الجمهوريّة العربيّة السّوريّة

جامعة دمشق

كليّة الطّب البشريّ

قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للأزيليك أسيد كريم ٢٠% مقابل الريتينوئيد الموضعي في علاج العد الشائع

Comparison of the Efficacy of 20% Topical Azelaic acid cream versus Topical Retinoid in the Treatment of Acne Vulgaris

رسالة مقدّمة لنيل درجة الماجستير في اختصاص الأمراض الجلديّة والزّهريّة.

إعداد طالبة الدّراسات العليا:

رشا نجيب ابراهيم

بإشراف:

أ.م.د. أيهم بدران

برئاسة:

أ.م.د. نضال حمادي

2021م

كلمة شكر

أتقدّم بجزيل الشّكر والتّقدير لجميع أساتذتيّ الكرام في قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة في جامعة دمشق

وأخصّ بالذّكر الأستاذ الدّكتور أيهم بدران لتفضّله بالإشراف على هذا البحث العلميّ

والشّكر العميق للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم لتفضّلهم بمراجعة ومناقشة البحث

الفهرس

الملخّص باللغة العربيّة 8

الجزء التّمهيديّ: الإطار العام للبحث 9

1- المقدّمة INTRODUCTION 9

2- هدف البحث OBJECTIVE 10

3- السّؤال البحثيّ THE RESEARCH QUESTION 10

4- الفرضيّة البحثيّة THE RESEARCH HYPOTHESIS 10

5- أهميّة البحث IMPOTANCE OF THIS RESEARCH 10

6- محدوديات البحث LIMITATIONS OF THIS RESEARCH 10

الجزء الأوّل: أدبيّات البحث 11

الفصل الأوّل: العدّ الشّائع 11

1- الوبائيّات EPIDEMIOLOGY 11

2- العوامل المؤهّبة PREDISPOSING FACTORS: 12

2-1- العوامل الوراثيّة GENETIC FACTORS 12

2-2- العوامل البيئيّة ونمط الحياة ENVIRONMENTAL FACTORS AND LIFESTYLE 12

3- الآليّة الإمراضيّة PATHOGENESIS 14

4- التّظاهرات السّريريّة CLINICAL MANIFESTATION 20

5- أنواع العدّ ACNE VARIANTS: 25

5-1- عدّ الوليد NEONATAL ACNE 25

5-2- عدّ الرّضيع INFANTILE ACNE 25

5-3- عدّ منتصف الطّفولة MILD-CHILDHOOD ACNE 26

5-4- العدّ قبل سن المراهقة PREADOLESCENT ACNE 27

5-5- العدّ بعد سن المراهقة عند النّساء POST-ADOLESCENT ACNE IN WOMEN 27

5-6- العد المكتّب ACNE CONGLOBATE 27

5-7- العدّ الخاطف ACNE FULMINANS 29

5-8- العدّ النّسحجيّ ACNE EXCORIATE 30

5-9- وذمة الوجه الصّلبة SOLID FACIAL EDEMA 30

6- الطّفوح عدّيّة الشّكل ACNEIFORM ERUPTIONS: 31

6-1- العدّ المحرّض بالدّواء DRUG-INDUCED ACNE 31

6-2- العدّ المهنيّ OCCUPATIONAL ACNE 32

6-3- العدّ الكلوريّ CHLORACNE 32

6-4- عدّ المزوّقات ACNE COSMETICA 32

6-5-العدّ الميكانيكيّ ACNE MECHANICA 32
6-6- العدّ المداريّ TROPICAL ACNE 33
6-7- عدّ الأشعّة RADIATION ACNE 33
6-8- زؤانات الثّنيات عند الأطفال CHILDHOOD FLEXURAL COMEDONES 33
6-9- الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب 33
IDIOPATHIC FACIAL ASEPTIC GRANULOMA 33
7- الاضطرابات الغدّيّة المترافقة مع العدّ ENDOCRINE DISORDERS ASSOCIATED WITH ACNE 34
8- المتلازمات المترافقة مع العدّ ACNE-ASSOCIATED SYNDROMES 37
9- التّشريح المرضيّ PATHOLOGY 39
10- التّشخيص التّفريقيّ DIFFENENTIAL DIAGNOSIS 40
11- تحديد درجة العد ACNE GRADING: 41
12- العلاج TREATMENT: 44
12-1- العلاجات الموضعيّة TOPICAL TREATMENTS: 44
12-1-1- الرّيتينوئيدات الموضعيّة TOPICAL RETINOIDS 44
12-1-2- البنزويل بيروكسيد BENZOYL PEROXIDE (BPO) 46
12-1-3- الصّادات الموضعيّة TOPICAL ANTIBIOTICS 46
12-1-4- المعالجة المشتركة الثّابتة FIXED COMINATION THERAPY 47
12-1-5- الدّابسون الموضعيّ TOPICAL DAPSON 47
12-1-6- الأزيليك أسيد AZELAIC ACID 48
12-1-7- أدوية موضعيّة أخرى OTHER TOPICAL MEDICATIONS 49
12-2- العلاجات الجهازيّة SYSTEMIC TREATMENTS: 49
12-2-1- الصّادّات الحيويّة ANTIBIOTICS 49
12-2-2- المعالجة الهرمونيّة HORMONAL THERAPY 52
12-2-3- الإيزوتريتينوئين ISOTRETINOIN 55
12-2-4- الزّنك الفمويّ ORAL ZINC 57
12-3- علاجات أخرى للعدّ 58

الفصل الثّانيّ: الدّراسات العالميّة 61

الجزء الثانيّ: منهج البحث 62

الفصل الأوّل: مجتمع البحث والمنهج العلميّ المعتمد 62

الفصل الثّاني: الدّراسة الإحصائيّة 66
1- الدّراسة الوصفيّة: 66
1-1- توزع عينة الدّراسة على مجموعتي العلاج 66
1-2- توزع عيّنة الدّراسة حسب الجنس 67

1-3- توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج وتقييم صلاحيّة العيّنة للدّراسة تبعاً لذلك 68
1-4- توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحيّة العيّنة للدّراسة تبعاً لذلك 69
1-5- توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط مدّة الشّكاية والدّواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحية العيّنة للدّراسة تبعاً لذلك 70
2- الإحصاء التّحليليّ: 71
2-1- تقييم الفعاليّة العلاجيّة لكلّ من الدّوائين المستخدمين: 71
أولاً: مجموعة الأزيليك: 71
1- دراسة تغيّر عدد الزّؤانات خلال فترة المعالجة 71
2- دراسة تغيّر عدد الآفّات الالتهابيّة خلال فترة المعالجة 72
3- دراسة تغيّر درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة 73
4- توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة 74
ثانياً: مجموعة الرّيتينوئيد: 76
1 - دراسة تغيّر عدد الزّؤانات خلال فترة المعالجة 76
2 -دراسة تغيّر عدد الآفّات الالتهابيّة خلال فترة المعالجة 77
3- دراسة تغيّر درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة 78
4- توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة 79
2-2- المقارنة بين مجموعتيّ الدّراسة من حيث الفعاليّة العلاجيّة للدّواء المستخدم: 81
2-2-1- مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة 81
2-2-2- مقارنة متوسّط عدد الآفآت الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة 83
2-2-3- مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة 85
2-3- النّتائج الإحصائيّة للآثار الجانبيّة: 87
2-3-1- مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج 87
2-3-2- مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج 89
2-3-3- مقارنة تطوّر التّقشّر (التّوسّف) بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج 91
2-3-4-مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة العلاج 93
2-4- الدّراسة الإحصائيّة لنتيجة العلاج 95
2-5- الدّراسة الإحصائيّة لمعدّل النّكس 96
الفصل الثّالث: مناقشة النّتائج 97
الخاتمة 103
المراجع 104
الملاحق 116
الملخّص باللغة الإنكليزيّة 120

فهرس الجداول

الجدول رقم (1): مقياس GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM. 42
الجدول رقم (2): مقياس IGA: INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESSMENT OF ACNE 43
الجدول رقم (3) توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج. 66
الجدول رقم (4) توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس. 67
الجدول رقم (5) توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج. 68
الجدول رقم (6): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج. 69
الجدول رقم (7): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط مدّة الشّكاية والدّواء المستخدم في العلاج. 70
الجدول رقم (8): متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. 71
الجدول رقم (9): متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. 72
الجدول رقم (10): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. 73
الجدول رقم (11): توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة. 75
الجدول رقم (12): متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. 76
الجدول رقم (13): متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. 77
الجدول رقم (14): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. 78
الجدول رقم (15): توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة. 80
الجدول رقم (16): مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة. 81
الجدول رقم (17): مقارنة متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة. 83
الجدول رقم (18): مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة. 85
الجدول رقم (19): مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 87
الجدول رقم (20): مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 89
الجدول رقم (21): مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 91
الجدول رقم (22): مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 93
الجدول رقم (23): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج. 95
الجدول رقم (24): توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج. 96

فهرس الصّور

الصّورة رقم (1): زؤان مفتوح. 20
الصّورة رقم (2): زؤان مغلق. 21
الصّورة رقم (3): عدّ حطاطيّ بثريّ. 22
الصّورة رقم (4): عدّ عقيديّ شديد. 22
الصّورة رقم (5): اللطخات الالتهابيّة الّتي تساهم بالحمامى المشاهدة بالعدّ. 23
الصّورة رقم (6): فرط التّصبغ التّالي للالتهاب بعد شفاء آفّات العدّ. 23
الصّورة رقم (7): التّندّب التّالي للعدّ الشّائع. 24

الصّورة رقم (8): عدّ الوليد. حطاطات وبثرات على الجبهة والخدّين عند وليد بعمر 3 أسابيع. 25
الصّورة رقم (9): عدّ الرّضيع. (A) زؤانات مفتوحة. (B) حطاطات وبثرات. 26
الصّورة رقم (10): عدّ مكبب على الظّهر. 28
الصّورة رقم (11): عدّ خاطف. 29
الصّورة رقم (12): عدّ تسحجيّ على الجبهة. 30
الصّورة رقم (13): وذمة الوجه الصّلبة بسبب العدّ الشّائع. يوجد تورم بالنّسج الرخوة بمركز الوجه. 31
الصّورة رقم (14): التّشريح المرضيّ لآفة زؤانيّة ملتهبة. حيث يلاحظ تمزّق الجريب مع الالتهاب الثّانويّ. 39

فهرس الأشكال التّوضيحيّة

الشّكل رقم (1): الآليّة الإمراضيّة للعدّ الشّائع 14

فهرس المخطّطات البيانيّة

المخطّط البيانيّ رقم (1): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج. 66
المخطّط البيانيّ رقم (2) توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس. 67
المخطّط البيانيّ رقم (3): توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج. 68
المخطّط البيانيّ رقم (4): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج. 69
المخطّط البيانيّ رقم (5): توزع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسط مدّة الشكاية والدّواء المستخدم في العلاج. 70
المخطّط البيانيّ رقم (6): متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. 71
المخطّط البيانيّ رقم (7): متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. 72
المخطّط البيانيّ رقم (8): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. 73
المخطّط البيانيّ رقم (9): توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة. 75
المخطّط البيانيّ رقم (10): متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. 76
المخطّط البيانيّ رقم (11): متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. 77
المخطّط البيانيّ رقم (12): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. 78
المخطّط البيانيّ رقم (13): توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة. 80
المخطّط البيانيّ رقم (14): مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 81
المخطّط البيانيّ رقم (15): مقارنة متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 83
المخطّط البيانيّ رقم (16): مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة. 85
المخطّط البيانيّ رقم (17): مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 87
المخطّط البيانيّ رقم (18): مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 89
المخطّط البيانيّ رقم (19): مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 91
المخطّط البيانيّ رقم (20): مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة. 93
المخطّط البيانيّ رقم (21): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج. 95
المخطّط البيانيّ رقم (22): توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج. 96

الملخّص باللغة العربيّة

هدف البحث: مقارنة الفعاليّة العلاجيّة والآثار الجانبيّة للأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين كريم 0.05%) في علاج العدّ الشّائع درجة 1 و2 حسب مقياس Investigator's Global Assessment of acne (IGA).

طرق البحث: بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير الدّخول إلى الدّراسة 48 مريضاً من مراجعي مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة في جامعة دمشق، وتمّ فرزهم عشوائيّاً إلى مجموعتين حيث عولجت المجموعة الأولى بتطبيق الأزيليك أسيد كريم 20% مرّة يوميّاً والمجموعة الثّانية بتطبيق التّريتينوئين كريم 0.05% مرّة يوميّاً مساء. امتدّت فترة العلاج لثلاثة أشهر وتمّت متابعة المرضى خلالها بشكل شهريّ، وفي كلّ مراجعة تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤان والآفّات الالتهابيّة بالإضافة لتقييم الآثار الجانبيّة، كما تمّ تقييم النّكس بعد شهر من انتهاء العلاج. وقد انقطع التّواصل مع 3 مرضى لذا أجريت الدّراسة على بيانات 45 مريضاً.

النّتائج: أبدى الأزيليك أسيد فعاليّة في خفض متوسّط كلّ من شدّة العدّ وعدد الزّؤان وعدد الآفّات الالتهابيّة بفوارق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته. وبتقييم المرضى بنهاية فترة العلاج لم يكن هنالك فارق هامّ إحصائيّاً بين الأزيليك أسيد والتّريتينوئين بالنّسبة لعدد الزّؤانات (p=0.591) وعدد الآفّات الالتهابيّة (p=0.928) ومتوسّط شدّة العدّ(p=0.599). وبلغت نسبة المرضى الّذين انخفض مشعر شدّة العدّ لديهم إلى الدّرجة (1 أو 0) حسب مقياس IGA في مجموعة الأزيليك 78.3% مقابل 86.4% في مجموعة الرّيتينوئيد دون وجود فارق هام إحصائيّاً بينهما (P=0.699). وبالنّسبة للآثار الجانبيّة فقد كانت أكثر تواتراً بمجموعة الرّيتينوئيد. وحدث النّكس بنسبة أعلى في مجموعة الأزيليك 22.2% مقابل 15.8% في مجموعة الرّيتينوئيد دون وجود فوارق هامّة إحصائيّاً.

الاستنتاجات: يعتبر الأزيليك أسيد علاجاً فعّالاً للعدّ الشّائع الوجهيّ خفيف الدّرجة حيث حقّق تحسّناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائيّة بشكل مماثل للتّريتينوئين مع آثار جانبيّة أقلّ، لذلك يمكن استخدامه كخطّ علاجيّ أوّل بالعدّ الشّائع خفيف الشّدّة أو كعلاج صيانة بعد العلاج الجهازّي.

الكلمات المفتاحيّة: العدّ الشّائع، الأزيليك أسيد، الرّيتينوئيد الموضعيّ.

الجزء التّمهيديّ: الإطار العام للبحث

1- المقدّمة Introduction:

يعتبر العدّ الشّائع من أكثر الأمراض الجلديّة شيوعاً، وقد يصيب جميع الفئات العمريّة إلّا أنّ ذروة حدوثه بعمر المراهقة.[1] وهو اضطراب التهابيّ مزمن متعدّد الأسباب يصيب الوحدة الجريبيّة الزّهميّة، ويتطّور كنتيجة لتداخل العديد من العوامل في آليّته الإمراضيّة ومنها فرط التّقرن الجريبيّ وزيادة إنتاج الزّهم وجراثيم البروبيونيّة العديّة والالتهاب والاستجابة المناعيّة.[2]

يتظاهر العدّ بأشكال سريريّة متعدّدة، حيث يمكن أن تتنوّع الصّورة السّريريّة من عدّ زؤانيّ خفيف مع أو بدون آفّات التهابيّة متفرّقة إلى مرض جهازيّ خاطف، ويمثّل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة وبشكل أقل الصّدر والظّهر.[3] كما أنّ للعدّ الشّائع أثر نفسيّ لا يمكن تجاهله، فالأفراد المصابين بالعدّ لديهم ميل للعزلة الاجتماعيّة والقلق والاكتئاب.[4,5] ويحسّن العلاج النّاجح للعدّ هذه التّأثيرات النّفسيّة في كثير من الحالات.[6]

تقسم علاجات العدّ إلى موضعيّة وجهازيّة، وتعدّ الرّيتينوئيدات الموضعيّة ضمن علاجات الخطّ الأوّل بالعدّ خفيف الدّرجة،[7] حيث يمكن استخدامها كعلاج وحيد للعدّ الزّؤانيّ مع مركّب التهابيّ خفيف كما تفيد كعلاج صيانة لتثبيط أيّ تشكّل إضافيّ للزّؤانات المجهريّة.[8] ويعتبر التّريتينوئين من الرّيتينوئيدات الموضعيّة الّتي توصف بشكل شائع لعلاج العدّ، وهو معروف بفعاليته بالعلاج لكن ترافق استخدامه غالباً مع تخريش موضعيّ واضح بالإضافة لتطوير حطاطات وبثرات جديدة خلال الأسابيع الأولى من العلاج ممّا أدّى للتّقليل من استعماله.[9–11]

أمّا الأزيليك أسيد فهو حمض ثنائيّ الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح والمنتجات الحيوانيّة، ويستهدف العديد من العوامل المسبّبة للعدّ حيث يعدّل عمليّة التّقرّن المضطّربة في الجريبات المصابة بالعدّ، ويثبّط نمو جراثيم البروبيونيّة العدّية بالإضافة لتأثيره المضادّ للالتهاب عبر تثبيط التّعبير عن السّيتوكينات قبل الالتهابيّة وكبح الجذور الأوكسجينيّة الحرّة، ويمكن أن ينقص إنتاج الزّهم عبر تثبيط أنزيم 5-ألفا ريدوكتاز.[12] كما يعتبر الأزيليك مثبّطاً تنافسيّاً للتّيروزيناز لذلك يمكن أن ينقص فرط التّصبّغ التّاليّ للالتهاب،[13] بالإضافة لكونه آمناً بالحمل.[10]

وقد أثبتت العديد من الدّراسات العالميّة فعاليّة الأزيليك أسيد في علاج العدّ بمختلف درجاته، وبيّنت هذه الدّراسات أنّه كان جيّد التّحمّل من قبل المرضى مع آثار جانبيّة خفيفة وعابرة.[14–17]

ونظراً للسّير المزمن والنّاكس للعدّ الشّائع فمن الضّروريّ البحث عن خيار علاجيّ موضعيّ فعّال وآمن بحيث يحقّق فعاليّة بالسّيطرة على المرض ويمكن استخدامه لفترة طويلة بأدنى حد من التّأثيرات الجانبيّة ومن هنا تنبع أهميّة دراستنا بالبحث عن بدائل علاجيّة موضعيّة مناسبة وآمنة تؤمن صيانة طويلة الأمد بعد العلاج الجهازيّ وبنفس الوقت تجنّبنا مخاطر العلاجات الجهازيّة.

2- هدف البحث Objective:

مقارنة فعاليّة الأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين كريم 0.05%) في علاج العدّ الشّائع درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ، ودراسة تحمّل المريض للمعالجة من خلال تحريّ الآثار الجانبيّة.

3- السّؤال البحثيّ The Research Question:

ما هو مدى فعاليّة وأمان كريم الأزيليك أسيد 20% في علاج العدّ الشّائع خفيف الدّرجة بالمقارنة مع الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين كريم 0.05%)؟

4- الفرضيّة البحثيّة The Research Hypothesis:

فرضية العدم: يعتبر كريم الأزيليك أسيد 20% مماثلاً بالفعاليّة للرّيتينوئيد الموضعيّ في علاج العدّ الشّائع خفيف الدّرجة أي لا يوجد فروق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين بالنّسبة للفعاليّة العلاجيّة.

الفرضيّة البديلة: لا يعدّ كريم الأزيليك أسيد مماثلاً بالفعاليّة للرّيتينوئيد الموضعيّ في علاج العدّ الشّائع خفيف الدّرجة أي يوجد فروق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين بالنّسبة للفعاليّة العلاجيّة.

5- أهميّة البحث Impotance of This Research:

البحث عن الخيار العلاجيّ الموضعيّ الأفضل للعدّ الشّائع خفيف الدّرجة، بحيث يحقق فعاليّة عالية في السّيطرة على المرض بأدنى حد من التّأثيرات الجانبيّة، ويكون سهل الاستخدام وقليل التّكلفة، وفي نفس الوقت تجنّب مخاطر العلاجات الجهازيّة.

6- محدوديّات البحث Limitations of This Research:

1- صغر حجم العيّنة.

2- قصر مدّة الدّراسة.

3- دراسة الدّرجات الخفيفة فقط من العدّ.

الجزء الأوّل: أدبيّات البحث

الفصل الأوّل: العدّ الشّائع

1- الوبائيّات Epidemiology:

يشكّل العدّ الشّائع عالميّاً حوالي 0.3% من الأمراض عامّةً و16% من الأمراض الجلديّة،[18] وبلغت نسبة انتشاره العالميّة لدى جميع الأعمار 9.4%،[1] مع ذروه حدوث خلال فترة المراهقة حيث يمكن أن يشخّص لدى 80% من جميع المراهقين.[19] وقد كانت ذروة انتشاره في جميع المجموعات العرقيّة بأعمار بين 15- 20 سنة.[20–22]

أمّا بالنّسبة لمعدّل انتشار العدّ لدى البالغين فقد سجّلت دراسة أجريت في ألمانيا تطوّر العدّ لدى 64% من البالغين ممّن هم في العشرينيّات من عمرهم ولدى 43% من البالغين ممّن هم في الثّلاثينيّات من عمرهم.[23]

وفي دراسة أخرى لتقييم انتشار العدّ في الولايات المتحدّة كانت نسبة انتشار العدّ خلال فترة المراهقة أعلى لدى الذّكور، بينما كانت هذه النّسبة بعد فترة المراهقة أعلى لدى الإناث. وقد تمّ تسجيل تطوّر العدّ لدى 51% من النّساء و43% من الرّجال في العشرينيّات من عمرهم، كذلك لدى 35% من النّساء و20% من الرّجال في الثّلاثينيّات من عمرهم، بينما سجّلت الإصابة لدى 26% من النّساء و12% من الرّجال في الأربعينيّات من عمرهم، أمّا بعد عمر الخمسين فقد تمّ تسجيل تطوّر العدّ لدى 15% من النّساء و7% من الرّجال.[24]

اعتبر العدّ سابقاً مرضاً عابراً خلال فترة المراهقة، لكنّه يتظاهر حاليّاً بشكل أبكر ويستمر لفترة أطول.[19,25,26] وتمّ ربط التّطوّر المبكّر للعدّ مع البداية المبكّرة للبلوغ والّتي قد تتعلّق بالنّظام الغذائيّ والبدانة وعوامل أخرى لها علاقة بنمط الحياة.[27] كما بيّنت الدّراسات أنّ العدّ يبدأ بسن أصغر لدى الإناث بالمقارنة مع الذّكور، ويتوافق ذلك مع حدوث البلوغ بوقت أبكر لدى الإناث.[28,29]

يمكن أن يشخّص العدّ الزّوانيّ لدى بعض الأطفال قبل ظهور العلامات الأخرى الصّريحة للبلوغ،[20,21] وهذا يتوافق مع الآليّة الإمراضيّة للعدّ حيث تكون زيادة إنتاج الهرمون الكظريّ Dehydroepiandrosterone(DHEA) ببداية البلوغ هي المحفّز لإنتاج الزّهم من قبل الجريبات الشّعريّة الحسّاسة للاندروجين لدى الإناث والذّكور.[21,30]

يعتبر البلوغ المبكّر لدى الإناث عامل خطر لحدوث المتلازمة الاستقلابيّة ومتلازمة المبيض متعدّد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (PCOs) والمقاومة على الأنسولين.[31] كما يمكن أن يكون التّطوّر الباكر للعدّ الزّوانيّ لدى الإناث مؤشّراً لحدوث عدّ أكثر شدّة فيما بعد.[29]

يميل العدّ الشّائع لأن يكون أكثر شدّة لدى الذّكور بالمقارنة مع الإناث، وقد بيّنت إحدى الدّراسات أن العدّ الكيسيّ العقيديّ كان أكثر شيوعاً لدى الذّكور البيض بالمقارنة مع الذّكور السّود.[32,33] وتبيّن أيضاً أنّ العدّ يكون أكثر شدّة عند ذوي النّمط الصّبغيّ XYY .[34]

وجدت العديد من الدّراسات أنّ تنوّع أشكال العدّ كان بسبب عوامل وراثيّة في 81% من الحالات، وعوامل بيئيّة في 19% من الحالات.[35]

وقد تمّ تسجيل وجود قصّة عائليّة لدى 62.9 –78% من مرضى العدّ الشّائع، ويميل العدّ لدى هؤلاء المرضى لإصابة الجذع والتّندّب بالإضافة لإصابة الذّكور بنسبة أعلى.[36,37]

2- العوامل المؤهّبة Predisposing factors:

2-1- العوامل الوراثيّة Genetic factors:

تعتبر القصّة العائليّة عامل خطر للإصابة بالعدّ، حيث بيّنت الدّراسات أنّ خطر الإصابة لدى أقارب الدّرجة الأولى للمريض المصاب بالعدّ أعلى بحوالي أربع إلى خمس مرّات بالمقارنة مع الأشخاص غير المصابين،[38,39] كما تبيّن أنّ معدّل التّوافق بين التّوائم المتماثلة كان عالياً جدّاً من حيث امتداد العدّ وشدّته ومعدّل إفراز الزّهم. [8,40]

يعتبر عدد وحجم وفعاليّة الغدد الزّهميّة أمر موروث، وترتبط عدّة مورثات بالعدّ منها المرمّزة لسبيل عامل النّمو الورميّ بيتا، والوسائط الالتهابيّة الأخرى، ومنظّمات استقلاب الاندروجين.[8,32,41,42]

يحدث العدّ بوقت أبكر لدى المرضى الّذين لديهم قصّة عائليّة إيجابيّة، وبيّنت العديد من الدّراسات وجود ترافق بين العدّ المتوسط والشّديد وبين القصّة العائليّة.[8,43]

2-2- العوامل البيئيّة ونمط الحياة Environmental factors and Lifestyle:

2-2-1- النّظام الغذائيّ Diet:

يوجد جدل حول دور النّظام الغذائيّ في تطوّر العدّ.[8,44] وقد بيّنت العديد من الّدراسات أنّ تناول الحليب يترافق مع زيادة انتشار وشدّة العدّ،[32,39,45,46] ولوحظ تفاقم العدّ باستخدام المتمّمات الغذائيّة البروتينيّة لكمال الأجسام، كذلك وثّقت دراسات مستقبليّة وجود علاقة بين الحمية عالية السّكر وتطوّر العدّ.[44,47]

بينما تبيّن أنّ تناول السّمك يمكن أن يقلّل خطر الإصابة بالعدّ وشدّته، كما هو الحال بالنّسبة للنّظام الغذائيّ الغنيّ بالخضار والفواكه. ويمكن أن تعزى هذه التّأثيرات الوقائيّة إلى الحموض الدّسمة omega-3 الموجودة بالسّمك والمحتوى العالي من الألياف بالخضار والفواكه، حيث تبيّن أنّها تنقص مستويات عامل النّمو الشّبيه بالأنسولين Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF1) وبالتّالي تخفض خطورة حدوث العدّ.[44,48,49]

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

تقترح الدّراسات أنّ ارتفاع مشعر كتلة الجسم في مرحلة المراهقة يزيد خطر الإصابة بالعدّ وشدّته.[50] وقد لاحظت معظم الدّراسات زيادة انتشار العدّ لدى الأشخاص البدينين، حيث يكون لديهم ارتفاع بمستويات سكر الدّم وزيادة بمستويات الاندروجين ممّا يحفّز إنتاج الزّهم وبالتّالي تشكّل العدّ.[51]

2-2-3- التّدخين Smoking:

توجد أدلّة متباينة حول تأثير التّدخين على انتشار العدّ، حيث لم يكن له أي تأثير أو تأثير ضئيل على ظهور العدّ أو شدّته عند المراهقين وصغار البالغين، بينما يمكن أن يؤهّب لحدوث عدّ زؤانيّ لدى النّساء البالغات المدخّنات باستمرار.[3,48,52]

قد يكون للتّدخين دوراً بالوقاية من ظهور العدّ الالتهابيّ وربما يعود ذلك إلى تأثير النّيكوتين.[53]

2-2-4- الدّورة الطّمثيّة Menstrual cycle:

لوحظ تفاقم العدّ لدى حوالي 70% من النّساء قبل الدّورة الطّمثيّة بيومين إلى سبعة أيام، وتلعب التّبدلات الهرمونيّة دوراً مهمّاً في ذلك حيث تبيّن أنّ اشتداد العدّ يحدث عندما ينخفض إنتاج الاستروجين عن الطّبيعي ممّا يؤدّي إلى زيادة بمستويات الاندروجين.[54,55]

2-2-5- الحمل والإرضاع Pregnancy and Lactation:

غالباً ما يتحسّن العدّ الشّائع في بداية الحمل ولكنّه يسوء في الثّلث الثّالث من الحمل بسبب زيادة مستويات الاندروجين.[56] ويساهم ارتفاع مستويات هرمون البرولاكتين خلال فترة الإرضاع في زيادة الإفراز الزّهميّ وتفاقم العدّ الشّائع بعد الولادة.[57,58]

2-2-6- الشّدّة النّفسيّة Stress:

أظهرت العديد من الدّراسات تفاقم العدّ بوجود شدّة نفسيّة، حيث أنّها تحفّز إفراز الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر Corticotropin Releasing Hormone (CRH) وارتفاع مستويات الكورتيزول والاندروجين ممّا يحرّض زيادة الإفراز الزّهميّ وبالتّالي اشتداد العدّ. ويقترح أنّ الشّدة النّفسيّة تحثّ على إفراز ببتيدات عصبيّة تنشّط العمليات الالتهابيّة بالجلد.[59–61]

2-2-7- الأشعّة فوق البنفسجيّة Ultra Violet Radiation:

لاحظت العديد من الأبحاث تفاقم العدّ خلال أشهر الشّتاء بينما أبدى تحسّناً بأشهر الصّيف في أغلب الحالات، حيث يعتقد أن أشعّة الشّمس تساهم بتحسّن العدّ ويعود ذلك إلى التّأثيرات القاتلة للجراثيم للأشعّة فوق البنفسجيّة.[62,63]

2-2-8- عوامل أخرى:

- تساهم بعض مواد التّجميل ومنتجات العناية بالشّعر في تفاقم العدّ.[64]
- إنّ الانسداد الميكانيكيّ النّاجم عن عصائب الرّأس ورفادات الكتف وحقائب الظّهر يساهم أيضاً في تفاقم العدّ الشّائع.[65]
- يمكن لبعض الأدوية أن تحرّض العدّ مثل: السّتيروئيدات، الليثيوم، مضادات الاختلاج، اليود.[66]

- لوحظ أنّ انخفاض وزن الولادة يرتبط بالعدّ المترافق مع المقاومة على الأنسولين والمظاهر الأخرى لمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات.[67]
- تساهم الرّطوبة ودرجات الحرارة العاليّة في تفاقم العدّ.[3,68]

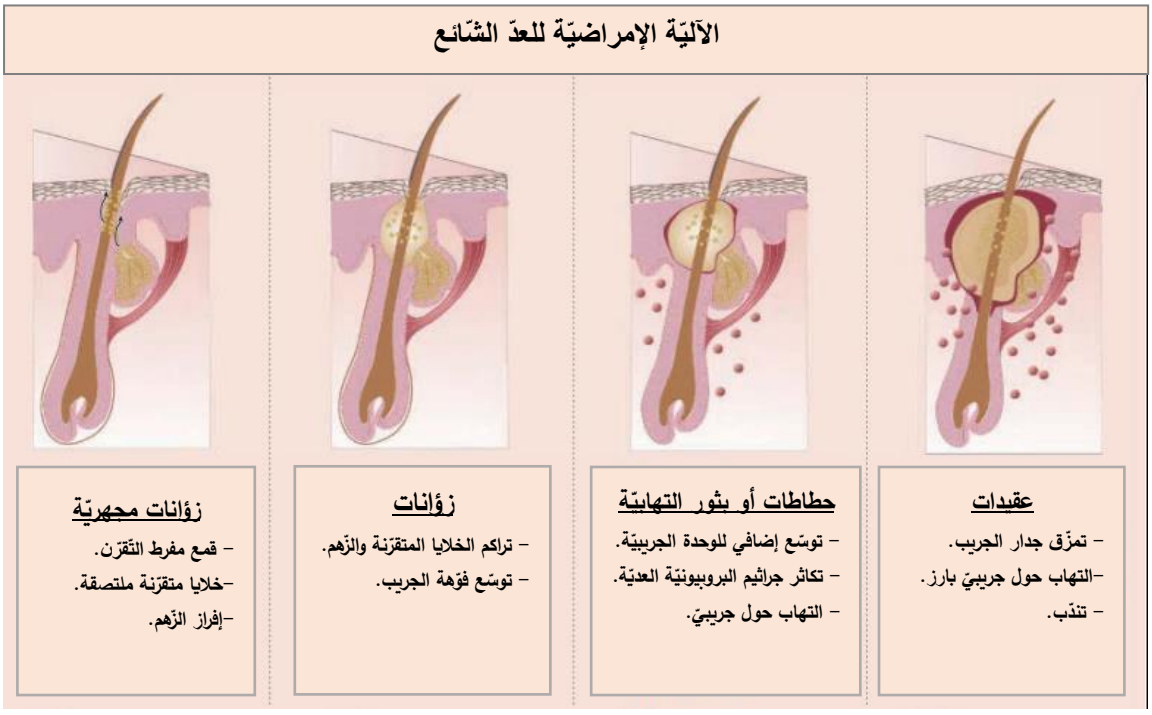
3- الآليّة الإمراضيّة Pathogenesis:

إنّ العدّ الشّائع مرض التهابيّ متعدّد الأسباب يصيب الوحدة الجريبيّة الزّهميّة، وينتج عن تداخل العديد من العوامل بإمراضيته.[69]

وقد تمّ تحديد أربع عناصر أساسيّة بالآلية الإمراضيّة للعدّ وهي: [42]

(1) فرط التّقرن الجريبيّ.
(2) زيادة إنتاج الزّهم.
(3) دور جراثيم البروبيونيّة العدّيّة.
(4) الالتهاب.

وتكون هذه العناصر مرتبطة مع بعضها وتخضع لتأثير هرمونيّ ومناعيّ.[70]



الشّكل رقم (1): الآليّة الإمراضيّة للعدّ الشّائع.[70]

3-1- فرط التّقرن الجريبيّ Follicular Hyperkeratinization:

ينتج عن فرط التّقرن الجريبيّ تشكّل الزّؤانات المجهريّة الّتي تعدّ طليعة الآفات العديّة الواضحة سريريّاً.[8]

تبدأ التّبدلات الأوليّة لتشكّل الزّؤانات المجهريّة على مستوى القسم العلويّ من الجريب الشّعريّ (وتحديداً القسم السّفليّ من القمع)، حيث يحدث فرط تكاثر للخلايا الكيراتينيّة وزيادة بالتصاقها ممّا يؤدي إلى انسداد فوهة الجريب وبالتّالي تراكم الكيراتين والزّهم والجراثيم والّذي يسبّب بدوره توسّع للقسم العلويّ من الجريب وتشكّل الزّؤانات المجهريّة.[8,70]

لم يحدّد بالضّبط العامل المحرّض البدئيّ لتشكّل الزّؤانات، لكن تمّ اقتراح العديد من العوامل المساهمة بحدوث فرط تقرّن جريبيّ والّتي تتضمن النّقص الموضعيّ لحمض اللينوليك Linoleic Acid وزيادة فعاليّة Interleukin-1 (IL1) بالإضافة لتأثير الاندروجين وجراثيم البروبيونيّة العديّة.[71]

يعتبر حمض اللينوليك من الحموض الدّسمة الأساسيّة الموجودة بالجلد وهو يعمل على تنظيم تكاثر الخلايا الكيراتينيّة الجريبيّة، لكنّ المستويات المنخفضة منه تحثّ على حدوث فرط تكاثر للخلايا الكيراتينيّة الجريبيّة وإنتاج السّيتوكينات قبل الالتهابيّة ولذلك يعتبر ذو صلة وثيقة بالإمراضيّة. حيث تبيّن أنّ الأفراد المصابين بالعدّ لديهم مستويات منخفضة من حمض اللينوليك بالمقارنة مع الأشخاص الطّبيعيين، وتتعدّل هذه المستويات بعد العلاج النّاجح بالإيزوتريتينوئين أو بمضادات الاندروجين.[72]

تبيّن أيضاً أنّ للسّيتوكينات المفرزة من قبل الخلايا الكيراتينيّة دوراً مهماً في تشكّل الزّؤانات المجهريّة،[73] حيث تزيد فعاليّة IL1a حول الجريبات غير المصابة لدى مرضى العدّ وتحفّز فرط تكاثر الخلايا الكيراتينيّة الجريبيّة، وبالتّالي هذا يدعم فكرة أنّ الأحداث الالتهابيّة تسبق حدوث فرط التّقرن الجريبيّ وأنّها من الأسباب المحتملة لحدوثه.[74]

يحثّ IL1a المفرز من قبل الخلايا الكيراتينيّة أورمات الليف لإفراز عامل نمو الخلية الليفيّة FGF7 الّذي ينبّه تكاثر الخلايا الكيراتينيّة المتواسط بمستقبل FGFR2b.[75] بينما تثبّط مناهضات مستقبل IL1 تشكّل الزّؤانات المجهريّة.[76]

كما أنّ للاندروجينات دوراً مهمّاً في تشكّل الزّؤانات، حيث تزايدت الأدلّة مؤخراً على وجود علاقة بين أعداد الزّؤانات ومستويات dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) بالعدّ الباكر لدى الأشخاص قبل سن البلوغ.[73] وأظهرت الدّراسات زيادة فعاليّة أنزيم 5-a-reductase بالخلايا الكيراتينيّة بالقسم العلويّ من الجريب بالمقارنة مع الخلايا الكيراتينيّة البشرويّة وهذا يدعم فرضيّة أن زيادة الإنتاج الجريبيّ لهرمون dihydrotestosterone(DHT) يساهم بفرط التّقرن المشاهد بهذه المنطقة من الجريب، إضافة لذلك فإنّ مضادات الاندروجين تفيد بإنقاص الزّؤانات.[77]

3-2- التّأثير الهرمونيّ على إنتاج الزّهم وتركيبه
:Hormonal Influences on Sebum Production and Composition

يعتبر فرط الإفراز الزّهميّ واحداً من العوامل الأساسيّة في إمراضيّة العدّ.[78]

يتكوّن الزّهم بشكل أساسيّ من شحوم ثلاثيّة بالإضافة إلى سكوالين واسترات شمعيّة وكولسترول حر واسترات الكولسترول وحموض دسمة حرّة.[79]

يتشابه التّركيب الإجماليّ للزّهم عند الأشخاص الطّبيعين والمصابين بالعدّ، ولكن الأشخاص المصابين بالعدّ لديهم معدّل إفراز أعلى للزّهم مع ميله لاحتواء مستويات أعلى من الحموض الدّسمة غير المشبعة مثل السّكوالين Squalene ومستويات أقل من حمض اللينوليك linoleic acid. كما تبيّن أنّ معدّل إفراز الزّهم لدى مرضى العدّ يتناسب مع شدّة المظاهر السّريريّة.[80,81]

تلعب الشّحوم الثّلاثيّة الموجودة بالزّهم دوراً هامّاً بآليّة العدّ، حيث تتفكّك إلى حموض دسمة حرّة بواسطة جراثيم البروبيونيّة العدّيّة الموجودة بالوحدة الجريبيّة الزّهميّة. وتحرّض هذه الحموض الدّسمة الحرّة بدورها تجمّع واستعمار جراثيم البروبيونيّة العديّة وحدوث الالتهاب.[58]

يتمّ التّحكم بفعاليّة الغدد الزّهميّة بشكل أساسيّ بواسطة الاندروجينات، والّتي تحثّ على تكاثر وتمايز الخليّة الزّهميّة بالإضافة إلى تحفيز إفراز الزّهم.[82] وبيّنت إحدى الدّراسات أنّ مستويات اندروجين المصل كانت أعلى لدى المصابين بالعدّ بالمقارنة مع الأشخاص الطّبيعيين رغم أنّها كانت ضمن المعدّل الطّبيعي لدى المجموعتين.[83]

تنتج معظم الاندروجينات الجوّالة بالدّوران من الأقناد وغدّة الكظر، كما يتم إنتاجها محليّاً بالوحدة الجريبيّة الزّهميّة ضمن الغدّة الزّهميّة انطلاقاً من الهرمون الكظريّ DHEAS عبر تأثير أنزيمات استقلاب الاندروجين مثل أنزيم 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) وأنزيم 17β-HSD بالإضافة لأنزيم 5-a-reductase .[84]

تنظّم الاندروجينات عمل الغدد الزّهميّة عبر الارتباط مع مستقبلات الاندروجين النّوويّة، وتكون هذه المستقبلات حسّاسة للتّستوسترون وDHT. ويملك DHT إلفة أكبر بخمس إلى عشر مرات من التّستوسترون تجاه مستقبلات الاندروجين ولذلك فهو الاندروجين الرّئيسيّ في عمليّة إنتاج الزّهم.[85]

يبدأ تأثير الاندروجين على الغدّة الزّهميّة أثناء فترة الوليد، فمنذ الولادة وحتى عمر 6-12 شهر يكون لدى الرّضع الذّكور مستوى عالٍ من الهرمون الملوتن LH والّذي يحرّض الخصية على إنتاج التّستوسترون. كما يظهر الرّضع الذّكور والإناث مستويات مرتفعة من DHEA و DHEAS بشكل تالٍ لوجود منطقة جنينيّة ضخمة منتجة للاندروجين في غدّة الكظر والّتي تتراجع خلال السّنة الأولى من الحياة.[8]

يتناقص الإنتاج الخصيويّ والكظريّ للاندروجين بعد السّنة الأولى من الحياة ويبقى بمستوياته الدّنيا حتى حدوث البلوغ الكظريّ adrenarche والّذي يكون بشكل نموذجيّ بعمر 7-8 سنوات. ومع بداية حدوث البلوغ الكظريّ adrenarche تبدأ مستويات DHEAS الجوّالة بالدّوران بالارتفاع بسبب إنتاجه من الغدّة الكظريّة، ويشكّل هذا

الهرمون طليعة لاصطناع اندروجينات أكثر قوّة ضمن الغدّة الزّهميّة، ويترافق ارتفاع مستوياته بالمصل مع زيادة إنتاج الزّهم والتّطور البدئيّ للعدّ الزّوانيّ.[86]

إنّ دور الاستروجين في تعديل إنتاج الزّهم غير محدّد ، وتتضمن الآليات الّتي يعمل بها الاستروجين:[87]

(1) معاكسة عمل الاندروجين ضمن الغدّة الزّهمية بشكل مباشر، (2) تثبيط إنتاج الاندروجينات من قبل الأقناد عبر آليّة التّلقيم الرّاجع السّلبيّ بسبب تثبيط إفراز موجّهات الغدد التّناسليّة من قبل النّخامى، (3) تنظيم الجينات الكابحة لنمو الغدّة الزّهميّة أو إنتاج الليبيدات.

