الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة فعالية الميتفورمين مقابل الدوكسيسكلين في علاج العدّ الشّائع الالتهابي

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

لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إشراف

أ.م.د. كندة الشّوا

إعداد

د. لمى معيطه

2025

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بأصدق مشاعر الامتنان والعرفان إلى الأستاذة الدكتورة الفاضلة كندة الشوا،.. قدوتي في العلم والأخلاق.. خير مُرشدٍ وخير داعم.

كانت لي نبراساً ينير الطريق طيلة سنواتي الدراسية، فما بخلت يوماً بعلمها الغزير، ولا ترددت في تقديم العون في كل الظروف. كانت خير مشرفٍ على هذا البحث، فتابعته بدقةٍ وأمانة، وساهمت بملاحظاتها القيّمة ورؤيتها الثاقبة في إخراجه إلى النور.

كل الكلمات تقف عاجزة عن وصف نبل أخلاقها وسمو فضلها، فهي إنسانة بكل ما تحمله الكلمة من معنى.

شكراً من أعماق قلبي... لن أنسى فضلكِ ما حييت، وأدعو الله أن يمنحكِ دوام الصحة والعافية، ويلهمكِ مزيداً من التوفيق والنجاح لتظلي دوماً في أعلى المراتب.

كما أتوجه بأعمق آيات الشكر والعرفان إلى جميع الأساتذة الأفاضل في مشفى الأمراض الجلدية، تلك المنارات التي أضاءت دربي بعلمها وتجاربها الثمينة.

فما نسيتُ يوماً وقفتكم الكريمة إلى جانبي، ودعمكم السخي طيلة سنواتي الدراسية.. لقد كان لوجودي بينكم أعظم الأثر في تشكيل معرفتي وصقل مهاراتي. فلكم مني كل التقدير والاحترام، وأدعو لكم بمزيد من التوفيق والنجاح في مسيرتكم النبيلة لخدمة العلم والمرضى شكراً من القلب للدكتورة نعمات الصغير، د فايز الدغلاوي د سوزان قطيني، د هناء المسوكر، د مجدولين الصغير، د منال المحمد، د نضال حمادي.

ولا أنسى أن أرفع جزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى السادة أعضاء لجنة المناقشة الكرام، الذين تشرفتُ بحضورهم الكريم وتشريفهم مناقشة هذا الجهد المتواضع بعدما كرّسوا وقتهم الثمين لتقييمه وتقديم ملاحظاتهم الدقيقة التي أكسبت البحث الدقة والعمق وساهمت في إثراء مسيرتي العلمية ، فشكراً لكم من الأعماق.

إهداء

إلى من ساندوني من أولى خطواتي في هذه الحياة، وقفوا بجانبي في السراء والضراء، وشجعوني دوماً على طلب المعالي، ولم يبخلوا عليّ بدعمهم حتى أصبحت ما أنا عليه اليوم... لكم مني كل الحب والوفاء، فالكلمات تعجز عن رد جميلكم وفضلكم الذي لا يُنسى.

أسرتي الغالية

إلى رفيق دربي وسندي الذي لا يتزعزع، من كان خير عونٍ في كل الأوقات، يرى فيّ ما لا أرى، ويذكّرني بقدراتي حين أنساها... إن كل خطوة نجاح لي هي خطوة مشيناها يداً بيد نحو تحقيق حلمنا.. أنت نعمة الله الكبرى في حياتي.. وشريك كل نجاح..

زوجي عمار

إلى صديقتي الغالية وأختي الوحيدة.. التي قضينا معاً أجمل الأوقات ولم يفصل بيننا بعد المسافات.. شكراً لأنك كنت دائماً جزء من عائلتي.. تشاركيني همومي وأفراحي حتى من بعيد

زوجة أخي العزيزة بتول

إلى العائلة التي قضيت معها أربع أعوام في غربتي كانت كالحلم، فرحوا لنجاحي وساندوني عند الحاجة، ونسجنا معاً ذكريات لا تُنسى... لكم مني أصدق المشاعر وأعطرها، شكراً على كل شيء.

كادر مشفى الأمراض الجلدية

إلى من أضفن على مشوار العلم بهجةً لا تُوصَل، وسعادة تعلو فوق كل تعبٍ وجد ، وكنّ مؤنسات الدرب في لحظات الصعوبة وصديقات العمر.. ، شكرا من القلب

جيداء،رؤى،سنا،سندس،ليندا

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

<u>الجزء الأول: الدراسة النظرية:</u>

الفصل الأول: العد الشائع.....(8)

- **أولاً: مقدمة.....(8)**
- **ثانياً: الوبائيات.....(8)**
- **ثالثاً: الآلية الإمراضية.....(9)**
- **رابعاً: العوامل المؤهبة.....(13)**
- **خامساً: التظاهرات السريرية.....(14)**
- **سادساً: التشخيص.....(26)**
- **سابعاً: التشاخيص التفريقية.....(30)**
- **سادساً: المضاعفات.....(31)**

الفصل الثاني: علاج العد الشائع.....(35)

- **أولاً: المبادئ العامّة للعلاج.....(35)**
- **ثانياً: العلاجات الموضعية.....(35)**
- **ثالثاً: العلاج الجهازي.....(39)**
- **رابعاً: علاجات أخرى في العد.....(45)**

❖ **خامساً: علاجات جديدة في العد.....(46)**

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(53)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(60)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(102)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(105)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(108)

- **المراجع.....(109)**
- **الملاحق.....(130)**

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	الآليّة الإمراضيّة للعدّ الشّائع	(10)
الشكل (2)	الزؤانات الغوّاصة	(15)
الشكل (3)	زؤانات ورق السّنفرة	(15)
الشكل (4)	عد حطاطي بثري	(16)
الشكل (5)	العدّ الخاطف	(17)
الشكل (6)	العد المكبب	(18)
الشكل (7)	العدّ التّسحجيّ	(19)
الشكل (8)	عدّ الرّضيع	(20)
الشكل (9)	اندفاع عدّي الشّكل تالي لاستخدام الستيروئيدات	(22)
الشكل (10)	التشريح المرضي للعدّ الشّائع	(27)
الشكل (11)	التندّب التّالي للعدّ	(34)

قائمة المخططات البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
المخطط البياني (1)	العينة البدئية والنهائية	(60)
المخطط البياني (2)	توزع العينة حسب المجموعات	(61)
المخطط البياني (3)	توزع المرضى حسب الجنس	(63)
المخطط البياني (4)	توزع المرضى حسب العمر	(65)
المخطط البياني (5)	توزع المرضى حسب مدة الشكاية	(67)
المخطط البياني (6)	توزع المرضى حسب عدد الزؤانات قبل العلاج	(69)
المخطط البياني (7)	توزع المرضى حسب عدد الآفات الالتهابية قبل العلاج	(70)
المخطط البياني (8)	توزع المرضى حسب مشعر شدة العد قبل العلاج	(73)
المخطط البياني (9)	توزع المرضى حسب مشعر الرضا النفسي قبل العلاج	(75)
المخطط البياني (10)	مقارنة تغير عدد الزؤانات خلال العلاج	(78)
المخطط البياني (11)	مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية خلال العلاج	(81)
المخطط البياني (12)	مقارنة تغير مشعر شدة العد خلال العلاج	(83)
المخطط البياني (13)	مقارنة تغير مشعر الرضا النفسي خلال العلاج	(86)
المخطط البياني (14)	متوسط عدد الزؤانات في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(88)
المخطط البياني (15)	متوسط عدد الحطاطات في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(90)
المخطط البياني (16)	متوسط مشعر شدة العد في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(92)
المخطط البياني (17)	متوسط مشعر الرضا النفسي في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(94)
المخطط البياني (18)	توزع العينة حسب نجاح العلاج	(96)
المخطط البياني (19)	توزع العينة حسب النكس	(97)
المخطط البياني (20)	توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية	(99)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	مقياسGlobal acne grading system	(28)
الجدول (2)	مقياس Investigator's global assessment (IGA) of Acne	(29)
الجدول (3)	مقياس Cardiff Acne Disability Index (CADI)	(32)
الجدول (4)	توزع المرضى حسب الجنس	(62)
الجدول (5)	توزع المرضى حسب العمر	(64)
الجدول (6)	توزع المرضى حسب مدة الشكاية	(66)
الجدول (7)	توزع المرضى حسب عدد الزؤانات قبل العلاج	(68)
الجدول (8)	توزع المرضى حسب عدد الآفات الالتهابية قبل العلاج	(70)
الجدول (9)	توزع المرضى حسب مشعر شدة العد قبل العلاج	(72)
الجدول (10)	توزع المرضى حسب مشعر الرضا النفسي قبل العلاج	(74)
الجدول (11)	مقارنة تغير عدد الزؤانات خلال العلاج	(77)
الجدول (12)	مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية خلال العلاج	(80)
الجدول (13)	مقارنة تغير مشعر شدة العد خلال العلاج	(82)
الجدول (14)	مقارنة تغير مشعر الرضا النفسي خلال العلاج	(85)
الجدول (15)	متوسط عدد الزؤانات في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(88)
الجدول (16)	متوسط عدد الحطاطات في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(89)
الجدول (17)	متوسط مشعر شدة العد في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(91)
الجدول (18)	متوسط مشعر الرضا النفسي في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج	(93)
الجدول (19)	توزع العينة حسب نجاح العلاج	(95)
الجدول (20)	توزع العينة حسب النكس	(97)

الجدول (21)	توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية	(98)
الجدول (22)	العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الميتفورمين	(100)
الجدول (23)	العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الدوكسيسيكلين	(101)
الجدول (24)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(107)

الملخص

هدف البحث: مقارنة فعاليّة الميتفورمين الفموي بجرعة 1000 ملغ /يومياً مقابل الدوكسيسكلين الفموي بجرعة 100ملغ /يومياً لمدة شهرين في علاج العدّ الالتهابي متوسط الدرجة إلى الشديد منها ودراسة تحمّل المريض للمعالجة من خلال تحريّ الآثار الجانبيّة.

طرق البحث: بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا معايير الدّخول إلى الدّراسة 76 مريضاً من مرضى العدّ الشائع المراجعين لمشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة في جامعة دمشق، وقد انقطع التّواصل مع 8 مرضى لذا أجريت الدّراسة على بيانات 68 مريضاً، وتمّ فرزهم عشوائيّاً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بالميتفورمين المديد فموياً جرعة 1000ملغ مرة يومياً مع هلام بيروكسيد البنزويل 2.5% موضعياً مرة يومياً ووقاية شمسية ، و المجموعة الثانية عولجت بالدوكسيسكلين فموياً بجرعة 100 ملغ مرة يومياً مع هلام بيروكسيد البنزويل 2.5%موضعياً مرة يومياً ووقاية شمسية .امتدّت فترة العلاج لمدة شهرين، وتمّت متابعة المرضى خلالها بشكل شهريّ، وفي كلّ مراجعة قيّمت شدّة العدّ وتم حساب عدد الزّؤان والآفّات الالتهابيّة، بالإضافة لتقييم الآثار الجانبيّة، كما قيّم النّكس بعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج.

النّتائج: في مجموعة (الميتفورمين) كان العلاج ناجحاً لدى 20 مريضاً من أصل 34 مريضاً بنسبة 58.8%، وفي مجموعة (الدوكسيسكلين) كان العلاج ناجحاً لدى 22 مريضاً من أصل 34 مريضاً بنسبة 64.7 % دون وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين، كما لم يكن هناك فروق مهمةّ إحصائياً بالنسبة لنكس العلاج وبالنسبة للآثار الجانبية بين المجموعتين.

الاستنتاجات: يعدّ االميتفورمين علاجاً فعّالاً للعدّ الشّائع متوسط الدّرجة وشديدها حيث حقّق تحسّناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائيّة بشكل مماثل للدوكسيسكلين دون آثار جانبية واضحة، لذلك يمكن استخدامه كخط علاجيّ جهازي أول بالعدّ الشّائع في حال وجود مضاد استطباب أو عدم تحمل للتراسيكلينات.

الكلمات المفتاحية : العد الشائع، الميتفورمين، الدوكسيسكلين

الجزء التّمهيديّ

الإطار العام للبحث

مقدمة:

يعتبر العدّ الشّائع مرضاً التهابيّاً يصيب الوحدة الشّعريّة الزهميّة[1]، وهو من أكثر الحالات التي يواجهها أطبّاء الجلد حول العالم.[2]

يمتلك العدّ الشّائع تأثيراً سلبيّاً على حياة المريض ويؤثّر على الجوانب النّفسيّة والاجتماعيّة ممّا ينعكس سلباً على نوعيّة الحياة[3].

يتطوّر العدّ كنتيجة لتداخل العديد من العوامل في آليّته الإمراضيّة : زيادة إنتاج الزّهم ، فرط التّقرن الجريبيّ ،جراثيم البروبيونيّة العديّة والالتهاب والاستجابة المناعيّة [4] ، ويتظاهر بآفات غير التهابيّة (زؤانات سوداء / مفتوحة ، زؤانات بيضاء / مغلقة) وآفات التهابيّة (حطاطات ، بثرات ، عقيدات وكيسات) قد تؤدّي في النّهاية إلى تطوّر تصبّغات و تندّبات تتطلب علاجاً مطوّلاً [5].

يعتمد اختيار علاج العد الشّائع على عدّة عوامل تشمل شدّة العدّ، المنطقة المصابة، عمر المريض، وبعض الاعتبارات الشخصيّة. تتضمّن العلاجات الشّائعة الصّادات الحيوية الموضعيّة، الريتينوئيدات، وحالّات الزؤان comedolytics. أما الأدوية الجهازيّة فتشمل الإيزوتريتينوئين، الصّادات الحيوية الجهازية، والعلاجات الهرمونيّة (مثل موانع الحمل الفمويّة، والسبيرونولاكتون)، وتُخصّص للمرضى الذين يعانون من العدّ الشّائع الشّديد أو الذين يعانون من مقاومة للعلاجات الموضعيّة[6] [7].

تعدّ الصّادات الحيويّة الجهازيّة حجر الأساس في علاج العدّ الشّائع الالتهابيّ ، ولاسيّما التّتراسيكلينات ومن بينها الدوكسيسكلين والمينوسيكلين حيث أنّها تتمتّع بخصائص قويّة مضادّة للالتهاب وتثبّط تحت الوحدة 30s للريبوزوم الجرثوميّ[8]، وعلى الرّغم من ذلك يمتلك الدوكسيسكلين تأثيرات جانبيّة جلديّة (تفاعلات ضيائيّة سميّة) ، عصبيّة (الورم المخيّ الكاذب) و خمجيّة (داء المبيضات المهبليّ والبلعوميّ)[9].

نظراً للاهتمام بموضوع ازدياد المقاومة على الصادات الحيويّة ، وللآثار الجانبيّة للإيزوتريتنوئين مثل التهاب الشفة، الجفاف، وارتفاع أنزيمات الكبد، تمّ تطوير العديد من الاستراتيجيّات التي تشكّل علاجات جديدة واعدة في العدّ الشّائع[10] [11].

الميتفورمين دواء فمويّ يستخدم في علاج الدّاء السكريّ ، وأمراض مقاومة الأنسولين Insulin Resistance مثل الشّعرانية Hirsutism، والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح Hidradenitis Suppurativa، ومتلازمة المبيض متعدّد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). علاوة على ذلك تشير الأدلة إلى أن الميتفورمين يمكن أن يخفّض مستويات الأنسولين وعامل النّمو الشّبيه بالأنسولين (IGF-1) في المصل. تُقلّل هذه التأثيرات من مقاومة الأنسولين، مما قد يكون مفيدًا في علاج العدّ الشّائع[12].

مشكلة البحث :

يعتبر العد الشائع من أكثر الأمراض شيوعاً ، ويمتلك تأثيراً كبيراً على حياة المريض وقد يؤثّر على جودتها، وهنالك العديد من الخيارات العلاجّية المتاحة من بينها العلاجات الموضعيّة والجهازيّة ، ونظراً لوجود محدّدات تعيق استخدام بعض هذه الأدوية مثل تطوّر المقاومة أو الآثار الجانبيّة تم البحث عن علاجات بديلة بما في ذلك الميتفورمين من أجل دراسة فعاليته في علاج العد الشائع[13].

هدف البحث:

- تحديد فعالية العلاج الفموي بالميتفورمين في العد الشائع الالتهابي.
- مقارنة فعالية الميتفورمين مع الدوكسيسكلين في علاج العد الشائع الالتهابي.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبيّة الناجمة عن كلا العلاجين.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل عدد الآفات, شدة العد حسب مشعر Investigators Global Assessement (IGA)، والآثار الجانبية.

السؤال البحثي:

- هل يعتبر العلاج الفموي بالميتفورمين فعالاً في علاج العد الشائع الالتهابي وهل سيحقق فائدة علاجية للمريض بالمقارنة مع الدوكسيسكلين؟
- هل سيكون الميتفورمين أقل إحداثاً للآثار الجانبية وأكثر تحمّلاً من قبل المريض بالمقارنة مع الدوكسيسكلين؟

الفرضية البحثية:

فرضية العدم : يعد الميتفورمين مماثلاً بالفعالية للدوكسيسكلين في علاج العد الشائع الالتهابي متوسط الدرجة إلى شديدها ، أي لا يوجد فروق هامة إحصائياّ بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

الفرضية البديلة : لايعد الميتفورمين مماثلاً بالفعالية للدوكسيسكلين في علاج العد الشائع الالتهابي متوسط الدرجة إلى خفيفها ، أي يوجد فروق هامة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

أهمية البحث:

يعتبر العد الشائع من أشيع الأمراض الالتهابية انتشاراً لاسيما في فئة المراهقين ،ويؤثر سلباً على الجوانب النفسيّة والاجتماعيّة للمصابين به وإنّ هذا التأثير السلبيّ على جوانب حياة المرضى يكاد يكون مشابهاً لأمراض جهازيّة أخرى، انطلاقاً من ذلك من المهم البحث عن خيارات جديدة فعّالة في العلاج دون آثار جانبيّة خطيرة[13].

وللاتجاه حول توسيع نطاق الخيارات والبدائل العلاجية من المتوفر بالإضافة لاحتمالية عدم تحمل المريض للتأثيرات الجانبية او عدم المقدرة على تطبيق الدواء ولتوفر العديد من الدراسات الحديثة حول فعالية الميتفورمين في علاج العد الالتهابي ولقلة تأثيراته الجانبية تم التوجه لمقارنة فعاليته مع الدوكسيسكلين.

مسوّغات البحث:

يعتمد علاج العدّ الشّائع في معظم الحالات على مشاركة العلاج الموضعيّة والجهازيّة لاسيّما في الحالات الشّديدة منه ، ونظراً للاهتمام بموضوع ازدياد المقاومة على الصادات الجهازيّة والآثار الجانبيّة النّاجمة عن استخدام الإيزوترتينوئين، تم البحث عن علاجات جديدة واعدة من بينها الميتفورمين الذي يعتبر علاجات فعالاً للعدّ لدى مريضات PCOS ، بالإضافة إلى ذلك هنالك بعض الدراسات الحديثة التي تشير إلى فعاليته عند المرضى دون وجود متلازمة PCOS [14].

لذلك تم التوجه في هذا البحث لدراسة فعالية الميتفورمين في علاج العد الشائع الالتهابي ومقارنتها مع الدوكسيسكلين.

محدوديات البحث:

1-قصر مدّة الدّراسة .

2-الدراسة كانت وحيدة المركز.

3- صغر حجم العينة .

الدراسات المرجعية :

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة**<Rashad et al>** [15] في مستشفى جامعة الزقازيق في مصر عام 2024 ، والتي شملت 30 مريضة مع عدّ شائع ، تتراوح أعمارهم بين 12 و 25 عاماً، تمّ علاجهنّ بالميتفورمين الفمويّ 500 ملغ مرتين يومياً بالإضافة إلى تطبيق هلام الأدبالين 0.1% مرة يوميّاً لمدّة 3 أشهر ، وفي نهاية فترة العلاج انخفضت قيم ودرجات GAGS (GLOBAL ACNE GRADING

(SYSTEM بشكل ملحوظ عمّا قبل العلاج، كما حصل انخفاض في عدد الزؤانات والآفات الالتهابيّة وعدد الآفات الإجمالي، مما يشير إلى فعاليّة وأمان مشاركة الميتفورمين والأدابالين في علاج العدّ الشائع .

وتوجد أيضاً دراسة [16] **<Sadati et al>** في مستشفى جامعة شيراز بإيران عام 2023، والتي شملت 40 مريضًا يعانون من العد الشائع متوسط الشدة، تتراوح أعمارهم بين 15 و40 عامًا. قُسِّم المرضى إلى مجموعتين: 20 مريضًا تم إعطاؤهم الدوكسيسكلين الفموي 100 ملغ يوميًا لمدة شهرين، و20 مريضًا تم إعطاؤهم الميتفورمين الفموي 500 ملغ مرتين يوميًا بالإضافة إلى تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 5% يومياً في كلّ من المجموعتين لمدة شهرين. تم تقييم المرضى باستخدام (GAGS) ، Investigator's global assessment of Acne (IGA)،Cardiff Acne Disability Index (CADI)، والعدد الإجمالي لآفات العدّ وعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية. بنهاية الدراسة انخفضت جميعها عن القيم قبل العلاج في كل من المجموعتين، وبدون وجود فرق هام إحصائياً عند المقارنة بين المجموعتين.

كما يوجد أيضاً دراسة [17] **<Robinson et al>** في مستشفى كوالالمبور في ماليزيا عام 2019 والتي شملت 76 مريضًا يعانون من العد الشائع المتوسط إلى الشديد الذي تتراوح أعمارهم بين 18 و40 عامًا. قُسِّم المرضى إلى مجموعتين: 37 مريضًا في المجموعة الأولى تم إعطاؤهم التتراسيكلين الفموي 250 ملغ مرتين يوميًا لمدة 3 أشهر، و39 مريضًا في المجموعة الثانية تم إعطاؤهم التتراسيكلين الفموي 250 ملغ مرتين يوميًا والميتفورمين الفموي 850 ملغ مرتين يوميًا مع تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 2.5% في كل من المجموعتين لمدة 3 أشهر ،وفي نهاية فترة العلاج كانت معدلات نجاح العلاج أعلى في مجموعة الميتفورمين (66.7% مقابل 43.2% مع فرق هام إحصائياً).

منهج البحث:

مكان الدراسة : مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

مدة الدراسة: امتدت هذه الدراسة على عام كامل 2024

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمّاة Open labeled randomized comparative prospective trial

طريقة الدراسة: دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معمّاة ، شملت 68 مريضاً من مرضى العد الشائع الالتهابي المراجعين لمشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين 2023/11/12 وحتى 2024/11/12 ،تمّ توزيع المرضى عشوائيّاً إلى مجموعتين :المجموعة الأولى 34: وهم المرضى ذوو الرّقم الفرديّ، وتمّ علاجهم بالميتفورمين المديد الفموي بجرعة 1000مغ/اليوم مساءاً و ذلك لمدة 8 أسابيع مع تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 2.5% وواقي شمسي قبل التعرض للشمس،و المجموعة الثّانية 34: وهم المرضى ذوو الرّقم الزّوجي، وتمّ علاجهم بالدوكسيسكلين الفموي بجرعة 100مغ / اليوم بعد الغذاء وذلك لمدة 8 أسابيع مع تطبيق هلام بنزويل بيروكسيد 2.5% وواقي شمسي قبل التعرض للشمس . امتدّت فترة العلاج لمدة شهرين 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 كما تمّ تقييم النّكس بعد 3 أشهر من انتهاء المعالجة.

تبويب البحث وهيكلته:

تم تقسيم الجزء النظري إلى فصلين:

الفصل الأول : يتحدث عن العد الشائع من الوبائيات والآلية الإمراضية والتظاهرات السريرية والوسائل التشخيصية والمضاعفات

الفصل الثاني: يتحدث عن علاج العد الشائع

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة الفرق بين مجموعتي العلاج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الباب الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

العد الشائع

أولاً: المقدّمة Introduction :

يعتبر العدّ الشّائع مرضاً التهابيّاً منتشراً عالميّاً يتّسم بآليّة إمراضيّة معقّدة ، حيث لا يعتبر مشكلة جلديّة تؤثّر على مساحات واسعة من الجلد فقط ، بل إنّه يؤثّر بشكل كبير على مظهر الفرد وسلوكه[18] .

يصيب جميع الأعمار إلّا أنّ ذروة حدوثه في عمر المراهقة[2]، وهو يمتلك سيراً مطوّلاً ومعدّلاً عالياً للنّكس مع مرور الوقت [19].

يؤثر العدّ الشّائع بشكل كبير على جودة الحياة و يحدّ من الثّقة بالنّفس ممّا يعرّض الفرد بشكل متزايد للإصابة بأمراض نفسيّة مثل القلق والاكتئاب[20] [21].

ثانياً: الوبائيّات Epidemiology :

2-1- الانتشار Distribution:

تقدّر نسبة انتشار العدّ العالميّة لدى جميع الأعمار حوالي 9.4% .[22] وتتراوح نسبة انتشاره لدى المراهقين و صغار البالغين بين 35-90% [23]، حيث يعاني 60% من المراهقين من عدّ شائع خفيف ويستخدمون مستحضرات علاجيّة دون أيّ وصفة طبّية ، بينما نسبة ال 40% المتبقيّة فتشكّل فئة المرضى الذين يراجعون العيّادات الطبيّة من أجل تلقّي العلاج .[24]

يصيب العدّ سكّان المدن والذين يتمتّعون بأحوال اقتصاديّة عالية أكثر من سكّان الريف[25].

2-2- العمر والجنس Age and Sex :

يتزامن ظهور العدّ الشّائع عادةً مع بدء البلوغ حيث يزداد إنتاج الزّهم ، وتبعاً لذلك تبلغ أعلى معدّلات حدوثه لدى المراهقين, بينما تكون النّسبة منخفضة تقريباً لدى الأطفال قبل البلوغ [26] .

أثناء المراهقة يعتبر العدّ الشّائع أشيع لدى الرّجال وقد يعود ذلك لدور الأندروجين [27]، أمّا أثناء البلوغ يتزايد حدوثه لدى النّساء, حيث يعاني 20% من النّساء و8% من الرّجال البالغين من العدّ و20% يملكون عدّاً شائعاً شديداً[28]، وتشير دراسة حديثة إلى أنّ شدّة العدّ أقلّ لدى النّساء بالمقارنة مع الرّجال، وعلى الرّغم من ذلك لوحظ انخفاض في جودة الحياة مع زيادة مستويات القلق لديهنّ بشكل أكبر[29].

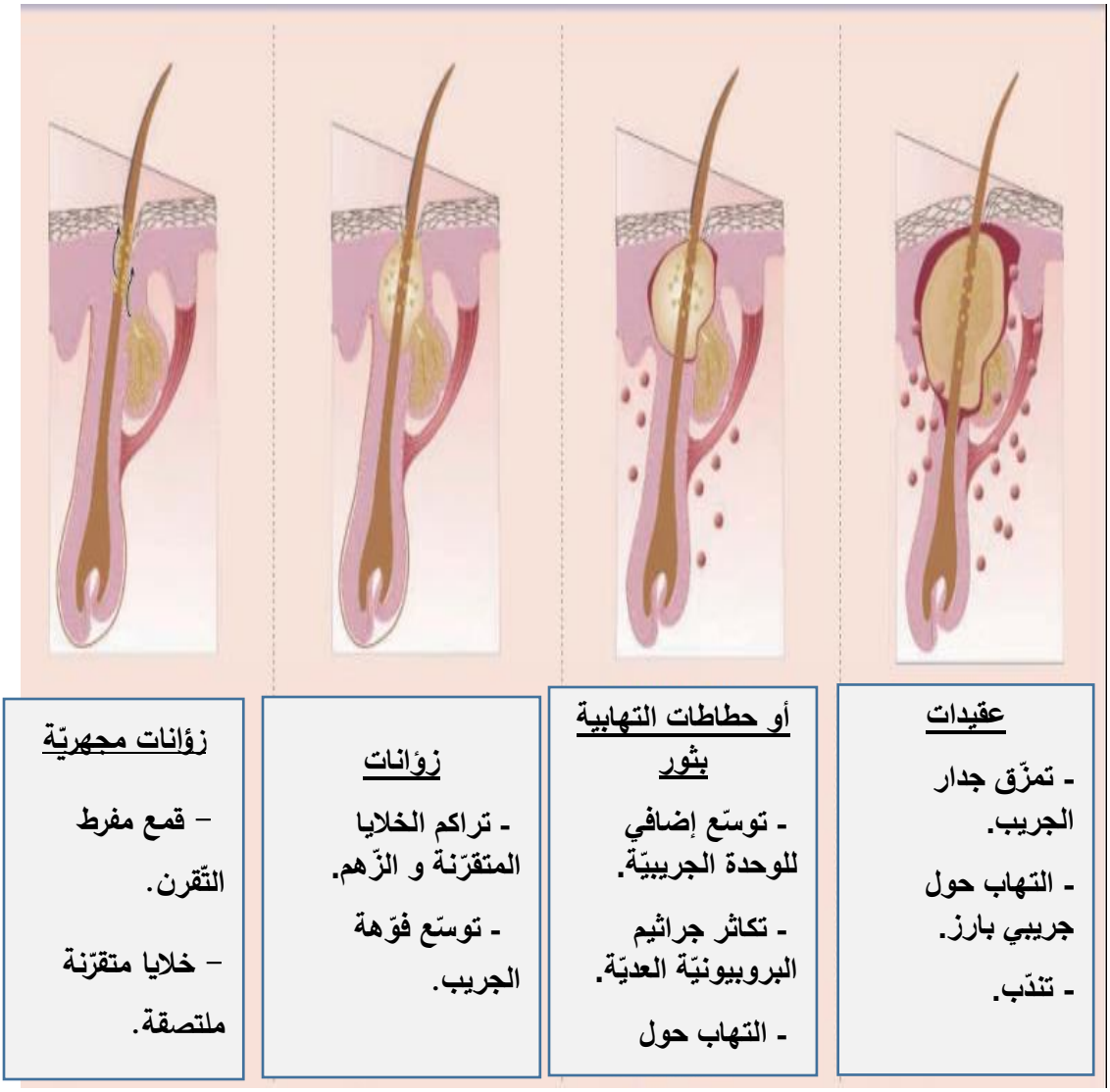
2-3- العرق Ethnicity:

يصيب العدّ الشّائع جميع أنماط البشرة وفق تصنيف Fitzpatrick، وقد يؤثّر نمط الجلد على نوع آفات العدّ الموجودة, حيث وجد أنّ الآفات غير الالتهابيّة أكثر شيوعاً في البشرة الدّاكنة والآفات الالتهابيّة أكثر شيوعاً في البشرة الفاتحة[30].

ثالثاً: الآليّة الامراضيّة Pathogenesis:

3-1- مقدّمة Introduction:

ينتج العدّ الشّائع عن تدخّل عدّة عوامل : زيادة إنتاج الزّهم ، فرط التقرّن الجريبي، فرط استعمار الجراثيم لقناة الجريب الشّعري و زيادة الالتهاب [30], كما يمكن لبعض العوامل مثل البدانة، مستحضرات التّجميل والاستخدام غير المناسب لمستحضرات العناية بالجلد ، قلّة النّوم والشّدّة النّفسيّة أن تحرّض أو تفاقم العدّ الشّائع[31].



الشّكل (1) :الآليّة الإمراضيّة للعدّ الشّائع[32]

3-2- فرط إفراز الزّهم ودور الهرمونات Excessive sebum secretion and the role of hormones:

يعتبر الزّهم عاملاً أساسيّاً في إحداث العدّ [33]، وتعدّ الوحدة الجريبيّة الزّهمية بنيةً ديناميكيّةً تتفاعل مع الهرمونات والسّبل المناعيّة الموجودة ضمن الجسم لإنتاج الزّهم[34] ، حيث تحفّز الأندروجينات الخلايا الزّهمية على التّكاثر والتّمايز وإنتاج الزّهم من خلال سبل نقل الإشارة المختلفة مثل:

Mammalian Target of Rapamycin (MTOR),Sterol Regulatory element-binding protein-1 (SREBP1),Wnt/b catenin [11 34].

تنظّم الاندروجينات عمل الغدد الزّهميّة عبر الارتباط مع مستقبلات الأندروجين النّوويّة، وتكون هذه المستقبلات حسّاسة للتّستوسترون و (Dihydrotestosterone (DHT ، ويملك DHT إلفة أكبر بخمس إلى عشر مرات من التّستوسترون تجاه مستقبلات الأندروجين ولذلك فهو الأندروجين الرّئيسيّ في عمليّة إنتاج الزّهم[35].

