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

علاج العد بالإيزوتريتينوئين المتقطع والتقليدي دراسة عشوائية مضبوطة

TREATMENT OF ACNE WITH INTERMITTENT AND CONVENTIONAL ISOTRETINOIN: A RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا
في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إشراف
م.د. عمر ليلا

برئاسة
أ.م.د فايز الدغلاوي

إعداد
د. ربا منير حاتم

كلمة شكر

إلى أساتذتي الكرام ينابيع العطاء والمعرفة التي أنارت عقولنا وأغنتنا بالتجارب والعلوم والخبرات بكرم وسخاء بلا حدود. شجعونا على حب العلم وأخذوا بيدنا للوصول إليه بأيسر الطرق.

لهم مني كل الشكر والاحترام ....

وأخص بالشكر الجزيل الأستاذ الدكتور عمر ليلا الذي تكرم علي ومنحني الكثير من وقته وعلمه من أجل إعداد هذا البحث الذي أغناه من فيض خبرته وعلمه.

كما أتوجه بعميق شكري للأستاذة الدكتورة هند داوود على تفضلها بالمشاركة في تحكيم هذه الرسالة وعلى ما أفادتنا به من معلومات قيمة عندما قامت بتدريسنا لقسم الأدوية .

ربا

الإهداء

لكل من ساعدني في بناء مستقبلي ، لكل من وفر لي أسباب النجاح ، و كان بجانبي في كل خطوة ...أعترف لهم بعظيم عطائهم وأهديهم نجاحي عله يوفهم الجزء اليسير مما قدموه ...

إلى كل ذي فضل..

إلى كل من أحب..

أهدي عملي المتواضع..

ربا

فـهـرس الـمـحـتـويـا ت	
العنوان	رقم الصفحة
1-القسم النظري	
ملخص الدراسة	5
مقدمة	7
وبائيات العد والتطور الطبيعي له	7
الإمراضية والسببيات	9
التظاهرات السريرية	14
التشريح المرضي	21
التشخيص التفريقي	22
تحديد درجة العد	23
المعالجة	25
الإيزوتريتينوئين	28
2-القسم العملي	
طريقة الدراسة	36
الموافقة المستنيرة	38
الدراسة الوصفية والإحصائية	42
دراسة النتائج العلاجية	45
النتائج الإحصائية للآثار الجانبية	59
مناقشة النتائج	75
المقارنة مع الدراسات العالمية	77
الخلاصة	82
التوصيات	83
المراجع	84

TREATMENT OF ACNE WITH INTERMITTENT AND CONVENTIONAL ISOTRETINOIN: A RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY.

Abstract

Introduction:

Acne vulgaris is a common chronic disease that affect the pilosebaceous units. Acne has the potential to result in scarring and perminant disfigurement.

Oral isotretinoin is the most effective choice in the treatment of severe acneespecially in more severe forms that cause scarring and not responded to conventional antibiotic therapy.

Data related with intermittent isotretinoin therapy is still limited.

Objective: to assess the efficacy and tolerability of two different intermittent isotretinoin courses and compare them with conventional isotretinoin treatment.

Methods : 110 patients with moderate to severe cases (41% males and 59% females)average age 21,7 yrs , were randomized to receive either isotretionin for the first 10 days of each month for 6 months (group 1), or each day in the first month, afterwards the first 10 days of each month for 5 months (group 2) or daily for 6 months (group 3). The drug dosage was 0.5 mg/kg/day in all groups. Patients were followed-up for 6 months.

Results: Efficacy values were evaluable for 40 patient's in-group 1, 35 patients in-group 2, and 35 patients in-group 3. Acne scores in each group were significantly lower at the end of treatment and follow-up periods ($P < 0.05$). When patients were evaluated separately as moderate ($n = 50$) and severe ($n = 60$), no statistically significant differences were obtained among the treatment protocols in patients with moderate acne. However, there was a significant difference between groups 1 and 3 to the response of the treatments in severe acne patients at the end of follow-up period ($P = 0.0002$). The frequency of isotretionin-related side effects were found to be lower in groups 1 and 2 compared with group 3.

Conclusion: Intermittent isotretinoin may represent an effective alternative treatment, especially in moderate acne with a low incidence and severity of side effects. The intermittent isotretinoin can be recommended in those patients not tolerating the classical dosage.

ملخص الدراسة

مقدمة:

إن مرض العد هو مرض التهابي مزمن وشائع يصيب الوحدات الشعرية الزهمية وقد تسبب الأشكال الشديدة منه الندبات وتشوه المظهر الجمالي للمريض.

ويعد الإيزوتريتينوئين الفموي الخيار الأكثر فعالية في معالجة العد الشديد خاصة الأشكال الشديدة التي تسبب الندبات والأشكال التي لا تستجيب على العلاج التقليدي بالصادات.

ولاتزال الدراسات الحديثة التي تبين استفادة المرضى على إعطاء الإيزوتريتينوئين بشكل متقطع أو بجرعة قليلة غير كافية.

هدف البحث:

تقييم فعالية وأمان فترتين علاجيتين مختلفتين من الإعطاء المتقطع للإيزوتريتينوئين ومقارنتهم مع الإعطاء المستمر التقليدي عند مرضى العد الشائع المتوسط والشديد.

طريقة ومواد الدراسة:

تضمنت الدراسة 110 مريضاً بالعد الشائع المتوسط والشديد (41% ذكور و59 % إناث) من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية متوسط عمرهم 21,7 سنة، وتم فرزهم عشوائياً إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الأولى عولجت بالإيزوتريتينوئين أول عشر أيام من الشهر لمدة ستة أشهر، والمجموعة الثانية عولجت بالإيزوتريتينوئين يومياً لأول شهر ثم أول عشر أيام من الشهر لمدة خمسة أشهر، وأعطيت المجموعة الثالثة الدواء يومياً لمدة ستة أشهر وجرعة الدواء 0,5ملغ / كغ / يوم بكل المجموعات.

وقمنا بمتابعة المرضى لمدة 6 أشهر بعد انتهاء العلاج.

النتائج:

قيمت فعالية العلاج على 40 مريض بالمجموعة الأولى و35 مريض بالمجموعة الثانية و35 مريض بالمجموعة الثالثة. تناقصت درجة العد بشكل هام إحصائياً بكل مجموعة من المجموعات الثلاث بنهاية فترة المتابعة ($P < 0.05$)

وعندما قسمنا المرضى إلى مجموعتين: مجموعة العد المتوسط تشمل 50 مريضاً ومجموعة العد الشديد تشمل 60 مريضاً لم نجد فرق هام إحصائياً بين الطرق الثلاثة بمجموعة العد المتوسط ولكننا وجدنا فارق هام إحصائياً بين المجموعة الأولى والمجموعة الثالثة بمرضى العد الشديد بنهاية فترة المتابعة ($p=0,002$)

وكذلك وجدنا أن تواتر التأثيرات الجانبية المرتبطة بأخذ دواء الإيزوتريتينوئين كانت أخفض بالمجموعتين الأولى والثانية بالمقارنة مع المجموعة الثالثة.

الخلاصة: إن الجرعة المتقطعة من الإيزوتريتينوئين فعالة في علاج العد الشائع خاصة العد متوسط الشدة مع تأثيرات جانبية أقل. يوصى بالجرعة المتقطعة عند المرضى الذين لا يحتملون الجرعة الكلاسيكية.

❖ مقدمة introduction

العد الشائعAcne vulgaris: هو مرض متعدد العوامل، يصيب الوحدة الشعريةالزهمية pilosebaceousunit.إن الصورة السريرية قد تتغاير بشدة من العد الزؤاني الخفيف إلى المرض الجهازي الصاعق. على الرغم من إمكانية إصابة كل المجموعات العمرية بأنماط المرض العديدة، فإن المرض هو مرض المراهقة بشكل أساسي. للعد أثر نفسي اجتماعي لا يمكنتجاهله، و الأفراد المصابون بالعد لديهم ميل للعزلة الاجتماعية و الاكتئاب و حتى الأفكار الانتحارية[1]. الإضاءات الحديثة على الآلية المرضية للعد ساعدت بشكل ملحوظ بالتعريف بالأنماط الفرعية لهوبتقديم الطرق العلاجية الفعالة[2].

❖ تاريخياًHistory

في القرن السادس الميلادي، استخدم مصطلح "acne" لأولمرةمن قبل طبيب الإمبراطور جوستينيانJustinian المدعو Aetius Amidenus. لاحقاً ترجمت الكلمة من اليونانية إلى اللاتينية،واستمر الجدل فيما إذا كان أصل الكلمة من اليونانية "acme" وتعني القمةأو أن المصطلح الأصلي هو "acne" [3]. أهمل المصطلح حتى القرن التاسع عشر حيث عاد مصطلح "acne" إلى المعاجم الطبية.وفي عام 1842 فرق Erasmus Wilsonبين العد البسيط المعروف بالشائع والعد الوردي[4].

❖ وبائيات العد والتطور الطبيعي له

Epidemiology and Natural History

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

قد يكون العد الزؤاني هو العلامة الأولى على البلوغ، فقد يسبق العد أول طمث بأكثر من سنة، ويمكن أن يظهر لدى بعض الأطفال آفات صغيرة غير التهابية بأعمار 8-9 سنوات. يكون العد

الزؤاني أكثر شيوعاً وأكثر شدة من العد الالتهابي في فترة البلوغ[6]. إن حدوث العد الزؤاني يسبق عادة ظهور الآفات الالتهابية ب 2-3 سنوات [6][7]، وإن حدوث العد الزؤاني في الأعمار الباكرة هو أفضل علامة للتنبؤ بحدوث عد أكثر شدةً فيما بعد[8].

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

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

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

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

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

❖ الإمراضية والسببيات

Etiology and Pathogenesis

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

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

1- فرط التقرن القنوي ductal hyper cornification:

تشاهد التبدلات البدئية في تشكل الزؤان على مستوى الجزء العلوي من القمع الجرابي[16].
ويزداد تكاثر الخلايا الظهارية في الجزء العلوي من الجراب الشعري، حيث يمكن قياس ذلك بتقنية الترتيوم Tritumالموسوم، وزيادة تثبيت التيميدين، وزيادة في ال k1-67 المتثبت على الخلايا المقرنة القنوية[17].
لم يحدد بعد العامل البادئ والمحرض لتشكل الزؤان، فقد يرتبط فرط التقرن القنوي بنقص موضعي لحمض الينولينك، وزيادة فعالية IL1 ضمن الجراب، أو من الممكن لتأثير الأندروجينات.[18].

إن حمض اللينوليك من الحموض الدسمة الأساسية، وله دور في تنظيم تكاثر الخلايا القرنية الجرابية حيث يحرض نقصه فرط التقرن الجرابي وإنتاج سيتوكينات قبل التهابية، كما اقترح أنه يتم إنتاج كميات طبيعية من حمض الينوليك عند مرضى العد ولكنها تتمدد ببساطة بالإنتاج الزائد من الزهم، كمااقترح أن التبدل في إفراز وتركيب الزهم يمكن أن يؤدي إلى تحرر IL1 الذي يساهم كذلك في فرط تكاثر الخلايا القرنية الجرابية مما يحرض تشكل الزؤان.[19][20].
ومن المعروف أن الأندروجينات تلعب دوراً في تطور الغدد الزهمية وفي إنتاج الزهم، وبالتالي تلعب دوراً في تطور فرط التقرن القنوي الملاحظ عند مرضى العد، ولكن لم يحدد بعد فيما إذا كان للأندروجين دوراً مباشراً على التقرن الجرابي.[20][21].
قد يكون لبعض المواد الكيميائية الخارجية دوراً في تشكل الزؤان، وتتضمن بعض مستحضرات التجميل مثل إيزوبروبيل ميرستات Isopropyl Myristate،والبروبيلين غليكول[22].

2-العد و الأحياء الدقيقة Microbiological factor:

إن العد مرض غير معد، وإن المتعضيات الثلاثة الرئيسية التي عزلت من سطح الجلد ومن القناة عند المصابين بالعد هي الجراثيم البروبيونية العدية Propioni-

bacterium-acnesوالمكورات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis، والملاسيزيا الفرفرية [23]Malassezia Furfur.

إن مستويات الجراثيم البروبيونية العدية في الجلد المصاب لا تكون أكثر بكثير منها في الجلد السليم، ولاتوجد علاقة بين عدد الجراثيم على سطح الجلد أو في الأقنية وبين شدة العد أو أنها قليلة، بينما يرتبط إفراز الزهم والتقرن القنوي جيداً مع الشدة السريرية[24] .

تبين أن ضغط الأكسجين وباهاء الجلد والتروية المغذية كلها تؤثر بوضوح على نمو الجراثيم البروبيونية العدية.تلعب البروبيونية العدية دوراً هاماً في إمراضية العد حيث يحوي جدارها على مستضد من الكربوهيدرات يحرض تشكيل الأضداد،كما أثبتت الدراسات الحديثة الدور المفتاحي الذي تلعبه جزيئات TLR في عملية الوصل بين المناعة الفطرية تجاه البروبيونية العدية والمناعة الخلوية[25]، وتقوم الأضداد بتعزيز الاستجابة الالتهابية عن طريق تفعيل المتممة، كما تنتج بروتينات خارج خلوية متل البروتياز والليباز والهيالورونيداز والفوسفاتاز والتي تكون هامة بالحدثية الالتهابية[26].

3-إفراز الزهمSebum production:

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

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

1. عدم حدوث عد عند الأطفال بأعمار تتراوح مابين 2-6 سنوات حيث يكون إفراز الزهم منخفض جداً[28] .
2. تكون معدلات الزهم أعلى عند مرضى العد مما هو عليه عند الأسوياء[29].
3. تحسن العلاجات التي تنقص إفراز الزهم متل الأستروجين أو الإيزوتريتينوئين من العد[30].

من غير الواضح تماماً سبب حدوث العد عند ارتفاع إفراز الزهم، قد يلعب أحد مكونات الزهم الTG دوراً في إمراضية العد، حيث تقوم الجراثيم الموجودة على مستوى الجراب بحلمهة الTG إلى حموض دسمة حرة تزيد من تجمع واستعمار الجراثيم للجراب، كما تحرض الالتهاب وقد تلعب دوراً كعامل مولد للزؤان.لم تكتشف الدراسات وجود تبدلات في تركيب الزهم عند مرضى العد مقارنة مع مجموعة الشاهد حيث توجد زيادة في إنتاج الزهم دون وجود تبدلات في نوعيته[31] [32] .

4- العد و الالتهاب Inflamation and acne:

ينتج الالتهاب الجلدي غالباً عن الوسائط الفعالة التي تنتجها البروبيونية العدية، حيث تنتج البروبيونية العدية في الزجاج أربعة من الأنزيمات: البروتياز والليباز والفوسفاتاز والهيالوريندار. ويمكن أن تكون كلها متورطة من الناحية النظرية بعملية الالتهاب[26].

تنتج الخلايا المقرنة القنوية مجموعة من الانترلوكينات تتضمن IL1-IL6-IL8 والعامل المنخر للورم وقد تكون هذه السيتوكينات متورطة في الالتهاب[33] .

إن الخلايا الالتهابية المسيطرة خلال اليوم الأول من تمزق الزؤان هي الخلايا التائية المساعدة CD4 التي تتوضع حول الوحدة الشعرية الزهمية، بينما تتوضع الخلايا CD8 حول الأوعية، وبعد يومين تصبح العدلات هي المسيطرة حول الزؤانات المتمزقة[34] .

لا يوجد اضطراب مناعي محدد عند مرضى العد ولكن قد يوجد عند بعض المرضى ارتكاس مناعي مضطرب مثل وجود فرط حساسية متأخر شديد تجاه البروبيونية العدية عند بعض مرضى العد الخاطف. كمايبدي بعض مرضى العد المكبب انخفاضاً واضحاً في الاستجابة المناعية الخلوية من النمط الآجل نحو مستضدات مختلفة (السلين-مستضدات العقديات والعنقوديات-مستضد النكاف)[35] .

5-العوامل الوراثية Genetic Factors:

تعتبر القصة العائلية عامل خطر للإصابة بالعد، ولم يتم حتى الآن تحديد مورثة أو جين مسؤول عن الإصابة بالعد، كما أظهرت الدراسات وجود علاقة مباشرة بين العد الشديد والقصة العائلية.تم إثبات التأثير الوراثي من خلال التوافق العالي جداً بين التوائم متماثلة الزيجوت والذين كان لديهم امتداد العد وشدته ومعدل إفراز الزهم متماثلاً، وقد كان عدد الزؤان متشابهاً أيضاً عند التوائم متماثلة الزيجوت.وأكثر من ذلك فقد تطور عند ثلاثة أزواج من التوائم المتماثلة عد عقيدي شديد في الوقت ذاته تقريباً عند كل زوج منهم. ومن جهة أخرى فإن أقل من نصف الحالات من التوائم ثنائية الزيجوت المصابين بالعد كان العد موجوداً لدى كليهما[36].
لايوجد طراز وحيد للوراثة، كذلك فهناك 4-5 مورثات مسؤولة عن الاستعداد للإصابة بالعد، كما توجد تبدلات وراثية المنشأ على مستوى وظائف الأنزيمات الاستقلابية للريتينوئيدات. كما تتحكم الوراثة في كل من حجم وفعالية الغدد الزهمية والمث واتساع المسامات الجلدية[37][38].

سجل ترافق العد الشديد الالتهابي مع متلازمة [39]XYY.
لوحظ أن العد عند الأمريكيين السود أقل شيوعاً منه عند الأمريكيين البيض، وهؤلاء يكون العد عندهم أكثر شدة من اليابانيين و اختلاف معدل ظهوره بين الأعراق[40].

6- التأثير الهرموني :Hormonal Influences

تنتج الأندروجينات بشكل أساسي من الأقناد وغدة الكظر،وتنتج أيضاً محلياً في الوحدة الجريبية الزهمية عبر تأثير أنزيمات استقلاب الأندروجين مثل 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD), 17β-HSD and 5α-reductase.إن مستقبلات الأندروجين موجودة بخلايا الطبقة القاعدية للغدة الزهمية وغمد الجذر الخارجي لجريب

الشعرة، وهي حساسة للتستوسترون و5α-dihydrotestosterone (DHT). يملك DHT إلفة أكبر بخمس إلى عشر مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الأندروجين،ولذلك فهو الأندروجين الرئيسي المتواسط في إنتاج الزهم[41][42].

إن دور الأندروجين في فعالية الغدد الزهمية يبدأ خلال فترة الوليد، حيث من الولادة وحتى 6-12 شهر يكون لدى الرضيع الذكر مستوى عال من الهرمون الملوتن LHوالذي يحرض الخصية على انتاج التستوسترون. بالاضافة لذلك كلا الجنسين من الرضع لديهم زيادة بمستويات هرموني dehydroepiandrosterone (DHEA) و DHEA sulfate (DHEAS)بشكل تالي للانتاج الكظري الكبير الذي يحدث خلال السنة الاول من الحياة[43].وللعلم فان فعالية الغدد الزهمية عند الرضع ليست نتيجة للتحريض الهرموني المستمر الأمومي كما كان يعتقد سابقا. كما أن الإنتاج الخصوي والكظري للأندروجين ينخفض بشكل جوهري بعد السنة الأولى من الحياة ويبقى الإنتاج بالحد الادنى حتى حدوث التفعيل الكظري قبيل البلوغ adrenarche. ومع بداية هذا التفعيل الكظري (والذي غالبا يحدث بالسنة السابعة الى الثامنة من العمر وعادة يبشر بالإحاضة قبل حدوثها بعدة سنوات) فإن مستويات DHEAS الدورانية تبدأ بالارتفاع. ارتفاع مستوى المصل من DHEAS عند الأطفال يترافق مع زيادة انتاج الزهم وبدء تطور العد الزؤاني[44][45].

يعرف القليل عن الأثر الفيزيولوجي للاستروجينات في تعديل إنتاج 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 تحويمادة الethinyl estradiolبتركيز 0.035mg0.050 فإن جرعات أعلى من الاستروجين غالباً مطلوبة لتخفيض إنتاج الزهم بشكل ملحوظ.

يؤثر الاستروجين عبر عدة آلياتمنها:[46][47].

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

❖ العوامل الأخرى المؤثرة في العد:

- **القوت Diet:**

إن الدور المحتمل للقوت في إمراضية العد يبقى محط جدل[48]. يعتبر البعض أن أغذية معينة تشارك في أمراضية العدوشدته خاصة الشوكولا ودهن الخنزيروالأغذية الغنيةبالسكريات،[49][50]ويؤدي تطبيق الحمية إلى نقص وزن ملحوظ، وهذا يؤدي إلى نقص إفراز الزهم وتحسن الآفات ولكن لا يعتبر ذلك كمعالجة روتينية[51].

- **التفاقم قبيل الطمث Exacerbationpre menstrual:**

يتفاقم العد لدى حوالي 70% من النساء قبل الدورة الطمثية ب 2-7 أيام [52]وإن الاختلاف في إفراز الزهم خلال الدورة الطمثية غير كاف لتفسير هذا التفاقم، ومن المحتمل أن يعود ذلك إلى التميه في الظهارة الزهمية الشعرية، كما أن التبدلات الهرمونية قبل الطمث تلعب دوراً مهماً، حيث تبين أن للأستروجين والبروجسترون معاً تأثيرات مضادة للالتهاب، ومن الملاحظ أن اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الأستروجين عن الطبيعي والذي يؤدي لزيادة مستويات الأندروجين وبالتالي اشتداد العد[53][54].

- **الحملوالإرضاع Lactation and Pregnancy:**

يتفاقم العد الشائع خلال الحمل بسبب زيادة فعالية الغدد الزهمية. وقد اعتقد أن هناك عامل منبه لإفراز الزهم يأتي من النخامى أكثر من المشيمة، ويستمر النشاط الزهمي بعد الولادة عن طريق تنبيه هرمون البرولاكتين في فترة الإرضاع، حيث تزداد الآفات العدية بعد الولادة، وفي كثير من الأحيان تزداد شدة العد بعد إيقاف موانع الحمل الفموية[55][32][56].

- **التعرقSweating :**

أكثر من 15% من مرضى العد يلاحظون أن التعرق يسبب تفاقماً في آفاتهم خاصة إذا كان هؤلاء يعيشون أو يعملون في مناخ رطب حار[57].

- **الأشعة فوق البنفسجية ultra violet radiation :**

تؤدي أشعة الشمس الطبيعية عادة إلى تحسن في العد، حيث شهدت الفصول الباردة زيادة في العد والدافئة تحسناً فيه. ومن غير المعروف أطوال الموجات التي تعطي التأثير الأفضل. تعود فائدة الأشعة إلى التأثير الخادع الناجم عن الحمامى والتصبغ، وإلى تأثيراتها القاتلة للجراثيم فللUVB تأثيرمخرب للبروبيونية العدية في الزجاج[58][59].

