



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية الليفوفلوكساسين والدوكسيسكلين في علاج العد الشائع الالتهابي _ دراسة مقارنة

The Efficacy of Levofloxacin and Doxycycline in Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris – A Comparative Study

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

دمشق

لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إشراف

م.د. نعمات الصغير

إعداد

د. ابناء محمد

2023-2022

قرار لجنة الحكم

شكر وتقدير

أخص بالشكر الجزيل والعرفان كل من أشعل شمعة في دروب عملنا وكل من وقف على المنابر وأعطى حصيلة

فكره لينير عقولنا فوجب علينا شكرهم ونحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم الأمراض الجلدية والزهرية .

الشكر المخصوص للأستاذة الدكتورة نعمات الصغير التي أشرفت على هذا البحث.

والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث .

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي والكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية

في دمشق.

والشكر الكبير لعائلتي السند والداعم في كل شئ.

ولصديقتي الغالية العزيزة الدكتورة اسماء الذياب التي كانت الملجأ والمنقذ والداعم في الكثير من المحطات

الصعبة .

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

- أ. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها).
- ب. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

اباء محمد

الصفحة	الفهرس
10	الملخص
11	الجزء التمهيدى: الإطار العام للبحث
11	1- المقدمة INTRODUCTION
12	2- هدف البحث OBJECTIVE
12	3- السؤال البحثى THE RESEARCH QUESTION
12	4- الفرضية البحثية THE RESEARCH HYPOTHESIS
12	5- أهمية البحث IMPOTANCE OF THIS RESEARCH
12	6- محدوديات البحث LIMITATIONS OF THIS RESEARCH
13	الجزء الأول: أدبيات البحث
13	الفصل الأول: العد الشائع
13	1- الوبائيات EPIDEMIOLOGY
13	2- العوامل المؤهبة : PREDISPOSING FACTORS
13	2 - 1- العوامل الوراثية GENETIC FACTORS
14	2 - 2- العوامل البيئية ونمط الحياة : Environmental factors and Lifestyle
14	2 - 1-2- النظام الغذائى DIETARY FACTORS
14	2 - 2 - 2- مؤشر كتلة الجسم BODY MASS INDEX
14	2 - 2 - 3- التدخين SMOKING
14	2 - 2 - 4- الدورة الطمثية MENSTRUAL CYCLE
14	2 - 2 - 5- الحمل والإرضاع PREGNANCY AND LACTATION
15	2 - 2 - 6- الشدة النفسية STRESS
15	2-2-7- الوزن عند الولادة Birth weight
15	2-2-8- الأشعة فوق البنفسجية ULTRA VIOLET RADIATION
15	2-2-9- عوامل أخرى OTHER
15	3- الآلية الإمراضية PATHOGENESIS
21	4- التظاهرات السريرية CLINICAL MANIFESTATION
25	5- أنماط العد ACNE VARIANTS :
25	5 - 1- عد الوليد NEONATAL ACNE
25	5 - 2- عد الرضيع INFANTILE ACNE

26	5 - 3 - عدّ منتصف الطّفولة MILD-CHILDHOOD ACNE
27	5 - 4 - العدّ قبل سن المراهقة PREADOLESCENT ACNE
27	5 - 5 - العدّ بعد سن المراهقة عند النّساء POST-ADOLESCENT ACNE IN WOMEN
27	5 - 6 - العدّ المكبّب ACNE CONGLOBATE
28	5 - 7 - العدّ الخاطف ACNE FULMINANS
29	5 - 8 - العدّ التّسحجيّ ACNE EXCORIATE
30	5-9 - وذمة الوجه الصّلبة SOLID FACIAL EDEMA
31	6 - الطّفوح عدّيّة الشّكل ACNEIFORM ERUPTIONS :
31	6 - 1 - العدّ المحرّض بالدّواء DRUG-INDUCED ACNE
31	6 - 2 - العدّ المهنيّ OCCUPATIONAL ACNE
31	6 - 3 - عدّ المزوّقات ACNE COSMETICA
32	6-4 - العدّ الكلوريّ CHLORACNE
32	6-5 - العدّ المداريّ TROPICAL ACNE
32	6-6 - عدّ الأشعّة RADIATION ACNE
32	6-7 - العدّ الميكانيكيّ ACNE MECHANICA
32	6-8 - العدّ الكاذب في الثلم الانفيّ Pseudoacne of the nasal crease
33	6-9 - الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب IDIOPATHIC FACIAL ASEPTIC GRANULOMA
33	6 - 10 - زؤانات التّنبّيات عند الأطفال CHILDHOOD FLEXURAL COMEDONES
33	7 - الاضطرابات الغدّيّة المترافقة مع العدّ ENDOCRINE DISORDERS ASSOCIATED WITH ACNE
33	7-1 - متلازمة المبيض متعدّد الكيسات Polycystic Ovarian Syndrome
34	7-2 - فرط تصنّع الكظر الخلقيّ Congenital Adrenal Hyperplasia
35	7-3 - متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome
35	7-4 - الأورام المفرزة للاندروجين Androgen-secreting Tumors
35	7-5 - ضخامة النّهايات Acromegaly
35	8 - المتلازمات المترافقة مع العدّ Acne-associated syndromes
36	9 - التّشريح المرضيّ PATHOLOGY
37	10 - التّشخيص التّفريقيّ DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

38	11- تقييم درجة العد ACNE GRADING
41	12- العلاج TREATMENT
41	12 - 1- العلاجات الموضعية TOPICAL TREATMENTS :
41	12 - 1 - 1- الصادات الموضعية TOPICAL ANTIBIOTICS
42	12 - 1 - 2- البنزويل بيروكسيد (BPO) BENZOYL PEROXIDE
42	12 - 1- 3- الدابسون الموضعي TOPICAL DAPSON
43	12 - 1- 4- الأزيليك أسيد AZELAIC ACID
43	12 - 1 - 5- الريتينويدات الموضعية TOPICAL RETINIDS
44	12 - 1 - 6- أدوية موضعية أخرى OTHER TOPICAL MEDICATIONS
45	12- 1 - 7- المعالجة المشتركة الثابتة FIXED COMINATION THERAPY
46	12- 2- العلاجات الجهازية : SYSTEMIC TREATMENTS
46	12 - 2 - 1- الصادات الحيوية ANTIBIOTICS
53	12 - 2 - 2- الإيزوترتينوين ISOTRETINOIN
55	12 - 2 - 3- المعالجة الهرمونية HORMONAL THERAPY
56	12 - 2 - 4- علاجات أخرى للعد
56	12- 3- علاجات جديدة في العد
57	الجزء الثاني : منهج البحث
57	الفصل الأول : مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد
61	الفصل الثاني : الدراسة الإحصائية
61	1- توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج :
62	2 - توزيع عينة الدراسة حسب الجنس :
63	3- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى على مجموعتي العلاج :
64	4- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية على مجموعتي العلاج:
66	5- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط عدد الزؤانات في بداية العلاج على مجموعتي العلاج
67	6- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط عدد الافات الانهابية في بداية العلاج على مجموعتي العلاج
68	7- توزيع عينة الدراسة وفقاً لتكرارات درجة شدة العد في بداية العلاج على مجموعتي العلاج
70	❖ المقارنة بين مجموعتي الدراسة من حيث الفعالية العلاجية للدواء المستخدم:
70	1- مقارنة متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

72	2- مقارنة متوسط عددا لافات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:
74	3- مقارنة تكرار درجة شدة العد بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:
76	❖ تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين :
76	1-دراسة تغير متوسط عدد الزؤانات بين بداية العلاج ونهايته في كلا مجموعتي العلاج :
78	2-دراسة تغير متوسط عدد الأقات الالتهابية بين بداية العلاج ونهايته في كلا مجموعتي العلاج :
80	3-دراسة تغير تكرار درجة شدة العد بين بداية العلاج ونهايته في كلا مجموعتي العلاج :
81	❖ الدراسة الإحصائية لنتيجة العلاج :
83	❖ الدراسة الإحصائية لمعدل النكس :
84	❖ الآثار الجانبية :
85	الفصل الثالث :مناقشة النتائج
86	المقارنة مع الدراسات الإحصائية :
91	الخلاصة :
91	التوصيات :
92	المراجع :
111	الملاحق :
	ABSTRACT

الصفحة	فهرس الجداول
30	الجدول رقم (1): مقياس THE LEEDS REVISED ACNE SCORE
30	الجدول رقم (2): مقياس Global Acne Grading System (GAGs)
32	الجدول رقم (3): مقياس IGA) INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESMNET OF (ACNE
32	الجدول رقم (4): مقياس MICHEALSON'S ACNE SEVEERITY INDEX
61	الجدول رقم (5): توزع عينة الدّراسة على مجموعتي العلاج
62	الجدول رقم (6): توزع عيّنة الدّراسة حسب الجنس .
63	الجدول رقم (7): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى على مجموعتي العلاج
65	الجدول رقم (8): توزّع عيّنة الدّراسة وفقاً لمتوسّط مدّة الشّكاية على مجموعتي العلاج
66	الجدول رقم (9): متوسط عدد الزّوّانات في بداية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
67	الجدول رقم (10): متوسط عدد الآفات الالتهابيّة في بداية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
68	الجدول رقم (11): مقارنة تكرارات درجة شدّة العدفي بداية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
70	الجدول رقم (12): مقارنة متوسّط عدد الزّوّانات بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة
72	الجدول رقم (13): مقارنة متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة
74	الجدول رقم (14): مقارنة تكرارات درجة شدّة العدّ بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة المعالجة
76	الجدول رقم (15): مقارنة متوسط عدد الزّوّانات بين بداية ونهاية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
78	الجدول رقم (16): مقارنة متوسط عددا لافات الالتهابية بين بداية ونهاية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
80	الجدول رقم (17): مقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لنوع العلاج في الزيارة الاولى والاخيرة
81	الجدول رقم (18): مقارنة تكرارات نجاح العلاج وفقاً لنوع العلاج في نهاية العلاج
83	الجدول رقم (19): مقارنة تكرارات حدوث النكس وفقاً لنوع العلاج

الصفحة	فهرس الصور
12	الصورة رقم (1) :زؤان مفتوح .
12	الصورة رقم (2) : زؤان مغلق .
13	الصورة رقم(3): عدّ حطاطيّ بثرّي .
14	الصورة رقم (4) :عدّ عقيدّي شديد .
14	الصورة رقم (5) :اللطخات الالتهابيّة التي تساهم بالحمامى المشاهدة بالعدّ .
15	الصورة رقم (6) : فرط التّصبغ التّالي للالتهاب بعد شفاء آفات العدّ .
15	الصورة رقم (7) :التّندّب التّالي للعدّ الشائع .
16	الصورة رقم(8) : عدّ الوليد .حطاطات وبثرات على الجبهة والخدين عند وليد بعمر 3 أسابيع .
17	الصورة رقم (9) :عدّ الرّضيع A (.زؤانات مفتوحة) B (.حطاطات وبثرات) .
19	الصورة رقم (10) عدّ مكعب على الظّهر .
20	الصورة رقم (11) عدّ خاطف .
21	الصورة رقم (12) عدّ تسحجيّ على الجبهة .
22	الصورة رقم (13) وذمة الوجه الصّلبة بسبب العدّ الشائع .يوجد تورم بالنّسج الرخوة بمركز الوجه .
28	الصورة رقم (14) التّشريح المرضيّ لآفة زؤانيّة ملتهبة .حيث يلاحظ تمزّق الجريب مع الالتهاب الثّانويّ.

الصفحة	فهرس الأشكال التّوضيحيّة
7	الشّكل رقم (1) الآليّة الإمبراضيّة للعدّ الشائع

الصفحة	فهرس المخططات البيانية
62	المخطط البياني رقم (1): توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج
63	المخطط البياني رقم (2) : توزع عينة الدراسة حسب الجنس على مجموعتي العلاج .
64	المخطط البياني رقم (3) :توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى على مجموعتي العلاج
65	المخطط البياني رقم (4): توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية على مجموعتي العلاج
66	المخطط البياني رقم (5) :توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط عدد الزؤانات في بداية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
68	المخطط البياني رقم (6) :توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط عدد الآفات الالتهابية في بداية في المجموعتين
69	المخطط البياني رقم (7):تكرارات درجة شدة العد في بداية العلاج في كلا مجموعتي العلاج
71	المخطط البياني رقم (8) : مقارنة متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة
73	المخطط البياني رقم (9): مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة
75	المخطط البياني رقم (10) :مقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى
75	المخطط البياني رقم (11): مقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية
76	المخطط البياني رقم (12): مقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة
77	المخطط البياني رقم (13):مقارنة متوسط عدد الزؤانات بين بداية ونهاية العلاج في مجموعة الليفوفلوكساسين
78	المخطط البياني رقم (14): مقارنة متوسط عدد الزؤانات بين بداية ونهاية العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين
79	المخطط البياني رقم (15): مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين بداية ونهاية العلاج في مجموعة الليفوفلوكساسين

79	المخطط البياني رقم (16): مقارنة متوسط عدد الافات الالتهابية بين بداية ونهاية العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين
82	المخطط البياني رقم (17): مقارنة تكرارات نجاح العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج في نهاية العلاج
84	المخطط البياني رقم (18): مقارنة تكرارات نكس العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج

الملخص

هدف البحث: مقارنة فعالية الليفوفلوكساسين الفموي بجرعة 500 ملغ /يوميًا مقابل الدوكسيسكلين الفموي بجرعة 100 ملغ /يوميًا لمدة شهرين في علاج العدّ الالتهابي متوسط الدرجة إلى الشديد منها، درجة 4 و 3 حسب مقياس IGA لشدة العدّ، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

طرق البحث: بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا معايير الدّخول إلى الدّراسة 46 مريضاً من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزّهرية في جامعة دمشق، وقد انقطع التّواصل مع 3 مرضى (واحد من مجموعة الليفوفلوكساسين ، واثنان من مجموعة الدوكسيسكلين) ،لذا أجريت الدّراسة على بيانات 43 مريضاً، وتمّ فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بالليفوفلوكساسين فمويًا جرعة 500 ملغ مرة يوميًا مع غسول يحوي حمض الصفصاف بنسبة 2 % مرة يوميًا ووقاية شمسية ، و المجموعة الثانية عولجت بالدوكسيسكلين فمويًا بجرعة 100 ملغ مرة يوميًا مع غسول يحوي حمض الصفصاف بنسبة 2 % مرة يوميًا ووقاية شمسية .امتدّت فترة العلاج لمدة شهرين ، وتمّت متابعة المرضى خلالها بشكل شهريّ ، وفي كلّ مراجعة قيّمت شدة العدّ وحساب عدد الزّؤان والآفات الالتهابية، بالإضافة لتقييم الآثار الجانبية، كما قيّم النّكس بعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج .

النتائج: في مجموعة (الليفوفلوكساسين) كان العلاج ناجحاً لدى 11 مريضاً من أصل 22 مريضاً بنسبة 50% ،وفي مجموعة (الدوكسيسكلين) كان العلاج ناجحاً لدى 14 مريضاً من أصل 21 مريضاً بنسبة 66.7 % دون وجود فارق أحصائي مهم بين المجموعتين ، كما لم يكن هناك فروق مهمة إحصائية بالنسبة لنكس العلاج بين المجموعتين ، أما بالنسبة للآثار الجانبية فقد كانت أكثر تواتراً بمجموعة الدوكسيسكلين .

الاستنتاجات: يعدّ الليفوفلوكساسين علاجاً فعّالاً للعدّ الشائع متوسط الدرجة وشديدها حيث حقّق تحسّناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائية بشكل مماثل للدوكسيسكلين مع آثار جانبية أقلّ ، لذلك يمكن استخدامه كخط علاجيّ جهازى أول بالعدّ الشائع متوسط الدرجة وشديدها في حال وجود مضاد استطبّاب أو عدم تحمل للتراسيكلينات .

الكلمات المفتاحية: العد الشائع ، الليفوفلوكساسين ، الدوكسيسكلين .

الجزء التمهيدى: الإطار العام للبحث

1-المقدمة Introduction :

يعدّ العدّ الشائع من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً، يصيب الفئات العمرية جميعها إلا أنّ ذروة حدوثه بعمر المراهقة [1]. وهو اضطراب التهابي مزمن، متعدد الأسباب، يصيب الوحدة الجريبية الزهمية، ويتطور كنتيجة لتداخل العديد من العوامل في آليته المرضية، ومنها: فرط التقرن الجريبى، زيادة إنتاج الزهم، جراثيم البروبيونية العدية، والالتهاب والاستجابة المناعية [2].

يتظاهر العدّ بأشكال سريرية متعددة، حيث يمكن أن تتنوع الصورة السريرية من عدّ زؤاني خفيف مع أو دون آفات التهابية متفرقة إلى مرض جهازى خاف، ويمثل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة وبشكل أقل الصدر والظهر [3]. كما أنّ للعدّ الشائع أثراً نفسياً لا يمكن تجاهله، فالأفراد المصابون بالعدّ لديهم ميل للعزلة الاجتماعية والقلق والاكتئاب وحتى الميول الانتحارية [4,5]. لذا العلاج الناجح للعدّ يحسن هذه التأثيرات النفسية في كثير من الحالات [6].

إن دور جرثومة البروبونية العدية مهم جداً" في الآلية المرضية [7]. لذلك عدّت المضادات الحيوية القاتلة أو المثبطة لهذه الجرثومة سواء الموضعية منها أم الجهازية علاجاً أساسياً في علاج العدّ الالتهابي [8]. حيث يعد العلاج الجهازى بالصادات واسعة الطيف الخط الأول عند مرضى العدّ المتوسط إلى الشديد، خصوصاً عند فشل العلاجات الموضعية [9,10].

وهناك أدلة تدعم استخدام التتراسيكلينات، المكروليدات، الترميتيوبريم سولفاميتكسازول، والفلوروكينولونات جهازياً في علاج العدّ [11,12].

تعد التتراسيكلينات من أشيع الصادات استخداماً في علاج العدّ الشائع، وذلك لفعاليتها القوية تجاه جرثومة البروبيونية العدية، بالإضافة لتأثيراتها المضادة للالتهاب، إلا أن استخدام التتراسيكلينات المطول يتطلب بعض الحذر بسبب التأثيرات الجانبية المحتملة [12].

تستخدم المكروليدات وخاصة الأريثرومايسين، الكلاريثرومايسين، الأزيثرومايسين بشكل أقل شيوعاً من التتراسيكلينات في علاج العدّ وهي تمتلك خواص مشابهة لها بفعاليتها المضادة لجرثومة البروبونية العدية والخواص المضادة للعملية الالتهابية [13]. كما تعدّ المكروليدات أكثر تحملاً من التتراسيكلينات عند مرضى العدّ وأقلّ تسبباً للتأثيرات الجانبية [14].

أظهرت العديد من الدراسات فعالية الفلوروكينولونات في علاج العد الشائع الالتهابي، وهي تعد صادات واسعة الطيف [15].

ومع ازدياد المقاومة على الصادات الجهازية من قبل البروبيونية العدية، وجدت الدراسات أن الفلوروكينولونات أقل مقاومة من البروبيونية العدية الى جانب التتراسيكلينات، كما وجدت الدراسات أن الفلوروكينولونات أكثر تحملاً عند مرضى العدّ وأقلّ تسبباً للتأثيرات الجانبية من التتراسيكلينات [16].

2- هدف البحث Objective :

مقارنة فعالية العلاج الفموي بين الليفوفلوكساسين جرعة 500 ملغ يوميا" لمدة شهرين ، والدوكسيسكلين 100ملغ يوميا" لمدة شهرين في علاج العد الشائع الالتهابي درجة 4 و3 حسب مقياس IGA لشدة العد، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري التأثيرات الجانبية.

3 -السؤال البحثي The Research Question :

هل يعتبر الليفوفلوكساسين الفموي جرعة 500 ملغ فعال ، وهل هو آمن في علاج العد الشائع متوسط الى شديد الدرجة بالمقارنة مع الدوكسيسكلين الفموي جرعة 100 ملغ؟

4 -الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

- **فرضية العدم:** يعد الليفوفلوكساسين مماثلاً بالفعالية للدوكسيسكلين في علاج العد الشائع متوسط الدرجة إلى شديدها أي لا يوجد فروق مهمة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.
- **الفرضية البديلة:** لا يعد الليفوفلوكساسين مماثلاً بالفعالية للدوكسيسكلين في علاج العد الشائع متوسط الدرجة إلى شديدها أي يوجد فروق مهمة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

5 -أهمية البحث Importance of This Research :

يعد العد الشائع من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً التي تتطلب علاجاً مطوّلاً بسبب السّير المزمن والناكس له، إن الاستخدام المطول للصادات بجرعات عالية يثير القلق من تطوّر مقاومة جرثومية التي قد تتظاهر أحياناً بفشل العلاج.

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

6 -محدوديات البحث Limitations of This Research :

- 1- قصر مدة الدراسة .
- 2-الدراسة كانت وحيدة المركز.
- 3- صغر حجم العينة .

7- الدراسات المرجعية : (التفصيل في الصفحة 86)

المؤلفون	مكان الدراسة وسنة النشر	المجلة	أهم النتائج
Sheth وزملاؤه [4]	الهند سنة 2008	Indian journal of drugs in dermatology	حقق الليفوفلوكساسين فعالية علاجية مقارنة للمينوسكلين في علاج العد المتوسط للشديد مع تأثيرات جانبية أقل
Kawada وزملاؤه [5]	اليابان سنة 2002	Karger journal of dermatology	حقق الليفوفلوكساسين بجرعة 100مغ ولأربع اسابيع فعالية في علاج العد حيث حقق نجاح بنسبة 76.6% مع تأثيرات جانبية قليلة

8- منهج البحث:

مكان الدراسة وعام الدراسة : تمت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق .

هذه الدراسة على مدى عام (2022-2023).

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمة.

Open labeled randomized comparative prospective trial

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: العد الشائع Acne vulgaris

1- الوبائيات Epidemiology :

يشكل العد الشائع عالمياً حوالي 0.3 % من الأمراض عامةً و 16 % من الأمراض الجلدية، [17] بلغت نسبة انتشاره العالمية لدى جميع الأعمار 9.4 % ، [1].

ذروة حدوثه خلال فترة المراهقة حيث يصيب حوالي 85 % من المراهقين [18] . وقد كانت ذروة انتشاره في جميع المجموعات العرقية بأعمار بين 20 - 15 سنة [19-22] .

أما بالنسبة لمعدل انتشار العد لدى البالغين فقد سجلت دراسة أجريت في ألمانيا تطور العد لدى 64% من البالغين ممن هم في العشرينيات من عمرهم ولدى 43 % من البالغين ممن هم في الثلاثينيات من عمرهم . [20]

اعتبر العد سابقاً مرضاً عابراً خلال فترة المراهقة، لكنه يتظاهر حالياً بشكل أبكر ويستمر لفترة أطول ومن الممكن أن يستمر حتى الكهولة [23] .

أجريت دراسة ماسحة في الولايات المتحدة بينت أن 35% من الإناث و 20% من الذكور كان لديهم عد بأعمار الثلاثين بينما استمرت إلى عمر الأربعين عند 26% من الإناث و 12% من الذكور [21].

وتم ربط التطور المبكر للعد مع البداية المبكرة للبلوغ والتي قد تتعلق بالنظام الغذائي والبدانة وعوامل أخرى لها علاقة بنمط الحياة [24] . كما بينت الدراسات أن العد يبدأ بسن أصغر لدى الإناث بالمقارنة مع الذكور، ويتوافق ذلك مع حدوث البلوغ بوقت أبكر لدى الإناث [25,26] .

يعتبر البلوغ المبكر لدى الإناث عامل خطر لحدوث المتلازمة الاستقلابية ومتلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOs (Polycystic Ovary Syndrome والمقاومة على الأنسولين [27] . كما يمكن أن يكون التطور الباكر للعد الزواني لدى الإناث مؤشراً لحدوث عد أكثر شدة فيما بعد [28] .

يميل العد الشائع لأن يكون أكثر شدة لدى الذكور بالمقارنة مع الإناث، وقد بينت إحدى الدراسات أن العد الكيسي العقيد كان أكثر شيوعاً لدى الذكور البيض بالمقارنة مع الذكور السود [29,30] .

2 -العوامل المؤهبة Predisposing factors :

1 – 2 -العوامل الوراثية Genetic factors :

تعتبر القصة العائلية من عوامل الخطر للإصابة بالعد، وخاصة العد الشديد . ولكن لم يتم تحديد مورثة أو جين مسؤول عن الإصابة بالعد، تم إثبات تأثير الوراثة من خلال التوافق العالي جدا بين التوائم متماثلة الزيجوت من حيث امتداد العد وشدة ومعدل إفراز الزهم ، حتى عدد الزؤوان متشابهاً أيضاً [31,32] . وقد بينت الدراسات أن خطر الإصابة لدى أقارب الدرجة الأولى للمريض المصاب بالعد أعلى بحوالي أربع إلى خمس مرات بالمقارنة مع الأشخاص غير المصابين [8,33] .

يعتبر عدد وحجم وفعالية الغدد الزهمية أمر موروث، وترتبط عدة مورثات بالعد منها (المرمزة لسبيل عامل النمو الورمي بيتا، والوسائط الالتهابية الأخرى، ومنظمات استقلاب الاندروجين) [35] .

يحدث العدّ بوقت أبكر لدى المرضى الذين لديهم قصّة عائليّة إيجابية، وقد بيّنت العديد من الدّراسات وجود ترافق بين العدّ المتوسط والشّديد وبين القصّة العائليّة [8,34].

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

2-2-1-النظام الغذائي : Dietary factors

يوجد جدل حول دور النظام الغذائيّ في تطوّر العدّ [8,36]. حيث بيّنت العديد من الدّراسات أنّ تناول الحليب يترافق مع زيادة انتشار وشدة العدّ [37,38] ، ولوحظ تفاقم العدّ باستخدام المتمّمات الغذائيّة البروتينيّة لكمال الأجسام، كذلك وثّقت دراسات مستقبلية وجود علاقة بين الحمية عالية السكر وتطوّر العدّ [36,39].

بينما تبين أنّ تناول السمك يمكن أن يقلّل خطر الإصابة بالعدّ وشدّته، كما هو الحال بالنسبة للنظام الغذائيّ الغني بالخضار والفواكه. ويمكن أن تعزى هذه التأثيرات الوقائيّة إلى الحموض الدّسمة omega-3 الموجودة بالسمك والمحتوى العالي من الألياف بالخضار والفواكه، حيث تبين أنّها تنقص مستويات عامل النّمو الشّبيه بالأنسولين (IGF1) Insulin-Like Growth Factor 1 وبالتالي تخفض خطورة حدوث العدّ . [36,40,41]

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

تقترح الدّراسات أنّ ارتفاع مؤشر كتلة الجسم في مرحلة المراهقة يزيد خطر الإصابة بالعدّ وشدّته [42]. وقد لاحظت معظم الدراسات زيادة انتشار العدّ لدى الأشخاص البدنيين، حيث يكون لديهم ارتفاع بمستويات سكر الدّم وزيادة بمستويات الاندروجين ممّا يحفّز إنتاج الزّهم وبالتالي تشكّل العدّ [43].

2-2-3- التدخين : Smoking

توجد أدلة متباينة حول تأثير التدخين على انتشار العدّ ، حيث لم يكن له أي تأثير أو تأثير ضئيل على ظهور العدّ أو شدّته عند المراهقين وصغار البالغين، بينما يمكن أن يؤهّب لحدوث عدّ زوّاني لدى النّساء البالغات المدخّنات باستمرار [3,40,44].

بالمقابل ذكر في أحد الدراسات أنه قد يكون للنيكوتين دوراً وقائياً في تطوّر العدّ الالتهابي، وقد يعزى تحسن العد للتأثيرات المقبضة الوعائية للتدخين [45].

2-2-4-الدورة الطمثيّة : Menstrual cycle

يتفاقم العد لدى حوالي 70 % من النساء قبل الدورة الطمثيّة ب 7 - 2 أيام ، ولكن الاختلاف في إفراز الزهم خلال الدورة الطمثيّة غير كاف لتفسير هذا التفاقم، ومن المحتمل أن يعود ذلك إلى التميّه في الظهارة الشّعرية، كما أن التبدلات الهرمونية قبل الطمث تلعب دوراً مهماً، حيث تبين أنّ للإستروجين والبروجسترون معاً تأثيرات مضادة للالتهاب ، ومن الملاحظ أنّ اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الإستروجين عن الطبيعي ممّا يؤدي إلى زيادة بمستويات الاندروجين [46,47].

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

غالباً ما يتحسن العدّ الشائع في بداية الحمل ولكنّه يسوء في الثّالث الثّالث من الحمل بسبب زيادة مستويات الاندروجين [48]. ويساهم ارتفاع مستويات هرمون البرولاكتين خلال فترة الإرضاع في زيادة الإفراز الزّهميّ وتفاقم العدّ الشائع بعد الولادة [49,50].

6-2-2- الشدة النفسية Stress :

أظهرت العديد من الدراسات تفاقم العد بوجود شدة نفسية، حيث أنها تحفز إفراز الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر Corticotropin Releasing Hormone (CRH) وبالتالي ارتفاع مستويات الكورتيزول والاندروجين مما يحرض زيادة الإفراز الزهمي وبالتالي اشتداد العد . ويقترح أن الشدة النفسية تحث على إفراز ببتيدات عصبية تنشط العمليات الالتهابية بالجلد [51-52] .

7-2-2- الوزن عند الولادة Birth weight :

وجدت دراسة شيوع العد لدى أشخاص كان وزنهم عند الولادة أقل من 2500 غ [53] .
وتتم ربط انخفاض الوزن عند الولادة بالعد المترافق بزيادة خطر المقاومة على الإنسولين ومظاهر أخرى ل ال PCOs [54] .

8-2-2- الأشعة فوق البنفسجية UltraViolet Radiation :

تؤدي أشعة الشمس الطبيعية عادةً إلى تحسن في العد، حيث شهدت الفصول الباردة زيادة في شدة العد والدافئة تحسناً فيه. ولم يتم معرفة أطوال الموجات التي تعطي التأثير الأفضل. تعود فائدة الأشعة إلى التأثير الخادع الناجم عن الحمى والتصبغ، وإلى تأثيراتها القاتلة للجراثيم حيث وجد أن لل UVB تأثير مخرب للبريبونية العدية في الزجاج [55,56] .

9-2-2- عوامل أخرى:

- يمكن لبعض الأدوية أن تحرض العد مثل: الستيروئيدات، الليثيوم، مضادات الاختلاج، اليود [57] .
- تساهم بعض مواد التجميل ومنتجات العناية بالشعر في تفاقم العد [58] .
- إن الانسداد الميكانيكي الناتج عن عصائب الرأس ورفادات الكتف وحقائب الظهر يساهم أيضاً في تفاقم العد الشائع [59] .
- لوحظ خلال فترة انتشار وباء كوفيد 19 (كورونا) وذلك مع ازدياد ارتداء قناع الوجه لفترة طويلة تحرض تشكل آفات عدية نتيجة ارتفاع درجة الحرارة والرطوبة على سطح الجلد . [60]

3- الآلية المرضية Pathogenesis :

تلعب أسباب وعوامل عديدة في إمراضية العد، والتي تتم على مستوى الوحدة الجريبية الزهمية حيث هنالك تداخل بين فرط التقرن القنوي مع دور البريبونية العدية ،بالإضافة إلى زيادة إنتاج الزهم والالتهاب [61].

وقد تم تحديد أربع عناصر أساسية بالآلية الإمراضية للعد وهي [34] :

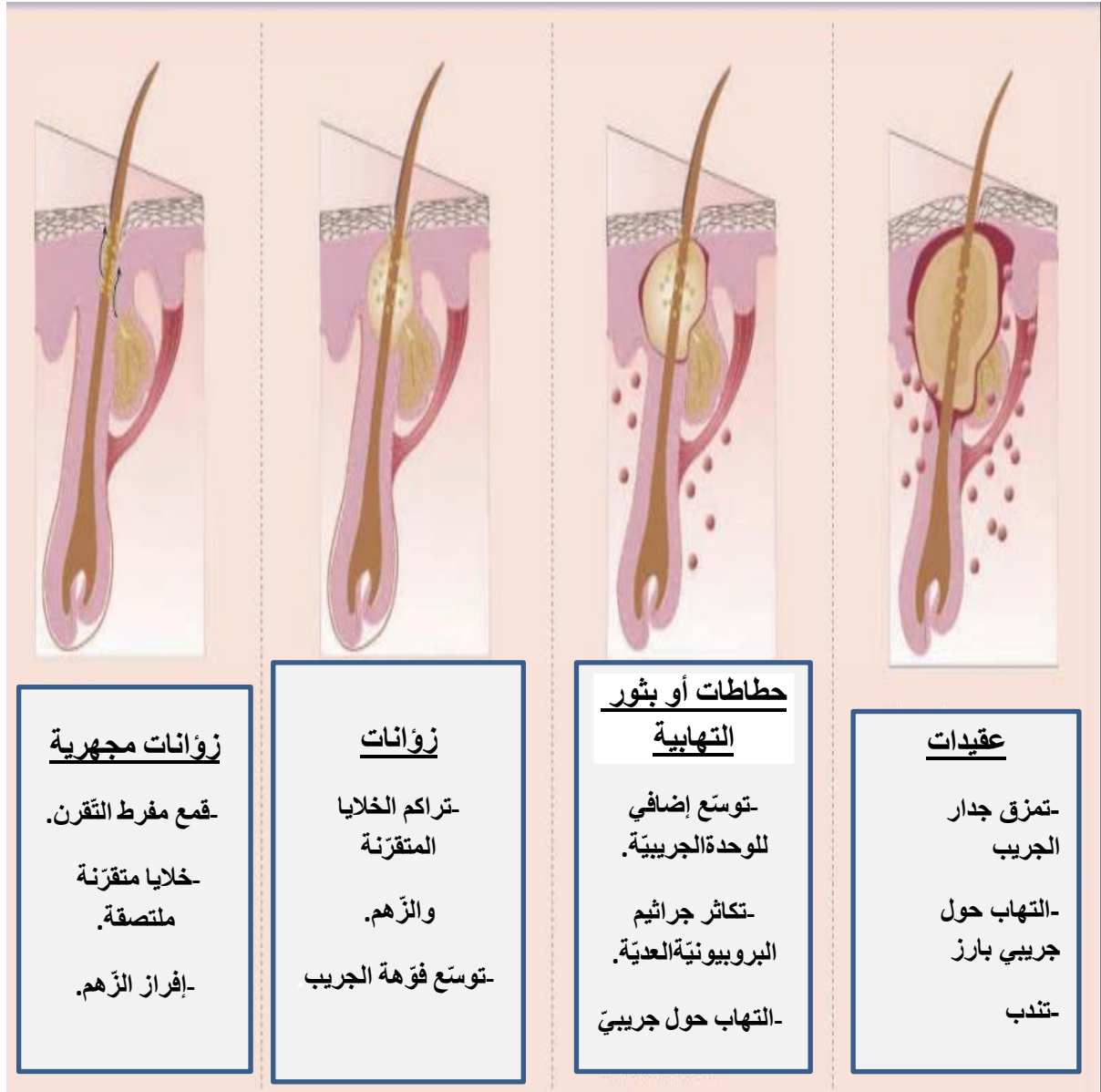
(1) فرط التقرن الجريبي.

(2) زيادة إنتاج الزهم.

(3) دور جراثيم البروبونية العدية.

(4) الالتهاب.

وتكون هذه العناصر مرتبطة مع بعضها وتخضع لتأثير هرموني ومناعي [61].



الشكل رقم (1) : الآلية الإمراضية للعد الشائع [61].

3-1 -فرط التقرن الجريبي Follicular Hyperkeratinization :

ينتج عن فرط التقرن الجريبي تشكّل الزؤانات المجهرية التي تعدّ طليعة الآفات العديدة الواضحة سريريّاً [8]. تبدأ التبدلات الأولية لتشكّل الزؤانات المجهرية على مستوى القسم العلوي من الجريب الشعري (وتحديداً القسم السفلي من القمع)، حيث يحدث فرط تكاثر للخلايا الكيراتينية وزيادة بالتصاقها ممّا يؤدي إلى انسداد فوهة الجريب وبالتالي تراكم الكيراتين والزهم والجراثيم والذي يسبب بدوره توسّع للقسم العلوي من الجريب وتشكّل الزؤانات المجهرية [2,61].

