الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية و الزهرية

فعالية وأمان التريامسينولون أسيتونيد حقناً داخل الآفة بالمقارنة مع اللينكومايسين حقناً داخل الآفة في علاج الآفات العدية الكيسية العقيدية

Efficacy and Safety of Triamcinolone acetonide intralesional injection in compare with Lincomycine intralesional injection in the Treatment of Acne Nodulocystic lesions

بحث علمي أعد لنيل درجة الدراسات العليا

في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

برئاسة

أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

إشراف

م.د. عمر ليلا

إعداد

غفران نديم محيي الدين- طالبة دراسات عليا

2017-2016 م

إهداء..

إلهي لا يطيب الليل إلا بشكرك ولا يطيب النهار إلا بطاعتك .. ولاتطيب اللحظات إلا بذكرك .. ولا تطيب الآخرة إلا بعفوك .. ولا تطيب الجنة إلا برؤيتك

"الله جل جلاله

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة .. ونصح الأمة .. إلى نبي الرحمة ونور العالمين

"سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

إلى من كلله الله بالهيبة والوقـار .. إلى من علمني العطاء بدون انتظار .. إلى من أحمل أسمه بكل افتخار .. أرجو من الله أن يمد في عمرك لترى ثماراً قد حان قطافها بعد طول انتظار وستبقى كلماتك نجوم أهتدي بها اليوم وفي الغد وإلى الأبد..

والدي العزيز

إلى بسمة الحياة وسر الوجود إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب

أمي الحبيبة

إلى من رافقتني منذ أن حملنا حقـائب صغيرة ومعها سرت الدرب خطوة بخطوة وما تزال ترافقني حتى الآن.. إلى شمعة متقدة تنير ظلمة حياتي

أختي

إلى من ساعدني في بناء مستقبلي ، ووفر لي أسباب النجاح ، و كان بجانبي في كل خطوة ...أعترف له بعظيم عطائه وأهديه نجاحي عله يوفه الجزء اليسير مما قدمه لي..

زوجي

إلى من تحلو بالإخاء وتميزوا بالوفـاء والعطاء إلى ينابيع الصدق الصافي إلى من معهم سعدت ، وبرفقتهم في دروب الحياة الحلوة والحزينة..

أصدقائي..

كلمة شكر

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

لهم مني كل الشكر والاحترام ....

وأخص بالشكر الجزيل الأستاذ الدكتور عمر ليلا والأستاذة الدكتورة نعمات الصغير والأستاذة الدكتورة آمال عساف الذين تكرموا علي ومنحوني الكثير من وقتهم من أجل إعداد هذا البحث الذي أغنوه من فيض خبرتهم وعلمهم.

غفران.....

فـهـرس الـمـحـتـويـا ت	
العنوان	رقم الصفحة
1- القسم النظري	
مقدمة	5
وبائيات العد	5
الإمراضية	6
التظاهرات السريرية	11
التشريح المرضي	18
التشخيص التفريقي	18
المعالجة	19
الكورتيكوستيروئيدات عي العد الشائع	25
اللينكومايسين	28
2- القسم العملي	
ملخص الدراسة	30
طريقة الدراسة	31
الموافقة المستنيرة	33
الدراسة الوصفية والإحصائية	37
دراسة النتائج العلاجية	44
النتائج الإحصائية للآثار الجانبية	52
مناقشة النتائج	57
المقارنة مع الدراسات العالمية	59
الخلاصة	64
التوصيات	65
المراجع	66

مقدمة:

العد الشائع Acne vulgaris: هو مرض التهابي مزمن، يصيب الوحدة الشعرية الزهمية pilosebaceous unit. يعتبر واحد من أشيع الأمراض الجلدية في العالم، يشكل أشيع أو ثاني أشيع سبب لزيارة طبيب الجلدية في كل الأعراق[1].

المرض ذو سير مطول مع ثورات وهدآت، والصورة السريرية قد تتغاير بشدة من العد الزؤاني الخفيف إلى المرض الجهازي الصاعق. على الرغم من إمكانية إصابة كل المجموعات العمرية بأنماط المرض العديدة، فإن المرض هو مرض المراهقة بشكل أساسي.

للعد أثر نفسي اجتماعي لا يمكن تجاهله، والأفراد المصابون بالعد لديهم ميل للعزلة الإجتماعية والإكتئاب و حتى الأفكار الانتحارية[2]. ساعدت الإضاءات الحديثة على الآلية المرضية للعد بشكل ملحوظ بالتعريف بالأنماط الفرعية لها وبتقديم الطرق العلاجية الفعالة.

وبائيات العد:

يصيب العد حوالي9,4 % من السكان عالمياً، وحوالي 40 -50 مليون شخص سنوياً في الU.S مصاب بالعد. المرض شائع جداً وهذا مادعا بعض المؤلفين لإعتباره حالة فيزيولوجية. تكلفة علاج مرضى العد سنوياً تقدر ب 3 بليون دولار في ال USA وهذا مايشكل عبء على المصلحة العامة.[3]

آخرالأبحاث تظهر أن حوالي 85% من الأشخاص بأعمار مابين 12-24 سنة مصابون بالعد، وحوالي 8% من الأشخاص بأعمار بين 25-34 سنة، وحوالي 3% بأعمار بين 35-44 سنة أيضاً مصابون بالعد.[4]

عمر البدء يتبدل مع الوقت بشكل موازي للبدء الباكر للبلوغ الملاحظ في السنوات الأخيرة[5]، لكن بشكل عام يعتبر عمر البدء بين 9-15 سنة. قد يكون العد الزؤاني هو العلامة الأولى على البلوغ، فقد يسبق العد أول طمث بأكثر من سنة، وإن حدوث العد الزؤاني في الأعمار الباكرة هو أفضل علامة للتنبؤ بحدوث عد أكثر شدةً فيما بعد.[6] وإن حدوثه في الفترة ما قبل البلوغ قد يكون علامة على شذوذ غدي صماوي كما في المتلازمة الكظرية التناسلية[7]، وهذا نادراً مايحدث.

المرض أشيع عند الذكور من الإناث خلال فترة المراهقة، ولكن يصبح الحدوث أشيع عند الإناث في البدء المتأخر عند البالغين، إلا أن العديد من الدراسات أكدت أن الذكور لديهم عد أكثر شدة من الإناث[8]. أقرت إحدى الدراسات أن معدل

انتشار العد على الوجه 54% عند النساء و40% عند الرجال ممن تجاوزت أعمارهم 25 سنة، ولم ينقص معدل الانتشار بشكل واضح حتى بعدعمر ال 44 سنة [9].

أظهرت دراسة أجريت في بريطانيا أن العد الشائع يكون أكثر انتشاراً وأكثر شدة عند المراهقين الذين لديهم قصة إصابة سابقة بعد الأطفال infantile مقارنةً مع أمثالهم[10].

الآلية المرضية:

المفهوم الكلاسيكي لإمراضية العد الشائع يتضمن اجتماع عدة عوامل: فرط إفراز الزهم ، فرط التكاثر البشروي الجرابي، فرط التكاثر الجرثومي وزيادة الإلتهاب عبر تفعيل الجهاز المناعي الفطري، إلا أن الأبحاث الحديثة عدلت هذا المفهوم بإضافة عوامل أخرى كالإستعداد الوراثي، الأندروجينات، الحمية وعوامل خارجية تشترك بهذه العملية متعددة العوامل[11].

1- فرط التكاثر البشروي الجرابيFollicular epidermal hyperproliferation:

يبدأ على مستوى الجزء العلوي من القمع الجرابي، حيث يزداد التصاق الخلايا الكيراتنية ممايؤهب لتشكل السدادة في فوهة الجراب الشعري، مسببة احتباس الكيراتين والزهم والجراثيم وتوسع الجزء العلوي من الجراب مشكلة الزؤان المجهري.[12]

أيضاً يزداد تكاثر الخلايا الظهارية في الجزء العلوي من الجراب الشعري، حيث يمكن قياس ذلك بتقنية الترتيوم Tritum الموسوم، وزيادة تثبيت التيميدين، وزيادة في ال k1-67 المتثبت على الخلايا المقرنة القنوية[13].

العامل المحرض لحدوث تكاثر الخلايا الكيراتينية وزيادة التصاقها غير معروف بعد، لكن هناك العديد من العوامل المقترحة كالتحريض الأندروجيني، وتناقص مستويات حمض اللينوليك، وارتفاع الإنترلوكين 1 بالإضافة لتأثير البربيونية العدية .[14]

إن حمض اللينوليك من الحموض الدسمة الأساسية الموجودة في الجلد، له دور في تنظيم تكاثر الخلايا الكيراتينية الجرابية، حيث يحرض نقصه فرط التكاثرالجرابي وإنتاج سيتوكينات ماقبل التهابية، كما اقترح أنه يتم إنتاج كميات طبيعية من حمض اللينوليك عند مرضى العد ولكنها تتمدد بالإنتاج الزائد من الزهم، والدليل الأقوى على تورطه بالإمراضية هو أن كمية هذا الحمض تتعدل بالعلاج المناسب بالإيزوتريتينوئين.[15]

التبدل في إفراز وتركيب الزهم يمكن أن يؤدي إلى تحرر IL1، الذي يساهم في فرط تكاثر الخلايا القرنية الجرابية وبالتالي تشكل الزؤان[16]. كما أن إضافة مشابهات مستقبلات IL1 تثبط تشكل الزؤان المجهري، ممايدعم دوره في إمراضية العد[17].

أيضا مستقبلات عامل نمو مصورات الليف FGFR2 متورطة في فرط التقرن القنوي، وهذا مايفسر علاقة متلازمة Apert مع العد الشائع التي سببها طفرة في مورثة FGFR2[18]، وتتظاهر بوحمة زؤانية وعد حطاطي بثري مع تشوهات عظمية.[19]

ومن المعروف أن الأندروجينات تلعب دوراً في تطور الغدد الزهمية وفي إنتاج الزهم، ولها دور أيضاً في تطور فرط التكاثر الجرابي الملاحظ عند مرضى العد، ومايدعم دورها هذا أن المرضى مع عدم حساسية تامة للأندروجينات لايتطور لديهم العد.[20]

قد يكون لبعض المواد الكيميائية الخارجية دوراً في تشكل الزؤان، وتتضمن بعض مستحضرات التجميل متل إيزوبروبيل ميرستاتIsopropyl Myristate والبروبيلين غليكول.[21]

2-العد و الأحياء الدقيقة Microbiological factor:

إن العد مرض غير معد، وإن المتعضيات الثلاثة الرئيسية التي عزلت من الأجربة الزهمية عند المصابين بالعد هي[22]:

جراثيم البروبيونية العدية Propioni-bacterium-acnes

المكورات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis

الملاسيزيا الفرفرية MalasseziaFurfur.

البروبيونية العدية هي جرثومة إيجابية الغرام لاهوائية، مستوياتها في الجلد المصاب لا تكون أكثر بكثير منها في الجلد السليم، ولاتوجد علاقة بين عدد الجراثيم على سطح الجلد أو ضمن الأجربة وبين شدة العد، بينما يرتبط إفراز الزهم والتكاثر البشروي جيداً مع الشدة السريرية .[23]

تبين أن ضغط الأكسجين وباهاء الجلد والتروية المغذية كلها تؤثر بوضوح على نمو الجراثيم البروبيونية العدية.

يحوي جدارها على كربوهيدرات مستضدية تحرض تشكيل الأضداد، التي تقوم بتعزيز الاستجابة الالتهابية عن طريق تفعيل المتممة، كما تنتج بروتينات خارج خلوية متل البروتيازواللبيازوالهيالورونيدازوالفوسفاتاز والتي تكون هامة بالحدثية الالتهابية. كما أثبتت الدراسات الحديثة الدور المفتاحي الذي تلعبه جزيئات Toll Like Recepter (TLR) في عملية الوصل بين المناعة الفطرية Innate immune تجاه البروبيونية العدية والمناعة الخلوية.[24]

3-إفراز الزهم Sebum production:.

مرضى العد لديهم مستويات أعلى من إفراز الزهم بالمقارنة مع الأسوياء دون وجود تبدل في التركيب[24].

والأدلة على العلاقة بين المعدلات العالية لإفراز الزهم والعد:

1. عدم حدوث العد عند الأطفال بأعمار تتراوح مابين 2-6 سنوات، حيث يكون إفراز الزهم منخفض جداً.
2. تكون معدلات الزهم أعلى عند مرضى العد مما هو عليه عند الأسوياء[26].
3. تحسن العلاجات التي تنقص إفراز الزهم من العد مثل الأستروجين أو الإيزوتريتينوئين [27].

تلعب مكونات الزهم مثل الTG واللليبوبيروكسيد دوراً في إمراضية العد، حيث تقوم الجراثيم الموجودة على مستوى الجراب بحلمهة الTG إلى حموض دسمة حرة، التي تزيد من تجمع واستعمار الجراثيم في الجراب، كما تحرض الالتهاب، وقد تلعب دوراً كعامل مولد للزؤان[28].

وعلى النقيض هناك نمط من الحموض الدسمة الحرة الموجودة بالزهم، لها فعالية قوية مضادة للجراثيم خاصة للبربيونية العدية، تسمى الحموض الدسمة وحيدة عدم الإشباع مثل اللوريك أسيد، والدليل أن التطبيق الموضعي أو الحقن ضمن الأدمة للوريك أسيد يبدي تراجعاً ملحوظاً بعدد هذه الجراثيم ، وذلك بالتعبيرعن البيتيدات المضادة للبكتريا وتحريض القدرة الدفاعية المناعية الفطرية Innate immune defense capability.[29]

4- الالتهاب Inflamation:

الزؤان المجهري سوف يستمر بالتوسع والتمدد بتراكم المواد الزهمية والكيراتينية والجراثيم، وهذا قد يؤدي لتمزق الجدارالجريبي وتسرب هذه المواد نحو الأدمة مسببةً استجابة التهابية[30].

إن الخلايا الالتهابية المسيطرة خلال اليوم الأول من تمزق الزؤان هي الخلايا التائية المساعدة CD4، التي تتوضع حول الوحدة الشعرية الزهمية، بينما تتوضع الخلايا CD8 حول الأوعية، وبعد يومين تصبح العدلات هي المسيطرة حول الزؤانات المتمزقة.[31] البروبيونية العدية متورطة في العملية الالتهابية، تقوم بإنتاج أربعةً من الأنزيمات: البروتياز والليباز والفوسفاتاز والهيالورونيداز مسؤولة عن الأذية النسيجية، حيث تحرض الجهازالمناعي الفطري بتفعيل مستقبلات TLR2 الموجودة على سطح الوحيدات، ممايسبب إفراز سيتوكينات ماقبل التهابية متل TNFa+IL12+IL8 وتفعيل شلال المتممة، واستجابةً لوجودها يزداد إفراز البتيدات المضادة للبكتريا مثل الكاتلسيدين التي تزيد من جذب الخلايا الالتهابية ونضجها.[32] أيضاً الخلايا البشروية القنوية تساهم في الحدثية الالتهابية، بإنتاج مجموعة من الانترلوكينات تتضمن IL1-IL6-IL8 والعامل المنخر للورم TNFa [33]

حديثاً هناك توجه أن العملية الالتهابية بالعد تسبق تشكل الزؤان، والدليل الخزعات المأخوذة من الجلد السليم الخالي من الزؤان عند المصابين بالعد تبدي التهاباً أكبر من الجلد المصاب[34].

الدراسات الحديثة تؤكد أن العد هو مرض متواسط بالخلايا TH17، حيث أن وجود جراثيم البربيونية العدية يحرض التعبيرعن IL17 في الخلايا وحيدة النوى ، ووجدت الخلايا TH17 مرتشحة حول الأجربة في الآفات الزؤانية.[35]

.

.5-العوامل الوراثية Genetic Factors:

لم يتم حتى الآن تحديد مورثة أو جين مسؤول عن الإصابة بالعد، إلا أن القصة العائلية تعتبرعامل خطر للإصابة خاصةً بأنماط العد الشديد.
تم إثبات التأثير الوراثي من خلال التوافق العالي جداً بين التوائم متماثلة الزيجوت، والذين كان لديهم شدة العد وامتداده ومعدل إفراز الزهم متماثلاً، وقد كان عدد الزؤان متشابهاً أيضاً عند التوائم متماثلة الزيجوت. ومن جهة أخرى فإن أقل من نصف الحالات من التوائم ثنائية الزيجوت المصابين بالعد كان العد موجوداً لدى كليهما.[36]
بينت إحدى الدرسات وجود تبدلات وراثية المنشأ على مستوى وظائف الأنزيمات الاستقلابية للريتينوئيدات[37].
كما تتحكم الوراثة في كل من حجم وفعالية الغدد الزهمية واتساع المسامات الجلدية[38].
الحالات العائلية من العد المكبب ترافقت بعلاقة مع الكرموزوم 15q24-26 في منطقة IL16 ومورثات البروتينات الرابطة للريتينوئيك أسيد *CRABPI*، إضافةً هناك أنماط *معينة من* HLA ارتبطت بحدوث العد المكبب مثل HLA-DRW4.[39] الشذوذات الصبغية في النمط النووي XYY في متلازمة كلاينفلتر ترافقت مع العد الالتهابي الشديد[40].

6- التأثير الهرموني :Hormonal Influences

الهرمونات الرئيسية المتورطة في إمراضية العد هي الأندروجينات، التي تمارس دورها على مستويين[41]:

- تحرض تكاثر الخلايا الكيراتينية في قمع الجراب الشعري وبالتالي تشكل الزؤان.
- تؤثر على إفراز الزهم بتفعيل الخلايا الزهمية وتحريض تكاثرها ونضجها.

المرضى المصابين بالعد لديهم مستويات أعلى من الأندروجينات المصلية (لكنها تبقى ضمن الحدود الطبيعية) بمقارنتها مع الأسوياء[42].

إن مستقبلات الأندروجين موجودة بخلايا الطبقة القاعدية للغدة الزهمية وغمد الجذر الخارجي لجريب الشعرة، وهي حساسة للتستوسترون و5(DHT) α-dihydrotestosterone. يملك DHT ألفة أكبر بخمس إلى عشر

مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الأندروجين، ولذلك فهو الأندروجين الرئيسي المتواسط في إنتاج الزهم[43].

إن دور الأندروجين في فعالية الغدد الزهمية يبدأ خلال فترة الوليد، حيث من الولادة وحتى 6-12 شهر يكون لدى الرضيع الذكر مستوى عال من الهرمون الملوتنLH، والذي يحرض الخصية على إنتاج التستوسترون، بالإضافة لذلك كلا الجنسين من الرضع لديهم زيادة بمستويات هرموني dehydroepiandrosterone (DHEA)و DHEA sulfate (DHEAS) بشكل تالي للإنتاج الكظري الكبير الذي يحدث خلال السنة الأولى من الحياة.[44] كما أن الإنتاج الخصوي والكظري للأندروجين ينخفض بشكل جوهري بعد السنة الأولى من الحياة ويبقى الإنتاج بالحد الأدنى حتى حدوث التفعيل الكظري قبيل البلوغ adrenarche. ومع بداية هذا التفعيل الكظري (والذي غالباً يحدث بالسنة السابعة الى الثامنة من العمر وعادة يبشربالإحاضة قبل حدوثها بعدة سنوات) فإن مستويات DHEAS الدورانية تبدأ بالارتفاع. ارتفاع مستوى المصل من DHEAS عند الأطفال يترافق مع زيادة إنتاج الزهم وبدء تطور العد الزؤاني.[45]

الدور الفيزيولوجي للأستروجينات في تعديل إنتاج الزهم مازال مجهولاً. وقد تبين أن إعطاء الأستروجين جهازيا بكمية كافية ينقص إنتاج الزهم، لكن الجرعة المطلوبة لتثبيط إفراز الزهم أكبر من الجرعة المطلوبة لتثبيط الإباضة. على الرغم من أن العد عادة يستجيب للمعالجة بجرعات منخفضة من مانعات الحمل الفموية والتي تحوي مادة الethinyl estradiol بتركيز 0.035-0.050 ملغ فإن جرعات أعلى من الأستروجين غالباً مطلوبة لتخفيض إنتاج الزهم بشكل ملحوظ .[46]

يؤثر الأستروجين عبر عدة آليات منها[47]:

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

الهرمون المحرر لموجهة قشر الكظر CRH أيضاً يلعب دوراً بإمراضية العد، حيث يفرز من الوطاء ويزداد في الكرب والشدة. تتواجد مستقبلاته على عدد كبير من خلايا الجسم منها الخلايا الكيراتينية والزهمية، ووجد أن هذه المستقبلات يزداد عددها وتتفعل عند المصابين بالعد.[48]

7- الآلية العصبية Neurophysiology:

الجلد عند الإنسان وخاصة الغدد الزهمية الإنسانية تمتلك مستقبلات وظيفية للبيتيدات العصبية مثل الهرمون المحرر لموجهة قشر الكظر CRH، الميلانوكورتين، بيتاأندروفين، البتيد المعوي الفعال وعائياً.[49]

هذه المستقبلات تعدل من التكاثر والتمايز واستقلاب الأندروجينات في الخلايا الزهمية، أيضاً تعدل من إنتاج السيتوكينات الالتهابية [50].المادة P التي تتحرض بالشدة والكرب، قد تحرض الخلايا الإنتاشية الزهمية وتزيد من حجم الغدد ومحتواها من الزهم. جلد المصابين بالعد يوصف بغناه بالألياف العصبية الحاوية على المادة P، ممايقترح لوجود دور بارز للمادة P في حدوث العد.[51+52]

العوامل المؤثرة في العد

- **الحمية Diet:**

إن الدور المحتمل للقوت في إمراضية العد يبقى محط جدل[53]. بعض الأطعمة أخذت مكانة بارزة من الإهتمام خاصة الألبان والأطعمة ذات المحتوى العالي من السكريات كالحلويات والشوكولا، حيث يعتقد أن كلاهما يزيد نسبة عامل النمو المشبه بالأنسولين1-IGF وبالتالي تأثيرات محتملة محرضة للعد مع زيادة فعالية الأندروجينات[54].

- **التفاقم قبيل الطمث Exacerbation premenstrual:**

يتفاقم العد لدى حوالي 70% من النساء قبل الدورة الطمثية ب 2-7 أيام [55]، وإن الاختلاف في إفراز الزهم خلال الدورة الطمثية غير كاف لتفسير هذا التفاقم، ومن المحتمل أن يعود ذلك إلى التميه في الظهارة الزهمية الشعرية، كما أن التبدلات الهرمونية قبل الطمث تلعب دوراً مهماً، حيث تبين أن للأستروجين والبروجسترون معاً تأثيرات مضادة للالتهاب، ومن الملاحظ أن اشتداد العد يحدث عندما ينخفض إنتاج الأستروجين عن الطبيعي والذي يؤدي لزيادة مستويات الأندروجين وبالتالي اشتداد العد.[56]

- **الحمل والإرضاع Lactation and Pregnancy:**

يتفاقم العد الشائع خلال الحمل بسبب زيادة فعالية الغدد الزهمية. وقد اعتقد أن هناك عامل منبه لإفراز الزهم يأتي من النخامى أكثر من المشيمة، ويستمر النشاط الزهمي بعد الولادة عن طريق تنبيه هرمون البرولاكتين في فترة الإرضاع، حيث تزداد الآفات العدية بعد الولادة، وفي كثير من الأحيان تزداد شدة العد بعد إيقاف موانع الحمل الفموية.[57]

- **التعرق Sweating :**

أكثر من 15% من مرضى العد يلاحظون أن التعرق يسبب تفاقماً في آفاتهم، خاصة إذا كان هؤلاء يعيشون أو يعملون في مناخ رطب حار[58].

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

تؤدي أشعة الشمس الطبيعية عادة إلى تحسن في العد، حيث شهدت الفصول الباردة زيادة في العد والدافئة تحسناً فيه. ومن غير المعروف أطوال الموجات التي تعطي التأثير الأفضل. تعود فائدة الأشعة إلى التأثير الخادع الناجم عن الحمامى والتصبغ، وإلى تأثيراتها القاتلة للجراثيم، فللUVB تأثيرمخرب للبروبيونية العدية في الزجاج.[59+60]

- **الأدوية Drugs[61]:**

أخذ قصة مفصلة لمريض العد أمر هام، لأن الكثير من الأدوية قد تسبب بداية مفاجئة لطفح عدي الشكل مثل الستروئيدات البانية ، الفينتوئين، الليتيوم، إيزونيازيد، الفيتامينات B، أدوية العلاج الكيماوي مثل مثبطات مستقبلات عامل النمو البشروي EGFR.

- **الشدة النفسية stress:**

يفرز الجسم هرمونات خلال الشدة مثل الكورتيزول والأندروجين، اللذان يحرضان إنتاج الزهم مما يؤدي إلى اشتداد العد[62]. كما أن العد بحد ذاته يسبب شدة للمصاب وهذا يرى بشكل واضح عند الفتيات المصابات بالعد التسحجي[63+64].

- **التدخينSmoking:**

قد يكون لبعض مكونات السجائر كالنيكوتين تأثير مضاد للالتهاب، وقد يعود تحسن العد للتأثيرات المقبضة الوعائية للدخان[65].

التظاهرات السريرية:

يمثل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة بنسبة 99%، وبدرجة أقل الظهر 60% ثم الصدر والكتفين15%. الصورة السريرية تختلف من عد زؤاني خفيف مع أو بدون آفات التهابية متفرقة إلى مرض خاطف شديد مع تظاهرات جهازية . أول الآفات التي تظهر في المرضى الصغار بالسن هي الآفات الغيرالالتهابية، التي تضم الزؤان المفتوح (الرؤوس السوداء)، الذي غالباً مايتوضع في منتصف الوجه كآفة مسطحة أو مرتفعة قليلاً مع وجود مركز أسود من اللبيد والكيراتين، والزؤان المغلق (الرؤوس البيضاء) يقيس حوالي 1 ملم بلون الجلد، ولايملك فوهة جريبية مرئية، غالباً هذه الآفات غير واضحة وتحتاج لتوتير الجلد لإظهارها.[66]

هناك أنماط أخرى الزؤانات[66]:

زؤانات ورق الرمل: مؤلفة من رؤوس بيضاء صغيرة جداً متعددة، تتوضع بشكل شائع على الجبهة ممايعطيها ملمساً خشناً كالرمل.

الزؤان الكبير : رؤوس بيضاء كبيرة تقيس أكثر من 1 ملم ، مع استجابة سيئة للعلاج الموضعي التقليدي.

الزؤانات الغائصةsubmarine: هي زؤانات كبيرة تقيس أكثر من 0.5 سم، تتوضع عميقاً في الجلد وتترافق بشكل شائع مع الآفات الإلتهابية العقيدية الناكسة.

قد يشكل الزؤان المغلق طليعة فعالة لآفات التهابية كبيرة لذلك يعتبر ذو أهمية سريرية[67].

أما الآفات الالتهابية فإنها تضم: حطاطات صغيرة مع هالة حمامية محيطة – بثرات – عقيدات وقد تكون متموجة وكبيرة ممضة، سابقاً كان يطلق على العقيدات الكبيرة بالكيسات ، إلا أن الكيسات الحقيقية من النادر مشاهدتها في العد، لذلك أصبح مصطلح الآفات الكيسية العقيدية هو المستخدم لوصف هذه الآفات الالتهابية. ويعتمد تشكل الحطاطة أو البثرة أو العقيدة على امتداد وتوضع الارتشاح الالتهابي في الأدمة.[66]

صورة رقم (1): زؤانات مفتوحة ومغلقة على الجبهة.

صورة رقم(2): عد شائع يضم آفات التهابية وغير التهابية.

ترتشح العقيدات عميقاً في الأدمة، وإذا أصبحت نازة أو نزفية فإنها قد تصبح مشوهة، قد تمتد العقيدات فوق مناطق صغيرة، وقد تصل إلى عدة سنتمترات وقد تكون عميقة لدرجة أن السطح المصاب يبدو صغيراً. يمكن أن تتشكل جيوب بين العقيدات وتؤدي إلى تأثيرات جانبية مخربة، وقد تكون هذه الآفات مؤلمة جداً. يتصف العد المكبب بعد التهابي شديد خاصة على الجذع وتحدث فيه ندبات تالية للألتهاب، ويعتبر أحد أشكال العد الكيسي العقيدي .[61]

الصورة رقم(3): عد كيسي عقيدي شديد.