- **الشدة النفسيةstress:**

يفرز الجسم هرمونات خلال الشدة مثل الكورتيزول والأندروجين اللذان يحرضان إنتاج الزهم مما يؤدي إلى اشتداد العد[60][61].

كما أن العد بحد ذاته يسبب شدة للمصاب وهذا يرى بشكل واضح عند الفتيات المصابات بالعد التسحجي[62][63].

- **التدخينSmoking:**

قد يكون لبعض مكونات السجائر كالنيكوتين تأثير مضاد للالتهاب، وقد يعود تحسن العد للتأثيرات المقبضة الوعائية للدخان[64].

❖ التظاهرات السريرية

ClinicalManifestation

يمثل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة، وبدرجة أقل الظهر والصدر والكتفين. يتميز المرض بوجود أشكال سريرية متعددة تكون موجودة عند نفس المريض على الرغم من تواجد شكل معين قد يكون مسيطر، قد تكون الآفات التهابية أو غير التهابية[65].

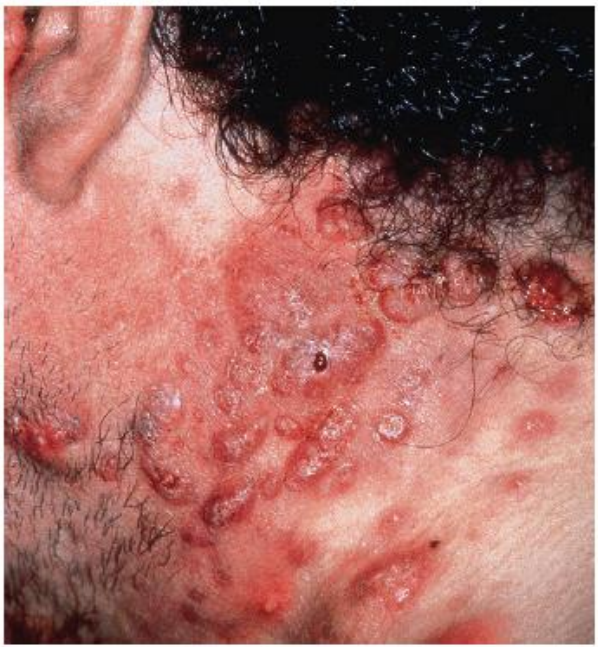
تتضمن الآفات غير الالتهابية الزؤانات التي تكون مفتوحة ذات رؤوس سوداء، أو مغلقة ذات رؤوس بيضاء.تظهر الزؤانة المفتوحة كآفة مسطحة أو مرتفعة قليلاً مع وجود مركز أسود من اللبيد والكيراتين، أما الزؤان المغلق فيظهر على شكل حطاطات صغيرة مرتفعة قليلاً بلون شاحب وقد تصعب رؤيته، ويساعد شد الجلد في إظهار الآفات. قد يشكل الزؤان المغلق طليعة فعالة لآفات التهابية كبيرة لذلك يعتبر ذو أهمية سريرية[2][55][66].

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

أما الآفات الالتهابية فإنها تضم: حطاطات صغيرة مع هالة حمامية محيطة – بثرات – عقيدات وقد تكون متموجة وكبيرة، وتشكل بعض العقيدات الكبيرة كيسات وتشكل مايعرف بالعد العقيدي الكيسي الذي يستخدم لوصف حالات التهابية شديدة، ويعتمد تشكل الحطاطة أو البثرة أو العقيدة على امتداد وتوضع الارتشاح الالتهابي في الأدمة[55].

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

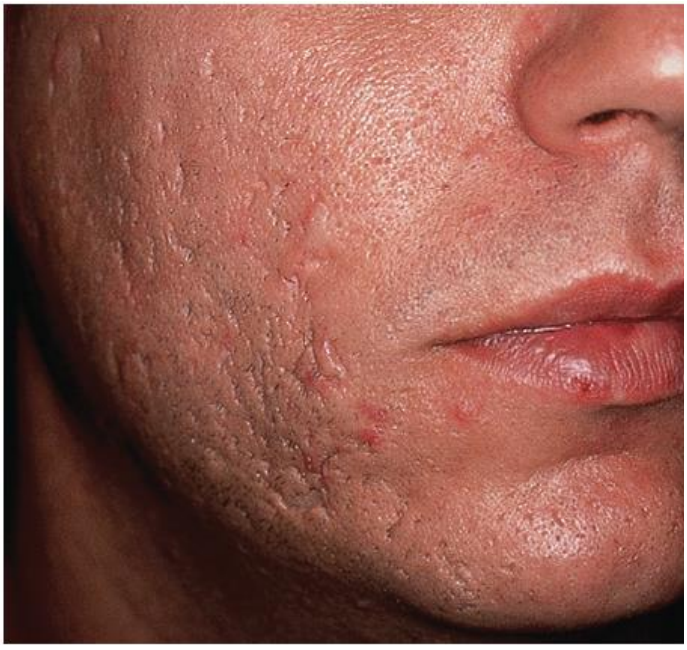
ترتشح العقيدات عميقاً في الأدمة، وإذا أصبحت نازة أو نزفية فإنها قد تصبح مشوهة، قد تمتد العقيدات فوق مناطق صغيرة، وقد تصل إلى عدة سنتمترات وقد تكون عميقة لدرجة أن السطح المصاب يبدو صغيراً. يمكن أن تتشكل جيوب بين العقيدات وتؤدي إلى تأثيرات جانبية مخربة، وقد تكون هذه الآفات مؤلمة جداً.يعد العد العقيدي عادةً مظهراً للعد المكبب الذي يتصف بعد شديد خاصة على الجذع وتحدث فيه ندبات تالية للألتهاب [55][2].



الصورة رقم 3.عد كيسي شديد. هذا الشكل يعالج بشكل أفضل بالبداية بجرعة صغيرة من الأيزوتريتينوين لتفادي الارتكاس العكسي و الاشتداد.

❖ يظهر الفحص الجيد للمناطق المصابة بالعد وجود ندبات مختلفة الشدة عند أكثر من 90% من المرضى المراجعين للأطباء، ولكن الندبات الهامة تحدث عند 22% من المصابين بالعد. يشكل التندب اختلاطاً للعد الالتهابي وغير الالتهابي وهناك عدة أنماط لندبات العد وتشمل:[67][55]

1. Ice pick: تكون ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد.
2. Rolling: تكون قليلة العمق وعريضة
3. Boxcar: ندبات عريضة وواضحة الحدود، ولها نفس العرض في العمق والسطح



الصورة رقم 4.
ندب من نمط ice pickتالية للعد.

4. Hypertrophic: ضخامية أكثر ماتحدث على الجذع
5. Anetoderma: ضمورية

تقريباً كل آفات العد تترك حمامي بقعية مؤقتة بعد شفائها، أما في أنماط الجلد الأغمق فيشاهدفرط تصبغ بعد التهابي يستمر لأشهر بعد زوال الآفة[68].

الأنماط الفرعية من العد الشائع:

❖ عد الوليد Neonatal Acne:

يصاب حوالي 20% من الولدان بعمر الوليد، ويتظاهر عادةً بعمر أسبوعين ويتراجع بشكل عفوي خلال ثلاثة أشهر، يكون على شكل حطاطات صغيرة ملتهبة على الوجه دون تشكل الزؤان. قد تلعب الملاسيزيا

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

Malassezia Sympodialis دور في الآلية الإمراضية حيث ظهر تحسن عند تطبيق الكيتوكونازول[2][55].

❖ عد الرضيع Infantile Acne:

يحدث بعمر (3-6) أشهر، وهو أقل شيوعاً من عد الوليد، ويتظاهر بحدوث زؤان مغلق ومفتوح وحطاطات وبثرات وعقيدات قد تترك ندبات بعد شفائها، تتركز الآفات على الوجنتين. يصيب الذكور أكثر من الإناث، ويعتقد أنه ناجم عن تنبيه الغدة الكظرية بالمواد المنتقلة عبر المشيمة، ومعظم المصابين لديهم ارتفاع عابر في مستوى الDHEA الذي تفرزه غدة الكظر. تتراجع الآفات بين عمر 1-2 سنة[69][55][55].

❖ العد المكبب Acne conglobate:

يعد شكل شديد من العد العقيدي، أكثر شيوعاً عند الذكور المراهقين، لكن قد يحدث في كلا الجنسين وقد يحدث عند البالغين، يتميز بوجود عد التهابي شديد مكون من زؤانات، حطاطات بثرات،عقيدات، ويحدث الالتئام عادةً مع تندب شديد وتشكل جدرات. تتوضع الآفات على الظهر والإليتين والصدر، وبدرجة أقل على البطن والكتفين والعنق والوجه والفخذ. يكون الزؤان فيه على شكل فتحات متعددة ،وتكون الآفات الالتهابية كبيرة نازة تخرج منها مادة كريهة الرائحة، مصلية قيحية أو مخاطية.التدبير صعب ومعقد يشمل التدبير الجراحي، الصادات الحيوية، الإيزوتريتينوئين بجرعات عالية مع الكورتيزون كعلاج مشارك او سابق للإيزوتريتينوئين[55][2].

❖ العد الخاطف Acne fulminans:

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

يتميز هذا النمط بظهور مفاجئ لآفات التهابية كبيرة ممضة على الظهر والصدر تصبح متقرحة بسرعة وتشكل ندبات عند الالتئام، عادةً مايحدث عند الذكور الشباب، ويترافق بارتفاع حرارة وآلام عضلية ومفصلية، كما يترافق مع

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

دعث ونقص وزن وقمه، لا يصاب الوجه عادةً[55].

يتم التدبير بإعطاء ستيروئيد جهازي كالبريدنيزولون أو حقن الستيروئيد ضمن الآفة، ويعد الإيزوتريتينوئين فعالاً ولكن يجب أن يعطى مع البريدنيزولون[70].

❖ العد التسحجي Acne Excoriee:

أكثر شيوعاً عند الإناث، ويندرج هذا الشكل تحت التهاب الجلد الصنعي. تستخدم المعالجة النفسية بمضادات الاكتئاب في تدبيره[2][71][72].

❖ العد مع وذمة في الوجه:Acne with facial edema

يعرف أيضاً بمرض Morbihan. هو شكل نادر للعد الشائع، يترافق مع وذمة التهابية مميزة على مستوى الثلث المتوسط للوجه. تكون شدة الوذمة متموجة دون وجود ميل للتراجع العفوي، وهي لا تستجيب لجرعات عالية من الصادات الحيوية ولكنها تستجيب عادة للإيزوتريتينوئين [2][55][73].

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

❖ العد الميكانيكي Mechanical Acne

تحدث اندفاعات عدية الشكل بعد رض فيزيائي متكرر كالفرك، وقد تنجم عن الملابس كالحزام والمعدات الرياضية كخوذات كرة القدم وحزام الكتف، وسجلت إمكانية تحريضه بحبس الجلد بأشرطة شديدة الالتصاق. تسبب تلك العوامل اشتداد العد الموجود مسبقاً ومن غير المؤكد فيما إذا كانت تسبب ظهور العد في الجلد غير المصاب. آلية العد الآلي غير واضحة، ومعظم المرضى لديهم ميل لتطور العد، قد يحدث بسبب التهاب جلد تخريشي في الجزء العلوي من

القناة الشعرية الزهمية أو بسبب الرطوبة المفرطة عند ذلك الجزء. يعالج هذا الشكل من العد كعلاج العد عموماً[55][74].

❖ العد المهني Occupational Acne:

يحدث هذا العد في مناطق التماس مع الزيوت والقطران الخام، يمكن أن يظهر على الجلد المعرض آفات زؤانية واضحة، وأحياناً تظهر آفات التهابية صريحة لكنها تكون سطحية. تظهر الآفات خلال ستة أسابيع من التعرض في أي مكان تقريباً، وخاصة الفخذين وأسفل الذراعين[75].

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 العد الكلوري منطقة الفك السفلي والوجنة وخلف الصيوان بالإضافة إلى الإبط والصفن[76][77].

❖ عد المزوقات Acne cosmetic:

إن العديد من مركبات التجميل تحرض تشكل الزؤان ، كما تعد المزوقات هي السبب الأساسي للعد عند النساء البالغات ، وتحرص شركات التجميل في الوقت الحالي على اختبار مواد التجميل قبل طرحها إلى الأسواق فيما إذا كانت مولدة للزؤان أو لا ، ولذلك فإنه وباستثناء المركبات الزيتية كثيراً والسادة فإنه من غير الشائع أن تكون مواد التجميل العامل المسبب للعد[78][55].

❖ الطفوح العدية:

Acneform eruptions

❖ التهاب الأجربة الشعريةبالستيروئيدات:Steroid folliculitis

قد يحدث عند البالغين باكراً بعد أسبوعين من البدء بالستيروئيدات، ويمكن أن تحدث آفات مشابهة بعد تطبيق طويل الأمد للستيروئيدات الموضعية على الوجه، غير شائع عند الأطفال،ويختلف هذا النمط من العد بشكل واضح عن العد الشائع من حيث التوزع ونمط الآفات المشابهة والتي تكون عادةً في نفس المرحلة التطورية ومكونة من بثرات وحطاطات حمراء تتوضع بشكل رئيسي على مستوى الجذع والكتفين وأعلى الذراعين مع إصابة أقل للوجه، ومن غير الشائع حدوث زؤانات أو كيسات أو ندب، وقد يحدث فرط تصبغ تالي للالتهاب[79][80].

❖ العد الدوائيDrug induced acne:

قد تنجم اندفاعات عدية الشكل مشابهة للعد الستيروئيدي بسبب استخدام بعض الأدوية. تحرض المركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم اندفاعات عدية الشكل، ومن الأدوية المسببة كذلك الأدوية المسكنة والمقشعة وأدوية الزكام،المركنات، المواد الظليلة، عدد من المعادن والفيتامينات كالفيتامين[81]B، إضافة إلى مثبطات مستقبل عامل النمو البشروي المستخدمة بشكل بدئي لعلاج سرطان الرئة والثدي والكولون ومن الأمثلة -Cetuximab-Erlotinib Tratuzumab[80][82][83] .

❖ التهاب الأجربة بالجراثيم سلبية الغرامGram negative folliculitis:

يمكن أن يحدث التهاب الأجربة بسلبيات الغرام عند المرضى الذين كانت لديهم إصابة سابقة بالعد الشائع معالجة بالصادات الحيوية ولفترة طويلة وبصورة خاصة بالتتراسيكلينات ، تسوء بعدها الإصابة ويتظاهر التهاب الأجربة بسلبيات الغرام إما على شكل اندفاعات حطاطية بثرية متركزة حول الأنف أو على شكل عقيدات عميقة التوضع .تكشف عينات الزرع الإنتيروباكتر ، الكليبسيلا[84] ، أو الإيشريشيا من الاندفاعات الحطاطية البثرية، أو المتقلبات من العقيدات .يجب استخدام الصادات الحيوية التي تغطي سلبيات الغرام في العلاج ، أما الحالات المعندة فتستجيب للعلاج بالإيزوتريتينوئين مدة 4-5 أشهر [85][86].

❖ العد المداريTropical acne:

قد يشتد العد الشائع وقد يتطور التهاب أجربة في المناخ المداري، تتوضع الآفات بشكل رئيسي على مستوى الجذع والإليتين. تأخذ الآفات شكل عقيدات عميقة التهابية مع مناطق نازة تقلد العد المكبب. يشيع هذا الاضطراب عند عمال الفرن وحشود الجيش الذين يقضون خدمتهم في مناخ مداري[55][2].

❖ عد الصيف Aestivalsacne:

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

لا تشكل الزؤانات جزءاً من الصورة السريرية، وقد حدثت معظم الحالات عند النساء بعمر 20-30 سنة في جنوب أوروبا وسميت عد مالوركا[87].

❖ عد الأشعة : Radiation acne

أبرزها المران العقيدي الكيسي Faver Racoucho وهو عبارة هن لويحات ضمورية صفراء مرصعة بزؤانات مفتوحة مع مران جلدي عقيدي وكيسات،يتوزع بشكل متناظر على المناطق الصدغية وحول الحجاج[88][89].

❖ الشذوذات الغدية المترافقة مع العد:

أهمها: متلازمة المبيض متعدد الكيسات (متلازمة شتاين ليفينتال):

تحدث بنسبة 3-6% وتتميز بعدم وجود إباضة بشكل متكرر أو عدم وجودها مطلقاً، مع شذوذات بالدورة الطمثية، كيسات مبيضية،بدانة،حاصةأندروجينية،شعرانية،عد، شواك أسود[90][91].

تتراوح قيمة التستسترون الكلي ما بين 150-200 نغ/ دل وتكوننسبة LH/FSH مرتفعة أكثر من اثنين[92].

❖ التشريح المرضي :

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

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

توجد في كلا نمطي الزؤان رشاحة خفيفة من خلايا وحيدة النوى حول الأوعية في الأدمة الحليمية المجاورة،وتتشكل الآفات الالتهابية عندما يحدث ضعف في جدار الجريب ويؤدي ذلك الضعف إلى تمزق جدار الجريب وإطلاق محتوياته إلى الأدمة، مما يؤدي إلى تراكم العدلات وزيادة التفاعل الالتهابي. إذا كان تمزق الجريب سطحياً فإن ذلك يؤدي إلى تشكل بثرة سريرياً، ولكن إذا حدث ذلك في الأدمة العميقة فعندها تتشكل عقيدة التهابية.تصبح الرشاحة الخلوية كثيفة جداً ومنتشرة في الأشكال الشديدة من العد (العقيديوالخاطف)، ويحدث نخر بالنسيج الضام وخراجات أدمية كبيرة[2][16].

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

❖ التشخيص التفريقي :

يكون التشخيص السريري سهل عادة وبعتمد على وجود مزيج من الآفات: (زؤانات – حطاطات – بثرات –عقيدات) تتوضع على الوجه والصدر والظهر ولكن قد يختلط مع مجموعة من الأمراض:[55][2]

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

.

❖ تحديد درجة العد ACNE Grading

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

- **طريقة تحديد الدرجة The Grading Technique:**

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

تتراوح شدة العد من 0 إلى 10 درجات:

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

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

يتم تحديد درجات العد لثلاث مناطق هي الوجه والظهر والصدر[93][94].

- **طريقة العد The counting technique:**

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

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

يعد جس الآفات ضرورياً لأن بعض اللطخات تبدو كأنها عقيدات ولكنها تظهر بالجس أنها غير عميقة على الإطلاق وقد تكون مرئية بصعوبة ومع ذلك يتم الشعور بها عميقة بالجس[95][96].

استخدم هذه الطريقة العديد من الباحثين ,وفي عام 2008 قام Hayashiوزملاؤه باستخدام هذه الطريقة وقاموا بتقييم شدة العد للآفات الزؤانية والالتهابية كلاً على حدة وفي جانب واحد من الوجه ، وصنفوا العد حسب عدد الآفات إلى أربع درجات :[97]

درجة I:من 1-5آفات:خفيف.

درجة II: من 6-20 آفة: متوسط.

درجة III: من 21-50آفة: شديد.

درجة IV: أكثر من 50آفة: شديد جداً.

- **طريقة (GAGS)global acne grading system:**

استخدم عام 1997 من قبل Doshi و زملاؤه، 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):[98][99][100]

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

جدول (1) مقياس Global acne grading system .

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة S:

0: لايوجد آفات

1: زؤانات .

2: حطاطات

3:بثرات.

4:عقيدات.

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

النيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة.

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف:إذا كانت النتيجة بين 1-18

متوسط:إذا كانت النتيجة بين 19-30

شديد:إذا كانت النتيجة بين 31-38

شديد جداً:إذا كانت النتيجة أكبر من 39

❖ المعالجة Treatment:

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

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية.

- **العلاج الموضعي :**

1- الغسولات الحاوية على السالسيليك أسيد[101][102].

2- الأزيليك أسيد: وهو حمض ثنائي الكربوكسيل، وهو متوفر بشكل كريم موضعي بتركيز 20% وجل بتركيز 15%.ويعد فعال في علاج العد الالتهابي والزؤاني، حيث يؤثر على عدد ووظيفة الجراثيم البروبيونية العدية، كما يملك تأثيراً حالاً للقرنين، كما يخفف من فرط التصبغ التالي للالتهاب نتيجة تأثيره المثبط للتيروزيناز، وهو آمن خلال الحمل[103].

3- البنزويل بيروكسيد:من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً ومن أكثرها فعالية. هو فعال كعامل مضاد للجراثيم حيث ينقص من الجراثيم البروبيونية العدية ويمنع تكاثرها، ويسبب نقصاً في حلمهة الغليسريدات الثلاثية TG وينقص بالتالي FFA بنسبة 50-60% خلال أسبوعين من العلاج، قد يسبب البنزويل بيروكسيد جفاف وتخريش والتهاب جلد بالتماس بنسبة 1-3%. إن الجراثيم غير قادرة على إحداث مقاومة على البنزويل بيروكسيد وهذا يجعله العامل المثالي للعلاج المتشارك[104].

4- الصادات الموضعية:تستخدم في علاج العد الالتهابي وأكثرها شيوعاً الحاوية على الإريترومايسين والكليندامايسين [105]. ولكن سجل حدوث زيادة في المقاومة الجرثومية على الصادات ولذلك فإن المشاركة مع البنزويل بيروكسيد يخفف من المقاومة على الصادات وأفضل من العلاج الوحيد[106].

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 الجيل أو المحلول، ويكون 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[107].
إن التريتينوئين Tretinoin هو ريتينوئيد موضعي جيل أول ويرتبط بمستقبل RARS وله خواص حالة للزؤان ومضادة للالتهاب، أما الأدابالين Adapalene والتازاروتين Tazaroteneفهما جيل ثالث للريتينوئيدات وهما أكثر فعالية من ريتينوئيدات الجيل الأول وأقل إحداثاً للآثار الجانبية[108].

- **العلاجات الجهازية:وتشمل:**

✓ الصادات الحيوية:Antibiotics:

1. التتراسيكلينات:إن العلاج الفموي بالتتراسيكلين لا يبدل في إنتاج الزهم، لكنه ينقص تركيز الحموض الدسمة الحرة، كذلك سجل نقص في تركيز الحموض الدسمة الحرة مع الإريتروميسين،الكليندامايسين،المينوسيكلين.وإن تركيز الحموض الدسمة الحرة يعبر عن الفعالية الاستقلابية للجراثيم البروبيونية العدية ونحتاج عدة أسابيع حتى ينخفض تركيزها [109]. كذلك يعمل التتراسيكلين من خلال إنقاص عدد الجراثيم البروبيونية العدية.يستخدم التتراسيكلين بعيار مبدئي 500 – 1000 ملغ/ اليوم وقد نصل لجرعة 3,5 غ/ يوم في حالات العد الشديد [110]، 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[111].يعطى الدوكسيسيكلين بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً، وإن التأثير الجانبي الرئيسي هو إحداثه لتفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي[112].يعطى المينوسيكلين بجرعة 100-200 ملغ / يوم[113]، 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[114][115].