لم يحدّد بالضبط العامل المحرّض البدني لتشكّل الزؤانات، لكن تم اقتراح العديد من العوامل المساهمة بحدوث فرط تقرن جريبي والتي تتضمن النقص الموضعي لحمض اللينولينك Linoleic Acid وزيادة

فعالية Interleukin-1 (IL1) ضمن الجراب بالإضافة لتأثير الاندروجين وجراثيم البروبيونية العديّة . [62]

يعتبر حمض اللينوليك من الحموض الدسمة الأساسية الموجودة بالجلد وهو يعمل على تنظيم تكاثر الخلايا الكيراتينية الجريبية، لكنّ المستويات المنخفضة منه تحثّ على حدوث فرط تكاثر للخلايا الكيراتينية الجريبية وإنتاج السيبتوكينات قبل التهابية ولذلك يعتبر ذو صلة وثيقة بالإمراضية. حيث تبين أنّ الأفراد المصابين بالعدّ لديهم مستويات منخفضة من حمض اللينوليك بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، وتتعادل هذه المستويات بعد العلاج النّاجح بالإيزوتريتينوين أو بمضادات الاندروجين [63].

تبين أيضاً أنّ للسيبتوكينات المفرزة من قبل الخلايا الكيراتينية دوراً مهماً في تشكّل الزّوانات المجهرية [64]، حيث تزيد فعالية IL1a حول الجريبات غير المصابة لدى مرضى العدّ وتحفّز فرط تكاثر الخلايا الكيراتينية الجريبية، وبالتالي هذا يدعم فكرة أنّ الأحداث الالتهابية تسبق حدوث فرط التقرن الجريبي وأنّها من الأسباب المحتملة لحدوثه [65].

يحثّ IL1a المفرز من قبل الخلايا الكيراتينية أرومات الليف لإفراز عامل نمو الخلية الليفية FGF7 الذي ينبّه تكاثر الخلايا الكيراتينية المتواسط بمستقبل FGFR2b [66]. بينما تثبّط مناهضات مستقبل IL1 تشكّل الزّوانات المجهرية [67].

كما أنّ للاندروجينات دوراً مهماً في تشكّل الزّوانات، حيث بينت الدراسات وجود علاقة بين أعداد الزّوانات ومستويات dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) بالعدّ الباكر لدى الأشخاص قبل سن البلوغ [64].

وأظهرت الدّراسات زيادة فعالية أنزيم 5-a-reductase بالخلايا الكيراتينية بالقسم العلويّ من الجريب بالمقارنة مع الخلايا الكيراتينية البشرية وهذا يدعم فرضية أن زيادة الإنتاج الجريبي لهرمون dihydrotestosterone (DHT) يساهم بفرط التقرن المشاهد بهذه المنطقة من الجريب، إضافة لذلك فإنّ مضادات الاندروجين تقيد بإنقاص الزّوانات [68].

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

يعتبر فرط الإفراز الزهمي واحداً من العوامل الأساسية في إمراضية العدّ [69].

يتكوّن الزهم بشكل أساسي من شحوم ثلاثية بالإضافة إلى سكوالين واسترات شمعية وكولسترول حر واسترات الكولسترول وحموض دسمة حرّة [70].

يتشابه التركيب الإجمالي للزهم عند الأشخاص الطبيعيين والمصابين بالعدّ، ولكن الأشخاص المصابين بالعدّ لديهم معدل إفراز أعلى للزهم مع ميله لإحتواء مستويات أعلى من الحموض الدسمة غير المشبعة مثل السكوالين Squalene ومستويات أقل من حمض اللينوليك linoleic acid. كما تبين أنّ معدل إفراز الزهم لدى مرضى العدّ يتناسب مع شدة المظاهر السريرية [71,72].

تلعب الشحوم الثلاثية الموجودة بالزهم دوراً هاماً بالية العدّ، حيث تتفكك إلى حموض دسمة حرّة بواسطة جراثيم البروبيونية العديّة الموجودة بالوحدة الجريبية الزهمية. وتحفّز هذه الحموض الدسمة الحرة بدورها تجمع واستعمار جراثيم البروبيونية العديّة وحدث التهاب [49].

يتم التحكم بفعالية الغدد الزهمية بشكل أساسي بواسطة الاندروجينات، والتي تحت على تكاثر وتمايز الخلية الزهمية بالإضافة إلى تحفيز افراز الزهم [73]. وبيّنت إحدى الدراسات أنّ مستويات أندروجين المصل كانت أعلى لدى المصابين بالعد بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين رغم أنّها كانت ضمن المعدل الطبيعي لدى المجموعتين [74].

تنتج معظم الاندروجينات الجوّالة بالدوران من الأقناد وغدة الكظر، كما يتم إنتاجها محلياً بالوحدة الجريبية الزهمية ضمن الغدة الزهمية انطلاقاً من الهرمون الكظريّ DHEAS عبر تأثير أنزيمات استقلاب الاندروجين مثل أنزيم 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) وأنزيم 17β -HSD بالإضافة لأنزيم α -reductase [75].

تنظم الاندروجينات عمل الغدد الزهمية عبر الارتباط مع مستقبلات الأندروجين النووية، وتكون هذه المستقبلات حساسة للتستوسترون و DHT. ويملك DHT إلفة أكبر بخمس إلى عشر مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الأندروجين ولذلك فهو الأندروجين الرئيسي في عملية إنتاج الزهم [76].

يبدأ تأثير الأندروجين على الغدة الزهمية أثناء فترة الوليد، فمعد الولادة وحتى عمر 12 - 6 شهر يكون لدى الرضع الذكور مستوى عال من الهرمون الملوتن LH والذي يحرض الخصية على إنتاج التستوسترون.

كما يظهر الرضع الذكور والإناث مستويات مرتفعة من DHEA و DHEAS بشكل نال لوجود منطقة جنينية ضخمة منتجة للأندروجين في غدة الكظر والتي تتراجع خلال السنة الأولى من الحياة [31].

يتناقص الإنتاج الخصيوي والكظري للأندروجين بعد السنة الأولى من الحياة ويبقى بمستوياته الدنيا حتى حدوث البلوغ الكظريّ adrenarche والذي يكون بشكل نموذجي بعمر 8 - 7 سنوات. ومع بداية حدوث البلوغ الكظريّ adrenarche تبدأ مستويات DHEAS الجوّالة بالدوران بالارتفاع بسبب إنتاجه من الغدة الكظرية، ويشكل هذا الهرمون طليعة لاصطناع أندروجينات أكثر قوة ضمن الغدة الزهمية، ويترافق ارتفاع مستوياته بالمصل مع زيادة إنتاج الزهم والتطور البدني للعدّ الزواني [77].

إنّ دور الأستروجين في تعديل إنتاج الزهم غير محدّد، وتتضمن الآليات التي يعمل بها الأستروجين [78]:

- (1) معاكسة عمل الاندروجين ضمن الغدة الزهمية بشكل مباشر، (2) تثبيط إنتاج الأندروجينات من قبل الأقناد عبر آلية التلقم الراجع السلبّي بسبب تثبيط إفراز موجهات الغدد التناسلية من قبل النخامي،
- (3) تنظيم الجينات الكابحة لنمو الغدة الزهمية أو إنتاج الليبيدات.

وقد بيّنت إحدى الدراسات أنّ مستويات الأستروجين بالمصل لدى مرضى العدّ كانت منخفضة بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. كما يمكن أن يتفاقم العدّ عندما ينخفض مستوى الأستروجين لدى المرأة كما يحدث قبل بداية الدورة الشهرية [75].

وتبيّن أنّ إعطاء الأستروجين جهازياً بكمية كافية ينقص إنتاج الزهم [76]. ويستجيب العدّ عادة للعلاج بجرات منخفضة من مانعات الحمل الفموية الحاوية على 20 - 50 مكغ من الإيتينيل استراديول أو الشكل المؤسّر منه لأن كبح الإباضة بحد ذاته يتبط إنتاج الأندروجين المبيضي [31].

أما بالنسبة لتأثير البروجسترون على الغدد الزهمية فهو محط جدل، لكن تبيّن أنّ مستويات البروجسترون بالمصل لدى مرضى العدّ أعلى بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. كما أنّ إعطاء البروجسترون جهازياً يمكن أن يسبب العدّ وعندما أعطي لنساء كبار السن أدّى لزيادة إفراز الزهم لديهم [75].

كما يلعب الهرمون المفرز لموجهة قشر الكظر (CRH) دوراً في إفراز الزهم حيث أنّ له مستقبلات على عدد كبير من الخلايا بما فيها الخلايا الزهميّة، ويزداد استجابة للتوتر [52].

وقد تبين أيضاً وجود علاقة بين مستويات العامل الشبيه بالأنسولين (IGF1) insulin-like growth factor 1 بالمصل وإفراز الزهم، حيث يقوم بتحفيز أنزيم 5-a-reductase واصطناع الأندروجين من الكظر والأقناد بالإضافة إلى أنّه يحفز تكاثر الخلايا الزهميّة وإفراز الزهم [75].

ترتفع مستويات IGF1 خلال فترة البلوغ نتيجة زيادة إفراز هرمون النمو، [80] ولوحظ أنّ أعلى معدل حدوث للعدّ يحدث عندما تصل مستويات IGF1 بالمصل للذروة، كما بيّنت إحدى الدراسات أنّ النساء البالغات المصابات بالعدّ كان لديهم مستويات عالية من IGF1 بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين [81].

وبالنسبة لهرمون الأنسولين فهو يزيد أيضاً إنتاج الزهم من الغدد الزهميّة، حيث يحثّ على إفراز IGF1 الكبد ويضخّم كلا الهرمونين التأثير التحفيزي لهرمون النمو GH على الخلايا الزهميّة، [80] كما تزيد المقاومة على الأنسولين مشعر الأندروجين الحرّ وذلك بسبب نقصان مستويات الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية. ويدعم دور الأنسولين في تطور العد الانتشار العالي للعدّ لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات التي ترافق مع المقاومة على الأنسولين وفرط الأندروجين. [75]

كما حدّدت الأبحاث الجزيئية الحديثة ثلاثة مستقبلات على الغدة الزهميّة تتفعل بواسطة مواد من القوات اليوميّ وتساعد بتنظيم عملية إنتاج الزهم، [82] وتشمل:

1. مستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF1 والذي يحرض بواسطة السكر [83].
2. مستقبلات تفعيل تكاثر الجسم البيروكسي (PPAR α , β and γ) والتي تحرض بواسطة الحموض الدسمة الحرّة والكوليسترول [84].
3. مستقبل الليبتين leptin والذي يحرض بالدسم. حيث يفرز الليبتين من الخلايا الشحميّة وهو مسؤول عن تصنيع القطيرات الشحميّة ضمن الخلية الزهميّة، وتبين حديثاً أنّه يحرض إفراز الأنزيمات والسيتوكينات قبل التهابيّة IL-6, IL-8 [85].

3-3-جراثيم البروبيونية العدية والاستجابة المناعية

:Propionibacterium acnes and The Immune Response

إن العد مرض غير معد، والعصيات الثلاث الرئيسية التي عزلت من سطح الجلد ومن القناة الجريبية الزهميّة عند المصابين بالعد هي الجراثيم: البروبيونية العدية Propionibacterium acnes، المكورات العنقودية البشرية Staphylococcus epidermidis، والملاسيزيا الفرفرية Malassezia furfur [61].

تعتبر جراثيم البروبيونية العدية من العناصر الأساسية بأمراض العد، وهي عصيات إيجابية الغرام لاهوائية أو أليفة للوسط قليل الهواء، كما تعدّ الجرثومة المسيطرة بمناطق الجلد الزهمي لدى الإنسان وتتوضع عميقاً ضمن الوحدة الجريبية الزهميّة، بالإضافة إلى أنّها تنتج البورفيرينات وخاصة الكوبروبورفيرين من النمط الثالث والذي يتألق بمصباح وود [31,86].

بيّنت الدراسات زيادة عدد جراثيم البروبيونية العدية على جلد الوجه لدى المرضى المصابين بالعدّ بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، ولكن لا توجد علاقة بين كثافة هذه الجراثيم وشدة العد سريرياً [87,88].

وقد لوحظ أنَّ أنماط ربيبة معيّنة من البروبيونية العدّية (النمط 4 و 5) تتواجد بشكل أكثر تواتراً عند المرضى المصابين بالعدّ، ممّا يقترح أنَّ هذه السلالات إما أن تكون أكثر قدرة على إحداث العدّ أو أنّها متكيفة بشكل أفضل للعيش في بيئة العدّ [89].

تلعب البروبيونية العدّية دوراً هاماً بالآلية الإمراضية للعدّ الشائع عبر تحريض استجابة التهابية لدى المضيف بآليات متنوّعة، حيث يحوي جدارها الخلويّ على مستضد من الكربوهيدرات يحرض تشكّل الأضداد والتي تعزّز بدورها الإستجابة الالتهابية عن طريق تفعيل المتممة، كما يمكن أن تحفز البروبيونية العدّية الالتهاب عبر تحريض ردّ فعل مفرط الحساسية من النمط المتأخّر، بالإضافة لكونها تنتج بروتينات خارج خلوية مثل الليباز والبروتياز والهيالورنيديز وعوامل جذب كيميائية وأنزيمات ممّا يساهم في تمزّق الزّوان وتحريض الخلايا الالتهابية والخلايا الكيراتينية لإنتاج الوسائط قبل الالتهابية والجذور الأوكسجينية الحرة [31,87,90].

كما أنَّ للتفاعلات بين جراثيم البروبيونية العدّية وجهاز المناعة الفطرية بالجلد دوراً هاماً بإمراضية العدّ، ويتمّ ذلك عبر Toll Like Receptor (TLRs) والتي تمثّل مستقبلات عابرة للغشاء تتواسط التعرف على العوامل الممرضة من قبل الخلايا المناعية والخلايا الكيراتينية. ويعدّ النمط الثاني من هذه المستقبلات TLR2 أهم نمط بإمراضية العدّ حيث يتعرّف على الليبوبروتين والبيتيدوغليكان بالإضافة إلى CAMP factor 1 المنتج من قبل من قبل السلالات الالتهابية لجراثيم البروبيونية العدّية.

وقد وجدت TLR2 على سطح البالعات الكبيرة المحيطة بالجريات كما تبين أنَّ البروبيونية العدّية تزيد التعبير عن TLR2 و TLR4 على سطح الخلايا الكيراتينية [31,91,92].

تقوم جراثيم البروبيونية العدّية بتنشيط TLR2 على سطح الوحيدات والعدلات ممّا يؤدي إلى إطلاق الوسائط ما قبل الالتهابية مثل IL-1a ، IL-8 ، IL-12 ، TNFα ، ويؤدي IL-8 بدوره إلى جذب العدلات وإطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وبالتالي تحطّم الظهارة الجريبية، بينما يحرض IL-12 استجابة TH1 [3,93,94]. وقد بيّنت الدّراسات الحديثة أنَّ البروبيونية العدّية تحرض استجابة TH17 في الآفات العدّية، ممّا يقترح أهداف علاجية جديدة تستهدف سبيل TH17 [95].

تملك الحموض الدّسمة الحرّة الموجودة بالزّهم خصائص مضادّة للجراثيم بشكل مباشر، بالإضافة إلى أنّها تحفز التعبير عن الببتيدات المضادّة للجراثيم مثل B-defensin (hBD)-2 human بالخلايا الزّهمية ممّا يساهم بتعزيز القدرة الدّفاعية المناعية الفطرية ضد جراثيم البروبيونية العدّية [96].

4-3-الالتهاب في العدّ Infammation in Acne

بيّنت الدّراسات أنَّ الالتهاب يحدث بمرحلة باكّة من تشكّل العدّ، حيث لوحظ زيادة عدد الخلايا التائية CD4+ وارتفاع مستويات IL-1 بالمناطق حول الجريبة قبل عملية فرط التقرن الجريبي [65].

ينجم عن تمزّق الجريب المصاب بالعدّ طرح الكيراتين والزّهم وجراثيم البروبيونية العدّية والحطام الخلويّ إلى الأدمة المحيطة ممّا يؤدي إلى زيادة الالتهاب بشكل هام [31].

يساعد نمط الاستجابة الالتهابية بتحديد نوع الآفة السريرية المشاهد. فعندما تسيطر العدلات (نموذجياً بالآفات الباكّة) يحدث النقيح وتشكّل البثرات، حيث تحرض العدلات الاستجابة الالتهابية عبر إطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وتحرير الجذور الأوكسجينية الحرّة. بينما يؤدي تدفق اللعفاويات (بشكل رئيسي الخلايا التائية

المساعدة) والخلايا العرطلة نمط جسم أجنبي والعدلات إلى تشكّل حطاطات التهابية وعقيدات وكيسات .
[31,97,98]

كذلك يلعب نمط الاستجابة الالتهابية دوراً في تطوّر التندّب، حيث أنّ الالتهاب المبكر غير النوعي يؤدي إلى تندّب أقل من ذلك الذي ينتج عن الاستجابة الالتهابية النوعية المتأخّرة [99] .

4-التظاهرات السريرية : Clinical Manifestation

يبدأ تطوّر آفات العدّ بشكل تدريجيّ حول سن البلوغ لدى معظم المرضى، ولذلك يجب أخذ قصّة مفصّلة من المرضى الذين يصفون بداية مفاجئة للعدّ للكشف عن المسببات الأساسية مثل الأدوية أو وجود ورم مفرز للأندروجين [61] .

يتوزّع العدّ بشكل نموذجيّ بمناطق الغدد الزّهرية جيّدة التطوّر حيث يصيب بشكل رئيسيّ الوجه وبدرجة أقلّ الظهر و الصدر والكتفين . كما يتميّز العدّ بوجود أشكال سريرية متعدّدة وقد تمّ تقسيم الآفات العديّة اعتماداً على المظهر السريريّ إلى آفات التهابية أو غير التهابية [62] .

تعتبر الآفات غير الالتهابية أبكر الآفات العديّة وتتضمن الزّوانات المفتوحة التي تعرف بالرؤوس السوداء والزّوانات المغلقة التي تعرف بالرؤوس البيضاء . حيث تظهر الزّوانات المفتوحة كآفات مسطّحة أو مرتفعة قليلاً ذات فوهة جريبية متوسّعة مليئة بلب أسود من اللبيد والكيراتين كما توضّح الصّورة رقم (1) ، ويعود سبب هذا اللون الدّاكن إلى ترسّب الميلانين وأكسدة الدّسم، وهي تتوضّع غالباً بمركز الوجه ويشير الظهور الباكر لها إلى إنذار سيّء .

بينما تظهر الزّوانات المغلقة على شكل حطاطات صغيرة بقطر 1 ملم تقريباً وتكون مرتفعة قليلاً بلون كريميّ إلى أبيض وليس لها فوهة ظاهرة سريريّاً كما توضّح الصّورة رقم (2) ، وقد يساعد تمطيط الجلد مع الإضاءة الجيّدة برؤية هذه الآفات [31,61] .



الصورة رقم (2): زوان مغلق



الصورة رقم (1): زوان مفتوح

بينما تتنوّع الآفات الالتهابية من حطاطات حماميّة صغيرة إلى بثرات وعقيدات كبيرة ومتمّوجة تبعاً لامتداد وتوضّع الارتشاح الالتهابيّ بالأدمة ، وتشكل بعض العقيدات الكبيرة كيسات أو ما يعرف بالعد العقيدي الكيسي الذي يستخدم لوصف حالات التهابية شديدة [61] .

يتراوح قطر الحطاطات الحمائية بشكل نموذجي بين 5 - 1 ملم، وتميل البثرات لأن تكون متساوية بالحجم وهي تحوي مادة قيحية بيضاء كما توضّح الصورة رقم (3) تتشكل العقيدات مع تقدّم شدّة الآفات وتصبح ضخمة وجاسئة وممّنة بشكل ملحوظ كما تبيّن الصورة رقم (4)، بينما تكون الكيسات العدية الكاذبة أعمق وملينة بمزيج من القيح مع سائل مصلي دموي، وتلتحم هذه الآفات غالباً بالحالات الشديدة من العد العقيدي الكيسي لتشكل لويحات ملتهبة ضخمة والتي يمكن أن تحوي مسارات لجيوب نازة [31].

وقد أظهرت إحدى الدراسات أنّ غالبية الآفات الالتهابية تنشأ بالأصل من الرؤانات، ولكن يمكن أن يظهر عدد هام منها على جلد سليم غير مصاب بنسبة 28% [100].

تعتبر الحكّة عرض نادر للعدّ وربما ترتبط بإفراز مركّبات شبيهة بالهستامين من جراثيم البروبيونية العدية [3].



الصورة رقم (3): عد حطاطي بثري [31]



الصورة رقم (4): عد عقيدي شديد [31]

من العقابيل الشائعة للعد الشائع :

اللطفات الالتهابية تمثل الآفات المتراجعة وتساهم بالمظهر الالتهابي العام المشاهد بالعد كما تبين الصورة رقم (5) . ويشاهد فرط التصبغ التالي للالتهاب بشكل أشيع لدى المرضى ذوي النمط الداكن كما توضّح الصورة رقم (6) . وغالباً ما تستمر الحمى وفرط التصبغ التالي بعد شفاء الآفات الالتهابية وتكون مزعجة للمريض من الناحية الجمالية، وعلى الرغم من أنّ التبدلات التصبغية تتراجع عادة خلال عدّة أشهر في حال السيطرة على العد إلا أنها يمكن أن تكون دائمة في بعض الأحيان [3,31] .



الصورة رقم (5): اللطفات الالتهابية التي تساهم بالحمى المشاهدة بالعد [3]



الصورة رقم (6): فرط التصبغ التالي للالتهاب بعد شفاء آفات العد [31]

يشاهد التندّب بشكل شائع كنتيجة للعد كما تبين الصورة رقم (7) ، حيث يظهر الفحص السريري للمناطق المصابة بالعد وجود ندبات مختلفة الشدة عند أكثر من 20% من المرضى، ويعدّ العلاج الباكر للعد ضرورياً للوقاية من التشوهات الدائمة الناجمة عن التندّب [3,31] .



الصورة رقم (7): التندب التالي للعد الشائع [31]

يمكن أن تكون ندبات العدّ ضموريّة أو ضخاميّة [101]. وقد تمّ تصنيف التندبات الضموريّة بالاعتماد على الحجم والشكل إلى ثلاثة أنماط أساسيّة [102]:

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

و يوجد أيضاً ما يعرف بندبات العدّ الحطاطيّة وهي تعد نوعاً آخر من التندبات المشاهدة بشكل تالي للعدّ فهي عبارة عن انحلال النسيج المرن حول الجريبيّ Perifollicular elastolysis، ويتظاهر نموذجياً على شكل حطاطات ضامرة طريّة لا عرضيّة بلون الجلد أو بلون أبيض مصفرّ وتصيب عادة الجذع و الجزء الذاني من الذراعين، كما يبدي نسيجياً درجات مختلفة من نقص الإيلاستين حول الجريب الشعريّ [103].

كذلك يمكن أن تتشكّل جدرات بالإضافة للتندبات الضخاميّة، حيث تمتدّ الجدرات خارج نطاق منطقة الالتهاب الأصليّة وتكون أشيع على الجذع بينما تكون التندبات الضخاميّة محدودة بمنطقة الالتهاب. [3]

5- أنماط العدّ Acne variants :

5-1 - عدّ الوليد Neonatal Acne :

ويعرف بالبتار الرأسيّ عند الوليد neonatal cephalic pustulosis .

يحدث عند أكثر من 20 % من الولدان الأصحاء، وعادة ما يظهر بعمر أسبوعين تقريباً ويتراجع بشكل عفويّ خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة. حيث يتظاهر على شكل حطاطات وبترات صغيرة دون تشكّل الزؤانات،

ويصيب بشكل رئيسي الخدين والجبهة والأجفان والدّفن كما يمكن أن يصيب العنق وأعلى الجذع كما تظهر الصورة رقم (8) . [31]

وقد اقترح أنّ الملاسيزية (furfura, symphodialis) تلعب دوراً بالآلية الإمبراضية ويدعم ذلك الاستجابة السريرية للمعالجة بالإيميدازولات الموضعية (كريم كيتوكونازول) 2 % ، كما يعتقد أنّ زيادة إفراز الزهم تساهم بالإمبراضية أيضاً [104] .



الصورة رقم (8): عدّ الوليد : حطاطات وبثرات على الجبهة والخدين عند وليد بعمر 3 أسابيع [3]

2-5- عدّ الرضيع Infantile Acne :

يتظاهر نموذجياً بشكل بدئي بعمر 12 - 2 شهر، [105] وتسيطر فيه الزوانات ويبين ذلك الصورة رقم (9) ، كما تظهر أحياناً عقيدات عميقة قيحية ويمكن أن تتطور ندوب نقطية عند حوالي نصف المرضى [106] .

يعود سبب حدوثه إلى ارتفاع مستويات الأندروجين بهذه المرحلة من التطور، وذلك نتيجة ارتفاع الهرمون الملوتن LH والذي يحرض إنتاج التستوستيرون الخصيوي لدى الرضع الذكور خلال أول 6-12 شهر من الحياة بالإضافة لارتفاع DHEA الكظري لدى الرضع من الجنسين، ثم تنخفض مستويات الأندروجين بعد السنة إلى حين حدوث البلوغ الكظري adrenarche . وينصح بتقييم علامات فرط الأندروجين أو البلوغ المبكر أو اضطرابات النمو عند هؤلاء الرضع [31] .

يتراجع عدّ الرضيع عادة خلال 18 - 6 شهر ويبقى كامناً حتى فترة البلوغ مع خطورة تطوّر عدّ شديد بعمر المراهقة [107] .

تعتبر الريفينويدات الموضعية والبنزويل بيروكسيد الخطّ الأول للعلاج، كما يمكن أن تفيد الصّادات الفموية (مثل الأريثرومايسين أو الإريثرومايسين) بحال وجود مركّب التهابي أكثر شدة، ويلزم أحياناً إعطاء الإيزوترتينوين من أجل الحالات المعنّدة أو بحال وجود آفات عقيدية كيسية [108] .



الصورة رقم (9): عدّ الرضيع . (A) زؤانات مفتوحة . (B) حطاطات وبثرات (31)

5-3 - عدّ منتصف الطفولة Mild-childhood Acne :

يتظاهر بين السنة الأولى وحتى السادسة أو السابعة من العمر [107]. ويعتبر تطوّر العدّ غير شائع بهذه الفترة لأنّ إنتاج الأندروجين يكون كامناً خلالها، لذلك يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار إمكانية وجود حالة أساسية من فرط الأندروجين مثل البلوغ الكظري المبكر أو فرط تنسج الكظر الخلقي أو وجود ورم مفرز للأندروجين. كما يجب أخذ قصة مرضية مفصلة وإجراء فحص سريريّ شامل لتقييم علامات فرط الأندروجين، وعند وجود أي اضطراب يجب إجراء تقييم غذّي كامل [109].

وبالنسبة لعلاج عد منتصف الطفولة فهو مشابه لعلاج عدّ الرضيع [31].

5-4 - العدّ قبل سن المراهقة Preadolescent acne :

يتطور العدّ بشكل شائع لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 7 أو 8 سنوات إلى 11 سنة، ويظهر غالباً قبل العلامات الأخرى للبلوغ [106].

يميل العدّ قبل سن المراهقة لأن يكون زؤانيّ بالدرجة الأولى وهو يفضّل الجبهة ومركز الوجه، وعندما يكون شديداً بشكل غير اعتيادي أو مرافقاً للعلامات الأخرى لفرط الأندروجين يجب نفي متلازمة المبيض عديد الكيسات والاضطرابات الغدّيّة الأخرى. وبالنسبة للعلاج فهو مشابه لعلاج العدّ عند المراهقين ولكن يجب تجنّب التتراسكلين عند الأطفال بعمر أقل من 8 سنوات [107].

5-5 - العدّ بعد سن المراهقة عند النساء Post-adolescent Acne :

يعتبر العدّ الالتهابيّ بعد سن 25 عام أكثر شيوعاً لدى النساء، ويمكن أن يترافق مع مستويات عالية من الشدّة النفسيّة [110]. ويظهر لدى غالبية النساء المصابات بخلط من الآفات الزؤانيّة والالتهابية، وتصاب منطقة الفك السفليّ عند 80 % من النساء [111].

يعتبر اشتداد العدّ قبل الطمث أمراً شائعاً، [112] ولكن تعاني حوالي 20 % فقط من النساء المصابات من عدم انتظام بالدورة الطمثيّة ويكون لدى أكثر من 30 % من النساء بالمجموعة الأخيرة العلامات الأخرى لفرط الاندروجين مثل الشعرانيّة والحاصّة الاندروجينيّة. كما تمّ وصف شكل من العدّ عند البالغين يتظاهر بأفات زؤانيّة غالباً ويرتبط بشكل كبير مع التدخين [113].

5-6 - العد المكبّ Acne conglobate :

يعتبر شكل نادر وشديد من العدّ العقيديّ الكيسيّ، وهو أكثر شيوعاً لدى الذكور [3,31].

وقد يكون ذو بدء حاد لكن دون وجود مظاهر جهازيّة، ويمكن أن يحدث في سياق عدّ حطاطيّ بثرّي أو يظهر كنكس لعدّ هاجع منذ عدّة سنوات. كما يكون ذو سير مزمن ومديد، حيث يتطوّر عادة بالأعمار بين 30 - 18 سنة ويستمر بشكل نموذجيّ حتّى العقد الرابع من الحياة. ولا يزال السبب الأساسيّ لحدوثه غير معروفاً ولكن هنالك العديد من العوامل المؤهبة منها الوراثة وعوامل بيئيّة مثل التعرّض للهيدروكربونات العطريّة أو ابتلاع الهالوجينات بالإضافة لعوامل محرّضة أخرى مثل التستوسترون أو سوء استخدام الستيرويدات البانية أو وجود ورم مفرز للاندروجين، وذكرت حالات بعد سحب التستوسترون [3,31,113].

يتظاهر بأفات زؤانيّة متعدّدة تكون غالباً على شكل مجموعات بالإضافة لحطاطات التهابيّة وبثرات وعقيدات مؤلمة وكيسات وخراجات متّصلة وجيوب نازّة، ويكون شفاء الآفات بطيئاً ويترافق مع تندّب مشوّه حيث تعتبر الندبات الصّموريّة والضخاميّة من المظاهر الشائعة أيضاً، ويتوضّع نموذجياً على الجذع والأطراف العلويّة ويمتدّ غالباً إلى الإليتين كما تظهر الصّورة رقم (10). [3]

يعدّ هذا النمط المعدّد جزء من رباعيّة الانسداد الجريبيّ والتي تشمل التهاب الهلل المسلّخ للفروة dissecting cellulitis of the scalp والتهاب الغدد العرقية المقيح hidradenitis suppurativa والكيسات الشعرية pilonidal sinus بالإضافة للعدّ المكبّ [31].

قد يحدث في سياق العديد من المتلازمات الوراثيّة مثل متلازمة **PAPA** والتي تتضمن التهاب (المفاصل القيحيّ العقيم وتقيح الجلد المواتيّ والعدّ المكبّ) وهي تنتج عن طفرات في **PSTPIP1**، [114] وعزلت هذه الطفرات أيضاً بمتلازمة **PAPASH** والتي تتظاهر (بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم وتقيح الجلد المواتيّ والعدّ المكبّ والتهاب الغدد العرقية المقيح)، ولكن لم تعزل هذه الطفرات بمتلازمة **PASH** والتي تشمل (تقيح الجلد المواتيّ والعدّ والتهاب الغدد العرقية المقيح) [115,116]. ويترافق أيضاً مع متلازمة **SAPHO** والتي تتضمن (التهاب زليل Synovitis وعدّ Acne وبثر Pustulosis وفرط تعظّم Hyperostosis والتهاب عظم Ostitis). [117]

إنّ الخيار العلاجيّ المفضّل هو الإيزوترتينوين الفمويّ بجرعة 1 - 0.5 ملغ/كغ/يوم لمدة 6 - 4 أشهر بالمشاركة مع صاد فمويّ مثل الإريثرومايسين Erythromycin أو التريمثوبريم Trimethoprim بالإضافة لستيروئيد جهازيّ مثل البريدنيزولون بجرعة 1 ملغ/كغ/يوم لمدة 4 - 2 أسابيع والذي له دور بالسيطرة على المركّب الالتهابيّ ببداية حدوثه. ويتضمن العلاج أيضاً التدبير الجراحيّ للخراجات والجيوب، بالإضافة لعلاج الندبات الناتجة بوساطة ليزر fractional [3].



الصورة رقم (10): عدّ مكعب على الظهر . [3]

5-7 - العدّ الخاطف Acne fulminans :

ويدعى بالعدّ التقرحي الحموي الحاد، وهو الشّكل الأكثر شدة من العدّ، ويتميّز بتطوّر مفاجئ لآفات عدّية قيحية وعقيدية بالتّرافق مع أعراض جهازية غالباً. ويصيب بشكل أساسي الذّكور بأعمار تتراوح بين 13 - 22 سنة، وذكرت حالات نادرة لدى الإناث. كما يسبق لدى معظم المرضى بعدّ خفيف أو متوسط الشّدة لمدة سنتين وسطيّاً قبل حدوثه [31,118].

لا تزال الآلية الإمراضية للعدّ الخاطف غير واضحة، وقد تمّ اقتراح العديد من الأسباب منها الاستعداد الوراثي وعوامل خمجية مثل فيروس الحصبة بالإضافة لأسباب مناعية [119,120]. وقد اقترحت إحدى النّظريات أنّه مرض مناعيّ ذاتي حيث تبيّن وجود رد فعل مفرط الحساسية من النّمط الثالث والرابع تجاه مستضدات البروبيونية العدّية، ويدعم ذلك الاستجابة السريعة على السّتيروئيدات الجهازية والتّرافق مع أمراض مناعية أخرى بالإضافة لارتفاع مستويات غاما غلوبولين وانخفاض مستويات المتّمة لدى بعض المرضى . [3,118,121]

وتبيّن أنّ ارتفاع مستويات التّستوسترون يلعب دوراً بالإمراضية سواء كان هذا الارتفاع بشكل فيزيولوجي عند البلوغ أو بشكل ثانوي لإعطائه بجرعات عالية لعلاج بعض الاضطرابات مثل متلازمة Klinefelter ومتلازمة Marfan ، كذلك سجلت حالات بالتّرافق مع استخدام السّتيروئيدات الاندروجينية البائية ويعتبر الإيزوترتينوين من العوامل المحرّضة أيضاً [3,31,122].

يتظاهر سريريّاً بعقيدات التهابية ممّضة تتقرّح بسرعة وتنتغى بجلبات نزفية بينما تكون الآفات الرّوانية نادرة كما تظهر الصّورة رقم (11)، وقد توجد آفات شبيهة بالحبيوم المقيح. وتنتوّر الآفات غالباً على القسم العلوي من الصّدر والظهر بالإضافة للكتفين كما يمكن أن يصاب الوجه والعنق أيضاً، وتترك الآفات تندباً واضحاً عند شفائها [31,118].



الصورة رقم (11): عدّ خاطف . [3]

تظهر الأعراض والعلامات الجهازية لدى معظم المرضى وهي تتضمن: حمى، ألم عضلي ومفصلي، ضخامة كبدية طحالية، تعب شديد، نقص وزن . ويمكن أن تترافق الموجودات الجلدية مع آفات حالة للعظم ويعدّ القصّ والثرثرة أشيع العظام إصابة [31,119] .

كما سجلت توافق العدّ الخاطف مع الحمى العقدية، ومتلازمة SAPHO، ومتلازمة PAPA . [123] تتنوع الموجودات المخبرية وتشمل: زيادة الكريات البيض، ارتفاع ESR، فقر دم، بيلة بروتينية وبيلة دموية مجهرية [124,125] .