تعتبر الحكة عرض نادر بالعد، وغالباً ماترتبط بإفراز المركبات المشابهة للهستامين من البربيونية العدية . البقع الحمامية تمثل آفات متراجعة والتي قد تستمر لعدة أسابيع، وتساهم بإعطاء مظهر التهابي مزعج.[66]

يظهر الفحص الجيد للمناطق المصابة بالعد وجود ندبات مختلفة الشدة عند أكثر من 90% من المرضى المراجعين للأطباء، ولكن الندبات الهامة تحدث عند 22% من المصابين بالعد. يشكل التندب اختلاطاً للعد الالتهابي وغيرالالتهابي وهناك عدة أنماط لندبات العد وتشمل: [68 +69]

1. Ice pick: تكون ضيقة وعميقة باتجاه الأدمة وتكون أبعادها أعرض على سطح الجلد.
2. Rolling: تكون قليلة العمق وعريضة مع مظهرمتموج.
3. Boxcar: ندبات عريضة وواضحة الحدود، ولها نفس العرض في العمق والسطح.
4. Hypertrophic: ضخامية أكثر ماتحدث على الجذع.
5. Anetoderma: ضمورية.

الصورة رقم 4.
ندب من نمط ice pickتالية للعد

سير المرض[61]:

العد مرض مزمن مخاتل يؤدي إلى مراضة هامة نتيجة للتندب الواسع وعدم الارتياح والرائحة الكريهة المترافقة مع الآفات الالتهابية.
عمر البدء يختلف بشكل معتبر، قد يبدأ باكراً بعمر 6-7 سنوات، وقد يتأخر لعمر 20 سنة أو أكبر.
المرض عادة مايستمرعدة سنوات، يتبع بعدها بتراجع عفوي في معظم الحالات في بداية العشرينات إلا أن بعض المرضى يستمرون للعقد 3+ 4.

الإختلاطات:

تقريباً كل آفات العد تترك حمامى بقعية عابرة بعد التراجع، أما في أنماط الجلد الأغمق فيشاهد فرط تصبغ بعد التهابي الذي يستمر لأشهر بعد زوال الآفة، عند بعض الأشخاص قد يحدث تندب واسع ومشوه. [61]
الاضطراب النفسي المرافق قد يتضمن الاكتئاب والقلق[70]، وهناك دراسات أبدت أن مرضى العد لديهم نفس مستوى الاضطراب النفسي والإجتماعي والعاطفي لمرضى الصرع والربو[71]، إضافةً أن الدراسات الحديثة تشير أن نسبة الأشخاص العاطلين عن العمل أكبر عند البالغين المصابين بالعد الشائع من الأسوياء[72].
ذكر حدوث النشواني الكلوي بالعد المكبب[73]. وقد تنشأ الخباثات الجلدية على الآفات الندبية المزمنة[74].

الأنماط الفرعية من العد الشائع:

❖ عد الوليد Neonatal Acne:

يصاب حوالي 20% من الولدان بعمر الوليد، ويتظاهر عادةً بعمر أسبوعين ويتراجع بشكل عفوي خلال ثلاثة أشهر، يكون على شكل حطاطات صغيرة ملتهبة على الوجه دون تشكل الزؤان. قد تلعب الملاسيزيا Malassezia Sympodialis دور في الآلية الإمراضية حيث ظهر تحسن عند تطبيق الكيتوكونازول.[61]

❖ عد الرضيع Infantile Acne:

يحدث بعمر (3-6) أشهر، وهو أقل شيوعاً من عد الوليد، ويتظاهر بحدوث زؤان مغلق ومفتوح وحطاطات وبثرات وعقيدات قد تترك ندبات بعد شفائها، تتركز الآفات على الوجنتين. يصيب الذكور أكثر من الإناث، ويعتقد أنه ناجم

عن تنبيه الغدة الكظرية بالمواد المنتقلة عبر المشيمة، ومعظم المصابين لديهم ارتفاع عابر في مستوى الDHEA الذي تفرزه غدة الكظر. تتراجع الآفات بين عمر 1-2 سنة.[75]

❖ العد المكبب Acne conglobate:

يعد شكل نادر وشديد من العد العقيدي، له سير مزمن ومستمر وقد يحدث على أرضية عد حطاطي بثري أو قد يحدث فجأة بشكل إنفجاري لعد كان خاملاً لسنوات. أكثر شيوعاً عند الذكور المراهقين، لكن قد يحدث في كلا الجنسين وقد يحدث عند البالغين، يتميز بوجود عد التهابي شديد مكون من زؤانات، حطاطات بثرات، عقيدات وخراجات التي غالباً ماتجتمع لتشكل سبل جيبية، نازة لمادة كريهة الرائحة، مصلية قيحية أو مخاطية. ويحدث الالتئام عادةً مع تندب ضخامي أو ضموري مشوه .تتوضع الآفات على الظهر والإليتين والصدر، وبدرجة أقل على البطن والكتفين والعنق والوجه والفخذ. يكون الزؤان فيه على شكل فتحات متعددة مجتمعة، بعكس العد الخاطف لايترافق العد المكبب مع أعراض جهازية.[76]

ذكر ترافقه مع العديد من الأمراض : التهاب الغدد العرقية المقيح (كجزء من رباعية الانسداد الجريبي)[77]، التهاب المفاصل خاصة التهاب الفقار اللاصق هو ترافق نادر لكنه مذكور بعدد من الحالات المسجلة[78].

الأمراض الالتهابية الذاتية مثل متلازمة PAPA[79] التي تضم التهاب مفاصل قيحي عقيم- تقيح جلد مواتي- عد مكبب، والتي قد تترافق مع صداف والتهاب عنبة وداء الأمعاء الالتهابية.

متلازمة SAPHO التهاب مفاصل، عد مكبب، بثار، فرط تعظم، التهاب عظم[80].

متلازمة PASH تضم تقيح جلد مواتي، التهاب غدد عرقية مقيح، عد مكبب[81].

وحديثاً تم توصيف متلازمة PASS المؤلفة من تقيح جلد مواتي، عد مكبب، التهاب غدد عرقية مقيح، التهاب فقار سلبي المصل[82].

التدبير صعب ومعقد يشمل التدبير الجراحي، الصادات الحيوية، الإيزوتريتينوئين بجرعات عالية مع الكورتيزون كعلاج مشارك او سابق للإيزوتريتينوئين[66].

❖ العد الخاطف Acne fulminans:

ويدعى بالعد التقرحي الحموي الحاد، وهو الشكل الأكثر شدة من العد العقيدي ويترافق مع أعراض جهازية حيث يعتبر كمرض مناعي جهازي المستضد الأساسي فيه هو مستضد البروبيونية العدية. يتميز هذا النمط بظهور مفاجئ لآفات التهابية كبيرة ممضة على الظهر والصدر تصبح متقرحة بسرعة وتشكل ندبات عند الالتئام، عادةً مايحدث عند الذكور الشباب، ويترافق بارتفاع حرارة وآلام عضلية ومفصلية، كما يترافق مع دعث ونقص وزن وقمه[83].

يتم التدبير بإعطاء ستيروئيد جهازي كالبريدنيزولون أو حقن الستيروئيد ضمن الآفة، ويعد الإيزوتريتينوئين فعالاً ولكن يجب أن يعطى مع البريدنيزولون[84].

صورة رقم (5): عد خاطف على الوجه والعنق.

❖ العد التسحجيAcne Excoriee:

أكثر شيوعاً عند الإناث، ويندرج هذا الشكل تحت التهاب الجلد الصنعي[85]. تستخدم المعالجة النفسية بمضادات الاكتئاب في تدبيره[86].

❖ العد مع وذمة في الوجه:Acne with facial edema

الصورة رقم 6.
العد مع وذمة وجه. وذمة بالأنسجة الرخوة بمركز الوجه

يعرف أيضاً بمرض Morbihan. هو شكل نادر للعد الشائع، يترافق مع وذمة التهابية مميزة على مستوى الثلث المتوسط للوجه. تكون شدة الوذمة متموجة دون وجود ميل للتراجع العفوي، وهي لا تستجيب لجرعات عالية من الصادات الحيوية ولكنها تستجيب عادة للإيزوتريتينوئين[87].

❖ العد الميكانيكي Mechanical Acne

تحدث اندفاعات عدية الشكل بعد رض فيزيائي متكرر كالفرك، وقد تنجم عن الملابس كالحزام والمعدات الرياضية كخوذات كرة القدم وحزام الكتف، وسجلت إمكانية تحريضه بحبس الجلد بأشرطة شديدة الالتصاق. تسبب تلك العوامل اشتداد العد الموجود مسبقاً ومن غير المؤكد فيما إذا كانت تسبب ظهور العد في الجلد غير المصاب. آلية العد الآلي غير واضحة، ومعظم المرضى لديهم ميل لتطور العد، قد يحدث بسبب التهاب جلد تخريشي في الجزء العلوي من القناة الشعرية الزهمية أو بسبب الرطوبة المفرطة عند ذلك الجزء. يعالج هذا الشكل من العد كعلاج العد عموماً.[88]

❖ العد المهني Occupational Acne:

يحدث هذا العد في مناطق التماس مع الزيوت والقطران الخام، يمكن أن يظهر على الجلد المعرض آفات زؤانية واضحة، وأحياناً تظهر آفات التهابية صريحة لكنها تكون سطحية. تظهر الآفات خلال ستة أسابيع من التعرض في أي مكان تقريباً، وخاصة الفخذين وأسفل الذراعين. [89]

إن أشيع الزيوت المسببة للعد هي خلائط البارافين غير النقي والنفط الخام والقطران والزيوت المكررة. ويستخدم مصطلح عد الكلور ليصف حالات العد المهني الناجم عن الهيدروكربونات المكلورة. تتواجد الهيدروكربونات المكلورة في المركبات القاتلة للفطور والحشرات وفي المواد الحافظة للأخشاب. يصيب العد الكلوري منطقة الفك السفلي والوجنة وخلف الصيوان بالإضافة إلى الإبط والصفن.[90]

❖ عد المزوقاتAcne cosmetic :

يصنف أنه أحد أشكال العد التي تنتج من الاستخدام المزمن لمستحضرات التجميل الحاوية على مواد مولدة للزؤان. المستحضرات التجميلية الحاوية على اللانولين، الفازلين، البوتيل سترات، كحول اللوريل، وبعض الزيوت مثل زيت الزيتون تعتبر من أشيع المواد المولدة للعد الزؤاني. أيضاً المستحضرات المفتحة للجلد الحاوية على الستروئيدات قد تسبب أو تفاقم العد.[91]

الطفوح العديةAcneform eruptions

❖ التهاب الأجربة الشعرية بالستيروئيداتSteroid folliculitis :

قد يحدث عند البالغين باكراً بعد أسبوعين من البدء بالستيروئيدات، ويمكن أن تحدث آفات مشابهة بعد تطبيق طويل الأمد للستيروئيدات الموضعية على الوجه، غير شائع عند الأطفال، ويختلف هذا النمط من العد بشكل واضح عن العد الشائع من حيث التوزع ونمط الآفات المشابهة والتي تكون عادةً في نفس المرحلة التطورية ومكونة من بثرات وحطاطات حمراء، تتوضع بشكل رئيسي على مستوى الجذع والكتفين وأعلى الذراعين مع إصابة أقل للوجه، ومن غير الشائع حدوث زؤانات أو كيسات أو ندب، وقد يحدث فرط تصبغ تالي للالتهاب.[92]

❖ العد الدوائيDrug induced acne:

قد تنجم اندفاعات عدية الشكل مشابهة للعد الستيروئيدي بسبب استخدام بعض الأدوية. تحرض المركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم اندفاعات عدية الشكل، ومن الأدوية المسببة كذلك الأدوية المسكنة والمقشعة وأدوية الزكام، المركنات، المواد الظليلة، عدد من المعادن والفيتامينات كالفيتامين B[93]، إضافة إلى مثبطات مستقبل عامل النمو البشروي المستخدمة بشكل بدئي لعلاج سرطان الرئة والثدي والكولون ومن الأمثلة -Cetuximab Erlotinib-Tratuzumab[94+95] .

❖ التهاب الأجربة بالجراثيم سلبية الغرام Gram negative folliculitis :

يمكن أن يحدث التهاب الأجربة بسلبيات الغرام عند المرضى الذين كانت لديهم إصابة سابقة بالعد الشائع معالجة بالصادات الحيوية ولفترة طويلة وبصورة خاصة بالتتراسيكلينات ، تسوء بعدها الإصابة ويتظاهر التهاب الأجربة بسلبيات الغرام إما على شكل اندفاعات حطاطية بثرية متركزة حول الأنف أو على شكل عقيدات عميقة التوضع.[96] تكشف عينات الزرع الإنتيروباكتر[96]، الكليبسيلا[97]، أو الإيشريشيا كولي من الاندفاعات الحطاطية البثرية، أو المتقلبات من العقيدات. [96] يجب استخدام الصادات الحيوية التي تغطي سلبيات الغرام في العلاج، أما الحالات المعندة فتستجيب للعلاج بالإيزوتريتينوئين مدة 4-5 أشهر.[98]

❖ العد المداريTropical acne:

قد يشتد العد الشائع وقد يتطور التهاب أجربة في المناخ المداري، تتوضع الآفات بشكل رئيسي على مستوى الجذع والإليتين. تأخذ الآفات شكل عقيدات عميقة التهابية مع مناطق نازة تقلد العد المكبب. يشيع هذا الاضطراب عند عمال الأفرن وحشود الجيش الذين يقضون خدمتهم في مناخ مداري.[99]

❖ عد الصيف Aestivals acne:

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

لا تشكل الزؤانات جزءاً من الصورة السريرية، وقد حدثت معظم الحالات عند النساء بعمر 20-30 سنة في جنوب أوروبا وسميت عد مالوركا.[100]

❖ عد الأشعة : Radiation acne

أبرزها المران العقيدي الكيسي FaverRacoucho وهو عبارة عن لويحات ضمورية صفراء مرصعة بزؤانات مفتوحة مع مران جلدي عقيدي وكيسات، يتوزع بشكل متناظر على المناطق الصدغية وحول الحجاج.[101+102]

الشذوذات الغدية المترافقة مع العد:

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

تحدث بنسبة 3-6% وتتميز بعدم وجود إباضة بشكل متكرر أوعدم وجودها مطلقاً، مع شذوذات بالدورة الطمثية- كيسات مبيضية- بدانة- حاصة أندروجينية - شعرانية - عد - شواك أسود.[103]

تتراوح قيمة التستسترون الكلي ما بين 150-200 نغ/ دل وتكون نسبة LH/FSH مرتفعة أكثر من اثنين[104].

التغيرات المخبرية عند مرضى العد:

بشكل عام التحاليل المخبرية غير مستطبة عند مرضى العد، بغياب علامات فرط الأندروجين. ارتفاع الأندروجينات المصلية يشاهد عند مرضى العد الكيسي الشديد، وفي العد المترافق مع اضطرابات صماوية مثل المبيض متعدد الكيسات، المتلازمة الكظرية التناسلية، أورام الكظر والمبيض[105]. على أية حال معظم مرضى العد الشائع لديهم مستويات طبيعية من الأندروجينات المصلية[106].

التحاليل المخبرية الواجب إجراءها[61] : ديهيدروإيبي أندروستيرون، التستستيرون الحر والكلي.

التحاليل الإضافية: نسبة FSH/LH ،17-هدروكسي البروجسترون.

يجب أن تطلب هذه التحاليل قبل أو أثناء فترة الحيض وليس في منتصف الدورة بوقت الإباضة، والمرضى الموضوعون على مانعات حمل فموية يجب إيقافها على الأقل شهر قبل إجراء التحاليل. هناك مقدار معين من الاختلافات في قيم الأندروجين المصلي بين الأفراد، لذلك عندما تكون التحاليل غير طبيعية يفضل إعادة التحليل قبل البدء بالمعالجة أو التوجه نحو تحاليل إضافية.

قيمة DHEAS 4-8 آلاف نانوغرام/مل قد تشير للمتلازمة الكظرية التناسلية.

بينما القيم الأعلى من 8 آلاف توجه نحو ورم كظري (تحويل المريض لأخصائي غدد)

عندما التستسترون الكلي أعلى من 150 نانوغرام/ دسل يقترح المصدر المبيضي لفرط الأندروجين، والمستوى بين 150-200 مع نسبة LH/FSH أكبر من 2 تشاهد بحالة المبيض متعدد الكيسات. والمستويات الأعلى تشير لورم على حساب المبيض..[61]

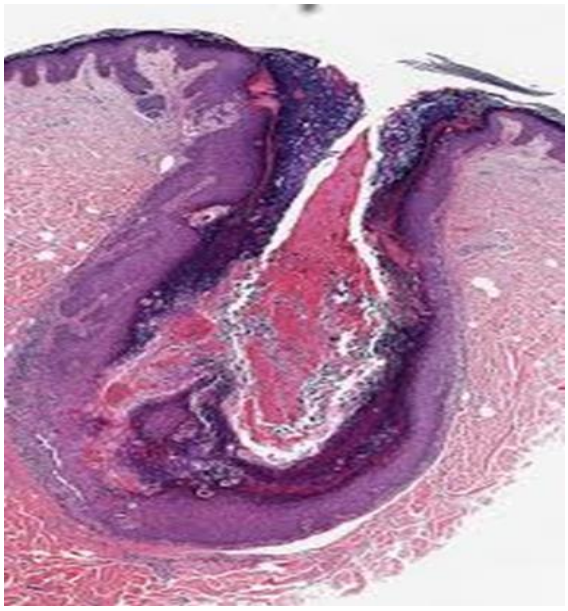
الزرع الجرثومي من الآفات غالباً مايكون عقيماً إلا بحالة الإنتان الثانوي بالجراثيم إيجابية الغرام.[61]

اعتلال غاما IGA قد يلاحظ بالحالات المترافقة من العد المكبب مع تقيح الجلد المواتي[107].

التشريح المرضي :

ينتج عن عملية تشكل الزؤان توسع ورقة في جدار الظهارة القمعي، تتكون لمعة الجريب من سدادة من خلايا مقرنة وعمود زهمي ينشأ من الغدد الزهمية المرافقة ويحوي مادة زهمية وعضيات دقيقة. تزول المواد الشحمية في العمود الزهمي باستخدام مذيبات الشحوم أثناء عمليات التحضير النسجي. تكون فتحة الجريب في الزؤان المغلق أكبر أو أصغر من الطبيعي، أما في الزؤان المفتوح تؤدي العمليات الحادثة إلى توسع فوهة الجريب.[108]

توجد في كلا نمطي الزؤان رشاحة خفيفة من خلايا وحيدة النوى حول الأوعية في الأدمة الحليمية المجاورة، وتتشكل الآفات الالتهابية عندما يحدث ضعف في جدار الجريب ويؤدي ذلك الضعف إلى تمزق جدار الجريب وإطلاق محتوياته إلى الأدمة، مما يؤدي إلى تراكم العدلات وزيادة التفاعل الالتهابي. إذا كان تمزق الجريب سطحياً فإن ذلك يؤدي إلى تشكل بثرة سريرياً، ولكن إذا حدث ذلك في الأدمة العميقة فعندها تتشكل عقيدة التهابية. تصبح الرشاحة الخلوية كثيفة جداً ومنتشرة في الأشكال الشديدة من العد (العقيدي والخاطف)، ويحدث نخر بالنسيج الضام وخراجات أدمية كبيرة. [108]



صورة رقم (7): مقطع نسيجي لزؤانة إلتهابية .

التشخيص التفريقي[61] :

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

- حيث يدخل في التشخيص التفريقي مع العد الزؤاني الأمراض التالية:
- الدخنيات

- فرط تصنع الغدد الزهمية
- المسام المتوسع لواينر
- المران العقيدي الكيسي

➢ أما العد الالتهابي فيجب تفريقه عن الأمراض التالية:

- العد الوردي: يحدث عادة بعمر أكبر (30-60) سنة ويتميز بغياب الزؤان وبأن الإصابة العينية شائعة فيه.
- التهاب الجلد حول الفم.

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

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

.

العلاج Treatment:

بمعرفة الآلية الإمراضية للعد وآلية تأثير الأدوية المستخدمة بالعلاج بإمكاننا تقديم الفائدة القصوى للمريض. لمنع العقابيل الدائمة يجب البدء بالعلاج الباكر، وبناءً على تشارك عدة آليات في إمراضية العد فغالباً مايكون العلاج تشاركياً.[61]

معظم آليات عمل الأدوية المستخدمة في علاج العد مصنفة كالآتي[61]:

- تصحيح فرط التقرن الجريبي
- إنقاص فعالية الغدد الزهمية
- إنقاص الاستعمار الجرثومي خاصة البربيونية العدية.
- التأثيرات المضادة للالتهاب..

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية.

- **العلاج الموضعي :**

1- الغسولات الحاوية على السالسيليك أسيد أو البنزويل بيروكسيد مرتين يومياً[108].

2- السلفور- سلفاسيتاميد الصوديوم- ريزورسينول: المستحضرات الحاوية عليها فعالة في علاج العد، حيث السلفور له تأثير مثبط لتشكل الحموض الدسمة الحرة مع خصائص حالة للكيراتين، وغالباً مايضاف إليه سلفاسيتاميد الصوديوم لتخفيف الرائحة الكريهة للكبريت، مع خصائص مضادة جرثومية عبر تثبيط باراأمينوبنزوئيك أسيد PAPA الذي يعتبر مادة أساسية لنمو الجراثيم خاصة البربيونية العدية[109].
الريزورسينول أيضاً له تأثير مضاد للجراثيم ويستخدم في علاج العد بتركيز 2% بلمشاركة مع السلفور 5%.

3- السالسيليك أسيد: هو حمض بيتا هدروكسي منحل بالدسم، يستخدم بتراكيز 0,5%-2% بتأثيراته الحالة للزؤن، ويتميز بتأثيراته المخرشة الضعيفة والخفيفة بالمقارنة مع الرتينوئيدات[110].

4- الآزيليك أسيد: وهو حمض ثنائي الكربوكسيل، وهو متوفر بشكل كريم موضعي بتركيز 20% وجل بتركيز 15%. ويعد فعال في علاج العد الالتهابي والزؤاني، حيث يؤثر على عدد ووظيفة الجراثيم البروبيونية العدية،

كما يملك تأثيراً حالاً للقرنين، كما يخفف من فرط التصبغ التالي للالتهاب نتيجة تأثيره المثبط للتيروزيناز، وهو آمن خلال الحمل ومحمول عند المرضى.[111]

5- البنزويل بيروكسيد: من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً ومن أكثرها فعالية. هو فعال كعامل مضاد للجراثيم حيث ينقص من جراثيم البروبيونية العدية ويمنع تكاثرها، ويسبب نقصاً في حلمهة الغليسريدات الثلاثية TG وينقص بالتالي FFA بنسبة 50-60% خلال أسبوعين من العلاج، قد يسبب البنزويل بيروكسيد جفاف وتخريش والتهاب جلد بالتماس بنسبة 1-3%. إن الجراثيم غير قادرة على إحداث مقاومة على البنزويل بيروكسيد وهذا يجعله العامل المثالي للعلاج المتشارك.[112]

6- الصادات الموضعية: تستخدم في علاج العد الالتهابي وأكثرها شيوعاً الحاوية على الإريتروميسين والكليندامايسين[113]. ولكن سجل حدوث زيادة في المقاومة الجرثومية على الصادات ولذلك فإن المشاركة مع البنزويل بيروكسيد يخفف من المقاومة على الصادات وأفضل من العلاج الوحيد[114].تم الموافقة حديثاً على الدابسون الموضعي بتركيز 5% في علاج العد خاصة الالتهابي[115]، وبعكس الدابسون الجهازي فإن الموضعي آمن عند مرضى عوزG6PD[116]، محمول بشكل جيد عند المرضى إلا أنه يجب الحذر من تطبيقه المتزامن مع البنزويل بيروكسيد لأنه يلون الجلد باللون البرتقالي[117].

7- الريتينوئيدات الموضعية: هي عوامل حالة للزؤان وتعاكس وتقلل من التقران الجرابي المتبدل. قد تكون هذه العوامل مخرشة ويزداد تأثيرها المخرش عند الانتقال من استخدام الكريمات إلى شكل الجيل أو المحلول، ويكون تخفيف التأثير المخرش عن طريق التطبيق المتناوب للدواء خلال الأسابيع الأولى للعلاج. ويجب الانتباه لمسألة التعرض للشمس بسبب نقصان سماكة الطبقة المتقرنة الذي تسببه الريتينوئيدات.[118]

إن التريتينوئين Tretinoin هو ريتينوئيد موضعي جيل أول ويرتبط بمستقبل RARS وله خواص حالة للزؤان ومضادة للالتهاب، أما الأدابالين Adapalene والتازاروتين Tazarotene فهما جيل ثالث للريتينوئيدات وهما أكثر فعالية من ريتينوئيدات الجيل الأول وأقل إحداثاً للآثار الجانبية.[119]

- **العلاجات الجهازية: وتشمل:**

✓ **<u>الصادات الحيوية:Antibiotics</u>:**

1. <u>التتراسيكلينات</u>: إن العلاج الفموي بالتتراسيكلين لا يبدل في إنتاج الزهم، لكنه ينقص تركيز الحموض الدسمة الحرة، كذلك سجل نقص في تركيز الحموض الدسمة الحرة مع الإريتروميسين، الكليندامايسين، المينوسيكلين. وإن تركيز الحموض الدسمة الحرة يعبر عن الفعالية الاستقلابية للجراثيم البروبيونية العدية ونحتاج عدة أسابيع حتى ينخفض تركيزها[120]. كذلك يعمل التتراسيكلين من خلال إنقاص عدد الجراثيم البروبيونية العدية. ولكن جزء من فعاليتها في علاج العد عائد للتأثيرات المضادة للالتهاب. في الممارسة السريرية يستخدم التتراسيكلين بعيار مبدئي 500 – 1000 ملغ/ اليوم وقد نصل لجرعة 3,5 غ/ يوم في حالات العد الشديد [121]، ويجب أن يؤخذ على معدة فارغة (قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص) مع مراقبة خمائر الكبد، أما الدوكسيسكلين والمينوسيكلين تؤخذ مع الطعام دون أن ينقص ذلك من امتصاصها[122]. يعطى الدوكسيسيكلين بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً، وإن التأثير الجانبي الرئيسي هو إحداثه لتفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي[123]. يعطى المينوسيكلين بجرعة 100-200 ملغ / يوم، ويسبب المينوسيكلين تصبغ بلون أزرق رمادي في ندبات العد بالإضافة للأغشية المخاطية والصلبة وأمام الظنبوب ويتعلق هذا التأثير بالجرعة ومدة العلاج. كما يحرض المينوسيكلين التهاب كبد مناعي ذاتي ومتلازمة شبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية SLE.[124]

2. الماكروليدات: الأريترومايسين يستخدم بجرعة 1000 مغ يومياً [125]، يعتبر من أسلم الأدوية خلال فترة الحمل والإرضاع[126]، كذلك عند وجود صعوبة في تناول التتراسيكلين على معدة فارغة يمكن استبداله بالإريترومايسين، ولكن وجود مقاومة للبروبيونية العدية عليه حد من استعماله[127].

الأزيترومايسين : يمتاز عن الأريترومايسين بامتصاصه الهضمي السريع وانتشاره الكبير ضمن الأنسجة، حيث يمكنه تركيزه الكبير ضمن البالعات من الوصول إلى موقع الخمج[128]، حيث يكون تركيزه في النسيج أعلى بخمسين مرة من تركيزه المصلي. يعطى كجرعة وحيدة يومياً حيث يمتاز بنصف عمره الطويل[129]، سجل حديثاً استخدامه في علاج العد الشائع بجرعة 250-500 فموياً ثلاث مرات أسبوعياً وكذلك يوجد بروتوكولات عديدة لإعطائه في علاج العد[130]، إن التأثير الجانبي الرئيسي للأزيترومايسين هو الإنزعاج المعدي والإسهال[131].