2. الماكروليدات:الأريتروميسين : يستخدم بجرعة 1000 ملغ يوميا [116]يعتبر من أسلمالأدوية خلال فترة الحمل والإرضاع [117]، كذلك عند وجود صعوبة في تناول التتراسيكلين على معدة فارغة يمكن استبداله بالإريتروميسين ، ولكن وجود مقاومة للبروبيونية العدية عليه حد من استعماله [118].

الأزيتروميسين : يمتاز عن الأريتروميسين بامتصاصه الهضمي السريع وانتشاره الكبير ضمن الأنسجة حيث يمكنه تركيزه الكبير ضمن البالعات من الوصول إلى موقع الخمج [119]، حيث يكون تركيزه في النسيج أعلى بخمسين مرة من تركيزه المصلي . يعطى كجرعة وحيدة يومياً حيث يمتاز بنصف عمره الطويل[120][121]، سجل حديثاً استخدامه في علاج العد الشائع بجرعة 250-500 فموياً ثلاث مرات أسبوعياً وكذلك يوجد بروتوكولات عديدة لإعطائه في علاج العد [122][123]، إن التأثير الجانبي الرئيسي للأزيتروميسين هو الإنزعاج المعدي والإسهال [124].

3. ومن الصادات الأخرى الفعالة في علاج العد نذكر الكليندامايسين الذي يسبب التهاب كولون غشائي كاذب قد حد من استخدامه [125] . كما يستخدم TMP+SM في علاج العد الشديد وإن الحدوث العالي للارتكاسات التحسسية حد كثيراً من استعماله[126].

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

65% وتكون أعلى على الأريترومايسين وأقل على التتراسيكلين والمينوسيكلين والدوكسيسيكلين ، وإن أقل درجة مقاومة سجلت على المينوسيكلين [118].

✓ المعالجة الهرمونية

1. مانعات الحمل الفموية :

هناك مانعا حمل وافقت عليهما الFDA لعلاج العد الشائع:

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

الثاني : Estrostep : مؤلف من جرعة متدرجة من الإيتينيل إستراديول 20-35 ملغ مع نورإيتيدرون أسيتات [127].

2. مضادات الأندروجين :

- السيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate: مضاد أندروجيني بروجستيني يحصر مستقبل الأندروجين ، ويتشارك مع الإيتينيل إستراديول في علاج العد [128].
- السبيرونولاكتون :spironolactone: حاصر لمستقبل الأندروجين ومثبط ل5 ألفا ريدوكتاز ، يعطى بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً حيث ينقص من إنتاج الزهم ويحسن من أعراض العد. ومن تأثيراته الجانبية : ارتفاع بوتاسيوم الدم ، اضطراب طمث ، صداع،تعب،ألم بالثدي،تأنيث عند الأجنة الذكور [129][130].
- الفلوتاميد Flutamide: حاصر لمستقبلات الأندروجين، يستخدم بجرعة 250 ملغ مرتين يومياً بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية لعلاج العد أو الشعرانية عند الإناث [131]، يجب مراقبة خمائر الكبد أثناء العلاج، وكذلك الشحوم حيث سجل ارتفاع شحوم مرافق، كما يجب تجنبه أثناء الحمل بسبب تأثيره المشوه[132][133].

✓ الكورتيكوستيروئيدات:

يكون استخدامها محصوراً بالمرضى شديدي الإصابة [134]، وتستعمل غالباً فموياً مع العلاج بالإيزوتريتينوئين لمنع أي فوعة للمرض في بداية العلاج به في العد الالتهابي الشديد والخاطف[135]. يجب أن يكون العلاج بالكورتيكوستيروئيدات قصير اللأمد لأن العلاج طويل الأمد قد يسبب عد ستيروئيدي [136].

❖ الإيزوتريتينوئين

وهو من أكثر الأدوية فعالية في معالجة العد [86].

❖ الريتينوئيدات الجهازية:

هي مشابهات للفيتامين A (retinol) وظيفياً وبنيوياً، لها تأثير على تكاثر[137] وتمايز الخلايا [138]، وعلى الجهاز المناعي[139]والتطور الجنيني من خلال تأثيرها المنظم لنسخ الجينات وذلك بوجود مستقبلات نووية داخل الخلايا الهدف[140].

- **الحرائك الدوائية:**

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

الشكل الأساسي للفيتامين A الطعامي عند الإنسان هو استر الريتينيل retinyl ester، يتم هدركسلة إسترات الريتينيل في لمعة الأمعاء الدقيقة إلى ريتينول، الذي يمتص ويخزن في الكبد على شكل استر وخاصة بالميتات الريتينيل (retinel palmitate) .

عند تحرر الريتينول من مخازنه في الكبد ينتقل في المصل مرتبطاً بـــــ RBP البروتين الرابط للريتينول ،وداخل الخلية يتم تحول الريتينول إلى at. RA(الشكل الحيوي الفعلي الذي يرتبط بـــــ المستقبلات النووية)،حيث يتم أكسدة الريتينول إلى Retinaldehyde(عكوس) ثم يتحول Retinaldehyde بشكل غير عكوس إلى Retinoicacid.هذه الأشكال من الفيتامين Aتؤثر في نمو الخلية،تمايزها، تثبط تشكل الورم ونمو الخلية الخبيثة، كما أن لها فعالية كمعدلة للمناعة وتتداخل في الترابط الخلوي[141][142].

- **الامتصاص والتوزع:**

تختلف الأجيال الثلاثة للريتينوئيدات في الفعالية العلاجية، التأثيرات الجانبية، والحرائك الدوائية،يزداد التوافر الحيوي للريتينوئيدات عند تناولها مع الطعام[143][144].
تتركز الريتينوئيدات الصنعية في الكبد لكنها أقل ولوعاً من الفيتامين A في التخزين ضمن الخلايا الكبدية.وبالنسبة للإيزوتريتينوئين فإنه حلول بالماء لذا فهو قليل مايتوزع في النسج الشحمية وبالتالي لايمكن كشفه في المصل خلال شهر بعد إيقاف العلاج[145].

- **الاستقلاب والإطراح:**

يتم استقلاب الريتينوئيدات في الكبد خاصة، حيث يتم أكسدتها وتقصير السلسلة إلى منتجات غير فعالة ولوعة بالماء،يستقلب الإيزوتريتينوئين إلى 4-oxo isotritenoin.
نصف العمر الحيوي للإيزوتريتينوئين 10-20 ساعة، ويطرح عبر البراز والبول[146][2].

- **آلية عمل الريتينوئيدات:**

يوجد الريتينوئيك أسيد داخل الخلية بالشكلين 9-cis&Alltrans والشكل المسيطر هو atRA وهو الشكل الفعال الذي يرتبط بمستقبلات RAR النووية بأشكالها الثلاثة [147].

مستقبلات الريتينوئيدات :

توجد عائلتان من المستقبلات RARs (Retinoic Acid Receptors)
RXRs (Receptors XRetinoid)

لمستقبلات RAR ثلاث أنماط (α، β،ð) ترمز كل واحدة منها بمورثة مختلفة كما أن الريتينوئيدات تختلف عن بعضها حسب ارتباطها بالمستقبل فـ at . RA ترتبط فقط بـــ RAR بينما 9-cis RA ترتبط بـ RAR و RXR .قد توجد ال RXRبمفردها، ولكن RAR تترافق دائماً مع [2]RXR.

توجد مثنويات مستقبلات الريتينوئيد (RAR\RXR) أو (RXR\RXR) على النواة ان المعقد مستقبل-ريتينوئيد يعدل نسخ مواقع معينة من المورثات.ويتم هذا التأثير بطريقتين مباشرة وغير مباشرة:

تتم الطريقة المباشرة بالارتباط بالعناصر المستجيبة للهرمون (retinoic acid (RARE response elementفي الموقع المحرض للمورثة الهدف وتفعيل النسخ . هذا الطريق هو المسؤول عن معظم تأثيرات التمايز للريتينوئيدات[148].

أما الطريقة غير المباشرة فتتم بتنظيم سلبي (تثبيط) للمورثات التي لا تحوي في الموقع المحرض على (RARE)[149].

كما يعاكس المعقد / ريتينوئيد – مستقبل / عوامل نسخ متعددة مثل AP1 و NF-IL6 بمنافسته البروتينات المفعلة المطلوبة لعملها مؤدياً إلى نقص التعبير عن المورثات المستجيبة للـــ AP1و NF-IL6 . هذه الطريقة غير المباشرة مسؤولة عن الفعاليات المضادة للتكاثر والمضادة للالتهاب لأنه وجد أن AP1 و NF-IL6 هي عوامل النسخ الأساسية في الحدثية الالتهابية والتكاثرية[150].

- **الريتينوئيدات الصنعيـــــــة : Synthetic Retinoids**

ثلاثـــــة أجيـــــال:

* الجيل الأول: وحيد الحلقة العطرية (تريتينوئين، إيزوتريتينوئين).
* الجيل الثاني: وحيد الحلقة العطرية (ايترتينات،أسيترتين).
* الجيل الثالث: متعدد الحلقة العطرية (بيكساروتين،أدابالين،تازاروتين[108][151].

- **استخدام الإيزوتريتينوئين في معالجة العد:**

وهو من أكثر الأدوية فعالية في معالجة العد، يعطى في الحالات الشديدة العقيدية الكيسية، كما يعطى في العد الشائع متوسط الشدة فيما إذا فشلت المعالجات التقليدية، وفي الحالات التي تؤدي إلى ندبات، وفي الحالات التي تؤثر سلباً على نفسية المريض، وفي التهاب الجريبات الشعرية بسلبيات الغرام.

ينخفض إنتاج الزهم إلى معدل أقل من 10% عما هو قبل العلاج، وإن الشفاء لا يتم بخفض إنتاج الزهم فقط حيث يتم تصحيح التقرن، كما يؤدي الدواء إلى انخفاض سعة مواقع ربط الأندروجينات ب 2-6 مرات[152].

يعطى بجرعة بدئية 0,5 -1 ملغ / كغ ويفضل البدء بجرع صغيرة لمناطرة التأثيرات الجانبية فيمكن البدء بجرعة 20 ملغ يومياً ثم تزداد بمقدار 20 ملغ كل شهر وصولاً إلى 1 ملغ / كغ وتصر معظم الدراسات على الوصول إلى جرعة 120-150 ملغ / كغ [153].

ولا يوجد فرق في النتائج عند تقسيم الجرعة اليومية أو إعطائها دفعة واحدة، ومن المهم تناولها مع الطعام لزيادة الامتصاص.

ظهرت حالياً برامج مختلفة للعلاج بسبب الطبيعة التراكمية للدواء ولتخفيف التأثيرات الجانبية منها أن يعطى بجرعة 40 ملغ يومياً لمدة 7 أيام ثم استراحة 3 أسابيع شهرياً ولمدة ستة أشهر. أو يمكن إعطاء الدواء بمقدار 20 ملغ يومياً لمدة 6 أشهر. وإن هذه الطرق مفيدة وأكثر تحملاً إلا أن معدلات النكس يمكن أن تكون أعلى[154].

ويحتاج الدواء إلى مراقبة جدية وإجراء تحاليل دورية، حيث يمكن أن يرفع الشحوم الثلاثية والكولسترول ويمكن أن يؤدي إلى أذية الخلية الكبدية، لذلك تطلب الشحوم الثلاثية والكولسترول والخمائر الكبدية قبل العلاج وشهرياً أثناء العلاج[155][156].

ولأن الدواء مشوه للأجنة ويتراكم في الجسم حتى بعد وقفه فيمنع الحمل لدى النساء أثناء العلاج ولمدة شهر على الأقل بعد وقفه[157][158].

- **التأثيرات الجانبية:**

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

1. **التأثير الماسخ teratogenic effect:**

تشمل التأثيرات المشوهة للريتينوئيدات الجهازية:[159]

- 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[160].
- العين (صغر العين).
- اضطرابات هيكلية في النهايات.
- تشوهات في التيموس وتشوهات قحفية وجهية.

قد تتسبب هذه التشوهات في بعض الحالات بخداج أو إسقاط أو موت الجنين داخل الرحم.
الآلية المقترحة لهذه التشوهات تشمل التأثير السام لخلايا العرف العصبي خاصة إذ تم التعرض خلال الأسبوع الرابع من الحمل.[161][162]
لم تسجل تشوهات جنينية ناجمة عن استعمال الأب للريتينوئيدات الجهازيةوقت حدوث الحمل، رغم ذلك ينصح الرجال الذين يحاولون الانجاب بتجنب استعمالها[2].

2. **الجلد والأغشية المخاطيةskin and mucous membrane:**

التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للريتينوئيدات الجهازية هو سمية جلدية مخاطية معتمدة على الجرعة، وتعكس نقص إنتاج الزهم، نقص سماكة الطبقة القرنية، وتبدل الوظيفة الجهازية للجلد[163].

العلامة الأبكر ظهوراً والأكثر شيوعاً هي جفاف أو التهاب الشفة، كما يشاهد جفاف الفم وجفاف وهشاشة الغشاء المخاطي للأنف وقد يليه رعاف، ويشاهد بشكل متكرر جفاف الجلد المترافق مع حكة وتقشر خاصة في الراحتين والأخمصين[164].

- 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 بشداتمختلفة، وفي ثلث المرضى تحدث قرحة قرنية[165].
- من الشكاوى الشائعة: نفحة طور الراحة (موضعة اومنتشرة)[2].
- من التأثيرات غير المرغوبة على الأظافر: ترقق الظفر – هشاشة وسقوط الأظافر – تبدلات شبيهة بالداحس – ونسيج حبيبي حول الظفر[166].

3. التأثيرات على العظامbone effects:

يحدث ألم عظمي مع الريتينوئيدات الجهازية دون حدوث تشوهات أو عقابيل [167].
العديد من التقارير تشير إلى حدوث فرط تعظم في العمود الفقري (تغيرات عظمية مشابهة لمتلازمة التعظم الهيكلي مجهول السبب) بالإضافة إلى تكلس في الأربطة والأوتار خاصة الكاحل، وذلك باستخدام الايتريتينات والايزوتريتينوئين.
من الموجودات النوعية تكلس الرباط الشوكي الأمامي ، تشكل نتوءات عظمية ، تكلس خارج العمود الفقري ، وتشكل جسور عظمية لكن دون تضيق المسافة القرصية[2][55].

لوحظ حدوث تخلخل عظام في حالات فرط الفيتامين A والعلاجبالايتريتينات وليس بالايزوتريتينوئين [168].
لم تثبت الدراسات على مرضى وضعوا على جرعة امغ لكلكغ من الوزن من الايزوتريتينوئين أي تبدلات في الكثافة المعدنية للعظام، أما عند الأطفال فقد ظهرت حالات قليلة من الاضطرابات الهيكلية بما فيها تخلخل العظام، سماكة سمحاق العظم، انغلاق مشاش باكر وترقق العظام الطويلة [169].
لا حاجة لإجراء أشعة للعظام قبل بدء العلاج، إنما قد يكون من المفيد مراقبة المرضى عاليين الخطورة والذين يحتاجون جرعة عالية من الريتينوئيدات [2][55].

4. التأثيرات على العضلاتeffects Muscles :

لوحظ حدوث ألم عضلي لدى المرضى الذين يتناولون ايتريتينات أو استيريتين
في حالات نادرة يمكن أن ترتفع خمائر CK (Creatine Kinase)[170][171].

5. التأثيرات على الجملة العصبية المركزية والحالات النفسية CNS and psychiatric effects:

التأثيرات الجانبية على الجملة العصبية المركزية نادرة، مع ذلك هناك أعراض تشخيصية لارتفاع توتر داخل القحف مثل صداع، غثيان أو إقياء في حالات نادرة [172].
في حالات نادرة جداً يحدث ورم دماغي كاذب (وذمة حليمة العصب البصري، وتشوش رؤية) وتعد مشاركة بعض الأدوية مثل (تتراسيكلين،دوكسيسيكلين ، مينوسيكلين) 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[173].

رغم وجود تقارير متفرقة تشير الى حدوث اكتئاب ومحاولات انتحار أثناء علاج العد بالأيزوتريتينوئين فإن الدراسات الدقيقة لحالات الاكتئاب ومحاولات الانتحار قبل العلاج وبعده لم تشر الى زيادة في معدلها.ولا يوجد ارتباط بين التعرض للأيزوتريتينوئين والتشخيص الحديث للاكتئاب أو السلوك الانتحاري أو الاضطرابات العصبية والنفسية[174].

6. التأثيرات الجانبية العينية Ophthalnologic side effects:

أكثرها جفاف الملتحمة وتهيجها، كما توجد تقارير تشير الى حدوث اضطرابات رؤية (خاصة العشاوة)، قد يكون سبب العشاوة نقص تنافسي في نازع هيدروجين الريتينول والذي يؤدي الى نقص تصنيع الرودوبسين Rhodopsin[175].

7. التأثيرات الغدية الصماويةendocrine glands effects:

قصور درق: يحدث في 40% من مرضى CTCL المعالجين بالبيكساروتين ويتراجع بسرعة فور إيقاف الدواء دون أي عقابيل سريرية، وقد يكون سببه تثبيط إفراز (TSH بيتا) من الخلايا الموجهة للدرق في النخامي و التى تعبر عن المستقبلات RXR غاما[176].

8. التأثيرات الهضمية gastrointestinal effects:

غير شائعة وغير نوعية (ألم بطن، إسهال)[177].

تم ربط الريتينوئيدات الصنعية بتأثيرات معوية أخرى مثل داء الأمعاء الالتهابي دون وجود تفسير مؤكد لذلك [178].

9. التأثيرات الكلوية renal effects:

ليست من خصائص المعالجة بالريتينوئيدات، فقد أعطي الايزوتريتينوئين بأمان لمرضى الدرجات النهائية من قصور الكلية الموضعين على تحلل دموي [179].

مع ذلك يوجد تقارير عن قصور عكوس للوظيفة الكلوية (يتجلى بارتفاع كرياتينين) مع العلاج بالايتريتينات لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية أثناء العلاج بالريتينوئيدات لدى المرضى الذين لديهم قصة مشاكل كلوية[180].

✓ الاضطرابات المخبرية:

ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية هو أكثر تأثير جانبي جهازي للريتينوئيدات، يرتفع الكولسترول في 30% من الحالات مع الايزوتريتينوئين والأسيتريتين/ايتريتينات، بينما ترتفع الغليسيريدات الثلاثية عند 50% من المرضى، أما مع البيكساروتين فيرتفع الكولسترول في 48%من الحالات والغليسيريدات الثلاثية في 79%[181][182].

يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب معثكلة نزفي في حالات الارتفاع الشديد في TG، لذلك تراقب شحوم الدم قبل بدء العلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 2-3 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة، وكون التحاليل طبيعية قبل بدء العلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثل (البدانة، تناولالكحول، الداء السكري)[183].

يجب ايقاف العلاج عند وصول الغليسريدات الثلاثية الى 800 ملغ/دل، أما 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 أوكلاهما)[184].

✓ السمية الكبدية:

يحدث ارتفاع 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 ، وتكون اضطرابات الوظيفة الكبدية خفيفة عادة وتحصل من الأسبوع 2-8 من بدء العلاج وتعود لطبيعتها بعد 2-4 أسابيع رغم استمرار العلاج.
مع ارتفاع ناقلات الامين الكبدية لأكثر من ثلاثة أضعاف الحد الأعلى للطبيعي يوقف العلاج، أما ارتفاعه بين 2-3 أضعاف يوقف الدواء حتى عودة القيم لطبيعتها وذلك بعد نفي الأسباب الاخرى لارتفاعها[185].

❖ االتداخلات الدوائية:

يجب تجنب الأدوية التالية أو استخدامها بحذر:

- تتراسكلين، دوكسيسكلين، ميتوسيكلين بسبب زيادة احتمال حدوث ورم دماغي كاذب[186][187].
- الكحول: (يسبب زيادة تحول الاستيريتين الى ايتريتينات)[188][189].
- الميتوتركسات: زيادة السمية الكبدية، لكن يمكن استخدامها بحذر (ميتوتركسات + ريتينوئيد) في علاج الصداف الشديد أو [190]PRP.
- مثبطات CYP3A4 (آزولات ، ماكروليدات) تزيد من احتمال السمية بالريتينوئيد.
- محرضات CYP3A4 مثل مضادات الاختلاج (فينتوئين و كاربامازبين)، أدوية السل(ريفامبين) تؤدي الى نقص مستوى الريتينوئيدات [191][191].
- الريتينوئيدات تزيد من مستوى السيكلوسبورين بتنافسها على [192]CYP3A4.
- يجب عدم التعرض لمحسس ضيائي أو للـــ uvدون واقي ضيائي بسبب زيادة الحساسية الضيائية مع العلاج بالريتينوئيد [193][194].

❖ استخدام الريتينوئيد أثناء الحمل:

جميع الريتينوئيدات ماسخة ومضاد استطباب مطلق أثناء الحملوالارضاع (تصنيف X).
يجب أن يكون اختبار الحمل سلبي قبل بدء العلاج ويكرر بشكل منتظم (كل شهر مع الايزوتريتينوئين)[195].
في الولايات المتحدة يطلب اختباري حمل قبل بدء العلاج بالايزوتريتينوئين.
يجب منع الحمل طيلة فترة العلاج، 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[196][197].

القسم العملي

خلفيات الدراسة

تتناول هذه المقدمة: مبررات وأهداف البحث

مبررات البحث:

إن مرض العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدات الشعرية الزهمية، وقد تسبب الأشكال الشديدة منه الندبات وتؤثر على حالة المريض الشكلية والنفسية. يعد الإيزوتريتينوئين الخيار الأكثر فعالية في علاج العد حيث العديد من المرضى لا يستجيبون على العلاج التقليدي بالصادات أو ينكسون بعد العلاج. واقترح استعمال العلاج بشكل متقطع بهذا الدواء حيث أظهرت التقارير الحديثة أن فعاليته جيدة متل الإعطاء المستمر التقليدي مع تأثيرات جانبية أقل.

هدف البحث:

تقييم فعالية وأمان فترتين علاجيتين مختلفتين من الإعطاء المتقطع للإيزوتريتينوئين ومقارنتهم مع الإعطاء المستمر التقليدي عند مرضى العد الشائع المتوسط والشديد.