وقد بيّنت إحدى الدّراسات أنّ مستويات الاستروجين بالمصل لدى مرضى العدّ كانت منخفضة بالمقارنة مع الأشخاص الطّبيعيين. كما يمكن أن يتفاقم العدّ عندما ينخفض مستوى الاستروجين لدى المرأة كما يحدث قبل بداية الدّورة الشّهريّة.[84]

وتبيّن أنّ إعطاء الاستروجين جهازيّاً بكمية كافيّة ينقص إنتاج الزّهم.[88] ويستجيب العدّ عادة للعلاج بجرعات منخفضة من مانعات الحمل الفمويّة الحاوية على 20–50 مكغ من الايتينيل استراديول أو الشّكل المؤستر منه لأن كبح الإباضة بحد ذاته يثبّط إنتاج الاندروجين المبيضيّ.[8]

أمّا بالنّسبة لتأثير البروجسترون على الغدد الزّهمية فهو محط جدل، لكن تبيّن أنّ مستويات البروجسترون بالمصل لدى مرضى العدّ أعلى بالمقارنة مع الأشخاص الطّبيعيين. كما أنّ إعطاء البروجسترون جهازيّاً يمكن أن يسبّب العدّ وعندما أعطي لنساء كبار بالسّن أدّى لزيادة إفراز الزّهم لديهم.[84]

كما يلعب الهرمون المفرز لموجّهة قشر الكظر (CRH) دوراً في إفراز الزّهم حيث أنّ له مستقبلات على عدد كبير من الخلايا بما فيها الخلايا الزّهميّة، ويزداد استجابة للتّوتر.[60]

وقد تبيّن أيضاً وجود علاقة بين مستويات العامل الشّبيه بالأنسولين IGF1 بالمصل وإفراز الزّهم، حيث يقوم بتحفيز أنزيم 5–a–reductase واصطناع الاندروجين من الكظر والأقناد بالإضافة إلى أنّه يحفّز تكاثر الخلايا الزّهميّة وإفراز الزّهم.[84]

ترتفع مستويات IGF1 خلال فترة البلوغ نتيجة زيادة إفراز هرمون النّمو،[89] ولوحظ أنّ أعلى معدّل حدوث للعدّ يحدث عندما تصل مستويات IGF1 بالمصل للذّروة، كما بيّنت إحدى الدّراسات أنّ النّساء البالغات المصابات بالعدّ كان لديهم مستويات عالية من IGF1 بالمقارنة مع الأشخاص الطّبيعيين.[90]

وبالنّسبة لهرمون الأنسولين فهو يزيد أيضاً إنتاج الزّهم من الغدد الزّهميّة، حيث يحثّ على إفراز IGF1 الكبديّ ويضخّم كلا الهرمونين التّأثير التّحفيزيّ لهرمون النّمو GH على الخلايا الزّهميّة،[89] كما تزيد المقاومة على الأنسولين مشعر الاندروجين الحرّ وذلك بسبب نقصان مستويات الغلوبيولين الرابط للهرمونات الجنسيّة. ويدعم دور الأنسولين في تطور العدّ الانتشار العاليّ للعدّ لدى النّساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات الّتي تترافق مع المقاومة على الأنسولين وفرط الاندروجين.[84]

كما حدّدت الأبحاث الجزيئيّة الحديثة ثلاثة مستقبلات على الغدّة الزّهميّة تتفعّل بواسطة مواد من القوت اليوميّ وتساعد بتنظيم عملية إنتاج الزّهم،[91] وتشمل:

1. مستقبل عامل النّمو الشّبيه بالأنسولين IGF1 والّذي يحرّض بواسطة السّكر.[92]
2. مستقبلات تفعيل تكاثر الجسيم البيروكسي (PPARα, β and γ) والّتي تحرّض بواسطة الحموض الدّسمة الحرّة والكوليسترول.[93]
3. مستقبل الليبتين leptin والّذي يحرّض بالدّسم. حيث يفرز الليبتين من الخلايا الشّحميّة وهو مسؤول عن تصنيع القطيرات الشّحميّة ضمن الخلية الزّهميّة، وتبيّن حديثاً أنّه يحرّض إفراز الأنزيمات والسّيتوكينات قبل الالتهابيّة IL-6, IL-8.[94]

3-3- جراثيم البروبيونيّة العدّيّة والاستجابة المناعيّة

:Propionibacterium acnes and The Immune Response

تعتبر جراثيم البروبيونيّة العدّيّة من العناصر الأساسيّة بإمراضيّة العدّ، وهي عصيّات إيجابيّة الغرام لاهوائيّة أو أليفة للوسط قليل الهواء، كما تعدّ الجرثوم المسيطر بمناطق الجلد الزّهميّ لدى الإنسان وتتوضّع عميقاً ضمن الوحدة الجريبيّة الزّهميّة، بالإضافة إلى أنّها تنتج البورفيرينات وخاصّة الكوبروبورفيرين من النّمط الثّالث والّذي يتألّق بمصباح وود.[8]

بيّنت الدّراسات زيادة عدد جراثيم البروبيونيّة العدّيّة على جلد الوجه لدى المرضى المصابين بالعدّ بالمقارنة مع الأشخاص الطّبيعيين، ولكن لا توجد علاقة بين كثافة هذه الجراثيم وشدّة العدّ سريريّاً.[95,96]

وقد لوحظ أنّ أنماط ريبيّة معيّنة من البروبيونيّة العدّيّة (النّمط 4 و5) تتواجد بشكل أكثر تواتراً عند المرضى المصابين بالعدّ، ممّا يقترح أنّ هذه السّلالات إمّا أن تكون أكثر قدرة على إحداث العدّ أو أنّها متكيّفة بشكل أفضل للعيش في بيئة العدّ.[97]

تلعب البروبيونيّة العدّيّة دوراً هامّاً بالآليّة الإمراضيّة للعدّ الشّائع عبر تحريض استجابة التهابيّة لدى المضيفّ بآليّات متنوّعة، حيث يحوي جدارها الخلويّ على مستضد من الكربوهيدرات يحرّض تشكّل الأضداد والّتي تعزّز بدورها الاستجابة الالتهابيّة عن طريق تفعيل المتمّمة، كما يمكن أن تحفّز البروبيونيّة العدّيّة الالتهاب عبر تحريض ردّ فعل مفرط الحساسيّة من النّمط المتأخّر، بالإضافة لكونها تنتج بروتينات خارج خلويّة مثل الليباز والبروتياز والهيالورنيداز وعوامل جذب كيماويّة وأنزيمات ممّا يساهم في تمزّق الزّؤان وتحريض الخلايا الالتهابيّة والخلايا الكيراتينيّة لإنتاج الوسائط قبل الالتهابيّة و الجذور الأوكسجينيّة الحرّة.[8,95,98]

كما أنّ للتّفاعلات بين جراثيم البروبيونيّة العدّيّة وجهاز المناعة الفطريّة بالجلد دوراً هامّاً بإمراضيّة العدّ، ويتمّ ذلك عبر Toll Like Receptor (TLRs) والّتي تمثّل مستقبلات عابرة للغشاء تتواسط التّعرف على العوامل الممرضة من قبل الخلايا المناعيّة والخلايا الكيراتينيّة. ويعدّ النّمط الثّاني من هذه المستقبلات TLR2 أهمّ نمط بإمراضيّة العدّ حيث يتعرّف على الليبوبروتين والببتيدوغليكان بالإضافة إلى CAMP factor 1 المنتج من قبل السّلالات

الالتهابيّة لجراثيم البروبيونيّة العدّيّة، وقد وجدت TLR2 على سطح البالعات الكبيرة المحيطة بالجريبات كما تبيّن أنّ البروبيونيّة العدّية تزيد التّعبير عن TLR2 وTLR4 على سطح الخلايا الكيراتينيّة.[3,99,100]

تقوم جراثيم البروبيونيّة العدّيّة بتفعيل TLR2 على سطح الوحيدات والعدلات ممّا يؤدّي إلى إطلاق الوسائط ماقبل الالتهابيّة مثل IL-1a، IL8، IL-12، TNFa. ويؤدّي IL-8 بدوره إلى جذب العدلات وإطلاق أنزيمات الجسيمات الحالّة وبالتّالي تحطّم الظّهارة الجريبيّة، بينما يحرّض IL-12 استجابة TH1.[8,101,102]

وقد بيّنت الدّراسات الحديثة أنّ البروبيونيّة العدّيّة تحرّض استجابة TH17 في الآفات العدّيّة، ممّا يقترح أهداف علاجيّة جديدة تستهدف سبيل TH17.[103]

تملك الحموض الدّسمة الحرّة الموجودة بالزّهم خصائص مضادّة للجراثيم بشكل مباشر، بالإضافة إلى أنّها تحفّز التّعبير عن الببتيدات المضادّة للجراثيم مثل human B-defensin (hBD)-2 بالخلايا الزّهميّة ممّا يساهم بتعزيز القدرة الدّفاعيّة المناعيّة الفطريّة ضد جراثيم البروبيونيّة العدّيّة.[104]

3-4- الالتهاب في العدّ Infammation in Acne:

بيّنت الدّراسات أنّ الالتهاب يحدث بمرحلة باكرة من تشكّل العدّ، حيث لوحظ زيادة عدد الخلايا التائيّة +CD4 وارتفاع مستويات IL-1 بالمناطق حول الجريبيّة قبل عملية فرط التّقرن الجريبيّ.[74]
ينجم عن تمزّق الجريب المصاب بالعدّ طرح الكيراتين والزّهم وجراثيم البروبيونيّة العدّيّة والحطام الخلويّ إلى الأدمة المحيطة مما يؤدّي إلى زيادة الالتهاب بشكل هامّ.[8]

يساعد نمط الاستجابة الالتهابيّة بتحديد نوع الآفة السّريريّة المشاهد. فعندما تسيّطر العدلات (نموذجيّاً بالآفات الباكرة) يحدث التّقيّح وتتشكّل البثرات، حيث تحرّض العدلات الاستجابة الالتهابيّة عبر إطلاق أنزيمات الجسيمات الحالّة وتحرير الجذور الأوكسجينيّة الحرّة. بينما يؤدّي تدّفق اللمفاويات (بشكل رئيسيّ الخلايا التّائيّة المساعدة) والخلايا العرطلة نمط جسم أجنبيّ والعدلات إلى تشكّل حطاطات التهابيّة وعقيدات وكيسات.[8,105,106]

كذلك يلعب نمط الاستجابة الالتهابيّة دوراً في تطوّر التّندّب، حيث أنّ الالتهاب المبّكر غير النّوعيّ يؤدّي إلى تندّب أقل من ذلك الّذي ينتج عن الاستجابة الالتهابيّة النّوعيّة المتأخرّة.[107]

4- التّظاهرات السّريريّة Clinical Manifestation:

يبدأ تطوّر آفّات العدّ بشكل تدريجيّ حول سن البلوغ لدى معظم المرضى، ولذلك يجب أخذ قصّة مفصّلة من المرضى الذّين يصفون بداية مفاجئة للعدّ للكشف عن المسببات الأساسيّة مثل الأدوية أو وجود ورم مفرز للاندروجين.[70]

يتوزّع العدّ بشكل نموذجيّ بمناطق الغدد الزّهميّة جيّدة التّطور حيث يصيب بشكل رئيسيّ الوجه وبدرجة أقل الظّهر والصّدر والكتفين. كما يتميّز العدّ بوجود أشكال سريريّة متعدّدة وقد تمّ تقسيم الآفات العديّة اعتماداً على المظهر السّريريّ إلى آفات التهابيّة أو غير التهابيّة.[108]

تعتبر الآفات غير الالتهابيّة أبكر الآفات العدّيّة وتتضمن الزّؤانات المفتوحة الّتي تعرف بالرّؤوس السّوداء والزّؤانات المغلقة الّتي تعرف بالرّؤوس البيضاء. حيث تظهر الزّؤانات المفتوحة كآفات مسطّحة أو مرتفعة قليلاً ذات فوهة جريبيّة متوسّعة مليئة بلب أسود من اللبيد والكيراتين كما توضّح الصّورة رقم (1)، ويعود سبب هذا اللون الدّاكن إلى ترسّب الميلانين وأكسدة الدّسم، وهي تتوضّع غالباً بمركز الوجه ويشير الظّهور الباكر لها إلى إنذار سيّء. بينما تظهر الزّؤانات المغلقة على شكل حطاطات صغيرة بقطر 1 ملم تقريباً وتكون مرتفعة قليلاً بلون كريميّ إلى أبيض وليس لها فوهة ظاهرة سريريّاً كما توضّح الصّورة رقم (2)، وقد يساعد تمطيط الجلد مع الإضاءة الجيّدة برؤية هذه الآفات.[8]



الصّورة رقم (1): زؤان مفتوح.[70]



الصّورة رقم (2): زؤان مغلق.[70]

تتنوّع الآفات الالتهابيّة من حطاطات حماميّة صغيرة إلى بثرات وعقيدات كبيرة ومتموّجة تبعاً لامتداد وتوضّع الارتشاح الالتهابيّ بالأدمة.[70]

يتراوح قطر الحطاطات الحماميّة بشكل نموذجيّ بين 1–5 ملم، وتميل البثرات لأن تكون متساوية بالحجم وهي تحوي مادة قيحيّة بيضاء كما توضّح الصّورة رقم (3). تتشكل العقيدات مع تقدّم شدّة الآفات وتصبح ضخمة وجاسئة وممضّة بشكل ملحوظ كما تبيّن الصّورة رقم (4)، بينما تكون الكيسات العدّيّة الكاذبة أعمق ومليئة بمزيج من القيح مع سائل مصليّ دمويّ، وتلتحم هذه الآفات غالباً بالحالات الشّديدة من العدّ العقيديّ الكيسيّ لتشكّل لويحات ملتهبة ضخمة والّتي يمكن أن تحوي مسارات لجيوب نازّة.[8]

وقد أظهرت إحدى الدّراسات أنّ غالبيّة الآفات الالتهابيّة تنشأ بالأصل من الزّؤانات، ولكن يمكن أن يظهر عدد هام منها على جلد سليم غير مصاب بنسبة 28%.[109]

تعتبر الحكّة عرض نادر للعدّ وربما ترتبط بإفراز مركبّات شبيهة بالهستامين من جراثيم البروبيونيّة العدّيّة.[3]



الصّورة رقم (3): عدّ حطاطيّ بثريّ.[8]



الصّورة رقم (4): عدّ عقيديّ شديد.[8]

تمثّل اللطخات الالتهابيّة الآفات المتراجعة وتساهم بالمظهر الالتهابيّ العام المشاهد بالعدّ كما تبيّن الصّورة رقم (5). ويشاهد فرط التّصبغ التّالي للالتهاب بشكل أشيع لدى المرضى ذوي النّمط الدّاكن كما توضّح الصّورة رقم (6).[3] وغالباً ما تستمر الحمامى وفرط التّصبغ التّالي بعد شفاء الآفات الالتهابيّة وتكون مزعجة للمريض من النّاحية الجماليّة، وعلى الرّغم من أنّ التّبدلات التّصبغيّة تتراجع عادة خلال عدّة أشهر في حال السّيطرة على العدّ إلّا أنّها يمكن أن تكون دائمة في بعض الأحيان.[3,8]



الصّورة رقم (5): اللطخات الالتهابيّة الّتي تساهم بالحمامى المشاهدة بالعدّ.[3]



الصّورة رقم (6): فرط التّصبغ التّالي للالتهاب بعد شفاء آفات العدّ.[8]

يشاهد التّندّب بشكل شائع كنتيجة للعدّ كما تبيّن الصّورة رقم (7)،[3] ويعدّ العلاج الباكر للعدّ ضروريّاً للوقاية من التّشوهات الدّائمة النّاجمة عن التّندّب.[8]



الصّورة رقم (7): التّندّب التّالي للعدّ الشّائع.[8]

يمكن أن تكون ندبات العدّ ضموريّة أو ضخاميّة.[110] وقد تمّ تصنيف النّدبات الضّموريّة بالاعتماد على الحجم والشّكل إلى ثلاثة أنماط أساسيّة:[111]

- Ice pick: هي ندبات ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد، ويبلغ قياس قطرها عادة أقل من 2 ملم.
- Boxcar: هي ندبات عريضة ذات حواف محدّدة جيّداً ولها نفس العرض في العمق والسّطح، ويقيس قطرها غالباً بين 1.5–4 ملم.
- Rolling: هي ندبات قليلة العمق وعريضة ويكون قياس قطرها غالباً أكبر من 4–5 ملم، كما تأخذ مظهراً متموّجاً.

ويعتبر انحلال النّسيج المرن حول الجريبيّ Perifollicular elastolysis والّذي يعرف أيضاً بندبات العدّ الحطاطيّة نوعاً آخر من النّدبات المشاهدة بشكل تالي للعدّ، ويتظاهر نموذجيّاً على شكل حطاطات ضامرة طريّة لاعرضيّة بلون الجلد أو بلون أبيض مصفّر ويصيب عادة الجذع و الجزء الدّاني من الذّراعين، كما يبدي نسيجيّاً درجات مختلفة من نقص الايلاستين حول الجريب الشّعريّ.[112]

كذلك يمكن أن تتشكّل جدرات بالإضافة للنّدبات الضّخامية، حيث تمتدّ الجدرات خارج نطاق منطقة الالتهاب الأصليّة وتكون أشيع على الجذع بينما تكون النّدبات الضّخاميّة محدودة بمنطقة الالتهاب.[3]

5- أنواع العدّ Acne Variants:

5-1- عدّ الوليد Neonatal Acne:

ويعرف بالبثار الرّأسيّ عند الوليد neonatal cephalic pustulosis.

يحدث عند أكثر من 20% من الولدان الأصحّاء، وعادة ما يظهر بعمر أسبوعين تقريباً ويتراجع بشكل عفويّ خلال الأشهر الثّلاثة الأولى من الحياة. حيث يتظاهر على شكل حطاطات وبثرات صغيرة دون تشكّل الزّؤانات، ويصيب بشكل رئيسيّ الخدّين والجبهة والأجفان والذّقن كما يمكن أن يصيب العنق وأعلى الجذع كما تظهر الصّورة رقم (8). [8]

وقد اقترح أنّ الملاسيزية (furfura, sympodialis) تلعب دوراً بالآليّة الإمراضيّة ويدعم ذلك الاستجابة السّريريّة للمعالجة بالإيميدازولات الموضعيّة (كريم كيتوكونازول 2%)، كما يعتقد أنّ زيادة إفراز الزّهم تساهم بالإمراضيّة أيضاً.[8,113]



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

5-2- عدّ الرّضيع Infantile Acne:

يتظاهر نموذجيّاً بشكل بدئيّ بعمر 2-12 شهر،[114] وتسيطر فيه الزّؤانات ويبيّن ذلك الصّورة رقم (9)، كما تظهر أحياناً عقيدات عميقة قيحيّة ويمكن أن تتطوّر ندوب نقطيّة عند حوالي نصف المرضى.[8,115]

يعود سبب حدوثه إلى ارتفاع مستويات الاندروجين بهذه المرحلة من التّطوّر، وذلك نتيجة ارتفاع الهرمون الملوتن LH والّذي يحرّض إنتاج التّستوستيرون الخصيويّ لدى الرضّع الذّكور خلال أول 6-12 شهر من الحياة بالإضافة لارتفاع DHEA الكظريّ لدى الرّضع من الجنسين، ثمّ تنخفض مستويات الاندروجين بعد السّنة إلى حين حدوث البلوغ الكظريّ adrenarche. وينصح بتقييم علامات فرط الاندروجين أو البلوغ المبكّر أو اضطرابات النّمو عند هؤلاء الرّضع.[8]

يتراجع عدّ الرّضيع عادة خلال 6–18 شهر ويبقى كاماً حتى فترة البلوغ مع خطورة تطوّر عدّ شديد بعمر المراهقة.[114]

تعتبر الرّيتينوئيدات الموضعيّة والبنزويل بيروكسيد الخطّ الأوّل للعلاج، كما يمكن أن تفيد الصّادات الفمويّة (مثل الأزيترومايسين والإريثرومايسين) بحال وجود مركّب التهابيّ أكثر شدّة،[8] وقد يكون إعطاء الإيزوتريتينوئين فعّالاً بالحالات المعنّدة أو بحال وجود آفات عقيديّة كيسيّة فقد ذكرت إحدى الحالات السريريّة علاج رضيع بعمر 10 أشهر لديه عدّ كيسيّ بالإيزوتريتينوئين الفمويّ لمدّة خمسة أشهر بجرعات تتراوح بين 0.36–0.67 ملغ/كغ لتحقيق السّيطرة الكافية، لكن يوصى بالمراقبة الشّديدة بسبب الآثار الجانبيّة المعروفة للرّيتينوئيدات الفمويّة.[116]



الصّورة رقم (9): عدّ الرّضيع. (A) زؤانات مفتوحة. (B) حطاطات وبثرات.[8]

5–3– عدّ منتصف الطّفولة Mild-childhood Acne:

يتظاهر بين السّنة الأولى وحتّى السّادسة أو السّابعة من العمر.[114] ويعتبر تطوّر العدّ غير شائع بهذه الفترة لأنّ إنتاج الاندروجين يكون كاماً خلالها، لذلك يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار إمكانيّة وجود حالة أساسيّة من فرط الاندروجين مثل البلوغ الكظريّ المبكّر أو فرط تنسّج الكظر الخلقيّ أو وجود ورم مفرز للاندروجين. كما يجب أخذ قصّة مرضيّة مفصّلة وإجراء فحص سريريّ شامل لتقييم علامات فرط الاندروجين، وعند وجود أيّ اضطراب يجب إجراء تقييم غدّيّ كامل.[117]

وبالنّسبة لعلاج عد منتصف الطّفولة فهو مشابه لعلاج عدّ الرّضيع.[8]

5-4- العدّ قبل سن المراهقة Preadolescent acne:

يتطوّر العدّ بشكل شائع لدى الأطفال الّذين تتراوح أعمارهم بين 7 أو 8 سنوات إلى 11 سنة، ويظهر غالباً قبل العلامات الأخرى للبلوغ.[114]

يميل العدّ قبل سن المراهقة لأن يكون زؤانيّ بالدّرجة الأولى وهو يفضّل الجبهة ومنتصف الوجه، وعندما يكون شديداً بشكل غير اعتيادي أو مرافقاً للعلامات الأخرى لفرط الاندروجين يجب نفي متلازمة المبيض عديد الكيسات والاضطرابات الغدّيّة الأخرى. وبالنّسبة للعلاج فهو مشابه لعلاج العدّ عند المراهقين ولكن يجب تجنّب التّتراسكلين عند الأطفال بعمر أقل من 8 سنوات.[8]

5-5- العدّ بعد سن المراهقة عند النّساء Post-adolescent acne in women:

يعتبر العدّ الالتهابيّ بعد سن 25 عام أكثر شيوعاً لدى النّساء، ويمكن أن يترافق مع مستويات عالية من الشّدّة النّفسيّة.[118] ويتظاهر لدى غالبيّة النّساء المصابات بخليط من الآفات الزّؤانيّة والالتهابيّة، وتصاب منطقة الفك السّفليّ عند 80% من النّساء.[8,119]

يعتبر اشتداد العدّ قبل الطّمث أمراً شائعاً،[120] ولكن تعاني حوالي 20% فقط من النّساء المصابات من عدم انتظام بالدّورة الطمثيّة ويكون لدى أكثر من 30 % من النّساء بالمجموعة الأخيرة العلامات الأخرى لفرط الاندروجين مثل الشّعرانيّة والحاصّة الاندروجينيّة.[8] كما تمّ وصف شكل من العدّ عند البالغين يتظاهر بآفات زؤانيّة غالباً ويرتبط بشكل كبير مع التّدخين.[121]

5-6- العد المكبّب Acne conglobate:

يعتبر شكل نادر وشديد من العدّ العقيديّ الكيسيّ، وهو أكثر شيوعاً لدى الذّكور.[3,8]

وقد يكون ذا بدء حاد لكن دون وجود مظاهر جهازيّة، ويمكن أن يحدث في سياق عدّ حطاطيّ بثريّ أو يظهر كنكس لعدّ هاجع منذ عدّة سنوات. كما يكون ذو سير مزمن ومديد، حيث يتطّور عادة بالأعمار بين 18-30 سنة ويستمر بشكل نموذجيّ حتّى العقد الرّابع من الحياة. ولا يزال السّبب الأساسيّ لحدوثه غير معروفاً ولكن هنالك العديد من العوامل المؤهّبة منها الوراثة وعوامل بيئيّة مثل التّعرض للهيدروكربونات العطريّة أو ابتلاع الهالوجينات بالإضافة لعوامل محرّضة أخرى مثل التّستوسترون أو سوء استخدام السّتيروئيدات البانية أو وجود ورم مفرز للاندروجين، وذكرت حالات بعد سحب التّستوسترون..[3,8,122]

يتظاهر بآفات زؤانيّة متعدّدة تكون غالباً على شكل مجموعات بالإضافة لحطاطات التهابيّة وبثرات وعقيدات مؤلمة وكيسات وخرّاجات متّصلة وجيوب نازّة، ويكون شفاء الآفات بطيئاً ويترافق مع تندّب مشوّه حيث تعتبر النّدبات

الضّموريّة والضّخاميّة من المظاهر الشّائعة أيضاً، ويتوضّع نموذجيّاً على الجذع والأطراف العلويّة ويمتدّ غالباً إلى الإليتين كما تظهر الصّورة رقم (10).[3]

يعدّ هذا النّمط المعنّد جزء من رباعيّة الانسداد الجريبيّ والّتي تشمل التهاب الهلل المسلّخ للفروة dissecting cellulitis of the scalp والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح hidradenitis suppurativa والكيسات الشّعريّة pilonidal sinus بالإضافة للعدّ المكبّب.[8]

قد يحدث في سياق العديد من المتلازمات الوراثيّة مثل متلازمة PAPA والّتي تتضمن التهاب المفاصل القيحيّ العقيم وتقيّح الجلد المواتيّ والعدّ المكبّب وهي تنتج عن طفرات في PSTPIP1،[123] وعزلت هذه الطّفرات أيضاً بمتلازمة PAPASH والّتي تتظاهر بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم وتقيّح الجلد المواتيّ والعدّ المكبّب والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح، ولكن لم تعزل هذه الطّفرات بمتلازمة PASH والّتي تشمل تقيّح الجلد المواتيّ والعدّ والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح.[124,125] ويترافق أيضاً مع متلازمة SAPHO والّتي تتضمن التهاب زليل Synovitis وعدّ Acne وبثار Pustulosis وفرط تعظّم Hyperostosis والتهاب عظم Ostitis.[126]

إنّ الخيار العلاجيّ المفضّل هو الإيزوتريتينوئين الفمويّ بجرعة 0.5–1 ملغ/كغ/يوم لمدّة 4–6 أشهر بالمشاركة مع صاد فمويّ مثل الإريثرومايسين Erythromycin أو التّريمتوبريم Trimethoprim بالإضافة لستيروئيد جهازيّ مثل البريدنيزولون بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم لمدّة 2–4 أسابيع والّذي له دور بالسّيطرة على المركّب الالتهابيّ ببداية حدوثه. ويتضمن العلاج أيضاً التّدبير الجراحيّ للخراجات والجيوب، بالإضافة لعلاج النّدبات النّاتجة بوساطة ليزر fractional co_2.[3]



الصّورة رقم (10): عدّ مكبب على الظّهر.[3]

5-7- العدّ الخاطف Acne fulminans:

يعتبر الشّكل الأشد من العدّ، ويتميّز بتطوّر مفاجئ لآفات عدّيّة قيحيّة وعقيديّة بالتّرافق مع أعراض جهازيّة غالباً. ويصيب بشكل أساسيّ الذّكور بأعمار تتراوح بين 13-22 سنة، وذكرت حالات نادرة لدى الإناث. كما يسبق لدى معظم المرضى بعدّ خفيف أو متوسّط الشّدّة لمدّة سنتين وسطيّاً قبل حدوثه.[8,127]

لا تزال الآليّة الإمراضيّة للعدّ الخاطف غير واضحة، وقد تمّ اقتراح العديد من الأسباب منها الاستعداد الوراثيّ وعوامل خمجيّة مثل فيروس الحصبة بالإضافة لأسباب مناعيّة.[128,129] وقد اقترحت إحدى النّظريّات أنّه مرض مناعيّ ذاتيّ حيث تبيّن وجود رد فعل مفرط الحساسيّة من النّمط الثّالث والرّابع تجاه مستضدات البروبيونيّة العدّيّة، ويدعم ذلك الاستجابة السّريعة على السّتيروئيدات الجهازيّة والتّرافق مع أمراض مناعيّة أخرى بالإضافة لارتفاع مستويات غاما غلوبيولين وانخفاض مستويات المتمّمة لدى بعض المرضى.[3,127,130]

وتبيّن أنّ ارتفاع مستويات التّستوسترون يلعب دوراً بالإمراضيّة سواء كان هذا الارتفاع بشكل فيزيولوجيّ عند البلوغ أو بشكل ثانويّ لإعطائه بجرعات عاليّة لعلاج بعض الاضطرابات مثل متلازمة Klinefelter ومتلازمة Marfan،[3,131,132] كذلك سجلت حالات بالتّرافق مع استخدام السّتيروئيدات الاندروجينيّة البانيّة،[133] ويعتبر الإيزوتريتينوئين من العوامل المحرّضة أيضاً.[134]

يتظاهر سريريّاً بعقيدات التهابيّة ممضّة تتقرّح بسرعة وتتغطّى بجلبات نزفيّة بينما تكون الآفات الزّؤانيّة نادرة كما تظهر الصّورة رقم (11)، وقد توجد آفات شبيهة بالحبيبوم المقيّح. وتتوزّع الآفّات غالباً على القسم العلويّ من الصّدر والظّهر بالإضافة للكتفين كما يمكن أن يصاب الوجه والعنق أيضاً، وتترك الآفّات تندّباً واضحاً عند شفائها.[3,8,135]



الصّورة رقم (11): عدّ خاطف.[8]

تظهر الأعراض والعلامات الجهازيّة لدى معظم المرضى وهي تتضمن: حمّى، ألم عضليّ ومفصليّ، ضخامة كبديّة طحاليّة، تعب شديد، نقص وزن. ويمكن أن تترافق الموجودات الجلديّة مع آفات حالّة للعظم ويعدّ القصّ والتّرقوة أشيع العظام إصابة.[8,127]

كما سجّل ترافق العدّ الخاطف مع الحمامى العقدة،[136] ومتلازمة SAPHO،[137] ومتلازمة PAPA.[138] تتنوّع الموجودات المخبريّة وتشمل: زيادة الكريات البيض، ارتفاع ESR، فقر دم، بيلة بروتينيّة وبيلة دمويّة مجهريّة.[3,8,127]

يتضمّن العلاج الموصى به للعدّ الخاطف: البريدنيزون بجرعة 0.5–1 ملغ/كغ/يوم كمعالجة وحيدة لمدّة 2–4 أسبوع، ثمّ يتبع بالبدء بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين (0.1 ملغ/كغ/يوم). وبعد أن يهجع الالتهاب الحاد (بعد 4 أسابيع على الأقل من المشاركة) يمكن زيادة جرعة الإيزوتريتينوئين ببطء وتخفيض جرعة البريدنيزون بشكل تدريجيّ خلال فترة 1–2 شهر. وتشمل الخيارات العلاجيّة الأخرى: ستيروئيدات موضعيّة أو حقن داخل الآفة، صادّات فمويّة، مثبّطات مناعة.[8,139]

5–8– العدّ التّسحجيّ Acne Excoriate:

يكون أكثر شيوعاً لدى النّساء الشّابات، ويتظاهر بزؤانات وحطاطات التهابيّة مسحّجة بطريقة منتظمة ممّا يؤديّ لتشكّل تآكلات متجلّبة والّتي من الممكن أن تتندّب كما تظهر الصّورة رقم (12).[3,8]

إنّ وجود السّحجات الخطيّة يقترح الأذيّة الذّاتيّة، ويجب أن يؤخذ بعين الاعتبار وجود اضطراب نفسيّ المنشأ مثل القلق أو الوسواس القهريّ، ويمكن أن يفيد تطبيق العلاج النّفسيّ أو إعطاء مضادات الاكتئاب.[8,140,141]



الصّورة رقم (12): عدّ تسحجيّ على الجبهة.[3]

5–9– وذمة الوجه الصّلبة Solid facial edema:

تعرف أيضاً بداء Morbihan، وهي اختلاط نادر ومشوّه للعدّ الشّائع.[3,8,142] كما يمكن أن تلاحظ بسياق أمراض أخرى مثل الورديّة.[143] حيث تؤدي هذه الوذمة الوجهيّة القاسيّة والثّخينة إلى حدوث تشوّه مميّز على

الخط النّاصف للوجه والخدّين بسبب تورم النّسج الرّخوة على شكل قساوة خشبيّة قد تترافق مع حمامى كما تظهر الصّورة رقم (13). وهي تعزى إلى ضعف التّصريف اللمفاويّ بالإضافة للتّليّف المثار من قبل الخلايا البدينة في سياق الالتهاب المزمن، كما تبيّن أنّ للعوامل الوراثيّة دور بالإمراضيّة أيضاً.[8]

تكون شدّة الإصابة متفاوتة دون وجود ميل للشّفاء العفويّ عادة، وذكر أنّ العلاج بالإيزوتريتينوئين بجرعة 0.2–1 ملغ/كغ/يوم لمدّة 4–6 أشهر يؤدّي إلى حدوث تحسّن رغم أنّه غالباً ما يكون من الضّروريّ تمديد العلاج إلى 9–24 شهراً.[144] كما أنّ مشاركة الإيزوتريتينوئين مع الكيتوتفين بجرعة 1–2 ملغ/يوم أو البريدنيزون بجرعة 10–30 ملغ/يوم يمكن أن تقدّم فائدة إضافيّة.[8,145]



الصّورة رقم (13): وذمة الوجه الصّلبة بسبب العدّ الشّائع. يوجد تورم بالنّسج الرّخوة بمركز الوجه.[8]

6- الطّفوح عدّيّة الشّكل Acneiform Eruptions:

6-1- العدّ المحرّض بالدّواء Drug-induced acne: [8]

يمكن أن تشاهد اندفاعات عدّية الشّكل كأثر جانبيّ للعديد من الأدوية، حيث يلاحظ غالباً اندفاع مفاجئ وحيد الشّكل لبثرات وحطاطات التهابيّة وذلك خلافاً للآفات غير المتجانسة عديدة الأشكال المشاهدة بالعدّ الشّائع.

تسبّب الجرعات العالية من السّتيروئيدات الفمويّة أو الوريديّة اندفاعات عدّيّة الشّكل تتركز على الصّدر والظّهر. كما يمكن أن يحدث العدّ المحرّض بالسّتيروئيد نتيجة الاستخدام الخاطئ للسّتيروئيد الموضعيّ على الوجه حيث تتطوّر حطاطات التهابيّة وبثرات على أرضيّة حماميّة بمكان تطبيق السّتيروئيد.

وقد تبيّن أنّ مثبطات عامل النّمو البشرويّ EGFR المستخدمة لعلاج الأورام الصّلبة تسبب حدوث اندفاعات عدّيّة حطاطيّة بثريّة بنسبة عاليّة.