تبيّن أيضاً وجود علاقة بين مستويات العامل الشّبيه بالأنسولين 1 insulin–like growthfactor (IGF1) بالمصل وإفراز الزّهم، حيث يقوم بتحفيز أنزيم 5–a–reductase واصطناع الأندروجين من الكظر و الأقناد, بالإضافة إلى أنّه يحفّز تكاثر الخلايا الزهميّة و إفراز الزّهم[36].

3–3– البروبيونيّة العدّية والجراثيم الأخرى Propionibacterium acnes and other bacteria :

تم عزل ثلاث عضيّات أساسيّة من الجلد و القناة الجريبيّة الزّهمية هي : البروبيونيّة العدّية Propionibacterium acnes ، المكوّرات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis ، والملاسيزيا الفرفرية Malassezia furfur [37].

تعتبر البروبيونيّة العدّية عاملاً أساسيّاً مساهماً في تشكيل آفات العدّ وهي جرثومة لاهوائيّة محبّة للدسم ، إيجابيّة الغرام تفضّل الوحدة الجريبة الزّهمية بسبب وجود الزّهم الذي يؤمّن بيئةً مناسبةً لنموّها[38]،وتتواجد بتراكيز منخفضة قبل البلوغ ثم تزداد لاحقاً لتصبح أكثر الجراثيم المستعمرة للجلد عقب نضج الغدد الزّهمية أثناء المراهقة [39].

يوجد 3 أنماط من البروبيونيّة العدّية : النمط IA والذي يرتبط مع العد الشّائع متوسّط الدرجة إلى شديدها، والنمطين II و III اللّذين يرتبطان مع الجلد الطبيعي أو الأخماج الانتهازيّة [40].

تنتج هذه الجرثومة أنزيم اللّيباز الذي يقوم باستقلاب الشحوم الثلاثيّة إلى غليسرول وحموض دسمة حرة تساهم في تشكيل الزؤانات وزيادة الالتهاب[41] بالإضافة إلى ذلك فإنّها تحفّز الاستجابة المناعيّة البدئيّة والثّانويّة وتساهم بالآليّة الالتهابيّة الموجودة في العد[42].

لا يقتصر التّفاعل بين الجراثيم المتّهمة بالعد فقط على الجلد, حيث تبيّن أنّ الأشخاص المصابين بالعد يمتلكون جراثيماً معويّةً Gut Microbiome تختلف عن الأشخاص الطبيعيّين, وحسب دراسة سابقة تبيّن زيادة عدد الجراثيم العصويّة Bacteroidetes ضمن أمعاء الأشخاص مع عدّ التهابي متوسط إلى شديد [43], و أنّ هذا الاختلال بالتوازن بين الجراثيم المعويّة قد يزيد النفوذيّة المعويّة ويؤدّي إلى إطلاق الوسائط الالتهابيّة مثل عديدات السكاريد الشحميّة و الذيفانات السمّية الدّاخلية للدوران[44]، بالإضافة إلى أنّ هذه الجراثيم تؤثر أيضاً على

الاستقلاب الخلوي من خلال سبيل إشارة MTOR المساهم في آلية العد، ممّا يقترح وجد علاقة بين هذه الجراثيم وتطوّر العدّ الالتهابيّ[45] [46].

3-4- فرط التّقرن الجريبيّ Follicular Hyperkeratinization :

يعدّ فرط التقرّن الجريبي من الآليات الأساسيّة في تشكيل الزؤانات [34] ، حيث أنّ توسّع الجريب الشّعري و تكاثر الخلايا الكيراتينيّة يؤدّي إلى تشكيل سدادة كيراتينيّة تضغط على الجريب وتؤدّي في النّهاية إلى تمزّقه[11] [34].

من العوامل التي تساهم في فرط التقرّن الجريبي : زيادة إفراز Interleukin-1 (IL1), زيادة فعاليّة البربيونيّة العدّية [47]، التّغير في نوعيّة الزّهم مثل زيادة السّكوالين Squalene والحموض الدّسمة غير المشبعة [34] [47]، بالإضافة إلى الأندروجينات[11] .

يحثّ IL1a المفرز من قبل الخلايا الكيراتينيّة أورمات الليف على إفراز عامل نمو الخليّة الليفيّة FGF7 الّذي ينبّه تكاثر الخلايا الكيراتينيّة المتواسط بمستقبل FGFR2b [48]، في حين تثبّط مناهضات مستقبل IL1 تشكّل الزّؤانات المجهريّة[49].

3-5- الالتهاب في العدّ Infammation in Acne :

تساهم كل من المناعة البدئيّة والتكيفيّة في الآليّة الإمراضيّة للعدّ الشّائع ، حيث تزيد البروبيونيّة العدّية من التعبير عن TLR-2 و TLR-4 على سطح الخلايا الزّهمية والخلايا الكيراتينيّة, مما يؤدّي إلى إطلاق مجموعة من السيتوكينات ما قبل الالتهابية من الوحيدات مثل IL-6،IL-8 و IL12[50] [51]، وتتواجد هذه السيتوكينات بتراكيز عالية في آفات العد[52].

بالإضافة لذلك فإنّ الآفات الباكرة من العدّ تحتوي على كمّيات كبيرة من الخلايا CD4 ، حيث تحفّز البروبيونيّة العدّية من تكاثر هذه الخلايا وتؤدي إلى تراكم خلايا نوعيّة لها، كما أنّها تحفّز هذه الخلايا النوعيّة لها على إنتاج IFN-y و IL-17A مما يؤدّي في النهاية إلى استجابة التهابيّة متواسطة بال TH17و TH1/TH17 [52] [53].

رابعاً: العوامل المؤهّبة Predisposing factors:

4-1- العوامل الوراثيّة Genetic factors:

يلعب العامل الوراثي دوراً هاماً في تحريض الإصابة ، حيث لوحظ ازدياد معدّل الإصابة بالعدّ الشّائع لدى الأفراد مع قصّة عائليّة إيجابيّة [54] ، و خلصت دراسات أجريت في أوروبا والصين إلى أنّ القصّة العائليّة لا تؤثّر فقط على البدء المبكّر للعدّ, وإنّما تترافق مع أشكال شديدة منه[55].

4-2- العوامل البيئيّة Environmental factors:

يمكن أن تؤثّر الرطوبة و درجات الحرارة على إماهة الجلد و إنتاج الزّهم ، حيث أنّ الرّطوبة الزّائدة قد تؤدّي إلى وذمة ضمن الخلايا الكيراتينيّة, وبالتّالي انسداد الجريب الشّعري مما يوفّر بيئة ملائمة لنموّ البربيونيّة العدّية[56] .

كما أنّ الملوّثات الموجودة ضمن الهواء مثل أوكسيد النتريت NO وثاني أكسيد الكبريت SO2 يمكن أن تزيد الشدّة التأكسديّة على الجلد, ممّا يسبب هجمات إضافيّة من العدّ الشّائع [57].

4-3- الشدة النّفسيّة Stress:

يمكن أن تؤدّي التقلّبات المزاجيّة الى زيادة شدّة العدّ من خلال زيادة إنتاج الزّهم[58].

4-4- مشعر كتلة الجسم Body mass index (BMI):

وجدت بعض الدّراسات أنّ البدانة تزيد من احتمال حدوث العدّ الشّائع عند المراهقين مع وجود علاقة طرديّة بين BMI وشدّة العد[59] . وقد فسّرت بعض الدّراسات هذه العلاقة ب : ارتفاع مستويات الأندروجين ، والأنسولين ، و IGF1 لدى الأشخاص البدينين مما يحرّض تكاثر وتمايز الغدد الزّهمية, وبالتّالي زيادة إنتاج الزّهم وشدّة العد [60]، بينما وجد بعضها الآخر أنّ عدد ونسبة خلايا TH17 ضمن النّسيج الشحميّ أكثر لدى الأشخاص البدينين وتمتلك هذه الخلايا دوراً مهمّاً في آليّة العدّ[61].

4-5- النّظام الغذائيّ Dietary factors:

يعتبر النّظام الغذائيّ عالي السّكريّات من العوامل المساهمة في آليّة العدّ الشّائع ، بالإضافة الى أنّ تناول منتجات الألبان قد يكون لها تأثير أيضاً في ظهور آفات العدّ في فئات سكّانية معيّنة كالتي يسود فيها النّظام الغذائيّ الغربيّ ، وقد يؤثّر كلّ من العمر والجنس على تداخل هذه العوامل في الآليّة الإمراضيّة .[62]

4-6- المقاومة على الأنسولين Insulin Resistance:

يمتلك كلّ من المقاومة على الأنسولين والعدّ الشّائع آليّات إمراضيّة مشتركة ، حيث أنّ زيادة مستويات الأنسولين تحفّز انخفاض مستويات البروتين الرابط لعامل النمو الشّبيه بالأنسولين وبالتّالي ارتفاع مستويات IGF1، ويؤدي هذا الخلل في استقلاب السّكر إلى تحفيز إنتاج الأندروجين وهذه التغييرات تؤدّي في النهاية إلى تفعيل MTORC1 [63].

MTORC1 هو عبارة عن بروتين كيناز (سيرين / ثرينوين) يستشعر العديد من الإشارات الخلويّة لتنظيم نموّ الخلايا [64]، و يساهم في آليّة العدّ الأربعة من خلال تحفيز نمو الخلايا الزّهمية وزيادة إنتاج الزّهم ،زيادة تكاثر البروبيونيّة العدّية و المساهمة بالحدثيّة الالتهابيّة الجريبيّة[65].

4-7- الحمل Pregnancy :

غالباً ما يتحسّن العدّ الشّائع في بداية الحمل ثم يسوء في الثّلث الثّالث من الحمل بسبب زيادة مستويات الأندروجين[66] .

خامساً: التّظاهرات السّريريّة Clinical Manifestation :

يتظاهر العدّ الشّائع بآفات غير التهابيّة (زؤانات)، وآفات التهابيّة (حطاطات ، بثرات ، عقيدات وكيسات) ونظراً لذلك يمكن تصنيفه إلى عدّ خفيف أو متوسّط أو شديد حسب شدّة و نمط الآفات الموجودة[67].

المرحلة الأوليّة عادةً هي تشكّل الزؤان والذي يمكن أن يكون مفتوحاً أو مغلقاً[68] .

الزؤانات المغلقة أو الزؤانات البيضاء عبارة عن حطاطات مسطّحة لمّاعة دون فوهة مركزيّة ظاهرة سريريّاً و دون أيّ علامات للالتهاب, أمّا الزؤانات المفتوحة أو الزؤانات السّوداء فهي عبارة عن حطاطات مسطّحة أو مرتفعة

قليلاً سوداء اللّون, مع فوهة جريبيّة مركزيّة تحوي سدادة كيرياتينيّة ويعود هذا اللّون الأسود الدّاكن إلى ترسّب الميلانين المؤكسد وليس له علاقة بالأوساخ أو الزّهم [68] [69].

تمّ وصف أنواع فرعيّة من الزؤانات[30] :

زؤانات ورق السّنفرة Sand paper : وهي عبارة عن رؤوس بيضاء صغيرة جداً تنتشر بشكل كبير بالجبهة وتعطي مظهراً خشناً للجلد و تستجيب بشكل ضعيف على العلاجات الموضعيّة التقليديّة.

الزؤانات العملاقة Macrocomedones: زؤانات قطرها أكبر من 1 ملم و سيّئة الاستجابة على العلاجات الموضعيّة.

الزؤانات الغوّاصة: زؤانات بقطر أكبر من 0.5 سم ، وتتوضّع عميقاً ضمن الجلد و ترتبط مع الآفات الإلتهابيّة.

الشكل (2) الزؤانات الغوّاصة [30]

الشكل (3) زؤانات ورق السّنفرة[30]

الحطاطات : آفات صغيرة مرتفعة عن سطح الجلد قطرها أقل من 5 ملم , غير مملوءة بالقيح وتعتبر مرحلة وسيطة بين الآفات غير الالتهابيّة والآفات الالتهابيّة[33].

البثرات : آفات التهابيّة تحتوي على سائل أو قيح ضمنها وتحاط بجلد حماميّ مخرّش [33].

الشكل (4) : عدّ حطاطيّ بثريّ[70]

5-1- أنماط العد Acne Variants:

5-1-1- العدّ الخاطف Acne Fulminans:

يعتبر العدّ الخاطف نمطاً تقرّحيّاً ، حادّاً ، التهابيّاً ، ونزفيّاً من العدّ، قد يترافق أو لا يترافق مع أعراض جهازيّة ، وقد يؤدي إلى تغيّرات مخبريّة أو يسبّب آفات عظميّة وهو عادةً مقاوم للعلاج بالصّادات التقليديّة [71] [72] [73].

يصيب الذّكور البيض المراهقين بين عمر 11-22 سنة , ويعاني معظم المصابين من قصّة عدّ شائع سابقة [74].

يتظاهر سريرياً بوجود عقديات التهابيّة مع لويحات تقرحيّة وجلبات أكثر ما تظهر على الجذع , وقد تظهر بشكل عفويّ أو تتلو العلاج بالإيزوترتينوئين [75] .

يوجد حالياً أربع متغايرات سريريّة من العدّ الخاطف : العدّ الخاطف المترافق مع أعراض جهازيّة ، العدّ الخاطف غير المترافق مع أعراض جهازيّة ، العدّ الخاطف المحدث بالإيزوترتينوين وغير المترافق مع أعراض جهازيّة ، والعدّ الخاطف المحدث بالإيزوتريتنوئين والمترافق مع أعراض جهازيّة [74].

ماتزال أسباب العدّ الخاطف غير معروفة بشكل كامل ، ومن الممكن أنّ المستويات المرتفعة من التّوستسترون قد تلعب دوراً في تطوّر الآفات ، حيث أنّ الستيروئيدات البانية تزيد من كثافة البروبيونيّة العديّة ومستويات الزّهم , والبعض الآخر يعتقد أنّ هذا النّمط متواسط بآليّات مناعيّة ذاتيّة , حيث تم العثور على معقدات مناعيّة جوّالة ضمن الدّوران لدى الأشخاص مع عدّ خاطف[76] [77] ، وفي حالات نادرة وجد أنّ بعض الصّادات مثل lymecycline قد تحرّض عدّاً خاطفاً [78].

يتضمّن العلاج الموصى به : البريدنيزولون بجرعة 0.5–1 ملغ/كغ/اليوم كعلاج وحيد بالبداية لمدّة 2–4 أسابيع، ثم يتم البدء بجرعات منخفضة من الإيزوتريتنوئين 0.1 ملغ/كغ/يوم حتّى حدوث الهجوع , حيث تتم زيادة جرعة الإيزوتريتنوئين وتخفيض جرعة البريدنيزولون بشكل تدريجيّ خلال فترة 1–2 شهر , و من الخيارات العلاجية الأخرى : ستيروئيدات موضعيّة ، صادّات فمويّة أو علاجات مثبّطة للمناعة[30].

الشكل (5): العدّ الخاطف[30]

5-1-2- العدّ المكبّب Acne Conglobate

شكل نادر ولكن شديد من العدّ العقيديّ الكيسيّ , يتظاهر بزؤانات متّصلة مؤلمة و عقيدات التهابيّة وكيسات تنزّ مادة قيحيّة كريهة الرّائحة على سطح الجلد ، بالإضافة إلى خرّاجات عميقة وجيوب نازّة ، تتوضّع هذه الآفات على الوجه ، الذّراعين ، الظّهر ، أعلى الصّدر ، الفخذ والإليتين[79], و يصيب هذا العدّ الرّجال أكثر من النّساء ، كما أنّه يصيب بشكل أكثر صغار البالغين بالعقد الثالث تقريباً ونادراً ما يصيب الأطفال وكبار السّن ولا يوجد أرجحيّة لعرق معيّن[80].

يشكّل العدّ المكبب جزءاً من رباعيّة الانسداد الجريبيّ , و التي تتضمّن أيضاً : الكيسات العصعصيّة Pilonidal Sinus، التهاب الغدد العرقيّة المقيّح Hidradenitis Suppurativa و التهاب الهلل المسلّخ Dissecting Cellulitis of the Scalp ، وبالمقارنة مع العدّ الشّائع الذي يستجيب على العلاجات التقليديّة ، يتطلّب العدّ المكبب علاجاً هجومياً نظراً للالتهاب و التندّب المرافق[79] .

يعتبر الإيزوترينوئين الفموي بجرعة 0.5– 1ملغ /كغ/يوم لمدّة 6 أشهر بالمشاركة مع صاد فموي مثل الإريثرومايسين Erythromycin أو التريميتوبريم Trimethoprim بالإضافة لستيروئيد جهازي مثل البردينيزولون بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم لمدة 2–4 أسابيع الخيار العلاجي الأمثل ، ومن العلاجات المتاحة أيضاً : التّدبير الجراحيّ للخرّاجات والجيوب ، بالإضافة لعلاج النّدبات بوساطة ليزر فراكشنال Fractional [30].

الشكل (6) :العدّ المكبّب[30]

5–1–3– العدّ التّسحجي **Acne Excoriate:**

يُعرف هذا العدّ بأنّه حالة من الإيذاء الذاتيّ حيث يشعر المريض بحاجة ملحّة لتسحيج آفات عدّ قد تكون حقيقيّة أو متخيّلة [30].

يشاهد هذا العدّ غالباً لدى النّساء المراهقات ، حيث تتوضّع الزؤانات والحطاطات الالتهابيّة المُسحّجة بطريقة منتظمة ممّا يؤدّي إلى تشكّل تآكلات متجلّبة وندبات ، و وجود هذه السّحجات يقترح وجود مرض نفسيّ يجب أن يُؤخذ بعين الاعتبار [70].

يمكن تطبيق العلاج النفسيّ أو الأدوية المضادّة للاكتئاب في علاج المرضى المصابين بالعدّ التّسحجيّ [70].

الشكل (7): العدّ التّسحجيّ[30]

5-1-4- عدّ الوليد Neonatal Acne :

يصيب عدّ الوليد تقريباً 20% من الولدان الأصحّاء , حيث تبدأ الآفات بالظهور حوالي عمر أسبوعين و تتراجع خلال الأشهر الثلاث الأولى [70].

يتظاهر هذا النّمط من العدّ بوجود حطاطات وبثرات دون وجود زؤانات وعادةً ما يظهر على الخدّين والجبهة والذّقن بالإضافة للعنق و أعلى الجذع[70].

لا يعتبر هذا النّمط عدّاً حقيقيّاً و إنّما يعتبر استجابة التهابيّة تجاه خمائر الملاسيزيا ، وهو عابر ولا يحتاج الى علاج عادةً [81].

5-1-5- عدّ الرّضيع Infantile Acne :

نمط غير شائع من العدّ ويشكّل أقل من 2% من الحالات لدى الأطفال [82] ، ويتظاهر بأيّ عمر بين 6 أسابيع و 12 شهر مع أرجحيّة للأطفال الذكور[83].

يتظاهر هذا العدّ بزؤانات ، حطاطات، بثور و عقيدات و بنفس أماكن توزّع العدّ الوليديّ [83].

معظم الحالات محدّدة لذاتها ولا تترافق مع أيّ اضطراب غدّيّ ، ولكن في حال وجود أي مشاكل هرمونيّة , فمن المهمّ إجراء التّحاليل والاستقصاءات اللازمة [84].

من العلاجات المستخدمة : الرّيتنوئيدات الموضعيّة ، الصّادات مثل الإريثرومايسين ، والإيزوتريتنوئين للحالات الشّديدة [84].

الشكل (8) عدّ الرّضيع . (A) زؤانات مفتوحة . (B) حطاطات وبثرات [70]

5-1-6- عدّ منتصف الطّفولة Mild-childhood Acne:

يتظاهر بين السّنة الأولى وحتّى السّنة السّادسة أو السّابعة من العمر [84]، و يعتبر تطوّر العدّ غير شائع في هذه المرحلة العمريّة , حيث يكون إنتاج الأندروجين كامناً خلالها ، لذلك يجب الأخذ بعين الاعتبار إمكانيّة وجود حالة

من فرط الأندروجين مثل البلوغ الكظريّ المُبكر أو فرط تنسّج الكظر الخلقيّ أو ورم مفرز للأندروجين , و بالتّالي من الضّرورة أخذ قصّة مرضيّة مع إجراء فحص سريريّ شامل ، وعند وجود أيّ اضطراب يجب إجراء تقييم غدّيّ شامل [85].

5-1-7- عدّ ما قبل سنّ المراهقة Preadolescent Acne :

يتظاهر عادةً بين الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 7 أو 8 سنوات وحتى 11 سنة وغالباً ما يظهر قبل علامات البلوغ الأخرى ، و يميل هذا العدّ لأن يكون زؤانياً ويفضّل الجبهة ومنتصف الوجه [86].

من المهمّ التّحري عن متلازمة PCOS وغيرها من الاضطرابات الغدّية عندما يكون شديداً جدّاً بشكل غير اعتياديّ[85]

5-2- الطّفوح عدّيّة الشّكل Acneiform Eruptions :

5-2-1- العدّ المحرّض بالدّواء Drug-induced Acne:

تنجم الاندفاعات العدّيّة الثانويّة عن العديد من الأدوية , من بينها الأدوية الهالوجينيّة الحاوية على اليود والبرومايد ، الإيزونيازيد ، الليثيوم ، وغيرها الكثير[70]، ومن بين الأدوية أيضاً مثبّطات تيروزين كيناز(TYK2) مثل Deucravactinib[87]، مثبّطات (Human Epidermal Growth Receptor 2)HER2 مثل Trastuzmab[88] ، مثبّطات (Mitogen Activated Extracellular Signal) MEK مثل Binimetinib و Selumetinib [89] [90]، وبالإضافة إلى فيتامين B12 الذي يمكن أن يحرّض اندفاعات عدّيّة دوائيّة[91] .

يمكن للستيروئيدات ومثبّطات (Janus Kinase Inhibitor)JAK أن تحرّض أو تسبّب أيضاً حدوث مثل هذه الاندفاعات [92]، ومن بين مثبّطات JAK المتّهمة Upadactinib المستخدم في علاج الأكزيما التأتبيّة[93] .

الشكل (9) اندفاع عدّي الشّكل تالي لاستخدام الستيروئيدات[70]

5-2-2- العدّ المهنيّ Occupational Acne / عدّ المزوّقات Acne Cosmetic / :

يحدث نتيجة الّتماس مع موادّ مثل الزيوت المكرّرة ، الّنفط الخام ، منتجات القطران و الهيدروكربونات العطريّة المفلورة , ويتظاهر بشكل أساسيّ بزؤانات , بالإضافة إلى القليل من الحطاطات ، العقيدات والكيسات في المناطق المعرّضة أو غير المعرّضة لهذه الموادّ [70].

تحرّض العديد من مستحضرات التجميل تشكّل الزؤان , حيث تحوي على مواد مُولّدة للزؤانات مثل اللانولين والفازلين والزيوت [94].

Pomade Acne : مصطلح يشير للعدّ النّاجم عن استخدام مستحضرات ذات أساس زيتيّ لفرد الشّعر ويتظاهر بآفات زؤانيّة تفضّل الجبهة والصّدغ [95].

5-2-3- العدّ الكلوريّ Chloracne :

يحدث نتيجة التعرّض للهيدروكربونات العطريّة الهالوجينيّة ، ويعتبر مؤشّراً هاماً للدلالة على الانسمام الجهازيّ بهذه المركّبات ، وأوّل ما يتظاهر بحمامى و وذمة في الوجه ثم تتطوّر زؤانات وكيسات خلال أيّام ، ويمكن أن يشاهد بثرات ، وخراجات وندبات[96].

تمتلك الآفات توزّعاً متميّزاً , حيث تظهر في البداية على الوجه والعنق ثم تمتدّ لاحقاً للجذع و الأطراف والمنطقة التناسليّة ، وتميل الزؤانات للتوضّع على الوجه ولاسيما القسم الخارجيّ من العين وأسفلها والمنطقة خلف الأذن[96].

5-2-4- العدّ الميكانيكي Acne Mechanica:

يحدث هذا العدّ بسبب الاحتكاك المستمرّ ممّا يؤدّي إلى انسداد فوّهة الجريب الشّعريّ وتشكّل الزؤان .

من الأمثلة عليه fillder"s neck حيث يحصل احتكاك مزمن للآلات الموسيقيّة مع المنطقة الوحشيّة للرقبة , مما يؤدّي إلى تشكيل لويحة متحزّزة مصطبغة مع زؤانات [97].

5-3- الاضطرابات الغديّة المترافقة مع العدّ Endocrine Disorders Associated With Acne :

5-3-1- متلازمة المبيض متعدّد الكيسات Polycystic Ovarian Syndrome:

تعتبر متلازمة المبيض متعدّد الكيسات مرض غدّي و استقلابيّ يصيب حوالي 5-15% من النّساء في سنّ النّشاط التناسليّ [98].

يتم تشخيص هذه المتلازمة وفقاً لمعايير Rotterdam بوجود اثنين من المعايير التّالية [99]:

- أعراض صريحة لفرط الأندروجين , مثل العدّ ، الشعرانيّة ،الحاصّة الأندروجينيّة و/ أو ارتفاع مستويات الأندروجين بالمصل.
- خلل إباضة (قلّة إباضة أو لا إباضة).
- مظهر المبيض متعدّد الكيسات بالأمواج فوق الصوتيّة.

وتعدّ هذه المتلازمة مرضاً معقّداً متعدّد الجينات مع دور كبير للوراثة في آليّته الإمراضيّة[100]، بالإضافة إلى الارتباط ثنائيّ الجانب بين زيادة الأنسولين و الأندروجين[101] ، حيث يؤدّي فرط الأنسولين وفرط الأندروجين النّاتج عنه إلى تفعيل العامل المطلق لهرمون موجّهة الغدد التناسليّة ACTH , وبالتّالي زيادة للهرمون الملوتن LH ، مع خلل بالمحور النخاميّ–المبيضيّ والذي يتظاهر سريرياً على شكل عدّ شائع ، شعرانيّة ، اضطرابات دورة طمثيّة وعقم[102].

5-3-2- متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome :

اضطراب في الغدد الصّم يتميّز بزيادة إفراز هرمون ACTH من النّخامى الأماميّة وبالتّالي إفراز كمّيات زائدة من الكورتيزول من الغّدة الكظرية [103]، تترافق متلازمة كوشينغ مع العديد من التّظاهرات الجلديّة من بينها : الوجه البدريّ ، سنام الجاموس ، سهولة التكدّم ، الشعرانيةّ و العدّ[104]، ويعزى ظهور العدّ إلى اضطراب مستويات الهرمونات والتي تحرّض نموّ الغدد الزّهميّة وتطوّرها وتحفّز إنتاج الزّهم [105] [106].

5-3-3- فرط تصنّع قشر الكظر الخلقيّ Congenital Adrenal Hyperplasia:

يحدث غالباً بسبب عوز أنزيم 21–hydroxylase ممّا يؤدّي إلى خلل في سبيل اصطناع الستيروئيدات ضمن الكظر ، وبالتّالي تراكم الطّلائع التي تدخل في تركيب الأندروجين و إنتاج كمّيات مرتفعة منه [107].

5-3-4- الأورام المفرّزة للأندروجين Androgen–secreting Tumors:

أورام تنشأ على حساب الغدّة الكظرية أو على حساب الغدد التناسليّة ، تسبّب إنتاج كمّيات كبيرة من الهرمونات ممّا يؤدّي لأعراض مثل الشعرانيّة ، العدّ الشّائع وخشونة الصوت ، وتشكّل الأورام المبيضيّة منها فقط 0.2% من أسباب زيادة الأندروجين لدى النّساء [108].

5-3-5- ضخامة النّهايات Acromegaly:

تحدث ضخامة النّهايات بسبب فرط إفراز هرمون النّموّ GH ممّا يؤدّي إلى زيادة إنتاج الزّهم وبالتّالي إمكانيّة تطوّر العدّ لدى هؤلاء المرضى[109] , حيث أنّ زيادة إفراز الهرمون تؤدّي إلى زيادة عدد وحجم الغدد العرقيّة والزّهميّة ممّا يساهم في إحداث العدّ [110].

5-4- المتلازمات المترافقة مع العدّ Acne-associated Syndromes:

5-4-1- متلازمة HAIR-AN :

يندرج تحت هذه المتلازمة كل من : فرط الأندروجين Hyperandrogenism ، المقاومة على الأنسولين Insulin Resistance ، والشّواك الأسود Acanthosis Nigricans وتعتبر تحت نمط خاصّ من متلازمة المبيض متعدّد الكيسات [111] .

تشمل مظاهر فرط الأندروجينيّة الشعرانيّة ، العدّ ، عدم انتظام الطمث ، الحاصّة الأندروجينية ، خشونة الصّوت وزيادة الكتلة العضليّة .[112]

5-4-2- متلازمة SAHA :

تشمل هذه المتلازمة : فرط الزّهم Seborrhoea، العدّ الشّائع Acne ،الشّعرانيّة Hirsutism والحاصّة الأندروجينيّة Androgenetic Alopecia وتصيب عادةً النّساء الشّابّات أو متوسّطات العمر[113].

5-4-3- متلازمة SAPHO :

تتظاهر بالتهاب الزّليل Synovitis، العدّ Acne ، بثار Pustulosis ، فرط تعظّم Hyperostosis والتهاب عظم Osteitis .[114].

5-4-4- متلازمة PASH:

هي عبارة عن مرض التهابيّ ذاتيّ نادر يتظاهر بالثلاثي : تقيّح جلد مواتي Pyoderma Gangrenosum ، عدّ خفيف أو شديد Acne والتهاب غدد عرقيّة مقيّح Hidradenitis Suppurativa [115].

5-4-5- متلازمة PAPA:

متلازمة التهابيّة نادرة تتألف من تقيّح جلد مواتي Pyoderma Gangrenosum ، التهاب مفاصل قيحيّ عقيم Pyogenic sterile arthritis وعدّ Acne تفيد السّتيروئيدات القشريّة في علاج الموجودات الالتهابيّة ، كما تبيّن أن مثبطّات TNFa فعّالة في بعض التّظاهرات الجلديّة[116].

5-4-6- متلازمة PAPASH:

تشمل التهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis، تقيّح الجلد المواتي Pyoderma Gangrenosum ، العدّ Acne والتهاب الغدد العرقيّة المقيّح Hidradenitis Suppurativa [117]، وقد تمّ نشر أوّل حالة لهذه المتلازمة في سوريا في عام 2021 لمريض 47 سنة مع تحسّن كبير للقرحات الموجودة على السّتيروئيدات الجهازيّة [118].

<u>سادساً: التشخيص Diagnosis :</u>

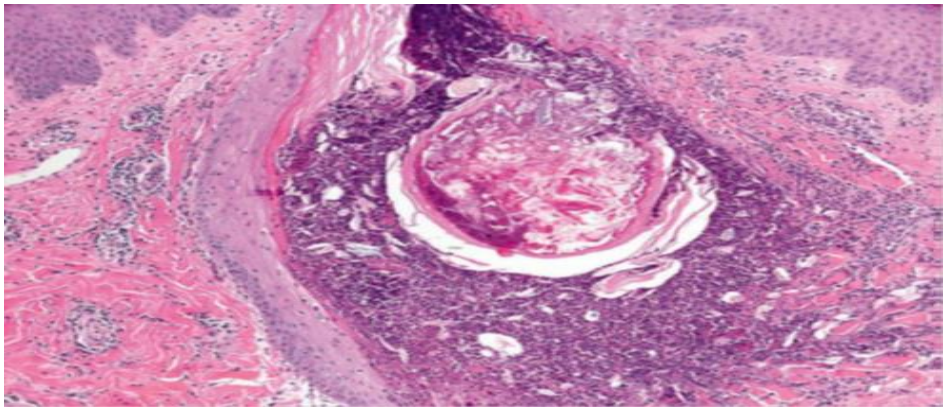
6-1- الاستقصاءات:

يعتمد تشخيص العدّ الشّائع على التّظاهرات السّريريّة و الفحص السّريريّ أكثر من اعتماده على الفحوص المخبريّة , و لكن من المهمّ طلب فحوص مخبريّة أو شعاعيّة في حال وجود تظاهرات فرط أندروجينيّة ، حيث يمكن التّحرّي عن مستويات Testosterone، Androsterone و dehydroepiandrosterone sulfate ، بالإضافة إلى LH و FSH و التّصوير بالأمواج فوق الصّوتيّة لدى النّساء في سنّ النّشاط التناسليّ [119].