يتضمن العلاج الموصى به للعدّ الخاطف: البريدنيزولون بجرعة 1 - 0.5 ملغ/كغ/يوم كعلاج وحيدة لمدة 2 - 4 أسابيع، ثم يتبع بالبدء بجرعة منخفضة من الإيزوترينوين 0.1 ملغ/كغ/يوم. وبعد أن يهجع الالتهاب الحاد (بعد 4 أسابيع على الأقل من المشاركة) يمكن زيادة جرعة الإيزوترينوين ببطء وتخفيض جرعة البريدنيزون بشكل تدريجي خلال فترة 2 - 1 شهر. وتشمل الخيارات العلاجية الأخرى: ستيرويدات موضعية أو حقن داخل الآفة، صادّات فموية، مثبّطات مناعة [3,126] .

5- 8 - العدّ التسحجيّ Acne Excoriate :

يندرج هذا الشكل تحت التهاب الجلد الصناعي، أكثر شيوعاً لدى النساء الشابات، ويتظاهر بزؤانات وحطاطات التهابية مسخجة بطريقة منتظمة مما يؤدي لتشكّل تآكلات متجلبة والتي من الممكن أن تنتدّب كما تظهر الصورة رقم (12). [3]

إنّ وجود السحجات الخطية يقترح الأذية الذاتية، ويجب أن يؤخذ بعين الاعتبار وجود اضطراب نفسي المنشأ مثل القلق أو الوسواس القهري، ويمكن أن يفيد تطبيق العلاج النفسي أو إعطاء مضادات الاكتئاب [31,127] .



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

5-9 -وذمة الوجه الصلبة Solid facial edema :

تعرف أيضاً بداء Morbihan ، وهي اختلاط نادر ومشوّه للعدّ الشائع [3,129]. كما يمكن أن تلاحظ بسياق أمراض أخرى مثل الوردية [130]. حيث تؤدي هذه الوذمة الوجهية القاسية والثخينة إلى حدوث تشوّه مميّز على الخط الناصف للوجه والخدين بسبب تورم النّسج الرّخوة على شكل قساوة خشبيّة قد تترافق مع حمامى كما تظهر الصّورة رقم (13) وهي تعزى إلى ضعف التّصريف اللمفاويّ بالإضافة للتّليّف المثار من قبل الخلايا البدينة في سياق الالتهاب المزمن، كما تبيّن أنّ للعوامل الوراثيّة دور بالإمراضية أيضاً [31].

تكون شدّة الإصابة متفاوتة دون وجود ميل للشفاء العفويّ عادة، وذكر أنّ العلاج بالإيزوترينينوين بجرعة 0.2 1 -ملغ/كغ/يوم لمدة 6 - 4 أشهر يؤدّي إلى حدوث تحسّن رغم أنّه غالباً ما يكون من الضّروريّ تمديد العلاج إلى 24 - 9 شهراً [131]. كما أنّ مشاركة الإيزوترينينوين مع الكيتوفين بجرعة 2 - 1 ملغ/يوم أو البريدنيزولون بجرعة 30 - 10 ملغ/يوم يمكن أن تقدّم فائدة إضافية [132].



الصورة رقم (13) : وذمة الوجه الصلبة بسبب العد الشائع. يوجد تورم بالنسج الرخوة بمركز الوجه. [31]

6-الطفوح عدية الشكل Acneiform Eruptions :

1-6-العد المحرض بالدواء Drug-induced acne:

قد تنجم اندفاعات عدية الشكل مشابهة للعد الستيرونيدي بسبب استخدام بعض الأدوية [133]. تحرض المركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم اندفاعات عدية الشكل. ومن الأدوية المسببة كذلك الأدوية المسكنة والمقشعة وأدوية الزكام، المركبات، المواد الظليلة، وعدد من المعادن والفيتامينات [134]. إضافة إلى مثبطات مستقبل عامل النمو البشري المستخدمة بشكل بدئي لعلاج سرطان الرئة والثدي والكلون. ومن الأمثلة (Cetuximab-Erlotinib), Tratozumab، ومن الأدوية المسببة الشائعة الفينثولين والبروجستين والليثيوم والايرونيازيد بالإضافة للمركبات الهالوجينية الحاوية، بينما تشمل الأدوية المسببة الأقل شيوعاً الأثرابيرون والسكلوسبورين والفينوباريتال ومثبطات TNF بالإضافة للفيتامينات B6, B12. [133,135]

2-6-العد المهني Occupational Acne :

يحدث هذا العد في مناطق التماس مع الزيوت والقطران الخام. يمكن أن يظهر على الجلد المعرض آفات زوانية واضحة، وأحياناً تظهر آفات التهابية صريحة لكنها تكون سطحية.

وتظهر الآفات خلال ستة أسابيع من التعرض في أي مكان تقريباً وخاصة الفخذين وأسفل الذراعين. [136]

إن أشيع الزيوت المسببة للعد هي خلاط البارافين غير النقي والنفط الخام والزيوت المكررة. ويستخدم مصطلح عد الكلور ليصف حالات العد المهني الناجم عن الهيدروكربونات المكررة. تتواجد الهيدروكربونات المكررة في المركبات القاتلة للفتور والحشرات وفي المواد الحافظة للأخشاب. يصيب عد الكلور منطقة الفك السفلي والوجنة وخلف الصيوان بالإضافة إلى الإبط والصفن. [137]

3-6- عد المزوقات Acne Cosmetic :

تعرض العديد من مركبات التجميل تشكل الزؤان، كما تعد سبباً أساسياً للعد عند النساء البالغات. حيث تحوي العديد من مستحضرات التجميل على مواد مولدة للزؤان مثل اللانولين والفازلين والزيوت . [138] بينما يشير مصطلح Pomade Acne إلى العد الناجم عن استخدام مستحضرات زيتية لفرد الشعر المجعد، والتي تسبب ظهور آفات زؤانية تفضل الجبهة والصدين. [31]

4-6- العد الكلوري Chloracne :

يحدث نتيجة ال تعرض للهيدروكربونات العطرية الهالوجينية والتي تتواجد بالمبيدات الحشرية والمواد الحافظة للخشب والتوابل والعوازل الكهربائية، ويتطور بشكل نموذجي بعد عدة أسابيع من التعرض الجهازى لها والذي قد يحدث بالامتصاص عن طريق الجلد أو الاستنشاق أو الهضم [139] .

يتظاهر بأفات شبيهة بالزؤان وكيسات صفراء مع التهاب خفيف نسبياً، ويصيب بشكل شائع الوجنة والمنطقة خلف الأذن بالإضافة للإبط والمغبن، ويمكن أن تترك الآفات الكيسية ندباً هاماً عند شفائها [140,141] .

قد يستمر لسنوات عديدة بعد توقف التعرض، كما يمكن أن تفيد الريتينوئيدات الموضعية أو الفموية ولكن عادة ما يكون معنداً على العلاج [31] .

5-6- العد المداري Tropical acne :

قد يشتد العد الشائع وقد يتطور التهاب أجربة في المناخ المداري. تتوضع الآفات بشكل رئيسي على الجذع والإليتين. تتظاهر سريرياً على شكل عقيدات عميقة التهابية مع مناطق نازة تقلد العد المكعب. يشيع هذا الاضطراب عند عمال الأفران وأفراد الجيش الذين تكون خدماتهم في مناخ مداري. [31]

6-6- عد الأشعة Radiation Acne :

يتميز بحطاطات تشبه الزؤان تظهر على مواقع معرضة مسبقاً للأشعة المؤينة العلاجية، حيث تثير هذه الأشعة حولاً بشرياً داخل الجريبات مما يؤدي إلى تشكّل سدادات مفرطة التقرن ملتصقة وتكون مقاومة على العصر expression. وتظهر الآفات عندما تبدأ المرحلة الحادة من التهاب الجلد الشعاعى بالتراجع. [142].

7-6- العد الميكانيكي Acne mechanica :

يحدث بسبب احتكاك مستمر يؤدي الى انسداد فوهة الجريب الشعري وبالتالي تشكل الزؤان.

هذا الاحتكاك يحدث بالياقات ، الخوذ والأطواق. المثال الأشيع fiddler's neck ، والسبب احتكاك مزمن للألات الموسيقية مع المنطقة الوحشية للرقبة مما ينتج عنه لويحة متحرزة محددة جيداً مصطبغة عليها زؤان، التوضع الخطي للزؤان يقترح العد الميكانيكي [3,143].

8-6- العد الكاذب في الثلم الانفي Pseudoacne of the nasal crease : [144]

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

6-9- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب Idiopathic facial aseptic granuloma :

هو عبارة عن عقيدة غير مؤلمة ذات مظهر عدّي تتطور على الخدين عند الأطفال الصغار بعمر ثلاث سنوات ونصف ، تعتبر الآفات المتعددة نادرة.

نسيجياً، نرى ارتشاحات أدمية لمفاوية من الناسجات مع خلايا عرطلة من نمط جسم أجنبي. الزرع يكون سلبي والآفات لا تستجيب للعلاج بالصادات وتشفى عفويّاً بعد حوالي السنة [145].

كان من المقترح أن هذا الحبيبوم يمثل شكل من أشكال وردية الطفل على اعتبار أن ٤٠ % من المرضى لديهم على الأقل اثنان من العلامات السريرية الأخرى من الوردية والتي تتضمن التوسعات الوعائية، التبيغ الوجهي، البثرات الحطاطية والبردة [146].

6-10- زؤانات الثنيات الطفلية Childhood flexural comedones : [147]

يتميز بزؤانات منفصلة واضحة ثنائية الفوهة تتوضع بشكل أساسي في الثنيات الإبطية وبشكل أقل شيوفاً بالمغبن معظم المرضى لديهم آفة وحيدة، العمر الوسطي لحدوثها ٧ سنوات مع نسبة متساوية بين الذكور والإناث. عادة يميل لأن يكون عائلي ، ليس هنالك ترافق لهذه الزؤانات مع العد الشائع أو البلوغ الباكر أو التهاب الغدد العرقي المقيح.

7- الاضطرابات الغدّية المترافقة مع العدّ

ENDOCRINE DISORDERS ASSOCIATED WITH ACNE :

تتورط العديد من الهرمونات بحدوث العدّ من خلال تنظيمها لنمو وتطور ونشاط الغدد الزهميّة، وبالتالي تترافق الأمراض التي يزيد فيها إنتاج هذه الهرمونات مع تطور العدّ. ومن الأمثلة على الأسباب الغدّية للعدّ متلازمة المبيض متعدد الكيسات وفرط تصنع الكظر الخلقي ومتلازمة كوشينغ والأورام المفرزة للأندروجين بالإضافة لضخامة النهايات، وتعدّ متلازمة المبيض متعدّد الكيسات PCOS أشيع الاضطرابات الغدّية المرافقة للعدّ [148].

لا يعاني معظم مرضى العدّ من اضطرابات غدّية مرافقة ولكن غالباً ما يكون العدّ عرضاً للأمراض التي يكون فيها استقلاب الأندروجين غير طبيعي [3,148].

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

تعدّ متلازمة المبيض متعدّد الكيسات من أكثر الاضطرابات الغدّية شيوعاً لدى النساء بسن النّشاط التّناسلي . [149] وتشخص هذه المتلازمة وفقاً لمعايير Rotterdam بوجود اثنين من المعايير التالية [150] :

▪ أعراض صريحة لفرط الأندروجين مثل العدّ والشّعرانية والحاصة الأندروجينية و/أو ارتفاع مستويات الأندروجين بالمصل.

▪ خلل بالإباضة (قلّة إباضة أو لا إباضة).

▪ مظهر المبيض عديد الكيسات على الأمواج فوق الصّوتيّة.

إنّ الشّدوذ الرئيسيّ بهذه المتلازمة هو زيادة الإنتاج المبيضيّ للأندروجين، ويحدث ذلك غالباً بسبب خلل أنزيم 17a-hydroxylase والذي يحدّد من اصطناع الأندروجين بالحالة الطّبيعيّة. تعمل الأندروجينات الزائدة

المفرزة من المبيض محلياً فتسبب خلل وظيفة المبيض كما تعمل محيطياً فتسبب حدوث العدّ وأعراض فرط الأندروجين الأخرى مثل الشعرانية والحاصة الأندروجينية، وهي تتحول بالنسيج الشحمي المحيطي إلى استروجين مما يؤدي إلى زيادة الإفراز النخامي للهرمون الملوتن LH كذلك يلاحظ أيضاً وجود مقاومة على الأنسولين لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات، ويساهم فرط الأنسولين الناتج بزيادة الإفراز المبيضي للأندروجين والتحفيز المباشر لإنتاج الهرمون الملوتن LH النخامي [148].

تعاني النساء المصابات بمتلازمة PCO أيضاً من العقم أو عدم انتظام الدورات الطمثية بسبب اضطرابات الإباضة، كما تكون معظم النساء المصابات بالمتلازمة بدينات [149,150].

لذلك عند الشك بمتلازمة PCO يجب أن يبدأ تقييم المريضات بأخذ قصة مفصلة عن الدورات الطمثية ومشاكل العقم أو الإجهاض بالإضافة للسؤال عن وجود قصة عائلية لهذه المتلازمة أو للسكري أو لفرط الأندروجين، كما يتم التركيز بالفحص السريري على أعراض وعلامات فرط الأندروجين مثل العد والشعرانية والشواك الأسود وخشونة الصوت وزيادة كتلة العضلات بالإضافة لنقص حجم الثدي. وأما بالنسبة للفحوص المخبرية اللازمة فيوصى باستقصاء مستويات DHEAS والتستوسترون الكلي والحر والهرمون الملوتن LH أولهرمون المنبه للجريب FSH بالمصل. حيث يشير الارتفاع على حساب التستوسترون الكلي والحر إلى المصدر المبيضي للأندروجين، وتتراوح قيمة التستوسترون الكلي بمتلازمة PCO بين 200 - 100 نانوغرام/مل بينما في حال تجاوزت قيمته 200 نانوغرام/مل يجب الشك بوجود ورم مبيضي [148,151].

يتضمن علاج العد لدى مريضات متلازمة PCO إنقاص مستويات الأندروجين بالمصل أو منع تأثيراته على الغدة الزهريّة، ولذلك تفيد مانعات الحمل الفموية بالعلاج. وتشمل العلاجات الأخرى المضادة للأندروجين السبيرولاكتون والفلوتاميد [148]. وقد تبين أن لتعديل نمط الحياة أهمية كبيرة بتدبير المقاومة على الأنسولين لدى مريضات متلازمة PCOS حيث تزيد الحماية منخفضة السكر الحساسية للأنسولين ومستويات الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي SHBG وتنقص مستويات التستوسترون وبالتالي تحسن العد [152]. كما تبين أيضاً أن الميتفورمين ينقص مستويات الأنسولين والتستوسترون ويحسن العد [153].

7 - 2- فرط تصنع الكظر الخلقي Congenital Adrenal Hyperplasia :

هو اضطراب وراثي ينجم عن خلل في سبيل اصطناع الستيرويدات بالكظر، ويعود ذلك غالباً إلى عوز أنزيم 21-hydroxylase مما يؤدي إلى تراكم الطلائع التي تدخل في تركيب الأندروجين وإنتاج كميات مرتفعة منه، ويحرض نقص الكورتيزول الناتج زيادة إفراز CRH و ACTH وبالتالي تحريض إضافي للكظر لإنتاج الأندروجين [154].

يعتبر ارتفاع 17a-hydroxyprogesterone علامة مخبرية مميزة ومشخصة للمرض، [155] ويشير ارتفاع مستويات DHEAS إلى المنشأ الكظري للأندروجين حيث تتراوح قيمته بفرط تنسج الكظر الخلقي بين 4000 -8000 نانوغرام/مل بينما في حال كانت أرقام DHEAS فوق 8000 نانوغرام/مل يجب الاشتباه بوجود ورم كظري [31].

يهدف العلاج إلى تصحيح المشكلة الأساسية حيث يفيد إعطاء القشرانيات السكرية بتصحيح نقص الكورتيزول وأعراض فرط الأندروجين وعادة ما يتم إعطاء جرعة منخفضة من البريدنيزون 5 - 2.5 ملغ باليوم أو الديكساميثازون 0.75 - 0.25 ملغ باليوم ، تساعد العلاجات المضادة للأندروجين مثل مانعات الحمل الفموية والسبيرولاكتون و الفلوتاميد [148].

7 - 3- متلازمة كوشينغ Cushing Syndrome :

تحدث العديد من التغيرات الجلدية في متلازمة كوشينغ بما في ذلك العد، وعادة ما تكون الآفات العدية عبارة عن حطاطات حول جريبيية أحادية الشكل تصيب الوجه والصدر والظهر. كما يمكن أن يشاهد تشكّل خفيف للبثرات ولكن من غير الشائع مشاهدة الآفات الكيسية العميقة والزؤانات [148].

تعود آلية حدوث العد في سياق متلازمة كوشينغ إلى اضطراب مستويات CRH و ACTH والكورتيزول، حيث تحرّض هذه الهرمونات نمو وتطور الغدد الزهمية كما تحفّز إنتاج الزهم وإفرازه [155,156].

عند الشك بوجود فرط كورتيزول يتم تقييم المريض بشكل بدني بمعايرة مستوى الكورتيزول في اللعاب آخر الليل أو معايرة مستوى الكورتيزول في بول 24 ساعة أو إجراء اختبار التثبيط بالديكساميثازون منخفض الجرعة [3].

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

يمكن أن تكون الأورام المفرزة للاندروجين كظرية أو مبيضية أو خصبية، وتعدّ هذه الأورام نادرة للغاية. [157,158]

يشكّل الظهور المفاجئ للعد الشائع بوجود ورم مفرز للاندروجين، ولكن يمكن أن تنتج بعض الأورام كميات معتدلة من الاندروجين وبالتالي فهي تتظاهر بشكل أبطأ [157].

7 - 5- ضخامة النهايات Acromegaly :

تتجم ضخامة النهايات عن فرط إنتاج هرمون النمو ويمكن أن تترافق مع تطور العد، فقد لوحظ زيادة إنتاج الزهم لدى المرضى المصابين بضخامة النهايات [159]. حيث تحرّض المستويات المرتفعة لهرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالأنسولين من النمط الأول IGF1 نمو وتمايز الغدد الزهمية واصطناع الزهم المحرّض بالاندروجين [160]. كما يمكن أن يكون العد العرض الوحيد الظاهر في بعض حالات ضخامة النهايات [3].

8- المتلازمات المترافقة مع العد Acne-associated syndromes :

8-1- متلازمة HAIR-AN: [161]

تتضمن مظاهر فرط الاندروجينية Hyperandrogenism، والمقاومة على الأنسولين Insulin Resistance، والشواك الأسود Acanthosis Nigricans. تشمل مظاهر فرط الاندروجين الشعرانية والعد وفرط الزهم وعدم انتظام الطمث والحاصة الأندروجينية وخشونة الصوت وزيادة كتلة العضلات.

8-2- متلازمة SAHA : [162]

تتضمن المظاهر السريرية فرط الزهم Seborrhoea والعد Acne والشعرانية Hirsutism والحاصة الاندروجينية Androgenetic alopecia وتجمع هذه المظاهر الأربعة في 20 % من الحالات فقط. يعتبر فرط الزهم من الموجودات الثابتة بينما يوجد العد بحوالي 10 % من الحالات.

8-3 -متلازمة PAPA : [163]

تتظاهر نموذجياً بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعدّ Acne .

عادة ما تفيد القشرانيات السكرية الموضعية أو الجهازية لعلاج الموجودات الالتهابية، كما تبين أنّ مثبّطات TNFα فعّالة بعلاج بعض النّظاهرات الجلدية للمتلازمة.

8-4 -متلازمة PASH : [115]

تتضمّن تقيح الجلد المواتي Pyoderma Gangrenosum والعدّ Acne والتهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis Suppurativa.

8-5 -متلازمة PAPASH : [116]

تتظاهر بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعدّ Acne والتهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis Suppurativa .

8-6 -متلازمة SAPHO: [117]

تتظاهر بالتهاب زليل Synovitis وعدّ Acne وبثر Pustulosis وفرط تعظّم Hyperostosis والتهاب عظم Osteitis .

8-7 -متلازمة APERT :

هي اضطراب جسمي سائد ينجم عن طفرات بمورثة مستقبل عامل النمو المولّد للليف النّمط الثاني FGFR2 ، ويمكن أن يرتبط الخلل الأساسي بزيادة الحساسية لمستويات طبيعية من الأندروجينات . يتميّز بتشوّه عظام اليدين والقدمين وأجسام الفقرات والجمجمة، ويتظاهر بعدّ شديد ذو بدء باكر يكون أكثر انتشاراً من العدّ الكلاسيكي ويميل لأن يصيب السطوح الباسطة للذراعين والإليتين والفخذين، [3] كما يكون معنّداً على العلاج ويتطلّب علاجه غالباً إيزوتريتينوين فموي [164] .

تتضمّن المظاهر الجلدية الأخرى : فرط إفراز زهمي، فرط تعرّق، حتل أظافر، نقص تصبّع عينيّ وجلديّ، فرط تقرّن أخصي [165].

8-8-متلازمة Borrone dermatocardio-skeletal syndrome :

تورث بصفة جسمية مهيورة، ناجمة عن طفرات SH3PXD2B تتمثل هذه المتلازمة بتشوهات وجهية، وثخانة في الجلد، وعدّ مكعب، وتشوهات في العمود الفقري، اونسدال الصمام التاجي. [31]

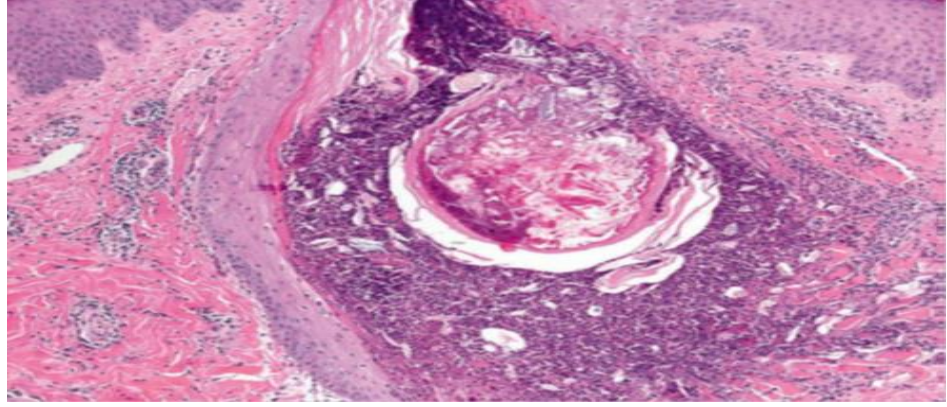
9-التشريح المرضي Pathology [31]

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

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

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

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



الصورة رقم (14) : النشريح المرضي لآفة زؤانية ملتهبة . حيث يلاحظ تمزق الجريب مع الالتهاب الثانوي [31]

10 -التشخيص التفريقي Differential Diagnosis :

يكون التشخيص السريري سهل عادة ويعتمد على وجود مزيج من الآفات (زؤانات، حطاطات، بثرات، عقيدات) تتوضع على الوجه والصدر والظهر، ولكن قد يختلط مع مجموعة من الأمراض: [3]

حيث يدخل في التشخيص التفريقي مع العد الزؤاني الأمراض التالية :

- الدخنيات .

- فرط تصنع الغدد الزهمية .

- المسام المتوسع لواينر .

- المران العقدي الكيسي .

أما العد الالتهابي فيجب تفريقه عن الأمراض التالية :

- العد الوردي: يحدث عادة بعمر أكبر من ٣٠ - ٦٠ سنة ويتميز بغياب الزؤان وبأن الإصابة العينية شائعة فيه

- التهاب الجلد حول الفم .

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

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

كما يجب تمييز عد الوليد عن الدخنية الحمراء عند الوليد

11- تحديد درجة العد ACNE GRADING : [166]

يفيد تقسيم العد إلى درجات مختلفة في تقييم شدة العد وتقييم الاستجابة للمعالجة، وهناك طرق متعددة لتقييم العد الشائع، ويجب إيقاف أي معالجة قبل إجراء التقييم بثلاثة أشهر في الدراسات المثالية.

نشر إلى الآن في الأدب الطبي أكثر من 25 طريقة مختلفة لتقييم شدة العد ، هذا العدد الكبير من الطرق يشير إلى عدم وجود إجماع على نظام تقييم وبالتالي لا توجد آلية يمكن عدّها مقياساً عالمياً لحد الآن. معظم أنظمة التقييم تعتمد إما على إحصاء الآفات أو على مقارنة المرضى مع صور فوتوغرافية مقياسية.

ومن أهم الطرق المذكورة:

11- 1 - طريقة تحديد الدرجة THE GRADING TECHNIQUE : [166, 167]

تسمى طريقة LEEDS وقد تم نشرها عام 1984 ، وهي تقوم على إجراء تقييم إجمالي لشدة العد في منطقة معينة وتعتمد في تحديد شدة العد على عدد وامتداد وطبيعة الآفات العدية.

تعدّ طريقة سريعة للاستخدام في العيادات حيث يتم تقييم المرضى في غرفة مضاءة بضوء سقف مألّق ويقيم المرضى تحت لمبة تألقية تبعد 30 سم عن المريض، ويتم تقييم المريض بالتأمل والجنس ، ويستغرق عادة تحديد الدرجة 60 - 30 ثانية فقط. حيث اعتمدت 12 درجة للوجه و 8 للظهر و 8 للقسم العلوي من الصدر، وحددت شدة العد حسب الدرجات كما في الجدول رقم(1).

الجدول رقم (1) the Leeds revised acne score :

العضو Body part	Mild خفيف	Moderate متوسط	Severe شديد
الوجه Face	الدرجة ١-٤	الدرجة ٥-٨	الدرجة ٩-١٢
القسم العلوي للصدر Upper chest	الدرجة ١-٣	الدرجة ٤-٥	الدرجة ٦-٨
الظهر Back	الدرجة ١-٣	الدرجة ٤-٥	الدرجة ٦-٨

طريقة [168] : GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM(GAGS)

يقسم الوجه والصدر والظهر بهذه الطريقة إلى 6 مناطق (الجبهة – الخدين – الأنف – الذقن – الصدر – الظهر)، ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول رقم: (2)

الجدول رقم (2): مقياس Global acne grading system .

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

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة S :

0 : لا يوجد آفات.

1 : زؤانات.

2 : حطاطات .

3: بثرات.

4 : عقيدات.

النتيجة لكل منطقة على حدا = الشدة (0-4) × العامل F .

النتيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة.

ثم تقدر درجة شدة العدّ حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف : إذا كانت النتيجة بين 1 - 18.

متوسط : إذا كانت النتيجة بين 19 - 30 .

شديد : إذا كانت النتيجة بين 31 – 38 .

شديد جداً :إذا كانت النتيجة أكبر من 39 .

11- 3 - طريقة العدّ THE COUNTING TECHNIQUE : [169,170]

يتمّ الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيدة، ويكون المريض جالساً بشكل مريح بحيث يمكن للفاحص أن يتحرك حول المريض بسهولة ليعدّ كل المناطق المصابة .حيث تقسم الآفات إلى آفات غير التهابية (الزؤانات المغلقة والمفتوحة)، وآفات التهابية (حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات .) كما يعدّ جسّ الآفات ضرورياً لأنّ بعض اللطخات تبدو كأنها عقيدات ولكنها تظهر بالجسّ أنها غير عميقة على الإطلاق، وقد تكون مرئية بصعوبة ومع ذلك يتمّ الشعور بها عميقة بالجس .

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

درجة I : من 1 - 5 آفات : خفيف.

درجة II : من 6 - 20 آفة : متوسط.

درجة III : من 21 - 50 آفة : شديد.

درجة IV : أكثر من 50 آفة : شديد جداً.

تعد طريقة العد أساسية بالتجارب السريرية كما تقدم موثوقية غير موجودة بالمقاييس العالمية ولكنها طريقة غير عملية للاستخدام اليومي بالعيادة .

11- 4 - مقياس [171] : Investigator's global assessment of Acne (IGA)

بيّنت مراجعة منهجية لطرق قياس درجة العد أجريت عام 2021 بأن مقياس IGA كان الأكثر استخداماً في تحديد شدة العد خصوصاً بالدراسات التي أجريت بعد عام 2010 ، وهو مقياس سهل الاستخدام يفيد بالتجارب السريرية. يوصى باستخدام هذا المقياس بالإضافة لعد الآفات والاعتماد على كلا الطريقتين في التقييم النهائي بالتجارب السريرية التي تدرس تأثير الدواء على شدة العد ، وذلك رغم عدم وجود مجال عددي منصوص به لتصنيف IGA لكونه يعتمد على التقييم العام لحالة المريض من قبل الفاحص أكثر من اعتماده على العدد الصريح للآفات، وبالتالي فإن مشاركة الطريقتين تسمح بتقييم متوازن ومتكامل حيث يقدم مقياس IGA مع التغير بعدد الآفات تقييماً نوعياً وكمياً للعد.

كما يوصى باعتماد معيار ثانوي إضافي لتقييم نجاح العلاج حسب مقياس IGA إما بالتحسن درجتين أو بالوصول للدرجة 0 أو 1 ، حيث يقدم ذلك نتائج مفيدة سريرياً.

يبين الجدول رقم (3) معايير المقياس.

الجدول رقم (3) : مقياس [171] IGA : Investigator's global assessment of Acne

الدرجة	الشدة	الوصف
٠	صافي Clear	جلد طبيعي صاف ، لا يوجد أي اندفاع عدي.
١	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جداً من الآفات العدية الزوانية، مع وجود آفة التهابية صغيرة واحدة على الأكثر.
٢	خفيف Mild	بعض الآفات العدية الزوانية، مع عدد قليل من الآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفات عقيدية.
٣	متوسط Moderate	العديد من الآفات العدية الزوانية وبعض الآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابية واحدة على الأكثر.
٤	شديد Sever	العديد من الآفات العدية الزوانية والآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفات العقيدية الكيسية.

11 - 5 - مقياس Michaelson's Acne Severity Index (MASI) : [172]

في عام 1977 قام مايكلسون بعدّ آفات العدّ على الوجه والصدر والظهر وأعطى معيار شدة لكل نوع من الآفات. حيث أعطى قيمة 0.5 (للزؤانات) 1 (لحطاطات الالتهابية) 2 (للبثرات) وقيمة 3 للارتشاحات (العقيدات) وأخيراً قيمة 4 (للكيسات العدّية) ، قام بضرب عدد الآفات من كل نوع بمعيار شدتها الموافق لها، ثم قام بجمع النتائج، وبالتالي حصل على قيمة رقمية **total score** تمثل شدة العدّ عند المريض في كل زيارة، يتم مقارنة هذه المحصلة مع الزيارات السابقة لمقارنة تحسن المريض.

الجدول رقم (4) مقياس شدة العدّ ل Michaelson's acne severity : Michaelson
"MASI" index [172] :

الآفة lesion	معيار الشدة severity index
زؤان comedones	0.5
حطاطات papules	1
بثرات pustules	2
عقيدات \ ارتشاحات Infiltrates	3
كيسات cysts	4

12-العلاج Treatment :

يعتمد تحديد العلاج المناسب للعدّ على القصة السريرية المفصلة والفحص السريري الكامل. حيث ينبغي معرفة مدة ظهور العدّ والعلاجات السابقة المستخدمة وملاحظة الاستجابة السريرية عليها، كذلك يفيد السؤال عن مستحضرات التجميل والواقيات الشمسية والغسولات التي يستخدمها المريض. كما ينبغي أخذ قصة مفصلة عن الدورات الطمثية وموانع الحمل الفموية المستخدمة عند المريضات الإناث وذلك لأهميتها بتحديد التأثيرات الهرمونية على العدّ.

وبالنسبة للفحص السريري يجب تقييم نمط الآفات وامتدادها بالإضافة للتبدلات الثانوية مثل التندب والتصبغ التالي للالتهاب [31,173] .

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية:

12- 1 -العلاجات الموضعية Topical Treatments :

12-1-1-الصادات الموضعية Topical antibiotics :

يعتبر الكليندامايسين Clindamycin والإريثرومايسين Erythromycin أشيع الصادات المستخدمة لعلاج العدّ ، ويتوفّران بشكل مستحضرات مختلفة لوحدها أو بالمشاركة مع البنزويل بيروكسيد أو الريتينويدات . [31]

وقد سجّل حدوث زيادة في مقاومة جراثيم البروبيونية العدّية على الصادات لذلك فإنّ المشاركة مع البنزويل بيروكسيد أو الريتينويدات تخفّف من هذه المقاومة وأفضل من العلاج الوحيد [61,174] .

لا ينصح باستخدام الصادات الموضعية كعلاج مفرد للزّوانات خاصّة عند توفّر علاج أفضل وذلك لمنع تطوّر المقاومة عليها . وقد أظهرت إحدى الدّراسات أنّ الكليندامايسين يتفوّق بفعاليته على السّواغ في علاج الزّوانات ولكنّه يبقى أقلّ فعالية من التريتينوين . كما لوحظ أنّ الصادات الموضعية تتفوّق بفعاليتها على السّواغ في علاج آفات العدّ الالتهابية، ولكن استخدامها كعلاج مفرد غير منصوح به لخطورة تطوّر مقاومة جرثومية. [9]

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

يعتبر من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً وأكثرها فعالية [61] . يعد عاملاً قاتلاً للجراثيم بقوة حيث يقضي بسرعة على جراثيم البروبيونية العدّية السطحية والقنوية [175,176] .

ينفذ البنزويل بيروكسيد إلى القناة الجريبية الزّهميّة بفضل خواصّه المحبّة للدّسم، وحالما يطبّق على الجلد ينحلّ بالجريب الزّهميّ ليحرّر جذور أوكسجينية حرّة تملك فعالية قويّة قاتلة للجراثيم ومضادة للالتهاب وبالتالي ينقص جراثيم البروبيونية العدّية داخل الجريب [3,177,178] .

كما يمتلك البنزويل بيروكسيد خصائصاً حائلة للزّوان، وقد أظهرت العديد من الدّراسات فعاليته بتقليل الآفات غير الالتهابية عبر إنقاص فرط التقرّن الجريبّي [3] . وهو لا يؤثّر على إنتاج الزّهم، ولم يذكر تطوّر مقاومة جرثومية على البنزويل بيروكسيد وهذا يجعله العامل المثاليّ للعلاج المتشارك مع الصادات الموضعية أو الجهازية [177] .

يتوفّر البنزويل بيروكسيد بأشكال دوائية متعدّدة وبتراكيز عديدة 2.5 – 5 – 10% ، إمّا لوحده أو بالمشاركة مع مركّبات أخرى مثل الكليندامايسين أو الإريثرومايسين أو الأدابالين [3,31] .

يوصى باستخدام البنزويل بيروكسيد كعلاج وحيد للعدّ خفيف الشدّة أو بالمشاركة مع الريتينويد الموضعيّ أو الصادات الجهازية لعلاج العدّ متوسط الشدّة إلى الشدّيد [9] .

قد يسبّب التهاب جلد تماسيّ تخريشيّ أو أرحجيّ، ويجب الاشتباه بذلك عند المرضى الذين يطورون حمامي ملحوظة عند استخدامه . كما يعتبر عاملاً مبيّضاً bleaching agent ولذلك قد يسبّب ابيضاض الثّياب والفرش والشّعر [31,61] .

12-1-3- الدابسون الموضعي Topical Dapson :

هو صادّ من السلفونات الحديثة و يمتلك خواصاً مضادة للالتهاب [9] . وقد تبين أنّه فعّال بالعدّ الخفيف ومتوسّط الشدّة، [179] كما أظهر فعالية أفضل بالسيطرة على الآفات الالتهابية بالمقارنة مع الآفات غير الالتهابية . [180,181] وقد تمّ اعتماد هلام الدابسون الموضعيّ بتركيز 5% للتطبيق مرتين يومياً و 7.5% للتطبيق مرة واحدة يومياً كعلاج للعدّ الشائع [61] .

يعدّ الدابسون الموضعيّ جيّد التحمّل بشكل عام، وينبغي عدم تطبيقه بالتزامن مع البنزويل بيروكسيد الذي يسبب أكسدته وبالتالي تلوّن الجلد بلون برتقاليّ. [9,182]

كما يعتبر استخدامه آمناً حتى عند الأشخاص الذين لديهم عوز أنزيم غلوكوز - 6 - فوسفات ديهيدروجيناز glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) وذلك خلافاً للدابسون الفموي [183].