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 على مدى عام ونصف بين منتصف 2013 وحتى نهاية 2014.

معايير القبول:

شملت الدراسة مرضى العد المعتدل والشديد، كما شملت المرضى الذين لا يستجيبون على العلاج التقليدي بالصاداتوالناكسين.

تم الاستبعاد من الدراسة:

1-المرضى المصابين بالعد المكبب والصاعق.

2-المرضى المعالجين لمشاكل جهازية أخرى أو لديهم قصور كبدي أو كلوي.

3-النساء الحوامل.

4-الحالات الشبيهة بالعد.

حجم العينة ومجموعات الدراسة:

بلغ حجم العينة الكلي (110) من المراجعين الذين تتراوح أعمارهم بين 18-35 سنة تم فرزهم عشوائياً إلى 3 مجموعات

المجموعة الأولى:

تم تطبيق العلاج بالايزوتريتينوئين بجرعة 0,5 ملغ /كغ /يوم أول 10 أيام من كل شهر لمدة ستة أشهر

المجموعة الثانية:

تم إعطاء الإيزوتريتينوئين فيها بجرعة 0,5 ملغ /كغ /يوم يومياً بالشهر الأول ثم أول عشرة أيام من كل شهر لمدة خمس أشهر

المجموعة الثالثة:

عولج المرضى العلاج التقليدي بالإيزوتريتينوئين بجرعة 0,5 ملغ /كغ /يوم يومياً لمدة ستة أشهر.

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

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: علاج العد بالإيزوتريتينوئين المتقطع والتقليدي دراسة عشوائية مضبوطة

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

هدف البحث: تقييم فعالية وأمان ومقارنة الإعطاء المتقطع والمستمر للإيزوتريتينوئين عند مرضى العد الشائع المتوسط والشديد الذين راجعوا مشفى الامراض الجلدية والزهرية

شروط المشاركة في البحث:

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

يُملأ من قبل المشارك في البحث

اسم المشارك .....

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

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

يُملأ من قبل الباحث

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

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

كيفية إجراء الدراسة:

1- فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:

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

يتم فرز المريض رقم 1 إلى المجموعة الأولى

ورقم 2 إلى المجموعة الثانية

ورقم 3 إلى المجموعة الثالثة

وبعدها تعاد الكرة فيفرز رقم 4 إلى المجموعة الأولى ورقم 5 إلى المجموعة الثانية .....وهكذا.

وعلى سبيل المثال ضمت المجموعة الثالثة الأرقام 3، 6، 9، .....117، 120.

2- **تم الاستجواب والفحص السريري الجلدي** بالتأمل والجس كما تم ملء استمارة المريض وتصوير الآفات وتم حفظ المعلومات السابقة في ملف على الحاسوب.

قمنا بإعطاء المريض وصفة الدواء مع الشرح المناسب لأوقات المراجعة والتحاليل المطلوبة (Chol-TG- cbc -اختبارات وظائف الكبد – الكرياتين – اليوريا – اختبار الحمل للنساء)، كما تم إعطاء المريض رقم القائم بالبحث.

3- استمارة المريض:

اسم المريض:

رقم المريض في الدراسة:

تاريخ المراجعة الأولى:

العمر:

الجنس:

السكن:

المهنة:

السوابق المرضية:

العنوان:

مدة الشكاية:

شدة العد:

4- **<u>تم تحديد درجة العد</u>** عند الدخول بالدراسة وفي كل شهر من أشهر العلاج لمدة 6 أشهر وخلال فترة المتابعة بعد 3 أشهر من انتهاء فترة العلاج وبعد 6 أشهر من انتهاء فترة العلاج باستخدام مقياس Global acne grading systemحسب الجداول رقم (2):

المنطقة	عامل التحويل F	الشدة S			النتيجة بكل منطقةF*S
الجبهة	2				
		لا يوجد آفات	0		
الخد الأيمن	2	زؤانات	1		
الخد الأيسر	2	حطاطات	2		
الأنف	1	بثرات	3		
الذقن	1	عقيدات	4		
الصدر وأعلى الظهر	3				

جدول(2) مقياسGlobal acne grading system

النتيجة النهائية = مجموع F * S بالمناطق الستة السابقة

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

النتيجة النهائية	درجة شدة العد	
18-1	خفيف	1
30-19	متوسط	2
38-31	شديد	3
فوق 39	شديد جداً	4

جدول(3)درجة العد.

5- <u>متابعة المرضى:</u>

تم تقييم شدة العد والاستجابة للعلاج وحدوث أي أثر غير مرغوب بشكل شهري خلال فترة العلاج الممتدة لستة أشهر، كما تمت مراقبة المريض مخبرياً بشكل شهري.

وكذلك قمنا بمتابعة المرضى بعد انتهاء فترة العلاج كل ثلاثة أشهر لمدة ستة أشهر لتقييم حدوث النكس، واعتبر المرض ناكساً في حال عودة شدة العد في نهاية فترة المتابعة إلى الشدة التي عانى منها المريض عند الدخول في الدراسة.

<u>جمع النتائج وتحليلها:</u>

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 ANOVAلإثبات وجود أو عم وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بفعالية المعالجة والآثار غير المرغوبةوقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

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

الدراسة الوصفية والإحصائية للبيانات الأولية للمجموعات الثلاث والاختلاف بينها من حيث الفعالية العلاجية والآثار غير المرغوبة

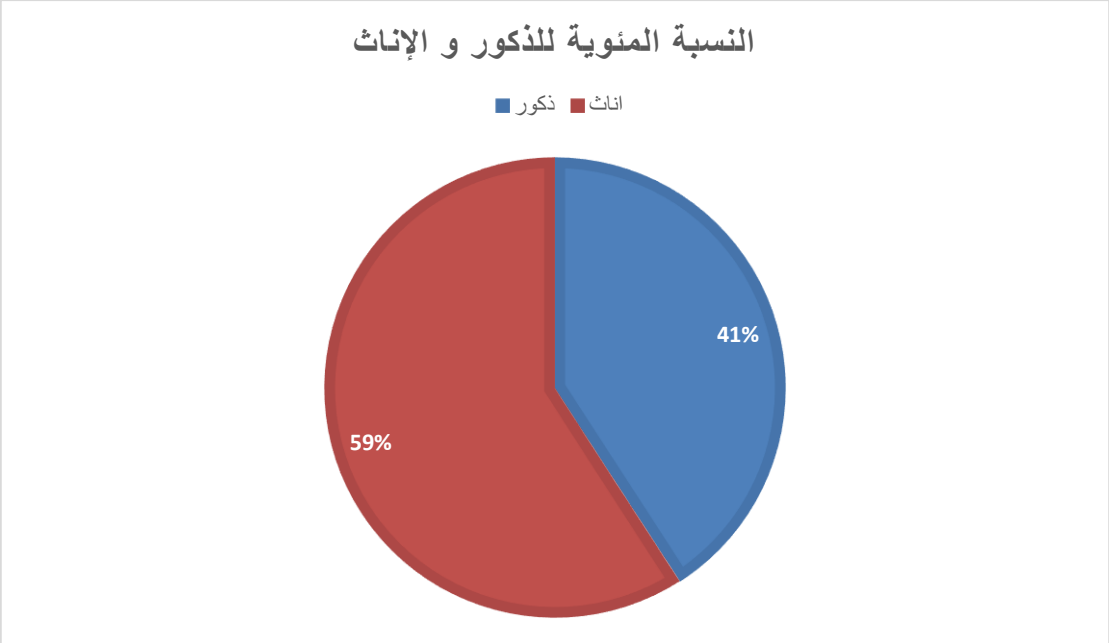
اكتملت الدراسة بعدد 40 مريض في المجموعة الأولى (29 إناث بنسبة 72.5% و11 ذكور بنسبة 27.5%) وبعدد 35 مريض في المجموعة الثانية (16 إناث بنسبة 45.71% و19 ذكور بنسبة 54.28%) وبعدد 35 مريض في المجموعة الثالثة (20 إناث بنسبة 57.14% و15 ذكور بنسبة 42.85%). 5 مرضى من المجموعة الثانية و5 مرضى من المجموعة الثالثة لم يكملوا الفترة العلاجية والمتابعة وتم استبعاد نتائجهم الأولية من الدراسة الإحصائية.

الجدول رقم (1) يوضح توزع المرضى حسب الجنس:

جدول (1) توزع المرضى حسب الجنس

	مجموعة 1 (n=40)	مجموعة 2 (n=35)	مجموعة 3 (n=35)	المجموع (n=110)
عدد الاناث	(%72.5)29	(%45.71)16	(%57.14)20	(%59)65
عدد الذكور	(%27.5)11	(%54.28)19	(%42.85)15	(%41)45

ويمكن تمثيل ذلك بالمخطط:



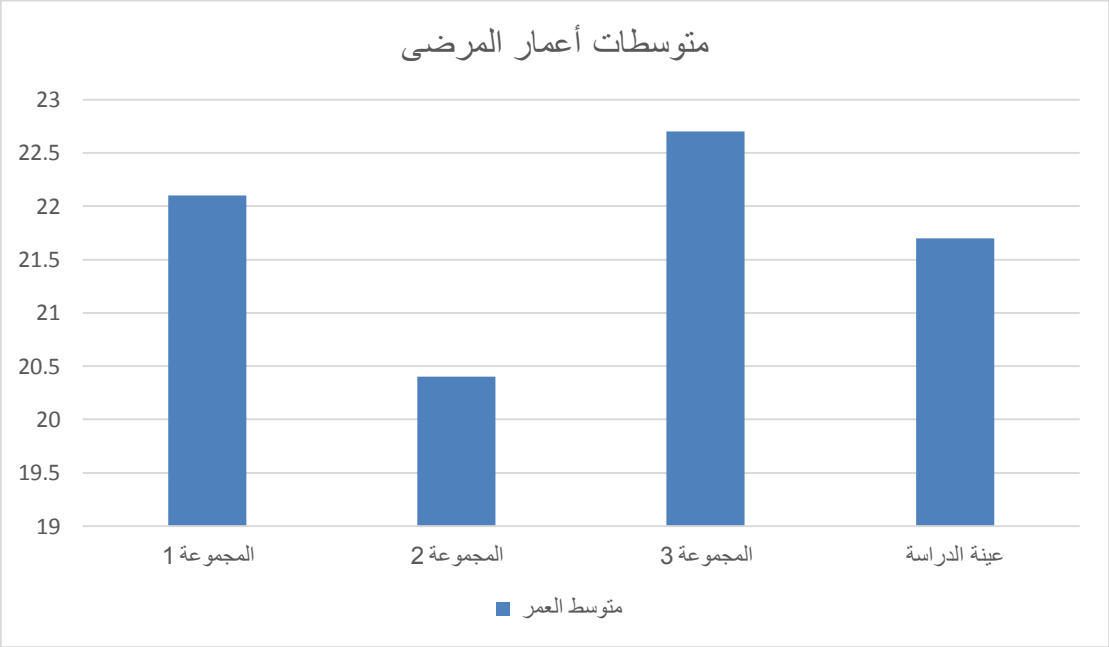
مخطط(1)النسبة المئوية للذكور والإناث

تراوحت أعمار المرضى بين 18 و27 سنة وكان متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة 21.7 وفي المجموعة الأولى 22.1 وفي المجموعة الثانية 20.4 وفي المجموعة الثالثة 22.7 كما هو مبين في الجدول التالي رقم (4):

المجموعة	متوسط العمر بالسنوات
1	22.1
2	20.4
3	22.7
عينة الدراسة	21.7

جدول (4) متوسطات أعمار المرضى

ويتوضح ذلك بالمخطط التالي:



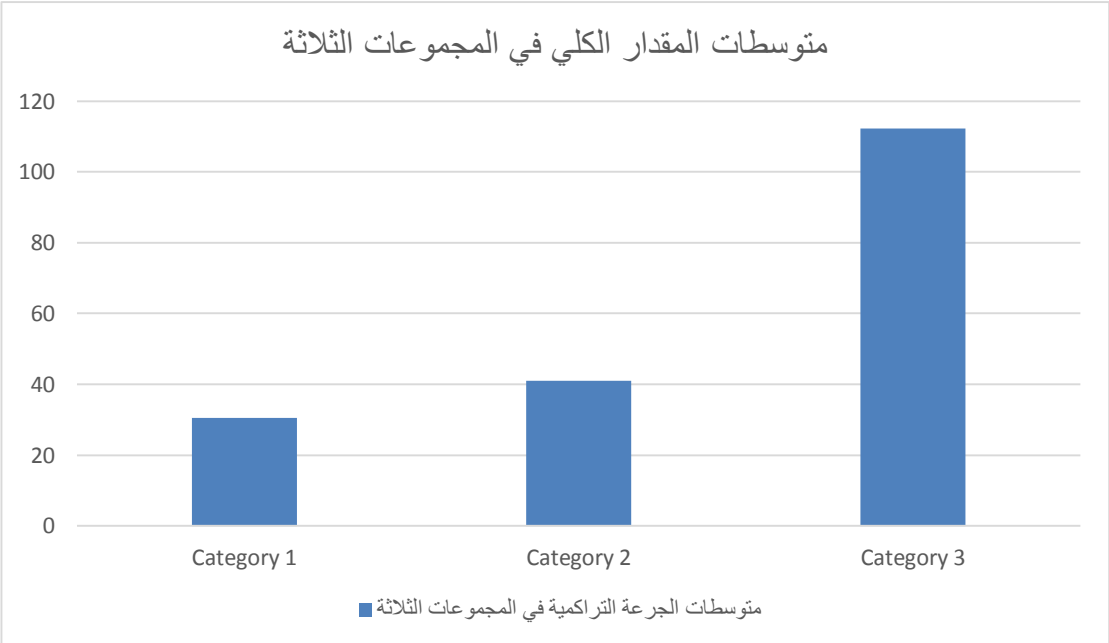
مخطط(2)متوسطات أعمار المرضى

ومع اختلاف طريقة إعطاء الدواء بين المجموعات كان من البديهي اختلاف المقدار الكلي الذي وصل إليه مرضى كل مجموعة، حيث كان متوسط المقدار الكلي من الإيزوتريتينوئين مقدر بعدد المليغرامات لكل كيلو غرام من وزن الجسم في المجموعة الأولى 30.42 وفي المجموعة الثانية 41.07 وفي المجموعة الثالثة 112.2 وذلك عند نهاية فترة العلاج الممتدة لستة أشهر كما هو مبين في الجدول التالي رقم (5):

	مجموعة 1 (n=40)	مجموعة 2 (n=35)	مجموعة 3 (n=35)
mean total dose (mg/kg)	30.42	41.07	112.2

جدول (5) متوسط المقدار الكلي في المجموعات الثلاثة

ويمكن تمثيل ذلك بالمخطط:



مخطط (3) متوسطات المقدار الكلي

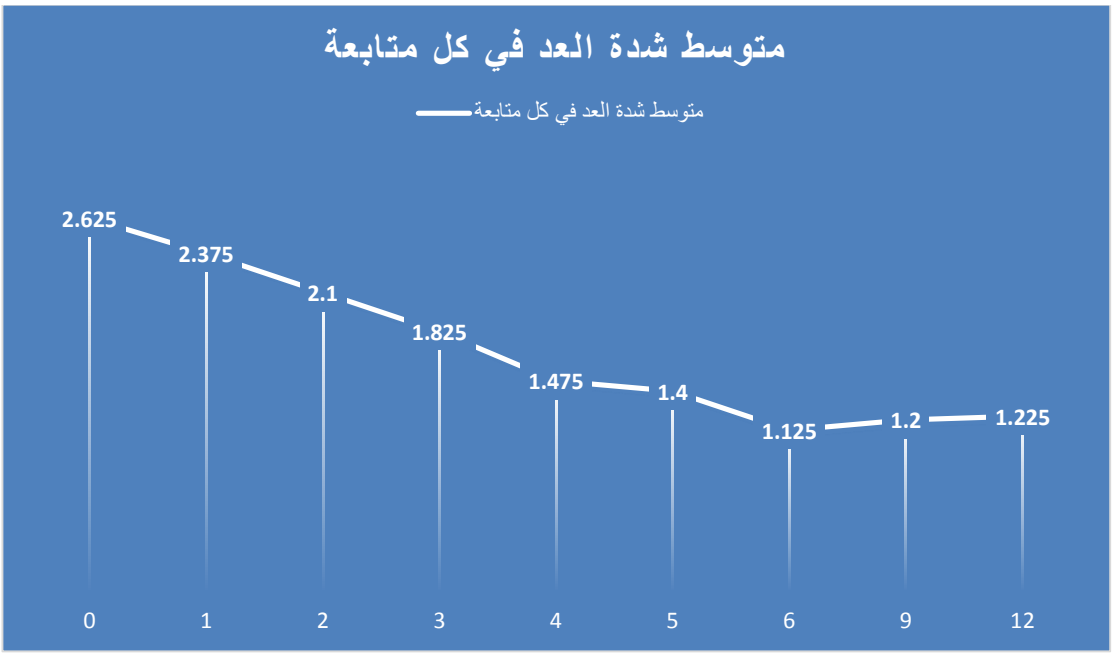
دراسة النتائج العلاجية

تم قياس شدة العد لدى كل مريض من المجموعات الثلاثة باستخدام طريقة global acne gradingsystemوذلك عند التشخيص و في كل زيارة خلال فترة المعالجة الممتدة لستة أشهر و خلال فترة المتابعة الممتدة لستة أشهر و ذلك من قبل نفس الفاحص. وكانت النتائج في المجموعة الأولى وذلك في 9 تقييمات للشدة واحدة عند التشخيص، وستة في كل شهر من أشهر المعالجة، ومرتان كل ثلاثة أشهر خلال فترة المتابعة مبينة في الجدول رقم (6):

الشهر	0	1	2	3	4	5	6	9	12
الشدة	2	2	2	1	1	1	0	0	0
	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	3	3	2	2	2	2	1	1	1
	3	3	3	2	2	2	2	2	2
	3	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	2	2	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	0	1	1
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	3	3	2	2	2	1	1	1	1
	3	3	2	2	1	1	1	1	1
	3	3	3	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	1	0	1	1
	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	1	1	1	2	2	2	2
	2	1	1	1	1	1	0	0	0
	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	0	0	0
	2	2	2	2	2	1	1	1	1
	2	2	1	1	1	1	0	0	1
	2	1	1	1	1	1	0	0	0
	4	4	3	2	2	3	2	2	2
	4	4	4	3	2	3	2	2	2
	4	4	4	3	2	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	3	3	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	3	2	2	2	2	1	1	1	1
	3	3	3	3	2	2	1	1	1
	3	3	2	2	2	1	1	1	1
	3	3	3	3	2	2	2	2	2
	3	3	3	2	2	2	2	2	2
	3	3	2	2	2	2	2	2	2
	3	3	3	2	2	2	2	2	2
	4	4	4	3	2	2	2	2	2
	3	2	2	2	2	2	2	3	3
المتوسط	2.625	2.375	2.1	1.825	1.475	1.4	1.125	1.2	1.225

جدول (6) درجة العد لدى مرضى المجموعة الأولى باستخدام global grade

ويبين المخطط التالي متوسطات الشدة في المجموعة الأولى خلال فترتي المعالجة والمتابعة:



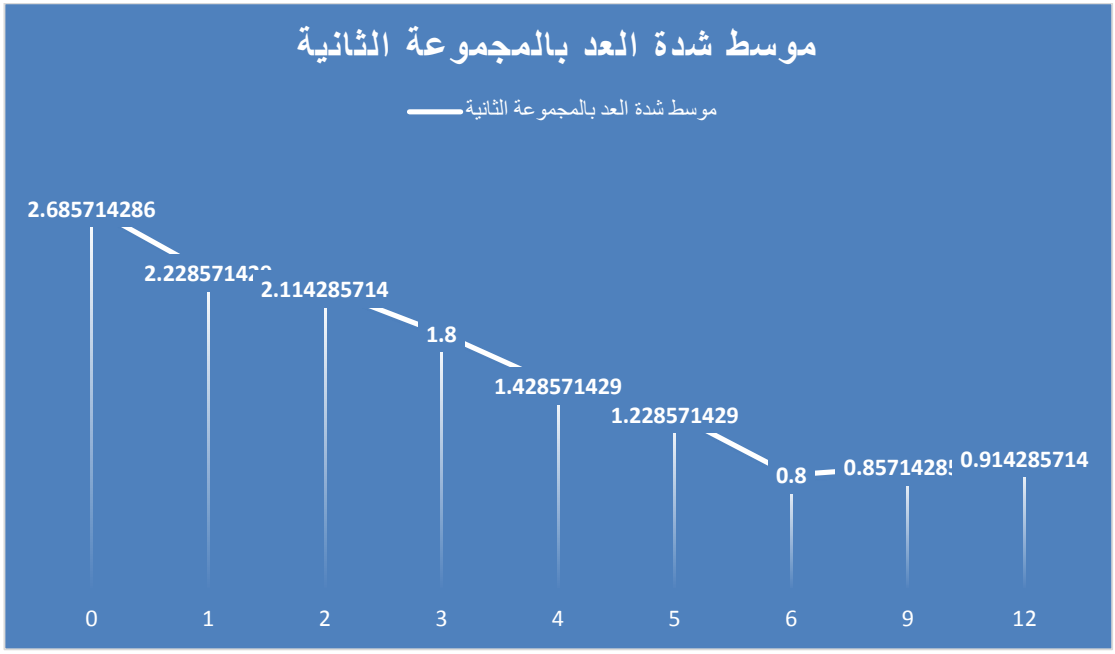
مخطط(4)متوسط شدة العد في كل متابعة بالمجموعة الأولى

وكانت النتائج في المجموعة الثانية وذلك في 9 تقييمات للشدة واحدة عند التشخيص، وستة في كل شهر من أشهر المعالجة، ومرتان كل ثلاثة أشهر خلال فترة المتابعة مبينة في الجدول رقم (7):

الشهر	0	1	2	3	4	5	6	9	12
الشدة	2	2	2	1	1	1	0	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	1	1	1	0	0	0
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	0	0	0
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	3	2	2	2	2	1	1	1	1
	3	3	3	2	2	2	1	1	1
	3	3	3	2	2	2	1	1	1
	3	3	2	2	2	1	1	1	1
	4	3	3	2	2	1	0	0	0
	3	2	2	2	2	2	1	1	1
	4	3	3	2	2	1	1	1	1
	4	3	3	3	2	2	1	1	1
	4	3	3	3	2	2	1	1	1
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	1	1	1	0	0	0
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	3	3	3	2	2	1	1	1	2
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	3	2	2	2	1	1	0	0	0
	3	3	3	2	2	2	1	1	2
	3	3	2	2	2	2	1	2	2
	4	3	3	3	3	2	1	1	1
	3	3	3	2	2	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	1	1	1	1	0	0	0
	2	2	2	1	1	1	1	1	1
	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1
المتوسط	2.686	2.229	2.114	1.8	1.429	1.229	0.8	0.857	0.9143

