يملك DHTإلفة أكبر بخمس الى عشر مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الاندروجين ولذلك فهو الاندروجين الرئيسي المتوسط في انتاج الزهم.[42][43]

الأندروجينات تمارس دورها على مستويين :

تحرض تكاثر الخلايا الكيراتينية في قمع الجراب الشعري وبالتالي تشكل الزؤان و تؤثر على إفراز الزهم بتفعيل الخلايا الزهمية و تحريض تكاثرها و نضجها .[44]

المصابين بالعد لديهم مستويات أعلى من الأندروجينات المصلية لكنها تبقى ضمن الطبيعي بمقارنتها مع الأسوياء [45].

إن دور الاندروجين في فعالية الغدد الزهمية يبدأ خلال فترة الوليد حيث من الولادة وحتى 12 - 6شهر يكون لدى الرضيع الذكر مستوى عال من الهرمون الملوتن LH والذي يحرض الخصية على انتاج التستوسترون .بالإضافة لذلك كلا الجنسين من الرضع لديهم زيادة بمستويات هرموني dehydroepiandrosterone (DHEA) و DHEA sulfate (DHEAS)بشكل تالي للإنتاج الكظري الكبير الذي يحدث خلال السنة الاول من الحياة.[46]

الإنتاج الخصيوي و الكظري للأندروجين ينخفض بعد السنة الأولى من الحياة و يبقى بالحد الأدنى حتى حدوث التفعيل الكظري قبيل البلوغ ومع بداية التفعيل الكظري الذي غالبا بالسنة السابعة إلى الثامنة من العمر و عادة يبشر بالإحاضة قبل حدوثها بعدة سنوات فإن مستويات DHEAS الدورانية تبدأ بالارتفاع,ارتفاع مستوى المصل من DHEAS عند الأطفال يترافق مع زيادة إنتاج الزهم و حدوث عد زؤواني [47].

يعرف القليل عن الأثر الفيزيولوجي للاستروجينات في تعديل انتاج الزهم .وقد تبين أن إعطاء الأستروجين جهازيا بكمية كافية ينقص انتاج الزهم .لكن الجرعة المطلوبة لتثبيط انتاج الزهم أكبر من الجرعة المطلوبة لتثبيط الاباضة .على الرغم من أن العد عادة يستجيب للمعالجة بجرعات منخفضة من مانعات الحمل الفموية، والتي تحوي مادة ال ethinyl estradiolبتركيز 0.035 mg 0.050– فإن جرعات اعلى من الاستروجين غالبا مطلوبة لتخفيض انتاج الزهم بشكل ملحوظ.[48]

يؤثر الاستروجين عبر آليات عديدة منها:

. 1معاكسة تأثير الاندروجين على الغدة الزهمية.

. 2تثبيط إطلاق موجه الاقناد النخامي وبالتالي تثبيط إنتاج الأندروجين من الأقناد

. 3تنظيم الجينات التي لها تأثير سلبي على نمو الغدد الزهمية و انتاج الزهم.[49]

يلعب الهرمون المحرر لموجهة قشر الكظر CRH دورا'' في الإمراضية ,حيث يفرز من الوطاء و يزداد في الكرب و الشدة ,وتتواجد مستقبلاته على عدد كبير من خلايا الجسم منها الخلايا الكيراتينية و الزهمية ,وجد أن هذه المستقبلات يزداد عددها و تتفعل عند المصابين بالعد [50].

❖العوامل الأخرى المؤثرة في العد:

1-القوتDIET :

إن الدور المحتمل للقوت في إمراضية العد يبقى موضع جدل[51].

يعتبر البعض أن أغذية معينة تشارك في إمراضية العد و شدته خاصة الشوكولا و دهن الخنزير و الأغذية الغنية بالسكريات [52][53] ,و يؤدي تطبيق الحمية إلى نقص وزن ملحوظ ,و هذا يؤدي إلى نقص إفراز الزهم و تحسن الآفات و لكن لا يعتبر ذلك كمعالجة روتينية.[54]

2-التفاقم قبيل الطمثEXACERBATION PRE MENSTRUAL :

يتفاقم العد لدى حوالي % 70 من النساء قبل الدورة الطمثية ب 2-7أيام[55].

وإن الاختلاف في إفراز الزهم خلال الدورة الطمثية غير كاف لتفسير هذا التفاقم ,ومن المحتمل أن يعود ذلك إلى التميه في الظهارة الزهمية الشعرية ,كما أن التبدلات الهرمونية قبل الطمث تلعب دورا " مهما" ,حيث تبين أن للاستروجين و البروجسترون معا" تأثيرات مضادة للالتهاب,ومن الملاحظ أن اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الأستروجين عن الطبيعي ,و الذي يؤدي لزيادة مستويات الأندروجين و بالتالي اشتداد العد.[56][57]

3-التعرقSWEATING :

أكثر من 15% من مرضى العد يلاحظون تفاقما'' في آفاتهم خاصة إذا كان هؤلاء يعيشون ,أو يعملون في مناخ رطب حار .[58]

4-الحمل والإرضاعLACTATION AND PREGNANCY :

يتفاقم العد الشائع خلال الحمل بسبب زيادة فعالية الغدد الزهمية .وقد اعتقد أن هناك عامل منبه

لإفراز الزهم يأتي من النخامى أكثر من المشيمة، ويستمر النشاط الزهمي بعد الولادة عن طريق
تنبيه هرمون البرولاكتين في فترة الإرضاع، حيث تزداد الآفات العدية بعد الولادة، وفي كثير من الأحيان تزداد شدة العد بعد إيقاف موانع الحمل الفموية[59][60]

5-الشدة النفسيةSTRESS :

يفرز الجسم هرمونات خلال الشدة مثل الكورتيزول والأندروجين الذين يحرضان إنتاج الزهم مما يؤدي إلى اشتداد العد.[61][62]

كما يذكر أن العد بحد ذاته يسبب شدة للمصاب وهذا يرى بشكل واضح عند الفتيات المصابات بالعد التسحجي.[63][64].

6-الأشعة فوق البنفسجية: ULTRA VIOLET RADIATION :

تؤدي أشعة الشمس الطبيعية عادة إلى تحسن في العد، حيث شهدت الفصول الباردة زيادة في العد
والدافئة تحسنا فيه .ومن غير المعروف أطوال الموجات التي تعطي التأثير الأفضل .تعود فائدة الأشعة إلى التأثير الخادع الناجم عن الحمامى والتصبغ، وإلى تأثيراتها القاتلة للجراثيم فلل UVB
تأثيرات مخربة للبروبيونية العدية في الزجاج[65][66].

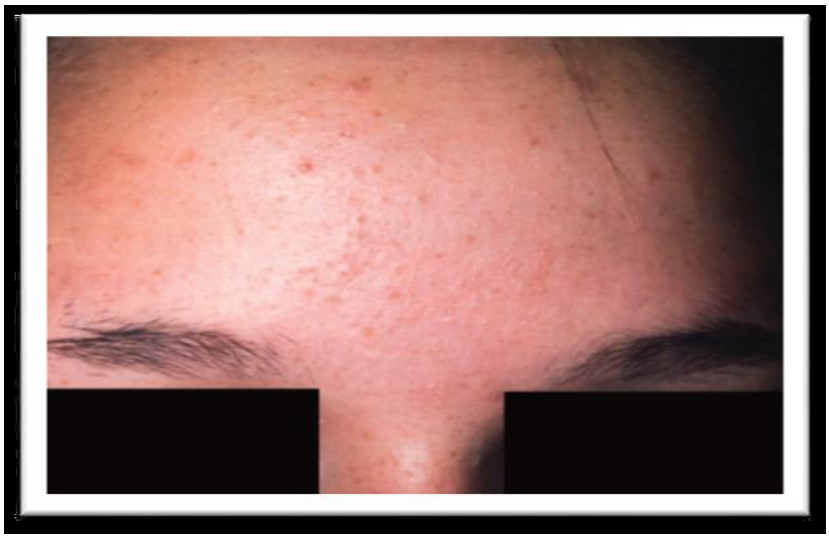
7-التدخينSMOKING :

قد يكون لبعض مكونات السجائر كالنيكوتين تأثيرا" مضادا" للالتهاب، وقد يعود تحسن العد للتأثيرات المقبضة الوعائية للتدخين.[67]

التظاهرات السريرية:**Clinical Manifestation** :

الوجه المكان الأكثر شيوعا للإصابة، وبدرجة أقل الظهر والصدر والكتفين .يتميز المرض بوجود أشكال سريرية متعددة تكون موجودة عند نفس المريض، على الرغم من تواجد شكل معين

قد يكون مسيطر، قد تكون الآفات التهابية، أو غير التهابية.[68]



الصورة رقم 1:
زؤان في منتصف الوجه الذي يتماشى مع إنذار سيئ عندما يظهر باكرا في سير المرض.[68]

أول الآفات التي تظهر عند المرضى الصغار بالسن هي الآفات غير التهابية و التي تضم الزؤان المفتوح (الرؤوس السوداء)الذي غالبا يتوضع في منتصف الوجه كآفة مسطحة أو قليلة الارتفاع مع مركز أسود من الليبيد و الكيراتين ,و الزؤان المغلق (الرؤوس البيضاء)تقيس حوالي 1مم بلون الجلد و لا يملك فوهة جريبية مرئية و غالبا هذه الآفات غير واضحة تحتاج توتير الجلد لإظهارها [69].

هناك أنماط أخرى للزؤوانات:[69]

1-زؤانات ورق الرمل:مؤلفة من رؤوس بيضاء صغيرة جدا تتوضع بشكل شائع على الجبهة مما يعطيها ملمس خشن كالرمل .

2- زؤان كبير:رؤوس بيضاء كبيرة اكبر من 1مم مع استجابة سيئة للعلاج الموضعي التقليدي.

3-الزؤانات الغائصة:زؤانات كبيرة تقيس أكثر من 0,5 سم تتوضع عميقا في الجلد و تترافق بشكل شائع مع الآفات الالتهابية العقيدية الناكسة.

الآفات الالتهابية تضم حطاطات صغيرة مع هالة حمامية محيطة ,بثرات,عقيدات و قد تكون متموجة و كبيرة و تشكل بعض العقيدات كيسات, و تسمى العد العقيدي الكيسي الذي يستخدم

لوصف حالات التهابية شديدة و يعتمد تشكل الحطاطة أو البثرة أو العقيدة على امتداد ,توضع الارتشاح الالتهابي في الأدمة[70].



الصورة رقم 2:عد كيسي شديد.[71]

ترتشح العقيدات عميقا في الأدمة، وإذا أصبحت نازة أو نزفية فإنها قد تصبح مشوهة، قد تمتد العقيدات فوق مناطق صغيرة، وقد تصل إلى عدة سنتمترات، وقد تكون عميقة لدرجة أن السطح

المصاب يبدو صغيرا . يمكن أن تتشكل جيوب بين العقيدات، وتؤدي إلى تأثيرات جانبية مخربة،

وقد تكون هذه الآفات مؤلمة جدا . يعد العد العقيدي عاد ة مظهرا للعد المكبب الذي يتصف بعد شديد خاصة على الجذع وتحدث فيه ندبات تالية للالتهاب.[70][71]



الصورة رقم 3:

عد بالوجه,لاحظ الآفات الالتهابية وغيرالالتهابية.[72]

يظهر الفحص الجيد للمناطق المصابة بالعد وجود ندبات مختلفة الشدة عند أكثر من 90% من المرضى المراجعين للأطباء، ولكن الندبات الهامة تحدث عند 22 % من المصابين بالعد .يشكل التندب اختلاطا للعد الالتهابي وغير الالتهابي وهناك عدة أنماط لندبات العد وتشمل[70][72]:

Ice pick : .تكون ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد.

Rolling : .تكون قليلة العمق وعريضة.

Boxcar : .ندبات عريضة وواضحة الحدود، ولها نفس العرض في العمق والسطح.

Hypertrophic : .ضخامية أكثر ماتحدث على الجذع.

Anetoderma : .ضمورية.

تقريبا كل آفات العد تترك حمامي بقعية مؤقتة بعد شفائها، أما في أنماط الجلد الأغمق فيشاهد فرط تصبغ بعد التهابي يستمر لأشهر بعد زوال الآفة.[73]



الصورة رقم 4:

ندب ice pick تاليةللعد.[74]

سير المرض:

المرض مزمن مخاتل يؤدي إلى مراضة هامة نتيجة التندب الواسع و عدم الارتياح .

يستمر المرض عادة عدة سنوات ,يتبع بعدها بتراجع عفوي في معظم الحالات في بداية العشرينات إلا أن بعض المرضى يستمر للعقد 3و 4.[74]

الاختلاطات:

1-التندب:

كل آفات العد تقريبا تترك حمامى بقعية بعد التراجع أما في أنماط الجلد الأغمق فنشاهد فرط تصبغ بعد التهابي يستمر شهور بعد زوال الآفة و قد يحدث عند بعض المرضى تندب واسع مشوه [74]

2-الاضطراب النفسي:

ممكن أن يرافق العد اضطراب نفسي قد يتضمن الاكتئاب و القلق [75]

هناك دراسات أبدت ان مرضى العد لديهم نفس مستوى الاضطراب النفسي و الاجتماعي و العاطفي لمرضى الصرع و الربو [76].

هناك دراسات تشير إلى ان نسبة الأشخاص العاطلين عن العمل أكبر عند البالغين المصابين بالعد الشائع من الأسوياء [77].