6-2- التّشريح المرضيّ:

يشاهد في التّشريح المرضيّ بالمراحل الباكرة زؤانات ميكرويّة و هي عبارة عن جريبات متوسّعة مع فتحة جريبيّة ضيّقة مملوءة بالخلايا الكرياتينيّة وطبقة حبيبيّة بارزة ، في الزؤانات المغلقة يكون توسّع الجريب أكبر و يشكل تجويف كيسي يحوي حطام كيرياتينيّ ، جراثيم ، حمضات وأشعار .[70]

تكون الغدد الزّهميّة ضامرة أو غائبة مع رشاحة التهابيّة خفيفة حول الأوعية من خلايا وحيدة النّواة ، و تتشكّل الآفات الإلتهابيّة عندما يحدث ضعف في جدار الجريب ويؤدّي ذلك الضّعف إلى تمزّق جدار الجريب و إطلاق محتوياته إلى الأدمة , مما يؤدي إلى تراكم العدلات و زيادة الّتفاعل الإلتهابيّ حيث تظهر العدلات أولاً و تؤدّي لتشكّل البثرات ، ولاحقاً مع نضج الآفات تحدث استجابة إلتهابية حبيبوميّة قد تؤدّي بالنّهاية للتندّب [70].



الشكل (10): التّشريح المرضيّ للعدّ الشّائع[70]

6-3- تقييم درجة العدّ ACNE GRADING:

تفيد تحديد درجة العدّ في تقييم درجة المرض و تقييم مدى الاستجابة على العلاج ، وهنالك طرق متعدّدة لتقييم شدّة العدّ ، وهذا التّنوع بالطّرق يشير إلى عدم وجود إجماع على نظام معيّن و بالتّالي لا توجد آليّة يمكن عدّها مقياساً عالميًا لحدّ الآن.[120]

<u>ومن أهمّ الطّرق المذكورة</u>

طريقة GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM(GAGS)[121]:

يقسم الوجه و الصّدر و الظّهر بهذه الطّريقة إلى 6 مناطق (الجّبهة – الخدّين –الأنف – الذّقن – الصّدر – الظّهر) و لكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبيّن بالجدول رقم : (1)

الجدول (1):مقياس Global acne grading system .

المنطقة	العامل F
الجّبهة	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) × العامل F .

وتكون النّتيجة النّهائيّة حسب مجموع النّتائج للمناطق السّتة السّابقة ، ثمّ تقدّر درجة شدّة العدّ حسب النّتيجة النّهائيّة 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 .

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

يعتبر مقياساً سهلاً و موثوقاً و يستخدم في التّجارب المخبريّة السّريريّة سواء من قبل الطّبيب أو الفاحص [122].

يوصى باستخدام هذا المقياس بالإضافة لعدّ الآفّات والاعتماد على كلا الطّريقتين في التّقييم النهائيّ بالتّجارب السّريريّة الّتي تدرس تأثير الدّواء على شدّة العدّ ، 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 ، وبالتّالي فإنّ مشاركة الطّريقتين تسمح بتقييم و متكامل حيث يقدّم مقياس IGA مع التغيّر بعدد الآفّات تقييماً نوعيّاً وكمّياً للعدّ [123]. كما يوصى باعتماد معيار ثانويّ إضافيّ لتقييم نجاح العلاج حسب مقياس IGA إمّا بالتّحسن درجتين أو بالوصول للدّرجة 0 أو 1 [123].

يبيّن الجدول رقم (2) معايير المقياس

الجدول (2) مقياس Investigator's global assessment of Acne[122] : IGA

الدرجة	الشدة	الوصف
0	صافيClear	جلد طبيعي صافٍ ، لا يوجد أيّ اندفاع عدّيّ.
1	تقريباً صافٍ Almost clear	عدد قليل جدّاً من الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة، مع وجود آفّة التهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر.
2	خفيفMild	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 و بعض الآفّات العدّية الالتهابيّة (حطاطات و بثرات) و وجود عقيدة التهابيّة واحدة على الأكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفّات العدّيّة الزؤانيّة و الآفّات العدّيّة الالتهابية (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفّات العقيديّة الكيسيّة.

طريقة العدّ THE COUNTING TECHNIQUE[124] :

يتمّ الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيّدة، و يكون المريض جالساً بشكل مريح . حيث تقسم الآفات إلى آفات غير التهابيّة (الزؤانات المغلقة و المفتوحة) ، وآفات التهابيّة (حطاطات و بثرات و عقيدات و كيسات).

يعدّ جسّ الآفات ضروريّاً لأنّ بعض اللطخات تبدو كأنّها عقيدات و لكنّها تظهر بالجسّ أنّها غير عميقة على الإطلاق ، وقد تكون مرئيّة بصعوبة و مع ذلك يتمّ الشّعور بها عميقة بالجس .

استخدم هذه الطّريقة العديد من الباحثين ، وفي عام 2008 قام Hayashi و زملاؤه باستخدام هذه الطّريقة ، وقاموا بتقييم شدّة العدّ للآفات الزؤانية و الإلتهابيّة كلّاً على حدا و في جانب واحد من الوجه ، وصنّفوا العدّ حسب عدد الآفات إلى أربع درجات :

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 جدّاً.

سابعاً: التّشاخيص التفريقيّة Diffenential Diagnosis[125] :

من المهمّ تمييز العدّ الشّائع عن مجموعة من الأمراض الجلديّة الأخرى:

- التهاب الأجربة الجرثوميّ Bacterial Folliculitis: يميّزه غياب الزؤانات و وجود الحطاطات والبثرات وحيدة الشّكل و المتمركزة حول الأجربة.
- العدّ الجدريّ Acne Keloidal : يتظاهر بمجموعة من الحطاطات الجريبيّة القاسية و التي تجتمع لتشكّل لويحات خالية من الأشعار و تشبه الجدرات في مؤخّرة العنق مع غياب للزؤانات أيضاً
- الدّخنيات Millia : وهي عبارة عن حطاطات صغيرة بيضاء إلى صفراء اللون أكثر ما تتوضّع على الأجفان.

- الأورام الغدّة العرقيّة Syringomas: حطاطات ملساء بلون الجلد أو صفراء قليلاً أكثر ما تشاهد في المنطقة حول الحجاج.
- التهاب الجلد حول الفم Perioral Dermatitis: حطاطات و بثرات وحويصلات تتوضّع على قاعدة حماميّة بالقرب من الحافّة القرمزيّة مع عدم إصابة الّشفاه.
- فرط تصنعّ الغدد الزّهميّة Sebaceous gland Hyperplasia: حطاطات مع تسّرر مركزيّ صفراء اللون غالباً و تتوضّع بشكل شائع على الجبهة والخدين.
- الورديّة Rosacea : ما يميزها غياب الزؤانات مع وجود الحمامى المركزيّة المستمرّة بالإضافة إلى الحطاطات والبثرات.
- بالإضافة إلى العديد من الأمراض الأخرى من بينها : كيسات الشعر الزغبي Vellus Hair Cysts ، الأورام الليفيّة الوعائيّة في التصلب الحدبيّ Tuberous Sclerosis، والآفات الجلديّة في كل من متلازمة Cowden ، Birt –Hogg–Dube و Muir–Torre .

ثامناً: المضاعفات Complications :

8-1- المشاكل الاجتماعيّة والنفسيّة Psychological and Social Problems:

يملك العدّ الشّائع تأثيراً سلبيّاً على العديد من المجالات في حياة المريض ، ويؤثّر على الجوانب النفسيّة و الاجتماعيّة ، وبالتّالي قد يؤدّي إلى تدهور جودة الحياة [3].

يمتلك المرضى المصابين بالعدّ الشّائع انخفاضاً كبيراً في تقدير الذّات و الثّقة بالنّفس ، مما يؤدّي إلى الشّعور بالقلق و الاكتئاب و زيادة خطر الانتحار[20]. علاوةً على ذلك فإنّ الحالة العاطفيّة المضطربة لدى المرضى تؤثّر على كافة مجالات حياتهم ممّا ينعكس سلباً على الأداء الوظيفيّ و الاجتماعيّ لديهم[126].

يمكن استخدام كلّ من مقياس Dermatologic Life Quality Index (DLQI) و مقياس Cardiff Acne Disability Index (CADI) لتقييم تأثير العدّ الشّائع على جودة حياة المريض[23]، مع أفضليّة أكثر ل مقياس CADI في التّجارب السريريّة نظراً لكونه أكثر تخصّصاً في العدّ[127] .

الجدول (3) مقياس Cardiff Acne Disability Index (CADI) [128]

هل شعرت بالغضب أو الإحراج بسبب آفات العدّ الموجودة لديك؟	كثيراً جداً	3
	كثيراً	2
	قليلاً	1
	أبداً	0
كيف تعتقد بأن المرض قد أثّر على علاقاتك الاجتماعيّة و علاقتك مع الجّنس الآخر؟	بشكل شديد	3
	بشكل متوسّط	2
	بشكل قليل	1
	أبداً	0
هل تتجنّب ارتداء ملابس سباحة أو ملابس تكشف الأماكن المصابة بالآفات؟	دائماً	3
	أغلب الأحيان	2
	نادراً	1
	أبداً	0
هل تشعر بالاهتمام بمظهر الآفات لديك؟	مكتئب جدّاً	3
	عادةً مهتم	2
	نادراً مهتم	1
	أبداً	0
هل يشكل المرض مشكلة لديك الآن؟	أسوأ مشكلة	3
	مشكلة كبيرة	2
	مشكلة صغيرة	1
	لا يسبب أي مشكلة	0
درجات CADI	0	لا تأثير
	5-1	تأثير خفيف
	10-6	تأثير متوسّط
	15-11	تأثير شديد

8-2- فرط التصبّغ Hyperpigmentation:

يصيب العدّ الشّائع كل أنماط البشرة و يؤدّي إلى فرط تصبّغ تالي للالتهاب في الأشكال الشّديدة منه[129] ، ويلاحظ فرط التصبّغ بنسبة أكبر لدى أنماط البشرة الغامقة حسب Fitzpatrick III الىIV [130].

من العلاجات المستخدمة في علاج فرط التصبّغ التالي للعدّ : الريتنوئيدات والتي تعدّ حجر الأساس في العلاج ، حمض الأسكوربيك Ascorbic Acid ، حمض الترانيكساميك الفمويّ Tranxiemic Acid، والهيدروكينون Hydroquinone [131].

8-3- التندّب Scarring :

تعتبر ندب العدّ الشّائع من أكثر المضاعفات التي يعاني منها المرضى ، وهي تسبّب مشكلة جماليّة ونفسيّة كبيرة [132].

قد تظهر النّدب زيادةً في ألياف الكولّاجين (النّدب الضخاميّة و الجدرات) أو نقصاً فيها (النّدب الضموريّة)[70] ويمكن تصنيف النّدب الضموريّة إلى[133]:

- **Ice pick** : هي ندبات ضيّقة وعميقة باتّجاه الأدمة , وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد، , و يبلغ قياس قطرها عادةً أقل من 2 ملم.
- **Boxcar** : هي ندبات عريضة ذات حواف محدّدة جيّداً و لها نفس العرض في العمق والسّطح , و يقيس قطرها غالباً بين 4 - 1.5 ملم.
- **Rolling** : هي ندبات قليلة العمق وعريضة و يكون قياس قطرها غالباً أكبر من 5 - 4 ملم، كما تأخذ مظهراً متموّجاً.

إنّ العلاج الباكر للعدّ الشّائع الفعّال يقلّل من إمكانيّة التندّب ، وتشمل الخيارات المتاحة لعلاج الندبات : الإجراءات الجراحيّة ، العلاج باللّيزر ، المواد المالئة Injectable Soft Tissue Fillers ، الوخز بالإبر الدقيقة Microneedling وغيرها[134].

الشكل (11) : التندّب التّالي للعدّ[70].

الفصل الثاني

علاج العد الشائع

أولاً: المبادئ العامّة للعلاج :

يهدف علاج العدّ الشّائع إلى السيطرة على الآفات الموجودة و علاجها مع منع التندّب قدر الإمكان , و تقليل المضاعفات الأخرى ، لذلك من المهمّ تثقيف المريض حول طريقة العلاج و الوقاية من ظهور آفات جديدة ، مع إعلامهم أنّ التحسّن قد يستغرق 3-6 أسابيع للظهور[135].

ثانياً: العلاجات الموضعيّة Topical Treatments:

تمتلك العلاجات الموضعيّة فوائد متعدّدة , أهمّها أنّ التطبيق الموضعيّ يقلّل الامتصاص الجهازيّ للدواء و يزيد من تركيزه ضمن الوحدة الجريبيّة الزّهميّة [135]، وعلى الرّغم من ذلك فإنّ معظم الأشكال الصيدلانيّة المتوفّرة منها تسبب آثاراً جلديّة جانبيّة مثل التّخريش الجلديّ ، الاحمرار و الحكّة ممّا يقلّل من فعاليّة الدّواء الموصوف و من مطاوعة المريض[136].

2-1- الريتنوئيدات الموضعيّة Topical Retinoids:

تعتبر الرّيتنوئيدات الموضعيّة من العلاجات الأساسيّة في العدّ الشّائع [137]، وهي مشتقات فيتامين أ ترتبط مع مستقبلات حمض الريتنوئيك Retinoic Acid Receptors (RARs) النوويّة الموجودة في خلايا الجلد وتؤثّر بالتّالي على التّعبير عن الجينات المسؤولة عن تكاثر الخلايا و إنتاج الزّهم [138] [139].

يوجد 3 تحت أنماط من مستقبلات ال RAR : RAR-a، RAR-b و RARγ و يعتبر RARγ الأكثر تعبيراً ضمن الجلد[137].

تصنّف الريتنوئيدات إلى أربع أجيال حسب البنية الجزيئيّة و الألفة النوعيّة للمستقبلات ، بينما تقسم الريتنوئيدات الموضعيّة إلى 6 صفوف : التّريتينوئين Tretinoin ، الأدابالين Adapalene ، التّازاروتين Tazarotene ، البيكساروتين Bexarotene ، التريفاروتينTrifarotene [140].

تنظّم الريتنوئيدات عمليّة التقرّن الجريبيّ و التصاق و تراكم الخلايا ممّا يساعد في علاج الزؤانات الموجودة و الوقاية من تشكّل زؤانات جديدة ، بالإضافة إلى أنّها تحسّن الالتهاب ، لذلك يمكن استخدامها كعلاج وحيد في العدّ الزؤاني مع مركّب التهابيّ خفيف ، بالإضافة إلى إمكانيّة استخدامها كعلاج صيانة لتثبيط أيّ تشكّل إضافيّ للزؤانات المجهريّة ، أو بشكل متزامن مع بيروكساید البنزويل والصادّات الموضعيّة حيث تعزّز هذه المشاركة من اختراقها للجريب و تزيد من فعاليّتها[32].

- **التّريتينوئين Tretinoin** : تعتبر العديد من الأبحاث التي أجريت على مدى عقود سابقة أنّ الترتينوئين الخطّ الأوّل في علاج العدّ الشّائع[141]، حيث يرتبط بكلّ من المستقبلين ألفا وغامّا لحمض الرّيتينوئيك (RARa, RARγ)، و يتواجد بتراكيز بين 0.025 %–1 % و بأشكال مختلفة(كريم وهلام)، وينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التّدرك المبكّر بالضّوء , كما يمكن أن يتأكسّد ويتعطّل عند مشاركته مع بيروكساید البنزويل لذلك ينبغي عدم استخدامهما بنفس الوقت[142].

- **الأدابالين Adaplene** : يرتبط في الجلد بشكل أساسيّ مع المستقبل غامّا لحمض الرّيتينوئيك RARγ ، كما أنّه مستقر بالضّوء و مقاوم للأكسدة ببيروكساید البنزويل خلافاً للتّريتينوئين[32]، كما أنّه يتوفّر بتركيزين 0.1%و 0.3% ، و تمّ تصنيفه من فئة C بالحمل[142].

- **التّازاروتين Tazarotene**: يرتبط بشكل انتقائيّ مع RARγ وليس مع RARa أو RXRb ، وتمّ تصنيفه على أنّه من فئة X بالحمل و بالتالي يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النّساء اللواتي يوصف لهنّ هذا الدّواء وهنّ في سنّ الإنجاب[142].

تشمل التّأثيرات الجانبيّة الشّائعة للريتنوئيدات الموضعيّة التّخريش الموضعيّ الذي يؤدّي إلى الحمامى ، الجفاف ، التّقشّر و التّوسّف ، وتتحسّن هذه الأعراض تدريجياً مع استمرار المعالجة[142].

2-2- الصادّات الموضعيّة Topical Antibiotics:

تمتلك الصّادّات الموضعيّة تأثيرات مضادّة للالتهاب ، وتصنّف إلى صادّات قاتلة و صادّات مثبّطة للنمو الجرثوميّ[67]، و بالمقارنة مع العلاجات الفمويّة فإنّها أقل سمّية و أقل آثاراً جانبيّة جهازيّة[143].

يعتبر كلّ من الأريثرومايسين Erythromycin والكليندامايسين Clindamycin أكثر الصّادات الموضعيّة استخداماً ، ومن الممكن مشاركة هذه الصادات مع عوامل موضعيّة أخرى مثل بيروكسايد البنزويل والرّيتنوئيدات الموضعيّة لزيادة فعاليّة العلاج والتّقليل من المقاومة الجرثوميّة[144] .

تشمل التّأثيرات الجانبيّة المتّعلقة باستخدام الصّادات الموضعيّة: جفاف الجلد ، الاحمرار والحكة ، التّقشر الجلديّ والتهاب الكولون بالمطثيات الصّعبة Clostridium Difficile Colitis [67] [145].

تمّت الموافقة حديثاً من من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكيّة FDA على صاد موضعيّ جديد يحتوي على رغوة المينوسيكيلين minocycline 4% ، ويقترح أنّ هذا الصّادّ يمكن أن يخترق الجريب الشعريّ الزّهميّ بشكل فعّال وبالتّالي يمنع ظهور المقاومة الجرثوميّة[146].

2-3- الدّابسون الموضعي Topical Dapsone:

صاد من زمرة السّلفون يمتلك خصائص مضادّةً للجراثيم وللالتهاب ، تمّ اعتماده من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكيّة FDA بتراكيز 5% و7.5% كعلاج للعدّ الشّائع[147] [148].

يعتبر الدّابسون الموضعيّ جّيد التّحمل مع آثار جانبيّة قليلة بالمقارنة مع الشّكل الجهازيّ والذي قد يسبّب بيلة خضابيّة Methemoglbinemia ، وعلى الرّغم من ذلك تمّ تسجيل أوّل حالة لبيلة خضابيّة شديدة مع الاستخدام الموضعيّ للدّابسون في عام 2022 [149].

2-4- بيروكسايد البنزويل Benzoyl Peroxide (BPO) :

يستخدم بشكل شائع في علاج العدّ الشّائع، حيث يتوافر بتراكيز 2.5-10% وبأشكال صيدلانيّة متنوّعة [150].

يمتلك تأثيراً حالّاً للزؤان والتّقرن وتأثيراً مضادّاً للجراثيم حيث أنّه ينتج جذوراً أكسجينيّة حرّة تساهم في تأثيره القاتل للبروبيونيّة العديّة[150] .

قد يسبب التهاباً جلديّاً تماسيّاً تخريشيّاً أو أرجيّاً ، كما أنّه يعتبر عاملاً مبيّضاً Bleaching agent ،ولذلك قد يسبّب ابيضاضاً للفراش والأظافر والشّعر[32].

2-5- حمض الأزيليك الموضعيّ Topical Azelaic Acid :

مادّة طبيعيّة مشتقّة من القمح والشّعير ، وتمتلك خصائص مضادّة للالتهاب ، حالّة للتّقرّن ومضادّة للأكسدة[151]، كما أنّه يثبّط وبشكل تنافسيّ أنزيم التّيروزيناز لذلك يمكن أن ينقص فرط التّصبغ التّالي للالتهاب[152].

تمّت الموافقة على استخدام كريم الأزيليك أسيد 20% في علاج العدّ الشّائع الالتهابيّ الخفيف إلى المتوسّط كما أنّه يعد خياراً ملائماً للنّساء الحوامل أو المرضعات (تصنيف B بالحمل)[153].

يعتبر الأزيليك أسيد جيّد التّحمل ، ولكن يمكن أن يسبّب إحساساً عابراً وخفيفاً بالحرقة أو الوخز ، ولم تسجّل له حالات حساسيّة ضيائيّة أو آثار جهازيّة حتّى الآن[152].

2-6- أدوية موضعيّة أخرى Other Topical Medications :

2-6-1- حمض الصّفصاف Salicyclic acid :

يفيد حمض الصّفصاف بعلاج العدّ نظراً لخصائصه الحالّة للتقرن والمضادّة للالتهاب والمثبّطة للنموّ الجرثوميّ، ولكن يمكن أن يسبّب بعض الحمامى والجفاف [154].

2-6-2- النّيكوتين أميد الموضعيّ Topical nicotinamide :

يتمتّع النّيكوتين أميد بخصائص مضادّة للالتهاب ، ويستخدم في علاج العدّ خفيف إلى متوسط الدّرجة ويقلّل من أضرار أشعّة الشّمس والتّجاعيد الدّقيقة عند مرضى العدّ الشّائع، لذلك فهو يدخل أيضاً في العديد من مستحضرات العناية بالجلد[155].

ثالثاً: العلاج الجهازي Systemic Treatments:

تعتبر الصّادات الجهازيّة ، الإيزوتريتنوئين الفمويّ والعلاجات الهرمونيّة المضادّة للأندروجين العلاجات الجهازيّة الأساسيّة عند مرضى العدّ الشّائع، ويتمّ اللجوء إليها في العدّ الشّديد الحطاطيّ البثريّ والعقيديّ الكيسيّ [156].

3-1-الصادات الجهازية Systemic Antibiotics :

يستطبّ استخدام الصّادات الجهازيّة في علاج العدّ الشّائع الالتهابيّ المتوسّط إلى الشّديد، العدّ الذي لا يستجيب على العلاجات الموضعيّة ، أو الذي يغطّيّ مساحات واسعة من الجسم[157].

من الصادّات الأكثر استخداماً : التّتراسكلينات (الدوكسيسكلين ، المينوسيكلين و الليميسكلين) ، الماكروليدات (الأزيثرومايسين و الأريثرومايسين) ، الكليندامايسين ،الفلوروكينولونات (الليفوفلوكساسين) و co-trimoxazole [135].

- التتراسكلينات Tetracyclines:

تعتبر التّتراسكلينات من أكثر الصادّات استعمالاً في علاج العدّ ، وتعدّ الخيار الأول جهازيّاً وفقاً للتوصيات الأميركيّة [10]، ومن أشيع الّتتراسكلينات المستخدمة في علاج العد الشائع : الدوكسيسكلينDoxycycline والمينوكسلين Minocycline [158]، و مؤخّراً في أكتوبر عام 2018 حصل الساريسيكلين Sarecycline ، وهو من التّتراسيكيلينات الحديثة، على موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA لاستخدامه في علاج العدّ الشّائع المتوسّط والشّديد في الأعمار من 9 سنوات فما فوق[159].

تمتلك التّتراسكلينات آليّات متعدّدة بينها :

- تثبيط اصطناع البروتين عبر الارتباط بتحت الوحدة S30 للريبوزوم الجرثوميّ إضافةً لوجود مواقع أقلّ ولع للارتباط بها على تحت الوحدة S 50 [160] .
- تأثيرات مثبّطة للالتهاب حيث تقلّل إنتاج السّيتوكينات ماقبل الالتهابيّة من قبل العدلات مثل IL1 ، IL8 و TNFa [161]، وتثبّط هجرة العدلات وإنتاج أوكسيد النّتريتNO [162].
- لاتؤثّر التّتراسكلينات على معدّل إنتاج الزّهم ، ولكنّها تقلّل من تركيز الحموض الدسمة الحرّة من خلال تثبيط البروبيونيّة العدّية ، ويحتاج ذلك أسابيعاً حتّى يصبح بارزاً[32].

الدوكسيسكلين Doxycycline:

يختلف الدوكسيسكلين عن بقيّة التّتراسكلينات بالتّبدلات على الموقع 5,6 مما يجعله أكثر انحلالاً بالدّسم، لذلك التّتراسكلينات النّصف صنعيّة مثل الدوكسيسيكلين والمينوسيكلين لديها امتصاص أفضل بسبب انحلاليّتها العالية بالدّسم , حيث يمتصّ حوالي 95% من الدوكسيسكلين ويكشف بالدم بعد 15 د , كما أنّ ولعه بالدّسم يجعله يتوزع بشكل واسع في أنسجة الجسم بما فيها الجلد[163].

تمّت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA في علاج العدّ الشّائع الشّديد بجرعة 50- 100ملغ مرّة إلى مرّتين يومياً[164].

يمتلك الدّواء نصف عمر حوالي 18 ساعة ، ويبلغ ذروته بالدّم بعد حوال 2-3 ساعات من التّناول الفمويّ ويطرح بشكل أساسيّ عن طريق الكلية[165].

يقلّل سلفات الحديد ، أملاح المغنزيوم والكالسيوم من امتصاصه ، لذلك من المهمّ قبل ساعتين أو بعد ثلاث ساعات من تناول أي متمّمات غذائيّة تحوي الحديد ، ومن المهم تناوله مع كميات وفيرة من السّوائل وتجنّب الاستلقاء بعد ذلك لمدّة نصف ساعة[165].

تشمل الآثار الجانبيّة: الآثار الجانبية الهضميّة مثل الغثيان والإقياء والألم خلف القصّ ، العصبيّة، الجلديّة مثل انحلال الأظافر الضيائيّ ، كما أنّه يمكن أن يتراكم ضمن الأسنان ويسبّب تغيّرات لونيّة فيها ، وضمن العظام ويقود إلى تشوّهات أو مشاكل في النّمو[165].

مضادّات الاستطباب : الحمل (يصنف D) والإرضاع ، الأطفال أقلّ من 8 سنوات وفرط الحساسيّة على الدّواء[163]، كما يمنع الاستخدام مع الريتنوئيدات الجهازيّة بسبب خطر حدوث ارتفاع توتر داخل القحف [10] [32].

- **الماكروليدات Macrolides** :

الأزيترومايسين Azithromycin:

صادّ من زمرة الماكروليدات يثبّط عمليّة اصطناع البروتين من خلال الارتباط بتحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثوميّ [166] ،يستخدم في علاج العديد من الأخماج الجهازيّة ويحتفظ به في علاج العدّ الشّائع للحالات التي يكون فيها استخدام التّتراسكلينات مضادّ استطباب[167].

يتمّيز الأزيترومايسين عن الصّادات الأخرى : بأمانه خلال فترة الحمل والإرضاع ، حيث تشير الدّراسات المجراة على الحيوانات إلى أنّه يعبر المشيمة دون أن يتسبّب بأيّ ضرر[168]، بالإضافة إلى نصف عمره الطويل ممّا يقلّل عدد الجرعات اللازمة ويساعد في الالتزام بالعلاج[169].

إنّ استخدام الأزيترومايسين بجرعة 500 ملغ مرّة واحدة يومياً لمدّة 3 أيّام في الأسبوع أو في دورات مدّتها 10 أيام يعتبر النّظام العلاجيّ الأكثر استخداماً[170].

يمتلك الأزيترومايسين تأثيرات جانبيّة قليلة : هضميّة (غثيان، إسهال، ألم بطني)، وتأثيرات عصبيّة [170]، وبالمقارنة مع الدوكسيسكلين فإنّه لايسبّب حساسيّة ضيائيّة مما يجعله خياراً مناسباً خلال فترة الصّيف[171].

- **تريميتوبريم سلفاميتوكسازول Trimethoprim – Sulfamethoxazole :**

تثبّط اصطناع الفولات ضمن الجراثيم، ويتحتفظ بها كخطّ ثالث نظراً للآثار الجانبيّة الخطيرة والمهدّدة للحياة مثل ستيفن جونسون(STS) وانحلال البشرة النخريّ السّميّ(TEN)[172].

- **الفلوروكينولونات Fluoroquinolones :**

تعمل عن طريق تثبيط الحمض النوويّ للخليّة الجرثوميّة . وتمتاز بالتّوافر الحيويّ العالي، العمر النّصفيّ الطويل، كما أنّها جيّدة التّحمل وآمنة الاستخدام[173].

أشارت الدّراسات إلى فعاليّة الليفوفلوكساسين في علاج العدّ الشّائع الالتهابيّ بجرعة 200 مرتين يومياً. حيث حقّق انخفاضًا ملحوظًا في الآفات الالتهابيّة للعدّ [174].

تشمل الآثار الجانبيّة : المشاكل الهضميّة (غثيان ، إقياء، إسهال واضطرابات التّذوق)، فرط أو نقص سكّر الدّم، تطاول المسافةQT واضطراب الّنظم القلبيّ، انفصال الشبكيّة، اعتلال الأعصاب المحيطيّ ومشاكل الجهاز العصبيّ المركزيّ بالإضافة إلى اعتلال الأوتار[175].

تعتبر مضادّ استطباب في الحمل والارضاع (تصنيف C)، كما يجب تجنّب استخدامها عند الأطفال لتأثيرها على تكوّن الغضروف[173].

- **الدابسون الفموي Oral Dapson :**

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

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

تعتبر 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[32] [176].

3-2- الإيزوتريتينوئين Isotretinoin :

ريتنوئيد جهازيّ مشتق من فيتامين أ يعتبر خطاً أوّلاً في علاج العدّ الشّديد على الوجه والجذع ، العدّ المترافق مع تندّب ، والعدّ المترافق مع مشاكل نفسيّة كثيرة[177].

يمتلك الإيزوترينوئين تأثيراً على الآليّات الإمراضيّة الأربعة المساهمة في العدّ[178]، حيث أنّه يقلّل من تمايز الغدد الزهميّة وإنتاج الزّهم ، يقلّل استعمار االبروبيونيّة العدّيّة للجريب الشّعري ، ويقلّل من تراكم الخلايا الكيراتينيّة [179] [180].

توصي الإرشادات الحاليّة بالبدء بجرعة 0.5/ملغ/كغ عن طريق الفم، وتعديل الجرعة حسب تحمّل المريض حتى 1ملغ/كغ/يوم، وإنّ هذه الجرعة تحقّق نتائج جيّدة في العلاج، ولكن قد تسبّب العديد من الآثار الجانبيّة والتي قد تؤدّي بالتّشارك مع طول مدّة المعالجة إلى صعوبة تحمّل متابعة العلاج من قبل المرضى[179].

تختلف مدّة العلاج حسب الجرعة المعطاة ويكون النّكس في الحدود الدّنيا عند الوصول لجرعة تراكميّة مقدارها 120–150 ملغ/كغ[30].

إنّ أشيع التّأثيرات الجانبيّة للإيزوتريتينوئين هي إصابة الجلد والأغشية المخاطيّة و تكون هذه التّأثيرات معتمدة على الجرعة dose–dependent ، وتشمل جفاف والتهاب الشّفتين ، جفاف العين ومخاطيّة الفم والأنف بالإضافة لجفاف معمّم بالجلد generalized xerosis وهشاشة جلد skin fragility كما تزداد الأخماج الجلديّة خصوصاً بالعنقوديّات المذهبة بسبب نقص الزّهم، ومن التأثيرات الأخرى حساسيّة ضيائيّة ، تساقط شعر الفروة ،

حاصّة بقعيّة ، ترقّق وهشاشة الأظافر، تساقط الصّفيحة الظّفريّة وداحس وتشكّل نسيج حبيبيّ حول الظّفر شبيه بالحبيبوم المقيّح[70].

تشمل التّأثيرات الجانبيّة العينيّة العشى الليليّ ،التهاب الملتحمة ، التهاب القرنيّة والتهاب العصب البصريّ[181]،يمكن أن يترافق استخدام الإيزوتريتينوئين مع حدوث ورم مخيّ كاذب أو ما يعرف بارتفاع التّوتر الحميد داخل القحف حيث يتظاهر بصداع شديد وتشوّش رؤية، ويزداد خطر حدوثه عند استخدامه بالمشاركة مع التّتراسيكلينات[182].

يمكن للإيزوتريتنوئين أن يسبب أيضاً تغيّرات في المزاج مثل الاكتئاب ولكن كانت مثل هذه الحالات فراديّة وأثبتت الكثير من الدراسات أنه يمكن أن يحّسن المزاج ويقلّل من الشّعور بالقلق والاكتئاب ، بالمقابل يمكن للإيزوتريتنوئين أن يرفع من مستويات خمائر الكبد والشّحوم الثلاثية ضمن الجسم[142] .

يعتبر الإيزوتريتينوئين الفمويّ مضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والإرضاع حيث أنّه يمتلك القدرة على إحداث تشوّهات ماسخة للأجنّة teratogenicity لذلك من الضّروري منع الحمل بوسيلتين فعّالتين لضمان عدم حدوثه[142].