12- 1 - 4 - الأزيليك أسيد الموضعي topical azelaic acid :

هو حمض ثنائي الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح ، وهو متوافر على شكل كريم موضعي بتركيز 20 % والذي يمتلك فعالية في علاج العد الزواني والالتهابي ، وهلام بتركيز 15% يستخدم لمعالجة الوردية. [61] يفيد الأزيليك أسيد بعلاج العد الشائع، نظراً لأنه يمتلك خواص مضادة للجراثيم وحالة للزوان ومضادة للالتهاب [184]. كما يعدّ مثبّطاً تنافسياً للتيروزيناز، لذلك يمكن أن ينقص فرط التصبغ التالي للالتهاب [185].

يعتبر آمناً بالحمل وتمّ تصنيفه من الفئة B. [186]

تعدّ التأثيرات الجانبية للأزيليك أسيد خفيفة وعابرة، وتشمل حساً واحزاً وحرقة وحمامى بالمنطقة المعالجة، وهي تستمر عادة لأسابيع قليلة [187]. كما يمكن أن يسبب نقص تصبغ عابر لذلك يوصى بمراقبة استخدامه عند المرضى ذوي الجلد الداكن. [189]

12- 1 - 5 - الريتينويدات الموضعية Topical Retinoids :

تملك الريتينويدات الموضعية خصائصاً حالة للزوان ومضادة للالتهاب. حيث أنّها ترتبط بمستقبلات حمض الريتينويك (RARs) retinoic acid receptors النّوعية، وتؤثّر بالتالي على التعبير عن الجينات المسؤولة عن تكاثر وتمايز الخلايا واصطناع الميلانين والالتهاب [70,197].

تعدّل الريتينويدات الموضعية عملية التّقرن الجريبيّ والتصاق وتراكم الخلايا المتقرّنة وبالتالي تساعد باستخراج الزوانات الموجودة والوقاية من تشكّل زوانات جديدة كما أنّها تحسّن الالتهاب، لذلك يمكن استخدامها كعلاج وحيد للعدّ الزواني مع مركّب التهابي خفيف كذلك تفيد كعلاج صيانة لتنشيط أيّ تشكّل إضافي للزوانات المجهريّة.

بالإضافة لذلك فإنّ الاستخدام المتزامن للريتينويدات الموضعية مع البنزويل بيروكسيد والصّادات الموضعية يعزّز من فعالية هذه الأدوية عبر زيادة اختراقها للجريب [31].

تشمل الريتينويدات الموضعية المستخدمة في معالجة العدّ الثريتينوين Tretinoin والأدالين Adapalene والتّازاروتين Tazarotene والإيزوترتينوين Isotretinoin. [31,61]

- الثريتينوين Tretinoin : هو المستقبل الطبيعي للريتينول ويرتبط بكلا المستقبلين ألفا و غامّا لحمض الريتينويك (RARa, RARy)، وهو يعتبر أوّل عامل موضعي حالّ للزوان استخدم في علاج العدّ ، كما يمتلك خواصاً مضادة للالتهاب حيث تبين أنّه يعدّل التعبير عن (TLR2) والتي تعتبر مسؤولة عن الاستجابة الالتهابية بالعدّ [31,190,191].

يستخدم الثريتينوين بشكل واسع ويتواجد بتركيز بين 0.025% - 1% وبأشكال مختلفة (كريم وهلام)، وينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التّدرّك المبكر بالضوء. كما يمكن أن يتأكسد ويتعطل عند مشاركته مع البنزويل بيروكسيد لذلك ينبغي عدم استخدامهما بنفس الوقت. [31,9]

لم تظهر الدّراسات الوبائيّة خطورة زائدة لحدوث تشوّهات ولاديّة عند الرّضع من أمّهات استخدمن تريتينوين موضعّي خلال الثلث الأوّل للحمل، ولكن توجد تقارير لحالات فرديّة من التّشوّهات الولاديّة ولذلك ينصح بعدم استخدامه خلال الحمل وقد صنّف من فئة C بالحمل [31,192,193].

-الأدباليين Adapalene : هو ريتينويد صناعيّ ويعتبر مشتق عطريّ من naphthoic acid ، ويرتبط في الجلد بشكل أساسي مع المستقبل غاما لحمض الرّيتينويك RAR γ ، كما أنّه مستقر بالضوء ومقاوم للأكسدة بالبنزويل بيروكسيد خلافاً للرّيتينوين. [31,61]

يعمل الأدباليين على تصحيح التّفنّ الجريبيّ بالإضافة لفعاليته المضادّة للالتهاب حيث تبين أيضاً أنّه يعدّل التعبير عن TLR2 . [31,194,195] كما أنّه يتوقّر بتركيزين 0.1% و 0.3% ، وقد تمّ تصنيفه من فئة C بالحمل [9].

أظهرت التّجارب السريريّة لمعالجة العدّ أنّ للأدباليين 0.1% فعالية مماثلة أو أعلى من الرّيتينوينين 0.025% مع تحمّل المرضى للأدباليين بشكل أكبر [196,197]. كما أظهر الأدباليين 0.3% فعالية مماثلة للرّتيناروتينين 0.1% مع تحمّل الأدباليين بشكل أكبر أيضاً [198].

-التّازاروتين Tazarotene : هو ريتينويد أستيلى صناعيّ، من ريتينويدات الجيل الرابع ، والذي يتحوّل عند التّطبيق إلى مستقلب فعّال هو tazarotenic acid والذي يرتبط بشكل انتقائيّ مع RAR γ وليس مع RAR α أو RXR ، كما أنّه مستقر بالضوء مثل الأدباليين ويمكن تطبيقه بالتّشارك مع البنزويل بيروكسيد. وقد أظهر التّازاروتين الموضعيّ فعاليّة بعلاج العدّ الرّؤاني والالتهابيّ ، وتمّ تصنيفه على أنّه من فئة X بالحمل وعليه يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النّساء اللواتي يوصف لهنّ هذا الدّواء وهنّ في سن الإنجاب . [31,9]

تمّت الموافقة على التّازاروتين 0.1% بشكليّه (الكريم والهلام) لعلاج العدّ، وكذلك بشكل رغوة للصّدر والظهر . وهو دواء حالّ للرّؤان بقوة كما يمتلك فعاليّة مكافئة أو متفوقة على الأدباليين والرّيتينوينين بعلاج العدّ الالتهابيّ . [3,61]

إنّ التّأثير الجانبيّ الأكثر شيوعاً للرّيتينويدات الموضعيّة هو التّخريش الموضعيّ الذي يؤدّي إلى الحماميّ والجفاف والتّقرّ والتّوسّف، وتبلغ هذه الأعراض ذروتها بعد 4 - 2 أسابيع من المعالجة وتتحسّن مع استمرار الاستخدام [31,199]. ويمكن أن يفيد التّطبيق العابر للستيروئيدات الموضعيّة منخفضة القوّة في حال حدوث تهيج شديد [200].

قد يحدث اشتداد للعدّ أثناء الشّهر الأوّل من المعالجة بالرّيتينويدات الموضعيّة ولكنّه يشفى بشكل عفويّ مع متابعة العلاج [31].

رغم أنّ الرّيتينويدات ليست محسّسات ضوئيّة حقيقيّة لكنّها تسبب تقشّر أو تخريش الجلد الأمر الذي يزيد الحساسيّة للشّمس، ولذلك ينصح باستخدام واقيات الشّمس المناسبة [31,201].

12-1-6-أدوية موضعيّة أخرى : Other Topical Medications

■ النيكوتين أميد الموضعيّ Topical nicotinamide :

تبين أنّ للنيكوتين أميد الموضعيّ 4% فعاليّة مضادّة للالتهاب دون خطر حدوث مقاومة عليه من قبل جراثيم البروبيونيّة العدّيّة، [3,202] كما بيّنت إحدى الدّراسات أنّ لهلام النيكوتين أميد 4% فعالية مماثلة لهلام الكلينداميسين 1% بعلاج العدّ الشائع الخفيف إلى متوسّط الشدّة [203].

■ حمض الصّفصاف Salicylic acid :

يفيد حمض الصّفصاف بعلاج العدّ نظراً لخصائصه الحالّة للقرنين والمضادّة للالتهاب، وهو دواء واسع الاستخدام ومتوفّر دون الحاجة لوصفة طبّيّة over the counter بتركيز تصل حتى 2 % وبأشكال صيدلانيّة مختلفة [31].

وقد أظهرت إحدى الدّراسات أنّ لحمض السّاليسيليك 2% فعالية بإنقاص الآفات العدّيّة الالتهابيّة وغير الالتهابيّة بالأسبوع 12 من العلاج [204].

تتضمن التّأثيرات الجانيّة لحمض الصّفصاف المطبّق موضعياً الحماى والتّفشّر [31].

■ الكبريت Sulphur :

يمتلك الكبريت خصائصاً مضادّة للجراثيم وحالّة للقرنين، ويفيد بعلاج العدّ بتركيز يتراوح بين 1 - 10 % . ورغم ذلك يمكن أن يكون مولّداً للزّؤان، وهو غير مرغوب بسبب رائحته ونادراً ما يستخدم [3,202].

سلفاسيتاميد الصوديوم Sodium sulfacetamide : هو مضاد حيوي موضعي جيد التحمّل، يعطل تصنيع حمض الفوليك، يعتقد أنه يحدّ من تكاثر البروبيونية العدّيّة عبر التثبيط التنافسي لتركيز حمض بالارامينوبنزويك مع طلائع البيريدين [31].

متوفر دهون 10 % lotion وبأشكال رغوية وغسولات إما لوحده أو بالمشاركة مع الكبريت 5% حيث يعمل حينها كحال تقرن بالإضافة للمضاد الجرثومي . [3]

12- 1 - 7 - المعالجة المشتركة الثابتة Fixed combination therapy :

○ مشاركة الكلينداميسين والبنزويل بيروكسيد (Clindamycin-BPO) :

تعتبر مكافئة للبنزويل بيروكسيد لوحده وأفضل من الكلينداميسين لوحده في علاج العدّ الزّؤاني، بينما تعتبر أكثر فعالية من البنزويل بيروكسيد لوحده في علاج العدّ الحطاطيّ البثرّي [3].

○ مشاركة الأدابالين والبنزويل بيروكسيد (Adapaline-BPO) :

تعتبر مكافئة أو أفضل من البنزويل بيروكسيد لوحده أو الأدابالين لوحده في علاج العدّ الزّؤاني ، كما تعتبر أفضل من الأدابالين لوحده في علاج العدّ الالتهابي [61].

-تمتلك التّركيبتان السّابقتان فعالية متشابهة ونالتا توصية متوسطة القوة في علاج العدّ الزّؤاني، وتوصية قويّة في علاج العدّ الحطاطيّ البثرّي خفيف لمتوسط الشّدّة [61].

○ مشاركة الكلينداميسين والتّريتينوين (Clindamycin-Tretinoin) :

تعتبر أفضل فعالية من مكوناتها عند استخدامها كعلاج مفردة في علاج العدّ الزّؤاني . وتتفوق بفعاليتها على الكلينداميسين الموضعيّ 1.2 % أو التّريتينوين 0.025 % في علاج العدّ الالتهابي . وقد نالت توصيات متوسطة القوة لعلاج العدّ الحطاطيّ البثرّي خفيف إلى متوسط القوة، ولا ينصح باستخدامها أكثر من 12 أسبوعاً [3].

12 - 2- العلاجات الجهازية Systemic Treatments :

12-2-1-الصادات الحيوية Antibiotics :

تستطب الصادات الجهازية في علاج العدّ الالتهابي المتوسط والشديد ولعلاج العدّ المنتشر على مساحات واسعة في الصدر والظهر بالإضافة لعلاج العدّ الالتهابي المعند على العلاجات الموضعية، وأشيعها استخداماً مشتقات التتراسكليين الفموية والتي تعتبر الخيار الأفضل مثل الدوكسيسيكليين Doxycycline والمينوسيكليين Minocycline، وبشكل أقل الماكروليدات مثل الأزيثرومايسين Azithromycin و الاريثرومايسين Erythromycin. [31,184].

يوصى باستخدام الصادات لفترة لا تقل عن شهرين ولا تتجاوز الستة أشهر خوفاً من تطور مقاومة جرثومية . [3] كما أن العلاج الوحيد بالصادات الجهازية غير مفضل، حيث يفضل مشاركتها مع الريفينويدات الموضعية أو مع البنزويل بيروكسيد أو الأزليك أسيد [61,184,205].

بالمقابل يعدّ العلاج المشترك للصادات الجهازية مع الموضعية مضاد استطب [205,206].

تعزى فعالية الصادات الجهازية في علاج العدّ إلى إنقاص الاستعمار الجرثومي في الأجرة المصابة، بالإضافة لذلك تمتلك التتراسكليينات والماكروليدات خواص إضافية مضادة للعلية الالتهابية [31,206].

التتراسكليينات Tetracyclines :

تعد التتراسكليينات أكثر الصادات المستخدمة شيوعاً في علاج العدّ وتعتبر الخط الأول عند استخدام الصادات جهازياً في علاج العدّ حسب التوصيات الأميركية [207].

و يعتبر الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين أشيع التتراسكليينات المستخدمة لعلاج العد . [31]

و مؤخراً في أكتوبر عام 2018 حصل السارييسكليين Sarecycline ، وهو من التتراسكليينات الحديثة، على موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لاستخدامه في علاج العدّ الشائع الشديد ومتوسط الشدة عند الأعمار فوق التسعة سنوات. [208]

إن العلاج الفموي بالتتراسكليينات لا يبدل في إنتاج الزهم، لكنه ينقص من تركيز الحموض الدسمة الحرة، كما سجل نقص في تراكيز الحموض الدسمة الحرة مع الإريثرومايسين، الكليندامايسين والمينوسكليين. يعبر تركيز الحموض الدسمة الحرة عن الفعالية الاستقلابية للجراثيم البريونية العدية، ونحتاج لعدة أسابيع حتى ينخفض هذا التركيز [209]. كما ينقص التتراسكليين من عدد الجراثيم البريونية العدية .

يستخدم التتراسكليين بعبارات مبدئية 1000 - 500 ملغ/يوم وقد نصل لجرعة 3.5 غ/يوم في حالات

العد الشديد [210]. يؤخذ الدواء على معدة فارغة قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص، مع مراقبة خمائر الكبد. أما الدوكسيسيكليين والمينوسكليين فيؤخذ مع الطعام دون أن ينقص ذلك من امتصاصهما . [211] يعطى الدوكسيسيكليين بجرعة 200 - 100 ملغ/يوم.

وإن التأثير الجانبى الرئيسى هو إحداثه لتفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي، [212]. يعطى المينوسيكليين بجرعة 200 - 100 ملغ/يوم [213] ،و يسبب المينوسيكليين تصبغاً بلون أزرق رمادي في ندبات العد والأغشية المخاطية والصلبة والجلد أمام الظنوب، ويتعلق هذا التأثير بجرعة ومدة العلاج. كما يحرض المينوسايكليين التهاب كبد مناعى ذاتى ومتلازمة شبيهة بالذابة الحمامية الجهازية [214].

ان استخدام التتراسكليينات في الطب تعتمد على آليات عملها التالية:

- 1- هي صادات تعمل من خلال تثبيط اصطناع البروتين عبر الارتباط بتحت الوحدة S30 للريبوزوم الجرثومي إضافة لوجود مواقع أقل ولع للارتباط بها على تحت الوحدة S 50 [215] .
- 2- تستخدم لعلاج الطفيليات مثل الملاريا من خلال تأثيرها على بروتينات الـ ATG الضرورية لعمل الـ apicoplast والميتوكوندريا وبالتالي تتضرر عملية الـ autophagy وهذا التأثير لا يؤدي الطفيلي مباشرة ، الذي يبقى حياً رغم وجود الـ apicoplast وميتوكوندريا معطلة و إنما يظهر في الجيل اللاحق عندما يتكاثر الطفيلي حيث يكون غير قادر على إحداث الخمج، لذلك فإن فعالية العلاج بالدوكسيسيكليين للملاريا تحتاج مدة طويلة نسبياً. [216]
- 3- تأثيراتها على أنزيمات (MMPs) matrix metalloproteinases :
تثبط التتراسكليينات انحلال البروتينات التي تتوسط أنزيمات MMPs التي تفرزها العدلات النشطة ويثبط الكولاجيناز 3- (MMP-13)، الكولاجيناز-2 (MMP-8)، الكولاجيناز-1 (MMP-1) (MMP-1) الآلية التي يثبط فيها الدواء MMPs ، هي من خلال تثبيط calcium\calmodulin pathway وتثبيط فعالية البروتين كيناز C- ما يؤدي لتثبيط انتساخ العديد من الـ MMPs [217] .
- إن تأثير الدوكسي سيكلين المثبط لأنزيمات الـ MMPs نحصل عليه بالجرعات الـ antimicrobial – sub [218] .
- 4- التأثير المعدل للمناعة والمضاد للالتهاب:
التتراسكليينات لها دور معدل للمناعة ويلعب تثبيط الـ (MMps) دوراً في هذا التأثير حيث أنه يؤدي إلى تعديل إفراز العديد من العوامل المنحلة مثل Fas ligand و Tnf-a [118]، تثبط التتراسكليينات للمفاويات من خلال إيقاف تطورها في مرحلة الـ Blast [217] ، فهي ترتبط مع الـ DNA عن طريق جسور الكالسيوم مما يؤدي لتثبيط تكاثر T cell [220] .
- الدوكسيسيكليين له تأثير مثبط لوظائف الـ B cell وبالتالي لإنتاج الأضداد [219].
- والدوكسيسيكليين يثبط حركة الكريات البيض أثناء الالتهاب من خلال التدخل في جميع النيبات الدقيقة المعتمد على الكالسيوم [217] . calcium dependent microtubular assembly وهو يثبط إنتاج Arachidonic acid (AA) وبالتالي ينقص من إنتاج الوسائط الالتهابية المشتقة منه والسييتوكينات مثل TNF-a , IL-1b .
- تثبط التتراسكليينات إنتاج IL - 8 المتواسط بالـ protease-activated receptor2 فتضعف العملية الالتهابية في الخلايا الكيراتينية ويعتقد أن قدرة التتراسكليينات على جلب شوارد Ca^{2+} قد تتواسط هذا الأثر حيث أن تفعيل الـ protease activated receptor-2 يزيد بشكل عابر مستويات الـ Ca^{2+} داخل الخلايا القرنية) لذلك تستخدم التتراسكليينات في العديد من التهابات الجلد الغير خمجية [221] .
- كما أن التتراسكليينات تثبط اصطناع NO وكذلك لها دور في كس الـ (Reactive oxygen species ROS) حيث أن التتراسكليينات هي مثل فيتامين E تمتلك حلقات فينول هي المسؤولة عن هذا الأثر [215] .

إن هذا التأثير المضاد للالتهاب للدوكسي سيكلين نحصل عليه بالجرعات الـ sub-antimicrobial (جرعة 40 ملغ/يوم) وحالياً الدراسات الحديثة تذكر أن هذه الجرعة تستخدم لعلاج وردية الوجه [222] والعد الشائع [223].

5-التأثير الوعائي [217]:

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

6 -التأثير على الجهاز العصبي الحركي [224]:

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

7- تأثيرات أخرى [221]:

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

الدوكسيسيكليين:

يختلف الدوكسيسيكليين عن بقية التتراسكليينات بالتبدلات على الموقع 5,6 مما يجعله أكثر انحلالاً بالدم لذلك التتراسكليينات النصف صناعية مثل الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين لديها امتصاص أفضل بسبب انحلاليتها العالية بالدم , فالدوكسيسيكليين الفموي يمتص حوالي 95 % منه ويكشف بالدم بعد 15 د , كما أن ولعه بالدم يجعله يتوزع بشكل واسع في أنسجة الجسم بما فيها الجلد [217].

الإطراح [217]:

يتم عن طريق الجهاز الهضمي المعوي بشكل أساسي بينما الإطراح الكلوي يشكل (40% _ 30)

لذلك المستويات المصلية تتأثر بشكل طفيف عند مرضى القصور الكلوي ولا حاجة لتعديل الجرعة.

الإعطاء [217]:

يعطى مع الحليب , مضادات الحموضة , بينما الحديد Fe^{+2} وغيرها من المواد التي تحوي

Ca^{+2} , Al^{+3} , Mg^{+2} تقلل عموماً من امتصاص التتراسكليينات , لذلك يفضل أن تؤخذ قبل أو بعد عدة ساعات من الدواء , لكن الدوكسيسيكليين هو أقل تأثراً من البقية بهذه الشوارد ومع ذلك يفضل تجنبها إن أمكن , كما أنه يجب أخذ الدواء مع كمية كبيرة من الماء وعدم الاستلقاء بعدها.

التأثيرات الجانبية [217]:

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

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

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

الجهاز التنفسي: التهاب مخاطية الأنف.

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

مضادات الاستطباب [217]:

الحمل (D) الإرضاع، الأطفال اقل من 8 سنوات، فرط حساسية على الدواء.

التداخلات الدوائية [217]:

-الوارفارين: يزداد تأثير مانعات التخثر.

-موانع الحمل الفموية: ينقص تأثير موانع الحمل الفموية.

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

-الميتوتركسات والأدوية الأخرى التي ترتبط بالبروتينات لأنه يزيحها عن أماكن ارتباطها.

-مضادات الاختلاج: Barbiturates, Carbamazepine, Phenytoin تزيد

استقلاب التتراسكليينات الكبدي وبالتالي تنقص تركيزها.

Cholestipol وColestipol: ترتبط بالتتراسكليينات وتقلل امتصاصها.

الماكروليدات Macrolides :

تعتبر الماكروليدات من الصادات المثبطة للجراثيم ولها خواص مضادة للبروبيونية العدية، كما أنها تملك خواصاً مضادة للالتهاب ولكن بشكل أقل مقارنة مع التتراسكليينات [9,225].

يعطى الإرثرومايسين الفموي بجرعة 500 ملغ مرتين في اليوم، وإن زيادة انتشار المقاومة عليه من قبل ذراري البروبيونية العدية أدى لتقليل استعماله. وهو يعتبر خياراً آمناً عند الحوامل رغم عدم توفر بيانات تقييم الاستخدام المديد خلال فترة الحمل، كما يعتبر الخيار المفضل عند الأطفال بعمر 12 - 8 سنة حيث يكون إعطاء التتراسكليينات مضاد استطباب بسبب خطورة تطوّر اضطرابات عضلية هيكلية وتلون الأسنان الدائم.

[3,61,226]

يعطى الأزيترومايسين بنظام جرعات متقطعة 250-500 (ملغ باليوم ثلاث مرات أسبوعياً) بسبب العمر النّصفي الطّويل والذي يصل إلى 68 ساعة، [226,227] وقد أظهرت العديد من الدّراسات فعاليّته بعلاج العدّ [228]. ويتمّ استقلاب الأزيترومايسين بالكبد وتعدّ الاضطرابات الهضميّة والإسهال أشيع تأثيراته الجانيّة . [61]

يعدّ Roxithromycin ماكروليد نصف صناعي مشتق من الإريثرومايسين، وهو سهل الامتصاص ويتوزّع بكفاءة بالنّسج، كما يمتاز بنصف عمره الطّويل مما يسمح بإعطائه لمرة واحدة أو مرتين باليوم . وقد تمّ تقييم فعاليّته في علاج العدّ الشائع الالتهابيّ بجرعة 150 ملغ مرتين باليوم وتبيّن أنّه بديل آمن وفعال مع آثار جانيّة قليلة ومطواعة جيّدة من قبل المرضى [229] .

الكليندامايسين : Clindamycin

يعتبر الكليندامايسين محبّ للدّسم بشدّة وهو فعّال جدّاً في علاج العدّ ، ولكنه يسبّب التهاب كولون غشائيّ كاذب بسبب فرط نمو المطثيات العسيرة ممّا حدّد من استعماله بشكل جهازيّ [61,230] .

تريميتوبريم سلفاميتوكسازول Trimethoprim – Sulfamethoxazole :

إنّ مشاركة التريميتوبريم والسلفاميتوكسازول فعّالة أيضاً في علاج العدّ، وينبغي استخدامها للحالات الشّديدة غير المستجيبة على الصّادات الأخرى ، وذلك نظراً للتأثيرات الجانيّة المحتملة والتي تتضمن اضطرابات دمويّة مثل فقر الدّم اللاتنسجيّ وقلة العدلات وندرة المحببات ونقص الصّفيحات بالإضافة للاضطرابات الهضميّة والحساسية الضّيائيّة والطّفوح الدوائيّة حيث لوحظ حدوث تفاعلات جلديّة عديدة أخطرها متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة النّخريّ السّميّ [9,231] .

ويستخدم التريميتوبريم لوحده أيضاً بعلاج العدّ حيث يعطى بجرعة 600 - 400 ملغ/اليوم، [232] ولكنّ الدلائل على فعاليّته منخفضة وقليلة بالمقارنة مع التّتراسيكلين [233] .

سيفاليكسين : Cephalexin

ينتمي إلى السيّفالوسبورينات الجيل الأوّل، وهو يخترق الوحدة الشّعريّة الزّهميّة بشكل ضعيف نظراً لكونه محبّاً للماء وكارهاً للدّسم .

وتبيّن أنّه يقتل جراثيم البروبيونيّة العدّية في الرّجاج ولكن قد يعود سبب نجاح علاج العدّ بالسيفاليكسين الفمويّ إلى تأثيراته المضادّة للالتهاب أكثر من خواصه المضادّة للجراثيم [61,234] . لم ينصح باستخدامه لعلاج العدّ بسبب خطر تطوّر مقاومة جرثوميّة عليه خصوصاً من قبل جراثيم العنقودية المذهبة [61] .

الدّابسون الفمويّ Oral Dapson : [61,225]

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

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

رغم أنّ فعالية الدّابسون الفمويّ أقلّ موثوقيّة من الإيزوتريتينوين في علاج العدّ إلّا أنّه يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار بالحالات الشّديدة الّتي لا يكون فيها الإيزوتريتينوين خياراً علاجياً.

الفلوروكينولونات: Fluoroquinolones

لمحة عامة عن الدواء : [235]

تمثّل الفلوروكينولونات (FQ) زمرة من الصادات المضادة للجراثيم واسعة الطيف ، تمنع بشكل مباشر تصنيع الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (deoxyribonucleic acid(DNA)) للخلية الجرثومية ، بالتالي تلف الحمض النووي الذي يؤدي بالنهاية لموت الخلية الجرثومية [236].

تتميز الفلوروكينولونات بنصف عمرها الطويل ، وتوافرها الحيوي العالي ، وسهولة اختراقها الأنسجة ، لها العديد من الإستخدامات في الأمراض الجلدية . [237]

ومن هذه الزمرة الأدوية التالية : (delafloxacin, Ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin Norfloxacin ,moxifloxacin)، تحتوي جميعها على تركيبات تؤخذ عن طريق الفم والوريد عدا Norfloxacin له تركيبة فموية فقط. [9,235]

يصل ذروة التركيز في المصل خلال ساعة إلى ثلاث ساعات من إعطاء الجرعة عن طريق الفم. لا يقلل الطعام بشكل كبير من امتصاص الفلوروكينولون، ولكنه قد يؤخر الوقت للوصول إلى ذروة تركيزات المصل [237].

ومع ذلك، فإن منتجات الألبان ومضادات الحموضة والزنك متعدد الفيتامينات وبعض الأدوية مثل ،

(Sucralfate) ، والمصادر الأخرى للكاتيونات ثنائية التكافؤ (الألمنيوم والمغنزيوم والكالسيوم) يمكن أن تقلل بشكل كبير من الامتصاص. وينبغي تجنب الاستخدام المتزامن [237].

تتوزع الكينولونات في الجسم بشكل عالي وفي بعض الأحيان تتجاوز حجمها حجم ماء الجسم الكلي ، مما يفسر تراكمها في العديد من أنسجة الجسم مثل (البروستات ، الرئة ، البراز ، الصفراء ، والعدلات).

اطراحها في معظمه عن طريق الكلية عدا الموكسيفلوكساسين (moxifloxacin) . [235]

الاستخدامات: [235]

تعد الفلوروكينولونات مضادات حيوية واسعة الطيف تغطي الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام واللاهوائيات، و تختلف الفعالية ضد الجراثيم بين أنواع هذه الزمرة ، حيث السيبروفلوكساسين له فعالية أكبر ضد سلبيات الغرام في حين أن الليفوفلوكساسين و moxifloxacin لديها فعالية أكبر ضد إيجابيات الغرام ، و Moxifloxacin و delafloxacin لديها فعالية ضد اللاهوائيات. [9,61]

- الجراثيم سلبية الغرام : تمتلك الكينولونات وعلى وجه الخصوص (السيبروفلوكساسين) فعالية عالية ضد الجراثيم العصوية سلبية الغرام مثل (الإشريكية كولي ، الكلبسيلا وغيرها).
- إنتانات السبيل التنفسي: يعد الليفوفلوكساسين والموكسيفلوكساسين (moxifloxacin, Levofloxacin) فعالية عالية اتجاه إنتانات السبيل التنفسي مثل (المكورات العقدية الرئوية ، المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية)
- الجراثيم إيجابية الغرام : تمتلك الكينولونات وعلى وجه الخصوص (الليفوفلوكساسين ، الموكسيفلوكساسين، الديلافلوكساسين) فعالية عالية ضد الجراثيم إيجابية الغرام مثل (العنقوديات المذهبة ، وبعض العقديات) ، ويستخدم الديلافلوكساسين (delafloxacin) بشكل خاص للعنقوديات المذهبة المقاومة للمتسيلين (MRSA).

- **اللاهوائيات :** يعد الموكسيفلوكساسين (moxifloxacin) الوحيد من الكينولونات الفعال اتجاه اللاهوائيات ، مماثلاً بفعاليتة الامبسيلين ،سولباكتام .
- **المتفطرات :** تمتلك الكينولونات ، الليفوفلوكساسين و الموكسيفلوكساسين (moxifloxacin, levofloxacin) فعالية في الزجاج اتجاه المتفطرات السلية ، حيث تستخدم كخط ثاني في العلاج . وتعد فعالة اتجاه المتفطرة الجذامية على وجه الخصوص (Moxifloxacin، ofloxacin). وتمتلك فعالية اتجاه المتفطرات اللانموجية مثل (M.fortuitum, M. kansasii).
- **استخدامات أخرى :** تستخدم كخط أول في حالات (الحمى التيفية ، الفرانسييلا التولاريميا ، الجمرة العنقوية). وتستخدم كبديل لعوامل الخط الأول في الأمراض المتنقلة بالجنس مثل (الحبيبوم الإليوي الإربي ، الإفرنجي، القريح). يستخدم السيبروفلوكساسين كخط أول للحالات المسببة بالزوائف الزنجارية (Pseudomonas spp).
- **الجرعة: [235]**
يعطى في الإنتانات الجلدية بجرعة 500 مغ مرة يومياً فموياً أو وريدياً لمدة 7- 10 أيام ، وفي الحالات الشديدة بجرعة 750 مغ يومياً لمدة 7-14 يوم .
- **التأثيرات الجانبية: [235]**
- **التأثيرات الهضمية:**
التأثير الجانبى الأكثر شيوعاً المرتبط باستخدام الفلوروكينولون هو اضطراب الجهاز الهضمي العابر والخفيف (مثل فقدان الشهية والغثيان والإقياء وانزعاج البطن)، الإسهال أقل شيوعاً. الإصابة بالمطثيات الصعبة (Clostridium difficile)
- السمية الكبدية: تؤدي استخدام الكينولونات ارتفاع خفيف في خمائر الكبد خاصة مع استخدام (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) ، القصور الكبدي الحاد نادر الحدوث .
- **التأثيرات العصبية :**
من التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للكينولونات ، معظمها خفيفة مثل (الصداع ، الدوخة، اضطرابات المزاج والنوم) وبشكل أقل الهذيان ، الصرع ، اعتلال الأعصاب المحيطية. تفاقم الكينولونات الوهن العضلي الوخيم بسبب تثبيطها للنشاط العصبي العضلي.
- **التأثيرات القلبية الوعائية :**
تطاول ال QT حيث يعد الmoxifloxacin بالدرجة الأولى في إحداثه يليه levofloxacin ثم ciprofloxacin. تسليخ الأبهر وأمهات الدم.
- **التأثيرات العضلية الهيكلية :**
اعتلال الأوتار : ارتبط استخدام الكينولونات مع اعتلال وتمزق الأوتار ، وغالباً ما يتأثر وتر آشيل، تزداد الخطورة في (الأعمار فوق 60 سنة ، ممن يستخدمون الستيروئيدات القشرية ، زرع الأعضاء).
اعتلال المفاصل : تحدث اعتلال المفاصل مع تآكل الغضروف والانصباب غير الالتهابي داخل المفاصل الحاملة للوزن ، تزداد الخطورة عند الأطفال مع السيبروفلوكساسين .
- **تأثيرات أخرى :**
انفصال الشبكية ، السمية الضيائية ، رد فعل تحسسي (الشرى ، الحكة ، الوذمة الوعائية) ، اضطراب سكرم الدم.
- ✓ **Delafloxacin :** من الفلوروكينولونات التي صممت حديثاً والتي بينت الدراسات العشوائية انه أقل تأثيرات جانبية خاصة تأثيرات الجهاز العصبي المركزي والسمية الضيائية.
- **التداخلات الدوائية: [238]**

يثبط السيبرفلوكساسين جملة السيتوكروم P450 ، بالتالي ينقص تأثير الأدوية التي تستقلب بهذه الجملة مثل (tizanidine, theophylline, caffeine, clozapine, erlotinib, ibrutinib, ropinirole, methylxanthines)

■ حالات خاصة : [235]

مضاد استطباب في الحمل والارضاع تصنيفه C. تجنب استخدامه عند الأطفال لتأثيره على تكوّن الغضروف .

الليفوفلوكساسين والعد :

تستطب الصادات الجهازية بشكل رئيسي لعلاج العدّ الالتهابي متوسط الشدة إلى الشديد، وتستخدم أيضاً بالعدّ الالتهابي المقاوم على العلاجات الموضعية. حيث أنّ الآلية الأساسية لهذه الأدوية هي تثبيط نمو جراثيم البروبيونية العدية وبالتالي تقليل الالتهاب المتواسط بالجراثيم، كما يمتلك العديد منها خواصاً مضادةً للالتهاب [31,60] .. يوجد عدد قليل جداً من الدراسات المتعلقة بفعالية الليفوفلوكساسين في علاج العد الشائع الالتهابي. حيث يستخدم بجرعة 500ملغ مرة واحدة يومياً في التهابات الأجرية والدمامل والتهاب النسيج الخلوي وغيرها من الأخماج الجلدية ، يعمل الليفوفلوكساسين عن طريق تثبيط الحمض النووي للخلية الجرثومية . يمتاز بالتوافر الحيوي العالي، العمر النصفي الطويل، مما يسمح بتناوله مرة واحدة يومياً، بالإضافة لتأثيراته الجانبية القليلة [236,235]. أشارت الدراسات إلى فعالية الليفوفلوكساسين في علاج العد الشائع الالتهابي وذلك بجرعة 500ملغ مرة يومياً. حيث حقق انخفاضاً ملحوظاً في الافات الالتهابية للعد وبدون آثار جانبية كبيرة [237].

عزلت 11 سلالة من جراثيم البروبيونية العدية من أفات عدية لأشخاص مصابين ، 10 سلالات منها كانت حساسة على الليفوفلوكساسين بتركيز أقل من 0.12 µg/ml [325].

مع الأخذ في الاعتبار زيادة مقاومة البروبيونية لتتراسيكلينات والماكروليدات، وجدت الدراسات أن الليفوفلوكساسين هو خيار أفضل للعلاج الأولي للعد الالتهابي. وبالإضافة أن الإيزوتريتينوين لا يمكن أخذه مع التتراسيكلينات بسبب زيادة خطر ارتفاع التوتر داخل القحف ، لذا وجد أن الليفوفلوكساسين خيار بديل عن التتراسيكلينات حيث يمكن أخذه بأمان مع الإيزوتريتينوين للسيطرة بشكل أسرع وأفضل على العد الالتهابي [326,327] .