3-خباثة جلدية موضعية:

قد تنشأ خباثات جلدية على الآفات المندبة المزمنة [78]

الأنماط الفرعية للعد:

عد الوليد: : NEONATAL ACNE

يصاب حوالي 20 % من الولدان بعمر الوليد،
ويتظاهر عاد ة بعمر أسبوعين ويتراجع بشكل
عفوي خلال ثلاثة أشهر، يكون على شكل
حطاطات صغيرة ملتهبة على الوجه دون تشكل
الزؤان .قد تلعب الملاسيزيا Malassezia Sympodialis دور في الآلية الإمراضية حيث ظهر تحسن عند تطبيق الكيتوكونازول.[70][71]

عد الرضيع:: INFANTILE ACNE

يحدث بعمر (6 – 3)أشهر، وهو أقل شيوعا من



الصورة رقم 5: [70]

عد رضيع A :حطاطات بثرية

B:اندماج حطاطات مع كيسات

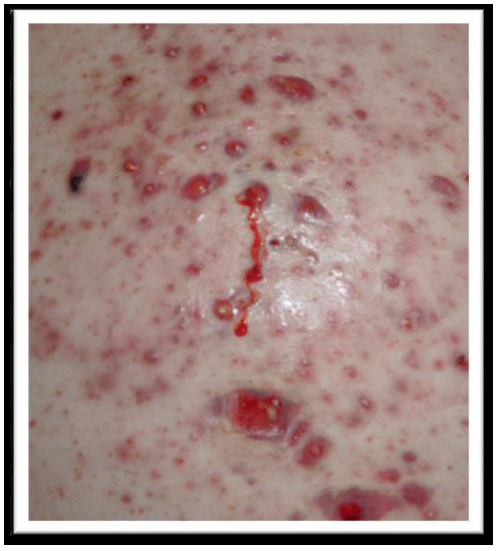
عد الوليد، ويتظاهر بحدوث زؤان مغلق ومفتوح وحطاطات وبثرات وعقيدات قد تترك ندبات بعد شفائها، تتركز الآفات على الوجنتين .يصيب الذكور أكثر من الإناث، ويعتقد أنه ناجم عن تنبيه الغدة الكظرية بالمواد المنتقلة عبر المشيمة،

ومعظم المصابين لديهم ارتفاع عابر في مستوى ال DHEA الذي تفرزه غدة الكظر .تتراجع الآفات بين عمر 2 - 1 سنة.[79][70]

العد المكبب:: ACNE CONGLOBATE

يعد شكل شديد من العد العقيدي، أكثر شيوعا عند الذكور المراهقين، لكن قد يحدث في كلا الجنسين وقد يحدث عند البالغين، يتميز بوجود عد التهابي شديد مكون من زؤانات، حطاطات وبثرات، عقيدات، ويحدث الالتئام عاد ة مع تندب شديد وتشكل جدرات .تتوضع الآفات على الظهر

والإليتين والصدر وبدرجة أقل على البطن والكتفين والعنق والوجه والفخذ .يكون الزؤان فيه على
شكل فتحات متعددة وتكون الآفات الالتهابية كبيرة نازة تخرج منها مادة كريهة الرائحة، مصلية قيحية أو مخاطية .التدبير صعب ومعقد يشمل التدبير الجراحي، الصادات الحيوية، الإيزوتريتينوئين بجرعات عالية مع الكورتيزون كعلاج مشارك او سابق للإيزوتريتينوئين.[70][71]



الصورة رقم 6:[70]
عد خاطف:لويحات و حطاطات و نز

العد التسحجي:ACNE EXCORIATE

أكثر شيوعا عند الإناث، ويندرج هذا الشكل تحت التهاب الجلد الصنعي .تستخدم المعالجة النفسية بمضادات الاكتئاب في تدبيره.[80][81]

العد الخاطف: ACNE FULMINANS :

ويدعى بالعد التقرحي الحموي الحاد ,و هو الشكل الأكثر شدة من العد العقيدي ويترافق مع أعراض جهازية حيث يعتبر كمرض مناعي جهازي المستضد الأساسي فيه هو مستضد البروبيونية العدية.
يتميز هذا النمط بظهور مفاجئ لآفات التهابية كبيرة ممضة على الظهر والصدر تصبح متقرحة بسرعة وتشكل ندبات عند الالتئام، عاد ة مايحدث عند الذكور الشباب، ويترافق بارتفاع حرارة وآلام عضلية ومفصلية، كما يترافق مع دعث ونقص وزن وقمه، لا يصاب الوجه عاد ة.[70]

يتم التدبير بإعطاء ستيروئيد جهازي كالبريدنيزولون ،أو حقن الستيروئيد ضمن الآفة، ويعد الإيزوتريتينوئين فعالا ولكن يجب أن يعطى مع البريدنيزولون.[82]

العد مع وذمة وجه:ACNE WITH FACIAL EDEMA



الصورة رقم 7:العد مع وذمة وجه[83]

يعرف أيضا بمرض . Morbihan هو شكل نادر
للعد الشائع، يترافق مع وذمة التهابية مميزة على
مستوى الثلث المتوسط للوجه .تكون شدة الوذمة
متموجة دون وجود ميل للتراجع العفوي، وهي لا
تستجيب لجرعات عالية من الصادات الحيوية[83][70][71]

ولكنها تستجيب عادة للإيزوتريتينوئين

العد الميكانيكي:MECHANICAL ACNE

تحدث اندفاعات عدية الشكل بعد رض فيزيائي متكرر كالفرك، وقد تنجم عن الملابس كالحزام والمعدات الرياضية كخوذات كرة القدم وحزام الكتف، وسجلت إمكانية تحريضه بحبس الجلد بأشرطة شديدة الالتصاق .تسبب تلك العوامل اشتداد العد الموجود مسبقا ومن غير المؤكد فيما إذا
كانت تسبب عدا في الجلد غير المصاب .آلية العد الآلي غير واضحة، ومعظم المرضى لديهم ميل لتطور العد، قد يحدث بسبب التهاب جلد تخريشي في الجزء العلوي من القناة الشعرية الزهمية
أو بسبب الرطوبة المفرطة عند ذلك الجزء .يعالج هذا الشكل من العد كعلاج العد عموما [70][84].

العد المهني:: OCCUPATIONAL ACNE

يحدث هذا العد في مناطق التماس مع الزيوت والقطران الخام، يمكن أن يظهر على الجلد المعرض
آفات زؤانية واضحة، وأحيانا تظهر آفات التهابية صريحة لكنها تكون سطحية .تظهر الآفات خلال ستة أسابيع من التعرض في أي مكان تقريبا ، وخاصة الفخذين وأسفل الذراعين.[85]

إن أشيع الزيوت المسببة للعد هي خلائط البارافين غير النقي والنفط الخام والقطران والزيوت المكررة .ويستخدم مصطلح عد الكلور ليصف حالات العد المهني الناجم عن الهيدروكربونات المكلورة .تتواجد الهيدروكربونات المكلورة في المركبات القاتلة للفطور والحشرات وفي المواد الحافظة للأخشاب .يصيب عد الكلور منطقة الفك السفلي والوجنة وخلف الصيوان بالإضافة إلى الإبط والصفن.[86][87]

عد المزوقات:ACNE COSMETIC

إن العديد من مركبات التجميل تحرض تشكل الزؤان ، كما تعد المزوقات هي السبب الأساسي للعد عند النساء البالغات ، وتحرص شركات التجميل في الوقت الحالي على اختبار مواد التجميل
قبل طرحها إلى الأسواق، فيما إذا كانت مولدة للزؤان أو لا ، ولذلك فإنه وباستثناء المركبات الزيتية كثيرا والسادة فإنه من غير الشائع أن تكون مواد التجميل العامل المسبب للعد.[88]

<u>الأمراض الغدية المترافقة مع العد:</u>

أهمها :متلازمة المبيض متعدد الكيسات:
تحدث بنسبة % 6 - 3 وتتميز بعدم وجود إباضة بشكل متكرر، أو عدم وجودها مطلقا ، مع شذوذات بالدورة الطمثية، كيسات مبيضية، بدانة، خاصة أندروجينية، شعرانية، عد، شواك أسود.[89]

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

يعتبر المبيض متعدد الكيسات هو الداء الغدي الصماوي الأكثر شيوعا[90], علما أنه لا يوجد ترابط بين ظهور كيسات مبيضية و شدة العد,ومن الشذوذات الغدية التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند مريض لديه عد مستمر هو فرط تصنع الكظر الخلقي المتأخر الناجم عن عوز جزئي بأنزيم 21 hydroxylase [91].

التحاليل الأولية التي يتم استقصاءها عند الشك بخلل هرموني هي:

1-FshوLH

2-*TOTAL* TESTOSTERONE

3-SHGB

4-ANDROSTENDIONE

5-DHEAS

6-PROLACTIN

الوقت المثالي لإجراء التحاليل عند أنثى في سن النشاط التناسلي، هو باكرا خلال الأيام الثلاثة الأولى من الدورة الطمثية .وفي حال الشك بفرط تصنع الكظر الخلقي يتم طلب الكورتزول الصباحي و . 17 a hydroxyprogesterone إن الاختبار الماسح للأندروجين الكظري هو DHEAS، علما أن مستويات أعلى من 21.7 ميكرومول في اللتر تشير إلى ورم كظري، و المستويات الاخفض بين 10.8 و 21.7 قد تشير إلى فرط تنسج كظري خلقي، و التي غالبا تترافق مع زيادة بسيطة بالكورتزول المصلي مع مستويات17 a hydroxyl progesterone فوق 12.8 ميكرومول في اللتر . و لتقييم الاندروجين المبيضي يطلب التستوسترون الكلي، علما

ان النسبة بين LH:FSH ليست مرتفعة دوما عند مرضى المبيض متعدد الكيسات . [73]

<u>التشريح المرضي:</u>

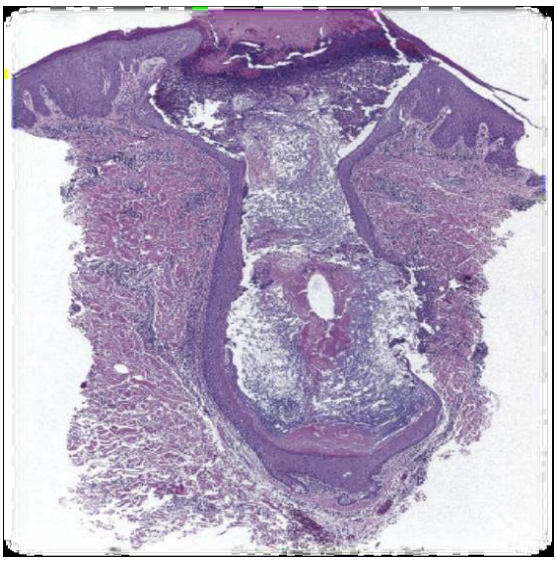
ينتج عن عملية تشكل الزؤان توسع ورقة في جدار الظهارة القمعي، تتكون لمعة الجريب من سدادة من خلايا مقرنة، وعمود زهمي ينشأ من الغدد الزهمية المرافقة، ويحوي مادة زهمية وعضيات دقيقة .تزول المواد الشحمية في العمود الزهمي باستخدام مذيبات الشحوم أثناء عمليات

التحضير النسجي.

تكون فتحة الجريب في الزؤان المغلق أكبر أو أصغر من الطبيعي، أما في الزؤان المفتوح تؤدي

العمليات الحادثة إلى توسع فوهة الجريب.

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



العدلات وزيادة التفاعل الالتهابي .إذا كان تمزق الجريب سطحيا فإن ذلك يؤدي إلى تشكل بثرة سريريا ، ولكن إذا حدث ذلك في الأدمة العميقة فعندها تتشكل عقيدة التهابية.

تصبح الرشاحة الخلوية كثيفة جدا ومنتشرة في الأشكال الشديدة من العد(العقيدي والخاطف)، ويحدث نخر بالنسيج الضام وخراجات أدمية كبيرة[71][92]

<u>التشخيص التفريقي:</u>

عادة التشخيص السريري سهل ,يعتمد على وجود (زؤوانات ,حطاطات,بثرات,عقيدات)تتوضع على الوجه,الصدر ,الظهرلكن قد يختلط مع عدة أمراض [70][71]

➢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 (60 - 30) سنة ويتميز بغياب الزؤان وبأن الإصابة العينية شائعة فيه.
- التهاب الجلد حول الفم.

➢والحالات الأقل شيوعا والتي تدخل بالتشخيص التفريقي مع العد الالتهابي هي:

- التقرانات الجريبية.
- التهاب الأجربة الكاذب الذقني.
- التهاب الأجربة بسلبيات الغرام.
- التهاب الأجربة بالوبيغاء البيضوية
- التهاب الأجربة بالحمضات
- الاندفاعات العدية في داء بهجت
- الذأب الدخني الوجهي المنتشر
- كما يجب تمييز عد الوليد عن الدخنية الحمراء عند الوليد.

تحديد درجة العد:

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

- طريقة العد: THE COUNTING TECHNIQUE :

يتم الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيدة، ويكون المريض جالسا بشكل مريح، بحيث يمكن للفاحص أن يتحرك حول المريض بسهولة ليعد كل المناطق المصابة.
تقسم الآفات إلى آفات غير التهابية(الزؤانات المغلقة والمفتوحة)، وإلى آفات التهابية(حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات.)

يعد جس الآفات ضروريا لأن بعض اللطخات تبدو كأنها عقيدات ولكنها تظهر بالجس أنها غير عميقة على الإطلاق، وقد تكون مرئية بصعوبة، ومع ذلك يتم الشعور بها عميقة بالجس.[93][94]

استخدم هذه الطريقة العديد من الباحثين، وفي عام 2008 قام Hayashi وزملاؤه باستخدام هذه الطريقة، وقاموا بتقييم شدة العد للآفات الزؤانية والالتهابية كلا على حدة وفي جانب واحد من الوجه، وصنفوا العد حسب عدد الآفات إلى أربع درجات:[95]

درجة : I من 1 - 5 آفات :خفيف.

درجة : II من 6 - 20آفة :متوسط.

درجة : III من 21 -50 آفة :شديد.

درجة : IV أكثر من 50 آفة :شديد جد ا.

●طريقة(GAGS)GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM :

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)[96][97][98]

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

جدول (1) مقياس. Global acne grading system

حسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة: S

0:لايوجد آفات

1:زؤانات.