جدول (7) درجة العد لدى مرضى المجموعة الثانية باستخدام global grade

ويبين المخطط التالي متوسطات الشدة في المجموعة الثانية خلال فترتي المعالجة والمتابعة:



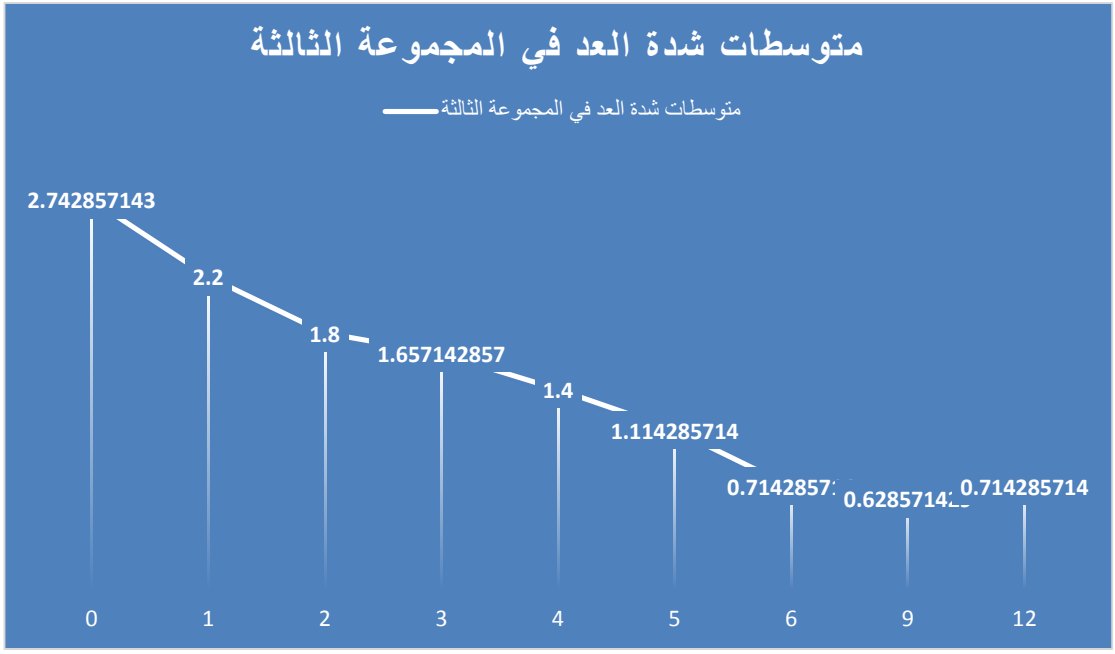
مخطط(5)متوسط شدة العد في كل متابعة بالمجموعة الثانية

كانت النتائج في المجموعة الثالثة وذلك في 9 تقييمات للشدة واحدة عند التشخيص، وستة في كل شهر من أشهر المعالجة، ومرتان كل ثلاثة أشهر خلال فترة المتابعة مبينة في الجدول رقم (8):

الشهر	0	1	2	3	4	5	6	9	12
الشدة	2	1	1	1	1	1	1	0	1
	2	2	2	1	1	1	0	0	1
	3	2	2	1	1	1	0	0	0
	3	2	2	2	1	1	1	0	0
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	3	3	2	2	2	1	1	1	1
	3	3	2	2	2	2	1	1	1
	4	3	3	2	2	1	1	1	0
	4	4	3	3	2	1	1	1	1
	4	4	3	3	2	2	0	1	1
	4	4	3	3	2	2	0	1	1
	3	3	2	2	2	1	1	1	1
	3	2	2	2	1	1	1	1	1
	3	2	2	2	1	1	1	1	0
	3	2	2	2	2	1	1	1	1
	3	3	2	2	2	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	1	1	1	1	1	0	0	1
	2	1	1	1	1	1	0	0	1
	2	2	1	1	1	1	0	0	0
	2	2	1	1	1	1	1	0	1
	3	2	2	1	1	1	1	1	1
	3	2	2	1	1	1	1	1	0
	4	4	3	3	3	2	1	1	1
	3	2	2	2	2	1	1	0	1
	2	1	1	1	1	1	0	0	0
	2	1	1	1	1	1	0	0	0
	2	1	1	1	1	1	0	0	1
	2	2	1	1	1	1	1	1	0
	3	2	2	2	2	1	1	1	1
	4	3	2	2	2	1	1	1	2
	2	2	1	1	1	1	1	1	0
	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	1	1	1	0	0
المتوسط	2.743	2.2	1.8	1.6571	1.4	1.114	0.7143	0.629	0.7143

جدول (8) درجة العد لدى مرضى المجموعة الثالثة باستخدام global grade

ويبين المخطط التالي متوسطات الشدة في المجموعة الثانية خلال فترتي المعالجة والمتابعة:



مخطط(6)متوسط شدة العد في كل متابعة بالمجموعة الثالثة

و الصور التالية تبين درجة التحسن لدى مرضى من المجموعات الثلاثة بالمقارنة بين بداية المعالجة و نهاية فترة المتابعة، و من الملاحظ التحسن الواضح لدى مرضى المجموعات الثلاثة:

الصورة التالية لمريضة من المجموعة الأولى تلقت المعالجة المتقطعة لستة أشهر:

الصورة التالية لمريضة من المجموعة الثانية تلقت المعالجة المتقطعة بعد شهر من المعالجة المتواصلة:

الصورة التالية لمريض من المجموعة الثالثة:

نتائج الدراسة الإحصائية للفعالية العلاجية

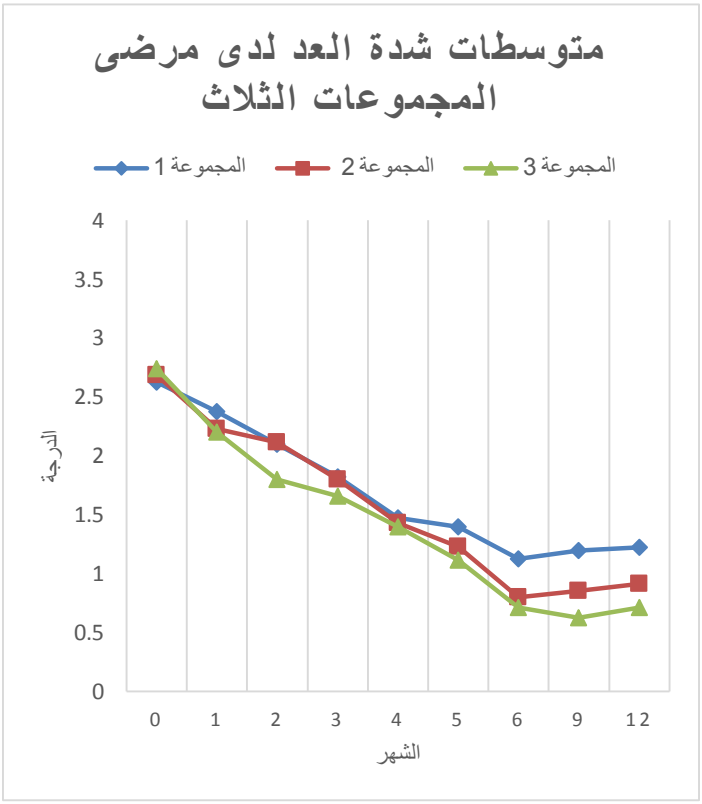
تبين من خلال مقارنة درجة شدة العد وذلك عند الدخول وعند انتهاء فترة المعالجة عند مرضى المجموعات الثلاث كل على حدا تناقص درجة العد في نهاية فترة العلاج، وتبين وجود فرق إحصائي هام في كل مجموعة من المجموعات الثلاث حيث كانت قيمة ($P<0.0001$)وهي قيمة أصغر من0,05 مما يدل على فعالية الطريقتين المتقطعتين والطريقة التقليدية المتواصلة في المعالجة.

و باستخدام اختبار تحليل الاختلاف بين المجموعات التكراري repeated measure of anova و ذلك لقيم شدة العد خلال أشهر الدراسة و بين المجموعات الثلاثة تبين أن قيم ($p=0.698$) و هي قيمة أكبر من 0.05 مما يدل على عدم وجود فروق ذات أهمية احصائية في النتائج العلاجية بمقارنة المجموعات الثلاثة مع بعضها مجتمعة و الجدول رقم(9) بين ذلك :

الشهر	12	9	6	5	4	3	2	1	0
المجموعة 1	1.225	1.2	1.125	1.4	1.475	1.825	2.1	2.375	2.625
المجموعة 2	0.9143	0.8571	0.8	1.2286	1.4286	1.8	2.1143	2.229	2.685714286
المجموعة 3	0.7143	0.6286	0.7143	1.1143	1.4	1.6571	1.8	2.2	2.742857143

جدول (9)متوسطات شدة العد لدى مرضى المجموعات الثلاث باستخدام GLOBAL GRADE

ويبين المخطط التالي متوسطات الشدة في المجموعات الثلاثة:



مخطط(7)متوسطات شدة العد لدى مرضى المجموعات الثلاثة

1. بتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الاولى والمجموعة الثالثة في نهاية فترة المعالجة كانت النتيجة (P=0.003)وهي قيمة أصغر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الأولى والثالثة في نهاية فترة المعالجة.
2. وبتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة في نهاية فترة المعالجة كانت النتيجة (P=0.41)وهي قيمة أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الثانية والثالثة في نهاية فترة المعالجة.
3. وبتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الاولى والمجموعة الثالثة في نهاية فترة المتابعة كانت النتيجة (P=0.0004)وهي قيمة أصغر من 0.05 المعتمدة للدلالة

الإحصائية مما يدل على وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الأولى والثالثة في نهاية فترة المتابعة.

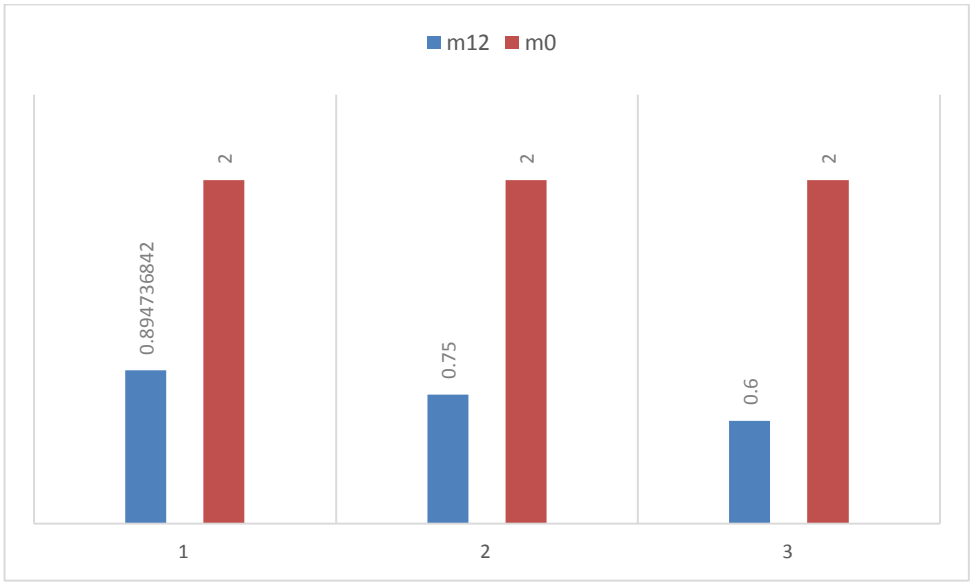
4. وبتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة في نهاية فترة المتابعة كانت النتيجة (P=0.10)وهي قيمة أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الثانية والثالثة في نهاية فترة المتابعة.

بناء على النتائج السابقة والاختلافات الواضحة التي ظهرت بين المجموعة الأولى والثالثة قمنا في محاولة لمعرفة سبب الاختلاف بتقسيم المرضى الى مجموعتين، مجموعة مكونة من المرضى متوسطي شدة العد أي الدرجة 2 ومجموعة مكونة من مرضى ذوي شدة عد من الدرجة 3 و4 أي درجة شديدة وذلك بناء على التقييم الأولي لشدة العد عند القبول، ثم قارنا المجموعات الجديدة وكانت النتائج التالية:

الجدول التالي بين درجة العد عند مرضى العد متوسط الشدة في المجموعات الثلاثة عند القبول و عند نهاية فترة المتابعة:

12	0	12	0	12	0
0	2	0	2	0	2
0	2	0	2	0	2
1	2	0	2	0	2
1	2	0	2	0	2
1	2	1	2	1	2
1	2	1	2	2	2
1	2	1	2	1	2
1	2	1	2	1	2
1	2	1	2	1	2
0	2	1	2	1	2
0	2	1	2	1	2
0	2	1	2	1	2
0	2	1	2	1	2
1	2	1	2	1	2
1	2	1	2	1	2
درجة متوسطة مجموعة 3		1	2	1	2
		درجة متوسطة مجموعة 2		1	2
				1	2
				2	2
				درجة متوسطة مجموعة 1	

جدول(10) مقارنة درجة العد لمرضى العد المتوسط من المجموعات الثلاثة عند الدخول وعند انتهاء فترة المتابعة.



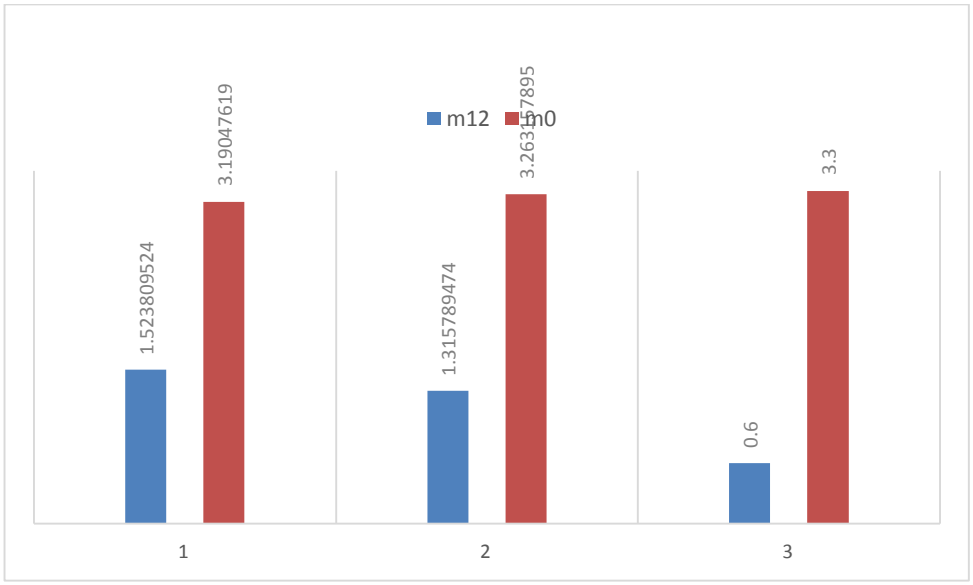
مخطط (8)مقارنة درجة العد لمرضى العد المتوسط من المجموعات الثلاثة عند الدخول وعند انتهاء فترة المتابعة.

- بتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الاولى والمجموعة الثالثة من المرضى متوسطي شدة العد في نهاية فترة المتابعة كانت النتيجة (P=0.125)وهي قيمة أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الأولى والثالثة في نهاية فترة المتابعة فيما يخص المرضى متوسطي شدة العد.
- بتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة من المرضى متوسطي شدة العد في نهاية فترة المتابعة كانت النتيجة (P=0.388)وهي قيمة أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الثانية والثالثة في نهاية فترة المتابعة فيما يخص المرضى متوسطي شدة العد.

الجدول التالي بين درجة العد عند المرضى ذوي العد الشديد الدرجة في المجموعات الثلاثة عند القبول و عند نهاية فترة المتابعة :

0	12	0	12	0	12
3	1	3	0	3	0
3	2	3	1	3	0
3	2	3	1	3	0
3	1	3	1	3	1
3	1	3	1	3	1
3	1	3	1	3	1
3	1	3	1	3	0
3	1	3	1	3	1
3	1	3	2	3	1
3	1	3	1	3	1
3	2	3	1	3	1
3	1	3	2	3	1
3	2	3	2	3	1
3	2	3	1	3	1
3	2	4	0	4	0
3	1	4	1	4	1
3	3	4	1	4	1
4	2	4	1	4	1
4	2	4	1	4	1
4	1	درجة شديدة مجموعة 2		4	2
4	2			درجة شديدة مجموعة 3	
درجة شديدة مجموعة 1					

جدول(11) مقارنة درجة العد لمرضى العد الشديد من المجموعات الثلاثة عند الدخول وعند انتهاء فترة المتابعة.



مخطط (9)مقارنة درجة العد لمرضى العد الشديد من المجموعات الثلاثة عند الدخول و عند انتهاء فترة المتابعة.

- بتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الاولى والمجموعة الثالثة من المرضى ذوي العد الشديد الدرجة في نهاية فترة المتابعة كانت النتيجة (P=0002)وهي قيمة أصغر بكثير من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الأولى والثالثة في نهاية فترة المتابعة فيما يخص المرضى ذوي العد الشديد الدرجة.
- بتطبيق الاختبار الاحصائي لمقارنة المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة من المرضى ذوي العد الشديد الدرجة في نهاية فترة المتابعة كانت النتيجة (P=0.14)وهي قيمة أكبر من 0.05 المعتمدة للدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروقات إحصائية هامة في فعالية المعالجة بين المجموعة الثانية والثالثة في نهاية فترة المتابعة فيما يخص المرضى ذوي العد الشديد الدرجة.

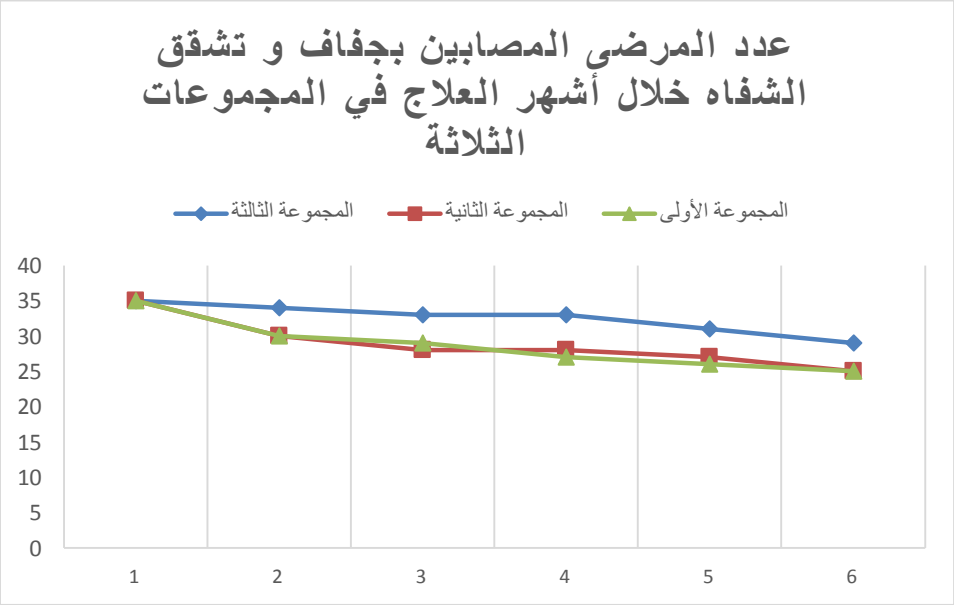
النتائج الإحصائية للآثار الجانبية

تم فحص واستجواب المرضى خلال فترة المعالجة الممتدة لستة أشهر وذلك خلال زيارات المراقبة الست بحثا عن الآثار غير المرغوبة للمعالجة والجداول التكرارية والمخططات البيانية التالية تبين عدد المرضى الذين عانوا من الأثر غير المرغوب في كل مجموعة وذلك خلال كل شهر من أشهر العلاج:

1- جفاف وتشقق الشفاه: وهو التأثير الجانبي الأشيع ويبين الجدول رقم (12) عدد المرضى الذين عانوا من جفاف وتشقق الشفاه في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة:

جفاف وتشقق الشفاه	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	35	35	35
الشهر 2	30	30	34
الشهر 3	29	28	33
الشهر 4	27	28	33
الشهر 5	26	27	31
الشهر 6	25	25	29

الجدول رقم (12) عدد المرضى المصابين بجفاف وتشقق الشفاه.

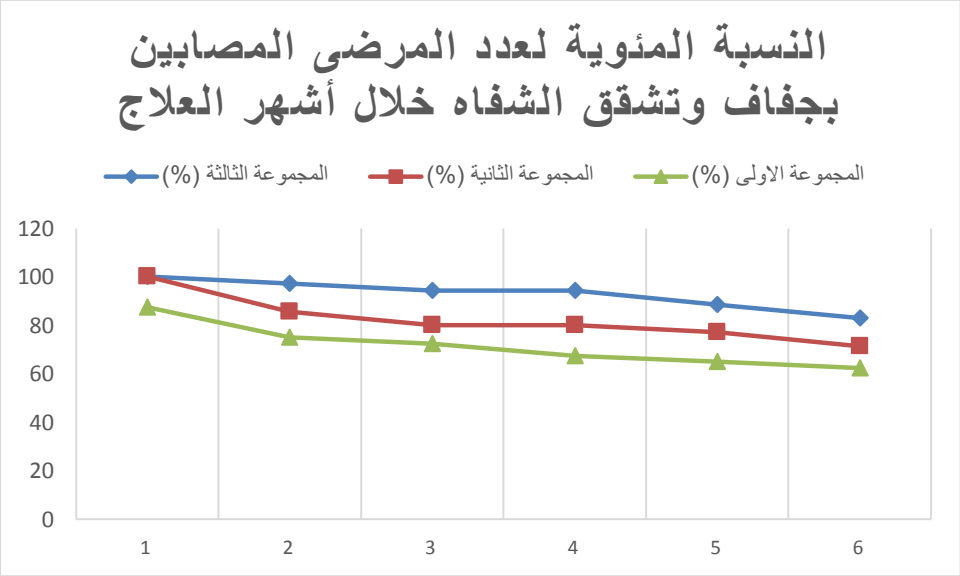


مخطط(10)عدد المرضى المصابين بجفاف وتشقق الشفاه خلال أشهر العلاج.

بسبب اختلاف المجموعات الثلاثة بحجم العينة قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

جفاف و تشقق شفاه	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	87.5	100	100
الشهر 2	75	85.71428571	97.14285714
الشهر 3	72.5	80	94.28571429
الشهر 4	67.5	80	94.28571429
الشهر 5	65	77.14285714	88.57142857
الشهر 6	62.5	71.42857143	82.85714286

جدول (13)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف وتشقق الشفاه في كل مجموعة.