2-2-12- الإيزوتريتينوين Isotretinoin :

مشابه صناعي لفيتامين A حصل على موافقة ال FDA عام 1982 لعلاج العدّ العقيديّ الكيسيّ الشديد المعنّد على العلاج .ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعدّ استجابة كبيرة على الإيزوتريتينوين الفموي بما في ذلك العدّ غير المستجيب على الصادات الأخرى والعدّ الذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعالاً أيضاً بعلاج التهاب الأجرية بسلبيات الغرام والحببوم الوجهي والعدّ الخاطف [31,241] .

إنّ السمة البارزة للعلاج بالإيزوتريتينوين الفموي هو الشفاء الكامل للعدّ بمعظم الحالات وطول مدّة الشفاء والتي تمتدّ عدة أشهر لسنوات لدى غالبية المرضى [61] .

وبالنسبة للآلية التي يعمل بها فهي غير معروفة تماماً، حيث يؤدّ

ي إلى تثبيط عمل الغدد الزهرية والذي يستمر لدى بعض المرضى لمدة سنة على الأقل بعد العلاج به بينما يعود إنتاج الزهم للمستوى الطبيعي لدى غالبية المرضى بعد 4 - 2 أشهر [242]. كما يقل عدد جراثيم البروبيونية العدية خلال فترة العلاج ولكن يكون هذا النقص عابراً بشكل عام، حيث أن الإيزوتريتينونين الفموي لا يملك تأثيراً مثبطاً للبروبيونية العدية ولكنه يؤثر عليها بشكل غير مباشر نتيجة نقص الليبيدات داخل الجريب والتي تعتبر ضرورية لنمو هذه الجراثيم. بالإضافة لذلك فهو يملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومن المحتمل أنه يؤثر على نمط التقرن الجريبي [61].

تتراوح جرعة اليومية الموصى بها لعلاج العد بين 1 - 0.5 ملغ/كغ/اليوم وتؤخذ مع وجبة دسمة لزيادة الامتصاص.

ويتم عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدة شهر لتجنب اشتداد العد وتمكين المريض من الاعتياد على الآثار الجانبية المعتمدة على الجرعة، ثم تتم زيادة جرعة البدء حسب تحمل المريض لهذه الآثار الجانبية، كما يمكن أن يفيد إعطاء الستيروئيدات الجهازية بشكل مرافق عند بداية العلاج بالحالات الشديدة لمنع اشتداد الحالة. وقد تبين أن الوصول لجرعة تراكمية 150 - 120 ملغ/كغ يقلل خطر النكس [31,9,243].

أظهرت دراسة أن العلاج بالإيزوتريتينونين الفموي لمدة 6 أشهر بجرعة منخفضة 0.4 - 0.25 ملغ/كغ/اليوم وبجرعة تراكمية 70 - 40 ملغ/كغ يمكن أن يكون فعالاً بعلاج العد متوسط الشدة مع تأثيرات جانبية أقل ورضا أكبر من قبل المريض [244].

كما بينت إحدى الدراسات أن العلاج بالإيزوتريتينونين الفموي بنظام الجرعات المتقطعة 0.5 (ملغ/كغ/اليوم) لعشرة أيام من كل شهر لمدة 5 أو 6 أشهر يمكن أن يكون فعالاً خاصة بالعد متوسط الشدة مع آثار جانبية أقل، ويوصى به لعلاج المرضى الذين لم يتحملوا الجرعة التقليدية [245].

إن أشيع التأثيرات الجانبية للإيزوتريتينونين هي إصابة الجلد والأغشية المخاطية والتي تكون معتمدة على الجرعة dose-dependent، وتشمل جفاف والتهاب الشفتين وجفاف العين ومخاطية الفم والأنف بالإضافة لجفاف معمم بالجلد generalized xerosis وهشاشة جلد skin fragility كما تزيد الأخماج الجلدية خصوصاً بالعنقوديات المذهبة بسبب نقص الزهم، ومن الآثار الأخرى الممكنة حساسية ضيائية وتساقط شعر الفروة وحاصة بقعية وترقق وهشاشة الأظافر وتساقط الصفيحة الظفرية وداحس وتشكل نسيج حبيبي حول الظفر شبيه بالحبيوم المقيح [3,31].

وتتضمن التأثيرات الجانبية العينية العشى الليلي والتهاب الملتحمة والتهاب القرنية وعتامات قرنية والتهاب العصب البصري [246]. وسجل حدوث اضطراب سمع، [61] كما يمكن أن يترافق استخدام الإيزوتريتينونين مع حدوث ورم مخي كاذب أو ما يعرف بارتفاع التوتر الحميد داخل القحف والذي يتظاهر بصداع شديد وغثيان وتشوش رؤية، ويزيد خطر حدوثه عند استخدامه بالمشاركة مع التتراسيكلينات [247].

لم تظهر الدراسات الحديثة أي ترافق بين المعالجة بالإيزوتريتينونين وزيادة خطورة الاكتئاب، بل على العكس أدت معالجة العد إلى قلة انتشار الاكتئاب [248]. كما ذكرت دراسات أخرى تطور هجمة حديثة من الاكتئاب عند المعالجين بالإيزوتريتينونين أو بالصادات على حد سواء، مما يقترح أن الاكتئاب يترافق مع العد بغض النظر عن المعالجة [249].

يعد الألم العضلي أشيع الشكايات العضلية الهيكلية ويشاهد لدى 15 % من المرضى، ويجب تقييم مستويات كرياتين فوسفوكيناز creatine phosphokinase بالحالات الشديدة، [61,250] بالإضافة لذلك يؤثر الإيزوتريتينونين على تمعدن العظم حيث أدى استخدامه بشكل مزمن ومتكرر إلى ترقق بالعظام بينما لم يظهر

شوط علاجي واحد تأثيراً بارزاً على الكثافة العظمية، [61,251] كما أدى استخدامه لفترات طويلة وبجرعات عالية إلى حدوث فرط تعظم [252].

أما بالنسبة للتأثيرات الهضمية فهي غير شائعة بشكل عام وتشمل غثيان والتهاب مري والتهاب معدة والتهاب كولون [253]. وقد ذكرت تقارير وجود ارتباط بين تناول الإيزوتريتينوين وبداية تطوّر أدواء الأمعاء الالتهابية IBD، [254] بينما أظهرت دراسات أخرى نتائج متضاربة فبعضها اقترح عدم وجود ترافق بينهما والبعض الآخر أبدى وجود ترافق مع التهاب الكولون القرصي فقط [255-256].

قد يحدث ارتفاع بالشحوم الثلاثية و/أو الكوليسترول عند 50 - 20 % من المرضى، ومن غير الشائع أن يكون هذا الارتفاع شديداً ويتطور نموذجياً خلال أول شهرين من المعالجة، كما يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب معنكة نزفي بحال الارتفاع الشديد بمستوى الشحوم الثلاثية. وتتمّ معايرة الشحوم قبل البدء بالعلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 3 - 2 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة وكون التحاليل طبيعية قبل بدء العلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثل البدانة وتناول الكحول والداء السكري، ويجب إيقاف العلاج عند وصول مستوى الشحوم الثلاثية إلى 800 ملغ/دل [257,258].

ويمكن أن يحدث ارتفاع عابر بخمائر الكبد لدى 15 % من المرضى ويوقف العلاج عند ارتفاعها ثلاثة أضعاف الطبيعي، [259] وتتضمن الشذوذات المخبرية الأخرى ارتفاع ESR ونقص البيض وزيادة أو نقص بالصفائح وفقر دم [3].

يعتبر الإيزوتريتينوين مضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والإرضاع حيث أنه يمتلك القدرة على إحداث تشوهات ماسخة للأجنة teratogenicity، [260,261] لذلك يجب على المريضات أن يقدمن اختبار حمل سلبياً واحداً على الأقل (في الولايات المتحدة اثنتان) قبل البدء بالمعالجة ويكرّر بشكل منتظم (كل شهر)، [31,263] ويجب منع الحمل بوسيلتين فعاليتين لمدة شهر قبل البدء بالعلاج وأثناء المعالجة وبعد شهر من انتهاء العلاج [61,262].

12-2-3- المعالجة الهرمونية Hormonal Therapy :

يهدف العلاج الهرموني إلى معاكسة تأثيرات الأندروجين على الغدة الزهيمية، ويمكن تحقيق ذلك بواسطة مضادات الأندروجين أو عبر أدوية تثبّط الإنتاج الداخلي له من المبيض أو الكظر والتي تتضمن مانعات الحمل الفموية ومناهضات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية بالإضافة للقشرانيات السكرية [61].

قد تكون المعالجة الهرمونية فعالة جداً عند الإناث المصابات بالعدّ سواء كانت المستويات المصلية للأندروجين مرضية أم لا، ورغم أنّ هذه المستويات تكون أعلى عند المريضات المصابات بالعدّ مقارنة مع غير المصابات به إلا أنها غالباً ما تبقى ضمن الحدود الطبيعية [31].

3- Oral Contraceptives : مانعات الحمل الفموية

تحتوي مانعات الحمل الفموية بشكل عام على الاستروجين والبروجستين، وهي تعاكس تأثير الأندروجين عبر العديد من الآليات، حيث تثبّط إنتاج الأندروجينات من المبيض عبر تثبيط إطلاق موجّهات الأقناد وبذلك تمنع الإباضة وتنقص مستويات الأندروجين المصلية وبالتالي تنقص إنتاج الزهم. كما يزيد الأستروجين من اصطناع الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية SHBG وبالتالي يزيد مستويات النستوسترون المرتبط وينقص مستويات النستوسترون الحر، كذلك يعاكس الاستروجين عمل الأندروجين على الغدة الزهيمية بشكل مباشر [9,264].

ورغم أنّ للبروجستين نشاط اندروجينيّ داخليّ إلا أنّ بعض أنواعه أبدت خصائص مضادة للاندروجين مثل (drospirenone ، cyproterone acetate) كما أنّ وجوده بموانع الحمل الفمويّة المركّبة يقلّل خطر سرطان البطانة والذي يعرف أنّه يحدث عند إعطاء الاستروجين غير المعاكس . unopposed [3,31]

تبيّن أنّ مانعات الحمل الفمويّة فعّالة بشكل خاص بعلاج العدّ الالتهابيّ . وقد وجدت إحدى الدّراسات أنّها مكافئة للصادات الفمويّة بإنقاص عدد الآفات العدّيّة بعد 6 أشهر من العلاج [265] .

وقد حصلت ثلاثة أنواع من مانعات الحمل الفمويّة على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA-approved لمعالجة العدّ الشائع، [266] وهي تشمل:

1- Ortho Tri-Cyclen : مانع حمل فمويّ ثلاثيّ الطّور يتألّف من Norgestimate بجرعة

(250ملغ) مع ethinyl estradiol بجرعة (35) مكغ . [267]

2- Estrostep : يتألّف من ethinyl estradiol بجرعة متدرّجة (20-35) مكغ بالشّراكة مع

norethindrone acetate بجرعة (1) ملغ [268]

3-Yaz: يحتوي على ethinyl estradiol بجرعة ثابتة (20) مكغ مع drospirenone بجرعة (3) ملغ مع تغطية لمدة 24 يوم [3,61] .

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

تشمل التّأثيرات الجانبية لمانعات الحمل الفمويّة: الغثيان والإقياء واضطراب الطّمث وزيادة الوزن ومضض في الثدي . وقد تؤدّي الأدوية الحاوية على drospirenone إلى ارتفاع بوتاسيوم المصل، وبشكل عام لا يكون هذا الارتفاع هاماً سريريّاً عند الأشخاص الأصحّاء . وتتضمن الاختلاطات النّادرة والأكثر خطورة ارتفاع التّوتر الشريانيّ والاضطرابات الخثاريّة (كالخثار الوريديّ العميق والصّمات الرّئويّة) [31] كما تزداد خطورة الخثار عند النّساء بعمر أكثر من 35 سنة والمدخنات وبحال وجود عوامل الخطورة الأخرى المحرّضة للتّخثر مثل أهبة التّخثر الوراثيّة hereditary thrombophilia [269] .

مضادات الأندروجين : Antiandrogens

• السيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate :

مضاد أندروجين بروجيستيينيّ يعمل على حصر مستقبل الأندروجين، وهو مرخّص لعلاج العدّ في معظم الدّول الأوروبيّة ولكن ليس في الولايات المتّحدة [3] .

تحتوي مانعات الحمل الفمويّة التّقليديّة على سيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate بجرعة

(2ملغ) مع إيتنيل استراديول ethinyl estradiol بجرعة 35 (أو 50 مكغ)، وهي تعتبر المعالجة المفضّلة للنّساء بسن النّشاط التّناسليّ المصابات بعدّ هرمونيّ [31] .

أظهرت إحدى الدراسات أن 90 % - 75 من النساء المصابات بعد متوسط إلى شديد ناجم عن فرط الأندروجين أظهرن تحسناً هاماً على العلاج سواء بمانعات الحمل التقليدية أو بجرعات عالية من سيبروترون أسيتات Cyproterone acetate بين 50 إلى 100 ملغ يومياً (مع أو بدون إيتيل استراديول بجرعة 50 مكغ [270]).

• السبيرولاكتون Spironolactone :

يعمل على حصر مستقبل الأندروجين ويثبط أنزيم 5-a-reductase وقد تبين أنه ينقص مستوى الزهم ويحسن العد عند إعطائه بجرعة 100 - 50 ملغ مرتين يومياً، [271] كما أبدت معظم النساء تحسناً جيداً على الجرعات المنخفضة مثل جرعة 25 ملغ يومياً [272] ولكن استخدامه في علاج العد غير موافق عليه من قبل FDA [9,273].

ترتبط التأثيرات الجانبية بالجرعة وتتضمن عدم انتظام الطمث ومضض في الثدي وصداع وتعب بالإضافة لارتفاع بوتاسيوم الدم، [31] كما يجب تجنبه بالحمل لخطورة حدوث تأنيث للجنين الذكر [3].

• الفلوتاميد Flutamide :

هو حاصر غير ستيرويدي لمستقبلات الأندروجين موافق عليه من قبل FDA لعلاج سرطان البروستات، وقد يكون مفيداً بعلاج العد عند النساء بجرعة 500 - 62.5 ملغ باليوم، [31] إلا أن استخدامه في هذا المجال غير موافق عليه من قبل FDA [9].

وتشمل تأثيراته الجانبية عدم انتظام الطمث ومضض في الثدي وصداع بالإضافة لاضطرابات هضمية، وقد ترافق استخدامه مع سمية كبدية شديدة مرتبطة بالجرعة والعمر لذلك يجب مراقبة وظائف الكبد بحذر، كما يجب تجنبه بالحمل بسبب خطورة تأنيث الجنين الذكر [31,274].

• مناهضات الهرمون المطلق لموجّهات الأقناد

leuprolide (Lupron) مثل Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists :

تعمل على تثبيط إفراز موجّهات الأقناد من الغدة النخامية وبالتالي تثبيط إنتاج الستيرويدات من المبيض لدى النساء، وتستخدم هذه الأدوية في علاج فرط الأندروجين المبيضي [61]. وقد أظهرت فعالية في علاج العد والشعرانية لدى المريضات الإناث سواء بوجود اضطرابات غذية أم لا، ولكن استخدامها محدود بسبب تأثيراتها الجانبية والتي تتضمن أعراض الضهي وترقق العظام [61,275].

12-3- علاجات أخرى للعد

• الزنك الفموي Oral Zinc :

أظهرت الدراسات فائدة بارزة للزنك الفموي بعلاج الآفات الالتهابية خصوصاً غلوكونات الزنك بجرعة ٢٠٠ ملغ/اليوم. [3]

• الستيروئيدات القشرية Corticosteroids :

تبيّن أنّ تطبيق الستيروئيدات القويّة مثل الكلوبيتازول بروبيونات مرتين يومياً لمدة 5 أيام ينقص الالتهاب بشكل واضح ضمن العقيدات الالتهابية الفعالة [276].

كما أنّ حقن الستيروئيدات داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد 5 - 2 ملغ/مل) يمكن أن يحسّن بسرعة من مظهر الكيسات والعقيدات الملتهبة والعميقة ويخفّف من إيلامها، وقد تتطلّب الكيسات الأكبر إجراء شق فيها وتفجيرها drainage قبل الحقن داخلها. ويجب ألا تتجاوز الكمية الأعظميّة للستيروئيدات القشرية المستخدمة داخل كلّ آفة 0.1 مل [31].

• التقشير الكيميائي Chemical peeling :

يفيد استخدام المقشّرات الكيميائية منخفضة التركيز في تخفيف الزّوانات، وتشمل أشيع عوامل التقشير حموض ألفا هيدروكسي منها (glycolic acid) وحمض الصّفصاف salicylic acid وحمض الخل ثلاثي الكلور trichloroacetic acid.

حيث تقوم هذه المواد بإنقاص التصاق الخلايا المتقرّنة على فتحة الجريب وتساعد على سقوط سدادة الزّوان، وهي تعتبر جيّدة التّحمّل عند معظم المرضى كما يمكن أن تستخدم من قبل المريض في البيت أو ضمن عيادة طبيب الجلدية [31]. وفي دراسة حول فعالية مختلف أنواع المقشّرات الكيميائية لعلاج العدّ تبيّن أنّها ساعدت بإنقاص الزّوانات بمعدل 35% [277].

تتضمن التّأثيرات الجانبية للتقشير الكيميائي التّحريش واضطراب التّصبغ والتّندب [31].

• الأدوات والطرائق الفيزيائية Devices and Physical Modalities :

قد يحسّن انتزاع الزّوان Comedo extraction من المظهر الجماليّ ويساعد بتحسين الاستجابة العلاجية للعوامل الموضعية الحالة للزّوان. حيث يتمّ عصر expressed المحتويات الكيراتينية للزّوانات المفتوحة باستخدام مستخرج الزّوان comedo extractor ، بينما بالزّوان المغلق يتمّ خدش السطح بآلة قياس-18 gauge أو شفرة قياس 11 ممّا يسمح بعصرها بصورة أسهل. وينبغي استخدام هذا الإجراء بالمشاركة مع ريتنويدات موضعية أو علاجات أخرى حالة للزّوان من أجل تحقيق الفائدة القصوى، كما يجب ألا يطبق على الزّوانات الملتهبة أو البثورات بسبب خطر حدوث التّندب [31].

يساعد الكيّ الخفيف Light cautery على التّخلص من الزّوانات العرطلة والتي تكون غالباً بشكل رؤوس بيضاء وأحياناً قليلة بشكل رؤوس سوداء (تصل إلى 1.5 مم بالقطر)، ويمكن أن يتحسنّ العدّ الكلوري باستخدامه أيضاً [278,279]. كما يعتبر فعال أكثر من التريتينوين الموضعيّ لعلاج الزّوانات الضخمة [280].

• معالجة الندبات Scars Treatment :

يعتبر التّندب من العقابيل المزجة للعدّ الشائع، ويتمّ تحديد نمط المعالجة حسب نوع الندبات الموجودة.

تشمل الطّرق المستخدمة إعادة تشكيل سطح الجلد بالليزر laser resurfacing وتسحيح الجلد dermabrasion والمقشّرات الكيماوية العميقة وكلها تهدف إلى إنقاص التّباين في سطح الجلد الناتج عن هذه الندبات [31]. يمكن أن تفيد المواد المألثة Filler substances بعلاج الندبات الضموريّة المنفصلة، وتتضمن هذه المواد: poly-lactic acid و كالسيوم هيدروكسي أباتيت calcium hydroxylapatite والشحم الذاتي autologous fat [281].

تستخدم أيضاً تقنية تقطيع الألياف جراحياً subcision Surgical وهي إجراء جراحي بسيط يفيد بعلاج الندبات الضمورية وتكون أكثر فعالية بعلاج Rolling scars [61]. كما يعتبر إجراء الطعوم خياراً لندبات ice-pick، وبالنسبة للندبات الضخامية الأكبر والندبات الضمورية المتجمعة قد يؤدي الاستئصال الجراحي كامل السماكة إلى تحسن بوضع هذه الندبات ومظهر جمالي أفضل [31].

الضوء المرئي Visible Light :

ينقص الضوء الأزرق الآفات الالتهابية للعد الشائع مقارنة مع الشاهد [282]. وقد نال توصيات منخفضة القوة لعلاج العد الحطاطي البثري خفيف إلى متوسط الشدة [3].

الليزر والمعالجة الضوئية الديناميكية Lasers and Photodynamic Therapy :

هنالك اهتمام متزايد باستخدام الليزر والأجهزة الضوئية لعلاج العد على مدى السنوات القليلة الماضية، ولكن الدلائل ضعيفة على وجود فائدة من ذلك وكذلك نتائج الدراسات حول هذا الموضوع متناقضة [3].

تقضي المعالجة الضوئية على جراثيم البروبيونية العدية عبر استهداف البورفيرينات المنتجة من قبل هذه الجراثيم، كما أنها تكبح طيفاً من السيبتوكينات قبل الالتهابية [283,284].

بيّنت الدراسات أنّ معظم مصادر الضوء تساعد بمعالجة الآفات الالتهابية على المدى القصير وقد أظهرت المعالجة الضوئية الديناميكية أكثر النتائج ثباتاً وصلت نسبة التحسن إلى 68 % باستخدام أمينوليفولينيك أسيد aminolaevulinic acid وميثيل أمينوليفولينيك methyl aminolevulinate وال ضوء الأحمر [285].

حدث هجوع تام للعد بالمعالجة الضوئية الديناميكية مع أمينوليفولينيك أسيد المفعّل بالليزر الصبغيّ النابض طويل الموجة long-pulsed pulsed dye laser عند المرضى الذين فشل لديهم العلاج بالإيزوترتينوين الفموي [286].

أظهرت دراسة مقارنة بين الليزر ذي الأشعة تحت الحمراء infrared laser وبين الدواء الغفل في علاج العد أنّه لا يوجد فرق بينهما ولكن الليزر سبّب تحسناً عابراً للرؤانات المفتوحة (الرؤوس السوداء) [287].

وقد تبين أنّ استخدام أمينوليفولينيك أسيد موضعياً مع الضوء المرئي واسع الحزمة 500-700 nm يسبّب أذية فورية للخلايا الزهمية وبالتالي كبح إنتاج الزهم حتى 20 أسبوع بعد المعالجة ممّا يؤدي إلى نقص واضح في جراثيم البروبيونية العدية لأسابيع عديدة [288,289].

تتضمن التأثيرات الجانبية للمعالجة الضوئية الألم والتجلبب والوذمة بالإضافة لتبدلات تصبغية وطفح بثري، وتزداد شدة هذه التأثيرات عند استخدام أمينوليفولينيك أسيد أو ميثيل أمينوليفولينيك في المعالجة، وقد تكون سبباً في إيقاف المعالجة من قبل المريض [3].

علاجات جديدة في العد Novel Treatment of Acne :

معظم الاستراتيجيات الحالية الفعالة في معالجة العد الشائع تستهدف واحداً أو أكثر من العوامل المسببة، وهي تشمل صادات و ريتينويدات موضعية وجهازية، بنزويل بيروكسيد، أزيليك أسيد، ساليسيلك أسيد، مضادات الأندروجين الفموية، وذلك تبعاً لشدة الإصابة [290].

ولكن بسبب الآثار الجانبية غير المرغوب بها (كالتخريش والمقاومة الجرثومية وغيرها من تأثيرات) ... وبسبب إزمان المرض، فإن العلاجات الحديثة أصبحت مرغوبة كونها تستهدف مختلف الآليات المرضية للعد مع تأثيرات جانبية بحدها الأدنى [31].

تتوجه الأبحاث حالياً لاستهداف المستقبلات وجزيئات الالتصاق والسيتوكينات والكيموكينات TLRs, PPARs والأهداف قبل الالتهابية الأخرى المساهمة في تفعيل الاستجابة المناعية والتي يبدو أنها تتدخل في الآلية المرضية للعد [61].

1-العوامل التي تستهدف إنتاج الزهم

:Agents That Primarily Target Sebum Production

• Topical Antiandrogens مضادات الأندروجين الموضعية :

الإعطاء الفموي لمضادات الأندروجين له آثار جانبية جهازية غير مرغوب بها، ولذلك يوصى بإعطائها لعلاج حالات العد متوسطة إلى شديدة عند النساء اللواتي لم يستجبن للعلاجات التقليدية بمفردها [291,292]. حالياً يُدرس الاستخدام الموضعي لمضادات الأندروجين من خلال تجارب سريرية بهدف الوصول لمقاربة آمنة للسيطرة على إنتاج الزهم [292].

Cortexolone 17 α -propionate (CB-03-01) (clascoterone) [293,294]:

هو الشكل الموضعي الجديد لأحادي إستر الكورتيكوسولون، والذي يمتلك خواص قوية مضادة للأندروجين مقارنة بأي مضاد أندروجين آخر.

وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام ٢٠٢٠ لعلاج العد الشائع في الأفراد الذين تبلغ أعمارهم ١٢ عاماً أو أكثر. آلية عمله المفترضة تتجلى بالتدخل على مستقبلات الأندروجين [294].

طريقة الاستخدام : يتواجد بشكل ١٪ كريم ، يطبق طبقة رقيقة منه على المنطقة المصابة مرتين يومياً. التأثيرات الجانبية :

تخريش الجلد أشيع تأثير جانبي .

سجلت حالات من تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري .

مضاد استطباب في الحمل والإرضاع.

: ASC-J9 cream

يحث بصورة انتقائية على تدرك مستقبلات الأندروجين، وبذلك يظهر خواصه المضادة للأندروجين عبر تثبيط ارتباط الأندروجين الجوال مع مستقبلاته [295].

ينقص المستحضر الموضعي منه من حجم الغدد الزهمية ومن إنتاج الزهم [296].

: NVN1000

ويسمى أيضا SB204 يستخدم بشكل هلام موضعي، يعمل على تحرير أوكسيد النتريك ،

(NO) nitric oxide عند تطبيقه على الجلد موضعيا ،والذي يثبط السيتوكروم P450 وينقص فعالية أنزيم 5- α reductase الموجودين في الخلايا الزهمية وهما ضروريان لتصنيع الستيروئيدات في الجلد، كما يعمل ال NO على إنقاص مستويات الأندروجين في الجلد، بالتالي إنقاص تكاثر الغدد الزهمية وإنتاج الزهم [297,298].

يمتلك ال NO فعالية مضادة للجراثيم . [299]

Melanocortin Receptor Antagonists مضادات مستقبلات الميلانوكورتين :

مضادات مستقبلات الميلانوكورتين 1 و 5 (MCR1, MCR5) تنقص حجم الغدد الزهمية وإنتاج الدسم المكونة للزهم ،كما تنقص التعبير عن مستضد الغشاء الظهاري الواسم للتمايز الزهمي في الخلايا الزهمية الانسانية المزروعة . [300]

مثبطات عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1

:Insulin-like Growth Factor-1 Inhibitors

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) هو مركب متعدد الفينيل ويشكل العنصر الأساسي

في الشاي الأخضر، وهو ينقص بشكل واضح من حجم الغدد الزهمية، كما ينقص العدد الكلي للخلايا الزهمية وحجم الزؤانات ويثبط تصنيع الدسم في الخلايا الزهمية عبر تثبيطه IGF1 في الزجاج [301] .

EGCG يثبط فعالية أنزيم 5 α -reductase وبالتالي يثبط إنتاج الزهم المعتمد على الديهيدروتستسترون . [302]

يمتلك EGCG فعالية مضادة للجراثيم تجاه P. acnes وتم إثبات فعاليتها في علاج العد الشائع [303] .

معدلات المستقبلات المفعلة لجسيم البيروكسي التكاثري

:Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulators

Zileuton وهو مثبط ليبو أوكسيجيناز 5 ، ينقص عدد الآفات الالتهابية في العد متوسط الشدة ،

عبر خفض مستوى IL- 6 او leukotriene B4 ، وعبر التثبيط المؤقت لاصطناع الدسم المكونة للزهم . [304]

Acetylcholine Inhibitors مثبطات الأسيتيل كولين :

تعتبر الغدد الزهمية عن مستقبلات الأسيتيل كولين مما يقترح دور الأسيتيل كولين في إنتاج الزهم وقد يكون ذلك عن طريق تحفيز تمايز الغدد الزهمية [305] .

يثبط الـ Botulinum toxin التحرر قبل المشبكي للأسيتيل كولين، ووجد حديثا بأنه ينقص بشكل ملحوظ من إنتاج الزهم وحجم المسامات [306] .

كما وجد أن المستحضرات الموضعية المضادة للكولين poldine methylnethosulfate تنقص أيضا من إنتاج الزهم [307].

مثبطات أستيل كوانزيم- أ كربوكسيلاز

:Acetyl Coenzyme A Carboxylase (ACC) Inhibitors

تنشيط ACC يزيد بشكل واضح من أكسدة الحموض الدسمة وينقص تصنيع الغليسيريدات الثلاثية [308].

2-العوامل التي تنظم عملية التقرن في الوحدة الزهمية الجريبية

Agents That Primarily Normalize Abnormal Keratinization within :the Pilosebaceous Unit

العوامل الحاصرة لاستقلاب الريتينويك أسيد

:Retinoic Acid Metabolism-Blocking Agents

Talarozole تالاروزول :

هومشتق آزولي انتقائي يثبط السيتوكروم CYP 26 المسؤول عن استقلاب retinoic acid (RA). [309]

يقوم تالاروزول بتنشيط CYP 26 مما يزيد مستويات RA وهذا ما يسمح بعودة عملية التوسف لمستواها الطبيعي في ظاهرة الجريب مما ينقص من تشكل الزوانات [310].

يتوفر تالاروزول بشكل مستحضر هلامي بتركيز 0.35% و 0.7% ، وبتطبيقه تتم المحافظة على تأثير RA مع تخريش أقل [311].

الأضداد وحيدة النسيلة المضادة لIL-1α

:Monoclonal Antibodies Anti Interleukin-1α

يلعب IL-1α دورا في تشكل الزوانات ، تقوم جراثيم P. acnes بتعزيز تحرر IL-1α عبر تفعيل TLR- 2 . [312]

الحقن تحت الجلد Retinoic acid RA-18C3 ، وهي أضداد وحيدة النسيلة نوعية ل IL-1 α ، تستخدم لعلاج حالات العد متوسطة إلى شديدة، وهي تحقن في الأيام 42/21/0، وقد أظهر استخدامها تحسنا ملحوظا [313].

3-العوامل التي تعدل البروبيونية العدية

Agents That Primarily Work by Modulating Propionibacterium Acnes:

Antimicrobial Peptides الببتيدات المضادة للجراثيم :

MBI 226 ويعرف حديثاً بـ omiganan pentahydrochloride ،وهي ببتيديات موضعية ، صاعدية (إيجابية الشاردة) مشتقة من الببتيد المضاد للجراثيم البقري indolicidin ، والذي يظهر في الزجاج فعالية سريعة (2-6)ساعات ، قاتلة للجراثيم تجاه طيف واسع من الجراثيم إيجابية غرام وسلبية غرام، عبر تمزيق الغشاء البلاسمي وإزالة الاستقطاب ومن ثم موت الخلية [314,315] يتوفر بشكل محلول بتركيز % 2.5 و % 5 يطبق موضعياً لمدة 6 أسابيع لعلاج العد فينقص من عدد الزوائد والحطاطات والبثرات [316] .

Antioxidants مضادات الأكسدة :

يعتبر Vitamin C مضاد أكسدة قويا و كانسا للجنور الأوكسجينية الارتكاسية، يظهر فعالية مضادة للجراثيم تجاه P. acnes ، ويمنع أكسدة الزهم المحرصة بالأشعة فوق البنفسجية بنسبة تصل حتى % 40، ويحسن آفات العد عند % 76.9 من المرضى [317,318,319] .

4-العوامل التي تعمل على تعديل الاستجابة الالتهابية

Agents That Primarily Work by Modulating the Inflammatory Response:

Phosphodiesterase Inhibitors مثبطات فوسفودي استراز :

يعتبر فوسفودي استراز 4 الأنزيم المماكب لتدرك cAMP ، وتثبيطه يرفع مستويات cAMP مما ينقص فعالية السيبتوكينات قبل الالتهابية [292] .
الأدوية مثل apremilast ، وهو مثبط فوسفودي استراز 4 صغير الجزيئات، من المحتمل أن يلعب دوراً هاماً في علاج العد الشائع بالمستقبل [320] .

مثبطات الاستجابة الالتهابية المتوسطة بـ IL-1β

Inhibitors of Interleukin-1β-Mediated Inflammatory Response :

Gevokizumab جيفوكيزوماب ويعرف بـ XOMA 052 ، وهو أضداد الغلوبولين المناعي G2 ، وحيدة النسيلة الإنسانية والتي تمتلك ألفة عالية ونوعية IL-1β ، وهذا الأخير يلعب دوراً في العد الالتهابي [321,322]

احتمالية استخدامه لعلاج العد متوسط إلى شديد هو قيد الدراسة حديثاً [292] .

Vitamin D analogues مضاهنات فيتامين د :

لوحظ أن علاج الخلايا الزهمية في أوساط الزرع بفيتامين د ينقص التعبير عن IL-6 و IL-8 و MMP-9 [323]

يعمل فيتامين د ومضاهيه كالسيبتريول على تنظيم المناعة الفطرية عبر تحريض التعبير عن الببتيدات المضادة للمكروبات في الخلايا مثل (β -defensin , cathelicidin LL-37) في الخلايا الكيراتينية المزروعة [324,325]

حاليا يتم دراسة فعالية التطبيق الموضعي لكريم كالسيبتريول مرتين يوميا في علاج العد الشائع [292] .

القسم العملي

الجزء الثاني : منهج البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد

مكان الدراسة :

تمت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق .

مدة الدراسة :

(2022-2023). عام كامل

التكلفة :

لا يوجد.

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمة.

Open labeled randomized comparative prospective trial.

عينة الدراسة :

من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية ممن تحقق فيهم الشروط المطلوبة للدّخول في الدراسة.

معايير القبول :

- مرضى العد الشائع الالتهابي درجة 3 و4 حسب المقياس المعتمد
- أعمارهم تتراوح بين 12_40 سنة
- موافقة المريض بعد الاطلاع على محاور الدراسة .

معايير الاستبعاد :

- مرضى العد المحرض بالأدوية ، العد الميكانيكي ، العد المرافق لشذوذات غدية صماوية
- الحمل والارضاع
- حساسية اتجاه أحد الأدوية المستخدمة
- وجود مرض صريح كبدي او كلوي
- المثبطين مناعيا
- ممن تلقوا علاج جهازى للعد خلال ثلاث اشهر السابقة .

حجم العينة وطريقة الاعتيان :

تمّ حساب حجم العينة وفق برنامج G Power ، وتبيّن أنّه يجب ألا يقلّ عن 40 مريض (20 لكلّ ذراع). بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى (46) مريضاً، وقد وزعوا بشكل عشوائيّ رقميّ (حيث وضع المرضى ذوو الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوو الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز.

-انقطع التّواصل مع(3) مرضى (مريض واحد من المجموعة الأولى و 2 من المجموعة الثانية)، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدّراسة الإحصائية على بيانات المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة، أي على بيانات 43 مريضاً (22 في المجموعة الأولى و 21 في المجموعة الثانية).

أخلاقيات البحث :

تمّ أخذ موافقة مستنيرة من المرضى بعد إعلامهم بكافة المعلومات الهامة عن مرضهم، الطّرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، إيضاح كافة التّساؤلات، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدّراسة في أيّ وقت، التّأكيد على سرّية المعلومات الشخصية، وأنّه لا يترتّب عليهم أيّ تكاليف ما عدا تكلفة المادة الدوائية. ❖ يوجد نموذج الموافقة المستنيرة المعتمد ببحثنا ضمن قسم الملاحق.

طريقة إجراء الدراسة :

تمّت مقارنة المريض للمرّة الأولى في الزّيارة (0) حيث تمّ أخذ قصّة سريرية 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 تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابية، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكلّ مريض وتصوير الآفات.

تمّ توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

1- المجموعة الأولى :وهم المرضى ذوو الرّقم الفرديّ، وتمّ علاجهم بالليفوفلوكساسين الفموي بجرعة 500مغ/اليوم و ذلك لمدة 8 اسابيع مع تطبيق غسول موضعي حاوي على الساليسيليك اسيد 2 % وواقي شمسي قبل التعرض للشمس.