2:حطاطات

3:بثرات.

4:عقيدات.

النتيجة لكل منطقة على حدا = ال شدة (4 – 0) S *العاملF

النيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف :إذا كانت النتيجة بين18 - 1

متوسط :إذا كانت النتيجة بين30 - 19

شديد :إذا كانت النتيجة بين38 - 31

شديد جدا : إذا كانت النتيجة أكبر من39

العلاج:

يعتمد تقييم العد ووصف العلاج المناسب على القصة المرضية و شدة العد و نمط الآفات و التأثيرات النفسية للمرض.

معظم آليات عمل الأدوية المستخدمة في علاج العد مصنفة كالآتي:[74]

1-تصحيح فرط التقرن الجريبي.

2-إنقاص فعالية الغدد الزهمية.

3-إنقاص الاستعمار الجرثومي خاصة البروبيونية العدية.

4-تأثيرات مضادة للالتهاب.

تقسم العلاجات إلى موضعية و جهازية:

العلاج الموضعي:

1-الغسولات الحاوية على حمض الصفصاف[99][100]:وهو حمض بيتا هدروكسي منحل بالدسم,يستخدم بتراكيز 0,5%-2% بتأثيراته الحالة للزؤان ,و يتميز بتأثيراته المخرشة الضعيفة بالمقارنة مع الريتينوئيدات.

2- البنزويل بيروكسيد:من أكثر العلاجات الموضعية استخداما و أكثرها فعالية ,فعال كعامل مضاد للجراثيم حيث ينقص من البروبيونية العدية و يمنع تكاثرها و يسبب نقص حلمهة الغليسريدات الثلاثية TG ,قد يسبب جفاف و تخريش و التهاب جلد بالتماس بنسبة 1-3%,الجراثيم غير قادرة على مقاومة البنزيل بيروكسيد و هذا ما يجعله مثالي للعلاج المتشارك [101].

3-حمض الأزيليك:حمض ثنائي الكربوكسيل,متوفر بشكل كريم موضعي بتركيز 20% وجيل بتركيز 15%,فعال في علاج العد الالتهابي و الزؤواني حيث يؤثر على عدد ووظيفة الجراثيم البروبيونية العديةو يملك تأثير حال للقرنين كما يخفف من التصبغ التالي للالتهاب بسبب تأثيره المثبط للتيروزيناز و هو آمن خلال الحمل [102].

4- الصادات الموضعية:

تستخدم في علاج العد الالتهابي وأكثرها شيوعا الحاوية على الإريترومايسين والكليندامايسين[103] ولكن سجل حدوث زيادة في المقاومة الجرثومية على الصادات ولذلك فإن المشاركة مع البنزويل بيروكسيد يخفف من المقاومة على الصادات وأفضل من العلاج الوحيد.[104]

5-الريتينوئيدات الموضعية:

هي عوامل حالة للزؤان وتعاكس وتقلل من التقران الجرابي المتبدل .قد تكون هذه العوامل مخرشة ويزداد تأثيرها المخرش عند الانتقال من استخدام الكريمات إلى شكل الهلام، أو المحلول، ويمكن تخفيف التأثير المخرش عن طريق التطبيق المتناوب للدواء خلال الأسابيع الأولى للعلاج .ويجب الانتباه لمسألة التعرض للشمس بسبب نقصان سماكة الطبقة المتقرنة الذي تسببه الريتينوئيدات.[105]

الآثار الجانبية الرئيسية للريتينوئيدات الموضعية هي التخريش و الحمامى، و هي معتمدة على الجرعة الأمر الذي يحد من استخدام التراكيز العالية، علما أن الريتينوئيدات من المركبات التي تتوافق فيها الفعالية مع زيادة الجرعة.[106]

❖العلاجات الجهازية:

✓الصادات الحيويةAntibiotics :

.التتراسيكلينات :إن العلاج الفموي بالتتراسيكلين لا يبدل في إنتاج الزهم، لكنه ينقص تركيز الحموض الدسمة الحرة، كذلك سجل نقص في تركيز الحموض الدسمة الحرة مع الإريترومايسين، الكليندامايسين، المينوسيكلين .وإن تركيز الحموض الدسمة الحرة يعبر عن الفعالية الاستقلابية للجراثيم البروبيونية العدية ونحتاج عدة أسابيع حتى ينخفض تركيزها.[107]كذلك يعمل التتراسيكلين من خلال إنقاص عدد الجراثيم البروبيونية العدية .يستخدم التتراسيكلين بعيار مبدئي 1000 – 500 ملغ /اليوم وقد نصل لجرعة 3,5غ /يوم في حالات العد الشديد [108]، ويجب أن يؤخذ على معدة فارغة(قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص)مع مراقبة خمائر الكبد أما

الدوكسيسكلين والمينوسيكلين تؤخذ مع الطعام دون أن ينقص ذلك من امتصاصها[109]،يعطى الدوكسيسيكلين بجرعة 100 - 50 ملغ مرتين يوميا ، وإن التأثير الجانبي الرئيسي هو إحداثه لتفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي [110]. يعطى المينوسيكلين بجرعة 200 - 100 ملغ / يوم [111] ، ويسبب المينوسيكلين تصبغ بلون أزرق رمادي في ندبات العد بالإضافة للأغشية المخاطية والصلبة وأمام الظنبوب ويتعلق هذا التأثير بالجرعة ومدة العلاج . كما يحرض المينوسيكلين التهاب كبد مناعي ذاتي ومتلازمة شبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية SLE [112][113].

.الماكروليدات :الأريترومايسين : يستخدم بجرعة 1000 مغ يوميا [114] يعتبر من أسلم الأدوية خلال فترة الحمل والإرضاع [115] ، كذلك عند وجود صعوبة في تناول التتراسيكلين على معدة فارغة يمكن استبداله بالإريترومايسين ، ولكن وجود مقاومة للبروبيونية العدية عليه حد من استعماله [116] . الأزيترومايسين : يمتاز عن الأريترومايسين بامتصاصه الهضمي السريع وانتشاره الكبير ضمن الأنسجة حيث يمكنه تركيزه الكبير ضمن البالعات من الوصول إلى موقع الخمج [117] ، حيث يكون تركيزه في النسيج أعلى بخمسين مرة من تركيزه المصلي . يعطى كجرعة وحيدة يوميا حيث يمتاز بنصف عمره الطويل [118] [119] ، سجل حديثا استخدامه في علاج العد الشائع بجرعة 500 - 250 فمويا ثلاث مرات أسبوعيا وكذلك يوجد بروتوكولات عديدة لإعطائه في علاج العد[120][121]، إن التأثير الجانبي الرئيسي للأزيترومايسين هو الإنزعاج المعدي والإسهال[122].

ومن الصادات الأخرى الفعالة في علاج العد نذكر الكليندامايسين الذي يسبب التهاب كولون غشائي كاذب قد حد من استخدامه . [123] كما يستخدم الباكتريمTMP+SM في علاج العد الشديد وإن الحدوث العالي للارتكاسات التحسسية حد كثيرا من استعماله.[124]

✓المعالجة الهرمونية:

.مانعات الحمل الفموية:

هناك مانعا حمل وافقت عليهما ال FDA لعلاج العد الشائع:

الأول : Ortho-tri-cyclen : مانع حمل ثلاثي الطور مؤلف من نورجستيمات إيتينيل

إستراديول Norgestimate ethyl estradiol بجرعة 35 ملغ.
الثاني : Estrostep : مؤلف من جرعة متدرجة من الإيتينيل إستراديول 35 - 20 ملغ مع نورإيتيدرون أسيتات. [125]

.مضادات الأندروجين:

السيبروتيرون أسيتات : Cyproterone acetate مضاد أندروجيني بروجستيني يحصر مستقبل الأندروجين ، ويتشارك مع الإيتينيل إستراديول في علاج العد[126]

السيبرونولاكتون : spironolactone : حاصر لمستقبل الأندروجين ومثبط ل 5 ألفا ريدوكتاز ، يعطى بجرعة 100 - 50 ملغ مرتين يوميا حيث ينقص من إنتاج الزهم ويحسن من أعراض العد .ومن تأثيراته الجانبية : ارتفاع بوتاسيوم الدم، اضطراب طمث، صداع،تعب، ألم بالثدي، تأنيث عند الأجنة الذكور.[127][128]

الفلوتاميد : Flutamide حاصر لمستقبلات الأندروجين يستخدم بجرعة 250 ملغ مرتين يوميا بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية لعلاج العد أو الشعرانية عند الإناث [129] ، يجب مراقبة خمائر الكبد أثناء العلاج وكذلك الشحوم حيث سجل ارتفاع شحوم مرافق
كما يجب تجنبه أثناء الحمل بسبب تأثيره المشوه.[130][131]

الكورتيكوستيروئيدات:

يكون استخدامها محصورا بالمرضى شديدي الإصابة [132] ، وتستعمل غالبا فمويا مع العلاج بالإيزوتريتينوئين لمنع أي فوعة للمرض في بداية العلاج به في العد الالتهابي الشديد والخاطف . [133] يجب أن يكون العلاج بالكورتيكوستيروئيدات قصير اللأمد لأن العلاج طويل الأمد قد يسبب عد ستيروئيدي[134]

الريتينوئيدات الجهازية:

الإيزوتريتينوئين هو من أكثر الأدوية فعالية في معالجة العد[135]

هي مشابهات للفيتامين A(retinol) وظيفيا وبنيويا ، لها تأثير على تكاثر [136]وتمايز الخلايا [137]الجهاز المناعي [138]والتطور الجنيني من خلال تأثيرها المنظم لنسخ الجينات وذلك

بوجود مستقبلات نووية داخل الخلايا الهدف.[139]

▪الحرائك الدوائية:

لا يمكن اصطناع الفيتامين A في جسم الانسان لذا لا بد أن يؤخذ عن طريق الطعام.
الشكل الأساسي للفيتامين A الطعامي عند الإنسان هو استر الريتينيل retinyl ester ، يتم هدركسلة إسترات الريتينيل في لمعة الأمعاء الدقيقة إلى ريتينول، الذي يمتص ويخزن في الكبد على شكل استر وخاصة بالميتات الريتينيل (retinel palmitate) عند تحرر الريتينول من مخازنه في الكبد ينتقل في المصل مرتبطا ب RBP البروتين الرابط للريتينول و ترانس تيريتين
transthyretin.داخل الخلية يتم تحول الريتينول إلى Retinoic Acid(RA)All trans
(الشكل الحيوي الفعلي الذي يرتبط ب المستقبلات النووية.)
حيث يتم أكسدة الريتينول إلىRetinaldehyde (عكوس)
ثم يتحول Retinaldehyde بشكل غير عكوس إلى Retinoic acid .
هذه الأشكال من الفيتامين A تؤثر في نمو الخلية، تمايزها، تثبط تشكل الورم ونمو الخلية الخبيثة،
كما أن لها فعالية كمعدلة للمناعة وتتداخل في الترابط الخلوي.[140][141]

▪الامتصاص والتوزع:

تختلف الأجيال الثلاثة للريتينوئيدات في الفعالية العلاجية، التأثيرات الجانبية، والحرائك الدوائية.
يزداد التوافر الحيوي للريتينوئيدات عند تناولها مع الطعام.[142][143]

تتركز الريتينوئيدات الصنعية في الكبد لكنها أقل ولوعا من الفيتامين A في التخزين ضمن الخلايا
الكبدية.
الإيزوتريتينوئين حلول بالماء لذا فهو قليل مايتوزع في النسج الشحمية وبالتالي لايمكن كشفه في
المصل خلال شهر بعد إيقاف العلاج .[144]

▪الاستقلاب والإطراح:

يتم استقلاب الريتينوئيدات في الكبد خاصة، حيث يتم أكسدتها وتقصير السلسلة إلى منتجات غير فعالة ولوعة بالماء.

يستقلب الإيزوتريتينوئين إلى. 4-oxo isotritenoin

نصف العمر الحيوي للإيزوتريتينوئين 20 - 10 ساعة، ويطرح عبر البراز والبول.[145]

الريتينوئيدات الصنعيةSYNTHETIC RETINOIDS :

ثلاثة أجيال:

الجيل الأول :وحيد الحلقة العطرية(تريتينوئين، ايزوتريتينوئين.)

*الجيل الثاني :وحيد الحلقة العطرية(ايترتينات، اسيترتين.)

*الجيل الثالث :متعدد الحلقة العطرية(بيكساروتين، ادابالين، تازاروتين)وتسمى أيضا**arotinoids**[146]

❖التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الجانبية للريتينوئيدات الجهازية مشابهة لمتلازمة فرط الفيتامين. A

أكثر التأثيرات الجانبية خطور ة هو التأثير الماسخ.

التأثير الماسخ:

لا توجد جرعة دنيا مأمونة خلال الحمل لأي ريتينوئيد جهازي.

تشمل التأثيرات المشوهة للريتينوئيدات الجهازية[147]

-الجملة العصبية المركزية (استسقاء دماغ , صغر دماغ.)

-الأذن(:غياب الأذن , صغر أو غياب قناة الأذن الخارجية.)

-الجملة القلبية الوعائية :خلل في الحاجز القلبي، تشوهات متراكبة[148]

-العين(صغر العين.)

-اضطرابات هيكلية في النهايات.

-تشوهات في التيموس وتشوهات قحفية وجهية.