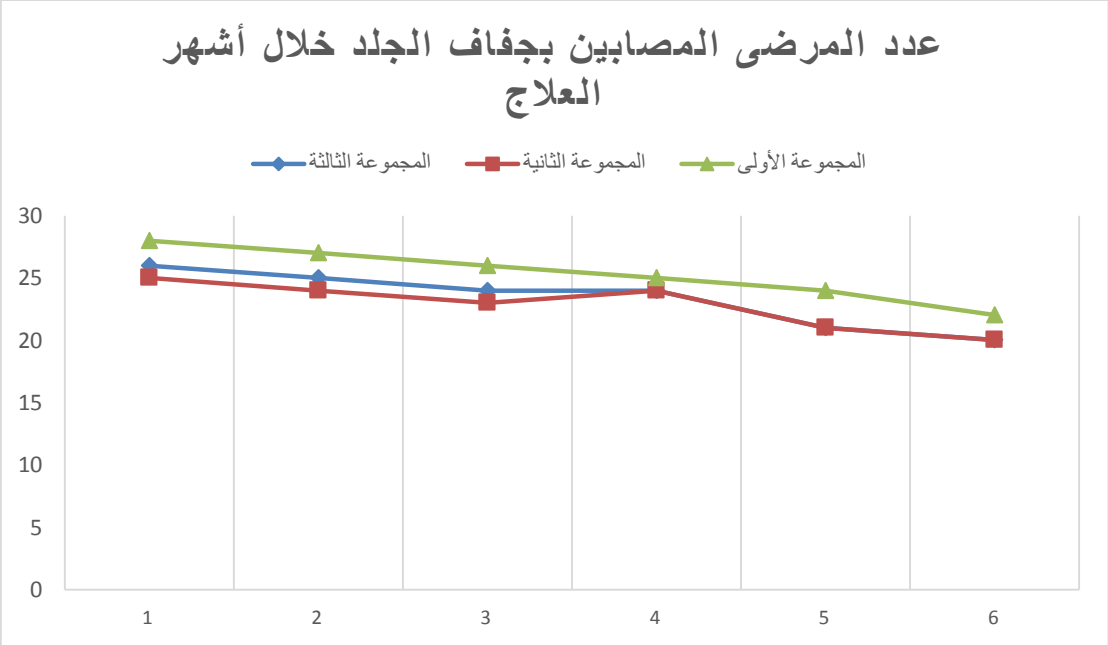
مخطط(11) النسبة المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف وتشقق الشفاه خلال أشهر العلاج.

استمر تشقق الشفاه بالمجموعة الثالثة بمعدل ثابت تقريباً خلال فترة المعالجة، بينما انخفض معدل ظهور هذا الأثر غير المرغوب في المجموعة الثانية بعد الشهر الثاني لمستوى قريب من المجموعة الأولى المنخفض نسبيا طيلة فترة المعالجة ، ولتحليل الاختلاف بالنتائج تم تطبيق الاختبار الاحصائي لتحري الاختلاف بين المجموعات الثلاثة عند مستوى دلالة 5% و كانت قيمة الاختبار **P=0.088** و هي قيمة أكبر من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

2- جفاف الجلد: يبين الجدول رقم (14)عدد المرضى الذين عانوا من جفاف الجلد في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة :

جفاف الجلد	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	28	25	26
الشهر 2	27	24	25
الشهر 3	26	23	24
الشهر 4	25	24	24
الشهر 5	24	21	21
الشهر 6	22	20	20

جدول رقم (14) عدد المرضى المصابين بجفاف الجلد.

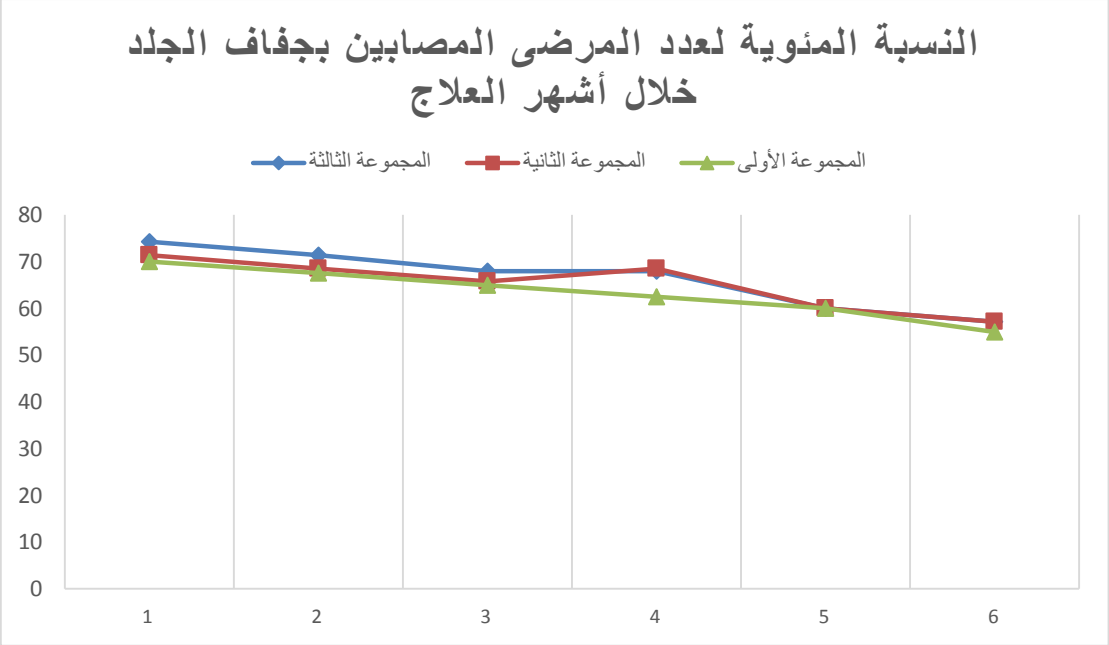


مخطط(12) عدد المرضى المصابين بجفاف الجلد خلال أشهر العلاج.

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

جفاف الجلد	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	70	71.42	74.28
الشهر 2	67.5	68.57	71.42
الشهر 3	65	65.71	68
الشهر 4	62.5	68.57	68
الشهر 5	60	60	60
الشهر 6	55	57.14	57.14

جدول(15) النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف الجلد في كل مجموعة.



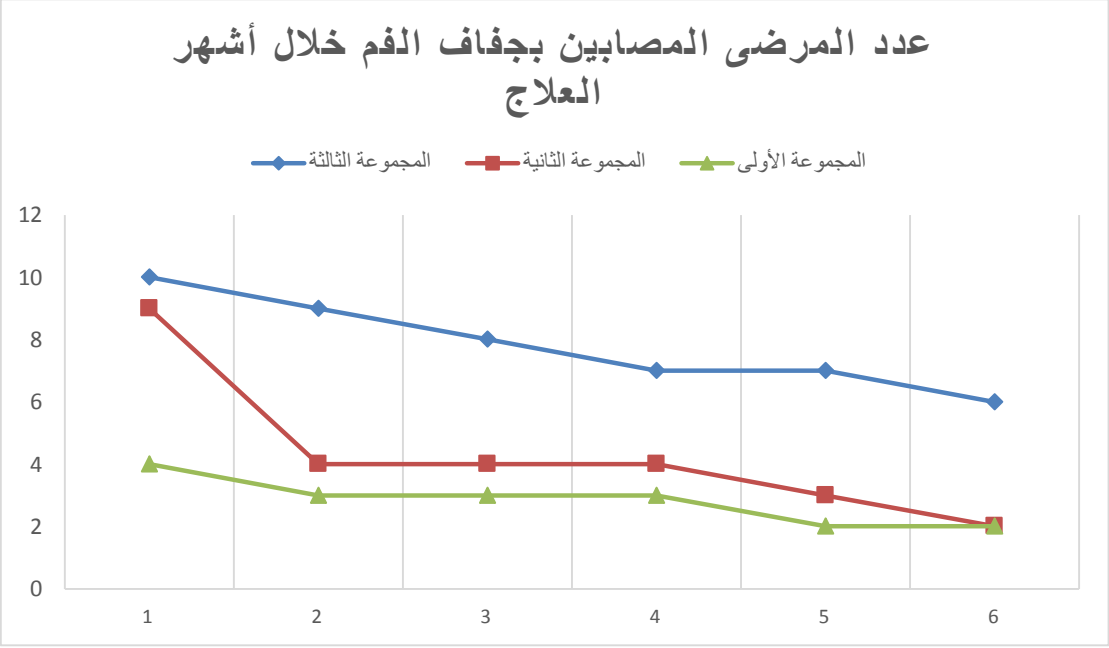
مخطط (13)النسبة المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف الجلد خلال أشهر العلاج.

أظهرت المجموعات الثلاثة بمعاينة المخطط البياني للنسب المئوية لمعدلات ظهور جفاف الجلد خلال أشهر العلاج نسباً متقاربة مع انخفاض طفيف مع تقدم العلاج و لتأكيد عدم وجود فرق إحصائي مهم بين المجموعات أجرينا الاختبار الاحصائي الذي أعطى عند مستوى دلالة 5% ان: **P=0.138** و هي قيمة أكبر من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

3-جفاف الفم: يبين الجدول رقم (16) عدد المرضى الذين حدث لديهم جفاف الفم في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة :

جفاف الفم	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	4	9	10
الشهر 2	3	4	9
الشهر 3	3	4	8
الشهر 4	3	4	7
الشهر 5	2	3	7
الشهر 6	2	2	6

جدول (16) عدد المرضى المصابين بجفاف الفم.

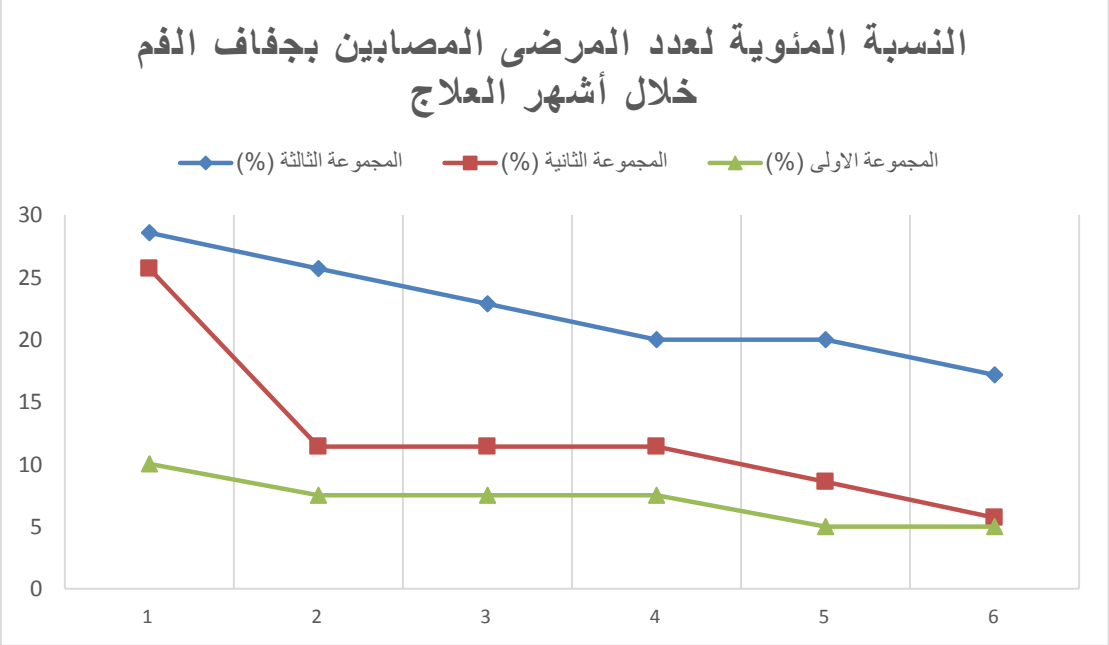


مخطط (14) عدد المرضى المصابين بجفاف الفم خلال أشهر العلاج.

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

جفاف الفم	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	10	25.71	28.57
الشهر 2	7.5	11.42	25.71
الشهر 3	7.5	11.42	22.85
الشهر 4	7.5	11.42	20
الشهر 5	5	8.57	20
الشهر 6	5	5.71	17.14

جدول(17) النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف الفم في كل مجموعة



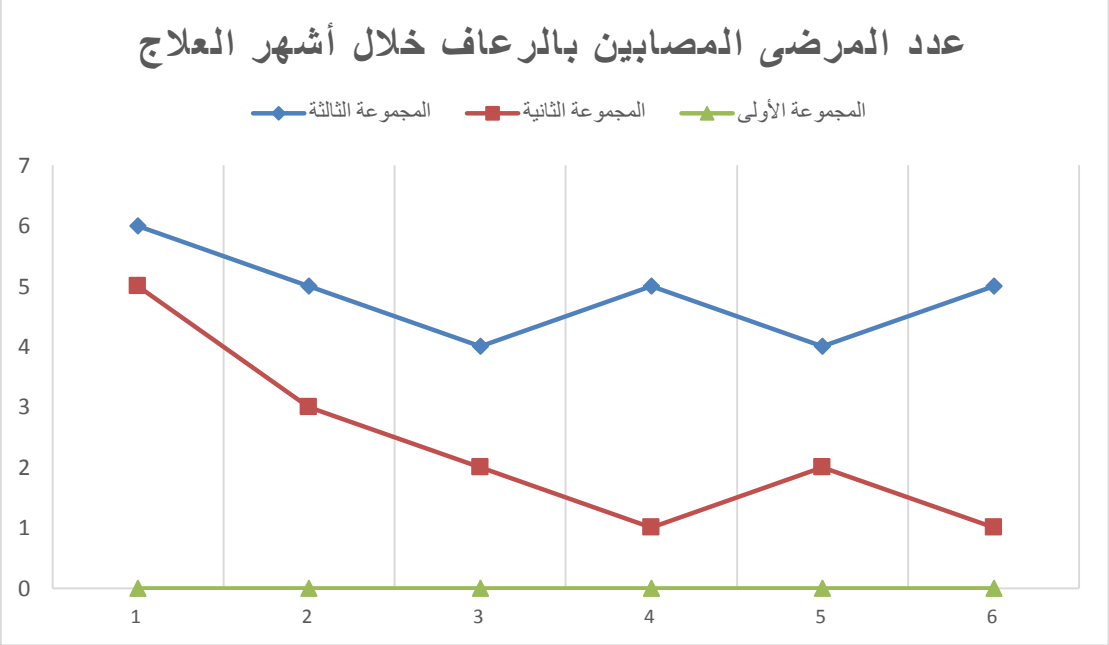
مخطط(15)النسبة المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف الفم خلال أشهر العلاج.

بما يخص جفاف الفم أظهرت المجموعة الثالثة مستوى مرتفع بالمقارنة مع مرضى العلاج المتقطع و بقي المستوى مرتفع طيلة فترة العلاج مع انخفاض طفيف في الأشهر الأخيرة ، اما المجموعة الثانية فقد أظهرت انتقالاً حاداً من مستوى مرتفع في نهاية الشهر الأول إلى مستوى منخفض بعد الشهر الأول مما يدل على أهمية العلاج المتقطع في خفض الأثر غير المرغوب و تم تطبيق الاختبار الإحصائي لتحري وجود اختلافات بين المجموعات عند مستوى دلالة 5% و كان النتيجة : **P=0.0004** و هي قيمةأصغر بكثير من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

4-الرعاف: يبين الجدول رقم (18) عدد المرضى الذين حدث لديهم الرعاف في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة :

رعاف	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	0	5	6
الشهر 2	0	3	5
الشهر 3	0	2	4
الشهر 4	0	1	5
الشهر 5	0	2	4
الشهر 6	0	1	5

جدول (18) عدد المرضى المصابين بالرعاف.

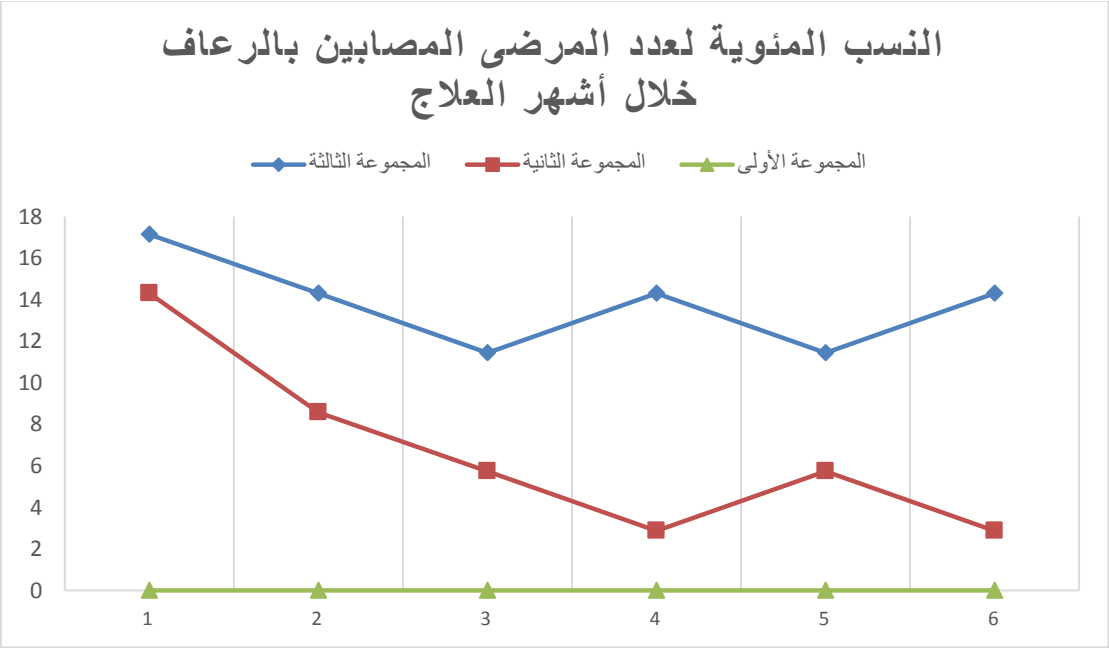


مخطط(16) عدد المرضى المصابين بالرعاف خلال أشهر العلاج.

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

الرعاف	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	0	14.28	17.14
الشهر 2	0	8.57	14.28
الشهر 3	0	5.71	11.42
الشهر 4	0	2.85	14.28
الشهر 5	0	5.71	11.42
الشهر 6	0	2.85	14.28

جدول(19) النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بالرعاف في كل مجموعة.



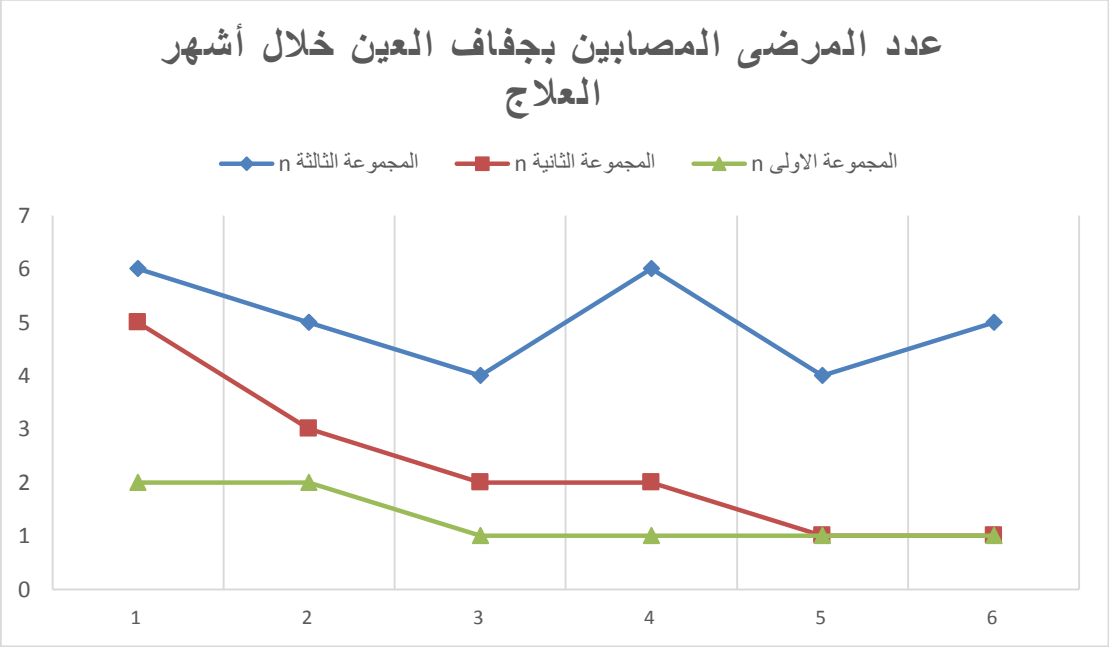
مخطط(17)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بالرعاف خلال أشهر العلاج.

لم تبدي المجموعة الأولى هذا الأثر غير المرغوب، بينما أبدت المجموعة الثالثة هذا الأثر بمستوى اعلى من المجموعة الثانية واستمر ذلك خلال فترة العلاج،أما المجموعة الثانية فقد أبدت الانخفاض المعتاد للآثار الجانبية الذي لاحظناه خلال دراستنا وذلك بعد الشهر الأول والبدء بالعلاج المتقطع، وعند مستوى دلالة 5% كانت قيم الاختبار الإحصائي الذي أجري لتحري الاختلاف بين المجموعات: **$p < 0.0001$** وهي قيمةأصغر من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

5-جفاف العين : يبين الجدول رقم (20)عدد المرضى الذين حدث لديهم جفاف بالعين أو احمرار أو تشوش بالرؤيا في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة :

جفاف العين أو تشوش الرؤية	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	2	5	6
الشهر 2	2	3	5
الشهر 3	1	2	4
الشهر 4	1	2	6
الشهر 5	1	1	4
الشهر 6	1	1	5

جدول(20) عدد المرضى المصابين بجفاف العين.