ومن الأدوية المسبّبة الشّائعة الفينتوئين والبروجستين والليثيوم والايزونيازيد بالإضافة للمركبات الهالوجينيّة الحاوية على اليود والبروم، بينما تشمل الأدوية المسبّبة الأقل شيوعاً الأزاثيوبيرين والسّيكلوسبورين والفينوباربيتال ومثبطات TNFa بالإضافة للفيتامينات B6,B12.

6-2- العدّ المهنيّ Occupational acne:

يحدث عند التّعرّض لمواد غير منحلّة سادّة للجريبات في مكان العمل مثل زيوت القطع والمنتجات النّفطيّة الخام ومشتقّات قطران الفحم. وتسيطر الزّؤانات على الصّورة السّريريّة مع وجود أعداد متباينة من الحطاطات والبثرات والآفات الكيسيّة، كما تظهر الآفات في أماكن التّعرّض بالإضافة للمناطق المغطّاة.[8,146]

6-3- العدّ الكلوريّ Chloracne:

يحدث نتيجة التّعرّض للهيدروكربونات العطريّة الهالوجينيّة مثل (polychlorinated naphthalenes, polybrominated naphthalenes....) والّتي تتواجد بالمبيدات الحشريّة والمواد الحافظة للخشب والنّواقل والعوازل الكهربائيّة، ويتطوّر بشكل نموذجيّ بعد عدّة أسابيع من التّعرّض الجهازيّ لها والّذي قد يحدث بالامتصاص عن طريق الجلد أو الاستنشاق أو الهضم.[8]

يتظاهر بآفات شبيهة بالزّؤان وكيسات صفراء مع التهاب خفيف نسبيّاً، ويصيب بشكل شائع الوجنة والمنطقة خلف الأذن بالإضافة للإبط والمغبن، ويمكن أن تترك الآفات الكيسيّة تندّباً هامّاً عند شفائها.[8,147] قد يستمر لسنوات عديدة بعد توقّف التّعرض، كما يمكن أن تفيد الرّيتينوئيدات الموضعيّة أو الفمويّة ولكن عادة ما يكون معنداً على العلاج.[8]

6-4- عدّ المزوّقات Acne Cosmetica :

يتطوّر عدّ زؤانيّ وجهيّ مع سيطرة للزّؤانات المغلقة بأماكن التّعرض المزمن لمواد التّجميل السّادّة للجريبات، حيث تحوي العديد من مستحضرات التّجميل على مواد مولّدة للزّؤان مثل اللانولين والفازلين والزّيوت.[148] بينما يشير مصطلح Pomade Acne إلى العدّ النّاجم عن استخدام مستحضرات زيتيّة لفرد الشّعر المجعّد، والّتي تسبب ظهور آفات زؤانيّة تفضّل الجبهة والصّدغين.[8]

6-5- العدّ الميكانيكيّ Acne mechanica:

يحدث بالأماكن الّتي تتعرّض بشكل متكرّر لرض ميكانيكيّ أو انسداد احتكاكيّ لفوّهة الوحدة الشّعريّة الزّهميّة، وبالتّالي يؤدّي ذلك إلى تشكّل الزّؤان.[149] ومن أهمّ الأمثلة عنق عازف الكمان fiddler's neck والّذيّ يحدث نتيجة الرّض المتكرّر للكمان على القسم الوحشيّ من الرّقبة ويظهر بشكل لويحة محدّدة مفرطة التّصبغ متحزّزة مع زؤانات مبعثرة. ويمكن أن يحدث العدّ الميكانيكيّ أيضاً نتيجة الاحتكاك النّاجم عن الخوذ والياقات والحمّالات والأشرطة الضّيقة، كما يمكن أن يتطوّر على الإبط بسبب استخدام العكاز crutche وفي جذمور الأطراف المبتورة بسبب الاحتكاك بالبدائل prostheses.[8]

إنّ التّوزع الخطيّ والهندسيّ لأماكن الإصابة يقترح العدّ الميكانيكيّ، ويهدف العلاج إلى إزالة الأسباب المحرّضة بالإضافة لعلاج الآفات العدّيّة.[3]

6-6- العدّ المداريّ Tropical Acne: [8]

هو طفح جريبيّ عدّي الشّكل ينجم عن التّعرض للحرارة العاليّة، ويحدث في المناخ المداريّ أو بالبيئة المهنيّة الحارّة مثل الأفران.

يشاهد نموذجيّاً عدّ عقيديّ كيسيّ يصيب الجذع والإليتين، ويعدّ الانتان الثّانويّ بالعنقوديّات اختلاطاً متكرّراً. كما يكون العلاج غالباً محدود الفعاليّة حتّى يعود المريض لبيئة أكثر اعتدالاً.

6-7- عدّ الأشعّة Radiation acne:

يتميّز بحطاطات تشبه الزّؤان تظهر على مواقع معرّضة مسبقاً للأشعّة المؤيّنة العلاجيّة، حيث تثير هذه الأشعّة حؤولاً بشرويّاً داخل الجريبات ممّا يؤدّي إلى تشكّل سدادات مفرطة التّقرن ملتصقة وتكون مقاومة على العصر expression. وتظهر الآفات عندما تبدأ المرحلة الحادة من التهاب الجلد الشّعاعيّ بالتّراجع.[8,150]

6-8- زؤانات الثّنيات عند الأطفال Childhood Flexural comedones:

تتميّز بوجود زؤانات منفصلة ثنائيّة الفتحة تتوضّع في الإبط وبشكل أقل شيوعاً في النّاحية الإربيّة.[151]

يكون لدى أغلب المرضى آفّة مفردة، ويبلغ العمر الوسطيّ عند التّشخيص 6 سنوات كما يصاب الذّكور والإناث بشكل متساوٍ. ويوجد بعض الحالات العائليّة لكن ليس هنالك ارتباط مع التهاب الغدد العرقيّة المقيّح أو العدّ الشّائع أو البلوغ المبكّر.[8]

6-9- الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب Idiopathic facial aseptic granuloma:

يتظاهر بعقيدة غير مؤلمة ذات مظهر عدّيّ، ويتطوّر بشكل نموذجيّ على الوجنتين عند الأطفال بعمر 3.5 سنة وسطيّاً.[152]

يظهر الفحص النّسيجيّ للآفات رشاحة مؤلّفة من خلايا لمفاويّة ناسجة lymphohistiocytic مع خلايا عرطلة نمط جسم أجنبيّ، ويكون الزّرع من هذه الآفات سلبيّاً كما أنّها لا تستجيب على الصّادات وتشفى عفويّاً بعد عام واحد وسطيّاً.[8,152]

وقد اقترح أنّ الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب هو شكل للورديّة عند الأطفال childhood rosacea باعتبار أنّ أكثر من 40% من المرضى لديهم اثنتين على الأقل من العلامات السّريريّة للورديّة بما في ذلك توهّج وجه وتوسّع شعريّات وبثرات حطاطيّة وبردات ناكسة chalazion.[153,154]

7- الاضطرابات الغدّيّة المترافقة مع العدّ
:ENDOCRINE DISORDERS ASSOCIATED WITH ACNE

تتورّط العديد من الهرمونات بحدوث العدّ من خلال تنظيمها لنمو وتطوّر ونشاط الغدد الزّهميّة، وبالتّالي تترافق الأمراض الّتي يزيد فيها إنتاج هذه الهرمونات مع تطوّر العدّ. ومن الأمثلة على الأسباب الغدّية للعدّ متلازمة المبيض متعدد الكيسات وفرط تصنع الكظر الخلقيّ ومتلازمة كوشينغ والأورام المفرزة للاندروجين بالإضافة لضخامة النّهايات، وتعدّ متلازمة المبيض متعدّد الكيسات PCOs أشيع الاضطرابات الغدّيّة المرافقة للعدّ.[155]

لا يعاني معظم مرضى العدّ من اضطرابات غدّيّة مرافقة ولكن غالباً ما يكون العدّ عرضاً للأمراض الّتي يكون فيها استقلاب الاندروجين غير طبيعيّ.[3,155]

7-1- متلازمة المبيض متعدّد الكيسات Polycystic Ovarian Syndrome:

تعدّ متلازمة المبيض متعدّد الكيسات من أكثر الاضطرابات الغدّيّة شيوعاً لدى النّساء بسن النّشاط التّناسليّ.[156] وتشخّص هذه المتلازمة وفقاً لمعايير Rotterdam بوجود اثنين من المعايير التّالية:[157]

- أعراض صريحة لفرط الاندروجين مثل العدّ والشّعرانيّة والحاصّة الاندروجينيّة و/أو ارتفاع مستويات الاندروجين بالمصل.
- خلل بالإباضة (قلّة إباضة أو لا إباضة).
- مظهر المبيض عديد الكيسات على الأمواج فوق الصّوتيّة.

إنّ الشّذوذ الرّئيسيّ بهذه المتلازمة هو زيادة الإنتاج المبيضيّ للاندروجين، ويحدث ذلك غالباً بسبب خلل أنزيم 17a-hydroxylase والّذي يحدّ من اصطناع الاندروجين بالحالة الطّبيعيّة. تعمل الاندروجينات الزّائدة المفرزة من المبيض محليّاً فتسبّب خلل وظيفة المبيض كما تعمل محيطيّاً فتسبّب حدوث العدّ وأعراض فرط الاندروجين الأخرى مثل الشّعرانيّة والحاصّة الاندروجينيّة، وهي تتحوّل بالنّسيج الشّحميّ المحيطيّ إلى استروجين ممّا يؤدي إلى زيادة الإفراز النّخاميّ للهرمون الملوتن LH. كذلك يلاحظ أيضاً وجود مقاومة على الأنسولين لدى النّساء المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات، ويساهم فرط الأنسولين النّاتج بزيادة الإفراز المبيضيّ للاندروجين والتّحفيز المباشر لإنتاج الهرمون الملوتن LH النّخاميّ.[155]

بيّنت الدّراسات وجود تباين واضح بنسب انتشار العدّ لدى النّساء المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات بين شعوب وأخرى، ولكن بشكل عام يعتبر العدّ من الموجودات الشّائعة بهذه المتلازمة.[158] وتعزى آليّة تشكلّ العدّ بهذه المتلازمة إلى ارتفاع مستويات الاندروجين والأنسولين بالمصل،[155] وقد وجدت معظم الأبحاث أنّ نسبة انتشار العدّ لدى النّساء المصابات بمتلازمة PCO أعلى بالمقارنة مع النّساء غير المصابات بالمتلازمة.[159,160] بينما بيّنت إحدى الدّراسات انتشار هذه المتلازمة لدى غالبيّة النّساء المصابات بعدّ شديد، حيث يجب الاشتباه بمتلازمة PCO عند كلّ مريضة لديها عدّ مستمر أو مقاوم على العلاجات التقليديّة.[155,161]

تعاني النّساء المصابات بمتلازمة PCO أيضاً من العقم أو عدم انتظام الدّورات الطّمثيّة بسبب اضطرابات الإباضة، كما تكون معظم النساء المصابات بالمتلازمة بدينات.[162,163] وقد تمّ ربط الانتشار المتزايد للبدانة بفترة ما حول البلوغ مع زيادة شدّة وانتشار المتلازمة لدى المراهقات.[164,165]

لذلك عند الشّك بمتلازمة PCO يجب أن يبدأ تقييم المريضات بأخذ قصّة مفصّلة عن الدّورات الطمثيّة ومشاكل العقم أو الإجهاض بالإضافة للسّؤال عن وجود قصّة عائليّة لهذه المتلازمة أو للسّكري أو لفرط الاندروجين، كما يتمّ التّركيز بالفحص السّريريّ على أعراض وعلامات فرط الاندروجين مثل العدّ والشّعرانيّة والشّواك الأسود وخشونة الصّوت وزيادة كتلة العضلات بالإضافة لنقص حجم الثّدي. وأمّا بالنّسبة للفحوص المخبريّة اللازمة فيوصى باستقصاء مستويات DHEAS والتّستوسترون الكليّ والحرّ والهرمون الملوتن LH والهرمون المنبّه للجريب FSH بالمصل. حيث يشير الارتفاع على حساب التّستوسترون الكليّ والحر إلى المصدر المبيضيّ للاندروجين، وتتراوح قيمة التّستوسترون الكليّ بمتلازمة PCO بين 100–200 نانوغرام/مل بينما في حال تجاوزت قيمته 200 نانوغرام/مل يجب الشّك بوجود ورم مبيضيّ.[155,166]

يتضمن علاج العدّ لدى مريضات متلازمة PCO إنقاص مستويات الاندروجين بالمصل أو منع تأثيراته على الغدّة الزّهميّة، ولذلك تفيد مانعات الحمل الفمويّة بالعلاج. وتشمل العلاجات الأخرى المضادة للاندروجين السّبيرولاكتون والفلوتاميد.[155] وقد تبيّن أنّ لتعديل نمط الحياة أهميّة كبيرة بتدبير المقاومة على الأنسولين لدى مريضات متلازمة PCOs حيث تزيد الحمية منخفضة السّكر الحساسيّة للأنسولين ومستويات الغلوبولين الّرابط للهرمون الجنسيّ SHBG وتنقص مستويات التّستوسترون وبالتّالي تحسّن العدّ.[167] كما تبيّن أيضاً أنّ الميتفورمين ينقص مستويات الأنسولين والتّستوسترون ويحسّن العدّ.[168]

7-2- فرط تصنّع الكظر الخلقيّ Congenital Adrenal Hyperplasia:

هو اضطراب وراثيّ ينجم عن خلل في سبيل اصطناع السّتيروئيدات بالكظر، ويعود ذلك غالباً إلى عوز أنزيم 21–hydroxylase والّذي يعتبر الأنزيم المفتاحيّ باصطناع القشرانيّات المعدنيّة والسّكريّة ممّا يؤدّي إلى تراكم الطّلائع الّتي تدخل في تركيب الاندروجين وإنتاج كميّات مرتفعة منه، ويحرّض نقص الكورتيزول النّاتج زيادة إفراز CRH و ACTH وبالتّالي تحريض إضافيّ للكظر لإنتاج الاندروجين.[169]

يصنّف فرط تصنّع الكظر الخلقيّ النّاجم عن عوز أنزيم 21–hydroxylase إلى نمطين كلاسيكيّ وغير كلاسيكيّ، وينجم النّمط الكلاسيكيّ عن عوز تام بالأنزيم وبالتّالي تكون أعراض فرط الاندروجين أكثر شدّة بما في ذلك التباس الأعضاء التّناسليّة لدى الإناث المصابات والبدء الباكر والشّديد للعدّ خاصّة العدّ الكيسيّ بالإضافة لمظاهر الاسترجال الأخرى.[155,170] بينما يحدث النّمط غير الكلاسيكيّ بسبب عوز جزئيّ بالأنزيم ولا تكون أعراض فرط الاندروجين موجودة منذ الولادة حيث يتم تشخيصه غالباً بمرحلة الطّفولة المتأخرة أو بداية البلوغ، ويمكن أن يتظاهر بأشكال شديدة ومعنّدة وغير نموذجيّة من العدّ الشّائع بالإضافة لعلامات فرط الاندروجين الأخرى مثل الشّعرانيّة والحاصة الاندروجينيّة وعدم انتظام الدّورات الطمثيّة والعقم. كما يمكن أن يكون العدّ العرض الوحيد الظّاهر بالنّمط غير الكلاسيكيّ لدى الجنسين.[155,171,172]

يعتبر ارتفاع 17a–hyroxyprogestrone علامة مخبريّة مميّزة ومشخّصة للمرض،[173] ويشير ارتفاع مستويات DHEAS إلى المنشأ الكظريّ للاندروجين حيث تتراوح قيمته بفرط تنسّج الكظر الخلقيّ بين 4000–8000 نانوغرام/مل بينما في حال كانت أرقام DHEAS فوق 8000 نانوغرام/مل يجب الاشتباه بوجود ورم كظريّ.[8]

يهدف العلاج إلى تصحيح المشكلة الأساسيّة حيث يفيد إعطاء القشرانيّات السّكريّة بتصحيح نقص الكورتيزول وأعراض فرط الاندروجين وعادة ما يتمّ إعطاء جرعة منخفضة من البريدنيزون 2.5–5 ملغ باليوم أو الدّيكساميتازون 0.25–0.75 ملغ باليوم.[155] وبالنّسبة لعلاج العدّ لدى الإناث المصابات بالنّمط غير الكلاسيكيّ يمكن أن تساعد العلاجات المضادّة للاندروجين مثل مانعات الحمل الفمويّة والسّبيرولاكتون والفلوتاميد.[155,171]

7–3– متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome:

تنجم متلازمة كوشينغ عن زيادة إفراز القشرانيّات السّكريّة، وقد تكون أسباب هذه المتلازمة معتمدة على الهرمون الموجّه لقشر الكظر ACTH أو مستقلّة عنه حيث تتضمن زيادة الإفراز النّخاميّ للـ ACTH، والإفراز المنتبذ له من أورام غير نخاميّة، والأورام المفرزة لل CRH، وفرط تصنّع الكظر ثنائيّ الجانب بالإضافة للأورام الكظريّة السّليمة أو الخبيثة والّتي تفرز الكورتيزول بشكل مستقلّ.[174]

تحدث العديد من التّغيّرات الجلديّة في متلازمة كوشينغ بما في ذلك العدّ، وعادة ما تكون الآفات العدّية عبارة عن حطاطات حول جريبيّة أحاديّة الشّكل تصيب الوجه والصّدر والظّهر. كما يمكن أن يشاهد تشكّل خفيف للبثرات ولكن من غير الشّائع مشاهدة الآفات الكيسيّة العميقة والزّؤانات.[155]

تعود آليّة حدوث العدّ في سياق متلازمة كوشينغ إلى اضطراب مستويات CRH وACTH والكورتيزول، حيث تحرّض هذه الهرمونات نمو وتطوّر الغدد الزّهميّة كما تحفّز إنتاج الزّهم وإفرازه.[173,175]

عند الشّك بوجود فرط كورتيزول يتمّ تقييم المريض بشكل بدئيّ بمعايرة مستوى الكورتيزول في اللعاب آخر الليل أو معايرة مستوى الكورتيزول في بول 24 ساعة أو إجراء اختبار التّثبيط بالدّيكساميتازون منخفض الجرعة.[8]

7–4– الأورام المفرزة للاندروجين Androgen-secreting Tumors:

يمكن أن تكون الأورام المفرزة للاندروجين كظريّة أو مبيضيّة أو خصيويّة، وتعدّ هذه الأورام نادرة للغاية.[176,177] يشكّك الظّهور المفاجئ للعدّ الشّائع بوجود ورم مفرز للاندروجين، ولكن يمكن أن تتنج بعض الأورام كميّات معتدلة من الاندروجين وبالتّالي فهي تتظاهر بشكل أبطأ.[155,176]

عادة ما تتظاهر سرطانات قشر الكظر بمظاهر متلازمة كوشينغ بالإضافة إلى الاسترجال، كما تتظاهر الأورام المبيضيّة المفرزة للاندروجين بأعراض فرط الاندروجين لدى الإناث مثل العدّ والشّعرانيّة والاسترجال واضطرابات الدّورة الطّمثيّة. ويعتمد التّمييز بين نمطيّ الأورام المفرزة للاندروجين على الموجودات المخبريّة والتّقنيات الشّعاعيّة.[178] حيث يستخدم تحليل مستوى DHEAS بالمصل للكشف عن المصدر الكظريّ لزيادة الاندروجين،

بينما يشكّك ارتفاع مستويات التّستوسترون الكليّ بالمصل بوجود مصدر مبيضيّ أو خصيويّ لزيادة الاندروجين.[70]

7-5- ضخامة النّهايات Acromegaly:

تنجم ضخامة النّهايات عن فرط إنتاج هرمون النّمو ويمكن أن تترافق مع تطّور العدّ،[173] فقد لوحظ زيادة إنتاج الزّهم لدى المرضى المصابين بضخامة النّهايات.[179] حيث تحرّض المستويات المرتفعة لهرمون النّمو وعامل النّمو الشّبيه بالأنسولين من النّمط الأوّل IGF1 نمو وتمايز الغدد الزّهميّة واصطناع الزّهم المحرّض بالاندروجين.[181–179] كما يمكن أن يكون العدّ العرض الوحيد الظّاهر في بعض حالات ضخامة النّهايات.[3]

8- المتلازمات المترافقة مع العدّ Acne-associated syndromes:

8-1- متلازمة HAIR-AN:

تتضمّن مظاهر فرط الاندروجينيّة Hyperandrogenism، والمقاومة على الأنسولين Insulin Resistance، والشّواك الأسود Acanthosis Nigricans.[182]

تشمل مظاهر فرط الاندروجين الشّعرانية والعدّ وفرط الزّهم وعدم انتظام الطّمث والحاصّة الاندروجينيّة وخشونة الصّوت وزيادة كتلة العضلات.[183]

إنّ الشّذوذ الأساسيّ هو فرط أنسولين الدّم وتتوافق درجة فرط الأنسولين بشكل مباشر مع مستويات الاندروجين، وقد تبيّن وجود نقص في مستقبلات الأنسولين أو طفرات في جين المستقبل لدى بعض مرضى المتلازمة.[184] كما سجّل ترافق هذه المتلازمة مع أمراض المناعة الذاتيّة أو الغدد الصّم الأخرى.[3]

8-2- متلازمة SAHA:[185]

تصنّف إلى عدّة أنماط: (1) مجهول السّبب، (2) المبيضيّ، (3) الكظريّ، (4) مفرط البرولاكتين.

تتضمن المظاهر السّريريّة فرط الزّهم Seborrhoea والعدّ Acne والشّعرانية Hirsutism والحاصّة الاندروجينيّة Androgenetic alopecia. وتجتمع هذه المظاهر الأربعة في 20% من الحالات فقط.

يعتبر فرط الزّهم من الموجودات الثّابتة بينما يوجد العدّ بحوالي 10% من الحالات.

8-3- متلازمة PAPA:[186]

اضطّراب وراثيّ جسديّ سائد ينتج عن طفرات بجين PSTPIP1 المرمّز لـ proline/serine/threonine phosphatase interacting protein1، وتتظاهر نموذجيّاً بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيّح الجلد المواتيّ Pyoderma gangrenosum والعدّ Acne.

عادة ما تفيد القشرانيّات السّكريّة الموضعيّة أو الجهازيّة لعلاج الموجودات الالتهابيّة، كما تبيّن أنّ مثبطّات TNFa فعّالة بعلاج بعض التّظاهرات الجلديّة للمتلازمة.

8-4- متلازمة PASH:[124]

تتضمّن تقيّح الجلد المواتيّ Pyoderma Gangrenosum والعدّ Acne والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح Hidradenitis Suppurativa.

8-5- متلازمة PAPASH:[125]

تتظاهر بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيّح الجلد المواتيّ Pyoderma gangrenosum والعدّ Acne والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح Hidradenitis Suppurativa.

8-6- متلازمة SAPHO:

تتظاهر بالتهاب زليل Synovitis وعدّ Acne وبثار Pustulosis وفرط تعظّم Hyperostosis والتهاب عظم Osteitis.[126]

تكون التّظاهرات الجلديّة أشيع لدى البالغين ويتظاهر الشّكل الكلاسيكيّ للمتلازمة بظهور مفاجئ لعدّ تقرّحي نزفيّ على الوجه والجذع، وتظهر الآفات البثريّة العقيمة على الرّاحتين والأخمصين.[3]

8-7- متلازمة APERT:

هي اضطرّاب جسميّ سائد ينجم عن طفرات بمورّثة مستقبل عامل النّمو المولّد للّيف النّمط الثّانيFGFR2، ويمكن أن يرتبط الخلل الأساسيّ بزيادة الحساسيّة لمستويات طبيعيّة من الاندروجينات.[75,187]

يتميّز بتشوّه عظام اليدين والقدمين وأجسام الفقرات والجمجمة، ويتظاهر بعدّ شديد ذو بدء باكر يكون أكثر انتشاراً من العدّ الكلاسيكيّ ويميل لأن يصيب السّطوح الباسطة للذّراعين والإليتين والفخذين،[8] كما يكون معنداً على العلاج ويتطلّب علاجه غالباً إيزوتريتينوئين فمويّ.[188]

تتضمّن المظاهر الجلديّة الأخرى: فرط إفراز زهميّ، فرط تعرّق، حثل أظافر، نقص تصبّغ عينيّ وجلديّ، فرط تقرّن أخمصيّ.[189]

9- التّشريح المرضيّ Pathology:[8]

يظهر الفحص النّسيجيّ مراحل تكوّن العدّ تبعاً للموجودات السّريريّة.

تشاهد الزّؤانات المجهريّة بالمراحل الباكرة حيث يلاحظ انسداد فوهة الجريب بالكيراتين مع وجود توسّع جريبيّ خفيف، كما تكون الطّبقة الحبيبيّة بارزة بهذه المرحلة.

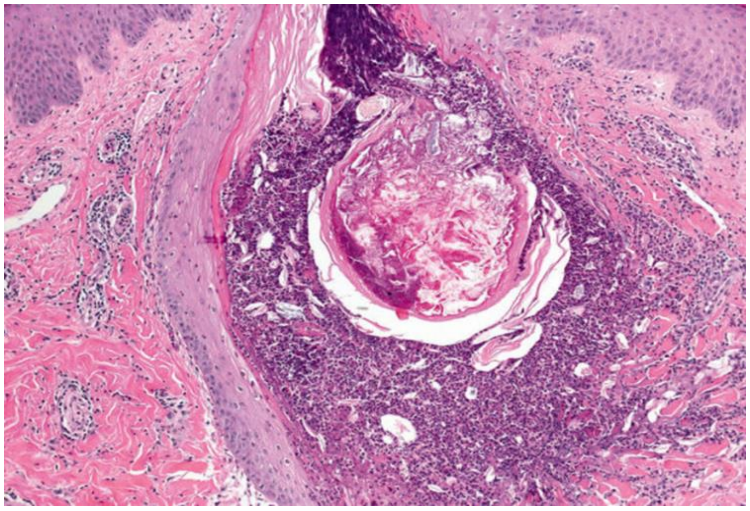
تزداد درجة التّوسّع الجريبيّ بالزّؤانات المغلقة وتتشكّل بنية كيسيّة مضغوطة تحوي حطام كيراتينيّ ايوزيني وبكتيريا وشعر. بينما تكون درجة التّوسعّ الجريبيّ أكبر بالزّؤانات المفتوحة وكذلك تكون فوهة الجريب المنتفخ واسعة.

تكون الغدد الزّهميّة ضامرة أو غائبة بشكل نموذجيّ، كما يوجد رشاحة خفيفة من الخلايا وحيدات النوى حول الأوعية بالأدمة الحليميّة المجاورة للجريب المتوسّع.

تتشكّل الآفات الالتهابيّة عندما يضعف جدار الجريب حيث يؤدّي ذلك إلى تمزقه وإطلاق محتوياته إلى الأدمة وبالتّالي تراكم العدلات وزيادة التّفاعل الالتهابيّ كما تظهر الصّورة رقم (14).

تتشكّل بثرة سريريّاً إذا كان تمزّق الجريب سطحيّاً، ولكن إذا حدث التّمزق في الأدمة العميقة فعندها تتشكّل عقيدة التهابيّة.

تصبح الرّشاحة الخلويّة كثيفة جدّاً ومنتشرة في الأشكال الشّديدة من العدّ (المكبّب والخاطف)، ويحدث نخر بالنّسيج الضّام وخراجات أدميّة كبيرة. كما يمكن أن يشاهد تندّباً شديداً بالآفات الشّافيّة.



الصّورة رقم (14): التّشريح المرضيّ لآفة زؤانيّة ملتهبة. حيث يلاحظ تمزّق الجريب مع الالتهاب الثّانويّ.[8]

10- التّشخيص التّفريقيّ Diffenential Diagnosis:[8]

يتمّ تشخيص العدّ الشّائع الكلاسيكيّ بسهولة عادة، ولكن يمكن أن يختلط مع العديد من الأمراض.

- ومن أهمّ الأمراض الّتي تدخل في التّشخيص التّفريقيّ مع العدّ الزّؤانيّ:
  - الدّخنيّات Milia.
  - فرط تصنّع الغدد الزّهميّة Sebaceous hyperplasia.
  - المسام الواسع لواينر Dilated pore of Winer.
  - الورم الغدّيّ العرقي Syringomas.
  - أورام الملحقات الّتي تنشأ على حساب الجريب الشعريّ مثل:
    الظّهاروم الشّعريّ trichoepitheliomas، الورم الجريبيّ الليفيّ fibrofolliculomas.

- بينما تتضمن الأمراض الّتي تتدخل في التّشخيص التّفريقيّ مع العدّ الالتهابيّ ما يلي:
  - الورديّة Rosacea: تحدث عادة بعمر أكبر بالمقارنة مع العدّ الشّائع، وتتميّز بغياب الزّؤان.
  - التهاب الجلد حول الفم Perioral dermatitis.
  - التّقرانات الجريبيّة Keratosis pilaris.
  - التهاب الأجربة Folliculitis.
  - سعفة الوجه Tinea faciei.
  - الذّأب الدّخنيّ الوجهيّ المنتشر Lupus miliaris disseminatus faciei.
  - الاندفاعات العدّيّة في داء بهجت.
  - كما يجب تفريق عدّ الوليد عن الدّخنية الحمراء عند الوليد.

11- تحديد درجة العد ACNE GRADING:

يفيد تقسيم العدّ إلى درجات مختلفة في تقييم شدّة العدّ وتقييم الاستجابة للمعالجة، وهناك طرق متعددة لتقييم العدّ الشّائع، ويجب إيقاف أي معالجة قبل إجراء التّقييم بثلاثة أشهر في الدّراسات المثالية.

ومن أهم الطّرق المذكورة:

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

تسمى طريقة LEEDS وقد تمّ نشرها عام 1984، وهي تقوم على إجراء تقييم إجمالي لشدّة العدّ في منطقة معيّنة وتعتمد في تحديد شدّة العدّ على عدد وامتداد وطبيعة الآفات العدّيّة.

تعدّ طريقة سريعة للاستخدام في العيادات حيث يتمّ تقييم المرضى في غرفة مضاءة بضوء سقف متألّق ويقيّم المرضى تحت لمبة تألّقيّة تبعد 30 سم عن المريض، ويتم تقييم المريض بالتّأمل والجسّ، ويستغرق عادة تحديد الدّرجة 30-60 ثانية فقط.

تتراوح شدّة العدّ من 0 إلى 10 درجات:

1- حيث تقسم الشّدة من 0-1 كلّ ربع درجة 0 – 0.25 – 0.5 – 0.75 .

2- ثمّ كلّ نصف درجة حتّى 3: 1.5- 2 – 2.5 – 3.

3- ثمّ درجة كاملة إلى 10 ومع الخبرة يصبح الطّبيب قادر على تقسيم الدّرجات من 3-10 كلّ نصف درجة.

- تمثّل الدّرجات 0.25 – 0.75 العدّ الفيزيولوجيّ (العدّ الأصغريّ minor acne) ويشمل بعض الزّؤانات والحطاطات البسيطة غير الالتهابيّة.
- ومن 1-1.5 العدّ الخفيف Mild ويشمل زؤانات، حطاطات، وبعض البثرات.
- ومن 1.75-3 العدّ المتوسط Moderate وتسيطر فيه البثرات والحطاطات الالتهابيّة الكبيرة الواضحة مع امتداد أكبر للآفات.
- أما أكثر من 3 فيعتبر عدّ شديد severe ويشمل العقيدات والكيسات والخراجات مع تشكّل ندب منتشرة.

يتمّ تحديد درجات العدّ لثلاث مناطق هي الوجه والظّهر والصّدر.

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

يقسم الوجه والصّدر والظّهر بهذه الطريقة إلى 6 مناطق (الجبهة – الخدّين- الأنف – الذّقن – الصّدر – الظّهر)، ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول رقم (1):

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

المنطقة	العامل F
الجبهة	2
الخدّ الأيمن	2
الخدّ الأيسر	2
الأنف	1
الذّقن	1
الصّدر وأعلى الظّهر	3

وحسب الشّكل السّريريّ كلّ نمط من الآفات له شدّة S:

0: لا يوجد آفات.

1: زؤانات.

2: حطاطات

3: بثرات.

4: عقيدات.

النّتيجة لكلّ منطقة على حدا = الشّدّة (0–4) x العامل F.

النّتيجة النّهائية = مجموع النّتائج للمناطق السّتة السّابقة.

ثمّ تقدّر درجة شدّة العدّ حسب النّتيجة النّهائية كالتّالي:

خفيف: إذا كانت النّتيجة بين 1– 18.

متوسّط: إذا كانت النّتيجة بين 19–30.

شديد: إذا كانت النّتيجة بين 31–38.

شديد جدّاً: إذا كانت النّتيجة أكبر من 39.

11–3– طريقة العدّ THE COUNTING TECHNIQUE:

يتمّ الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيّدة، ويكون المريض جالساً بشكل مريح بحيث يمكن للفاحص أن يتحرّك حول المريض بسهولة ليعدّ كلّ المناطق المصابة. حيث تقسم الآفات إلى آفات غير التهابيّة (الزّؤانات المغلقة والمفتوحة)، وآفات التهابيّة (حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات). كما يعدّ جسّ الآفات ضروريّاً لأنّ بعض اللطخات تبدو كأنّها عقيدات ولكنّها تظهر بالجسّ أنّها غير عميقة على الإطلاق، وقد تكون مرئيّة بصعوبة ومع ذلك يتم الشّعور بها عميقة بالجس. [190,192]

استخدم هذه الطّريقة العديد من الباحثين، وفي عام 2008 قام Hayashi وزملاؤه باستخدام هذه الطّريقة، وقاموا بتقييم شدّة العدّ للآفات الرّؤانيّة والالتهابيّة كلّاً على حدا وفي جانب واحد من الوجه، وصنّفوا العدّ حسب عدد الآفات إلى أربع درجات: [193]

درجة I: من 1–5 آفّات: خفيف.

درجة II: من 6–20 آفّة: متوسط.

درجة III: من 21–50 آفة: شديد.

درجة IV: أكثر من 50 آفّة: شديد جداً.

تعدّ طريقة العدّ أساسيّة بالتّجارب السّريريّة كما تقدّم موثوقيّة غبر موجودة بالمقاييس العالميّة ولكنّها طريقة غير عمليّة للاستخدام اليوميّ بالعيادة.[3]

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

بيّنت مراجعة منهجيّة لطرق قياس درجة العدّ أجريت عام 2021 بأنّ مقياس IGA كان الأكثر استخداماً في تحديد شدّة العدّ خصوصاً بالدّراسات الّتي أجريت بعد عام 2010، وهو مقياس سهل الاستخدام يفيد بالتّجارب السّريريّة.[194]

يوصى باستخدام هذا المقياس بالإضافة لعدّ الآفّات والاعتماد على كلا الطّريقتين في التّقييم النّهائيّ بالتّجارب السّريريّة الّتي تدرس تأثير الدّواء على شدّة العدّ،[195,196] وذلك رغم عدم وجود مجال عدديّ منصوح به لتصنيف IGA لكونه يعتمد على التّقييم العام لحالة المريض من قبل الفاحص أكثر من اعتماده على العدد الصّريح للآفّات،[195] وبالتّالي فإنّ مشاركة الطّريقيتين تسمح بتقييم متوازن ومتكامل حيث يقدّم مقياس IGA مع التغيّر بعدد الآفّات تقييماً نوعيّاً وكميّاً للعدّ.[196]

كما يوصى باعتماد معيار ثانويّ إضافيّ لتقييم نجاح العلاج حسب مقياس IGA إمّا بالتّحسن درجتين أو بالوصول للدّرجة 1 أو 0، حيث يقدّم ذلك نتائج مفيدة سريريّاً.[195]

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

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

الدّرجة	الشّدّة	الوصف
0	صافي clear	جلد طبيعي صافي، لا يوجد أيّ اندفاع عدّيّ.
1	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جدّاً من الآفّات العدّيّة الرّؤانيّة، مع وجود آفّة التهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر.
2	خفيف Mild	بعض الآفّات العدّيّة الرّؤانيّة، مع عدد قليل من الآفّات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفّات عقيديّة.
3	متوسّط Moderate	العديد من الآفّات العدّيّة الرّؤانيّة وبعض الآفّات العدّية الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة على الأكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفّات العدّيّة الرّؤانيّة والآفّات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفّات العقيديّة الكيسيّة.

12- العلاج Treatment:

يعتمد تحديد العلاج المناسب للعدّ على القصّة السّريريّة المفصّلة والفحص السّريريّ الكامل. حيث ينبغي معرفة مدّة ظهور العدّ والعلاجات السّابقة المستخدمة وملاحظة الاستجابة السّريريّة عليها، كذلك يفيد السّؤال عن مستحضرات التّجميل والواقيات الشمسيّة والغسولات الّتي يستخدمها المريض. كما ينبغي أخذ قصّة مفصّلة عن الدّورات الطمثيّة وموانع الحمل الفمويّة المستخدمة عند المريضات الإناث وذلك لأهميّتها بتحديد التّأثيرات الهرمونيّة على العدّ. وبالنّسبة للفحص السّريريّ يجب تقييم نمط الآفّات وامتدادها بالإضافة للتّبدلات الثّانويّة مثل التّندب والتّصبغ التّالي للالتهاب.[8,10]

تقسم العلاجات إلى موضعيّة وجهازيّة.