3-3- المعالجة الهرمونيّة Hormonal Therapy :

يمكن استخدام العلاج الهرمونيّ كعلاج بديل لدى النّساء مع عدّ شائع، وذلك من خلال تأثيره على الغدد الزهميّة الموجودة ضمن الجسم[183].

يستغرق التّحسن للظهور عند استخدام العلاج الهرموني حوالي 3-6 أشهر لذلك يوصى باستمرار العلاج لمدّة 12 شهر على الأقل[184].

3-3-1- مانعات الحمل الفمويّة Oral Contraceptives :

تحتوي موانع الحمل المركّبة على الاستروجين والبروجستين وتعتبر فعّالة في علاج العدّ الشّائع لامتلاكها خصائص مضادّة للأندروجين[185]، حيث تثبّط إنتاج الأندروجينات من المبيض من خلال تثبيط إطلاق موجّهات الأقناد Gonadotropin وبذلك تمنع الإباضة وتنقص مستويات الأندروجين المصليّة وبالتّالي تنقص إنتاج الزّهم . كما يزيد الأستروجين من اصطناع الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسيّة SHBG وبالتّالي يزيد مستويات التّستوسترون المرتبط وينقص مستويات التّستوسترون الحرّ، كذلك يعاكس الاستروجين عمل الأندروجين على الغدد الزهميّة بشكل مباشر[186].

حصلت ثلاثة أنواع من مانعات الحمل الفمويّة على موافقة إدارة الغذاء والدّواء FDA-approved [187]:

Ortho Tri-Cyclen : مانع حمل فمويّ ثلاثيّ الطّور يتألّف منNorgestimate معethinyl estradiol .

Estrostep يتألّف من ethinyl estradiol بالتّشارك مع norethindrone acetate .

Yaz يحتوي علىethinyl estradiol مع drospirenone .

حيث تمّت الموافقة على استخدمها لعلاج العدّ المتوسّط إلى الشّديد لدى المراهقات من عمر 15 سنة وأكثر (14 سنة أو أكثر بالنسبة لل ethinyl estradiol مع drospirenone) [187].

من المهمّ أخذ قصّة مرضيّة مفصّلة وإجراء فحص سريريّ دقيق لمعرفة الفوائد والمخاطر قبل البدء بالعلاج[188].

تشمل الآثار الجانبيّة: الصّداع، الغثيان، اضطرابات المزاج، مضض الثدي، انقطاع الطّمث ، فرط الضّغط، الخثار، وبشكل نادر احتشاء العضلة القلبيّة والسّكتة[189].

لايستطبّ استخدامها عند المرضى مع قصّة شقيقة ، العمر فوق 35 سنة ، والتّدخين أكثر من 15 سيجارة باليوم[188]. ومن المهمّ التّأكد من عدم وجود حمل لكن لاضرورة لإجراء اختبار الحمل إلا في حالات محدّدة[188].

3-3-2- السّبيرولاكتون Spironolactone :

يمكن استخدام السّبيرونورلاكتون كعلاج بديل في العدّ الشّائع المتأخّر أو الشّديد لدى النّساء البالغات، ينقص من إنتاج الزّهم من خلال منع ارتباط DHT مع مستقبلاته الأندروجينيّة وبالتّالي منع تكاثر الخلايا الزهميّة[190]، وقد أظهرت دراسة تجريبيّة تفوّق العلاج بجرعة 200 ملغ مقارنة بالعلاج الوهميّ[190].

تشمل الآثار الجانبيّة : عدم انتظام الطّمث، كبر حجم الثديّ، تعدّد البيلات، صداع، تعب، دوار، هبوط الضّغط الانتصابيّ وفرط بوتاسيوم الدم[191].

رابعاً: علاجات أخرى في العد:

4-1- الستيروئيدات القشريّةCorticosteroids :

يمكن استخدام شوط قصير من الستيروئيدات الموضعيّة وأحياناً الجهازيّة في الهجمات الشّديدة والحادّة، مع تجنّب استخدام الستيروئيدات المفلورة نظراً لاحتماليّة حدوث عدّ ستيروئيدي أو التهاب جلد حول الفوهات لدى الأشخاص المستعدّين[68].

4-2- الزنك الفموي Oral Zinc :

أجريت دراسات عديدة لتقييم فعاليّة الزنك في علاج العدّ الشّائع ، وخلصت هذه الدراسات أنّ الزنك يمتلك فعاليّة مماثلة أو أقل من التّتراسيكلين الفمويّ، فعاليّة مماثلة أو أكثر من الأريثرومايسين و الكليندامايسين، وأنّه أقلّ فعاليّة من المينوسيكلين الفموي[7].

4-3- العلاج البيولوجي Biologic Therapy:

تعتبر مثبّطات TNFa كال adalimumab وال etanercept فعّالة في علاج العدّ الشّديد العقيديّ و العد الخاطف، حيث أثبتت دراسات أنّ العلاج المتواصل بال adalimumab لمدّة 12 شهراً أبدى فعاليّة في التّخفيف من أعراض العدّ لدى المرضى[192].

4-4- التقشير الكيميائي Chemical Peeling :

تستخدم المقشّرات الكيميائيّة السّطحيّة أو متوسّطة العمق في علاج العدّ الشّائع، حيث تستهدف معظم الآليّات المساهمة في الإمراضيّة، كونها تمتلك آليّة حالّة للزؤان وتساهم في إنقاص التصاق الخلايا المتقرّنة على فتحة الجريب[193] [194]، بالإضافة إلى أنّها تساهم في إنقاص إنتاج الزّهم و تمتلك خصائص مضادّة للجراثيم وخصائص مضادّة للالتهاب[193].

4-5- الليزر والمعالجة الديناميكية الضوئية Laser and Photodynamic Therapy :

أظهرت المعالجة الدّيناميكيّة الضوئيّة باستخدام أمينوليفولينيك أسيد aminolaevulinic acid

الموضعيّ تحّسناً ملحوظاً في آفات العدّ الشّائع حيث أنّها تثبط وظيفة الغدد الزهميّة وتسبّب سميّة ضوئيّة للجريبات الشعريّة وتنقص من الجراثيم الموجودة ضمنها[195]

يمكن استخدام الضوء النّابض المكثّف Intense pulsed light (IPL) في علاج العد الشائع الالتهابيّ حيث أنّه يؤثّر على البروبيونيّة العدّيّة وينقص مستويات TNFa [196].

وتمّت الموافقة مؤخراً من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA على استخدام ليزر بطول موجة 1726 نانومتر في علاج العدّ الالتهابيّ ، حيث يستهدف هذا الليزر الغدد الزهّمية والتي تلعب دوراً هامّاً في آليّة العد[197].

خامساً: علاجات جديدة في العد Novel Treatment of Acne:

5-1- العلاجات الموضعية Topical Treatments:

5-1-1- الكلاسكوتيرون Clascoterone:

يعتبر الكلاسكيترون مضادّاً لمستقبلات الأندروجين ، ينافس الأندروجينات ولاسيّما DHT على الارتباط بالمستقبلات الموجودة في الغدد الزهميّة والأجربة الشعريّة وبالتالي يؤدّي إلى التّقليل من إنتاج الزّهم ومن الحدثيّة الالتهابيّة[198].

تمّت الموافقة على استخدامه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميريكية FDA في عام 2020 من أجل علاج آفات العدّ للأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً فما فوق حيث يتم تطبيق كريم 1% على المناطق المصابة مرّتين يوميّاً[199].

تشمل التّأثيرات الجانبيّة الشّائعة : تفاعلات جلديّة موضعيّة خفيفة مثل الحمامى ، الجفاف والضمور الجلدي ، التهاب الأنف والبلعوم ،الصداع والألم الأذنيّ البلعوميّ ، كما أنّه قد يسبب تثبيطاً للمحور الوطائيّ النخاميّ الكظريّ بشكل عكوس[200].

يجب تجنّب استخدامه أثناء الحمل لاحتمال حدوث تشوّهات جنينيّة (D بالحمل)، ولاتوجد دراسات كافية حول استخدامه أثناء الإرضاع[200].

5-1-2- التريفاروتين Trifarotene:

ريتنوئيد موضعيّ جديد في علاج العدّ الشّائع للمرضى بأعمار 9 سنوات وما فوق، حيث يعمل على تفعيل RARy مما ينظّم عملية التقرّن والتّمايز الخلويّ ويخفّف من إنتاج الزّهم والآفات الالتهابيّة[201].

5-1-3- حمض الترانيكساميك Tranexamic Acid(TXA):

مشتق صنعيّ من الليزين lysine يثبّط عمليّة تحوّل البلازمينوجينplasminogen إلى بلازمينplasmin ممّا يقلّل من خسارة الدم[202].

أثبت سابقاً فعاليته في علاج الحمامى مابعد الالتهاب ، وحديثاً أثبتت دراسة تجريبيّة عشوائيّة فعالية TXA 10% موضعيّاً في علاج العدّ الشّائع الالتهابيّ خفيف إلى متوسّط الدّرجة حيث أدّى إلى نقص في عدد الآفات الالتهابيّة وتخفيف الحمامى الموجودة وبالتّالي يمكن أن يشكل علاجاً واعداً للعدّ [203].

5-1-4- المكليزين الموضعي Topical Meclizin:

حاصر مستقبل هستامين H1 يستخدم بالشكل الفمويّ في علاج الآفات التّحسسية ، وأثبتت الدّراسات مؤخراً فعاليّته في علاج العدّ الشّائع، حيث قامت دراسة حديثة بدراسة فعاليّة هلام meclizine 2% بالمقارنة مع الدّواء الغفل على مدى 12 أسبوع وأبدى فعاليّته من خلال انخفاض عدد الآفات الالتهابيّة بنسبة 12% بالمقارنة مع الدّواء الغفل[204].

5-1-5- الإيفرمكتين Ivermectin :

أثبتت دراسة حديثة أنّ الإيفرمكتين يمكن أن يكون خياراً علاجيّاً في العدّ الشّائع ، وقد يكون ذلك من خلال تخفيف الالتهاب المتواسط بالليبيدات السّكريّة liposaccharide والمحدث بالبروبيونيّة [205].

5-2- العلاجات الجهازية:

5-2-1- Oral Probiotics :

أثبتت الدّراسات الحديثة أنّ probiotics يمكن أن تثبّط البروبيونيّة العّديّة ،و تثبّط إنتاج IL-8 من قبل الخلايا الكيرياتينيّة بالإضافة إلى امتلاكها تأثيرات معدّلة للمناعة وبالتالي يمكن أن تستخدم في علاج العدّ الشّائع[206].

5-2-2- الأيونات المشحونة سلباً Negative Acne Ions NAI :

جزيئات مشحونة كهربائيّاً تتواجد بشكل طبيعي ضمن الهواء، يمكن استخدامها كعلاج فعّال وآمن عندى مرضى العدّ لامتلاكها خصائص مضادّة للالتهاب ومضادّة للأكسدة ، وتأثيرها الإيجابيّ على الحالة النفسيّة للمرضى[207].

5-2-3- الميتفورمين Metformin:

يعتبر الميتفورمين(1-1 ثنائي ميثيل البيغوانيد) الدّواء الأكثر استخداماً في علاج الدّاء السكريّ من النّمط الثاني[208] [209]، تمّ تصنيعه في عام 1920 وتمّ نشر أوّل حالة لاستخدامه في خفض سكر الدّم عام 1922 [210] [211]، بالإضافة إلى الدّاء السكريّ تشير العديد من الدراسات الحديثة إلى إمكانيّة استخدام الميتفورمين أيضاً في أمراض أخرى مثل البدانة، السرطانات، الأمراض الكبديّة والأمراض القلبيّة الوعائيّة[212].

يعد الميتفورمين أيضاً من العلاجات الأساسية في متلازمة PCOS ، حيث لوحظ أنّه يعمل على تنظيم الدّورة الطمثيّة، تخفيض مستويات الأندروجين المصليّة وتحفيز الإباضة لوحده أو بالمشاركة مع الكلوميفين بالإضافة إلى دوره أيضاً في تخفيف الوزن[213].

يمتلك الميتفورمين خصائص مضادّة للالتهاب ومعدّلة للمناعة وواقية من التّسرطن من خلال آليّات تشمل المناعة المتأصلة والتكيفيّة ، معتمدة على AMPK (AMP-activated protein kinase) أو غير معتمدة عليه ممّا يجعله خياراً جيّداً في علاج العديد من الأمراض الالتهابيّة والمناعيّة الذاتيّة والخمجيّة[214] ، حيث أنّ ال AMPK منظم أساسيّ للطّاقة يتواسط العمليّات الاستقلابيّة ضمن الجسم[215].

تمّ مؤخّراً التركيز على دور الميتفورمين في علاج العديد من الأمراض الالتهابيّة المزمنة مثل العدّ الشائع، التهاب الغدد العرقيّة المقّيح، الشواك الأسود و الصداف[216] ، بالإضافة إلى ذلك تشير العديد من الدراسات إلى تأثيره على شفاء الجروح و شيخوخة الجلد[216] [212]

يمتلك الميتفورمين نصف عمر قصير حوالي 2-6 ساعات[217] ، ويطرح في البول دون أن يخضع لاستقلاب كبديّ [218].

تتراوح الجرعات المعطاة مابين 500 - 2550 ملغ وينصح بتناوله مع الوجبات ، ويتوافر شكلان من الدواء : شكل فوريّ التحرّر immediate-release يتطلّب جرعتين يوميّاً وشكل مديد التحرّر extended-release يتطلّب جرعة وحيدة يوميّاً يفضّل تناولها في المساء[218]،

<u>دور الميتفورمين في بعض الأمراض الجلدية:</u>

- العدّ الشائع Acne Vulgaris: يمتلك الميتفورمين تأثيرات متعددة تمكّن من استخدامه في علاج العدّ الشائع:
  - تأثير مضادّ للالتهاب: حيث يثبّط أوكسيد النتريت والسيتوكينات ماقبل الالتهابيّة (IL1-IL6-TNFa) وبالتّالي يثبّط العمليّة الالتهابيّة التي تحدث ضمن الخلايا الزهميّة[219].
  - تأثير مضادّ للأندروجين: تفعيل AMPK والذي يفعّل بدوره GLU-4 (Glucose transporter 4) وبالتالي يزيد الحساسية للأنسولين ويقلّل من مستويات IGF1 والمستويات المنخفضة من IGF1 تثبّط تفعيل الأندروجين[220] ،بالإضافة إلى تأثيره المثبّط لل MTOR الذي يزيد إنتاج الّزهم من خلال تفعيل (SERBP-1)[221].
  - تأثير مضادّ للأكسدة : أيضاً من خلال تفعيل AMPK الذي يعمل على تثبيط إشارة MTOR ، بالإضافة إلى زيادة التّعبير عن الأنزيمات المضادّة للأكسدة وتثبيط mitochondrial complex-1 [220].
  - تعديل وظيفة وتركيب gut microbiome والتي لها علاقة بإمراضيّة وشدّة العدّ الشّائع[14].
  - التّأثير على استقلاب الشّحوم و لاسيّما تخفيض مستويات الشّحوم الثلاثيّة والحموض الدّسمة الحرة[222].

معظم من الدراسات أجريت لتحديد فعالية الميتفورمين في علاج العدّ الشّائع لدى مريضات PCOS ، حيث تبين من خلال مراجعة منهجية ل 52 دراسة أجريت على مريضات ال PCO مع عدّ شائع أنّ إضافة الميتفورمين أدّت إلى تحسّن أفضل بدرجات العدّ بالمقارنة مع علاجات أخرى دون إضافة الميتفورمين[223]، وقد أجريت دراسات سريريّة قليلة لتحديد فعاليّة الميتفورمين في علاج المرضى مع عدّ شائع دون متلازمة PCOS، ومن بينها : دراسة Sadati وزملاؤه والتي أجريت على 40 مريض من مرضى العدّ الشّائع حيث قُسِّم المرضى إلى مجموعتين: 20 مريضًا في مجموعة الدوكسيسكلين و 20 مريضاً في مجموعة الميتفورمين ، وتبيّن من خلال هذه الدراسة وجود فعاليّة مماثلة للميتفورمين والدوكسيسكلين في علاج العد[16]، دراسة Robinson و زملاؤه التي شملت 84 مريضاً مع عدّ متوسط إلى شديد الدرجة وفي نهاية فترة الدراسة كانت معدلات نجاح العلاج أعلى لدى مجموعة

الميتفورمين مع التتراسيكلين بالمقارنة مع مجموعة التتراسيكلين لوحده[17]، دراسة Fabbrocini وزملاؤه والتي شملت 20 ذكراً تم تقسيمهم إلى مجموعتين ، المجموعة الأولى 10 مرضى تمّ علاجهم بالميتفورمين مع حمية ناقصة السعرات الحرارية والمجموعة الثّانية 10 مرضى تمّ علاجهم بالميتفورمين فقط لمدّة 6 أشهر، وتمّت ملاحظة التحسن في المجموعة الأولى بنسبة أكبر من الثانية مما يشير إلى دور النظام الغذائي والمقاومة على الأنسولين في آليّة العدّ وإمكانيّة إضافة الميتفورمين كعلاج مساعد عند المرضى الذكور مع عدّ شائع[224].

- الصّداف Psoriasis: مرض التهابيّ مزمن ، يمتلك المرضى المصابون به خطراً متزايداً للإصابة بالدّاء السكريّ[225]، مّا يقترح وجود علاقة قويّة مع وجود آليّة إمراضيّة التهابيّة مشتركة بينهما [226] [227] ، ومن الآليّات المحتملة التي تفسّر دور الميتفورمين في علاج الصّداف تأثيره المضادّ للالتهاب ، الّتقليل من تكاثر الخلايا الكيرياتينيّة من خلال سبيل AMPK ، وتعديل الاستجابة المناعيّة من خلال تثبيطه الخلايا التغصنيّة والخلايا التائيّة، بالإضافة إلى أنّ مشاركته مع الميثوتركسات قد تحسّن من آفات الصّداف بشكل أكبر [228] [229]، وقد أجريت دراسة حديثة في عام 2022 تناولت 66 مريضاً من مرضى الصداف المترافق مع المتلازمة الاستقلابية ، تم تقسيمهم إلى مجموعتين حيث تم علاج المجموعة الأولى (35 مريضاً) بالميثوتركسات مع الميتفورمين 500 ملغ يومياً ، والمجموعة الثانية (31 مريضاً) بالميثوتركسات فقط ، وكان التحسن ملحوظاً بشكل أكبر في مجموعة الميثوتركسات مع الميتفورمين[230].

- الورديّة Rosacea: يمتلك الميتفورمين تأثيراً مثبّطاً للالتهاب ، مثبطاً للتّكاثر الوعائيّ ومضاداً للشدّة التأكسديّة ، بالإضافة إلى أنّه يمكن أن يثبط إنتاج ROS المتواسط بال TNF-a و37-LL وبالتالي يمكن أن يكون فعّالاً في علاج الورديّة ، وتمّت الإشارة إلى فعاليّته في دراسة حديثة أجريت على الحيوانات ، حيث حسّن الميتفورمين بشكل ملحوظ من الآفات في القوارض ، وذلك عن طريق إعطائه للفئران بعد تمديده بمحلول ملحي فوسفاتي بجرعة 300 ملغ/كغ لمدة 7 أيام متتالية بالإضافة إلى إحداث الآفات من خلال حقن السيتوكين الالتهابيّ 37-LL خلال اليومين الأخيرين من العلاج الميتفورمين ولوحظ تحسّن الحمامى والالتهاب مع تناقص الرّشاحة الالتهابيّة نسيجيّاً[231].

- التهاب الغدد العرقيّة المقيّح Hidradenitis Suprativa: يمكن أن يترافق التهاب الغدد العرقية المقيّح مع ال PCOS ويمكن أن تلعب العوامل الهرمونيّة دوراً في الآليّة الإمراضيّة حيث لوحظ تراجع الأعراض والعلامات الخاصّة بالمرض بعد سنّ اليأس ، ونظراً لوجود انخفاض في تحمّل السكر لدى هؤلاء المرضى أيضاً ، يمكن

للميتفورمين أن يكون خياراً علاجيّاً جيّداً، وعلى الرّغم من عدم وجود آليّة واضحة تفسّر دوره في العلاج ، تم اقتراح دوره المضادّ للأندروجين مع تأثيره على الجينات المتورّطة في المرض، بالإضافة إلى أنه يحسن من قبط الغلوكوز من خلال زيادة حساسيّة المستقبلات وبالتالي التقليل من مقاومة الأنسولين[232]، وقد أجريت العديد من الدراسات حول دور الميتفورمين في علاج التهاب الغدد العرقيةالمقيّح ومن بينها دراسة مستقبليّة شملت 25 مريضاً مع التهاب غدد عرقية مقيّح معنّد على العلاجات وتمّ علاجهم بالميتفورمين الفمويّ لمدّة 24 أسبوعاً ، ولوحظ في نهاية العلاج تحسّن الآفات لدى 18 مريض[233].

يعتبر الميتفورمين آمناً وجيّد التّحمل ، وتعتبر الآثار الجانبيّة الهضميّة كالإسهال والإقياء شائعة وتشاهد لدى حوالي 30% من المرضى[234] ، وعادةً ما تظهر الحالات الشديدة منها باكراً خلال الأيام إلى الأسابيع الأولى من تناول الدواء وتكون غير معتمدة على الجرعة ، وبالمقابل توجد بعض الحالات الأخف شدّة وتكون عادةً معتمدة على الجرعة[235] ، وعند الأشخاص مع عدم تحمّل هضميّ للدواء يمكن إعطاء الشكل مديد التحرّر بدلاً من فوريّ التحرّر[236] وبشكل أقلّ قد يعاني بعض المرضى من عدم ارتياح صدريّ ، صداع والتهاب الأنف ، كما يترافق الاستخدام المطوّل مع نقص مستويات فيتامين B12 [218]، وعادةً ما يظهر نقص فيتامين B12 بعد حوالي 4-5 سنوات من العلاج بالميتفورمين ويتظاهر باعتلال أعصاب قاصي متناظر، اعتلال أعصاب حسيّ أو سوء حالة اعتلال الأعصاب السكريّ المشخّص سابقاً ، لذلك من المهم التقصّي عن مستوياته بعد 4-5 سنوات من بدء العلاج ثم كل سنتين باستثناء المسنّين الذين يتطلبون إجراء تحليل سنويّ لمتابعة مستوياته والحوامل حيث يجب إجراء متابعة متكرّرة بشكل أكثر تواتراً[235].

من الآثار الجانبيّة الخطيرة وغير الشّائعة الحماض اللبنيّ Lactic Acidodsis والذي يتطوّر نتيجة تراكم اللاكتات ضمن الجسم عند فئات معيّنة من المرضى مثل مرضى القصور الكلويّ والكبديّ ، الكحوليّين والمتقدّمين بالعمر[218] .

تشمل مضادّات الاستطباب : فرط الحساسيّة للدّواء ، الحماض اللبنيّ ، القصور الكلويّ الشديد مع تصفية كلويّة GFR أقل من 30 مل/ دقيقة/1.73 م2، ولايعدّ الحمل مضاد استطباب لاستخدامه (تصنيفB)[218].

لاينصح بإعطائه عند الأطفال بأعمار أصغر من 10 سنوات ،كما يفضل البدء بجرعات منخفضة لدى المتقدّمين بالسنّ نظراً لاحتمال وجود وظائف كلى منخفضة لديهم[218].

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة.

مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي ممن تتحقق لديهم معايير الدخول للدراسة.

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي – كلية الطّب البشريّ– جامعة دمشق.

الفترة الزمنية:

عام ميلادي كامل2024–2025.

أهداف الدراسة:

- تحديد فعالية العلاج الفموي بالميتفورمين في العد الشائع الالتهابي.
- مقارنة فعالية الميتفورمين مع الدوكسيسكلين في علاج العد الشائع الالتهابي.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبيّة الناجمة عن كلا العلاجين.
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل عدد الآفات، شدة العد حسب مشعر Investigators Global Assessment (IGA) و الآثار الجانبية.

معايير القبول:

- ✓ مرضى العد الشائع المتوسط للشديد حسب المقياس المتبع (IGA 3أو4)
- ✓ ممن أعمارهم 18 سنة فمافوق.
- ✓ موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة.

معايير الاستبعاد :

- ☒ مرضى العد المحرض بالأدوية، والعد الميكانيكي، العد المرافق لشذوذات غدية صماوية.
- ☒ الحمل والإرضاع
- ☒ مرض كبدي أو كلوي صريح، مرضى الداء السكري.
- ☒ حساسية تجاه أحد الأدوية المستخدمة في الدراسة (الدوكسيسكلين – الميتفورمين).
- ☒ تناول أدوية تتداخل مع الأدوية المستخدمة في الدراسة.
- ☒ المرضى مع قرحة هضمية.
- ☒ المرضى مع حساسية ضيائية.
- ☒ مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCO).

حجم العينة وطريقة الاعتيان :

تمّ حساب حجم العينة وفق برنامج G Power ، وتبيّن أنّه يجب ألّا يقلّ عن 40 مريضاً (20 لكلّ ذراع).بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى (76) مريضاً، وقد وزعوا بشكل عشوائيّ رقميّ(حيث وضع المرضى ذوو الأرقام الفرديّة ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوو الأرقام الزّوجيّة ضمن المجموعة الثّانية) وذلك منعاً للانحياز.

–انقطع التّواصل مع (8) مرضى (4 مرضى من المجموعة الأولى و4 مرضى من المجموعة الثانية)، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدّراسة الإحصائيّة على بيانات المرضى الّذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة، أي على بيانات 68 مريضاً (34 في المجموعة الأولى و 34 في المجموعة الثانية).

أخلاقيات البحث :

تمّ أخذ موافقة مستنيرة من المرضى بعد إعلامهم بكافة المعلومات الهامّة عن مرضهم، الطّرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، إيضاح كافّة التّساؤلات، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدّراسة في أيّ وقت، التّأكيد على سريّة المعلومات الشّخصيّة، وأنّه لا يترتّب عليهم أيّ تكاليف ما عدا تكلفة المادة الدوائية.

يوجد نموذج الموافقة المستنيرة المعتمد ببحثنا ضمن قسم الملاحق.

خطة البحث:

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 الدراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتمّ بهذه الزّيارة أيضاً تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفات الالتهابيّة، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكلّ مريض وتصوير الآفات.

تمّ توزيع المرضى عشوائيّاً إلى مجموعتين:

1-المجموعة الأولى 34 مريض: وهم المرضى ذوو الرّقم الفرديّ، وتمّ علاجهم بالميتفورمين المديد الفموي بجرعة 1000مغ/اليوم مساءآ و ذلك لمدة 8 أسابيع مع تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 2.5% وواقي شمسي قبل التعرض للشمس.

2- المجموعة الثّانية 34 مريض: وهم المرضى ذوو الرّقم الزّوجي، وتمّ علاجهم بالدوكسيسكلين الفموي بجرعة 100مغ / اليوم بعد الغذاء وذلك لمدة 8 أسابيع مع تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 2.5% وواقي شمسي قبل التعرض للشمس.

امتدّت فترة العلاج لمدة شهرين 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 3 أشهر من نهاية العلاج:
- تمت متابعة المرضى كالتالي:
- الزيارة (0): تشخيص العد سريرياً وتقييم شدته وحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية وتسجيل معلومات المريض وإجراء تصوير فوتوغرافي بالإضافة لحساب مشعر CADI ومشعر IGA.
- الزيارة (1): بعد شهر من بدء العلاج، تم فحص المريض سريرياً، تقييم شدة العد، وحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية ومشعر IGA، وتقييم الآثار الجانبية وتصوير فوتوغرافي للآفات.
- الزيارة (2): بعد شهر من المراجعة السابقة، تم أيضاً فحص المريض سريرياً، وتقييم شدة العد، وحساب عدد الزؤانات والآفات الالتهابية ومشعر CADI ومشعر IGA، وتقييم الآثار الجانبية وتصوير فوتوغرافي للآفات.
- الزيارة (3): بعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج لتقييم النكس.

تحديد شدّة العدّ :تمّ تحديد درجة شدّة العدّ عند الدّخول بالدّراسة وفي كلّ زيارة خلال فترة العلاج وبعد 3 أشهر من انتهاء العلاج باستخدام مقياس(Investigator global assessment of Acne)IGA ويبيّن الجدول معايير المقياس.

تقييم الرضا النفسي للمريض من خلال مشعر (Cardiff Acne Disability Index) CADI ويوضح الجدول معايير المقياس.

تقييم الأثار الجانبية :تم تقييم التأثيرات الجانبية من غثيان وإقياء وحساسية ضيائية وعدم ارتياح هضمي في الزيارات 1و2.

تقييم الفعاليّة العلاجيّة :تمّ الاعتماد على تغيّر شدّة العدّ وانخفاضها خلال فترة العلاج 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 في حال وصلنا لشدة عد 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية فترة العلاج.

أما بالنسبة لتقييم النكس : فقد تم تعريفه بأنه زيادة درجة العد درجة واحدة أو اكثر بعد 3 أشهر من نجاح العلاج.

مقياس IGA Investigators Global Assessment

الدرجة	الشدة	الوصف
0	صافيClear	جلد صافي طبيعي ، لا يوجد اندفاع عدّيّ.
1	تقريباً صافيِ Almost clear	عدد قليل جدّاً من الآفات العدّيّة الرّؤانيّة، مع وجود آفةالتهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر
2	خفيفMild	بعض الآفات العدّيّة الرّؤانيّة، مع عدد قليل من الآفات العدّيّةالالتهابيّة (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفّات عقيديّة.
3	متوسط Moderate	العديد من الآفات العدّيّة الرّؤانيّة وبعض الآفات العدّية الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة على الأكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفات العدّيّة الرؤانيّة والآفات العدّيّة الالتهابيّة(حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفّات العقيديّة الكيسيّة.

مقياس Cardiff Acne Disability Index CADI

هل شعرت بالغضب أو الاحراج بسبب آفات العد الموجودة لديك؟	كثيراً جداً	3
	كثيراً	2
	قليلاً	1
	أبداً	0
كيف تعتقد بأن المرض قد أثر على علاقاتك الاجتماعية وعلاقتك مع الجنس الآخر؟	بشكل شديد	3
	بشكل متوسط	2
	بشكل قليل	1
	أبدا	0
هل تتجنب ارتداء ملابس سباحة أو ملابس تكشف الأماكن المصابة بالآفات؟	دائماً	3
	أغلب الأحيان	2
	نادراً	1
	أبداً	0
هل تشعر بالاهتمام بمظهر الآفات لديك؟	مكتئب جدا	3
	عادة مهتم	2
	نادراً مهتم	1
	أبداً	0
هل يشكل المرض مشكلة لديك الآن؟	أسوأ مشكلة	3
	مشكلة كبيرة	2
	مشكلة صغيرة	1
	لا يسبب أي مشكلة	0
درجات CADI	0	لا تأثير
	5-1	تأثير خفيف
	10-6	تأثير متوسط
	15-11	تأثير شديد

الأساليب الإحصائية المتبعة:

تشمل هذه الدّراسة إحصاءات وصفيّة(شرحاً وصفيّاً) لكلّ المتغيّرات الّتي دخلت في الدّراسة(نوع العلاج، الجنس،العمر، مدّة الشّكاية، عدد الزؤانات، عدد الآفات الالتهابيّة، شدّة العدّ ، التّأثيرات الجانبيّة).

كما تحتوي أيضاً دراسة إحصائيّة استدلاليّة تتمثّل بالمقارنات والاختبارات والدّلالات الإحصائيّة وذلك باستخدام برنامج التّحليل الإحصائيّ (IBM SPSS Statistics v28) حيث استخدمنا ما يأتي:

استخدمنا اختبار كاي مربع(Chi Square) : لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الدوكسيسكلين بالنسبة لمتغيّر جنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين بالنّسبة للتّأثيرات الجانبيّة التي ظهرت خلال فترة العلاج.

استخدمنا اختبار ت للعيّنات المستقلة(Independent Samples t test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الميتفورمين ومجموعة الدوكسيسكلين بالنّسبة لمتوسّط أعمار المرضى ومتوسّط مدّة الشّكاية وكذلك في دراسة الفروق بين المجموعتين بالنّسبة للمشعرات المدروسة(عدد الزؤانات، عدد الآفات الالتهابيّة، مشعرCADI في بدء العلاج وبعد شهر وبعد شهرين) .

كما استعنّا ببرنامج(Microsoft Excel) لتوضيح النتائج بالرسوم والمخططات البيانية.