3. ومن الصادات الأخرى الفعالة في علاج العد نذكر الكليندامايسين الذي يسبب التهاب كولون غشائي كاذب قد حد من استخدامه [132]. كما يستخدم الباكتريم TMP+SM في علاج العد الشديد وإن الحدوث العالي للارتكاسات التحسسية حد كثيراً من استعماله[133].

الدابسون: صاد مشتق من السلفون يستخدم في علاج الأمراض الغنية بالعدلات، قد يكون فعالاً في علاج العد الالتهابي الشديد وبعض الحالات المعندة، حيث يستخدم بجرعة 50-100يومياً لمدة 3أشهر. يجب إجراء مستويات G6PD قبل العلاج مع مراقبة حدوث انحلال دم ووظائف الكبد بشكل دوري.[61]

السيفالاكسين: سيفالوسبورين جيل 1، قاتل للPA في الزجاج، إلا أنه محب للماء وغير محب للدسم ممايجعل اختراقه ضعيف للوحدة الزهمية. التحسن باستخدامه يفسر بخصائصه المضادة للالتهاب أكثر من خصائصه القاتلة للجراثيم، وبسبب خطورة تطور مقاومة عليه خاصة لل Staph.Aureus، فإن معظم المؤلفين لايفضلون استخدامه بالعد الشائع.[134]

- يجب التفكير بالمقاومة على الصادات إذا لم يستفد المريض على العلاج بالصادات الحيوية (الماكروليدات والتتراسيكلين) لمدة 6 أسابيع. سجلت في أوروبا نسبة مقاومة 65% وتكون أعلى على الأريترومايسين وأقل على التتراسيكلين والمينوسيكلين والدوكسيسيكلين ، وإن أقل درجة مقاومة سجلت على المينوسيكلين.[135]

✓ المعالجة الهرمونية

هدفها معاكسة تأثير الأندروجين على الوحدة الزهمية، وتضم: مانعات الحمل الفموية ومضادات الأندروجين والستيروئيدات ومشابهات GNRH.[61]

1. **مانعات الحمل الفموية** :

تحسن العد عبر أربع آليات[136]:

- إنقاص كمية إنتاج الأندروجين القندي عبر تثبيط LH.
- إنقاص كمية التستسترون الحر عبر زيادة إنتاج الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي.
- تثبيط فعالية الأنزيم a-5 ردكتاز لذلك فهي تثبط تحول التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون.
- بعض البروجسترونات لها تأثير مضاد للأندروجين بمعاكسة مستقبلاته على الخلايا الكيراتينية والزهمية.

هناك ثلاث مانعات حمل وافقت عليهما الFDA لعلاج العد الشائع[61]:

- الأول :Ortho-tri-cyclen : مانع حمل ثلاثي الطور مؤلف من نورجستيمات إيتينيل إستراديول Norgestimate ethyl estradiol بجرعة 35 ملغ .
- الثاني :Estrostep : مؤلف من جرعة متدرجة من الإيتينيل إستراديول 20-35 ملغ مع نورإيتيدرونأسيتات
- الثالث: Yaz: الحاوي على إيتينيل الإستراديول 20مكغ مع Drospirone(مضاد أندروجيني).

2. **مضادات الأندروجين** :

- السيبروتيرون أسيتاتCyproterone acetate: مضاد أندروجيني بروجستيني يحصر مستقبل الأندروجين، ويتشارك مع الإيتينيل إستراديول في علاج العد.[137]
- السيبرونولاكتون :spironolactone: حاصر لمستقبل الأندروجين ومثبط ل5 ألفا ريدوكتاز ، يعطى بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً حيث ينقص من إنتاج الزهم ويحسن من أعراض العد. ومن تأثيراته الجانبية : ارتفاع بوتاسيوم الدم ، اضطراب طمث ، صداع، تعب، ألم بالثدي، تأنيث عند الأجنة الذكور.[138]
- الفلوتاميدFlutamide: حاصر لمستقبلات الأندروجين، يستخدم بجرعة 250 ملغ مرتين يومياً بالمشاركة مع مانعات الحمل الفموية لعلاج العد أو الشعرانية عند الإناث [139]، يجب مراقبة خمائر الكبد أثناء العلاج، وكذلك الشحوم حيث سجل ارتفاع شحوم مرافق، كما يجب تجنبه أثناء الحمل بسبب تأثيره المشوه[140].

مشابهات الهرمون المحرر للموجهات القندية GNRH:

تسبب اضطراب في الإفراز الدوري للموجهات القندية من الغدة النخامية، والتأثير الهدف في العد هو تثبيط التصنيع المبيضي للستيروئيدات عند النساء، لذلك تستخدم هذه العوامل في علاج فرط الأندروجين المبيضي. أثبتت الدراسات أن مشابهات GNRH تبدي فعالية في علاج العد والشعرانية عند النساء مع أو بدون اضطراب صماوي، لكن استخدامها مازال محدوداً بسبب تأثيراتها الجانبية مثل أعراض الضهي وفقدان العظم.[141]

الإيزوتريتينوئين:

هو من عائلة الريتينوئيدات الجهازية والتي هي مشابهات للفيتامين A (retinol) وظيفياً وبنيوياً، لها تأثير على تكاثر وتمايز الخلايا ، وعلى الجهاز المناعي والتطور الجنيني من خلال تأثيرها المنظم لنسخ الجينات وذلك بوجود مستقبلات نووية داخل الخلايا الهدف.[142+143]

- **استخدام الإيزوتريتينوئين في معالجة العد:**

هو من أكثر الأدوية فعالية في معالجة العد، يعطى في الحالات الشديدة العقيدية الكيسية، كما يعطى في العد الشائع متوسط الشدة فيما إذا فشلت المعالجات التقليدية، وفي الحالات التي تؤدي إلى ندبات، وفي الحالات التي تؤثر سلباً على نفسية المريض، وفي التهاب الجريبات الشعرية بسلبيات الغرام.[144]

ينخفض إنتاج الزهم إلى معدل أقل من 10% عما هو قبل العلاج، وإن الشفاء لا يتم بخفض إنتاج الزهم فقط حيث يتم تصحيح التقرن، كما يؤدي الدواء إلى انخفاض سعة مواقع ربط الأندروجينات ب 2-6 مرات.[145]

يعطى بجرعة بدئية 0,5 -1 ملغ / كغ ويفضل البدء بجرع صغيرة لمناطرة التأثيرات الجانبية فيمكن البدء بجرعة 20 ملغ يومياً ثم تزداد بمقدار 20 ملغ كل شهر وصولاً إلى 1 ملغ / كغ، وتصر معظم الدراسات على الوصول إلى جرعة 120-150 ملغ / كغ.[146]

ويحتاج الدواء إلى مراقبة جدية وإجراء تحاليل دورية، حيث يمكن أن يرفع الشحوم الثلاثية والكولسترول ويمكن أن يؤدي إلى أذية الخلية الكبدية، لذلك تطلب الشحوم الثلاثية والكولسترول والخمائر الكبدية قبل العلاج وشهرياً أثناء العلاج[147].

ولأن الدواء مشوه للأجنة ويتراكم في الجسم حتى بعد وقفه فيمنع الحمل لدى النساء أثناء العلاج ولمدة شهر على الأقل بعد وقفه[148].

- **التأثيرات الجانبية:**

- التأثير الماسخ : تشمل التأثيرات المشوهة للريتينوئيدات الجهازية: استسقاء دماغ ، صغر دماغ ،غياب الأذن، صغر أوغياب قناة الأذن الخارجية، صغر العين، خلل في الحاجز القلبي، اضطرابات هيكلية في النهايات، تشوهات في التيموس.[149]
- الجلد والأغشية المخاطية: التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للريتينوئيدات الجهازية هو سمية جلدية مخاطية معتمدة على الجرعة، العلامة الأبكر ظهوراً والأكثر شيوعاً هي جفاف أو التهاب الشفة، كما يشاهد جفاف الفم وجفاف وهشاشة الغشاء المخاطي للأنف وقد يليه رعاف، ويشاهد بشكل متكرر جفاف الجلد المترافق مع حكة وتقشر خاصة في الراحتين والأخمصين.[150]
- التأثيرات على العظام: يحدث ألم عظمي مع الريتينوئيدات الجهازية دون حدوث تشوهات أو عقابيل. العديد من التقارير تشير إلى حدوث فرط تعظم في العمود الفقري (تغيرات عظمية مشابهة لمتلازمة التعظم الهيكلي مجهول السبب) بالإضافة إلى تكلس في الأربطة والأوتار خاصة الكاحل، وذلك باستخدام الايتريتينات والايزوتريتينوئين.[151]
- التأثيرات على العضلات: لوحظ حدوث ألم عضلي لدى المرضى الذين يتناولون ايتريتينات أو استيريتين. في حالات نادرة يمكن أن ترتفع خمائر CK (Creatine Kinase).[152]
- التأثيرات على الجملة العصبية المركزية والحالات النفسية: نادرة، مع ذلك هناك أعراض تشخيصية لارتفاع توتر داخل القحف مثل صداع، غثيان أو إقياء في حالات نادرة، وفي حالات نادرة جداً قديحدث ورم دماغي كاذب (وذمة حليمة العصب البصري، وتشوش رؤية).[153]رغم وجود تقارير متفرقة تشير الى حدوث اكتئاب ومحاولات انتحار أثناء علاج العد بالأيزوتريتينوئين، فإن الدراسات الدقيقة لحالات الاكتئاب ومحاولات الانتحار قبل العلاج وبعده لم تشر الى زيادة في معدلها.[154]
- التأثيرات الغدية الصماوية: قصور درق يحدث في 40% من مرضى CTCL المعالجين بالبيكساروتين ويتراجع بسرعة فور إيقاف الدواء دون أي عقابيل سريرية[155].

- ✓ **الاضطرابات المخبرية:**

ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية هو أكثر تأثير جانبي جهازي للريتينوئيدات، يرتفع الكولسترول في 30% من الحالات مع الايزوتريتينوئين، بينما ترتفع الغليسيريدات الثلاثية عند 50% من المرضى[156]. يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب معثكلة نزفي في حالات الارتفاع الشديد في TG، لذلك تراقب شحوم الدم قبل بدء العلاج ثم كل شهر أول شهرين ثم كل 2-3 أشهر وذلك في حال عدم زيادة الجرعة، وكون التحاليل طبيعية قبل بدء العلاج ولا توجد عوامل خطورة لارتفاع شحوم الدم مثل (البدانة، تناول الكحول، الداء السكري)[157].
يحدث ارتفاع عابر في خمائر الكبد لدى 20% من المعالجين بالأستيريتين والايتريتينات وأقل من ذلك لدى المعالجين بالايزوتريتينوئين، وتكون اضطرابات الوظيفة الكبدية خفيفة عادة وتحصل من الأسبوع 2-8 من بدء العلاج وتعود لطبيعتها بعد 2-4 أسابيع رغم استمرار العلاج.[158]

الجراحة فى العد:

كانت تعد الدعامة الأساسية في العلاج خاصة نزع الزؤانات والبثرات السطحية، ولكن باستخدام العوامل الحالة للزؤان مثل الرتينوئيدات الموضعية فإن استخدامها اقتصر على المرضى الذين لايستجيبون لهذه العوامل. وحتى مع هؤلاء المرضى فإن الزؤانات تنزع بسهولة أكثر ورض أقل إذا كان المريض يستخدم الرتينوئيدات الموضعية لمدة 3-4 أسابيع قبل النزع .[61]

جراحة العد لاتجرى بالمنزل، حيث الاستخدام الغير دقيق لنازع الزؤان قد يمزق الجراب الشعري ويحرض حدثية التهابية. النمط أونا Unna من نازعات الزؤان هو المفضل لانها تملك صفيحة عريضة مسطحة دون حواف ضيقة حادة.[61]

نزع الزؤان المفتوح يجرى لأغراض تجميلية لكنه لايغير من سير المرض، وبالعكس الزؤان المغلق يجب أن ينزع لمنع تمزقه، لكن الفوهة غالباً ماتكون ضيقة جداً لذلك يمكن تكبير هذه الفتحة بلطف بواسطة إبرة قياس 25 أو عبر ألة حادة مستدقة.[61]

العلاج الضوئي والليزر في علاج العد:

حوالي 70% من مرضى العد يبدون تحسناً بعد التعرض لضوء الشمس، وهذه الفائدة قد تكون بسبب التمويه الحادث بالحمامى والتصبغ المحرض ب UVR لآفات العد، أو أن ضوء الشمس له تأثير بيولوجي على الوحدة الزهمية والبربيونية العدية P.A. وعلى الرغم من أن UVB قادرة على قتل PA بالزجاج إلا أنه اختراقها ضعيف نحو الوحدة الزهمية الشعرية الأدمية، وفقط الجرعات العالية المسببة للحرق هي التي تحسن العد.[159]

الأشعة فوق البنفسجية لها تأثيرات مضادة للالتهاب عبر تثبيط عمل السيتوكينات الالتهابية[160]، لكن الاستخدام العلاجي للUVR في العد قل بسبب خطر حدوث التسرطن[161].

العلاج الضوئي في العد يستخدم إما البورفرينات الداخلية للPA أو عبر تطبيق بورفرينات خارجية.
الكوبروبورفرين III هو أشيع البورفرينات الموجودة في PA والذي يمتص الطيف القريب من UVR والضوء الأزرق عند حوالي 415نانومتر[162]. التعرض لأشعة زرقاء تسبب تحريض ضوئي للبورفرينات الجرثومية الداخلية ممايسبب إنتاج الأوكسجين الارتكاسي وتدمير الجرثومة[163].الحزمة الضيقة المفعلة عالية الكثافة 407-420 المعروفة ب Clear Light حصلت حديثاً على موافقة ال FDA في علاج العد الالتهابي المتوسط[164].

الضوء الأحمر أيضاً فعال ولديه خصائص مضادة للالتهاب أقوى ويصل لعمق أكبر من الضوء الأزرق ، لكنه أقل كفاءة في التفعيل الضوئي للبورفرين. لذلك الفائدة الأكبر بمشاركة الضوء الأزرق مع الأحمر، ويعطى العلاج مرتين أسبوعياً لمدة 10 دقائق لعلاج الوجه فقط، ولمدة 45 دقيقة لعلاج الوجه والظهر والصدر.[165]

التحسن الأكبر في العلاج الضوئي للعد كان في المعالجة الضوئية الديناميكية [166]، حيث يطبق الأمينوليفولينيك أسيد ALA لمدة ساعة قبل التعرض لمصدر ضوئي منخفض الطاقة مثل الضوء الأحمر عريض الحزمة، حيث يتم قبط ALA من قبل الوحدة الزهمية وتستقلبه إلى البروتوبورفرينIX، الذي يتفعل بالضوء ويتحول لجذور حرة أوكسجينية تدمر الغدد الزهمية[167].

بدأ استخدام الليزر يأخذ دوراً في علاج العد، إلا أن معظم المؤلفين يعتبرونه تحت العلاج التقليدي. بعضها يعمل بآلية تسخين أنسجة الأدمة وتحريض إنتاج البروكولاجين مثل pulsed dye laser (585) وذلك باستخدام تدفق منخفض لمنع تمزق الأوعية وإحداث الفرفريات، والتأثيرات المفيدة قد تستمر بعد معالجة وحيدة لمدة 12 أسبوع[168].

وبعضها يعمل بإحداث أذية حرارية بالغدد الزهمية، مثل الليزرات تحت الحمراء الغير كاشطة (1320-1450)[169]. والبعض الآخر يعمل بآلية إنقاص لإفراز الزهم مثلpulsed KTP(532 nm) laser [170].

هذه العلاجات تميل لأن تكون مؤلمة، مكلفة مع جلسات متعددة وتحسن تدريجي وبسيط مماحدد من استخدامها .[61]

✓ **الكورتيكوستيروئيدات في العد الشائع**:

بسبب تأثيراتها المضادة للالتهاب تستخدم فموياً بالحالات الشديدة ولفترة قصيرة مع العلاج بالإيزوتريتينوئين، لمنع أي فوعة للمرض في بداية العلاج به في العد الالتهابي الشديد والخاطف[171].

يجب أن يكون العلاج بالكورتيكوستيروئيدات قصير الأمد لأن العلاج طويل الأمد قد يسبب عد ستيروئيدي[172]، إضافة للتأثيرات الجهازية المحتملة، والنكس متوقع بإيقاف العلاج.

الستروئيدات بجرعات منخفضة مستطبة عند الإناث مع مستويات عالية من DHEAS المرافق لعوز 21-هدروكسيلاز، حيث يعطى البردنيزون 2,5 أو5 ملغ أو دكساميتازون بوقت النوم لكبح الإنتاج الكظري للأندروجين[173].

أيضاً تستخدم الستروئيدات بالمشاركة مع الأستروجين في علاج العد المعند عند الإناث بالاعتماد على تأثيراتهما في تثبيط إنتاج الزهم[174].

الحقن داخل الآفة للستروئيدات:

تم إدخاله للممارسة في عام 1951، يكتسب أهميته في الحالات التي يكون فيها استخدام الستروئيدات الموضعية غير مناسب، إما بسبب نقص فعاليتها وقلة اختراقها عبر الطبقة المتقرنة السميكة أو بسبب الحالات السريرية المترافقة مع ضمور بشروي. إضافةً أنه يقلل من التأثيرات الجانبية الجهازية للإعطاء الفموي، وأكثر فعالية في علاج الآفات العميقة من الشكل الموضعي. [175]

أهم استطبابات حقن الستروئيد داخل الآفة : الجدرات و الندب الضخامية، الحاصة البقعية، العد الكيسي العقيدي، الساركوئيد، الذأب القريصي ، الحبيبوم الحلقي، الحبيبوم الوجهي، البلى الحيوي الشحماني، الحزازالمسطح الضخامي، الحزاز المحصور، الوعاؤوم الطفلي الصغير.[176]

هناك العديد من المستحضرات الستروئيدية المعدة للحقن، إلا أن التريامسينولون أسيتونيد اكتسب الاستخدام الأكبر في طب الجلد.[176]

التريامسينولون أسيتونيد[177] هو ستروئيد قوي يعادل بقوته الميتيل بردنيزولون وخمسة أضعاف فعالية الهيدروكورتيزون، متوسط الأمد يبقى مدة كافية لإحداث الأثر المضاد للالتهاب.

اسمه التجاري Kenacort متوفر بتركيزين 10ملغ/مل +40ملغ/مل، على شكل معلق أسيتونيد acetonide غير منحل نسبياً، بطيء الامتصاص يستمر عمله عدة أسابيع، لذلك لايستخدم بالحالات الحادة، معد للحقن العضلي والحقن داخل المفصل وداخل الآفة، وليس معد للحقن الوريدي. يتم تمديده بالمحلول الملحي النظامي أو بالليدوكائين ويجب تجنب تمديده بالمواد الحاوية على الفينول والبارابين.

نصف عمره الحيوي 12-36 ساعة، يبدأ عمله بعد 6-8 ساعات، يستقلب كبدياً ويطرح بالبول بنسبة 40% وبالبراز بنسبة 60%. المادة الحافظة الداخلة في تركيبه هي بنزيل الكحول، لذلك يعد مضاد استطباب عند الولدان وناقصي وزن الولادة، لأنه يسبب انخفاض ضغط وحماض استقلابي قد يسبب الوفيات.

تصنيفه الحملي :C حيث أنه مشوه للأجنة عند الحيوانات (انشقاق حنك عند الأرانب والفئران). يستطب بالحمل فقط عندما تكون الفوائد أكثر من المخاطر، وعندها يجب مراقبة الوليد لخطورة تطور قصور كظر لديه.

يعبر للحليب لذلك يجب توخي الحذر عند المرضع، قد يسبب مشاكل بالنمو وخلل بإنتاج الستروئيدات الداخلية.

استخداماته في طب الجلد :

يستخدم حقناً عضلياً في علاج أمراض جلدية أخرى مثل التهاب الجلد التأتبي، الحزاز المسطح، الفطار الفطراني، الفقاع الشائع، الأحمرية التقشرية، ستيفن جونسون وحمامى عديدة الأشكال الكبرى، حيث يعطى بجرعة 0,5-1ملغ/كغ (40-80ملغ) للبالغ السوي ويمكن تكراره شهرياً لمدة 3-6 أشهر.[178]

يفسر فعله المضاد للالتهاب بأنه يقوم بإنقاص إنتاج السيتوكينات الالتهابية وجزيئات الالتصاق، أيضاً يعمل على إنقاص إنتاج اللوكوترينات والبروستاغلاندينات عبر تثبيط الفوسفولیباز A2 وتثبيط فعالية السيكلوأوكسجيناز .كماأنه يؤثر على الخلايا الالتهابية حيث ينقص عدد وفعالية اللمفاويات والحمضات والخلايا البدينة.[179]

بعض المراجع تذكر أن تأثيره الأساسي على المناعة الخلوية وخاصة اللمفاويات التائية، وتأثيره ضئيل جداً على المناعة الخلطية[180].

الآثار الجانبية والاختلاطات الموضعية المحتملة لحقنه داخل الآفة تتضمن:

الباكرة

- الألم : غالباً خفيف ويعتمد على المنطقة المعالجة.
- النزف والتكدم : نقاط قليلة من الدم قد تظهر بمكان الحقن .
- حس الحرق أثناء الحقن.
- التهاب جلد تماسي أرجي : غالباً بسبب المواد الحافظة الداخلة في تركيبه مثل بنزيل الكحول..
- التحسس : غير شائع، لكنه قد يحدث لأحد مكونات التريامسينولون.
- أخماج مكان الحقن أو تطور خراجات عقيمة أحياناً قد تحتاج لتفجير جراحي..
- خلل شفاء الجروح.[181]

المتأخرة

- الحثل الشحمي الموضعي: أشيع التأثيرات الجانبية، يتظاهرعلى شكل غؤور حول منطقة الحقن بعد بضعة أسابيع من العلاج، وقد يكون دائماً..
- الضمور(ترقق الجلد): وهو محصور بجزء الجلد المحقون، قد يؤدي لتثلم خفيف بسطح الجلد، ونادراً جداً ماقد يؤدي للتقرح..
- توسع شعريات**:** وهو وضوح الأوعية بالمنطقة المعالجة.
- اضطرابات تصبغية: نقص تصبغ أو أحياناً فرط تصبغ بالجلد المعالج والجلد المحيط خاصة عند ذوي الجلد الغامق، قد يشفى وقد يستمر لمدة طويلة.[181]

نشرت حالة من زوال التصبغ الخطي يتبع مسير الأوعية اللمفاوية بعد حقن التريامسينولون داخل الآفة[182].

- زيادة نمو الأشعار بشكل مؤقت نادراً مايحدث[183]..
- اندفاعات شبيهة بالعد موضعة أو منتشرة : لأن الستروئيدات ترفع مستوى هرمون النمو GH الذي يزيد من إنتاج الزهم من الغدد الزهمية، وغالباً مايتراجع بإيقاف العلاج[183]..
- ذكرت حالة ارتكاس فرط حساسية متأخر بعد الحقن لحاصة بقعية على شكل عقيدات ممضة حاكة حدثت بعد مرور 3 أيام على الحقن مع تأكيد التشخيص باختبار البقعة[184].
- ذكر من التأثيرات الجانبية الجلدية للحقن العضلي للتريامسينولون: حمامى-وذمة – شرى- التهاب جلد أرجي- جلد جاف وسفي- ضمور شحمي- خراجات عقيمة – اضطرابات تصبغ - آفات مشابهة للذئبة الحمامية- كدمات وفرفريات- خفة أشعار الفروة.[185]

بشكل عام هو إجراء آمن ولن يسبب تأثيرات جهازية كزيادة الوزن والشعرانية، لأن الكمية المحقونة ضئيلة جداً وخطر حدوث امتصاص جهازي وتأثيرات داخلية ضئيل جداً، إضافةً أن هذا الإجراء يقلل من الحاجة للشق والتفجير الجراحي للكيسات العدية وبالتالي يقلل من إمكانية حدوث الندبة.[175]

التأثيرات الجهازية المحتملة:

تأثيرات أرجية: نادرة جداً وغير معتمدة على الجرعة، قد تتظاهر على شكل شرى موضع أو معمم، وبالحالات الشديدة قد يحدث التأق (وذمة وعائية- كرب تنفسي- هبوط ضغط وصدمة).[186]

تأثيرات أخرى: يبدو أنها أقل احتمالاً للحدوث بالحقن داخل الآفة مقارنة بالإعطاء العضلي بجرعات عالية:

- القلبية: ارتفاع ضغط شرياني- اضطراب نظم – قصور قلب إحتقاني- احتباس سوائل.
- الغدية: كوشينغ- عدم تحمل السكر – سكري متأخر- شعرانية- اضطراب طمث - تأخر نمو عند الأطفال..
- الهيكلية: نخرة عقيمة في رأس الفخذ والكتف – كلاسات - تخلخل عظام - كسور مرضية - ضعف عضلي - تمزق أوتار..
- العصبية: تخليط- نفاس – اكتئاب - أرق – وذمة بالدماغ..
- العين: ساد – زرق ونادراً قد يحدث العمى وخاصة بالحقن حول العين..[186]

❖ الحقن داخل الآفة للتريامسينولون وتثبيط قشر الكظر عند مرضى العد الكيسي:

نشرت إحدى الدراسات العالمية أن التحسن السريري الحادث بعد الحقن لم يشمل فقط منطقة الحقن بل أيضاً المناطق الأخرى الغير محقونة، وهذا دليل على الامتصاص الجهازي وحدوث تثبيط مقترح للأندروجينات الكظرية (ديهيدروإيبي أندروستيرون)بالترافق مع تثبيط الكورتيزون وهذا مايساهم بالتحسن السريري لآفات العد الأخرى.[187]

تم قياس مستويات الكورتيزول الدم يومياً الساعة 8 صباحاً ولمدة 14 يوم من الحقن، وكانت نتائج الدراسة أن أي كمية محقونة تتجاوز 15 ملغ كافية لإحداث التثبيط الكظري ومدة التثبيط تعتمد على الكمية المحقونة، فمثلاً الجرعة 20 ملغ تتسبب بتثبط كظري يستمر لمدة يومين.[187] ذكر في مقالات أخرى أن الجرعة التراكمية الأكبر من 40 ملغ شهرياً من التريامسينولون تحمل إمكانية حدوث تثبيط كظري[188].

مضادات الاستطباب[189]:

- التحسس على التريامسنولون أسيتونيد .
- الإنتان مكان الحقن (فطور- قوباء - حلأ بسيط).

يفضل تجنب حقنه بكميات كبيرة وجرعات عالية عند وجود:

- خمج سلي فعال، خمج فطري جهازي.
- داء قرحي فعال
- أمراض مزمنة (سكري غير مضبوط، ارتفاع ضغط شرياني، قصور قلب)
- صداف لويحي منتشر أو أحمرية صدافية.
- نفاس، اكتئاب.

الجرعة البدئية تختلف اعتماداً على الآفة المعالجة، بشكل عام 0,2-0,1 مل لكل 1سم^2 وبتركيز 10-2,5 ملغ/مل، دون تجاوز كمية 1أو2 مل ويمكن تكرار الحقن كل 4-8 أسابيع.[189]

اللينكومايسين Lincomycin :

أحد أهم الصادات الحيوية من عائلة اللينكوزاميد Lincosamide، كابح للنموالجرثومي أو قاتل بالاعتماد على تركيزالدواء الواصل لمكان الخمج وحساسية العامل الممرض للصاد. حيث يثبط اصطناع البروتين عبر الارتباط بتحت الوحدة S50 من الريبوزوم، ممايسبب موت الخلية الجرثومية، فعال للمكورات إيجابية الغرام وبعض اللاهوائيات. [190]

يعطى فموياً، عضلياً، ووريدياً . امتصاصه في السبيل الهضمي سريع لكنه أقل من الإعطاء العضلي حيث يشكل (20-35%) من الجرعة المتناولة ويقل امتصاصه بوجود الطعام. [190]

نصف عمره الحيوي 4-6 ساعات عند ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية، ويزداد بوجود خلل كلوي أو كبدي. يستقلب جزئياً بالكبد، الدواء ومستقلباته تطرح بالبول والصفراء والبراز. تصنيفه الحملي C، يعبر الحليب لذلك يجب إيقاف الإرضاع أو إيقاف الدواء حسب الضرورة. [190]

استخداماته الرئيسية في طب الجلد:

الأخماج الجرثومية الجلدية بإيجابيات الغرام المعندة على البنسلينات [191].