قد تتسبب هذه التشوهات في بعض الحالات بخداج، أو إسقاط أو موت الجنين داخل

الرحم .الآلية المقترحة لهذه التشوهات تشمل التأثير السام على خلايا العرف العصبي خاصة ، إذ تم التعرض خلال الأسبوع الرابع من الحمل[149][150]

لم تسجل تشوهات جنينية ناجمة عن استعمال الأب للريتينوئيدات الجهازية وقت حدوث الحمل .رغم ذلك ينصح الرجال الذين يحاولون الانجاب بتجنب استعمالها.[149]

الجلد والأغشية المخاطية:

التأثير الجانبي الأكثر شيوعا للريتينوئيدات الجهازية هو سمية جلدية مخاطية معتمدة على الجرعة، وتعكس نقص إنتاج الزهم، نقص سماكة الطبقة القرنية[151]

العلامة الأبكر ظهورا والأكثر شيوعا هي جفاف أو التهاب الشفة، كما يشاهد جفاف الفم وجفاف وهشاشة الغشاء المخاطي للأنف وقد يليه رعاف، ويشاهد بشكل متكرر جفاف الجلد المترافق مع حكة وتقشر خاصة في الراحتين والأخمصين[152]

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

-قد تشاهد حساسية ضيائية خاصة مع الإيزوتريتينوئين.

-قد يترافق نقص الزهم الناتج عن الإيزوتريتينوئين مع استعمار الجلد بالعنقوديات المذهبة وزيادة في الإنتانات الجلدية.

-يمكن أن تثار الإكزيما والحكة عند المرضى التأتبيين.

-قد يحدث جفاف ملتحمة مما يمنع استعمال العدسات اللاصقة ويسبب التهاب جفن وملتحمة بشدات مختلفة، وفي ثلث المرضى تحدث قرحة قرنية[153]

-من الشكاوى الشائعة- :نفحة طور الراحة(موضعة اومنتشرة.)

-الحاصة الحقيقية تشاهد مع استعمال الجرعات العالية فقط.

-من التأثيرات غير المرغوبة على الأظافر :ترقق الظفر – هشاشة وسقوط الأظافر – تبدلات شبيهة بالداحس – ونسيج حبيبي حول الظفر.[154]

السمية العظمية:

يحدث ألم عظمي مع الريتينوئيدات الجهازية دون حدوث تشوهات أو عقابيل[155]

تشيرالعديد من التقارير إلى حدوث فرط تعظم في العمود الفقري(تغيرات عظمية مشابهة لمتلازمة التعظم الهيكلي مجهول السبب)، بالإضافة إلى تكلس في الأربطة والأوتار خاصة

الكاحل، وذلك باستخدام الايتريتينات و الإيزوتريتينوئين.
من الموجودات النوعية تكلس الرباط الشوكي الأمامي، تشكل نتوءات عظمية، تكلس خارج العمود
الفقري، وتشكل جسور عظمية لكن دون تضيق المسافة القرصية[70][71]
أما عند الأطفال فقد ظهرت حالات قليلة من الاضطرابات الهيكلية، بما فيها تخلخل العظام، سماكة
سمحاق العظم , انغلاق مشاش باكر وترقق العظام الطويلة[156]
لا حاجة لإجراء أشعة للعظام قبل بدء العلاج, إنما قد يكون من المفيد مراقبة المرضى عاليين الخطورة، والذين يحتاجون جرعة عالية من الريتينوئيدات[70][71]

التأثيرات على العضلات:

لوحظ حدوث ألم عضلي لدى المرضى الذين يتناولون ايتريتينات أو استيريتين
في حالات نادرة يمكن أن ترتفع خمائر CK (Creatine Kinase) [157][158]

التأثيرات الجانبية العينية:

أكثرها جفاف الملتحمة وتهيجها، كما توجد تقارير تشير الى حدوث اضطرابات رؤية(خاصة العشاوة.)
قد يكون سبب العشاوة نقص تنافسي في نازع هيدروجين الريتينول والذي يؤدي الى نقص تصنيع
الرودوبسينRhodopsin[159]

التأثيرات على الجملة العصبية المركزية والحالات النفسية:

التأثيرات الجانبية على الجملة العصبية المركزية نادرة، مع ذلك هناك أعراض تشخيصية لارتفاع
توتر داخل القحف مثل صداع، غثيان أو إقياء في حالات نادرة[160]

في حالات نادرة جدا يحدث ورم دماغي كاذب(وذمة حليمة العصب البصري، وتشوش رؤية) وتعد مشاركة بعض الأدوية مثل(تتراسيكلين, دوكسيسيكلين , مينو سيكلين) من عوامل الخطر لهذه الحالة . يجب فحص حليمة العصب البصري عند كل مريض يتناول ريتينوئيد ويشكو من صداع مستمر خاصة إذاترافق مع اضطراب رؤية أوغثيان أوإقياء.[161]

رغم وجود تقارير متفرقة تشير الى حدوث اكتئاب ومحاولات انتحار أثناء علاج العد بالإيزوتريتينوئين فإن الدراسات الدقيقة لحالات الاكتئاب ومحاولات الانتحار قبل العلاج وبعده لم
تشر الى زيادة في معدلها .ولا يوجد ارتباط بين التعرض للإيزوتريتينوئين والتشخيص الحديث للاكتئاب أو السلوك الانتحاري أو الاضطرابات العصبية و النفسية.[162]

تأثيرات جهازية أخرى:

قصور درق :يحدث في % 40 من مرضى(CTCL)اللمفوما الجلدية التائية المعالجين بالبيكساروتين ويتراجع بسرعة
فور إيقاف الدواء دون أي عقابيل سريرية، وقد يكون سببه تثبيط إفراز TSH (بيتا)من الخلايا
الموجهة للدرق في النخامى و التى تعبر عن المستقبلات RXR غاما[163]

التأثيرات الهضمية:

غير شائعة وغير نوعية(ألم بطن، إسهال)[164]

التأثيرات الكلوية:

ليست من خصائص المعالجة بالريتينوئيدات.
فقد أعطي الايزوتريتينوئين بأمان لمرضى الدرجات النهائية من قصور الكلية الموضعين على تحال دموي [165]مع ذلك يوجد تقارير عن قصور عكوس للوظيفة الكلوية(يتجلى بارتفاع كرياتينين)، مع العلاج بالايتريتينات، لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية أثناء العلاج بالايتريتينات لدى المرضى الذين لديهم قصة مشاكل كلوية[166]

الاضطرابات المخبرية:

ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية هو أكثر تأثير جانبي جهازي للريتينوئيدات.
يرتفع الكوليستيرول في % 30 من الحالات مع الايزوتريتينوئين و الأسيتريتين/ايتريتينات ,بينما
ترتفع الغليسيريدات الثلاثية عند % 50 من المرضى.
أما مع البيكساروتين فيرتفع الكوليسترول في% 48 من الحالات والغليسيريدات الثلاثية في 79(%. [167][168]

يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب معثكلة نزفي في حالات الارتفاع الشديد في. TG لذلك تراقب شحوم الدم قبل بدء العلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 3 - 2 أشهر وذلك في حال

عدم زيادة الجرعة، وكون التحاليل طبيعية قبل بدء العلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثل(البدانة، تناول الكحول، الداء السكري) [169]

يجب ايقاف العلاج عند وصول الغليسريدات الثلاثية الى 800 مغ/دل.

القيم الأقل من ذلك يكفي معها إنقاص جرعة الريتينوئيد المستعمل، أو سحب الدواء حتى عودة القيم إلى طبيعتها بالإضافة للحمية(إيقاف الكحول والتدخين)أو التدبير الفيزيائي.

في بعض الحالات نحتاج إلى خافضات الشحوم الفموية(ستاتين أوفينوفيبرات أو كلاهما.)[170]

السمية الكبدية:

يحدث أرتفاع عابر في خمائر الكبد لدى % 20 من المعالجين بالأستيريتين والايتريتينات، وأقل

من ذلك لدى المعالجين بالايزوتريتينوئين والبيكساروتين.

وقد يرتفع خلال العلاج كل من البليروبين والفوسفاتاز القلوية، و Lactic dehydrogenase .

إضطرابات الوظيفة الكبدية خفيفة عادة وتحصل من الأسبوع 8 - 2 من بدء العلاج وتعود لطبيعتها

بعد 4 - 2 أسابيع رغم استمرار العلاج.

مع ارتفاع ناقلات الامين الكبدية لأكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي يوقف العلاج.

أما ارتفاعه بين 3 - 2 أضعاف يوقف الدواء حتى عودة القيم لطبيعتها، وذلك بعد نفي الأسباب الاخرى لارتفاعها.[171]

التداخلات الدوائية:

يجب تجنب الأدوية التالية أو استخدامها بحذر:

-تتراسكلين,دوكسي سكلين, مينوسيكلين بسبب زيادة احتمال حدوث ورم دماغي كاذب. [172][173]

-الكحول(:يسبب زيادة تحول الاستيريتين الى ايتريتينات)[174][175]

-الميتوتركسات :زيادة السمية الكبدية، لكن يمكن استخدامها بحذر(ميتوتركسات+

ريتينوئيد)في علاج الصداف الشديد أو PRP[176]

-المواد الحاوية على الفيتامين A (زيادة السمية بالفيتامينA)

-مثبطات CYP3A4 (آزولات, ماكروليدات) تزيد من احتمال السمية بالريتينوئيد.

-محرضات CYP3A4 مثل مضادات الاختلاج(فينتوئين و كارابامازبين ,) أدوية السل(ريفامبين)تؤدي الى نقص مستوى الريتينوئيدات[177][178]

-الريتينوئيدات تزيد من مستوى السيكلوسبورين بتنافسها على.CYP3A4 [179]

-يجب عدم التعرض لمحسس ضيائي أو لل uv دون واقي ضيائي بسبب زيادة الحساسية الضيائية مع العلاج بالريتينوئيد[180][181].

❖استخدام الريتينوئيد أثناء الحمل:

جميع الريتينوئيدات ماسخة ومضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والارضاع(تصنيف X) يجب أن يكون اختبار الحمل سلبي قبل بدء العلاج ويكرر بشكل منتظم(كل شهر مع الايزوتريتينوئين)[182]

في الولايات المتحدة يطلب اختباري حمل قبل بدء العلاج بالايزوتريتينوئين.

يجب منع الحمل طيلة فترة العلاج ولمدة شهر على الأقل قبل البدء به .ولمدة ثلاث سنوات بعد ايقاف العلاج بالأستيريتين في الولايات المتحدة(سنتان في أوروبا .)أما مع الايزوتريتينوئين والبيكساروتين فيكفي منع الحمل لمدة شهر واحد بعد ايقاف العلاج.[183][184]

<u>لمحة عن الدوائين المستخدمين في دراستنا:</u>

الميترونيدازول الموضعي Topical Metronidazole:

مركب صنعي فعال ضد الأوالي و الجراثيم اللاهوائية[185].

ومن هنا أتت أهمية الدراسة لمعرفة فعاليته في علاج العد الشائع المسبب بالبروبيونية العدية.

آلية تأثيره:

يوقف الميترونيدازول تصنيع الحمض النووي عن طريق عرقلة و تقطيع شريط ال DNA ,كما يمتلك فعالية مضادة للالتهاب حيث يثبط هجرة الكريات البيض ,ينقص إنتاج الجذور الحرة مثل hydrogen peroxide الذي يؤدي لتخريب النسج ,و يكبح الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا [186][187].

الحرائك الدوائية:

ينتج عن التطبيق الموضعي امتصاص جهازي ضعيف ,حيث لا تتعدى الكمية الممتصة جهازيا 1%من التوفر المصلي بعد إعطاء جرعة فموية وحيدة من الميترونيدازول 250 مغ.[188]

استقلابه كبدي و إطراحه كلوي بشكل رئيسي 77%و هضمي بشكل جزئي.[188]

الحمل:B[189]

التأثيرات الجانبية:

الشائعة:جفاف جلد ,توسف جلد,حكة,وخز,حرق.

النادرة:التهاب جلد تماسي أرجي أو تحسسي ,طفح ,صداع ,غثيان,اعتلال أعصاب محيطي.[190]

الكليندامايسين:[191]

هو لينكوسومايد نصف صنعي,يثبط اصطناع البروتين عن طريق الارتباط مع تحت الوحدة الريبوزمية S50 وهو فعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام و اللاهوائيات بما فيها العنقوديات و العقديات و البروبيونيةالعدية ,الوتديات ,الغاردينيلا المهبلية قد يكون قاتل للجراثيم أو مثبط لنموهاحسب حساسية العامل الإنتاني و التركيز الدوائي في موقع الإنتان.

موضعيا:تصنيفه الحملي B يوجد منه جل 1%,لوشن ,سائل,رغوة,كريم مهبلي.

التأثيرات الجانبية:تتضمن التهاب جريبات بسلبيات الغرام,مقاومة,التهاب كولون غشائي كاذب (قليل الحدوث مع الاستخدام الموضعي).

يجب استخدامه بحذر عند المرضى مع قصة IBD أو التهاب كولون مرافق لاستخدام الصادات.

الكليندامايسين له خواص حاصرة للنواقل العصبية العضليةلذا يجب استخدامه بحذر عند الأشخاص الذين يتناولون أدوية حاصرة للنواقل العصبية العضلية.

لايوجد دليل إذا كان الكليندامايسين يعبر حليب المرضع أم لا ولكن لم تسجل وجود تأثيرات جانبية خطيرة عند الأطفال الرضعو يعتبر قابل للاستخدام أثناء الإرضاع.

الشكل الفموي:

فعال تجاه المكورات إيجابية الغرام بما فيها عنقوديات مذهبة ,عقديات رئوية,عقديات مخضرة,و العقديات اللاهوائية.

الاستطبابات:

يستخدم في الخراجات اللاهوائية,انتانات الكلاميديا,انتانات الجلد المسببة ب MRSA ,و كذلك بالعنقوديات المذهبة و العقديات المقيحة الحساسة للميتسلين بما فيها القوباء ,التهاب النسيج الخلوي,التهاب الجريبات,داء الدمامل و الأكتيما.

كذلك يستخدم في التهاب اللفافة النخري ,و كذلك (بسبب خاصية تثبيط إنتاج البروتين)فهو فعال في الأمراض المتواسطة بالذيفانات مثل SSSS و TSS .