2- المجموعة الثانية :وهم المرضى ذوو الرّقم الزّوجي، وتمّ علاجهم بالدوكسيسكلين الفموي بجرعة 100مغ / اليوم وذلك لمدة 8 اسابيع مع تطبيق غسول موضعي حاوي على الساليسيليك اسيد 2 % 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 الزّوانات والآفات الالتهابية وتصوير الآفات بالإضافة لتقييم الآثار الجانبية للمعالجة.

ثمّ تمّ تقييم النّكس بعد 3 أشهر من نهاية العلاج.

حيث كانت متابعة المرضى على الشّكل التالي:

الزّيارة (0) تشخيص العدّ سريرياً وتقييم شدّته وحساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابية بالإضافة لتسجيل معلومات المريض وتصوير الآفات والبدء بالعلاج.

الزيارة (1) : بعد شهر من بدء العلاج، تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابية وتصوير الآفات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج.

الزّيارة (2) : بعد شهرين من بدء العلاج، تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابية وتصوير الآفات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج.

الزيارة (3): بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج وتمّ فيها تقييم النكس.

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

الجدول رقم (3) : مقياس IGA : Investigator's global assessment of Acne [171]

الدرجة	الشدة	الوصف
٠	صافي Clear	جلد طبيعي صافٍ ، لا يوجد أيّ اندفاع عدّي.
١	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جداً من الآفات العدّية الزّوانية، مع وجود آفة التهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر.
٢	خفيف Mild	بعض الآفات العدّية الزّوانية، مع عدد قليل من الآفات العدّية الالتهابيّة حطاطات وبثرات فقط (دون وجود آفات عقيدية.
٣	متوسط Moderate	العديد من الآفات العدّية الزّوانية وبعض الآفات العدّية الالتهابيّة حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة على الأكثر.
٤	شديد Sever	العديد من الآفات العدّية الزّوانية والآفات العدّية الالتهابيّة) حطاطات وبثرات (مع القليل من الآفات العقيدية الكيسية.

كما تم حساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابيّة عند التشخيص وفي كلّ زيارة خلال فترة المعالجة التي امتدت لمدة شهرين ، وذلك من قبل نفس الفاحص .

تقييم الآثار الجانبية: تمّ تقييم التأثيرات الجانبية من عسر هضم وحساسية ضيائية و صداع و غثيان وإقياء والألام العضلية في الزيارات 1 و2.

تقييم الفعاليّة العلاجيّة: يتمّ الاعتماد على تغيّر شدة العدّ وانخفاضها خلال فترة العلاج حسب مقياس IGA بالإضافة للتغيّر بعدد الآفات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة بين بداية العلاج ونهايته.

بالنسبة لتقييم نجاح العلاج (وهو معيار ثانويّ إضافي لتقييم الفعاليّة):

اعتبر العلاج ناجحاً في حال وصلنا لشدة عد 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدّراسة في نهاية فترة العلاج .

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

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المستخدمة :

تشمل هذه الدراسة إحصاءات وصفية (شرحاً وصفيًا) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (نوع العلاج، الجنس، العمر، مدة الشكاية، عدد الزوائد، عدد الآفات الالتهابية، شدة العد، التأثيرات الجانبية من (عسر هضم وحساسية ضيائية و صداع و غثيان وإقياء والألام العضلية) .

كما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS Statistics v25) حيث استخدمنا ما يأتي:

■ استخدمنا اختبار كاي مربع (Chi Square) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الليفوفلوكساسين ومجموعة

الدوكسيسكلين بالنسبة لمتغير جنس المرضى، وفي دراسة الفروق بين المجموعتين بالنسبة للتأثيرات الجانبية التي ظهرت خلال فترة العلاج.

■ استخدمنا اختبارات للعينات المترابطة (Wilcoxon Signed Ranks, Paired Samples t test) (لدراسة دلالة الفروق في تبدل المشعرات المدروسة (عدد الزوائد، عدد الآفات الالتهابية، شدة العد) بين بداية العلاج ونهايته في كل مجموعة من مجموعتي العلاج.

■ استخدمنا اختبارات للعينات المستقلة (Independent Samples t test) لدراسة دلالة الفروق بين مجموعة الليفوفلوكساسين ومجموعة الدوكسيسكلين بالنسبة لمتوسط أعمار المرضى ومتوسط مدة الشكاية وكذلك في دراسة الفروق بين المجموعتين بالنسبة للمشعرات المدروسة (عدد الزوائد، عدد الآفات الالتهابية، شدة العد) في بدء العلاج وبعد شهر وبعد شهرين (بعد ثلاث أشهر من بدء العلاج).

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

وقد تم الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05) وبالتالي عندما تكون قيمة

P-(Value) أكبر من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هام إحصائياً، في حين أنه عندما تكون قيمة P-(Value) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هام إحصائياً، وهو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما (أي أنه مهم إحصائياً).

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

١. الدراسة الوصفية:

١.١. توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج (الليفوفلوكساسين، الدوكسيسكلين):

شملت الدراسة 46 مريضاً ممن حققوا معايير الدخول إلى الدراسة، تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز، انسحب من المجموعة الأولى (العلاج الفموي بالليفوفلوكساسين) (مريض واحد)، ومن المجموعة الثانية (الدوكسيسكلين) انسحب (مريضان)، وتم استبعاد بياناتهم من الدراسة، لتصبح العينة البدئية المعتمدة 43 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة موزعين على مجموعتي العلاج.

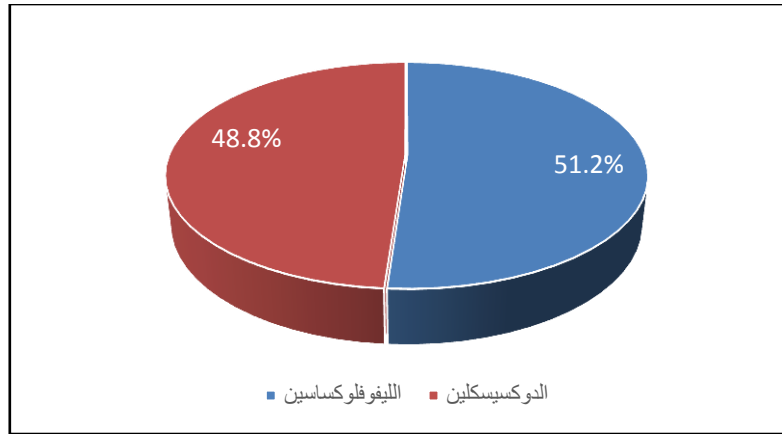
الجدول (5) توزيع عينة الدراسة في المجموعتين وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	العلاج المطبق
P-Value	Chi-Square			
0.879	0.023	51.2%	22	الليفوفلوكساسين
		48.8%	21	الدوكسيسكلين
		100%	43	المجموع

شملت المجموعة الأولى 22 مريضاً وهي مجموعة المعالين الليفوفلوكساسين بنسبة 51.2% وشملت المجموعة الثانية 21 مريضاً بنسبة 48.8% وهي مجموعة المعالين الدوكسيسكلين.

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.879) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات مجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (1): توزيع عينة الدراسة وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لطريقة العلاج.

٢.١. توزيع عينة الدراسة حسب الجنس وطريقة الدراسة:

توزع أفراد العينة المدروسة إلى ذكور وإناث وفقاً لمجموعتي العلاج، كما هو موضح في الجدول رقم 6:

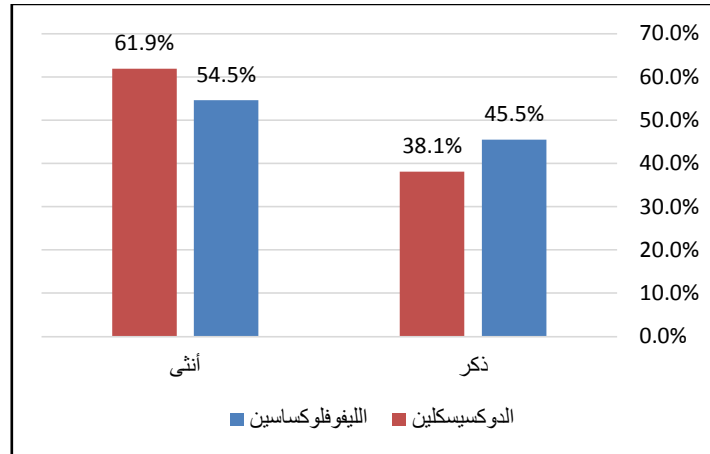
الجدول رقم (6) التوزيع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		الدوكسيسكلين	الليفوفلوكساسين			
0.625	0.239	18	8	10	العدد	ذكر	الجنس
		41.9%	38.1%	45.5%	النسبة المئوية		
		25	13	12	العدد	أنثى	
		58.1%	61.9%	54.5%	النسبة المئوية		
		43	21	22	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

شملت عينة الدراسة على 18 مريض ذكر بنسبة (41.9%)، و 25 مريضة أنثى بنسبة (58.1%).
 في المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين) شملت على 12 مريضة من الإناث بنسبة (54.5%)،
 و 10 مرضى من الذكور (45.5%).
 في حين شملت المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين) 13 مريضة من الإناث بنسبة (61.9%)،
 و 8 مرضى من الذكور بنسبة (38.1%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.625$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

المخطط رقم (2) يبين التوزيع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة للجنس حسب طريقة العلاج.

٣.١. توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى والدواء المستخدم في العلاج:

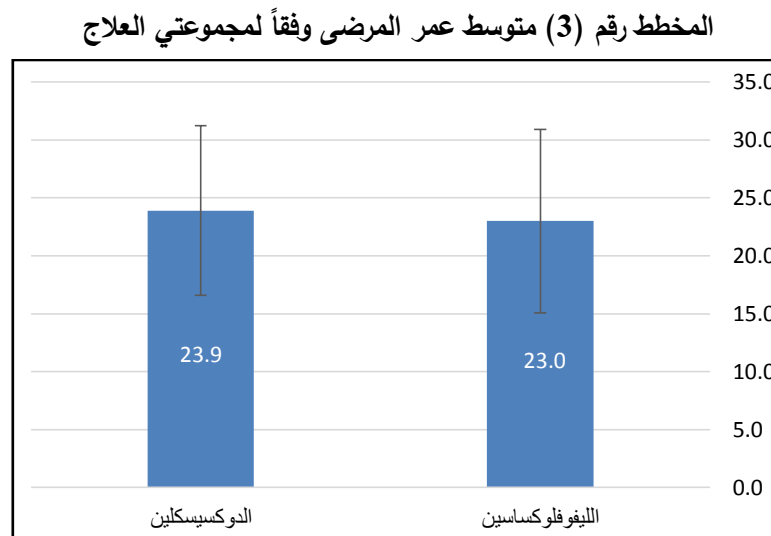
تراوحت أعمار المرضى بين 14 سنة و 39 سنة، وبلغ متوسط الأعمار في عينة الدراسة (23.4 ± 7.6) كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول رقم (7) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج
P-Value	t						
0.700	-0.388	39	14	7.9	23.0	22	الليفوفلوكساسين
		36	15	7.3	23.9	21	الدوكسيسكلين
		39	14	7.6	23.4	43	Total

تراوحت أعمار أفراد المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين) بين 14 سنة و 39 سنة بمتوسط (23.0 ± 7.9) ، وفي المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين) تراوحت الأعمار بين 15 سنة و 36 سنة بمتوسط (23.9 ± 7.3) .

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.700$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (الليفوفلوكساسين - الدوكسيسكلين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة للعمر حسب طريقة العلاج.

٤.١. توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية والدواء المستخدم في العلاج:

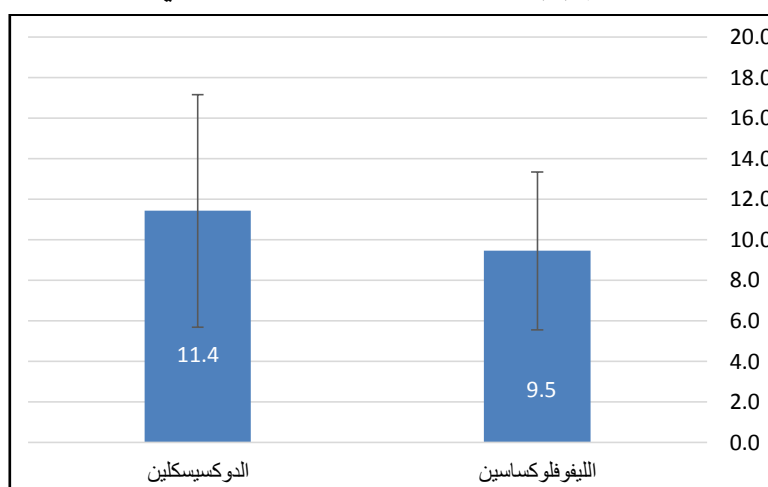
تراوحت مدة الشكاية عند المرضى بين 4 شهر و 22 شهر، وبلغ متوسط مدة الشكاية في عينة الدراسة (10.4 ± 4.9) ، كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول رقم (8) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة مدة الشكاية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج
P-Value	t						
0.192	-1.327	4	16	3.9	9.5	22	الليفوفلوكساسين
		5	22	5.7	11.4	21	الدوكسيسكلين
		4	22	4.9	10.4	43	Total

تراوحت مدة الشكاية عند المرضى في المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين) بين 4 شهر و 16 شهر بمتوسط (9.5 ± 3.9) ، أما في المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين) تراوحت مدة الشكاية بين 5 شهر و 22 شهر بمتوسط (11.4 ± 5.7) ، ولمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين متوسطي مدة الشكاية تم إجراء اختبار (Independent Sample T Test) للمقارنة بين المجموعتين، وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $(P\text{-Value} = 0.192)$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي مدة الشكاية حسب في المجموعتين المدروستين عند مستوى دلالة إحصائية $(\alpha = 0.05)$.

المخطط رقم (4) متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لمدة الشكاية حسب طريقة العلاج.

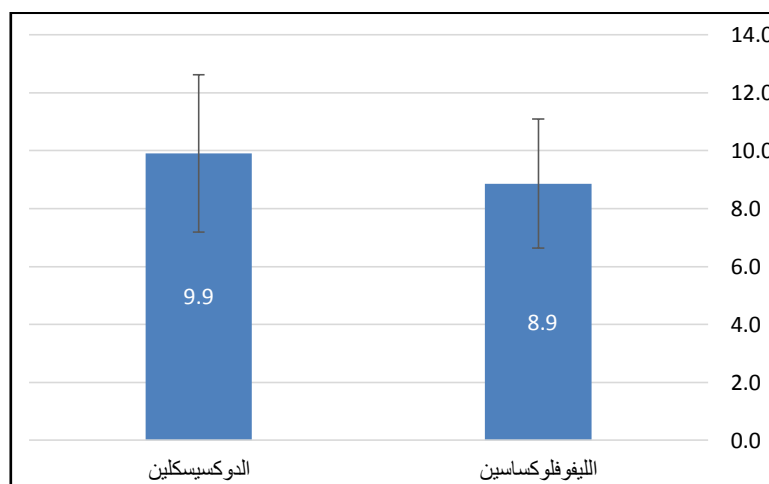
٥.١. توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط عدد الزؤانات في بداية العلاج والدواء المستخدم في العلاج: تراوحت عدد الزؤانات عند المرضى في بداية العلاج بين 5 و12، وبلغ متوسط عدد الزؤانات في عينة الدراسة في بداية العلاج (9.4 ± 2.5) ، كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول رقم (9) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعدد الزؤانات وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الزؤانات وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج
P-Value	t						
0.176	-1.375	5	12	2.2	8.9	22	الليفوفلوكساسين
		6	14	2.7	9.9	21	الدوكسيسكلين
		5	14	2.5	9.4	43	Total

تراوح عدد الزؤانات في بداية العلاج عند المرضى في المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين) بين 5 و12 بمتوسط (8.9 ± 2.2) ، أما في المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين) تراوح عدد الزؤانات في بداية العلاج بين 6 و14 بمتوسط (9.9 ± 2.7) ، ولمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين متوسطي عدد الزؤانات تم إجراء اختبار (Independent Sample T Test) للمقارنة بين المجموعتين، وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $(P\text{-Value} = 0.176)$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي عدد الزؤانات حسب في المجموعتين المدروستين عند مستوى دلالة إحصائية $(\alpha = 0.05)$.

المخطط رقم (5) متوسط عدد الزؤانات وفقاً لمجموعي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لعدد الزوائد حسب طريقة العلاج.

٦.١. توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط عدد الآفات الالتهابية في بداية العلاج والدواء المستخدم في العلاج:

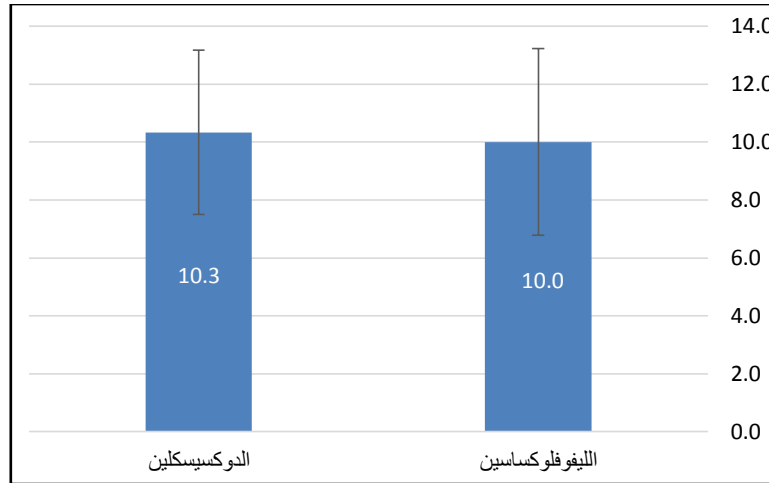
تراوحت عدد الآفات الالتهابية عند المرضى في بداية العلاج بين 6 و16، وبلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية في عينة الدراسة في بداية العلاج (10.2 ± 3.0) ، كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول رقم (10) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعدد الآفات الالتهابية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية وفقاً لنوع العلاج

العلاج	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى	Independent T-Test	
						P-Value	t
الليفوفلوكساسين	22	10.0	3.2	6	15	0.721	-0.360
الدوكسيسكلين	21	10.3	2.8	7	16		
Total	43	10.2	3.0	6	16		

تراوح عدد الآفات الالتهابية في بداية العلاج عند المرضى في المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين) بين 6 و15 بمتوسط (10.0 ± 3.2) ، أما في المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين) تراوح عدد الآفات الالتهابية في بداية العلاج بين 7 و16 بمتوسط (10.3 ± 2.8) ، ولمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين متوسطي عدد الآفات الالتهابية تم إجراء اختبار (Independent Sample T Test) للمقارنة بين المجموعتين، وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $(P\text{-Value} = 0.721)$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطي عدد الآفات الالتهابية حسب في المجموعتين المدروستين عند مستوى دلالة إحصائية $(\alpha = 0.05)$.

المخطط رقم (6) متوسط عدد الآفات الالتهابية وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية حسب طريقة العلاج.

٧.١. توزع عينة الدراسة وفقاً لشدة العد في بداية العلاج والدواء المستخدم في العلاج:

تراوحت شدة العد عند المرضى في بداية العلاج بين 3 درجات و 4 درجات، فكان 29 مريض درجاتهم 3 بنسبة (67.4%) و 14 مريض درجاتهم 4 بنسبة (32.6%)، كما هو موضح في الجدول التالي:

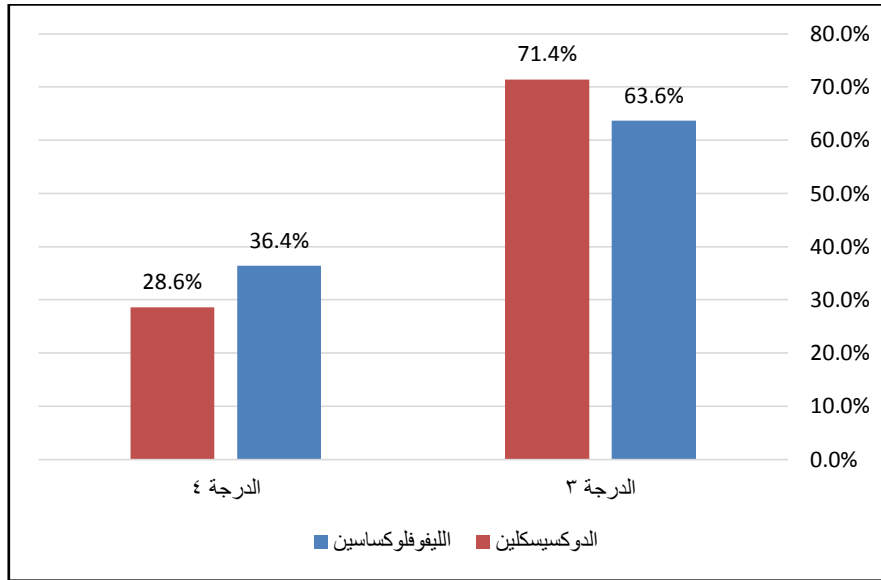
الجدول رقم (11) العدد والنسبة المئوية لشدة العد وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square Tests لمقارنة تكرارات شدة العد وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		الدوكسيسكلين	الليفوفلوكساسين			
0.586	0.297	29	15	14	عدد المرضى	الدرجة 3	شدة العد
		67.4%	71.4%	63.6%	النسبة المئوية		
		14	6	8	عدد المرضى	الدرجة 4	
		32.6%	28.6%	36.4%	النسبة المئوية		
		43	21	22	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين) 14 مريض درجاتهم 3 بنسبة (63.6%) و 8 مريض درجاتهم 4 بنسبة (36.4%)، أما في المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين) 15 مريض درجاتهم 3 بنسبة (71.4%) و 6 مريض درجاتهم 4 بنسبة (28.6%)، ولمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين تكرارات شدة العد وفقاً لنوع العلاج تم إجراء اختبار (Chi-Square Tests) للمقارنة بين المجموعتين،

وكانت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.586$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة شدة العد بين مجموعتي الدراسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).

المخطط رقم (7) تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لشدة العد حسب طريقة العلاج.

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

١.٢. مقارنة متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

جدول رقم (12) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعدد الزؤانات وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الزؤانات وفقاً لنوع العلاج خلال فترة المعالجة

Independent T-Test		الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج	الزيارة
P-Value	t							
0.176	-1.375	12	5	2.2	8.9	22	الليفوفلوكساسين	الزيارة (0)
		14	6	2.7	9.9	21	الدوكسيسكلين	
		14	5	2.5	9.4	43	Total	
0.094	-1.714	9	4	1.6	6.2	22	الليفوفلوكساسين	الزيارة (1) بعد شهر
		10	4	1.9	7.1	21	الدوكسيسكلين	
		10	4	1.9	6.3	43	Total	
0.389	0.873	6	0	1.023	3.9	22	الليفوفلوكساسين	الزيارة (2) بعد شهرين
		6	0	1.016	3.6	21	الدوكسيسكلين	
		6	0	1.016	3.8	43	Total	

- الزيارة (0):

تم عد الزؤانات في بداية العلاج فبلغ متوسط عدد الزؤانات في المجموعة الأولى (8.9 ± 2.2) ومتوسط عدد الزؤانات في المجموعة الثانية (9.9 ± 2.7) ، وبمقارنة متوسط عدد الزؤانات في مجموعتي العلاج بواسطة اختبارات للعينات المستقلة (Independent Samples t test) فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية $(P\text{-Value} = 0.586)$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $(\alpha = 0.05)$ أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة في بداية العلاج.

- الزيارة (1) (بعد شهر):

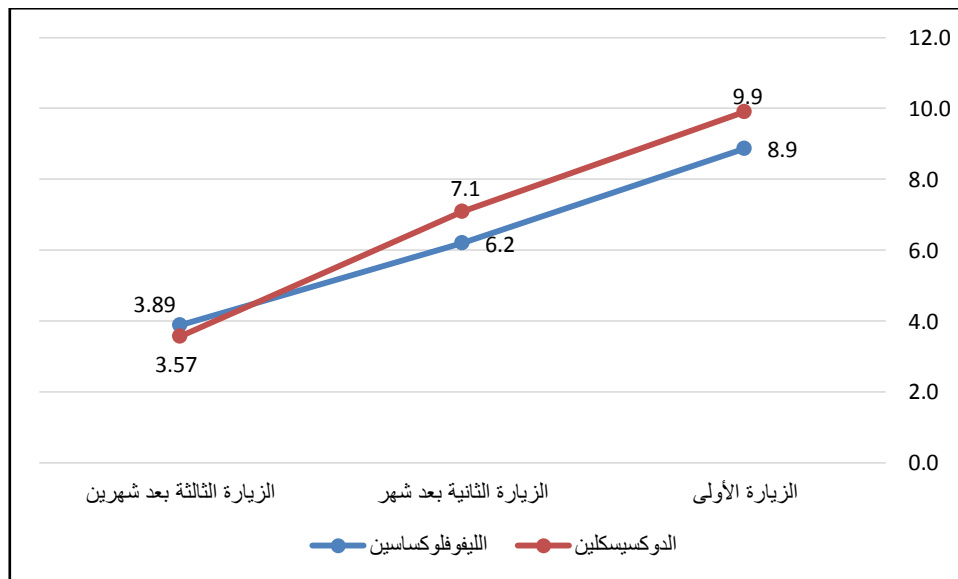
بعد شهر من العلاج تم عد الزؤانات فبلغ متوسط عدد الزؤانات في المجموعة الأولى (6.2 ± 1.6) ومتوسط عدد الزؤانات في المجموعة الثانية (7.1 ± 1.9) ، وبمقارنة متوسط عدد الزؤانات في مجموعتي العلاج بواسطة اختبارات للعينات المستقلة (Independent Samples t test) في

الزيارة الثانية فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value}= 0.094$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية.

- الزيارة (2) (بعد شهرين):

بعد شهرين من العلاج تم عد الزؤانات فبلغ متوسط عدد الزؤانات في المجموعة الأولى (3.9 ± 1.023) ومتوسط عدد الزؤانات في المجموعة الثانية (3.6 ± 1.016)، وبمقارنة متوسط عدد الزؤانات في مجموعتي العلاج بواسطة اختبار ت للعينات المستقلة (Independent Samples t test) في الزيارة الثانية فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value}= 0.389$) أكبر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الزؤانات بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة.

المخطط رقم (8) متوسط عدد الزؤانات وفقاً لمجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة



٢.٢. مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

جدول رقم (13) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعدد الآفات الالتهابية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية وفقاً لنوع العلاج خلال فترة المعالجة

Independent T-Test		الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج	الزيارة
P-Value	t							
0.721	-0.359	15	6	3.2	10.0	22	الليفوفلوكساسين	الزيارة (0)
		16	7	2.8	10.3	21	الدوكسيسكلين	
		16	6	3.0	10.2	43	Total	
0.079	-1.803	11	4	2.3	6.5	22	الليفوفلوكساسين	الزيارة (1) بعد شهر
		12	5	2.1	7.7	21	الدوكسيسكلين	
		12	4	2.3	7.1	43	Total	
0.206	-1.296	6	0	1.5	2.6	22	الليفوفلوكساسين	الزيارة (2) بعد شهرين
		5	0	0.9	3.2	21	الدوكسيسكلين	
		6	0	1.3	2.9	43	Total	

- الزيارة (0):

تم عد الآفات الالتهابية في بداية العلاج فبلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية في المجموعة الأولى (10 ± 3.2) ومتوسط عدد الآفات الالتهابية في المجموعة الثانية (10.3 ± 2.8) ، وبمقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية في مجموعتي العلاج بواسطة اختبار ت للعينات المستقلة (Independent Samples t test) فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.721$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة في بداية العلاج.

- الزيارة (1) (بعد شهر):

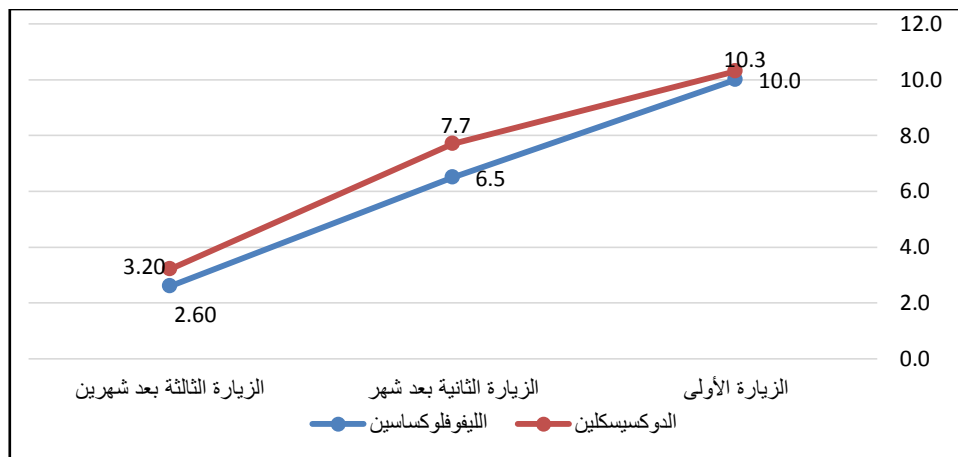
بعد شهر من العلاج تم عد الآفات الالتهابية في بداية العلاج فبلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية في المجموعة الأولى (6.5 ± 2.3) ومتوسط عدد الآفات الالتهابية في المجموعة الثانية (7.7 ± 2.1) ، وبمقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية في مجموعتي العلاج بواسطة اختبار ت للعينات المستقلة (Independent Samples t test) فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.079$) أكبر

من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية.

- الزيارة (2) (بعد شهرين):

بعد شهرين من العلاج تم عد الآفات الالتهابية في بداية العلاج فبلغ متوسط عدد الآفات الالتهابية في المجموعة الأولى (2.6 ± 1.5) ومتوسط عدد الآفات الالتهابية في المجموعة الثانية (3.2 ± 0.9)، وبمقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية في مجموعتي العلاج بواسطة اختبار ت للعينات المستقلة (Independent Samples t test) فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.206$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة.

المخطط رقم (9) متوسط عدد الآفات الالتهابية وفقاً لمجموعتي العلاج خلال فترة المعالجة



٣.٢. مقارنة درجة شدة العد بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:

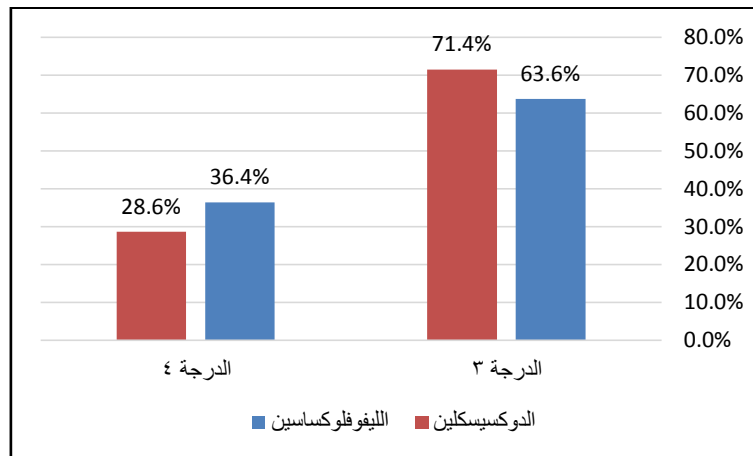
الجدول رقم (14) العدد والنسبة المئوية لشدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square Tests لمقارنة تكرارات شدة العد وفقاً لنوع العلاج خلال فترة المعالجة

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج					
P-Value	Chi-Square		الدوكسيسكلين	الليفوفلوكساسين				
0.586	0.297	29	15	14	العدد	الدرجة	الزيارة (0)	
		67.4%	71.4%	63.6%	النسبة المئوية	٣		
		14	6	8	العدد	الدرجة		
		32.6%	28.6%	36.4%	النسبة المئوية	٤		
		43	21	22	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية			
0.585	1.073	19	10	9	العدد	الدرجة	الزيارة (1)	
		44.2%	47.6%	40.9%	النسبة المئوية	٢		
		23	11	12	العدد	الدرجة		
		53.5%	52.4%	54.5%	النسبة المئوية	٣		
		1	0	1	العدد	الدرجة	المجموع	
		2.3%	0.0%	4.5%	النسبة المئوية	٤		
		43	21	22	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية			
0.624	1.757	11	7	4	العدد	الدرجة	الزيارة (2)	
		25.6%	33.3%	18.2%	النسبة المئوية	٠		
		14	7	7	العدد	الدرجة		
		32.6%	33.3%	31.8%	النسبة المئوية	١		
		11	4	7	العدد	الدرجة		
		25.6%	19.0%	31.8%	النسبة المئوية	٢		
		7	3	4	العدد	الدرجة	المجموع	
		16.3%	14.3%	18.2%	النسبة المئوية	٣		
		43	21	22	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية			

- الزيارة (0) :

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج، فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.586$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة شدة العد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى.

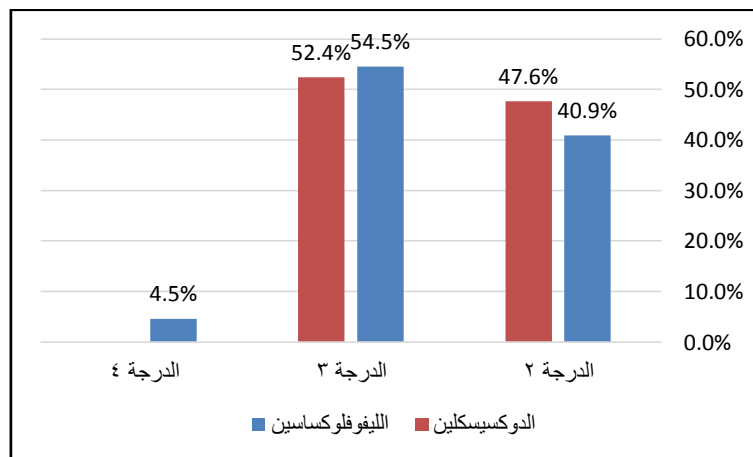
المخطط رقم (10) تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأولى



- الزيارة (1) (بعد شهر) :

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج، فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.586$) أكبر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة شدة العد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية.

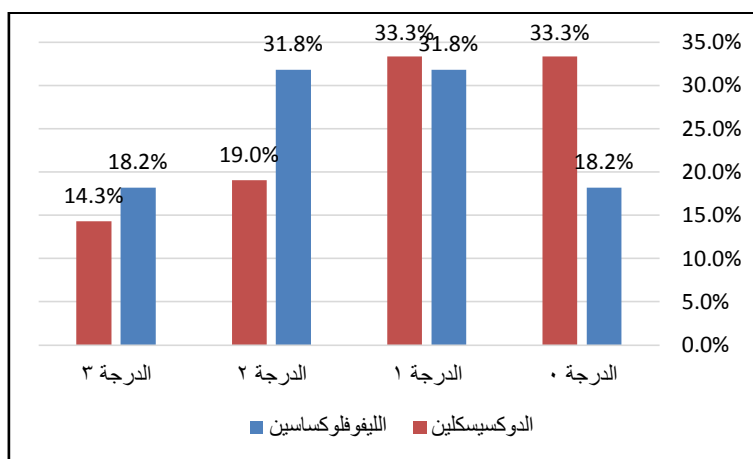
المخطط رقم (11) تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثانية



الزيارة (2) (بعد شهرين):

تم إجراء اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج، فبلغت قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.624$) أكبر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة شدة العد بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثالثة.