استخدم جهازياً بجرعة 500 ملغ يومياً في علاج العد المكبب، بتأثيره على العنقوديات البيضاء التي ثبت وجودها عند مرضى العد المكبب[192].

استخدم موضعياً بشكل جيل بتركيز 2% مرتين يومياً في علاج العد الخفيف إلى المتوسط، وخاصة بالحالات المقاومة للإرثرومايسين والكليندمايسين الموضعي.[193]

حديثاً استخدم اللينكومايسين الموضعي في علاج الكلف بالمشاركة مع اللينوليك أسيد والبيتاميتازون فاليرات، حيث يمنع انتساخ الجينات المسؤولة عن تصنيع الميلانين[194]، وهذا ماقد يمنحه تأثير مخفف للتصبغ التالي للعد الالتهابي الكيسي.

الآلية المحتملة في فعاليته بعلاج العد :

- يقلل من استعمار ال PA ، ويقلل من فعالية الليباز وبالتالي من إنتاجها للحموض الدسمة الحرة المسؤولة عن تشكل الزؤان[195].
- فعالية اللينكومايسين هيدروكلوريد في علاج الكيسات العدية لاتعتمد فقط على كونه مضاداً جرثومياً بل أيضاً معدلاً مناعياً. حديثاً تم إثبات دور اللينكومايسين في زيادة الجذب الكيميائي للخلايا الالتهابية، وتحريض عملية البلعمة وإفراز فوق الأوكسيد، وزيادة فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية.[196]
- بعض المراجع ذكرت أن اللينكومايسين يحرض إنتاج IL-4 وبالتالي يحرض المناعة الخلطية TH2، بينما الكلندمايسين يحرض TNFa+IL-6 وبشكل معاكس يحرض المناعة الخلوية TH1[197]..

التأثيرات الجانبية للينكومايسين:

أخطر تأثيراته الجانبية التهاب الكولون الغشائي الكاذب، الذي يتظاهر بحرارة وإسهال وألم بطني[198] . نادراً قد يسبب تفاعلات فرط الحساسية: شرى- وذمة وعائية - تأق - حمامى عديدة الأشكال - ستيفن جونسون (خاصة عند

مرضى HIV) - حساسية ضيائية[199]- ارتفاع خمائر الكبد - قلة عدلات عابر ونقص صفيحات وارتفاع حمضات[200].

التسريب الوريدي للينكومايسين قد يسبب تخريش للأوردة على شكل ألم و حمامى وتورم وأحياناً التهاب وريد خثري، يتم تجنب هذا الاختلاط بالمشاركة مع الدكستروز والسالين النظامي والابتعاد عن القثاطر الوريدية طويلة الأمد[201]. كماأن التسريب الوريدي السريع بجرعات عالية قد يسبب حصار قلبي وعائي (انخفاض ضغط وسبات)[202].

الإعطاء العضلي غالباً محمول لكنه قد يسبب ألم وارتشاح وخراجات عقيمة، قد تترافق مع ارتفاع عكوس بCPK، يمكن تفاديها بالحقن العضلي العميق.[203]

التأثيرات الجانبية للاستخدام الموضعي كانت خفيفة ومحددة لذاتها : حكة – جفاف –حرقة – حمامى – توسف – تصبغ..[193]

مضادات الإستطباب[204]:

- التحسس على اللينكومايسين أو الكليندامايسين .
- التهاب كولون غشائي كاذب سابق .
- الأعمار الأصغر من شهر.

يعطى بحذر بوجود : خلل كلوي أو كبدي، مرض هضمي سابق.

الشكل الخلالي يحوي على بنزيل الكحول، لذلك هناك خطورة التسمم بهذه المادة عند حديثي الولادة وبالجرعات العالية وبوجود خلل كلوي أو كبدي[205].

يبدو أن له خصائص حاصرة للوصل العصبي العضلي، حيث يزيد من التأثير الحاصر لبعض الأدوية مثل توبوكورارين والبانكورونيوم، لذلك يستخدم بحذر عند المرضى الذين تناولون هذه الأدوية.[206]

القسم العملي

ملخص الدراسة

مقدمة:

إن مرض العد هو مرض التهابي مزمن وشائع يصيب الوحدات الشعرية الزهمية. ويعد العد الكيسي العقيدي أحد الأشكال الشديدة والتي تتطلب العلاج السريع والهجومي لما يخلفه من ندبات عميقة مشوهة. ويعتبر الإيزوتريتينوئين والصادات الفموية الخيارات الأكثر فعالية في معالجة العد الشديد. الآفات الكيسية العقيدية المعندة على العلاجات الجهازية تتطلب تقنية حقن الستروئيدات داخل الآفة والتي تؤدي لتراجع سريع لهذه الاندفاعات، إلا أنها تحمل مخاطر الضمور مكان الحقن. ولاتزال الدراسات الحديثة التي تحدد التركيز الآمن والفعال للتريامسينولون غير كافية ، إضافة لعدم وجود دراسات عن بدائل آخرى فعالة وأكثر أماناً.

هدف البحث:

مقارنة فعالية وأمان التريامسينولون أسيتونيد بتركيز 4ملغ /مل حقناً داخل الآفة مع اللينكومايسين هدروكلوريد بتركيز 75ملغ/مل حقناً داخل الآفة في علاج الآفات العدية الكيسية العقيدية.

طريقة ومواد الدراسة:

تضمنت الدراسة 41 مريض لديهم 43 اندفاع كيسي عقيدي (68.3% ذكور و31.7 % إناث) من مراجعي قسم الأمراض الجلدية والزهرية متوسط أعمارهم 23.81 سنة، وتم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين : المجموعة الأولى عولجت لمرة واحدة بالتريامسينولون أسيتونيد بتركيز4ملغ /مل حقناً داخل الآفة، والمجموعة الثانية عولجت أيضاً ولمرة واحدة باللينكومايسين هدروكلوريد بتركيز 75 ملغ/مل حقناً داخل الآفة.

وقمنا بمتابعة المرضى بأربع زيارت : بعد 48 ساعة – بعد أسبوع – بعد شهر – بعد ثلاثة أشهر من تاريخ الحقن.

النتائج:

قيمت فعالية العلاج على 22 اندفاع بالمجموعة الأولى و21 اندفاع بالمجموعة الثانية. كانت نسب الشفاء متقاربة بين المجموعتين في نهاية فترة المتابعة دون وجود فرق إحصائي (P=0.291> 0.05) ، إلا أن الشفاء كان أسرع في مجموعة التريامسينولون حيث وجدنا فرق إحصائي هام في الزيارة الأولى بين المجموعتين(P=0.041)، ولم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين في الزيارتين الثانية والثالثة. أما بالنسبة للنكس فكان هناك فرق إحصائي هام (P=0.003) حيث حدث النكس فقط في مجموعة اللينكومايسين.

ووجدنا أشيع التأثيرات الجانبية في مجموعة التريامسينولون حس الحرقة والألم والخمج الثانوي، ولم يلاحظ أي حدوث للضمور الشحمي أو توسع الشعريات. بالمقابل كانت أشيع التأثيرات الجانبية في مجموعة اللينكومايسين هي حس الحرقة والحكة والحمامى.

الخلاصة: حقن التريامسينولون داخل الآفة فعال في إحداث تراجع سريع وملحوظ للآفات الكيسية العقيدية المعندة على العلاجات الجهازية. حقن اللينكومايسين هدروكلورايد داخل الآفة بديل آمن وفعال، لكن مع تراجع أبطء للاندفاعات و نسبة نكس أعلى.

مبررات البحث:

إن مرض العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدات الشعرية الزهمية. يعد العد الكيسي العقيدي أحد أشكال العد الشديدة، والتي تحمل خطورة عالية لتطوير ندبات مشوهة دائمة، تؤثر على الحالة الشكلية والنفسية للمريض. لذلك كان من الأهمية بمكان البحث عن وسائل علاجية فعالة ومتوفرة للتحسين من الآفات العقيدية الكيسية خاصة المعندة على العلاجات التقليدية كالإيزوتريتينوئين والصادات الحيوية، والابتعاد عن العلاجات الهجومية مثل الشق والتفريغ الجراحي، التي قد تخلف ندبات سيئة. اقترح استخدام الحقن داخل الآفة للستروئيدات القشرية بالعديد من الدراسات العالمية، بإحداثه تراجع سريع للاندفاعات الكيسية العقيدية، لكن مع وجود خطورة حدوث الضمورمكان الحقن. اللينكومايسين هدروكلورايد صاد حيوي مع تأثيرات معدلة للمناعة قد يكون بديل آمن وفعال مع عدم وجود خطورة حدوث الضمور مكان الحقن.

هدف البحث:

مقارنة فعالية وأمان التريامسينولون أسيتونيد بتركيز 4ملغ /مل حقناً داخل الآفة مع اللينكومايسين هدروكلوريد بتركيز 75ملغ/مل حقناً داخل الآفة في علاج الآفات العدية الكيسية العقيدية.

طريقة الدراسة

مكان وزمان الدراسة:

تمت الدراسة في قسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي - كلية الطب البشري- جامعة دمشق، وذلك على المرضى المراجعين ممن تتحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة على مدى عام بين شهر شباط 2016 إلى شهر شباط 2017.

نوع الدراسة:

Comperative, Experimental, Prospective, Randomised, Open label study.

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة ، على المرضى المصابين الذين يحققون

معايير القبول:

- مرضى الآفات العدية الكيسية العقيدية المعندة على العلاج .
- العمر بين 15-40 سنة .
- إيقاف العلاجات السابقة منذ فترة شهر للعلاجات الموضعية و3 أشهر للعلاجات الجهازية.
- موافقة المريض بعد الاطلاع على الدراسة .

وتم <u>استبعاد المرضى</u> وفقاً للحالات الأتية:

- الحوامل و المرضعات .
- تحت عمر 15سنة أو فوق 40سنة.
- الخمج مكان الحقن (فطور- قوباء - حلأ بسيط).
- التحسس على التريامسينولون أو اللينكومايسين أو الكليندامايسين.
- قصة التهاب كولون غشائي كاذب سابق. .
- وجود أمراض جلدية لها علاقة بظاهرة كوبنر(صداف - بهاق).
- وجود اضطرابات هرمونية مثيرة للمرض مثل المبيض متعدد الكيسات.
- تناول أدوية مفاقمة للعد (ستروئيدات جهازية – فيتامينات B ...).
- أمراض جهازية مزمنة (ارتفاع ضغط شرياني غير مستقر -سكري غير مضبوط – قصور قلب).
- عدم مطاوعة المريض.

حجم العينة ومجموعات الدراسة:

بلغ حجم العينة البدئية (60) مريض، إلا أنه تم استبعاد 19مريض لعدم التزامهم بالمتابعة وشروط العلاج فأصبح العدد النهائي للعينة (41) مريض، حيث:

<u>المجموعة الأولى</u>: تضمنت 30 مريض تم علاجهم بالتريامسينولون أسيتونيد بتركيز 4ملغ/مل حقناً داخل الآفة لمرة واحدة، ولكن تم حذف بيانات 9مرضى منهم وأصبح العدد النهائي للمجموعة 21 مريض.

<u>المجموعة الثانية</u>: تضمنت 30 مريض تم علاجها باللينكومايسين هيدروكلوريد بتركيز75ملغ /مل حقناً داخل الآفة لمرة واحدة، ولكن تم حذف بيانات 10 مرضى وبالتالي أصبح العدد النهائي للمجموعة 20 مريض.

تم إعلام المريض وأخذ موافقته الخطية على الدخول في الدراسة.

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث:: **فعالية وأمان التريامسينولون أسيتونيد حقناً داخل الآفة بالمقارنة مع اللينكومايسين هدروكلوريد حقناً داخل الآفة في علاج الآفات العدية الكيسية العقيدية.**

حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الآفة له عدة تأثيرات جانبية علماً أنها لم تذكر بالتركيز المستخدم بالبحث : الألم- النزف- حس الحرق أكزيماأرجية- الحثل الشحمي الموضعي والضمور- نقص تصبغ أوفرط تصبغ - توسع شعريات.

وقد يتسبب **حقن اللينكومايسين داخل الآفة** بعدة تأثيرات جانبية**:** حس حرقة وألم ، حكة وحمامى وفرط تصبغ ..

المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

- **لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.**
- **يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج.**
- **سيتم فحص المشارك فحصا" سريرياً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.**
- **تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.**
- **يُملأ من قبل المشارك في البحث**

في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي :**الطبيبة غفران محيي الدين 0991117833**

اسم المشارك .....

أقربأنني قرأتُ هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة غفران محيي الدين في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ..... توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث:

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

دمشق في ..... توقيع الباحث .....

كيفية إجراء الدراسة:

1- فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:

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

يتم فرز المريض رقم 1 إلى المجموعة الأولى

ورقم 2 إلى المجموعة الثانية

وبعدها تعاد الكرة فيفرز رقم 3 إلى المجموعة الأولى ورقم 4 إلى المجموعة الثانية .....وهكذا.

2- فحص المريض :

بالتأمل والجس ثم تم أخذ الموافقة المستنيرة و ملء استمارة المريض وأخذ قصة مرضية مفصلة .

طريقة الإجراء:

- تعقيم الجلد المغطي للآفات الكيسية العقيدية بالبوفيدون .
- نثبت الآفة بإحدى اليدين ويتم الحقن باليد الأخرى بإبرة قياس 27-30 gauge ويتم الحقن حتى نرى شحوباً لسطح المغطي للآفة.
- ولأن الآفات الكيسية العقيدية العدية مختلفة بالأحجام لذلك تم تحديد الكمية المحقونة حسب حجم الكيسة:

حيث كل 1سم مكعب من حجم الكيسة تحقن ب 0.1 مل[208].

- تم الحصول على تركيز التريامسينولون أسيتونيد 4 ملغ/مل وتركيز اللينكومايسين أسيتونيد 75 ملغ /مل بالتمديد بالمحلول الملحي النظامي.
- التأكيد على المرضى على عدم استخدام أي علاج جهازي أو موضعي خلال فترة المتابعة.
- تم جمع البيانات من قبل نفس الفاحص ونفس الأدوات وبنفس الظروف (المسطرة المدرجة ، الإضاءة).
- اعتبر **الشفاء**: زوال الارتشاح الالتهابي حتى مدة شهر من تاريخ الحقن، وذلك بقياس القطر الأعظمي للارتشاح.

3- استمارة المريض:

الاسم: العمر:

الجنس: الوضع الاجتماعي:

السكن: رقم الهاتف:

السوابق المرضية:

السوابق الجراحية:

السوابق التحسسية:

عدد الآفات :

القطر الأعظمي لكل آفة قبل العلاج:

العلاج المطبق:

الزيارة	درجة التحسن	الآثار الجانبية والإختلاطات	النكس
بعد 48 ساعة			
بعد أسبوع			
بعد شهر			
بعد3أشهر			

يتم تقييم درجة التحسن وفقاً للسلم الآتي:

- الدرجة (0):لااستجابة.
- الدرجة(1): تحسن خفيف (1-33%)
- الدرجة (2): تحسن متوسط (34-66%)
- الدرجة (3) : تحسن جيد (67-99%)
- الدرجة (4): شفاء وزوال كامل الإرتشاح (100%)

4- متابعة المرضى:

تم تقييم الاستجابة للعلاج وحدوث أي أثر جانبي بثلاث زيارات :بعد 48 ساعة – أسبوع – شهر. حيث تم تقييم النتائج والتحسن وفقاً للسلم الآتي[208] بالاعتماد على قياس القطر الأعظمي للارتشاح الالتهابي للاندفاع :

- الدرجة (0):لااستجابة.
- الدرجة(1): تحسن خفيف (1-33%)
- الدرجة (2): تحسن متوسط (34-66%)

- الدرجة (3) : تحسن جيد (67-99%)
- الدرجة (4): شفاء وزوال كامل الإرتشاح (100%)

وكذلك قمنا بمتابعة المرضى بعد الحقن بثلاثة أشهر لتقييم حدوث النكس، واعتبر المرض ناكساً في حال عودة ظهور الإرتشاح الالتهابي بعد شفائه بشكل كامل.

<u>جمع النتائج وتحليلها:</u>

تم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية مع حساب النسب والمتوسطات التي تلخص تلك المعطيات وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين مجموعات المقارنة وتم استخدام اختبار تحليل الاختلاف Chi-Square وANOVAلإثبات وجود أو عدم وجود اختلافات هامة إحصائياً بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بالعمر وتوزع الجنس وبفعالية المعالجة والآثار الجانبية، وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0,05 من الأهمية وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

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

الدراسة الوصفية والإحصائية

❖ أولاً: دراسة توزع المرضى على مجموعتي العلاج:

شملت الدراسة البدئية 60 مريض موزعين عشوائياً على المجموعتين العلاجيتين:

المجموعة الأولى هي مجموعة التريامسينولون وتشمل 30 مريض، تم حذف بيانات 9 منهم لعدم التزامهم بالمتابعة وبشروط الدراسة وأصبح عددهم النهائي 21مريض

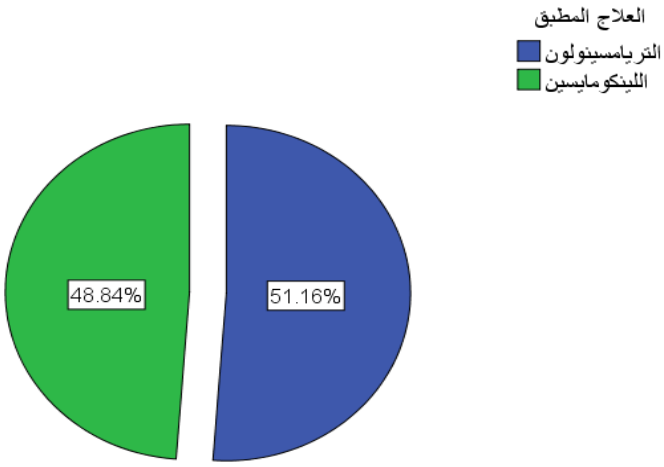
المجموعة الثانية هي مجموعة اللينكومايسين وتشمل أيضاً 30مريض، تم حذف بيانات 10منهم لعدم التزامهم بالمتابعة وشروط الدراسة فأصبح عددهم 20 مريض.

جدول رقم (1): توزع المرضى على مجموعتي العلاج.

توزع المرضى حسب العلاج المطبق

العلاج	عدد المرضى	النسبة المئوية
التريامسينولون	21	%51.16
اللينكومايسين	20	%48.84
المجموع	41	%100.0

مخطط(1) يوضح توزع المرضى بين المجموعتين.



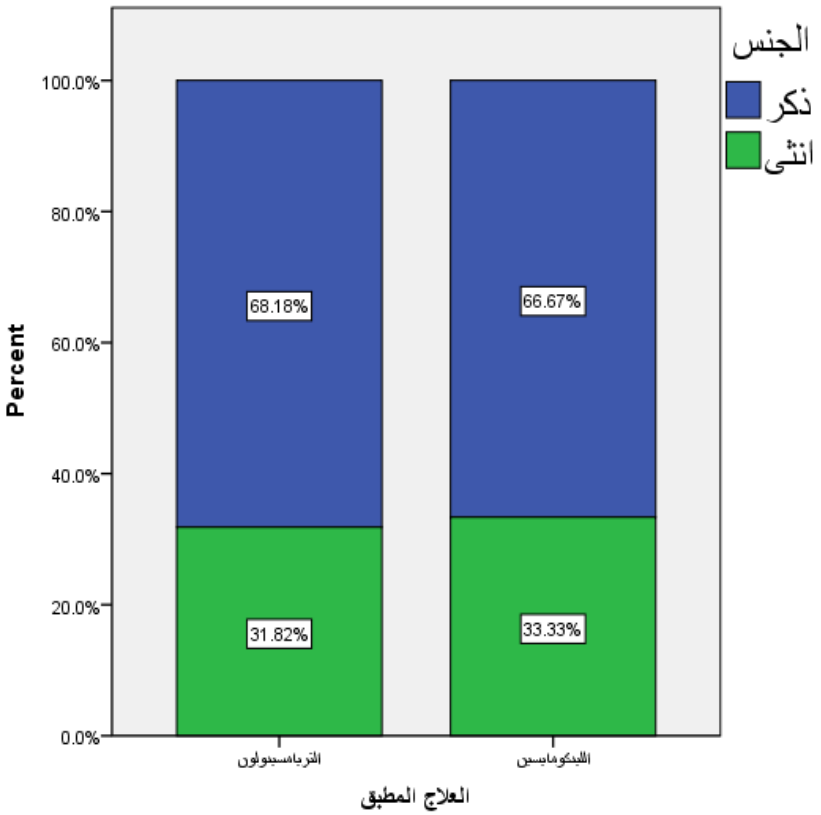
❖ ثانياً: دراسة توزع المرضى حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور الكلي 28 :منهم 14 ذكر في مجموعة التريامسينولون، و14ذكر في مجموعة اللينكومايسين، أما عدد الإناث الكلي فكان13، منهم 7 في المجموعة الأولى و6 في الثانية والنسب المئوية موضحة أدناه.

الجدول رقم (2) يوضح توزع المرضى حسب الجنس

			الجنس		
			ذكور	إناث	المجموع
العلاج المطبق	الترياميسينولون	العدد	14	7	21
		النسبة المئوية%	68.18%	31.82%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	14	6	20
		النسبة المئوية%	66.67%	33.3%	100.0%
	المجموع	العدد	28	13	41
		النسبة المئوية%	68.3%	31.7%	100.0%

مخطط(2) يوضح النسب المئوية للذكور والإناث



اختبارصلاحية العينة لإجراء المقارنة فيما بينها:

بتطبيق الاختبارالإحصائيChi-Squareعلى تكرارات الذكوروالإناث في كل مجموعة تبين

أن قيمة P =0.819وهي أكبرمن 0.05 وبالتالي لايوجد اختلاف إحصائي بين مجموعتي الدراسة..

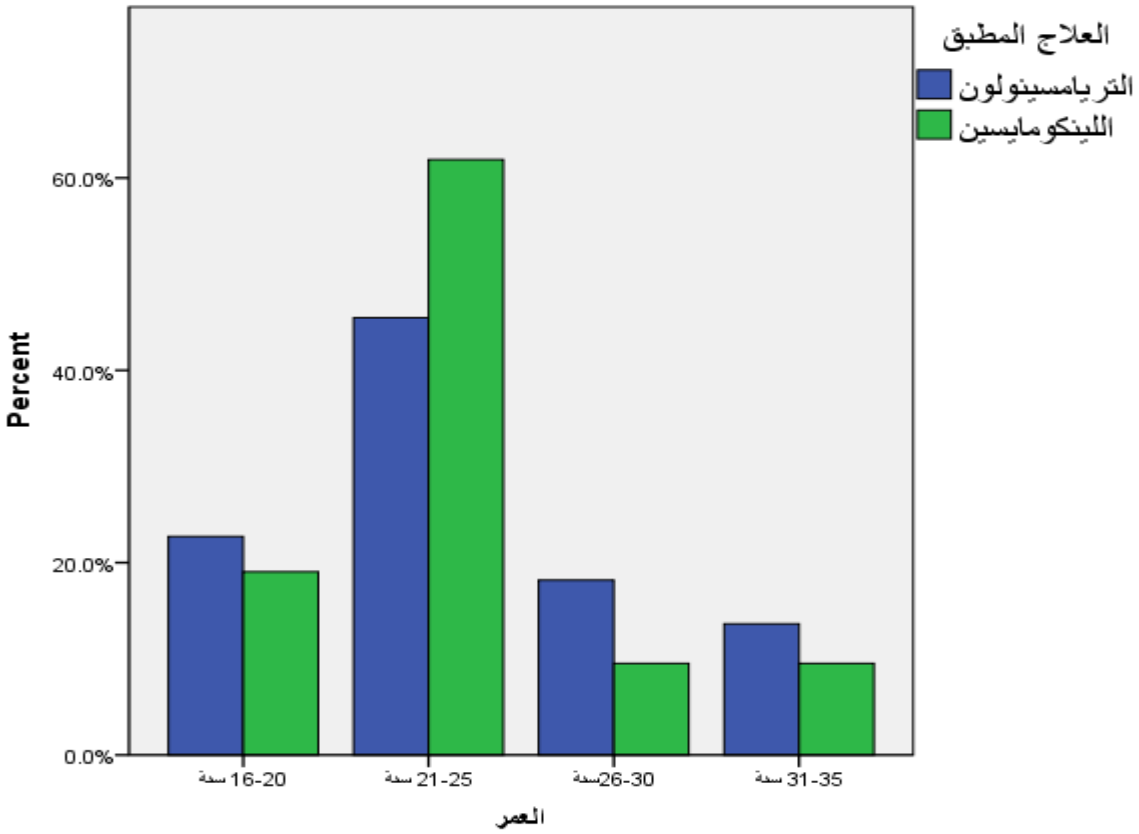
❖ ثالثاً: دراسة توزع المرضى حسب العمر :

تراوحت أعمار المرضى في مجموعة الترياميسينولون 16-35 سنة، وفي مجموعة اللينكومايسين 19-35 سنة. وكان متوسط العمر في مجموعة الترياميسينولون 24.18 و 23.43 في مجموعة اللينكومايسين.

جدول(3): يبين توزع أعمار المرضى في كلا المجموعتين.

			توزع المرضى حسب العمر				
			20-16 سنة	25-21 سنة	30-26سنة	35-31 سنة	المجموع
العلاج المطبق	الترياميسينولون	العدد	5	9	4	3	21
		النسبة المئوية%	22.7%	45.5%	18.2%	13.6%	100.0%
	الليفوكومايسين	العدد	4	12	2	2	20
		النسبة المئوية%	19.0%	61.9%	9.5%	9.5%	100.0%
المجموع		العدد	9	21	6	5	41
		النسبة المئوية%	20.9%	53.5%	14.0%	11.6%	100.0%

مخطط(3): يبين توزع أعمار المرضى بين المجموعتين.



اختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيمابينها:

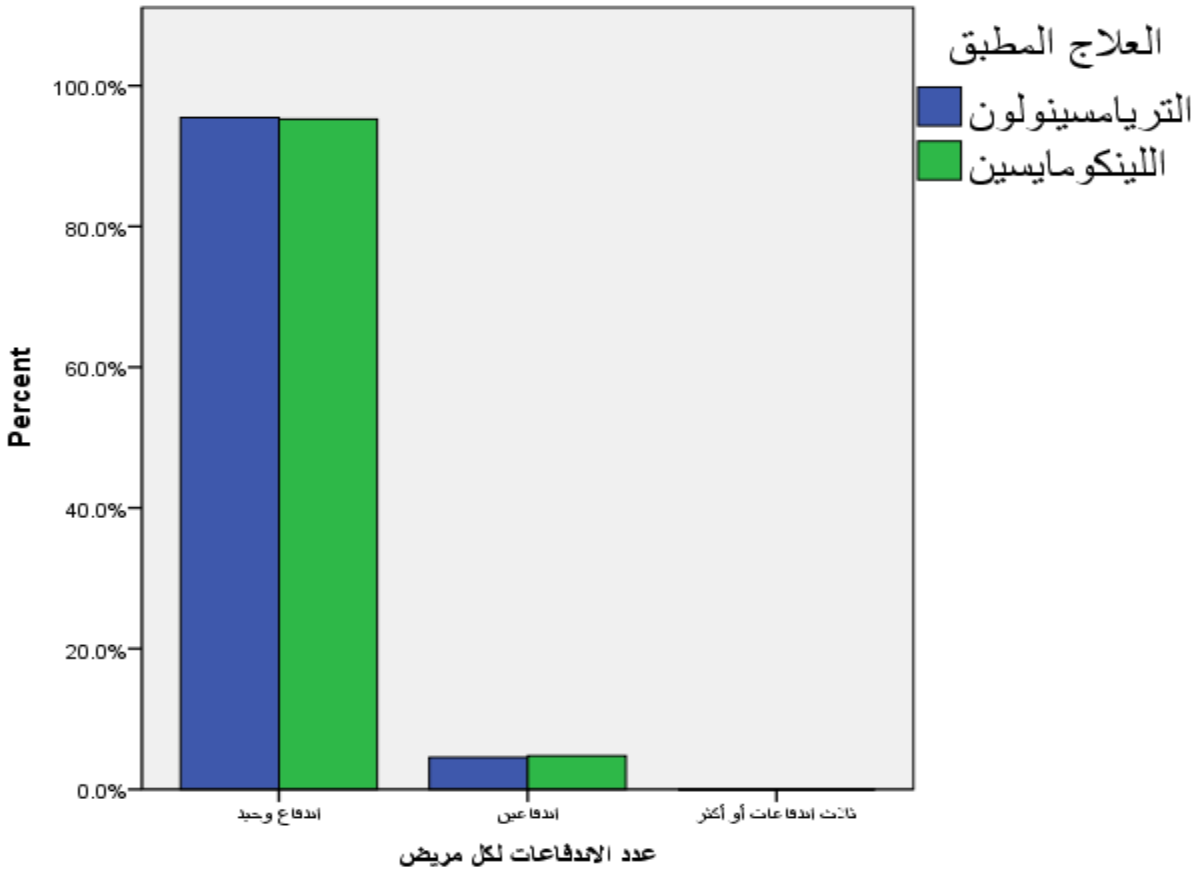
بتطبيق الاختبارالإحصائيChi-Square على تكرارات الأعماربين مجموعتي الدراسة تبين أن قيمة p =0.623 وهي أكبرمن 0.05 وبالتالي لايوجد اختلاف إحصائي بين المجموعتين.

- **رابعاً: دراسة توزع المرضى حسب عدد الاندفاعات:**

تراوح عدد الاندفاعات عند كل مريض في المجموعتين 1-2 اندفاع، حيث تقريباً 95% من المرضى لديهم اندفاع وحيد و 5% لديهم اندفاعين في كلا المجموعتين.

جدول(4) توزع المرضى حسب عدد الاندفاعات.

عدد الاندفاعات			اندفاع وحيد	اندفاعين	ثلاث اندفاعات أو أكثر	المجموع
العلاج المطبق	التريامسينولون	العدد	20	1	0	21
		النسبة المئوية%	95.2%	4.8%	0%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	19	1	0	20
		النسبة المئوية%	95.0%	5.0%	0%	100.0%
	المجموع	العدد	39	2	0	41
		النسبة المئوية%	95.1%	4.9%	0%	100.0%



مخطط(4) يوضح توزع المرضى حسب عدد الاندفاعات.

اختبارصلاحية العينة لإجراء المقارنة فيما بينها:

بتطبيق الاختبارالإحصائيChi-Squareعلى تكرارات عدد الاندفاعات في كل مجموعة تبين أن قيمة p =0.972وهي أكبرمن 0.05 وبالتالي لايوجد اختلاف إحصائي بين مجموعتي الدراسة.

❖ **خامساً: دراسة توزع الاندفاعات حسب قطر الاندفاع الأعظمي:**

تراوح قياس الاندفاعات لدى المرضى من 0.6سم حتى 3 سم وقد تم تقسيمها إلى مجالات:

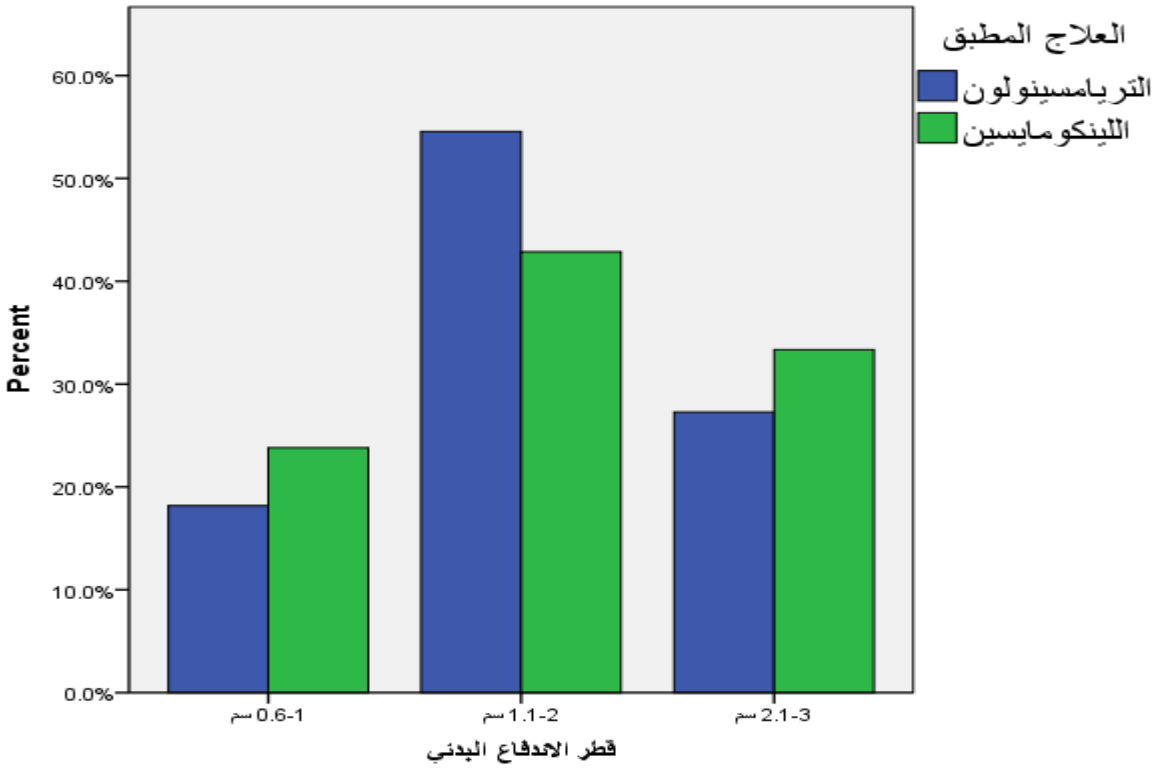
1-0.6 سم ، 1.1- 2سم ، 3-2.1 سم. وكان متوسط قطر الاندفاع البدئي في مجموعة التريامسينولون 2.09 وفي مجموعة اللينكومايسين 2.10.

جدول (5) يبين قياس الاندفاعات في كل مجموعة وفي كامل العينة.

توزع الاندفاعات حسب قطر الاندفاع البدئي

			قطر الاندفاع البدئي			
			1-0.6 سم	2-1.1 سم	3-2.1 سم	المجموع
العلاج المطبق	الترياميسينولون	العدد	4	12	6	22
		النسبة المئوية%	18.2%	54.5%	27.3%	100.0%
	الليفوكومايسين	العدد	5	9	7	21
		النسبة المئوية%	23.8%	42.9%	33.3%	100.0%
المجموع		العدد	9	21	13	43
		النسبة المئوية%	20.9%	48.8%	30.2%	100.0%

مخطط (5) يبين توزع قياس الاندفاعات في كل مجموعة.



اختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيمابينها:

بتطبيق الاختبارالإحصائيChi-Squareعلى تكرارات قياس الاندفاع البدئي في كل جمهرة تبين أن قيمة p =0.743وهي أكبرمن 0.05 وبالتالي لايوجد اختلاف إحصائي بين المجموعتين.

❖ سادساً: دراسة توزع الاندفاعات حسب موقع الاندفاع :

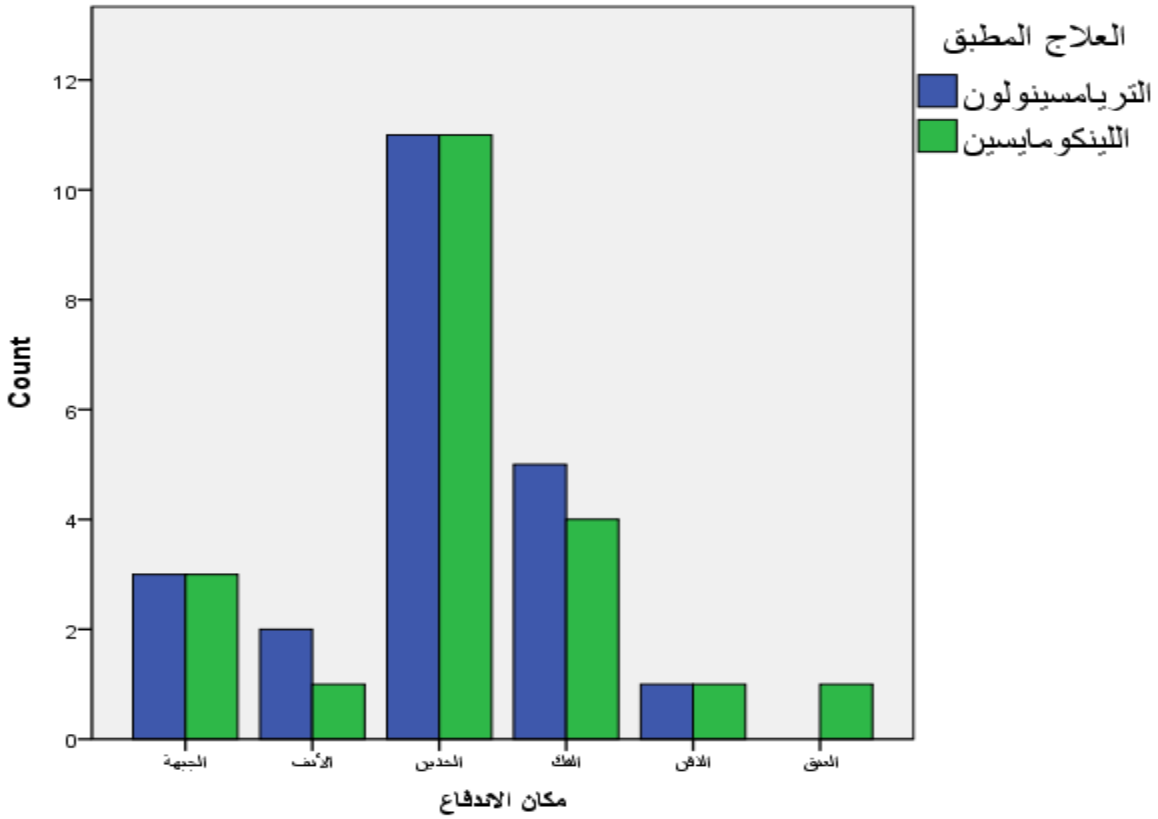
كانت النسبة الأكبر من الاندفاعات في مجموعة الترياميسينولون تتوضع على الخدين يليها الفك، ثم الجبهة وأخيراً الأنف والذقن، وبشكل مماثل تقريباً لتوزع اندفاعات المجموعة الثانية.

جدول (6): يبين توزع الاندفاعات حسب مناطق الوجه في كلا المجموعتين

توزع الاندفاعات حسب مكان الاندفاع

			مكان الاندفاع						
			الجبهة	الأنف	الخدين	الفك	الذقن	العنق	المجموع
العلاج المطبق	الترياميسينولون	العدد	3	2	11	5	1	0	22
		النسبة المئوية%	13.6%	9.1%	50.0%	22.7%	4.5%	.0%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	3	1	11	4	1	1	21
		النسبة المئوية%	14.3%	4.8%	52.4%	19.0%	4.8%	4.8%	100.0%
المجموع		العدد	6	3	22	9	2	1	43
		النسبة المئوية%	14.0%	7.0%	51.2%	20.9%	4.7%	2.3%	100.0%

مخطط (6) يبين أماكن توزع الاندفاعات حسب مناطق الجسم في كل مجموعة



اختبارصلاحية العينة لإجراء المقارنات فيمابينها:

بتطبيق الاختبارالإحصائيChi-Squareعلى تكرارات موقع الاندفاعات في كل عينة تبين

أن قيمة0.922= p وهي أكبرمن 0.05 وبالتالي لا يوجد اختلاف إحصائي بين المجموعتين.

❖ سابعاً: دراسة توزع الاندفاعات حسب عمرالاندفاع:

تراوحت أعمار الاندفاعات لدى المرضى بين أسبوعين إلى 3 أشهر، وتم تقسيمهم إلى 4 مجالات: 1-2أسبوع، 2-3 أسابيع، 3-4 أسابيع، وأكثر من 4 أسابيع. كانت النسبة الأكبر من المرضى في كلا المجموعتين تتراوح أعمار

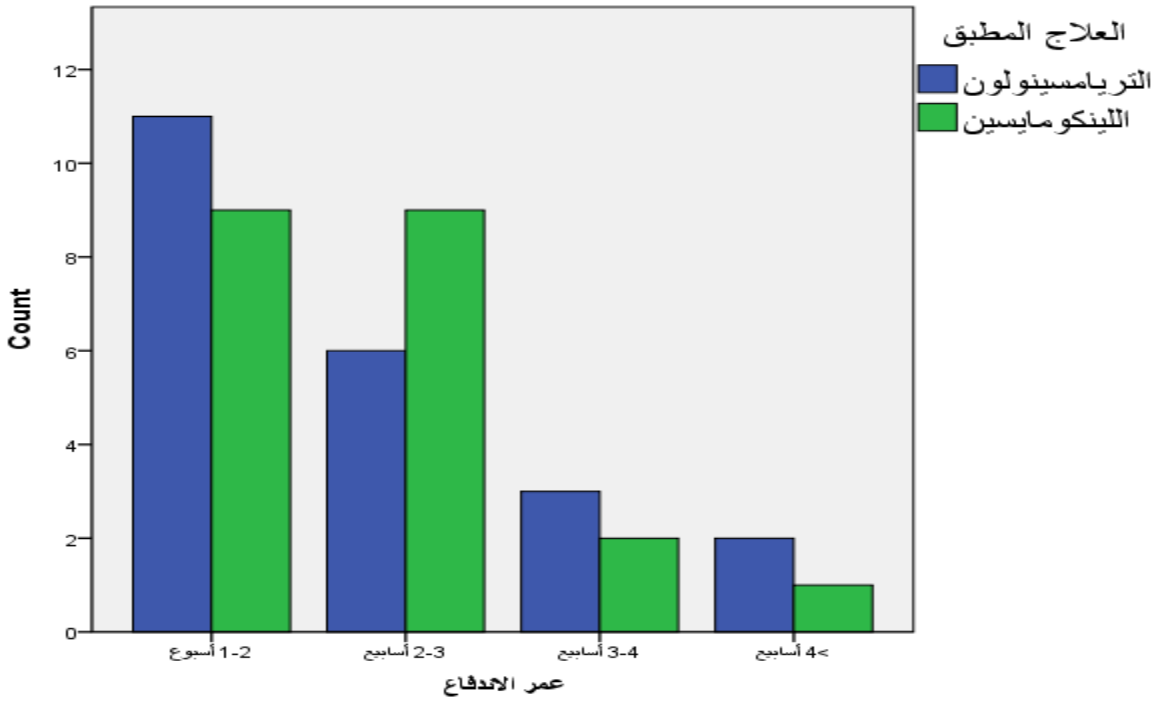
الاندفاعات لديها من 1 -2 أسبوع. حيث كان متوسط عمر الاندفاع في مجموعة التريامسينولون 1.82 أسبوع وكان في مجموعة اللينكومايسين 1.76 أسبوع.

جدول (7) يبين تكرارات عمر الاندفاعات في كل مجموعة وفي كامل العينة.

توزع الاندفاعات حسب عمر الاندفاع بالأسابيع

			عمر الاندفاع				
			1-2 أسبوع	2-3 أسابيع	3-4 أسابيع	>4 أسابيع	المجموع
العلاج المطبق	التريامسينولون	العدد	11	6	3	2	22
		النسبة المئوية%	50.0%	27.3%	13.6%	9.1%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	9	9	2	1	21
		النسبة المئوية%	42.9%	42.9%	9.5%	4.8%	100.0%
المجموع		العدد	20	15	5	3	43
		النسبة المئوية%	46.5%	34.9%	11.6%	7.0%	100.0%

مخطط (7) يبين توزع عمرالاندفاعات في كل مجموعة.



<u>اختبارصلاحية العينة لإجراء المقارنات فيمابينها:</u>

بتطبيق الاختبارالاحصائيChi-Squareعلى تكرارات عمرالاندفاعات في كل جمهرة تبين أن قيمة0.727= pوهي أكبرمن 0.05 وبالتالي لايوجد اختلاف احصائي بين المجموعتين..

دراسة النتائج العلاجية

❖ دراسة نسب شفاء الاندفاعات بالزيارة الأولى (بعد 48ساعة):

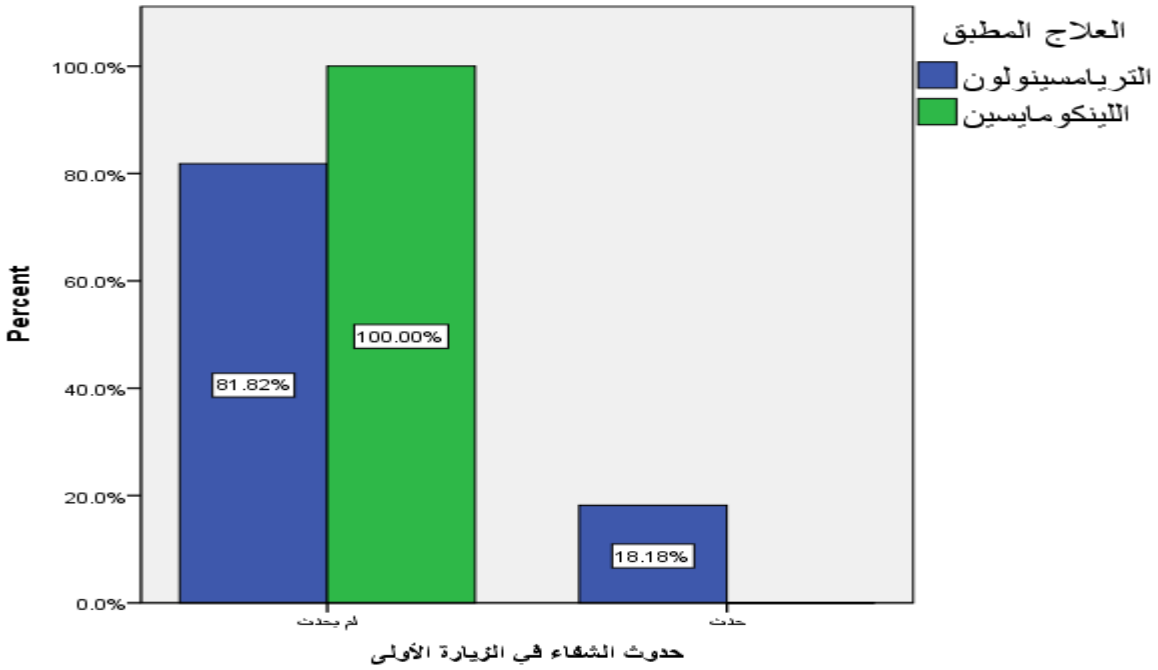
وصل للشفاء بعد 48 ساعة من الحقن(الزيارة الأولى) 4 اندفاعات في مجموعة التريامسينولون بنسبة 18.2%، ولم يصل أي اندفاع للشفاء الكامل في مجموعة اللينكومايسين.

جدول (8) يوضح معدلات الشفاء حسب السلم الموضح أعلاه في كلا المجموعتين وفي كامل العينة في الزيارة الأولى:

نسب الشفاء في الاندفاعات بالزيارة الأولى حسب العلاج المطبق

			حدوث الشفاء في الزيارة الأولى		
			لم يحدث	حدث	المجموع
العلاج المطبق	التريامسينولون	العدد	18	4	22
		النسبة المئوية%	81.8%	18.18%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	21	0	21
		النسبة المئوية%	100.0%	.0%	100.0%
المجموع		العدد	39	4	43
		النسبة المئوية%	90.7%	9.3%	100.0%

مخطط (8) يوضح معدلات الشفاء حسب السلم الموضح أعلاه في كلا المجموعتين في الزيارة الأولى



مقارنة معدلات الشفاء بين مجموعتي العلاج في الزيارة الأولى:

بتطبيق الاختبارالإحصائي ANOVA تبين وجود فرق إحصائي هام بين معدلات الشفاء في الزيارة الأولى حيث كانت قيمةP=0.041 وهي قيمة أصغرمن 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية، ممايدل على تفوق التريامسينولون في الاستجابة العلاجية بعد 48 ساعة.

❖ دراسة نسب شفاء الاندفاعات بالزيارة الثانية (بعد أسبوع):

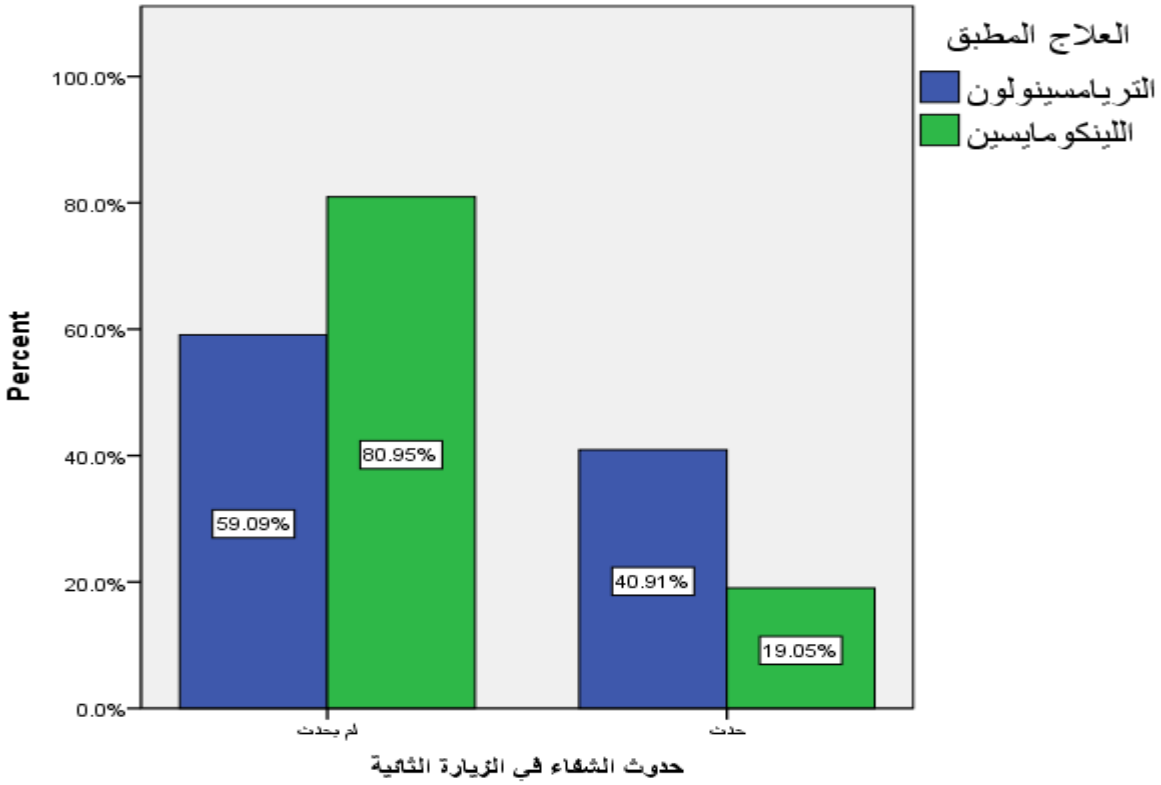
ازداد عدد الاندفاعات الشافية في مجموعة التريامسينولون بعد أسبوع من الحقن(الزيارة الثانية) إلى 9 اندفاعات، إضافةً إلى 4 اندفاعات في مجموعة اللينكومايسين.

جدول (9) يوضح معدلات الشفاء حسب السلم الموضح أعلاه في كلا المجموعتين وفي كامل العينة في الزيارة الثانية:

نسب الشفاء في الاندفاعات بالزيارة الثانية حسب العلاج المطبق

			حدوث الشفاء في الزيارة الثانية		
			لم يحدث	حدث	المجموع
العلاج المطبق	التريامسينولون	العدد	13	9	22
		النسبة المئوية%	59.1%	40.9%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	17	4	21
		النسبة المئوية%	81.0%	19.0%	100.0%
المجموع		العدد	30	13	43
		النسبة المئوية%	69.8%	30.2%	100.0%

مخطط (9) يوضح معدلات الشفاء حسب السلم الموضح أعلاه في كلا المجموعتين في الزيارة الثانية:



مقارنة معدلات الشفاء بين مجموعتي العلاج في الزيارة الثانية:

بتطبيق الاختبارالإحصائي ANOVA تبين عدم وجود فرق إحصائي هام بين معدلات الشفاء في الزيارة الثانية، حيث كانت قيمة P=0.124وهي قيمة أكبرمن 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ممايدل على تقارب معدلات التحسن بين الطريقتين العلاجيتين في الزيارة الثانية.

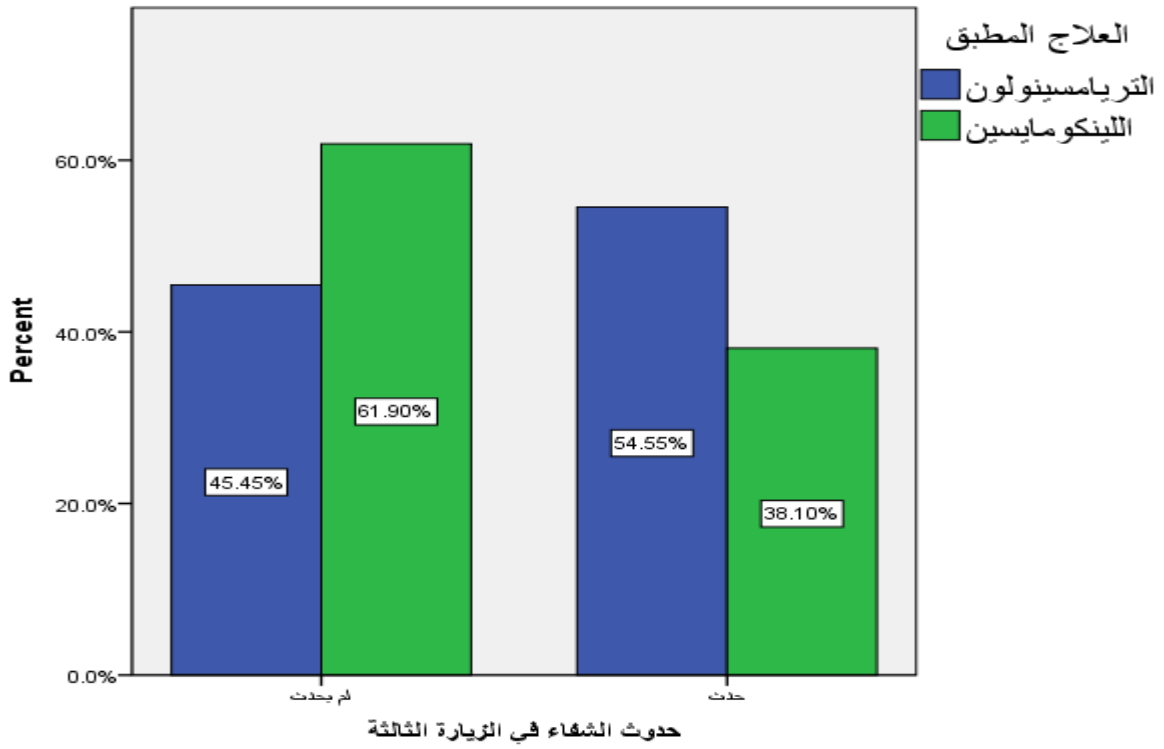
❖ دراسة نسبة حدوث الشفاء بالاندفاعات في نهاية فترة المتابعة (الزيارة الثالثة بعد مرور شهر):

جدول (10) يوضح معدلات الشفاء حسب السلم الموضح أعلاه في كلا المجموعتين في نهاية فترة المتابعة:

			حدوث الشفاء في الزيارة الثالثة		
			لم يحدث	حدث	المجموع
العلاج المطبق	الترياميسينولون	العدد	10	12	22
		النسبة المئوية%	45.5%	54.5%	100.0%
	اللينكومايسين	العدد	13	8	21
		النسبة المئوية%	61.9%	38.1%	100.0%
	المجموع	العدد	23	20	43
		النسبة المئوية%	53.5%	46.5%	100.0%

من الجدول نلاحظ: وصل للشفاء بعد مرور شهر على الحقن (الزيارة الثالثة) 12 اندفاع في مجموعة الترياميسينولون بنسبة 54.5%، بينما شفيت 8 اندفاعات في مجموعة اللينكومايسين بنسبة 38.1%.