12-1-العلاجات الموضعيّة Topical Treatments:

12-1-1- الرّيتينوئيدات الموضعيّة Topical Retinoids:

تملك الرّيتينوئيدات الموضعيّة خصائصاً حالّة للزّؤان ومضادّة للالتهاب. حيث أنّها ترتبط بمستقبلات حمض الرّيتينوئيك retinoic acid receptors (RARs) النّووية، وتؤثّر بالتّالي على التّعبير عن الجينات المسؤولة عن تكاثر وتمايز الخلايا واصطناع الميلانين والالتهاب.[70,197]

تعدّل الرّيتينوئيدات الموضعيّة عمليّة التّقرن الجريبيّ والتصاق وتراكم الخلايا المتقرّنة وبالتّالي تساعد باستخراج الزّؤانات الموجودة والوقاية من تشكّل زؤانات جديدة كما أنّها تحسّن الالتهاب، لذلك يمكن استخدامها كعلاج وحيد للعدّ الزّؤانيّ مع مركّب التهابيّ خفيف كذلك تفيد كعلاج صيانة لتثبيط أيّ تشكّل إضافيّ للزّؤانات المجهريّة. بالإضافة لذلك فإنّ الاستخدام المتزامن للرّيتينوئيدات الموضعيّة مع البنزويل بيروكسيد والصّادات الموضعيَة يعزّز من فعاليّة هذه الأدوية عبر زيادة اختراقها للجريب.[8]

تشمل الرّيتينوئيدات الموضعيّة المستخدمة في معالجة العدّ التّريتينوئين Tretinoin والأدابالين Adapalene والتّازاروتين Tazarotene وفي بعض البلدان الإيزوتريتينوئين Isotretinoin.[8,70]

- **التّريتينوئين Tretinoin**: هو المستقلب الطّبيعيّ للرّيتنول ويرتبط بكلا المستقبلين ألفا وغامّا لحمض الرّيتينوئيك (RARa, RARγ)، وهو يعتبر أوّل عامل موضعيّ حالّ للزّؤان استخدم في علاج العدّ، كما يمتلك خواصّاً مضادّة للالتهاب حيث تبيّن أنّه يعدّل التّعبير عن (TLR2) والّتي تعتبر مسؤولة عن الاستجابة الالتهابيّة بالعدّ.[8,198,199]

يستخدم التّريتينوئين بشكل واسع ويتواجد بتراكيز بين 0.025 – 1% وبأشكال مختلفة (كريم وهلام)، وينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التّدرّك المبكّر بالضّوء. كما يمكن أن يتأكسّد ويتعطّل عند مشاركته مع البنزويل بيروكسيد لذلك ينبغي عدم استخدامهما بنفس الوقت.[8,10]

لم تظهر الدّراسات الوبائيّة خطورة زائدة لحدوث تشوّهات ولاديّة عند الرّضع من أمّهات استخدمن تريتينوئين موضعيّ خلال الثّلث الأوّل للحمل، ولكن توجد تقارير لحالات فرديّة من التّشوّهات الولاديّة ولذلك ينصح بعدم استخدامه خلال الحمل وقد صنّف من فئة C بالحمل.[8,200,201]

– **الأدابالين Adapalene:** هو ريتينوئيد صنعيّ ويعتبر مشتق عطريّ من naphthoic acid، ويرتبط في الجلد بشكل أساسيّ مع المستقبل غاما لحمض الرّيتينوئيك RARγ، كما أنّه مستقر بالضّوء ومقاوم للأكسدة بالبنزويل بيروكسيد خلافاً للتّريتينوئين.[8,70]

يعمل الأدابالين على تصحيح التّقرّن الجريبيّ بالإضافة لفعاليته المضادّة للالتهاب حيث تبيّن أيضاً أنّه يعدّل التّعبير عن TLR2.[70,202,203] . كما أنّه يتوفّر بتركيزين 0.1% و0.3%، وقد تمّ تصنيفه من فئة C بالحمل.[10] أظهرت التّجارب السّريريّة لمعالجة العدّ أنّ للأدابالين 0.1% فعاليّة مماثلة أو أعلى من التّريتينوئين 0.025% مع تحمّل المرضى للأدابالين بشكل أكبر.[204,205] كما أظهر الأدابالين 0.3% فعاليّة مماثلة للتّازاروتين 0.1% مع تحمّل الأدابالين بشكل أكبر أيضاً.[206]

– **التّازاروتين Tazarotene:** هو ريتينوئيد صنعيّ ويتحوّل عند التّطبيق إلى مستقلب فعّال هو tazarotenic acid والّذي يرتبط بشكل انتقائيّ مع RARγ وليس مع RARa أو RXR، كما أنّه مستقر بالضّوء مثل الأدابالين ويمكن تطبيقه بالتّشارك مع البنزويل بيروكسيد. وقد أظهر التّازاروتين الموضعيّ فعاليّة بعلاج العدّ الزّؤاني والالتهابيّ، وتمّ تصنيفه على أنّه من فئة X بالحمل وعليه يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النّساء اللواتي يوصف لهنّ هذا الدّواء وهنّ في سن الإنجاب.[8,10]

تمّت الموافقة على التّازاروتين 0.1% بشكليه (الكريم والهلام) لعلاج العدّ، وكذلك بشكل رغوة للصّدر والظّهر. وهو دواء حالّ للزّؤان بقوّة كما يمتلك فعاليّة مكافئة أو متفوّقة على الأدابالين والتّريتينوئين بعلاج العدّ الالتهابيّ.[3,70]

إنّ التّأثير الجانبيّ الأكثر شيوعاً للرّيتينوئيدات الموضعيّة هو التّخريش الموضعيّ الّذي يؤدّي إلى الحمامى والجفاف والتّقشّروالتّوسّف، وتبلغ هذه الأعراض ذروتها بعد 2–4 أسابيع من المعالجة وتتحسّن مع استمرار الاستخدام.[8,207] ويمكن أن يفيد التّطبيق العابر للسّتيروئيدات الموضعيّة منخفضة القوّة في حال حدوث تهيّج شديد.[208]

قد يحدث اشتداد للعدّ أثناء الشّهر الأوّل من المعالجة بالرّيتينوئيدات الموضعيّة ولكنّه يشفى بشكل عفويّ مع متابعة العلاج.[8]

رغم أنّ الرّيتينوئيدات ليست محسّسات ضوئيّة حقيقيّة لكنّها تسبّب تقشّر أو تخريش الجلد الأمر الّذي يزيد الحساسيّة للشّمس، ولذلك ينصح باستخدام واقيات الشّمس المناسبة.[8,209]

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

يعتبر من أكثر العلاجات الموضعيّة استخداماً،[70] ويعدّ عاملاً قاتلاً للجراثيم بقوّة حيث يقضي بسرعة على جراثيم البروبيونيّة العديّة السّطحيّة والقنويّة.[210,211]

ينفذ البنزويل بيروكسيد إلى القناة الجريبيّة الزّهميّة بفضل خواصّه المحبّة للدّسم، وحالما يطبّق على الجلد ينحلّ بالجريب الزّهميّ ليحرّر جذور أوكسجينيّة حرّة تملك فعاليّة قويّة قاتلة للجراثيم ومضادّة للالتهاب وبالتّالي ينقص جراثيم البروبيونيّة العدّية داخل الجريب.[3,212,213]

كما يمتلك البنزويل بيروكسيد خصائصاً حالّة للزّؤان، وقد أظهرت العديد من الدّراسات فعاليّته بتقليل الآفّات غير الالتهابيّة عبر إنقاص فرط التّقرّن الجريبيّ.[3] وهو لا يؤثّر على إنتاج الزّهم،[3,214] ولم يذكر تطوّر مقاومة جرثوميّة على البنزويل بيروكسيد وهذا يجعله العامل المثاليّ للعلاج المتشارك مع الصّادات الموضعيّة أو الجهازيّة.[10]

يتوفّر البنزويل بيروكسيد بأشكال دوائيّة متعدّدة وبتراكيز عديدة 2.5-5-10%، إمّا لوحده أو بالمشاركة مع مركّبات أخرى مثل الكليندااميسين أو الإريثرومايسين أو الأدابالين.[3,8]

يوصى باستخدام البنزويل بيروكسيد كعلاج وحيد للعدّ خفيف الشّدّة أو بالمشاركة مع الرّيتينوئيد الموضعيّ أو الصّادّات الجهازيّة لعلاج العدّ متوسّط الشّدّة إلى الشّديد.[10]

قد يسبّب التهاب جلد تماسيّ تخريشيّ وأرجيّ، ويجب الاشتباه بذلك عند المرضى الّذين يطورون حمامى ملحوظة عند استخدامه. كما يعتبر عاملاً مبيّضاً bleaching agent ولذلك قد يسبّب ابيضاض الثّياب والفراش والشّعر.[8,70]

لوحظ أنّ البنزويل بيروكسيد يتفوّق على الدّواء الغفل والصّادات الموضعيّة (كليندامايسين أو إريثرومايسين) ويكافئ الأدابالين في علاج العدّ الزّؤانيّ. كما تبيّن أنّه يتفوّق على الدّواء الغفل بمعالجة العدّ الحطاطيّ البثريّ، ويكافئ الأدابالين بعلاج الآفّات الالتهابيّة.[3,215]

إنّ بعض المستحضرات الحاوية على البنزويل بيروكسيد بالمشاركة مع الصّادّات تكون مخرّشة بشكل أقل من استخدام البنزويل بيروكسيد لوحده، ويعود ذلك للفعاليّة المضادّة للالتهاب الّتي يوفّرها الصّادّ المشارك معه.[216]

12-1-3- الصّادات الموضعيّة Topical antibiotics:

يعتبر الكليندامايسين Clindamycin والإريثرومايسين Erythromycin أشيع الصّادّات المستخدمة لعلاج العدّ، ويتوفّران بشكل مستحضرات مختلفة.[8]

وقد سجّل حدوث زيادة في مقاومة جراثيم البروبيونيّة العدّيّة على الصّادات لذلك فإنّ المشاركة مع البنزويل بيروكسيد تخفّف من هذه المقاومة وأفضل من العلاج الوحيد.[70,217]

لا ينصح باستخدام الصّادات الموضعيّة كعلاج مفرد للزّؤانات خاصّة عند توفّر علاج أفضل وذلك لمنع تطوّر المقاومة عليها. وقد أظهرت إحدى الدّراسات أنّ الكليندامايسين يتفوّق بفعاليّته على السّواغ في علاج الزّؤانات ولكنّه يبقى أقل فعاليّة من التّريتينوئين.[3] كما لوحظ أنّ الصّادات الموضعيّة تتفوّق بفعاليّتها على السّواغ في علاج آفّات العدّ الالتهابيّة، ولكن استخدامها كعلاج مفرد غير منصوح به لخطورة تطوّر مقاومة جرثوميّة.[215]

12-1-4- المعالجة المشتركة الثّابتة Fixed comination therapy:

- **مشاركة الكليندامايسين والبنزويل بيروكسيد (Clindamycin-BPO):**

تعتبر مكافئة للبنزويل بيروكسيد لوحده وأفضل من الكليندامايسين لوحده في علاج العدّ الزّؤانيّ، بينما تعتبر أكثر فعاليّة من البنزويل بيروكسيد لوحده في علاج العدّ الحطاطيّ البثريّ.[3]

- **مشاركة الأدابالين والبنزويل بيروكسيد (Adapaline-BPO):**

تعتبر مكافئة أو أفضل من البنزويل بيروكسيد لوحده أو الأدابالين لوحده في علاج العدّ الزّؤانيّ، كما تعتبر أفضل من الأدابالين لوحده في علاج العدّ الالتهابيّ.[215]

- تمتلك التّركيبتان السّابقتان فعاليّة متشابهة ونالتا توصية متوسّطة القوّة في علاج العدّ الزّؤانيّ، وتوصية قويّة في علاج العدّ الحطاطيّ البثريّ خفيف لمتوّسط الشّدّة.[215]

- **مشاركة الكليندامايسين والتّريتينوئين (Clindamycin-Tretinoin):**

تعتبر أفضل فعاليّة من مكوناتها عند استخدامها كمعالجة مفردة في علاج العدّ الزّؤانيّ. وتتفوّق بفعاليّتها على الكليندامايسين الموضعيّ 1.2% أو التّريتنوئين 0.025% في علاج العدّ الالتهابيّ. وقد نالت توصيات متوسّطة القوّة لعلاج العدّ الحطاطيّ البثريّ خفيف إلى متوسّط القوّة، ولا ينصح باستخدامها أكثر من 12 أسبوعاً.[3]

12-1-5- الدّابسون الموضعيّ Topical Dapson:

هو صادّ من السّلفونات الحديثة يمتلك خواصّاً مضادّة للالتهاب.[10] وقد تبيّن أنّه فعّال بالعدّ الخفيف ومتوسّط الشّدّة،[218] كما أظهر فعاليّة أفضل بالسّيطرة على الآفات الالتهابيّة بالمقارنة مع الآفات غير الالتهابيّة.[219,220] وقد تمّ اعتماد هلام الدّابسون الموضعيّ بتركيز 5% و7.5% كعلاج للعدّ الشّائع.[70]

يعدّ الدّابسون الموضعيّ جيّد التّحمّل بشكل عام، وينبغي عدم تطبيقه بالتّزامن مع البنزويل بيروكسيد الّذي يسبب أكسدته وبالتّالي تلوّن الجلد بلون برتقاليّ.[10,221]

كما يعتبر استخدامه آمناً حتّى عند الأشخاص الّذين لديهم عوز أنزيم غلوكوز-6- فوسفات ديهيدروجيناز glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) وذلك خلافاً للدّابسون الفمويّ.[10,222]

12-1-6- الأزيليك أسيد Azelaic acid:

هو حمض ثنائيّ الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح والمنتجات الحيوانيّة، وهو متوفّر على شكل كريم موضعيّ بتركيز 20% وهلام بتركيز 15%.[70,223]

يفيد الأزيليك أسيد بعلاج العدّ الشّائع نظراً لأنّه يمتلك خواصّاً مضادّة للجراثيم وحالّة للزّؤان ومضادّة للالتهاب،[224] كما يعتبر مثبّطاً تنافسيّاً للتّيروزيناز لذلك يمكن أن ينقص فرط التّصبّغ التّاليّ للالتهاب.[13] وقد حصل هلام الأزيليك بتركيز 15% على موافقة FDA لعلاج الورديّة.[8]

ينقص الأزيليك أسيد الزّؤانات عبر تعديله عمليّة التّقرن المضطّربة في الجريبات المصابة بالعدّ، حيث يؤثّر بشكل خاصّ على المراحل النّهائيّة من تمايز الخلايا الكيراتينيّة ويقلّل عدد وحجم حبيبات الكيراتوهيالين كما ينقص التّعبير عن الفيلاغرين بالطّبقة الحبيبّة. ويفيد بالعدّ الالتهابيّ عبر دوره كمضادّ جرثوميّ حيث يقوم بتثبيط نمو جراثيم البروبيونيّة العدّية، بالإضافة لتأثيره المضادّ للالتهاب عبر تثبيط التّعبير عن السّيتوكينات قبل الالتهابيّة وكبح الجذور الأوكسجينيّة الحرّة وتثبيط اصطناعها من الخلايا المحبّبة.[12] كما يمكن أن ينقص إنتاج الزّهم عبر تثبيط أنزيم 5-ألفا ريدوكتاز وبالتّالي تثبيط تحوّل التّستوسترون إلى ديهيدروتستسترون.[223,225]

إنّ الامتصاص الجهازيّ للأزيليك أسيد قليل بشكل عام، ويفرز حوالي 2% منه بالبول دون تغيير خلال 72 ساعة من تطبيقه موضعيّاً بينما يتدرّك القسم المتبقي بالجلد إلى أحماض dicar-boxylic ذات سلسلة أقصر والّتي وجدت أيضاً بالبول.[12]

تعدّ التّأثيرات الجانبيّة للأزيليك أسيد خفيفة وعابرة وتشمل حس وخز وحرقة وحمامى بالمنطقة المعالجة، وهي تستمر عادة لأسابيع قليلة فقط.[226] كما يمكن أن يسبّب نقص تصبّغ عابر لذلك يوصى بمراقبة استخدامه عند المرضى ذوي الجلد الدّاكن.[224] ويعتبر آمناً بالحمل وتمّ تصنيفه من الفئة B.[10]

تفوّق كريم الازيليك أسيد بتركيز 20% على الدّواء الغفل وأظهر فعاليّة مكافئة لفعالية التّريتينوئين الموضعيّ 0.05% في علاج العدّ الزّؤانيّ.[15]

وقد بيّنت الدّراسات أنّ لكريم الأزيليك أسيد بتركيز 20% فعاليّة مكافئة للبنزويل بيروكسيد 5% أو التّريتينوئين الموضعيّ 0.05% أوالأدابالين أو الإريثرومايسين الموضعيّ 2% بعلاج العدّ الحطاطيّ البثريّ الخفيف إلى متوسّط الشّدّة.[3]

12-1-7-أدوية موضعيّة أخرى Other Topical Medications:

- **النّيكوتين أميد الموضعيّ Topical nicotinamide:**

تبيّن أنّ للنّيكوتين أميد الموضعيّ 4% فعاليّة مضادّة للالتهاب دون خطر حدوث مقاومة عليه من قبل جراثيم البروبيونيّة العدّيّة،[3,223] كما بيّنت إحدى الدّراسات أنّ لهلام النّيكوتين أميد 4% فعّالية مماثلة لهلام الكليندامايسين 1% بعلاج العدّ الشّائع الخفيف إلى متوسّط الشّدّة.[227]

- **حمض الصّفصاف Salicyclic acid:**

يفيد حمض الصّفصاف بعلاج العدّ نظراً لخصائصه الحالّة للقرنين والمضادّة للالتهاب، وهو دواء واسع الاستخدام ومتوفّر دون الحاجة لوصفة طبيّة over the counter بتراكيز تصل حتى 2% وبأشكال صيدلانيّة مختلفة.[8] وقد أظهرت إحدى الدّراسات أنّ لحمض السّاليسيليك 2% فعّالية بإنقاص الآفّات العدّية الالتهابيّة وغير الالتهابيّة بالأسبوع 12 من العلاج.[228]

تتضمن التّأثيرات الجانبيّة لحمض الصّفصاف المطبّق موضعيّاً الحمامى والنّقشّر.[8]

- **الكبريت Sulphur:**

يمتلك الكبريت خصائصاً مضادّة للجراثيم وحالّة للقرنين، ويفيد بعلاج العدّ بتركيز يتراوح بين 1-10%. ورغم ذلك يمكن أن يكون مولّداً للزّؤان، وهو غير مرغوب بسبب رائحته ونادراً ما يستخدم.[3,223]

12-2- العلاجات الجهازيّة Systemic Treatments:

12-2-1-الصّادّات الحيويّة Antibiotics:

تستّطب بشكل رئيسيّ لعلاج العدّ الالتهابيّ متوسط الشّدة إلى الشّديد، وتستخدم أيضاً بالعدّ الالتهابيّ المقاوم على العلاجات الموضعيّة. حيث أنّ الآليّة الأساسيّة لهذه الأدوية هي تثبيط نمو جراثيم البروبيونيّة العدّيّة وبالتّالي تقليل الالتهاب المتواسط بالجراثيم، كما يمتلك العديد منها خواصّاً مضادّة للالتهاب.[10,229]

تعتبر التّتراسيكلينات أشيع الصّادات المستخدمة في علاج العدّ ويكون الدّوكسيسيكلين والمينوسيكلين أكثر فعاليّة من التّتراسيكلين، كذلك تكون الماكروليدات مثل الأزيترومايسين والإريثرومايسين فعّالة بعلاج العدّ ولكن ينبغي تحديد استخدامها للحالات الّتي يوجد بها مضاد استطباب لاستخدام التّتراسيكلينات.[10,70]

تقترح التّوصيات الحديثة بأنّ فترة تناول الصّادات الفمويّة لعلاج العدّ يجب ألّا تتجاوز 3–6 أشهر وذلك للحدّ من حدوث المقاومة عليها. كما أنّ العلاج بالصّادات الجهازيّة لوحدها غير منصوح به وينبغي مشاركتها مع البنزويل بيروكسيد و/أو الرّيتينوئيد الموضعيّ.[229,230]

إنّ مقاومة جراثيم البروبيونيّة العدّيّة على الإريثرمايسين حدّت من استخدام هذا الصّاد في علاج العدّ، بينما تكون مقاومتها على التّتراسيكلينات الثّلاثة الرّئيسيّة أقل شيوعاً (التّتراسيكلين والدّوكسيسيكلين أكثر من المينوسيكلين).[231]

- **التّتراسيكلينات Tetracyclines:**

إنّ العلاج الفمويّ بالتّتراسيكلينات لا يبدّل إنتاج الزّهم ولكنّه ينقص تركيز الحموض الدّسمة الحرّة عبر تثبيط جراثيم البروبيونيّة العدّيّة ويحتاج ذلك عدّة أسابيع حتّى يصبح بارزاً.[70]

كما أنّ للتّتراسكيلينات تأثيرات مضادّة للالتهاب تتضمّن تثبيط عوامل الجذب الكيميائيّة وإنتاج السّيتوكينات ما قبل الالتهابيّة.[10,232]

ينبغي استخدام التّتراسيكلينات بحذر لدى المرضى المصابين بمرض كلويّ، كما يجب تجنّب استخدامها بالحمل ولدى الأطفال بعمر أقل من 8 سنوات.[10,70]

يعتبر الدّوكسيسكلين والمينوسيكلين أشيع التّتراسيكلينات المستخدمة لعلاج العدّ، ويمكن أن يؤخذا مع الطّعام. يعطى الدّوكسيسيكلين بجرعة 50–100 ملغ مرتين باليوم، وإنّ العيب الرّئيسيّ لاستخدامه هو احتمال حدوث تفاعلات حساسيّة ضيائيّة تشمل انحلال الأظافر الضّيائيّ، كما تعدّ الاضطرابات الهضميّة من التّأثيرات الجانبيّة الشّائعة ويمكن التّقليل منها عبر أخذ الدّواء مع الطّعام.[70] وبيّنت الدّراسات أنّ استخدام جرعة منخفضة من الدّوكسيسيكلين 40 ملغ باليوم فعّال أيضاً بعلاج العدّ الالتهابيّ، وقد تمّ مقارنة هذه الجرعة المنخفضة من الدّوكسيسكلين مع جرعة 100 ملغ باليوم منه لعلاج العدّ متوسّط الشّدّة والشّديد وكان لكلا الجرعتين نفس الفعاليّة مع أمان أكبر باستخدام الجرعة المنخفضة.[233]

يعطى المينوسيكلين بجرعة 100–200 ملغ باليوم،[234] ولم يعد يوصى به كخطّ أوّل للعلاج بسبب التّقارير الّتي وردت عن تأثيراته الجانبيّة الخطيرة المحتملة.[235–237] وتتضمن هذه التّأثيرات متلازمة فرط الحساسيّة الدّوائيّة Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) والّتي تتطّور خلال ثلاثة أشهر من بدء العلاج،[3] ويمكن أن يحرّض المينوسيكلين ارتكاسات مناعيّة ذاتيّة تحدث نموذجيّاً بعد أشهر عديدة إلى سنوات من العلاج وتشمل التهاب كبد والمتلازمة الشّبيهة بالذّئبة الحماميّة الجهازيّة والتهاب الشّرايين العديد العقد الجلديّ،[8,238] كما يمكن أن يسبّب تصبّغ بالجلد والأغشيّة المخاطيّة والأسنان.[10]

يعطى التّتراسيكلين عادة بشكل مبدئيّ بجرعة 500–1000 ملغ باليوم، وتستخدم جرعات عاليّة منه 3.5 غ/اليوم بحالات العدّ الشّديدة. كما يجب أن يؤخذ على معدة فارغة قبل الطّعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص. ويعدّ الاضطّراب الهضميّ التّأثير الجانبيّ الأكثر شيوعاً مع إمكانيّة حدوث التهاب مري والتهاب بنكرياس، وتشمل

التّأثيرات الجانبيّة غير الشّائعة السّميّة الكبديّة وتفاعلات فرط الحساسيّة وزيادة البيض وفرفريّة نقص الصّفيحات والورم المخيّ الكاذب.[70,239]

- **الماكروليدات Macrolides:**

تعتبر الماكروليدات من الصّادات المثبّطة للجراثيم ولها خواص مضادّة للبروبيونيّة العدّيّة، كما أنّها تملك خواصّاً مضادّة للالتهاب ولكن بشكل أقل مقارنة مع التّتراسيكلينات.[10,240]

يعطى الإريثرومايسين الفمويّ بجرعة 500 ملغ مرتين في اليوم، وإنّ زيادة انتشار المقاومة عليه من قبل ذراريّ البروبيونيّة العدّيّة أدّى لتقليل استعماله. وهو يعتبر خياراً آمناً عند الحوامل رغم عدم توفّر بيانات تقيّم الاستخدام المديد خلال فترة الحمل، كما يعتبر الخيار المفضّل عند الأطفال بعمر 8–12 سنة حيث يكون إعطاء التّتراسيكلينات مضاد استطباب بسبب خطورة تطّور اضطرابات عضليّة هيكليّة وتلوّن الأسنان الدّائم.[3,70,241]

يعطى الأزيترومايسين بنظام جرعات متقطّعة (250–500 ملغ باليوم ثلاث مرّات أسبوعيّاً) بسبب العمر النّصفي الطّويل والّذي يصل إلى 68 ساعة،[241,242] وقد أظهرت العديد من الدّراسات فعاليّته بعلاج العدّ.[243] ويتمّ استقلاب الأزيترومايسين بالكبد وتعدّ الاضطرابات الهضميَة والإسهال أشيع تأثيراته الجانبيّة.[70]

يعدّ Roxithromycin ماكروليد نصف صنعيّ مشتق من الإريثرومايسين، وهو سهل الامتصاص ويتوزّع بكفاءة بالنّسج، كما يمتاز بنصف عمره الطّويل مما يسمح بإعطائه لمرة واحدة أو مرتين باليوم.[232] وقد تمّ تقييم فعاليّته في علاج العدّ الشّائع الالتهابيّ بجرعة 150 ملغ مرتين باليوم وتبيّن أنّه بديل آمن وفعّال مع آثار جانبيّة قليلة ومطاوعة جيّدة من قبل المرضى.[244]

- **الكليندامايسين Clindamycin:**

يعتبر الكليندامايسين محبّ للدّسم بشدّة وهو فعّال جدّاً في علاج العدّ، ولكنّه يسبّب التهاب كولون غشائيّ كاذب بسبب فرط نمو المطثيات العسيرة ممّا حدّ من استعماله بشكل جهازيّ.[70,245]

- **تريميتوبريم سلفاميتوكسازول Trimethoprim – Sulfamethoxazole:**

إنّ مشاركة التّريميتوبريم والسّلفاميثوكسازول فعّالة أيضاً في علاج العدّ، وينبغي استخدامها للحالات الشّديدة غير المستجيبة على الصّادات الأخرى، وذلك نظراً للتّأثيرات الجانبيّة المحتملة والّتي تتضمن اضطرابات دمويّة مثل فقر الدّم اللاتنسّجيّ وقلّة العدلات وندرة المحببات ونقص الصّفيحات بالإضافة للاضطربات الهضميّة والحساسيّة الضّيائيّة والطّفوح الدّوائيّة حيث لوحظ حدوث تفاعلات جلديّة عديدة أخطرها متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة النّخريّ السّميّ.[10,246]

ويستخدم التّريميتوبريم لوحده أيضاً بعلاج العدّ حيث يعطى بجرعة 400–600 ملغ/اليوم،[247] ولكنّ الدّلائل على فعّاليته منخفضة وقليلة بالمقارنة مع التّتراسيكلين.[248]

- **سيفاليكسين Cephalexin:**

ينتمي إلى السّيفالوسبورينات الجيل الأوّل، وهو يخترق الوحدة الشّعريّة الزّهميّة بشكل ضعيف نظراً لكونه محبّاً للماء وكارهاً للدّسم. وتبيّن أنّه يقتل جراثيم البروبيونيّة العدّيّة في الزّجاج ولكن قد يعود سبب نجاح علاج العدّ بالسّيفاليكسين الفمويّ إلى تأثيراته المضادّة للالتهاب أكثر من خواصه المضادّة للجراثيم.[70,249]

لم ينصح باستخدامه لعلاج العدّ بسبب خطر تطوّر مقاومة جرثوميّة عليه خصوصاً من قبل جراثيم العنقودية المذهبّة.[70]

- **الدّابسون الفمويّ Oral Dapson:**[70]

يستخدم الدّابسون الفمويّ غالباً لعلاج أدواء العدلات الجلديّة ويمكن أن يفيد بالعدّ الالتهابيّ الشّديد وبحالات محدّدة من العدّ المعنّد.

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

رغم أنّ فعاليّة الدّابسون الفمويّ أقل موثوقيّة من الإيزوتريتينوئين في علاج العدّ إلّا أنّه يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار بالحالات الشّديدة الّتي لا يكون فيها الإيزوتريتينوئين خياراً علاجيّاً.

12-2-2- المعالجة الهرمونيّة Hormonal Therapy:

يهدف العلاج الهرمونيّ إلى معاكسة تأثيرات الاندروجين على الغدّة الزّهميّة، ويمكن تحقيق ذلك بواسطة مضادّات الاندروجين أو عبر أدوية تثبّط الإنتاج الدّاخلي له من المبيض أو الكظر والّتي تتضمن مانعات الحمل الفمويّة ومناهضات الهرمون المطلق لموجّهة الغدد التّناسليّة بالإضافة للقشرانيّات السّكريّة.[70]

قد تكون المعالجة الهرمونيّة فعّالة جدّاً عند الإناث المصابات بالعدّ سواء كانت المستويات المصليّة للاندروجين مرضيّة أم لا، ورغم أنّ هذه المستويات تكون أعلى عند المريضات المصابات بالعدّ مقارنة مع غير المصابات به إلّا أنّها غالباً ما تبقى ضمن الحدود الطّبيعيّة.[8]

- **مانعات الحمل الفمويّة Oral Contraceptives:**

تحوي مانعات الحمل الفمويّة بشكل عام على الاستروجين والبروجستين، وهي تعاكس تأثير الاندروجين عبر العديد من الآليات، حيث تثبّط إنتاج الاندروجينات من المبيض عبر تثبيط إطلاق موجّهات الأقناد وبذلك تمنع الإباضة وتنقص مستويات الاندروجين المصليّة وبالتّالي تنقص إنتاج الزّهم. كما يزيد الاستروجين من اصطناع الغلوبولين الرّابط للهرمونات الجنسيّة SHBG وبالتّالي يزيد مستويات التّستوسترون المرتبط وينقص مستويات التّستوسترون الحرّ، كذلك يعاكس الاستروجين عمل الاندروجين على الغدد الزّهميّة بشكل مباشر.[10,250]

ورغم أنّ للبروجستين نشاط اندروجينيّ داخليّ إلّا أنّ بعض أنواعه أبدت خصائص مضادّة للاندروجين مثل(cyproterone acetate،drospirenone). كما أنّ وجوده بموانع الحمل الفمويّة المركّبة يقلّل خطر سرطان البطانة والّذي يعرف أنّه يحدث عند إعطاء الاستروجين غير المعاكس unopposed.[3,8]

تبيّن أنّ مانعات الحمل الفمويّة فعّالة بشكل خاص بعلاج العدّ الالتهابيّ. وقد وجدت إحدى الدّراسات أنّها مكافئة للصّادات الفمويّة بإنقاص عدد الآفّات العدّيّة بعد 6 أشهر من العلاج.[251]

وقد حصلت ثلاثة أنواع من مانعات الحمل الفمويّة على موافقة إدارة الغذاء والدّواء FDA-approved لمعالجة العدّ الشّائع،[252] وهي تشمل:

(1) Ortho Tri-Cyclen: مانع حمل فمويّ ثلاثيّ الطّور يتألّف من Norgestimate بجرعة (180، 215، 250 ملغ) مع ethinyl estradiol بجرعة (35 مكغ).[253]

(2) Estrostep: يتألّف من ethinyl estradiol بجرعة متدّرجة (20-35 مكغ) بالتّشارك مع norethindrone acetate بجرعة (1 ملغ).[254]

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

بينما يحوي الدّواء ذو الاسم التّجاريّ ®Yasmin يحتوي على ethinyl estradiol بجرعة ثابتة (30 مكغ) مع drospirenone بجرعة 3 ملغ.[3]

تشمل التّأثيرات الجانبيّة لمانعات الحمل الفمويّة: الغثيان والإقياء واضطّراب الطّمث وزيادة الوزن ومضض في الثّدي. وقد تؤدّي الأدوية الحاوية على drospirenone إلى ارتفاع بوتاسيوم المصل، وبشكل عام لا يكون هذا الارتفاع هامّاً سريريّاً عند الأشخاص الأصحّاء. وتتضمن الاختلاطات النّادرة والأكثر خطورة ارتفاع التّوتر الشّريانيّ والاضطرابات الخثاريّة (كالخثار الوريديّ العميق والصّمّات الرّئويّة).[8] كما تزداد خطورة الخثار عند النّساء بعمر أكثر من 35 سنة والمدخّنات وبحال وجود عوامل الخطورة الأخرى المحرّضة للتّخثر مثل أهبة التّخثر الوراثيّة hereditary thrombophilia.[255]

- **مضادّات الاندروجين Antiandrogens:**

- **السّيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate:**

مضاد اندروجين بروجيستينيّ يعمل على حصر مستقبل الاندروجين، وهو مرخّص لعلاج العدّ في معظم الدّول الأوروبيّة ولكن ليس في الولايات المتحدّة.[3]

تحوي مانعات الحمل الفمويّة التّقليديّة على سيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate بجرعة (2 ملغ) مع إيتنيل استراديول ethinyl estradiol بجرعة (35 أو 50 مكغ)، وهي تعتبر المعالجة المفضّلة للنّساء بسن النّشاط التّناسليّ المصابات بعدّ هرمونيّ.[8]

أظهرت إحدى الدّراسات أنّ 75–90% من النّساء المصابات بعدّ متوسط إلى شديد ناجم عن فرط الاندروجين أظهرن تحسّناً هامّاً على العلاج سواء بمانعات الحمل التّقليديّة أو بجرعات عالية من سيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate بين 50 إلى 100 ملغ يوميّاً (مع أو بدون إيتنيل استراديول بجرعة 50 مكغ).[256]

- **السّبيرولاكتون Spironolactone:**

يعمل على حصر مستقبل الاندروجين ويثبّط أنزيم 5–a–reductase وقد تبيّن أنّه ينقص مستوى الزّهم ويحسّن العدّ عند إعطائه بجرعة 50–100 ملغ مرتين يوميّاً،[257] كما أبدت معظم النّساء تحسنّاً جيّداً على الجرعات المنخفضة مثل جرعة 25 ملغ يوميّاً.[173,258] ولكن استخدامه في علاج العدّ غير موافق عليه من قبل FDA.[10,259]

ترتبط التّأثيرات الجانبيّة بالجرعة وتتضمن عدم انتظام الطّمث ومضض في الثّديّ وصداع وتعب بالإضافة لارتفاع بوتاسيوم الدّم،[8] كما يجب تجنبّه بالحمل لخطورة حدوث تأنيث للجنين الذّكر.[3]

- **الفلوتاميد Flutamide:**

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

وتشمل تأثيراته الجانبيّة عدم انتظام الطّمث ومضض في الثّدي وصداع بالإضافة لاضطرابات هضميّة، وقد ترافق استخدامه مع سميّة كبديّة شديدة مرتبطة بالجرعة والعمر لذلك يجب مراقبة وظائف الكبد بحذر، كما يجب تجنبّه بالحمل بسبب خطورة تأنيث الجنين الذّكر.[8,260]

- **مناهضات الهرمون المطلق لموجّهات الأقناد**

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists: مثل leuprolide (Lupron)

تعمل على تثبيط إفراز موجّهات الأقناد من الغدّة النّخاميّة وبالنّتيجة تثبيط إنتاج السّتيروئيدات من المبيض لدى النّساء، وتستخدم هذه الأدوية في علاج فرط الاندروجين المبيضيّ.[70] وقد أظهرت فعاليّة في علاج العدّ والشّعرانية لدى المريضات الإناث سواء بوجود اضطّرابات غدّيّة أم لا، ولكن استخدامها محدود بسبب تأثيراتها الجانبيّة والّتي تتضمن أعراض الضّهي وترقّق العظام.[70,261]

- **القشرانيّات السّكريّة Glucocorticoids:**

قد تفيد القشرانيّات السّكريّة الجهازيّة بجرعات عالية في علاج العدّ بسبب تأثيراتها المضادّة للالتهاب، ويقتصر استخدامها عادة بالحالات الشّديدة، كما تستعمل غالباً مع الإيزوتريتينوئين لمنع أي اشتداد للعدّ ببداية العلاج به. وتستخدم عادة لفترات محدودة بسبب تأثيراتها الجانبيّة المحتملة، كذلك يمكن أن يسبب استخدامها لفترة طويلة عدّ ستيروئيديّ.[70]

يوصى بإعطاء القشرانيّات السّكريّة الجهازيّة بجرعات منخفضة لعلاج العدّ عند المرضى الّذين لديهم فرط اندروجين كظريّ، حيث يمكن أن يعطى البريدنيزولون بجرعات منخفضة 2.5–5 ملغ أو الدّيكساميتازون الفمويّ لتثبيط الإنتاج الكظريّ للاندروجين.[10,70]

كما بيّنت الدّراسات أنّ إعطاء جرعات منخفضة من البريدنيزولون بين 5–15 ملغ يوميّاً سواء لوحده أو بالمشاركة مع مانعات الحمل الحاوية على جرعة عالية من الاستروجين قد أظهر فعاليّة في علاج العدّ وإنقاص الزّهم.[10]

- **التّداخل الدّوائيّ بين الصّادات وموانع الحمل:**

يسود اعتقاد بأنّ الاستخدام المتزامن لمانعات الحمل الفمويّة مع الصّادات يضعف من فعاليّة مانعات الحمل، وذلك اعتماداً على فرضية أنّ الطّيف الواسع للصّادات ينقص من الفلورا في المعي وبالتّالي يمكن أن يتداخل ذلك مع امتصاص الاستروجين. ويعتبر الرّيفامبسين الصّاد الوحيد المثبت دوره بإنقاص فعاليّة مانعات الحمل الفمويّة، بينما أظهرت الدّراسات أنّ المستويات المصليّة للاستروجين لا تتأثّر بالتّتراسيكلين أو الدّوكسيسيكلين.[262,263]

12-2-3- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin:

مشابه صنعيّ لفيتامين A حصل على موافقة ال FDA عام 1982 لعلاج العدّ العقيديّ الكيسيّ الشّديد المعنّد على العلاج. ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعدّ استجابة كبيرة على الإيزوتريتينوئين الفمويّ بما في ذلك العدّ غير المستجيب على الصّادات الأخرى والعدّ الذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعّالاً أيضاً بعلاج التهاب الأجربة بسلبيات الغرام والحبيبوم الوجهيّ والعدّ الخاطف.[8,264]

إنّ السّمة البارزة للعلاج بالإيزوتريتينوئين الفمويّ هو الشّفاء الكامل للعدّ بمعظم الحالات وطول مدّة الشّفاء والّتي تمتدّ عدة أشهر لسنوات لدى غالبية المرضى.[70]

وبالنّسبة للآلية الّتي يعمل بها فهي غير معروفة تماماً، حيث يؤدّي إلى تثبيط عمل الغدد الزّهميّة والّذي يستمر لدى بعض المرضى لمدة سنة على الأقل بعد العلاج به بينما يعود إنتاج الزّهم للمستوى الطّبيعيّ لدى غالبية المرضى بعد 2–4 أشهر.[265] كما يقل عدد جراثيم البروبيونيّة العدّية خلال فترة العلاج ولكن يكون هذا النّقص

عابراً بشكل عام، حيث أنّ الإيزوتريتينوئين الفمويّ لا يملك تأثيراً مثبطّاً للبروبيونيّة العدّيّة ولكنّه يؤثر عليها بشكل غير مباشر نتيجة نقص الليبيدات داخل الجريب والّتي تعتبر ضروريّة لنمو هذه الجراثيم. بالإضافة لذلك فهو يملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومن المحتمل أنّه يؤثّر على نمط التّقرن الجريبي.[70]

تتراوح جرعته اليوميّة الموصى بها لعلاج العدّ بين 0.5–1 ملغ/كغ/اليوم وتؤخذ مع وجبة دسمة لزيادة الامتصاص. ويتمّ عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدّة شهر لتجنّب اشتداد العدّ وتمكين المريض من الاعتياد على الآثار الجانبيّة المعتمدة على الجرعة، ثمّ تتمّ زيادة جرعة البدء حسب تحمّل المريض لهذه التّأثيرات الجانبيّة، كما يمكن أن يفيد إعطاء السّتيروئيدات الجهازيّة بشكل مرافق عند بداية العلاج بالحالات الشّديدة لمنع اشتداد الحالة. وقد تبيّن أنّ الوصول لجرعة تراكميّة 120–150 ملغ/كغ يقلّل خطر النّكس.[8,10,266]

أظهرت دراسة أنّ العلاج بالإيزوتريتينوئين الفمويّ لمدّة 6 أشهر بجرعة منخفضة 0.25–0.4 ملغ/كغ/اليوم وبجرعة تراكميّة 40–70 ملغ/كغ يمكن أن يكون فعّالاً بعلاج العدّ متوسّط الشّدّة مع تأثيرات جانبيّة أقل ورضا أكبر من قبل المريض.[267]