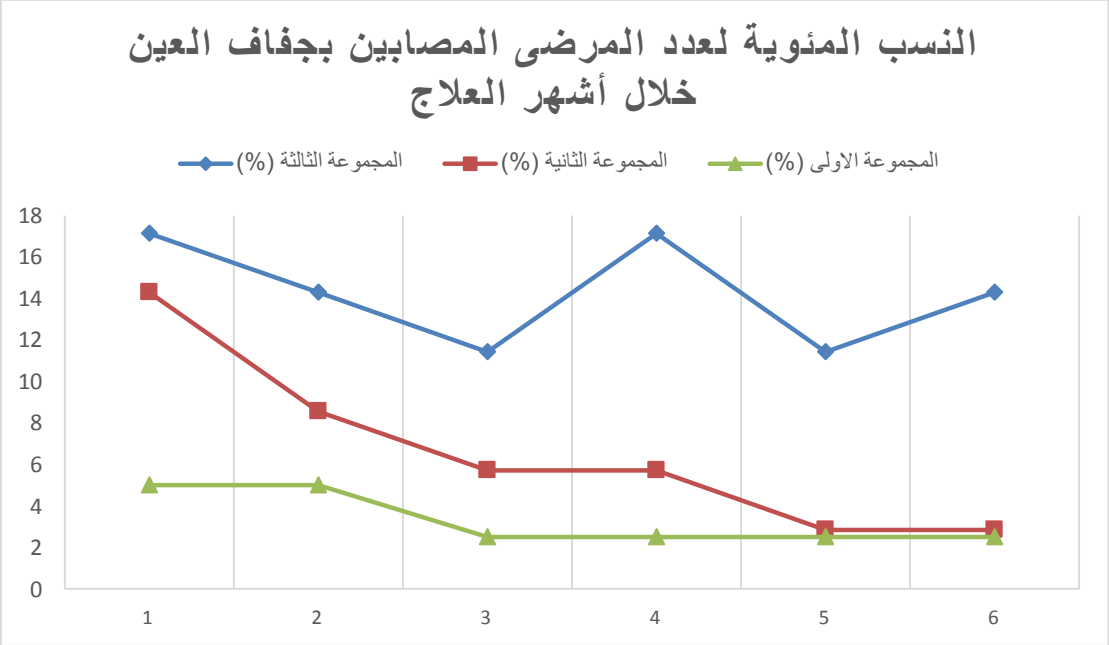


مخطط (18) عدد المرضى المصابين بجفاف العين خلال أشهر العلاج

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

جفاف العين أو تشوش الرؤية	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	5	14.28	17.14
الشهر 2	5	8.57	14.28
الشهر 3	2.5	5.71	11.42
الشهر 4	2.5	5.71	17.14
الشهر 5	2.5	2.85	11.42
الشهر 6	2.5	2.85	14.28

جدول(21)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف العين في كل مجموعة



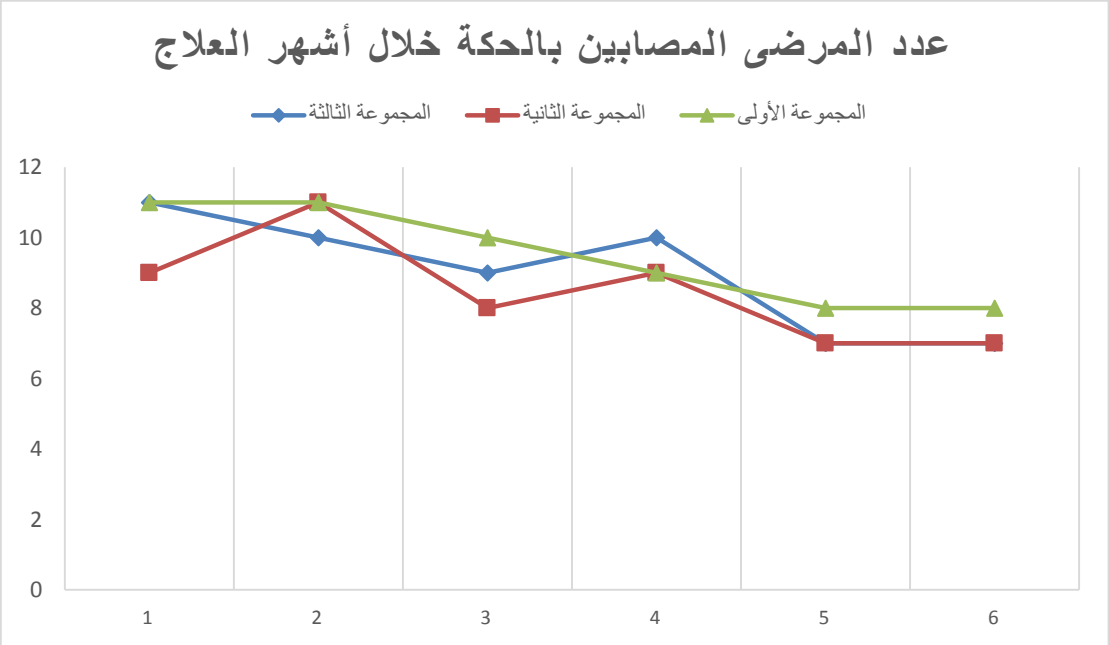
مخطط(19)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بجفاف العين خلال أشهر العلاج.

بملاحظة المخطط السابق نجد ان جفاف العين بالمجموعة الأولى تواتر بشكل أقل منه في المجموعتين الباقيتين خلال الشهر الأول و مع التقييم بنهاية الشهر الثاني و حدوث الانخفاض المعهود في المجموعة الثانية أصبحت مجموعتي العلاج المتقطع بمستوى أقل من المجموعة الثالثة ذات العلاج المتواصل التي أبدت تواترا أعلى طيلة فترة العلاج و بتطبيق الاختبار الإحصائي عند مستوى دلالة 5% كانت النتيجة: **$p < 0.0001$** و هي قيمة أصغر بكثير من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

6-الحكة: يبين الجدول رقم (22) عدد المرضى الذين أصيبوا بالحكة في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة :

الحكة	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	11	9	11
الشهر 2	11	11	10
الشهر 3	10	8	9
الشهر 4	9	9	10
الشهر 5	8	7	7
الشهر 6	8	7	7

جدول (22) عدد المرضى المصابين بالحكة .

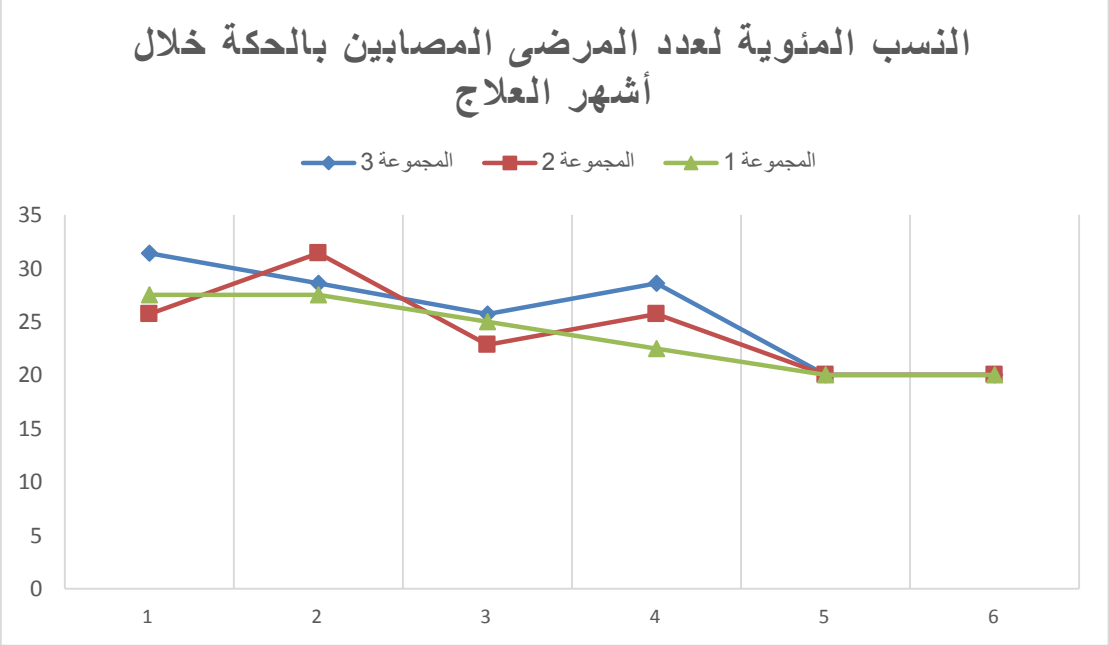


مخطط(20) عدد المرضى المصابين بالحكة خلال أشهر العلاج

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

الحكة	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	27.5	25.71	31.42
الشهر 2	27.5	31.42	28.57
الشهر 3	25	22.85	25.71
الشهر 4	22.5	25.71	28.57
الشهر 5	20	20	20
الشهر 6	20	20	20

جدول(23)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بالحكة في كل مجموعة



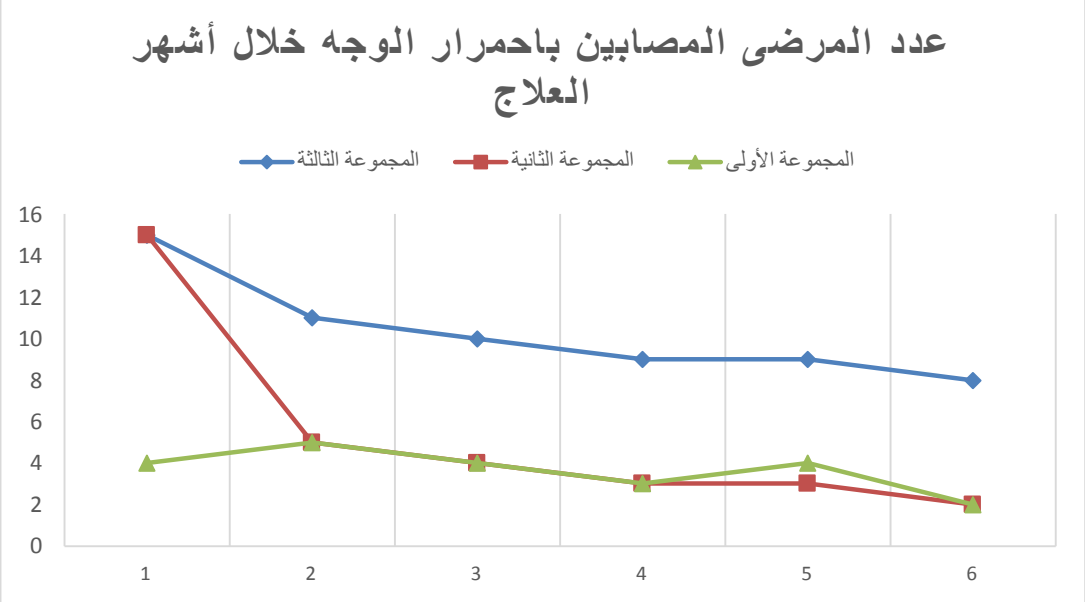
مخطط(21)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بالحكة خلال أشهر العلاج.

ظهرت الحكة كأثر غير مرغوب للعلاج عند ربع المرضى تقريبا في كل من المجموعات الثلاثة مع انخفاض طفيف في تواترها خلال تقدم العلاج وبتطبيق الاختبار الاحصائي عند مستوى دلالة 5% كانت النتيجة: P=0.539 وهي قيمة أكبر من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

7-احمرار الوجه: يبين الجدول رقم (24)عدد المرضى الذين حدث لديهم احمرار بالوجه في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة :

احمرار الوجه	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	4	15	15
الشهر 2	5	5	11
الشهر 3	4	4	10
الشهر 4	3	3	9
الشهر 5	4	3	9
الشهر 6	2	2	8

جدول (24) عدد المرضى المصابين باحمرار الوجه.

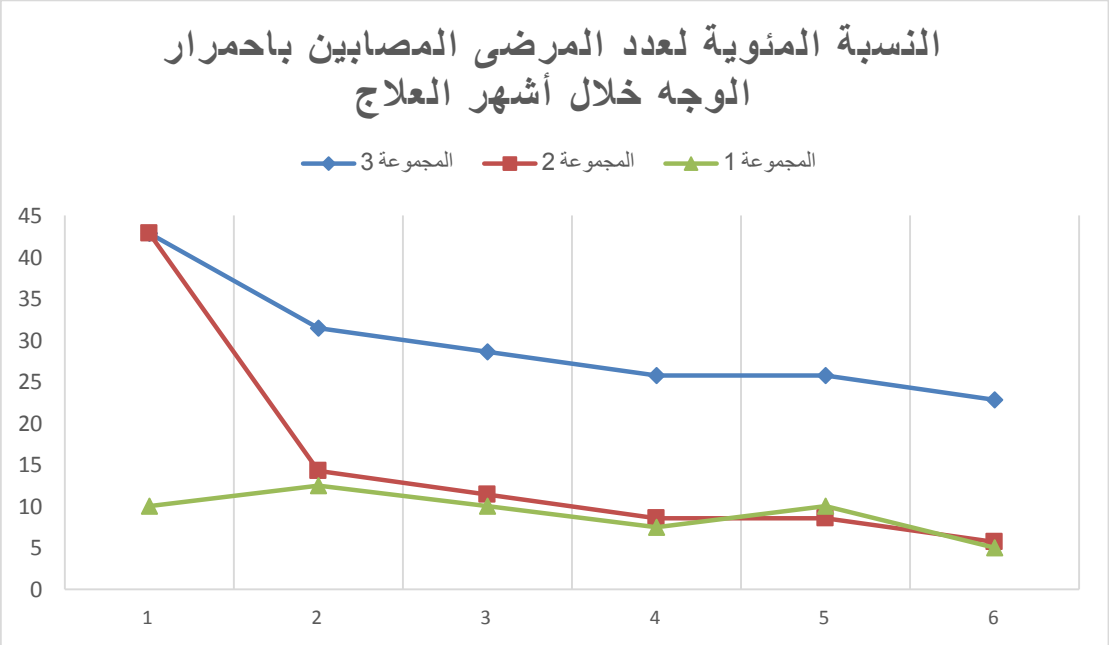


مخطط(22) عدد المرضى المصابين باحمرار الوجه خلال أشهر العلاج.

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

احمرار الوجه	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	10	42.85	42.85
الشهر 2	12.5	14.28	31.42
الشهر 3	10	11.42	28.57
الشهر 4	7.5	8.57	25.71
الشهر 5	10	8.57	25.71
الشهر 6	5	5.71	22.85

جدول (25) النسب المئوية لعدد المرضى المصابين باحمرار الوجه في كل مجموعة.



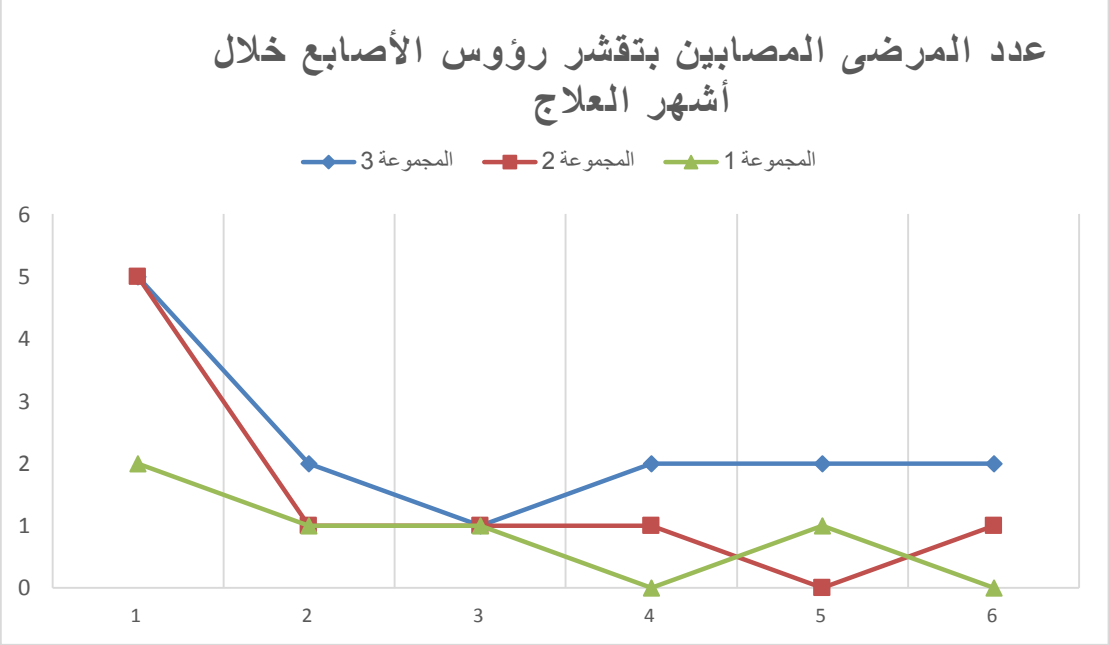
مخطط(23) النسبة المئوية لعدد المرضى المصابين باحمرار الوجه خلال أشهر العلاج.

كمعظم الآثار غير المرغوبةحدث احمرار الوجه في المجموعة الثالثة بشكل أكبر من باقي المجموعات طيلة فترة العلاج، وانخفض تواتره بعد الشهر الأول في المجموعة الثانية ليصل للمستوى المنخفض الي أبدته المجموعة الأولى، و عند تطبيق الاختبار الاحصائي عند مستوى دلالة 5% كانت النتيجة:**P=0.006**و هي قيمةأصغر من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

8-تقشر رؤوس الأصابع: يبين الجدول رقم (26) عدد المرضى الذين حدث لديهم تقشر برؤوس الأصابع في كل شهر من أشهر العلاج في المجموعات الثلاثة:

تقشر رؤوس الاصابع	المجموعة الاولى (n)	المجموعة الثانية (n)	المجموعة الثالثة (n)
الشهر 1	2	5	5
الشهر 2	1	1	2
الشهر 3	1	1	1
الشهر 4	0	1	2
الشهر 5	1	0	2
الشهر 6	0	1	2

جدول (26) عدد المرضى المصابين بتقشر رؤوس الأصابع.

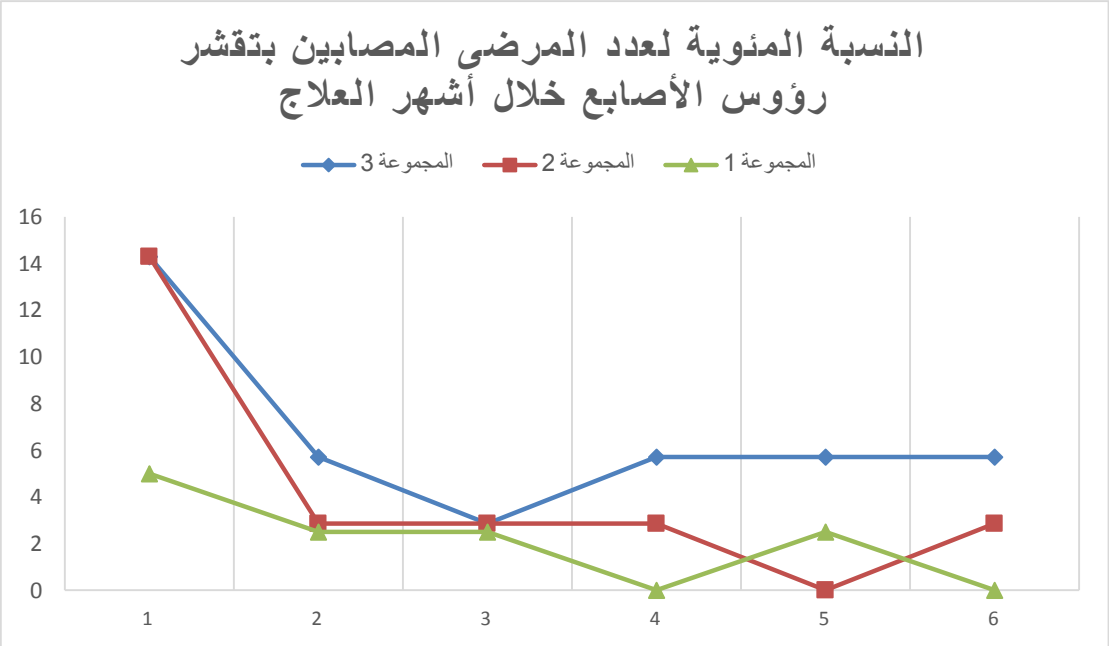


مخطط(24) عدد المرضى المصابين بتقشر رؤوس الأصابع خلال أشهر العلاج

ثم قمنا بتحويل النتائج الى نسب مئوية أكثر تعبيرا عن الفروقات بين المجموعات كما في الجدول والمخطط التاليين:

تقشر رؤوس الأصابع	المجموعة الاولى (%)	المجموعة الثانية (%)	المجموعة الثالثة (%)
الشهر 1	5	.2814	14.28
الشهر 2	2.5	2.85	5.71
الشهر 3	2.5	2.85	2.85
الشهر 4	0	2.85	5.71
الشهر 5	2.5	0	5.71
الشهر 6	0	2.85	5.71

جدول(27)النسب المئوية لعدد المرضى المصابين بتقشر رؤوس الأصابع في كل مجموعة



مخطط(25) النسبة المئوية لعدد المرضى المصابين بتقشر رؤوس الأصابع خلال أشهر العلاج

من المخطط السابق نلاحظ ان تقشر رؤوس الأصابع ظهر في بداية المعالجة وانخفض سريعاً في كل المجموعات مع نهاية الشهر الثاني، وبتطبيق الاختبار الاحصائي عند قيمة دلالة 5% كانت النتيجة: **P=0.19** وهي قيمة أكبر من 0.05 ذات الدلالة الإحصائية مما يدل على عدم وجود فروق ذات قيمة إحصائية بين المجموعات الثلاثة.