الجرعة:يوجد منه مستحضرات فموية,وريدية,عضلية.

الجرعة المعتادة 150-450 مغ 3-4 مرات يوميا عند البالغين

8-25 مغ /كغ باليوم على 3-4 جرعات عند الأطفال.

مضادات الاستطباب: المرضى الذين لديهم فرط حساسية للدواء,و كذلك الذين لديهم التهاب كولون.

التأثيرات الجانبية:

1-التهاب كولون غشائي كاذب بنسبة 0,1-10%.
2-ارتفاع خمائر الكبد أحيانا.
3-تفاعلات فرط حساسية خاصة عند مرضى الإيدز.
4-نقص عدلات أو صفيحات عابر ,كثرة حمضات.
5- متلازمة ستيفن جونسون و انحلال البشرة النخري السمي نادرا.

القسم العملي

ملخص الدراسة

مقدمة:

إن العد الشائع مرض التهابي مزمن، وشائع يصيب الوحدات الشعرية الزهمية، وكثيرا ما يتسبب بندبات، ويشوه
المظهر الجمالي للمريض، مما يترك تأثيرا عميقا على الحالة النفسية للمريض.

هدف البحث:

تقييم فعالية الميترونيدازول جيل 2%في علاج العد الشائع الخفيف للمتوسط الشدة.

طريقة ومواد الدراسة:

بعد أخذ الموافقة المستنيرة للمريض و الاستجواب و الفحص السريري تم توزيع المرضى عشوائيا بالتتالي في مجموعتين:

1- المجموعة الأولى 34 مريض: تم علاجهم بالتطبيق الموضعي للميترونيدازول جيل 2% مرتين يوميا لمدة 8 أسابيع.
2- المجموعة الثانية 34 مريض: تم علاجهم بالتطبيق الموضعي للكليندامايسين محلول1% مرتين يوميا لمدة 8 أسابيع.

تم تقييم شدة العد للمرضى في الزيارة الاولى و الأسابيع 2,4,8 و الآثار الجانبية في الأسابيع 2,4,8 و تم متابعة المرضى بعد 4أسابيع و 8أسابيع من انتهاء فترة العلاج لتقييم حدوث النكس.

النتائج:

حققت كلا المجموعتين تحسنا" ملحوظا" في شدة العد مع تأثيرات جانبية متوقعة و بالحد الأدنى الامر الذي لم يؤثر على تقبل المرضى للعلاج

الخلاصة:

الميترونيدازول جيل 2%خط علاجي فعال و آمن للعد الشائع الوجهي الخفيف و المتوسط الشدة و ينصح به كخط علاجي ,و تظهر أهمية هذه المعالجة في حال وجود مضاد استطباب للعلاجات الجهازية و كذلك لتفادي الآثار الجانبية للأدوية الجهازية و يعد كطريقة مناسبة كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية.

خلفيات الدراسة:

مبررات البحث:

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

هدف البحث:

تقييم فعالية الميترونيدازول جيل 2% في علاج العد الشائع الوجهي الخفيف و المتوسط و تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

طريقة الدراسة:

مكان وزمان الدراسة
معايير القبول
حجم العينة ومجموعات الدراسة
كيفية إجراء الدراسة

❖مكان وزمان الدراسة:

تمت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة بين أيلول 2016 إلى أيلول 2017.

❖معايير القبول:

1- مرضى العد الخفيف و المتوسط الشدة بأعمار تتراوح بين 18- 30 سنة.

2- موافقة المريض بعد الإطلاع على الموافقة المستنيرة.

تم الاستبعاد من الدراسة:

- مرضى العد الثانوي لمشكلة ما.
- الحمل أو التخطيط له.
- الإرضاع.
- مشكلة جلدية أخرى بالوجه.
- مرض جهازي.
- علاج ب ايزوتريتينوئين خلال السنة السابقة.
- حساسية تجاه الدواء.

❖حجم العينة ومجموعات الدراسة:

تم جمع المرضى المحققين لمعايير القبول حيث بلغ حجم العينة 68 مريض تم توزيعهم بشكل عشوائي في مجموعتين:

المجموعة الأولى 34 مريض: تم علاجهم بالتطبيق الموضعي للميترونيدازول جيل 2% مرتين يوميا لمدة 8 أسابيع.(تم تركيب جيل ميترونيدازول 2%و تقديمه للمرضى مجانا)

المجموعة الثانية 34 مريض: تم علاجهم بالتطبيق الموضعي للكليندامايسين 1% مرتين يوميا لمدة 8 أسابيع.

تم تقييم شدة العد للمرضى في الزيارة الاولى و الأسابيع 2,4,8 و الآثار الجانبية في الأسابيع 2,4,8 و تم متابعة المرضى بعد 4أسابيع و 8أسابيع من انتهاء فترة العلاج لتقييم حدوث النكس.

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.
استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

الموافقة المستنيرة

أنا الطّبيبة **.زينب نظري**أقوم بإجراء بحث بعنوان:

تقييم فعالية الميترونيدازول جيل 2% في علاج العد الشائع الخفيف للمتوسط الشدة .

وصف البحث: الفحص السريري لمرضى العد الشائع المراجعين لمستشفى الأمراض الجلديةوالزهريةومن ثم تقسيم المرضى في مجموعتين,المجموعة الأولى تعالج بالتطبيق الموضعي للميترونيدازول جيل 2% مرتين يوميا لمدة 8أسابيع,المجموعة الثانية تعالج بالتطبيق الموضعي للكليندامايسين 1% مرتين يوميا لمدة8أسابيع.وسيتم جمع المعلومات لمتعلقة بالرسالةثم إجراءدراسةإحصائيةمناسبة.
هدف البحث:تقييم فعالية الميترونيدازول جيل 2% في علاج العد الشائع الخفيف للمتوسط الشدة.

المشاركة في البحث طوعيةٍ لا إكراه فيها.

- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
- يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج فقط.
- سيتم فحص المشارك فحصا" سريرياً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
- ستؤخذ صورة للاندفاعات في كل جلسة علاجية و أثناء المتابعة.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث:
اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئتْ علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوعبكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة **زينب نظري**في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ..... توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث:

أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذاالخصوص.

دمشق في ..... توقيع الباحث

.....

كيفية إجراء الدراسة:

❖فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:

تم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقما 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:

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 هاتف القائم بالبحث.

❖استمارة المريض:

اسم المريض	**الجنس F / M**	**العمر_____سنة**
عنوان السكن	**رقم الهاتف**	
السوابق المرضية والدوائية		**مـــــدة الشكاية**

الزيارات		**التاريخ**	**شدة العد**	**الآثار الجانبية**		
				الحمامى	**حس وخز وحرقة**	**جفاف الجلد**
الزيارة 0		**/ / 201**				
الزيارة 1		**/ / 201**				
الزيارة 2		**/ / 201**				
تقييم النكس	**الزيارة 5**	**/ / 201**				
	الزيارة 6	**/ / 201**				

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

تم تحديد درجة العد عند الدخول بالدراسة، وفي الأسابيع 2,4,8
باستخدام مقياس "FDA Global acne grading system" و هو معدل عن عن مقياس "Investigator's global assessment: IGA"، وهما المقياسان الأكثر استخداما
معايير المقياس مبينة في الجداول رقم2

وتقدر درجة العد كالتالي حسب الوصف كما يوضح الجدول رقم2:

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

جدول رقم 2مقياسي FDA Global acne grading system

“Investigator’s global assessment: IGA

تم تحديد شدة الآثار الجانبية بنا ء على سهولة ملاحظة الأثر الجانبية، وتداخله مع النشاط اليومي، ومن قبل نفس الفاحص لتفادي الفروقات الشخصية بالتقييم، أجري فحص الآثار الجانبية في الأسبوع 2 ، وفي الأسابيع 8’4 من فترة العلاج ,يبين الجدول رقم 3 الطريقة التي اعتمدت في التقييم، والتي اتبعت في عدة دراسات عالمية

الدرجة الشدة	الحمامى	جفاف الجلد	الحرقة و الوخز
0 NONE لا موجودات	لا شيء	لا شيء	لا شيء
1 MILD خفيف	وردي فاتح و ملحوظ	بسيط	حس تنميل غير مزعج
2 MODERATE متوسط	وردي أحمر و ملحوظ بسهولة	متوسط	حس تنميل و وخزمزعج
3 SEVER شديد	أحمر غامق وقد يكون دافئ بالجس	ملحوظ	حس تنميل و وخز يتداخل مع النشاط اليومي

متابعة المرضى:

تم قياس شدة العد عند دخول المريض في الدراسة وفي الأسابيع 4 و 8

وتم تحري وقياس شدة الآثار الجانبية في الأسابيع 2 و 4 و 8 .

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

اعتبر العلاج ناجحا في حال وصلنا لشدة عد 0 او 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية

فتر ة العلاج أي الأسبوع 8.

❖جمع النتائج وتحليلها:

تم استخدام الجداول العشوائية، والتكرارية مع حساب النسب، والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات، وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام

من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين مجموعات المقارنة، وتم استخدام اختبار تحليل الاختلاف ANOVA و Chi-Square لإثبات وجود أو عدم وجود اختلافات

هامة إحصائيا بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بالتوزع العمري، والجنسي، و بفعالية المعالجة

والآثار الجانبية وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالميا في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من 0,05 يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائيا ، والعكس بالعكس، حيث أن قيمة ال P-Value أقل من 0,05 لا

يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة

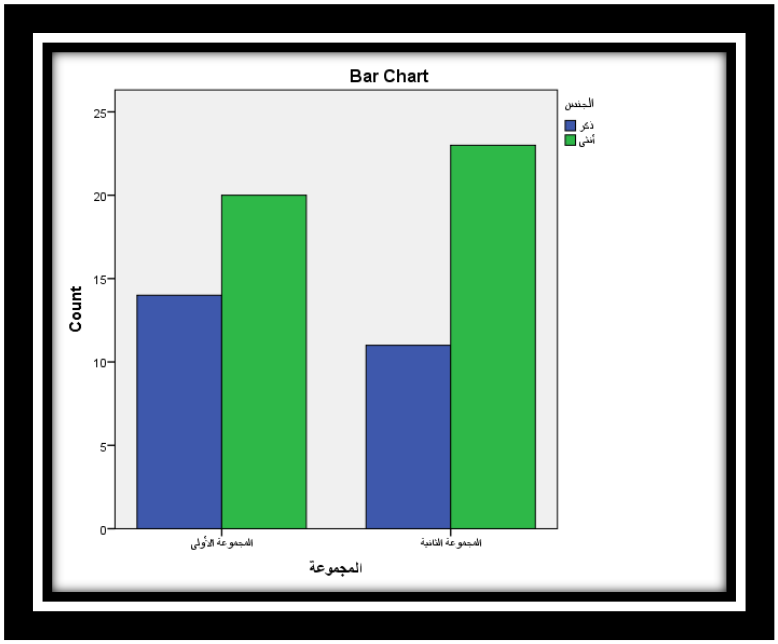
المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما(أي أنه مهم إحصائيا.)

❖دراسة توزع العينة حسب الجنس وصلاحية العينة:

يبين الجدول التالي الأرقام المطلقة والنسب المئوية للذكور والإناث في كلا مجموعتي الدراسة:

الجدول رقم 1:

			الدواءالمستخدم	
			المجموعة الأولى ميترونيدازول (جل 2%)	المجموعة الثانية كليندامايسين
الجنس	ذكر	Count	14	11
		%	41.17%	32.35%
	أنثى	Count	20	23
		%	58.83%	67.65%
Total			34	34

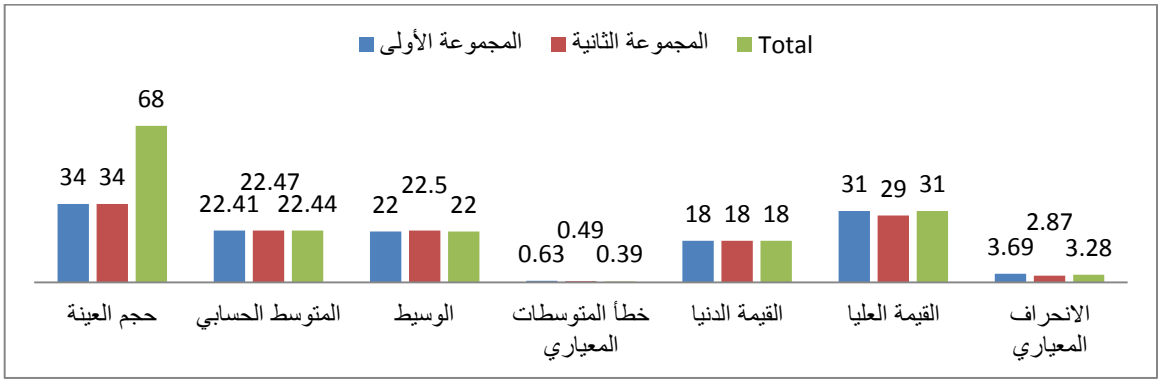


❖دراسة توزع العينة حسب العمر وصلاحية العينة:

تراوحت أعمار المرضى بين 18 و 31 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة22.44 (في المجموعة الأولى 22.41 و في المجموعة الثانية22.47) كما هو مبين في الجدول التالي:

الجدول رقم 2:

المجموعة	حجم العينة	المتوسط الحسابي	الوسيط	خطأ المتوسطات المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	34	22.41	22	0.63	18	31	3.69
المجموعة الثانية	34	22.47	22.5	0.49	18	29	2.87
Total	68	22.44	22	0.39	18	31	3.28



1- التحليل الإحصائي للبيانات:

2- إثبات صلاحية المجموعتين للمقارنة

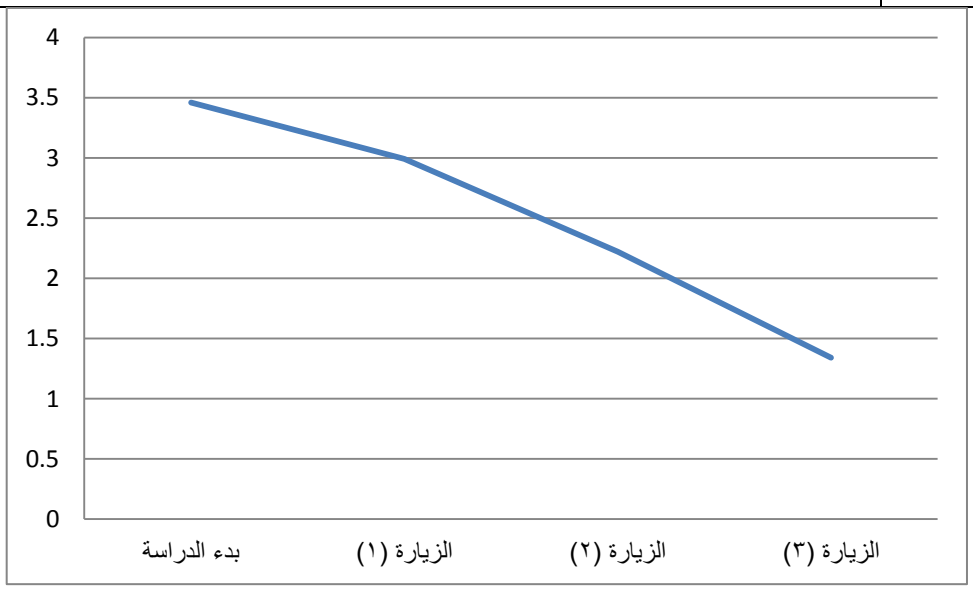
تم إجراء اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة وذلك من حيث العمر و الجنس. بينت نتائج هذا الاختبار وجود تجانس بين المجموعتين (Equality of Variances) حيث P>0.05، ذلك أن فرضية العدم لذلك الاختبار تفترض أن العينتين متجانستين (الجدول3).