كما بيّنت إحدى الدّراسات أنّ العلاج بالإيزوتريتينوئين الفمويّ بنظام الجرعات المتقطّعة (0.5 ملغ/كغ/اليوم لعشرة أيام من كلّ شهر لمدّة 5 أو 6 أشهر) يمكن أن يكون فعّالاً خاصّة بالعدّ متوسّط الشّدّة مع آثار جانبيّة أقل، ويوصى به لعلاج المرضى الّذين لم يتحمّلوا الجرعة التّقليديّة.[268]

إنّ أشيع التّأثيرات الجانبيّة للإيزوتريتينوئين هي إصابة الجلد والأغشية المخاطيّة والّتي تكون معتمدة على الجرعة dose–dependent، وتشمل جفاف والتهاب الشّفتين وجفاف العين ومخاطيّة الفم والأنف بالإضافة لجفاف معمّم بالجلد generalized xerosis وهشاشة جلد skin fragility. كما تزيد الأخماج الجلديّة خصوصاً بالعنقوديّات المذهبة بسبب نقص الزّهم، ومن التّأثيرات الأخرى الممكنة حساسيّة ضيائيّة وتساقط شعر الفروة وحاصّة بقعيّة وترقّق وهشاشة الأظافر وتساقط الصّفيحة الظّفريّة وداحس وتشكّل نسيج حبيبيّ حول الظّفر شبيه بالحبيبوم المقيّح.[3,8]

وتتضمن التّأثيرات الجانبيّة العينيّة العشى الليليّ والتهاب الملتحمة والتهاب القرنيّة وعتامات قرنيّة والتهاب العصب البصريّ.[269] وسجّل حدوث اضطراب سمع،[70] كما يمكن أن يترافق استخدام الإيزوتريتينوئين مع حدوث ورم مخيّ كاذب أو ما يعرف بارتفاع التّوتر الحميد داخل القحف والّذي يتظاهر بصداع شديد وغثيان وتشوّش رؤية، ويزيد خطر حدوثه عند استخدامه بالمشاركة مع التّتراسيكلينات.[270]

لم تظهر الدّراسات الحديثة أي ترافق بين المعالجة بالإيزوتريتينوئين وزيادة خطورة الاكتئاب، بل على العكس أدّت معالجة العدّ إلى قلّة انتشار الاكتئاب.[271] كما ذكرت دراسات أخرى تطوّر هجمة حديثة من الاكتئاب عند المعالجين بالإيزوتريتينوئين أو بالصّادات على حدّ سواء، ممّا يقترح أنّ الاكتئاب يترافق مع العدّ بغض النّظر عن المعالجة.[272]

يعدّ الألم العضليّ أشيع الشّكايات العضلية الهيكليّة ويشاهد لدى 15% من المرضى، ويجب تقييم مستويات كرياتين فوسفوكيناز creatine phosphokinase بالحالات الشّديدة،[70,273] بالإضافة لذلك يؤثّر الإيزوتريتينوئين على تمعدن العظم حيث أدّى استخدامه بشكل مزمن ومتكرر إلى ترقق بالعظام بينما لم يظهر شوط علاجيّ واحد تأثيراً بارزاً على الكثافة العظميّة،[70,274] كما أدّى استخدامه لفترات طويلة وبجرعات عاليّة إلى حدوث فرط تعظّم.[275]

أمّا بالنّسبة للتّأثيرات الهضميّة فهي غير شائعة بشكل عام وتشمل غثيان والتهاب مري والتهاب معدة والتهاب كولون.[276] وقد ذكرت تقارير وجود ارتباط بين تناول الإيزوتريتينوئين وبداية تطوّر أدواء الأمعاء الالتهابيّة IBD،[277] بينما أظهرت دراسات أخرى نتائج متضاربة فبعضها اقترح عدم وجود ترافق بينهما والبعض الآخر أبدى وجود ترافق مع التهاب الكولون القرحيّ فقط.[280–278]

قد يحدث ارتفاع بالشّحوم الثّلاثيّة و/أو الكوليسترول عند 20–50% من المرضى، ومن غير الشّائع أن يكون هذا الارتفاع شديداً ويتطّور نموذجيّاً خلال أول شهرين من المعالجة، كما يمكن أن يحدث صفرومات طفحيّة والتهاب معثكلة نزفيّ بحال الارتفاع الشديد بمستوى الشّحوم الثّلاثيّة. وتتمّ معايرة الشّحوم قبل البدء بالعلاج ثمّ كلّ شهر أول شهرين ثمّ كل 2–3 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة وكون التّحاليل طبيعيّة قبل بدء العلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدّم مثل البدانة وتناول الكحول والدّاء السّكري، ويجب إيقاف العلاج عند وصول مستوى الشّحوم الثّلاثيّة إلى 800 ملغ/دل.[281,282]

ويمكن أن يحدث ارتفاع عابر بخمائر الكبد لدى 15% من المرضى ويوقف العلاج عند ارتفاعها ثلاثة أضعاف الطّبيعيّ،[283] وتتضمن الشّذوذات المخبريّة الأخرى ارتفاع ESR ونقص البيض وزيادة أو نقص بالصّفيحات وفقر دم.[3]

يعتبر الإيزوتريتينوئين الفمويّ مضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والإرضاع حيث أنّه يمتلك القدرة على إحداث تشوّهات ماسخة للأجنّة teratogenicity،[284,285] لذلك يجب على المريضات أن يقدّمن اختبار حمل سلبيّاً واحداً على الأقل (في الولايات المتحدّة اثنان) قبل البدء بالمعالجة ويكرّر بشكل منتظم (كلّ شهر)،[8,286] ويجب منع الحمل بوسيلتين فعّالتين لمدّة شهر قبل البدء بالعلاج وأثناء المعالجة وبعد شهر من انتهاء العلاج.[70,285]

12–2–4–الزّنك الفمويّ Oral Zinc:

أظهرت الدّراسات فائدة بارزة للزّنك الفمويّ بعلاج الآفّات الالتهابيّة خصوصاً غلوكونات الزّنك بجرعة 200 ملغ/اليوم.[3]

12-3- علاجات أخرى للعدّ:

12-3-1-السّتيروئيدات القشريّة Corticosteroids:

تبيّن أنّ تطبيق السّتيروئيدات القويّة مثل الكلوبيتازول بروبيونات على العقيدات الالتهابية الفعّالة مرتين يوميّاً لمدّة 5 أيام ينقص الالتهاب ضمنها بشكل واضح.[287]

كما أنّ حقن السّتيروئيدات داخل الآفّة (تريامسينولون أسيتونيد 2-5 ملغ/مل) يمكن أن يحسّن بسرعة من مظهر الكيسات والعقيدات الملتهبة والعميقة ويخفّف من إيلامها، وقد تتطّلب الكيسات الأكبر إجراء شق فيها وتفجيرها drainage قبل الحقن داخلها. ويجب ألّا تتجاوز الكميّة الأعظميّة للسّتيروئيدات القشريّة المستخدمة داخل كلّ آفّة 0.1 مل.[8]

12-3-2-التّقشير الكيميائيّ Chemical peeling:

يفيد استخدام المقشّرات الكيميائيّة منخفضة التّركيز في تخفيف الرّؤانات، وتشمل أشيع عوامل التّقشير حموض ألفا هيدروكسي منها (glycolic acid) وحمض الصّفصاف salicylic acid وحمض الخلّ ثلاثيّ الكلور trichloroacetic acid. حيث تقوم هذه المواد بإنقاص التصاق الخلايا المتقرّنة على فتحة الجريب وتساعد على سقوط سدادة الرّؤان، وهي تعتبر جيّدة التّحمّل عند معظم المرضى كما يمكن أن تستخدم من قبل المريض في البيت أو ضمن عيادة طبيب الجلديّة.[8] وفي دراسة حول فعاليّة مختلف أنواع المقشّرات الكيميائيّة لعلاج العدّ تبيّن أنّها ساعدت بإنقاص الرّؤانات بمعدل 35%.[288]

تتضمن التّأثيرات الجانبيّة للتّقشير الكيميائيّ التّخريش واضطّراب التّصبغ والتّندب.[8]

12-3-3- الأدوات والطّرائق الفيزيائيّة Devices and Physical Modalities:

قد يحسّن انتزاع الرّؤان Comedo extraction من المظهر الجماليّ ويساعد بتحسين الاستجابة العلاجيّة للعوامل الموضعيّة الحالّة للرّؤان. حيث يتمّ عصر expressed المحتويات الكيراتينيّة للرّؤانات المفتوحة باستخدام مستخرج الرّؤان comedo extractor، بينما بالرّؤان المغلق يتمّ خدش السّطح بإبرة قياس 18-gauge أو شفرة قياس 11 ممّا يسمح بعصرها بصورة أسهل. وينبغي استخدام هذا الإجراء بالمشاركة مع ريتنوئيدات موضعيّة أو علاجات أخرى حالّة للرّؤان من أجل تحقيق الفائدة القصوى، كما يجب ألّا يطبّق على الرّؤانات الملتهبة أو البثرات بسبب خطر حدوث التّندب.[8]

يساعد الكيّ الخفيف Light cautery على التّخلص من الزّؤانات العرطلة والّتي تكون غالباً بشكل رؤوس بيضاء وأحياناً قليلة بشكل رؤوس سوداء(تصل إلى 1.5 مم بالقطر)، ويمكن أن يتحسّن العدّ الكلوري باستخدامه أيضاً.[289,290] كما يعتبر فعّال أكثر من التّريتينوئين الموضعيّ لعلاج الزّؤانات الضّخمة.[291]

12-3-4- معالجة النّدبات Scars Treatment:

يعتبر التّندب من العقابيل المزعجة للعدّ الشّائع، ويتمّ تحديد نمط المعالجة حسب نوع النّدبات الموجودة.

تشمل الطّرق المستخدمة إعادة تشكيل سطح الجلد بالليزر laser resurfacing وتسحيج الجلد dermabrasion والمقشّرات الكيماويّة العميقة وكلها تهدف إلى إنقاص التّباين في سطح الجلد النّاتج عن هذه النّدبات.[8]

يمكن أن تفيد المواد المالئة Filler substances بعلاج النّدبات الضّموريّة المنفصلة، وتتضمن هذه المواد: poly-lactic acid وهيدروكسي أباتيت الكالسيوم calcium hydroxylapatite والشّحم الذّاتي autologous fat.[292]

تستخدم أيضاً تقنية تقطيع الألياف جراحيّاً Surgical subcision وهي إجراء جراحيّ بسيط يفيد بعلاج النّدبات الضّموريّة وتكون أكثر فعاليّة بعلاج Rolling scars.[70] كما يعتبر إجراء الطّعوم خياراً لندبات ice-pick، وبالنّسبة للنّدبات الضّخاميّة الأكبر والنّدبات الضّموريّة المتجمعّة قد يؤدّي الاستئصال الجراحيّ كامل السّماكة إلى تحسّن بوضع هذه النّدبات ومظهر جماليّ أفضل.[8]

12-3-5-الضّوء المرئيّ Visible Light:

ينقص الضّوء الأزرق الآفّات الالتهابيّة للعدّ الشّائع مقارنة مع الشّاهد.[293] وقد نال توصيات منخفضة القوّة لعلاج العدّ الحطاطيّ البثريّ خفيف إلى متوسّط الشّدّة.[3]

12-3-6-الليزر والمعالجة الضّوئيّة الدّيناميكيّة Laszers and Photodynamic Therapy:

هنالك اهتمام متزايد باستخدام الليزر والأجهزة الضّوئيّة لعلاج العدّ على مدى السّنوات القليلة الماضيّة، ولكن الدّلائل ضعيفة على وجود فائدة من ذلك وكذلك نتائج الدّراسات حول هذا الموضوع متناقضة.[3]

تقضي المعالجة الضّوئيّة على جراثيم البروبيونيّة العدّيّة عبر استهداف البورفيرينات المنتجة من قبل هذه الجراثيم، كما أنّها تكبح طيفاً من السّيتوكينات قبل الالتهابيّة.[294,295]

بيّنت الدّراسات أنّ معظم مصادر الضّوء تساعد بمعالجة الآفّات الالتهابيّة على المدى القصير وقد أظهرت المعالجة الضّوئيّة الدّيناميكيّة أكثر النّتائج ثباتاً (وصلت نسبة التّحسّن إلى 68% باستخدام أمينوليفولينيك أسيد aminolaevulinic acid وميتيل أمينوليفولينيت methyl aminolevulinate والضّوء الأحمر).[296]

حدث هجوع تام للعدّ بالمعالجة الضّوئيّة الدّيناميكيّة مع أمينوليفولينيك أسيد المفعّل بالليزر الصّباغيّ النّابض طويل الموجة long-pulsed pulsed dye laser عند المرضى الّذين فشل لديهم العلاج بالإيزوتريتينوئين الفمويّ.[297]

أظهرت دراسة مقارنة بين الليزر ذي الأشعّة تحت الحمراء infrared laser وبين الدّواء الغفل في علاج العدّ أنّه لا يوجد فرق بينهما ولكن الليزر سبّب تحسنّاً عابراً للزّؤانات المفتوحة (الرّؤوس السّوداء).[298]

وقد تبيّن انّ استخدام أمينوليفولينيك أسيد موضعيّاً مع الضّوء المرئيّ واسع الحزمة (500–700 nm) يسبّب أذيّة فوريّة للخلايا الزّهميّة وبالتّالي كبح إنتاج الزّهم حتى 20 أسبوع بعد المعالجة ممّا يؤدّي إلى نقص واضح في جراثيم البروبيونيّة العدّيّة لأسابيع عديدة.[299]

تتضمن التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة الضّوئيّة الألم والتّجلّب والوذمة بالإضافة لتبدلات تصبغيّة وطفح بثريّ، وتزداد شدّة هذه التّأثيرات عند استخدام أمينوليفولينيك أسيد أو ميتيل أمينوليفولينيت في المعالجة، وقد تكون سبباً في إيقاف المعالجة من قبل المريض.[3]

الفصل الثّانيّ: الدّراسات العالميّة

– أثبتت العديد من الدّراسات فعاليّة الأزيليك أسيد في علاج العدّ الشّائع. وقد قارنت إحدى هذه الدّراسات والّتي أجريت في اليونان فعاليّة الأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ في علاج العدّ الزّؤانيّ لمدّة 6 أشهر، واعتمدت هذه الدّراسة على عدد الآفّات (Lesions Counts) حيث تمّ حساب عدد الزّؤانات والعدد الكليّ للآفات في كلّ مراجعة. وقد أبدى كلا الدّوائين فعاليّة في خفض عدد الزّؤانات والعدد الكليّ للآفّات في نهاية فترة العلاج بدون وجود فارق إحصائيّ هامّ بين المجموعتين، كما سجّل حدوث آثار جانبيّة بنسبة أعلى بمجموعة الرّيتينوئيد.[15]

– وفي دراسة أخرى أجريت في إيران تمّ تقييم فعاليّة الأزيليك أسيد هلام 20% في علاج العدّ الشّائع الخفيف إلى متوسّط الشّدّة لمدّة شهر ونصف، حيث اعتمدت على حساب عدد الآفات (Lesions Counts) وتمّ حساب مشعر شدّة العدّ ASI كما يلي: ASI = الحطاطات + (البثرات x 2) + (الزّؤانات x 0.25). وفي نهاية فترة العلاج انخفض متوسّط شدّة العدّ بنسبة 65.2% وعدد الزّؤانات بنسبة 87.3% وعدد الحطاطات بنسبة 51.2% وعدد البثرات بنسبة 42.1%. وكانت جميع التّأثيرات الجانبيّة للأزيليك أسيد خلال هذه الدّراسة عابرة وخفيفة الشدّة وكان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً.[16]

– كما قيّمت دراسة متعدّدة المراكز أجريت عام 2018 فعاليّة وأمان الأزيليك أسيد رغوة 15% في علاج العدّ الشّائع الوجهيّ المتوسّط والشّديد لمدّة 4 أشهر.[17]

وتمّ تقييم شدّة العدّ في هذه الدّراسة حسب مقياس IGA لشدّة العدّ كما تمّ حساب عدد الآفات الكليّ بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة وتقييم التّغيّر بعدد الآفات بين بدء العلاج ونهايته، حيث كانت شدّة العدّ المدروسة من الدّرجة 3 و4 حسب المقياس. وبنهاية فترة العلاج (أي بنهاية الشّهر الرّابع) انخفض عدد الآفات الكليّ وعدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة، وكان العلاج ناجحاً بنسبة 63%. كما كان الدّواء جيّد التّحمل وقد سجّل حدوث حمامى وتقشّر وجفاف وحكة وحرقة وكانت جميعها خفيفة الشّدّة.[17]

الجزء الثانيّ: منهج البحث.

الفصل الأوّل: مجتمع البحث والمنهج العلميّ المعتمد

مكان الدّراسة:

تمّت الدّراسة في مستشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعيّ بدمشق.

مدّة الدّراسة:

امتدّت الدّراسة على مدى عام كامل (من بداية عام 2019 عام حتى بداية عام 2020).

التّكلفة:

لا يوجد.

تصميم الدّراسة:

دراسة تجريبيّة مستقبليّة مقارنة عشوائيّة غير معمّاة.

Open labeled randomized comparative prospective trial.

عيّنة الدّراسة:

من مراجعيّ مستشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة ممّن تحقق فيهم الشّروط المطلوبة للدّخول في الدّراسة.

معايير القبول:

- مرضى العدّ الوجهيّ درجة 1 و 2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ.
- عمر المرضى يتراوح بين 12– 40 سنة.
- عدم تلقي علاج التهابيّ مضادّ للعدّ أو أدوية هرمونيّة خلال الأشهر الثّلاثة السّابقة لفترة دخوله بالدّراسة.
- موافقة المريض بعد الاطّلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

- الحمل أو الإرضاع.
- وجود مرض جهازيّ.
- مرضى العدّ الثّانويّ (سبب غديّ صماويّ، مهنيّ، ميكانيكيّ ...).
- أمراض جلديّة أخرى بالوجه (حساسيّة ضيائيّة، ورديّة حطاطيّة بثريّة .....).
- حساسيّة تجاه الدّواء.

حجم العينة وطريقة الاعتيان:

– تمّ حساب حجم العيّنة وفق برنامج G Power، وتبيّن أنّه يجب ألّا يقلّ عن 44 مريض (22 لكلّ ذراع).

– بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى (48) مريضاً، وتمّ توزيعهم بشكل عشوائيّ رقميّ (حيث وضع المرضى ذويّ الأرقام الفرديّة ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوي الأرقام الزّوجيّة ضمن المجموعة الثّانية) وذلك منعاً للانحياز.

– انقطع التّواصل مع 3 مرضى (مريض واحد من المجموعة الأولى ومريضين من المجموعة الثّانية)، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدّراسة الإحصائيّة على بيانات المرضى الّذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة أي على بيانات 45 مريضاً.

أخلاقيّات البحث:

تمّ أخذ موافقة مستنيرة من المرضى بعد إعلامهم بكافّة المعلومات الهامّة عن مرضهم، الطّرق العلاجيّة والآثار الجانبيّة الممكنة، إيضاح كافّة التّساؤلات، وإعلامهم بإمكانيّة الخروج من الدّراسة في أيّ وقت، التّأكيد على سريّة المعلومات الشّخصيّة، وأنّه لا يترتّب عليهم أيّ تكاليف ما عدا تكلفة المادة الدّوائيّة.

يوجد نموذج الموافقة المستنيرة المعتمد ببحثنا ضمن قسم الملاحق.

طريقة إجراء الدّراسة:

– تمّت مقاربة المريض للمرّة الأولى في الزّيارة (0) حيث تمّ أخذ قصّة سريريّة مفصّلة ثمّ إجراء فحص سريريّ دقيق، وتمّ الحصول على الموافقة المستنيرة بعد التّأكد من توفّر شروط الدّخول إلى الدّراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتمّ بهذه الزّيارة تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكلّ مريض وتصوير الآفات.

– تمّ توزيع المرضى عشوائيّاً إلى مجموعتين:

1– المجموعة الأولى: وهم المرضى ذوو الرّقم الفرديّ، وتمّ علاجهم بالأزيليك أسيد كريم 20% مرّة يوميّاً.

2– المجموعة الثّانية: وهم المرضى ذوو الرّقم الزّوجي، وتمّ علاجهم بالتّطبيق الموضعيّ للرّيتينوئيد (تريتينوئين كريم 0.05) مرّة يوميّاً مساءً.

امتدّت فترة العلاج لثلاثة أشهر وتمّت متابعة المرضى خلالها بشكل شهريّ، وفي كلّ مراجعة تمّ قياس شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة وتصوير الآفّات بالإضافة لتقييم الآثار الجانبيّة للمعالجة.

ثمّ تمّ تقييم النّكس بعد شهر من نهاية العلاج.

حيث كانت متابعة المرضى على الشّكل التّالي:

- الزّيارة (0): تشخيص العدّ سريريّاً وتقييم شدّته وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة بالإضافة لتسجيل معلومات المريض وتصوير الآفات والبدء بالعلاج.
- الزّيارة (1): بعد شهر من بدء العلاج، تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة وتصوير الآفّات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج.
- الزّيارة (2): بعد شهرين من بدء العلاج، تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة وتصوير الآفّات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج.
- الزّيارة (3): بعد 3 أشهر من بدء العلاج، تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة وتصوير الآفّات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج، بالإضافة لتقييم نجاح العلاج.
- الزّيارة (4): بعد شهر من انتهاء العلاج وتمّ فيها تقييم النّكس.

- **تحديد شدّة العدّ:** تمّ تحديد درجة شدّة العدّ عند الدّخول بالدّراسة وفي كلّ زيارة خلال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء العلاج باستخدام مقياس Investigator's global assessment of Acne (IGA). ويبيّن الجدول رقم (2) معايير المقياس. [195]

الجدول رقم (2): مقياس IGA: Investigator's Global Assessment of Acne.

الدّرجة	الشّدّة	الوصف
0	صافي clear	جلد طبيعي صافي، لا يوجد أيّ اندفاع عدّيّ.
1	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جدّاً من الاندفاعات العدّيّة الزّؤانيّة، مع وجود آفّة التهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر.
2	خفيف Mild	بعض الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة، مع عدد قليل من الآفّات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفّات عقيديّة.
3	متوسّط Moderate	العديد من الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة وبعض الآفّات العدّية الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة على الأكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة والآفّات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفّات العقيديّة الكيسيّة.

- **تقييم الفعاليّة العلاجيّة:** تمّ الاعتماد على تغيّر شدّة العدّ حسب مقياس IGA بالإضافة للتغيّر بعدد الآفّات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة بين بداية العلاج ونهايته.
- **بالنّسبة لتقييم نجاح العلاج (وهو معيار ثانويّ إضافيّ لتقييم الفعاليّة):**

اعتبر العلاج ناجحاً لدى المريض في حال تراجع شدّة العدّ درجة واحدة أو أكثر (أي في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدّراسة) في نهاية فترة العلاج. حيث أنّ المريض المشخّص درجة 2 عند بدء الدّراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 1 أو 0. والمريض المشخّص درجة 1 عند بدء الدّراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 0.

- **تقييم الآثار الجانبيّة:** تمّ تقييم تطوّر الآثار الجانبيّة من حمامى وحس وخز وحرقة وتقشّر وجفاف جلد بالزّيارات 1 و2 و3 خلال فترة العلاج.
- **أمّا بالنّسبة لتقييم النّكس:**

تمّ تعريف النّكس بأنّه زيادة درجة العدّ درجة واحدة أو أكثر بعد شهر واحد من تحقيق نجاح العلاج.

تحليل البيانات والأساليب الإحصائيّة المستخدمة:

تشمل هذه الدّراسة إحصاءات وصفيّة (شرحاً وصفيّاً) لكلّ المتغيّرات الّتي دخلت في الدّراسة (نوع العلاج، الجنس، العمر، مدّة الشّكاية، عدد الزّؤانات، عدد الآفات الالتهابيّة، شدّة العدّ، التّأثيرات الجانبيّة من حمامى وحس وخز وحرقة وتقشّر وجفاف). كما تحتوي أيضاً دراسة إحصائيّة استدلاليّة تتمثّل بالمقارنات والاختبارات والدّلالات الإحصائيّة وذلك باستخدام برنامج التّحليل الإحصائيّ (IBM SPSS Statistics v25)، حيث استخدمنا ما يأتي:

- استخدمنا اختبار كاي مربع (Chi Square) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الأزيليك أسيد ومجموعة الرّيتينوئيد الموضعيّ بالنسبة لمتغيّر جنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين بالنّسبة للتّأثيرات الجانبيّة الّتي ظهرت خلال فترة العلاج.
- استخدمنا اختبار ت للعيّنات المترابطة (Paired Samples t test) لدراسة دلالة الفروق في تبدّل المشعرات المدروسة (عدد الزّؤانات، عدد الآفات الالتهابيّة، شدّة العدّ) بين بداية العلاج ونهايته في كلّ مجموعة من مجموعتي العلاج.
- استخدمنا اختبار ت للعيّنات المستقلة (Independent Samples t test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الأزيليك أسيد ومجموعة الرّيتينوئيد الموضعيّ بالنّسبة لمتوسّط أعمار المرضى ومتوسّط مدّة الشّكاية وكذلك في دراسة الفروق بين المجموعتين بالنّسبة للمشعرات المدروسة (عدد الزّؤانات، عدد الآفات الالتهابيّة، شدّة العدّ) في بدء العلاج وبعد شهر وبعد شهرين وفي نهاية العلاج (بعد ثلاث أشهر من بدء العلاج).
- استعنا ببرنامج (Microsoft Excel) لتوضيح النّتائج الّتي تمّ التّوصل إليها بالأشكال والمخطّطات البيانيّة المناسبة.

وقد تمّ الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائيّة على مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي عندما تكون قيمة P–(Value) أعلى من مستوى الدّلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هامّ إحصائيّاً، في حين أنّه عندما تكون قيمة P–(Value) أصغر من مستوى الدّلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هام إحصائيّاً، وهو فرق حقيقيّ يمكن عزوه للخاصّة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتمّ مقارنتهما (أي أنّه مهمّ إحصائيّاً).

الفصل الثّاني: الدّراسة الإحصائيّة

1- الدّراسة الوصفيّة:

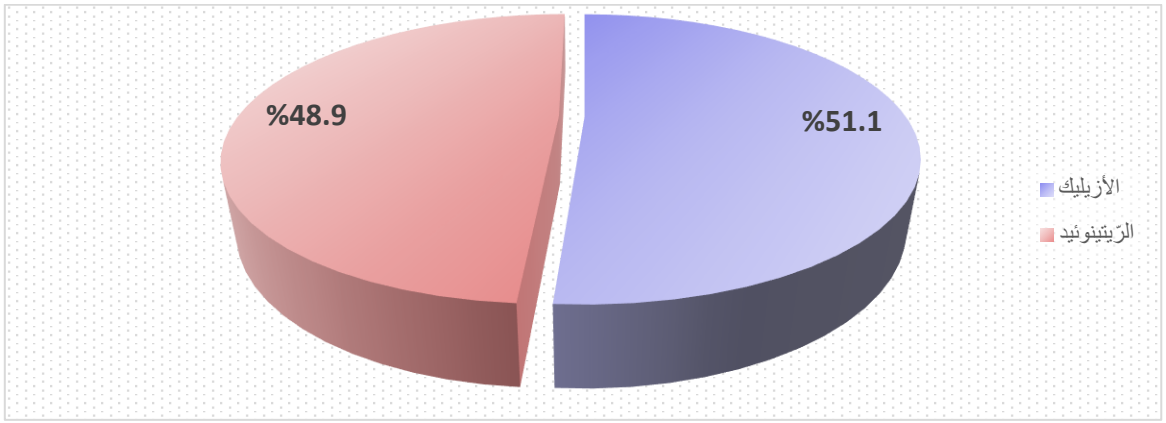
1-1- توزع عيّنة الدّراسة على مجموعتي العلاج:

شملت الدّراسة البدئيّة 48 مريضاً ممّن حقّقوا معايير الدّخول إلى الدّراسة، تمّ توزيعهم بشكل عشوائيّ رقميّ (الأرقام الفرديّة للمجموعة الأولى والزّوجيّة للمجموعة الثّانية) وذلك منعاً للانحياز. فقدنا التّواصل مع 3 مرضى (مريض واحد من المجموعة الأولى ومريضين من المجموعة الثّانية)، وتمّ استبعاد بياناتهم من الدّراسة، لتصبح العيّنة البدئيّة المعتمدة 45 مريضاً أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة موزّعين على مجموعتي العلاج.

شملت المجموعة الأولى 23 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالأزيليك أسيد كريم 20%، ودعيت اختصاراً (مجموعة الأزيليك). وشملت المجموعة الثّانية 22 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين كريم 0.05 %)، ودعيت اختصاراً (مجموعة الرّيتينوئيد). ويبيّن ذلك الجدول رقم (3) والمخطّط البيانيّ رقم (1).

الجدول رقم (3) توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج.

نوع العلاج	العدد	النّسبة المئويّة
الأزيليك	23	%51.1
الرّيتينوئيد	22	%48.9
المجموع	45	%100



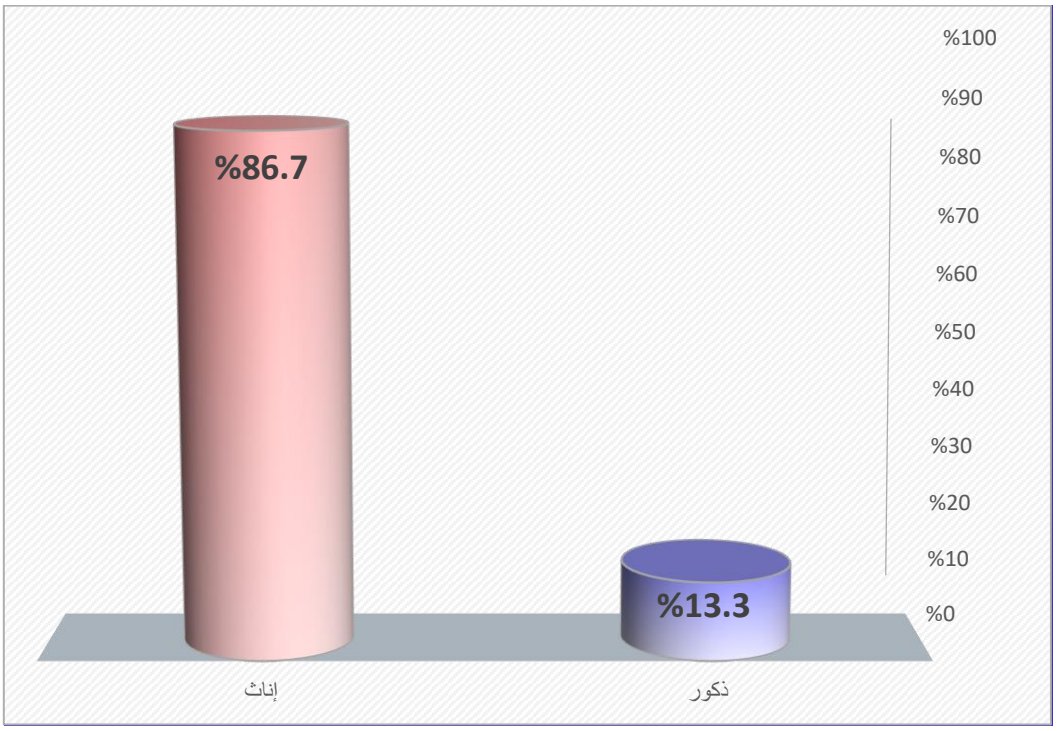
المخطّط البيانيّ رقم (1): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لنوع الدّواء المستخدم في العلاج.

1-2- توزع عيّنة الدّراسة حسب الجنس:

شملت عيّنة الدّراسة 6 مرضى ذكور بنسبة (13.3%) و39 مريضة أنثى بنسبة (86.7%) كما هو موضّح بالجدول رقم (4) والمخطّط البيانيّ رقم (2).

الجدول رقم (4) توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس.

الجنس	العدد	النّسبة المئويّة
ذكور	6	%13.3
إناث	39	%86.7
المجموع	45	%100



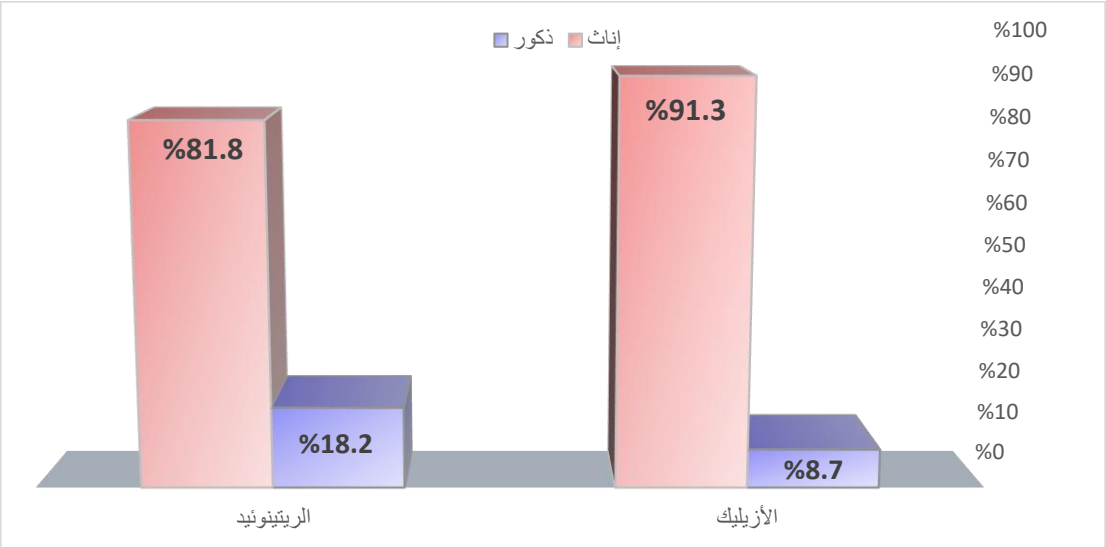
المخطّط البيانيّ رقم (2) توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس.

1-3- توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج وتقييم صلاحيّة العيّنة للدّراسة تبعاً لذلك:

شملت مجموعة الأزيليك 23 مريضاً كان منهم مريضين من الذّكور (8.7%) و21 مريضة أنثى (91.3%)، في حين شملت مجموعة الرّيتينوئيد 22 مريضاً منهم 4 مرضى ذكور (18.2%) و18 مريضة أنثى (81.8%). ويوضّح ذلك الجدول رقم (5) والمخطّط البيانيّ رقم (3).

الجدول رقم (5) توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج.

الجنس	نوع العلاج			
	الأزيليك		الرّيتينوئيد	
	العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة
ذكور	2	%8.7	4	%18.2
إناث	21	%91.3	18	%81.8
المجموع	23	%100	22	%100



المخطّط البيانيّ رقم (3): توزّع عيّنة الدّراسة حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج.

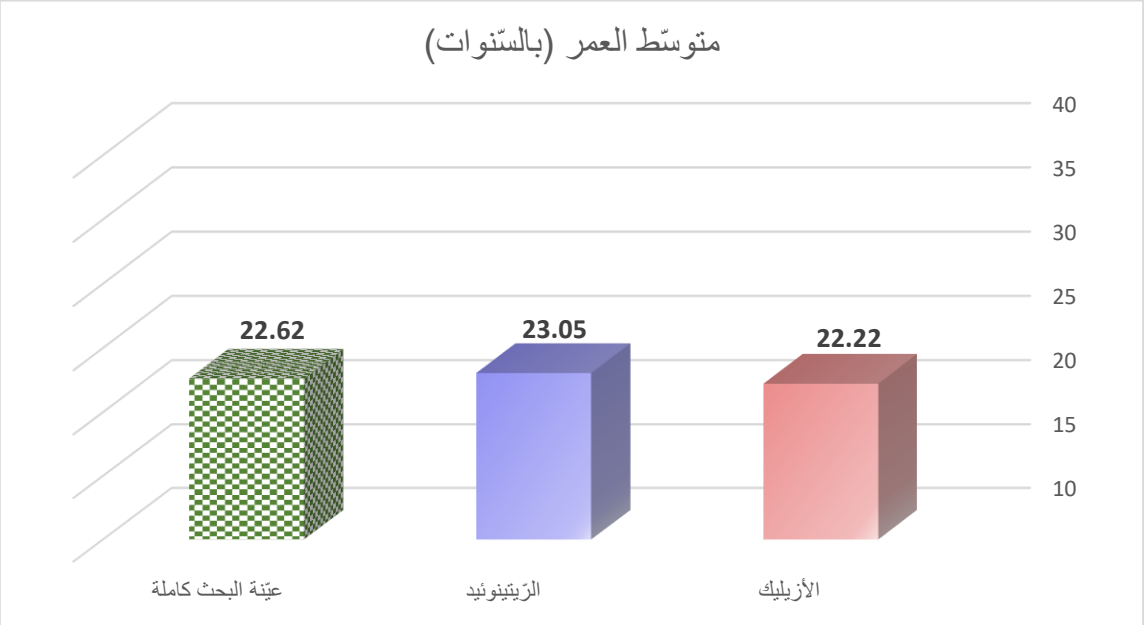
ولاختبار صلاحيّة العينة لإجراء المقارنات فيما بينها: تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square على تكرارات الذّكور والإناث في المجموعتين فكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.414 وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بين تكرارت توزّع المرضى حسب الجنس على مجموعتيّ العلاج في العيّنة المدروسة.**

4-1- توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحيّة العيّنة للدّراسة تبعاً لذلك:

تراوحت أعمار المرضى بين 16 و31 سنة وكان متوسّط أعمار المرضى في مجموعة الأزيليك 22.22 سنة، وفي مجموعة الرّيتينوئيد 23.05 سنة، وفي عيّنة البحث كاملة 22.62 سنة، كما هو موضّح في الجدول رقم (6) والمخطّط البيانيّ رقم (4).

الجدول رقم (6): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج.

المتغيّر المدروس	نوع العلاج	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسّط الحسابيّ	الانحراف المعياريّ
عمر المريض (بالسّنوات)	الأزيليك	23	16	31	22.22	3.88
	الرّيتينوئيد	22	17	30	23.05	3.36
	عينة البحث كاملةً	45	16	31	22.62	3.62



المخطّط البيانيّ رقم (4): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى والدّواء المستخدم في العلاج.