مخطط (10) يوضح معدلات الشفاء حسب السلم الموضح أعلاه في كلا المجموعتين في الزيارة الثالثة:



مقارنة حدوث الشفاء بين مجموعتي العلاج:

بتطبيق الاختبارالإحصائي ANOVA تبين عدم وجود فرق إحصائي هام بين معدلات الشفاء في نهاية فترة المتابعة، حيث كانت قيمة P=0.291وهي قيمة أكبرمن 5% المعتمدة للدلالة الإحصائية ممايدل على تقارب النتائج العلاجية بين الدوائين.

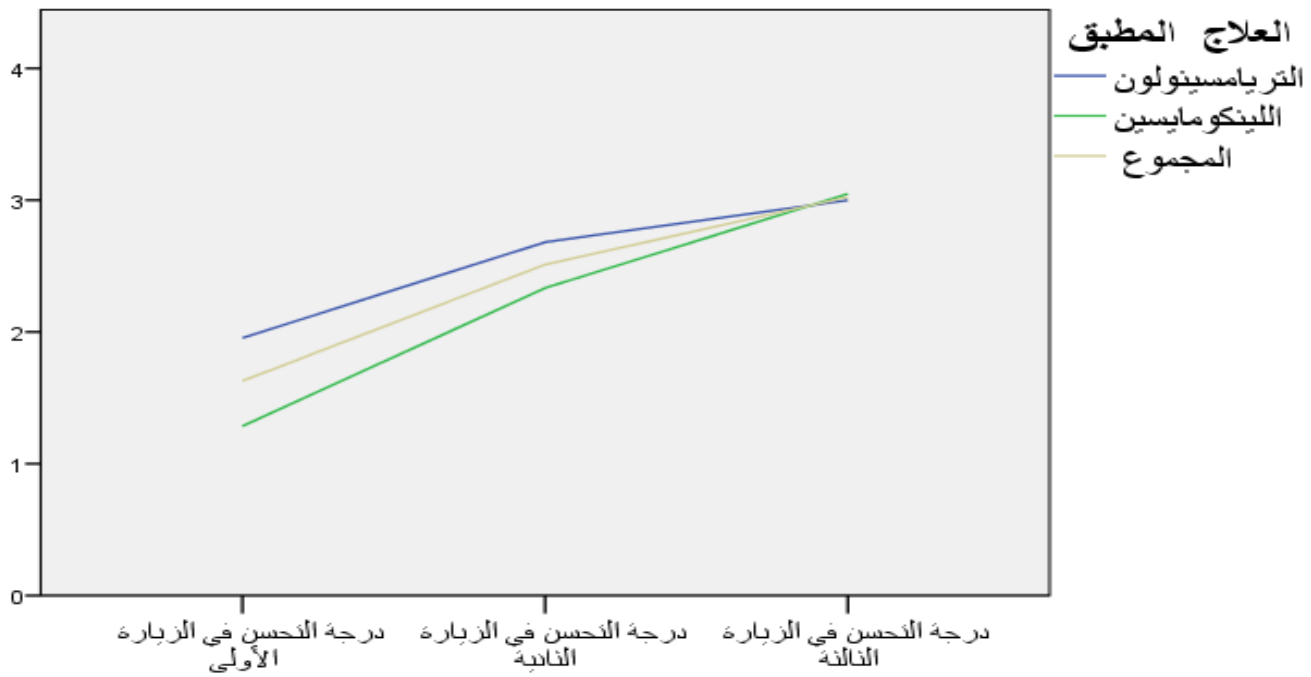
❖ دراسة متوسط درجة تحسن الاندفاعات في كل زيارة في المجموعتين:

بلغ متوسط درجة التحسن حسب السلم السابق في الزيارة الأولى1.95 في مجموعة التريامسينولون و 1.29 في مجموعة اللينكومايسين، وارتفع في الزيارة الثانية إلى 2.68 في مجموعة التريامسينولون و2.33 في اللينكومايسين، ثم استمر بالارتفاع في الزيارة الثالثة وتقاربت القيم في المجموعتين إلى 3.00 و 3.05 بالترتيب.

جدول (11) يوضح متوسط درجة التحسن في كل مجموعة في كل زيارة :

العلاج المطبق	متوسط درجة التحسن في الزيارة الأولى	متوسط درجة التحسن في الزيارة الثانية	متوسط درجة التحسن في الزيارة الثالثة
التريامسينولون	1.95	2.68	3.00
اللينكومايسين	1.29	2.33	3.05
المجموع	1.63	2.51	3.02

مخطط(11) يوضح تبدل متوسط درجة التحسن في كل زيارة بالمجموعتين:



مقارنة متوسط تحسن الاندفاعات في كل زيارة بين المجموعتين:

بتطبيق الاختبار الإحصائي Anova على متوسط درجة التحسن في كل زيارة بكلا المجموعتين، تبين عدم وجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين في الزيارات الأولى و الثانية والثالثة حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05.

جدول(12): يبين نتائج اختبار **ANOVA** على متوسط التحسن في كل زيارة بين المجموعتين.

ANOVA Table

المتغيرات المدروسة	F	Sig.	الملاحظات
درجة التحسن في الزيارة الأولى * العلاج المطبق	1.928	**.090**	**لا فارق هام إحصائياً**
درجة التحسن في الزيارة الثانية * العلاج المطبق	.813	**.304**	**لا فارق هام إحصائياً**
درجة التحسن في الزيارة الثالثة * العلاج المطبق	.427	**.867**	**لا فارق هام إحصائياً**

❖ دراسة علاقة حدوث الشفاء بمتغيرات أخرى:

دراسة علاقة الشفاء مع عمر المريض:

تم تطبيق معامل الارتباط بيرسون لكشف وجود علاقة بين عمر المريض وحدوث الشفاء، وكانت قيمة P=0.073 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لايوجد علاقة بين معدلات الشفاء وعمر المريض..

جدول(13): يدرس وجود علاقة بين الشفاء وعمر المريض.

Correlations

		الشفاء	عمر المريض
الشفاء	Pearson Correlation	1	-.276
	Sig. (2-tailed)		.073
	N	43	41
عمر المريض	Pearson Correlation	-.276	1
	Sig. (2-tailed)	.073	
	N	41	43

دراسة علاقة الشفاء مع جنس المريض:

تم تطبيق معامل الارتباط سبيرمان بين معدل الشفاء وجنس المريض لكشف وجود علاقة بينهما، وكانت قيمة P= 0.757 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لايوجد علاقة بين حدوث الشفاء وجنس المريض..

جدول(14): يدرس وجود علاقة بين الشفاء وجنس المريض

			الجنس	الشفاء
Spearman's rho	الجنس	Correlation Coefficient	1.000	.049
		Sig. (2-tailed)	.	.757
		N	41	43
	الشفاء	Correlation Coefficient	.049	1.000
		Sig. (2-tailed)	.757	.
		N	43	41

دراسة علاقة الشفاء مع موقع الاندفاع:

تم حساب معامل الارتباط سبيرمان بين معدل الشفاء وموقع الاندفاعات في كلا المجموعتين، وكانت قيمة P=0.459 أكبر من 0.05 وبالتالي لايوجد علاقة بين حدوث الشفاء ومكان الاندفاع..

جدول(15): يدرس وجود علاقة بين الشفاء ومكان الاندفاع.

Correlations

			الشفاء	مكان الاندفاع
Spearman's rho	الشفاء	Correlation Coefficient	1.000	-.116-
		Sig. (2-tailed)	.	.459
		N	43	43
	مكان الاندفاع	Correlation Coefficient	-.116-	1.000
		Sig. (2-tailed)	.459	.
		N	43	43

دراسة علاقة الشفاء مع قطر الاندفاع البدئي:

بدراسة معامل الارتباط بيرسون لكشف وجود علاقة بين قطر الاندفاع البدئي وحدوث الشفاء، تبين أن قيمة P=0.184 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لايوجد علاقة بين المتغيرين.

جدول(16): يدرس وجود علاقة بين الشفاء وقطر الاندفاع البدئي.

Correlations

		الشفاء	قطر الاندفاع البدئي
الشفاء	Pearson Correlation	1	.206
	Sig. (2-tailed)		.184
	N	43	43
قطر الاندفاع البدئي	Pearson Correlation	.206	1
	Sig. (2-tailed)	.184	
	N	43	43

دراسة علاقة الشفاء مع عمر الاندفاع :

تم إثبات وجود علاقة عكسية بين عمر الاندفاع وحدوث الشفاء في مجموعة اللينكومايسين، حيث تم إجراء معامل الارتباط بيرسون بينهما وكانت قيمة P أصغر بكثير من 0.05 مع قيمة معامل بيرسون -0.515 وهذا يتوافق مع وجود علاقة عكسية بين المتغيرين. أي كلما كان عمر الاندفاع أقل كان معدل الشفاء أعلى. بينما في مجموعة التريامسينولون كانت قيمة P= 0.941 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لم تتأثر نسب الشفاء بعمر الاندفاع في مجموعة التريامسينولون.

جدول (17): يبين نتائج معامل الارتباط بيرسون بين معدل الشفاء وعمر الاندفاع في مجموعة اللينكومايسين.

Correlations

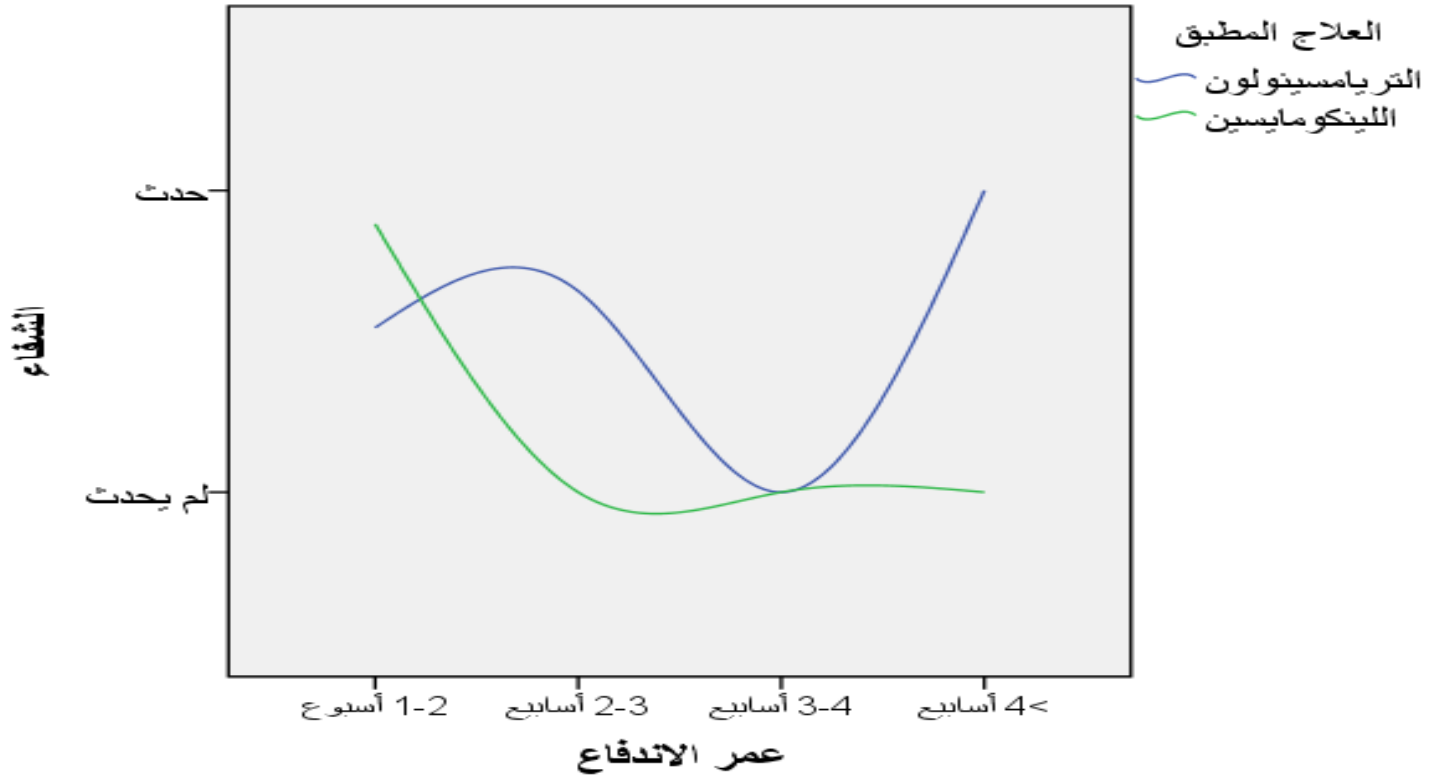
مجموعة اللينكومايسين		عمر الاندفاع	الشفاء
عمر الاندفاع	Pearson Correlation	1	-.515**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	21	21
الشفاء	Pearson Correlation	-.515**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	21	21

جدول (18): يبين نتائج معامل الارتباط بيرسون بين معدل الشفاء وعمر الاندفاع في مجموعة التريامسينولون.

Correlations

مجموعة التريامسينولون		عمر الاندفاع	الشفاء
عمر الاندفاع	Pearson Correlation	1	.017
	Sig. (2-tailed)		.941
	N	22	22
الشفاء	Pearson Correlation	.017	1
	Sig. (2-tailed)	.941	
	N	22	22

مخطط (12) يوضح العلاقة بين عمر الاندفاع ونسب الشفاء في كلا المجموعتين.



❖ دراسة حدوث النكس في الاندفاعات بالمجموعتين:

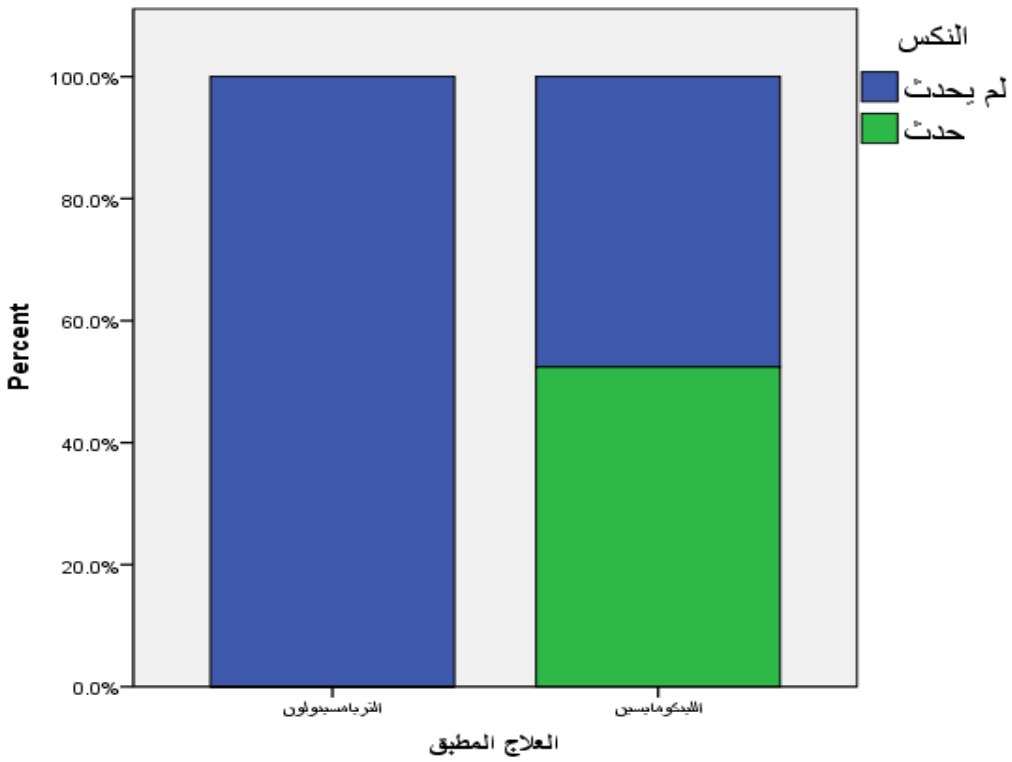
بالاعتماد على تعريفنا السابق للنكس (هو عودة ظهور الارتشاح الالتهابي بعد شفائه بشكل كامل)، حدث عند 4 اندفاعات من أصل 8 اندفاعات شافية في مجموعة الليفوكومايسين بعد حوالي ثلاثة أشهر أي مايعادل 50% من الاندفاعات الشافية، بالمقابل لم تحدث أي حالة نكس في مجموعة الترياميسينولون.

جدول (19): يوضح نسب حدوث النكس في مجموعتي العلاج

حالات النكس حسب العلاج المطبق

			النكس		
			لم يحدث	حدث	المجموع
العلاج المطبق	الترياميسينولون	العدد	12	0	12
		النسبة المئوية%	100.0%	.0%	100.0%
	الليفوكومايسين	العدد	4	4	8
		النسبة المئوية%	50%	50%	100.0%
المجموع		العدد	16	4	20
		النسبة المئوية%	74.4%	25.6%	100.0%

مخطط (14) يوضح النسب المئوية لحالات النكس في الدراسة.



مقارنة حالات النكس بين المجموعتين:

عند تطبيق الإختبار الإحصائي Chi-Square على تكرارات حالات النكس تبين أن قيمة P=0.003 وهي أصغربكثير من 5%، نستنتج وجود فرق إحصائي هام في حدوث النكس بين المجموعتين.

❖ دراسة التأثيرات الجانبية:

في مجموعة التريامسينولون كانت أشيع الآثار الجانبية : حس الحرقة ثم حس الألم أثناء الحقن، الخمج الثانوي ثالث أشيع آثر جانبي (على شكل نز قيحي خفيف ولمدة قصيرة لم نضطر للعلاج بالصادات الجهازية والموضعية) قد يكون عائد للتثبيط المناعي المرافق لحقن التريامسينولون ولعملية الحقن الموضعي. حدثت حالة وحيدة من نقص التصبغ التالي. أما بالنسبة للضمور الشحمي وتوسع الشعريات ، لم تحدث أي حالة وهذا يعود للتركيز المنخفض للتريامسينولون المستخدم.

بينما في مجموعة الليدكومايسين كان أشيع عرض جانبي هو حس الحرقة المرافق للحقن، يأتي الحكة والحمامى في المرتبة الثانية، أما في المرتبة الثالثة يأتي فرط التصبغ التالي، وبسبب استخدام تقنية الحقن الموضعي فمن غير الغريب حدوث الخمج الثانوي. بالمقابل لم يلاحظ أي حدوث للضمور الشحمي ولا لتوسع الشعريات.

كانت معظم هذه التأثيرات الجانبية محمولة ولم تتطلب أي علاج إضافي..

جدول رقم (20): يوضح النسب المئوية للتأثيرات الجانبية في كل مجموعة وقيمة P.

التأثيرات الجانبية	الترياميسينولون(22 اندفاع)	اللينكومايسين (21 اندفاع)	P value
الألم أثناء الحقن	(45.5%)10	(9.5%)2	**0.009**
حس الحرقة أثناء الحقن	(54.5%)12	(714%)15	**0.263**
الحمامى	(0%)0	(%23.8)5	**0.015**
الحكة	(0%)0	(%28.6)6	**0.007**
الخمج الثانوي	(18.2%)4	(9.5%)2	**0.413**
فرط التصبغ التالي	(0%)0	(%14.3)3	**0.122**
نقص التصبغ التالي	(%4.5)1	(0%)0	**0.056**
الضمور	(0%)0	(0%)0	**0**
توسع الشعريات	(0%)0	(0%)0	**0**

مقارنة نسب التأثيرات الجانبية بين المجموعتين:

بتطبيق الإختبار الإحصائي Chi-square على تكرارات التأثيرات الجانبية تبين:

أن حس الألم أثناء الحقن أشيع في مجموعة الترياميسينولون (P=0.009) وهي أصغر من مستوى الدلالة0.05 وبالتالي يوجد فارق هام إحصائياً.

أما بالنسبة لحس الحرقة أثناء الحقن كانت النسب متقاربة بين المجموعتين، دون وجود فارق هام إحصائياً (p=0.263).

ازدياد الحمامى في بعض الاندفاعات المعالجة باللينكومايسين، دون حدوث ذلك في مجموعة الترياميسينولون، أدى لوجود فرق إحصائي هام بين المجموعتين (P=0.015).

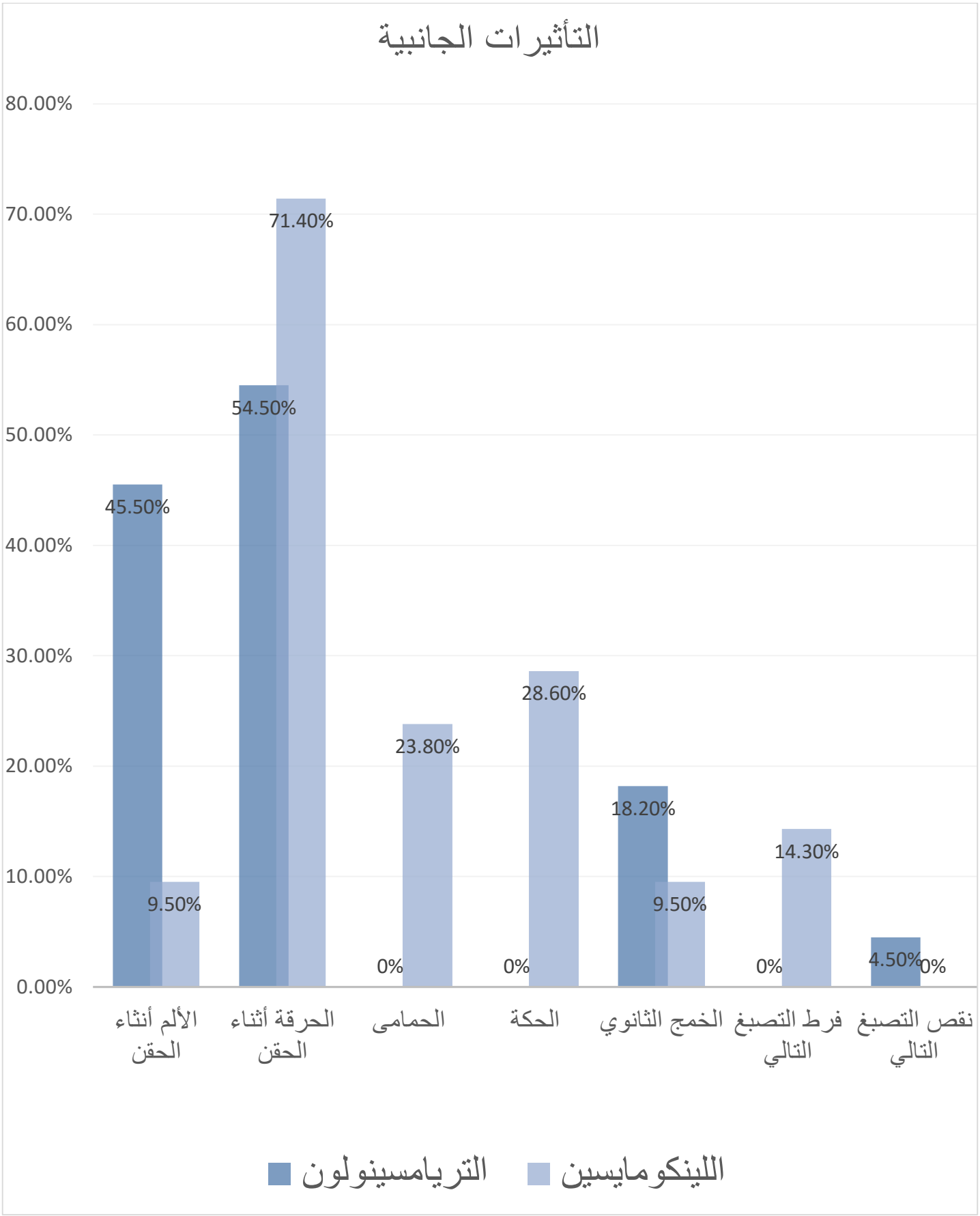
أيضاً ذكر مرضى مجموعة اللينكومايسين حدوث حكة في الاندفاعات بعد الحقن، ولم يحدث ذلك في مجموعة الترياميسينولون مع فارق هام إحصائياً (P = 0.007).

الخمج الثانوي حدث في كلا المجموعتين بنسب متقاربة دون وجود فارق هام إحصائياً (P=0.413).

فرط التصبغ التالي كان أشيع في مجموعة اللينكومايسين، لكن دون وجود فرق هام إحصائياً (P=0.122).

حدثت حالة واحدة من نقص التصبغ التالي في مجموعة الترياميسينولون، دون وجود فارق هام إحصائياً (P=0.056).

مخطط رقم (15): يوضح النسب المئوية للتأثيرات الجانبية في كل مجموعة.


التأثيرات الجانبية
80.00%
70.00%
60.00%
50.00%
40.00%
30.00%
20.00%
10.00%
0.00%
45.50%
9.50%
54.50%
71.40%
0%
23.80%
0%
28.60%
18.20%
9.50%
0%
14.30%
4.50%
0%
الألم أثناء الحقن
الحرقة أثناء الحقن
الحمامى
الحكة
الخمج الثانوي
فرط التصبغ التالي
نقص التصبغ التالي
التريامسينولون
اللينكومايسين

صور بعض المرضى في مجموعة التريامسينولون:

قبل العلاج

بعد 48 ساعة

بعد أسبوع

قبل العلاج

بعد 48 ساعة من العلاج

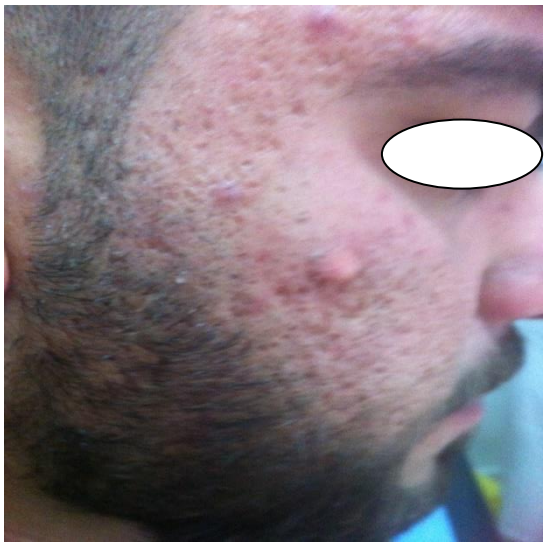
صور بعض مرضى مجموعة اللينكومايسين:

قبل العلاج

بعد 48 ساعة

بعد شهر

قبل العلاج



بعد 48 ساعة من الحقن

بعد العلاج بأسبوع

مناقشة النتائج

كان حجم العينة البدئي (60) مريض تم تقسيمهم عشوائياً بالتتالي إلى مجموعتين: الأولى هي مجموعة التريامسينولون والثانية هي مجموعة اللينكومايسين (30 مريض في كل مجموعة) تم استبعاد 19 مريض لم يلتزموا بالمتابعة وبشروط العلاج (9 مرضى في المجموعة الأولى و10 مرضى في المجموعة الثانية)، فأصبح حجم العينة النهائي 41 مريض لديهم 43 اندفاع (21 مريض لديهم 22 اندفاع قي مجموعة التريامسينولون و 20 مريض لديهم 21 اندفاع في مجموعة اللينكومايسين).