مناقشة النتائج

بالعودة الى طريقة تقسيم المجموعات حسب طريقة إعطاء الدواء أي مجموعة متقطعة أعطي الدواء فيها عشرة أيام من كل شهر سميت بالمجموعة الأولى، وإلى المجموعة الثانية التي أعطي فيها الدواء بشكل متقطع لخمسة أشهر بعد الشهر الأول كشهر معالجة مستمر، و المجموعة الثالثة التي أعطي فيها الدواء بشكل مستمر لستة أشهر، و بعد مراقبة المرضى خلال المعالجة شهرياً و خلال المتابعة كل ثلاثة أشهر تبين أن الطرق المتقطعة في المعالجة أثبتت فعالية في السيطرة على مرض العد الشائع عند عينة الدراسة بشكل مماثل تقريباً للطريقة التقليدية المعتمدة للمعالجة المتواصلة ، و بالعودة الى المقدار الكلي من الدواء خلال فترة المعالجة الممتدة لستة أشهر و الذي بلغ في المجموعة الأولى (30,42) و في المجموعة الثانية (41,7) أي اقل بشكل واضح منه في المجموعة الثالثة و الذي بلغ (112,2) نستنتج على ضوء فعالية المعالجة في المجموعات الثلاثة ان دوراً رئيسيا تلعبه فترة المعالجة الكلية بالدواء بغض النظر عن المقدار الكلي الذي يبلغه كل مريض ، و هذه الملاحظة تحتاج إلى دعم أقوى بدراسات على إمراضية العد كحساب كمية إفراز الزهم و فروقها بين الطرق الثلاثة في الإعطاء و تناقصها خلال فترة العلاج، من جهة أخرى عند مقارنة المجموعات كثنائيات تبين أن الفرق بين المجموعتين الأولى و الثالثة في عينة الدراسة عند مرضى العد من مختلف الشدات فرق هام احصائياً و في محاولة لمعرفة منشأ الاختلاف قمنا بتقسيم المرض من جديد بناء على الشدة الأولية للعد عند القبول في الدراسة باستخدام مقياس(global acne grading system) إلى مرضى ذوي عد متوسط و مرضى ذوي عد شديد و بتطبيق الاختبار الاحصائي المناسب تبين أن الفرق يعود للمرضى ذوي العد الشديد حيث لم تبدي الاختبارات وجود ذلك الفرق الواضح فيما يخص مرضى العد المتوسط بين مجموعات الدراسة الثلاثة و بين المجموعة الأولى و الثالثةمن جهة أخرى ، ومع العلم أن هدف دراستنا لا يتطرق بشكل رئيسي الى مقارنة المجموعات المتقطعة مع بعضها الا أن نتائج المجموعة الثانية عند نهاية فترة المعالجة كانت أفضل بشكل طفيف من نتائج المجموعة الأولى و ذلك عند $p=0.01$ وكذلك عند نهاية فترة المتابعة عند $p=0.02$.

بالعودة الى نتائج تقييم شدة العد في نهاية فترة المتابعة التي امتدت لستة أشهر و بناء على تعريف النكس بعودة شدة العد الى المستوى البدئي فقد ظهر النكس عند ثلاثة مرضى من عينة الدراسة كانوا من المجموعة الأولى اثنين مصنفين كعد متوسط و واحد كعد شديد الدرجة.

بالانتقال الى الآثار غير المرغوبة للدواء أظهرت المجموعة الثالثة مستويات أعلى لظهور الآثار غير المرغوبة من مجموعتي العلاج المتقطع في جميع الآثار غير المرغوبة المدروسة ، فيما أظهرت المجموعة الثانية مخططاً نمطياً في كل من مخططات تواتر تشقق الشفاه و جفاف الفم و الرعاف و جفاف العين و احمرار الوجه حيث كان تواتر ظهور الأثر غير المرغوب خلال الشهر الأول للمعالجة بمستوى المجموعة الأولى ذات العلاج التقليدي المتواصل و في مراقبة نهاية الشهر الثاني انخفض تواتر الأثر غير المرغوب بشكل حاد الى مستوى يقارب المجموعة الأولى التي أظهرت التواتر الاخفض بين المجموعات الثلاثة في جميع الآثار غير المرغوبة،أما بالنسبة لجفاف الجلد و الحكة و تقشر رؤوس الأصابع فقد أبدت المجموعات الثلاثة مستويات متقاربة من ذلك نستنتج عدم وجود تأثر للحكة و جفاف الجلد كمعدل ظهور بغض النظر عن الشدة بطريقة المعالجة مستمرة كانت أم متقطعة، لكن لاحظنا بشكل شخصي وجود اختلاف في شدة جفاف الجلد عند فحص المرضى خلال المراقبات و كذلك في شدة شكاية المرضى من الحكة

و الجفاف و لكن و لغياب مقياس موضوعي لتلك الشدات اعتمدنا على تواتر الظهور كمشعر لتأثر الآثار غير المرغوبة بطرق العلاج المختلفة، بناء على ذلك نحتاج لدراسات معمقة قائمة على مقاييس موضوعية و ليست شخصية لقياس شدة الآثار غير المرغوبة المختلفة و فروقاتها بين طريقتي العلاج المتقطع و المستمر. من الأرقام المطلقة لتواتر ظهور الآثار غير المرغوبة في عينة الدراسة كان الأثر غير المرغوب الأشيع هو جفاف و تشقق الشفاه الذي شوهد بنسبة 87.5% بالمجموعة الأولى و بنسبة 100% في المجموعتين الثانية و الثالثة ، و كان جفاف الجلد ثاني أثر غير مرغوب من حيث الشيوع في عينة الدراسة، و من ثم بالترتيب احمرار الوجه ثم الحكة ثم جفاف الفم ثم جفاف العين ثم تقشر رؤوس الأصابع و أخيراً الرعاف، فيما لم تسجل أية حالة تساقط شعر أو ألم مفصلي.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

سنقوم بمقارنة دراستنا مع أربع دراسات عالمية:

1- الدراسة الأولى أمريكية: مجراة في مشفى الأمراض الجلدية في مدينة lowa عام 2006 من قبل:[198]

Strauss JS[1], Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, Lowe NJ, Jones TM, Stewart DM, Jarratt MT, Katz I, Pariser DM, Pariser RJ, Tschen E, Chalker DK, Rafal ES, Savin RP, Roth HL, Chang LK, Baginski DJ, Kempers S, McLane J, Eberhardt D, Leach EE, Bryce G, Hong J

بعنوان:

SAFETY OF A NEW MICRONIZED FORMULATION OF ISOTRETINOIN IN PATIENTS WITH SEVERE RECALCITRANT NODULAR ACNE: A RANDOMIZED TRIAL COMPARING MICRONIZED ISOTRETINOIN WITH STANDARD ISOTRETINOIN.

2- الدراسة الثانية تركية مجراة في قسم الأمراض الجلدية التابع لكلية الطب في جامعة أنقرة عام 2006 من قبل:[199]

Kaymak Y[1], Ilter N

بعنوان:

THE EFFECTIVENESS OF INTERMITTENT ISOTRETINOIN TREATMENT IN MILD OR MODERATE ACNE.

3- الدراسة الثالثة بريطانية مجراة في قسم الأمراض الجلدية في المملكة المتحدة ukعام 1997 من قبل:[200]

Goulden V[1], Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ

وهي بعنوان:

Treatment of acne with intermittent isotretinoin.

4- الدراسة الرابعة تركية مجراة في قسم الأمراض الجلدية التابع لجامعة أكدينيز عام 2007 من قبل:[201]

Akman A[1], Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyturk D, Alpsoy E.

وهي بعنوان:

TREATMENT OF ACNE WITH INTERMITTENT AND CONVENTIONAL ISOTRETINOIN: A RANDOMIZED, CONTROLLED MULTICENTER STUDY.

.

المقارنة مع الدراسات السابقة:

المقارنة مع الدراسة الأولى الأمريكية:

أظهرت التقارير الحديثة استفادة المرضى من الجرعة القليلة أو العلاج بشكل متقطع بجرعة 0,15-0,40 ملغ /كغ من الإيزوتريتينوئين.

أظهرت الدراسة الأولى الأمريكية أن الجرعة اليومية 0,4 ملغ/كغ من الإيزوتريتينوئين فعالة لمرضى العد الشديد مع آثار جانبية أقل وعدم ارتفاع الشحوم الثلاثية كثيراً بالمقارنة مع الذين يأخذون الإيزوتريتينوئين بجرعات أعلى.

كان عدد المرضى في هذه الدراسة 600 مريض مع عد شديد عولج نصفهم (300 مريض) بجرعة يومية 0,4 ملغ/كغ من الإيزوتريتينوئين ونصفهم الآخر (300 مريض) بجرعة 1 ملغ /كغ لمدة عشرين أسبوعاً، هذه الدراسة تلقي الضوء على فكرة فعالية المعالجة بجرعات منخفضة من الدواء دون الحاجة للوصول الى جرعة تراكمية تقليدية و نتيجة هذه الدراسة تتفق مع نتائج المجموعة الثالثة من دراستنا التي أعطيت جرعة 0.5 ملغ لكل كغ من وزن الجسم بشكل متواصل يومياً طيلة فترة المعالجة و أظهرت فعالية في السيطرة على العد الشديد و المتوسط الشدة .

المقارنة مع الدراسة الثانية التركية:

أظهرت الدراسة الثانية أن العلاج المتقطع فعال بالعد الخفيف والمتوسط مع تأثيرات جانبية أقل.

كان عدد المرضى 60 مريض مصابين بعد خفيف أو معتدل موضع على الوجه، أما في دراستنا كان عدد المرضى 110 مريض مصابين بعد متوسط أوشديد على الوجه والصدر والظهر.

استخدمت الدراسة التركية العلاج بالايزوتريتينوئين بجرعة 0,5 -0,75 ملغ/كغ /يوم يومياُ لأسبوع كل أربع أسابيع وكانت مدة العلاج ستة أشهر. ولم تقوم هذه الدراسة بمتابعة المرضى

بعد الانتهاء من العلاج أما في دراستنا استخدمنا طريقتين للإعطاء المتقطع وتابعنا المرضى لمدة 6 شهور بعد انتهاء فترة العلاج.

أظهرت الدراسة التركية فعالية العلاج المتقطع بالعد الخفيف أو المعتدل حيث أكمل الدراسة 41 مريض (68,3 %) وتحسن 34 مريض من 41 أي بنسبة 82,9 % و فيما يتعلق بالعد المتوسط فإن نتائج المعالجة متشابهة مع النتائج التي وصلنا لها في دراستنا.

المقارنة مع الدراسة الثالثة البريطانية:

كان عدد المرضى في الدراسة البريطانية 80 مريض (22 ذكر و58 أنثى) أما في دراستنا كان العدد 110 مريض أكملوا الدراسة (45ذكر و65أنثى)

استخدمت الدراسة البريطانية طريقة Leed لتقدير درجة شدة العد وكانت الجرعة المستخدمة 0,5 ملغ/كغ /يوم لأسبوع كل أربع أسابيع ومدة العلاج 6 أشهر بينما استخدمنا في دراستنا مقياس (global acne grading system).

وقامت هذه الدراسة بمتابعة المرضى لمدة سنة بعد انتهاء العلاج بينما في دراستنا لمدة ستة أشهر. أكمل الدراسة 57 مريض وكان العلاج جيد التحمل ولم تسجل بهذه الدراسة آثار جانبية سوى جفاف شفة خفيف .

لوحظ نقص شدة العد في نهاية العلاج ونقص الآفات بشكل ملحوظ (p0,0001>) و هذا يتفق مع دراستنا.

وتحقق الشفاء لدى 68 مريض (88%) وبقي التحسن ملحوظ بعد 12 شهر من الشفاء وبقيت شدة العد أخفض من بداية الدراسة بشكل ملحوظ (p0,0001>)

26 مريض نكسو (32%)ولوحظ أن معدل النكس أعلى لدى المرضى الذين لديهم آفات على الجذع والذين لديهم شدة عد أكبر لدى الدخول مقارنة بالذين لم ينكسوا فيما نكس في دراستنا ثلاثة مرضى من المجموعة الأولى.

وبينت هذه الدراسة فعالية الجرعة المتقطعة وأنها أقل آثار جانبية حيث لم يسجل سوى جفاف الشفة وكذلك في دراستنا كان الطريقين المتقطعين من الإيزوتريتينوئين فعالين بالمقارنة مع العلاج التقليدي اليومي ولم تسجل فروق هامة إحصائيا بين المجموعات لدى مرضى العد المتوسط، وهذا يتفق مع دراستنا.

وبالإضافة للدراستين السابقتين درسنا الحالات الشديدة من العد بالإضافة للمتوسطة وزدنا عدد أيام العلاج بالشهر.

كانت نتائجنا بشكل عام متوافقة مع الدراستين السابقتين وأثبتنا أنه لايوجد فرق هام إحصائيا بين المجموعات الثلاثة في نهاية فترة العلاج .

المقارنة مع الدراسة الرابعة التركية:

كان عدد المرضى في الدراسة الرابعة 66 مريض وتم توزيع المرضى فيها على ثلاثة مجموعات وكذلك في دراستنا فمنا بتوزيع المرضى البالغ عددهم 110 مريض على ثلاثة مجموعات واستخدمنا نفس طريقة العلاج .

استخدمت هذه الدراسة مقياس يعتمد بشكل كبير على نظرة الفاحصبينما استخدمنا في دراستنا مقياس أبعد عن المعايير الشخصية لدى الفاحص في التقييم و يعتمد بشكل أكبر على معايير موضوعية كنوع و توضع الاندفاع و معامل تحويل رقمي لكل منطقة من مناطق الإصابة بالعد.

قامت الدراسة التركية بمتابعة المرضى لسنة بعد انتهاء فترة العلاج أما فترة المتابعة في دراستنا لستة أشهر.

أظهرت هذه الدراسة فعالية العلاج بجرعة إيزوتريتينوئين 0.5 ملغ لكل كغ من الوزن في السيطرة على العد بطرق إعطاء مستمرة ومتقطعة كالمعتمدة في دراستنا.

أظهرت هذه الدراسة فعالية المعالجة بجرعة منخفضة بشكل متواصل يوميا في السيطرة على العد الشديد والمتوسط وهذا يتفق مع النتيجة التي وصلنا لها. كما اظهرت هذه الرسالة فعالية العلاج المتقطع بطريقتين مشابهتين للمجموعة الأولى والثانية لدينا في السيطرة على العد المتوسط و هذا أيضا يتفق مع النتائج التي توصلنا لها.

فشلت المجموعة ذات العلاج المتقطع لستة أشهر في الوصول الى فعالية الطريقة المستمرة في معالجة العد الشديد عند استخدام نفس الجرعة اليومية خلال ايام المعالجة في تلك الدراسة و هذا ما تم اثباته في دراستنا عند المقارنة في نهاية فترة المتابعة بين مرضى العد الشديد من المجموعة الأولى و الثالثة و ذلك عند P=0.0004.

أظهرت هذه الدراسة عدم وجود فروق إحصائية هامة بين مجموعات المقارنة فيما يتعلق بالحكة و الرعاف و و تقشر رؤوس الأصابع و ذلك يتفق مع دراستنا فيما يخص تقشر رؤوس الأصابع و الحكة بينما ظهر لدينا اختلاف في تواتر ظهور الرعاف بين المجموعات الثلاثة على خلاف تلك الدراسة.

ويبين الجدول التالي مقارنة بين الدراسات السابقة الذكر ودراستنا :

اسم الدراسة	2006 Leyden JJ	Kaymak 2006 y	Clark SM 1997	Durusoy C 2007	دراستنا 2014
عدد المرضى	600	60	80	66	110
عدد المجموعات	2	1	1	3	3
الجرعة من الدواء	مجموعة1 0.4 ملغ/كغ مجموعة2 1 ملغ/كغ	مجموعة 0.5-0.75 ملغ/كغ	مجموعة 0.5 ملغ/كغ	مجموعة1+2+3 0.5 ملغ/كغ	مجموعة1+2+3 0.5 ملغ/كغ
تواتر فترة الانقطاع	مجموعتين متواصلتين لكن بجرعات اقل من المعتاد بالمجموعة 1	أسبوع علاج ثم ثلاثة أسابيع انقطاع لستة أشهر	أسبوع علاج ثم ثلاثة أسابيع انقطاع لستة أشهر	مجموعة1 ستة أشهر علاج متقطع 10 أيام من كل شهر محموعة2خمسة أشهر متقطع بعد شهر متواصل مجموعة3 ستة أشهر متواصل	مجموعة1 ستة أشهر علاج متقطع 10 أيام من كل شهر محموعة2خمسة أشهر متقطع بعد شهر متواصل مجموعة3 ستة أشهر متواصل
طريقة حساب الشدة			LEED	Global gs	GLOBAL gs
فترة المتابعة		0	12 شهرا	12 شهرا	6 أشهر
النكس		لا يوجد فترة متابعة	26	4	3
مقارنة الفعالية العلاجية اعتمادا على الشدة بين بداية المعالجة و نهاية المتابعة	تحسن ملحوظ		تحسن ملحوظ بشكل كبير p<0,0001	تحسن ملحوظ في كل مجموعة على حدا p<0,001	تحسن ملحوظ في كل مجموعة على حدا p<0,0001

الخلاصة

يبقى الايزوتريتينوئين الجهازي هو الخيار الأفضل في علاج العد الشائع و لكن مع التكلفة العالية للمعالجة و الآثار غير المرغوبة المزعجة و التي تؤثر على النشاط اليومي للمريض ظهرت الحاجة لمقاربات علاجية تستخدم طرقا أخرى لأعطاء الدواء بجرعات منخفضة وبطرق متقطعة،وتم الوصول فيها إلى نفس درجة السيطرة على العد و خاصة في الأشكال المتوسطة الشدة، من هنا تأتي دراستنا و التي شملت على 110 مرضى أتموا مدة الدراسة، قد أثبتت دراستنا فعالية المعالجة بالطرق المتقطعة في تحقيق استجابة علاجية مرضية مع خفض ملحوظ في تواتر ظهور معظم الآثار غير المرغوبة مع خفض كبير في التكلفة العلاجية، دون أن يؤثر ذلك على النتائج العلاجية ، و فيما يتعلق بمرضى العد شديد الدرجة فقد أثبتنا أن استخدام المعالجة المستمرة في بداية المعالجة و من ثم التحول الى المعالجة المتقطعة أعطى نتائج مرضية تقارب العلاج المستمر و قد تم التأكد من النتائج الوصفية بالاختبارات الإحصائية التي بينت عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة في نهاية فترة المتابعة.

التوصيات

1- ننصح بالإعطاء المتقطع للإيزوتريتينوئين لمرضى العد المتوسط غير المستفيدين على العلاج بالصادات التقليدية أو الذين لديهم قابلية لتشكيل ندبات.
2- أظهرت دراستنا أن العلاج بطريقة متقطعة ينقص درجة العد الشديد خلال فترة العلاج ولكننا لاحظنا وجود حالات ناكسة بالمجموعة الأولى خلال فترة المتابعة لذلك ننصح بالحالات الشديدة بالطريقة المستخدمة بالمجموعة الثانية وخاصة عند المرضى الذين لا يتحملون الدواء بشكل يومي ولا يتحملون الآثار غير المرغوبة.
3- ننصح بإجراء دراسات أوسع تشمل أعداداً أكبر من المرضى وتشمل فترة متابعة أطول.
4- إعطاء الدواء بشكل متقطع وبجرعة أقل يقدم فائدة علاجية جيدة ويتحمله المريض بشكل أفضل ويقلل الآثار غير المرغوبة كما يقلل الكلفة الاقتصادية.

REFERENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[17] H. Knaggs, D. Holland, C. Morris, E. Wood and W. Cunliff, "Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67," *J Invest Dermatol,* vol. 102, no. 1, pp. 89-92, 1994.

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

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

[20] K. Degitz and F. Ochsendorf, "Acne. Current pathophysiologic considerations," *Hautarzt,* vol. 59, no. 6, pp. 503-12, 2008.

[21] D. Thiboutot, H. Knaggs, K. Gilliland and S. Hagari, "Activity of type 1 5 alpha-reductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis," *Br J Dermatol,* vol. 136, no. 2, pp. 166-71, 1997.

[22] M. O'Donoghue, "Cosmetics for the elderly," *Dermatol Clin,* vol. 9, no. 1, pp. 29-34, 1991.

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

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

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

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

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

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

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

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

49, 2011.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[61] C. Zouboulis , H. Seltmann, N. Hiroi, W. Chen, M. Oeff, W. Scherbaum, C. Orfanos and S. McCann, "Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes

lipogenesis in human sebocytes," *Proc Natl Acad Sci U S A,* vol. 14;99, no. 10, pp. 7148-53, 2002.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[76] B. Passarini, S. Infusino and E. Kasapi, "Chloracne: still cause for concern,"

Dermatology, vol. 221, no. 1, pp. 63-70, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[92] O. Dekkers, B. Thio, J. Romijn and J. Smit, "Acne vulgaris: endocrine aspects," *Ned*

Tijdschr Geneeskd, vol. 150, no. 23, pp. 1281-5, 2006.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[106] M. Dutil, "Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management," *Skin*

Therapy Lett, vol. 15, no. 10, pp. 5-7, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[121] E. Bergogne-Bérézin, "Azithromycin: tissue pharmacology," *Pathol Biol (Paris),* vol. 43,

no. 6, pp. 498-504, 1995.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

34, 2002.

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

[152] B. Hughes and W. Cunliffe, "A prospective study of the effect of isotretinoin on the follicular reservoir and sustainable sebum excretion rate in patients with acne," *Arch Dermatol,* vol. 130, no. 3, pp. 315-8, 1994.

[153] R. Blasiak, C. Stamey and D. Morrell, "High-dose isotretinoin treatment and the rate of retrial, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris," *JAMA Dermatol,* vol. 149, no. 12, pp. 1392-8, 2013.

[154] K. Sardana and V. Garg, "Efficacy of low-dose isotretinoin in acne vulgaris," *Indian J Dermatol Venereol Leprol,* pp. 7-13, 2010.

[155] R. Altman, L. Altman and J. Altman, "A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris," *Dermatology,* vol. 204, no. 3, pp. 232-5, 2002.

[156] T. Tallab, H. Joharji and E. Karkashan , "Isotretinoin therapy: any need for laboratory assessment," *West Afr J Med,* vol. 23, no. 4, pp. 273-5, 2004.

[157] J. Choi, G. Koren and I. Nulman, "Pregnancy and isotretinoin therapy," *CMAJ,* vol. 185, no. 5, p. 411–413, 2013.

[158] J. Robertson, J. Polifka, M. Avner, L. Martinez, R. Miller and J. Carey, "A survey of pregnant women using isotretinoin," *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,* vol. 73, no. 11, pp. 881-7, 2005.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[181] L. Zane, W. Leyden, A. Marqueling and M. Manos, "A population-based analysis of

laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris.," *Arch Dermatol,* vol. 142, no. 8, pp. 1016-22, 2006.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[194] B. Diffey , J. Spiro and T. Hindson, "Photosensitivity studies and isotretinoin therapy," *J*

Am Acad Dermatol, pp. 119-21, 1985.

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

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

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

[198] J. Strauss, J. Leyden, A. Lucky, D. Lookingbill, S. Kempers, J. McLane, D. Eberhardt, E. Leach and J. Hong, "Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin," *J Am Acad Dermatol,* vol. 45, no. 2, pp. 196-207, 2001.

[199] Y. Kaymak and N. Ilter, "The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne," *J Eur Acad Dermatol Venereol,* vol. 20, no. 10, pp. 1256-60, 2006.

[200] V. Goulden, S. Clark, C. McGeown and W. Cunliffe, "Treatment of acne with intermittent isotretinoin," *Br J Dermatol,* vol. 137, no. 1, pp. 106-8, 1997.

[201] A. Akman, C. Durusoy, M. Senturk, C. Koc and D. Soyturk, "Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study," *Arch Dermatol Res,* vol. 299, no. 10, pp. 467-73, 2007.