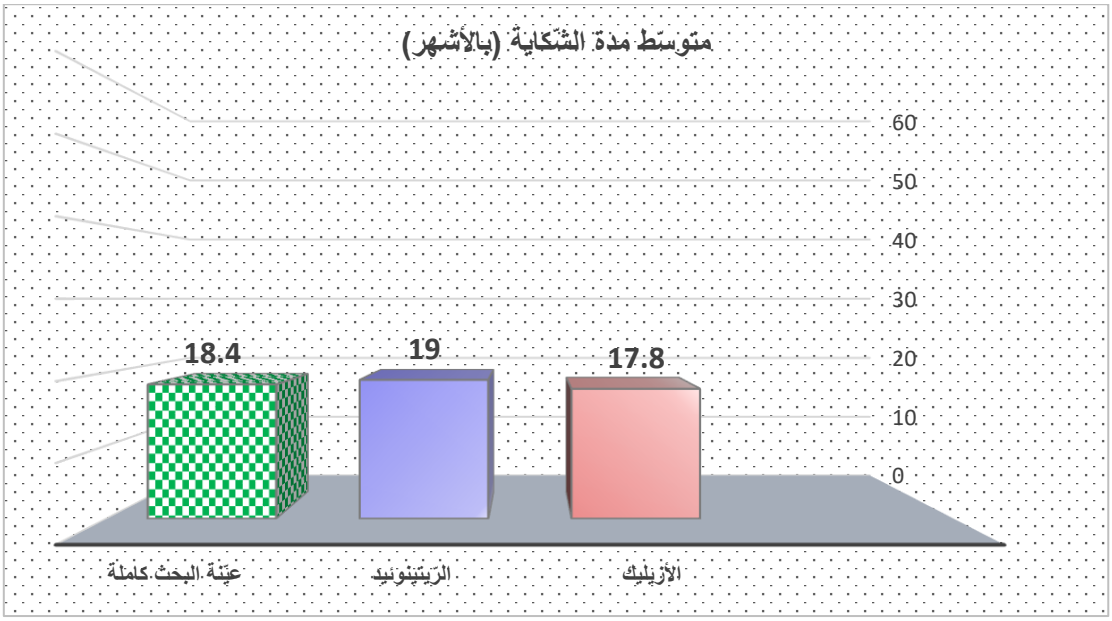
ولاختبار صلاحيّة العيّنة لإجراء المقارنات فيما بينها: تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) للمقارنة بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمتوسّط أعمار المرضى فكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.449 وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بين مجموعتيّ العلاج في العيّنة المدروسة حسب العمر.**

1-5- توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط مدّة الشّكاية والدّواء المستخدم في العلاج وتقييم صلاحية العيّنة للدّراسة تبعاً لذلك:

بلغ متوسط مدّة الشّكاية في مجموعة الأزيليك 17.8 شهر، وفي مجموعة الرّيتينوئيد 19 شهر، وفي عيّنة البحث كاملة 18.4 شهر، كما هو موضّح في الجدول رقم (7) والمخطّط البيانيّ رقم (5).

الجدول رقم (7): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط مدّة الشّكاية والدّواء المستخدم في العلاج.

المتغيّر المدروس	نوع العلاج	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسّط الحسابيّ	الانحراف المعياريّ
مدّة الشّكاية (بالأشهر)	الأزيليك	23	2	60	17.8	15.93
	الرّيتينوئيد	22	4	48	19	13.22
	عينة البحث كاملةً	45	2	60	18.4	14.51



المخطّط البيانيّ رقم (5): توزع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسط مدّة الشكاية والدّواء المستخدم في العلاج.

<u>ولاختبار صلاحيّة العيّنة لإجراء المقارنات فيما بينها:</u> تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) للمقارنة بين مجموعتي العلاج بالنّسبة لمتوسّط مدّة الشّكاية فكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.782 وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائيّة بين مجموعتيّ العلاج في العيّنة المدروسة حسب مدّة الشّكاية.**

2- الإحصاء التّحليليّ:

2-1- تقييم الفعاليّة العلاجيّة لكلّ من الدّوائين المستخدمين:

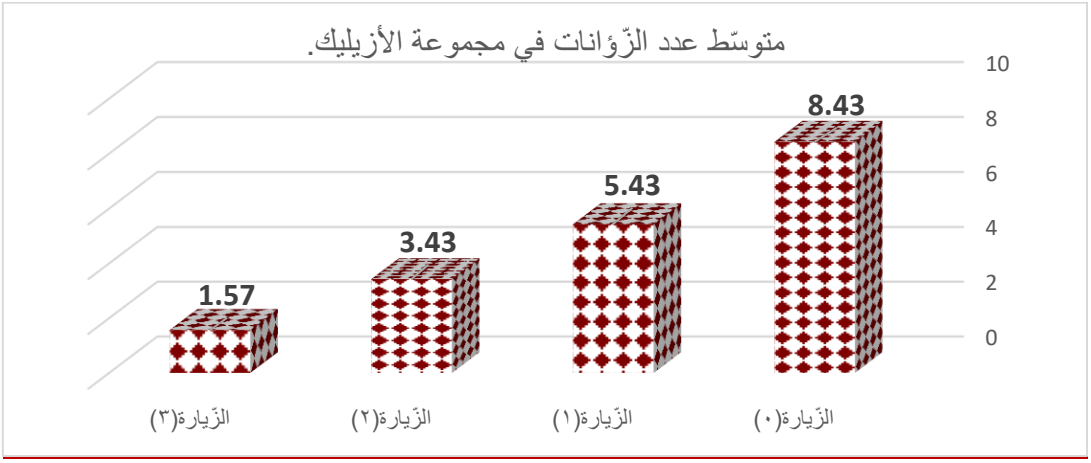
أولاً: مجموعة الأزيليك:

1- دراسة تغيّر عدد الزّوّانات خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (8) والمخطّط البيانيّ رقم (6) متوسّط عدد الزّوّانات في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. حيث بلغ متوسّط عدد الزّوانات في الزّيارة (0) عند التّشخيص 8.43 وفي الزّيارة (3) عند نهاية فترة العلاج1.57.

الجدول رقم (8): متوسّط عدد الزّوّانات في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	رقم الزّيارة	عدد المرضى	المتوسّط	الانحراف المعياريّ
متوسّط عدد الزّوّانات.	الزّيارة (0)	23	8.43	4.31
	الزّيارة (1)	23	5.43	3.59
	الزّيارة (2)	23	3.43	3.2
	الزّيارة (3)	23	1.57	3.04



المخطّط البيانيّ رقم (6): متوسّط عدد الزّوّانات في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة.

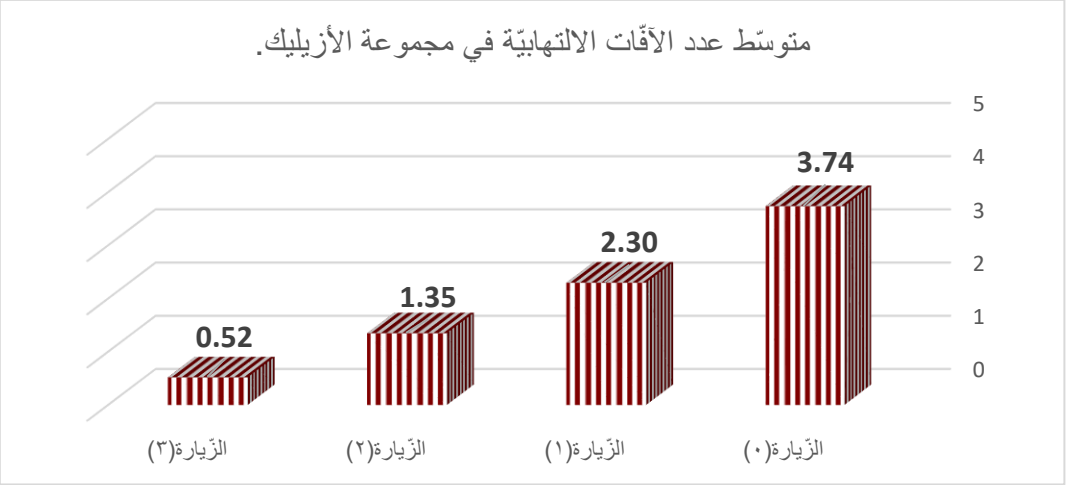
- **مقارنة تغيّر عدد الزّوّانات بين بداية العلاج ونهايته في مجموعة الأزيليك:** تمّ تطبيق اختبار ت للعيّنات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.0012 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لعدد الزّوّانات فقد انخفض العدد بنسبة 81.4% ممّا يدلّ على فعاليّة الأزيليك أسيد بعلاج الزّوّان.**

2- دراسة تغيّر عدد الآفّات الالتهابيّة خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (9) والمخطّط البيانيّ رقم (7) متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. حيث بلغ متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في الزّيارة (0) عند التّشخيص 3.74 وفي الزّيارة (3) عند نهاية العلاج 0.52.

الجدول رقم (9): متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	رقم الزيارة	عدد المرضى	المتوسّط	الانحراف المعياريّ
متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة.	الزّيارة (0)	23	3.74	1.32
	الزّيارة (1)	23	2.30	0.97
	الزّيارة (2)	23	1.35	1.19
	الزّيارة (3)	23	0.52	0.9



المخطّط البيانيّ رقم (7): متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة.

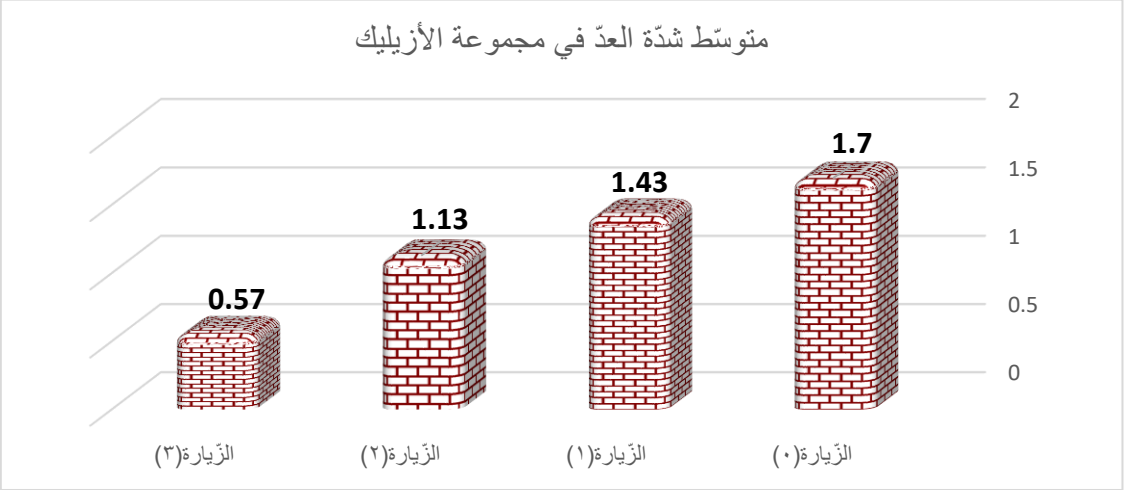
- **مقارنة تغيّر عدد الآفّات الالتهابيّة بين بداية العلاج ونهايته في مجموعة الأزيليك:** تمّ تطبيق اختبار ت للعيّنات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.0001 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لعدد الآفات الالتهابيّة فقد انخفض العدد بنسبة 86.1% ممّا يدلّ على فعاليّة الأزيليك أسيد بعلاج الآفّات الالتهابيّة.**

3- دراسة تغيّر درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (10) والمخطّط البيانيّ رقم (8) متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة. حيث بلغ متوسط شدّة العدّ في الزّيارة (0) عند التّشخيص 1.7 وفي الزّيارة (3) عند نهاية العلاج 0.57.

الجدول رقم (10): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	رقم الزيارة	عدد المرضى	المتوسّط	الانحراف المعياريّ
متوسّط شدّة العدّ.	الزّيارة (0)	23	1.7	0.47
	الزّيارة (1)	23	1.43	0.51
	الزّيارة (2)	23	1.13	0.55
	الزّيارة (3)	23	0.57	0.73



المخطّط البيانيّ رقم (8): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الأزيليك خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة تغيّر درجة شدّة العدّ بين بداية العلاج ونهايته في مجموعة الأزيليك:** تمّ تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test)، وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.0032= p-value وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لمتوسّط شدّة العدّ ممّا يدلّ على فعاليّة الطريقة العلاجيّة**، فقد انخفض متوسّط شدّة العدّ بنسبة 66.5% في نهاية فترة العلاج.

4- توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة:

يبيّن الجدول رقم (11) والمخطّط البيانيّ رقم (9) توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة.

حيث شملت مجموعة الأزيليك 23 مريضاً كانت **درجة شدّة العدّ لديهم في الزّيارة (0) عند التّشخيص كالتّالي:**

- ❖ **درجة شدّة العدّ 2** لدى 16 مريض.
- ❖ **درجة شدّة العدّ 1** لدى 7 مرضى.

وفي الزّيارة (3) عند نهاية العلاج تغيّرت درجة شدّة العدّ لتصبح كالتّالي:

- المرضى ذوو درجة العد 2 (عددهم 16 مريضاً عند التّشخيص):
  تراجعت درجة العدّ إلى الدّرجة 1 عند 5 مرضى.
  وتراجعت إلى الدّرجة 0 عند 8 مرضى.
  فيما بقيت درجة العد الدّرجة 2 عند 3 مرضى.

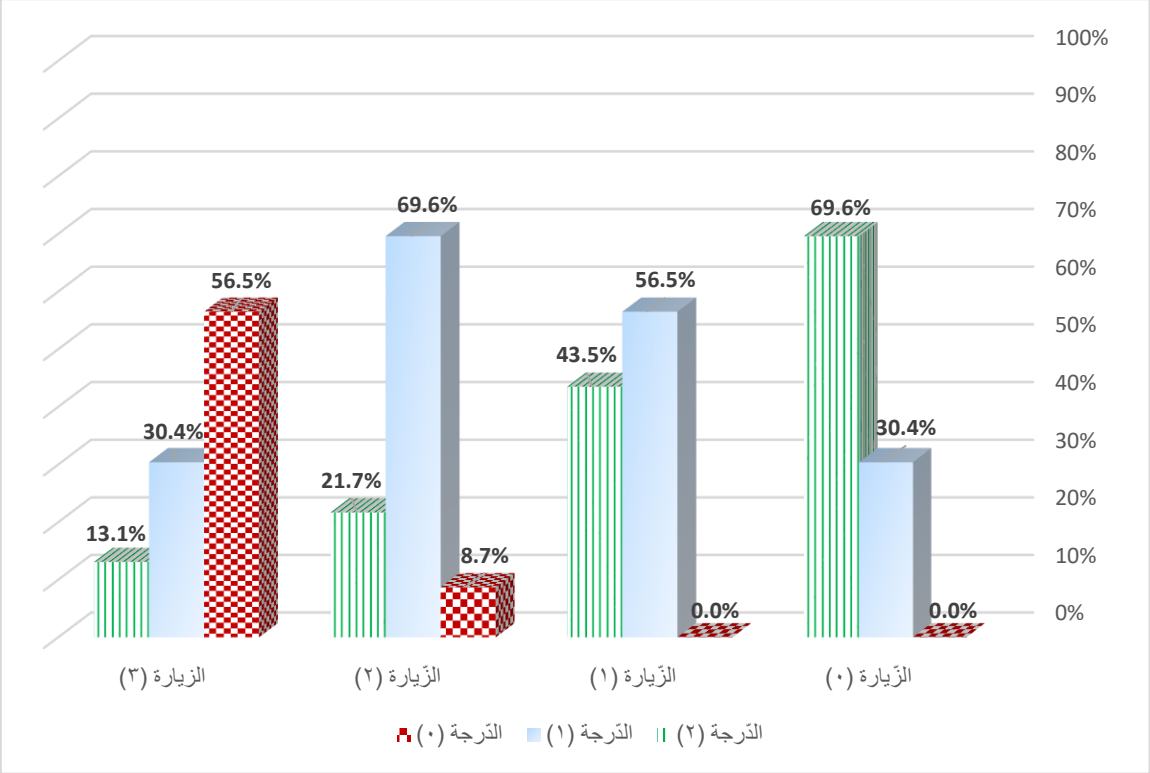
- المرضى ذوو درجة العدّ 1 (عددهم 7 مرضى عند التّشخيص):
  تراجعت درجة العدّ إلى الدّرجة 0 عند 5 مرضى.
  فيما بقيت درجة العدّ الدّرجة 1 عند 2 مريض.

وبذلك تصبح درجة شّدة العدّ في الزّيارة (3) كالتّالي:

- ❖ **درجة العدّ 2** لدى 3 مرضى.
- ❖ **درجة العدّ 1** لدى 7 مرضى.
- ❖ **درجة العدّ 0** لدى 13 مريض.

الجدول رقم (11): توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة.

درجة شدّة العد	الزّيارة (0)		الزّيارة (1)		الزّيارة(2)		الزّيارة(3)	
	عدد المرضى	النّسبة المئوية	عدد المرضى	النّسبة المئويّة	عدد المرضى	النّسبة المئويّة	عدد المرضى	النّسبة المئويّة
الدّرجة(0)	0	%0	0	%0	2	%8.7	13	%56.5
الدّرجة(1)	7	%30.4	13	%56.5	16	%69.6	7	%30.4
الدّرجة(2)	16	%69.6	10	%43.5	5	%21.7	3	%13.1
المجموع	23	%100	23	%100	23	%100	23	%100



المخطّط البيانيّ رقم (9): توزّع المرضى في مجموعة الأزيليك حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة.

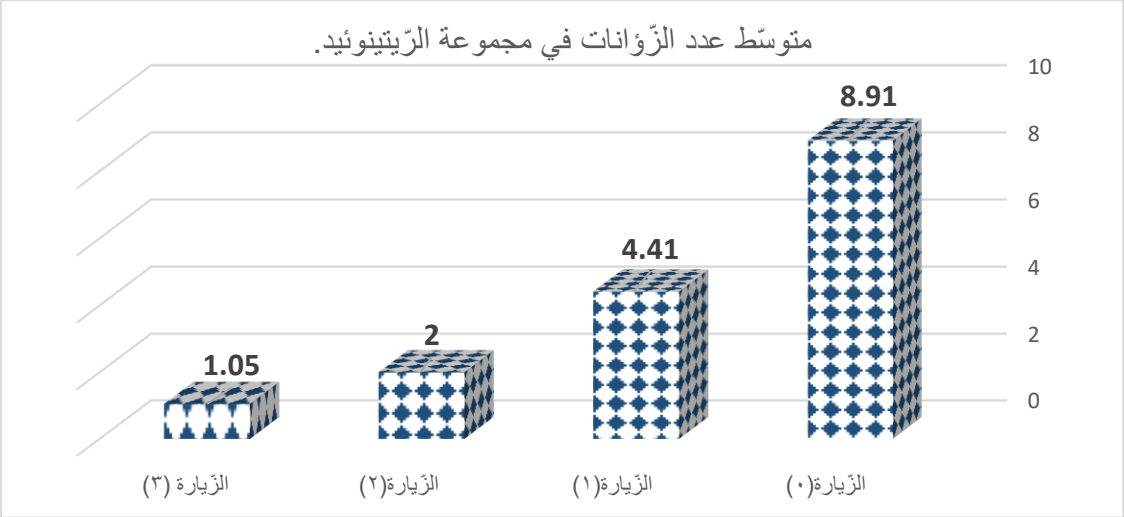
ثانياً: مجموعة الرّيتينوئيد:

1 – دراسة تغيّر عدد الزّؤانات خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (12) والمخطّط البيانيّ رقم (10) متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. حيث بلغ متوسط عدد الزّوانات في الزّيارة (0) عند التّشخيص 8.91 و في الزّيارة (3) عند نهاية العلاج 1.05.

الجدول رقم (12): متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	رقم الزيارة	عدد المرضى	المتوسّط	الانحراف المعياريّ
متوسّط عدد الزّؤانات.	الزّيارة (0)	22	8.91	3.99
	الزّيارة (1)	22	4.41	3.97
	الزّيارة (2)	22	2	3.44
	الزّيارة (3)	22	1.05	3.39



المخطّط البيانيّ رقم (10): متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة.

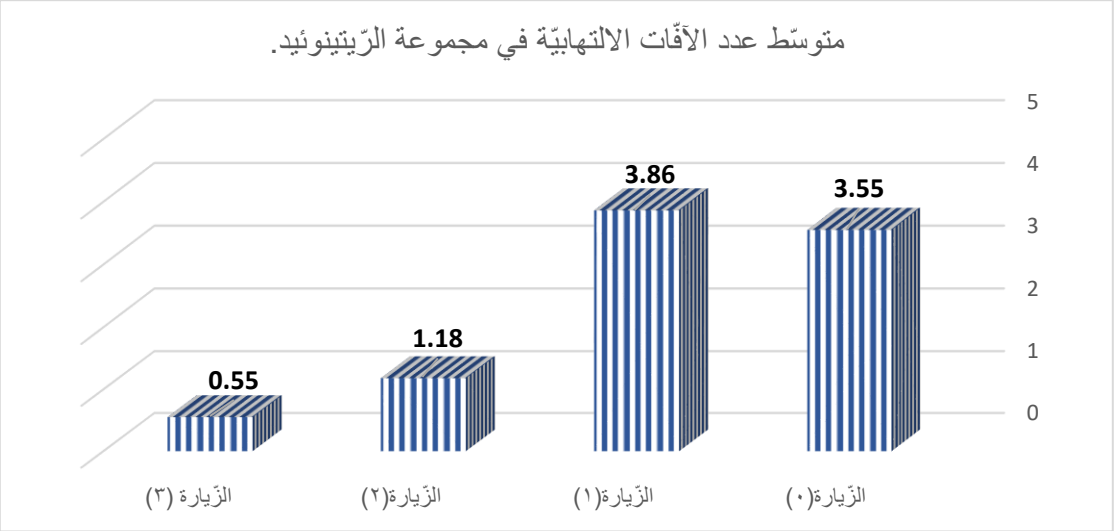
– <u>مقارنة تغيّر عدد الزّؤانات بين بداية العلاج ونهايته في مجموعة الرّيتينوئيد:</u> تمّ تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.00029= p–value وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لعدد الزّؤانات فقد انخفض العدد بنسبة 88.2% ممّا يدلّ على فعاليّة الرّيتينوئيد الموضعيّ (التّريتينوئين) بعلاج الزّؤان.**

2 –دراسة تغيّر عدد الآفّات الالتهابيّة خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (13) والمخطّط البيانيّ رقم (11) متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. حيث بلغ متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في الزّيارة (0) عند التّشخيص 3.55 وفي الزّيارة (3) عند نهاية العلاج 0.55.

الجدول رقم (13): متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	رقم الزّيارة	عدد المرضى	المتوسّط	الانحراف المعياريّ
متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة.	الزّيارة (0)	22	3.55	1.14
	الزّيارة (1)	22	3.86	1.83
	الزّيارة (2)	22	1.18	1.05
	الزّيارة (3)	22	0.55	0.86



المخطّط البيانيّ رقم (11): متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة.

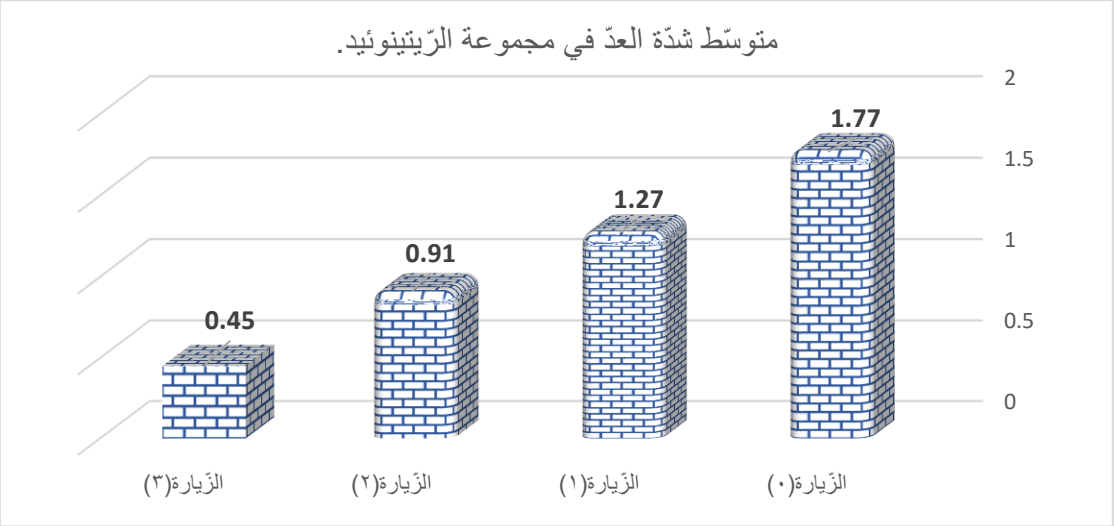
– **مقارنة تغيّر عدد الآفات الالتهابيّة بين بداية العلاج ونهايته في مجموعة الرّيتينوئيد**: تمّ تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p–value =0.00026 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لعدد الآفات الالتهابيّة فقد انخفض العدد بنسبة 84.5 % ممّا يدلّ على فعاليّة الرّيتينوئيد الموضعيّ (التّريتينوئين) بعلاج الآفّات الالتهابيّة.**

3- دراسة تغيّر درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (14) والمخطّط البيانيّ رقم (12) متوسّط شدّة العد في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة. حيث بلغ متوسّط شدّة العدّ في الزّيارة (0) عند التّشخيص 1.77 وفي الزّيارة (3) عند نهاية العلاج 0.45.

الجدول رقم (14): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس	رقم الزيارة	عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياريّ
متوسّط شدّة العدّ.	الزّيارة (0)	22	1.77	0.43
	الزّيارة (1)	22	1.27	0.55
	الزّيارة (2)	22	0.91	0.53
	الزّيارة (3)	22	0.45	0.68



المخطّط البيانيّ رقم (12): متوسّط شدّة العدّ في مجموعة الرّيتينوئيد خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة تغيّر درجة شدّة العدّ بين بداية العلاج ونهايته في مجموعة الرّيتينوئيد:** تمّ تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.0008 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لمتوسط شدّة العدّ ممّا يدلّ على فعاليّة الطريقة العلاجيّة، فقد انخفض متوسّط شدّة العدّ بنسبة 74.6% في نهاية فترة العلاج.**

4- توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة:

يبيّن الجدول رقم (15) والمخطّط البيانيّ رقم (13) توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة.

حيث شملت مجموعة الرّيتينوئيد 22 مريضاً كانت **درجة شدّة العدّ لديهم في الزّيارة (0) عند التّشخيص كالتّالي:**

- ❖ **درجة شدة العدّ 2** لدى 17 مريض.
- ❖ **درجة شدّة العدّ 1** لدى 5 مرضى.

وفي الزّيارة (3) عند نهاية العلاج تغيّرت درجة شدّة العدّ لتصبح كالتّالي:

- المرضى ذوو درجة العد 2 (عددهم 17 مريضاً عند التّشخيص):
  تراجعت درجة العدّ إلى الدّرجة 1 عند 5 مرضى.
  وتراجعت إلى الدّرجة 0 عند 10 مرضى.
  فيما بقيت درجة العد الدّرجة 2 عند مريضين.

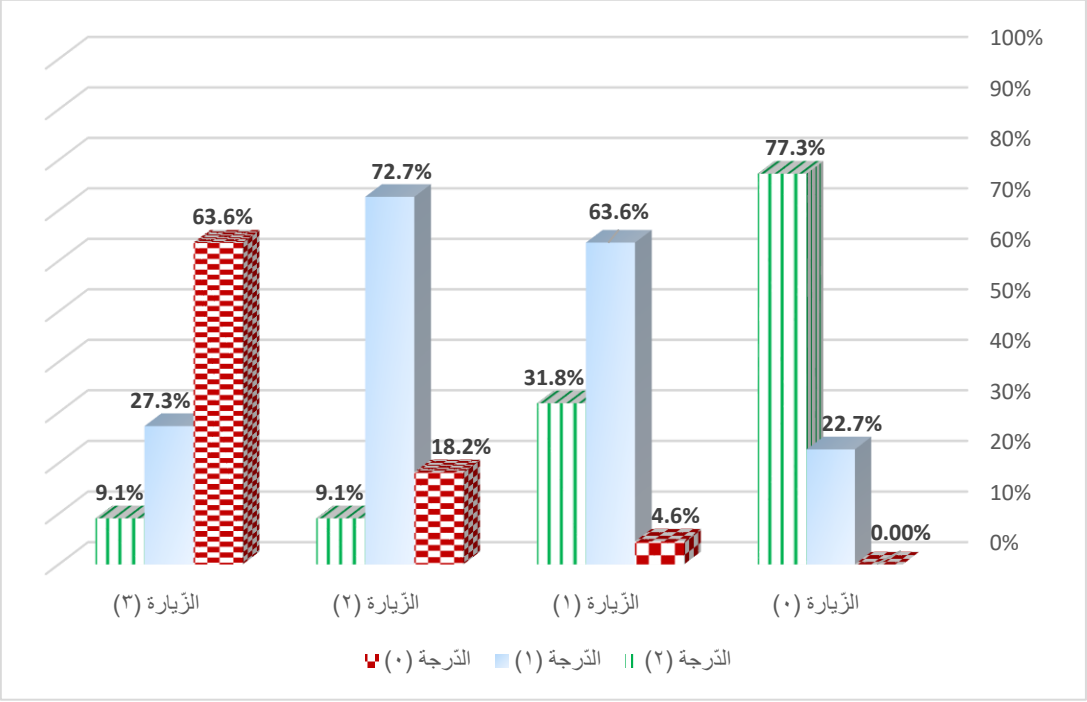
- المرضى ذوو درجة العدّ 1 (عددهم 5 مرضى عند التّشخيص):
  تراجعت درجة العدّ إلى الدّرجة 0 عند 4 مرضى.
  فيما بقيت درجة العدّ الدّرجة 1 عند مريض واحد.

وبذلك تصبح درجة شّدة العدّ في الزّيارة (3) كالتّالي:

- ❖ **درجة العدّ 2** لدى مريضين.
- ❖ **درجة العدّ 1 لدى** 6 مرضى.
- ❖ **درجة العدّ 0 لدى** 14 مريض.

الجدول رقم (15): توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة.

درجة شدّة العد	الزّيارة (0)		الزّيارة (1)		الزّيارة (2)		الزّيارة (3)	
	عدد المرضى	النّسبة المئوية	عدد المرضى	النّسبة المئويّة	عدد المرضى	النّسبة المئويّة	عدد المرضى	النسبة المئويّة
الدّرجة(0)	0	%0	1	%4.6	4	%18.2	14	% 63.6
الدّرجة(1)	5	%22.7	14	%63.6	16	%72.7	6	% 27.3
الدّرجة(2)	17	%77.3	7	%31.8	2	%9.1	2	%9.1
المجموع	22	%100	22	%100	22	%100	22	%100



المخطّط البيانيّ رقم (13): توزّع المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد حسب درجة شدّة العدّ خلال فترة المعالجة.

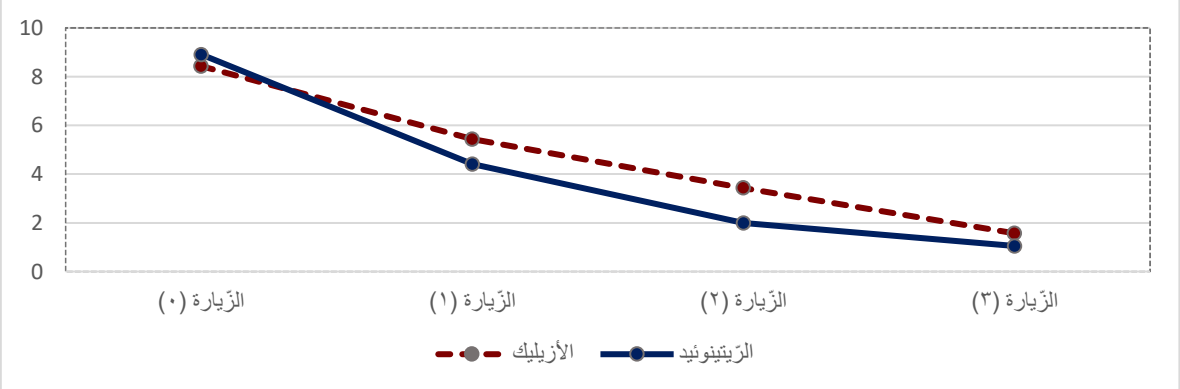
2-2- المقارنة بين مجموعتيّ الدّراسة من حيث الفعاليّة العلاجيّة للدّواء المستخدم:

2-2-1- مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (16) والمخطّط البيانيّ رقم (14) متوسّط عدد الزّؤانات في مجموعتيّ العلاج خلال فترة العلاج.

الجدول رقم (16): مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس		الأزيليك	الرّيتينوئيد	p-value
متوسّط عدد الزّؤانات.	الزّيارة (0) عند الدخول في الدّراسة	8.43	8.91	0.704
	الزّيارة (1) بعد شهر	5.43	4.41	0.368
	الزّيارة (2) بعد شهرين	3.43	2	0.154
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	1.57	1.05	0.591



المخطّط البيانيّ رقم (14): مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة عند الدّخول في الدّراسة (الزّيارة0):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وتبيّن عدم وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين حيث كانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.704= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 ممّا يدلّ على تجانس صفات العينة في مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لمتوسّط عدد الزّؤانات عند الدّخول في الدّراسة.

- **مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة بعد شهر من بدء العلاج (الزّيارة 1):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.368= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لفعاليّة علاج الزّؤانات بعد شهر من بدء العلاج.

- **مقارنة متوسّط عدد الزؤانات بين مجموعتيّ الدّراسة بعد شهرين من بدء العلاج (الزّيارة 2):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.154= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لفعاليّة علاج الزّؤانات بعد شهرين من بدء العلاج.

- **مقارنة متوسّط عدد الزّؤانات بين مجموعتي الدّراسة عند نهاية فترة العلاج (الزّيارة 3):**

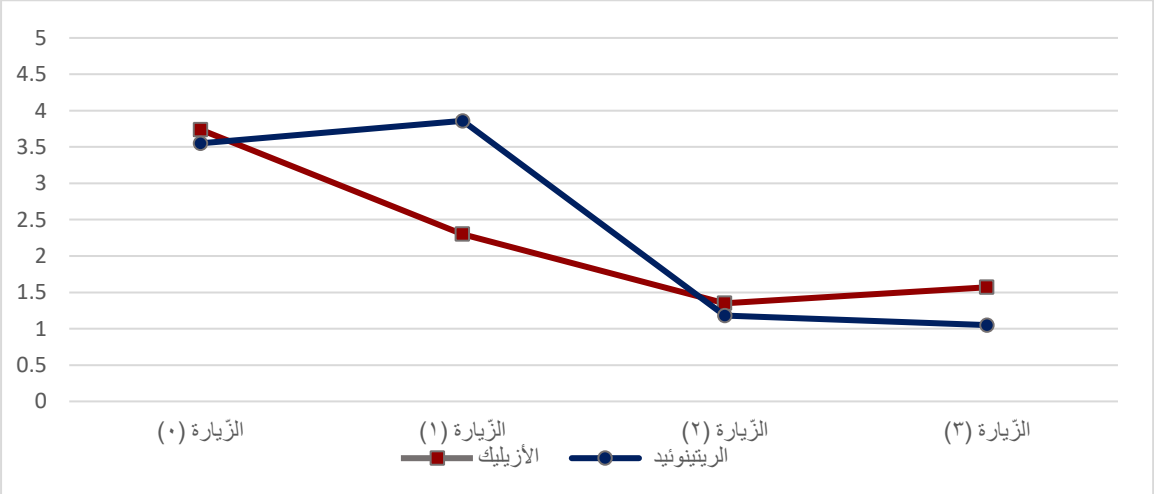
تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.591= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لفعاليّة علاج الزّؤانات عند نهاية فترة العلاج.**

2-2-2- مقارنة متوسّط عدد الآفاّت الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (17) والمخطّط البيانيّ رقم (15) متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (17): مقارنة متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس		الأزيليك	الرّيتينوئيد	p-value
متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة.	الزّيارة (0) عند الدخول في الدّراسة	3.74	3.55	0.603
	الزّيارة (1) بعد شهر	2.30	3.86	0.001
	الزّيارة (2) بعد شهرين	1.35	1.18	0.623
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	1.57	1.05	0.928



المخطّط البيانيّ رقم (15): مقارنة متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة عند الدّخول في الدّراسة (الزّيارة0):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وتبيّن عدم وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين حيث كانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.603 = p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 ممّا يدلّ على تجانس صفات العينة في مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لمتوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة عند الدّخول في الدّراسة.

- **مقارنة متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بين مجموعتي الدّراسة بعد شهر من بدء العلاج (الزّيارة1):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.001= p–value وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة لفعاليّة علاج الآفّات الالتهابيّة بعد شهر من بدء العلاج**، حيث ارتفع متوسّط الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد.

- **مقارنة متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة بعد شهرين من بدء العلاج (الزّيارة2):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.623= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لفعاليّة علاج الآفّات الالتهابيّة بعد شهرين من بدء العلاج.

- **مقارنة متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة عند نهاية فترة العلاج (الزّيارة3):**

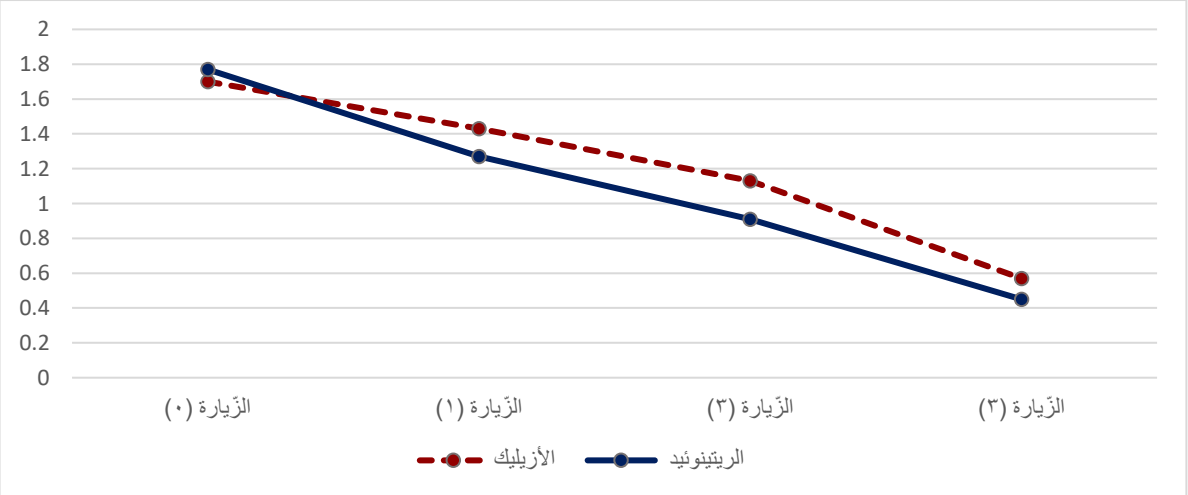
تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.928 =p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لفعاليّة علاج الآفّات الالتهابيّة عند نهاية فترة العلاج.**

2-2-3- مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة:

يوضّح الجدول رقم (18) والمخطّط البيانيّ رقم (16) متوسّط شدّة العدّ في مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (18): مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتيّ العلاج خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس		الأزيليك	الرّيتينوئيد	p-value
متوسّط شدّة العدّ.	الزّيارة (0) عند الدخول في الدّراسة	1.7	1.77	0.569
	الزّيارة (1) بعد شهر	1.43	1.27	0.310
	الزّيارة (2) بعد شهرين	1.13	0.91	0.175
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	0.57	0.45	0.599



المخطّط البيانيّ رقم (16): مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة عند الدّخول في الدّراسة (الزّيارة0):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وتبيّن عدم وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين حيث كانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.569= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 ممّا يدلّ على تجانس صفات العينة في مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لمتوسّط شدّة العدّ عند الدّخول في الدّراسة.