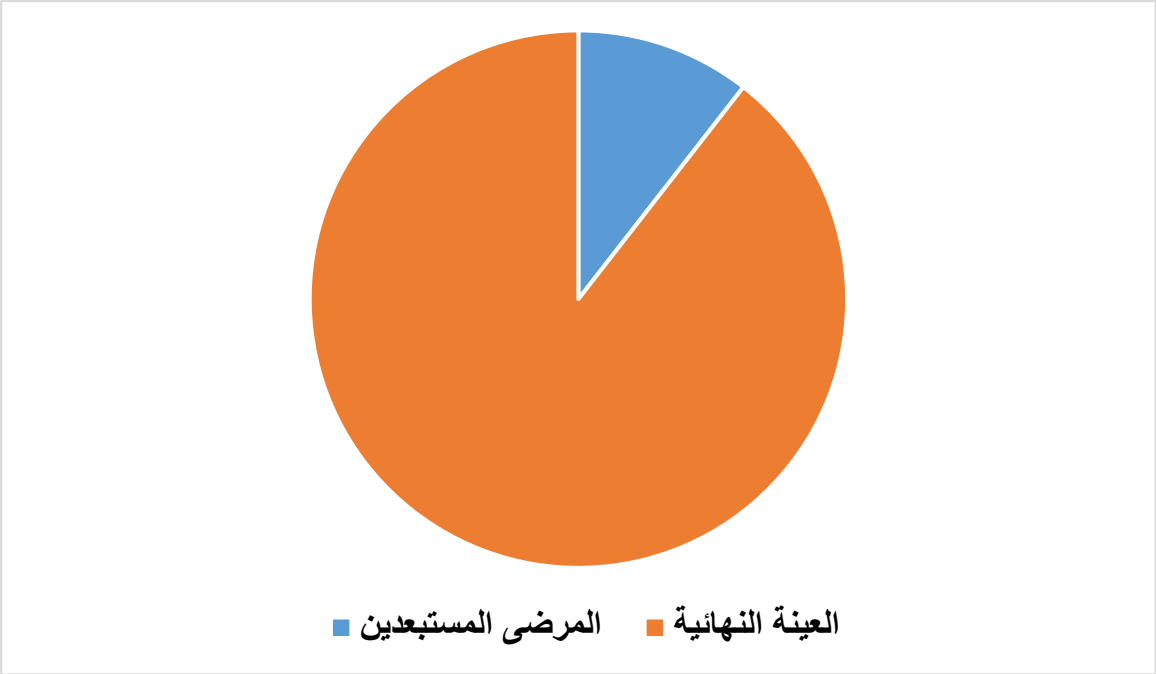
الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

1-الإحصاء الوصفي للعينة:

1-1-العينة البدئية والنهائية:

شملت العينة الأولية 76 مريضاً انقطع التواصل مع 8 مرضى (4 مرضى من مجموعة الميتفورمين و 4 مرضى من مجموعة الدوكسيسكلين) ، فأصبحت العينة النهائية 68 مريضاً.

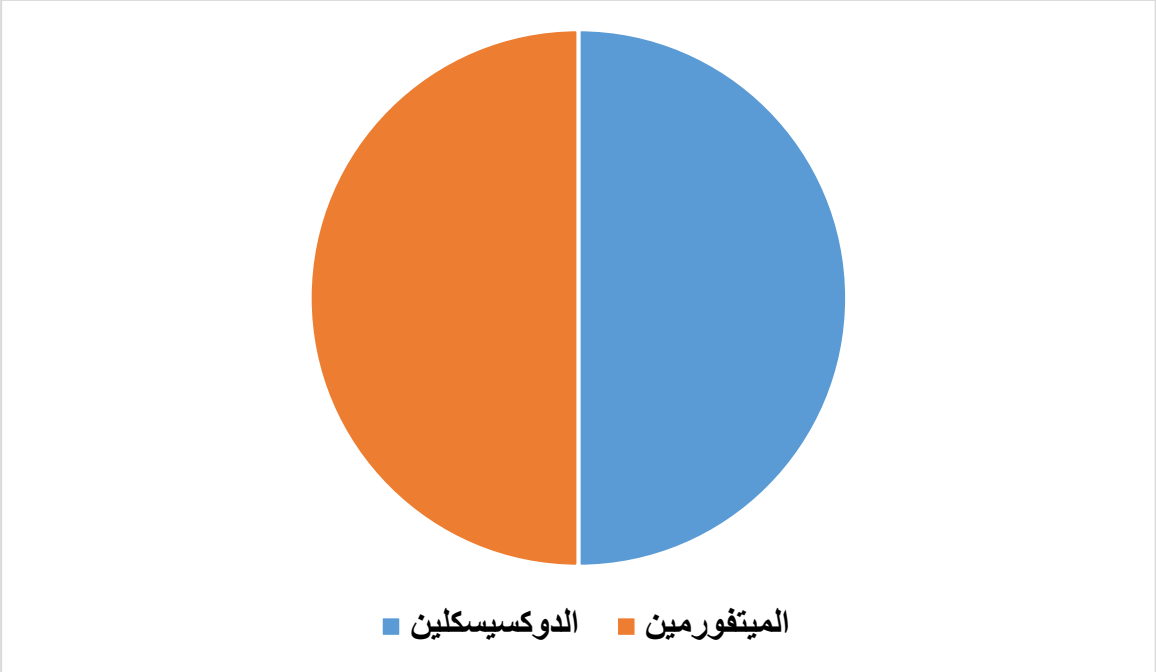


المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية

1-2- توزع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة النهائية 68 مريضاً، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميتفورمين:** شملت 34 مريضاً بنسبة 50%
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** شملت 34 مريضاً بنسبة 50%



المخطط البياني (2) توزع العينة حسب المجموعات

1-3- توزع المرضى حسب الجنس:

شملت العينة 18 ذكراً بنسبة 26.5%، و50 أنثى بنسبة 73.5%. وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

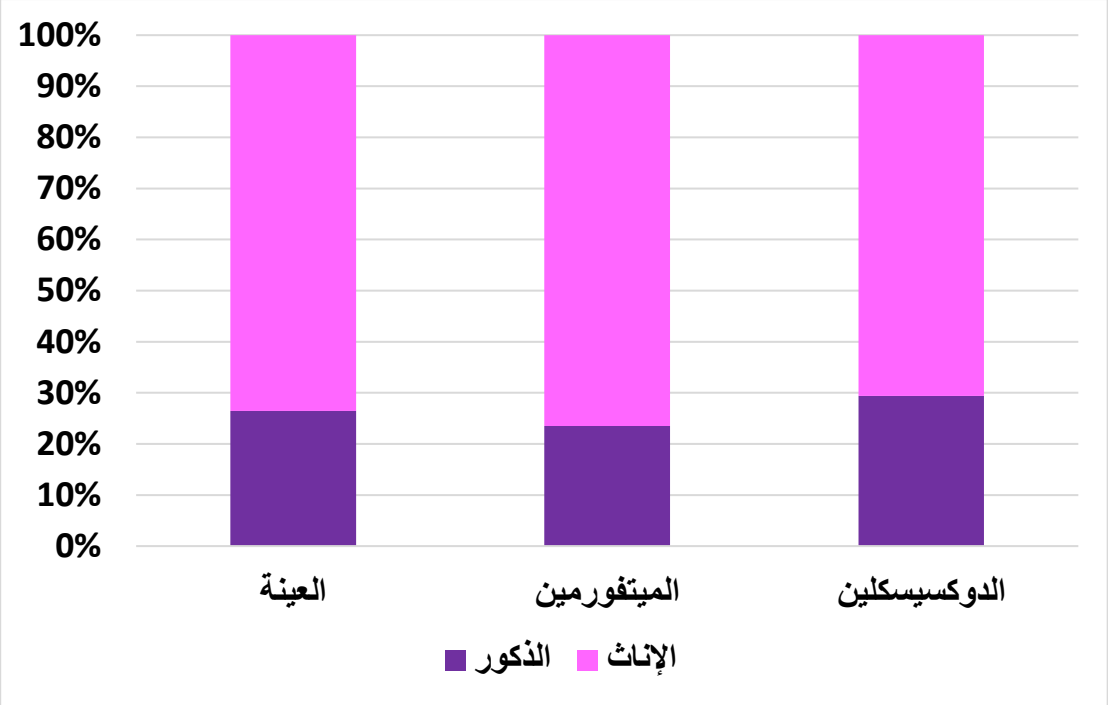
- **مجموعة الميتفورمين:** شملت 8 ذكور بنسبة 23.5%، و 26 أنثى بنسبة 76.5%.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** شملت 10 ذكور بنسبة 29.4% و24 أنثى بنسبة70.6%.

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2 = 0.921$، وقيمة $P = 0.387$، وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في توزع العينة حسب الجنس، أي يوجد تجانس بين مجموعتي العلاج بالنسبة للجنس.

يبين الجدول رقم (4) توزع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا إناثاً وكما يمكن رؤية التوزع حسب الجنس في المخطط رقم (3).

الجدول (4) توزع المرضى حسب الجنس

	العينة	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
الذكور	18 (26.5%)	8 (23.5%)	10 (29.4%)
الإناث	50 (73.5%)	26 (76.5%)	24 (70.6%)
X^2	0.921		
P Value	0.387		



المخطط البياني (3) توزع المرضى حسب الجنس

1-4- توزع المرضى حسب العمر:

كان متوسط العمر 22.65 عامًا، والانحراف المعياري 5.48، وتراوحت الأعمار بين18 و35 عامًا، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط العمر 22.2 عامًا، والانحراف المعياري 5.44، وتراوحت الأعمار بين 18 و35عامًا.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط العمر 23.1 عامًا، والانحراف المعياري 5.52، وتراوحت الأعمار بين 19 و33 عامًا.

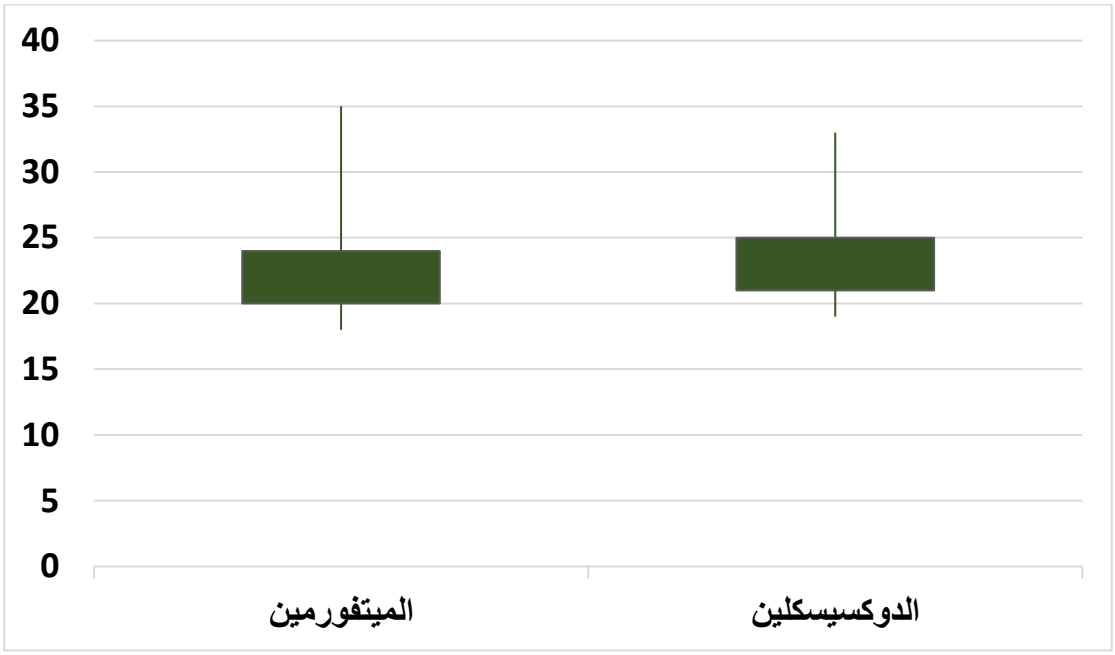
عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزع الأعمار معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student-T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين.

وعند إجراء اختبار Independent Student-T Test كانت قيمة T = 1.372 وقيمة P = 0.382، وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث العمر، أي يوجد تجانس بين مجموعتي العلاج بالنسبة للعمر.

يبين الجدول رقم (5) توزع المرضى حسب العمر، كما يمكن رؤية التوزع حسب العمر في المخطط رقم (4)

الجدول (5) توزع المرضى حسب العمر

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
العدد	34	34
المتوسط	22.2	23.1
الانحراف المعياري	5.44	5.52
المدى	18 - 35	19 - 33
Student-T Test	1.372	
P Value	0.382	



المخطط البياني (4) توزع المرضى حسب العمر

1-5- توزع العينة حسب متوسط مدة الشكاية:

بلغ متوسط مدة الشكاية 15.85 شهرًا، والانحراف المعياري 7.27، وتراوحت مدة الشكاية بين 1و 36 شهراً ، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

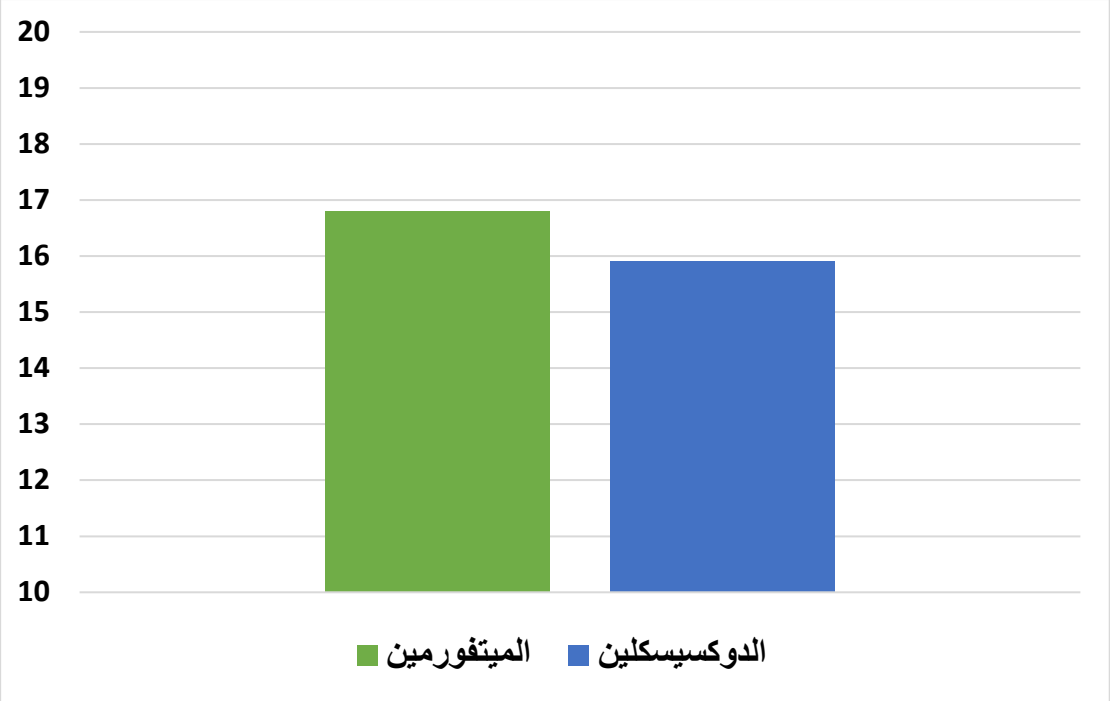
- **مجموعة الميتفورمين:** بلغ متوسط المدة 16.8±9.03 شهرًا، وتراوحت المدة بين 1 و36 شهرًا.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** بلغ متوسط المدة 15.9±5.11 شهرًا، وتراوحت المدة بين 8 و24 شهرًا.

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة المتوسط بين المجموعتين.

عند إجراء اختبار Independent Student-T Test كانت قيمة T = 1.121 وقيمة P = 0.428، وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث متوسط مدة الشكاية أي يوجد تجانس بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمتوسط مدة الشكاية.

الجدول (6) توزع المرضى حسب مدة الشكاية

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
العدد	34	34
المتوسط	16.8	15.9
الانحراف المعياري	9.03	5.11
المدى	36-1	24-8
Student-T Test	1.121	
P Value	0.428	



المخطط البياني (5) توزع المرضى حسب مدة الشكاية

1-6- توزع العينة حسب عدد الزؤانات قبل العلاج:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

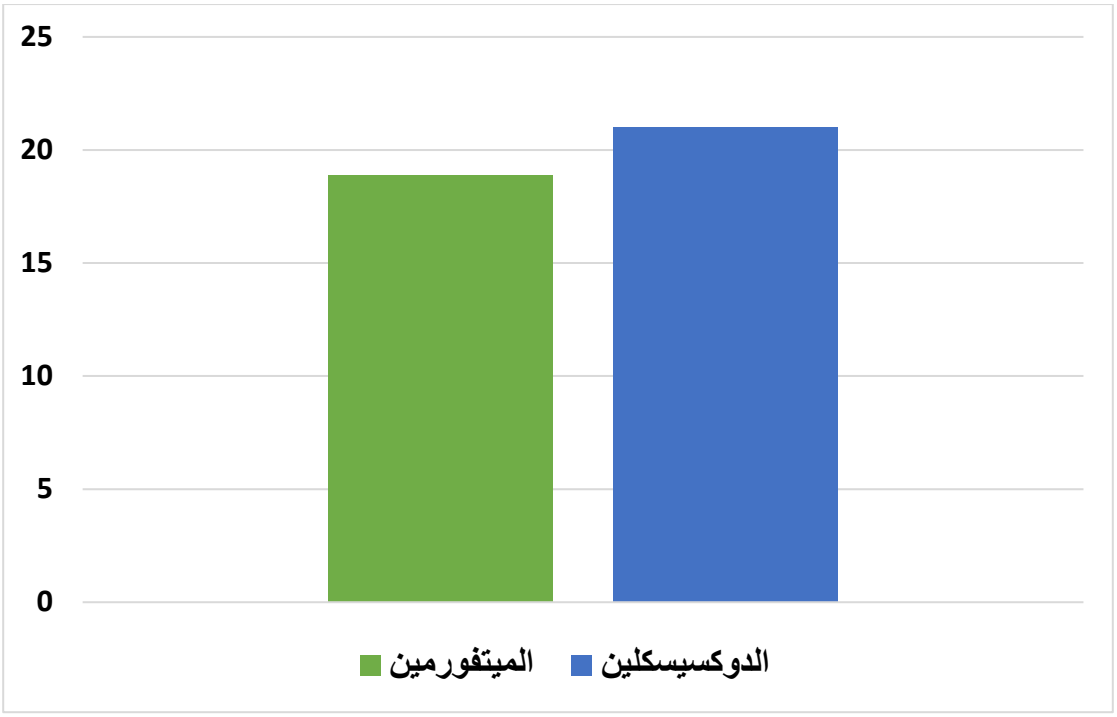
- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الزؤانات 18.9 آفة، والانحراف المعياري 9.66، وتراوحت القيم بين 6-40 آفة .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الزؤانات 21 آفة، والانحراف المعياري 12.43، وتراوحت القيم بين4-42 آفة.

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة المتوسط بين المجموعتين.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.941 وكانت قيمة P Value = 0.371 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الزؤانات قبل العلاج بين المجموعتين.

الجدول (7) توزع المرضى حسب عدد الزؤانات قبل العلاج

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
العدد	34	34
المتوسط	18.9	21
الانحراف المعياري	9.66	12.43
المدى	6-40	4-42
Student-T Test	0.941	
P Value	0.371	



المخطط البياني (6) توزع المرضى حسب عدد الزؤانات قبل العلاج

1-7- توزع العينة حسب عدد الآفات الالتهابية قبل العلاج:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

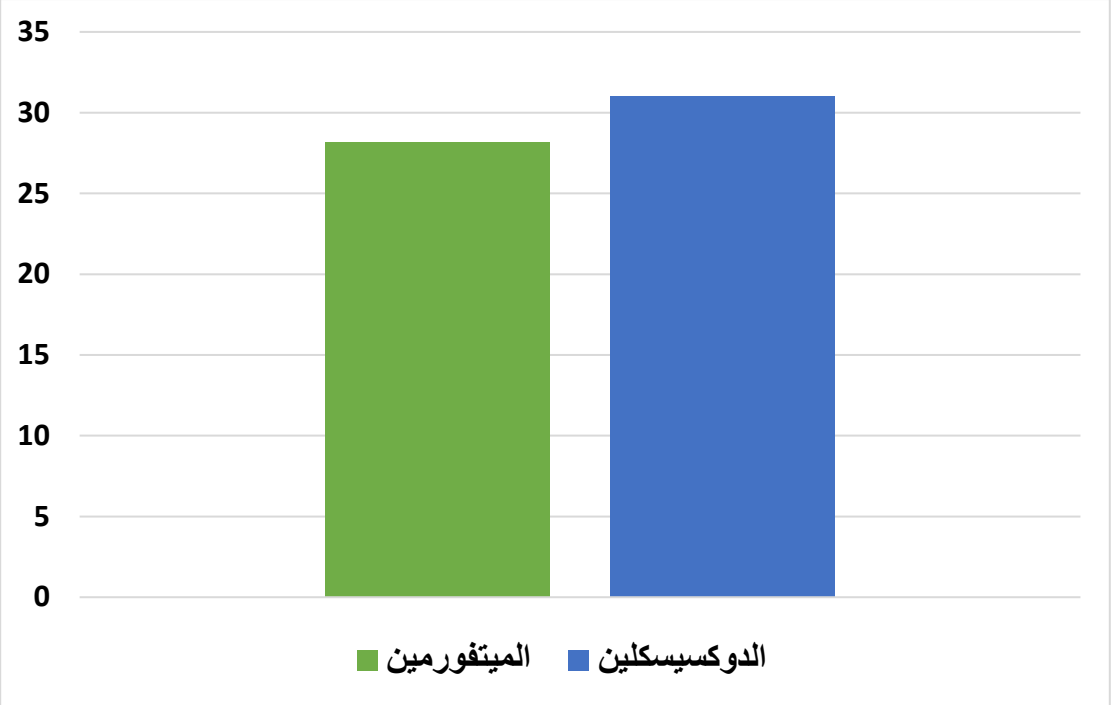
- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 28.2 آفة، والانحراف المعياري 13.81، وتراوحت القيم بين 13-50 آفة.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 31 آفة، والانحراف المعياري 10.18، وتراوحت القيم بين 12-44 آفة.

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة المتوسط بين المجموعتين.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=1.117 وكانت قيمة P Value = 0.218 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الآفات الالتهابية قبل العلاج بين المجموعتين.

الجدول (8) توزع المرضى حسب عدد الآفات الالتهابية قبل العلاج

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
العدد	34	34
المتوسط	28.2	31
الانحراف المعياري	13.81	10.18
المدى	13-50	12-44
Student-T Test	1.117	
P Value	0.218	



المخطط البياني (7) توزع المرضى حسب عدد الآفات الالتهابية قبل العلاج

1-8- توزع العينة حسب مشعر شدة العد IGA قبل العلاج:

تراوحت شدة العد عند المرضى في بداية العلاج بين 3 درجات و4 درجات ، فكان 30 مريض درجاتهم 3 بنسبة (44.1%) و 38 مريض درجاتهم 4 بنسبة(55.9%)

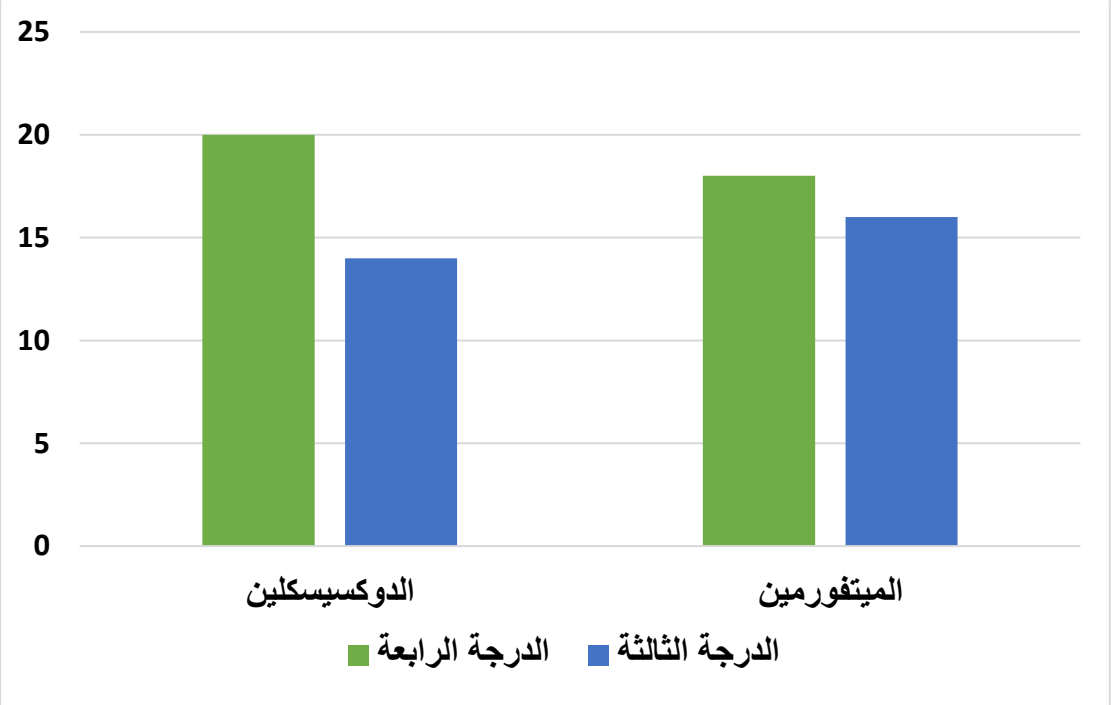
كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميتفورمين:** 16 مريضاً درجاتهم 3 بنسبة (47.1%) و 18 مريضاً كانت درجاتهم 4 بنسبة (52.9%) .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** 14 مريضاً درجاتهم 3 بنسبة (41.2%) و 20 مريضاً درجاتهم 4 بنسبة(58.8%).

عند إجراء اختبار Chi-Square كانت قيمة X^2=0.516 وكانت قيمة P Value = 0.427 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مشعر IGA قبل العلاج بين المجموعتين.

الجدول (9) توزع المرضى حسب مشعر IGA قبل العلاج

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
العدد	34	34
الدرجة 3	18 (52.9%)	14 (41.2%)
الدرجة 4	16 (47.1%)	20 (58.8%)
X^2	0.516	
P Value	0.427	



المخطط البياني (8) توزع المرضى حسب مشعر IGA قبل العلاج

1-9- توزع العينة حسب مشعر الرضا النفسي CADI قبل العلاج:

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

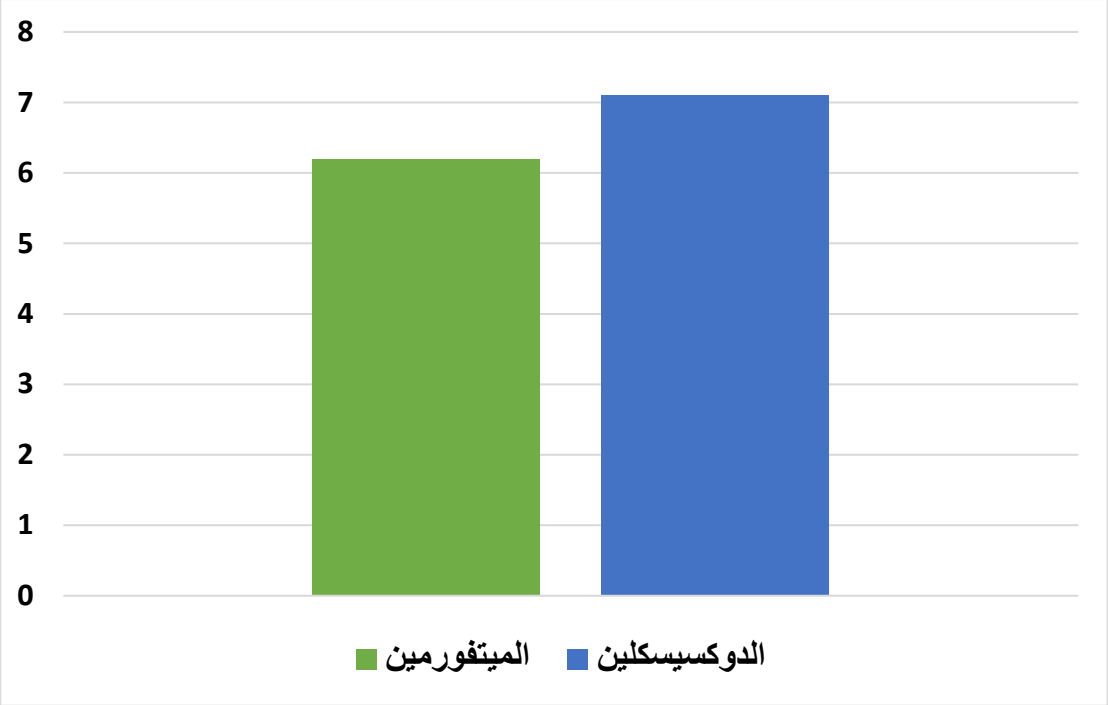
- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط المشعر 6.2، والانحراف المعياري 3.7، وتراوحت القيم بين 4-9 .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:**كان متوسط المشعر 7.1، والانحراف المعياري 2.1، وتراوحت القيم بين 3-9.

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان التوزع معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student T test لمقارنة المتوسط بين المجموعتين.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.816 وكانت قيمة P Value = 0.337 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مشعر CADI قبل العلاج بين المجموعتين.

الجدول (10) توزع المرضى حسب مشعر CADI قبل العلاج

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
العدد	34	34
المتوسط	6.2	7.1
الانحراف المعياري	3.7	2.1
المدى	4-9	3-9
Student-T Test	0.816	
P Value	0.337	



المخطط البياني (9) توزع المرضى حسب مشعر CADI قبل العلاج

2-المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الفعالية العلاجية للدواء المستخدم:

2-1- مقارنة متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

الزيارة (0):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الزؤانات 18.9 آفة، والانحراف المعياري 9.66، وتراوحت القيم بين 6-40 آفة .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الزؤوانات 21 آفة، والانحراف المعياري 12.43، وتراوحت القيم بين 4-42 آفة.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.941 وكانت قيمة P Value = 0.371 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الزؤانات في الزيارة (0) بين المجموعتين.

الزيارة (1) (بعد شهر):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الزؤانات 4.1 آفة، والانحراف المعياري 2.9، وتراوحت القيم بين 2-11 آفة.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الزؤانات 3.2 آفة، والانحراف المعياري 2.8، وتراوحت القيم بين 2-12 آفة.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.872 وكانت قيمة P Value = 0.412 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الزؤانات في الزيارة (1) بين المجموعتين.

الزيارة (2)(بعد شهرين):

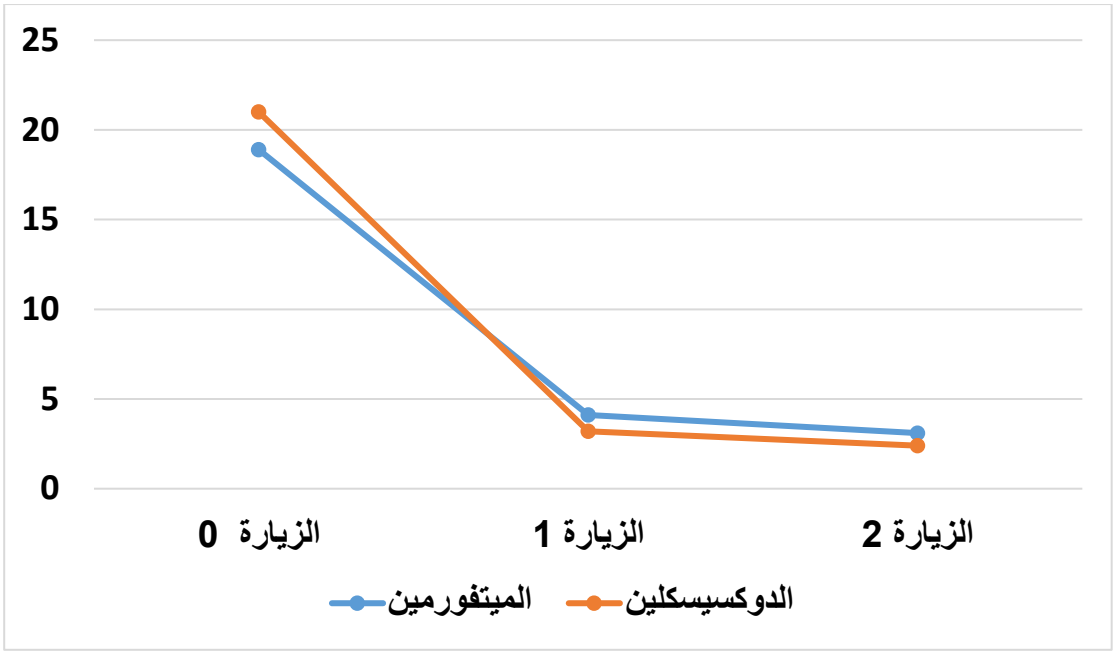
- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الزؤانات 3.1 آفة، والانحراف المعياري 1.7، وتراوحت القيم بين 0-7 آفات .

- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الزؤانات 2.4 آفة، والانحراف المعياري 1.9، وتراوحت القيم بين 0–8 آفات.

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=0.924 وكانت قيمة P Value = 0.385 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الزؤانات في الزيارة (2) بين المجموعتين.

الجدول (11) مقارنة تغير عدد الزؤانات خلال العلاج

		عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	Independent T-test	
						T	P Value
الزيارة 0	الميتفورمين	34	18.9	9.66	6–40	0.941	0.371
	الدوكسيسكلين	34	21	12.43	4–42		
	العدد الإجمالي	68	19.95	11.47	4–42		
الزيارة 1	الميتفورمين	34	4.1	2.9	2–11	0.872	0.412
	الدوكسيسكلين	34	3.2	2.8	2–12		
	العدد الإجمالي	68	3.65	2.83	2–12		
الزيارة 2	الميتفورمين	34	3.1	1.7	0–7	0.924	0.385
	الدوكسيسكلين	34	2.4	1.9	0–8		
	العدد الإجمالي	68	2.75	1.82	0–8		



المخطط البياني (10) مقارنة تغير عدد الزؤانات خلال العلاج

2-2- مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

الزيارة (0):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 28.2 آفة، والانحراف المعياري 13.81، وتراوحت القيم بين 13-50 آفة .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 31 آفة، والانحراف المعياري 10.18، وتراوحت القيم بين 12-44 آفة.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=1.117 وكانت قيمة P Value = 0.218 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الآفات الالتهابية في الزيارة (0) بين المجموعتين.

الزيارة (1) (بعد شهر):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 7.4 آفة، والانحراف المعياري 4.9، وتراوحت القيم بين 3-28 آفة .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 8.5 آفة، والانحراف المعياري 4.8، وتراوحت القيم بين4-31 آفة.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.517 وكانت قيمة P Value = 0.483 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الآفات الالتهابية في الزيارة (1) بين المجموعتين.

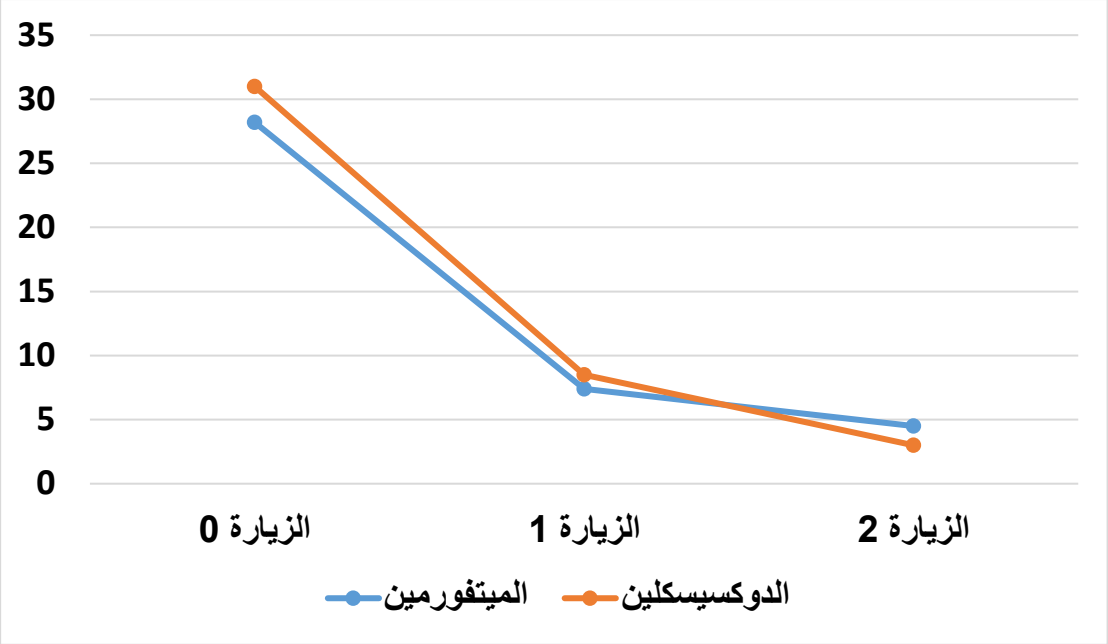
الزيارة (2)(بعد شهرين):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 4.5 آفة، والانحراف المعياري 2.5، وتراوحت القيم بين0-26 آفة .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 3 آفات، والانحراف المعياري 2.8، وتراوحت القيم بين 0-28 آفة.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.761 وكانت قيمة P Value = 0.283 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في عدد الآفات الالتهابية في الزيارة (2) بين المجموعتين.

الجدول (12) مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية خلال العلاج

		عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	Independent T-test	
						T	P Value
الزيارة 0	الميتفورمين	34	28.2	13.81	13-50	1.117	0.218
	الدوكسيسكلين	34	31	10.18	12-44		
	العدد الإجمالي	68	29.6	12.74	12-50		
الزيارة 1	الميتفورمين	34	7.4	4.9	3-28	0.517	0.483
	الدوكسيسكلين	34	8.5	4.8	4-31		
	العدد الإجمالي	68	7.95	4.83	3-31		
الزيارة 2	الميتفورمين	34	4.5	2.5	0-26	0.761	0.283
	الدوكسيسكلين	34	3	2.8	0-28		
	العدد الإجمالي	68	3.75	2.71	0-28		

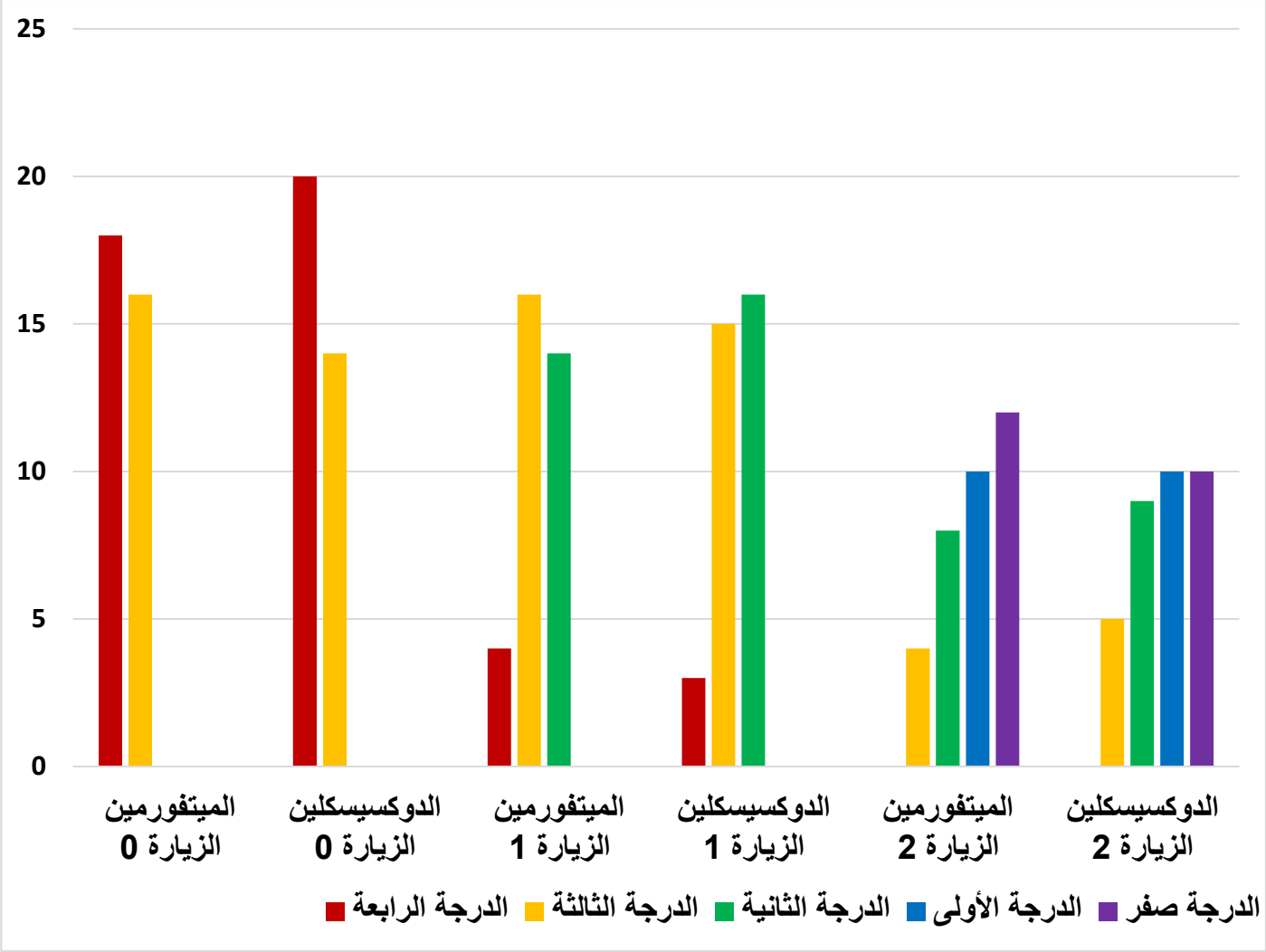


المخطط البياني (11) مقارنة تغير عدد الآفات الالتهابية خلال العلاج

2-3- مقارنة درجة شدة العد IGA بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

الجدول (13) مقارنة تغير مشعر IGA خلال العلاج

		الدرجة 4	الدرجة 3	الدرجة 2	الدرجة 1	الدرجة 0	Chi-Square	
							X^2	P Value
الزيارة 0	الميتفورمين	18	16	0	0	0	0.516	0.427
	الدوكسيسكلين	20	14	0	0	0		
	العدد الإجمالي	38	30	0	0	0		
الزيارة 1	الميتفورمين	4	16	14	0	0	0.741	0.315
	الدوكسيسكلين	3	15	16	0	0		
	العدد الإجمالي	7	31	30	0	0		
الزيارة 2	الميتفورمين	0	4	8	10	12	1.219	0.107
	الدوكسيسكلين	0	5	9	10	10		
	العدد الإجمالي	0	9	17	20	22		



المخطط البياني (12) مقارنة تغير IGA خلال العلاج

<u>الزيارة (0):</u>

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة $X^2=0.516$ وكانت قيمة P Value = 0.427 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مشعر IGA قبل العلاج بين المجموعتين.

<u>الزيارة (1)(بعد شهر):</u>

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة $X^2=0.741$ وكانت قيمة P Value = 0.315 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مشعر IGA في الزيارة الأولى بين المجموعتين.

الزيارة (2) (بعد شهرين):

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة X^2=1.219 وكانت قيمة P Value = 0.107 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مشعر IGA في الزيارة الثانية بين المجموعتين. وبالتالي يعتبر كل من الميتفورمين والدوكسيسكلين فعّالاً في خفض درجة شدة العد حسب مشعر IGA.

2-4- مقارنة متوسط مشعر الرضا النفسي CADI بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

الزيارة (0):

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط المشعر 6.2، والانحراف المعياري 3.7، وتراوحت القيم بين 4-9
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط المشعر 7.1، والانحراف المعياري 2.1، وتراوحت القيم بين 3-9

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.816 وكانت قيمة P Value = 0.337 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في مشعر الرضا النفسي قبل العلاج بين المجموعتين.

الزيارة(1)(بعد شهر):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط المشعر 4.5، والانحراف المعياري 1.6، وتراوحت القيم بين 2-6
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط المشعر 4.3، والانحراف المعياري 1.8، وتراوحت القيم بين 2-7

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=1.131 وكانت قيمة P Value = 0.217 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط مشعر الرضا النفسي في الزيارة الأولى بين المجموعتين.

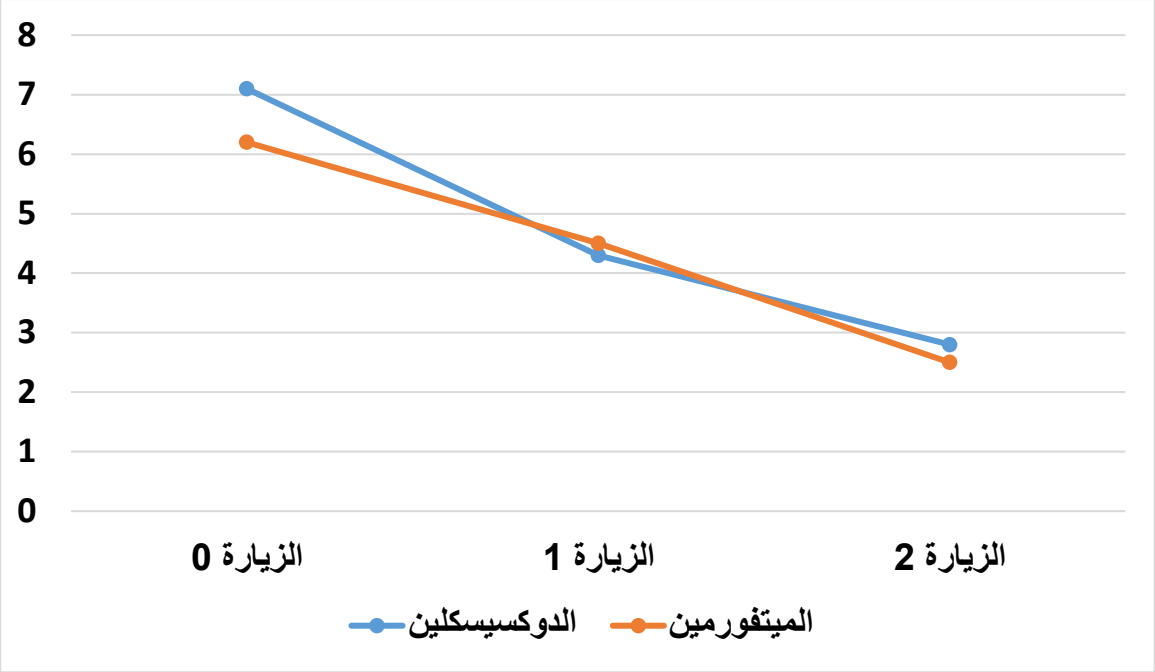
الزيارة (2)(بعد شهرين):

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط المشعر 2.5، والانحراف المعياري 1.1، وتراوحت القيم بين 1-3 .
- **مجموعة الدوكسيسكلين:**كان متوسط المشعر 2.8، والانحراف المعياري 1.4، وتراوحت القيم بين 1-4.

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة T=0.617 وكانت قيمة P Value = 0.132 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في متوسط مشعر الرضا النفسي في الزيارة الثانية بين المجموعتين.

الجدول (14) مقارنة تغير مشعر CADI خلال العلاج

		عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	Independent T-test	
						T	P Value
الزيارة 0	الميتفورمين	34	6.2	3.7	4-9	0.816	0.337
	الدوكسيسكلين	34	7.1	2.1	3-9		
	العدد الإجمالي	68	6.65	2.7	3-9		
الزيارة 1	الميتفورمين	34	4.5	1.6	2-6	1.131	0.217
	الدوكسيسكلين	34	4.3	1.8	2-7		
	العدد الإجمالي	68	4.4	1.73	2-7		
الزيارة 2	الميتفورمين	34	2.5	1.1	1-3	0.617	0.132
	الدوكسيسكلين	34	2.8	1.4	1-4		
	العدد الإجمالي	68	2.65	1.32	1-4		



المخطط البياني (13) مقارنة تغير مشعر CADI خلال العلاج

3-تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدواءين المستخدمين:

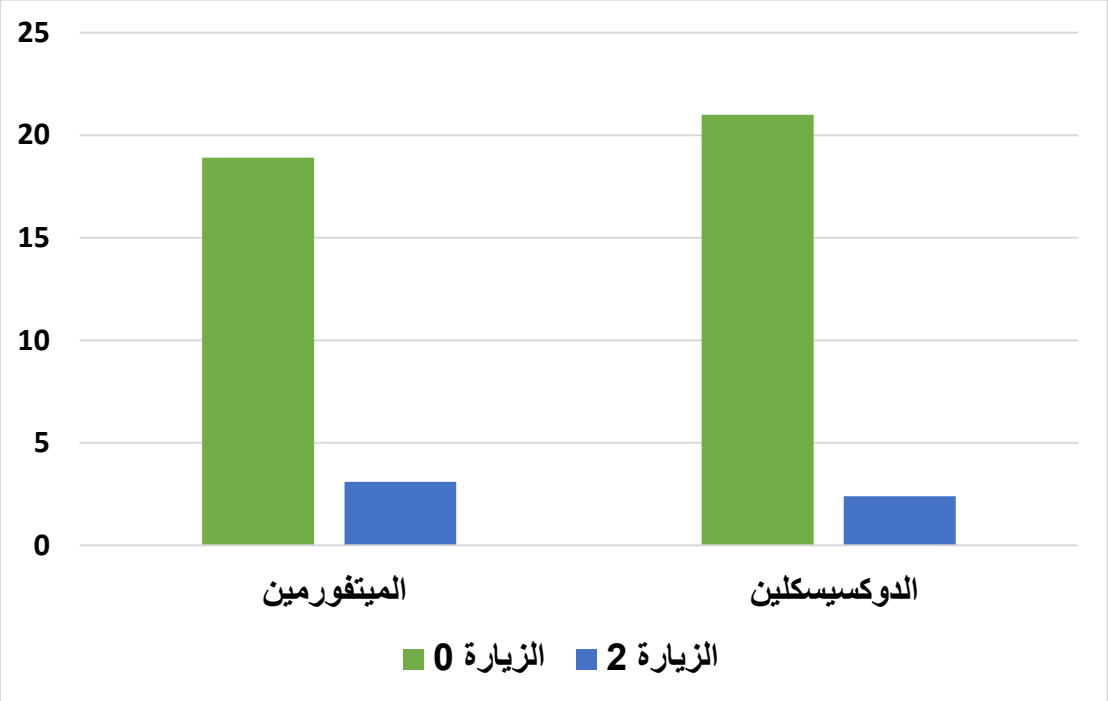
لتقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين في الدراسة تمت مقارنة متوسطات الزؤانات والآفات الالتهابية و تغير شدة العد لكل مجموعة دراسة بين بداية العلاج ونهايته لمعرفة فعالية الدواء المستخدم:

3-1- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدواءين المستخدمين من حيث عدد الزؤانات:

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الزؤانات في الزيارة (0) 18.9 آفة، والانحراف المعياري 9.66، وتراوحت القيم بين 6-40 آفة، وفي الزيارة (2) كان متوسط عدد الزؤانات 3.1 آفة، والانحراف المعياري 1.7، وتراوحت القيم بين 0-7 آفات. عند إجراء اختبار Paired Samples T-test كانت قيمة T = 4.418 وقيمة P Value = 0.0001 وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية(α = 0.05).
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الزؤانات في الزيارة (0) 21 آفة، والانحراف المعياري 12.43، وتراوحت القيم بين 4-42 آفة، وفي الزيارة (2) كان متوسط عدد الزؤانات 2.4 آفة، والانحراف المعياري 1.9، وتراوحت القيم بين 0-8 آفات. عند إجراء اختبار Paired Samples T-test كانت قيمة T = 4.131 وقيمة P Value = 0.0002 وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية(α = 0.05).

الجدول (15) متوسط عدد الزؤانات في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج

		عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	Paired Samples T-test	
						T	P Value
الميتفورمين	الزيارة(0)	34	18.9	9.66	6-40	4.418	0.0001
	الزيارة (2)	34	3.1	1.7	0-7		
الدوكسيسكلين	الزيارة(0)	34	21	12.43	2-42	4.131	0.0002
	الزيارة (2)	34	2.4	1.9	0-8		



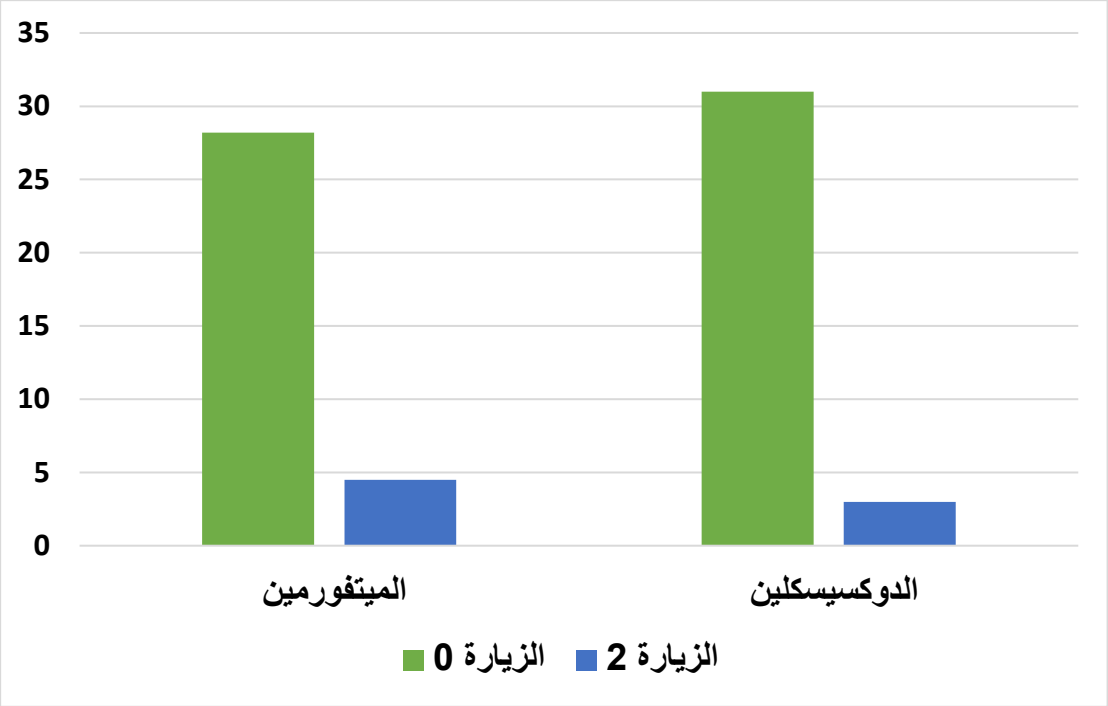
المخطط البياني (14) متوسط عدد الزؤانات في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج.

3-2- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدواءين المستخدمين من حيث عدد الآفات الالتهابية:

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية في الزيارة (0) 28.2 آفة، والانحراف المعياري 13.81، وتراوحت القيم بين 13-50 آفة ، وفي الزيارة (2) كان متوسط عدد الحطاطات 4.5 آفة، والانحراف المعياري 2.5، وتراوحت القيم بين 0-26 آفة. عند إجراء اختبار Paired Samples T-test كانت قيمة T = 3.841 وقيمة P Value = 0.0004 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة عدد الآفات الالتهابية قبل وبعد العلاج في مجموعة الميتفورمين مما يدل على فعالية الميتفورمين في علاج الآفات الالتهابية للعد الشائع.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط عدد الآفات الالتهابية في الزيارة (0) 31 آفة، والانحراف المعياري 10.81، وتراوحت القيم بين 12-44 آفة، وفي الزيارة (2) كان متوسط عدد الآفات الالتهابية 3 آفات، والانحراف المعياري 2.8، وتراوحت القيم بين 0-28 آفة. عند إجراء اختبار Paired Samples T-test كانت قيمة T = 3.217 وقيمة P Value = 0.0006 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة عدد الآفات الالتهابية قبل وبعد العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين مما يدل على فعالية الدوكسيسكلين في علاج الآفات الالتهابية للعد الشائع.

الجدول (16) متوسط عدد الآفات الالتهابية في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج.

		عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	Paired Samples T-test	
						T	P Value
الميتفورمين	الزيارة(0)	34	28.2	13.81	13-50	3.841	0.0004
	الزيارة (2)	34	4.5	2.5	0-26		
الدوكسيسكلين	الزيارة(0)	34	31	10.18	12-44	3.217	0.0006
	الزيارة (2)	34	3	2.8	0-28		



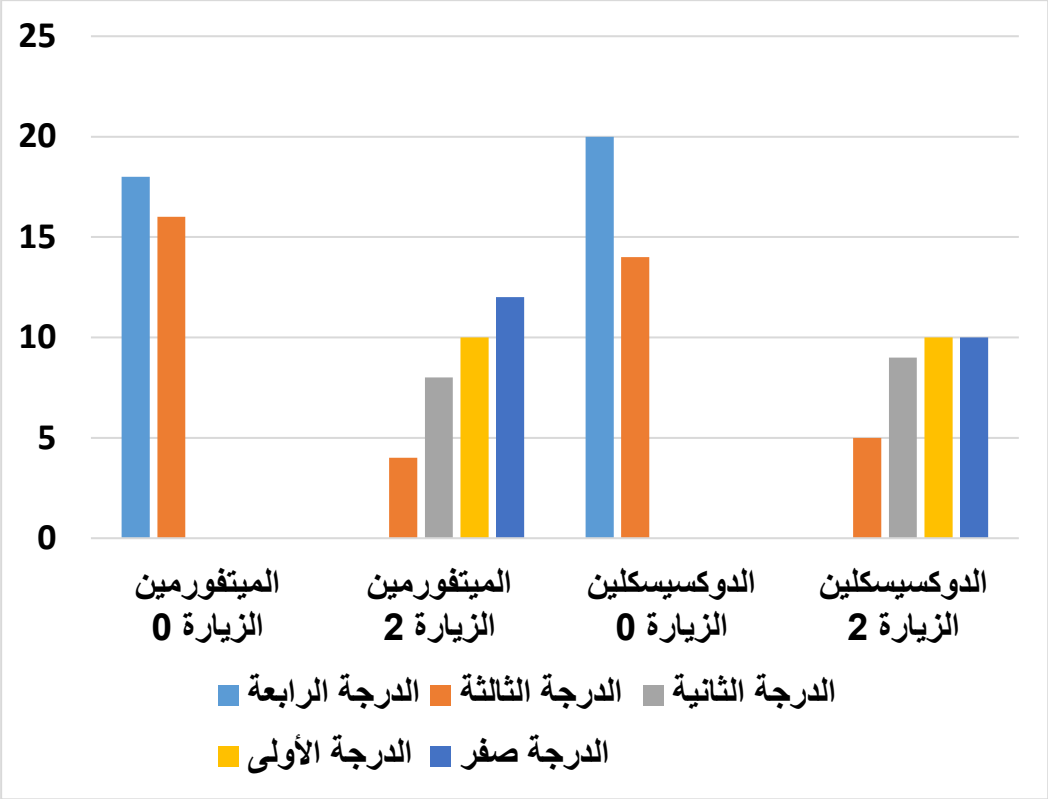
المخطط البياني (15) متوسط عدد الآفات الالتهابية في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج.

3-3- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدواءين المستخدمين من حيث مشعر شدة العد IGA:

- **مجموعة الميتفورمين:** شملت الدرجة الرابعة 18 مريضاً والدرجة الثالثة 16 مريضاً في الزيارة (0)، وفي الزيارة (2) شملت الدرجة الثالثة 4 مرضى والدرجة الثانية 8 مرضى والدرجة الأولى 10 مرضى والدرجة صفر 12 مريضاً. عند إجراء اختبار Chi-Square كانت قيمة X^2 = 12.625 وقيمة P Value = 0.003 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة مشعر IGA قبل وبعد العلاج في مجموعة الميتفورمين مما يدل على فعالية الميتفورمين في إنقاص شدة العد حسب مشعر IGA.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** شملت الدرجة الرابعة 20 مريضاً والدرجة الثالثة 14 مريضاً في الزيارة (0) ، وفي الزيارة(2) شملت الدرجة الثالثة 5 مرضى والدرجة الثانية 9 مرضى والدرجة الأولى 10 مرضى والدرجة صفر 10 مريضاً عند إجراء اختبار Chi-Square كانت قيمة X^2 = 12.412 وقيمة P Value = 0.005 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة مشعر IGA قبل وبعد العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين مما يدل على فعالية الدوكسيسكلين في إنقاص شدة العد حسب مشعر IGA.

الجدول (17) متوسط مشعر IGA في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج

		الدرجة 4	الدرجة 3	الدرجة 2	الدرجة 1	الدرجة 0	Chi-Square	
							X^2	P Value
الميتفورمين	الزيارة 0	18	16	0	0	0	12.625	0.003
	الزيارة 2	0	4	8	10	12		
الدوكسيسكلين	الزيارة 0	20	14	0	0	0	12.412	0.005
	الزيارة 2	0	5	9	10	10		



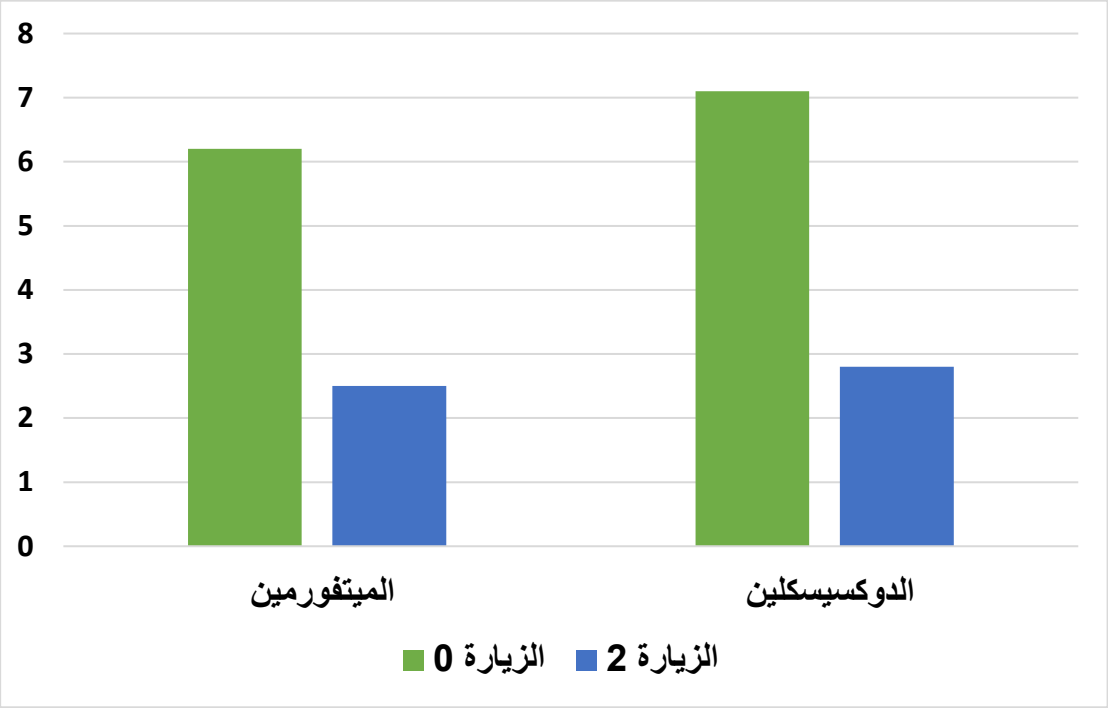
المخطط البياني (16) متوسط مشعر IGA في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج

3-4- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدواءين المستخدمين من حيث مشعر الرضا النفسي CADI:

- **مجموعة الميتفورمين:** كان متوسط مشعر الرضا النفسي في الزيارة (0) يساوي 6.2، والانحراف المعياري 3.7، وتراوحت القيم بين4 – 9 وفي الزيارة (2) كان متوسط المشعر 2.5 والانحراف المعياري 1.1، وتراوحت القيم بين 1-3. عند إجراء اختبار Paired Samples T-test كانت قيمة T = 3.249 وقيمة P Value = 0.0007 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة مشعر الرضا النفسي قبل وبعد العلاج في مجموعة الميتفورمين مما يدل على فعالية الميتفورمين في تحقيق الرضا النفسي للمريض عن العلاج.
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان متوسط مشعر الرضا النفسي في الزيارة (0) يساوي7.1، والانحراف المعياري 2.1، وتراوحت القيم بين 3-9، وفي الزيارة (2) كان متوسط المشعر2.8، والانحراف المعياري 1.4، وتراوحت القيم بين 1-4. عند إجراء اختبار Paired Samples T-test كانت قيمة T = 3.115 وقيمة P Value = 0.0008 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً عند مقارنة مشعر الرضا النفسي قبل وبعد العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين مما يدل على فعالية الدوكسيسكلين في تحقيق الرضا النفسي للمريض عن العلاج

الجدول (18) متوسط مشعر CADI في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج

		عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	Paired Samples T-test	
						T	P Value
الميتفورمين	الزيارة 0	34	6.2	3.7	4-9	3.249	0.0007
	الزيارة 2	34	2.5	1.1	1-3		
الدوكسيسكلين	الزيارة 0	34	7.1	2.1	3-9	3.115	0.0008
	الزيارة 2	34	2.8	1.4	1-4		



المخطط البياني (17) متوسط مشعر CADI في بداية ونهاية العلاج في مجموعتي العلاج

4- نجاح العلاج:

تم اعتبار العلاج ناجحاً عند درجة مشعر IGA التي تساوي 0 أو 1 ، وتبين من خلال الدراسة أن العلاج كان ناجحاً لدى 42 مريض بنسبة 61.8% بينما فشل العلاج لدى 26 مريض بنسبة 38.2%

كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

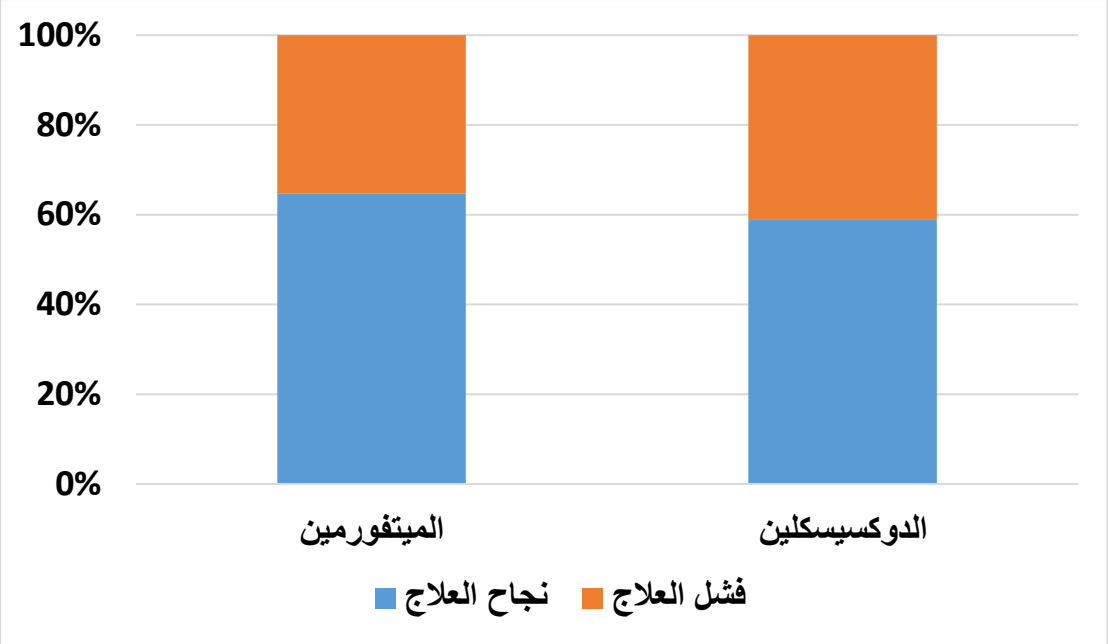
- **مجموعة الميتفورمين:** كان العلاج ناجحاً عند 22 مريضاً بنسبة 64.7%
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** كان العلاج ناجحاً عند 20 مريضاً بنسبة 58.8%

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة X2=0.927 وقيمة P value = 0.103 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث نجاح العلاج .