الجدول (3): نتائج اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة

التجانس من حيث	قيمة P	الدلالة الإحصائية
العمر	0,31	يوجد تجانس بين المجموعتين
الجنس	0,15	يوجد تجانس بين المجموعتين

- **<u>دراسة تبدلات مشعر شدة العد في المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة:</u>**
- تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن تغيرات متوسط شدة العد ضمن المجموعة الأولى خلال فترة المعالجة. (الجدول4).
- **الجدول (4): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات مشعر شدة العد ضمن المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة**

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	الزيارة (1)	الزيارة (2)	الزيارة (3)
متوسط الرتب	3.46	2.99	2.22	1.34
قيمة P (P (Value	0.0001			
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً			



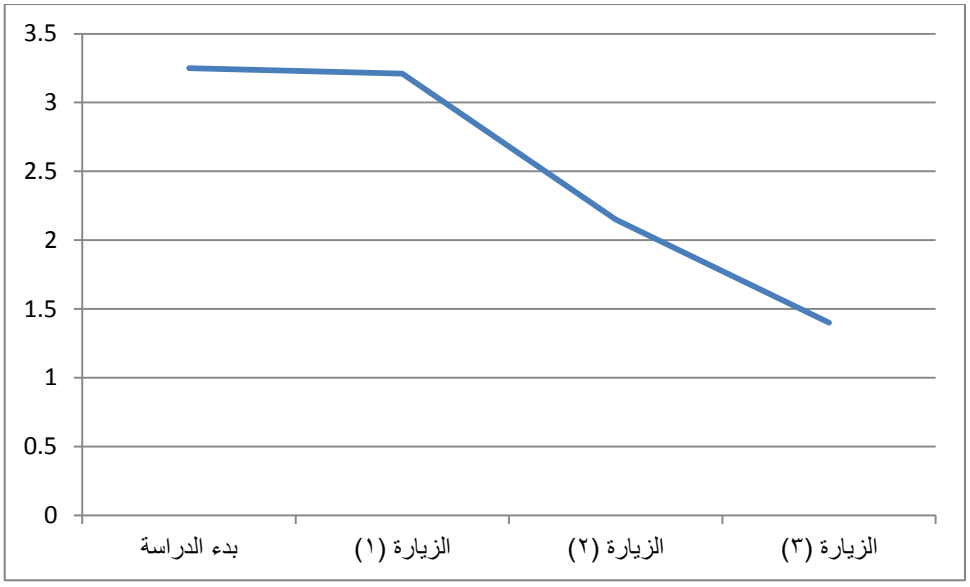
من خلال مقارنة شدة العد عند الدخول للدراسة و في نهاية فترة العلاج و بتطبيق الاختبار الاحصائي friedmanتبين وجود فرق إحصائي هام بين درجة شدة العد القاعدية و درجة شدة العد في نهاية فترة العلاج حيث أن قيمة (p<0.0001)وهي قيمة أصغر من 0.05 مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.

- **<u>دراسة تبدلات مشعر شدة العد في المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة:</u>**
- تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن تغيرات متوسط شدة العد ضمن المجموعة الثانيةخلال فترة المعالجة (الجدول5).

- **الجدول (5): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات مشعر شدة العد ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة**

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	الزيارة (1)	الزيارة (2)	الزيارة (3)
متوسط الرتب	3.25	3.21	2.15	1.40
قيمة P (P Value)	0.0001			
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً			

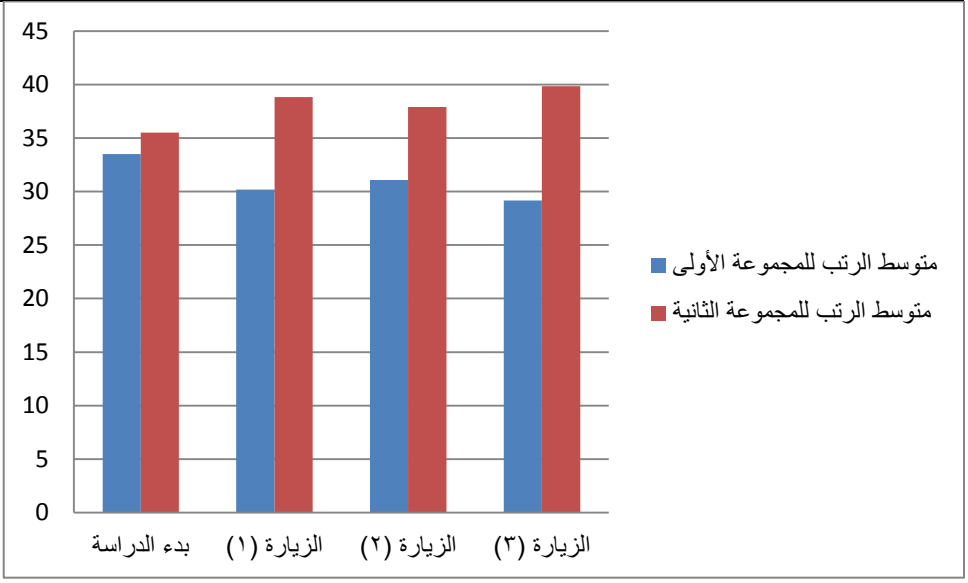
من خلال مقارنة شدة العد عند الدخول للدراسة و في نهاية فترة العلاج وبتطبيق الاختبار الاحصائي Friedman تبين وجود فرق إحصائي هام بين درجة شدة العد القاعدية و درجةشدة العد في نهاية فترة العلاج حيث أن قيمة (p<0.0001)وهي قيمة أصغر من 0.005 مما يدل على فعالية الطريقة العلاجية.



- **<u>مقارنة مجموعتي الدراسة من حيث مشعر شدةالعد عند فترات الدراسة جميعها</u>**
- تم إجراء اختبار Mann–Whitney U الإحصائي الذي يقارن متغيرات رتبية (Ordinal Variables) بين مجموعتين منفصلتين. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق إحصائية ذات دلالة بين المجموعتين عند الزيارة (1) والزيارة (3) فقط حيث P<0.05 (الجدول6).

- **الجدول (6): نتائج اختبار Mann–Whitney U الإحصائي لمقارنة مشعر شدةالعد بين المجموعتين عبر فترات الدراسة**

	بدء الدراسة	الزيارة (1)	الزيارة (2)	الزيارة (3)
متوسط الرتب للمجموعة الأولى	3,46	2,99	2,22	1,34
متوسط الرتب للمجموعة الثانية	3,25	3,21	2,15	1,40
القيمة الاختبارية لـ Mann–Whitney U	544.000	431.500	462.000	396.000
قيمة P (P Value)	0.585	0.036	0.119	0.009
الدلالة الإحصائية	غير دال	دال	غير دال	دال



مقارنة شدة العد بين مجموعتي الدراسة عند الدخول في الدراسة:

من خلال مقارنة شدة العد عند الدخول للدراسة بين مرضى مجموعتي العلاج و بتطبيق الاختبار الاحصائي **Mann–Whitney U** تبين عدم وجود فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج (p=0.585)وهي قيمة أكبر من 0.05 مما يدل على تجانس صفات العينة في مجموعتي العلاج بالنسبة لشدة العد عند الدخول للدراسة.

مقارنة شدة العد بين مجموعتي الدراسة عند نهاية فترة العلاج:

من خلال مقارنة شدة العد في نهاية فترة العلاج بين مرضى مجموعتي العلاج و بتطبيق الاختبار الاحصائي **Mann-Whitney U** تبين وجود فرق احصائي هام (p=0.009)و هي قيمة أصغر من 0.005 ممايدل أن المجموعة الأولى (ميترونيدازول)أكثر فعالية علاجية من المجموعة الثانية(كليندامايسين)

في محاولة لمعرفة سبب الاختلاف في الفعالية العلاجية بين المجموعتين ,قمنا بتقسيم المرضى إلى مجموعتين ,مجموعة مكونة من المرضى متوسطي شدة العد اي الدرجة 3,و مجموعة مكونة من المرضى ذوي شدة العد الخفيفة أي الدرجة 2بناء على التقييم الأولي لشدة العد عند القبول ثم قارنا المجموعات الجديدة في نهاية فترة المعالجة .

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة الارتباط بين عدد الحالات الشافية من حالات العد المتوسط بين المجموعتين (من أصل 8 حالات في المجموعة الأولى و10 حالات في المجموعة الثانية) فبينت النتائج وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P<0.05. أي يمكن القول أن نسبة الحالات الشافية من حالات العد المتوسط في المجموعة الأولى أعلى منها في المجموعة الثانية بشكل دال إحصائياً.

الجدول رقم 7:

المجموعة * نتيجةالمعالجةCrosstabulation					
			نتيجةالمعالجة		Total
			عدمشفاء	شفاء	
المجموعة	المجموعةالأولى	Count	2	6	8
		within %المجموعة	25.0%	75.0%	100.0%
	المجموعةالثانية	Count	8	2	10
		within %المجموعة	80.0%	20.0%	100.0%

	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	5.445	1	.020	دال

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة الارتباط بين عدد الحالات الشافية من حالات العد الخفيف بين المجموعتين (من أصل 26حالة في المجموعة الأولى و24 حالة في المجموعة الثانية) فبينت النتائج عدم وجود دلالة إحصائية حيث قيمة p أكبر من 0,05 مما يدل أن المجموعتين متماثلتين بالفعالية العلاجية بالنسبة للعد الخفيف الدرجة.

الجدول رقم 8:

المجموعة * نتيجةالمعالجةCrosstabulation					
			نتيجةالمعالجة		Total
			عدمشفاء	شفاء	
المجموعة	المجموعةالأولى	Count	3	23	26
		% within المجموعة	%11,5	%88,4	100.0%
	المجموعةالثانية	Count	2	22	24
		% within المجموعة	%8,3	%91,6	100.0%

	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	6,456	1	0,585	غير دال

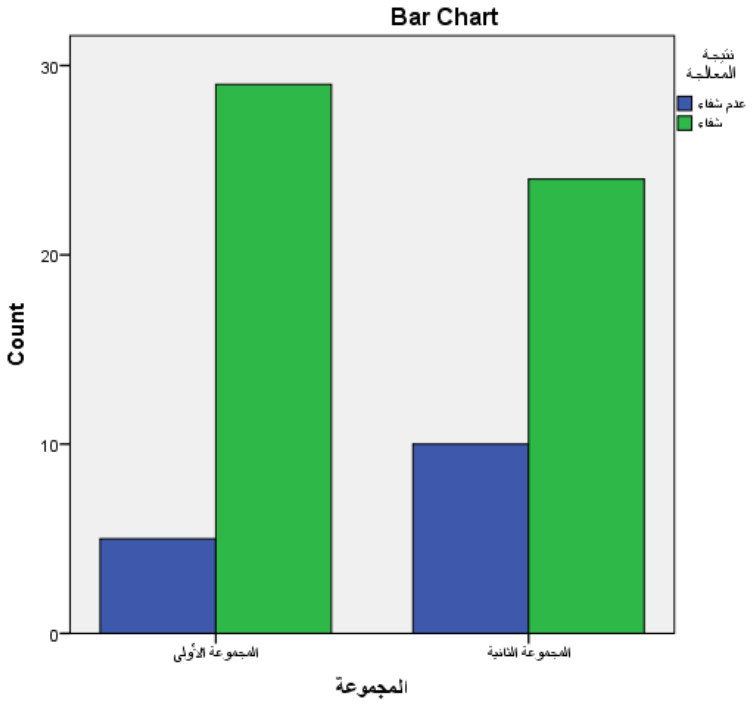
نتائج الدراسة الإحصائية لمعدل نجاح المعالجة:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة الارتباط بين الدواء المستخدم وبين نتيجة المعالجة فبينت النتائج وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P<0.05. أي يمكن القول أن نسبة الشفاء في المجموعة الأولى أعلى منها في المجموعة الثانية بشكل دال إحصائياً.