- **مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة بعد شهر من بدء العلاج (الزّيارة1):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.310= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لمتوسّط شدّة العدّ بعد شهر من بدء العلاج.

- **مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة بعد شهرين من بدء العلاج (الزّيارة2):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.175= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة لمتوسّط شدّة العدّ بعد شهرين من بدء العلاج.

- **مقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة عند نهاية فترة العلاج (الزّيارة3):**

تمّ إجراء اختبار ت للعيّنات المستقلّة (Independent Samples t test) وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.599= p–value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ العلاج بالنّسبة للفعاليّة العلاجيّة بخفض متوسّط شدّة العدّ عند نهاية فترة العلاج.**

2-3- النّتائج الإحصائيّة للآثار الجانبيَة:

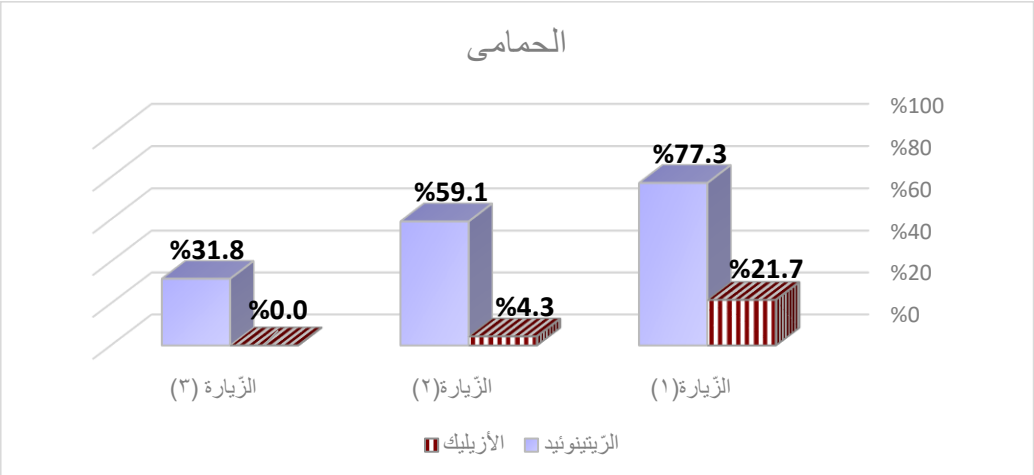
تمّ فحص واستجواب المرضى بحثاً عن الآثار الجانبيّة للعلاج وذلك بشكل شهريّ خلال فترة المعالجة الّتي امتدّت لثلاثة أشهر، كما تمّ تسجيل بيانات المرضى في جداول تكراريّة توضّح تطّور هذه الآثار الجانبيّة وبالتّالي تحمّل المرضى للعلاجات الموصوفة.

2-3-1- مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج:

يبيّن الجدول رقم (19) والمخطّط البيانيّ رقم (17) تكرارات تطوّر الحمامى في مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (19): مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	الفترة الزّمنيّة المدروسة		الأزيليك		الرّيتينوئيد		p-value
			العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة	
الحمامى	الزّيارة (1) بعد شهر	يوجد	5	%21.7	17	%77.3	0.0002
		لا يوجد	18	%78.3	5	%22.7	
	الزّيارة (2) بعد شهرين	يوجد	1	%4.3	13	%59.1	0.00007
		لا يوجد	22	%95.7	9	%40.9	
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	يوجد	0	%0	7	%31.8	0.004
		لا يوجد	23	%100	15	%68.2	



المخطّط البيانيّ رقم (17): مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 1 (بعد شهر من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value = 0.0002 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 1 بالنّسبة لتطوّر الحمامى،** حيث ظهرت لدى 77.3% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد مقابل 21.7% من المرضى في مجموعة الأزيليك.

- **مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 2 (بعد شهرين من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.00007 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 2 بالنّسبة لتطوّر الحمامى،** حيث ظهرت لدى 59.1% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد مقابل 4.3% من المرضى في مجموعة الأزيليك.

- **مقارنة تطوّر الحمامى بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 3 (عند نهاية فترة العلاج):**

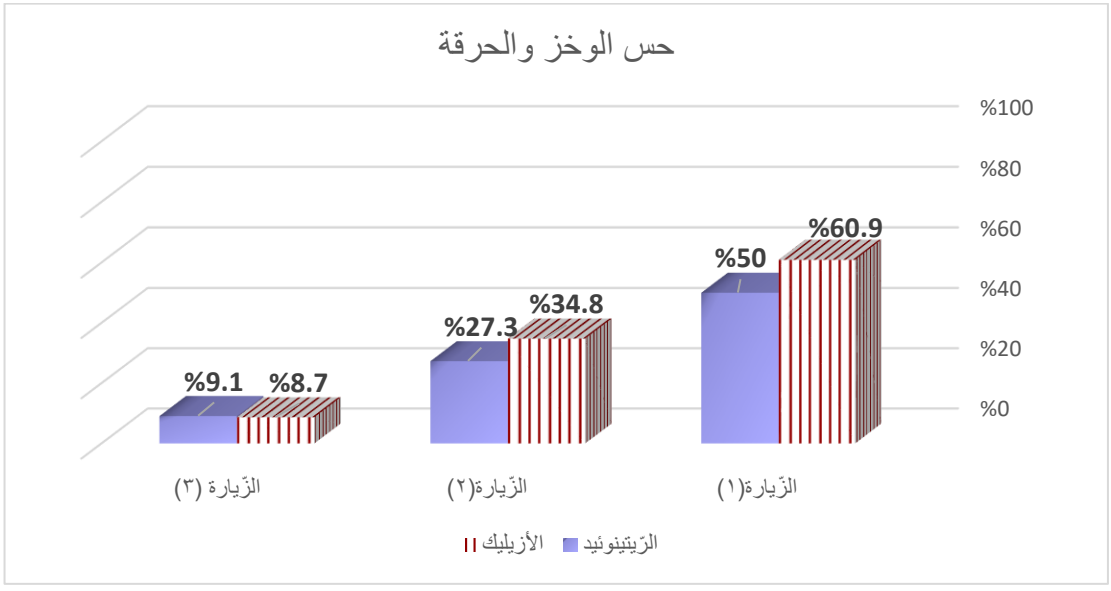
تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.004 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 3 بالنّسبة لتطوّر الحمامى،** حيث ظهرت لدى 31.8% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد في حين لم تظهر لدى أيّ مريض في مجموعة الأزيليك.

2-3-2- مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج:

يبيّن الجدول رقم (20) والمخطّط البيانيّ رقم (18) تكرارات شكاية حس الوخز والحرقة في مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (20): مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	الفترة الزّمنيّة المدروسة		الأزيليك		الرّيتينوئيد		p-value
			العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة	
حس الوخز والحرقة	الزّيارة (1) بعد شهر	يوجد	14	%60.9	11	%50	0.554
		لا يوجد	9	%39.1	11	%50	
	الزّيارة (2) بعد شهرين	يوجد	8	%34.8	6	%27.3	0.586
		لا يوجد	15	%65.2	16	%72.7	
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	يوجد	2	%8.7	2	%9.1	1
		لا يوجد	21	%91.3	20	%90.9	



المخطّط البيانيّ رقم (18): مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 1 (بعد شهر من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.554 = p-value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 1 بالنّسبة لتطوّر حس الوخز والحرقة،** حيث اشتكى منه 60.9% من المرضى في مجموعة الأزيليك مقابل 50% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد.

- **مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 2 (بعد شهرين من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.586= p-value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 2 بالنّسبة لتطوّر حس الوخز والحرقة،** حيث اشتكى منه 34.8% من المرضى في مجموعة الأزيليك مقابل 27.3% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد.

- **مقارنة تطوّر حس الوخز والحرقة بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 3 (عند نهاية فترة العلاج):**

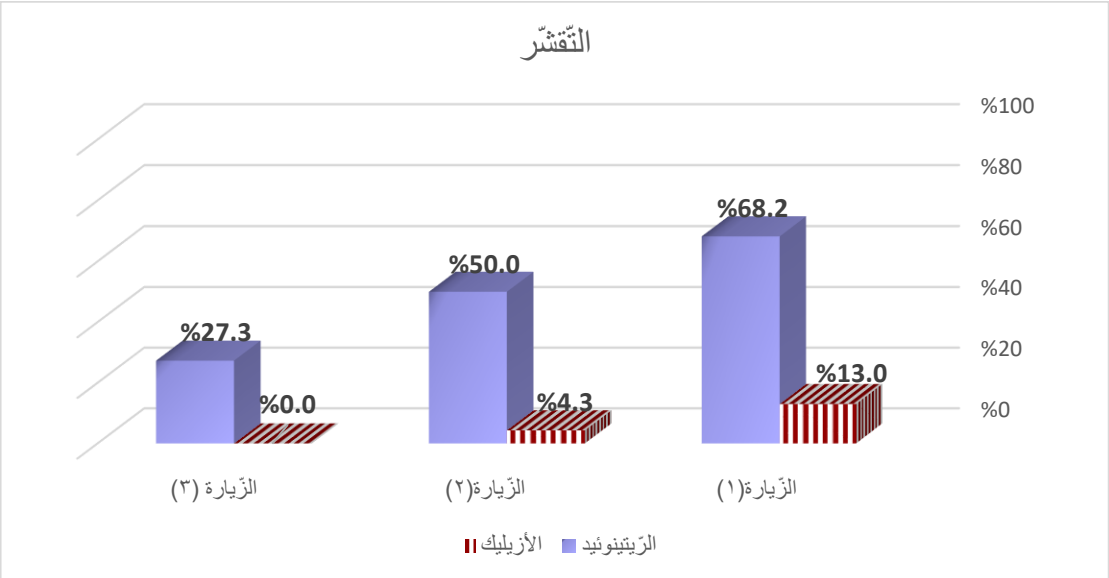
تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 1= p-value وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 3 بالنّسبة لتطوّر حس الوخز والحرقة،** حيث اشتكى منه 9.1% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد مقابل 8.7% من المرضى في مجموعة الأزيليك.

2-3-3- مقارنة تطوّر التّقشّر (التّوسّف) بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج:

يبيّن الجدول رقم (21) والمخطّط البيانيّ رقم (19) تكرارات تطوّر التّقشّر في مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (21): مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	الفترة الزّمنيّة المدروسة		الأزيليك		الرّيتينوئيد		p-value
			العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة	
التّقشّر	الزّيارة(1) بعد شهر	يوجد	3	%13	15	%68.2	0.0002
		لا يوجد	20	%87	7	%31.8	
	الزّيارة(2) بعد شهرين	يوجد	1	%4.3	11	%50	0.001
		لا يوجد	22	%95.7	11	%50	
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	يوجد	0	%0	6	%27.3	0.009
		لا يوجد	23	%100	16	%72.7	



المخطّط البيانيّ رقم (19): مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 1 (بعد شهر من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value=0.0002 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 1 بالنّسبة لتطوّر التّقشّر**، حيث حدث لدى 68.2% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد مقابل 13% من المرضى في مجموعة الأزيليك.

- **مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 2 (بعد شهرين من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.001 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 **وبالتّالي توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 2 بالنّسبة لتطوّر التّقشّر**، حيث حدث لدى 50% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد مقابل 4.3% من المرضى في مجموعة الأزيليك.

- **مقارنة تطوّر التّقشّر بين مجموعتيّ الدّراسة في الزّيارة 3 (عند نهاية فترة العلاج):**

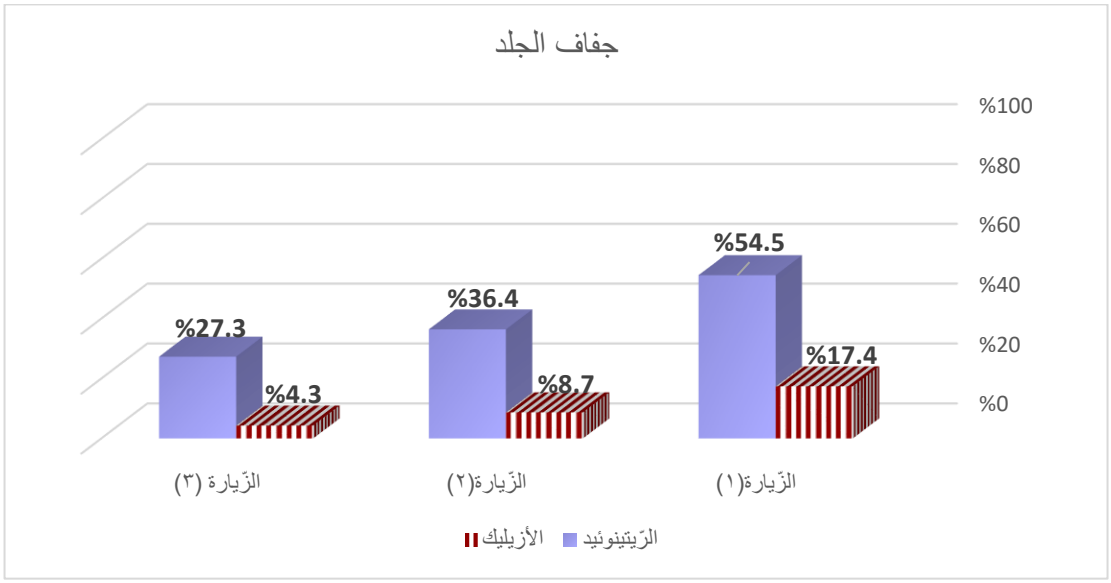
تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.009 وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 3 بالنّسبة لتطوّر التّقشّر**، حيث حدث لدى 27.3% من المرضى في مجموعة الرّيتينوئيد في حين لم يحدث لدى أيّ مريض في مجموعة الأزيليك.

2-3-4- مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة العلاج:

يبيّن الجدول رقم (22) والمخطّط البيانيّ رقم (20) تكرارات تطوّر جفاف الجلد في مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

الجدول رقم (22): مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس	الفترة الزّمنيّة المدروسة		الأزيليك		الرّيتينوئيد		p-value
			العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة	
جفاف الجلد	الزّيارة(1) بعد شهر	يوجد	4	%17.4	12	%54.5	0.013
		لا يوجد	19	%82.6	10	%45.5	
	الزّيارة(2) بعد شهرين	يوجد	2	%8.7	8	%36.4	0.035
		لا يوجد	21	%91.3	14	%63.6	
	الزّيارة (3) عند نهاية فترة المعالجة	يوجد	1	%4.3	6	%27.3	0.047
		لا يوجد	22	%95.7	16	%72.7	



المخطّط البيانيّ رقم (20): مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

- **مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتي الدّراسة في الزّيارة 1 (بعد شهر من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.013 = p-value وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 1 بالنّسبة لتطوّر جفاف الجلد**، حيث بلغت نسبة حدوثه في مجموعة الرّيتينوئيد 54.5% مقابل 17.4% في مجموعة الأزيليك.

- **مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتي الدّراسة في الزّيارة 2 (بعد شهرين من بدء العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.035 = p-value وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 2 بالنّسبة لتطوّر جفاف الجلد**، حيث بلغت نسبة حدوثه في مجموعة الرّيتينوئيد 36.4% مقابل 8.7% في مجموعة الأزيليك.

- **مقارنة تطوّر جفاف الجلد بين مجموعتي الدّراسة في الزّيارة 3 (عند نهاية فترة العلاج):**

تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة 0.047= p-value وهي أصغر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي **توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في الزّيارة 3 بالنّسبة لتطوّر جفاف الجلد**، حيث بلغت نسبة حدوثه في مجموعة الرّيتينوئيد 27.3% مقابل 4.3% في مجموعة الأزيليك.

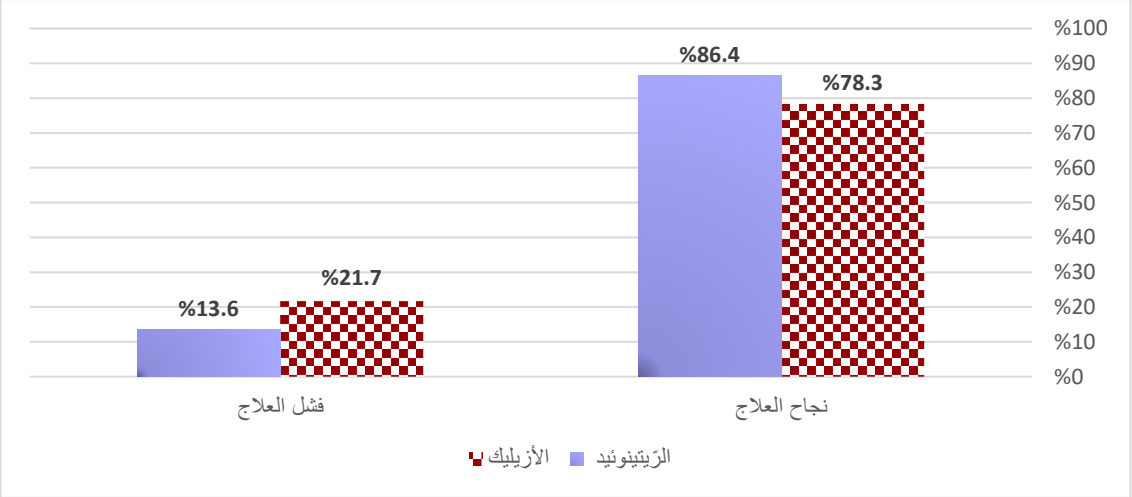
2-4- الدّراسة الإحصائيّة لنتيجة العلاج:

- اعتبر العلاج ناجحاً في حال تراجع شدّة العدّ درجة واحدة أو أكثر (أي في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد) في نهاية فترة العلاج. حيث أنّ المريض المشخّص بالعدّ الشّائع درجة 2 عند بدء الدّراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 1 أو 0، والمريض المشخّص بالعدّ الشّائع درجة 1 عند بدء الدّراسة يجب أن يصبح بنهاية فترة العلاج درجة 0.

- بلغت نسبة المرضى الّذين نجح العلاج لديهم في مجموعة الأزيليك 78.3% بينما كانت النّسبة في مجموعة الرّيتينوئيد 86.4%، ويوضّح الجدول رقم (23) والمخطّط البيانيّ رقم (21) توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

الجدول رقم (23): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

نتيجة العلاج	الأزيليك		الرّيتينوئيد	
	العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة
نجاح العلاج	18	%78.3	19	%86.4
فشل العلاج	5	%21.7	3	%13.6
المجموع	23	%100	22	%100



المخطّط البيانيّ رقم (21): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

<u>دراسة الفروق بين مجموعتي الدّراسة بالنّسبة لنتيجة العلاج:</u> تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.699 وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة لنتيجة العلاج.

2-5- الدّراسة الإحصائيّة لمعدّل النّكس:

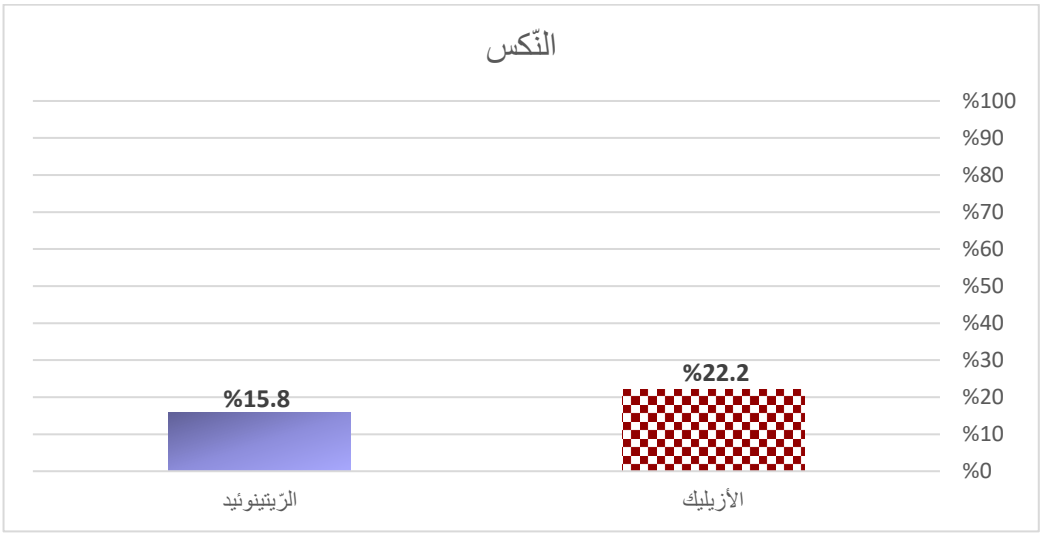
- اعتبر المرض ناكساً في حال زيادة درجة العدّ درجة واحدة أو أكثر بعد شهر واحد من تحقيق نجاح العلاج.

- حدث النّكس في مجموعة الأزيليك عند 4 مرضى من أصل 18 مريضاً حقّقوا نجاح المعالجة أي بنسبة 22.2%، بينما حدث في مجموعة الرّيتينوئيد عند 3 مرضى من أصل 19 مريضاً حقّقوا نجاح المعالجة أي بنسبة 15.8%.

ويوضّح الجدول رقم (24) والمخطّط البيانيّ رقم (22) توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج.

الجدول رقم (24): توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج.

النّكس	الأزيليك		الرّيتينوئيد	
	العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة
حدث نكس	4	% 22.2	3	%15.8
لم يحدث نكس	14	% 77.8	16	%84.2
المجموع	18	%100	19	%100



المخطّط البيانيّ رقم (22): يبيّن توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج.

<u>دراسة الفروق بين مجموعتي الدّراسة بالنّسبة لمعدّل النّكس</u>: تمّ إجراء الاختبار الإحصائيّ Chi-Square وكانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة p-value =0.693 وهي أكبر من الدّلالة المعياريّة 0.05 وبالتّالي لا توجد فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة لمعدّل النّكس.

الفصل الثّالث: مناقشة النّتائج

– بيّنت الدّراسة الوصفيّة تجانس صفات العيّنة بين مجموعتيّ العلاج من حيث الجنس والعمر ومدّة الشّكاية ممّا يدلّ على صلاحيّة العيّنة للدّراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

– أظهر الأزيليك أسيد فعاليّة ملحوظة بالعلاج تجلّت بإنقاص متوسّط كلّ من شدّة العدّ وعدد الزّؤانات وعدد الآفّات الالتهابيّة بفروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته، حيث تبيّن بالمقارنة بين الزّيارتين (0 و3) انخفاض عدد الزّؤانات بنسبة 81.4%، وعدد الآفّات الالتهابيّة بنسبة 86.1%، ومتوسّط شدّة العدّ بنسبة 66.5%، وكلّ ما سبق يدّل على فعاليّة هذه الطّريقة العلاجيّة وهذا يتوافق مع العديد من الدّراسات العالميّة الّتي قيّمت فعاليّة الأزيليك أسيد في علاج العدّ.[14–17]

– تعزى خواص الأزيليك أسيد الحالّة للزّؤان إلى كونه يعاكس عمليّة التّقرّن المضطّربة بالجريبات المصابة بالعدّ حيث يؤثّر بشكل خاصّ على المراحل النّهائيّة من تمايز الخلايا الكيراتينيّة ويقلّل عدد وحجم حبيبات الكيراتوهيالين كما ينقص التّعبير عن الفيلاغرين بالطّبقة الحبيبيّة،[12] ورغم اختلاف هذه الآليّة عن الطّريقة الّتي يؤثّر بها الرّيتينوئيد الموضعيّ على الزّؤان والّتي تتجلّى بشكل رئيسيّ بتقليل التصاق وتراكم الخلايا القرنيّة[8] لم تظهر في دراستنا فروق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين من حيث فعاليّة علاج الزّؤان بنهاية فترة العلاج وهذا يتوافق مع الدّراسة العالميّة الّتي أجريت في اليونان وقارنت بين الأزيليك أسيد والتّريتينوئين 0.05% في علاج العدّ الزّؤانيّ.[15]

– كما تعود فعاليّة الأزيليك أسيد بإنقاص عدد الآفات الالتهابيّة إلى دوره المضادّ للبروبيونيّة العدّيّة بالإضافة لتأثيراته المضادّة للالتهاب عبر تثبيط التّعبير عن السّيتوكينات قبل الالتهابيّة وكبح الجذور الأوكسجينيّة الحرّة وتثبيط اصطناعها من الخلايا المحبّبة،[12] وفي دراستنا قمنا بالمقارنة بين الأزيليك أسيد والتّريتينوئين من حيث متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بنهاية فترة العلاج ولم تظهر فروق هامّة إحصائيّاً بينهما، بينما قارنت الدّراسة اليونانيّة بين الدّوائين من حيث متوسّط عدد الآفّات الكلّيّ بنهاية فترة العلاج ولم يكن هنالك فروق هامّة إحصائيّاً بينهما.[15]

ظهرت في دراستنا فروق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين من حيث متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بعد شهر من بدء العلاج حيث ارتفع بمجموعة الرّيتينوئيد، ويمكن أن يفسّر ذلك بكون الرّيتينوئيدات الموضعيّة تسبّب اشتداداً للعدّ ببداية العلاج.[8,9]

– استخدمنا في دراستنا مقياس IGA لتقييم شدّة العدّ عند المرضى، وبمقارنة متوسّط شدّة العدّ بين مجموعتيّ الدّراسة بنهاية فترة العلاج لم تظهر فوارق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين من ناحيّة الفعاليّة العلاجيّةً. في حين اعتمدت الدّراسة اليونانيّة الّتي قارنت بين فعاليّة الأزيليك أسيد والتّريتينوئين بعلاج العدّ على عدّ الآفات فقط دون استخدام مقياس لتحديد درجة العدّ.[15]

– بلغت نسبة نجاح العلاج (أي نسبة المرضى الّذين انخفض مشعر شدّة العدّ لديهم بنهاية فترة العلاج إلى الدّرجة 1 أو 0) في مجموعة الأزيليك 78.3% وهي قريبة من النّسبة بالدّراسة العالميّة الّتي أجريت في استراليا (82%) حيث قيّمت هذه الدّراسة فعاليّة الأزيليك أسيد لمدّة 12 أسبوع باستخدام مقياس IGA ولكنّها شملت المرضى من الدّرجة 3 أيضاً.[14] بينما كانت هذه النّسبة أقل (63%) في دراسة متعدّدة المراكز قيّمت فعاليّة الأزيليك أسيد 15% على شكل رغوة لمدّة 4 أشهر باستخدام مقياس IGA أيضاً وشملت درجات أعلى (درجة 3 و4).[17]

وفي دراستنا كانت نسبة نجاح العلاج في مجموعة الأزيليك أقل بالمقارنة مع النّسبة بمجموعة الرّيتينوئيد والّتي بلغت 86.4% ولكن دون وجود فارق إحصائيّ هامّ بين المجموعتين فيما يخصّ هذه النّقطة.

– تمّ في دراستنا تقييم الآثار الجانبيّة في كلّ مراجعة خلال فترة العلاج لتقييم تحمّل المرضى للعلاجات الموصوفة. وكان الأثر الجانبيّ الأكثر تواتراً في مجموعة الأزيليك هو تطور حس الوخز والحرقة وهذا يتوافق مع العديد من الدّراسات العالميّة [14,16] ويعود ذلك للخواص الحامضيّة للأزيليك أسيد الّتي تسبّب تخريشاً للنّهايات العصبيّة الحرّة بالجلد،[226] في حين كانت الآثار الأخرى من حمامى وتقشّر وجفاف أقل تواترّا. أمّا في مجموعة الرّيتينوئيد فقد كانت الحمامى والتّقشّر الآثار الجانبيّة الأكثر تواتراً.

وعند مقارنة تطوّر الآثار الجانبيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج تبيّن وجود فروق هامّة إحصائيّاً بينهما بالنّسبة للحمامى والتّقشر والجفاف حيث كانت أكثر تواترّا بمجموعة الرّيتينوئيد بينما بالنّسبة لحس الوخز والحرقة لم يكن هنالك فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين. وبذلك تكون الآثار الجانبيّة أقلّ بمجموعة الأزيليك، وهذا يتّفق مع الدّراسة اليونانيّة.[15] وبالتّالي يمكن اعتبار الأزيليك أسيد بديلاً آمناً عن الرّيتينوئيد مع تحمّل أكبر من قبل المرضى.

وجدنا تراجعاً في حدوث الآثار الجانبيّة مع تقدّم سير العلاج بكلا مجموعتيّ الدّراسة وهذا يتفق مع الدّراسات العالميّة،[3,226,300–302] ممّا يدعونا لاستنتاج وجود رد فعل وقائيّ يقوم به الجلد المستهدف بالعلاج.

❖ مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدّراسات العالميّة:

سنقوم بمقارنة أذرع دراستنا مع الأذرع المشابهة لعدّة دراسات عالميّة:

1- المقارنة مع الدّراسة اليونانيّة والّتي نشرت عام 1989:[15]

Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin.

	دراستنا	الدّراسة اليونانيّة
ذراع المقارنة	الأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين 0.05%)	الأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين 0.05%)
عدد المرضى	45 مريض	205 مريض
متوسط أعمار المرضى	مجموعة الأزيليك: 22.22 سنة مجموعة الرّيتينوئيد: 23.05 سنة	مجموعة الأزيليك: 18 سنة. مجموعة الرّيتينوئيد: 17 سنة.
مدّة العلاج	3 أشهر	6 أشهر
مقياس شدّة العدّ	تمّ تقييم شدّة العدّ حسب مقياس IGA Investigator global assessment of Acne كما تمّ حساب عدد الرّؤانات وعدد الآفات الالتهابيّة في كلّ مراجعة خلال فترة العلاج.	اعتمدت الدّراسة على حساب عدد الآفات (Lesions Counts) حيث تمّ حساب عدد الرّؤانات والعدد الكليّ للآفات في كلّ مراجعة.
الشّدّة المدروسة	عدّ درجة 1 و2 حسب المقياس المعتمد.	عدّ رؤانيّ.
الطّريقة	– الأزيليك أسيد: مرّة يوميّاً. – التّريتينوئين: مرّة يوميّاً مساء.	– الأزيليك أسيد: مرّة يوميّاً لمدّة أسبوعين ثمّ مرتين يوميّاً لمدّة 22 أسبوع. – التّريتينوئين: مرة يوميّاً مساء.
متابعة المرضى	بشكل شهريّ خلال فترة العلاج.	بشكل شهريّ خلال فترة العلاج.
النّتائج	**<u>بالنّسبة لعدد الرّؤانات:</u>** أبدى كلا الدّوائين فعاليّة في خفض عدد الرّؤانات في نهاية فترة العلاج دون وجود فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين. **<u>بالنّسبة لعدد الآفّات الالتهابيّة:</u>** أبدى كلا الدّوائين فعاليّة في خفض عدد الآفّات الالتهابيّة في نهاية فترة العلاج دون وجود فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين. **<u>نسبة نجاح العلاج (أي نسبة المرضى الّذين انخفض مشعر شدّة العدّ لديهم إلى الدّرجة 1 أو 0 في نهاية العلاج):</u>** – الأزيليك: 78.3% من المرضى. – الرّيتينوئيد: 86.4% من المرضى. –لم يكن هنالك فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين.	**<u>بالنّسبة لعدد الرّؤانات:</u>** أبدى كلا الدّوائين فعاليّة في خفض عدد الرّؤانات في نهاية فترة العلاج دون وجود فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين. **<u>بالنّسبة للعدد الكليّ للآفّات:</u>** لم يتم تقييم عدد الآفّات الالتهابيّة لوحدها ولكن لم يكن هنالك فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين بالنّسبة لانخفاض العدد الكليّ للآفات. **<u>الاستجابة العلاجيّة:</u>** – الأزيليك: حقّق 59% من المرضى استجابة علاجيّة جيّدة إلى ممتازة. – الرّيتينوئيد: حقّق 62% من المرضى استجابة علاجيّة جيّدة إلى ممتازة. –لم يكن هنالك فارق إحصائيّ هام بين المجموعتين.

تقييم النّكس	–تمّ تقييم النّكس بعد شهر من نجاح العلاج. – مجموعة الأزيليك: 22.2% – مجموعة الرّيتينوئيد: 15.8%	لم تتمّ دراسة النّكس.
التّأثيرات الجانبيّة	كانت أكثر تواتراً بمجموعة الرّيتينوئيد، وقد تبيّن وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة للحمامى والتّقشّر والجفاف، بينما لم يكن هنالك فارق إحصائيّ هام بينهما بالنّسبة لحسّ الوخز والحرقة.	سجّلت الآثار الجانبيّة بمجموعة الرّيتينوئيد بنسبة أعلى بالمقارنة مع مجموعة الأزيليك. وكانت الآثار الجانبيّة المسجّلة بكلا المجموعتين هي حس وخز وحرقة – حمامى – تقشّر.

2- المقارنة مع الدّراسة الايرانيّة والّتي نشرت عام 2007:[16]

Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris.

		دراستنا	الدّراسة الإيرانيّة
الدّواء المدروس		مجموعة الأزيليك أسيد كريم 20% (أحد أذرع المقارنة في دراستنا)	الأزيليك أسيد هلام 20%
عدد المرضى		23 مريض	30 مريض
متوسط أعمار المرضى		22.22 سنة	18.33 سنة
مدّة العلاج		3 أشهر	شهر ونصف
مقياس شدّة العدّ		تمّ تقييم شدّة العدّ حسب مقياس IGA Investigator global assessment of Acne كما تمّ حساب عدد الزّؤانات وعدد الآفات الالتهابيّة في كلّ مراجعة	اعتمدت الدّراسة على حساب عدد الآفات (Lesions Counts) وتمّ حساب مشعر شدّة العدّ كما يلي: مشعر شدّة العدّ ASI = الحطاطات + (البثرات x 2) + (الزّؤانات x 0.25)
الشّدّة المدروسة		عدّ درجة 1 و2 حسب المقياس المعتمد.	عدّ خفيف إلى متوسّط الشّدّة.
الطّريقة		تطبيق الأزيليك أسيد مرّة يوميّاً مساءً.	تطبيق الأزيليك أسيد مرتين يوميّاً.
تقييم الفعاليّة والآثار الجانبيّة		بشكل شهريّ خلال فترة العلاج.	في الأسبوع 2 و4 و6 من بدء العلاج.
النّتائج	متوسّط شدّة العدّ	- انخفض بنسبة 66.5% في نهاية فترة العلاج.	- انخفض بنسبة 65.2% في نهاية فترة العلاج.
		الأزيليك أسيد فعّال في خفض متوسّط شدّة العدّ في كلا الدّراستين.	
	عدد الزّؤانات	- انخفض بنسبة 81.4% في نهاية فترة العلاج.	- انخفض بنسبة 87.3% في نهاية فترة العلاج.
	عدد الآفات الالتهابيّة	- انخفض بنسبة 86.1% في نهاية فترة العلاج.	- انخفض عدد الحطاطات بنسبة 51.2% في نهاية فترة العلاج. - انخفض عدد البثرات بنسبة 42.1% في نهاية فترة العلاج.
التّأثيرات الجانبيّة		- كان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً. - ظهرت الحمامى والتّقشّر والجفاف بتواتر أقل. - برزت التّأثيرات الجانبيّة في المراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به.	- كان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً. - كانت جميع التّأثيرات الجانبيّة عابرة وخفيفة الشدّة. - **لوحظ نقص نمو شعر الوجه الخشن لدى 5 مريضات (تمّ تفسير ذلك كون الأزيليك أسيد يثبط أنزيم 5- ألفا- ريدوكتاز).**
النّكس		- تمّ تقييم النّكس بعد شهر من نجاح العلاج وحدث بنسبة 22.2%.	لم تتمّ دراسة النّكس.

3- المقارنة مع دراسة متعدّدة المراكز نشرت عام 2018: [17]

The Efficacy and Safety of Azelaic Acid 15% Foam in the Treatment of Facial Acne Vulgaris.

	دراستنا	دراسة 2018
الدّواء المدروس	الأزيليك أسيد على شكل كريم 20% (أحد أذرع المقارنة في دراستنا)	الأزيليك أسيد على شكل رغوة 15%
عدد المرضى	23 مريض	20 مريض
مدّة العلاج	3 أشهر	4 أشهر
مقياس شدّة العدّ	تمّ تقييم شدّة العدّ حسب مقياس IGA Investigator global assessment of Acne كما تمّ حساب عدد الزّؤانات وعدد الآفات الالتهابيّة في كلّ مراجعة.	تمّ تقييم شدّة العدّ حسب مقياس IGA Investigator global assessment of Acne كما تمّ حساب عدد الآفات الكليّ بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة وتقييم التّغيّر بعدد الآفات بين بدء العلاج ونهايته.
شدّة العدّ	درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ.	درجة 3 و4 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ.
الطّريقة	تطبيق الأزيليك أسيد مرّة يوميّاً.	تطبيق الأزيليك أسيد مرتين يوميّاً.
النّتائج	– انخفض عدد الزّؤانات وعدد الآفات الالتهابيّة ومتوسّط شدّة العدّ بفوارق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته. – نسبة المرضى الّذين انخفض مشعر شدّة العدّ لديهم إلى الدّرجة 1 أو 0 في نهاية العلاج: 78.3%.	– انخفض عدد الآفات الكليّ وعدد الزّؤانات وعدد الآفات الالتهابيّة بفوارق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته. – نسبة المرضى الّذين انخفض مشعر شدّة العدّ لديهم إلى الدّرجة 1 أو 0 في نهاية العلاج: 63%.
التّأثيرات الجانبيّة	– كان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً. – ظهرت الحمامى والتّقشّر والجفاف بتواتر أقل. –برزت التّأثيرات الجانبيّة في المراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به.	– كان الدّواء جيّد التّحمل. – سجّل حدوث حمامى وتقشّر وجفاف وحكة وحرقة. – كانت جميع التّأثيرات الجانبيّة خفيفة الشّدّة.
النّكس	– تمّ تقييم النّكس بعد شهر من بدء العلاج، وحدث بنسبة 22.2%.	لم تتم دراسة النّكس.

الخاتمة

– أبدى الأزيليك أسيد فعاليّة في خفض عدد الرّؤانات بنهاية فترة العلاج بنسبة (81.4%) وهي أصغر من النّسبة في الرّيتينوئيد الموضعيّ (88.2%)، ولم يكن هنالك فارق هامّ إحصائيّاً بين المجموعتين. كما أبدى الأزيليك أسيد فعاليّة في خفض عدد الآفات الالتهابيّة بنهاية فترة العلاج بنسبة (86.1%) وهي أكبر من النّسبة في الرّيتينوئيد الموضعيّ (84.5%)، ولم يكن هنالك فارق هامّ إحصائيّاً بين المجموعتين.

– أظهر الأزيليك أسيد فعاليّة في خفض متوسّط شدّة العدّ بفوارق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته، وبتقييم المرضى بنهاية فترة العلاج لم يكن هنالك فارق هامّ إحصائيّاً بين الأزيليك أسيد والرّيتينوئيد الموضعيّ بالنّسبة للفعاليّة العلاجيّة بخفض متوسّط شدّة العدّ.

– بلغت نسبة المرضى الّذين نجح العلاج لديهم (أي الذّين انخفض مشعر شدّة العدّ لديهم إلى الدّرجة 1 أو 0 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ بنهاية فترة العلاج) في مجموعة الرّيتينوئيد الموضعيّ (86.4%) بينما كانت النّسبة في مجموعة الأزيليك أسيد (78.3%)، ولم يكن هنالك فارق هامّ إحصائيّاً بين المجموعتين.