المجموعة الأولى تلقت العلاج بالتريامسينولون أسيتونيد بتركيز4ملغ/مل حقناً داخل الآفة لمرة واحدة.

المجموعة الثانية : تم علاجها باللينكومايسين هيدروكلوريد بتركيز75ملغ /مل حقناً داخل الآفة لمرة واحدة أيضاً.

طبق العلاج على المرضى مع تشخيص سريري لاندفاعات حمامية عقيدية كيسية مرتشحة غير واضحة الحدود ممضة بالجس .

تم إثبات أن المجموعتان قابلتان للمقارنة من حيث التركيبة العمرية ، الجنس، عدد الاندفاعات، قطر الاندفاع البدئي، عمر الاندفاع وتوزع الاندفاعات. من ناحية الجنس كان توزع المرضى في مجموعة اللينكومايسين (66.6% ذكور، 33.3% إناث) وكان توزع المرضى في مجموعة التريامسينولون (68.18% ذكور، 31.8% إناث) وكانت قيمة P=0.819 > 0.05 وهذا دليل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين. وبلغ متوسط عمر المرضى في مجموعة التريامسينولون 24.18 وفي مجموعة اللينكومايسين 23.43 وكانت قيمة P =0.623 وهي أكبر من 0.05 ولافرق إحصائي بين المجموعتين . وتراوح عدد الاندفاعات عند المرضى في المجموعتين 1-2 اندفاع، حيث تقريباً 95% من المرضى لديهم اندفاع وحيد و 5% من المرضى لديهم اندفاعين دون وجود فرق إحصائي بين المجموعتين(0.05<P=0.972). أما بالنسبة لمتوسط قطر الاندفاع البدئي فكان في مجموعة التريامسينولون 2.09سم وفي مجموعة اللينكومايسين 2.10 وكانت قيمة P=0.743 >0.05على تكرارات قياس القطر الأعظمي ولا فرق إحصائي بين المجموعتين.

تراوح عمر الاندفاعات في عينة الدراسة من أسبوعين إلى ثلاثة أشهر، وكان متوسط عمر الاندفاع في مجموعة التريامسينولون 1.82 أسبوع و 1.76 أسبوع في مجموعة اللينكومايسين، وكانت قيمة P=0.727>0.05 على تكرارت عمر الاندفاع وبالتالي لا فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث عمر الاندفاع.

بالنسبة لتوزع الاندفاعات كانت أشيع التوضعات في كلا المجموعتين هي الخدين ثم منطقة الفك والجبهة، وكانت تكرارات توضعات الاندفاعات متقاربة وقيمة P=0.922 وبالتالي لافرق إحصائي بين المجموعتين من حيث توزع الاندفاعات..

تم مقارنة فعالية العلاج بين المجموعتين ولوحظ تقارب النتائج العلاجية بينهما، حيث حصل الشفاء السريري (زوال كامل الإرتشاح) بعد مرور شهر من العلاج بنسبة 54.5% لصالح مجموعة التريامسينولون، وبنسبة38.1% في مجموعة اللينكومايسين في نهاية فترة المتابعة، إلا أن الاستجابة السريرية كانت أسرع في المجموعة الأولى حيث حدث الشفاء خلال 48 ساعة من الحقن عند 18.18% بالمقارنة مع 0% في المجموعة الثانية، وتفسير ذلك باختلاف آلية العمل حيث أن التريامسينولون يقوم بتثبيط الحدثية الالتهابية[179] وبالتالي يحسن المظهرالالتهابي للآفات بشكل سريع، أما اللينكومايسين يعمل على تحفيز المناعة وزيادة الجذب الكيميائي للخلايا الالتهابية لقتل العامل الممرض[196]، ممايفسر حدوث زيادة بالمظهر الالتهابي للآفات بعد العلاج ثم يبدأ التحسن، لذلك فإن الشفاء يحدث بشكل أبطء بعد حقن

اللينكومايسين. وبناءً على ذلك حدث تقارب في نسب الشفاء بين المجموعتين بعد مرور أسبوع ومن ثم شهر على العلاج، حيث بلغت نسبة الشفاء بعد أسبوع في مجموعة التريامسينولون حوالي 40.9% و19% في مجموعة اللينكومايسين وكانت قيمة P =0.124 وهي أكبر من مستوى الدلالة وبالتالي لايوجد فرق إحصائي بين المجموعين. ثم تمت دراسة تبدل متوسط درجة تحسن الاندفاعات في كل زيارة حسب السلم المعتمد، حيث بلغ متوسط التحسن في الزيارات الثلاثة في مجموعة التريامسينولون 1.95 – 2.6 – 3.0 وفي مجموعة اللينكومايسين 1.29 – 2.3- 3.05 بالترتيب، ولم يوجد فرق إحصائي هام بمتوسط التحسن بين المجموعتين في الزيارات الثلاث.

بدراسة العلاقة بين نسب الشفاء والمتغيرات الأخرى، تم إيجاد علاقة عكسية بين نسبة الشفاء وعمر الاندفاع في مجموعة اللينكومايسين، حيث بلغ معامل الارتباط بيرسون -0.515 و قيمة P أقل بكثير من 0.05، وبالتالي كلما كان عمر الاندفاع أقل كانت نسبة الشفاء أعلى. إلا أنه لم يتم إثبات ذلك في مجموعة التريامسينولون، وتفسير ذلك أن التريامسينولون يؤثر على الآفات الباكرة بتأثيره على الرشاحة الالتهابية، وأيضاً يؤثر على الآفات المزمنة باعتباره يؤثر على التليف[207]، وبالتالي لم تتأثر الاستجابة بعمر الاندفاع في مجموعة التريامسينولون.

حدث النكس عند نصف الاندفاعات الشافية والمعالجة باللينكومايسين، وهذا قد يكون عائد لعدم قدرته على التخلص بشكل كامل من الحدثية الالتهابية التي غالباً ماتخمد بعد القضاء على العامل الممرض، إلا أنها قد تعود لتتفعل من جديد ويحدث النكس. وبالمقابل لم تحدث أي حالة نكس في مجموعة التريامسينولون، لأنه يثبط المناعة الخلوية والرشاحة الالتهابية ممايقلل إمكانية النكس ..

كانت أشيع الآثار الجانبية في مجموعة التريامسينولون: حس الحرقة ثم حس الألم أثناء الحقن ، الخمج الثانوي ثالث أشيع آثر جانبي (على شكل نز قيحي خفيف ولمدة قصيرة لم نضطر للعلاج بالصادات الجهازية أوالموضعية) قد يكون عائد للتثبيط المناعي المرافق لحقن التريامسينولون ولعملية الحقن الموضعي.. حدثت حالة وحيدة من نقص التصبغ التالي ، ولم تشاهد أي حالة ضمور شحمي أو توسع شعريات وهذا يعود للتركيز المنخفض للتريامسينولون المستخدم .

بينما في مجموعة اللينكومايسين كان أشيع عرض جانبي هو حس الحرقة المرافق للحقن، يأتي الحكة والحمامى في المرتبة الثانية، أما في المرتبة الثالثة يأتي فرط التصبغ والذي يفسر بزيادة الجذب الكيميائي للخلايا الالتهابية التي تقوم بإفراز السيتوكينات وعوامل النمو المحرضة لتشكيل الميلانين في الخلايا الميلانية. وبسبب استخدام تقنية الحقن الموضعي فمن غير الغريب حدوث الخمج الثانوي بعد الحقن. بالمقابل لم يلاحظ أي حدوث للضمور الشحمي ولا لتوسع الشعريات.

لم يلاحظ أي فرق إحصائي في نسب حدوث هذه الآثار الجانبية ماعدا حس الألم أثناء الحقن كان أشيع في مجموعة التريامسينولون، وحدوث الحكة والحمامى بعد الحقن كانتا أشيع في مجموعة اللينكومايسين.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

سنقوم بمقارنة دراستنا مع دراسات عالمية:

1- الدراسة الأولى هندية : مجراة في مشفى الأمراض الجلدية في مدينة Faridkot في شهر آذار عام 2003[208] من قبلMahajan BB, Garg G بعنوان:

THERAPEUTIC EFFICACY OF INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE VERSUS INTRALESIONAL TRIAMCINOLONE ACETONIDE PLUS LINCOMYCIN IN THE TREATMENT OF NODULOCYSTIC ACNE

2- الدراسة الثانية أمريكية[209]: في قسم الأمراض الجلدية في المركز الطبي في مدينة Ann Arbor في ولاية Michigan في شهر حزيران عام 1983 من قبل Robert M. Levine, James E. Rasmussen, MD بعنوان:

INTRALESIONAL CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF NODULOCYSTIC ACNE

3- أجريت في الهند في مدينة Mumbai , في قسم الأمراض الجلدية التابع لكلية الطب في شهر حزيران عام 2003[210] من قبل Sharma AD, Gupte PD, Sundaram M, Janaki VR, Rege VL, Bilimoria FE, Arora J
بعنوان:

TOPICAL LINCOMYCIN GEL IN ACNE VULGARIS: A MULTICENTRIC PLACEBO CONTROLLED STUDY

المقارنة مع الدراسة الأولى:

أدخل للدراسة 19 مريض مع اندفاعات عدية كيسية عقيدية، تم تقسيمهم عشوائياً لمجموعتين:

المجموعة الأولى (10 مرضى) تلقت العلاج بالحقن داخل الآفة للتريامسينولون أسيتونيد بتركيز 2.5 ملغ /مل

والمجموعة الثانية (9 مرضى) تلقت العلاج بالحقن داخل الآفة للتريامسينولون أسيتونيد بتركيز 2.5 ملغ /مل مع اللينكومايسين هدروكلوريد بتركيز 75 ملغ/مل.

ثم تم متابعة المرضى بعد 48 ساعة، أسبوع ومن ثم شهر. وتم تسجيل التحسن وفقاً للسلم الآتي:

- الدرجة (0):لااستجابة.
- الدرجة(1): استجابة خفيفة (33%تراجع)
- الدرجة (2): استجابة ملحوظة (66%تراجع)
- الدرجة (3): استجابة كاملة (100%)

جدول(21): يقارن بين نتائج دراستنا والدراسة العالمية الأولى.

دراستنا	الدراسة العالمية 1	
43	19	عدد أفراد العينة
14/ 29	8/ 11	عدد الذكور / الإناث
23.8	22	متوسط الأعمار
تريامسينولون/ لينكومايسين	تريامسينولون/ تريامسينولون+لينكومايسين	المجموعات
4 ملغ / مل	2.5 ملغ/ مل	تركيزالتريامسينولون المستخدم
3 أشهر	شهر	مدة المتابعة
19 % في المجموعة 2	لم يدرس	النكس
حس الحرقة والألم أثناء الحقن –الخمج الثانوي – نقص التصبغ التالي في التريامسينولون	لم تذكر	التأثيرات الجانبية

أظهرت الدراسة العالمية الأولى أن مشاركة التريامسينولون مع اللينكومايسين أدت لتحسن 77% من المرضى بمقدار 66% من السلم بعد 48 ساعة من العلاج، وشفاء جميع المرضى 100% بتراجع كامل للاندفاعات بعد أسبوع من العلاج. بينما إعطاء التريامسينولون لوحده أدى لتحسن 60% من المرضى بمقدار تحسن 66% بعد 48 ساعة، وزادت هذه النسبة لتصبح 70% من المرضى بنفس درجة التحسن بعد أسبوع من العلاج (لم تذكر الدراسة حدوث تراجع كامل بالاندفاعات بهذه المجموعة).

في دراستنا تم استخدام تركيز أعلى من التريامسينولون أسيتونيد 4 ملغ/مل بالمقارنة مع 2.5 ملغ/مل في الدراسة العالمية، وهذا يفسر حدوث الشفاء والتراجع الكامل بنسبة18.2% بعد 48 ساعة 40.9 % بعد مرور أسبوع من الاندفاعات المعالجة في دراستنا.

التحسن السريع للاندفاعات خلال 48 ساعة في الدراسة العالمية كان عائداً لوجود التريامسنولون، حيث بلغت نسبة الحالات المتراجعة بمقدار تحسن 66% في المجموعة الأولى 60% وفي المجموعة الثانية 77%. وهذا متوافق مع نتائج دراستنا حيث وصل للشفاء الكامل 18.2% من الاندفاعات في مجموعة التريامسينولون بالمقابل 0% في مجموعة اللينكومايسين.حدوث التراجع 100% لدى جميع الاندفاعات بعد أسبوع من العلاج في المجموعة الثانية من الدراسة العالمية كان عائداً لتأثير اللينكومايسين البطيء المحفز للمناعة، وهذا أيضاً يتوافق مع نتائج دراستنا، حيث تقاربت نتائج الشفاء بين المجموعتين بعد أسبوع من العلاج دون وجود فرق إحصائي هام.

جدول(22): يوضح نقاط التشابه والاختلاف بين دراستنا والدراسة العالمية الأولى.

نقاط التشابه مع دراستنا	نقاط الاختلاف عن دراستنا
• العمر الوسطي للمرضى. • غلبة الذكور / الإناث. • سرعة الاستجابة عند استخدام التريامسينولون. • فعالية اللينكومايسين في إحداث التراجع والشفاء لكن مع تحسن أبطء.	• حجم العينة أصغر. • تركيز التريامسينولون أقل. • وجود العلاج التشاركي. • لم تذكر حدوث الشفاء الكامل في مجموعة التريامسينولون. • لم تدرس النكس. لم تذكر التأثيرات الجانبية..

المقارنة مع الدراسة الثانية:

عدد المرضى في الدراسة الثانية 17 مريض عد كيسي عقيدي شديد، تم علاجهم لمدة 8أسابيع بالصادات الفموية (السكلينات) مع علاج موضعي بالبنزويل بيروكسيد والرتينوئيد دون أي تحسن. في دراستنا لم يشترط إخضاع المرضى لعلاج جهازي وموضعي كي لا يتداخل الآثر المضاد للالتهاب للصادات الفموية والرتينوئيد الموضعي في فعالية الدواء المدروس.

المجموعة الأولى تضمنت 9 مرضى لديهم 64 اندفاع، تم علاج آفاتهم بالتريامسينولون أسيتونيد بالحقن داخل الآفة بتراكيز 2.5-1.25-0.63 ملغ /مل إضافةً للسالين النظامي كمجموعة شاهد، وتمت المتابعة بعد 72 ساعة – 7 أيام – 4 أسابيع من الحقن.

المجموعة الثانية تضمنت 8 مرضى لديهم 57 اندفاع، تم علاجهم بالحقن داخل الآفة للبيتاميتازون فوسفات بتراكيز 3-1.5-0.75 ملغ / مل إضافة للسالين النظامي (الشاهد)، وتمت المتابعة بعد 48 ساعة- أسبوع – شهر من الحقن.

واستخدم السلم التالي في تحديد درجة التحسن بالآفات الكيسية العقيدية:

- الدرجة (0):لااستجابة.
- الدرجة(1): استجابة خفيفة (33%تراجع)
- الدرجة (2): استجابة ملحوظة (66%تراجع)
- الدرجة (3): استجابة كاملة (100%)

وكانت النتائج كالتالي:

توزع المرضى في المجموعة الأولى من حيث الجنس (8 ذكور ،1 إناث) والأعمار تتراوح بين 16-35 سنة بشكل مقارب لدراستنا. الرقم الوسطي لعدد الاندفاعات لكل مريض 7 اندفاعات (أقلها 4 وأكثرها 18) بينما لم يتجاوز عدد الاندفاعات لكل مريض في دراستنا 1-2 اندفاع، ومعظمها بقياس 1 سم بشكل مختلف عن دراستنا حيث كان القطر الوسطي للاندفاعات 2سم.

أما بالنسبة لفعالية العلاج كانت كل هذه التراكيز فعالة بإحداث تحسن بالدرجة 2+3 بعد 72 ساعة وأسبوع، حيث بلغت قيمة P=0.581 بعد 72 ساعة من الحقن بين التراكيز الثلاثة، وكانت قيمتها 0.693 بعد مرور 7 أيام من الحقن وبالتالي لايوجد فرق إحصائي في نسب التحسن بين التراكيز المستخدمة. والبيانات المأخوذة من المرضى بعد شهر تشير أنه لم تزداد نسبة النكس عندما قل تركيز التريامسينولون أسيتونيد المستخدم. أثبتت هذه الدراسة أن التركيز المنخفض من التريامسينولون0.63 ملغ/مل فعال كفعالية التركيز الأعلى بأربعة أضعاف، وهو أقل احتمالاً بكثير في إحداث الضمور واضطرابات التصبغ. مساوئ هذه الدراسة أنها لم تسجل عمر الاندفاعات ولم تعتبره عامل في حدوث الاستجابة، إضافة أنها لم تسجل الآثار الجانبية لحقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الآفة..

أما في المجموعة الثانية لم يكن هناك فرق إحصائي بالتحسن بين مجموعة الشاهد وبين مجموعة البيتاميتازون فوسفات، حيث كانت قيمة P=0.163 وبالتالي هو غير فعال بعلاج الكيسات العدية لأنه ستروئيد قصير الأمد ولايبقى مدة كافية لإحداث الأثر المضاد للالتهاب.

جدول(23) يقارن بين نتائج دراستنا والدراسة العالمية الثانية.

دراستنا(مجموعة التريامسينولون)	الدراسة الثانية (مجموعة التريامسينولون)	
22	64	عدد الاندفاعات
7/ 14	1/ 8	عدد الذكور / الإناث
35-16	35-16	الأعمار
4 ملغ / مل	2.5-1.25-0.63 ملغ/مل	التركيز المستخدم
48 ساعة-أسبوع-شهر-3أشهر	72 ساعة- أسبوع- شهر	المتابعة
لا يوجد	السالين النظامي	مجموعة الغفل
2.33	3-2	درجة التحسن بعد أسبوع
لم يحدث	لم يحدث	النكس
حس الحرقة والألم أثناء الحقن –الخمج الثانوي – نقص التصبغ التالي في التريامسينولون	لم تذكر	التأثيرات الجانبية

جدول(24): يوضح نقاط التشابه والاختلاف بين دراستنا والدراسة العالمية الثانية.

نقاط التشابه مع دراستنا	نقاط الاختلاف عن دراستنا
• العمر الوسطي للمرضى. • غلبة الذكور / الإناث. • قدرة التريامسينولون على إحداث تراجع سريع وملحوظ بالاندفاعات. • عدم حدوث النكس.	• حجم العينة أكبر • تركيز التريامسينولون أقل. • وجود مجموعة شاهد. • لم تذكر التأثيرات الجانبية..

المقارنة مع الدراسة الثالثة:

تضمنت الدراسة 200 مريض عد شائع خفيف إلى متوسط، تم توزيعهم عشوائياً لمجموعتين:

المجموعة الأولى : 100 مريض طبق اللينكومايسين جيل 2% مرتين يومياً على الآفات العدية لمدة أربع أسابيع.

المجموعة الثانية: 100 مريض طبق الدواء الغفل على شكل جيل مشابه للسابق مرتين يومياً على الآفات العدية لمدة أربع أسابيع.

تمت متابعة المرضى أسبوعياً لمدة أربع أسابيع وتم اختيار مشعر Pillsbury grading scale كمقياس للشدة، وكانت النتائج بتحسن أكثر من 50% من الآفات عند 70% من مرضى المجموعة الأولى بلمقارنة مع 23% في المجموعة الثانية في نهاية فترة المتابعة.

التأثيرات الجانبية كانت خفيفة ومحمولة ومحددة لذاتها، وحدثت بنسبة أعلى عند مجموعة الغفل، ممأادى للاعتقاد أنها عائدة للسواغ الذي سبب توهج للمرض : حرقة – حكة – حمامى – توسف – تصبغ .

وكانت نتيجة الدراسة أن اللينكومايسين الموضعي له فعالية قوية مضادة للبربيونية العدية مع اختراق نسيجي جيد. إضافة للتأثير المعدل للمناعة للصادات الموضعية متل الأرثرومايسين والكلندمايسين وخاصة للحالات المقاومة على هذه الصادات ، وهذا مايتوافق مع نتائج دراستنا في فعالية حقن اللينكومايسين داخل اللآفة عند مرضى العد الكيسي العقيدي..

جدول(25): يوضح نقاط التشابه والاختلاف بين دراستنا والدراسة العالمية الثالثة.

نقاط التشابه مع دراستنا	نقاط الاختلاف عن دراستنا
• استجابة مرضى العد الشائع على اللينكومايسين • التأثيرات الجانبية الموضعية للينكومايسين.	• ضمت الدراسة مرضى العد الشائع الخفيف إلى المتوسط. • حجم العينة أكبر. • أعمار المرضى أصغر. • استخدام اللينكومايسين على شكل جيل. • المشعر المستخدم للتحسن. • وجود مجموعة الشاهد. • لم تدرس النكس..

الخلاصة

- **العد الكيسي العقيدي أكثر شيوعاُ عند الذكور بمتوسط عمر23.8 سنة.**
- **الخط الأول في علاج العد الكيسي العقيدي الإيزوترينوئين الجهازي والصادات الجهازية. لكن قد تعند بعض الاندفاعات العدية الكيسية العقيدية على العلاج.**
- **حقن التريامسنولون داخل الآفة خيار فعال في إحداث تراجع سريع وملحوظ لهذه الاندفاعات المعندة، لتأثيراته المضادة للالتهاب والمثبطة للمناعة، لكن مع بقاء احتمال حدوث الضمور مكان الحقن.**
- **اللينكومايسين أحد الصادات الحيوية التي تملك تأثيرات معدلة للمناعة، أثبتت فعاليته بحقنه داخل الآفات العدية الكيسية العقيدية في إحداث تراجع وتحسن ملحوظ بشكل مقارب لفعالية التريامسينولون، مع خطورة أقل لتطوير الضمور الشحمي مكان الحقن لكن مع تحسن أبطء ونسبة نكس أعلى.**
- **كلما كان عمر الاندفاع أقل كلما كانت نسبة الشفاء أعلى عند استخدام اللينكومايسين، أما بالنسبة للتريامسينولون فكانت الاستجابة تحدث حتى بالاندفاعات المزمنة.**
- **أشيع التأثيرات الجانبية للتريامسينولون هي حس الحرقة والألم أثناء الحقن، ولم تحدث أي حالة ضمور أوتوسع شعريات. بينما كان أشيع التأثيرات الجانبية للينكومايسين هو حس الحرقة أثناء الحقن ومن ثم الحكة والحمامى بعد الحقن**

التوصيات والمقترحات

1. البدء السريع بعلاج أشكال العد الشديدة مثل العد الكيسي العقيدي وخاصة مع وجود إمكانية لتطوير ندبات بالرتينوئيدات الجهازية والصادات الفموية.
2. نقترح عدم اجراء الشق والتفريغ الجراحي للاندفاعات الكيسية العقيدية المعندة على العلاج، لما يحمله هذا الإجراء من خطورة لتشكل ندبات .
3. اللجوء لتقنية الحقن داخل الآفة لهذه الاندفاعات المعندة بالمشاركة مع العلاجات التقليدية هو الخيارالأمثل..
4. حقن التريامسينولون أسيتونيد داخل الآفة هو الخط الأول خاصة في حال الرغبة الملحة في إحداث تراجع سريع للاندفاعات، يعطى بتراكيز منخفضة دون تجاوز التركيز 5 ملغ/مل للتقليل من خطورة الضمور مكان الحقن.
5. استجابة الاندفاعات على حقن اللينكومايسين هدروكلوريد داخل الآفة كان بالآفات الباكرة، حيث نجد تقارب النتائج العلاجية له مع التريامسينولون لكن نسبة النكس العالية تجعل التريامسينولون هو الخيار المفضل. أما في الآفات القديمة فإن الاستجابة العلاجية للينكومايسين محدودة ممايجعل التريامسينولون أيضاً هو الخيار المفضل .
6. ننصح بإجراء دراسات أوسع تشمل أعداداً أكبر من المرضى وتشمل فترة متابعة أطول..
7. نقترح إجراء دراسة لتحديد التركيز الأقل الفعال الذي يجنبنا كافة التأثيرات الجانبية.
8. نقترح إجراء دراسة إمكانية تكرار الحقن في الحالات الغير مستجيبة لحقنة واحدة بفاصل زمني يعتمد على الدواء المدروس.
9. نقترح إجراء دراسة على استخدام العلاج التشاركي للدوائين مع مقارنته باستخدام كل دواء على حدى، حيث قد يكون للمشاركة دوراً في تسريع الشفاء وتقليل النكس..

المراجع

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

[2] Grice EA, Segre JA. "Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study." *J Invest Dermatol.* (2011) 131.2: 363-370.

[3] Yentzer BA, Hick J, Reese EL, et al. "Acne vulgaris in the United States: a descriptive epidemiology." *Cutis* (2010) 86.2: 94-99.

[4] Bhate K, Williams HC. "Epidemiology of acne vulgaris." *Br J Dermatol*(2013) 168.3: 474-485.

[5] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. "Acne vulgaris in early adolescent boys: correlations with pubertal maturation and age." *Arch Dermatol* (1991) 127.2: 210-216

[6] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. "Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone." *Arch Dermatol* (1994) 130.3: 308-314.

[7] Harde V, Müller M, Sippell WG, et al. "Acne infantum as presenting symptom of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency." *J Dtsch Dermatol Ges*(2006) 4.8: 654-657.

[8] Duquia RP, de Almeida HL, Breunig JA, et al. "Most common patterns of acne in male adolescents: a population-based study." *Int J Dermatol* (2013) 52.5: 550-553.

[9] Cunliffe WJ, Gould DJ. "Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults." *Br Med J* (1979) 1.6171: 1109-1110.

[10] Chew EW, Bingham A, Burrows D. "Incidence of acne vulgaris in patients with infantile acne." *Clin Exp Dermatol*(1990) 15.5: 376-377.

[11] Zouboulis C, Eady A, Philpott M, et al. "What is the pathogenesis of acne?." *Exp*

Dermatol(2005) 14.2: 143-143

[12] Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, et al. "Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies." *Br J Dermatol*(2000) 142.6: 1084-1091.

[13] Knaggs HE, Holland DB, Morris C, et al. "Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67." *J Invest Dermatol.* (1994) 102.1: 89-92.

[14] Burkhart CN, Gottwald L. "Assessment of etiologic agents in acne pathogenesis." *SKINmed* (2003) 2.4: 222-229.

[15] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, et al. "Essential fatty acids and acne." *J Am Acad Dermatol* (1986) 14.2: 221-225.

[16] Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A ."Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment." *Clin Dermatol* (2004) 22.5: 367-374.

[17] Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JW. "Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases." *Nat Rev Drug Discov* (2012) 11.8: 633-652.

[18] Bochukova EG, Roscioli T, Hedges DJ, et al. "Rare mutations of FGFR2 causing apert syndrome: identification of the first partial gene deletion, and an Alu element insertion from a new subfamily." Hum Mutat. (2009) 30.2: 204-211.

[19] Atherton DJ, Rebello T, Wells RS. "Apert's Syndrome with severe acne vulgaris." (1976): 517-518.

[20] Thiboutot DM, Knaggs H, Gilliland K, et al. "Activity of type 1 5a-reductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis." *Br J Dermatol* (1997)136.2: 166-171.

[21] Ramos-e-Silva M, da Silva Carneiro SC. "Cosmetics for the elderly." *Dermatol Clin.* (2001)19.4: 413-423.

[22] Marples, Richard R. "The microflora of the face and acne lesions." *J Invest Dermatol.* (1974)62.3: 326-331.

[23] Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. "Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne." *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014)28.3: 271-278.

[24] Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, et al. "Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes." *Br J Dermatol* (2005).153.6: 1105-1113.