الجدول رقم 9:

المجموعة * نتيجةالمعالجة Crosstabulation					
			نتيجةالمعالجة		Total
			عدمشفاء	شفاء	
المجموعة	المجموعةالأولى	Count	5	29	34
		%المجموعة	14.7%	85.3%	100.0%
	المجموعةالثانية	Count	10	24	34
		%المجموعة	29.4%	70.6%	100.0%

Chi-Square Tests				
	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	2.138	1	.014	دال



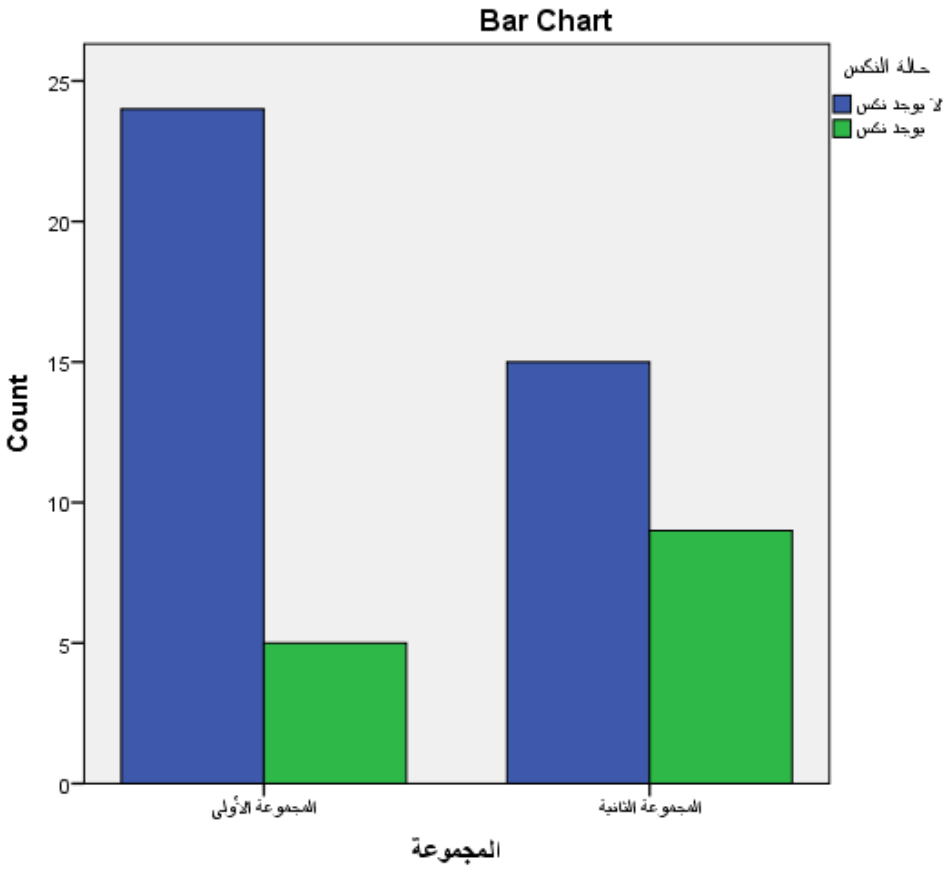
. نتائج الدراسة الإحصائية لمعدل النكس:

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة الارتباط بين الدواء المستخدم وبين الحالات الناكسة (والمحسوبة من الحالات الشافية) فبينت النتائج وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث $P<0.05$. أي يمكن القول أن نسبة الحالات الناكسة في المجموعة الثانية أعلى منها في المجموعة الأولى بشكل دال إحصائياً.

الجدول رقم 10:

المجموعة * حالةالنكسCrosstabulation					
			حالةالنكس		Total
			لايوجدنكس	يوجدنكس	
المجموعة	المجموعةالأولى	Count	24	5	29
		% المجموعة	82.8%	17.2%	100.0%
	المجموعةالثانية	Count	15	9	24
		% المجموعة	62.5%	37.5%	100.0%

	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	2.773	1	.046	دال


Bar Chart
حالة النكس
لا يوجد نكس
يوجد نكس
Count
25
20
15
10
5
0
المجموعة الأولى
المجموعة الثانية
المجموعة

.

النتائج الإحصائية للآثار الجانبية:

تم فحص واستجواب المرضى خلال فترة المعالجة الممتدة لشهرين، والجداول التكرارية والمخططات البيانية التالية تبين نسب المرضى الذين عانوا من أ لأثر الجانبي في كل مجموعة، وذلك خلال الأسابيع 2,4,8من فترة العلاج،

وقد اعتمدنا في تقييم الآثار الجانبية على مشعر شدة من 0 وحتى 3 يستخدمه الفاحص ذكر تفصيله سابقا علما أنه مستخد عالميا في عدة أبحاث محكمة منشورة سابقاً،

أخيراً

نشير أن نفس الفاحص قد قا بتقييم المريض في كل زيارة متابعة.

دراسة الأعداد المطلقة والنسب المئويةلظهور الأثر الجانبي للعلاج مقسمة حسب مقياس الشدة في كلتا مجموعتي الدراسة، و خلال كل زيارة بفترة العلاج:

الأثر الجانبي	الأسبوع الثاني		الأسبوع الرابع		الأسبوع الثامن	
الحمامى	مجموعة1	مجموعة2	مجموعة 1	مجموعة 2	مجموعة 1	مجموعة 2
درجة 0	29 (%85)	34 (%100)	10 (%29)	18 (%53)	3 (%9)	12 (%35)
درجة 1	5 (%15)	0	24 (%70,58)	16 (%47,5)	31 (%91,17)	22 (%64,7)
درجة 2	0	0	0	0	0	0
درجة 3	0	0	0	0	0	0
الجفاف						
درجة 0	17 (%50)	34 (%0)	7 (%20,58)	34 (%0)	4 (%11,76)	34 (%0)
درجة 1	17 (%50)	0 (%0)	27 (%79,41)	0 (%0)	30 (%88,23)	0 (%0)
درجة 2	0	0	0	0	0	0
درجة 3	0	0	0	0	0	0
الحرقة و الوخز						
درجة 0	24 (%70,58)	34 (%0)	19 (%55,88)	28 (%82,35)	15 (%44,11)	24 (%58’70)
درجة 1	10 (%29,41)	0 (%0)	15 (%44,11)	6 (%17,64)	19 (%55,88)	10 (%29,41)
درجة 2	0	0	0	0	0	0
درجة 3	0	0	0	0	0	0

دراسة النسب العامة لتواتر الآثار الجانبية بغض النظر عن الشدة:

من الجدول السابق تبين أن خلال الأسبوع الثاني من العلاج لم يظهر أي أثر جانبي في المجموعة الثانية بينما كان الجفاف هو الأثر الجانبي الأكثر تواترا في المجموعة الأولى بنسبة 50% و الحمامى ظهرت بنسبة 14,7% بينما حس الوخز و الحرقة بنسبة 29,41%.

خلال الأسبوع الرابع من العلاج بقي الجفاف هو الأكثر الجانبي الأكثر تواترا في المجموعة الأولى بنسبة 79,41% و كانت الحمامى هي الاكثر الجانبي الأكثر تواترا في المجموعة الثانية بنسبة 47,05% و ظهر حس الحرقة و الوخز في المجموعتين الاولى و الثانية على التوالي 44,11%و17,64%

خلال الاسبوع الثامن من العلاج كانت الحمامى هي الأكثر الجانبي الأكثر تواترا في المجموعتين حيث ظهرت بنسبة 91,17%في المجموعة الأولى و 64,7% في المجموعة الثانية.

و الجفاف ظهر بنسبة 88,23%في المجموعة الاولى و لم نلاحظه كأثر جانبي في المجموعة الثانية طيلة فترة العلاج.

و ظهر حس الحرقة و الوخز بنسبة 55,88% في المجموعة الاولى و 29,41% في المجموعة الثانية.

دراسة تغيير شدة الآثار الجانبية خلال المعالجة:

دراسة الحمامى:

قسمت شدة الحمامى إلى 4 درجات تبعا لون ,الحمامى من الدرجة 0 حيث لايوجد حمامى أو تبدل لوني طفيف ,و الدرجة 3 حيث لون الحمامى داكن ,يبين الجدول رقم (10)متوسطات شدة الحمامى في مجموعتي العلاج خلال زيارات متابعة الآثار الجانبية و نتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الفروقات بين المجموعتين العلاجيتين:

الجدول رقم 11:

	المجموعة الاولى(الميترونيدازول)	المجموعة الثانية (كليندامايسين)	قيمة p value
الأسبوع الثاني	0,9130	0,4218	0,05>0,0003
الأسبوع الرابع	0,782	0,328	0,05>0,0002
الأسبوع الثامن	0,456	0,218	0,05>0,014

مقارنة شدة الحمامى بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج:

الأسبوع الثاني:بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA)كانت قيمة p=0,0003>0,05و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج و الحمامى كأثر جانبي كانت أكثر تواترا و أشد لدى المجموعة الأولى (الميترونيدازول)خلال الأسبوع الثاني من العلاج.

الأسبوع الرابع:بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA)كانت قيمة p=0,0002>0,05و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج و الحمامى كأثر جانبي أكثر تواترا و أشد لدى المجموعة الأولى خلال الأسبوع الرابع من العلاج.

الأسبوع الثامن:بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA)كانت قيمة p=0,014>0,05و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج و الحمامى كأثر جانبي أكثر تواترا و أشد لدى المجموعة الأولى خلال الأسبوع الثامن من العلاج.

دراسة حس الحرقة و الوخز:

قسمت شدة حس الحرقة و الوخز إلى 4 درجات ,من الدرجة 0حيث لايوجد أي إحساس إلى الدرجة 3حيث حس الحرقة و الوخز شديدين و معيقين للنشاط اليومي ,يبين الجدول رقم (11)متوسطات شدة حس الحرقة و الوخزفي مجموعتي العلاج خلال زيارات متابعة الآثار الجانبيةو نتائج الاختبارات الإحصائية لمقارنة الفروقات بين المجموعتين العلاجيتين:

الجدول رقم 12

	المجموعة الاولى(الميترونيدازول)	المجموعة الثانية (كليندامايسين)	قيمة p value
الأسبوع الثاني	0,217	0,269	0,05>0,0001
الأسبوع الرابع	0,434	0,125	0,05>0,0006
الأسبوع الثامن	0,304	0,109	0,05>0,009

مقارنة شدة حس الحرقة و الوخز بين مجموعتي العلاج خلال فترة العلاج:

الأسبوع الثاني: بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA)كانت قيمة p=0,0001>0,05و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج و حس الحرقة و الوخز كأثر جانبي كانت أكثر تواترا و أشد لدى المجموعة الأولى (الميترونيدازول)خلال الأسبوع الثاني من العلاج.

الأسبوع الرابع: بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA)كانت قيمة p=0,0006>0,05و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج و حس الحرقة و الوخز كأثر جانبي كانت أكثر تواترا و أشد لدى المجموعة الأولى (الميترونيدازول)خلال الأسبوع الثاني من العلاج.

الأسبوع الثامن: : بتطبيق الاختبار الإحصائي (ANOVA)كانت قيمة p=0,0009>0,05و بالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين مجموعتي العلاج و حس الحرقة و الوخز كأثر جانبي كانت أكثر تواترا و أشد لدى المجموعة الأولى (الميترونيدازول)خلال الأسبوع الثاني من العلاج.

دراسة الجفاف:

من خلال متابعة المرضى و مراقبة ظهور الآثار الجانبية لم يشك أي مريض من المجموعة الثانية (مجموعة الكليندامايسين)من حس الجفاف طيلة فترة العلاج وبالتالي حس الجفاف كان أكثر ظهورا و تواترا لدى المجموعة الأولى (الميترونيدازول)من العلاج.

مناقشة النتائج:

بالعودة إلى عينة الدراسة التي شملت 68 مريضا ,أثبتنا في بداية الدراسة قدرة العينة على تمثيل مجتمع الدراسة الذي تمت دراسته من الناحية العمرية و التوزع حسب الجنس .بدراسة الفعالية العلاجية أثبتت كلا طريقتي العلاج فعالية ملحوظة في المعالجة تجلت بنقص متوسط شدة العد في نهاية فترة العلاج,حيث أظهرت الاختبارات الاحصائية فروقا واضحة فيما يتعلق بهذه النقطة ,طبعا هذا لا يمنع أن تكون إحدى الطريقتين المطبقتين أكثر فعالية من الاخرى,فقد وجدنا أن المجموعة الأولى (مجموعة الميترونيدازول) أكثر فعالية من المجموعة الثانية (مجموعة الكليندامايسين) في نهاية فترة العلاج.لا حقا قمنا بتحليل بيانات المرضى تبعا للشدة فقسمنا المرضى إلى عد خفيف و متوسط الشدة و هنا غابت الفروقات بين فعالية طريقتي العلاج فيما يتعلق بالعد خفيف الدرجة أي الدرجة البدئية 2,و بقيت الفروقات لصالح فعالية أعلى لمجموعة الميترونيدازول فيما يتعلق بمرضى العد متوسط الشدة أي الدرجة البدئية 3,بملاحظة ان الفرق الرئيسي بين العد خفيف الدرجة و المتوسط الدرجة هو عدد الآفات الالتهابية يمكن أن نستنتج أن كلا طريقتي العلاج حققتا نفس الفعالية على الآفات غير الالتهابية المسيطرة في العد من الدرجة 2و هذا يشمل بشكل رئيس الزؤان ,اما الفروقات التي بقيت بين فعالية الطريقتين في خفض شدة العد متوسط الدرجة فيمكن أن نستنتج منها أن مجموعة الميترونيدازول كانت اكثر فعالية في السيطرة على الآفات الالتهابية بالمقارنة مع مجموعة الكليندامايسين,ومن خلال فترة المتابعة تبين ان معدل النكس كان أعلى في مجموعة الكليندامايسين من مجموعة الميترونيدازول لنستنتج بدء عودة الآليات المرضية للعد للعمل.فيما يتعلق بالآثار الجانبية كانت شدة الآثار الجانبية في حال ظهورها من الدرجة 1 عند معظم المرضى في كلا مجموعتي العلاج مما يدعونا لاستنتاج ان كلا طريقتي العلاج آمنة و قد أثبتنا أنها فعالة أيضا و بالتالي يمكن القول أن طريقتي العلاج مناسبتان كعلاج بديل عن العلاجات الجهازية في حال وجود مضاد استطباب لها وكعلاج صيانة عند مرضى العد شديد الدرجة و الذين عولجو بمركبات جهازية كالصادات الجهازية و الريتينوئيدات الجهازية للمحافظة على النتيجة وتاخير النكس ,لم تمنع الآثار الجانبية المدروسة أي من المرضى من متابعة العلاج مما يقدم دليل إضافي على أمان المعالجة و تحملها الجيد من قبل المريض.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

دراسة عام 2012:

Effat Khodaeiani,Rohollah F Fouladi,Neda Yousefi,Mehdi Youefi,Mehdi Amirnia,Shahla Babaeinejad,Javad Shokri.