– وبالنّسبة للآثار الجانبيّة ظهرت فوارق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة للحمامى والتّقشّر والجفاف حيث كانت أكثر تواتراً بمجموعة الرّيتينوئيد، بينما لم تظهر هذه الفوارق بالنّسبة لحس الوخز والحرقة.

– بلغت نسبة النّكس في مجموعة الأزيليك أسيد 22.2% وهي أعلى من النّسبة في مجموعة الرّيتينوئيد الموضعيّ 15.8% لكن دون وجود فارق إحصائيّ هامّ بين المجموعتين.

– الخلاصة: يعتبر الأزيليك أسيد علاجاً فعّالاً للعدّ الشّائع الوجهيّ خفيف الدّرجة حيث حقّق تحسّناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائيّة بشكل مماثل للرّيتينوئيد الموضعيّ مع آثار جانبيّة أقلّ وتحمّل أفضل من قبل المرضى، لذلك يمكن استخدامه كخط علاجيّ أوّل بالعدّ الشّائع خفيف الشّدّة أو كعلاج صيانة بعد العلاج الجهازيّ. كما تظهر أهميّة المعالجة بالأزيليك أسيد في حال وجود مضادّ استطباب للرّيتينوئيد الموضعيّ كالحمل مثلاً.

– التّوصيات والمقترحات:

1– استخدام الأزيليك أسيد كخطّ علاجيّ أوّل عند مقاربة العدّ الشّائع درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ، وذلك نظراً لفعّاليته وآثاره الجانبيّة القليلة بالمقارنة مع الرّيتينوئيد الموضعيّ.

2– استخدام الأزيليك أسيد كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازيّة الهجوميّة لتأمين أطول فترة من السّيطرة على المرض بأدنى حد من التّأثيرات الجانبيّة، كما يوصى باستخدامه في حال وجود مضاد استطباب لاستخدام تلك العلاجات خاصّة بالأعمار الصّغيرة.

3– إجراء دراسات لاحقة تضم أعداد أكبر من المرضى لتعزيز النّتائج الّتي توصلنا إليها في دراستنا.

4– إجراء دراسات لاحقة لتقييم فعاليّة العلاج لمدة أطول من المدّة المدروسة في بحثنا (3 أشهر)، ومتابعة المريض لفترة أطول من شهر لتقييم النّكس.

5– إجراء دراسات تشمل درجات أعلى من العدّ (العدّ متوسّط الشّدة والشّديد).

المراجع:

[1] Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep 2020;10.

[2] Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, et al. Current concepts in acne pathogenesis: Pathways to inflammation. Semin Cutan Med Surg 2018;37:S60–2.

[3] Layton AM, Eady EA, Zouboulis CC. Acne. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al., editors. Rook's Textb. Dermatology. 9th ed., John Wiley & Sons; 2016, p. 90.1-90.64.

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

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

[6] Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol 2009;60.

[7] Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. CMAJ 2016;188:118–26.

[8] Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne Vulgaris. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, et al., editors. Bolognia. 4th ed., Elsevier; 2018, p. 588–613.

[9] JQ DR. Retinoid-Induced Flaring in Patients with Acne Vulgaris: Does It Really Exist?: A discussion of data from clinical studies with a gel formulation of clindamycin phosphate 1.2% and tretinoin 0.025%. J Clin Aesthet Dermatol 2008;1:41–3.

[10] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016;74:945-973.e33.

[11] Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003;49.

[12] Sieber MA, Hegel JKE. Azelaic acid: Properties and mode of action. Skin Pharmacol Physiol 2013;27:9–17.

[13] Nguyen QH, Bui TP. Azelaic Acid: Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Properties And Its Therapeutic Role In Hyperpigmentary Disorders And Acne. Int J Dermatol 1995;34:75–84.

[14] Kainz JT, Berghammer G, Auer-Grumbach P, et al. Azelaic acid 20 % cream: effects on quality of life and disease severity in adult female acne patients. JDDG J Der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft 2016;14:1249–59.

[15] Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. Acta Dermato-Venereologica, Suppl 1989;69:35–9.

[16] Iraji F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, et al. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73:94–6.

[17] Hashim P w, Chen T, Harper JC, et al. The Efficacy and Safety of Azelaic Acid 15% Foam in the Treatment of Facial Acne Vulgaris. J Drugs Dermatol 2018;17(6):641-645.

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

[19] Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, et al. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. J Eur Acad Dermatology Venereol 2011;25:1054–60.

[20] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. Acne Vulgaris in Early Adolescent Boys: Correlations with Pubertal Maturation and Age. Arch Dermatol 1991;127:210–6.

[21] Lucky AW, Biro FM, Simbarti LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: Results of a five-year longitudinal study. J Pediatr 1997;130:30–9.

[22] Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: A U.S. population-based study. Br J Dermatol 2014;170:1136–42.

[23] Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. Br J Dermatol 2001;145:100–4.

[24] Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol 2008;58:56–9.

[25] Goldberg JL, Dabade TS, Davis SA, et al. Changing age of acne vulgaris visits: Another sign of earlier puberty? Pediatr Dermatol 2011;28:645–8.

[26] Kim GK, Michaels BD. Post-adolescent acne in women: More common and more clinical considerations. J Drugs Dermatology 2012;11:708–13.

[27] Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in Girls of the 21st Century. J Pediatr Adolesc Gynecol 2012;25:289–94.

[28] Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. Australas J Dermatol 1997;38:115–23.

[29] Shen Y, Wang T, Zhou C, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: A community-based study of 17,345 subjects in six cities. Acta Derm Venereol 2012;92:40–4.

[30] Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, et al. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. Br J Dermatol 2007;156:22–31.

[31] Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, et al. Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease?*. Endocr Rev 2000;21:671–96.

[32] Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol 2015;172:3–12.

[33] Wilkins JW, Voorhees JJ. Prevalence of Nodulocystic Acne in White and Negro Males. Arch Dermatol 1970;102:631–4.

[34] Voorhees JJ, Hayes E, Wilkins J, et al. The XYY chromosomal complement and nodulocystic acne. Ann Intern Med 1970;73:271–6.

[35] Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol 2013;168:474–85.

[36] Wei B, Pang Y, Zhu H, et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. J Eur Acad Dermatology Venereol 2010;24:953–7.

[37] Dréno B, Jean-Decoster C, Georgescu V. Profile of patients with mild-to-moderate acne in Europe: A survey. Eur J Dermatology 2016;26:177–84.

[38] Xu SX, Wang HL, Fan X, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - A case-control study. J Eur Acad Dermatology Venereol 2007;21:602–5.

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

[40] Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: A twin study of acne in women. J Invest Dermatol 2002;119:1317–22.

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

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

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

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

[45] Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. J Am Acad Dermatol 2005;52:207–14.

[46] LaRosa CL, Quach KA, Koons K, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. J. Am. Acad. Dermatol., vol. 75, Mosby Inc.; 2016, p. 318–22.

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

[48] Al Hussein SM, Al Hussein H, Vari CE, et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. Acta Medica Marisiensis 2016;62:173–81.

[49] Jung JY, Yoon MY, Min SU, et al. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. Eur J Dermatology 2010;20:768–72.

[50] Sas K, Reich A. High body mass index is a risk factor for acne severity in adolescents: A preliminary report. Acta Dermatovenerologica Croat 2019;27:81–5.

[51] Snast I, Dalal A, Twig G, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. J Am Acad Dermatol 2019;81:723–9.

[52] Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, et al. Acne and smoking. Dermatoendocrinol 2009;1:129–35.

[53] MILLS CM, PETERS TJ, FINLAY AY. Does smoking influence acne? Clin Exp Dermatol 1993;18:100–1.

[54] Lucky AW. Quantitative Documentation of a Premenstrual Flare of Facial Acne in Adult Women. Arch Dermatol 2004;140:423–4.

[55] Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Hormonal factors in etiology of common acne. Pol Merkur Lekarski 2004;16:490–2.

[56] Jones SV, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. BMJ 2014;348.

[57] Langan EA, Hinde E, Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? Exp Dermatol 2018;27:729–36.

[58] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004;22:360–6.

[59] Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: Changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol 2003;139:897–900.

[60] Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, et al. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. Br J Dermatol 2009;160:345–52.

[61] Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, et al. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. Dermatoendocrinol 2009;1:170–6.

[62] Al-Ameer AM, Al-Akloby OM. Demographic features and seasonal variation in patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: A hospital-based study. Int J Dermatol 2002;41:870–1.

[63] Magin P, Pond D, Smith W, et al. A systematic review of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: Diet, face-washing and sunlight. Fam Pract 2005;22:62–70.

[64] Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: Pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. J Clin Aesthet Dermatol 2010;3.

[65] Basler RSW. Acne mechanica in athletes. Cutis 1992;50:125–8.

[66] Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. J Drugs Dermatology 2010;9:627–36.

[67] Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, et al. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. Metabolism 2008;57:999–1004.

[68] Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris - Myth or reality. J Dermatol 2002;29:484–8.

[69] Webster GF. The pathophysiology of acne. Cutis 2005;76:4–7.

[70] Goh C, Cheng C, Agak G, et al. Acne Vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., editors. Fitzpatrick’s Dermatology. 9th ed., McGraw-Hill Education; 2019, p. 1391–418.

[71] Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, et al. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. Br J Dermatol 2000;142:1084–91.

[72] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, et al. Essential fatty acids and acne. J Am Acad Dermatol 1986;14:221–5.

[73] Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. Clin Dermatol 2004;22:367–74.

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

[75] Melnik B. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinol 2009;1:141–56.

[76] Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov 2012;11:633–52.

[77] Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, et al. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. Dermatology, vol. 196, 1998, p. 38–42.

[78] Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:8–11.

[79] Stewart ME. Sebaceous gland lipids. Semin Dermatol 1992;11:100–5.

[80] Powell EW, Beveridge GW. Sebum Excretion And Sebum Composition In Adolescent Men With And Without Acne Vulgaris. Br J Dermatol 1970;82:243–9.

[81] Pappas A, Johnsen S, Liu J-C, et al. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinol 2009;1:157–61.

[82] Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. J Invest Dermatol 1969;52:32–6.

[83] Thiboutot D, Gilliland K, Light J, et al. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. Arch Dermatol 1999;135:1041–5.

[84] Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. Clin Biochem 2011;44:1035–40.

[85] Shaw JC. Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management. vol. 3. Adis International Ltd; 2002.

[86] Lucky AW. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. Arch Dermatol 1994;130:308–14.

[87] Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. J Invest Dermatol 2004;123:1–12.

[88] Strauss JS, Pochi PE. Effect Of Cyclic Progestin-Estrogen Therapy On Sebum And Acne In Women. JAMA 1964;190:815–9.

[89] Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol 2009;18:833–41.

[90] Reynolds RC, Lee S, Choi JYJ, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. Nutrients 2010;2:1060–72.

[91] Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J Eur Acad Dermatology Venereol 2017;31:8–12.

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

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

[94] Törocsik D, Kovács D, Camera E, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. Br J Dermatol 2014;171:1326–35.

[95] Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne [version 1; referees: 2 approved]. F1000Research 2018;7.

[96] Leyden JJ. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne. Semin Cutan Med Surg 2001;20:139–43.

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

[98] Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. Propionibacterium acnes: An update on its role in the pathogenesis of acne. J Eur Acad Dermatology Venereol 2014;28:271–8.

[99] Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, et al. TLR-2 recognizes propionibacterium acnes CAMP factor 1 from highly inflammatory strains. PLoS One 2016;11.

[100] Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. Dermatology 2005;211:193–8.

[101] Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. J Immunol 2002;169:1535–41.

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

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

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

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

[106] Holland DB, Jeremy AHT. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. Semin Cutan Med Surg 2005;24:79–83.

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

[108] Jansen T, Grabbe S, Plewig G. [Clinical variants of acne]. Hautarzt 2005;56:1018–26.

[109] Do TT, Zarkhin S, Orringer JS, et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. J Am Acad Dermatol 2008;58:603–8.

[110] Kang S, Lozada VT, Bettoli V, et al. New atrophic acne scar classification: Reliability of assessments based on size, shape, and number. J Drugs Dermatology 2016;15:693–702.

[111] Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol 2001;45:109–17.

[112] Gan SD, Graber EM. Papular scars: An addition to the acne scar classification scheme. J Clin Aesthet Dermatol 2015;8:19–20.

[113] Ayhan M, Sancak B, Karaduman A, et al. Colonization of neonate skin by Malassezia species: Relationship with neonatal cephalic pustulosis. J Am Acad Dermatol 2007;57:1012–8.

[114] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics 2013;131.

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

[116] Arbegast KD, Braddock SW, Lamberty LF, et al. Treatment of Infantile Cystic Acne with Oral Isotretinoin: A Case Report. Pediatr Dermatol 1991;8:166–8.

[117] Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: Recommendations for evaluation. Pediatr Dermatol 2014;31:27–32.

[118] Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, et al. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. J Am Acad Dermatol 2016;75:1134-1141.e1.

[119] Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: Adult females. J Eur Acad Dermatology Venereol 2015;29:1096–106.

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

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

[122] Hafsi W, Badri T. Acne Conglobata., Treasure Island (FL): 2021.

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

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

[125] Marzano A V., Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (papash): A new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the pstpip1 gene. JAMA Dermatology 2013;149:762–4.

[126] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO Syndrome. Semin Arthritis Rheum 2012;42:254–65.

[127] Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, et al. Acne fulminans: Explosive systemic form of acne. J Eur Acad Dermatology Venereol 2011;25:501–7.

[128] Siong Wong S, Pritchard MH, HOLT PJA. Familial acne fulminans. Clin Exp Dermatol 1992;17:351–351.

[129] Honma M, Murakami M, Iinuma S, et al. Acne fulminans following measles infection. J Dermatol 2009;36:471–3.

[130] Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WJ, et al. Delayed hypersensitivity to propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. Dermatology 1994;189:344–9.

[131] Wollina U, Gesina H, Koch A, et al. Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome. J Drugs Dermatol 2005;4:501–5.

[132] Hartmann AA, Burg G. [Fulminant acne in Klinefelter syndrome treated with testosterone. A side effect of anti-tallness therapy]. Monatsschr Kinderheilkd 1989;137:466–7.

[133] Kraus SL, Emmert S, Schön MP, et al. The dark side of beauty: Acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. Arch Dermatol 2012;148:1210–2.

[134] Baranska-Rybak W, Mehrholz D, Flis P, et al. Severe acne fulminans following low-dose isotretinoin and testosterone use. Cutis 2019;103:E19–21.

[135] Mehrany K, Kist JM, Weenig RH, et al. Acne fulminans. Int J Dermatol 2005;44:132–3.

[136] Reizis Z, Trattner A, Hodak E, et al. Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. J Am Acad Dermatol 1991;24:886–8.

[137] Chua SL, Angus JE, Ravenscroft J, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome and acne fulminans: are they part of the same disease spectrum? Clin Exp Dermatol 2009;34:e241–3.

[138] Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. Rheumatology 2006;45:1140–3.

[139] Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. J Am Acad Dermatol 2017;77:109–17.

[140] Shenefelt PD. Using Hypnosis to Facilitate Resolution of Psychogenic Excoriations in Acne Excoriée. Am J Clin Hypn 2004;46:239–45.

[141] Kränke B, Brabek E, Derhaschnig J, et al. Acne excoriata - Look for allergy! Dermatology 2001;203:256–7.

[142] Camacho-Martinez F, Winkelmann RK. Solid facial edema as a manifestation of acne. J Am Acad Dermatol 1990;22:129–30.

[143] Uhara H, Kawachi S, Saida T. Solid facial edema in a patient with rosacea. J Dermatol 2000;27:214–6.

[144] Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease: A case series report and review of the literature. Arch Dermatol 2012;148:1395–8.

[145] Jungfer B, Jansen T, Przybiua B, et al. Solid persistent facial edema of acne: Successful treatment with isotretinoin and ketotifen. Dermatology 1993;187:34–7.

[146] Kokelj F. Occupational acne. Clin Dermatol 1992;10:213–7.

[147] Schlessinger DI, Hardin CA, Schlessinger J. Chloracne., Treasure Island (FL): 2021.

[148] Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. Clin Dermatol 2014;32:24–34.

[149] Bettoli V, Toni G, Zauli S, et al. Acne mechanica: Probable role of IL-1α. G Ital Di Dermatologia e Venereol 2016;151:720–1.

[150] Klemke CD, Nestoris S, Wölfer LU, et al. [Radiation-induced acne]. Hautarzt 2000;51:187–91.

[151] Larralde M, Abad ME, Santos Muñoz A, et al. Childhood flexural comedones: A new entity. Arch Dermatol 2007;143:909–11.

[152] Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: A multicentre prospective study of 30 cases. Br J Dermatol 2007;156:705–8.

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

[154] Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. IFAG and childhood rosacea: A possible link? Pediatr Dermatol 2013;30:429–32.

[155] Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and Systemic Disease. Med Clin North Am 2009;93:1161–81.

[156] Louwers Y V., Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. Ther Adv Reprod Heal 2020;14:263349412091103.

[157] Tay CT, Hart RJ, Hickey M, et al. Updated adolescent diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: impact on prevalence and longitudinal body mass index trajectories from birth to adulthood. BMC Med 2020;18:389.

[158] Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, et al. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol 2001;41:202–6.

[159] Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome: A cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. Reprod Biol Endocrinol 2013;11.

[160] Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Amiri M, et al. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents. Int J Adolesc Med Health 2014;26:559–65.

[161] Maluki AH. The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris. J Cosmet Dermatol 2010;9:142–8.

[162] Williams RM, Ong KK, Dunger DB. Polycystic ovarian syndrome during puberty and adolescence. Mol Cell Endocrinol 2013;373:61–7.

[163] Nair MKC, Pappachan P, Balakrishnan S, et al. Menstrual irregularity and poly cystic ovarian syndrome among adolescent girls-a 2 year follow-up study. Indian J. Pediatr., vol. 79, Indian J Pediatr; 2012.

[164] Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, et al. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. Horm Res Paediatr 2012;78:269–78.

[165] Anderson AD, Solorzano CMB, McCartney CR. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. Semin Reprod Med 2014;32:202–13.

[166] Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. Dermatol Ther 2006;19:210–23.

[167] Smith RN, Mann NJ, Braue A, et al. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2007;86:107–15.

[168] Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. Eur J Endocrinol 2007;157:669–76.

[169] Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol 2017;30:520–34.

[170] Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: Diagnosis and management. Ann. N. Y. Acad. Sci., vol. 1135, Blackwell Publishing Inc.; 2008, p. 95–8.

[171] New MI. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4205–14.

[172] Thalmann S, Meier CA. Acne and "mild" adrenal hyperplasia: A short critical review. Dermatology 2006;213:277–8.

[173] Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. Clin Dermatol 2004;22:419–28.

[174] Lause M, Kamboj A, Faith EF. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. Transl Pediatr 2017;6:300–12.

[175] Zouboulis CC, Schagen S, Alestas T. The sebocyte culture: A model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in sebostasis, seborrhoea and acne. Arch Dermatol Res 2008;300:397–413.

[176] d'Alva CB, Abiven-Lepage G, Viallon V, et al. Sex steroids in androgen-secreting adrenocortical tumors: Clinical and hormonal features in comparison with non-tumoral causes of androgen excess. Eur J Endocrinol 2008;159:641–7.

[177] Carmina E, Rosato F, Jannì A, et al. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2–6.

[178] Cordera F, Grant C, Van Heerden J, et al. Androgen-secreting adrenal tumors. Surgery, vol. 134, Mosby Inc.; 2003, p. 874–80.

[179] Rizvi AA. Some clues and pitfalls in the diagnosis of acromegaly. Endocr Pract 2004;10:348–52.

[180] Deplewski D, Rosenfield RL. Growth hormone and insulin-like growth factors have different effects on sebaceous cell growth and differentiation. Endocrinology 1999;140:4089–94.

[181] Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr Rev 2000;21:363–92.

[182] Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. ScientificWorldJournal 2006;6:116–21.

[183] Elmer KB, George RM. HAIR-AN syndrome: a multisystem challenge. Am Fam Physician 2001;63:2385–90.

[184] Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): A 30-year prospective. Medicine (Baltimore) 2004;83:209–22.

[185] Orfanos CE, Adler YID, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. Horm. Res., vol. 54, Horm Res; 2000, p. 251–8.

[186] Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). Arthritis Rheum 2012;64:2022–7.

[187] Henderson CA, Knaggs H, CLARK A, et al. Apert's syndrome and androgen receptor staining of the basal cells of sebaceous glands. Br J Dermatol 1995;132:139–43.

[188] Cuerda E, Del Pozo J, Rodriguez-Lozano J, et al. Acne in Apert's syndrome: Treatment with isotretinoin. J Dermatolog Treat 2003;14:43–5.

[189] Cohen MM, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. Am J Med Genet 1995;58:94–6.

[190] Tan JKL, Zhang X, Jones E, et al. Correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale. J Eur Acad Dermatology Venereol 2013;27.

[191] Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. Int J Dermatol 1997;36:416–8.

[192] Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. J Am Acad Dermatol 1996;35:559–65.

[193] Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, et al. Establishment of grading criteria for acne severity. J Dermatol 2008;35:255–60.

[194] Cho SI, Yang JH, Suh DH. Analysis of trends and status of physician-based evaluation methods in acne vulgaris from 2000 to 2019. J Dermatol 2021;48:42–8.

[195] US Department Of Health And Human Services F. Acne Vulgaris:Developing Drugs for Treatment. Analysis 2005:17 pages.

[196] FDA/CDER. Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment Guidance for Industry. Fda 2018.

[197] Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. FASEB J 1996;10:1002–13.

[198] Liu PT, Krutzik SR, Kim J, et al. Cutting Edge: All- trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function . J Immunol 2005;174:2467–70.

[199] Hari A, Flach TL, Shi Y, et al. Toll-like receptors: Role in dermatological disease. Mediators Inflamm 2010;2010.

[200] Johnson EM. A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. J Am Acad Dermatol 1997;36.

[201] Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, et al. Multiple Congenital Malformations Associated with Topical Tretinoin. Ann Pharmacother 1998;32:505–6.

[202] Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. Exp Dermatol 2007;16:500–6.

[203] Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. Ther Clin Risk Manag 2007;3:621–4.

[204] Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. J Am Acad Dermatol 1997;36.

[205] Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. J Am Acad Dermatol 1996;34:482–5.

[206] Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol 2008;7:s3-10.

[207] Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: Update on efficacy and safety. Am J Clin Dermatol 2008;9:369–81.

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

[209] Zaenglein AL. Topical Retinoids in the Treatment of Acne Vulgaris. Semin Cutan Med Surg 2008;27:177–82.

[210] BOJAR RA, CUNLIFFE WJ, HOLLAND KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Dermatol 1995;132:204–8.

[211] Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: A review of its current use in the treatment of acne vulgaris. Expert Opin Pharmacother 2009;10:2555–62.

[212] Hegemann L, Toso SM, Kitay K, et al. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. Br J Dermatol 1994;130:569–75.

[213] Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, et al. Management of acne. Evid Rep Technol Assess (Summ) 2001:1–3.

[214] Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. J Drugs Dermatol 2013;12:s73-6.

[215] Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. J Eur Acad Dermatology Venereol 2012;26:1–29.

[216] Chu A, Huber FJ, Plott RT. The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5%/erythromycin 3% gel and erythromycin 4%/zinc 1.2% solution in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol 1997;136:235–8.

[217] Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. Skin Therapy Lett 2010;15:5–7.

[218] Eichenfield LF, Lain T, Frankel EH, et al. Efficacy and safety of once-daily dapsone gel, 7.5% for treatment of adolescents and adults with acne vulgaris: Second of two identically designed, large, multicenter, randomized, vehicle-controlled trials. J Drugs Dermatology 2016;15:962–9.

[219] Raimer S, Maloney JM, Bourcier M, et al. Efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris in adolescents. Cutis 2008;81:171–8.

[220] Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. J Drugs Dermatol 2007;6:981–7.

[221] Dubina MI, Fleischer AB. Interaction of topical sulfacetamide and topical dapsone with benzoyl peroxide. Arch Dermatol 2009;145:1027–9.

[222] Piette WW, Taylor S, Pariser D, et al. Hematologic safety of dapsone gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris. Arch Dermatol 2008;144:1564–70.

[223] Liu H, Yu H, Xia J, et al. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. Cochrane Database Syst Rev 2020;2020.

[224] Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. Am J Clin Dermatol 2003;4:473–92.

[225] Passi S, Picardo M, De Luca C, et al. [Mechanism of azelaic acid action in acne]. G Ital di dermatologia e Venereol organo Uff Soc Ital di dermatologia e Sifilogr 1989;124:455–63.

[226] Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. Cutis 1996;57:20–35.

[227] Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Topical Nicotinamide Compared With Clindamycin Gel In The Treatment Of Inelammatory Acne Vulgaris. Int J Dermatol 1995;34:434–7.

[228] Eady EA, Burke BM, Pulling K, et al. The benefit of 2% salicylic acid lotion in acne - A placebo-controlled study. J Dermatolog Treat 1996;7:93–6.

[229] Habeshian KA, Cohen BA. Current issues in the treatment of acne vulgaris. Pediatrics 2020;145.

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

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

[232] Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. Am J Clin Dermatol 2017;18:469–90.

[233] Moore A, Ling M, Bucko A, et al. Efficacy and safety of subantimicrobial dose, modified-release doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg versus placebo for the treatment of inflammatory lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. J Drugs Dermatology 2015;14:581–6.

[234] Maffeis L, Veraldi S. Minocycline in the treatment of acne: latest findings. G Ital Di Dermatologia e Venereol Organo Uff Soc Ital Di Dermatologia e Sifilogr 2010;145:425–9.

[235] Anon. Is minocycline overused in acne? Drug Ther Bull 2006;44:60–2.

[236] Garner SE, Eady A, Popescu CM, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD002086.

[237] McManus P, Iheanacho I. Don't use minocycline as first line oral antibiotic in acne. Br Med J 2007;334:154.

[238] Gough A, Chapman S, Wagstaff K, et al. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. Br Med J 1996;312:169–72.

[239] Ochsendorf F. [Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris]. J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG 2010;8 Suppl 1:S31-46.

[240] Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatol Ther 2016;29:377–84.

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

[242] Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. J Dermatolog Treat 2006;17:217–21.

[243] Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 2000;39:45–50.

[244] Ferahbas A, Utas S, Aykol D, et al. Clinical Evaluation of Roxithromycin: A Double-Blind, Placebo-Controlled and Crossover Trial in Patients with Acne Vulgaris. J Dermatol 2004;31:6–9.

[245] Carrasco DA, Vander Straten M, Tyring SK. A review of antibiotics in dermatology. J Cutan Med Surg 2002;6:128–50.

[246] Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, et al. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. J Am Acad Dermatol 2012;67:630–5.

[247] Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V. Oral trimethoprim: A relatively safe and successful third-line treatment for acne vulgaris. Br J Dermatol 1999;141:757–8.

[248] Gibson JR, Barley CR, Harvey SG, et al. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. Br J Dermatol 1982;107:221–4.

[249] Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral cephalexin for acne vulgaris: Clinical experience with 93 patients. Pediatr Dermatol 2008;25:179–83.

[250] George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. Semin Cutan Med Surg 2008;27:188–96.

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

[252] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev 2009.

[253] Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 1997;37:746–54.

[254] Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using A 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008;112:773–81.

[255] Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: A multidisciplinary approach. Pediatrics 2011;127:347–57.

[256] Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;57:231–4.

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

[258] Lee O, Farquhar C, Toomath R, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000194.

[259] Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. Spironolacton in dermatologischen Behandlungen: "on-label-" und Off-label-Indikationen. Hautarzt 2013;64:762–7.

[260] Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, et al. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. Ann Intern Med 1993;118:860–4.

[261] Faloia E, Filipponi S, Mancini V, et al. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism. J Endocrinol Invest 1993;16:675–7.

[262] Weaver K, Glasier A. Interaction between broad-spectrum antibiotics and the combined oral contraceptive pill: A literature review. Contraception 1999;59:71–8.

[263] Archer JSM, Archer DF. Oral contraceptive efficacy and antibiotic interaction: A myth debunked. J Am Acad Dermatol 2002;46:917–23.

[264] Pochi PE. The pathogenesis and treatment of acne. Annu Rev Med 1990;41:187–98.

[265] Strauss JS, Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. J Am Acad Dermatol 1982;6:751–5.

[266] Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: A prospective analysis of 188 cases over 9 years. Dermatology 1993;186:123–8.

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

[268] Akman A, Durusoy C, Senturk M, et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: A randomized, controlled multicenter study. Arch Dermatol Res 2007;299:467–73.

[269] Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, et al. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. Arch Dermatol 2012;148:803–8.

[270] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. Ophthalmology 2004;111:1248–50.

[271] Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2017;76:1068-1076.e9.

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

[273] Dalal A, Ben-Barak S, Zlotogorski A, et al. [Isotretinoin and exercise: can the two walk together?]. Harefuah 2014;153:104-108,125.

[274] Digiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. J Am Acad Dermatol 2004;51:709–17.

[275] Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid Hyperostosis. N Engl J Med 1983;308:1012–4.

[276] Isotretinoin and intestinal damage. Prescrire Int 2008;17:154–6.

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

[278] Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. JAMA Dermatology 2014;150:1322–6.

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

[280] M E, ST B, JA D, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. JAMA Dermatology 2013;149.

[281] Hansen TJ, Lucking SM, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. J. Am. Acad. Dermatol., vol. 75, Mosby Inc.; 2016, p. 323–8.

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

[283] Fernández-Crehuet P, Fernández-Crehuet JL, Allam MF, et al. Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: A comparative study. BMJ Open 2014;4.

[284] Baum C. Isotretinoin and pregnancy. J Am Acad Dermatol 1984;10:851–4.

[285] Malvasi A, Tinelli A, Buia A, et al. Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:393–6.

[286] Crijns HJMJ, Straus SM, Gispen-De Wied C, et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: A systematic review. Br J Dermatol 2011;164:238–44.

[287] Hull SM, Cunliffe WJ. The use of a corticosteroid cream for immediate reduction in the clinical signs of acne vulgaris. Acta Derm Venereol 1989;69:452–3.

[288] Dréno B, Fischer TC, Perosino E, et al. Expert Opinion: Efficacy of superficial chemical peels in active acne management - What can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. J Eur Acad Dermatology Venereol 2011;25:695–704.

[289] Pepall LM, Cosgrove MP, Cunliffe WJ. Ablation of whiteheads by cautery under topical anaesthesia. Br J Dermatol 1991;125:256–9.

[290] Yip J, Peppall L, Gawkrodger DJ, et al. Light cautery and EMLA® in the treatment of chloracne lesions. Br J Dermatol 1993;128:313–6.

[291] Bottomley WW, Yip J, Knaggs H, et al. Treatment of closed comedones - Comparison of fulguration with topical tretinoin and electrocautery with fulguration. Dermatology 1993;186:253–7.

[292] Hirsch RJ, Cohen JL. Soft tissue augmentation. Cutis 2006;78:165–72.

[293] Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004;20:266–9.

[294] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol 2000;115:183–92.

[295] Zeina B, Greenman J, Corry D, et al. Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes in vitro. Br J Dermatol 2002;146:568–73.

[296] Hædersdal M, Togsverd-bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. J Eur Acad Dermatology Venereol 2008;22:267–78.

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

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

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

[300] Webster GF. Topical tretinoin in acne therapy. J. Am. Acad. Dermatol., vol. 39, Mosby Inc.; 1998.

[301] Kolli SS, Pecone D, Pona A, et al. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. Am J Clin Dermatol 2019;20:345–65.

[302] Sykes NL, Webster GF. Acne: A Review of Optimum Treatment. Drugs 1994;48:59–70.

الملاحق

1- الموافقة المستنيرة:

الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
جامعة دمشق
كليّة الطّب
مشفى الأمراض الجلديّة والزهرية

التّصنيف: .....
الموضوع: .....

استمارة الموافقة على المشاركة بالبحث العلميّ

عنوان البحث: مقارنة فعاليّة التّطبيق الموضعيّ للأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ في علاج العد الشّائع.

الفريق البحثيّ: ستقوم بالبحث طالبة الدّراسات العليا رشا نجيب ابراهيم بإشراف أ.م.د أيهم بدران، في مستشفى الأمراض الجلديّة الجامعيّ بدمشق.

للحصول على المعلومات اللازمة لإجراء بحثنا سنقوم بإجراء:

- فحص سريريّ للآفات.
- إجراء تصوير فوتوغرافي للآفات قبل بدء العلاج وفي كلّ مراجعة.
- تطبيق إحدى الطريقتين العلاجيتين (كريم الأزيليك أسيد أو الرّيتينوئيد الموضعيّ) لمدة 3 أشهر.
- تقييم الشّفاء بعد 3 أشهر من العلاج وتقييم النّكس بعد شهر من انتهاء العلاج.

إنّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً أنّ هذه المعلومات ضروريّة لمتابعة حالتكم الصّحيّة، وأنها ستبقى سريّة ولا يمكن لأحد الاطلاّع عليها، وسيتمّ ترميز المشاركين والمشاركات بأرقام دون ذكر أسماء.

كما أودّ أن أشير إلى أنّ المشارك لن يحصل على أيّة تعويضات أو أيّ مقابل ماديّ جرّاء مشاركته في هذا البحث، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات ولن يؤثر على العلاقة مع المشفى. وعليه فإن المشاركة في البحث ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حقّ الانسحاب متى شئت.

موافقة الباحث:

لقد قدّمت شرحاً مفصلاً للمشترك..... حول طبيعة الدّراسة، أساليبها، ونتائجها السّلبيّة. وقد قمت بالإجابة عن كافّة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التّوقيع التّاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة الموافقة هذه وفهمت مضمونها وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. وعليه أتطّوع بكامل إرادتي للمشاركة بالبحث الّذي تجريه الدّكتورة رشا ابراهيم في مشفى الأمراض الجلديّة والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

اسم المشترك:.....التّوقيع التّاريخ:...../...../.....م

2- الاستبيان:

☐ **الرّقم التّسلسلي**

استمارة مرضى العدّ الشائع

الاسم الثّلاثيّ: ..... الجنس: ..... العمر: ..... مدّة الشّكاية: .....
العمل: ..... الحالة العائليّة: .....
عنوان السّكن: ..... رقم الهاتف: .....
السّوابق المرضيّة والدّوائية: .....

الزّيارة (0): التّقييم السّريريّ التاريخ: .....
شدّة العدّ..... عدد الزّؤانات ..... عدد الآفات الالتهابيّة.....

الزّيارة (1): التاريخ: .....
شدّة العد ..... عدد الزّؤانات..... عدد الآفات الالتهابيّة.....

الآثار الجانبيّة: حمامى ☐ حس وخز وحرقة ☐ تقشير ☐ جفاف جلد ☐

الزّيارة (2): التّاريخ: .....
شدّة العدّ..... عدد الزّؤانات..... عدد الآفات الالتهابيّة.....

الآثار الجانبيّة: حمامى ☐ حس وخز وحرقة ☐ تقشير ☐ جفاف جلد ☐

الزّيارة (3): التّاريخ: .....
شدّة العدّ..... عدد الزّؤانات..... عدد الآفات الالتهابيّة.....

الآثار الجانبيّة: حمامى ☐ حس وخز وحرقة ☐ تقشير ☐ جفاف جلد ☐

نتيجة العلاج: نجاح ☐ فشل ☐

الزّيارة (4): تقييم النّكس التّاريخ: .....

شدّة العدّ.....
يوجد نكس ☐ لا يوجد نكس ☐

3-صور لبعض مرضى الدّراسة:

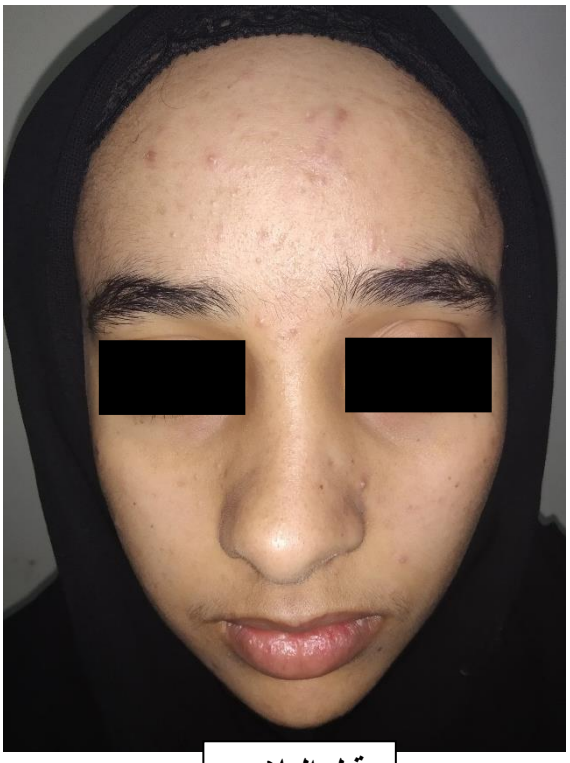
1-مجموعة الأزيليك:



قبل العلاج.



بعد العلاج.



قبل العلاج.



بعد العلاج.

2- مجموعة الرّيتينوئيد:



قبل العلاج.



بعد العلاج.

Abstract

Objective: To compare the therapeutic efficacy and side effects of azelaic acid cream 20% versus topical retinoid (tretinoin cream 0.05%) in the treatment of acne vulgaris grade 1 and 2 according to the Investigator's Global Assessment of acne (IGA) scale.

Research methods: The number of patients who met the inclusion criteria for the study was 48 patients attending Dermatology and Venereology Hospital at Damascus University. They were randomly assigned to two groups, the first group was treated with azelaic acid cream 20% once daily and the second group was treated with tretinoin cream 0.05% once daily in the evening. The treatment period lasted for three months, during which patients were followed up on a monthly basis. In each visit, the severity of acne was evaluated, comedones and inflammatory lesions were counted, in addition to the evaluation of side effects. Recurrence was evaluated one month after the end of treatment. Communication was lost with 3 patients, so the study was conducted on data of 45 patients.

Results: Azelaic acid was effective in reducing the mean severity of acne, number of comedones and number of inflammatory lesions with statistically significant differences between the start and the end of treatment. By evaluating patients at the end of treatment period, there was no statistically significant difference between azelaic acid and tretinoin with regard to the number of comedones ($p = 0.591$), the number of inflammatory lesions ($p = 0.928$) and the mean severity of acne ($p = 0.599$). The percentage of patients whose acne severity index decreased to grade (1 or 0) according to the IGA scale in the azelaic group was 78.3% compared to 86.4% in the retinoid group without a statistically significant difference between them ($P = 0.699$). Side effects were more frequent in retinoid group. Recurrence occurred at a higher rate in azelaic group 22.2% compared to 15.8% in retinoid group without statistically significant differences.

Conclusions: Azelaic acid is an effective treatment for mild facial acne vulgaris, and has shown significant improvement in statistical tests similar to tretinoin with fewer side effects. It can be used as a first-line treatment for mild acne vulgaris or as a maintenance therapy after systemic treatments.

Key words: Acne vulgaris, azelaic acid, topical retinoid.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology

Comparison of the Efficacy of 20% Topical Azelaic acid cream versus Topical Retinoid in the Treatment of Acne Vulgaris

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology

By:

Rasha Najeb Ibrahem

Supervised by:

Dr. Ayham Badran

Assisstant Professor at Department of Dermatology and Venereology - Faculty of Medicine - Damascus University

2021