الجدول (19) توزع العينة حسب نجاح العلاج

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
نجاح العلاج	22 (64.7%)	20 (58.8%)
فشل العلاج	12 (35.3%)	14 (41.2%)
X^2	0.927	
P Value	0.103	

وبالنتيجة نجد أن كلا العلاجين (الميتفورمين والدوكسيسكلين) كانتا متقاربين من حيث تحقيق نجاح العلاج ولايوجد فارق بينهما.



المخطط البياني (18) توزع العينة حسب نجاح العلاج

5- النكس:

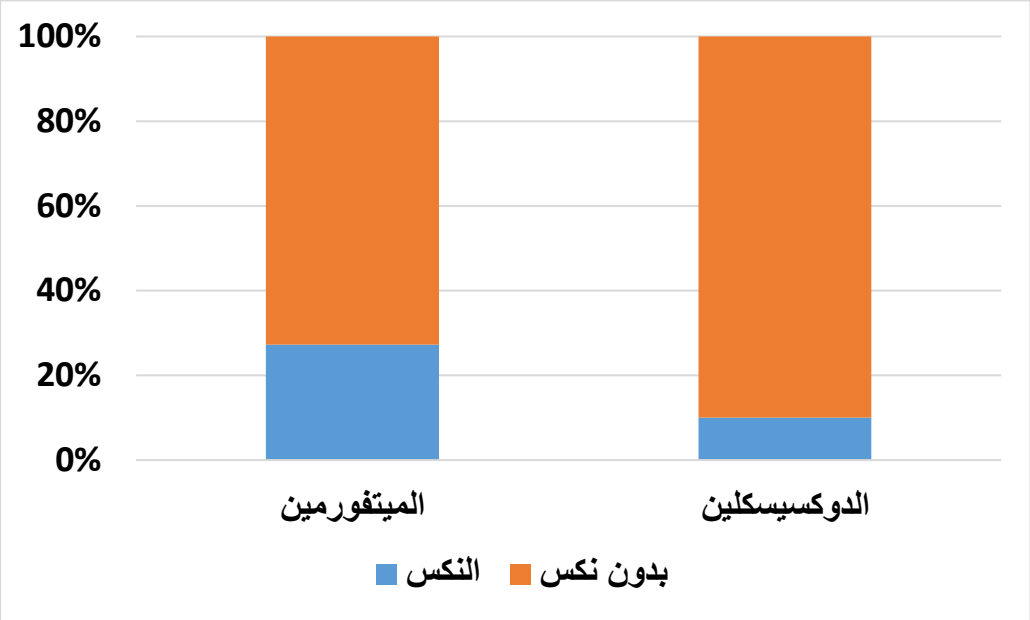
كان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الميتفورمين:** حدث النكس عند 6 مرضى من أصل 22 مريض شفاء بنسبة 27.3%
- **مجموعة الدوكسيسكلين:** حدث النكس عند مريضين من أصل 20 مريض شفاء بنسبة 10%

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة X2=0.817 وقيمة P value = 0.0912 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث النكس

الجدول (20) توزع العينة حسب النكس

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
النكس	6 (27.3%)	2 (10%)
بدون نكس	16 (72.7%)	18 (90%)
X^2	0.817	
P Value	0.0912	



المخطط البياني (19) توزع العينة حسب النكس

6- التأثيرات الجانبية:

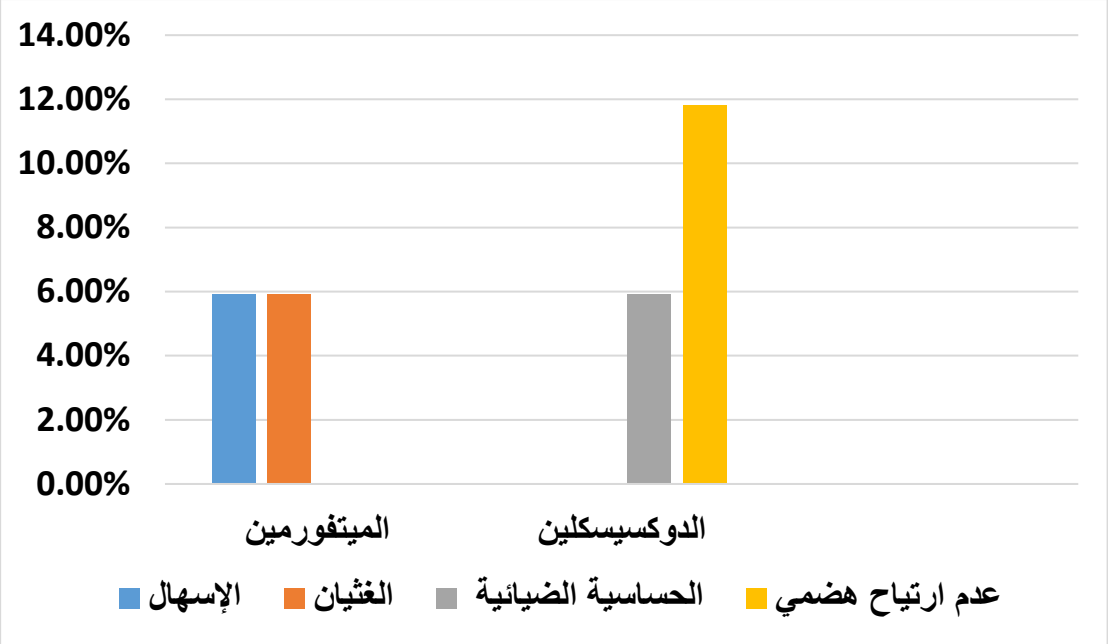
كان توزع التأثيرات الجانبية في المجموعات كالتالي:

- **الميتفورمين:** ظهرت التأثيرات الجانبية لدى 4 مرضى (11.8%)، وكانت التأثيرات الجانبية هي الغثيان لدى مريضين (5.9%)، والإسهال لدى مريضين (5.9%).
- **الدوكسيسكلين:** ظهرت التأثيرات الجانبية لدى6 مرضى (17.6%)، وكان التأثير الجانبي الأكثر شيوعًا هو عدم الارتياح الهضمي لدى 4 مرضى (11.8%)، ثم الحساسية الضيائية لدى مريضين (5.9%)

عند إجراء اختبار Chi-square كانت قيمة X2 = 1.719 وقيمة P = 0.427، وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في معدل التأثيرات الجانبية بين المجموعتين.

الجدول (21) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية

	الميتفورمين	الدوكسيسكلين
عدم ارتياح هضمي	0	4 (11.8%)
الحساسية الضيائية	0	2 (5.9%)
الغثيان	2 (5.9%)	0
الإسهال	2 (5.9%)	0
المجموع	4 (11.8%)	6 (17.6%)
X^2	1.719	
P Value	0. 427	



المخطط البياني (20) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية

7- العوامل المؤثرة بنجاح العلاج:

7-1- العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الميتفورمين:

يوضـح الجدول (22) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الميتفورمين، ولم نلاحظ وجود عوامل هامة مؤثرة بمعدل نجاح العلاج في مجموعة الميتفورمين

الجدول (22) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الميتفورمين

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Relative Risk (RR)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر	1.23	[0.907 , 2.168]	1.29	0.229	0.183
الجنس	1.18	[0.469 , 2.275]	1.25	0.315	0.172
مدة الإصابة	1.13	[0.594 , 1.727]	1.12	0.541	0.193
مشعر شدة العد قبل العلاج	1.21	[1.622 , 2.571]	1.28	0.328	0.162

7-2- العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين:

يوضــح الجدول (23) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الدوكســيســكلين، ولم نلاحظ وجود عوامل هامة مؤثرة بمعدل نجاح العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين

الجدول (23) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Relative Risk (RR)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر	1.13	[0.907 , 2.168]	0.925	0.216	0.211
الجنس	1.18	[0.469 , 2.275]	1.24	0.359	0.141
مدة الإصابة	1.21	[0.594 , 1.727]	1.37	0.478	0.121
مشعر شدة العد قبل العلاج	1.17	[1.622 , 2.571]	1.29	0.249	0.118

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

يعتبر العدّ الشّائع من أكثر الأمراض الجلديّة شيوعاً، ولا تزال الأبحاث مستمرة للتوصّل إلى علاجات جديدة تتميّز بفعاليّة أعلى وتأثيرات جانبيّة قليلة، وتهدف هذه الدراسة إلى تقييم الفعاليّة العلاجيّة للعد الشائع عند البالغين ومقارنتها مع الدوكسيسكلين.

شملت مجموعة الدراسة 68 مريضاً ممن أكملوا المرحلة العلاجية تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي منعا للانحياز :

- المجموعة الأولى 34 مريضا تم علاجهم بالميتفورمين المديد بجرعة 1000ملغ/ اليوم مساءاً مع هلام بيروكساید البنزويل2.5% لمدة 8 أسابيع.
- المجموعة الثانية 34 مريضا وهي مجموعة المعالجين بالدوكسيسكلين بجرعة 100 ملغ/ اليوم بعد الغذاء مع هلام بيروكساید البنزويل 2.5% لمدة 8 أسابيع.

تبين لنا من خلال دراسة الخصائص الديموغرافية تجانس صفات العينة بين مجموعتي الدراسة من حيث (العمر والجنس ومدة الشكاية) مما يدل على تجانس العينة وصلاحيتها للدراسة.

تم تقييم المرضى شهرياً خلال فترة العلاج وتم أيضاً تقييم نجاح العلاج في الشهر الثاني من بدء العلاج وتقييم النكس بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج.

تبين من خلال دراستنا عدم وجود فروق بين مجموعتي الدراسة من حيث (متوسط عدد الزؤانات وعدد الافات الالتهابية ودرجة شدة العد) وذلك في بداية العلاج.

تم إجراء مقارنة لمتوسط عدد الزؤانات والآفات الالتهابية ومشعر CADI لكلا المجموعتين في بداية ونهاية العلاج باستخدام اختبار Paired samples T-Test كما تمت مقارنة تغير مشعر IGA باستخدام اختبار Chi-square وكانت قيمة Pvalue<0.05 وبالتالي يوجد فرق هامٍ إحصائياً بين بداية ونهاية العلاج لكلا مجموعتي الدراسة مما يدل على أن كلاً من الميتفورمين والدوكسيسكلين فعال في علاج العد الشائع الالتهابي وفي تحقيق الرضا النفسي للمريض عن العلاج.

تم التركيز في دراستنا على فعالية الميتفورمين في علاج العد الشائع ، وعند مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد العلاج في مجموعة الميتفورمين كان الفرق هاماً إحصائياً، وهو ما يتوافق مع دراسة[15] **<Rashad et al>** والتي شملت 30 مريضة مع عدّ شائع ، وبأعمار تتراوح بين 12 و 25 عاماً، تمّ علاجهنّ بالميتفورمين الفمويّ 500

ملغ مرتين يومياً بالإضافة إلى تطبيق هلام الأدبالين 0.1% مرة يوميّاً لمدّة 3 أشهر ، وفي نهاية فترة العلاج كان التحسن ملحوظاً في عدد الآفات وشدة العد. كما أنه يتوافق أيضاً مع دراسة **<Robinson et al>**[17] حيث تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين : المجموعة الأولى 37 مريضاً تم علاجهم بالتتراسيكلين الفموي بجرعة 250 ملغ ، والمجموعة الثانية تم علاجهم بالتتراسيكلين الفموي 250 ملغ مع الميتفورمين 850 ملغ مع تطبيق هلام بيروكسايد البنزويل 2.5% في كل من المجموعتين لمدة 3 أشهر ، وتبين وجود فرق هام إحصائياً عند مقارنة عدد الآفات قبل العلاج وبعد العلاج في مجموعة التتراسيكلين مع الميتفورمين مما يدل على فعالية الميتفورمين كعلاج إضافيّ في التقليل من عدد آفات وشدة العد.

أظهرت دراستنا عدم وجود فارق هام إحصائياً بين كل من مجموعتي الدوكسيسكلين والميتفورمين من حيث مشعر IGA، وهو ما يتوافق مع دراسة**<Sadati et al>** [16] والتي شملت 40 مريضاً تم تقسيمهم إلى مجموعتين 20 مريضًا في مجموعة الميتفورمين تم إعطاؤهم الميتفورمين الفموي500ملغ مرتين يوميًا لمدة شهرين و20 مريضًا في مجموعة الدوكسيسكلين تم إعطاؤهم الدوكسيسيكلين الفموي100 ملغ يوميًا لمدة شهرين حيث لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مشعر IGA بعد العلاج بين المجموعتين بينما وجدت دراسة**< Robinson et al >** [17]عند مقارنة مشعر IGA بعد العلاج بين المجموعتين وجود فرق هام لصالح مجموعة التتراسيكلين مع الميتفورمين ، وهذا يدل أيضاّ على أن إضافة الميتفورمين للأدوية الموصوفة في علاج العد الشائع تعزز من فعاليتها من خلال تخفيض شدة العد بشكل أكبر.

أظهرت دراستنا أيضاً فعالية كل من الميتفورمين والدوكسيسكلين في تحقيق الرضا النفسي للمرضى ، وذلك من خلال انخفاض قيم مشعر CADI في بداية ونهاية العلاج دون وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين.

في دراستنا تمت دراسة معدل النكس للمرضى االذين حصل لديهم شفاء بعد 3 أشهر من نهاية العلاج, فكانت نسبة النكس في مجموعة (الميتفورمين) 27.3%، بينما حدث النكس في مجموعة (الدوكسيسكلين) بنسبة 10% دون وجود فارق إحصائي هام في معدل النكس بين المجموعتين ولم يذكر كل من **Sadati**[16] و **Robinson et al**[17] نسبة النكس في دراستهما.

بالنسبة للتأثيراتت الجانبية في دراستنا تم تسجيل حالتي إسهال وحالتي غثيان في مجموعة الميتفورمين ، أما بالنسبة لمجموعة الدوكسيسكلين فقد تم تسجيل أربع حالات عدم ارتياح هضمي وحالتي غثيان ، دون وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين، كما كانت جميع هذه التأثيرات خفيفة ومحتملة من قبل المرضى، أما في دراسة **Sadati**[16] فقد تم تسجيل ثلاث حالات عدم ارتياح هضمي خفيف إلى متوسط في مجموعة الميتفورمين وحالة حساسية ضيائية واحدة فقط في مجموعة الدوكسيسكلين.

أظهرت دراستنا فعالية الميتفورمين في علاج العد الشائع الالتهابي دون وجود فارق إحصائي بينه وبين الدوكسيسكلين في الفعالية ودون وجود فارق إحصائي في التأثيرات الجانبية وبالتالي يمكن أن يكون خياراً بديلاً ولاسيما عند وجود مضاد استطباب للدوكسيسكلين وعلى الرغم من ذلك هناك حاجة إلى المزيد من الدراسات وعلى عدد أكبر من المرضى لتأكيد هذه النتيجة.

يوجد بعض المحددات لهذه الدراسة من بينها: حجم العينة الصغير ، قصر فترة العلاج وعدم متابعة النكس لفترة أطول.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن المقارنة مع دراسة**<Rashad et al>** [15] في مستشفى جامعة الزقازيق في مصر عام 2024 ، والتي شملت 30 مريضة مع عدّ شائع ، تتراوح أعمارهم بين 12 و 25 عاماً، تمّ علاجهنّ بالميتفورمين الفمويّ 500 ملغ مرتين يومياً بالإضافة إلى تطبيق هلام الأدبالين 0.1% مرة يوميّاً لمدّة 3 أشهر ، .، قُيِّم المرضى باستخدام(GAGS)،(TLC) ،(DLQI) وعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وفي نهاية فترة الدراسة انخفضت درجات(GAGS)،(TLC) ،(DLQI) وعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية عن القيم قبل العلاج مما يشير إلى فعالية الميتفورمين في العلاج.

كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Sadati et al>**[16] في مستشفى جامعة شيراز بإيران عام 2023، والتي شملت 40 مريضًا يعانون من العد الشائع متوسط الشدة، تتراوح أعمارهم بين 15و 40 عامًا. قُسِّم المرضى إلى مجموعتين: 20مريضًا في مجموعة الميتفورمين تم إعطاؤهم الميتفورمين الفموي500ملغ مرتين يوميًا لمدة شهرين و20 مريضًا في مجموعة الدوكسيسكلين تم إعطاؤهم الدوكسيسيكلين الفموي100 ملغ يوميًا لمدة شهرين بالإضافة إلى تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 5% في كلّ من المجموعتين،. قُيِّم المرضى باستخدام (GAGS)، (IGA)، (CADI)،(TLC) وعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية. بنهاية الدراسة انخفضت درجات (GAGS) و(IGA)و(CADI) و(TLC) وعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية بشكل هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج في كل من المجموعتين، وبدون وجود فرق هام إحصائياً عند المقارنة. تشير هذه التجربة إلى فعالية متساوية للدوكسيسيكلين والميتفورمين في تقليل شدة العد الشائع.

كما يوجد أيضًا دراسة **<Robinson et al>**[17] في مستشفى كوالالمبور في ماليزيا عام 2019 والتي شملت 76مريضًا يعانون من العد الشائع المتوسط الذي تتراوح أعمارهم بين 18 و40 عامًا. قُسِّم المرضى إلى مجموعتين: 37 مريضاً في المجموعة الأولى تم إعطاؤهم التتراسيكلين الفموي 250 ملغ مرتين يوميًا لمدة 3أشهر، و39 مريضاً في المجموعة الثانية تم إعطاؤهم التتراسيكلين الفموي 250 ملغ مرتين يوميًا والميتفورمين الفموي 850 ملغ مرتين يوميًا لمدة 3أشهر بالإضافة إلى تطبيق هلام بيروكساید البنزويل 2.5% في كلّ من المجموعتين. تم تقييم المرضى باستخدام مقياس IGA و مقياس CADI وكانت معدلات نجاح العلاج أعلى في

مجموعة الميتفورمين (66.7% مقابل 43.2% مع فرق هام إحصائياً). كان متوسط نسبة الانخفاض في إجمالي عدد الآفات مقارنةً بالقيمة الأساسية في الأسبوع الثاني عشر أكبر في مجموعة الميتفورمين (71.4% مقابل65.3% مع فرق هام إحصائياً). أظهرت درجات CADI انخفاضًا أكبر في مجموعة الميتفورمين (4.82مقابل4.22 بدون فرق هام إحصائياً). لوحظت أعراض الجهاز الهضمي لدى 31.7% من الأشخاص الذين تناولوا الميتفورمين.

كان متوسط العمر في دراستنا 22.65 سنة وفي دراسة [15]**<Rashad et al>** كان متوسط العمر 18.67 سنة بينما في دراسة [17]**<Robinson et al>** كان متوسط العمر 22.9 سنة.

كانت نسبة الذكور في دراستنا 26.5% وفي دراسة [17]**<Robinson et al>** كانت 29.8%.

كان العلاج ناجحاً في مجموعة الميتفورمين عند 22 مريض من أصل 34 مريض بنسبة64.7.% وفي مجموعة الدوكسيسكلين عند 20 مريض بنسبة 58.8% ولم تكن هنالك فروق إحصائية هامّة بين المجموعتين من حيث فعالية العلاج وهذا ما يتوافق مع دراسة[15]**Rashad et al>** والتي تبين من خلالها فعالية الميتفورمين كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى في علاج العد و [16]**<Sadati et al>** حيث تبين في نهاية فترة العلاج نجاح كل من الميتفورمين والدوكسيسكلين في تقليل شدة العد الالتهابي دون وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين، كما أنه أيضاً يتوافق مع دراسة [17]**<Robinson et al>** حيث كانت معدلات نجاح العلاج 66.7% في مجموعة التتراسيكلين مقابل 43.2% في مجموعة التتراسيكلين مع الميتفورمين مع وجود فرق هام إحصائياً لصالح مجموعة التتراسيكلين مع الميتفورمين .

الجدول (24) المقارنة مع الدراسات العالمية

	دراستنا	<Rashad et al>[15]	<Sadati et al>[16]	<Robinson et al>[17]
المكان	سوريا	مصر	إيران	ماليزيا
الزمان	2025	2024	2023	2019
العينة	68 مريض	30 مريضة	40 مريض	76 مريض
مدة العلاج	8 أسابيع	12 أسبوع	8 أسابيع	12 أسبوع
المجموعات	34 مريضاً تم علاجهم بالميتفورمين **المديد بجرعة 1000 ملغ** ، و34 مريضاً تم علاجهم بالدوكسيسكلين بجرعة 100 ملغ	25 مريضاً تم علاجهم بالميتفورمين بجرعة 500 ملغ مرتين يومياً مع هلام الأدابالين 0.1%	20 مريضًا تم علاجهم بالميتفورمين بجرعة 500 ملغ مرتين،و20 مريضاً تم علاجهم بالدوكسيسكلين بجرعة 100ملغ	37 مريضًا تم علاجهم بالتتراسيكلين بجرعة 250 ملغ، و39 مريضًا تم علاجهم بالتتراسيكلين بجرعة 250 ملغ مع الميتفورمين بجرعة850 ملغ
المشعر المستخدم:	(CADI)، (IGA) بالإضافة إلى عدّ الآفات الالتهابية وغير الالتهابية	(DLQI)،(GAGS)، (TLC) بالإضافة إلى عدّ الآفات الالتهابية وغير الالتهابية	(IGA) ، (GAGS)، (CADI) (TLC) بالإضافة إلى عدّ الآفات الالتهابية وغير الالتهابية	مشعر(IGA)،(CADI)،(TLC) بالإضافة إلى عدّ الآفات الالتهابية وغير الالتهابية
نسبة نجاح العلاج	64.7٪ في مجموعة الميتفورمين و 58.8% في مجموعة الدوكسيسكلين بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين	كان العلاج ناجحاً وذلك من خلال انخفاض قيم كل من (GAGS) في نهاية العلاج (93.3% أصبح لديهم عد خفيف و 6.7% عد متوسط) مع انخفاض عدد الآفات	كان العلاج ناجحاً وذلك من خلال انخفاض قيم كل من (GAGS) ، (IGA)، (CADI) وعدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين	43.2٪ في مجموعة التتراسيكلين و 66.7% في مجموعة التتراسيكلين مع الميتفورمين مع وجود **فرق هام إحصائياً** لصالح الميتفورمين مع التتراسيكلين
نسبة النكس	27.3% في مجموعة الميتفورمين و10% في مجموعة الدوكسيسكلين دون فارق هام إحصائياً	لم تتم دراسته	لم تتم دراسته	لم تتم دراسته
نسبة التأثيرات الجانبية	الهضمية 11.8% في مجموعة الميتفورمين بدون فرق هام إحصائياً بينه و الدوكسيسكلين	عدم ارتياح هضمي 36.7% نقص الوزن6.7% والدوار 3.3%	-	نسبة التأثيرات الجانبية الهضمية في مجموعة الميتفورمين 31.7٪

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث نجاح العلاج، والتأثيرات الجانبية، والنكس.
- وجد أن الميتفورمين بديل آمن وفعال في علاج العد الشائع الالتهابي ويمكن استخدامه عند وجود مضاد استطباب لاستخدام الدوكسيسكلين.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز.
- إجراء الدراسة على فئات عمرية أوسع من المرضى.
- متابعة المرضى لفترة أطول
- إجراء دراسات أوسع تتضمن مستويات الأنسولين والهرمونات الأخرى مثل IGF1 وربطها مع نتائج العلاج.

المراجع:

1. Zaenglein AL. Acne vulgaris. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1343-1352.
2. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754.
3. Chernyshov PV, Zouboulis CC, Tomas-Aragones L, et al. Quality of life measurement in acne. Position Paper of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Forces on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes and Acne, Rosacea and Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(2):194-208.
4. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(S5):8-12.
5. Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, et al. Topical dermocosmetics and acne vulgaris. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14436.
6. Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011.
7. Cervantes J, Eber AE, Perper M, et al. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. *Dermatol Ther*. 2018;31(1):e12576.
8. 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 JDD*. 2015;14(6):581-586.
9. Laturkar K, Bompilwar E, Polshettiwar S, et al. Overview on doxycycline-and its adverse reactions. *Int J Adv Pharm Biotech*. 2021;7(2):8-11.
10. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris. *JAMA*. 2021;326(20):2055-2067.
11. Cong TX, Hao D, Wen X, et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*. 2019;311(5):337-349.

12. Kadylak D, Polak K, Wojciechowska K, et al. Metformin in skin diseases. *Dermatology Rev*. 2021;108(1):27-37.
13. Szefler L, Szybiak-Skora W, Sadowska-Przytocka A, et al. Metformin Therapy for Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. *Pharmaceuticals*. 2024;17(6):728.
14. Deng Y, Jiang S, Huang Y, et al. Metformin Contributes to the Therapeutic Effects of Acne Vulgaris by Modifying the Gut Microbiome. Almuqarrab F, ed. *Dermatol Ther*. 2023;2023(1).
15. Rashad EEM, Ibrahim AM, Fawzy MM. The Combination of Oral Metformin and Topical Adapalene Gel in The Treatment of Female Patients with Acne Vulgaris. *Zagazig Univ Med J*. 2025;31(4):1439-1448.
16. Sadati MS, Yazdanpanah N, Shahriarirad R, et al. Efficacy of metformin vs. doxycycline in treating acne vulgaris: An assessor-blinded, add-on, randomized, controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(10):2816-2823.
17. Robinson S, Kwan Z, Tang MM. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A randomized open-labeled study. *Dermatol Ther*. Published online May 16, 2019:e12953.
18. Harper JC. Acne vulgaris: What's new in our 40th year. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):526-527.
19. Shah N, Shukla R, Chaudhari P, et al. Prevalence of acne vulgaris and its clinico-epidemiological pattern in adult patients: Results of a prospective, observational study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3672-3678.
20. Samuels D V., Rosenthal R, Lin R, et al. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):532-541.
21. Özyay Eroğlu F, Aktepe E, Erturan İ. The evaluation of psychiatric comorbidity, self-injurious behavior, suicide probability, and other associated psychiatric factors (lonileness, self-esteem, life satisfaction) in adolescents with acne: A clinical pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(3):916-921.
22. Alexis A, Tan J, Rocha M, et al. Is Acne the Same Around the World? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024;17(9):16-22.

23. Wolkenstein P, Machovcová A, Szepietowski JC, et al. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(2):298–306.
24. Gollnick HP, Zouboulis CC. Not All Acne Is Acne Vulgaris. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(17):301–312.
25. Guguluş DL, Vâţă D, Popescu IA, et al. The Epidemiology of Acne in the Current Era: Trends and Clinical Implications. *Cosmetics*. 2025;12(3):106.
26. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474–485.
27. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(S1):3–12.
28. Mahto A. Acne vulgaris. *Medicine (Baltimore)*. 2017;45(6):386–389.
29. Szepietowska M, Stefaniak AA, Krajewski PK, et al. Females May Have Less Severe Acne, but They Suffer More: A Prospective Cross-Sectional Study on Psychosocial Consequences in 104 Consecutive Polish Acne Patients. *J Clin Med*. 2023;13(1):4.
30. Layton AM, Eady EA. Acne. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al,editors.Rook's Textb.Dermatology.10th ed, John Wiley & Sons; 2024 : p 88.1–88.74.
31. Yang J, Yang H, Xu A, et al. A review of advancement on influencing factors of acne: an emphasis on environment characteristics. *Front public Heal*. 2020;8:450.
32. Goh C, Cheng C, Agak G, al. et. Acne Vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, al. et, eds. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th editio. McGraw-Hill Education; 2019:1391–1418.
33. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Reports*. 2023;36:101578.

34. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol*. 2009;18(10):821-832.
35. Shaw JC. Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(8):571-578.
36. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem*. 2011;44(13):1035-1040.
37. Akaza N, Takasaki K, Nishiyama E, et al. The Microbiome in Comedonal Contents of Inflammatory Acne Vulgaris is Composed of an Overgrowth of Cutibacterium Spp. and Other Cutaneous Microorganisms. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;Volume 15:2003-2012.
38. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-155.
39. Oh J, Conlan S, Polley EC, et al. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med*. 2012;4(10):77.
40. Lomholt HB, Kilian M. Population Genetic Analysis of Propionibacterium acnes Identifies a Subpopulation and Epidemic Clones Associated with Acne. Bereswill S, ed. *PLoS One*. 2010;5(8):e12277.
41. Mayslich C, Grange PA, Dupin N. Cutibacterium acnes as an Opportunistic Pathogen: An Update of Its Virulence-Associated Factors. *Microorganisms*. 2021;9(2):303.
42. Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, et al. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):2033-2040.
43. Yan H, Zhao H, Guo D, et al. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J Dermatol*. 2018;45(10):1166-1171.
44. Clark A, Haas K, Sivamani R. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1070.
45. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):987.