[25] Harris H, Downing DT, Stewart M, et al. "Sustainable rates of sebum secretion in acne patients and matched normal control subjects." *J Am Acad Dermatol.* (1983) 8.2: 200-203.

[26] Pappas A, Johnsen S, Liu JC, et al. "Sebum analysis of individuals with and without acne." *Dermatoendocrinol.* (2009) 1.3: 157-161.

[27] Makrantonaki E, Ganceviciene R, Zouboulis CC. "An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne." *Dermatoendocrinol.* (2011) 3.1: 41-49.

[28] Ottaviani M, Camera E, Picardo M. "Lipid mediators in acne." *Mediators Inflamm.* 2010 (2010).

[29] Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, et al. "Antimicrobial property of lauric acid against Propionibacterium acnes: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris." *J Invest Dermatol.* (2009) 129.10: 2480-2488.

[30] Tanghetti, Emil A. "The role of inflammation in the pathology of acne." *J Clin Aesthet Dermatol* (2013).6.9.

[31] Norris JF, Cunliffe WJ."A histological and immunocytochemical study of early acne lesions." *Br J Dermatol.* (1988) 118.5: 651-659.

[32] Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, et al. "Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes." Br J Dermatol. (2005) 153.6: 1105-1113.

[33] Ottaviani M, Alestas T, Flori E, et al. "Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris." *J Invest Dermatol*(2006). 126.11: 2430-2437.

[34] Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, et al. "Inflammatory events are involved in acne lesion initiation." *J Invest Dermatol.* (2003) 121.1: 20-27.

[35] Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. "Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients." *J Invest Dermatol.* (2015) 135.1: 110-118.

[36] Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. "The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women." *J Invest Dermatol* (2002) 119.6: 1317-1322.

[37] Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, et al. "Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris." *Int J Clin Exp Med*(2013). 6.10: 967.

[38] Yang JK, Wu WJ, Qi J, et al. "TNF-308 G/A polymorphism and risk of acne vulgaris: a meta-analysis." *PloS one* (2014) 9.2: e87806.

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

[40] Kasparis C, Loffeld A. "Childhood acne in a boy with XYY syndrome." *BMJ case rep* 2014 (2014): bcr2013201587.

[41] Shaw JC. "Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management." *Am J Clin Dermatol.* (2003) 6.8: 53-60.

[42] Thiboutot D, Gilliland K, Light J, et al. "Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne." *Arch dermatol* (1999) 135.9: 1041-1045.

[43] Arora MK, Yadav A, Saini V. "Role of hormones in acne vulgaris." *Clin Biochem*(2011) 44.13: 1035-1040.

[44] Förström L. "The influence of sex hormones on acne." *Acta Derm Venereol Suppl* (1979): 27-31.

[45] Chen MJ, Chen CD, Yang JH, et al. "High serum dehydroepiandrosterone sulfate is associated with phenotypic acne and a reduced risk of abdominal obesity in women with polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod.* (2011) 26.1: 227-234.

[46] Schmidt JB, Spona J. "Estrogen and androgen receptors in patients with acne vulgaris." *Arch Dermatol Res* (1980) 268: 207-15.

[47] Sbano E, Altamura V, Galasso F,et al. "Sexual hormones and acne in adolescent women." *G Ital Dermatol Venereol.* (1990) 125.9: 363-367.

[48] Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, et al. "Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris." *Br J Dermatol* (2009) 160.2: 345-352.

[49] Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, et al. "The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris." *Dermatoendocrinol.* (2009) 1.3: 170-176.

[50] Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al. "Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes." *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2002) 99.10: 7148-7153.

[51] Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, et al. "Influence of substance-P on cultured sebocytes."

Arch Dermatol Res (2008) 300.6: 311.

[52] Waluch AR, Cybulski M, Kaczmarek M, et al. "Stressful Events and Serum Concentration of Substance P in Acne Patients." *Ann Dermatol.* (2016) 28.4: 464-469.

[53] Burris J, Rietkerk W, Woolf K. "Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults." *J Acad Nutr Diet*(2014).114.3: 384-3

[54] Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. "High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study." *BMC dermatol*(2012) 12.1: 13.

[55] Stolla S, Shalita AR, Webster GF, et al. "The effect of the menstrual cycle on acne." J Am Acad Dermatol (2001) 45.6: 957-960.

[56] Lucky M, Anne W. "Quantitative documentation of a premenstrual flare of facial acne in adult women." *Arch dermatol* (2004) 140.4: 423-424.

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

[58] Layton AM. "Disorders of the Sebaceous Glands," In Burns T, Breathnach S, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 8th ed. Blackwell, 2010, vol. 2; 42.1-42.86.

[59] Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. "Seasonal variation in acne vulgaris—myth or reality." *J dermatol* (2002) 29.8: 484-488.

[60] 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) 22.1: 62-70.

[61] Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. "Disorders of the sebaceous glands." In Goldsmith LA, Katz S, Gilchest BA**,** eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. McGraw-Hill, 2012, vol. 1; 897-917.

[62] 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)139.7: 897-900.

[63] Yarpuz AY, Saadet ED, Şanli HE, et al. "Social Anxiety Level in Acne Vulgaris Patients and its Relationship to Clinincal Variables." *Turk Psikiyatri Derg* (2008) 19.1

[64] Wu SF, Kinder BN, Trunnell TN, et al. "Role of anxiety and anger in acne patients: a

relationship with the severity of the disorder." *J Am Acad Dermatol.* (1988) 18.2: 325-333.

[65] Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, et al. "Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking." *Br J dermatol.* (2001) 145.1: 100-104.

[66] Layton AM, Eady EA, Zouboulis C. Acne vulgaris. In Griffiths CE, Barker JM, Bleiker T. eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th ed. Blackwell, 2016, vol. 1; 90.1-90.65.

[67] Khunger N, Kumar C. "A clinico-epidemiological study of adult acne: is it different from adolescent acne?." *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2012) 78.3: 335.

[68] Fabbrocini G, Annunziata MC, D'arco V, et al. "Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment," *Dermatol Res Pract,* 2010.

[69] Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. "Acne scarring: a classification system and review of treatment options." *J Am Acad Dermatol*(2001) 45.1: 109-117.

[70] Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. "Acne vulgaris–psychosomatic aspects." *J Dtsch Dermatol Ges*(2006) 4.12: 1027-1036.

[71] Mallon E, Newton JN, Klassen A, et al. "The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires." *Br J Dermatol* (1999)140: 672-676.

[72] Cunliffe WJ. "Acne and unemployment." *Br J Dermatol* (1986) 115.3: 386-386.

[73] Pérez-Villa F, Campistol JM, Errando JF, et al. "Renal amyloidosis secondary to acne conglobata." *Int j dermatol* (1989) 28.2: 132-133.

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

[75] Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. "A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne." *Br j dermatol* (2001) 145.3: 463-466.

[76] Patterson WM, Stibich AS, Dobke M, et al. "Mutilating facial acne conglobata." *Cutis*(2000) 66.2: 139-140.

[77] Chicarilli ZN. "Follicular occlusion triad: hidradenitis suppurativa, acne conglobata, and dissecting cellulitis of the scalp." *Ann Plast Surg.* (1987) 18.3: 230-237.

[78] Ehrenfeld M, Samra Y, Kaplinsky N. " Acne conglobata and arthritis: report of a case and review of the literature." *Clin Rheumatol* (1986) 5.3: 407-409.

[79] Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, et al. "A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome." *Mayo Clin Proc.* Vol. 72. No. 7. Elsevier, 1997.

[80] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. "The SAPHO syndrome." *Semin Arthritis Rheum* (1994) 8.2: 333-362.

[81] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, et al. "Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)–a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome." *Journal of the American Academy of Dermatology* (2012) 66.3: 409-415.

[82] Bruzzese, Vincenzo. "Pyoderma Gangrenosum, Acne Conglobata, Suppurative Hidradenitis, and Axial Spondyloarthritis: Efficacy of Anti–Tumor Necrosis Factor α Therapy." *J Am Acad Dermatol.* (2012) 18.8: 413-415.

[83] Thomson KF, Cunliffe WJ. "Acne fulminans 'sine fulminans'." Clin Exp Dermatol (2000) 25.4: 299-301.

[84] Allison MA, Dunn CL, Person DA. "Acne fulminans treated with isotretinoin and "pulse" corticosteroids." Pediatr Dermatol. (1997) 14.1: 39-42.

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

[86] Gupta MA, Guptat AK. "The use of antidepressant drugs in dermatology." J Eur Acad Dermatol Venereol (2001) 15.6: 51

[87] Humbert P, Delaporte E, Drobacheff C, et al. "Solid facial edema associated with acne. Therapeutic efficacy of isotretinoin." *Ann Dermatol Venereol* (1989)Vol. 117. No. 8..

[88] Basler R. S. "Acne mechanica in athletes." *Cutis* (1992) 50.2: 125.

[89] A Adams BB, Chetty VB, Mutasim DF. "Periorbital comedones and their relationship to pitch tar: a cross-sectional analysis and a review of the literature." *J Am Acad Dermatol.* (2000) 42.4: 624-627.

[90] Passarini B, Infusino SD, Kasapi E. "Chloracne: still cause for concern." *Dermatology* (2010) 221.1: 63-70.

[91] Korting H, Borelli C, Schöllmann C. " Acne vulgaris. Role of cosmetics." *Hautarzt* (2010) 24.3: 126-31.

[92] Fung MA, Berger TG. "A prospective study of acute-onset steroid acne associated with administration of intravenous corticosteroids." *Dermatology* (2000) 200.1: 43-44

[93] Sherertz E F. "Acneiform eruption due to" megadose" vitamins B6 and B12." *Cutis* (1991) 48.2: 119.

[94] Molinari E, De Quatrebarbes J, André T, et al. "Cetuximab-induced acne." *Dermatology* (2005) 211.4: 330-333

[95] Sun G, Wasko CA, Hsu S. "Acneiform eruption following anti-TNF-alpha treatment: a report of three cases." *J Drugs dermatol* (2008) 7.1: 69-7

[96] Blankenship G, Marshall L. "Gram-negative folliculitis: follow-up observations in 20 patients." Arch dermatol (1984) 120.10: 1301-1303.

[97] Cascio A, Cannavò SP, Guarneri C, et al. "Klebsiella oxitoca folliculitis mimicking tinea barbae in a diabetic man." *Int J dermatol* (2005) 44.7: 588-589.

[98] Böni R, Nehrhoff B. "Treatment of gram-negative folliculitis in patients with acne." *Am J clin dermatol* (2003) 4.4: 273-276.

[99] Novy Jr, Frederick G. "Tropical acne." *California medicine* (1946) 65.6: 274.

[100] Sjølin K E. "Acne aestivalis. A histopathological study." *Acta Derm Venereol Suppl* (1978) 59.85: 171-176.

[101] Hoff NP, Reifenberger J, Bölke E, et al. "Radiation-induced Favre-Racouchot disease." *Hautarzt.* (2012) 63.10: 766-767.

[102] Klemke CD, Nestoris S, Wölfer LU, et al. "Radiation-induced acne." *Hautarzt* (2000) 51.3: 187-191.

[103] Maluki A H. "The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris." *J Cosmet Dermatol* (2010) 9.2: 142-148.

[104] Chuan SS, Chang RJ. "Polycystic ovary syndrome and acne." *Skin Therapy Lett* (2010) 15.10: 1-4.

[105] Marynick SP, Chakmakjian ZH, McCaffree DL, et al. "Androgen excess in cystic acne." *N Engl J Med.* (1983) 308.17: 981-986.

[106] Levell MJ, Cawood ML, Burke B, et al. "Acne is not associated with abnormal plasma androgens." *Bri J Dermatol* (1989)120.5: 649-654.

[107] Birnkrant MJ, Papadopoulos AJ, Schwartz RA, et al. "Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, and lgA gammopathy." *Int J dermatol* (2003) 42.3: 213-216.

[108] Ioffreda M D. "Inflammatory diseases of hair follicles, sweat glands, and cartilage." *Elder D, Elenitsas R, Johnson BL. Murphy GF, editors. Lever's histopathology of the skin* (2005) 9: 483-5.

[109] Babayeva L, Akarsu S, Fetil E, et al. "Comparison of tretinoin 0.05% cream and 3% alcohol-based salicylic acid preparation in the treatment of acne vulgaris." *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25.3: 328-333.

[110] Del Rosso, James Q. "The use of sodium sulfacetamide 10%-sulfur 5% emollient foam in the treatment of acne vulgaris." *J Clin Aesthet Dermatol* (2009) 2.8: 26.

[111] Zander E, Weisman S "Treatment of acne vulgaris with salicylic acid pads." *Clin ther* (1991) 14.2: 247-253.

[112] Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. "Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies." *J Dtsch Dermatol Ges.* (2004) 2.10: 841-847.

[113] Fluhr JW, Degitz K . "Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy." *J Dtsch Dermatol Ges.* (2010) 8: S24-30.

[114] Dreno B. "Topical antibacterial therapy for acne vulgaris." *Drugs* (2004) 64.21: 2389-2397.

[115] Dutil M. "Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management." *Skin Therapy Lett* (2010) 15.10: 5-7.

[116] 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) 81.2: 171-178.

[117] Piette WW, Taylor S, Pariser D, et al. "Hematologic safety of dapsone gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris." *Arch dermatol* (2008) 144.12: 1564-1570.

[118] Dubina MI, Fleischer AB. "Interaction of topical sulfacetamide and topical dapsone with benzoyl peroxide." *Arch dermatol* (2009) 145.9: 1027-1029.

[119] Thielitz A, Gollnick H. "Topical retinoids in acne vulgaris." *Am J Clin Dermatol.* (2008) 9.6: 369-381.

[120] Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW,et al. "Topical retinoids in acne–an evidence-based overview." *J Dtsch Dermatol Ges* (2008) 6.12: 1023-1031.

[121] Guerrerosantos J. "Tetracycline and minocycline treatment." *Plast Reconstr Surg*(1983) 72.1: 130.

[122] Baer RL, Leshaw SM, Shalita AR. "High-dose tetracycline therapy in severe acne." *Arch dermatol* (1976) 112.4: 479-481.

[123] Leyden G, James J. "Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride: effect of food, milk, and iron." *J Am Acad Dermatol.* (1985) 12.2: 308-312.

[124] Leyden JJ1, Bruce S, Lee CS, et al. "A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium." *J Drugs dermatol: JDD* (2013) 12.6: 658-663.

[125] Maffeis L1, Veraldi S.. "Minocycline in the treatment of acne: latest findings." *G Ital Dermatol Venereol* (2010) 145.3: 425-429.

[126] Gammon WR, Meyer C, Lantis S, et al. "Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study." J Am Acad Dermatol. (1986) 14.2: 183-186.

[127] Romøren M, Lindbæk M, Nordeng H. "Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin–a population-based register study from Norway." *Br J Clin Pharmacol* (2012) 74.6: 1053-1062.

[128] Eady EA1, Gloor M, Leyden JJ. "Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem." *Dermatology* (2003) 206.1: 54-56.

[129] Amsden G. W. "Advanced-generation macrolides: tissue-directed antibiotics." *Int J Antimicrob Agents.* (2001) 18: 11-15.

[130] Matsunaga T. "Pharmacological and pharmacokinetic properties of azithromycin (Zithromac), a novel 15-membered ring macrolide antibacterial agent." *Nihon Yakurigaku Zasshi.* (2001) 117.5: 343-349.

[131] Antonio JR1, Pegas JR, Cestari TF, et al. "Azithromycin pulses in the treatment of inflammatory and pustular acne: efficacy, tolerability and safety." *J Dermatolog Treat.* (2008) 19.4: 210-215.

[132] Treadway G, Pontani D, Reisman A. "The safety of azithromycin in the treatment of adults with community-acquired respiratory tract infections." *Int J Antimicrob Agents.* (2002) 19.3: 189-194.

[133] Čanović, Predrag S. "Pseudomembranous colitis during antibiotic therapy." *Med*

pregl (2003) 56.7-8: 381-383.

[134] Bhambri S, Del Rosso JQ, Desai A. "Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris." *Cutis* (2007) 79.6: 430-434.

[135] Katsambas AD, Dessinioti C. "Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies." *Clin Dermatol* (2010) 28.1: 17-23.

[133] Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. "Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne." *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2005) 19.2: 163-166..

[136] Fenner JA, Wiss K, Levin NA. "Oral cephalexin for acne vulgaris: clinical experience with 93 patients." *Pediatr Dermatol* (2008) 25.2: 179-183.

[137] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. "Combined oral contraceptive pills for treatment of acne." *Cochrane Database Syst Rev* (2012) 7.11.

[138] Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. "Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications." *Hautarzt.* (2013) 64.10: 762-767.

[139] Adalatkhah H, Pourfarzi F, Sadeghi-Bazargani H. "Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial." Clin Cosmet Investig Dermatol. (2011) 4: 117.

[140] Lübbert C, Wiese M, Haupt R, et al. "Toxic hepatitis and liver failure under therapy with flutamide." *Internist (Berl).* (2004) 45.3: 333-340.

[141] Faloia E, Filipponi S, Mancini V, et al. "Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism." *J Endocrinol Invest.* (1993) 16.9: 675-677.

[142] Chapellier B, Mark M, Messaddeq N, et al. "Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermis basal keratinocytes are differently controlled." *EMBO J*(2002) 21.13: 3402-3413.

[143] Gimeno A, Zaragozá R, Vivó-Sesé I, et al. "Retinol, at concentrations greater than the physiological limit, induces oxidative stress and apoptosis in human dermal fibroblasts." *Exp Dermatol* (2004) 13.1: 45-54.

[144] Montrone M, Martorelli D, Rosato A, et al. "Retinoids as critical modulators of immune functions: new therapeutic perspectives for old compounds." *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* (2009) 9.2: 113-131.

[145] Hughes BR, Cunliffe WJ. "A prospective study of the effect of isotretinoin on the follicular reservoir and sustainable sebum excretion rate in patients with acne." *Arch*

Dermatol (1994) 130.3: 315-318..

[146] Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, et al. "High-dose isotretinoin treatment and the rate of retrial, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris." *JAMA Dermatol.* (2013) 149.12: 1392-1398.

[147] Altman RS, Altman LJ, Altman JS. "A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris." *Dermatology* (2002) 204.3: 232-235.

[148] Crijns HJ, Straus SM, Gispen-de Wied C, et al. "Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review." *Br J Dermatol.* (2011) 164.2: 238-244.

[149] Malvasi A, Tinelli A, Buia A, et al. "Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2009) 13.5: 393-396.

[150] Shalita, Alan R. "Mucocutaneous and systemic toxicity of retinoids: monitoring and management." *Dermatology*. (1987) 175: 151-157.

[151] Hotchkiss CE, Latendresse J, Ferguson SA. "Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats." *Comp Med* (2006) 56.6: 502-511.

[152] Heudes AM, Laroche L."Muscular damage during isotretinoin treatment." *Ann Dermatol Venereol.* 1998. Vol. 125. No. 2.

[153] Roytman M, Frumkin A, Bohn TG."Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin." *Cutis* (1988) 42.5: 399.

[154] Nevoralová Z, Dvořáková D. "Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study." *Int J Dermatol* (2013) 52.2: 163-168.

[155] Smit JW, Stokkel MP, Pereira AM, et al. "Bexarotene-induced hypothyroidism: bexarotene stimulates the peripheral metabolism of thyroid hormones." *J Clin Endocrinol Metab* (2007) 92.7: 2496-2499.

[156] Alcalay J, Landau M, Zucker A. "Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: is there really a need to perform routine laboratory tests?." *J Dermatolog Treat* (2001) 12.1: 9-12.

[157] Altman M, Rachel S. "A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris." *Dermatology* (2002) 204.3: 232-235.

[158] 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) 4.3: e004441.

[159] Na JI, Suh DH. "Red Light Phototherapy Alone Is Effective for Acne Vulgaris: Randomized, Single-Blinded Clinical Trial." *Dermatol Surg* (2007) 33.10: 1228-1233.

[160] Suh DH, Kwon TE, Youn JI "Changes of comedonal cytokines and sebum secretion after UV irradiation in acne patients." *Eur J Dermatol* (2002) 12.2: 139-144.

[161] Van Weelden H. "The carcinogenic risks of modern tanning equipment: is UV-A safer than UV-B?." *Arch Dermatol* (1988) 280.5: 300-307.

[162] Arakane K, Ryu A, Hayashi C, et al. "Singlet Oxygen (1Δg) Generation from Coproporphyrin in Propionibacterium acnes on Irradiation." *Biochem Biophys Res Commun* (1996) 223.3: 578-582.

[163] Melø T B. "Uptake of protoporphyrin and violet light photodestruction of Propionibacterium acnes." *Z Naturforsch C* (1987) 42.1-2: 123-128.

[164] Shalita A: International multicenter clear light acne phototherapy study. In: EADV Annual Conference,Munich, 2002

[165] Na JI, Suh DH. "Red Light Phototherapy Alone Is Effective for Acne Vulgaris: Randomized, Single-Blinded Clinical Trial." *Dermatol Surg* (2007) 33.10: 1228-1233.

[166] Hongcharu W1, Taylor CR, Chang Y, et al. "Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris." *J Invest Dermatol* (2000) 115.2: 183-192.

[167] Haedersdal 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 Dermatol Venereol* (2008) 22.3: 267-278.

[168] Seaton ED, Charakida A, Mouser PE, et al. "Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial." *Lancet* (2003) 362.9393: 1347-1352.

[169] Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, et al. "Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: A pilot study." *Dermatol Surg* (2004) 30.2: 147-151.

[170] Bowes L E. "Effect of 532 nm KTP laser exposure on acne and sebaceous glands." *Lasers Med Sci*. (2003) 18: S6-7.

[171] Karvonen SL, Vaalasti A, Kautiainen H, et al. "Systemic corticosteroid and isotretinoin treatment in cystic acne." *Acta Derm Venereol.* (1993) 73.6: 452-455.

[172] Harlan, Steven L. "Steroid acne and rebound phenomenon." *Journal of drugs in dermatology: JDD* (2008) 7.6: 547-550.

[173] Ishii, Tomohiro, et al. "Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision)." *Clinical Pediatric Endocrinology* (2015) 24.3: 77-105.

[174] Pochi PE, Strauss JS. "Sebaceous gland inhibition from combined glucocorticoid-estrogen treatment." *Arch Dermatol* (1976) 112.8: 1108-1109.

[175] Firooz A, Tehranchi-Nia Z, Ahmed AR. "Benefits and risks of intralesional corticosteroid injection in the treatment of dermatological diseases." Clin Exp Dermatol (1995) 20.5: 363-370.

[176] Richards RN. "Update on intralesional steroid: focus on dermatoses." J Cutan Med Surg (2010) 14.1: 19-23.

[177] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/triamcinolone_acetonide#section(30-5-2017)

[178] Sexton, George B. "Local Injection of Triamcinolone Acetonide in the Management of Certain Skin Conditions." Can Med Assoc J (1960) 83.26: 1379.

[179] Coutinho AE, Chapman KE. "The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights." Mol Cell Endocrinol (2011) 335.1: 2-13.

[180] Fauci A S. "Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. II. Differential effects of in vivo hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on in vitro expression of lymphocyte function." Clin Exp Immunol (1976) 24.1: 54.

[181] Morris WJ. "Undesirable side effects following intralesional corticosteroid therapy." Calif Med (1972) 116.1: 55.

[182] Dhawan AK, Bisherwal K, Grover C, et al. "Linear leucoderma following intralesional steroid: A report of three cases." J Cutan Aesthet Surg (2015) 8.2: 117.

[183] Coondoo A, Phiske M, Verma S, et al. "Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit." Indian Dermatol Online J (2014) 5.4: 416.

[184] Kreeshan FC, Hampton P. "Delayed hypersensitivity reaction to intralesional triamcinolone acetonide following treatment for alopecia areata. Intradermal testing." J Dermatol Case Rep (2015) 9.4: 107.

[185] Robins D N. "Intramuscular triamcinolone: a safe, effective and underutilized

dermatologic therapy." J Drugs Dermatol (2009) 8.6: 580-585.

[186] Dhar S, Seth J, Parikh D. "Systemic side-effects of topical corticosteroids." Indian J Dermatol (2014) 59.5: 460..

[187] Potter R A. "Intralesional triamcinolone and adrenal suppression in acne vulgaris." J Invest Dermatol (1971) 57.6: 364-370.

[188] Moghadam-Kia S, Werth VP. "Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects." *Int J Dermatol* (2010) 49.3: 239-248.

[189] Robinson JK, Siegel DM, Fratila E, et al. Surgery of the Skin – Procedural Dermatology, 2nd Edition. Elsevier Inc 2010.

[190] Birkenmeyer RD, Kagan F. "Lincomycin. XI. Synthesis and structure of clindamycin, a potent antibacterial agent." *J Med Chem* (1970) 13.4: 616-619.

[191] Hall JH, Tindall JP, Callaway JL, et al. "The use of lincomycin in dermatology." South Med J (1968) 61.12: 1287-1294.

[192] Kanee B. "Lincomycin in dermatologic practice." Can Med Assoc J (1965) 93.5: 220.

[193] Barranco VP, Minor DB, Doran CK. "Topically applied lincomycin for acne." Arch Dermatol (1976) 112.10: 1469-1469.

[194] Lee MH, Kim HJ, Ha DJ, et al. "Therapeutic effect of topical application of linoleic acid and lincomycin in combination with betamethasone valerate in melasma patients." J Korean Med Sci (2002) 17.4: 518.

[195] Unkles SE, Gemmell CG. "Effect of clindamycin, erythromycin, lincomycin, and tetracycline on growth and extracellular lipase production by propionibacteria in vitro." Antimicrob Agents Chemother (1982) 21.1: 39-43.

[196] Fraschini F, Scaglione F, Ferrara F, et al. "Effects of lincomycin on the immune system." Chemotherapy (1987) 33.1: 61-67.

[197] Tufano MA, l'Ero GC, Ianniello R, et al. "Antimicrobial Agents Induce Monocytes to Release IL-1α, IL-6, and Tnf and Induce Lymphocytes to Release IL-4 and TNFτ." Immunopharmacol Immunotoxicol. (1992) 14.4: 769-782.

[198] Smart RF, Ramsden DA, Gear MW, et al. "Severe pseudomembranous colitis after lincomycin and clindamycin." Br J Surg (1976) 63.1: 25-29.

[199] Raab W. "Acute side effects of erythromycin, lincomycin and clindamycin." Int J Clin

Pharmacol Biopharm (1977) 15.2: 90-97.

[200] Brown EB, Cunningham CE "Granulocytopenia occurring during the administration of lincomycin." JAMA (1965) 194: 668-70.

[201] Berry DD, Brouhard BH, Box QT."Adverse reactions to parenteral lincomycin." Pediatrics (1981) 68: 615-6

[202] Daubeck JL, Daughety MJ, Petty C. "Lincomycin-induced cardiac arrest: a case report and laboratory investigation." Anesth Analg (1974) 53: 563-7

[203] American Society of Health-System Pharmacists 2012; Drug Information 2012. Bethesda, MD. 2012, p. 476

[204] https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lincomycin_hydrochloride.(30-5-2017)

[205] Menon PA, Thach BT, Smith CH, et al. "Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit." Am J Perinatol (1984) 1.04: 288-292.

[206] Ostergaard D, Engbaek J, Viby-Mogensen J. "Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs." Med Toxicol Adverse Drug Exp (1989) 4.5: 351-368.

[207] Bao, W and S. Xu. "Mechanism of abnormal scars with treatment of steroid." Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery] (2000) 38.5: 378-381.

[208] Mahajan BB, Garg G. "Therapeutic efficacy of intralesional triamcinolone acetonide versus intralesional triamcinolone acetonide plus lincomycin in the treatment of nodulocystic acne." Indian J Dermatol Venereol Leprol (2003) 69.3: 217.

[209] Levine RM, Rasmussen JE. "Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne." Arch Dermatol (1983) 119.6: 480-481.

[210] Sharma AD, Gupte PD, Sundaram M, et al. "Topical lincomycin gel in acne vulgaris: A multicentric placebo controlled study." *Indian J Dermatol Venereol Leprol* (2003) 69.4: 271.