المخطط رقم (12) تكرارات درجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة



٣- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين:

لدراسة تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين في الدراسة الحالية تم مقارنة المتوسطات لكل مجموعة دراسة في بداية العلاج ونهايته لمعرفة تأثير العلاج المستخدم، كما يلي:

١.٣. دراسة الزؤانات:

جدول رقم (15) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الزؤانات وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Paired

Samples T-Test لمقارنة متوسط عدد الزؤانات بين بداية العلاج ونهايته وفقاً لنوع العلاج

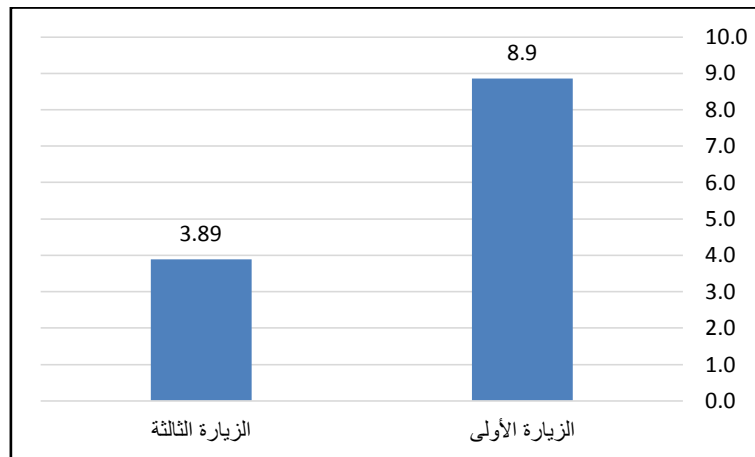
Paired Samples T-Test		الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج	الزيارة
P-Value	t					
0.001	10.250	2.2	8.9	22	الزيارة (0)	الليفوفلوكساسين
		1.023	3.89	22	الزيارة (2)	
0.001	10.239	2.7	9.9	21	الزيارة (0)	الدوكسيسكلين
		1.016	3.6	21	الزيارة (2)	

يبين الجدول رقم (15) متوسط اعداد الزؤانات خلال فترة المعالجة حيث نجد:

- المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين):

تمّ تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value} = 0.0001$ وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي توجد فروق هامة إحصائية بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لعدد الزؤانات ممّا يدلّ على فعالية (الليفوفلوكساسين) بعلاج الزؤان.

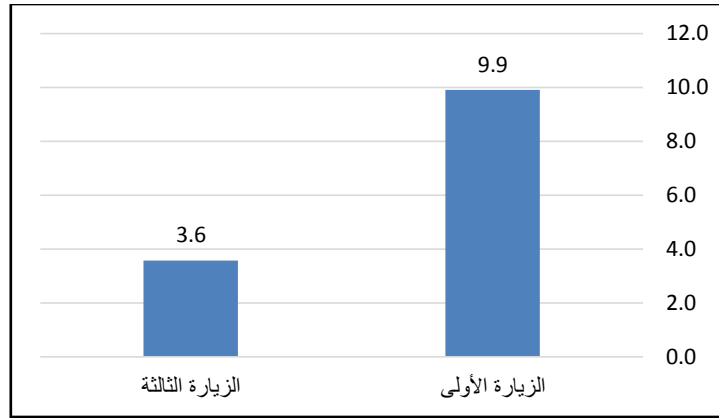
المخطط رقم (13) متوسط عدد الزؤانات في بداية ونهايته العلاج في مجموعة الليفوفلوكساسين



- المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين):

تمّ تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value} = 0.000$ وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha=0.05$)، وبالتالي توجد فروق هامة إحصائية بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لعدد الزؤانات ، ممّا يدلّ على فعالية (الدوكسيسكلين) بعلاج الزؤان.

المخطط رقم (14) متوسط عدد الزؤانات في بداية ونهايته العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين



٢.٣. دراسة عدد الآفات الالتهابية:

جدول رقم (16) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الآفات الالتهابية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Paired

Samples T-Test لمقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين بداية العلاج ونهايته وفقاً لنوع العلاج

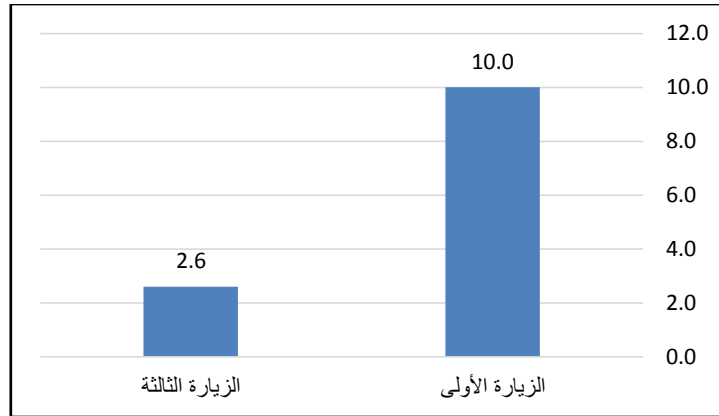
Paired Samples T-Test		الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد المرضى	العلاج	الزيارة
P-Value	t					
0.001	8.506	3.2	10.0	22	الزيارة (0)	الليفوفلوكساسين
		1.5	2.6	22	الزيارة (2)	
0.001	8.675	2.8	10.3	21	الزيارة (0)	الدوكسيسكلين
		0.9	3.2	21	الزيارة (2)	

يبين الجدول رقم (16) متوسط اعداد الآفات الالتهابية خلال فترة المعالجة حيث نجد:

- المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين):

تم تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value} = 0.0001$ وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي توجد فروق هامة إحصائية بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية مما يدل على فعالية (الليفوفلوكساسين) بعلاج الآفات الالتهابية.

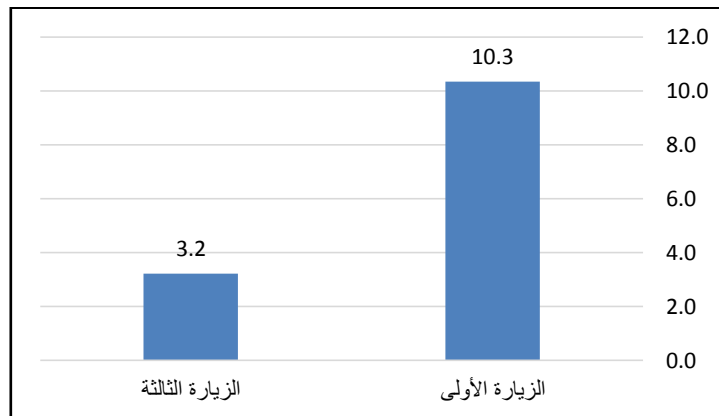
المخطط رقم (5) متوسط عدد الآفات الالتهابية في بداية ونهايته العلاج في مجموعة الليفوفلوكساسين



- المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين):

تم تطبيق اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value} = 0.0001$ وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي توجد فروق هامة إحصائية بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لعدد الآفات الالتهابية مما يدل على فعالية (الدوكسيسكلين) بعلاج الآفات الالتهابية.

المخطط رقم (16) متوسط عدد الآفات الالتهابية في بداية ونهايته العلاج في مجموعة الدوكسيسكلين



٢.٣ . دراسة درجة شدة العد :

الجدول رقم (17) العدد والنسبة المئوية لدرجة شدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Wilcoxon Signed Ranks Test لمقارنة تكرارات درجة شدة العد وفقاً لنوع العلاج خلال الزيارة الأولى والثالثة

Wilcoxon Signed Ranks Test		الزيارة					
P-Value	Z	(2)	(0)				
0.001	-3.964	4	0	العدد	الدرجة	الليفوفلوكساسين	
		18.2%	0.0%	النسبة المئوية	٠		
		7	0	العدد	الدرجة		
		31.8%	0.0%	النسبة المئوية	١		
		7	0	العدد	الدرجة		
		31.8%	0.0%	النسبة المئوية	٢		
		4	14	العدد	الدرجة		
		18.2%	63.6%	النسبة المئوية	٣		
		0	8	العدد	الدرجة		
		0.0%	36.4%	النسبة المئوية	٤		
		22	22	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	النسبة المئوية			
0.001	-3.773	7	0	العدد	الدرجة	الدوكسيسكلين	
		33.3%	0.0%	النسبة المئوية	٠		
		7	0	العدد	الدرجة		
		33.3%	0.0%	النسبة المئوية	١		
		4	0	العدد	الدرجة		
		19.0%	0.0%	النسبة المئوية	٢		
		3	15	العدد	الدرجة		
		14.3%	71.4%	النسبة المئوية	٣		
		0	6	العدد	الدرجة		
		0.0%	28.6%	النسبة المئوية	٤		
		21	21	العدد	المجموع		
		100.0%	100.0%	النسبة المئوية			

يبين الجدول رقم (17) درجة شدة العدّ خلال الزيارة الأولى والثالثة حيث نجد:

- المجموعة الأولى (مجموعة الليفوفلوكساسين):

تمّ تطبيق اختبار العينات المترابطة (Wilcoxon Signed Ranks Test) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.001$ وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي توجد فروق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لدرجة شدة العدّ ممّا يدلّ على فعالية (الليفوفلوكساسين) في تغيير درجة شدة العدّ.

- المجموعة الثانية (مجموعة الدوكسيسكلين):

تمّ تطبيق اختبار العينات المترابطة (Wilcoxon Signed Ranks Test) وكانت قيمة الدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.001$ وهي أصغر من مستوى المعنوية الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، وبالتالي توجد فروق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لدرجة شدة العدّ ممّا يدلّ على فعالية (الدوكسيسكلين) في تغيير درجة شدة العدّ.

٤. نتيجة العلاج:

اعتبر العلاج ناجحاً في حال وصلنا شدة عدّ درجة ٠ أو درجة العد ١ حسب المقياس المعتمد في الدراسة في نهاية فترة العلاج أي في نهاية الشهر الثاني، وتبين خلال الدراسة أن 25 مريض كان العلاج ناجح لهم حيث بلغت نسبتهم (58.1%)، بينما (18) مريض لم ينج العلاج لهم حيث بلغت نسبتهم (41.9%).

الجدول رقم (18) العدد والنسبة المئوية لنجاح العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square Test لمقارنة تكرارات نجاح العلاج وفقاً لنوع العلاج في نهاية العلاج

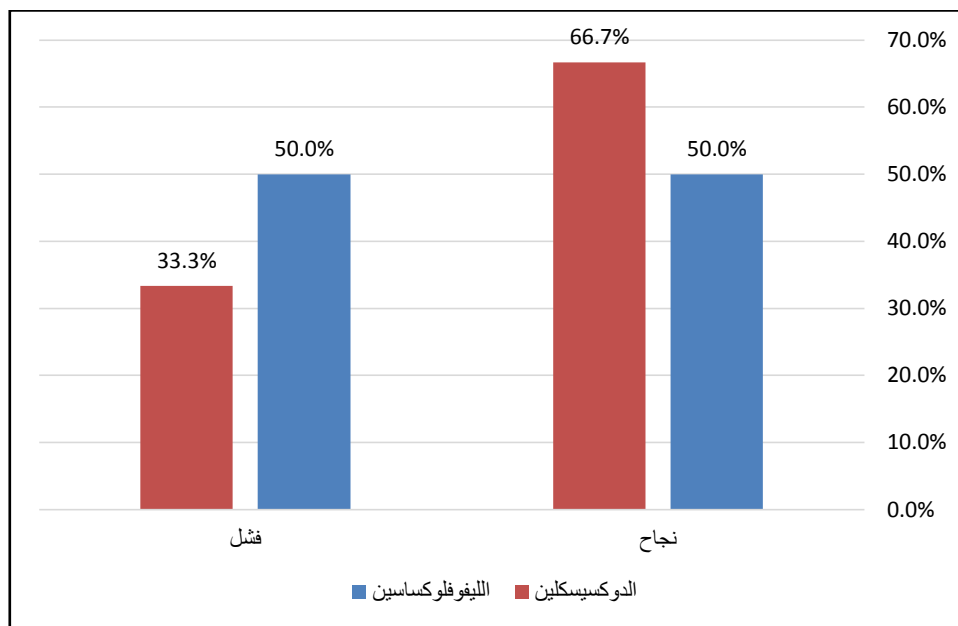
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		الدوكسيسكلين	الليفوفلوكساسين			
0.268	1.226	25	14	11	العدد	نجاح	
		58.1%	66.7%	50.0%	النسبة المئوية		
		18	7	11	العدد	فشل	
		41.9%	33.3%	50.0%	النسبة المئوية		
		43	21	22	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في مجموعة (الليفوفلوكساسين) كان العلاج ناجحاً لدى 11 مريضاً من أصل 22 مريضاً بنسبة 50% وفشل العلاج لدى (11) مريضاً بنسبة 50%.

في مجموعة (الدوكسيسكلين) كان العلاج ناجحاً لدى 14 مريضاً من أصل 21 مريضاً بنسبة 66.7% وفشل العلاج لدى (7) مريضاً بنسبة 33.3%.

وبدراسة الفروق بين تكرارات نتيجة العلاج باستخدام اختبار Chi Square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $P\text{-VALUE}=0.741$ وهي اكبر من الدلالة الإحصائية 0.05 وبالتالي (لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين (الليفوفلوكساسين) و (الدوكسيسكلين) حسب نتيجة العلاج.

المخطط رقم (17) تكرارات نجاح العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأخيرة



وبالنتيجة نجد أن كلا العلاجين (الليفوفلوكساسين والدوكسيسكلين) كانا متقاربين من حيث تحقيق نجاح العلاج ولا يوجد فارق بينهما .

٥. الدراسة الاحصائية لمعدل النكس:

يعتبر المريض ناكساً في حال زيادة درجة العدّ درجة واحدة أو أكثر بعد 3 اشهر من تحقيق نجاح العلاج.

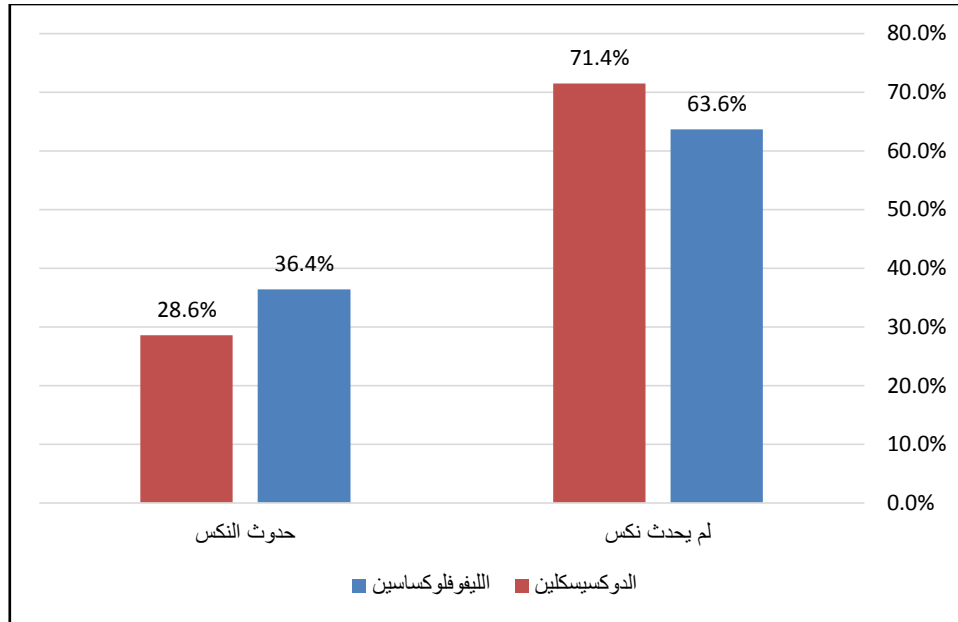
الجدول رقم (19) العدد والنسبة المئوية لنجاح العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square Test لمقارنة تكرارات حدوث النكس وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		الدوكسيسكلين	الليفوفلوكساسين			
0.678	0.172	17	10	7	العدد	لم يحدث نكس	
		68.0%	71.4%	63.6%	النسبة المئوية		
		8	4	4	العدد	حدوث النكس	
		32.0%	28.6%	36.4%	النسبة المئوية		
		25	14	11	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

من حيث حدوث النكس في مجموعة (الليفوفلوكساسين) حصل عند 4 مرضى من أصل 11 مريضاً حقّقوا نجاح المعالجة أي بنسبة 36.4%، بينما حدث في مجموعة (الدوكسيسكلين) عند 4 مرضى من أصل 14 مريضاً حقّقوا نجاح المعالجة أي بنسبة 28.6%.

وبدراسة الفروق بين معدل النكس باستخدام اختبار CHI SQUARE نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية **P-VALUE=0.814** وهي اكبر من الدلالة الإحصائية 0.05 وبالتالي (لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين (الليفوفلوكساسين) و (الدوكسيسكلين) حسب معدل النكس.

المخطط رقم (18) تكرارات حدوث النكس وعدم حدوث النكس وفقاً لمجموعتي العلاج



❖ الآثار الجانبية :

تم فحص واستجواب المرضى خلال فترة المعالجة الممتدة لشهرين ، وذلك خلال زيارات المراقبة بحثاً عن الآثار الجانبية للمعالجة وبالتالي تحمل المرضى للعلاجات الموصوفة .

● الحساسية الضيائية:

في مجموعة الدوكسيسيكليين تمّ تسجيل حالة حساسية ضيائية (احمرار وتوهج الوجه خاصة عند التعرض للشمس وحس حرقه).

● الاضطرابات الهضمية:

في مجموعة الليفوفلوكساسين تمّ تسجيل 1 حالة اضطرابات هضمية (ألم بطني) في المرحلة 2 .
في مجموعة الدوكسيسيكليين تمّ تسجيل 3 حالات اضطرابات هضمية (عسر هضم) في المرحلة 2 و 1.

● الصداع :

لم تسجل أية حالات خلال فترة المعالجة في كلا المجموعتين .

● الألام العضلية :

لم تسجل أية حالات خلال فترة المعالجة في كلا المجموعتين.

مناقشة النتائج:

- شملت مجموعة الدراسة 43 مريضاً ممن أكملوا المرحلة العلاجية موزعين على مجموعتي العلاج: المجموعة الأولى 22 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالليفوفلوكساسين . المجموعة الثانية 21 مريضاً وهي مجموعة المعالجين بالدوكسيسكلين.
- تبين لنا في دراسة الخصائص الديموغرافية تجانس صفات العينة بين مجموعتي الدراسة من حيث (العمر والجنس ومدة الشكاية) وهذا يدل على تجانس العينة وصلاحياتها للدراسة .
- 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 (الزيارة الأولى).
- اظهرت دراستنا أن مجموعتي الدراسة حققنا فعالية علاجية ناجحة ولم تظهر فروق احصائية هامة بين المجموعتين، تجلت بنقص في عدد الافات الزؤانية والالتهابية ومشعر شدة العد بالمقارنة بين بداية و نهاية فترة العلاج .
- في دراستنا سلطنا الضوء على فعالية الليفوفلوكساسين في علاج العد المتوسط والشديد بالمقارنة مع الدوكسيسكلين المثبت فعاليته في علاج العد الشائع حيث أبدى الليفوفلوكساسين فعالية في خفض عدد الزؤانات و عدد الافات الالتهابية (حطاطات. بثرات، عقيدات) بين بداية العلاج و انتهاء فترة العلاج، حيث عند الدخول بالدراسة كان المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الزؤانات والافات الالتهابية بالترتيب $(10 \pm 3.2, 8.9 \pm 2.2)$ وفي نهاية العلاج أصبحت $(2.6 \pm 1.5, 3.89 \pm 1.023)$ وهذا يتوافق مع دراسة Sheth .
- في دراستنا كانت نسبة المرضى الذين وصل لديهم مشعر شدة العد الى 0 أو 1 وفقاً لمقياس IGA المعتمد في دراستنا حيث كانت النسبة في مجموعة الليفوفلوكساسين 50% ، وفي مجموعة الدوكسيسكلين بنسبة 66.6% ، بالمقارنة مع دراسة Sheth حيث كانت النسبة في مجموعة الليفوفلوكساسين 58% .
- في دراستنا تمت دراسة معدل النكس بين مجموعتي العلاج بعد 3 أشهر من نهاية العلاج، فكانت نسبة النكس في مجموعة (الليفوفلوكساسين) 36.4% ، بينما حدث النكس في مجموعة (الدوكسيسكلين) 28.6%. ولم يذكر Sheth نسبة النكس في دراسته .
- بالنسبة للتأثيرات الجانبية في دراستنا تم تسجيل حالة واحدة ألم بطني في مجموعة الليفوفلوكساسين، وتم تسجيل حالتين فرط حساسية ضيائية و 3 حالات عسر هضم في مجموعة الدوكسيسكلين بالمقارنة مع دراسة Sheth التي سجل فيها حالتين غثيان وإقياء في مجموعة الليفوفلوكساسين .

المقارنة مع الدراسات العالمية :

❖ الدراسات المرجعية :

المؤلفون	مكان الدراسة وسنة النشر	المجلة	أهم النتائج
Sheth وزملاؤه [326]	الهند سنة 2008	Indian journal of drugs in dermatology	حقق الليفوفلوكساسين فعالية علاجية مقارنة للمينوسكلين في علاج العد المتوسط للشديد مع تأثيرات جانبيهة أقل
Kawada وزملاؤه [327]	اليابان سنة 2002	Karger journal of dermatology	حقق الليفوفلوكساسين بجرعة 100مغ ولأربع اسابيع فعالية في علاج العد حيث حقق نجاح بنسبة 76.6% مع تأثيرات جانبيهة قليلة

- المقارنة مع الدراسة الهندية [326]:

- عنوان الدراسة:

Comparision of oral levofloxacin and minocycline in treatment of inflammatory acne vulgaris: A randomized control trial.

الباحثين :

Swapna Khatu Sheth¹, Ankita Mundada¹, Neeta Gokhale¹

- مكان الدراسة :

الهند

- سنة النشر :

2008

اظهرت دراسة Sheth فعالية الليفوفلوكساسين في علاج العد المتوسط والشديد بنتائج مقارنة لفعالية المينوسكلين مع تأثيرات جانبية أقل .

دراسة Sheth المقارنة بين فعالية العلاج الفموي بالليفوفلوكساسين والمينوسكلين في علاج العد الشائع	دراستنا المقارنة بين فعالية العلاج الفموي بالليفوفلوكساسين والدوكسيسكلين في علاج العد الشائع	
مجموعة الليفوفلوكساسين	مجموعة الليفوفلوكساسين (أحد أذرع المقارنة في دراستنا)	ذراع المقارنة
28 مريض	22 مريض	عدد المرضى
25 سنة	23 سنة	متوسط أعمار المرضى
لمدة شهر	لمدة شهرين	مدة العلاج
تم تقييم شدة العد حسب مقياس GAGS: Global acne grading system درجة شدة العد متوسط وشديد	تم تقييم شدة العد حسب مقياس IGA : Investigator's global assessment of Acne درجة شدة العد 4 و 3 حسب المقياس المعتمد كما تم حساب عدد الزوائد وعدد الأفات الالتهابية ودرجة شدة العد في كل مراجعة وتقييم فعالية الدواء على كل منها .	مقياس شدة العد
الليفوفلوكساسين الفموي بجرعة ٥٠٠مغ/اليوم و ذلك لمدة شهر مع تطبيق هلام البنزويل بيروكسيد الموضعي 2.5%.	الليفوفلوكساسين الفموي بجرعة ٥٠٠مغ/اليوم و ذلك لمدة شهرين مع تطبيق غسول موضعي حاوي على الساليسليك اسيد ٢ % وواق شمسي.	الطريقة
بالزيارة الأولى وبعد شهر.	بالزيارة الأولى وخلال كل شهر لمدة شهرين .	تقييم الفعالية والآثار الجانبية
في بداية العلاج في الزيارة الأولى كانت نسبة المرضى من لديهم عد متوسط 43.33% 56.66% عد شديد وفي نهاية العلاج بعد شهر اصبحت النسبة متوسط وشديد على التتالي (6.66% و 33.33%) (53.3%) عد خفيف بنسبة حيث حقق نجاح الفعالية العلاجية بنسبة 58%	في بداية العلاج الزيارة الأولى كانت نسبة من لديهم درجة شدة العد ٤ و ٣ على التتالي (36.4%,63.6%) أصبحت في نهاية العلاج بعد شهرين نسبة من لديهم درجة شد العد ٣ و ٢ و ١ بالترتيب (18.2%,31.8%,31.8%,18.2%) حيث حقق نجاح الفعالية العلاجية بنسبة 50%	النتائج
لم تتم دراسة النكس	حدث بنسبة 36.4%	تقييم النكس
تم تسجيل حالتني غثيان وإقياء	تم تسجيل حالة ألم بطني	التأثيرات الجانبية

المقارنة مع الدراسة اليابانية: [327]

عنوان الدراسة :

- **Levofloxacin Is Effective for Inflammatory Acne and Achieves High Levels in the Lesions.**

الباحثين :

Akira Kawada; Yoshinori Aragane; Tadashi Tezuka

مكان الدراسة :

اليابان

سنة النشر :

2002

دراسة Kawada فعالية الليفوفلوكساسين في العد الالتهابي وإحرازه لمستويات عالية في الآفات	دراسة المقارنة بين فعالية العلاج الفموي بالليفوفلوكساسين والدوكسيسكلين في علاج العد الشائع	
الليفوفلوكساسين	مجموعة الليفوفلوكساسين (أحد أذرع المقارنة في دراستنا)	ذراع المقارنة
33 مريض	22 مريض	عدد المرضى
24 سنة	23 سنة	متوسط أعمار المرضى
لمدة شهر	لمدة شهرين	مدة العلاج
تم حساب عدد الآفات الالتهابية ودراسة تغير المتوسط والانحراف المعياري بين بداية ونهاية العلاج	تم تقييم شدة العد حسب مقياس IGA : Investigator's global assessment of Acne درجة شدة 4 و 3 حسب المقياس المعتمد العد كما تم حساب عدد الزؤانات وعدد الآفات الالتهابية في كل مراجعة وتقييم فعالية الدواء على كل منها .	مقياس شدة العد
الليفوفلوكساسين الفموي بجرعة ١٠٠ مغ/اليوم لمدة شهر .	الليفوفلوكساسين الفموي بجرعة ٥٠٠ مغ/اليوم و ذلك لمدة شهرين مع تطبيق غسول موضعي حاوي على الساليسيليك اسيد ٢ % وواقي شمسي.	الطريقة
بالزيارة الأولى ثم بعد اسبوعين ثم بعد ٤ اسابيع	بالزيارة الأولى وخلال كل شهر لمدة شهرين .	تقييم الفعالية والآثار الجانبية
عند الدخول بالدراسة كان المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الحطاطات ، البثرات الحطاطات + البثرات هو بالترتيب 23.4 ± 14.4 , 8.2 ± 7.8 , 31.5 ± 20.5 وفي نهاية العلاج أصبحت	عند الدخول بالدراسة كان المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الزؤانات والآفات الالتهابية بالترتيب $(8.9 \pm 2.2, 10 \pm 3.2)$ في نهاية العلاج أصبحت	النتائج

	(3.89±1.023, 2.6±1.5) حقق فعالية علاجية بنسبة 50%	<u>9.8±9.2</u> , <u>1.9±3</u> , <u>11.7±11.7</u> حيث كان العلاج ناجحاً بنسبة 76.8%
تقييم النكس	36.4% حدث بنسبة	لم تتم دراسته
التأثيرات الجانبية	تم تسجيل حالة ألم بطني	لم يتم تسجيل أية تأثيرات جانبية .

- تمت في الدراسة السابقة دراسة التركيز المثبط الأدنى للليفوفلوكساسين والمينوسيكليين والتتراسكليين
- والاريثرومايسين ضد البروبيونية العدية فكانت القيم بالترتيب :

MIC (0.12, 0.03, 0.12, 0.03 µg/ml).

وتمت دراسة تركيز الليفوفلوكساسين بعد أخذه فمويًا في الأفات العدية .

مقارنة دراستنا مع دراسات أجريت في مشفانا بالنسبة لذراع الدوكسيسيكليين : ✓

عنوان الدراسة :

دراسة فعالية وسلامة غلوكونات الزنك مقارنة مع الدوكسي سيكليين في معالجة العد الشائع الالتهابي.

دراسة الدكتور عبيد صبحي دراسة فعالية وسلامة غلوكونات الزنك مقارنة مع الدوكسي سيكليين في معالجة العد الشائع الالتهابي.	دراستنا المقارنة بين فعالية العلاج الفموي بالليفوفلوكساسين والدوكسيسيكليين في علاج العد الشائع	
الدوكسيسيكليين	الدوكسيسيكليين	ذراع المقارنة
21	21	عدد المرضى
٣ شهور	شهرين	مدة العلاج
الدوكسيسيكليين الفموي بجرعة ١٠٠مغ/اليوم	الدوكسيسيكليين الفموي بجرعة ١٠٠مغ/اليوم و ذلك لمدة شهرين مع تطبيق غسول موضعي حاوي على الساليسيليك اسيد ٢ % وواقي شمسي	الطريقة
بالزيارة الأولى وبعد شهر وبعد ٣ شهور	بالزيارة الأولى وخلال كل شهر لمدة شهرين	تقييم الفعالية والآثار الجانبية
GA درجة ١ و ٢ و ٣	GA درجة ٣ و ٤	المقياس المعتمد
حقق الشفاء ١٤ مريض من أصل ٢١ بنسبة شفاء % ٦٦.٧ لم يدرس النكس	حقق الشفاء ١٤ مريض من أصل ٢١ بنسبة شفاء ٦٦.٧ % وحدث النكس عند ٤ مرضى من أصل ١٤ مريضاً ممن حققوا نجاح في العلاج أي بنسبة % ٢٨.٦	النتائج
تم تسجيل حالتين حساسية ضيقانية وحالتين ألم معدة	تم تسجيل حالة حساسية ضيقانية و ٣ حالات عسر هضم	التأثيرات الجانبية

عنوان الدراسة :

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

دراسة الدكتور مي مريم دراسة فعالية المونتيلوكاست في علاج العد الخفيف والمتوسط الشدة بالمقارنة مع الدوكسيسكلين	دراستنا المقارنة بين فعالية العلاج الفموي بالليفوفلوكساسين والدوكسيسكلين في علاج العد الشائع	
الدوكسيسكلين	الدوكسيسكلين	ذراع المقارنة
22	21	عدد المرضى
٣ شهور	شهرين	مدة العلاج
الدوكسيسكلين الفموي بجرعة ١٠٠مغ/اليوم مع محلول الكليندامايسين ١% موضعي	الدوكسيسكلين الفموي بجرعة ١٠٠مغ/اليوم و ذلك لمدة شهرين مع تطبيق غسول موضعي حاوي على الساليسيليك اسيد ٢ % وواقى شمسي	الطريقة
بالزيارة الأولى وبعد شهر وبعد ٣ شهور	بالزيارة الأولى وخلال كل شهر لمدة شهرين	تقييم الفعالية والآثار الجانبية
GAGS درجة ٣ و ٢	IGA درجة ٣ و ٤	المقياس المعتمد
بلغ عدد المرضى الذين كانت درجة شدة العد لديهم (١٠ أو ١) في نهاية العلاج ٧ مرضى بنسبة مئوية قدرها ٣٥% لم يدرس النكس	حقق الشفاء ١٤ مريض من أصل ٢١ بنسبة شفاء ٦٦.٧% وحدث النكس عند ٤ مرضى من أصل ١٤ مريضاً ممن حققوا نجاح في العلاج أي بنسبة ٢٨.٦%	النتائج
تم تسجيل حالتى حساسية ضيقانية وحالتى ألم بطني	تم تسجيل حالة حساسية ضيقانية و ٣ حالات عسر هضم	التأثيرات الجانبية

الخلاصة :

اثبت الليفوفلوكساسين فعاليته في علاج العد الشائع متوسط الدرجة وشديدها حيث حقق تحسناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائية بشكل مماثل للدوكسيسكلين مع آثار جانبية أقل ، لذلك يمكن استخدامه كخط علاجيّ جهازى بديل بالعد الشائع متوسط الدرجة وشديدها في حال وجود مضاد استطباب أو عدم تحمل للتراسيكلينات.

التوصيات :

استخدام الليفوفلوكساسين في علاج العد الشائع متوسط الدرجة وشديدها كبديل فعال وأكثر تحملاً من الدوكسيسكلين .

إجراء دراسات لاحقة متعددة المراكز لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.

مراقبة النكس ومتابعة المرضى وتقييم الآثار الجانبية لفترة أطول.

إجراء دراسات لاحقة لتقييم فعالية العلاج لمدة أطول من المدة المدروسة في بحثنا لمدة شهرين.

مشاركة الدراسات السريرية مع دراسات مخبرية موافقة لتحري حساسية جراثيم البروبونية العدية للدواء.

المراجع

- [1] Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep 2020;10.
- [2] Tan JKL, Stein Gold LF, et al. Current concepts in acne pathogenesis: Pathways to inflammation. Semin Cutan Med Surg 2018;37:S60–2.
- [3] Layton AM, Eady EA,. Acne. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al., editors. Rook's Textb. Dermatology. 9th ed., John Wiley & Sons; 2016, p. 90.1-90.64.
- [4] Halvorsen JA, Stern RSet al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: A population-based study. J Invest Dermatol 2011;131:363–70.
- [5] Ramrakha S, Fergusson DM, et al. Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. Br J Dermatol 2016;175:1079–81.
- [6] Thiboutot D, Gollnick H, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol 2009;60.
- [7] Asai Y, Baibergenova A, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. CMAJ 2016;188:118–26.
- [8] Xu SX, Wang HL, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - A case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:602–5.
- [9] Zaenglein AL, Pathy AL, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016;74:945-973.e33.
- [10] Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2003;49.
- [11] Walsh TR, Efthimiou J. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. Lancet Infect Dis 2016;16:e23–33
- [12] Del Rosso JQ. Oral Doxycycline in the management of acne vulgaris: Current perspectives on clinical use and Recent findings with a new double-scored small tablet formulation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(5):19–26.
- [13] Bienenfeld A, Nagler AR. Oral antibacterial therapy for acne vulgaris: An evidence-based review. Am J Clin Dermatol. 2017;18:469–490.
- [14] Riddle CC, Amin K. A review of Azithromycin for the treatment of acne vulgaris. Cosmetic Dermatol. 2007;20(5):299–302.
- [15] Nicols RL, Smith JW: Multicenter, randomized study comparing levofloxacin and ciprofloxacin for uncomplicated skin and skin structure infections.
- [16] Leyden JJ, McGinley KJ: *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. J Am Acad Dermatol 1983;8:41–45. 1997;90:1193–1200.
- [17] Karimkhani C, Dellavalle RP, et al. Global skin disease morbidity and mortality an update from the global burden of disease study 2013. JAMA Dermatology 2017;153:406–12.
- [18] Perkins AC, Cheng CE, et al. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. J Eur Acad Dermatology Venereol 2011;25:1054–60.
- [19] Lucky AW, Biro FM, et al. Acne Vulgaris in Early Adolescent Boys: Correlations with Pubertal Maturation and Age. Arch Dermatol 1991;127:210–6.

- [20] Lucky AW, Biro FM, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: Results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997;130:30–9.
- [21] Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: A U.S. population-based study. *Br J Dermatol* 2014;170:1136–42.
- [22] Schäfer T, Nienhaus A, et al. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145:100–4.
- [23] Collier CN, Harper JC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:56–9.
- [24] Goldberg JL, Dabade TS, et al. Changing age of acne vulgaris visits: Another sign of earlier puberty? *Pediatr Dermatol* 2011;28:645–8.
- [25] Kim GK, Michaels BD. Post-adolescent acne in women: More common and more clinical considerations. *J Drugs Dermatology* 2012;11:708–13.
- [26] Biro FM, Greenspan LC. Puberty in Girls of the 21st Century. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:289–94.
- [27] Stathakis V, Kilkenny M. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997;38:115–23.
- [28] Shen Y, Wang T, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: A community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 2012;92:40–4.
- [29] Mourelatos K, Eady EA, et al. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol* 2007;156:22–31.
- [30] Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, et al. Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease?*. *Endocr Rev* 2000;21:671–96.
- [31] Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne Vulgaris. In: Bolognia JL, Schaffer J V., Cerroni L, et al., editors. *Bolognia*. 4th ed., Elsevier; 2018, p. 588–613.
- [32] Di Landro A, Cazzaniga S, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1129–35.
- [33] Bataille V, Snieder H, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: A twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002;119:1317–22.
- [34] Navarini AA, Simpson MA, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun* 2014;5.
- [35] Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol* 2015;172:13–9.
- [36] Bowe WP, Joshi SS. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:124–41.
- [37] Adebamowo CA, Spiegelman D, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:207–14.
- [38] LaRosa CL, Quach KA, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, Mosby Inc.; 2016, p. 318–22.
- [39] Kwon HH, Yoon JY, et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: A randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012;92:241–6.
- [40] Al Hussein SM, Al Hussein H, et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. *Acta Medica Marisiensis* 2016;62:173–81.