46. Monfrecola G, Lembo S, Caiazzo G, et al. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):153-155.
47. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(3):277-285.
48. Melnik B. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):141-156.
49. 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(8):633-652.
50. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Research*. 2020;9:792.
51. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol*. 2002;169(3):1535-1541.
52. Kelhälä HL, Palatsi R, Fyhrquist N, et al. IL-17/Th17 Pathway Is Activated in Acne Lesions. Bobé P, ed. *PLoS One*. 2014;9(8):e105238.
53. Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. Propionibacterium acnes Promotes Th17 and Th17/Th1 Responses in Acne Patients. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):110-118.
54. Kim HJ, Kim YH. Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5302.
55. Yang X, Wu W, Peng M, et al. Identity-by-Descent Analysis Reveals Susceptibility Loci for Severe Acne in Chinese Han Cohort. *J Invest Dermatol*. 2019;139(9):2049-2051.
56. Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal Variation in Acne Vulgaris—Myth or Reality. *J Dermatol*. 2002;29(8):484-488.

57. Li X, An SJ, Liu XL, et al. The Association Between Short-Term Air Pollution Exposure and Post-Adolescent Acne: The Evidence from a Time Series Analysis in Xi'an, China. *Clin Cosmet Investig Dermatol*.2021;Volume 14:723-731.
58. Jović A, Marinović B, Kostović K, et al. The Impact of Pyschological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25(2):1133-1141.
59. Alshammrie FF, Alshammari R, Alshammari RM, et al. Epidemiology of Acne Vulgaris and Its Association With Lifestyle Among Adolescents and Young Adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: A Community-Based Study. *Cureus*. 2020; 12(7):e9277.
60. Hirt PA, Castillo DE, Yosipovitch G, et al. Skin changes in the obese patient. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(5):1037-1057.
61. Cheng Z, Xiong X, Wu F, et al. Network Pharmacology Research Indicates that Wu-Mei-Wan Treats Obesity by Inhibiting Th17 Cell Differentiation and Alleviating Metabolic Inflammation. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2023;26(1):30-48.
62. Meixiong J, Ricco C, Vasavda C, et al. Diet and acne: A systematic review. *JAAD Int*. 2022;7:95-112.
63. Sadowska-Przytocka A, Gruszczńska M, Ostałowska A, et al. Insulin resistance in the course of acne – literature review. *Adv Dermatology Allergol*. 2022;39(2):231-238.
64. Melick CH, Jewell JL. Regulation of mTORC1 by Upstream Stimuli. *Genes (Basel)*. 2020;11(9):989.
65. Melnik BC. The role of mTORC1 in acne pathogenesis and treatment. *Expert Rev Dermatol*. 2013;8(6):617-622.
66. Vaughan Jones S, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. *BMJ*. 2014;348 :g3489-g3489.
67. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475-484.

68. Leung AKC, Barankin B, Hon KL. Adolescent acne vulgaris: an overview of therapeutic options. *Consult Pediatr*. 2015;14(1):63-65.
69. Degitz K, Ochsendorf F. Acne. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(7):709-722.
70. Zaenglein AL, Nelson AM. Acne Vulgaris. In: Bolognia JL, Schaffer J V, Cerroni L, eds. *Bolognia*. 5th ed. Elsevier; 2024:592-609.
71. Gualtieri B, Panduri S, Chiricozzi A, et al. Isotretinoin-triggered acne fulminans: a rare, disabling occurrence. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2020;155(3) 361-362.
72. Gualtieri B, Tonini A, Panduri S,et al. Acne fulminans associated with lymecycline intake: a case report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;Volume 11:403-405.
73. Li AW, Antaya RJ. Isotretinoin-induced acne fulminans without systemic symptoms with concurrent exuberant granulation tissue. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):257-258.
74. Dall'oglio F, Puglisi DF, Nasca MR, et al. Acne fulminans. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(6):711-718.
75. 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(1):109-117.
76. Proença NG. Acne fulminans. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 suppl 1):8-10.
77. Massa AF, Burmeister L, Bass D,et al. Acne Fulminans: Treatment Experience from 26 Patients. *Dermatology*. 2017;233(2-3):136-140.
78. Quan NG, Chrabieh R, Sadeghpour M, et al. A Practice Approach to Acne Fulminans in Adolescents. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(6):967-974.
79. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, et al. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Disease-a-Month*. 2021;67(4):101103.
80. Scheinfeld N. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series

on hidradenitis. *Dermatol Online J*. 2013;19(6):18558.

81. Antoniou C, Dessinioti C, Stratigos AJ, et al. Clinical and Therapeutic Approach to Childhood Acne: An Update. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(4):373-380.
82. Miller IM, Echeverría B, Torrelo A,et al. Infantile Acne Treated with Oral Isotretinoin. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(5):513-518.
83. Serna-Tamayo C, Janniger CK, Micali G, et al. Neonatal and infantile acne vulgaris: an update. *Cutis*. 2014;94(1):13-16.
84. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl3:S163-S186.
85. Bree AF, Siegfried EC. Acne Vulgaris in Preadolescent Children: Recommendations for Evaluation. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):27-32.
86. Dhaher SA, Hamdan A, Alyasin ZT. A Comparative Clinical and Laboratory Study of Adolescent and Adult Acne in Iraqi Women. *Cureus*.2022; 14(12): e32866.
87. Tran V, Wong C, Lee S, et al. Acneiform Eruption Secondary to Deucravacitinib: A Case Series and Review of the Literature. *Australas J Dermatol*. 2025;66(3):157-161.
88. Yang Y, Li Y, Guo J, et al. Successful Treatment of Acneiform Rash Induced by Trastuzumab as Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer with a 595 nm Pulsed Dye Laser: A Case Report. *J Lasers Med Sci*. 2024;15:e60.
89. Gross AM, O'Sullivan Coyne G, Dombi E, et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2025;31(1):105-115.
90. Needle CD, Yin L, Young TK, et al. Cutaneous Toxicities of <scp>MEK</scp> Inhibitor Use in Children: A Comparison of Binimetinib and Selumetinib. *Pediatr Dermatol*. 2025;42(1):67-72.
91. Owen JJ, Youssef RM, Altman K. Vitamin B12–induced acneiform eruption. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2025;38(1):91-93.

92. Temido MJ, Honap S, Bursztejn AC, et al. Drug-Induced Acne in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Guide for the Gastroenterologist. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(1):125-134.
93. Leo F, Ortoncelli M, Cascio Ingurgio R, et al. Safety and Effectiveness of Upadacitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Who Smoke: a 2-Year Real-Life Multicenter Study. *Am J Clin Dermatol*. 2025;26(3):425-435.
94. Seneschal J, Kubica E, Boursault L, et al. Exogenous Inflammatory Acne due to Combined Application of Cosmetic and Facial Rubbing. *Dermatology*. 2012;224(3):221-223.
95. Onwudiwe O, Callender VD. Pomade Acne. In: *Acneiform Eruptions in Dermatology*. Springer New York; 2014:155-159.
96. Ju Q, Zouboulis CC, Xia L. Environmental pollution and acne-chloracne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):125-128.
97. Emer J, Sivek R, Marciniak B. Sports Dermatology: Part 1 of 2 Traumatic or Mechanical Injuries, Inflammatory Conditions, and Exacerbations of Pre-existing Conditions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(4):31-43.
98. Wang J, Wu D, Guo H, et al. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*. 2019;236:116940.
99. 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(1):389.
100. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284.
101. Helvaci N, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2025;21(4):230-244.
102. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, et al. Efficacy of Metformin in the Treatment of Acne in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Newer Approach to Acne Therapy. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(5):34-38.

103. Hine J, Schwell A, Kairys N. An Unlikely Cause of Hypokalemia. *J Emerg Med*. 2017;52(5):e187-e191.
104. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL,et al. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*. 2016;9(1):12-18.
105. Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):419-428.
106. 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(8):397-413.
107. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):520-534.
108. Kale K, Chauhan AR, Kalappa S. Virilization Secondary to Androgen-Secreting Tumor of the Ovary: A Report of Three Cases and Review of Literature. *J Obstet Gynecol India*. 2019;69(S1):56-59.
109. Rizvi AA. Some Clues and Pitfalls in the Diagnosis of Acromegaly. *Endocr Pract*. 2004;10(4):348-352.
110. Khamdan FA, Shah MA, Khamdan MA, et al. Acromegaly Presenting with Resistant Acne Vulgaris. *Case Rep Dermatol*. 2022;14(2):151-156.
111. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical Profiles, Occurrence, and Management of Adolescent Patients with HAIR-AN Syndrome. *Sci World J*. 2004;4:507-511.
112. Rager KM, Omar HA. Androgen Excess Disorders in Women: The Severe Insulin-Resistant Hyperandrogenic Syndrome, HAIR-AN. *Sci World J*. 2006;6:116-121.
113. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2000;54(5-6):251-258.
114. Wu N, Shao Y, Huo J, et al. Clinical characteristics of pediatric synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: the first Chinese

case series from a single center. *Clin Rheumatol*. 2021;40(4):1487-1495.

115. Cugno M, Borghi A, Marzano A V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(4):555-562.
116. Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Brief Report: Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2022-2027.
117. Garcovich S, Genovese G, Moltrasio C, et al. PASH, PAPASH, PsAPASH, and PASS: The autoinflammatory syndromes of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):240-247.
118. Al Soufi L, Fawal H, Kassam L. PAPASH Syndrome: The first case report from Syria. *Our Dermatology Online*. 2023;14(2).
119. Bagatin E, Freitas THP de, Rivitti-Machado MC, et al. Adult female acne: a guide to clinical practice. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):62-75.
120. Ramli R, Malik AS, Hani AFM, et al. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Ski Res Technol*. 2012;18(1):1-14.
121. Alsulaimani H, Kokandi A, Khawandanh S,et al. Severity of Acne Vulgaris: Comparison of Two Assessment Methods. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;Volume 13:711-716.
122. Bae IH, Kwak JH, Na CH, et al. A Comprehensive Review of the Acne Grading Scale in 2023. *Ann Dermatol*. 2024;36(2):65.
123. Tan JK. Current measures for the evaluation of acne severity. *Expert Rev Dermatol*. 2008;3(5):595-603.
124. Hayashi N, Akamastu H, Kawashima M, Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol*. 2008;35(5):255-260.
125. Leung AK, Barankin B, Lam JM,et al. Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs Context*. 2021;10:1-18.
126. Fried RG, Wechsler A. Psychological problems in the acne patient. *Dermatol Ther*. 2006;19(4):237-240.

127. Abdelrazik YT, Ali FM, Salek MS, et al. Clinical experience and psychometric properties of the Cardiff Acne Disability Index (CADI)*. *Br J Dermatol*. 2021;185(4):711-724.
128. Shams N, Niaz F, Zeeshan S, et al. Cardiff Acne Disability Index Based Quality Of Life In Acne Patients, Risk Factors And Associations. *J Liaquat Univ Med Heal Sci*. 2018;17:29-35.
129. Silpa-archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, et al. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):591-605.
130. Ludwig RJ, von Stebut E. Entzündliche Dermatosen auf pigmentierter Haut. *Die Dermatologie*. 2023;74(2):84-89.
131. Auffret N, Leccia MT, Ballanger F,et al. Acne-induced Post-inflammatory Hyperpigmentation: From Grading to Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2025;105:adv42925.
132. Tan J, Beissert S, Cook-Bolden F, et al. Impact of Facial Atrophic Acne Scars on Quality of Life: A Multi-country Population-Based Survey. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(1):115-123.
133. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):109-117.
134. Gozali MV, Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8(5):33-40.
135. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, et al. Treatment Modalities for Acne. *Molecules*. 2016;21(8):1063.
136. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2987-2992.
137. Baldwin H, Webster G, Stein Gold L,et al. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):315-327.
138. Kolli SS, Pecone D, Pona A,et al. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345-365.

139. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Adv Dermatology Allergol*. 2019;36(4):392-397.
140. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, et al. A Clinician's Guide to Topical Retinoids. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(1):71-78.
141. Webster GF. Evidence-based review: fixed-combination therapy and topical retinoids in the treatment of acne. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(6):636-644.
142. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973
143. Onge E St., Mobley WC. Minocycline Topical Foam: A New Drug for the Treatment of Acne. *Ann Pharmacother*. 2021;55(1):105-110.
144. Kosmadaki M, Katsambas A. Topical treatments for acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):173-178.
145. Otlewska A, Baran W, Batycka-Baran A. Adverse events related to topical drug treatments for acne vulgaris. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):513-521.
146. Paik J. Topical Minocycline Foam 4%: A Review in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):449-456.
147. Stotland M, Shalita AR, Kissling RF. Dapsone 5% Gel. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(4):221-227.
148. Al-Salama ZT, Deeks ED. Dapsone 7.5% Gel: A Review in Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):139-145.
149. Yale S, Stefanko N, McCarthy P, et al. Severe methemoglobinemia due to topical dapsone misuse in a teenage girl. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(2):377-378.
150. Tan AU, Schlosser BJ, Paller AS. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *Int J Women's Dermatology*. 2018;4(2):56-71.
151. Tomić I, Miočić S, Pepić I, et al. Efficacy and Safety of Azelaic Acid Nanocrystal-Loaded In Situ Hydrogel in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):567.

152. Feng X, Shang J, Gu Z, et al. Azelaic Acid: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024;Volume 17:2359-2371.
153. Hashim PW, 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.
154. Calvisi L. Efficacy of a combined chemical peel and topical salicylic acid-based gel combination in the treatment of active acne. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(S2):2-6.
155. Araviiskaia E, Dréno B. The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30(6):926-935.
156. Costa CS, Bagatin E, Yang Z, et al. Systemic pharmacological treatments for acne: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(11).
157. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: Systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):412-418.
158. Patel DJ, Bhatia N. Oral Antibiotics for Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):193-204.
159. Del Rosso JQ. SARECYCLINE AND THE NARROW-SPECTRUM TETRACYCLINE CONCEPT: Currently Available Data and Potential Clinical Relevance in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(10):45-48.
160. Griffin MO, Fricovsky E, Ceballos G, et al. Tetracyclines: a pleitropic family of compounds with promising therapeutic properties. Review of the literature. *Am J Physiol Physiol*. 2010;299(3):C539-C548.
161. Webster G, Del Rosso JQ. Anti-Inflammatory Activity of Tetracyclines. *Dermatol Clin*. 2007;25(2):133-135.
162. Orylska-Ratynska M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Tetracyclines—An Important Therapeutic Tool for Dermatologists. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12):7246.

163. Sánchez J, Valentin S, Morales A,et al. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009:129-140.
164. 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(5):S1-S50.
165. Holmes NE, Charles PGP. Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Clin Med Ther*. 2009;1.
166. Heidary M, Ebrahimi Samangani A, Kargari A, et al. Mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of azithromycin. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6).
167. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):e23-e33.
168. Chien AL, Qi J, Rainer B, et al. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):254-262.
169. Sadosky A, Kunal Srivastava, Anamika Arora, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*.2013;7:419-434.
170. Kardeh S, Saki N, Jowkar F, et al. Efficacy of Azithromycin in Treatment of Acne Vulgaris: A Mini Review. *WORLD J Plast Surg*. 2019;8(2):127-134.
171. Kus S, Yucelten D, Aytug A. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2005;30(3):215-220.
172. Bhambri S, Del Rosso JQ, Desai A. Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2007;79(6):430-434.
173. Sable D, Murakawa GJ. Quinolones in dermatology. *Disease-a-Month*. 2004;50(7):381-394.
174. Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Clinical effectiveness of levofloxacin for inflammatory acne with high lesion concentrations. *Therapy*. 2004;1(1):75-79.

175. Baggio D, R Ananda-Rajah M. Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. *Aust Prescr*. 2021;44(5):161-164.
176. Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):377-384.
177. Suuberg A. Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. *Curr Ther Res*. 2019;90:27-31.
178. Wang S, Jiang R, Meng T, et al. Stem cell membrane-coated isotretinoin for acne treatment. *J Nanobiotechnology*. 2020;18(1):106.
179. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):411-419.
180. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(8):885-897.
181. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, et al. Ocular Adverse Effects of Systemic Treatment With Isotretinoin. *Arch Dermatol*. 2012;148(7).
182. FRAUNFELDER F. Isotretinoin-associated intracranial hypertension*1. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1248-1250.
183. Elsaie M. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;Volume 9:241-248.
184. Ebede TL, Arch EL, Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(12):16-22.
185. Trivedi MK, Shinkai K, Murase JE. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int J Women's Dermatology*. 2017;3(1):44-52.
186. George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(3):188-196.
187. Smith CA, Gosnell E, Karatas TB, et al. Hormonal Therapies for Acne: A Comprehensive Update for Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2025;15(1):45-59.

188. Curtis KM, Nguyen AT, Tepper NK, et al. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2024. *MMWR Recomm Reports*. 2024;73(3):1-77.
189. Marson JW, Baldwin HE. An Overview of Acne Therapy, Part 2. *Dermatol Clin*. 2019;37(2):195-203.
190. Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, et al. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):169-191.
191. Wang Y, Lipner SR. Retrospective analysis of adverse events with spironolactone in females reported to the United States Food and Drug Administration. *Int J Women's Dermatology*. 2020;6(4):272-276.
192. Sand FL, Thomsen SF. Adalimumab for the Treatment of Refractory Acne Conglobata. *JAMA Dermatology*. 2013;149(11):1306-1307.
193. Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):179-182.
194. Dréno B, Fischer T, 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(6):695-704.
195. Hongcharu W, Taylor CR, Aghassi D, et al. Topical ALA-Photodynamic Therapy for the Treatment of Acne Vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):183-192.
196. Taylor M, Porter R, Gonzalez M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF-α down-regulation. *J Cosmet Laser Ther*. 2014;16(2):96-103.
197. Scopelliti MG, Kothare A, Karavitis M. A novel 1726-nm laser system for safe and effective treatment of acne vulgaris. *Lasers Med Sci*. 2022;37(9):3639-3647.

198. Hebert A, Eichenfield L, Thiboutot D, et al. Efficacy and Safety of 1% Clascoterone Cream in Patients Aged > 12 Years With Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatology*. 2023;22(2):174-181.
199. Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, et al. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne. *JAMA Dermatology*. 2020;156(6):621-630.
200. New Drug: Clascoterone for acne. *Aust Prescr*. 2024;47(5):160-161.
201. Wagner N, Benkali K, Alió Sáenz A, et al. Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RARγ-Selective Topical Retinoid. *J Clin Pharmacol*. 2020;60(5):660-668.
202. Cai J, Ribkoff J, Olson S, et al. The many roles of tranexamic acid: An overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol*. 2020;104(2):79-87.
203. Charoenwattanayothin A, Saiwichai T, Chaichalotornkul S. Adjunctive treatment for acne vulgaris by tranexamic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4515-4522.
204. Grange PA, Ollagnier G, Beauvais Remigereau L, et al. A New Topical Candidate in Acne Treatment: Characterization of the Meclozine Hydrochloride as an Anti-Inflammatory Compound from In Vitro to a Preliminary Clinical Study. *Biomedicines*. 2022;10(5):931.
205. Drake L, Reyes-Hadsall S, Barbieri JS, et al. New Developments in Topical Acne Therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(2):125-136.
206. Goodarzi A, Mozafarpoor S, Bodaghabadi M, et al The potential of probiotics for treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther*. 2020;33(3).
207. Han HS, Jeong GJ, Lee HW, et al. Innovative Use of Negative Air Ions As an Alternative Therapy for Acne Vulgaris: A Report of Three Cases. *Ann Dermatol*. 2022;34(3):216.
208. Schernthaner G, Schernthaner GH. The right place for metformin today. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;159:107946.

209. Ahmad E, Sargeant J, Zaccardi F, et al, Davies M. Where Does Metformin Stand in Modern Day Management of Type 2 Diabetes? *Pharmaceuticals*. 2020;13(12):427.
210. Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223.
211. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-1576.
212. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11.
213. Attia GM, Almouteri MM, Alnakhli FT. Role of Metformin in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Related Infertility. *Cureus*. Published online August 31, 2023.
214. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(8):460-476.
215. Kim J, Yang G, Kim Y, et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities. *Exp Mol Med*. 2016;48(4):e224-e224.
216. Sung C, Chao T, Lee A, et al. Oral Metformin for Treating Dermatological Diseases: A Systematic Review. *J Drugs Dermatology*. 2020;19(8):713-720.
217. Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50(2):81-98.
218. Corcoran C Jacobs TF. Metformin. In: StatPearls [Internet].StatPearls Publishing; 2023.
219. Chung MM, Nicol CJ, Cheng YC, et al. Metformin activation of AMPK suppresses AGE-induced inflammatory response in hNSCs. *Exp Cell Res*. 2017;352(1):75-83.
220. Cho M, Woo YR, Cho SH, et al. Metformin: A Potential Treatment for Acne, Hidradenitis Suppurativa and Rosacea. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv18392.

221. Lembo S, Di Caprio R, Balato A, et al. The increase of mTOR expression is consistent with FoxO1 decrease at gene level in acne but not in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(1):77-80.
222. Badr D, Kurban M, Abbas O. Metformin in dermatology: an overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(11):1329-1335.
223. Yen H, Chang YT, Yee FJ, et al. Metformin Therapy for Acne in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(1):11-23.
224. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, et al. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(1):38-42.
225. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
226. Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*. 2018;9.
227. Brazzelli V, Maffioli P, Bolcato V, et al. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers. *Front Med*. 2021;8.
228. LI W, MA W, ZHONG H,et al. Metformin inhibits proliferation of human keratinocytes through a mechanism associated with activation of the MAPK signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):389-392.
229. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The Effect of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(8):611-619.
230. Tam HTX, Thuy LND, Vinh NM, et al. The Combined Use of Metformin and Methotrexate in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome. Stucker M, ed. *Dermatol Res Pract*. 2022;2022(1).
231. Li Y, Yang L, Wang Y, et al. Exploring metformin as a candidate drug for rosacea through network pharmacology and experimental validation. *Pharmacol Res*. 2021;174:105971.

232. Bubna A. Metformin - For the dermatologist. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(1):4-10.
233. Verdolini R, Clayton N, Smith A, et al. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(9):1101-1108.
234. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017;Volume 11:2421-2429.
235. Silverii GA. Optimizing metformin therapy in practice: Tailoring therapy in specific patient groups to improve tolerability, efficacy and outcomes. *Diabetes, Obes Metab*. 2024;26(S3):42-54.
236. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(4):473-481.

الملاحق

1-الموافقة المستنيرة:

الجمهورية العربية السورية
جامعــة دمشـــق
كلّيّــة الطب البشــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

العنوان دراسة مقارنة فعالية الميتفورمين مقابل الدوكسيسكلين في علاج العد الشائع الالتهابي

أنا الطبيبة لمى معيطه طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى مقارنة فعالية الميتفورمين مقابل الدوكسيسكلين في علاج العدّ الشّائع الالتهابي.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

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 الّتأكد من توفّر شروط الدّخول إلى الدراسة وغياب معاييرالاستبعاد،وتمّ بهذه الزّيارة أيضاً تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الرّؤانات والآفّات الالتهابيّة، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكلّ مريض وتصوير الآفات.

تمّ توزيع المرضى عشوائيّاً إلى مجموعتين:

1-المجموعة الأولى 34:وهم المرضى ذوو الرّقم الفرديّ، وتمّ علاجهم بالميتفورمين المديد الفموي بجرعة 1000مغ/اليوم و ذلك لمدة 8 اسابيع مع تطبيق هلام بنزويل بيروكسيد 2.5% وواقي شمسي قبل التعرض للشمس.

2- المجموعة الثّانية 34:وهم المرضى ذوو الرّقم الزّوجي، وتمّ علاجهم بالدوكسيسكلين الفموي بجرعة 100مغ / اليوم وذلك لمدة 8 اسابيع مع تطبيق هلام بنزويل بيروكسيد 2.5% وواقي شمسي قبل التعرض للشمس.

امتدّت فترة العلاج لمدة شهرين 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 3 أشهر من نهاية العلاج:
- تمت متابعة المرضى كالتالي:
- الزيارة (0): تشخيص العد سريرياً وتقييم شدته وحسلب عدد الزؤوانات والآفات الالتهابية وتسجيل معلومات المريض وإجراء تصوير فوتوغرافي بالإضافة لحساب مشعر CADI ومشعر IGA.
- الزيارة(1) : بعد شهر من بدء العلاج ، تم فحص المريض سريرياً، تقييم شدة العد، وحساب عدد الزؤوانات والآفات الالتهابية ومشعر IGA، وتقييم الآثار الجانبية وتصوير فوتوغرافي للآفات.
- الزيارة (2): بعد شهر من المراجعة السابقة، تم أيضاً فحص المريض سريرياً، وتقييم شدة العد، وحساب عدد الزؤوانات والآفات الالتهابية ومشعر CADI ومشعر IGA، وتقييم الآثار الجانبية وتصوير فوتوغرافي للآفات.
- الزيارة (3): بعد ثلاثة أشهر من إيقاف العلاج لتقييم النكس.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دونَ ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة

ليســت إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشــاركة من عدمها ولك حق الانســحاب متى شــئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث
- الفوائد هي مقارنة فعالية الميتفورمين مقابل الدوكسيسكلين في علاج العدّ الشّائع الالتهابي.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصــة الاســتفســار عن أيّ أمر مع ضــرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانســحاب في أيّ وقت أشــاء ودونَ أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / .

دمشق في / / .

د. لمى معيطة 0993700621

البريد الالكتروني: maaitalama@gmail.com

3- استبيان المرضى:

اسم المريض:	**الجنس F / M**	**العمر_____سنة**
العمل:	**الحالة العائلية:**	
عنوان السكن:	**رقم الهاتف:**	
السوابق المرضية والدوائية:		**مـــدة الشكاية:**

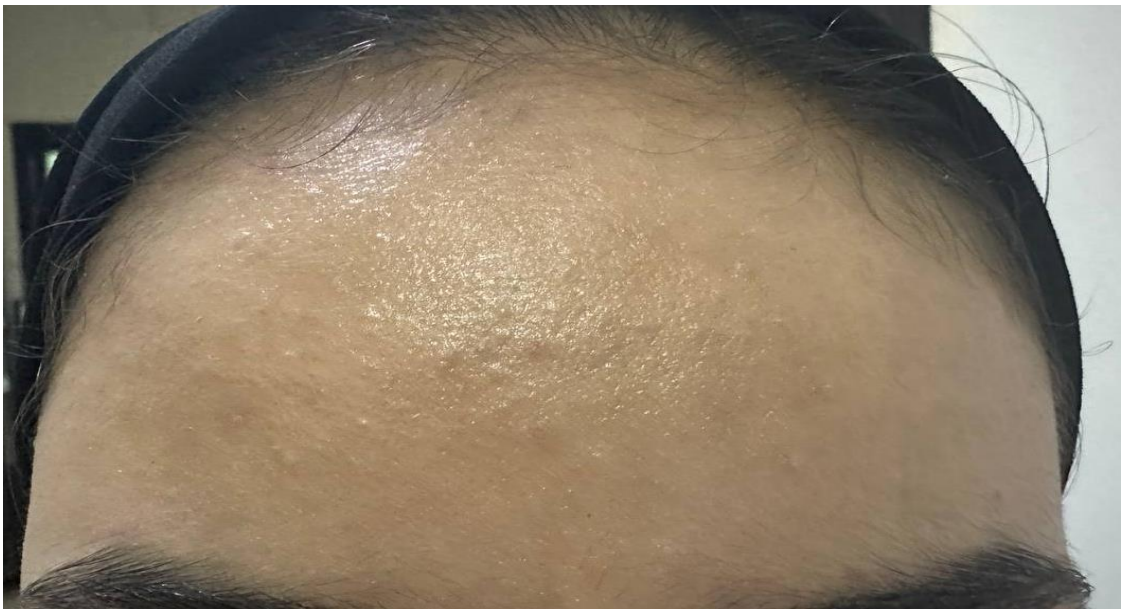
الزيارات	التاريخ	عدد الزؤانات	عدد الأفات الالتهابية	درجة شدة العد	درجةCADI	الأثار الجانبية
الزيارة(0)	20 / /					
الزيارة(1)	20 / /					
الزيارة(2)	20 / /					
الزيارة(3)	20/ /					

3-صور بعض المرضى:

مجموعة الميتفورمين:

صورة 1

قبل العلاج



بعد العلاج

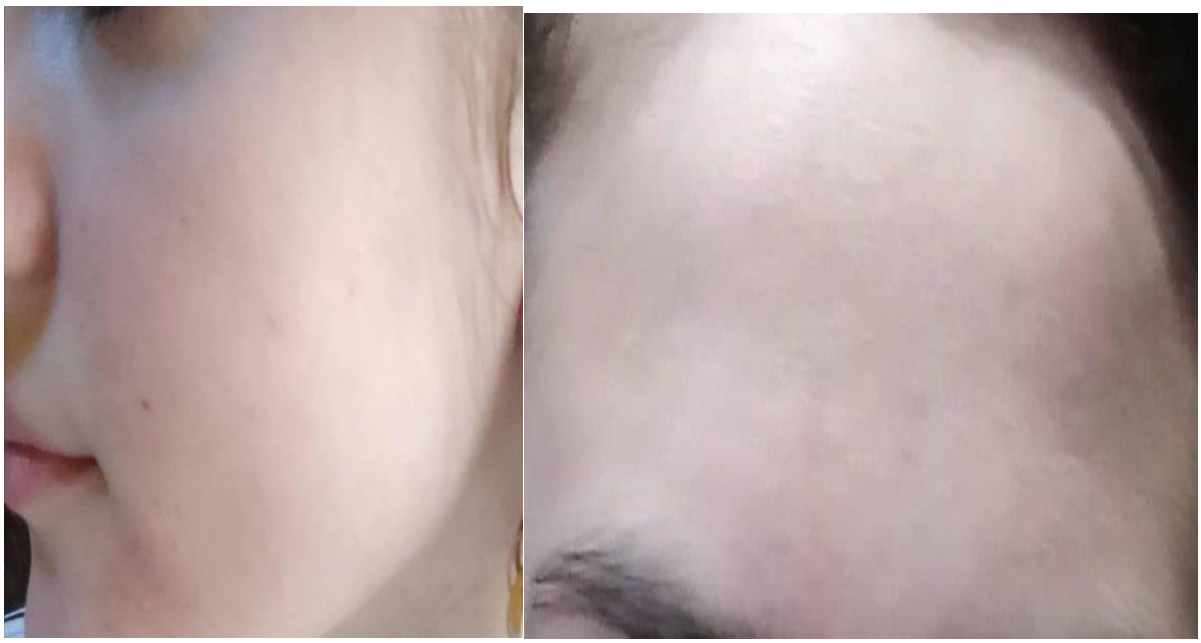
صورة 2

قبل العلاج

بعد العلاج

صورة 3

قبل العلاج



بعد العلاج

مجموعة الدوكسيسكلين:

صورة 1

قبل العلاج

بعد العلاج

صورة 2

قبل العلاج

بعد العلاج

صورة 3

قبل العلاج

بعد العلاج

Abstract

Aim: To compare the efficacy of oral metformin at a dose of 1000 mg/day versus oral doxycycline at a dose of 100 mg/day for two months in the treatment of moderate to severe inflammatory acne, and study patient tolerance to treatment by investigating side effects.

Materials and Methods: The number of patients who met the study entry criteria was 76 patients with acne vulgaris attending the Dermatology and Venereology Hospital at Damascus University. Contact with 8 patients was lost. Therefore, the study was conducted on data from 68 patients, who were randomly assigned to two groups. The first group was treated with extended-release metformin at a dose of 1000 mg once daily with topical 2.5% benzoyl peroxide gel once daily and sunscreen. The second group was treated with oral doxycycline, at a dose of 100 mg once daily, with topical application of 2.5% benzoyl peroxide gel once daily and sunscreen. The treatment period lasted two months, during which patients were followed up monthly. At each follow-up, the severity of acne, the number of comedones and inflammatory lesions, and side effects were assessed. Relapse was also assessed three months after the end of treatment.

Results: In the metformin group, treatment was successful in 20 of 34 patients (58.8%). In the doxycycline group, treatment was successful in 22 of 34 patients (64.7%), with no statistically significant difference between the two groups. There were also no statistically significant differences in relapse rates or side effects between the two groups

Conclusions: Metformin is an effective treatment for moderate to severe acne vulgaris, achieving statistically significant improvement comparable to doxycycline without significant side effects. Therefore, it can be used as a first-line systemic treatment for acne vulgaris in the presence of contraindications or intolerance to tetracyclines.

Keywords: Acne Vulgaris, Metformin, Doxycycline

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

A Comparative Study of Efficacy of Metformin Versus Doxycycline in the Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology and Venerology

By:

Dr. Lama Maaita

Supervised By:

Professor Dr. Kinda AlShawwa

Academic year: 2025