بعنوان:

Efficacy of 2% metronidazole gel in moderate acne vulgaris.

	دراستنا	الدراسة الايرانية
عدد المرضى	68	70
ذراع المقارنة	ميترونيدازول2% كليندامايسين 1%	ميترونيدازول 2% بلاسيبو
مدة العلاج	8 أسابيع	8 أسابيع
مقياس شدة العد	IGA	Lesion Counts
معدل الشفاء	%85	%88
التأثيرات الجانبية	<u>خلال الأسبوع الثاني :</u> الجفاف كان بنسبة 50% الحمامى14,7%و حس الحرقةو الوخز 29,41% <u>خلال الاسبوع الرابع:</u> الجفاف:79,41% الحمامى: 70,58% حس الحرقة و الوخز:بنسبة %55,88 <u>الأسبوع الثامن:</u> الحمامى:بنسبة 91,17%	حس حرقة ووخز31.4% جفاف 22.9%

	الجفاف بنسبة 88,23% حس الحرقة و الوخز:بنسبة 55,88%.	

الخلاصة:

بما أن العلاجات الجهازية للعد في معظم الأحيان هي الخيار العلاجي الأفضل، و التي تحقق نتائج
مرضية للمريض، خاصة في الحالات المتوسطة و الشديدة، لكن هذه الحقيقة تصطدم بالظروف المرافقة للمرض, حيث نسبة كبيرة من المرضى بأعمار ما دون الأعمار الآمنة لإعطاء السكلينات
الجهازية، و بأعمار دون الأعمار الآمنة لإعطاء الإيزوتريتينوئين، من هنا تنبع أهمية دراستنا في البحث عن بدائل علاجية مناسبة في حال وجود مضاد استطباب للعلاج الجهازي، و من ناحية
أخرى البحث عن بدائل علاجية موضعية مناسبة تؤمن صيانة طويلة الأمد بعد العلاج الجهازي،
لمعاكسة صفة النكس التي يتمتع بها العد الشائع، و أخيراً الحصول على بديل علاجي يجنب المريض الآثار الجانبية للعلاجات الجهازية .أثبتت دراستنا فعالية طريقتين علاجيتين للعد الشائع الوجهي الخفيف و المتوسط، الأولى استخدمت الميترونيدازول جيل 2%والثانية استخدمت محلول كليندامايسين 1%.
كلا المجموعتين حققتا تحسنا واضحا مثبت بالاختبارات الإحصائية،
مع مستوى آثار جانبية موضعية مقبولة من قبل المريض، و لم يمنع أياً من المرضى من متابعة
العلاج، النتيجة التي توصلنا إليها أن كلا الطريقتين هي خط علاجي فعال و آمن للاستخدا طويل الأمد، ومرشح كخط علاجي أولي، أو كخط علاجي للصيانة بعد العلاج الجهازي .لا يمكن إخفاء الفرق في الفعالية بين المجموعتين العلاجيتين، فقد حققت مجموعة الميترونيدازول نسبة نجاح معالجة أعلى و نسبة سيطرة أعلى على الأندفاعات الالتهابية من بثور و حطاطات مما يجعلها مرشح أفضل لمعالجة مثل تلك الحالات الالتهابية.

التوصيات:

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

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

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

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

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

REFERENCES:

[1]Davis SA,NarahariS,Feldman SR,et al.''Top dermatologic conditions in patients color:an analysis of nationally representative data''J Drugs Dermatol(2012)11.4 466-473.

[2] Halvorsen. J, . Stern. R, 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*, vol. 131, no. 2, pp. 363-70.

[3]Karimkhani C,Dellavalle RP,Coffeng LE,et al.Global skin disease morbidity and mortaiity;an up date from the global burden of disease study 2013.JAMA Dermatol 2017;153;406-12.

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

[5]Bhate K,Williams HC.''Epidemiology of acne vulgaris''. Br Dermatol(2013)168.3 474-485.

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

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

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

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

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

[11]Zouboulis C,Eady A,Philpott M,et al.''What is the pathogensis of acne?''.Exp Dermatol (2005)14.2:13-144.

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

[13]Cunliffe WJ,Holland DB,Cark SM,et al.''comedogensis:some new aetiological ,clinical and therapeutics strategies''.Br JDermatol(2000)142.6:1084-1091.

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

[15]W.Cunliffe,D.Holland,A.Jeremy.Comedone formation;etiology, clinical presentation,and treatment.Cline Dermatol 2004;22(5);367-74.

[16]D.Thiboutot and S.Bellew.Pathogensis of acne Vulgaris;What New, What Interesting and What May Be Clinically Relevant.J Drugs Dermatol 2011;10(6)852.

[17]Thibautot DM, KnaggsH,Gilliland K,et al.''Activity of type 1 5a-reductaseis greate in the follicular in frainfundibulum compared with the epidermis''. Br Dermatol (1997)136.2:166-171.

[18]Cunliffe WJ,Holland DB, Jeremy A.''comedone formation:etioiogy ,clinical presentation, and treatment.''clin Dermatol (2004) 22.5:367-374.

[19]Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer Jw.''Treating inflammation by blocking iinterleukin-1 abroad spectrum of disease''. Nat Rev Drug Discov (2012)11.8:633-652.

[20] Fulton. J. J and Pay . S, "Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear," *J Am Acad Dermatol*, vol. 10, no. 1, pp. 96-105, 1999.

[21] Bipulkumar RajivPathak P.BertinMary Dikshajha Kabir Sardana Hemant K.Gautam New insights into acne pathogensis;Exploring the role of acne –associated microbial populations 2015;12.

[22]Beylotc,Auffret N, Poli F, et al. propionibacterium acnes: anupdate on its role in the pathoensis of acne.''J Eur Acad Dermatol Vnereol.(2014) 2803:271-268.

[23] Jugeau. S, Tenaud. I, Knol. A, et al, "Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes," *Br J Dermatol*, vol. 153, no. 6, pp. 1105-13, 2005.

[24] C.Beylot,N.Auffret and M.Leccia.Propionibacterium acne;an update on its role in the pathofensis of acne J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(3);271-8.

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

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

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

[28]Jugeaus, Tenaud I,Knol Ac, et al.''Induction of toll- like receptors by propionibacterium acnes.''Br J Dermatol (2005).153.6:1105-1113.

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

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

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

[32]Ottaviani M, Camera E,Picardo M.''Lipid mediators in acne.'' Mediators Inflamm. 2010(2010).

[33]Nakatsuji T, Kao Mc,Fangjy , et al.''Anti microbial property of lauric acid against propionibacterium acnes:its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris Invest Dermatol((.2009)129.10:2480-2488.

[34]Tanghetti,Emil A."The role of inflammation in the pathology of acne."J clin Dermatol(2013).6.9.

[35] Jeremy. A, Holland. D, Roberts. S, et al, "Inflammatory events are involved in acne lesion initiation," *J Invest Dermatol*, vol. 121, no. 1, pp. 20-7, 2003.

[36] Ottavian. M, Alestas. T, Flori. E, et al, "Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris," *J Invest Dermatol*, vol. 126, no. 11, pp. 2430-7, 2006.

[37]Jeremy AH,Holland DB,Roberts SG, et al."Inflammatory eventsare involved in acne lesion initiation." J Invest Dermatol.(2003)12101:20-7.

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

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

[40]Schackert K,Scholz S, Steinbauer-Rosenthal, et al."HL-A antigens in acne conglobata:A negative study".Arch dermatol.(1974)110.3:468-468.

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

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

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

[44]Shaw JC."Acne:Effect of hormones onpathogenesisand management."Am J Clin Dermatol.(2003)6.8:53-60.

[45]Thiboutot D,Gilliland K, Light J, et al."Androgen metabolismin sebaceous glads from subjects with and without acne."Arch Dermatol (1999)135.9:1041-1045.

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

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

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

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

[50]Ganceviciene R,Graziene V, Fimmel S, et al."Involvement of the corticotrophin-releasing hoemone systemin the pathogenesis of acne vulgaris."BR J Dermatol (2009)160.2:345-352.

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

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

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

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

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

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

[57] Stoll. S, Shalita. A, Webster. G,et al "The effect of the menstrual cycle on acne," *J Am Acad Dermatol*, vol. 45, no. 6, pp. 957-60, 2001.

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

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

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

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

[62] Zouboulis. C, Seltmann. H, Hiroi. N, et al, "Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 14;99, no. 10, pp. 7148-53, 2002.

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

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

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

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

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

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

[69]Layton AM, Eady EA, Zouboulis C. Acne vulgaris.In Griffiths CE,Barker JM eds.Rook's Textbook ofD ermatology, 9th ed. Blackwell, 2016, vol.1;901-90.65

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

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

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

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

[74]Zaenglein AL,Graber EM,Thiboutot DM."Disordrs of the sebaceous glands." In Goldsmith LA, Kats S, GilchestBA, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.8th ed. McGraw – Hill, 2012 ,vol.1;897-917.

[75]NiemeierV, Kupfer J, Gieler u."Acne vulgaris-psychosomatic aspects."J Dtsch Dermatol Ges(2006)4.12:1027-1036.

[76]Mallon E,Newton JN,KlassenA,et al."The quality of life in acne :acomparison with general medical conditions using generic qustionnaires."Br J Dermatol (1999)140:672-676.

[77]Cunliffe WJ. " Acne and unemployment."Br J Dermatol (1999)115.3:386-386.

[78]Patel R,Gra G, Frankel A, et al."An update on nonmelanoma skin cancer."J clin Aesthet Dermatol(2011)4.2:20-27.

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

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

[81] Kränke. B, Brabek. E, Derhaschnig. J,et al "Acne excoriata," *Dermatology*, vol. 203, no. 3, pp. 256-7, 2001.

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

[83] Humbert. P Delaporte. E, Drobacheff. C, et al, "Solid facial edema associated with acne. Therapeutic efficacy of isotretinoin," *Ann Dermatol Venereol*, vol. 117, no. 8, pp. 527-32, 1990.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[97] Tan. J, Jones. E, Allen. E, et al, "Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales," *J Am Acad Dermatol*, vol. 69, no. 5, pp. 754-61, 2013.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[110] Leyden. J, Bruce. S, Lee. C,et al "A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium," *J Drugs Dermatol*, vol. 12, no. 6, pp. 658-63, 2013.

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

[112] Garner. S, Eady. A, Bennett. C,et al "Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 8, no. CD002086, 2012.

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

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

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

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

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

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

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

[120] Antonio. J, Pegas. J, Cestar. T,et al "Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety," *J Dermatolog Treat*, vol. 19, no. 4, pp. 210-5, 2009.

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

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

[123] Canović. P, Todorović. Z, Gajović. O,et al "Pseudomembranous colitis during antibiotic therapy," *Med Pregl*, vol. 56, no. 7-8, pp. 381-3, 2003.

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

125]Arowojolu. A, Gallo. M, Lopez. L,et al "Combined oral contraceptive pills for treatment of acne," *Cochrane Database Syst Rev*, no. 7, 11 Jul 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[159] Neudorfer. M, Goldshtein. I, Shamai-Lubovitz. O,et al "Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin," *Arch Dermatol*, vol. 148, no. 7, pp. 803-8, 2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[174] Grønhøj. L. F, Steinkjer. B, Jakobsen. P, et al, "Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake," *Br J Dermatol*, vol. 143, no. 6, pp. 1194-9, 2000.

[175] Crabb. D, Pinairs. J, Hasanadka. R,et al "Alcohol and retinoids," *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 25, no. 5 Suppl ISBRA, pp. 207S-217S, 2001.

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

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

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

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

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

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

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

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

[184] Choi. J, Koren. G and Nulman. I, "Pregnancy and isotretinoin therapy," *CMAJ*, vol. 185, no.

[185]Department of Health and Human Services ,CFR172.510.Accessed January 30,2013.

[186]Gupta AK,ChaudhryM.''Topical metronidazole for rosacea.''Skin therapy letter 2002,7.1:1-3.

[187] Miyachi Y,Imamura S,Niwa Y.Anti oxidant action of metronidazole: apossible mechanism ofaction in rosacea.Br Dermatol 1986,114,231-234.

[188] Grove DI, Mahmound AA, Warren KS. Suppression of cell mediated immunity by metronidazole . Int Arch Allergy ApplImmunol 1977,54,422-427.

[189]Hale EK,Pomeranz MK-International journal of Drmatology,Wiley online Library – 2002

[190] Metronidazle cream 1%(Noritate, Dermik). Physicians 'Desk Reference.Medical Economics Company, Inc Montvale, NJ,USA(2000)pp.954-955.

[191] Carley A,Startman E,Lesher J,Schaffer J and Cerroni L(eds). Bolognia Dermatology ,4th edn.US:Elsevier.2018;1:2215-2226.