- [41] Jung JY, Yoon MY, et al. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatology* 2010;20:768–72.
- [42] Sas K, Reich A. High body mass index is a risk factor for acne severity in adolescents: A preliminary report. *Acta Dermatovenologica Croat* 2019;27:81–5.
- [43] Snast I, Dalal A, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:723–9.
- [44] Capitanio B, Sinagra JL, et al. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 2009;1:129–35.
- [45] MILLS CM, PETERS TJ. Does smoking influence acne? *Clin Exp Dermatol* 1993;18:100–1.
- [46] Lucky AW. Quantitative Documentation of a Premenstrual Flare of Facial Acne in Adult Women. *Arch Dermatol* 2004;140:423–4.
- [47] Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Hormonal factors in etiology of common acne. *Pol Merkur Lekarski* 2004;16:490–2.
- [48] Jones SV, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. *BMJ* 2014;348.
- [49] Langan EA, Hinde E. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? *Exp Dermatol* 2018;27:729–36.
- [50] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22:360–6.
- [51] Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: Changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol* 2003;139:897–900.
- [52] Ganceviciene R, Graziene V, et al. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009;160:345–52.
- [53] Pandolfi C, Zugaro A, et al. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008;57:999–1004.
- [54] Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic–pituitary–adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:136–49.
- [55] Al-Ameer AM, Al-Akloby OM. Demographic features and seasonal variation in patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: A hospital-based study. *Int J Dermatol* 2002;41:870–1.
- [56] Magin P, Pond D, Smith W, et al. A systematic review of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: Diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract* 2005;22:62–70.
- [57] Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: Pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3.
- [58] Basler RSW. Acne mechanica in athletes. *Cutis* 1992;50:125–8.
- [59] Momin SB, Peterson A. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatology* 2010;9:627–36.
- [60] Gheisari M, Araghi F. Skin reactions to non-glove personal protective equipment: an emerging issue in the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. 10.1111/jdv.16492

- [61] Goh C, Cheng C, et al. Acne Vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed., McGraw-Hill Education; 2019, p. 1391–418.
- [62] Cunliffe WJ, Holland DB, et al. Comedogenesis: Some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000;142:1084–91.
- [63] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, et al. Essential fatty acids and acne. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:221–5.
- [64] Cunliffe WJ, Holland DB. Comedone formation: Etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol* 2004;22:367–74.
- [65] Jeremy AHT, Holland DB, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol* 2003;121:20–7.
- [66] Melnik B. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1:141–56.
- [67] Dinarello CA, Simon A. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:633–52.
- [68] Thiboutot D, Knaggs H, et al. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris. *Dermatology*, vol. 196, 1998, p. 38–42.
- [69] Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:8–11.
- [70] Stewart ME. Sebaceous gland lipids. *Semin Dermatol* 1992;11:100–5.
- [71] POWELL EW, BEVERIDGE GW. SEBUM EXCRETION AND SEBUM COMPOSITION IN ADOLESCENT MEN WITH AND WITHOUT ACNE VULGARIS. *Br J Dermatol* 1970;82:243–9.
- [72] Pappas A, Johnsen S, Liu J-C, et al. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol* 2009;1:157–61.
- [73] Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol* 1969;52:32–6.
- [74] Thiboutot D, Gilliland K, Light J, et al. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999;135:1041–5.
- [75] Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem* 2011;44:1035–40.
- [76] Shaw JC. Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management. vol. 3. Adis International Ltd; 2002.
- [77] Lucky AW. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994;130:308–14.
- [78] Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123:1–12.
- [79] STRAUSS JS, POCHI PE. EFFECT OF CYCLIC PROGESTIN-ESTROGEN THERAPY ON SEBUM AND ACNE IN WOMEN. *JAMA* 1964;190:815–9.
- [80] Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18:833–41.
- [81] Reynolds RC, Lee S, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. *Nutrients* 2010;2:1060–72.
- [82] Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017;31:8–12.

- [83] Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, et al. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol* 2006;126:1226–32.
- [84] Trivedi NR, Cong Z, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006;126:2002–9.
- [85] Tőrocsik D, Kovács D, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* 2014;171:1326–35.
- [86] Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2018;7.
- [87] Leyden JJ. The evolving role of *Propionibacterium acnes* in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:139–43.
- [88] Fitz-Gibbon S, Tomida S, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013;133:2152–60.
- [89] Beylot C, Auffret N, et al. *Propionibacterium acnes*: An update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014;28:271–8.
- [90] Lheure C, Grange PA, et al. TLR-2 recognizes *propionibacterium acnes* CAMP factor 1 from highly inflammatory strains. *PLoS One* 2016;11.
- [91] Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005;211:193–8.
- [92] Kim J, Ochoa M-T, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol* 2002;169:1535–41.
- [93] Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124:931–8.
- [94] Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2015;135:110–8.
- [95] Nakatsuji T, Kao MC et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β -defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010;130:985–94.
- [96] Abdel Fattah NSA, Shaheen MA, et al. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008;159:1086–91.
- [97] Holland DB, Jeremy AHT. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:79–83.
- [98] Holland DB, Jeremy AHT, et al. Inflammation in acne scarring: A comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004;150:72–81.
- [99] Jansen T, Grabbe S. [Clinical variants of acne]. *Hautarzt* 2005;56:1018–26.
- [100] Do TT, Zarkhin S, et al. Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:603–8.
- [101] Kang S, Lozada VT, et al. New atrophic acne scar classification: Reliability of assessments based on size, shape, and number. *J Drugs Dermatology* 2016;15:693–702.
- [102] Jacob CI, Dover JS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:109–17.

- [103] Gan SD, Graber EM. Papular scars: An addition to the acne scar classification scheme. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8:19–20.
- [104] Ayhan M, Sancak B, et al. Colonization of neonate skin by *Malassezia* species: Relationship with neonatal cephalic pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1012–8.
- [105] Eichenfield LF, Krakowski AC, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131.
- [106] Hello M, Prey S, et al. Infantile acne: A retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol* 2008;25:434–8.
- [107] Arbogast KD, Braddock SW, et al. Treatment of Infantile Cystic Acne with Oral Isotretinoin: A Case Report. *Pediatr Dermatol* 1991;8:166–8.
- [108] Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: Recommendations for evaluation. *Pediatr Dermatol* 2014;31:27–32.
- [109] Di Landro A, Cazzaniga S, et al. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1134-1141.e1.
- [110] Dréno B, Thiboutot D, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: Adult females. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2015;29:1096–106.
- [111] Geller L, Rosen J, et al. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:30–4.
- [112] Capitanio B, Sinagra JL, et al. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:782–8.
- [113] Hafsi W, Badri T. *Acne Conglobata.*, Treasure Island (FL): 2021.
- [114] Wise CA, Gillum JD, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–9.
- [115] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:409–15.
- [116] Marzano A V., Trevisan V, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (papash): A new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the *pstpip1* gene. *JAMA Dermatology* 2013;149:762–4.
- [117] Nguyen MT, Borchers A, et al. The SAPHO Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254–65.
- [118] Zaba R, Schwartz RA, et al. Acne fulminans: Explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2011;25:501–7.
- [119] SIONG WONG S, PRITCHARD MH. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:351–351.
- [120] Honma M, Murakami M, linuma S, et al. Acne fulminans following measles infection. *J Dermatol* 2009;36:471–3.
- [121] Karvonen SL, Räsänen L, et al. Delayed hypersensitivity to propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994;189:344–9.
- [122] Wollina U, Gesina H, Koch A, et al. Case reports: acne fulminans in Marfan syndrome. *J Drugs Dermatol* 2005;4:501–5.

- [123] Hartmann AA, Burg G. [Fulminant acne in Klinefelter syndrome treated with testosterone. A side effect of anti-tallness therapy]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989;137:466–7.
- [124] Kraus SL, Emmert S, et al. The dark side of beauty: Acne fulminans induced by anabolic steroids in a male bodybuilder. *Arch Dermatol* 2012;148:1210–2.
- [125] Baranska-Rybak W, Mehrholz D, et al. Severe acne fulminans following low-dose isotretinoin and testosterone use. *Cutis* 2019;103:E19–21.
- [126] Greywal T, Zaenglein AL, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:109–17.
- [127] Shenefelt PD. Using Hypnosis to Facilitate Resolution of Psychogenic Excoriations in Acne Excoriée. *Am J Clin Hypn* 2004;46:239–45.
- [128] Kränke B, Brabek E, et al. Acne excoriata - Look for allergy! *Dermatology* 2001;203:256–7.
- [129] Camacho-Martinez F, Winkelmann RK. Solid facial edema as a manifestation of acne. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:129–30.
- [130] Uhara H, Kawachi S, Saida T. Solid facial edema in a patient with rosacea. *J Dermatol* 2000;27:214–6.
- [131] Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease: A case series report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2012;148:1395–8.
- [132] Jungfer B, Jansen T, Przybiua B, et al. Solid persistent facial edema of acne: Successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology* 1993;187:34–7.
- [133] A. Du-Thanh, N. Kluger and B. Guillot. Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(4):233-45.
- [134] Veraldi S, Benardon S, Diani M, et al. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: A report of five cases and review of the literature *J Cosmet Dermatol*. 2018 Feb;17(1):112-115.
- [135] G.Sun,C.Wasko and S.Hsu, Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases, *J Drugs Dermatol*,2008;7(1):69-71.
- [136] B. Adams ND v. Chetty. Periorbital comedones and their relationship to pitch tar: a cross-sectional analysis and a review of the literature. *Am J Acad Dermatol* 2000;42(4):624-7.
- [137] B. Passarini and E. Kasapi. Chloracne: still cause for concern. *Dermatology* 2010;221(1):63-70.
- [138] J. Seneschal, E. Kubica and L. Boursault. Exogenous inflammatory acne due to comined application of cosmetic and facial rubbing. *Dermatology* 2012;224(3):221-3.
- [139] Gfesser M, Worret WI. Seasonal variations in the severity of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1996;35:116–17.
- [140] Schlessinger DI, Hardin CA, Schlessinger J. Chloracne., Treasure Island (FL): 2021.
- [141] A.Layton, The use of isotretinoin in acne , *Dermatoendocrinol* ,2009; 1(3):162-169.
- [142] N.Hoff,J.Reifenberger,E.Bolke,et al.Gerber, Radiation-induced faver-Racouchot disease, *Hautarzt*,2012;63(10):766-7.
- [143] Jason Emer, MD, Rachel Sivek, BA, and Brian Marciniak, BS Sports Dermatology: Part 1 of 2 Traumatic or Mechanical Injuries, Inflammatory Conditions,

and Exacerbations of Pre-existing Conditions J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Apr; 8(4): 31–43.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[158] Carmina E, Rosato F, Jannì A, et al. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2–6.

[159] Rizvi AA. Some clues and pitfalls in the diagnosis of acromegaly. Endocr Pract 2004;10:348–52.

- [160] Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363–92.
- [161] Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *ScientificWorldJournal* 2006;6:116–21.
- [162] Orfanos CE, Adler YID, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm. Res.*, vol. 54, *Horm Res*; 2000, p. 251–8.
- [163] Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum* 2012;64:2022–7.
- [164] Cuerda E, Del Pozo J, Rodriguez-Lozano J, et al. Acne in Apert's syndrome: Treatment with isotretinoin. *J Dermatolog Treat* 2003;14:43–5.
- [165] Cohen MM, Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1995;58:94–6.
- [166] Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012 Feb;18(1):1-14.
- [167] Tan JKL, Zhang X, Jones E, et al. Correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2013;27.
- [168] Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416–8.
- [169] Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:559–65.
- [170] Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, et al. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol* 2008;35:255–60.
- [171] . Tan JKL. Current measures for the evaluation of acne severity. Vol. 3, *Experts Review of Dermatology* . Taylor & Francis; 2008. P. 595-603.
- [172]. Michaëlsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):31–36.
- [173] US Department Of Health And Human Services F. Acne Vulgaris:Developing Drugs for Treatment. Analysis 2005:17 pages.
- [174] Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Lett* 2010;15:5–7.
- [175] BOJAR RA, CUNLIFFE WJ, HOLLAND KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* 1995;132:204–8.

- [176] Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: A review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2555–62.
- [177] HEGEMANN L, TOSO SM, KITAY K, et al. Anti-inflammatory actions of benzoyl peroxide: effects on the generation of reactive oxygen species by leucocytes and the activity of protein kinase C and calmodulin. *Br J Dermatol* 1994;130:569–75.
- [178] Lehmann HP, Andrews JS, Robinson KA, et al. Management of acne. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001:1–3.
- [179] Eichenfield LF, Lain T, Frankel EH, et al. Efficacy and safety of once-daily dapsone gel, 7.5% for treatment of adolescents and adults with acne vulgaris: Second of two identically designed, large, multicenter, randomized, vehicle-controlled trials. *J Drugs Dermatology* 2016;15:962–9.
- [180] Raimer S, Maloney JM, Bourcier M, et al. Efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Cutis* 2008;81:171–8.
- [181] Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol* 2007;6:981–7.
- [182] Dubina MI, Fleischer AB. Interaction of topical sulfacetamide and topical dapsone with benzoyl peroxide. *Arch Dermatol* 2009;145:1027–9.
- [183] Piette WW, Taylor S, Pariser D, et al. Hematologic safety of dapsone gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:1564–70.
- [184] Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 suppl 1):S1–S23.e1.
- [185] Nguyen QH, Bui TP. Azelaic Acid: Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Properties And Its Therapeutic Role In Hyperpigmentary Disorders And Acne. *Int J Dermatol* 1995;34:75–84.
- [186] Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. IFAG and childhood rosacea: A possible link? *Pediatr Dermatol* 2013;30:429–32.
- [187] Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996;57:20–35.
- [188] Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:473–92.
- [189] Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J* 1996;10:1002–13.
- [190] Liu PT, Krutzik SR, Kim J, et al. Cutting Edge: All- trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function . *J Immunol* 2005;174:2467–70.
- [191] Hari A, Flach TL, Shi Y, et al. Toll-like receptors: Role in dermatological disease. *Mediators Inflamm* 2010;2010.

- [192] Johnson EM. A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol* 1997;36.
- [193] Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, et al. Multiple Congenital Malformations Associated with Topical Tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998;32:505–6.
- [194] Tenaud I, Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. *Exp Dermatol* 2007;16:500–6.
- [195] Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:621–4.
- [196] Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997;36.
- [197] Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:482–5.
- [198] Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7:s3-10.
- [199] Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: Update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:369–81.
- [200] Coman GC, Holliday AC, Mazloom SE, et al. A randomized, split-face, controlled, double-blind, single-centre clinical study: transient addition of a topical corticosteroid to a topical retinoid in patients with acne to reduce initial irritation. *Br J Dermatol* 2017;177:567–9.
- [201] Zaenglein AL. Topical Retinoids in the Treatment of Acne Vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:177–82.
- [202] Liu H, Yu H, Xia J, et al. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020.
- [203] Shalita Ar, Smith Jg, Parish Lc, Et Al. Topical Nicotinamide Compared With Clindamycin Gel In The Treatment Of Inflammatory Acne Vulgaris. *Int J Dermatol* 1995;34:434–7.
- [204] Eady EA, Burke BM, Pulling K, et al. The benefit of 2% salicylic acid lotion in acne - A placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat* 1996;7:93–6.
- [205] Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(3):1937.
- [206] Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(6):655-64.
- [207] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-973.e33.
- [208] US Food and Drug Administration. Drug approval package: Seysara (sarecycline). 2018.

- [209] James J. Leyden, MD and James Q. Del Rosso, DO Oral Antibiotic Therapy for Acne Vulgaris Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspectives J Clin Aesthet Dermatol. 2011 Feb; 4(2): 40–47.
- [210] Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. 2006 Oct;4(10):828-41.
- [211] J. Leyden , absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride.Effect of food , milk , and iron , J Am Acad Dermatol. 1985;12(2).308-12.
- [212] J. Leyden and S. Bruce. A randomized phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium. J Drugs Dermatol 2013;12(6):658-63.
- [213] Maffeis L, Veraldi S. Minocycline in the treatment of acne: latest findings. G Ital Di Dermatologia e Venereol Organo Uff Soc Ital Di Dermatologia e Sifilogr 2010;145:425–9.
- [214] S. Garner and A. Eady. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Cochrane Database Syst Rev 2012;8, no. CD0022086.
- [215] Griffin,M.O.,Fricovsky,E., Ceballos,G., et al. Tetracycline: apleitropic family of compounds with promising therapeutic properties.Review of the literature.American journal of physiology-cell physiology 2010;299(3):539-548.
- [216]Dahl,E.L.,Shock,J.L.,Shenai,B. R., et al. &Rosenthal, P. J.Tetracyclines specifically target the apicoplast of the malaria parasite Plasmodium falciparum.Antimicrobial agents and chemotherapy 2006;50(9):3124-3131.
- [217] Valentin, S., Morales ,A., Sanchez, J. L., & Rivera, A.Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea .ClinCosmet Investing Dermatol 2009;2:129-140
- [218] Preshaw ,P.M., Hefti, A.F., Jepsen, S.,et al, & Bradshaw, M.H.Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis.Journal of clinical periodontology 2004;31(9),697-707.
- [219] Kuzin ,I.I., Snyder , J.E., Ugine, G.D.,et al. Tetracyclines inhibit activated B cell function.International immunology 2001;13(7),921-931..
- [220] Kloppenburg, M., Verwij,C.L., Miltenburg, A.M.M., et a. The influence of tetracyclines on T cell activation. Clinical & Experimental Immunology 1995;102(3),635-641.
- [221] Garrido-Mesa ,N., Zarzuelo, A., &Galvez , J. Minocycline: far beyond an antibiotic.British journal of pharmacology 2013;169(2),337-352.

- [222] McKeage , K. ,&Deeks , E.D.Doxycycline 40 mg Capsules (30 mg Immediate-Release /10 mg Delayed-Release Beads) . American journal of clinical dermatology 2010;11(3),217-222.
- [223] Moore , A., Ling ,M., Bucko,et al. Efficacy and safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized , Double-Blinded, Controlled Study.Journal of drugs in dermatology 2015;14(6),581-586.
- [224] Orsucci ,D., Mancuso , M., Filosto, et al.Tetracyclines and neuromascular disorders. Current neuropharmacology 2012;10(2),134-138.
- [225] Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatol Ther 2016;29:377–84.
- [226] Amin K, Riddle CC, Aires DJ, et al. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. J Drugs Dermatol 2007;6:873–80.
- [227] Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. J Dermatolog Treat 2006;17:217–21.
- [228] Fernandez-Obregon AC. Azithromycin for the treatment of acne. Int J Dermatol 2000;39:45–50.
- [229] Ferahbas A, Utas S, Aykol D, et al. Clinical Evaluation of Roxithromycin: A Double-Blind, Placebo-Controlled and Crossover Trial in Patients with Acne Vulgaris. J Dermatol 2004;31:6–9.
- [230] Carrasco DA, Vander Straten M, Tying SK. A review of antibiotics in dermatology. J Cutan Med Surg 2002;6:128–50.
- [231] Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, et al. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. J Am Acad Dermatol 2012;67:630–5.
- [232] Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V. Oral trimethoprim: A relatively safe and successful third-line treatment for acne vulgaris. Br J Dermatol 1999;141:757–8.
- [233] GIBSON JR, BARLEY CR, HARVEY SG, et al. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. Br J Dermatol 1982;107:221–4.
- [234] Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral cephalixin for acne vulgaris: Clinical experience with 93 patients. Pediatr Dermatol 2008;25:179–83.
- [235]. Sable D, Murakawa GJ. Quinolones in dermatology. *Clin Dermatol*. 2003;21(1):56–63.
- [236]Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol Mol BiolRev 1997; 61:377.
- [237] Lode H, Höffken G, Boeckk M, et al. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. JAntimicrob Chemother 1990; 26 Suppl B:41.
- [238] Radandt JM, Marchbanks CR, Dudley MN. Interactions of fluoroquinolones with otherdrugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. Clin Infect Dis 1992;14:272.

- [239] Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Levofloxacin is effective For inflammatory acne and achieves high levels in the lesions: An open study. *Dermatology* 2002;204:301-2
- [240] Uchida S. Once-daily levofloxacin is effective for inflammatory acne and achieves high levels in the lesions: An open study. *JAAD* 2012;66 Suppl 1:AB17.
- [241] Pochi PE. The pathogenesis and treatment of acne. *Annu Rev Med* 1990;41:187–98.
- [242] Strauss JS, Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:751–5.
- [243] Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: A prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123–8.
- [244] Lee JW, Yoo KH, Park KY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: A randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011;164:1369–75.
- [245] Akman A, Durusoy C, Senturk M, et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: A randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007;299:467–73.
- [246] Neudorfer M, Goldshtein I, Shamai-Lubovitz O, et al. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol* 2012;148:803–8.
- [247] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology* 2004;111:1248–50.
- [248] Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1068-1076.e9.
- [249] Suarez B, Serrano A, Cova Y, et al. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry* 2016;6:136.
- [250] Dalal A, Ben-Barak S, Zlotogorski A, et al. [Isotretinoin and exercise: can the two walk together?]. *Harefuah* 2014;153:104-108,125.
- [251] Digiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:709–17.
- [252] Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid Hyperostosis. *N Engl J Med* 1983;308:1012–4.
- [253] Isotretinoin and intestinal damage. *Prescrire Int* 2008;17:154–6.
- [254] Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, et al. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to be established. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2387–93.
- [255] Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatology* 2014;150:1322–6.

- [256] Crockett SD, Porter CQ, Martin CF, et al. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1986–93.
- [257] M E, ST B, JA D, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatology* 2013;149.
- [258] Hansen TJ, Lucking SM, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, Mosby Inc.; 2016, p. 323–8.
- [259] Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology* 2016;152:35–44.
- [260] Fernández-Crehuet P, Fernández-Crehuet JL, Allam MF, et al. Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: A comparative study. *BMJ Open* 2014;4.
- [261] Baum C. Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:851–4.
- [262] Malvasi A, Tinelli A, Buia A, et al. Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:393–6.
- [263] Crijns HJMJ, Straus SM, Gispen-De Wied C, et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: A systematic review. *Br J Dermatol* 2011;164:238–44.
- [264] George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:188–96.
- [265] Koo EB, Petersen TD, Kimball AB. Meta-Analysis comparing efficacy of antibiotics versus oral contraceptives in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:450–9.
- [266] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- [267] Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746–54.
- [268] Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using A 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773–81.
- [269] Trenor CC, Chung RJ, Michelson AD, et al. Hormonal contraception and thrombotic risk: A multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2011;127:347–57.
- [270] Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:231–4.

- [271] GOODFELLOW A, ALAGHBAND-ZADEH J, CARTER G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 1984;111:209–14.
- [272] Lee O, Farquhar C, Toomath R, et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000194.
- [273] Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. Spironolacton in dermatologischen Behandlungen: “on-label-” und Off-label-Indikationen. *Hautarzt* 2013;64:762–7.
- [274] Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, et al. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993;118:860–4.
- [275] Faloia E, Filipponi S, Mancini V, et al. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1993;16:675–7.
- [276] Hull SM, Cunliffe WJ. The use of a corticosteroid cream for immediate reduction in the clinical signs of acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1989;69:452–3.
- [278] Dréno B, Fischer TC, Perosino E, et al. Expert Opinion: Efficacy of superficial chemical peels in active acne management - What can we learn from the literature today? Evidence-based recommendations. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2011;25:695–704.
- [279] PEPALL LM, COSGROVE MP, CUNLIFFE WJ. Ablation of whiteheads by cautery under topical anaesthesia. *Br J Dermatol* 1991;125:256–9.
- [280] Yip J, Peppall L, Gawkrödger DJ, et al. Light cautery and EMLA® in the treatment of chloracne lesions. *Br J Dermatol* 1993;128:313–6.
- [281] Bottomley WW, Yip J, Knaggs H, et al. Treatment of closed comedones - Comparison of fulguration with topical tretinoin and electrocautery with fulguration. *Dermatology* 1993;186:253–7.
- [282] Hirsch RJ, Cohen JL. Soft tissue augmentation. *Cutis* 2006;78:165–72.
- [283] Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266–9.
- [284] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000;115:183–92.
- [285] Zeina B, Greenman J, Corry D, et al. Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 2002;146:568–73.
- [286] Hædersdal M, Togsverd-bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2008;22:267–78.
- [287] Alexiades-Armenakas M. Long-pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild to severe comedonal, inflammatory, or cystic acne. *J Drugs Dermatol* 2006;5:45–.

- [288] Orringer JS, Kang S, Maier L, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:432–8.
- [289] Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, et al. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007;39:1–6.
- [290] Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of Acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3):298-306.
- [291] George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):188-96.
- [292] Lai JJ, Chang P, Lai KP, et al. The role of androgen and androgen receptor in skin related disorders. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(7):499-510.
- [293] Trifu V, Tiplica GS, Naumescu E, et al. Cortexolone 17a-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):177-83.
- [294] Celasco G, Moro L, Bozzella R, et al. Biological profile of cortexolone 17alphapropionate (CB-03-01), a new topical and peripherally selective androgen antagonist. *Arzneimittelforschung.* 2004;54(12):881-6.
- [295] Lin TH, Izumi K, Lee SO, et al. Anti-androgen receptor ASC-J9 versus antiandrogens MDV3100 (Enzalutamide) or Casodex (Bicalutamide) leads to opposite effects on prostate cancer metastasis via differential modulation of macrophage infiltration and STAT3-CCL2 signaling. *Cell Death Dis.* 2013;4:e764.
- [296] A Phase 2 Study of ASC-J9 Cream in Acne Vulgaris. *Clinical Trials: A Service of the U.S National Institutes of Health.* 2011 Nov 23. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525499>.
- [297] Morgan ET, Ullrich V, Daiber A, et al. Cytochromes P450 and flavin monooxygenases – Targets and sources of nitric oxide. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(11):1366-76.
- [298] Drewett JG, Adams-Hays RL, Ho BY, et al. Nitric oxide potently inhibits the rate limiting enzymatic step in steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;194(1-2):39-50.
- [299] Sun B, Slomberg DL, Chudasama SL, et al. Nitric oxide-releasing dendrimers as antibacterial agents. *Biomacromolecules.* 2012;13(10):3343-54.
- [300] Zhang L, Li WH, Anthonavage M, et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(1):202-6.
- [301] Im M, Kim SY, Sohn KC, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol.* 2012;132(12):2700-8.

- [302]Liao S. The medicinal action of androgens and green tea epigallocatechin gallate. Hong Kong Med J. 2001;7(4):369-74.
- [303]Elsaie ML, Abdelhamid MF, Elsaiee LT, et al. The efficacy of topical 2% green tea lotion in mild-to-moderate acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2009;8(4):358-64.
- [304]Zouboulis CC, Nestoris S, Adler YD, et al. A new concept for acne therapy: A pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. Arch Dermatol. 2003;139(5):668-70.
- [305]Kurzen H, Schallreuter KU. Novel aspects in cutaneous biology of acetylcholine synthesis and acetylcholine receptors. Exp Dermatol. 2004;13(Suppl 4):27-30.
- [306]Rose AE, Goldberg DJ. Safety and efficacy of intradermal injection of botulinum toxin for the treatment of oily skin. Dermatol Surg. 2013;39(3 Pt 1):443-8.
- [307]Cartlidge M, Burton JL, Shuster S. The effect of prolonged topical application of an anticholinergic agent on the sebaceous glands. Br J Dermatol. 1972;86(1):61-3.
- [308]Strable MS, Ntambi JM. Genetic control of *de novo* lipogenesis: Role in diet induced obesity. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2010;45(3):199-214.
- [309]Geria AN, Scheinfeld NS. Talarozole, a selective inhibitor of P450-mediated alltrans retinoic acid for the treatment of psoriasis and acne. Curr Opin Investig Drugs. 2008;9(11):1228-37.
- [310]Stoppie P, Borgers M, Borghgraef P, et al. R115866 inhibits all-trans-retinoic acid metabolism and exerts retinoidal effects in rodents. J Pharmacol Exp Ther. 2000;293(1):304-12.
- [311]Pavez Loriè E, Cools M, Borgers M, et al. Topical treatment with CYP26 inhibitor talarozole (R115866) dose dependently alters the expression of retinoid-regulated genes in normal human epidermis. Br J Dermatol. 2009;160(1):26-36.
- [312]Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and P. *acnes* GroEL. Br J Dermatol. 2004;150(3):421-8.
- [313]XBiotech, Inc. "Treatment of Inflammatory Skin Disease and Psychiatric Conditions". United States Patent US 2013/0039921 A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20130039921>.
- [314]Sader HS, Fedler KA, Rennie RP, et al. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: Spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(8):3112-8.
- [315]Faccone D, Veliz O, Corso A, et al. Antimicrobial activity of *de novo* designed cationic peptides against multi-resistant clinical isolates. Eur J Med Chem. 2014;71:31-5.
- [316]Anderegg TR, Fritsche TR, Jones RN; Quality Control Working Group. Quality control guidelines for MIC susceptibility testing of omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a novel antimicrobial peptide. J Clin Microbiol. 2004;42(3):1386-7.
- [317]Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. Vitamin C in disease prevention and cure:

- An overview. Indian J Clin Biochem. 2013;28(4):314-28.
- [318]Klock J, Ikeno H, Ohmori K, et al. Sodium ascorbyl phosphate shows *in vitro* and *in vivo* efficacy in the prevention and treatment of acne vulgaris. Int J Cosmet Sci. 2005;27(3):171-6.
- [319]Woolery-Lloyd H, Baumann L, Ikeno H. Sodium L-ascorbyl-2-phosphate 5% lotion for the treatment of acne vulgaris: A randomized, double-blind, controlled trial. J Cosmet Dermatol. 2010;9(1):22-7.
- [320]Apremilast in the Treatment of Moderate to Severe Acne. Clinical Trials: A Service of the U.S National Institutes of Health. 2016 Jan 02. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074502>.
- [321]Owyang AM, Issafras H, Corbin J, et al. XOMA 052, a potent, high-affinity monoclonal antibody for the treatment of IL-1 β -mediated diseases. MAbs. 2011;3(1):49-60.
- [322]Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2013? MAbs. 2013;5(1):1-4.
- [323]Lee WJ, Choi YH, Sohn MY, et al. Expression of inflammatory biomarkers from cultured sebocytes was influenced by treatment with Vitamin D. Indian J Dermatol. 2013;58(4):327.
- [324]Kim BJ, Rho YK, Lee HI, et al. The effect of calcipotriol on the expression of human beta defensin-2 and LL-37 in cultured human keratinocytes. Clin Dev Immunol. 2009;2009:645898
- [325] Weber G, Heilborn JD, Chamorro Jimenez CI, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. J Invest Dermatol. 2005;124(5):1080-2.
- [326] Mundada A, Gokhale N, Mahajan P. Comparision of oral levofloxacin and minocycline in treatment of inflammatory acne vulgaris: A randomized control trial. Indian J Drugs Dermatol 2018;4:7-12.
- [327] Kawada A, Aragane Y, Tezuka T. Levofloxacin is effective for inflammatory acne and achieves high levels in the lesions: An open study. Dermatology 2002;204:301-2.

الملاحق

1-الموافقة المستنيرة :

جامعة دمشق .

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي .

استمارة الموافقة على المشاركة بالبحث العلمي

عنوان البحث : مقارنة فعالية العلاج الفموي بين الليفوفلوكساسين والدوكسيسيكليين في علاج العد الشائع الالتهابي.

اسم الباحثة: د. اباء محمد : مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: أ.د. نعمات الصغير : أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية .

يعتبر العد الشائع مرض متعدد العوامل يصيب الوحدة الشعرية الزهمية ،الصورة السريرية تتراوح من حالة خفيفة زؤانية ، إلى شديدة بحالة العد الخاطف ، ذروة الحدوث بالمراهقة ،يصيب ٨٥% بين ١٢-٢٤ سنة ، للعد تأثير سيء على حياة المريض الاجتماعية مع إمكانية التندب او التصبغ التالي لأي شكل من اشكاله .

يعالج العد الشائع بعلاجات متعددة منها الموضعي ومنها الجهازى وهنا في دراستنا ستنم المعالجة بالليفوفلوكساسين وستتم مقارنته مع الدوكسيسيكليين التي تؤثر على البروبيونية العدية التي تلعب دورا كبيرا في احداث الافات الالتهابية بالإضافة لكونها تملك خواص مضادة للالتهاب .

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريرياً كاملاً مع تحديد درجة العد حسب مقياس المنظمة الأميركية للغذاء والدواء (IGA/ Invetigators Global Assessment).

وسيتم أخذ صوراً لآفات قبل بدء العلاج وفي الزيارات التي ستنم في الشهر الأول والثاني والثالث بعد بدء العلاج وكذلك بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج عند تقييم النكس.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحد سواي .

وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

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

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

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

موافقة الباحث:

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

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملاء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة اباء محمد جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي ٠٩٤٩١٨٨٥٨٣.

وأنا أدرك تماماً أنه بإمكانني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

2-الاستبيان :

الرقم التسلسلي

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

الزيارات	التاريخ	عدد الزؤانات	عدد الآفات الالتهابية	درجة شدة العد	الأثار الجانبية
الزيارة الأولى عند دخول الدراسة	20 / /				
الزيارة الثانية بعد شهر	20 / /				
الزيارة الثالثة بعد شهرين	20 / /				
الزيارة الرابعة (تقييم النكس)	20 / /				

3- صور لبعض مرضى الدراسة:

مجموعة الليفوفلوكساسين صورة ١

قبل العلاج .



بعد العلاج



صورة ٢

قبل العلاج



بعد العلاج



مجموعة الدوكسيسكلين

صورة ١

قبل العلاج



بعد العلاج



صورة ٢

قبل العلاج



بعد العلاج



Abstract:

Objective: To compare the efficacy and safety of Levofloxacin 500 mg daily for two months versus Doxycycline 100 mg daily for two months in the treatment of moderate to severe inflammatory Acne Vulgaris grade 3 and 4 according to the Investigator's Global Assessment of acne (IGA) scale. And to evaluate the tolerability of this treatment by investigating possible side effects.

Research methods: The number of patients who met the inclusion criteria for the study was 46 patients attending Dermatology and Venereology Hospital at Damascus University. Communication was lost with 3 patients (one from Levofloxacin group and two from Doxycycline group), so the study was conducted on data of 43 patients. They were randomly assigned to two groups, the first group was treated with Levofloxacin 500 mg daily with a facial wash containing 2% Salicylic acid once daily and sunscreen, the second group was treated with Doxycycline 100 mg daily with a facial wash containing 2% Salicylic acid once daily and sunscreen. The treatment period lasted for 2 months, during which patients were followed up on a monthly basis. In each visit, the severity of acne was evaluated, comedones and inflammatory lesions were counted, in addition to the evaluation of side effects. Recurrence was evaluated 3 months after the end of treatment.

Results: In the Levofloxacin group, treatment was successful in 11 out of 22 patients at 50%, and in the Doxycycline group treatment was successful in 14 out of 21 patients at 66.7% without a statistically significant difference between the two groups. there no statistically significant differences for the recurrence of treatment between the two groups. Side effects were more frequent in the Doxycycline group.

Conclusions: Levofloxacin is an effective treatment for moderate to severe inflammatory acne vulgaris, and has shown significant improvement in statistical tests similar to Doxycycline with fewer side effects. It can be used as a first-line treatment for moderate to severe inflammatory acne vulgaris when Tetracyclines are contraindicated or not tolerated.

Keywords: Acne Vulgaris, Levofloxacin, Doxycycline

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of medicine
Department of Dermatology and Venereology



The Efficacy of Levofloxacin and Doxycycline in Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris – A Comparative Study

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

Prepared By:

Ibaa Ismail Mohammad

Supervised by:

Dr. Nemat ALSaghir , Professor associate at Department of
Dermatology and Venereology - Faculty of Medicine -
Damascus University

2023